

УДК 616.314-089.23:616.74

№ держреєстрації:0118U004457

Міністерство охорони здоров'я України
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
36011, м. Полтава, вул. Шевченка 23, тел. (0532)560823

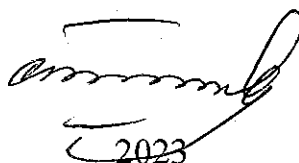
«ЗАТВЕРДЖУЮ»

проректор з наукової роботи
Полтавського державного медичного університету
д.мед.н., професор І.П. Кайдашев

«24» грудня 2023р.

ЗВІТ
ПРО НАУКОВО-ДОСЛІДНУ РОБОТУ
«ЗАКОНОМІРНОСТІ МОРФОГЕНЕЗУ ОРГАНІВ, ТКАНИН ТА
СУДИННО-НЕРВОВИХ УТВОРІВ У НОРМІ, ПРИ ПАТОЛОГІЇ ТА
ПІД ВПЛИВОМ ЕКЗОГЕННИХ ЧИННИКІВ»

Керівник НДР,
д.біол.н., професор

 С.М. Білаш
2023

20.12.2023

Рукопис закінчено 20 грудня 2023

СПИСОК АВТОРІВ

Керівник роботи:

завідувач кафедри анатомії з клінічною
анатомією та оперативною хірургією

С.М. Білаш
(анотація, розділ 3.1,3.2)

Відповідальний виконавець:

професор ЗВО кафедри анатомії з клінічною
анатомією та оперативною хірургією

О.М. Проніна
(розділ 2,3)

Виконавці:

доцент ЗВО кафедри анатомії з клінічною
анатомією та оперативною хірургією

А.В. Пирог-Заказникова
(розділ 3.3,3.5)

професор ЗВО кафедри патологічної
анатомії та судової медицини

І.І. Старченко
(розділ 3.5, 3.9, 3.11)

доцент ЗВО кафедри анатомії з клінічною
анатомією та оперативною хірургією

М.М. Коптев
(розділ 1, 3.4, 3.8)

доцент ЗВО кафедри патологічної
анатомії та судової медицини

Н.В. Ройко
(розділ 3.9, 3.11)

доцент ЗВО кафедри патологічної
анатомії та судової медицини

Б.М. Филенко
(розділ 3.4, 3.6, 3.11)

викладач ЗВО кафедри анатомії з клінічною
анатомією та оперативною хірургією

С.В. Донченко
(розділ 3.4, 3.6)

викладач ЗВО кафедри анатомії з клінічною
анатомією та оперативною хірургією

В.В. Олексієнко
(розділ 1, 3.4)

доцент ЗВО кафедри патологічної
анатомії та судової медицини

В.В. Черняк
(розділ 3.5)

доцент ЗВО кафедри патологічної
анатомії та судової медицини

С.А. Проскурня
(розділ 3.7, 3.11)

викладач ЗВО кафедри анатомії з клінічною
анатомією та оперативною хірургією

Б.С. Кононов
(розділ 2, 3.1)

викладач ЗВО кафедри анатомії з клінічною
анатомією та оперативною хірургією

А.І.Ячмінь
(розділ 2, 3.2)

асистент кафедри патологічної
анатомії та судової медицини

В.І. Макеєнко
(розділ 3.5, 3.11)

аспірант кафедри анатомії з клінічною
анатомією та оперативною хірургією

Я.О. Олійніченко
(зміст, розділ 1)

РЕФЕРАТ

Звіт по НДР

Проведено дослідження морфологічно-функціональних особливостей шлунку, язика та мозочка в нормі, та за умов дії комплексу хімічних речовин, а саме глутамат натрія (харчова добавка E621), понсо 4R (харчова добавка E124), жовтий барвник „сонячний захід” (харчова добавка E110), нітрит натрію (харчова добавка E250), тартразину (харчова добавка E102), еритрозину (харчова добавка E127) та бензоату натрію (харчова добавка E211). Робота була спрямована на вивчення особливості структурної організації мозочка, язика та шлунка щурів в нормі, визначення динаміки структурно – функціональних та морфологічних змін в мозочку, язика та у стінці шлунка за умов дії комплексу хімічних речовин, а саме глутамат натрія (харчова добавка E621), понсо 4R (харчова добавка E124), жовтий барвник „сонячний захід” (харчова добавка E110), нітрит натрію (харчова добавка E250), тартразину (харчова добавка E102), еритрозину (харчова добавка E127) та бензоату натрію (харчова добавка E211).

В результаті морфометричного дослідження мозочка щурів у контрольній групі встановлено, що загальна середня товщина кори мозочка складала $(267,51 \pm 8,46)$ мкм, середня товщина молекулярного шару становила $(123,55 \pm 5,85)$ мкм, а зернистого шару $(132,36 \pm 6,54)$ мкм. В свою чергу загальна середня товщина білої речовини мозочка складала $(48,23 \pm 4,38)$ мкм.

В результаті проведеного дослідження визначено, що морфологія мозочка та шлунку білих щурів подібна до такої у людини, і дає змогу проводити експериментальне моделювання на даному виді лабораторних тварин різних патологічних станів, а потім в свою чергу інтерпретувати отримані результати на організм людини. Прийом в їжу вищезначеного комплексу харчових добавок призводить до морфологічних змін у структурних компонентів мозочка та шлунку і безпосередньо залежить від терміну їх споживання. Тривалі прийоми комплексу хімічних речовин

призводять до деструкції одних структур і реорганізації інших, що в перспективі призведе до виникнення патологічних станів мозочка та шлунку в цілому.

Наукове та практичне значення використання одонтогліфічних критеріїв, як складової одонтологічного статусу при проведенні судово-медичних ідентифікаційних досліджень полягає у можливостях розширення експертної та доказової бази даних індивідуальних ознак. Проведені дослідження одонтогліфічних ознак, аналіз літератури та експертиз, свідчить про певну закономірність. А саме: підвищені ділянки коронки зуба людини (горби, стилі) мають деяку етнічну залежність саме за рахунок фенотипових ознак. В той час, заглиблені ділянки (ямки, фісури, борозенки) мають індивідуальний характер їх візерунку, що приводить до думки про паралельність існування між дерматогліфікою та одонтогліфікою. Дані індивідуального одонтогліфічного статусу можуть бути використані як додатковий критерій при проведенні ідентифікаційних досліджень.

ЗМІСТ	
Вступ	7
1. Огляд літератури	9
2. Матеріали і методи	12
3.1 Аналіз і узагальнення результатів дослідження: «Ремоделювання структурних компонентів мозочка щурів за умов дії комплексу хімічних речовин (анатомо-експериментальне дослідження)»	14
3.2 Аналіз і узагальнення результатів дослідження: «морфологія шлунку щурів за умов дії комплексу хімічних речовин (анатомо-експериментальне дослідження)»	26
3.3 Particularities associated with the expression of glial acidic fibrillary protein on the structural components of cerebellum of the rats influenced by the food additives complex ¹³	36
3.4 Вплив на селезінку гострого іммобілізаційного стресу, спричиненого фіксацією щурів за шийну складку.	47
3.5 Вплив комплексу харчових добавок на процеси ремоделювання структурних компонентів тонкого кишечника, як важлива медико-соціальна проблема сучасного стану забезпечення громадського здоров'я населення України ³⁰	53
3.6 Відтворення експериментальної моделі впливу на печінку гострого стресу шляхом фіксації щурів за шийну складку.	65
3.7 Inflammation-related morphological alterations in the Microvasculature	71
3.8 Сучасні погляди щодо корекції дезадаптивних стресових реакцій призначенням флавонових глікозидів.	78
3.9 Stress-Protected Effect of Torasemide in Acute Immobilization Stress in Rats	83
3.10 Сучасні погляди на функціональну морфологію слизової	

оболонки язика та її зміни за умов соматичних захворювань та впливу окремих екзогенних полютантів	94
3.11 Морфологічні зміни в деяких органах під впливом харчових добавок	101
4. Підсумок	111
5. Перелік посилань	113

ВСТУП

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи Української медичної стоматологічної академії МОЗ України «Закономірності морфогенезу органів, тканин та судинно-нервових утворів у нормі, при патології та під впливом екзогенних чинників», № держреєстрації 0118U004457.

Мета дослідження:

Вивчити особливості структурної організації мозочка та шлунка щурів в нормі, визначити динаміку структурно – функціональних та морфологічних змін в мозочку та у стінці шлунка за умов дії комплексу хімічних речовин, а саме глутамат натрія (харчова добавка E621), понсо 4R (харчова добавка E124), жовтий барвник „сонячний захід” (харчова добавка E110) та нітрит натрію (харчова добавка E250).

Завдання дослідження:

Для реалізації поставленої мети визначені наступні завдання дослідження:

1. Вивчити особливості структурної організації шлунка щурів в нормі.
2. Визначити морфологічні зміни кардіальної, фундальної та пілоричної частини стінки шлунку щурів після дії 70ст капі натрію (харчова добавка E621), нітрит натрію (харчова добавка E250) та Понсо 4R (харчова добавка E124).
3. Визначити основні зміни в структурних компонентах стінки шлунка щурів за умов комбінованого впливу комплексу харчових добавок.
4. Вивчити особливості структурної організації мозочка щурів в нормі.
5. Визначити динаміку структурно – функціональних змін в складових елементах мозочка щурів за умов дії комплексу хімічних речовин, а саме глутамат натрія (харчова добавка E621), Понсо 4R (харчова добавка E124) та жовтий барвник „сонячний захід” (харчова добавка E110).
6. Дати морфологічну оцінку процесів змін у мозочку щурів.

Об'єкт дослідження –морфологічні особливості шлунку та мозочка щурів в нормі та зміни в них після дії комплексу хімічних речовин.

Предмет дослідження –морфофункціональні зміни структурних компонентів шлунку та мозочка в нормі та після дії глютаматнатрія (харчова добавка E621), понсо 4R (харчова добавка E124) та жовтий барвник „сонячний захід” (харчова добавка E110), нітриту натрію (харчова добавка E250).

Методи дослідження:

Анатомічний; гістологічний; імуногістохімічний; лектинохімічний; метод серійних напівтонких зрізів; морфометричний; методи варіаційної статистики; які дозволять встановити морфологічні і гістотопографічні зміни у стінці шлунка в умовах дії комплексу хімічних речовин і забезпечать вірогідність отриманих даних.

Наукова новизна одержаних результатів.

Уперше встановлено структурну організацію та реакцію тканинних компонентів шлунку та мозочка щурів на тлі впливу харчових добавок, а саме глютамат натрія (харчова добавка E621), понсо 4R (харчова добавка E124) та жовтий барвник „сонячний захід” (харчова добавка E110), нітриту натрію (харчова добавка E250).

Також визначено динаміку структурно – функціональних та морфологічних змін складових язика за умов дії комплексу хімічних речовин, а саме глютамат натрія (харчова добавка E621), тартразину (харчова добавка E102), еритрозину (харчова добавка E127) та бензоату натрію (харчова добавка E211).

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Сьогодні, під впливом патогенної екологічної обстановки, агресивного впливу продуктів харчування і різних хімічних агентів на організм в цілому, відбувається стрімке зростання хронічних захворювань органів травлення та нервової системи [1]. Не малу роль відіграють використання природних та хімічних речовин в харчовій промисловості ,які забруднюють і накопичуються у харчових продуктах. Зміна на такий тип життя та вплив інших факторів ризику на населення поступово призводить до змін в системах органів всього організму [2,3]. Харчовими добавками називають групу природних або синтетичних речовин, які спеціально додають до продовольчої сировини, напівфабрикатів або готових продуктів з метою надання їм певних якісних показників [4]. Харчові добавки присутні сьогодні в переважній більшості звичайнісінькою продукції – від йогуртів до ковбасних виробів. В рамках Європейського співтовариства прийнято позначати індексом Е наявність в продуктах харчування будь-яких харчових добавок, ідентифікованих згідно Міжнародній системі класифікації (INS) [4,5].

Шлунок та мозочок, як один із ключових органів, що має свої структурні особливості, виконує ряд важливих функцій. Тому, коли ці органи підлягають вивченню, за умовдії комплексу хімічних речовин, для кращого розуміння даних та перенесення висновків, отриманих у ході експеримента на тваринах на організм людини, завжди потрібне знання особливостей будови експериментальної тварини в порівнянні з тілом людини [6,7].

При огляді літературних джерел, не було знайдено достатньої кількості інформацій про структурні компоненти мозочка та шлунку щурів. Також, майже відсутня література щодо дослідження, саме, впливу комплексу харчових добавок на ці органи[13-17]. Отже, це все потребує подальшого та детальнішого вивчення анатомо-морфологічних особливостей цих структур та вплив хімічних сполук, що дасть змогу порівняти структурні зміни після впливу хімічних речовин та визначити наявність чи відсутність

відповідності між мозочком та шлунком щурів та людини [8,9]. Як зазначено в експериментальних роботах, травна та нервова системи людини і щура представляє схожу функціональну систему, яка має багато спільного щодо структури та функцій органів [9,10,11]. Але деякі автори в різних працях описують вплив різних хімічних речовин по одинці на різні структури та організм в цілому.

Глутамат натрію є підсилювачем смаку в продуктах харчування. У 1908 році японський вчений Кікуна Ікеда вперше витягнув його з морських водоростей *Laminaria japonica* і виявив свої властивості, що підсилюють смак (Ikeda, 1908). Хоча регулюючі органи з безпеки харчових продуктів вважають споживання глутамату натрію безпечним, деякі доклінічні та клінічні дослідження поставили під сумнів його безпеку, особливо після хронічного впливу. Але є невелика кількість пацієнтів, які після використання повідомляють про такі симптоми, як пітливість, біль у животі та грудях, головні болі, нудота, тахікардія та слабкість [19-22]. Разом з тим внесення глутамату натрію в раціон новонароджених мишей та щурів з часом викликає в них ожиріння і цукровий діабет. Тому глутамат натрію не рекомендується додавати до продуктів, призначених для дитячого харчування. З огляду на це, було несподівано виявити, що глутамат надає збудливу дію на нервові клітини, і що він може порушувати клітини до їх загибелі в процесі, який тепер називається «ексітотоксичність».

Понсо 4R (харчова добавка E124) це синтетичний харчовий азобарвник, гетероциклічне ароматичне з'єднання. Він відкриває цілу палітру різних кольорів і їх відтінків. Водорозчинний барвник індивідуально або в сумішах з іншими барвниками застосовується для фарбування кондитерських виробів, напоїв, морозива, пудингів, десертів, фруктових консервів, рибних продуктів та для фарбування всіх фармацевтичних і косметичних засобів, додається до шампунів, піни для ванн і душа, а також рідким милам, є текстильним барвником для вовни і шовку.

Жовтий барвник “сонячний захід” (харчова добавка E110) це синтетичний харчовий барвник, який належить до сімейства азобарвників і широко використовується в харчовій промисловості. У той же час, це може викликати як синдром дефіциту уваги і гіперактивності (СДУГ), це група поведінкових симптомів, які включають неуважність, гіперактивність та імпульсивність, рак і деякі інші наслідки для здоров'я при надмірному споживанні [30,31].

Нітрати і нітрити (NOS) при хронічному надходженні в великих кількостях призводять до утворення метгемоглобіну, в результаті чого може розвинути хронічна аліментарна нітратно-нітритна метгемоглобінемія [26,27]. Нітрати мають істотний вплив на обмін натрію, калію і води в шлунково-кишковому тракті організму людини і тварин, який одним з перших пошкоджується при дії нітратної інтоксикації[28-30]. Головним захворюванням є рак шлунково-кишкового тракту. У присутності нітритів канцерогенні нітрозаміди і нітроза міни можуть синтезуватися практично з будь-яких продуктів як у шлунку, так і в кишечнику. В ході епідеміологічних досліджень було кілька доказів зв'язку (I) дієтичного нітриту та раку шлунка та (II) поєднання нітриту та нітрату з обробленого м'яса та раку прямої кишки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослід проводився на дорослих щурах кількістю 100 та масою $260,1 \pm 0,58$ г.. Використовувалися щури які проживали в звичайних умовах (позначаються К – контроль, та номер тижня), та яким давали комплекс хімічних речовин, а саме, глутамат натрію, понсо 4г, жовтий барвник «сонячний захід» та нітрит натрію (харчова добавка E250) (позначаються тільки номером тижня). Утримувались тварини і всі маніпуляції на них проводили згідно з «Правилами використання лабораторних експериментальних тварин» (2006, додаток 4) і Гельсінською декларацією про гуманне відношення до тварин, Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 3447-IV від 21.02.2006 р.) із дотриманням вимог комісії з біоетики Української медичної стоматологічної академії, узгоджених із положенням «Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986).

Для встановлення основних морфологічних особливостей структурних елементів мозочка, язика та шлунку щурів використовувався гістологічний і морфометричний методи дослідження. Для визначення морфологічних особливостей, біоптати мозочка, язика та шлунку ущільнювали у парафін та в епоксидну смолу за загальноприйнятими методиками. З парафінових блоків виготовлялись зрізи завтовшки 4-5 мкм, які потім забарвлювались гематоксиліном і еозином та за допомогою використання комплексного метода Гримеліуса і Сев'ра-Мунгера. З епоксидних блоків виготовляли зрізи завтовшки 1-2 мкм і забарвлювали метиленовим синім та толуїдиновим синім [9]. Далі гістологічні зрізи вивчалися за допомогою світлового мікроскопу з цифровою мікрофотонасадкою фірми Olympus C 3040-ADU з адаптованими для даних досліджень програмами (Olympus DP – Soft, ліцензія № VJ285302, VT310403, 1AV4U13B26802) та Biorex 3 (серійний номер 5604). Морфометрично встановлювались середні розміри структур мозочка та

шлунку. Морфометричні дослідження здійснювали, використовуючи систему візуального аналізу гістологічних препаратів. Зображення гістологічних препаратів на монітор комп'ютера виводили з мікроскопу та за допомогою відеокамери Vision CCD Camera. Морфометричні дослідження проведені за допомогою програм ВідеоТест-5.0, КААРА ImageBaset Microsoft Excel на персональному комп'ютері.

Статистичний аналіз результатів дослідження проводились на комп'ютері за допомогою пакета прикладних програм для статистичного опрацювання даних медико-біологічних та епідеміологічних досліджень «InStat». Програма дозволяє одержати результати досліджень у вигляді наступних прогнозованих значень:

M – середнє значення;

σ – стандартне відхилення;

m – стандартна похибка середнього значення.

Порівняння t - тест (тест Стю'дента): оцінювали, беручи до уваги доцільність та вірогідність результатів, сусідні показники.

РОЗДІЛ 3

3.1. Аналіз і узагальнення результатів дослідження: «Ремоделювання структурних компонентів мозочка щурів за умов дії комплексу хімічних речовин (анатомо-експериментальне дослідження)»

Центральна нервова система, як основна частина нервової системи людини та усіх хребетних тварин, включаючи і мозочок зокрема, потребує подальшого вивчення, деталізації та за допомогою нових адекватних методів встановлення компенсаторно-пристосувальних, дегенеративних та інших процесів на дію екзогенних та ендогенних чинників. Особливу зацікавленість науковців викликає вивчення структурної реорганізації мозочка під дією різних впливів, що підтверджується великою кількістю наукових публікацій з цієї актуальної проблеми [32-38].

В останній час населення планети неухильно збільшується, тому абсолютно зрозуміло, що продуктів харчування потрібно все більше і зберігатися вони повинні довше. Щоб нагодувати людство, харчова промисловість користується новітніми розробками і абсолютно неіснуючими в живій природі речовинами. Іноді такі речовини абсолютно нейтральні, а іноді можуть завдавати серйозної шкоди, особливо дітям.

Тому слід розуміти, що навіть якщо не можна повністю уникнути продуктів з харчовими добавками, серед яких є і некорисні, і навіть відверто шкідливі, то потрібно хоча б максимально уникати такої харчової небезпеки. Тому стає зрозумілим значна кількість наукових публікацій присвячена впливу на організм людини харчових добавок [39-44]. Але дія цих харчових добавок у комплексі, які, як правило, використовує харчова промисловість на організм людини і тварин невідома, особливо на органи центральної нервової системи і мозочок зокрема.

Таким чином, нами і було поставлено наукове завдання: з'ясувати вплив комплексу харчових добавок на процеси морфофункціональної перебудови мозочка білих щурів у динаміці 16-тижневого введення їх.

Для реалізації поставленого завдання насамперед потрібно встановити морфологію мозочка білих щурів контрольної групи тварин. Нами встановлено, що морфологічна організація мозочка білих щурів контрольної групи, на органному рівні, відповідає принциповій будові мозочка людини, що співпадає з даними інших дослідників [45-48].

Нами визначено, що джерелами кровопостачання мозочка щурів контрольної групи є носова та хвостова черевні мозочкові артерії, які відгалужувались від основної артерії та артерій, котрі відходили від хребтових артерій у вигляді термінальних відділів спинних артерій. У подальшому мозочкові артерії повністю пронизували паренхіму мозочка і, розгалужуючись, утворювали в кірковій та білій речовині місцеве гемомікроциркуляторне русло. Ці дані підтверджуються іншими науковцями [49], але ми встановили ці закономірності, використовуючи інші методи дослідження.

У процесі морфологічного дослідження визначено, що у мозочку щурів виділялась дорсальна і вентральна поверхні, а також передній і задній краї. Безпосередньо мозочок щурів був побудований з черв'яка та двох півкуль. На поверхні півкуль і черв'яка візуалізувались поперечні щілини, які розділяли мозочок на частки, часточки і звивини. Сам мозочок складався з сірої та білої речовини. Сіра речовина розташовувалась поверхнево і формувала кору мозочка та базальні ядра, а біла речовина локалізувалась під корою, що підтверджується у наукових працях [50, 51].

Паралельно з цим визначено і деталізовано, що структурно мозочок білих щурів контрольної групи був представлений корою і білою речовиною. Кора мозочка за структурними ознаками мала три шари: молекулярний, гангліонарний і зернистий, а до складу білої речовини

входили підкоркові ядра, аксони нейроцитів кіркової речовини та елементи нейропіля.

У нашій роботі особливої уваги заслуговує визначення і ретельна деталізація пошарової будови мозочка білих щурів. Так визначено, що молекулярний шар кори мозочка щурів розташовувався периферійно і структурно був представлений перикаріонами кошикових і зірчастих клітин. Кошикові нейроцити мали велику кількість відростків, які прямували у середину гангліонарного шару у горизонтальному напрямку. Зірчасті нейроцити молекулярного шару візуалізувались, як перикаріони з чисельними відростками, і класифікувались на малі і великі, маючи певні особливості ультраструктурної організації.

Гангліонарний шар структурно був представлений великими нейроцитами й елементами нейропіля. Ці нейроцити були класифіковані як клітини Пуркінє, або грушоподібні нейроцити. Цитотопографічно вони розташовувались в один ряд і мали звужену верхівку і розширену базальну частину. Відростки клітин Пуркінє мали чисельні дендрити, які кущоподібно відходили від звуженої їх верхівки, а від базальної частини відходили аксони, які мали анастомози з сусідніми грушоподібними клітинами.

До складу зернистого шару входять нейроцити двох типів: клітини-зерна і клітини Гольджі II типу, а також елементи нейропіля з елементами гемомікоциркуляторного русла та нервовими волокнами.

Проведене імуногістохімічне дослідження визначило, що нейрогліальний спільний простір, виявлений за допомогою імуногістохімічних реакцій з використанням гліального фібрлярного кислого білка, виявляє протоплазматичні астроцити в нормі. Серед нейроцитів і їх відростків сірої речовини мозочка щурів, в різних його шарах була встановлена NeuN-позитивна реакція в перикаріонах і дендритах клітин Пуркінє, в клітинах-зернах, і зірчастих нейроцитах зернистого і

молекулярного шарів, та в кошикових і зірчастих клітинах молекулярного шару.

Таким чином, отримані нами дані щодо структурної організації якісних та кількісних показників, відносно будови мозочка щурів контрольної групи тварин на тканинному, клітинному і субклітинному рівнях, суттєво доповнюють отримані науковцями раніше, і будуть використані у якості контрольних для порівняння результатів, отриманих при проведенні експериментального дослідження.

При проведенні аналізу метричних змін середньої товщини молекулярного, гангліонарного і зернистого шарів кори мозочка щурів, ми звернули увагу на те, що серед наукових першоджерел наявні дані, щодо впливу інших екзогенних чинників на процеси ремоделювання мозочка. Так, у своїх роботах Ткачук С. С. [52] вказує на суттєві морфологічні зміни нервової тканини при експериментальному цукровому діабеті, а О. Ю. Степаненко [53] стверджує про вікову залежність розмірів мозочка в залежності від краніометричних показників. У роботах Д. І. Назарова зі співавторами [54] проведено дослідження морфофункціональних змін у різних відділах головного мозку в умовах гострого та хронічного впливу етанолу.

Паралельно з цим нами виявлені цікаві і оригінальні наукові дані, щодо впливу опікової хвороби на структурну організацію мозочка щурів. Так, З. М. Небесна [55] зі співавторами проводить оригінальне дослідження щодо мікроскопічних змін нейроцитів кори мозочка в динаміці, за умов експериментальної термічної травми, а Л. Р. Матешук-Вацеба [56] зі співавторами наводить цікаві дані щодо структурної організації кори мозочка щура за умов введення опію. Але даних щодо впливу харчових добавок, а особливо у комплексі, нами у доступній літературі не знайдено, і ми вважаємо, що наші дані будуть оригінальними.

Нами визначено, що при тривалому введенні лабораторним тваринам комплексу харчових добавок значуще, при $p < 0,05$, змінюється середня товщина усіх шарів сірої і білої речовини, в залежності від термінів експериментального дослідження.

Морфометрично встановлено, що молекулярний шар після 1 тижня експерименту становив $(117,32 \pm 1,72)$ мкм, після 4 тижня – $(123,92 \pm 1,54)$ мкм, після 8 тижня – $(105,72 \pm 0,75)$ мкм, після 12 тижня – $(124,44 \pm 0,42)$ мкм, після 16 тижня – $(105,21 \pm 0,46)$ мкм. Гангліонарний шар після 1 тижня становив $(9,87 \pm 0,41)$ мкм, після 4 тижня – $(7,24 \pm 0,19)$ мкм, після 8 тижня – $(11,43 \pm 0,38)$ мкм, після 12 тижня – $(8,14 \pm 0,29)$ мкм, після 16 тижня – $(6,55 \pm 0,18)$ мкм. Зернистий шар після 1 тижня становив $(115,06 \pm 0,72)$ мкм, після 4 тижня – $(114,51 \pm 0,83)$ мкм, після 8 тижня – $(141,22 \pm 0,97)$ мкм, після 12 тижня – $(103,81 \pm 0,88)$ мкм, після 16 тижня – $(99,76 \pm 0,64)$ мкм. Біла речовина після 1 тижня становила $(47,73 \pm 0,44)$ мкм, після 4 тижня – $(28,42 \pm 0,72)$ мкм, після 8 тижня – $(29,11 \pm 0,65)$ мкм, після 12 тижня – $(20,61 \pm 0,71)$ мкм, після 16 тижня – $(28,31 \pm 0,53)$ мкм. Дані, щодо змін середніх показників шарів сірої речовини мозочка в динаміці експериментального дослідження наведені на рисунку 1.

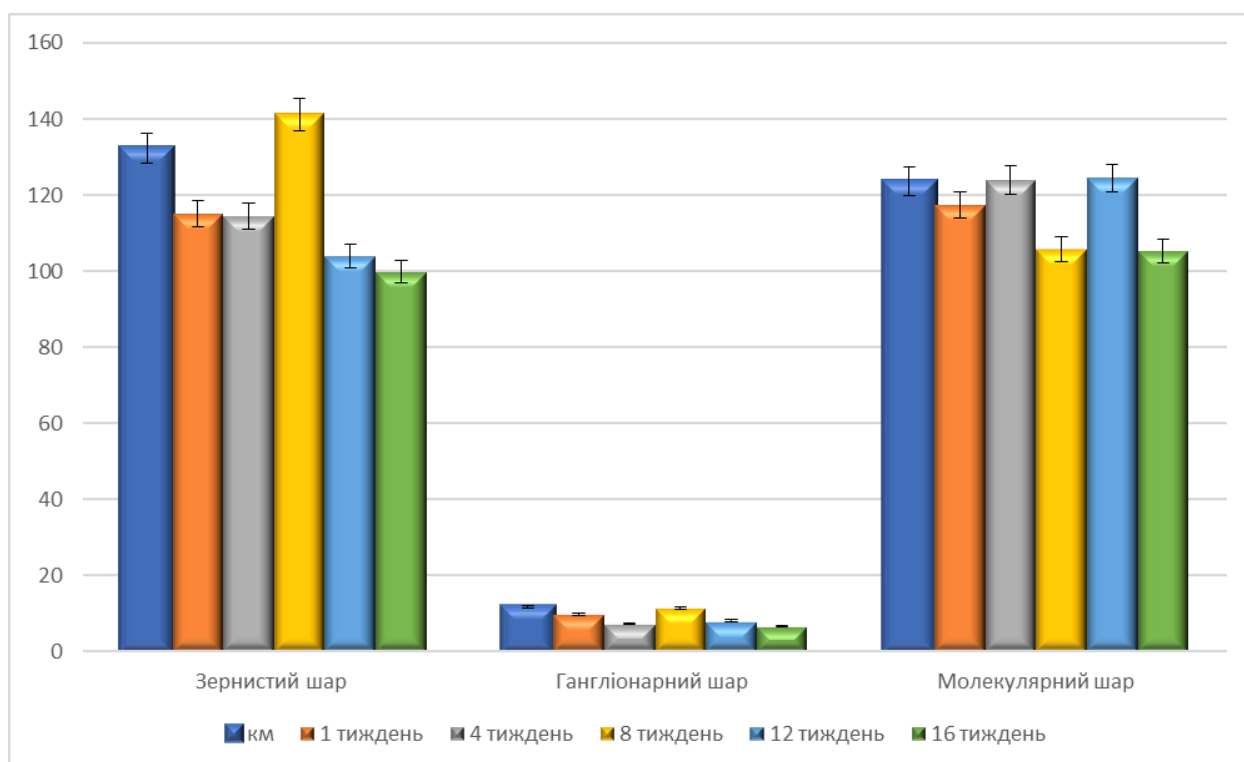


Рисунок 1 – Зміни середніх показників шарів сірої речовини мозочка в динаміці експериментального дослідження

Після проведення комплексного морфологічного дослідження, стосовно реакції елементів гемомікроциркуляторного русла мозочка, після введення лабораторним тваринам комплексу харчових добавок встановлено, що гемомікроциркуляторне русло мозочка представлене єдиною системою резистивних, обмінних та ємнісних мікросудин у білій та сірій речовині, які у свою чергу, на різні терміни експериментального дослідження реагували процесами вазодилатації або вазоконстрикції.

Реакції елементів гемомікроциркуляторного русла мозочка щурів при дії різних екзогенних чинників у науковій літературі приділялась значна увага. Так у наукових працях учених [57, 58] зазначається про негативний вплив опіюїдів, термічної травми та інше, але достатніх даних, щодо впливу харчових добавок, а особливо їх комплексна дія, не знайдено.

Нами встановлено, що відслідковується чіткий зв'язок між глибиною структурних перетворень елементів гемомікроциркуляторного русла мозочка щура та морфометричними показниками в динаміці 16-тижневого

введення комплексу харчових добавок. Гемомікроциркуляторне русло кори мозочка внаслідок тривалого введення харчових добавок значно деструктуроване, що на гістологічних препаратах проявляється деформацією артеріол і нерівномірністю їхнього просвіту з ознаками вазодилатації та вазоконстрикції, значною дилатацією та деформацією венул, руйнуванням капілярного компоненту, що підтверджується значною деструкцією судинної стінки і формуванням поодиноких мікровиливів.

Визначено, що гемомікроциркуляторне русло мозочка представлене єдиною системою резистивних, обмінних та ємнісних мікросудин у білій та сірій речовині, які у свою чергу на різні терміни експериментального дослідження реагували процесами вазодилатації або вазоконстрикції. Після 8 тижня мікросудини були щільно заповнені форменими елементами крові, а після 16 тижня з'являються ознаками формування класичного сладж-синдрому.

Також встановлено морфометричне підтвердження явищ вазодилатації та вазоконстрикції елементів гемомікроциркуляторного русла, яке супроводжувалось змінами середніх показників загального діаметру, діаметру просвітів і товщини судинної стінки мікросудин, які детально описані і проаналізовані у розділі 4.

Паралельно з вивченням реакції мікросудин мозочка на введення комплексу хімічних харчових добавок нами визначені процеси ремоделювання структурних компонентів шарів мозочка на клітинному і субклітинному рівнях. Так, у молекулярному шарі сірої речовини мозочка: після 1 тижня експерименту навколо великих і малих зірчастих нейроцитів спостерігаються явища перицилюлярного набряку; після 4 тижня зафіксовано зміну базofilії на оксіфілію цитоплазми зірчастих нейроцитів та появу серед елементів нейропіля дрібних вакуолізованих пухирців; після 8 тижня різке зменшення у полі зору малих зірчастих нейроцитів та хаотичне розташування великих зірчастих нейроцитів з ознаками базofilії; після 12 тижня відбуваються структурні зміни, які направлені на

відновлення функціонального стану молекулярного шару; після 16 тижня визначається посилення деструктивних змін і апоптичної загибелі окремих зірчастих нейронів.

В гангліонарному шарі: після 1 тижня експерименту спостерігались процеси периваскулярного і перицелюлярного набряку, а грушоподібні нейрони мали різко базофільну нейроплазму, у складі якої ядро з ядерцем не візуалізувалось; визначено, що після 4 тижня поряд з нормохромними, грушоподібними нейронами з'являються і гіпохромні клітини Пуркінє; після завершення 8 тижня на світлооптичному та ультрамікроскопічному рівнях фіксуються морфологічні ознаки компенсаторно-відновлювальних процесів, грушоподібні нейрони позбавляються ознак гіпохромності і фіксуються клітини Пуркінє з ознаками нормохромності, які є активними у функціональному плані; після 12 тижня щільність грушоподібних нейронів різко зменшувалась, а їх каріоплазма набувала ознак оксифільності з редукцією ядерця; після 16 тижня визначаються позасудинні порушення, які призводять до мікровиливів і незворотньою деструкцією оточуючої нервової тканини.

В зернистому шарі після 16 тижня експерименту спостерігались процеси периваскулярного і перицелюлярного набряку; клітини Гольджі II типу та клітини-зерни зазнавали суттєвих змін на субмікроскопічному рівні: зміна форми нейронів, просвітлення нейроплазми, розвиток хроматолізу, формування синаптичних пухирців.

Таким чином, можна констатувати, що введення лабораторним тваринам комплексу хімічних харчових добавок призводить до деструкції клітинного складу нейронів і оточуючої їх нервової тканини, і прямо пропорційно залежить від тривалості експериментального дослідження.

В останні десятиріччя спостерігається суттєва зацікавленість науковців щодо використання в експериментальних і клінічних дослідженнях нейроспецифічних білків для нервової тканини, і разом з тим

для визначення її функціонального стану. Особливого значення у зв'язку з розповсюдженістю так званих хвороб цивілізації з'являються повідомлення про участь астроцитів у формуванні когнітивних функцій головного мозку, але про аналогічні структури мозочка, як в українських, так і зарубіжних літературних джерелах, дані відсутні, особливо враховуючи вплив способу та якості харчування.

При проведенні аналізу імуногістохімічного дослідження з використанням сучасних нейроімунологічних маркерів нами вперше визначено, що глибина змін імуногістохімічних профілів нейроцитів, нервових волокон та елементів нейропіля, теж напряму, залежить від строків введення комплексу харчових добавок.

У результаті проведеного дослідження з використанням в якості імуногістохімічного маркера гліального кислого фібрилярного протеїну визначено, що збільшення середньої кількості GFAP-позитивних клітин у динаміці експерименту безпосередньо пов'язане зі зниженням середньої кількості основних нейронів сірої речовини мозочка.

Коливання середньої кількості клітин астроцитарної глії є компенсаторним механізмом у відновленні нейронів сірої речовини мозочка зі стовбурових нейральних клітин з подальшим розвитком реактивного астрогліозу і відповідно можливим розвитком невропатології.

Визначено, що NeuN-позитивні структури сірої речовини мозочка були різними, як структурно так і морфометрично. При проведенні імуногістохімічної реакції на гістологічних препаратах мозочка щурів встановлено, що NeuN-імунореактивність визначалась нерівномірно на різних структурних компонентах.

Так серед нейроцитів і їх відростків сірої речовини мозочка щурів у різних його шарах була встановлена NeuN-позитивна реакція в перикаріонах і дендритах клітин Пуркінє, в клітинах-зернах і зірчастих нейроцитах зернистого шару, та в кошикових і зірчастих клітинах

молекулярного шару. Динаміка імуногістохімічних змін при введенні комплексу харчових добавок наведена на рисунку 2.

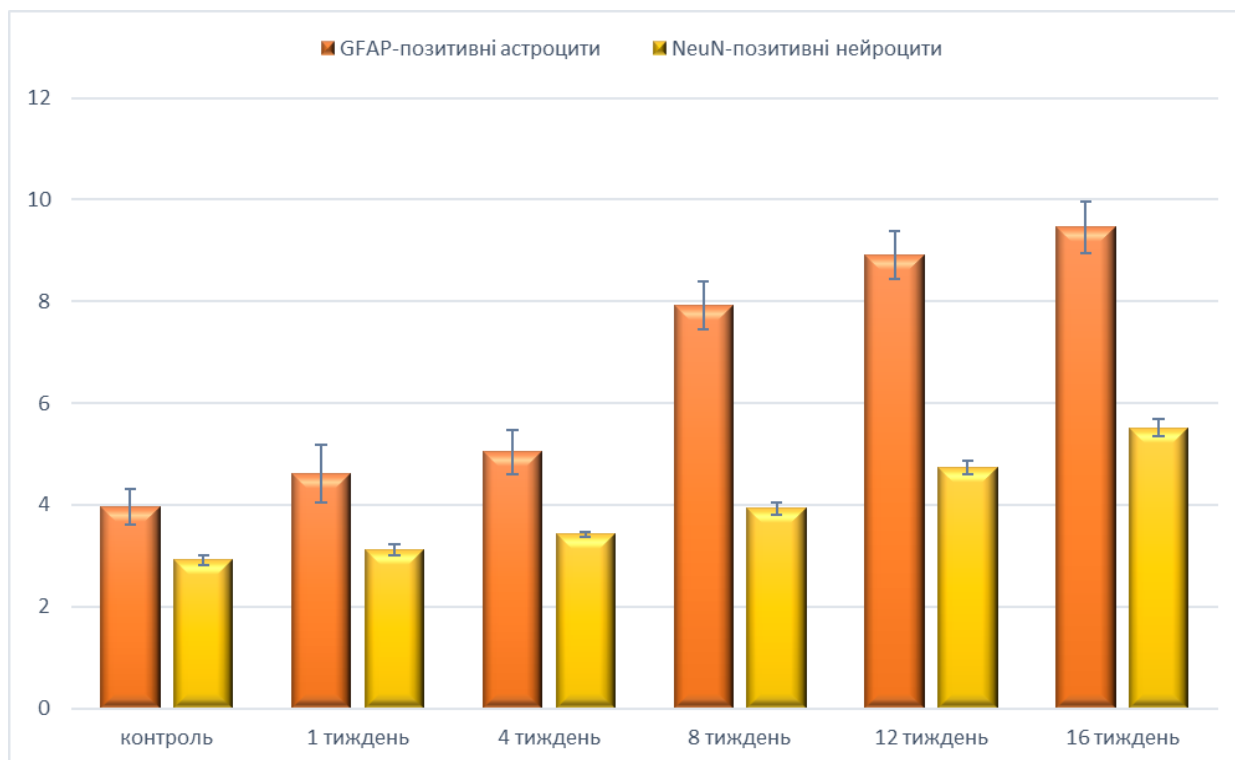


Рисунок 2 – Зміни імуногістохімічних профілів структурних компонентів мозочка щурів у динаміці експериментального дослідження.

Останнім часом спостерігається тенденція щодо росту кількості дітей з проблемою дефіциту уваги і гіперактивності, але незважаючи на це, щодо вивчення даного питання не проводиться достатня кількість необхідних досліджень.

Насамперед не враховується якість та кількість їжі з наявними харчовими добавками, яку діти вживають повсякденно. Хоча ще у 2007 році у Саутгемптонському дослідженні дітей з СДУГ, було наголошено про чіткі тригери ймовірної появи таких проблем. Одним із недостатньо висвітленим чинником виступають продукти з харчовими добавками, навіть при одноразовому вживанню [59].

Деякі автори зазначають, що роль харчування є досить важливим фактором у походженні даного синдрому. Особливу увагу викликають

хімічні речовини з наявністю саліцилатів та глутамата натрію і барвників (понсо 4R та нітрит натрію).

При дослідженнях спостерігалось покращення стану дітей після виключення із дієти харчових добавок, що призводило до зниження гіперактивності у 30-35% хворих [60].

Також зустрічається інформація про можливість розвитку гіперактивності не тільки у дітей, а й у дорослих. Але, на жаль, достовірної інформації про кількість продукту та терміну вживання для появи синдрому дефіциту уваги і гіперактивності немає.

СДУГ – це дисфункція центральної нервової системи, що виявляється труднощами концентрації та підтримки уваги, порушенням навчання і пам'яті, а також складнощами обробки екзогенної та ендогенної інформації і стимулів [61].

До теперішнього часу повністю не розкрито питання патогенезу та етіології синдрому, але багато відомо факторів ризику, де проблема вживання харчових добавок уже тривалий термін тримає I місце. Вважається встановленим, що в основі патогенезу СДУГ лежать порушення морфогенезу і функціогенезу: дисфункція нейротрансмітерних систем мозку і затримка нейророзвитку [62].

Для загального розуміння впливу комплексу харчових добавок на стан організму та реакції, використовували експериментальних тварин та тест відкритого поля. Щури реагують завмиранням на нові, потенційно небезпечні стимули, тому що ця реакція має незаперечну адаптивну значимість [63].

У результаті виконаного дослідження ми виявили прямо пропорційну залежність між змінами показників у тесті відкритого поля та тривалістю прийомів комплексу харчових добавок.

Середня кількість перетинань периферичних квадратів, середня кількість перетинань центральних квадратів, середні показники вертикальної активності та кількості полюсів мають постійну тенденцію до зростання, відповідно до збільшення термінів вживання комплексу хімічних речовин (рис. 3).

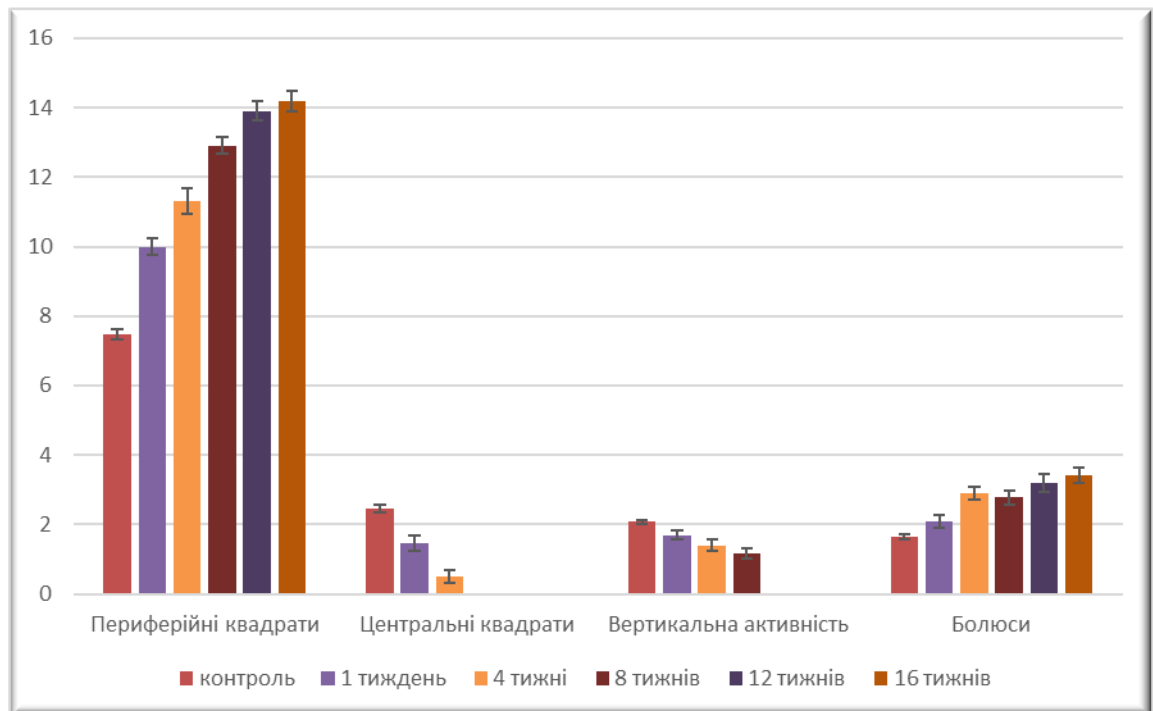


Рисунок 3 – Результати тесту відкритого поля в динаміці експериментального дослідження.

Отже, оцінивши ці показники, ми можемо прийти до висновку, що прийом комплексу харчових добавок не тільки викликає прояви тривоги, страху, притуплення адаптивних реакцій, зниження активності та порушення емоційного стану, а і залишають стійкі нейросенсорні зміни з ефектами пошкодження процесів нейророзвитку.

Підсумовуючи дані результати, ми можемо зробити висновок, що вживання продуктів із наявністю комплексу харчових добавок виступає тригером для виникнення порушень нервової системи

3.2. Аналіз і узагальнення результатів дослідження: «Морфологія шлунку щурів за умов дії комплексу хімічних речовин (анатомо-експериментальне дослідження)»

Виявлені зміни метричних показників структурних компонентів стінки фундального відділу шлунка щурів після дії глютамату, нітриту натрію та Понсо 4R обумовлені насамперед їх безпосередньою дією на поверхню слизової оболонки шлунку, що призводить до альтерації та ексудації і є стереотипної для багатьох агресивних чинників [64, 65].

Однак, за нашими даними, з 8 тижня дії комплексу харчових добавок у слизовій оболонці розвиваються дистрофічні та деструктивні зміни, які зберігаються до кінця спостереження. Потрапляння подразників у товщу стінки шлунку призводить до розладів гемомікроциркуляції і гіпергідратації сполучної тканини.

Загальна товщина стінки максимально збільшувалась на 4 тиждень спостереження, мінімальними були значення на 8 тиждень експерименту.

Відновлення спостерігалось з дванадцятої доби, але значень у контрольній групі не досягало (рис. 4).

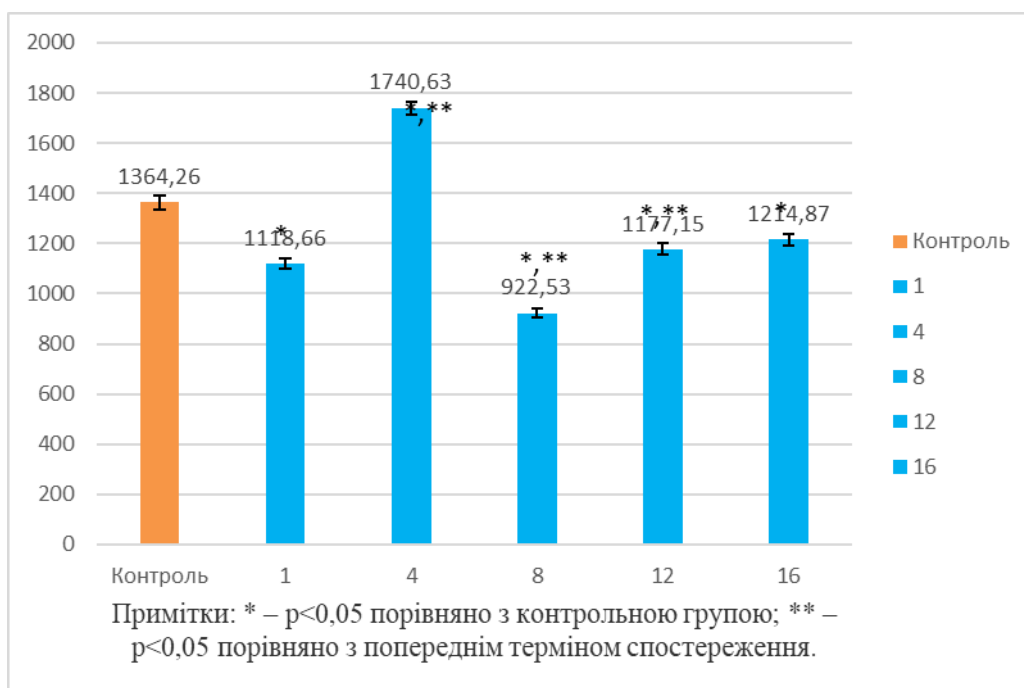


Рис. 4 - Динаміка змін метричних показників загальної товщини стінки фундальної частини шлунку щурів.

Зміни товщини слизової оболонки відбувались аналогічно показникам загальної товщини стінки (рис. 5).

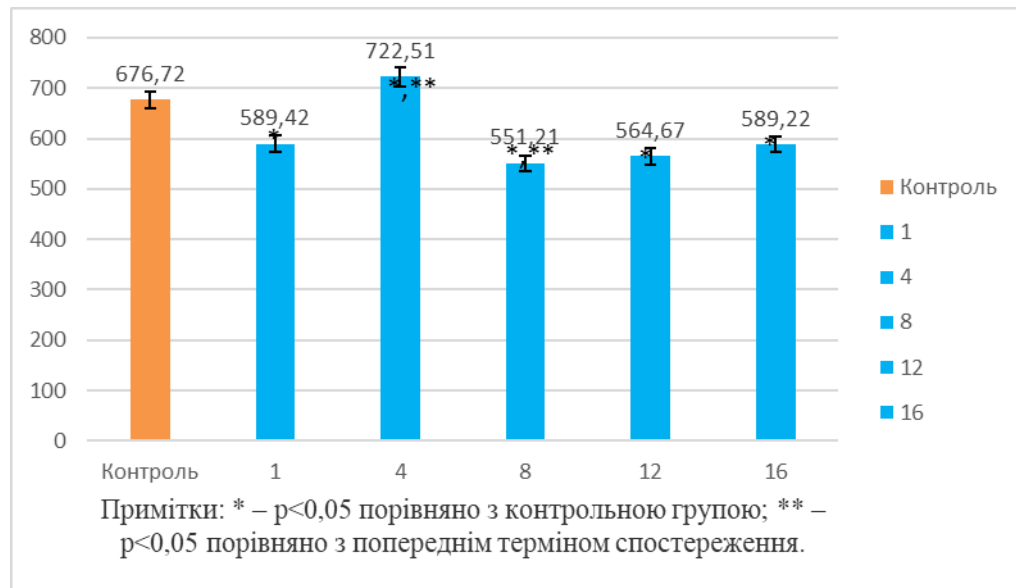


Рис. 5 - Динаміка метричних показників товщини слизової оболонки стінки фундального відділу шлунку щурів протягом експерименту.

Відносно товщини підслизової основи максимальне потовщення відбулося на 4 тижень експерименту. Далі визначено зменшення показника, але відновлення не виявлено до кінця спостереження, що обумовлене наявністю значної кількості судин (рис. 6).

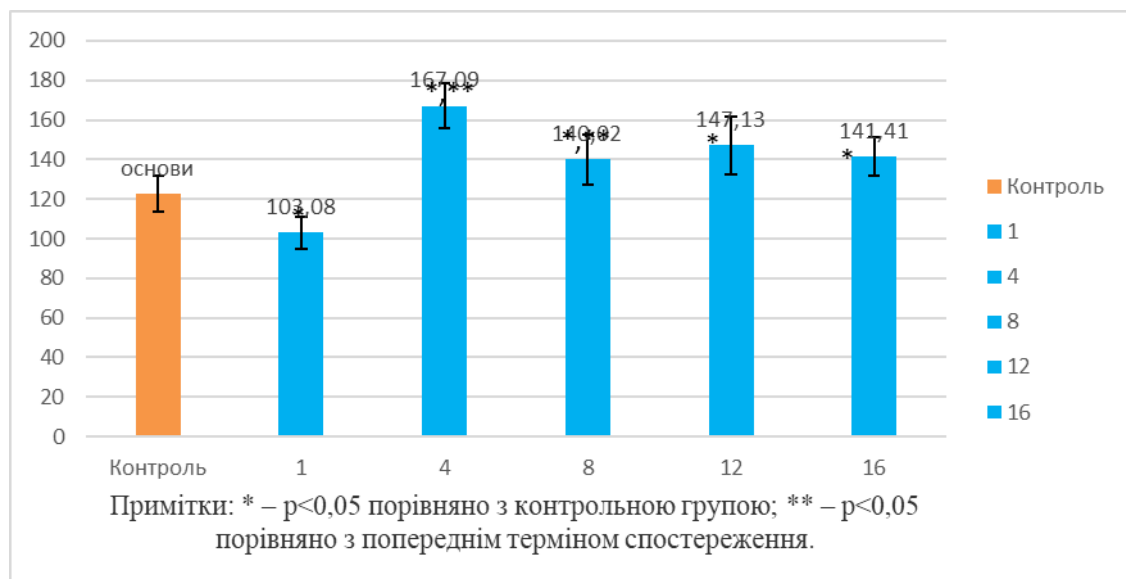


Рис. 6 - Динаміка метричних показників товщини підслизової основи стінки фундального відділу шлунку щурів протягом експерименту.

Найменш вираженими були зміни м'язової оболонки. Після потовщення на 1-4 доби до 12 доби значення від контрольних показників не відрізнялись (рис. 7).

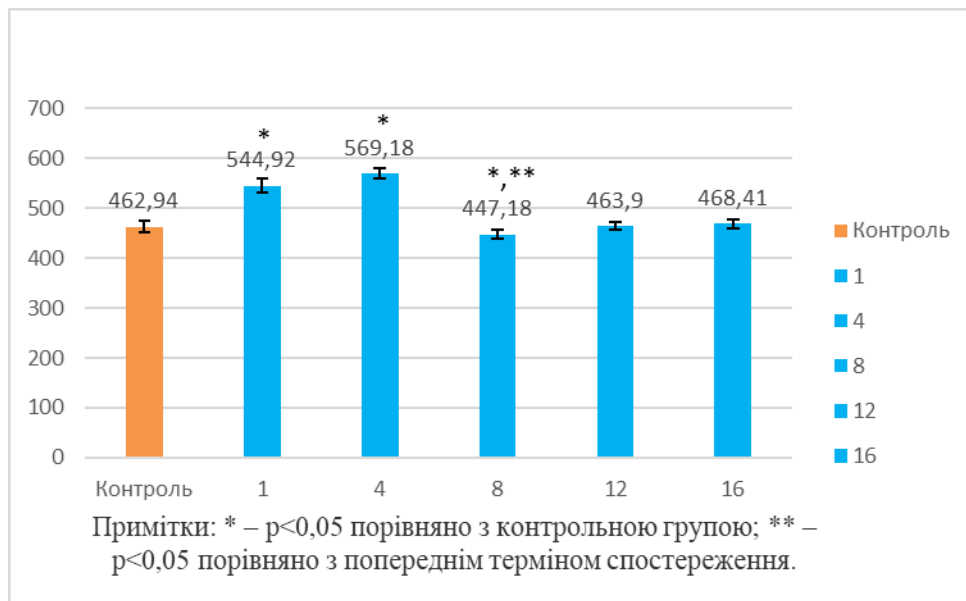


Рис. 7 - Динаміка метричних показників товщини м'язової оболонки стінки фундального відділу шлунку щурів протягом експерименту.

Серозна оболонка стоншувалась на 1 тижні експерименту, вірогідно за рахунок потовщення м'язової оболонки, потім поступово відновилась до показників контролю (рис. 8).

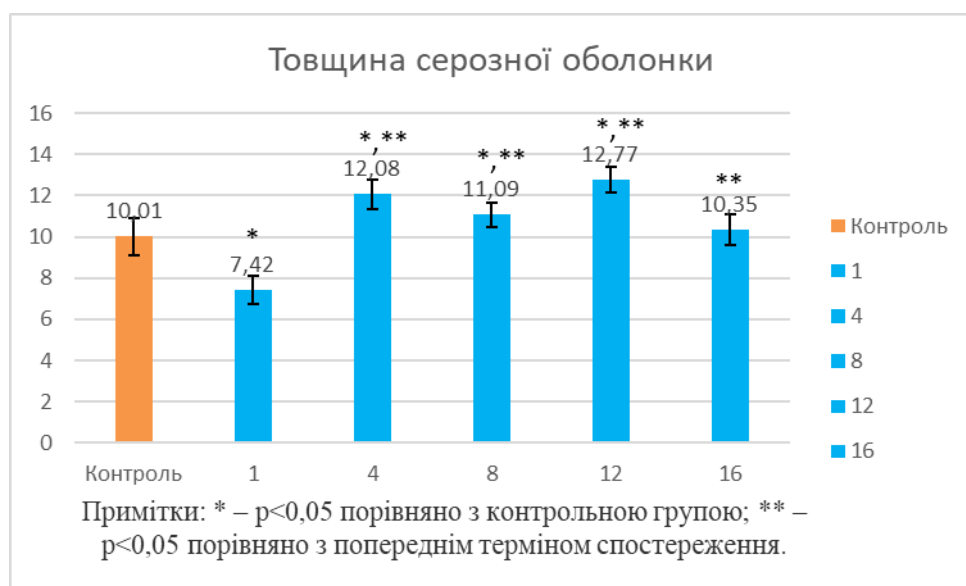


Рис. 8 - Динаміка метричних показників товщини серозної оболонки стінки фундального відділу шлунку щурів протягом експерименту.

При дії комплексу харчових добавок глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R на ранніх стадіях експерименту спостерігалось зменшення діаметру судин гемомікроциркуляторного русла слизової оболонки фундального відділу шлунка.

Визначене явище пов'язане з безпосереднім прямим впливом складових харчових добавок на слизову оболонку та ототожнюється із впливом інших полютантів на слизові оболонки [64], та реакцією судинного русла на дію різних екзогенних чинників [65].

Судини крупного калібру підслизової основи, внаслідок порушення гемодинамічних умов у судинах гемомікроциркуляторного русла, реагували збільшенням діаметру як резистивної та і ємнісної ланки, що також відображено у раніше проведених дослідженнях по вивченню реакції судин на дію комплексу харчових добавок судин слизової оболонки 12-палої кишки щурів [66].

Артерії підслизової основи були розширеними до 12 тижня експерименту, а потім відновили діаметр просвіту до 16 тижня навіть були трохи меншими за показники в контролі (рис. 9).

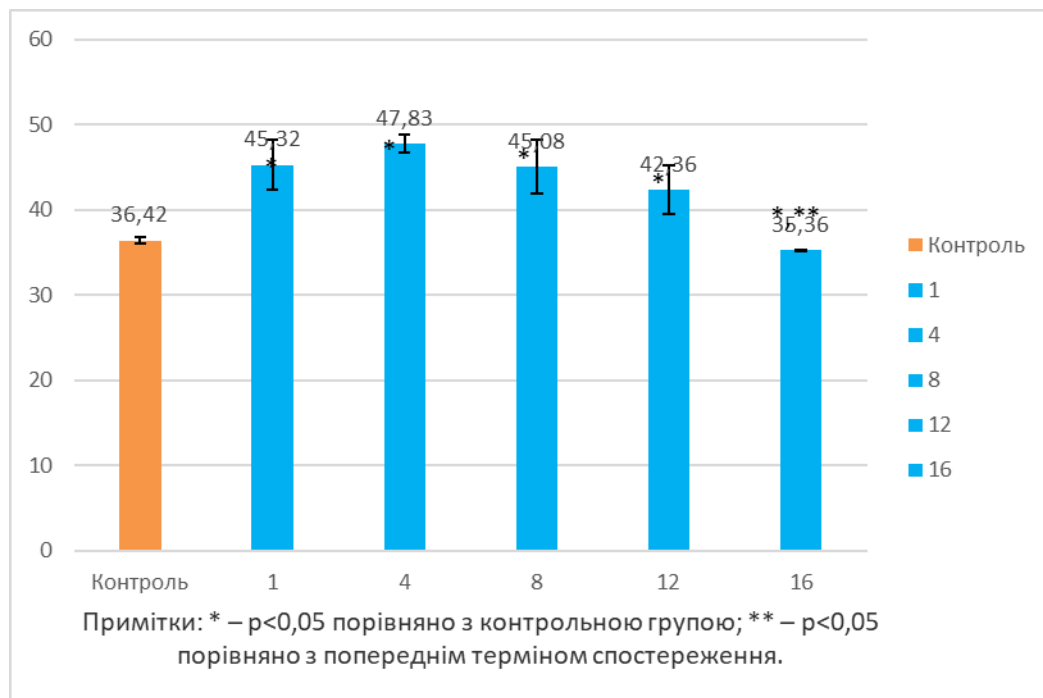


Рис. 9 - Динаміка метричних показників діаметру посвіту артерії підслизової основи стінки фундального відділу шлунку щурів протягом експерименту.

Вени підслизової основи розширились на 1 тиждень експерименту, а потім мали тенденцію до відновлення діаметру, але з 12 тижня знову спостерігалась тенденція до дилатації, вочевидь за рахунок розвитку тканинної гіпоксії та оксидативного стресу (рис. 10).

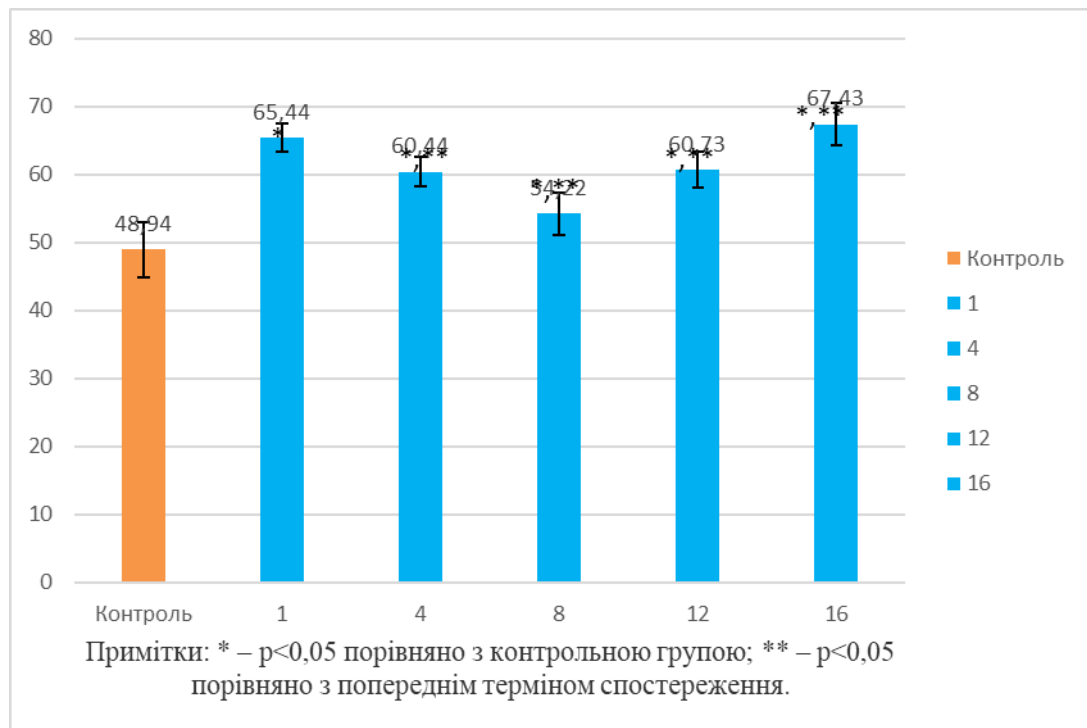


Рис. 10 - Динаміка метричних показників діаметру посвіту вен підслизової основи стінки фундального відділу шлунку щурів протягом експерименту.

В подальшому внаслідок дії харчових добавок розвивалась запальна реакція з явищами набряку сдигової оболонки, що на 8 тижні підтверджується зменшенням на 3,71 % діаметру просвіту артеріол, та на 27,09 % зменшення діаметру капілярів, що призведе до активації артеріо-венулярних анастомозів для викиду крові у судини ємнісної ланки, і як наслідок збільшення діаметру венул слизової оболонки.

Артеріоли реагували хвилеподібної напоикінці експерименту (дванадцятий-шіснадцятий тижні) визначалось їх стійке розширення, що було обумовлене тривалим впливом екзогенних полютантів (рис. 11).

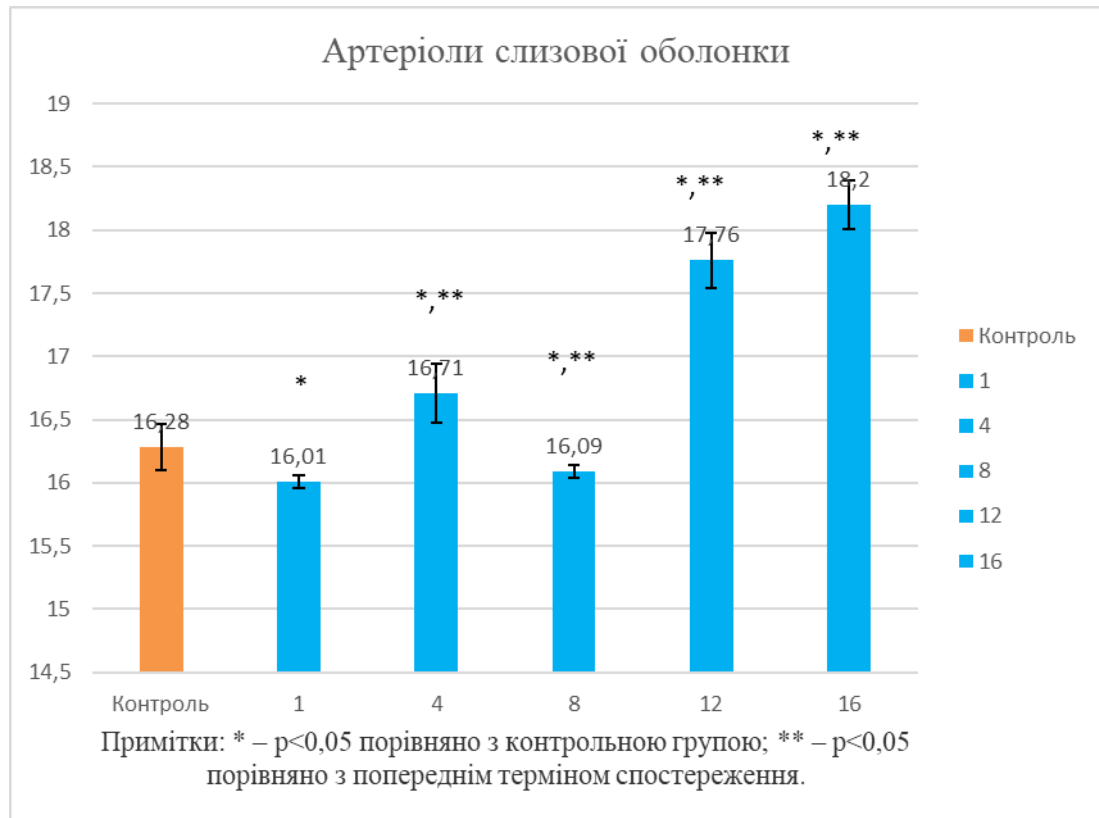


Рис. 11 - Динаміка метричних показників діаметру посвіту артеріол слизової оболонки стінки фундального відділу шлунку щурів протягом експерименту.

Відновно- компенсаторна реакція яка спрямована на знешкодження альтеративного фактору, та на відновлення морфофункціонального стану судин фундальної частини шлунка щурів, не призводить до повного відновлення гемодинамічних умов у судинах слизової оболонки та підслизової основи шлунка щурів.

Останнє на кінець експерименту відображається збільшенням діаметру судин резистивної ланки, що призводить до явищ декомпенсації, зменшенням діаметру проствіту судин обмінної ланки, яке в свою чергу виражається проявами гіпоксії в тканині стінок шлунка, та розширенням судин ємнісної ланки, як наслідок порушення гемодинимічних умов.

Капіляри, після звуження діаметру просвіту на 1 тиждень експерименту, вочевидь за рахунок зменшення притоку крові із звужених артеріол, розширились на 4 тиждень спостереження із за змешення набряку, відновлення надходження крові із артеріол, які розширилися на цей термін. Але, на пізніх термінах спостереження, внаслідок розвитку ендотоксемії та оксидативного стресу в тканинах відновлення не відбулося (рис. 12).

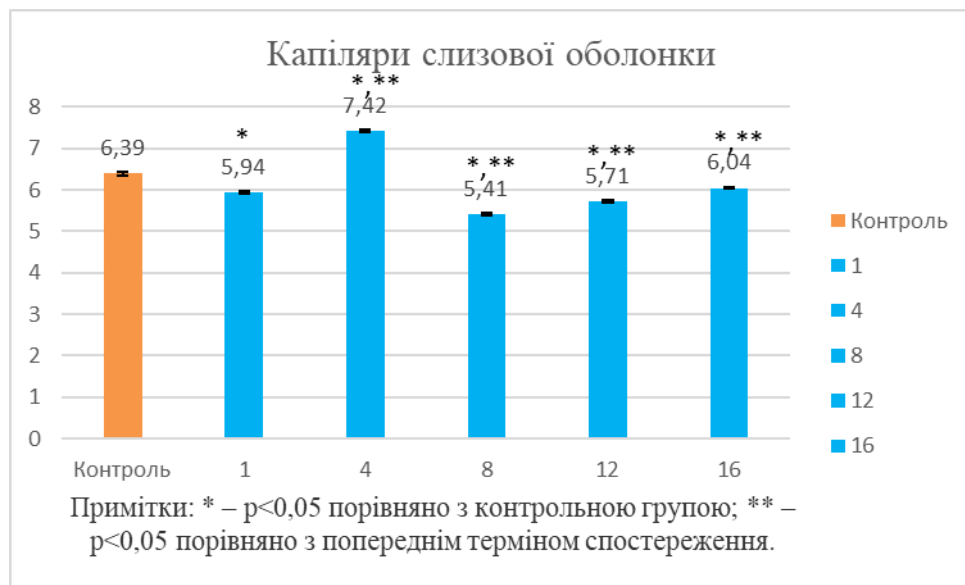


Рис. 12 - Динаміка метричних показників діаметру просвіту капілярів слизової оболонки стінки фундального відділу шлунку щурів протягом експерименту.

Венули слизової оболонки реагували звуженням на 1 тиждні спостереження, потім відновлювали діаметр просвіту. Розширення констатували на 8 та 16 тижнях експерименту (рис. 13).

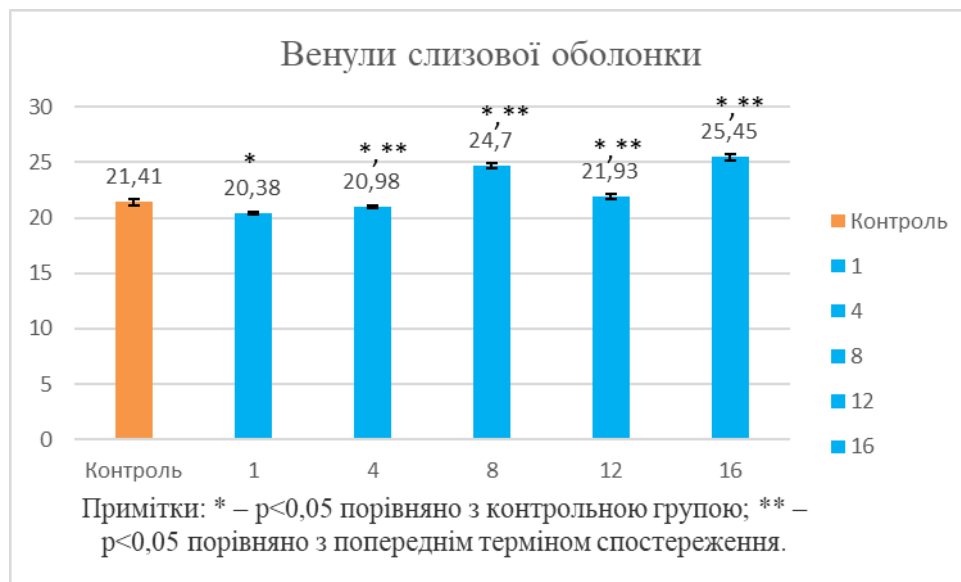


Рис. 13 - Динаміка метричних показників діаметру посвіту венул слизової оболонки стінки фундального відділу шлунку щурів протягом експерименту.

Вживання комплексу харчових добавок на ранніх стадіях призведе до зменшення метричних показників в ділянці дна залоз фундального відділу шлунка, із збільшенням висоти епітеліоцитів, та збільшенням морфометричних показників у ділянці тіла та шийки, що насамперед пов'язане із прямим безпосереднім впливом хімічних речовин у складі комплексу харчових добавок, що ототожнюється із дією різних речовин на слизові оболонки [67].

В подальшому вплив харчових добавок призводить до спазму резистивної та обмінної ланок гемомікроциркуляторного русла [68] з послідовним розвитком гіпоксії та розвитком запальних явищ та набряку.

Дана реакція призвела до зменшення морфометричних показників на 4-8 тижні експерименту у ділянках тіла та шийки залоз, однак у районі дна залоз спостерігалось збільшення діаметру зовнішнього за рахунок відшарування базальної мембрани, та розвитку дистрофічних змін, що проявляється зміною морфометричних показників висоти епітеліоцитів.

Внаслідок відновно-приспосувальних реакцій спрямованих на знешкодження альтеративного фактору, повного відновлення не відбувалось внаслідок постійної негативної дії комплексу харчових

добавок, які за своєю силою переважають пристосувально-захисні можливості клітинних компонентів залоз фундального відділу шлунка та розвитком дистрофічних змін.

Таким чином прийом комплексу харчових добавок на ранніх стадіях призводить до зменшення метричних показників в ділянці дна залоз фундального відділу шлунка, із збільшенням висоти епітеліоцитів, та збільшенням морфометричних показників у ділянці тіла та шийки, що насамперед пов'язане із прямим безпосереднім впливом хімічних речовин у складі комплексу харчових добавок, що ототожнюється із дією різних речовин на слизові оболонки [65].

В подальшому вплив харчових добавок призводить до спазму резистивної та обмінної ланок гемомікроциркуляторного русла [69] з послідовним розвитком гіпоксії та розвитком запальних явищ та набряку. Дана реакція призвела до зменшення морфометричних показників на 4 -8 тижні експерименту у ділянках тіла та шийки залоз, однак у районі дна залоз спостерігалось збільшення діаметру зовнішнього за рахунок відшарування базальної мембрани, та розвитку дистрофічних змін, що проявляється зміною морфометричних показників висоти епітеліоцитів.

Внаслідок відновно-пристосувальних реакцій спрямованих на знешкодження альтеративного фактору, повного відновлення не відбувалось внаслідок постійної негативної дії комплексу харчових добавок, які за своєю силою переважають пристосувально-захисні можливості клітинних компонентів залоз фундального відділу шлунка та розвитком дистрофічних змін.

При електронно-мікроскопічному дослідженні встановлено, що отримані дані узгоджуються з результатами інших дослідників, які вивчали вплив глютамату натрію на печінку [69] та судинну стінку [70], а також аналогічні зміни були встановлені у наднирниках після дії комплексу харчових добавок (глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R) [71].

Встановлені авторами зміни на клітинному рівні були стереотипними для дії екзогенних чинників і проявлялись дистрофічними явищами – конденсацією хроматину, порушенням процесів секретотворення і секретовиведення у екзокриноцитах, що було встановлено і при вивченні впливу хронічної інтоксикації етанолом [66].

3.3 Particularities associated with the expression of glial acidic fibrillary protein on the structural components of cerebellum of the rats influenced by the food additives complex

Introduction. Food is and has always been an integral part of our lives. But with the progress of technologies, ecologically pure products were turned into a mixture of a large number of food additives and chemical impurities. Which allowed us to reduce the time for cooking and to decrease its cost thereafter to facilitate people's lives in an economic crisis and high rate of life. But a large number of food additives pose a threat to human health. Some of the already known additives are considered as life-threatening and therefore are prohibited.

Nevertheless, synthetic colorants E102, E110, E122, E124 are authorized to use in Ukraine, although they are included in the so-called "Southampton list" and are banned in the EU [72]. In our study, we focused on dietary supplements such as monosodium glutamate (dietary supplement E621), ponso 4R (dietary supplement E124) and yellow synthetic colorant "sunset" (dietary supplement E110).

The main consequences of taking a large number of these supplements are the following: abdominal and chest pain, headaches, nausea, tachycardia and weakness. But special attention should be paid to the negative effects on the nervous system, especially on the cerebellum, which is easily affected, the development of allergic reactions and a variety of diseases such as Parkinson's, Alzheimer's and Huntington's diseases, amyloid polyneuropathy, type II diabetes etc. [73-75].

In our turn, we plan to examine the effect of dietary supplements intake on changes in the structures of the cerebellum of rats using the immunohistochemical marker GFAP, which is for indicating changes in astrocytes. Nowadays there occur more and more experiments aimed at the detection of contribution of astrocytes in the structural formation of synapses, in

the synthesis, trap and release the neuro- and glio-transmitters as in synapses as in the extrasynaptic areas [76].

Aim. To define the degree for glial acidic fibrillary protein expression as an immunohistochemical marker on the structural components of the cerebellum of rats when influenced by the food additives complex.

Materials and methods. 100 white rats were used in our study, with average weight of 258.1 ± 0.67 g. The experiment involved rats under normal conditions (C - control) and rats influenced by the complex of chemicals (monosodium glutamate, ponso 4r and yellow synthetic colorant "sunset" (E - experiment and week number).

Experimental animals were treated and all manipulations on them were carried out in accordance with the "Rules for the use of laboratory experimental animals" (2006, Annex 4) and the Helsinki Declaration on the Humane Treatment of Animals, the Law of Ukraine "Protection of Animals from Cruelty" 2006) according to the requirements of the Commission on Bioethics of the Ukrainian Medical Stomatological Academy, concordant with the provisions of the "European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes" (Strasbourg, 1986) [77-78].

We implied immunohistochemical, morphometric and statistic methods to define the expression degree of the immunohistochemical marker GFAP on the structural components of the cerebellum of rats. In order to determine morphological features, cerebellar biopsies were sealed in paraffin according to conventional methods. Slices of 4-5 μm thick were cut from paraffin blocks, then subjected to immunohistochemical reaction according to the manufacturer's protocol with the primary antibody to GFAP (Dako, Denmark).

Visualization of immunohistological reaction products captured by the detection system EnVision TM FLEX (Dako, Denmark). Each slice was additionally stained with Mayer's hematoxylin. On the next stage, we examined histological sections examined using a light microscope with digital microphotolensadjustment Olympus C 3040-ADU with installed programs

adapted for our study (Olympus DP - Soft, license № VJ285302, VT310403, 1AV4U13B26802) and Viorex 3 (serial number 5604).

We have defined the number of astrocytes expressing the GFAP marker morphometrically. Morphometric studies were performed with a visual analysis histological specimens system. Images of histological specimens were displayed on a PC monitor from different sources such as microscope and a Vision CCD Camera. Morphometric studies and histogram both were made using VideoTest-5.0 program, KAAPA ImageBase and Microsoft Excel in a personal computer.

Statistical analysis of the study outcomes was made with the computer, using applications for statistical processing of data from medical, biological and epidemiological studies "InStat". The program allows to obtain research outcomes in the form of the following predicted values: M - average value; 0 - is the standard deviation; m - is the standard error of the mean. Student's T-criterion was used to compare quantitative values in dual series. The difference was considered probable at values of $p < 0.05$.

Results. Thus, as an outcome of our study on histological specimens there were found elongated GFAP- positive cells, axon branched from star-shaped perikaryon and from 9 to 11 dendrites. Their average number in animals of the control group was (3.96 ± 0.35) in 100 fields of view. According to morphological features, (in respect their histotopographic features most of them were located in the gray matter), in our opinion, GFAP-positive cells should be identified as neuroglial macrogliocytes, namely protoplasmic astrocytes, which are directly involved in the formation of the cytoskeleton. In the same time, numerous small granular and fibrous GFAP-positive structures were visualized, which in our opinion are identified as areas of astrocyte fibers (Fig. 14).

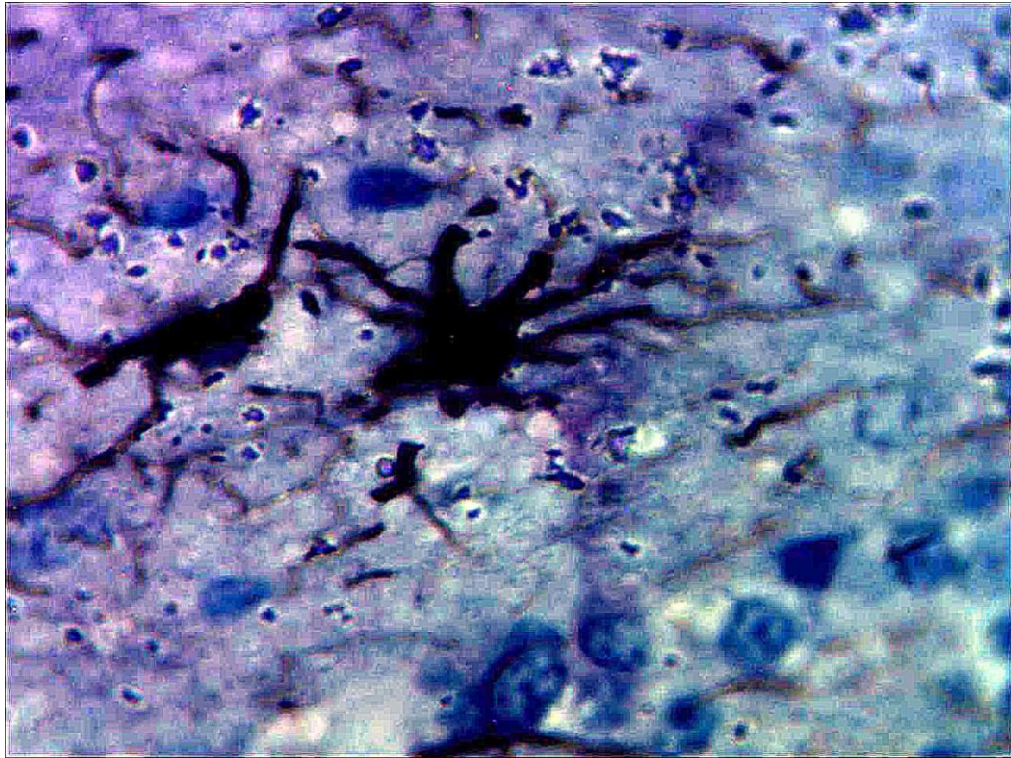


Fig.14 - Morphology and histotopography of GFAP-positive cells of the cerebellum of control rats. Staining: immunohistochemical reaction with glial fibrillar acidic protein with Mayer's hematoxylin staining.

At the light-optical level in histological specimens at the end of 1st week of observation in the gray matter of the cerebellum there was a gradual increase in 1.16 times of the average number of GFAP-positive cells. Their pericarions were singly located between the neurocytes of the corresponding layers of the cerebellar cortex. A slight enhancement of the pattern formed by the fibers of astrocytic microglia also attracted our attention (Fig. 15).

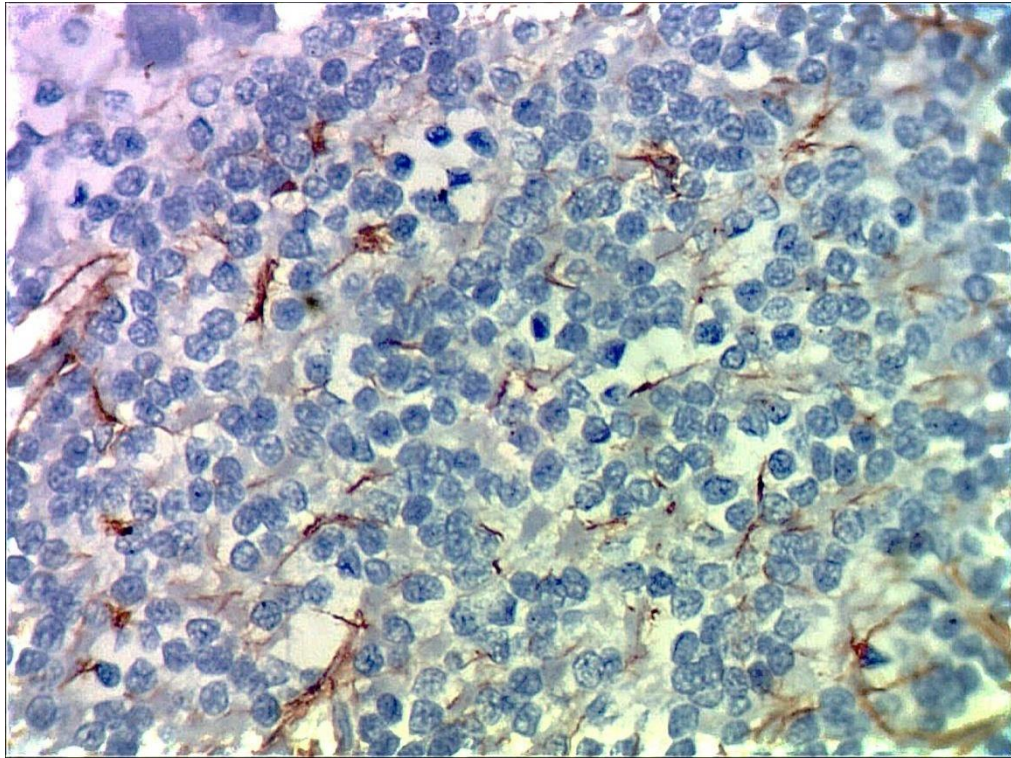


Fig.15 - Morphological changes in the granular layer of the cerebellar cortex at 1 week of experimental study. Staining: immunohistochemical reaction with glial fibrillar acidic protein with Mayer's hematoxylin staining.

We determined morphometrically the fact that at the end of 4th week of the experimental study, the average number of GFAP-positive cells significantly (at $p < 0.05$ compared to the control group) increased in 1.27 times. Comparing to the previous observation period, their average number also increased in 1.09 times, but the calculation range was within the statistical error. Thus, we are able to state that in the period from 1st to 4th weeks there appears a tendency to increase in the average number of GFAP-positive cells (Fig. 16).

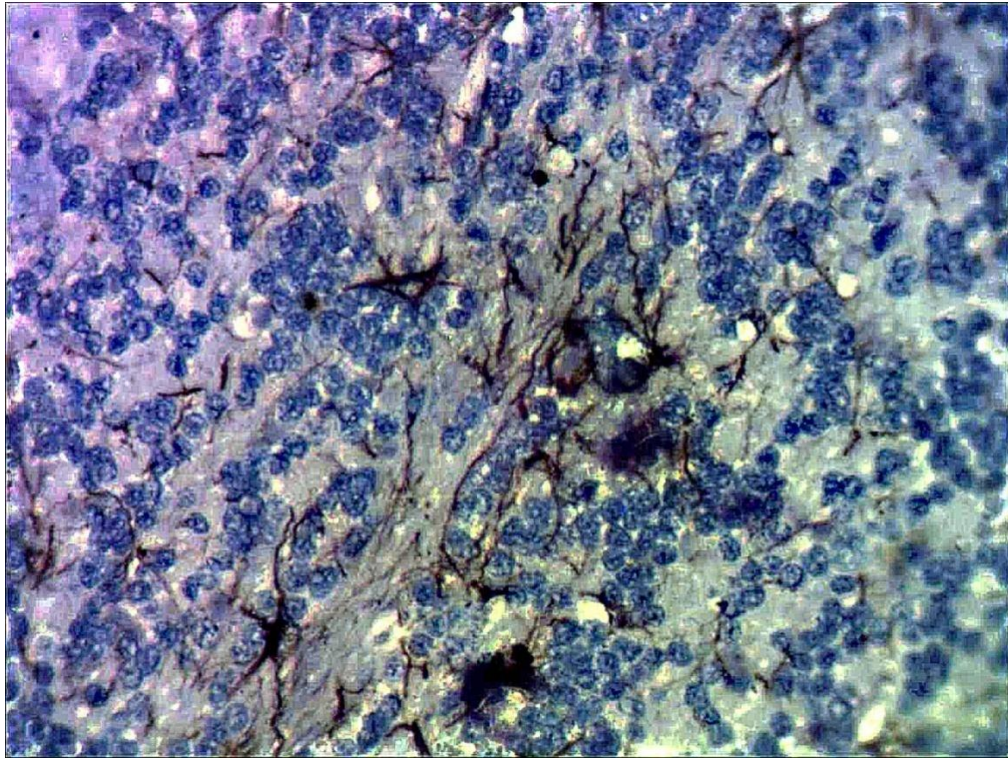


Fig.16 - Morphological changes in the granular layer of the cerebellar cortex at week 4 of the experimental study. Staining: immunohistochemical reaction with glial fibrillar acidic protein with Mayer's hematoxylin staining.

Concurrently with the increase in the average number of astrocytic macroglia cells, an increase in the granular layer of grain cells should be measured. They visualized as cells with basophilic cytoplasm and were not singly located, but in a kind of conglomerate. Taking into account their functional significance, we are able to assume the strengthening of excitatory effects which are transmitted by the fibers of the latter from moss-like fibers to pear-shaped neurocytes (see Fig. 16).

At 8th week of the experimental study, we have found that the average number of GFAP-positive cells significantly increased (at $p < 0.05$) in comparison to both the control group of animals and to the previous observation period in 1.99 and 1.57 times, respectively. Neurocytes of a granular layer in comparison with the previous period of observation lost cytoplasm basophilia and had the signs of destruction (fig. 17).

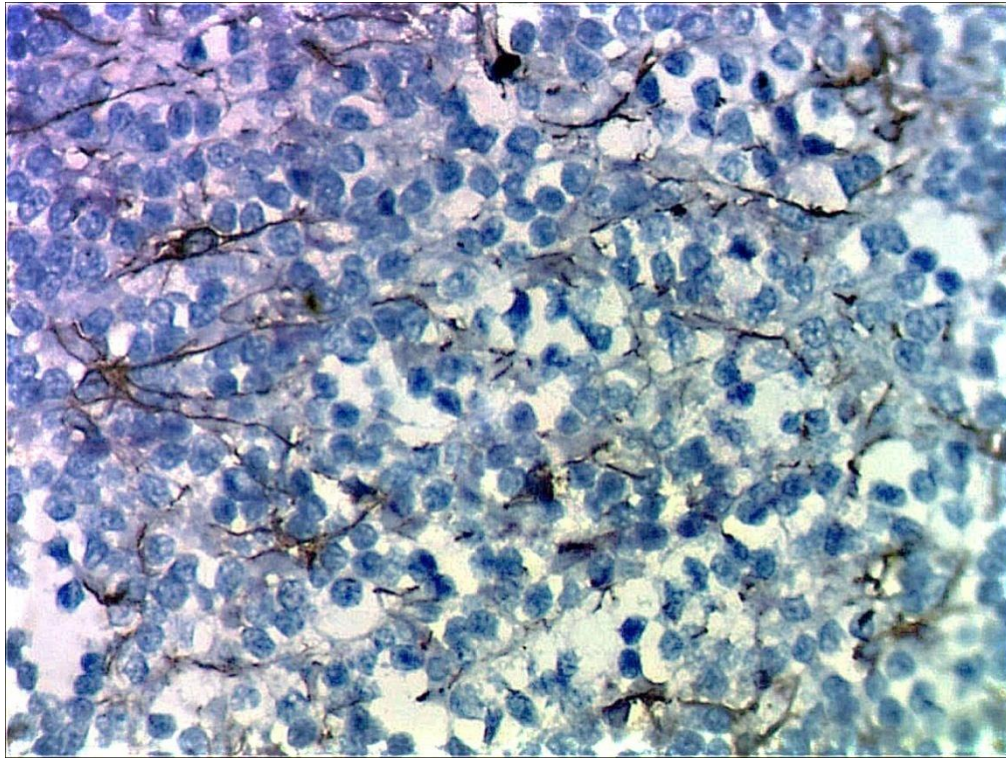


Fig.17 - Morphological changes in the granular layer of the cerebellar cortex at week 4 of the experimental study. Staining: immunohistochemical reaction with glial fibrillar acidic protein with Mayer's hematoxylin staining.

After analyzing morphological and morphometric changes in the structural components of the cerebellum influenced by the chemical additives complex at 12th of the experimental study, we noted that the average number of GFAP-positive cells significantly increased (at $p < 0.05$) in 2.25 times compared to the control group of animals. In comparison with the previous observation period, the abovementioned indicator has also increased in 1.12 times, but the data is inter-correlated within the statistical error (Fig. 18,19).

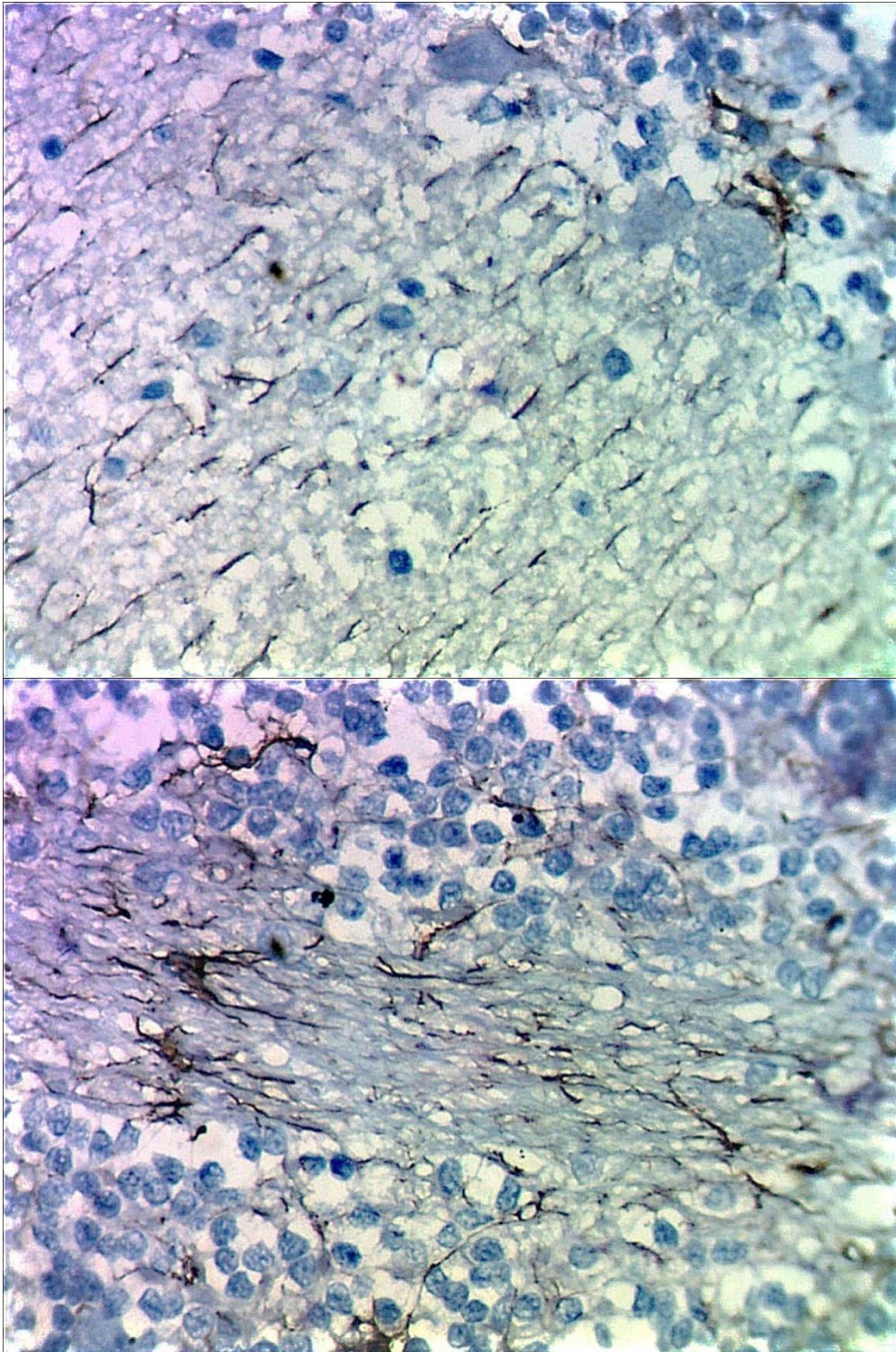


Fig.18, 19 - Morphological changes in the granular layer (A) of the cerebellar cortex and in the white matter (B) of the cerebellar of rats at 12 weeks of experimental study. Staining: immunohistochemical reaction with glial fibrillar acidic protein with Mayer's hematoxylin staining.

At the light-optical level in the granular layer of the cerebellar cortex for the above-mentioned observation period, areas with completely destructed cell structures were identified, which were actively inoculated with GFAP-positive

structures (macrocytic glia astrocytes), and their processes penetrating these areas created a kind of fibrillar frame.

We detected the strengthening of the fibrous pattern in the white matter of the cerebellum. Astrocytic processes passed in almost parallel rows penetrating the nervous tissue of the white matter of the cerebellum. Spherical nuclei, singly placed in the white matter, had basophilic cytoplasm and oxyphilic one. Areas with fine-spongy degeneration and sometimes with spherical dust-like cavities were detected around basophilically stained nuclei (see Fig. 18, 19).

At the end of 16th week of the observation and the ending of the experimental study, we have found that the average number of GFAP-positive cells significantly increased (at $p < 0.05$) in 2.39 times compared to the control group of animals, and comparing with the previous observation period, the abovementioned value has also slightly increased in 1.06 times, but remained within the statistical error.

On histological specimens, on the 16th day of the experimental study, in the granular layer of the cerebellar cortex there were determined the cases of active colonization by matured grain-cells of areas that were dystrophically altered during previous observation periods. These neurocytes were located between GFAP-positive structures and had a clear tendency to recover their average number compared to the control group of animals.

In the white matter of the cerebellum there remained the foci of fine-spongy degeneration with spherical cavities, which merged with each other at the boundary of the granular layer and the white matter of the cerebellum. Single GFAP-positive processes were sent deep into the white matter, but the fibrous pattern was less intense in comparison with one in the previous observation period. We noted that the spherical nuclei of white matter had no signs of destruction, which in our opinion is caused by the passing of the recovery stage of the pool of neurocytes in response to long-term intake of a food additives complex.

Such processes can be regarded as compensatory-adaptive, and GFAP-positive structures play the role of the fibrillar framework for the restoration of the structural components of the cerebellum.

Summarized data on changes in the average number of GFAP-positive astrocytes are on the figure 20.

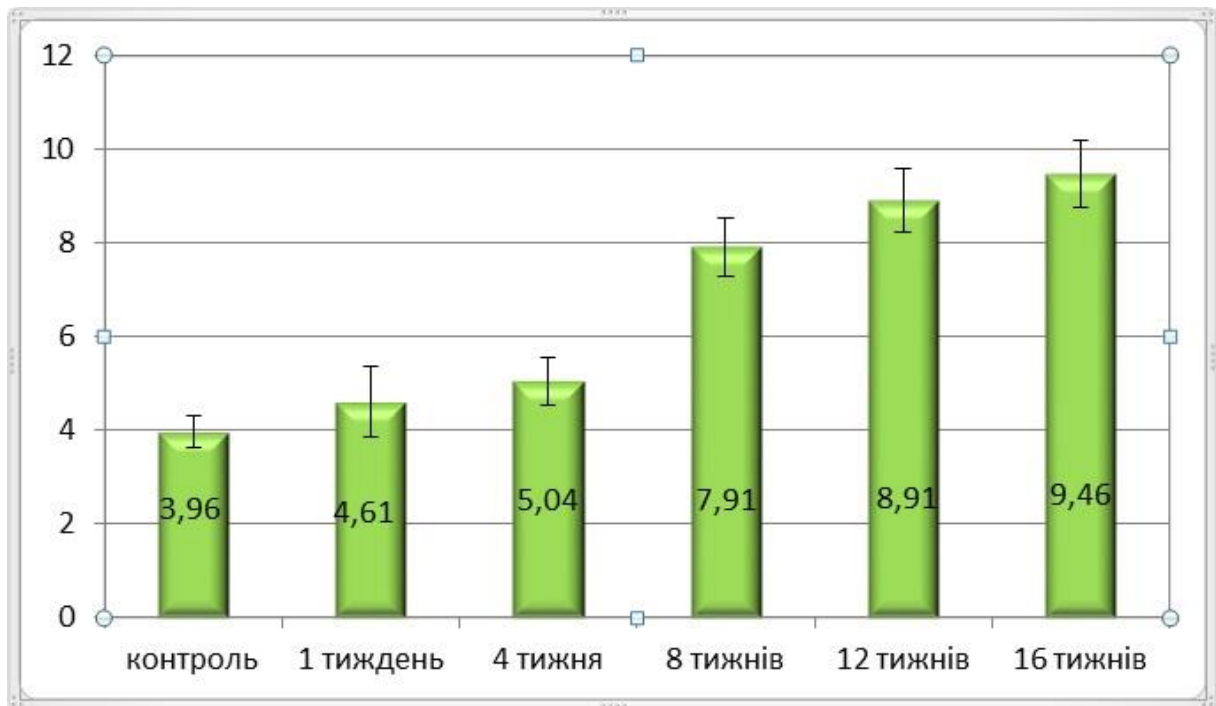


Fig.20 - Changes in the average number of GFAP-positive astrocytes in the dynamics of the experiment.

Discussion. Thus, our study with use of glial acidic fibrillar protein as an immunohistochemical marker proved that an increase in the average number of GFAP-positive cells in the dynamics of the experiment was directly related to a decrease in the average number of major neurons of the cerebellum gray matter. Fluctuations in the average number of astrocytic glia cells are the compensatory mechanism in the recovery of neurons of the cerebellum gray matter from neural stem cells with the subsequent development of reactive astrogliosis and thereafter, the possible development of neuropathology.

At the end of 4th week of observation, we have determined an increase of the average number of grain-cells in the granular layer, which were visualized as

cells with basophilic cytoplasm and were not located singly, but gathered in some kind of conglomerate.

At the end of 8th week of the experimental study, we have noted that the perikaryons of the granular layer of neurocytes, in comparison with ones in the previous observation period, lost the basophilicity of the cytoplasm and had signs of destruction.

At the end of the 12th week of the experimental study we have detected areas of nervous tissue affected by the cases of fine-spongy degeneration, which are surrounded by spherical, dust-like cavities. In these areas we identified processes of GFAP-positive cells which penetrated the latter and had a parallel direction.

Thus, astroglial syncytium was detected by immunohistochemical reactions using glial fibrillar acidic protein which indicates on the protoplasmic astrocytes in normal states, while the change in their average number indicates on the compensatory-adaptive responses of the cerebellum after the influence of a food additives complex.

Conclusions. The outcome of our study is that the increase in the average number of GFAP-positive cells is directly related to the decrease in the average number of major neurons of the cerebellar gray matter, and fluctuations in the average number of astrocytic glia cells is the compensatory mechanism in the recovery of cerebellar gray matter neurons from neural stem cells with the subsequent development of reactive astrogliosis and, thereafter, the possible development of neuropathology.

We have also found that the change in the average number of protoplasmic astrocytes indicates on the compensatory-adaptive reactions of the cerebellum influenced by the food additives complex.

We have noted that in both gray and white matters of the cerebellum the compensatory-adaptive processes are aimed at partial restoration of structural components of the cerebellum, and GFAP-positive structures play a major role in this process as a fibrillar frame.

3.4 Вплив на селезінку гострого іммобілізаційного стресу, спричиненого фіксацією щурів за шийну складку.

Вступ. Різнобічне вивчення стресових впливів на живі організми, не зважаючи на свою тривалу історію, продовжує залишатися актуальним і сьогодні [79]. Екологічні проблеми, складна соціально-економічна ситуація в Україні, стрімкий ритм життя із постійними змінами умов існування, зростання інформаційного навантаження призводять до постійного виникнення в організмі людини стресових реакцій. Стрессова реакція, що виникла в процесі еволюції як складова адаптаційного процесу, за несприятливого перебігу може призвести до запуску патогенетичних механізмів численної патології. Дослідження проблематики розвитку та перебігу патологічних зрушень, які виникають під впливом стресів, а також пошук шляхів до їх профілактики та корекції продовжують залишатися у центрі уваги науковців різних медичних спеціальностей. Дослідження дії стресових реакцій на живі організми потребує використання в експериментальних роботах лабораторних тварин, альтернативи яким наразі неіснує. На сьогодні відомі та широко впроваджені у дослідницьку роботу численні моделі відтворення гострих стресових реакцій у експериментальних тварин [80]. На особливу увагу, з нашого погляду, заслуговують ті, які є нескладними у виконанні, не потребують використання складних або вартісних технічних засобів, не порушують чинних принципів біоетики [81-82]. Серед таких експериментальних моделей відтворення гострої стресової реакції у мишей є фіксація за шийну складку [80]. Проте ця модель мало використовувалася для вивчення гострих стресових впливів у щурів; зокрема, для дослідження дії гострого іммобілізаційного стресу на селезінку в сучасних наукових роботах застосовувалися інші методики [83-85].

Мета дослідження: Вивчити вплив гострої стресової реакції на селезінку, викликану фіксацією щурів атравматичним затискачем за шийну складку протягом 6-ти годин.

Матеріал та методи дослідження. Згідно із вимогами міжнародних біоетичних принципів, дослідження проводилося із дотриманням положень Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986р.), Директиви Ради Європи 2010/63/EU, Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Робота виконана із залученням 10 безпородних білих щурів-самців, маса яких складала 240-260 грамів, вік – 8-10 місяців. Тварини увесь час перебували у стандартних умовах віварію на звичайному режимі годівлі. І, контрольну, групу склали 5 інтактних щурів; II, експериментальну, групу було створено із тварин, які зазнали дії гострої стресової реакції.

Гострий іммобілізаційний стрес викликався шляхом фіксації щурів атравматичним затискачем за шийну складку протягом 6-ти годин (з 9.00 до 15.00) натщесерце.

Забій щурів виконувався шляхом декапітації через 2 години після закінчення періоду фіксації під внутрішньоочеревинним наркозом (шляхом введення тіопенталу натрію із розрахунку 50 мг/кг маси тіла).

Після розкриття черевної порожнини проводився макроскопічний огляд селезінки та забір її матеріалу для подальшого мікроскопічного дослідження. Шматочки органу фіксували у 10% розчині формаліну; після відповідного проведення через зростаючої концентрації спирти, їх поміщали в парафін за звичайною методикою. Забарвлення мікропрепаратів проводилося гематоксиліном та еозином.

Результати дослідження та їх обговорення. Макроскопічний огляд селезінки, проведений після розкриття черевної порожнини, достовірних відмінностей у щурів експериментальної та контрольної груп не виявив. Селезінка мала яскраве червоно-синювате забарвлення, гладеньку поверхню, видимі патологічні зміни були відсутні.

Однак, подальше гістологічне дослідження показало, що на тлі гострої стресової реакції, у селезінці піддослідних тварин, порівняно із інтактними, спостерігаються певні морфологічні зміни.

Загалом, макромікроскопічне вивчення селезінки щура показало, що зовні її покриває сполучнотканинна капсула, товщина якої відрізняється в різних ділянках селезінки, а найбільшою є у воротах органу. Від капсули у паренхіму селезінки відходять перегородки – трабекули. Паренхіма селезінки неоднорідна, у ній виділяють білу і червону пульпу (**рис. 21**).

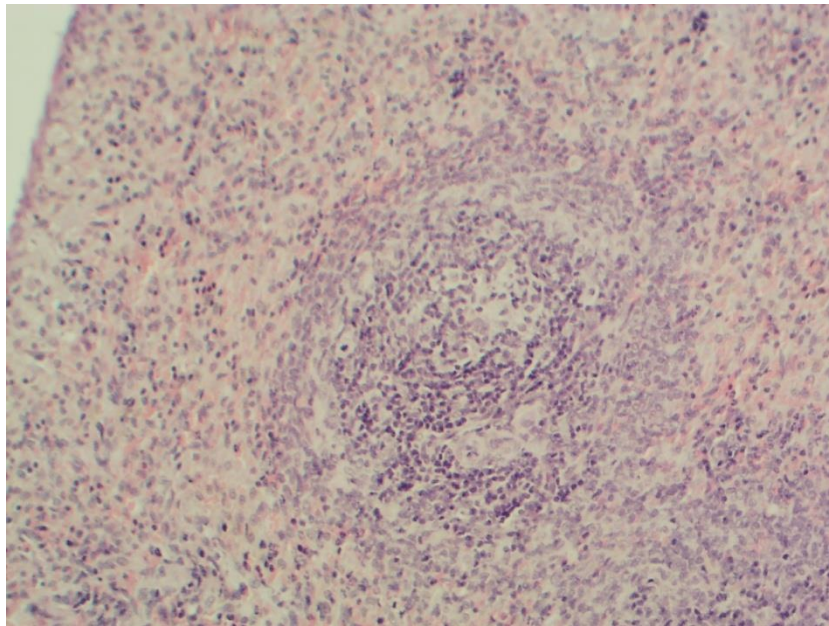


Рис. 21. Селезінка щура у нормі. Мікрофото. Зabarвлення гематоксилін-еозин. 36. x 100

Біла пульпа містить периферичні артеріальні лімфоїдні муфти та лімфоїдні вузлики. Строма муфти складається із ретикулярних клітин і ретикулярних волокон, лімфоцитів, плазматичних клітин, макрофагів.

Лімфоїдні вузлики мають тонку капсулу із ретикулярних клітин та складаються із скупчень лімфоцитів у місцях розгалуження центральних артерій тонкою капсулою з витягнутих ретикулярних клітин. Гермінативні центри вузликів містять ретикулярні клітини, лімфобласти, плазматичні клітини, макрофаги, дендритні клітини. Крайова зона вузликів є перехідною ділянкою між білою і червоною пульпою селезінки, містить багато артеріальних судин і венозних синусів. Червона пульпа селезінки

щура складається з ретикулярної тканини з розташованими в ній клітинними елементами крові та численних кровоносних судин і венозних синусів. Венозні синуси займають значну частину червоної пульпи і є початком венозної системи селезінки. У стромі червоної пульпи визначаються лімфоцити, моноцити, макрофаги (**рис. 22**).

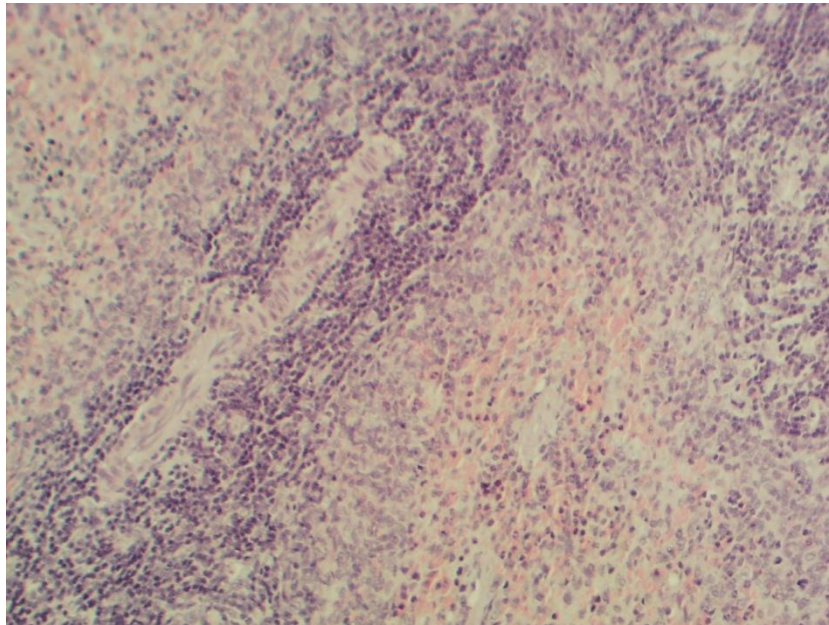


Рис. 22. Селезінка щура у нормі. Мікрофото. Забарвлення гематоксилін-еозин. 36. x 100

Під впливом гострого іммобілізаційного стресу, викликаного фіксацією щурів атравматичним затискачем за шийну складку протягом 6-ти годин, у білій пульпі у середніх і крупних лімфоїдних вузликах подекуди визначалися нечисленні периваскулярні набряки центральних артерій, потовщення періартеріальної зони, зменшення діаметру гермінативного центру (**рис. 23**). Також були виявлені осередки нечисленних периваскулярних крововиливів. У судинах гемомікроциркуляторного русла відмічалось порушення мікроциркуляції, з явищами стазу крові, лейкостазу, складжу (просвіти були заповнені еритроцитами, які подекуди склеювалися із утворенням мікротромбів) (**рис. 24**).

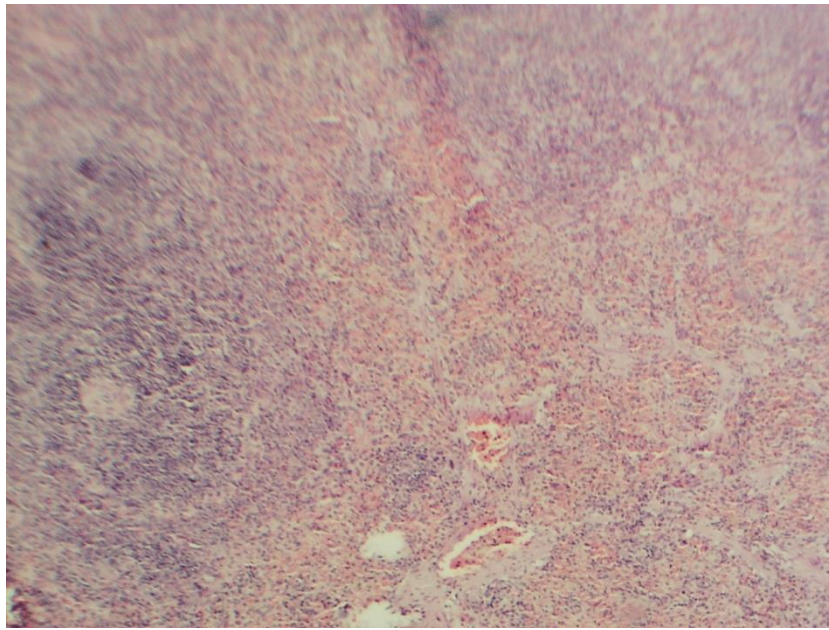


Рис. 23. Селезінка щура після впливу гострого іммобілізаційного стресу. Мікрофото. Забарвлення гематоксилін-еозин. 36. x 100

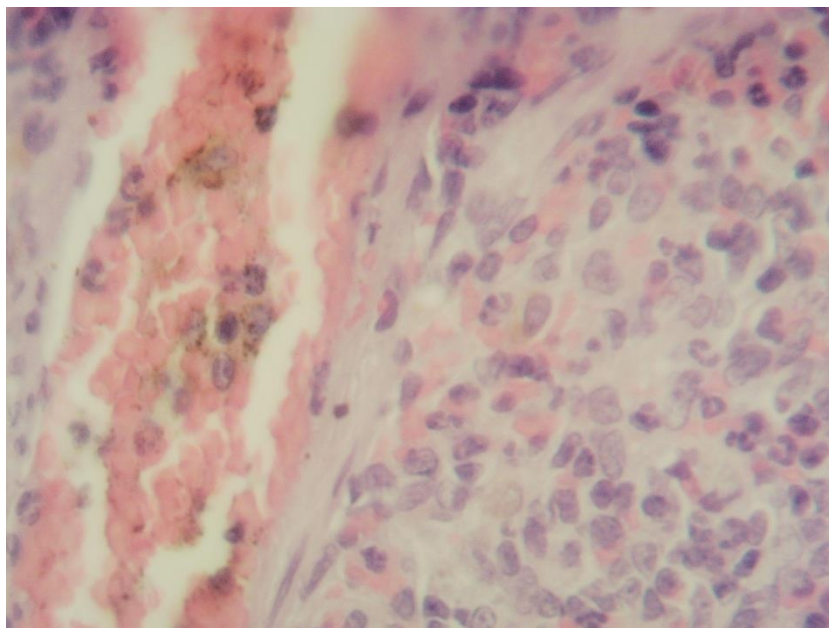


Рис. 24. Селезінка щура після впливу гострого іммобілізаційного стресу. Мікрофото. Забарвлення гематоксилін-еозин. 36. x 400

Отже, гострий стрес, спричинений фіксацією за шийну складку, на гістологічному рівні викликає у селезінці щурів експериментальної групи певні морфологічні зміни, помірна виразність яких свідчить про відносну стійкість структур селезінки до дії 6-ти годинної іммобілізації.

Висновки. Таким чином, виконане дослідження показало відносну резистентність селезінки щура до 6-годинного стресового впливу,

викликаного іммобілізацією за шийну складку, із незначними морфологічними змінами білої пульпи та порушенням гемомікроциркуляції.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується вивчення впливу експериментальної моделі відтворення гострого іммобілізайного стресу шляхом атравматичного підвішування за шийну складку на селезінку щурів на ультраструктурному рівні.

3.5 Вплив комплексу харчових добавок на процеси ремоделювання структурних компонентів тонкого кишечника, як важлива медико-соціальна проблема сучасного стану забезпечення громадського здоров'я населення України.

Досить складно уявити сучасну харчову промисловість без використання харчових добавок, які забезпечують покращення зовнішнього вигляду та смакових властивостей продуктів харчування, сприяють продовженню їх терміну зберігання та попереджають швидке псування. Тому дослідження впливу харчових добавок на людський організм в цілому та кожен орган окремо, з метою зменшення їх негативного впливу, є досить актуальною проблемою для сучасних науковців та клініцистів у всьому світі. Метою нашого дослідження було провести аналіз літературних джерел різних науково-метричних баз, зокрема Scopus та Web of Science, присвячених питанню впливу харчових добавок на тонкий кишечник та узагальнити отримані дані. До найбільш широко застосовуваних харчових добавок, у відповідності до проведеного нами аналізу можна віднести нітрит натрію (E250), глутамат натрію (E621), а також Понсо 4R (E124). Незважаючи на те, що названі харчові добавки можуть призводити до появи морфофункціональних змін різних систем та органів, найбільш прицільно вони впливають на шлунково-кишковий тракт, зокрема на тонкий кишечник. Не зважаючи на те, що ентероцити використовують глутамат натрію як джерело енергії для перебігу обмінних процесів, ряд робіт показує, що надлишкове вживання E621 може призвести до порушення кишкового бар'єру та перебігу запальних процесів. Нітрит натрію, в свою чергу, веде до розвитку лімфоцитарної інфільтрації та застою у власній пластинці, а також вогнищового некрозу ентероцитів, розташованих в апікальній області ворсинок кишечника. Крім того, харчові добавки можуть сприяти розвитку пухлинних процесів. Результати нашого аналізу показують, що харчові добавки викликають зміни морфологічної структури, перебігу

фізіологічних процесів та складу мікробіоти тонкого кишечника, що створює передумови для подальших досліджень.

Ключові слова: харчові добавки, тонкий кишечник, глутамат натрію, нітрит натрію, Понсо 4R.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Данаробота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри клінічної анатомії і оперативної хірургії ПДМУ «Закономірності морфогенезу органів, тканин судинно-нервових утворів у нормі, при патології та під впливом екзогенних чинників», номер державної реєстрації 0118U004457.

Вступ. Безпечне застосування харчових продуктів привертає все більше уваги в усьому світі, оскільки встановлено, що існує тісний взаємозв'язок між їжею, що вживається та станом здоров'я. За даними ВООЗ здоров'я людини на 52-55% залежить від способу життя та соціально-економічних умов, серед яких харчування займає одну з визначальних ланок [86]. Таким чином поліпшення харчової безпеки є однією з важливих складових, спрямованих на забезпечення здорового населення [87]. Досить складно уявити сучасну харчову промисловість без використання харчових добавок, які забезпечують покращення зовнішнього вигляду та смакових властивостей продуктів харчування, сприяють продовженню їх терміну зберігання та попереджають швидке псування [88-89]. Застосування харчових добавок є одним з найпростіших у використанні та найбільш економічно доцільним шляхом вирішення питання, що стосується покращення якості та удосконалення технологічних процесів при виробництві харчових продуктів як у готовому вигляді, так і у вигляді напівфабрикатів. Щоденна їжа людини містить значну кількість барвників та консервантів, які, з впевненістю можна стверджувати, не є корисними для її здоров'я. Але навіть знаючи це, більшість з нас навряд чи відмовиться від вживання харчових продуктів, які не лише гарно виглядають, а й володіють досить спокусливим ароматом. З іншого боку, ці продукти харчування є надзвичайно

поширеними та доступними, що також сприяє тому, що вони присутні в раціоні майже кожної людини.

Таким чином, дослідження впливу харчових добавок на людський організм в цілому та кожен орган окремо, з метою зменшення їх негативного впливу, є досить актуальною проблемою для сучасних науковців та клініцистів у всьому світі.

Мета дослідження – провести аналіз літературних джерел різних науково-метричних баз, зокрема Scopus та WebofScience, присвячених питанню впливу харчових добавок на тонкий кишечник та узагальнити отримані дані.

Основна частина. Харчові добавки – природні, ідентичні до природних чи синтетичні (штучні) речовини, які є складовою продуктів харчування, але не є звичайним компонентом їжі або ж окремим харчовим продуктом. Вони додаються з метою покращення органолептичних властивостей або структури продукту, а також для удосконалення технологій його переробки та зберігання. Використання харчових добавок можливе лише при наявності достовірної інформації, що навіть при тривалому застосуванні вони є безпечними для здоров'я людини, оскільки їх продукція стала досить потужною протягом останніх десятиліть. Виділяють декілька груп харчових добавок, які покращують зовнішній вигляд продукту харчування (стабілізатори забарвлення, барвники), регулюють його смак (регулятори кислотності, підсолоджувачі), формують текстуру (емульгатори та стабілізатори,), а також підвищують термін зберігання (антиоксиданти, консерванти). Враховуючи різноманітність представників кожної групи, можна сказати, що переважна кількість сучасних продуктів харчування містить їх і тій чи іншій мірі. Загальна кількість речовин, що належать до групи харчових добавок налічує понад 3000 найменувань [90]. В Україні застосовується 221, в країнах ЄС – 1200, а в США їх кількість перевищує 1500 [91].

Незважаючи на те, що в харчовій промисловості можуть бути застосовані лише ті харчові добавки, що не мають загрози здоров'ю людини, в сучасній літературі наявна значна кількість робіт, присвячених описові змін в різних органах та системах людського організму при щоденному вживанні даних речовин навіть в допустимих дозах. Таким чином, дана проблема потребує значної уваги, особливо враховуючи, що досить часто людина вживає їжу, яка містить цілий комплекс харчових добавок.

У відповідності до Міжнародної системи класифікації (INS) наявність у харчових продуктах будь-яких харчових добавок позначається за допомогою індексу Е. Даний індекс є простим кодовим номером, що використовується для ідентифікації харчових добавок, безпечність яких було доведено та офіційно дозволено використовувати у всіх країнах ЄС. Перш ніж присвоїти тій чи іншій харчовій добавці номер «Е» вона повинна бути затверджена Європейським товариством з безпеки харчових добавок. До найбільш широко застосовуваних харчових добавок, у відповідності до проведеного нами аналізу можна віднести нітрит натрію (E250), глутамат натрію (E621), а також Понсо 4R (E124) [92].

Глутамат натрію (MSG, $C_5H_8NO_4Na$, E621) є представником солей глутамінової кислоти та належить до групи найбільш поширених амінокислот в природі, а також входить до складу білків, відіграючи значну роль в обмінних процесах організму [93]. Входить до складу великої кількості харчових продуктів, зокрема фаст-фуду, м'ясних та ковбасних виробів, консерв, соусів, напівфабрикатів та інше. Властивості E621 вивчаються десятиліттями. Як універсальний засіб для покращення смакових властивостей їжі його застосовують не менше ніж 100 років.

В харчовій промисловості України E621 застосовують з 2000 року, коли у відповідності до Постанови Кабінету Міністрів України № 342 від 17 лютого 2000 року його було додано до переліку харчових добавок, дозволених на території України. На сьогоденному ринку харчових

продуктів, досить складно знайти консервовані продукти або промислові напівфабрикати, які б не містили MSG.

Добавка E621 містить гідролізований рослинний білок, який стимулює оросенсорні рецептори і діє як хімічний підсилювач смаку, покращуючи смакову якість продукту [94]. Метаболізм природного глутамату відбувається у кишечнику під впливом екзопептидаз протягом процесу гідролізу білка. Потрапляючи до організму ця харчова добавка впливає на процеси катаболізму, стимулює розщеплення метаболітів, спричиняє зміни секреції залоз шлунково-кишкового тракту та порушує різноманітні процеси в зоні іннервації блукаючого нерва. Реакція організму на E621 залежить від хіміосенсорного сприйняття смакових відчуттів, а також може мати під собою генетичне підґрунття. Проведені дослідження показують, що генетичний фактор має досить важливе значення у процесах обміну глутамату натрію та впливає на можливі подальші наслідки [95].

E621 у комплексі з іншими харчовими добавками індукує утворення реакційноздатних форм кисню і тим самим змінює окисно-відновлювальний гомеостаз, викликаючи системні ураження. Введення глутамату натрію призводить до порушення ліпідного обміну, зокрема викликає зміни ліпідного профілю (зміни показників загального холестерину, тригліцеридів, ЛПНЩ та ЛПДНЩ) у бік його підвищення, а також сприяє збільшенню маси тіла [96], тим самим підтверджуючи інформацію, про те що E621 викликає зміни метаболізму. В наслідок цього беззвучно розвивається неалкогольна жирова хвороба печінки з подальшими метаболічними змінами та навіть системними аномаліями і злоякісними процесами шляхом модуляції різних сигнальних шляхів. Було встановлено, що при введенні суміші для годування, насиченої глутаматом натрію, новонародженим крисам, ожиріння та названі вище процеси могли виникати вже в дорослому віці.

MSG належить до переліку можливих харчових тригерів виникнення нападів гострої мігрені, оскільки володіє певною вазоактивною дією та може провокувати ангіоспазм, що належить до основних патогенетичних механізмів виникнення мігрені у відповідності до результатів проведених досліджень [97].

В ході експериментальних досліджень було встановлено, що добавка E621 може викликати шизофренію, депресію, тривожність, епілепсію, викликати парези та паралічі за рахунок ураження нервово-м'язових синапсів, а також бути причиною деяких дегенеративних уражень нервової системи, зокрема хвороби Альцгеймера, бічного аміотрофічного склерозу та хвороби Паркінсона [98].

При дослідженні нирок щурів, що отримували харчову добавку глютамат натрію в дозі 3 г/кг маси тіла протягом 6 місяців виявлено ознаки локального запалення, набряку, інтерстиціального крововиливу та наявність гіалінових зліпків, що виявлялися мультифокально, вздовж нефронів від кори до мозкової речовини нирки, в деяких місцях була деформація та руйнування проксимальних та дистальних каналців нефрона, що свідчить про наявність нефротоксичного ефекту [99].

Наведена вище інформація свідчить, що глютамат натрію впливає на різні органи та системи, викликаючи появу морфофункціональних змін, що ведуть до порушення як гістологічної будови органу так і функції, що вони виконують.

Ще одним представником групи харчових добавок, що досить часто зустрічається в сучасній харчовій промисловості є нітрит натрію (NaNO_2). У відповідності до класифікації харчових добавок, E250 належить до консервантів, яким присвоюється індекс E200-E299, зокрема за хімічною будовою харчові добавки під індексом E240-259 належать до нітратів [100-101]. Застосування добавки E250 в країнах Європейського Союзу було дозволено у 2011 р. відповідно до Постанови Європейського товариства з безпеки харчових добавок № 1129/2011. Відповідно до даних Наукового

комітету з харчових продуктів (SCF) та Спільного експертного комітету ФАО/ВООЗ з харчових добавок (JECFA) прийнятною щоденною дозою для нітритів є 0.06-0.07/кг маси тіла людини [102].

Нітрит натрію широко застосовується для виготовлення ковбасних та інших м'ясних продуктів за рахунок утворення нітрозилміоглобіну (NOMb), що надає їм характерного рожевого кольору та аромату, а також володіє здатністю до пригнічення розростання *Clostridium botulinum* та інших харчових збудників, тим самим затримуючи окислювальні процеси та продовжуючи термін зберігання продуктів [103].

Крім того E250 широко застосовується при виготовленні барвників, азотистих сполук та хімічних речовин, що можуть бути використані на виробництві гуми. Крім переваг нітриту натрію у харчовій та інших видах промисловостей, він володіє і іншими корисними якостями, включаючи його лікарське застосування для розширення бронхів та судин, а також у вигляді антидоту при деяких хімічних отруєннях. Незважаючи на це, проведені дослідження показують наявність у E250 індукованої токсичності на внутрішні органи при гострому впливові високих концентрацій або при хронічному – навіть низьких доз NaNO_2 [104].

Харчова добавка E124, також відома як Понсо 4R, належить до ароматичних гетероциклічних сполук та є харчовим азобарвником яскраво-червоного кольору, який при поєднанні з іншими барвниками може утворювати цілу палітру кольорів [105]. В основному застосовується в кондитерській промисловості для надання тортам і тістечкам гарного зовнішнього вигляду, але також може бути використано для виготовлення консервованих м'ясних продуктів та консервованих фруктів, що досить часто втрачають колір при хімічній та термічній обробці.

E124 дозволений в Україні, Азії, Росії та деяких країнах ЄС. Але в цілому ряді країн, зокрема США, Фінляндії, Норвегії та інших Понсо 4R належить до переліку заборонених сполук, оскільки ряд наукових досліджень показує, що він володіє канцерогенними властивостями, тобто

може викликати появу злоякісних новоутворень [106]. Крім того, харчова добавка E124 може призводити до виникнення алергічних реакцій, анафілактичного шоку та сприяє загостренню перебігу бронхіальної астми.

Добова допустима доза Понсо 4R становить 0,7 мг/кг маси тіла у відповідності до рішення 2009 року Європейського агентства безпеки харчових продуктів. Хоча застосування харчової добавки E124 в харчовій промисловості дозволено, вона є категорично забороненою при виготовленні лікарських засобів.

Повідомляється, що вживання харчових добавок може впливати на особливості перебігу процесів адаптації до різного роду подразників. У відповідності до результатів досліджень проведених вітчизняними науковцями було встановлено, що застосування комплексу харчових добавок (глутамат натрію, нітрит натрію та Понсо 4R), у сприйнятливих дозах, має вплив на поведінкову реакцію піддослідних тварин. Було виявлено, що вже з першого тижня спостереження щури відчували підвищену тривожність, страх, пригнічення адаптивних реакцій, зниження активності та порушення емоційного стану, що посилювалося до 16 тижня експерименту [107].

Незважаючи на те що, глутамат натрію, нітрит натрію та Понсо 4R можуть призводити до появи морфофункціональних змін різних систем та органів, найбільш прицільно вони впливають на гастроінтестинальний тракт. Проведені українськими науковцями дослідження показують, що комплекс даних харчових добавок призводить до структурних та метричних змін днашлунка щурів. На 4 тижні дослідження виявлено гіпергідратацію та порушення мікроциркуляції в усіх мембранах стінки шлунка, а на пізніх стадіях спостереження – відновлення метричних показників у м'язовій та серозній оболонках, в слизовій оболонці виникають деструктивні явища, а в підслизовому шарі – виражена інфільтрація лейкоцитів [108-109].

Проведений нами аналіз літературних джерел показує, що тонкий кишечник, який відповідає за остаточне розщеплення поживних речовин, а також всмоктування продуктів їхнього обміну до лімфи та крові [110] також є мішенню впливу харчових добавок.

В тонкому кишечнику за рахунок кишкового соку, ферменти якого функціонують в слабо-лужному середовищі, відбувається подальший (після шлунка) процес травлення. Стінка цього відділу шлунково-кишкового тракту складається з трьох оболонок: слизової з підслизовою основою, м'язової та серозної. Слизова оболонка представлена чотирма шарами: епітелієм (одношаровим циліндричним), власною пластинкою (утвореною пухкою сполучною тканиною), м'язовою пластинкою (побудованою з гладких міоцитів) і підслизовою основою [111].

Після перорального введення глутамат натрію піддається окисленню в ентероцитах тонкого кишечника, які використовують його як джерело енергії [112]. Таким чином, лише невелика його кількість виявляється в крові і, швидше за все, це відбувається в результаті катаболізму Е624 під впливом активності глютамінази кишечника, а не внаслідок всмоктування харчового глутамату. Після окислення глутамат далі перетворюється на інші амінокислоти або використовується як попередник для синтезу різних біоактивних сполук [113].

Результати експериментального дослідження на щурах із змодульованою ішемією головного мозку, яким внутрішньоочередовно вводили глутамат натрію, показали що харчова добавка Е624 відіграє значну роль в процесах перебігу постішемічних запальних реакцій як у тонкому кишечнику так і в головному мозку [114].

Вживання харчових продуктів, що містять глутамат натрію може сприяти зменшенню кількості та укороченню ендоплазматичного ретикулуму слизової оболонки тонкого кишечника, що може призвести до дисфункції епітелію, що, в свою чергу, викликає порушення функціонування кишкового бар'єру через обмеження пасажу

прозапальних агентів та/або змін процесів абсорбції [115]. У звичайних умовах слизова оболонка тонкого кишечника являє собою баланс між клітинами, які розмножуються і тими, які піддаються апоптозу або некрозу. Дослідження, які вивчають дані процеси показують, що слизова оболонка досить чутлива до окисного стресу, який відіграє важливу роль в індукуванні процесів пошкодження слизового шару, яке в може стати причиною бактеріальної транслокації. Таким чином, підвищена проникність слизової оболонки призводить до порушення бар'єрної функції, внаслідок чого бактеріальні токсини можуть викликати ендотоксикоз і в подальшому спровокувати розвиток синдрому системної запальної реакції. Відомо, що втрата структурно-слизового бар'єру та імунна активність тонкого кишечника відповідають за збільшення функціональної проникності та бактеріальної транслокації [116].

Вживання нітритів, зокрема нітриту натрію викликає помітні зміни морфології клітин тонкого кишечника та різних біохімічних параметрів. Індуковане NaNO_2 пошкодження епітеліальних клітин кишечника може вплинути на фізіологію кишечника такими способами: 1) зниження активності ферментів та загальної АТФ-ази зменшує всмоктування поживних речовин, особливо цукрів та амінокислот до епітелію тонкого кишечника, що призводить до сповільнення процесів продукції енергії; 2) зміна активності ферментів вуглеводного обміну впливає на використання глюкози ентероцитами та погіршує кишковий глюконеогенез, який відіграє ключову роль в енергетичному гомеостазі; 3) зниження окисидантної ємності ентероцитів через порушення їх ферментативних та не ферментативних компонентів збільшує сприйнятливість до окислювальної атаки; 4) ураження ДНК різної природи можуть викликати генетоксичні та/або мутагенні ефекти, які можуть викликати рак. Окислювальний стресовий стан вважається основним етіологічним фактором у розвитку ряду захворювань кишечника. Крім порушення фізіологічних процесів в ентероцитах, нітрит натрію викликає морфологічні зміни епітелію тонкого

кишечника. Під час мікроскопічного дослідження забарвлених зрізів дванадцятипалої кишки після вживання NaNO_2 , було виявлено помітні зміни, зокрема лімфоцитарну інфільтрацію та застій у власній пластинці та вогнищевий некроз ентероцитів, розташованих в апікальній області ворсинок кишечника [116-117].

В результаті експериментального дослідження доведено, що застосування харчових продуктів збагачених нітритом натрію призводить до позитивного росту пухлин тонкого кишечника, на відміну від товстого кишечника, де даний харчовий раціон мав протилежний ефект, тобто зменшив кількість його уражень [118].

Крім вище вказаних змін харчові добавки значно впливають на мікробіоту тонкого кишечника. Відомо, що модуляція мікрофлори кишечника під впливом кверцитину запобігає прогресуванню абдомінального ожиріння викликаного вживанням глутамату натрію [80]. Крім цього E621 у поєднанні з дієтою, збагаченою ліпідами, збільшує різноманітність мікрофлори кишечника та модифікує її склад, а також сприяє колонізації бактерій, пов'язаних з процесами обміну енергії в гастроінтестинальному тракті [119], хоча одночасно може стати причиною виникнення дисбіозу [120]. Зміни кишкової мікрофлори, під впливом надмірного надходження нітратів, ведуть до порушення утворення NO в кишечнику, що впливає на дезамінування амінокислот та інші обмінні процеси [121]. Інші дослідження показують, що харчові добавки мають вплив на підвищення вмісту прозапальних кишкових бактерій *Bacteroides* та *Enterococcus faecalis*, при одночасному зниженні рівня протизапальних штамів *Clostridium tyrobutyricum* чи *Lactobacillus paracasei*, що впливає на цілісність слизової оболонки тонкого кишечника, а також його імунологічну реактивність [122].

Висновки. Проведений нами аналіз виявив наявність низки наукових робіт, присвячених впливові глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R на тонкий кишечник. Результати показують, що ці харчові добавки

викликають зміни морфологічної структури, перебігу фізіологічних процесів та складу мікробіоти відповідного відділу гастроінтестинального тракту. Наукових робіт, що описують зміни тонкої кишки під впливом одночасного введення комплексу харчових добавок (глутамат натрію, нітрит натрію та Понсо 4R) виявлено не було.

3.6 Відтворення експериментальної моделі впливу на печінку гострого стресу шляхом фіксації щурів за шийну складку.

Вступ. Не зважаючи на тривалу історію свого вивчення, проблематика стресу залишається актуальною понині [123]. Складна екологічна ситуація, соціально-економічні негаразди, прискорення ритму життя та збільшення інформаційного навантаження сприяють виникненню та розвитку в організмі сучасної людини постійного напруження, проявом якого є стресова реакція. Стресові реакції, що сформувалися в ході еволюційного розвитку, ґрунтуються на нейро-ендокринних і метаболічних зрушеннях, які з'являються під вплив різноманітних екзо- та ендогенних подразників, і є для живих організмів всезагальною сукупністю захисних і ушкоджувальних механізмів. У процесі еволюції стрес виникнув як важлива ланка процесу адаптації, проте тривала чи надмірна стресова реакція може стати основою патогенетичних механізмів найрізноманітнішої патології. Над вивченням механізмів виникнення, розвитку та перебігу стресових реакцій, пошуком нових методів підвищення резистентності до них, розробкою сучасних заходів із запобігання виникненню та лікування стресової патології нині працюють науковці різних спеціальностей. Вивчення впливу стресу на живий організм без використання експериментальних досліджень наразі неможливе. Існує низка способів моделювання гострих стресових реакцій у організмі піддослідних тварин, але перевагу намагаються віддавати тим, які є простими у виконанні, не потребують складного чи вартісного обладнання, відповідають біоетичним вимогам. Такою моделлю відтворення гострої стресової реакції є фіксація за шийну складку у мишей, яка не потребує значних витрат та є нескладною у виконанні [124]. Але на сьогодні мало відомостей про використання цієї методики для відтворення гострої стресової реакції у щурів; зокрема, для вивчення впливу іммобілізаційного стресу на печінку в роботах останніх років використовувалися інші моделі [125-127].

Мета дослідження: На підставі морфологічних досліджень вивчити вплив на печінку білих щурів експериментальної моделі відтворення гострого іммобілізаційного стресу шляхом атравматичного підвішування за шийну складку протягом 6-ти годин.

Матеріал та методи дослідження. У відповідності з міжнародними біоетичними принципами, робота виконана із дотриманням положень Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986р.), Директиви Ради Європи 2010/63/EU, Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Дослідження проводилося на 20 білих щурах-самцях, маса тіла яких становила 240-260 грамів, вік– 8-10 місяців. Щурів утримували в стандартних умовах віварію академії на звичайному раціоні. Тварини були розподілені на 2 групи, по 10 особин у кожній. Першу, контрольну, групу склали інтактні тварини, які не залучалися до проведення жодних експериментів чи дослідів. У другій, експериментальній, групі перебували щури, які зазнали впливу гострого іммобілізаційного стресу.

За основу відтворення експериментальної моделі гострого іммобілізаційного стресу було обрано фіксацію за шийну складку. Із цією метою ненаркотизованих щурів іммобілізували шляхом підвішування за шийну складку атравматичним затискачем протягом 6 годин. Експеримент проводився натщесерце з 9 до 15 години.

Евтаназія тварин здійснювалася декапітацією через 2 години після завершення фіксації. Внутрішньоочеревинний наркоз проводився шляхом уведення тіопенталу натрію (50 мг/кг маси тіла). Після евтаназії проводилося розкриття черевної порожнини, огляд печінки та забір матеріалу для гістологічного дослідження. Шматочки печінки фіксували у 10% розчині формаліну; після відповідного проведення через зростаючої концентрації спирти, їх поміщали в парафін за звичайною методикою.

Мікропрепарати забарвлювали гематоксиліном та еозином.

Результати дослідження та їх обговорення. Проведений, після розкриття черевної порожнини, огляд печінки візуальних відмінностей у щурів експериментальної групи від контрольних не виявив. Подальше мікроскопічне вивчення препаратів печінки щурів II-ої групи показало, що на гістологічному рівні експериментальна модель відтворення гострого іммобілізаційного стресу шляхом атравматичного підвішування за шийну складку протягом 6-ти годин викликає суттєві зміни. Особливо вони проявилися на рівні кровоносного русла печінки. Так, відмічалось повнокров'я та явища тромбозу міжчасточкових вен (**рис. 25**). Центральні вени також були повнокровними, відмічалось значне розширення перисинусоїдних просторів (**рис. 26**).

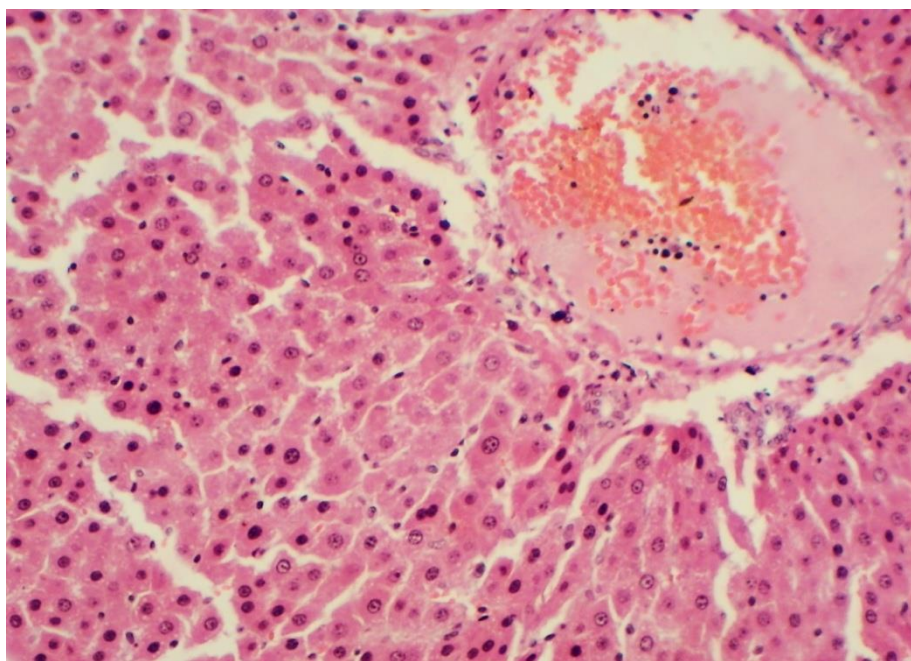


Рис. 25. Повнокров'я міжчасточкових вен з явищами тромбозу. Мікрофото. Забарвлення гематоксилін-еозин. 36. x 100

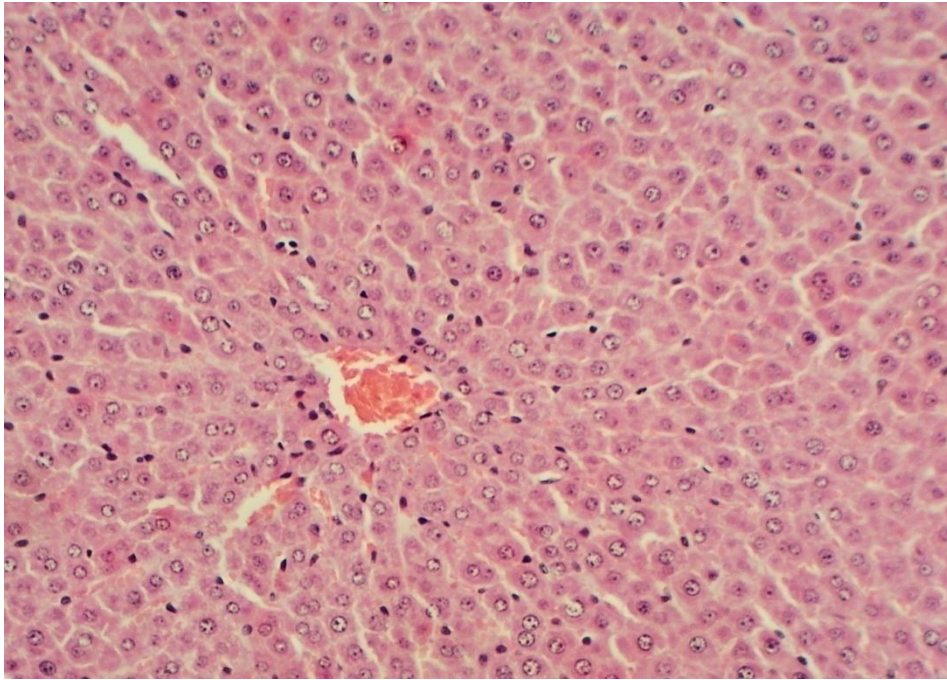


Рис. 26. Повнокров'я центральної вени з різким розширенням пери синусоїдних просторів. Мікрофото. Забарвлення гематоксилін-еозин. Зб. х 100

Зміни на рівні гемомікроциркуляторного русла характеризувалися проявами застою крові та сладжування у більшості синусоїдних капілярів (рис. 27).

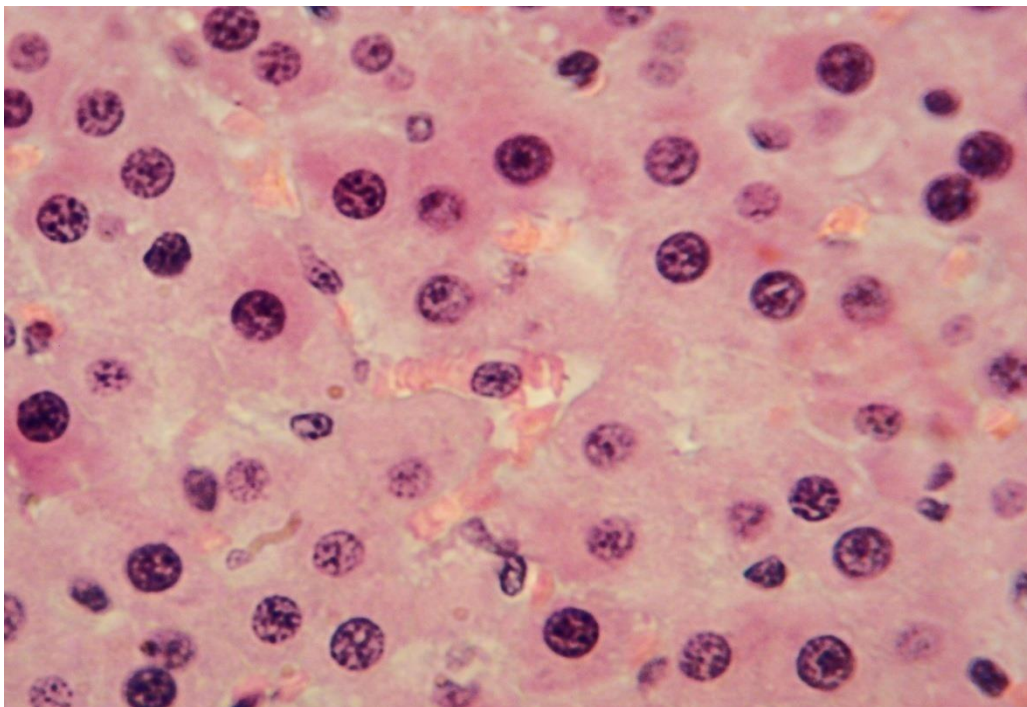


Рис. 27. Більшість синусоїдних капілярів з явищами застою крові та сладжування. Мікрофото. Забарвлення гематоксилін-еозин. 36. х 400

Периваскулярно та в портальних трактах виявлялися явища інфільтрації тканин сегментоядерними нейтрофілами, а також макрофагами, лімфоцитами.

Зміни визначалися і в клітинах печінки: явища каріопікнозу, субкапсулярний фокальний колікваційний некроз в окремих гепатоцитах, гідропічна дистрофія в гепатоцитах, розміщених по периферії часточок печінки (рис. 28).

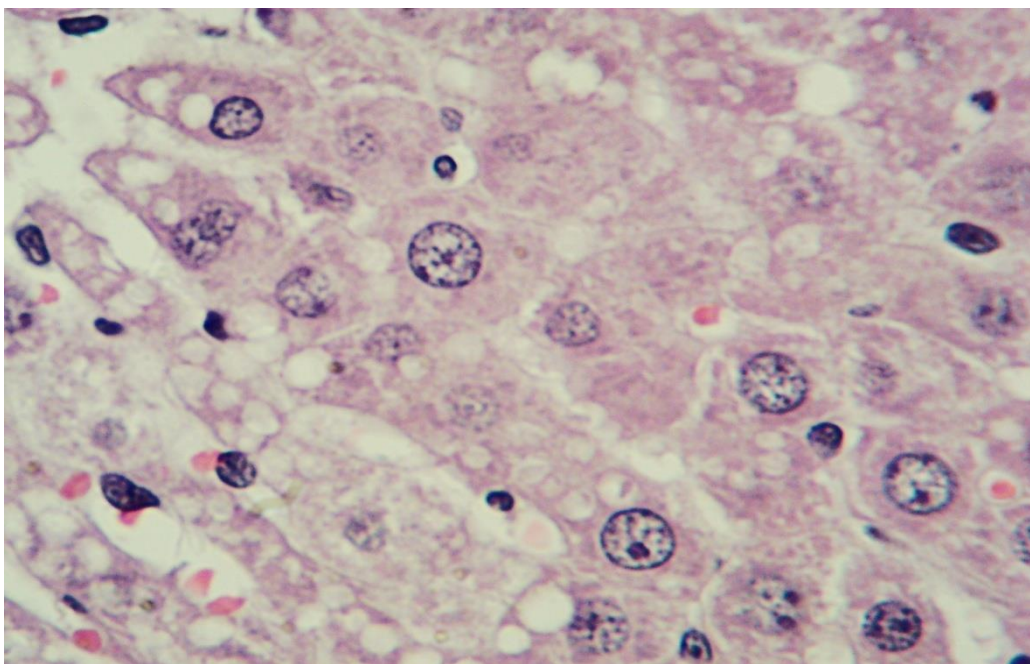


Рис. 28. Явища каріопікнозу в окремих гепатоцитах, на периферії часточок гепатоцити з гідропічною дистрофією . Мікрофото. Забарвлення гематоксилін-еозин. 36. х 400

Таким чином, використання експериментальної моделі відтворення гострого іммобілізайного стресу шляхом атравматичного підвішування за шийну складку у печінці щурів експериментальної групи викликає суттєві морфологічні зміни, подібні до тих, що виникають під впливом фіксації щурів у положенні лежачи на спині [125-126]. Виконане дослідження доводить виникнення структурних змін у печінці під впливом гострої стресової реакції, а також ефективність експериментальної моделі

відтворення у щурів гострого іммобілізайного стресу шляхом атравматичного підвішування за шийну складку.

Висновки. Вплив експериментальної моделі відтворення гострого іммобілізайного стресу шляхом атравматичного підвішування за шийну складку щурів протягом 6-ти годин викликає на гістологічному рівні у печінці піддослідних тварин повнокров'я міжчасточкових та центральних вен, явища тромбозу, прояви застою крові та складжування у синусоїдних капілярах, різке розширення перисинусоїдних просторів, периваскулярну лейкоцитарну інфільтрацію, явища каріопікнозу, гідропічної дистрофії та фокального колікваційного некрозу в окремих гепатоцитах.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується вивчення впливу експериментальної моделі відтворення гострого іммобілізайного стресу шляхом атравматичного підвішування за шийну складку на печінку щурів на ультраструктурному рівні.

3.7 Inflammation-related morphological alterations in the microvasculature

Introduction. Microvasculature is a complex structural and functional system that regulates blood filling of organs, provides transcapillary exchange and supports the tissue homeostasis. The human microvasculature is represented by the system of small vessels: arterioles, capillaries, venules and arteriole-venular anastomoses. The vessels of this complex become flexible in the altered blood flow; they can deposit the blood corpuscles, undergo spasm and pass plasma only, change their permeability for tissue fluid [128]. The renowned morphologist V.V. Kupriyanov and his co-authors, who have long been studying blood microcirculation, came to the conclusion that arterioles, capillaries, arteriole-venular anastomoses and venules should be considered as a living substrate but not the passive, inert tubes, that adequately respond to the physical conditions and chemical agents [129]. Thus, the disorder of blood microcirculation is one of the main components or internal signs of inflammation.

The aim. The paper is aimed at the analysis of the scientific publications on the study of morphological alterations in the microvasculature in response to inflammation.

Material and methods. The bibliosemantic method has been used during the study. The findings of current publications on the study of morphological alterations that occur in the microcirculatory blood flow in response to inflammation have been analyzed.

Review. Current scientific views present microvasculature as an extremely sensitive to the influence of various factors, responding to them by the developed specific or nonspecific reactions. In particular, the acute stress affects the microvasculature of different internal organs, inducing the morphological alterations, indicating about its non specificity [130].

Microvascular dysfunction leads to increased mortality from cardiovascular diseases and is considered to be a decisive factor in the development and progression of cardiometabolic and renal pathology.

Microvascular dysfunction coexists or precedes macrovascular diseases, presumably due to joint mechanisms of damage to vessels such as oxidative stress and inflammation [131-132].

Inflammation is considered as body's response to local lesion, formed in the process of evolution and is characterized by alteration, disorder of microcirculation and proliferation, targeting at localization, destruction and removal of damage agent, as well as regeneration of affected tissues. Alteration, disorders of blood microcirculation (with exudation and emigration) and proliferation are the main components or internal signs of inflammation. In addition, over the foci of inflammation five external (local) manifestations are observed: redness (rubor), swelling (tumor), fever (calor), pain (dolor) and dysfunction. Inflammation causes a rapid reaction of the immune system with the entering of significant amount of immune cells into the foci of inflammation and increased level of cytokines by dozens and hundreds of times [133-134].

Homeostatic microcirculatory response to infection can be harmful if it is hyperactive or disregulated [135]. For example, in chronic generalized periodontitis the state of regional hemodynamics and microcirculation in periodontal tissues is significantly impaired [136]. In the acute experimental sialoadenitis the response of microvasculature to the inflammatory process was determined during the entire period of the experiment [137]. Inflammation along with oxidative stress and autophagia are the leading factors of such microvascular complication of diabetes mellitus as diabetic retinopathy [138]. Inflammatory septic processes can be accompanied by a severe microvascular dysfunction, which is associated with hyperpermeability of capillaries, destruction of the microvascular endothelial barrier, arteriolar hypofunction of vasoconstrictors, lack of adrenergic sensitivity and tone of smooth muscle cells that line arterioles; lack of antiadhesive function of endothelial surfaces; decreased density of the perfused capillaries [139-145].

The study of the influence of inflammatory process on the vessels of microvasculature of the walls of the fundic portion of rats' stomach in the acute

experimental gastritis shows the significant changes in metric values of the lumen diameter of its elements. In this way, at the early stages of the experiment, arterioles responded by the spasm, which is a typical reaction of the resistance vessels on the alteration. The subsequent dilatation of venules was caused by the hypostatic events in the capacitance vessels and development of tissue hypoxia [146].

Moreover, our investigation shows that disorders of blood microcirculation in rats are one of the main manifestations of inflammation in the acute experimental gastritis, induced by administration of λ -carrageenan, which is proinflammatory by the impact mechanism. Spasm of arterioles in the stomachs of the experimental animals, morphological manifestation of which was noted already on the 1st day of the experiment was observed even at the early stages of observation. Spastic phenomena (the nuclei of endothelial cells protruded into the lumen; the internal elastic membrane was visualized as the basophilic strip, which formed numerous high folds) were detected in the arterioles of the mucous and submucous membranes on the 2nd day of the experiment. The lumina of arterioles were densely filled with blood corpuscles. Numerous medium lymphocytes were detected in the perivascular loose connective tissue. Following the 3rd day of the experiment arterioles were dilated in all membranes of the stomach. Blood corpuscles were detected in the lumina. The recovery of the morphological state of the arterioles was observed on the 21st day of the experiment. The exchange vessels responded to administration of λ -carrageenan by the dilatation from day 2 to day 7 of the experiment, caused, primarily, by the development of tissue hypoxia in the stomach wall as a result of spasm of the resistance vessels of the gastric wall. The wall of the capillaries was thinned, containing no hemocytes in their lumina. The surrounding interstitium showed morphological signs of hyperhydration. The recovery of the morphological state of the exchange vessels was observed on the 30th day of the experiment [147, 148].

The dependence of morphofunctional alterations of microvessels on the time course of inflammation is also proved by the findings of other investigators. Morphological analysis of restructuring of elements of microvasculature of red bone marrow in experimental aseptic peritoneal inflammation in rats showed that the state of arterioles, capillaries and venules was also in the direct dependence on the time course of experimental aseptic inflammation [149].

The change in the diameter of the elements of the microvasculature of the epinephros, as well as synthetic activity of the adrenal glands, targeting to combat the inflammatory response, is also in directed dependence on the time course of aseptic peritonitis. Active response of adrenal glands can be explained by the fact that they are essential component of neuroendocrine and stress-adaptive systems and are responsible for implementation and mobilization of the body's host defense during the action of various pathogenic factors. Microvasculature of the adrenal glands is the main link, which, in addition to changes of the diameter and structure of the walls of its vessels, responds to inflammation by the leukocytic infiltration of the perivascular connective tissue [150].

Study of the local reaction of the microvasculature vessels of the small and large intestine at the early stages of peritonitis (within 12 hours after the beginning of the experiment) showed moderate dilatation of the venules in the small intestine mucosa. In the submucous and muscular membrane the morphometry confirms the fact of the spasm of the arterioles, reduced capillary blood flow and simultaneous stable dilatation of the venules. Within the one day after the beginning of the experiment (the reactive stage of peritonitis) a significant increase in the average diameter of the venules, similarly to the previous time period of the experiment, and reduce of the average diameter of the capillaries was detected in the mucous membrane of the small intestine. On the 2nd day of the experimental peritonitis (toxic stage) a paralytic dilatation of capillaries was observed in the mucous membrane of the small intestine. The

average size of the venules is significantly greater than the similar value of the previous time periods of the experiment. Following the 3rd day of the experimental peritonitis (late stage) spasm of the arterioles in the wall of the small and large intestine became weaker. Paralytic dilatation of the capillaries of the villi and crypts was combined with dilatation of the venules, impaired rheological properties of blood in the form of stasis, sludge, microthrombosis and changes in the permeability of vascular walls [151,152].

In the acute enteritis the resistance vessels of the small intestine microvasculature was characterized by the dramatic decrease of the values of the average diameters of arterioles with maximum rate on the 2nd -3rd days and increase with maximum rate on day 15. Their restoration to the values of intact group was detected only on day 45 of the experiment. In the exchange vessels the dynamics of changes in the mean values was similar to the arterioles. In contrast to the resistance and exchange vessels, the acute enteritis causes the enlargement of the diameters of the capacitance vessels with maximum rate on day 15-25 with restoration to the values of the intact group up to day 45 of the experiment [153].

Findings of another study showed that in the jejunum simulation of the acute aseptic inflammation of the peritoneum first caused the narrowing of the diameter of arterioles and capillaries, significantly marked on day 2-3 of the experiment ($p < 0,05$), followed up by the significant dilatation on day 14 of the experiment ($p < 0,05$). The diameter of the venules was significantly enlarged on day 14 of the experiment ($p < 0,05$). In the acute aseptic inflammation of the peritoneum along with transplantation of the cryopreserved placenta the diameter of the arterioles and capillaries first became narrower (significantly on day 2; $p < 0,05$) and then enlarged (on day 3-10; $p < 0,05$) [154]. Experimental administration of placental tissue causes reactive changes in the microvasculature of the rats' red bone marrow, too, manifested by the significant enlargement or narrowing of the average diameters of the vascular lumen, especially at the stages of the experiment [155]. In rat's spleen

microvasculature affected by experimental acute aseptic inflammation of the peritoneum, administration of cryopreserved placenta causes marked morphofunctional changes. In the acute aseptic peritonitis a significant response of small blood vessels was detected during all time periods of the experiment. Single administration of cryopreserved placenta was accompanied by the significant changes in the diameters of the arterioles and capillaries within 2-7 days of the experiment; restoration of the diameters of microvessels to the values of the control group began already from day 5-7; on day 14 no significant difference from the metric parameters of the control group was noted [156].

Studies of our colleagues also confirm that experimental aseptic inflammation, induced by intraperitoneal administration of 5 mg λ -carrageenan leads to disorder of microcirculation in the venules and capillaries of rats' testicles on day 1 and day 2 of the experiment. Consequently, plethora and stasis occur and lumen of the vessels is overfilled with blood corpuscles. Static phenomena in vessels lead to the edema of vascular wall [157].

Thus, publications of the contemporary scientists report about the significant morphological alterations that occur in the microvessels vessels in response to the impact of proinflammatory factors. Inflammatory processes are accompanied by the events of microvascular dysfunction, related to the increased permeability of capillaries, destruction of microvascular endothelial barrier, loss of antiadhesive function of the endothelium, etc. Findings of the majority of analyzed experimental studies show, that at the early stages of inflammation the arterioles respond by spasm which is a typical reaction of the resistance vessels on alteration. Subsequent dilatation of venules is caused by the events of stagnation in the capacitance vessels and development of tissue hypoxia. Disturbances in the blood rheological properties are manifested by the stasis, sludge, microthrombosis. Morphofunctional alterations in the microvasculature are dependent on the time course of inflammation.

Conclusion

1. In response to experimental inflammation the marked morphofunctional alterations are detected in the microvasculature of various organs.

2. At the early stages of inflammation they are manifested mainly by the spasm of resistance vessels and dilatation of the capacitance vessels. Disturbances in the blood rheological properties are manifested by the stasis, sludge, microthrombosis.

3. Morphofunctional alterations in the microvasculature are dependent on the time course of inflammation.

3.8 Сучасні погляди щодо корекції дезадаптивних стресових реакцій призначенням флавонових глікозидів.

Вступ. На сьогодні питання пошуку і вибору нових ефективних, а головне, безпечних методів профілактики та лікування стресових розладів продовжує залишатися одним із пріоритетних завдань для медичної науки. Серед стреспротекторних засобів, що є флавоновими глікозидами, останнім часом дослідники почали відзначати кверцетин – препарат на рослинній основі, який володіє потужною антиоксидантною дією [158].

Метою роботи було проведення аналізу сучасної наукової літератури, присвяченої використанню кверцетину як стреспротекторного засобу.

Об'єкт і методи дослідження. Для виконання роботи було використано бібліосемантичний метод, проаналізовано 35 сучасних літературних джерел, у яких висвітлюється антиоксидантна, стреспротекторна дія кверцетину.

Результати дослідження та їх обговорення. На сьогодні стрес залишається одним із головних чинників виникнення і розвитку низки психосоматичних розладів. Над пошуком нових шляхів із запобігання виникненню та над корекцією постстресових змін науковці усього світу продовжують вести активну роботу, про що свідчать численні публікації останнього часу. У багатьох із них висвітлюється стреспротекторна дія кверцетину, який володіє потужними антиоксидантними, а також протизапальними та протипухлинними властивостями [159-161].

Кверцетин є флавонолом, який міститься у багатьох продуктах харчування (броколі, цибуля, чай, ягоди та цитрусові). У вищих рослинах кверцетин найчастіше зустрічається у вигляді глікозиду в формі ізокверцетину, рутину і гиперину, які захищають рослину від окисного ушкодження [162]. Поліфенольна природа кверцетину дозволяє йому відловлювати вільні радикали [163-164]. Він широко відомий як фітохімічна сполука, що наділена лікувальними властивостями [160].

Позитивні ефекти від призначення кверцетину спостерігають при лікуванні нейродегенеративних розладів, таких як хвороби Альцгеймера, Хантінгтона, Паркінсона [163]. За літературними даними, флавоноїд кверцетин може бути запропонований як засіб, що захищає печінкові клітини НерG2 від окисного стресу, пов'язаного з гіперглікемією [165].

При лікуванні ревматоїдного артрити метотрексат є препаратом першого ряду, але його вживання супроводжується численними побічними ефектами. Паралельне призначення кверцетину достовірно підсилює протизапальний ефект терапії, а також зменшує гепатотоксичний вплив метотрексату ($p < 0,05$) [166].

Кверцетин поряд із такими речовинами рослинного походження, як перілліловий спирт та берберин, корегує правошлуночкові розлади, що виникають у щурів на тлі експериментальної легеневої гіпертензії, за рахунок зменшення запалення, апоптозу та фіброзу; відношення антиоксидант-оксидант при цьому збільшується [167].

Настій *Sedum dendroidum*, що містить кверцетин та інші поліфеноли (флавоноїди, мірицетин, кемпферол) сприяє гастропротекції у моделях гострої виразки шлунка [168].

Також встановлено протизапальний вплив кверцетину, який відбувається унаслідок інгібування секреції інтерлейкіну-6 фібробластами легень людини [169]. В умовах гіпоксії ефективність від призначення кверцетину для профілактики окиснення легеневого сурфактанту навіть вища ніж у сальбутамолу [170]. Завдяки антиоксидантним властивостям, стало доцільним призначення кверцетину у комплексному лікуванні раку легень [171]. Крім цього, кверцетин безпосередньо має протипухлинну дію, оскільки здатен до регулювання експресії PPAR- γ у клітинах раку легень людини A549 [172]. Для посилення терапевтичного ефекту пропонується комбінована стратегія, коли поєднуються кверцетин і куркумін [173].

Рослинна дієта, багата на компоненти фітохімічних сполук може забезпечити додаткову користь для здоров'я, за рахунок протипухлинної, антиоксидантної і протизапальної активності, може бути корисною не тільки для профілактики, але і для лікування раку легенів. Прийом флавоноїдів з їжею покращує процеси метаболізму поживних речовин в живому організмі. Спостережні когортні дослідження свідчать про негативний зв'язок між споживанням флавоноїдів і ризиком метаболічних та серцево-судинних захворювань. Кілька інтервенційних досліджень на людях також підтвердили користь харчових флавоноїдів. В експериментальних дослідженнях із використанням тваринних моделей було показано, що щоденний раціон, багатий типовими флавоноїдами, такими як катехіни, антоціанин, ізофлавіон і кверцетин, покращує витрати енергії всього тіла, активність мітохондрій і толерантність до глюкози. Хоча вплив флавоноїдів на нейрони не з'ясовано, було показано, що деякі флавоноїди регулюють термогенез і харчову поведінку за допомогою модуляції вегетативної і центральної нервової систем [174].

На користь призначення кверцетину у комплексному лікуванні пухлин легень також свідчить його захисний потенціал щодо гемопоестичних ушкоджень, викликаних гамма-випромінюванням. Радіаційно-індукована гемо поестична дисфункція є однією з найпоширеніших проблем при незапланованому опроміненні, а також у онкологічних хворих, які отримують променеву терапію. Призначення кверцетин-3-рутинозиду послаблює радіаційно-опосередковане ушкодження селезінки, мінімізуючи загибель клітин і сприяючи проліферації; відновлює аномальні гістопатологічні змін в кістковому мозку кореляційно зі зниженням апоптозу і зміною розподілу клітинного циклу; зменшує кількість хромосомних аберацій в кістковому мозку; відновлює загальну кількість лейкоцитів та інтерлейкіну-6 в сироватці [175].

Але лікування раку легенів за допомогою хіміотерапевтичних препаратів на основі фітохімічних сполук нині має недоліки, потребує подальшого ґрунтовного вивчення, створення новітніх стратегій та лікарських форм із тканинспецифічною, локальною дією[176-177].

Крім того, основним недоліком кверцетину як лікарського засобу є його низька біодоступність при пероральному прийомі [178]. Кверцетин добре розчинний в ліпідах і спирті, але абсолютно не розчиняється у воді[179]. Тому низька біодоступність кверцетину потребує пошуку особливих шляхів його уведення, зокрема, інгаляційного у вигляді наноемульсії для доставки препарату в тканину легень [180,182].

Проблематика стресу у наш час залишається надзвичайно актуальною. Тому пошук нових напрямків профілактики та лікування постстресових розладів понині знаходить відображення у численних наукових працях [173-177].

Сучасні дослідження стреспротекторних властивостей кверцетину свідчать, що збагачена ним дієта може бути ефективним засобом придушення окисного стресу та активності процесів канцерогенезу в людському організмі. Кверцетин має антиоксидантні властивості, а також антипроліферативні і проапоптичні ефекти щодо пухлинних клітин; при цьому прооксидантні властивості кверцетину проявляються лише в умовах зниження рівня внутрішньоклітинного глутатіону. Відповідно, навіть низькі концентрації кверцетину сприяють активації глутатіонової антиоксидантної системи, в той час як високі його концентрації призводять до апоптозу пухлинних клітин. Крім антиоксидантних властивостей, кверцетин має здатність до регулювання клітинного циклу шляхом моделювання деяких білків-«мішеней» на молекулярному рівні, а також сприяє відновленню функції антионкогенного супресора – білка Р 53, при цьому не впливаючи на здорові клітини і не порушуючи їх клітинний цикл. Така селективність кверцетину робить його перспективним агентом для подальших досліджень в розробці нових антиоксидантних препаратів і

протоколів хіміотерапії в онкології [193]. А тому подальше вивчення ефектів кверцетину потребує проведення наступних ґрунтовних експериментальних досліджень із залученням волонтерів та лабораторних тварин.

Висновки. Проведений аналіз літературних джерел свідчить, що сучасні наукові дослідження доводять високу антиоксидантну властивість кверцетину, яка робить його перспективним агентом для профілактики, корекції та лікування морфофункціональних змін, котрі виникають у організмі на тлі впливу стресової реакції.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується проведення експериментальних морфологічних досліджень на щурах для вивчення стреспротекторної дії кверцетину при гострому іммобілізаційному стресі.

3.9 Stress-Protected Effect of Torasemide in Acute Immobilization Stress in Rats.

Notwithstanding a long-lasting study, the problem of stress remains relevant to date. In particular, numerous recent morphological studies promote better understanding the essence of stress-related structural changes and search for novel ways to prevent and treat adverse effects caused by stress [194, N. Vynnyk, M. Koptev, S. Sovhyrya]. However, the issue of finding and selection the advanced effective and, most importantly, safe methods of prevention and treatment of stress disorders continues to be one of the priorities for contemporary medical science. Our previous studies give evidence of structural changes in the rat lungs induced by the acute immobilization stress as the predecessors for the development of pulmonary edema [195, Koptev, M.M., Vynnyk, N.I.; Koptev, MM, Vynnyk, NI]. Therefore, torasemide as a potential stress protector was worth our attention. Currently, in the cardiology, the use of this long-acting loop diuretic has become widespread in treatment of essential hypertension, as well as in treatment and prevention of edema and effusions caused by heart failure and cardiogenic pulmonary edema [196].

Aim. The paper was aimed at the morphological study of the rational use of torasemide as a stress protector.

MATERIALS AND METHODS

25 albino mature male rats aged 8-10 months old of 240-260 g body weight were involved into morphological study. Group I (controls) (n=5) involved intact animals; Group II (n=5) involved animals that were exposed to acute immobilization stress without correction; Group III (n=5) involved animals, exposed to stress after intraperitoneal administration of 0.5 ml sodium chloride (NaCl); Group IV (n=5) involved animals, exposed to stress and corrected with mexidol, well known for its stress-protective effect; Group V (n=5) involved animals, exposed to stress and corrected with torasemide. Acute immobilization stress was simulated by retention of rats, lying supine for 6 hours. For the purpose of correction, 100 mg/kg body weight mexidol was

single-time administered intraperitoneally 20 minutes prior the period of immobilization (Group IV) or with 0.1 mg torasemide (Group V).

The rats were sacrificed within two hours after the period of immobilization by decapitation under intraperitoneal thiopentone anesthesia. After dissection of rats' chest and abdominal cavity, a macroscopic study of its organs was carried out with subsequent collection of the specimens of the lungs, liver, kidneys and spleen for microscopic study. Pieces of investigated organs were fixed in 10% neutral formalin and after dehydration in spirits of the ascending densities they were embedded into paraffin according to conventional technique. The microtome slices were stained with hematoxylin and eosin.

The experiment was performed in compliance with the requirements of international principals of the "European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes" (Strasbourg, 1985) and corresponding Law of Ukraine "For the Protection of Pet Animals" (No.3 446-IV, 21.02.2006, Kyiv) [197,198].

RESULTS

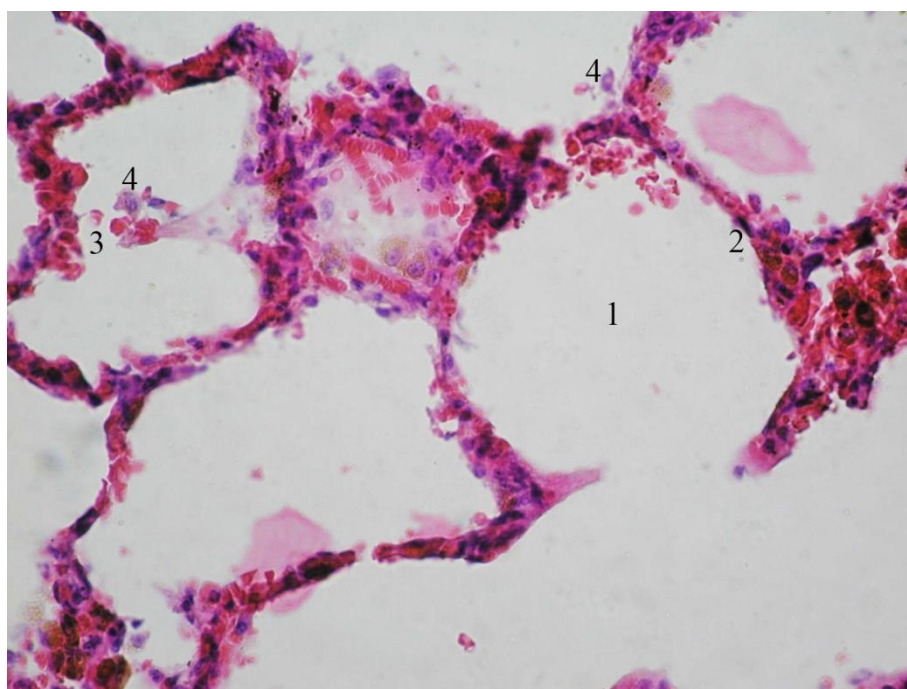
The macroscopic analysis showed that in acute immobilization stress without pharmacocorrection, the liver, spleen and kidneys of rodents of the experimental groups did not differ from the organs of intact rats. However, the acute immobilization stress caused marked changes in the lungs, which were plethoric, with numerous areas of hemorrhage beneath the pleura and lung tissue. During the dissection of the lungs, specific hemorrhagic exudate was noted. Macroscopically, in both groups of rats, which were previously administered with the investigated drugs, stress-related pulmonary alterations were less pronounced.

Microscopic study shows that acute immobilization stress causes significant morphological changes in the lungs, liver and kidneys.

No significant structural changes were detected in the spleen; minor perivascular edema of the central arteries in large- and medium-sized lymphoid nodules of the white pulp and single perivascular hemorrhages were noted. Correction,

performed with both mexidol and torasemide, eliminated the effect of stress on the spleen at the morphological level: its histological structure did not differ from intact animals.

In the lungs of rats, exposed to stress without pharmacocorrection, histological study showed significant dilation of the alveoli; local destruction and thinning of the interalveolar septa; thickening and destructive changes of the epithelial layer of the mucous membrane of the intrapulmonary bronchi with accumulation of cellular detritus and red blood cells in their lumen; peribronchial leukocyte infiltration; hemomicrocirculation disorders with the development of blood stasis and the appearance of numerous hemorrhages in the interstitial connective tissue and the lumina of the alveoli (Fig. 29). Morphometric study confirmed that in acute immobilization stress in rats of Group II, the average diameter of the alveoli increased significantly ($p < 0.01$) by 67.16%, from $(38.83 \pm 1.15) \mu\text{m}$ to $(64.91 \pm 2.35) \mu\text{m}$. Thinning of the interalveolar septa was by 41.3%, from $(13.05 \pm 0.86) \mu\text{m}$ to $(7.66 \pm 0.46) \mu\text{m}$, $p < 0.01$. The mucous membrane of the smaller bronchi also significantly thickened ($p < 0.01$) by 86.72%, from $(8.81 \pm 0.40) \mu\text{m}$ to $(16.45 \pm 0.52) \mu\text{m}$. The diameter of the internal lumen of the capillaries and venules significantly increased by 104.93%, from $(3.65 \pm 0.25) \mu\text{m}$ to $(7.48 \pm 0.71) \mu\text{m}$, $p < 0.01$, and by 37.04%, from $(18.87 \pm 1.14) \mu\text{m}$ to $(25.86 \pm 1.76) \mu\text{m}$, $p < 0.01$, respectively.



Fid. 29. Rat lungs after simulation of the acute immobilization stress. H&E stain: 100×magnification: 1 – lumen of the alveoli; 2 – alveolocyte; 3 – destruction of the alveolar wall; 4 – cellular detritus.

The use of mexidol and torasemide to correct stress-related pulmonary disorders has shown the effectiveness of these drugs. The stress-protective effect of torasemide was particularly positive. The correction promotes insignificant peribronchial infiltration and edema of the bronchial mucosa, especially with torasemide; detrital masses were not observed in the bronchial lumen; dilation of alveoli and thinning of interalveolar septa was less pronounced; hemomicrocirculation disorders were not so significant (Fig. 30).

The findings of morphometric and statistical studies prove by evidence the positive stress-protective effect of mexidol and torasemide.

In the group of animals administered with mexidol in simulated acute immobilization stress, the average diameter of the alveoli increased by only 34.48%, from $(38.83 \pm 1.15) \mu\text{m}$ to $(52.22 \pm 4.41) \mu\text{m}$, $p < 0.01$. Thinning of the interalveolar septa was by 11.03%, from $(13.05 \pm 0.86) \mu\text{m}$ to $(11.61 \pm 0.41) \mu\text{m}$, $p < 0.01$. The mucous membrane of the smaller bronchi thickened by 48.13%, from $(8.81 \pm 0.40) \mu\text{m}$ to $(13.05 \pm 0.54) \mu\text{m}$, at $p < 0.01$. The diameter

of the internal lumen of the capillaries and venules increased by 49.86%, from $(3.65 \pm 0.25) \mu\text{m}$ to $(5.47 \pm 0.82) \mu\text{m}$, $p < 0.0$, and by 18.44%, from $18.87 \pm 1.12) \mu\text{m}$ to $(22.35 \pm 1.85) \mu\text{m}$, $p < 0.01$, respectively.

Correction with torasemide showed that the average diameter of the alveoli increased by 20.06%, from $(38.83 \pm 1.15) \mu\text{m}$ to $(46.62 \pm 5.63) \mu\text{m}$, $p < 0.01$. Thinning of interalveolar septa occurred by 4.67%, from $(13.05 \pm 0.86) \mu\text{m}$ to $(12.44 \pm 0.44) \mu\text{m}$, $p < 0.01$. The mucous membrane of the smaller bronchi thickened by 27.36%, from $(8.81 \pm 0.40) \mu\text{m}$ to $(11.22 \pm 0.52) \mu\text{m}$, at $p < 0.01$. The diameter of the internal lumen of the capillaries and venules increased by 27.36%, from $(3.65 \pm 0.25) \mu\text{m}$ to $(4.78 \pm 0.58) \mu\text{m}$, $p < 0.01$) and by 11.02%, with $18.87 \pm 1.12) \mu\text{m}$ to $(20.95 \pm 2.05) \mu\text{m}$, $p < 0.01$), respectively.

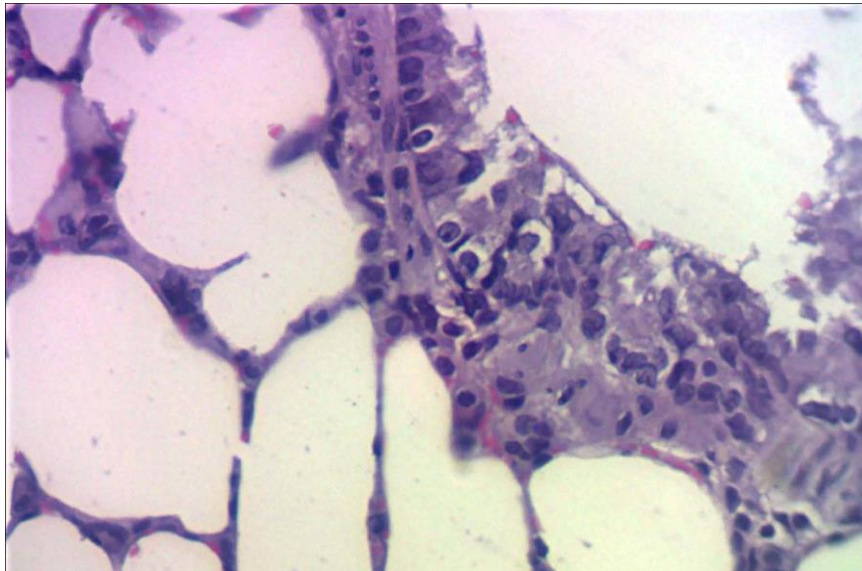


Fig. 30. Rat lungs after simulation of the acute immobilization stress with torasemide correction. H&E stain: 100×magnification.

In the liver of rats of Groups II-III, swelling of hepatocytes with smoothing of intercellular borders and extension of perisinusoidal spaces was detected. The central vein and interlobular vessels were plethoric, in most sinusoidal capillaries the sludge phenomena were noted (Fig. 31). Moderate plethora of sinusoidal capillaries and marked perivascular edema was also noted. Dystrophic changes (hydropic and hyaline-drop dystrophy) were observed in the center of the lobules, as well as subcapsular focal colliquative necrosis of

individual hepatocytes. Morphometric study showed that stress in rats of Group II promotes in the liver enlargement of the lumina of the interlobular veins by 16.9% (from $(6.88 \pm 1.06) \mu\text{m}$ to $(8.28 \pm 1.20) \mu\text{m}$, $p < 0.01$), spasm of the arteries by 30.13% (from $(3.93 \pm 0.16) \mu\text{m}$ to $(3.02 \pm 0.21) \mu\text{m}$, $p < 0.01$) and enlargement of the lumina of the bile ducts by 31, 82% (from $(5.72 \pm 0.26) \mu\text{m}$ to $(7.54 \pm 0.25) \mu\text{m}$, $p < 0.01$). In the hepatic lobuli, the central veins were also dilated by 38.22% (from $(25.93 \pm 2.89) \mu\text{m}$ to $(35.84 \pm 2.87) \mu\text{m}$, $p < 0.01$).

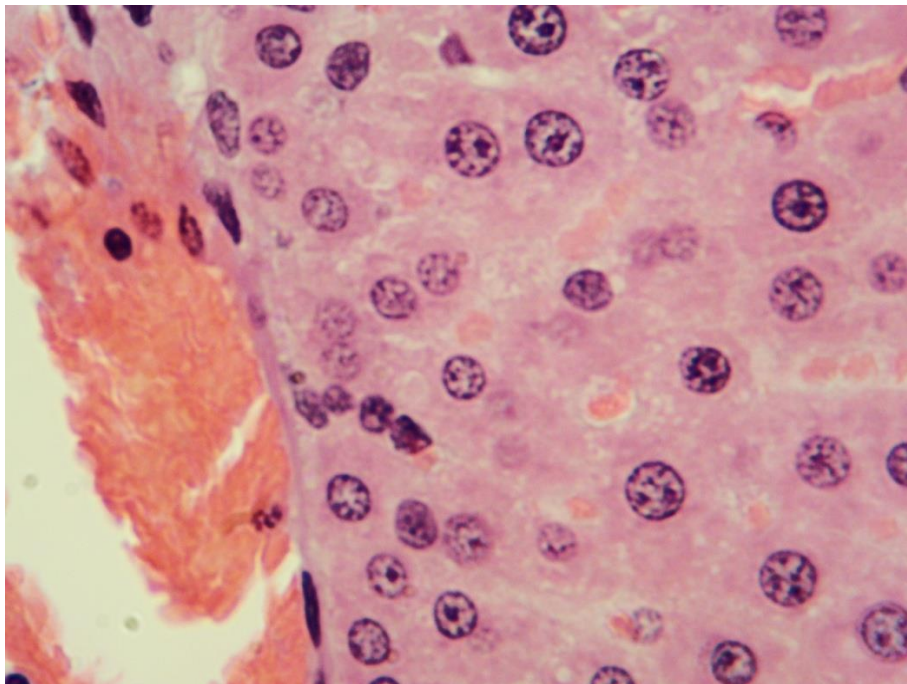


Fig. 31. Plethora of interlobular veins with the phenomena of thrombosis in rat liver after simulated acute immobilization stress. H&E stain. 400×magnification.

The correction with mexidol had a positive effect on the structure of the hepatic lobuli, which were preserved; the triads were unchanged; insignificant plethora of interlobular vessels was noted. Hyaline-drop dystrophy was observed in individual hepatocytes around the central veins, and hydropic dystrophy on the periphery of the lobuli was detected in single hepatocytes. Nuclear structures were unchanged. Morphometric study confirmed that administration of mexidol significantly eliminated the adverse effects of stress on the liver: the lumens of

the interlobular veins enlarged by only by 11.77% (from $(6.88 \pm 1.06) \mu\text{m}$ to $(7.69 \pm 1.12) \mu\text{m}$, $p < 0.05$, and constriction of the arteries by 14.24% (from $(3.93 \pm 0.16) \mu\text{m}$ to $(3.44 \pm 0.15) \mu\text{m}$, $p < 0.05$; enlargement of the lumina of the bile ducts by 10.34% (from $(5.72 \pm 0.26) \mu\text{m}$ to $(6.38 \pm 0.34) \mu\text{m}$, $p < 0.05$; enlargement of the inner diameter of the central veins by 15.32% (from $(25.93 \pm 2.89) \mu\text{m}$ to $(30.62 \pm 2.45) \mu\text{m}$, $p < 0.05$, was noted.

The correction with torasemide had the same positive effect: the structure of hepatic lobules was preserved, the triads were unchanged, sinusoids were not dilated, moderate plethora of central veins was noted, and hydropic dystrophy was observed in some hepatocytes on the periphery of the lobules (Fig. 32). The findings of the morphometric study on correction with torasemide showed that the lumina of the interlobular veins dilated by 12.69% (from $(6.88 \pm 1.06) \mu\text{m}$ to $(7.88 \pm 1.71) \mu\text{m}$, $p < 0.05$; constriction of the arteries by 15.93% (from $(3.93 \pm 0.16) \mu\text{m}$ to $(3.39 \pm 0.18) \mu\text{m}$, $p < 0.05$; enlargement of the lumina n of the bile ducts by 16.86% (from $(5.72 \pm 0.26) \mu\text{m}$ to $(6.88 \pm 0.31) \mu\text{m}$, $p < 0.05$); enlargement of the inner diameter of the central veins by 21.47% (from $(25.93 \pm 2.89) \mu\text{m}$ to $(33.02 \pm 2.34) \mu\text{m}$, $p < 0.05$, was detected.

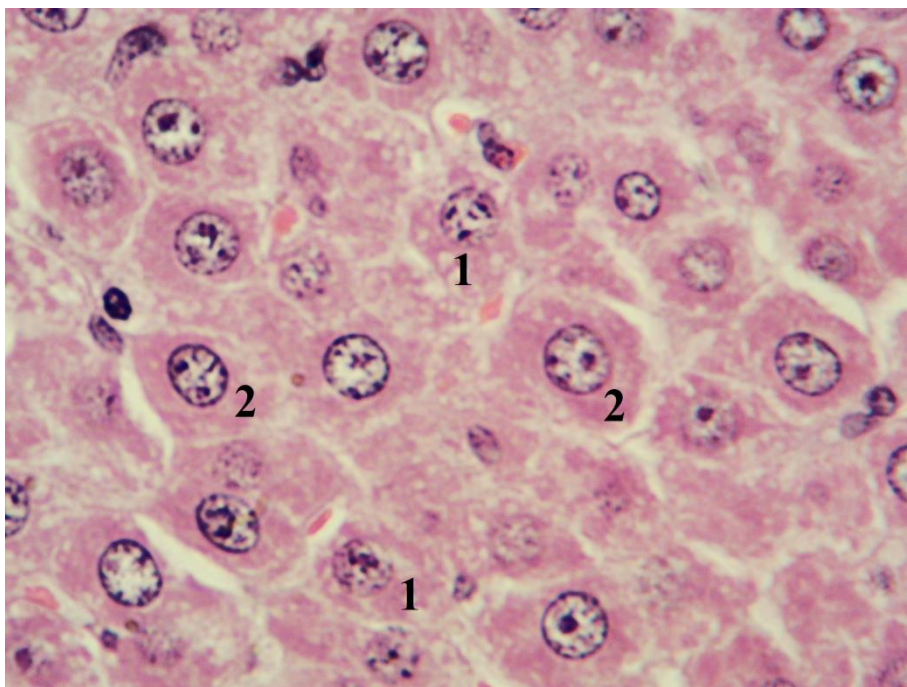


Fig. 32. Rat liver after simulation of the acute immobilization stress. H&E stain: 200×magnification: 1 – hydropic dystrophy in single hepatocytes; 2 – hepatocytes with preserved structure.

Histologically, stress-related renal changes promoted enlargement of the lumina of the convoluted tubules with the accumulation in their lumina of cellular detritus due to desquamation of the epithelium. Vacuoles filled with translucent liquid were found in the cytoplasm of epitheliocytes; necrosis of single epithelial cells was noted. The peritubular vascular system was characterized by focal hemorrhages. Morphological changes of the glomerular apparatus were manifested by the significant enlargement of the Shumanski-Bowman's capsule, dramatic plethora of capillaries, edema of the mesangial matrix (Fig. 33). In some renal corpuscles, collapsed cells of the inner leaf of the capsule were detected, which indicated the exclusion of this nephron from the filtration.

Morphometric study of rats of Group II proved the enlargement of lumina of the proximal and distal convoluted tubules by 17.32% (from $(18.24 \pm 0.32) \mu\text{m}$ to $(22.06 \pm 0.56) \mu\text{m}$, $p < 0.05$, and by 18.71% (from $(18.68 \pm 0.31) \mu\text{m}$ to $(22.98 \pm 0.75) \mu\text{m}$, $p < 0.05$, respectively; thickening of the Shumanski-Bowman's capsule by 11.64% (from $(37.98 \pm 0.44) \mu\text{m}$ to $(42.95 \pm 0.71) \mu\text{m}$, $p < 0.05$, and enlargement of the lumen of the capillaries of the glomerular apparatus by 14.67% (from $(2.21 \pm 0.15) \mu\text{m}$ to $(2.59 \pm 0.25) \mu\text{m}$, $p < 0.05$.

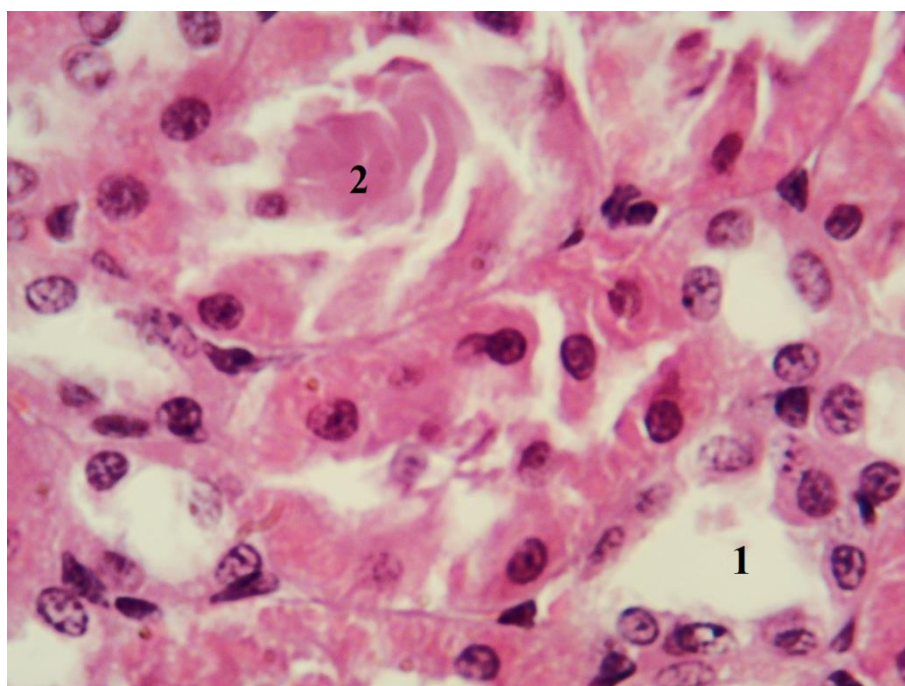


Fig. 33. Rat kidney after simulated acute immobilization stress. H&E stain: 400×magnification: 1 – enlargement of the lumen of the convoluted tubules; 2 – eosinophilic masses in the rat kidney associated with stress reaction.

Correction with mexidol alleviated the effects of stress on the kidneys. Sporadic focal changes in convoluted tubules, characterized by swelling of epitheliocytes were noted; in the lumen of individual tubules, minor homogeneous masses were detected. In some glomeruli, insignificant plethora of the capillaries and edematous changes in the mesangium were detected. The findings of the morphometric study on correction with mexidol showed that enlargement of the lumina of the proximal convoluted tubules was less pronounced, only by 6.96% (from $(18.24 \pm 0.32) \mu\text{m}$ to $(19.51 \pm 0.52) \mu\text{m}$, $p < 0.05$; distal convoluted tubules by 15.44% (from $(18.68 \pm 0.31) \mu\text{m}$ to $(22.09) \mu\text{m} \pm 0.45$, $p < 0.05$; enlargement of the Shumanski-Bowman's capsule by 3.92% (from $(37.98 \pm 0.44) \mu\text{m}$ to $(39.47 \pm 1.44) \mu\text{m}$, $p < 0.05$; enlargement of the lumen of the capillaries of the glomerular apparatus by 5.43% (from $(2.21 \pm 0.15) \mu\text{m}$ to $(2.33 \pm 0.15) \mu\text{m}$, $p < 0.05$).

Administration of torasemide had no stress-protective effect on the kidneys of experimental rats. During the correction with torasemide, the lumina of the convoluted tubules remained constricted due to significant swelling of

epitheliocytes, and numerous eosinophilic homogeneous masses were noted in their lumina. Necrosis of individual epitheliocytes was detected, and the phenomena of hyaline-drop dystrophy were observed in the cytoplasm of most cells. In the vessels of the glomeruli a pronounced plethora, edema of the mesangium was noted. The interstitium was characterized by severe edema and significant vascular plethora (Fig. 34).

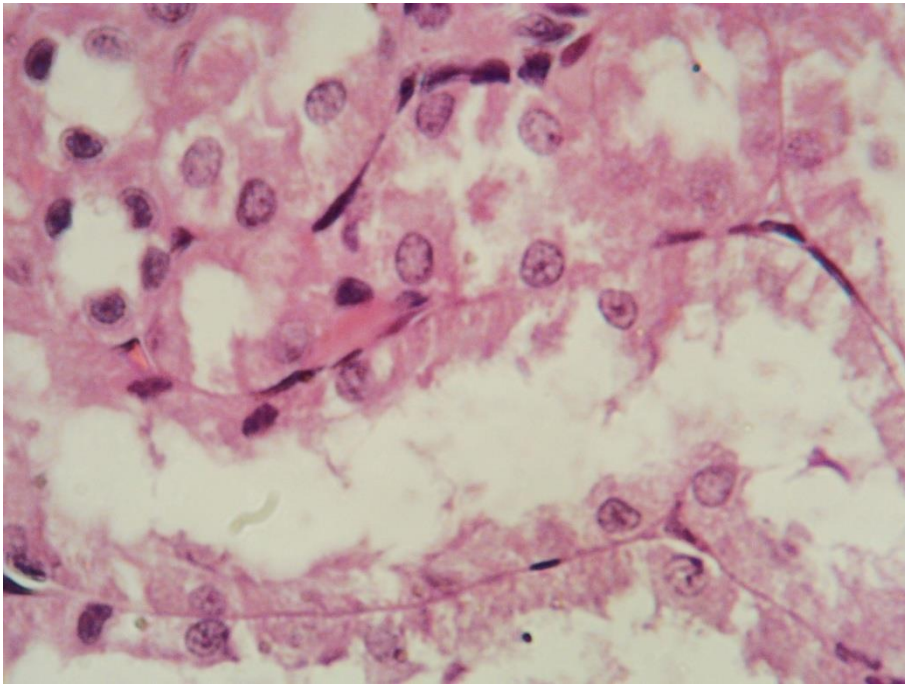


Fig. 34. Necrosis of epithelial cells of rat kidney after exposure to stress and correction with torasemide. H&E stain: 400×magnification.

DISCUSSION

Thus, the study confirms the need for a comprehensive study of the effect of the drugs that could potentially be used for the prevention or treatment of stress disorders. Our studies on the stress-protective properties of torasemide indicate its positive corrective effect on the structure of the liver, spleen and, especially, the lungs in acute immobilization stress. However, morphologically, administration of torasemide in acute immobilization stress did not show a positive stress-protective effect in the kidneys of rats: the lumina of the convoluted tubules remained constricted due to significant swelling of epitheliocytes, filled with eosinophilic homogeneous masses; necrosis of individual epitheliocytes was detected; hyaline-drop dystrophy was observed in

the cytoplasm of most cells; in the vessels of the glomeruli pronounced plethora, edema of the mesangium was detected; interstitium was swollen with significant vascular plethora. Unlike torasemide, mexidol, the drug of comparison, with its well-studied stress-protective properties had a positive effect on the structure of the kidneys. We believe that the use of torasemide as a stress protector in acute immobilization stress is not rational.

CONCLUSION

1. The use of torasemide in acute immobilization stress has a positive effect on the structure of the spleen, liver and lungs, reducing stress-related changes in these organs.
2. Administration of torasemide in acute immobilization stress increases the effect of the stress response on the structure of the rat kidneys.
3. Based on the findings of the study the use of torasemide as a stress protector is not considered rational.

3.10 Сучасні погляди на функціональну морфологію слизової оболонки язика та її зміни за умов соматичних захворювань та впливу окремих екзогенних поліутантів.

Захворювання органів травної системи на сьогоднішній день є однією з провідних причин тимчасової втрати працездатності, інвалідності та смертності, займаючи в структурі захворюваності за даними ВООЗ 4–5 місце в залежності від етнографічних умов, екологічної ситуації, вікового складу та рівня розвитку системи охорони здоров'я країни. Високий рівень розповсюдженості захворювань органів системи травлення обумовлює необхідність вирішення питання боротьби з ними, а також вироблення нових заходів попередження та лікування вищезазначених захворювань.

Слизова оболонка ротової порожнини в цілому, та язика зокрема забезпечує взаємодію факторів навколишнього середовища з внутрішнім середовищем організму [199-201]. Таким чином вона першою контактує з навколишнім середовищем і зазнає негативного впливу окремих факторів останнього, і є генетично детермінованою на активну відповідь [202].

Як відомо, слизова оболонка вкриває всю поверхню язика. Тобто, язик є єдиним м'язовим утворенням в організмі людини, яке повністю вкрите слизовою оболонкою. Будова слизової оболонки язика неоднорідна. Нижня поверхня вкрита відносно тонким багат шаровим плоским не зроговілим епітелієм та сполучнотканинною власною пластинкою, що заглиблюється в останній невисокими пальцеподібними виростами – сосочками, які містять значну кількість еластичних волокон і забезпечують пристосування слизової до постійної зміни форми язика під час рухів [203]. Глибше власної пластинки розташована підслизова основа, рухливість якої обмежена міцним прикріпленням до підлеглої м'язової тканини.

Верхня поверхня язика вкрита слизовою оболонкою, покривний епітелій якої належить до спеціалізованого епітелію. Спинка та бічні поверхні язика вкриті багат шаровим частково зроговілим епітелієм, що

знаходиться на власній пластинці, міцно з'єднаною з підлеглими м'язами. В зазначених ділянках слизова оболонка зрощена з м'язами більш щільно, в порівнянні з нижньою поверхнею.

Епітелій язика окрім смакової і фізичної чутливості, виконує функцію фізичного та імунологічного бар'єру [204]. У формуванні активного місцевого імунітету активну участь приймають клітини Лангерганса, що входять до складу слизової оболонки і при контакті з чужорідним антигеном сприяють активації Т-лімфоцитів [205]. В створенні активного місцевого імунітету участь також приймає лізоцим (муромідаза) – муколітичний фермент, що перешкоджає проникненню антигенів у внутрішнє середовище організму, стимулює фагоцитоз, підсилює кооперативні функції Т-субпопуляції лімфоцитів та бактеріологічні властивості секреторного імуноглобуліну класу А [207].

Секреторний імуноглобулін А (IgA) блокує адгезію мікроорганізмів на поверхні слизової оболонки і на зубах. IgA може утворювати макромолекулярні агрегати, які активують комплемент і сприяють лізису бактерій [208]. Лізоцим руйнує клітинну стінку бактерій, що негативно впливає на когезію між *C. albicans* і бактеріями ротової порожнини (активно із *S. mutans*), та має вирішальне значення для колонізації *C. albicans* [209-210].

В язиці людини виділяють чотири види сосочків: ниткоподібні, листоподібні, грибоподібні і жолобуваті (валикоподібні). Всі сосочки покриті багатошаровим плоским епітелієм і мають основу з пухкої волокнистої сполучної тканини, (окрім ниткоподібних) в якій розташовуються чисельні кровоносні судини, що просвічуються крізь епітелій.

Найчисельнішими та найдрібнішими є ниткоподібні сосочки. Останні мають вигляд конічних, паралельних випинань висотою до 2 мм і не містять смакових цибулин. Ці сосочки вкриті епітелієм, тонкий роговий

шар якого утворює конічні випинання на верхівці, що обернені до глотки. Функція цих сосочків переважно механічна (абразивна).

В дитячому віці зустрічаються листоподібні сосочки, які у дорослих мають рудиментарний вигляд або відсутні. Листоподібні сосочки в кількості 3-8 розміщуються на задньобічній поверхні язика. В кожному сосочку міститься від 3 до 20 смакових цибулин. Грибоподібні сосочки знаходяться на кінчику і задній верхній частині язика, кількість їх незначна, розташовуються вони серед більш чисельних ниткоподібних. Ці сосочки за формою нагадують гриб з широкою верхівкою і вузькою основою, висота їх досягає 2 мм. В епітелії їх верхівки знаходиться невелика кількість смакових цибулин.

Жолобуваті (валикоподібні) сосочки мають діаметр до 3 мм і висоту до 1 мм в кількості 6-12, розміщені біля кореня язика в термінальні борозни у вигляді латинської літери «V». У кожному сосочку нараховується від 40 до 150 смакових цибулин. Кожен сосочок оточений потовщенням слизової оболонки у вигляді валика та відокремлений від неї глибокою борозною, на дні якої відкриваються вивідні протоки серозних слинних залоз Ебнера [211]. Верхня поверхня жолобуватого сосочка вкрита зроговілим епітелієм, а бічна і внутрішня поверхня – не зроговілим епітелієм і містить значну кількість смакових цибулин. В сполучній тканині валиків розташовані пучки гладеньких м'язів, скорочення яких сприяє більш тісному контакту харчових речовин, що потрапили в жолобок зі смаковими бруньками [212].

В літературі зустрічаються численні данні щодо специфічних змін слизової оболонки язика за умов наявності захворювань окремих внутрішніх органів, що має суттєве значення в діагностичному процесі, зокрема для лікарів первинної ланки надання медичної допомоги.

Так, за даними Е.Г. Романенко у хворих з хронічним гастродуоденітом спостерігався гіперкератоз ниткоподібних сосочків в 76,3%, гіперемія та набряк язика в 69%, а гіпертрофія грибоподібних та листоподібних

сосочків в 64% обстежених хворих. У хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки язик досить часто вкритий нальотом, що важко знімається, а інколи клейким слизом [213].

Захворювання печінки, хронічний панкреатит спричиняють появі геморагій в слизовій оболонці язика [214]. Збільшення кількості ниткоподібних сосочків, гіперплазія грибоподібних сосочків та сухість язика властиві гострому панкреатиту, а атрофічні зміни притаманні хронічному запаленню підшлункової залози [215].

Суттєвими змінами реагує слизова язика на захворювання ендокринної системи. Гіпертиреоз супроводжується зниженням смакових відчуттів, а гіпотиреоз – сухістю та потовщенням язика. Утворення складок за рахунок кількісного збільшення ниткоподібних сосочків та потовщення язика разом з іншими симптомами мають значення і в діагностиці порушення функції гіпофізу. Поява плям коричневого кольору на бічній поверхні язика та слизовій оболонці ротової порожнини притаманна хронічній недостатності кори надниркових залоз, натомість гіперфункція останніх проявляється афтозним стоматитом, гіперкератозом, кандидамікозом, що обумовлено катаболічною дією гормонів. Цукровий діабет проявляється розвитком ангулярного хейліту, стоншенням слизової оболонки, появою парестезій, сухістю язика [216].

Зміни слизової оболонки язика також є одними з ранніх діагностичних ознак захворювань крові та органів кровотворної системи. Анеміям різного генезу притаманні зменшення в розмірі, потовщення та загострення сосочків, блідість та сухість слизової оболонки, ангулярний стоматит. Окремі види гемо- бластозів супроводжуються виразково-некротичними змінами слизової оболонки ротової порожнини. Гемофілія проявлятиметься спонтанними кровотечами з візуально не пошкоджених ясен та при прикусуванні язика. Зміни у вигляді ерозивного стоматиту, катарального гінгівіту, «аміачних опіків» характерні для ниркової

недостатності і виникають через бактеріальне розщеплення сечовини, що виділяється зі слиною [217].

Різноманітні зміни слизової оболонки язика спостерігаються також при гіпо- та авітамінозах. Так, недостатність вітаміну А проявляється сухістю слизової оболонки ротової порожнини, надмірним зроговінням епітелію. Гіповітаміноз В₁ – гіперплазією грибо- подібних сосочків, ангулярним стоматитом. Хейліт характерний для гіповітамінозу В₆, а дефіцит вітаміну В₁₂ проявляється десквамативним глоситом [217].

Вплив термічних чинників на слизову оболонку ротової порожнини тотожний іншим слизовим оболонкам і проявляється гіперемією, утворенням пухирів з розвитком різного ступеню некротичних змін в залежності від сили термічного впливу. На слизовій спостерігається мацерація епітелію з відшаруванням його уривків і утворенням виразок [218].

Ушкодження електричним струмом найчастіше може бути обумовлено явищем гальванізму – утворенням електричних потенціалів між різними металами в ротовій порожнині (за наявності імплантів, протезів, пломбувального матеріалу, який містить амальгаму) і виникнення між ними різниці потенціалів (ефект Пальтьє). Проявом описаного ураження є гіперкератоз, опіки, які характеризуються катаральним, ерозивним, ерозивно-виразковим або ліхеноїдним ушкодженням [218].

Вплив хімічних сполук, таких як нікотин, алкоголь спричиняють патологічне потовщення слизової оболонки язика з надмірним зроговінням – лейкоплакію, «чорний волохатий язик» при якому спостерігається розростання і потовщення ниткоподібних сосочків, що набувають темного кольору.

Патологічний стан, відомий під назвою «географічний глосит» характеризується десквамацією епітелію, знебарвленням смакових сосочків, в деяких випадках появою тріщин. Етіологія цього процесу досі не відома. Деякі автори пов'язують виникнення захворювання з

діабетом 1 типу, хронічним стресом, алергічними і автоімунними захворюваннями [216].

При хронічному отруєнні фтором у коней виявлено характерне оксамитово-червоне забарвлення слизової оболонки язика. Зміни слизової оболонки язика після контакту з кристалічною речовиною хінону, його розчином чи парами проявляються локальними пошкодженнями у вигляді зміни кольору, ознаками подразнення з еритемою, набряком, утворенням папул і пухирів [217].

При отруєнні карболовою кислотою спостерігаються виражені місцеві зміни у вигляді білуватих хімічних опіків, поверхня язика набуває бурого забарвлення, формується коагуляційний некроз, виразки. Навколо вогнища некрозу розвивається набряк, виразні ознаки запалення [218-219].

Вплив окремих стоматологічних матеріалів на стан слизової оболонки ротової порожнини в цілому і зокрема на слизову оболонку язика достатньо широко висвітлені в сучасних наукових роботах. Так, мономери акрилової смоли на основі «Фторакс», матеріали на основі похідних акрилової та метакрилової кислот в умовах експерименту на щурах викликають ерозивно-запальні зміни та затримують регенерацію епітелію слизової оболонки язика, спричиняють атрофічні, склеротичні та деструктивні зміни в м'язах, власній пластинці та сосочках язика [220-221].

Вплив радіаційного випромінювання в умовах експерименту на собаках спричиняє ерозивно-запальні, атрофічні та дистрофічні зміни в слизовій оболонці язика. Спостерігалось зникнення смакових сосочків та епітеліального шару в ділянці опромінення. У власній пластинці мало місце скупчення мігрантних запальних клітин, деструктивні зміни волокон сполучної тканини, судинні розлади, атрофія м'язових волокон зі зникненням характерної посмугованості, атрофія грибоподібних сосочків зі зменшенням розміру смакових бруньок [222].

Променеве ураження слизової оболонки рота проявляється хейлітом, стоматитом, що виникають внаслідок радіолізу води з утворенням вільних ради- калів, що містять кисень. Вони, в свою чергу, стають первинними ушкоджуючими чинниками і викликають вільно радикальний некробіоз клітин. Клінічно мукозит проявляється гіперемією та набряком незроговілого епітелію, посиленням зроговінням епітелію, втратою блиску. Слизова язика ущільнюється, стає тьмяною, зморщеною. Епітелій місцями відшаровується з утворенням ерозій та виразок, вкритих клейкими некротичними нашаруваннями. Спостерігається гіперемія кінчика і бічних поверхонь язика, атрофія сосочків [222].

В теперішній час при виготовленні продуктів хар- чування широко застосовуються різноманітні хімічні добавки, які покращують органолептичні властивості продуктів, підсилюють їх смакові якості, продовжують термін придатності для вживання. В той же час ряд досліджень свідчить про можливі негативні наслідки вживання харчових добавок. Зокрема, барв- ник понсо 4R має канцерогенні властивості та може спричиняти розвиток алергічних захворювань. При тривалому, щоденному вживанні невеликих доз глю- тамату натрію (E620), тартразину (E102), еритрозину (E127) описані випадки розвитку хронічного вазомо- торного риніту. Окремими дослідженнями доведе- но, що вживання бензоату натрію (E211) та понсо 4R (E124) спричиняє пошкодження лейкоцитів у хворих на бронхіальну астму [220-222].

Слід зазначити, що питання реакції органів порожнини рота і зокрема язика на систематичне вживання продуктів, які містять різноманітні харчові добавки, в сучасній літературі висвітлено недостатньо і потребує, з огляду на наведене вище, ґрунтовних експериментальних досліджень, результати яких в свою чергу повинні стати підґрунтям для визначення безпечних доз та розробки профілактичних засобів.

3.11 Морфологічні зміни в деяких органах під впливом харчових добавок

Харчові добавки – речовини, що можуть змінювати структуру та фізико-хімічні властивості продуктів. До переліку речовин, що відносяться до харчових добавок належать: емульгатори, антиоксиданти, барвники, коригувальні речовини. Все це речовини, які змінюють органолептичні та реологічні властивості (консистенцію) продуктів, але не мають біологічної активності, на відміну від біологічно-активних добавок. Основними представниками цієї групи є: загущувачі, желеутворюючі речовини, поживні поверхнево-активні речовини, стабілізатори фізичного стану продуктів, дозатори. Хімічна природа цих добавок досить різноманітна. До них відносяться продукти створені природою та отримані штучним шляхом, в тому числі шляхом хімічного синтезу.

Не являються харчовими добавками сполуки, що підвищують харчову цінність продуктів (вітаміни, мікро- та макроелементи) та добавки і речовини, які потрапили у продукти з навколишнього середовища. З 19 століття розпочалося активне використання харчових добавок і на даний час досягло максимального поширення у різних країнах світу.

Технологія використання харчових добавок надзвичайно різноманітна, а їх внесення можливе на різних етапах виробництва, транспортування та зберігання з метою покращення зовнішнього стану та структури продукту, захисту від псування. У продуктах харчові добавки містяться у різному вигляді: повністю не змінені, частково змінені або у вигляді речовин, що отримали в наслідок хімічної взаємодії добавок з компонентами продуктів. Основна частина дозволених до використання в Україні харчових добавок є біологічно інертними для організму. Але не можна ігнорувати той факт, що хімічні сполуки або речовини окремо чи в комбінації в певних умовах (вплив високих чи низьких температур й ін.)

можуть бути токсичними. Харчова добавка повинна обов'язково мати доказову базу, щодо відсутності канцерогенності, гострої та хронічної токсичності, тератогенності, мутагенності та гонадотропних властивостей, тільки тоді вона може бути безпечною та дозволеною для використання в харчовій промисловості. В сучасному світі деякі добавки одночасно можуть бути дозволені в одній країні, але заборонені в іншій.

В сучасних умовах всі існуючі добавки в харчовій промисловості маркують літерою "Е" і відповідним числом, які схвалені Європейською спільнотою, як безпечні харчові добавки. Їх індекси офіційно визнані в нашій країні. Класифікація харчових добавок:

E100-E182 Барвники – відновлюють або підсилюють колір продукту.

E200-E299 Консерванти – подовжують термін зберігання продуктів, мають захисні властивості від грибків, мікробів, бактеріофагів, а також стерилізуючі хімічні добавки, які використовують при дозріванні вин.

E300-E399 Антиокислювачі – захищають від окислювання.

E400-E499 Стабілізатори – зберігають задану консистенцію. Загущувачі – підвищують в'язкість.

E500-E599 Емульгатори – створюють однорідну суміш фаз, що не змішуються (наприклад, води й олії).

E600-E699 Підсилювачі смаку й запаху.

E900-E999 Піногасники – попереджають або знижують утворення піни. У цю групу, а також у нову групу – E1000 – входять підсоложувачі, розпушувачі та глазурувальні, й інші добавки. В Україні цей вид харчових добавок повністю заборонений до використання.

Оскільки постійно з'являються нові добавки та нові результати наукових досліджень щодо їх впливу на організм людини, перелік

харчових добавок, які дозволені для використання в нашій країні, систематично переглядається та поповнюється.

Згідно з сучасними зарубіжними дослідженнями та детальним аналізом відчизняних наукових джерел отримані дані стосовно негативного впливу на організм людини окремих добавок або їх комбінації, що дозволені в Україні та досить широко використовуються. Це зокрема такі харчові добавки: понсо-4R, нітрит натрію та глутамат натрію [223-224].

Е 124 – відома харчова добавка (англ.: Ponceau 4R; франц. "квітка маку") – синтетичний азо-барвник, який введений у використання з 1910 року для підфарбовування в яскраво-червоний колір різних продуктів [225]. Не є дозволеним у США на підставі підтверджених даних, що натрієві солі, які входять до складу Е124 є канцерогеном, що підвищує ризик виникнення злоякісних пухлин [226-227]. Більшість країн Європи і Азії визнають безпечність даної добавки за умов обмеження її використання в рекомендованих дозах. Однак, починаючи з 1970-х років почали з'являтися результати досліджень, щодо причетності даної добавки до виникнення у дітей синдрому дефіциту уваги і гіперактивності. Ці дані стали одним із важилів впливу для включення Е 124 в перелік заборонених речовин в деяких країнах.

Також одна із поширених груп харчових добавок – нітрати (NO_3) та нітрити (NO_2) – сполуки азоту, які можуть міститися у ковбасо-м'ясних виробках, сирах та овочах. Очищений нітрит натрію (Е 250) на повітрі повільно доокислюється до нітрату натрію NaNO_3 . У шлунку приблизно 5% нітратів трансформується у нітрити, решта – лише в термінальних відділах кишечника, що зменшує їх засвоєння організмом. Це в свою чергу може підвищувати ризик виникнення раку товстої кишки [226]. Нітрити в крові вступають в реакцію з гемоглобіном, окислюючи залізо, перетворюючи його в метгемоглобін. Навіть в мінімальних дозах

метгемоглобін може бути небезпечний для немовлят, особливо з огляду на їх вагу та більш високий рівень рН у шлунку, що в сукупності призводить до підвищеної конверсії нітратів у нітриту, та як наслідок призведе до "синдрому синього немовляти".

Е 250 активно додають до м'яса, для перешкоджання розвитку *Clostridium botulinum*. А за рахунок нітроміоглобіну, який утворюється внаслідок взаємодії нітриту натрію з міоглобіном, м'ясні продукти набувають привабливий рожево-червоний колір. А під час високої температурної обробки цих м'ясних продуктів, Е 250 взаємодіє з амінокислотами, з утворенням нітрозамінів, що являються похідними аміаку, і виступають як канцерогени.

Також звернемо увагу на результати сучасних даних науково-експериментальних досліджень однієї найбільш поширеної харчової добавки, глютамату натрію, що використовується в широкій сфері харчових технологій, і кількість його використання не має чітко визначених показників. Глутамінова кислота в організмі людини присутня у вільному стані та у складі білків, і відноситься до умовно незамінних амінокислот.

Перші записи щодо Е 620 (глутамінова кислота) датуються 1866 роком хіміком німецького походження. А в 1907 році, після детального вивчення властивостей глютаматних солей, японський біохімік Ікеда Кікунае відокремив хімічно чистий Е 621 (MSG), який має найприємніший смак, максимальну розчинність та досить простий для кристалізації. Саме вільний глютамат надає їжі так званого відтінку "м'ясного смаку"[227].

За результатами наукових експериментів були отримані дані, що довготривале його споживання з продуктами харчування пов'язане із розвитком ряду патологічних станів таких як: цукровий діабет, дисліпідемія та ожиріння, метаболічний синдром, гіпертензії та інші захворювання серцево-судинної системи [228], порушеннями з боку

сечової та репродуктивної систем [229], нейроендокринні порушення, депресії, тривожності [230-231], виникнення алергічних реакцій [232] та захворювань печінки [233-234]. Також пов'язують глутамат натрію із здатністю до генотоксичності, що обумовлено його можливістю пошкоджувати ядра клітин [234]. Мутації генів у своє чергу потенційно можуть спричинити розвиток патологічних станів, метаболічних порушень, неоплазій і неврологічних дефектів [234], які можуть мати місце і в наступних поколіннях [236]. Сучасні дослідження довели, що глутамат натрію чинить токсичний вплив на слинні залози [237-239], тканини зубів [232], печінки [241-242], підшлункової залози [242-243], товстої кишки [245-246], спричиняє пошкодження статевої системи [247-248]. В літературних джерелах неодноразово зустрічаються моделі індукції цукрового діабету 2 типу, використовуючи неонатальне введення глутамату натрію в різних дозах і з різною тривалістю. В результаті отримували розвиток цукрового діабету, а саме таких його проявів як: гіперглікемія, гіперінсулінемія, зниження толерантності до глюкози, інсулінорезистентність та глюкозурія. За результатами експериментів введення глутамату натрію в неонатальному періоді були отримані дані щодо виникнення некрозу нейронів вентромедіального і дугоподібного ядер гіпоталамуса. Зауважено, що в залежності від збільшення віку, нормоглікемія і нормоінсулінемія в ранньому віці змінюються розвитком ожиріння і гіперінсулінемією. При експерименті на мишах, які отримували від 0,6 до 4 мг/кг глутамата натрію в період 6 місяців, спостерігається яскрава проліферація бета-клітин та, як наслідок, досить помітна гіпертрофія панкреатичних островців [249].

Знаходимо дані і щодо причетності глутамату натрію до розвитку неспецифічного виразкового коліту або хвороби Крона, це пояснюється досить частим вживанням Е 621 у складі багатих на жири продуктів, що призводить до порушення мікробіому кишечника та, як наслідок, виникнення запальних процесів [245]. При поєднанні дієти з високим

вмістом жирів та глутамату натрію описаний негативний вплив на моторику кишечника, який обумовлений пошкодженням морфологічної структури його нервових клітин [245].

Досліджувався вплив глутамату натрію і на підшлункову залозу. В результаті експерименту, щоденного введення щурам Е 621 протягом 30 днів, у дозі 15 і 30 мг/кг ваги, що відповідало 1 або 2 грамам для людини, були отримані дані розвитку гострого панкреатиту, ожиріння та майже в два рази збільшення маси тіла від початкової.

Гістологічно спостерігалися дистрофічні і некротичні зміни екзо- та ендокриноцитів, які наростали в динаміці. Визначався інтерстиційний та периваскулярний набряк сполучної тканини, фіброз, збільшувалось ядерно-цитоплазматичне співвідношення клітин, мали місце також лейкоцитарна інфільтрація та стаз в просвіті судин [244].

Знаходимо дані отримані в преклінічних дослідженнях, що глутамат натрію, зокрема, порушує гістоморфологічну структуру яєчка та може призводити до порушення сперматогенезу [250]. Вживання глутамату натрію пов'язували із зниженням рівнів тестостерону, що вірогідно, можна пояснити високою чутливістю яєчка до несприятливих впливів екзогенних чинників [248]. Проводили також дослідження пов'язані з впливом глутамату натрію на матку, маткові труби та яєчники, було встановлено, що він може пошкоджувати ооцити, збільшувати розмір первинних фолікулів [247]. В дослідженнях, щодо впливу на органи жіночої статеві системи було виявлено негативний вплив, який виражався наступними змінами: потовщення базальної мембрани фолікулярної теки, порушення вакуолізації клітин строми яєчників [251].

Вплив харчових добавок, зокрема і глутамату натрію, на жіночу та чоловічу репродуктивну систему залишається одним із найменш досліджених сфер. Тому виникає необхідність подальших досліджень, які повинні дати відповіді на основні питання, як механізми дії добавок, так і

методи мінімізації ушкоджень та порушень функцій статевих органів, що безпосередньо впливають на фертильність.

Продукти харчування зазвичай містять декілька добавок, тому вітчизняними та зарубіжними науковцями активно ведеться вивчення в експериментальних умовах вплив різних комбінацій харчових добавок. Однією із найчастіше вживаних є комбінація глютамату натрію, нітрату натрію, понсо 4R [227]. Слизова оболонка порожнини рота одна із перших контактує зі шкідливими речовинами, які потрапляють в організм у складі продуктів харчування. Однією з основних функцій слизової оболонки порожнини рота є забезпечення взаємодії між внутрішнім середовищем організму і різними зовнішніми факторами. Секрет слинних залоз виконує протекторну функцію, яка забезпечується різними механізмами. Внаслідок введення впродовж одного тижня в харчовий раціон піддослідних тварин комбінації харчових добавок спостерігалось значне розширення вивідних протоків і помітне збільшення діаметру кінцевих відділів в слизових слинних залозах. У більшості випадків секрет в розширених протоках був відсутній. В сполучній тканині навколо проток інколи виявлялись явища набряку. Згідно результатів морфометричних досліджень в слизових слинних залозах, відзначалось збільшення відносної кількості паренхіматозного компонента і відповідно зменшилась частка стромы. При цьому мало місце збільшення середнього діаметра ацинусів [252]. У білкових слинних залозах також спостерігалось збільшення кількості паренхіми і зменшення кількості стромального компоненту, проте дані зміни були менш вираженими у порівнянні зі слизовими слинними залозами. Після 4 тижнів введення в харчовий раціон комплексу добавок як в слизових, так і в білкових слинних залозах, відзначалось прогресування описаних змін та істотне збільшення середнього діаметру ацинусів. Досить часто виявлялось розширення вивідних протоків слинних залоз із накопиченням в останніх секрету, що мав вигляд гомогенних пластинчастих мас з домішками поодиноких десквамованих епітеліоцитів.

Будь-яких змін з боку протокової системи білкових залоз не було виявлено. Вищезазначені морфологічні зміни вказують на підвищення секреторної діяльності слинних залоз, що може свідчити як про виникнення захисної реакції, так і про наслідок стимуляції підвищеного слиновиділення комплексом харчових добавок. Особливостям будови слизової оболонки язика та її змін під впливом тих чи інших зовнішніх факторів, присвячено значну кількість публікацій. Щодо змін слизової оболонки язика, що виникають при вживанні різних комбінацій харчових добавок у раціоні, у сучасних публікаціях знаходимо наступні результати. Споживання комплексу харчових добавок (глутамат натрію, Понсо 4R і нітриту натрію), доданого до стандартного раціону щурів-альбіносів, протягом чотирьох тижнів призводить до прогресивного збільшення товщини багат шарового плоского епітелію всієї дорсальної поверхні язика, що супроводжується розвитком гідропічної дистрофії та акантозу. Ці зміни найбільше виражені після 4 тижнів впливу харчових добавок та спостерігаються переважно в тілі язика [224].

Також вивчається вплив комбінації харчових добавок глутамату натрію, нітрату натрію, понсо 4R і на печінку [223]. Печінка в організмі людини відіграє ключову роль в обміні речовин і, крім того, виконує багато інших життєво важливих функцій. Основними клітинними елементами паренхіми печінки є гепатоцити, які беруть участь у метаболізмі білків, вуглеводів, синтезі холестерину, детоксикації та виведенні ряду ендогенних речовин з організму. Деструктивні зміни гепатоцитів лежать в основі патогенезу більшості захворювань печінки, а тому численні дослідження морфофункціональних змін печінки присвячені клініко-експериментальним дослідженням, що розвиваються під час впливу різноманітних ендо- та екзогенних факторів. Нинішні публікації недооцінюють опис конструктивно-функціональних особливостей клітин печінки при введенні в раціон різних харчових добавок. Водночас на основі експериментальних даних встановлено, що при введенні в харчовий

раціон нітратів (глутамат натрію, нітрату натрію, Понсо 4R) призводить до морфологічних змін деяких органів травної системи. Після введення в харчовий раціон тварин комплексу харчових добавок протягом одного тижня виявлялися нечисленні гепатоцити з явищами жирової дистрофії, при цьому відносна кількість стромального компонента дещо зросла. Додавання в стандартний раціон лабораторних тварин комплексу харчових добавок протягом 4 тижнів призводило до помітного збільшення кількості гепатоцитів з дистрофічними змінами і значного збільшення відносної кількості стромального компонента. Результати дослідження свідчать, що вищезазначений комплекс харчових добавок (глутамат натрію, нітрит натрію, Ронсеау 4R) при введенні до стандартного раціону лабораторних тварин призводить до помітних морфологічних змін в паренхімі печінки. Найбільш істотними змінами слід вважати зміну морфометричних характеристик клітин печінки, зниження вмісту в них глікогену та прогресуюче збільшення кількості гепатоцитів із пошкодженнями. Водночас споживання комплексу харчових добавок, доданих до раціону протягом тижня, призвело до явища жирової дистрофії, а більш тривалий термін її споживання (протягом чотирьох тижнів) показав, що помітно зросла кількість клітин печінки з морфологічними ознаками, характерними для гідропічної дистрофії. Такі зміни в печінці відбуваються під впливом ряду ендогенних патогенних факторів, і в деяких випадках можуть бути оборотними. Також спостерігається виникнення "темних гепатоцитів", вірогідніше всього їх слід віднести до клітин з незворотними деструктивними змінами. Виявлене при морфометричному дослідженні збільшення розмірів клітин печінки може бути як наслідком дистрофічної зміни і прояв компенсаторного процесу, що пов'язане із підвищенням функціональної активності цих клітинних елементів [223].

Таким чином, проаналізувавши експериментальні дослідження останніх років, розуміємо, що не всі харчові добавки, що дозволені до використання в Україні є цілком безпечні. Як окремі речовини, так і їх

комбінації призводять до суттєвих морфологічних змін різних органів та систем. Вплив харчових добавок на жіночу та чоловічу репродуктивну систему залишається одним із найменш досліджених сфер. Тому виникає необхідність подальших пошуків, з метою попередження ушкоджень та порушень функцій статевих органів, що безпосередньо впливають на фертильність.

Перспективи подальших досліджень – дослідити вплив комбінації харчових добавок на зміни яєчок у крис в експерименті.

ПІДСУМОК

Проведений нами аналіз виявив наявність низки наукових робіт, присвячених впливові глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R на тонкий кишечник. Результати показують, що ці харчові добавки викликають зміни морфологічної структури, перебігу фізіологічних процесів та складу мікробіоти відповідного відділу гастроінтестинального тракту. Наукових робіт, що описують зміни тонкої кишки під впливом одночасного введення комплексу харчових добавок (глутамат натрію, нітрит натрію та Понсо 4R) виявлено не було.

У підсумку експериментального дослідження встановлено, що як у сірій так і у білій речовині мозочка відбуваються компенсаторно-приспосувальні процеси направлені на часткове відновлення структурних компонентів мозочка, а GFAP-позитивні структури відіграють визначальну роль у цьому процесі у якості фібрилярного каркасу.

Вплив експериментальної моделі відтворення гострого іммобілізаційного стресу шляхом атравматичного підвішування за шийну складку щурів протягом 6-ти годин викликає на гістологічному рівні у печінці піддослідних тварин повнокров'я міжчасточкових та центральних вен, явища тромбозу, прояви застою крові та складжування у синусоїдних капілярах, різке розширення перисинусоїдних просторів, периваскулярну лейкоцитарну інфільтрацію, явища каріопікнозу, гідропічної дистрофії та фокального колікваційного некрозу в окремих гепатоцитах.

Також виконане дослідження показало відносну резистентність селезінки щура до 6-годинного стресового впливу, викликаного іммобілізацією за шийну складку, із незначними морфологічними змінами білої пульпи та порушенням гемомікроциркуляції.

Проведений аналіз літературних джерел свідчить, що сучасні наукові дослідження доводять високу антиоксидантну властивість кверцетину, яка робить його перспективним агентом для профілактики, корекції та

лікування морфофункціональних змін, котрі виникають у організмі на тлі впливу стресової реакції.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Zinchenko MO, Holubchikov MV, Mishchenko TS. Stan nevrolohichnoyi sluzhby v Ukrayini v 2015 hodu. Kharkiv. 2015;1-9. [in Ukrainian]
2. Moskalenko VF, Hul'chiiy OP, Hruzyeva TS, Lekhan VM, Pershahen Y, Khernandes R ta in. Hromads'ke zdorov'ya: pidruchnyk dlya stud. vyshchych med. navch. zakladiv. Vinnytsya: Nova Knyha. 2013;3:195-6. [in Ukrainian]
3. Humenyuk HD, Kiyko VV. Kontrolyuvannya yakosti ta bezpechnosti kharchovykh produktiv u zarubizhnikh stranakh. Standartyzatsiya, sertyfikatsiya, yakist'. 2019;4(116):24-30. [in Ukrainian]
4. Donchenko LV, Sokil NV, Shcherbakova EV, Krasnoselova EA. Pishchevaya khimiya. Dobavki: ucheb. posobiye dlya vuzov. ispr. i dop. M. Izdatel'stvo Yurayt. 2018;2:9-10. [in Russian]
5. Baranovskiy AY. Diyetologiya. SPb.: Piter 2017;5:423-4.
6. Макарова М, Рыбакова А, Гусчин Я, Шедко В, Мужикян А, Макаров В. Анатомо-физиологическая характеристика пищеварительного тракта у человека и лабораторных животных. Международный вестник ветеринарии. 2016;1:82-104.
7. Татаренко Д. Биоэтические аспекты использования лабораторных животных в экспериментальной биологии и медицине. Wschodnie partnerstwo. 2013;21:38-41.; Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях : учеб. пособие для системы мед. и фармацевт. послевуз. образования / под ред. Н. Н. Каркищенко, С. В. Грачева. – Москва : Профиль-2С, 2010. – 354 с.;
8. Макарова М, Рыбакова А, Гусчин Я, Шедко В, Мужикян А, Макаров В. Анатомо-физиологическая характеристика пищеварительного тракта у человека и лабораторных животных. Международный вестник ветеринарии. 2016;1:82-104.; Петренко В.М. Брюшной тип телосложения у человека и грызунов. Инновационная наука. 2016;5:191-2.

9. Петренко Е.В.

Сравнительная анатомия желудка у человека и грызунов. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 3 (часть 2). С. 255-258.; Ноздрачев, А. Д. Анатомия крысы (лабораторные животные) / А. Д. Ноздрачев, Е. Л. Поляков. – Санкт-Петербург : Лань, 2001. 464 с.

10. Vdoviaková K, Petrovová E, Maloveská M, Krešáková L, Teleky J, Elias MZJ, et al. Surgical Anatomy of the Gastrointestinal Tract and Its Vasculature in the Laboratory Rat . Gastroenterol Res Pract. 2016;

11. Hryn VH, Kostylenko YP, Yushchenko YP, Lavrenko AV, Ryabushko OB. General comparative anatomy of human and white rat digestive systems: a bibliographic analysis. Wiad Lek. 2018;71(8):1599-1602.

12. Furness JB, Cottrell JJ, Bravo DM. COMPARATIVE GUT PHYSIOLOGY SYMPOSIUM: Comparative physiology of digestion. J Anim Sci. 2015 Feb;93(2):485-91.

13. Motarjemi Y, Moy Ge, Todd E. Encyclopedia of Food Safety. 1st Edition, Motarjemi Y, chief editor. Elsevier Inc; Academic Press; 2013. 2304 p.; Макарова АА, Бабошин ДС. Исследование пищевых добавок в продуктах питания и их влияние на здоровье человека. Образование. Карьера. Общество . 2013

14. Донченко С. В. Вплив найпоширеніших харчових добавок на здоров'я людини / С. В. Донченко, С. М. Білаш, Ю. М. Северин // Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини : матеріали міжнар. наук.-практ. конф. / за заг. ред. проф. С. В. Пилипенка. – Полтава : Астроя, 2020. – С. 23–25.

15. Kolenchenko OO, Falayeyeva TM, Berehova TV, Kuryk OH. Strukturno-funktsional'ni Zminy v stintsii Tovstoho kyshechnyka za umov Vvedennya hlitamatu natriyu. Ukrayins'kyi zhurnal medytsyny, biolohiyi ta sportu. 2017;5:39-42. [in Ukrainian]

16. Beyreuther K, Biesalski HK, Fernstrom JD, Grimm P, Hammes WP, Heinemann U, et al. Consensus meeting: monosodium glutamate - an update. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2017;61(3):304–313
17. Butnariu M, Sarac I. What is sodium glutamate and what effects it has on health. *Journal of Applied Biotechnology and Bioengineering*. 2019:223-6.
18. Судаков С.К., Богданова Н.Г., Алексеева Е.В., Назарова Г.А. Формирование патологического влечения после периодического употребления раствора глутамата натрия, но не сахарозы или хлорида натрия. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, 2020.-N 3.- С.296-299.;
19. Ackroff K, Sclafani A. Flavor Preferences Conditioned by Dietary Glutamate. *Adv Nutr*. 2016 Jul; 7(4): 845S–852S.
20. Колядина А.Г. Глутамат натрия - причина пищевой наркомании. / *FORCIPE*. 2019;Т.2 (спецвыпуск):583-4.;
21. Cummings DE. Taste and the regulation of food intake: it's not just about flavor. *Am J Clin Nutr*. 2015 Oct;102(4):717-8.
22. Zanzi A, Ungurianu A, Tsatsakis AM, Nițulescu GM, Kouretas D, Veskoukis A, et al. A review of the alleged health hazards of monosodium glutamate. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2019 Jul; 18(4): 1111–1134.
23. Campos-Sepulveda AE, Martinez Enriquez ME, Rodriguez Arellanes R, Pelaez LE, Rodriguez Amezcuita AL, & Cadena Razo A (2009). Neonatal monosodium glutamate administration increases aminooxyacetic acid (AOA) susceptibility effects in adult mice. *Proceedings of the Western Pharmacology Society*, 52, 72–74
24. Magerowski G, Giacona G, Patriarca L, Papadopoulos K, Garza-Naveda P, Radziejowska J, et al. Neurocognitive effects of umami: association with eating behavior and food choice. *Neuropsychopharmacology*. 2018 Sep;43(10):2009-16.
25. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS), Mortensen A, Aguilar F, Crebelli R, Di Domenico A, Dusemund B,

- Frutos MJ, et al. Re-evaluation of potassium nitrite (E 249) and sodium nitrite (E 250) as food additives. EFSA J. 2017 Jun 15;15(6)
26. Метаболічні порушення в організмі щурів за умов ураження нітритом натрію [] / П.Г. Лихацький, Л.С. Фіра, І.І. Герасимець та ін. // Український біофармацевтичний журнал. - 2013. - N4. - С. 98-103.
27. Rosenbaek JB, Pedersen EB, Bech JN. The effect of sodium nitrite infusion on renal function, brachial and central blood pressure during enzyme inhibition by allopurinol, enalapril or acetazolamide in healthy subjects: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, crossover study. BMC Nephrology. 2018 Sep 21;19(1):244;
28. Карелин А.О., Давыдова М.П., Бабалян А.В., Косырева И.В., Абрамян А.А., Демичева А.С. Анализ статистик разных стран по содержанию нитратов в овощах, фруктах в весенний и осенний периоды. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости, 2018.-N 2.-С.53-57.
29. Bryan NS, Loscalzo J, editors. Nitrite and nitrate in human health and disease [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2011
30. Butnariu M, Sarac I. What is sodium glutamate and what effects it has on health. Journal of Applied Biotechnology and Bioengineering. 2019:223-6.
31. Smolyar VI. Toksychni efekt kharchovykh dobavok. Problemy yspol'zovanye kharchovykh dobavok v Ukrayini. Tezy dopovidey Mizhnarodnoyi naukovu-tekhnichnoyi konferentsyy. NUKHT. 2005:53. [in Ukrainian]
32. Кононов БС. Структурна організація мозочку лабораторних тварин в нормі та у порівняльно-видовому аспекті. Вісник проблем біології і медицини [Інтернет]. 2020 [цитовано 24 бер. 2023];4(158):272-76. Доступно на: <file:///C:/Users/Dasha/Downloads/57-min.pdf> doi: 10.29254/2077-4214-2020-4-158-272-276
33. Бекесевич АМ. Морфологічні особливості структури кори мозочка щура в нормі та за умов тривалого впливу опіюїду. Запорожский медицинский журнал [Інтернет]. 2015 [цитовано 22 бер. 2023];3:82-5.

Доступно на: <http://zmj.zsmu.edu.ua/article/view/44505/42750> doi: 10.14739/2310-1210.2015.3.44505

34. Бекесевич АМ. Вплив наркотичних середників на структурну організацію нервової тканини. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Медицина. 2015;(1): 220-1.
35. Вовк ЮМ, Малахов СС. До питання про іннервацію намету мозочка. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2016;15(1):78-81
36. Григорьева ЕА, Мамай ИЮ. Изменения коры мозжечка потомства крыс после введения pge2 самкам для стимуляции родовой деятельности. Morphologia. 2018;12(3):56-60.
37. Гунас ІВ, Гавриленко ОО, Ольховський ВО, Рудий ЮЙ. Кореляції комп'ютерно-томографічних розмірів мозочка та основних ядер кінцевого мозку з антропометричними і соматотипологічними параметрами тіла здорових міських юнаків та дівчат поділля. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Медицина. 2010;38:23-6.
38. Іваночко ВМ, Гречин АБ, Пастух МБ. Особливості морфофункціонального стану мозочка в ранні терміни постгіпотермічного періоду. Галицький лікарський вісник. 2013;20(1(частина 2)):33-5.
39. Смоляр ВІ. Токсичні ефекти харчових добавок. Проблеми використання харчових добавок в Україні. У: Тези доповідей Міжнародної науково-технічної конференції. ТУКХТ. Київ; 2005, с. 53.
40. Kramer NI, Hoffmans Y, Wu S, Thiel A, Thatcher N, Allen TEH, Levorato S, Traussnig H, Schulte S, Boobis A, Rietjens I, Vinken M. Characterizing the coverage of critical effects relevant in the safety evaluation of food additives by AOPs. Arch. Toxicol. 2019. doi: 10.1007/s00204-019-02501-x.
41. U.S. Food and Drug Administration (FDA). An official website of the United States government [Internet]. Food: Food Ingredients & Packaging

- [updated 2020 Jul 30; cited 2020 Nov 24]. Available from: <https://www.fda.gov/food/food-ingredients-packaging>
42. Bera TK, Kar SK, Yadav PK, Mukherjee P, Yadav S, Joshi B. Effects of monosodium glutamate on human health: A systematic review. *World Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2017; 5(5):139-144. Available from: <https://www.wjpsonline.org/admin/uploads/m9d27N.pdf>
43. Adams TB, Smith RL. Issues and challenges in the safety evaluation of food flaves. *European Congress of Toxicology "Science for Safety". j. Toxicol. Lett*, 2004. – 149, No1–3. P.209–213.
44. Огінська Н, Швед М. Особливості мікроскопічної організації нейронів кори мозочка інтактних білих щурів. У: Матеріали XXIII Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 2019 Квіт.15–17. Тернопіль: Укрмедкнига; 2019, с. 342-350.
45. Огінська НВ, Небесна ЗМ, Довгалюк АІ, Гетманюк ІБ, Волков КС. Особливості ультраструктурної організації нейронів кори мозочка інтактних білих щурів. У: Прикладні аспекти морфології експериментальних і клінічних досліджень: матеріали наук.-практ. конф.; 2019 Жовт. 10-11; Тернопіль; Тернопіль: Укрмедкнига; 2019, с. 126-127.
46. Степаненко АЮ. Гендерные особенности макроанатомических показателей мозжечка человека. *Морфология*. – 2011. – Выпуск 2, Т. 2. – С. 253–257.
47. Степаненко АЮ. Будова та індивідуальна анатомічна мінливість верхньої півмісяцевої часточки півкуль мозочка людини. *Вісник проблем біології і медицини*. – 2016. – Выпуск 2, Т. 2, № 129. – С. 318–321.
48. Степаненко АЮ. Зависимость возрастной динамики величины мозжечка от краниометрических показателей. *Теоретична і експериментальна медицина*. – 2014. – № 1 (62). – С. 44–48.

49. Фомина КА. Анатомо-морфофункциональная характеристика головного мозга крыс различного возраста после ингаляционного воздействия эпихлоргидрина. Український журнал клінічної та лабораторної медицини [Інтернет]. 2012;7:2:153-6. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ujkl_2012_7_2_36.
50. Lewandowska E., Stepień T., Wierzba-Bobrowicz T. Alcohol-induced changes in the developing cerebellum. Ultrastructural and quantitative analysis of neurons in the cerebellar cortex. *Folia Neuropathol.* – 2014. – Vol. 50, № 4. – P. 397–406.
51. R. Freitas Monte Bispo, A. José Casado Ramalho, L. Carlos Buarque de Gusmão et al. Cerebellar vermis: topography and variations. *International J. Morphol.* – 2010. – Vol. 28, № 2. – P. 439–443.
52. Ткачук СС, Леньков ОМ. Морфологічні зміни кори лобової частки головного мозку за умов двобічної каротидної ішемії-реперфузії при експериментальному цукровому діабеті. Клініч. анатомія та операт. хірургія. – 2010. – Т.9, № 2. – С.102–107.
53. Степаненко АЮ. Зависимость возрастной динамики величины мозжечка от краниометрических показателей. Теоретична і експериментальна медицина. – 2014. – № 1 (62). – С. 44–48.
54. Кривко ЮЯ, Матешук-Вацеба ЛР, Масна ЗЗ та ін. Ультраструктура ланок гемомікроциркуляторного русла в нормі та за умов експериментального цукрового діабету. Вісник морфології. – 2010. – Т. 16, № 2. – С. 397–401
55. Огінська НВ, Небесна ЗМ. Мікроскопічні зміни нейроцитів кори мозочка в динаміці за умов експериментальної термічної травми. Вісник медичних і біологічних досліджень [Інтернет]. 2021;2:61-5. Доступно на: <http://dx.doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2021.2.12340>
56. Белопольская НЛ. Детская патопсихология: Хрестоматия. 2-е издание. «Когито-Центр». 2001. 351 с.

57. Сандаков ДБ. Методика и методология физиологического эксперимента. Материалы для спецкурса. Учеб.-метод. пособие для студентов кафедры физиологии человека и животных биологического факультета БГУ. 2007. 70 с.
58. Мандель БР. Психогенетика. Иллюстрированное учебное пособие с модульным расположением материала для студентов высших учебных заведений (бакалавры, магистры). ФГОС ВПО. М.: Директ-Медиа, 2014. 322 с.
59. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ под ред. Р. У. Хабриева 2-е изд., перераб. и доп. - М.:ОАО «Издательство Медицина», 2005. 832 с.
60. Бекесевич АМ. Вплив наркотичних середників на структурну організацію нервової тканини. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Медицина. 2015;(1): 220-1.
61. Zeenat F. Zaidi. Effects of sodium nitrite-induced hypoxia on cerebellar Purkinje cells in adult rats. Pak J Med Sci [Интернет]. Apr-Jun 2010 [цитовано 26 бер. 2023];26(2):261-6. Available from: <https://pjms.com.pk/issues/aprjun2010/pdf/article03.pdf>
62. Kramer NI, Hoffmans Y, Wu S, Thiel A, Thatcher N, Allen TEH, Levorato S, Traussnig H, Schulte S, Boobis A, Rietjens I, Vinken M. Characterizing the coverage of critical effects relevant in the safety evaluation of food additives by AOPs. Arch. Toxicol. 2019. doi: 10.1007/s00204-019-02501-x.
63. U.S. Food and Drug Administration (FDA). An official website of the United States government [Internet]. Food: Food Ingredients & Packaging [updated 2020 Jul 30; cited 2020 Nov 24]. Available from: <https://www.fda.gov/food/food-ingredients-packaging>
64. Shevchenko KV, Yeroshenko GA, Yakushko OS, Kazakova KS, Kramarenko DR. Morphometric description of the exchange segment of microvasculature of rats' salivary glands in normal conditions and chronic

- ethanol intoxication. *Wiadomości Lekarskie*. 2019; 72(3): 323-26. DOI 10.26.724 / 2079-8334-2020-1-71-232-235. 235.
65. Bilash SM, Donchenko SV. Morfofunktsionalnyi stan nadnyrnykiv pry dii kompleksu kharchovykh dobavok. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2020; 3(157): 13-19. 236.
 66. Yeroshenko GA, Grygorenko AS, Shevchenko KV, Lysachenko OD, Sokolenko VN, Khilinska TV, Bilash VP, Solod AV. Reactive changes in the vessels of the rat's duodenal mucosa in response to the effect of complex food additives. *Світ медицини та біології*. – 2021; 2 (76): 211-216.
 67. Oplatowska-Stachowiak M, Elliott CT. Food colors: Existing and emerging food safety concerns. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2017;57(3):524–548.
 68. Shimada C, Kano K, Sasaki YF, Sato I, Tsudua S. Differential colon DNA damage induced by azo food additives between rats and mice. *J Toxicol Sci*. 2010;35(4):547-54.
 69. Kiani A, Yousefsani BS, Doroudian P, Seydi E, Pourahmad J. The mechanism of hepatotoxic effects of sodium nitrite on isolated rat hepatocytes. *Toxicol Environ Health Sci*. 2017;9(3):244-50. DOI: 10.1007/s13530-017-0327-z.
 70. Savitsky IV, Kryukova GV, Myastkivska IV. Endothelial dysfunction due to sodium nitrite. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020;10(3):188-98. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.03.021>.
 71. Yachmin A.I., Yeroshenko G.A., Shevchenko K.V., Hapon S.V., Vatsenko A.V., Ulanovska-Tsyba N.A., Sokolenko V.M Ultrastructural characteristics of the rat gastric fundic wall after the impact of the complex of food additives. *Світ медицини та біології*. 2022; 2 (80): 252-255.
 72. Bagriy MM, Díbrova VA, Popadinets' OG, Grishchuk MÍ. *Metodika morfologicheskikh issledovaniy [monografiya]*. Vínnytsya: Nova Kniga; 2016. 328 s. [in Russian].

73. Bilash S.M., Pronina O.M., Kononov B.S. «Suchasní poglyadi na protsesi reomodelyuvannya strukturnykh komponentív mozochka za umov díí kompleksu khímíchnikh rechovin» [Modern views on the processes of remodeling of the structural components of the cerebellum under the action of a complex of chemicals]. *Vísnik problem bíologii i meditsyny*. 2020;1(155):20-25. (UA)
74. Butnariu M, Sarac I. What is sodium glutamate and what effects it has on health. *Journal of Applied Biotechnology and Bioengineering*. 2019;6(5):223-6.
75. Sabera Millan, Lakkoji Satish, Krishnendu Bera, Harekrushna Sahoo. Binding and inhibitory effect of the food colorants Sunset Yellow and Ponceau 4R on amyloid fibrillation of lysozyme. *New Journal of Chemistry*. 2019;9:3956-68.
76. Zinchenko MO, Holubchykov MV, Mishchenko TS. Stan nevrolohichnoyi sluzhby v Ukrayini v 2015 hodu [The state of the neurological service in Ukraine in 2015]. *Kharkiv*: 2015:1-9. (UA)
77. Bon' E.I., Maksimovich N.E. Sposoby modelirovaniya I morfofunkcional'nye marker ishemii golovnogogo mozga [Methods of modeling and morphofunctional markers of cerebral ischemia]. *Biomedicine*. 2018;(2):59-71. (RU)
78. KundíêvYU. Í. Suchasní problemi bíoyetiki [Modern problems of bioethics]. *Akademperiódika*. 2009:278. (UA)
79. European convention for the protection of vertebrate animal sused experimental and other scientific purposes. Council of European. Strasboi. 1986;123:51.
80. Haydey OS. Etiolohiya stressu. *Nauk.-tekhn. byul. In-tu biolohiyi tvaryn ta Derzh. n.-d. kontrol. in-tu vetpreparativ ta korm. dobavok*. 2012; 13(3/4):416-9.
81. Kirichek LT. Stressprotektory v eksperimente i klinike. *Khar'kov: IPP «Kontrast»*; 2008. 304 s. Кундієв Ю.І. Сучасні проблеми біоетики. *Академперіодика*. 2009:278.

82. Makarenko OL, Yushchenko YaO, Bilash SM, Pronina OM, Koptev MM, Vynnyk NI. Morphological grounds of using the cervical fold suspension model of immobilization stress in rats. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2020; 4
83. Fylenko BM, Vynnyk NI, Koptev MM, Proskurnya SA, Kyslyy VF. Vidtvorennya eksperymental'noyi modeli vplyvu na pechinku hostroho stresu shlyakhom fiksatsiyi shchuriv za shyynu skladku. *Ukrayins'kyy zhurnal medytsyny, biolohiyi ta sportu*. 2021; №1 (29): 52-55.
84. Artemova DO, Kyslyy VF, Torubara OO. Korektsiya morfolohichnykh zmin, yaki vynykayut' u selezintsi shchuriv pry stresi, vnutrishn'oocherevynnym uvedennyam torasemidu ta meksydolu. V: *Tezy dopovidey 75-yi Vseukrayins'koyi student·s'koyi naukovoyi konferentsiyi «Medical students' conference in Poltava» (MEDSCOP 2019); 2019 Ber 28-29; Poltava. Poltava: UMSA; 2019, s 71.*
85. Gusakova YeA, Gorodetskaya I.V. Vliyaniye stressa «defitsita vremeni» na tireoidnyy status i pokazateli stress-reaktsii. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2019; 1 (1): 45-49.
86. Prokudina YES, Gorbunov AS, Kazakov VA, Saushkin VV, Ma H, Maslov LN. Morfofunktsional'nyye aspekty povrezhdeniya serdtsa pri immobilizatsionnom stresse u kryс. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2019; 2 (105): 248-257.
87. Ghany TMA. Safe food additives: a review. *J. Biol. Chem. Research*. 2015;32(1):402-437.
88. Smolyar VI. Suchasni problemy vykorystannya kharchovykh dobavok. *Problemy kharchuvannya*. 2009;1.2:3-13. [in Ukrainian].
89. Olabodi OV. Kharchovi dobavky. *Vitaminy*. Kyyiv: NUKHT; 2018. 21 s. [in Ukrainian].
90. International Food Information Council (IFIC) Foundation. *Food ingredients & colors*. Washington: IFIC; 2010. 8 p.

91. Bilash SM, Donchenko SV. Morfofunktsional'nyy stan nadnyrnykiv pry diyi kompleksu kharchovykh dobavok (ohlyad literatury). Visnyk problem biolohiyi i medytsyny. 2020;3(157):13-19. [in Ukrainian].
92. ANS, Mortensen A, Aguilar F, Crebelli R, Di Domenico A, Dusemund B, et al. Re-evaluation of glutamic acid (E 620), sodium glutamate (E 621), potassium glutamate (E 622), calcium glutamate (E 623), ammonium glutamate (E 624) and magnesium glutamate (E 625) as food additives. EFSA Journal. 2017;15(7):4910. DOI: 10.2903/j.efsa.2017.4910.
93. Banerjee A, Mukherjee S, Maji BK. Worldwide flavor enhancer monosodium glutamate combined with high lipid diet provokes metabolic alterations and systemic anomalies: an overview. Toxicology Reports. 2021;8:938-961.
94. Bachmanov AA, Inoue M, Ji H, Murata Y, Tordoff MG, Beauchamp GK. Glutamate taste and appetite in laboratory mice: physiologic and genetic analyses. Am J Clin Nutr. 2009;90:756-63.
95. Savcheniuk OA, Virchenko OV, Falalyeyeva TM, Beregova TV, Babenko LP, Lazarenko LM, et al. The efficacy of probiotics for monosodium glutamate-induced obesity: dietology concerns and opportunities for prevention. The EPMA Journal. 2014;5:2.
96. Arzani M, Jahromi SR, Ghorbani Z, Vahabizad F, Martelletti P, Ghaemi A, et al. Gut-brain Axis and migraine headache: a comparative review. J Headache Pain. 2020;21(1):15. DOI: 10.1186/s10194-020-1078-9.
97. Romano G, Holodkov N, Klima R, Grilli F, Guarnaccia C, Nizzardo M, et al. Downregulation of glutamic acid decarboxylase in Drosophila TDP-43-null brains provokes paralysis by affecting the organization of the neuromuscular synapses. Sci Rep. 2018;8:1809. DOI: 10.1038/s41598-018-19802-3.
98. Koohpeyma F, Siri M, Allahyari S, Mahmoodi M, Saki F, Dastghaib S. The effects of L-carnitine on renal function and gene expression of caspase-9 and Bcl-2 in monosodium glutamate-induced rats. BMC Nephrol. 2021;22:162. DOI: 10.1186/s12882-021-02364-4.

99. ANS, Mortensen A, Aguilar F, Crebelli R, Di Domenico A, Dusemund B, et al. Re-evaluation of sodium nitrate (E251) and potassium nitrate (E252) as a food additives. *EFSA Journal*. 2017;15(6):4787. DOI: 10.2903/j.efsa.2017.4787.
100. Yevlash VV, Hurikova IM. *Kharchovi dobavky*. Kharkiv: KHDUKHT; 2013. 73 s. [in Ukrainian].
101. Karwowska M, Kononiuk A. Nitrates/Nitrites in Food - Risk for Nitrosative Stress and Benefits. *Antioxidant*. 2020;9:241. DOI: 10.3390/antiox9030241.
102. Lavado G, Higuero N, León-Camacho M, Cava R. Formation of Lipid and Protein Oxidation Products during In Vitro Gastrointestinal Digestion of Dry-Cured Loins with Different Contents of Nitrate/Nitrite Added. *Foods*. 2021;10:1748. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods10081748>.
103. Omowumi OA, Ekundayo SS, Manjunath M, Kavitha P. Curcumin protects sodium nitrite-induced hepatotoxicity in Wistar rats. *Toxicology Reports*. 2019;6:1006-1011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2019.09.003>.
104. Bilash SM, Pronina OM, Kononov BS. Suchasni pohlyady na protsesy reomodelyuvannya strukturnykh komponentiv mozochka za umov diyi kompleksu kharchovykh dobavok. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2020;1(155):20-25. [in Ukrainian].
105. Yachmin AI, Kononov BS, Yeroshenko GA, Bilash SM, Bilash VP. A measure of the effect of complex food additives on rats' adaptive responses. *Svit medytsyny ta biolohiyi*. 2020;1(71):232-235. DOI: 10.26724/2079-8334-2020-1-71-232-235.
106. Yachmin AI, Bilash VP, Yeroshenko GA, Bilash SM, Shevchenko KV, Ryabushko OB, Vatsenko AV, Solod AB. Remodeling of the rat gastric wall components under the effect of complex food additives. *Svit medytsyny ta biolohiyi*. 2021;1(75):235-238. DOI: 10.26724/2079-8334-2021-1-75-235-238.
107. Pronina OM, Koptev MM, Bilash SM, Yeroshenko GA. Response of hemomicrocirculatory bed of internal organs on various external factors

exposure based on the morphological research data. *Svit medytsyny ta biolohiyi*. 2018;1(63):153-7. DOI: 10.26.724/2079-8334-2018-1-63-153-157.

108. Bilash SM, Pronina OM, Oliynichenko YAO. Remodelyuvannya strukturnykh komponentiv tonkoho kyshechnyka pid diyeyu ekzohennykh ta endohennykh chynnykiv. *Mat. Naukovo-praktychnoyi internet-konferentsiyi z mizhnarodnoyu uchastyu «Morfolohichni aspekty suchasnoyi medytsyny ta stomatolohiyi»*, prysvyachenoyi 85-richchyu z dnya narodzhennya profesora M.S.Skrypnikova; 2021 Trav 19-20; Potava. Poltava: PDMU; 2021. s. 16-17. [in Ukrainian].

109. Lutsyk OD, Ivanova AY, Kabak KS, Chaykovs'kyi YUB. *Histolohiya lyudyny*. Kyiv: Knyha plyus; 2003. 592 s. [in Ukrainian].

110. Hryhorenko AS, Yeroshenko HA, Shevchenko KV, Donets' IM, Vatsenko AV, Ulanovs'ka-Tsyba NA. Vplyv hlutamatu natriyu na orhany travnoyi systemy. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2021;1(159):254-257. [in Ukrainian].

111. Zanfirescu A, Ungurianu A, Tsatsakis AM, Nitulescu GM, Kouretas D, Veskoukis A, et al. A review of the alleged health hazards of monosodium glutamate. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2019;18(4):1111–1134. DOI: 10.1111/1541-4337.12448.

112. Lei X, Jie S, Ran L, Qing J, Jian-Guo X. Effect of glutamate on inflammatory responses of intestine and brain after focal cerebral ischemia. *World J Gastroenterol*. 2005;11(5):733-736.

113. Nakadate K, Motojima K, Hirakawa T, Tanaka-Nakadate S. Progressive Depletion of Rough Endoplasmic Reticulum in Epithelial Cells of the Small Intestine in Monosodium Glutamate Mice Model of Obesity. *BioMed Research International*. 2016;2016:ID5251738. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/5251738>.

114. Feng-Hua C, Ke L, Lu Y, Chun-Qiu C, Zhao-Wen Y, Gui-Ming C. Protective Effect of Sodium Nitroprusside on the Rat Small Intestine

Transplanted Mucosa. *Biochem Research Internat.* 2015;2015:ID786010. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/786010>.

115. Fariheen AA, Shaikh NA, Hussain A, Aijaz AK, Riaz M. Acute oral dose of sodium nitrite induces redox imbalance, DNA damage, metabolic and histological changes in rat intestine. *PLoS ONE.* 2017;12(4):e0175196. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175196>.

116. Bilash SM, Pronina OM, Koptev MM. Comprehensive morphological studies as an intergal part of modern medical science. Literature review. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny.* 2019;2.2(151):20-3. DOI: 10.29254/2077-4214-2019-2-2-151-20-23.

117. Sodring M, Oostindjer M, Egelanddal B, Paulsen JE. Effects of Hemin and Nitrite on Intestinal Tumorigenesis in the A/J Min/+ Mouse Model. *PLoS ONE.* 2015;10(4):e0122880. DOI: 10.1371/journal.pone.0122880.

118. Lijun Z, Xiaoqiang Z, Mengxuan X, Jing L, An-Yuan G, Yanhong Z, et al. Quercetin Ameliorates Gut Microbiota Dysbiosis That Drives Hypothalamic Damage and Hepatic Lipogenesis in Monosodium Glutamate-Induced Abdominal Obesity. *Frontiers in Nutrition.* 2021;8:671353. DOI: 10.3389/fnut.2021.671353.

119. Ze-Meng F, Tie-Jun L, Li W, Ding-Fu X, Francois B, Yu-Long Y. Monosodium L-Glutamate and Dietary Fat Differently Modify the Composition of the Intestinal Microbiota in Growing Pigs. *Obes Facts.* 2015;8:87-100. DOI: 10.1159/000380889.

120. Pongking T, Haonon O, Dangtakot R, Onsurathum S, Jusakul A, Intuyod K, et al. A combination of monosodium glutamate and high-fat and high-fructose diets increases the risk of kidney injury, gut dysbiosis and host-microbial co-metabolism. *PLoS ONE.* 2020;15(4):e0231237.

121. Tiso M, Schechter AN. Nitrate Reduction to Nitrite, Nitric Oxide and Ammonia by Gut Bacteria under Physiological Conditions. *PLoS ONE.* 2015;10(3):e0119712. DOI: 10.1371/journal.pone.0119712.

122. Rinninella E, Cintoni M , Raoul P , Gasbarrini A, Mele MC. Food Additives, Gut Microbiota, and Irritable Bowel Syndrome: A Hidden Track. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020;17:8816.
123. Haydey OS. Etiolohiya stressu. *Nauk.-tekhn. byul. In-tu biolohiyi tvaryn ta Derzh. n.-d. kontrol. in-tu vetpreparativ ta korm. dobavok*. 2012; 13(3/4):416-9.
124. Kirichek L.T. *Stressprotektory v eksperimente i klinike*. Khar'kov: IPP «Kontrast»; 2008. 304 s.
125. Butyrina ID, Nerianov NO, Avteniuk LA, Koptev MM, Vinnik NI. Vplyv hostroho stresu na strukturu pechinky shchura. V: *Materialy 74-yi Vseukrayins'koyi student·s'koyi naukovoyi konferentsiyi «Medical students' conference in Poltava» (MEDSCOP 2018)*; 2018 Ber 29-30; Poltava. Poltava: UMSA; 2018, s 77.
126. Levchuk IYu, Shevchenko AV, Neryanov NO. Morfolohichna kharakterystyka pechinky shchuriv pislya vplyvu hostroho immobilizatsiynoho stresu na tli korektsiyi meksydolom. V: *Tezy dopovidey 75-yi Vseukrayins'koyi student·s'koyi naukovoyi konferentsiyi «Medical students' conference in Poltava» (MEDSCOP 2019)*; 2019 Ber 29-30; Poltava. Poltava: UMSA; 2019, s 75.
127. Ivanov AV, Bobyntsev II, Shepeleva OM, Kryukov AA, Andreyeva LA, Myasoyedov NF. Morfologicheskkiye izmeneniya pecheni krys pri stresse i ikh osobennosti pri vvedenii semaksa. *Morfologiya*. 2017; 151(1):40-43.
128. Afanas'yev YuI, Kotovskiy YeF, Yurina NA. *Gistologiya, tsitologiya, embriologiya [Histology, cytology, embryology]*. 5oe izd. Moskva: Meditsina; 2002. 744 s. (Russian).
129. Kupriyanov VV, Karaganov YaL, Kozlov VI. *Mikrotsirkulyatornoye ruslo [Hemomicrocirculatory bed]*. Moskva: Meditsina; 1975. 216 s. (Russian).
130. Pronina OM, Koptev MM, Bilash SM, Yeroshenko HA. Response of hemomicrocirculatory bed of internal organs on various external factors

exposure based on the morphological research data. *Svit medytsyny ta biolohiyi*. 2018; 63(1): 153-7.

131. [Houben AJHM](#), [Martens RJH](#), [Stehouwer CDA](#). Assessing Microvascular Function in Humans from a Chronic Disease Perspective. [J Am Soc Nephrol](#). 2017; 28(12): 3461-3472.

132. [Augustin HG](#), [Koh GY](#). Organotypic vasculature: From descriptive heterogeneity to functional pathophysiology. [Science](#). 2017 Aug 25; 357(6353). pii: eaal2379. doi: 10.1126/science.aal2379.

133. Novitskiy VV, Gol'dberg YeD, Urazova OI, redaktora. *Patofiziologiya: uchebnik v 2 t* [Pathophysiology: textbook in 2 volumes]. 4oye izd. Moskva: GEOTAR-Media; 2009. Tom 1; 848 s. (Russian).

134. Popovich IYu, Rasin MS, Petrushanko TA. Sistemnoye vospaleniye nizkoy intensivnosti kak prichina i sledstviye vospalitel'no-distroficheskikh bolezney parodonta [Systemic inflammation of low intensity as a cause and consequence of inflammatory-dystrophic diseases of periodontal tissues]. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2017; 4 (139): 65-9. (Russian).

135. [Colbert JF](#), [Schmidt EP](#). Endothelial and Microcirculatory Function and Dysfunction in Sepsis. [Clin Chest Med](#). 2016; 37(2): 263-75.

136. Boychenko OM. Stan mikrotsyrkulyatsiyi ta rehionarnoyi hemodynamiky tkanyh parodonta pry khronichnomu heneralizovanomu parodontyti u khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsya [Microcirculation and regional hemodynamics in periodontal tissues in patients with chronic generalized periodontitis and coronary heart disease]. *Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny*. 2015; 15 (4:52): 5–11. (Ukrainian).

137. Shepit'ko IV, Shepit'ko VI, Yeroshenko HA, Lysachenko OD. Stan hemomikrotsyrkulyatornoho rusla pidnyzhn'oshchelepnoyi slynnoyi zalozy shchuriv pry vvedenni kriokonservovanoyi platsenty ta eksperymental'nomu sialadeniti [State of haemomicrovascular rate of rats' submandibular salivary gland at introduction of cryopreserved placenta and experimental sialadenitis]. *Svit medytsyny ta biolohiyi*. 2012; (1): 162-6. (Ukrainian).

138. [Dehdashtian E](#), [Mehrzadi S](#), [Yousefi B](#), [Hosseinzadeh A](#), [Reiter RJ](#), [Safa M](#), et al. Diabetic retinopathy pathogenesis and the ameliorating effects of melatonin; involvement of autophagy, inflammation and oxidative stress. [Life Sci. Sci.](#) 2018;193: 20-33.
139. [Tymk K](#). Vitamin C and Microvascular Dysfunction in Systemic Inflammation. [Antioxidants \(Basel\)](#). 2017; 6(3). pii: E49. doi: 10.3390/antiox6030049.
140. [Siddall E](#), [Khatri M](#), [Radhakrishnan J](#). Capillary leak syndrome: etiologies, pathophysiology, and management. [Kidney Int.](#) 2017; 92 (1):37-46. doi: 10.1016/j.kint.2016.11.029. Epub 2017 Mar 17.
141. Miranda ML, Balarini MM, Balthazar DS, Paes LS, Santos MS, Bouskela E. [Ivabradine Attenuates the Microcirculatory Derangements Evoked by Experimental Sepsis](#). *Anesthesiology*. 2017; 126(1): 140-9.
142. [Bateman RM](#), [Sharpe MD](#), [Jagger JE](#), [Ellis CG](#). Sepsis impairs microvascular autoregulation and delays capillary response within hypoxic capillaries. [Crit Care](#). 2015;19:389. doi: 10.1186/s13054-015-1102-7.
143. [Vellinga NA](#), [Veenstra G](#), [Scorcella C](#), [Koopmans M](#), [van Roon EN](#), [Ince C](#), et al. Effects of ketanserin on microcirculatory alterations in septic shock: An open-label pilot study. [J Crit Care](#). 2015 Dec; 30(6): 1156-62.
144. [Ratiani L](#), [Gamkrelidze M](#), [Khuchua E](#), [Khutsishvili T](#), [Intskirveli N](#), [Vardosanidze K](#). Altered microcirculation in septic shock. [Georgian Med News](#). 2015 Jul-Aug;(244-245):16-24.
145. [Østergaard L](#), [Granfeldt A](#), [Secher N](#), [Tietze A](#), [Iversen NK](#), [Jensen MS](#), et al. Microcirculatory dysfunction and tissue oxygenation in critical illness. [Acta Anaesthesiol Scand](#). 2015; 59(10): 1246-59.
146. Bilash SM. Reaktsiya sudyn hemomikrotsyrkulyatornoho rusla stinky fundal'noho viddilu shlunku na hostryy eksperymental'nyy hastryt, vvedennya preparatu "plateks – platsentarnyy" ta pry yikh sumisniy diyi [Reaction of vessels of haemomicrovascular rate of fundal department of stomach's wall on acute experimental gastritis, introduction of preparation "platex – placental" and

at their united action]. Visnyk problem biolohiyi i medytsyny. 2012; 4(1): 188–192. (Ukrainian).

147. Bilash SM, Pronina OM, Koptev MM. Morfolohiya shlunka shchuriv pry eksperymental'nomu hostromu hastryti [Morphology of the stomach of rats during experimental acute gastritis]. Poltava: Kopir servis; 2017. 132 s. (Ukrainian).

148. Bilash SM, Shepit'ko VI. Eksperymental'ne modelyuvannya zapalennya obolonok shlunku [Experimental design of stomach shells' inflammation]. Visnyk VDNZU «Ukrayins'ka medychna stomatolohichna akademiya». Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny. 2011; 11 (2): 12–4. (Ukrainian).

149. Boruta NV. Morfolohichni zminy strukturnykh elementiv chervonoho kistkovoho mozku shchuriv pry hostromu aseptychnomu zapalenni ocherevyny [Morphological changes of structural elements of the red bone marrow of rats in acute aseptic inflammation of the peritoneum]. Visnyk problem biolohiyi i medytsyny. 2017; 135 (1): 273-7. (Ukrainian).

150. Shepit'ko VI, Skotarenko TA. Reaktsiya hemomikrotsyrkulyatornoho rusla kirkovoyi ta mozkovoyi rechovyny nadnyrnykiv pry hostromu aseptychnomu perytoniti [Reaction of the adrenal gland's microcirculation with acute aseptic peritonitis]. Svit medytsyny ta biolohiyi. 2015; 54(4): 139–141. (Ukrainian).

151. Siplivyy VA, Grinchenko SV, Gorgol' NI, Dotsenko VV, Yevtushenko AV. Morfometricheskoye issledovaniye gemomikrotsirkulyatornogo rusla kishechnika pri ostrom peritonite [Morphometric study of hemomicrocirculatory bloodstream of the intestine in acute peritonitis]. Ukrayins'kyi zhurnal khirurhiyi. 2013; 22 (3): 166–7. (Russian).

152. Grinchenko SV. Morfologicheskaya kharakteristika gemomikrotsirkulyatornogo rusla bryushiny pri razlitom peritonite [Morphological characteristics of the blood microcirculatory bed in the acute serous peritonitis]. Medytsyna s'ohodni i zavtra. 2013; 59 (2): 16–20. (Russian).

153. Hunas IV. Dynamika zmin hemomikrotsyrkulyatornoho rusla tonkoyi kyshky pry hostromu enteryti [The dynamics of small intestine hemomicrocirculatory stream alteration in acute enteritis]. *Svit medytsyny ta biolohiyi*. 2015; 52 (3): 82-5. (Ukrainian).
154. Shepit'ko KV. Reaktsiya hemomikrotsyrkulyatornoho rusla slyzovoyi obolonky porozhn'oyi kyshky pry transplantatsiyi kriokonservovanoyi platsenty na tli hostroho aseptychnoho zapalennya ocherevyny u shchuriv [Respond of hemomicrocirculatory stream of rat jejunum mucosa in transplantation of cryopreserved placenta accompanied by acute aseptic inflammation of peritoneum]. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. – 2015. – Вип. 2(4). – С. 255–260. (Ukrainian).
155. Boruta N.V. Morfofunktsional'nyy stan strukturnykh elementiv ta hemomikrotsyrkulyatornoho rusla chervonoho kistkovoho mozku u shchuriv pry odnorazovomu pidshkirnomu vvedenni kriokonservovanoyi platsenty / N.V.Boruta // *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu*. — 2017. — Т. 21, № 1, Ч. 2 . — С. 235-238. (Ukrainian).
156. Shepit'ko VI, Katsay VV. Kharakteristika gemomikrotsirkulyatornogo rusla selezenki pri transplantatsii kri-okonservirovannoy platsenty i ostrom asepticheskom vospalenii bryushnoy polosti u kryс [Characteristic of Hemomicrocirculatory Bed of Spleen with Transplantation of Cryopreserved Placenta and Acute Aseptic Inflammation of the Abdominal Cavity of Rats]. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2013; 98 (1): 211-3. (Russian).
157. Shepit'ko VI, Stetsuk YEV. Dynamika rannikh terminiv hostroho aseptychnoho zapalennya sim`yanykiv pid vplyvom transplantatsiyi kriokonservovanoyi platsenty [The dynamic of the early acute aseptic inflammation of testes after transplantation of cryoconserved placenta]. *Morfolohiya*. 2017; 1 (1): 120–3. (Ukrainian).
158. Brüll V, Burak C, Stoffel-Wagner B, Wolffram S, Nickenig G, Müller C, et al. Effects of a quercetin-rich onion skin extract on 24h ambulatory blood pressure and endothelial function in overweight-to-obese patients with (pre-)

hypertension: a randomised double-blinded placebo-controlled cross-over trial. *Br J Nutr.* 2015 Oct 28;114(8):1263-77.

159. Abaturov AYe, Volosovets AP, Borisova TP. Medikamentoznoye upravleniye okislitel'no-vosstanovitel'nym sostoyaniyem organizma pri zabolevaniyakh organov dykhaniya (chast' 6). *Zdorov'ye rebenka.* 2018;13(8):783-96. [in Russian]

160. Heng WS, Kruyt FAE, Cheah SC. Understanding Lung Carcinogenesis from a Morphostatic Perspective: Prevention and Therapeutic Potential of Phytochemicals for Targeting Cancer Stem Cells. *Int J Mol Sci.* 2021 May 27;22(11):5697. DOI: 10.3390/ijms22115697.

161. Parasuraman S; David AVA; Arulmoli R. Overviews of biological importance of quercetin: A bioactive flavonoid. *Pharmacogn Rev.* 2016;10(20):84-89.

162. Grewal AK, Singh TG, Sharma D, Sharma V, Singh M, Rahman MH, et al. Mechanistic insights and perspectives involved in neuroprotective action of quercetin. *Biomed Pharmacother.* 2021 May 25;140:111729. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111729.

163. Najda A, Klimek K, Balant S, Wrzesińska-Jędrusiak E, Piekarski W. Optimization of the process of polyphenol extraction from *Mentha spicata* with various solvents. *Przem. Chem.* 2019;98(8):1286-9.

164. Ganeshpurkar A, Saluja AK. The pharmacological potential of rutin. *Saudi Pharm. J.* 2017;25(2):149-64.

165. Vilchez A, Acevedo F, Cea M, Seeger M, Navia R. Development and thermochemical characterization of an antioxidant material based on polyhydroxybutyrate electrospun microfibers. *Int J Biol Macromol.* 2021 May 7;183:772-80.

166. Yarahmadi A, Moradi Sarabi M, Sayahi A, Zal F. Protective effects of quercetin against hyperglycemia-induced oxidative stress in hepatic HepG2 cell line. *Avicenna J Phytomed.* 2021 May-Jun;11(3):269-80.

167. de Figueiredo Costa AC, de Sousa LM, Dos Santos Alves JM, Goes P, Pereira KMA, Alves APNN, et al. Anti-inflammatory and Hepatoprotective Effects of Quercetin in an Experimental Model of Rheumatoid Arthritis. *Inflammation*. 2021 Jun 2. DOI: 10.1007/s10753-021-01479-y.
168. Rajabi S, Najafipour H, Jafarinejad-Farsangi S, Joukar S, Beik A, Askaripour M, et al. Quercetin, Perillyl Alcohol, and Berberine Ameliorate Right Ventricular Disorders in Experimental Pulmonary Arterial Hypertension: Effects on miR-204, miR-27a, Fibrotic, Apoptotic, and Inflammatory Factors. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2021 Jun 1;77(6):777-86.
169. Barbosa da Luz B, Ferreira DM, Dallazen JL, Flávia de Oliveira A, Queiroz Telles JE, Beltrame OC, et al. Effectiveness of the polyphenols-rich *Sedum dendroideum* infusion on gastric ulcer healing in rats: roles of protective endogenous factors and antioxidant and anti-inflammatory mechanisms. *J Ethnopharmacol*. 2021 May 29;114260. DOI: 10.1016/j.jep.2021.114260.
170. Chen W, Padilla MT, Xu X, Desai D, Krzeminski J, Amin S, et al. Quercetin inhibits multiple pathways involved in interleukin 6 secretion from human lung fibroblasts and activity in bronchial epithelial cell transformation induced by benzo[a]pyrene diol epoxide. *Mol. Carcinog*. 2015;55:1858-66.
171. Tripathi A, Kumar B, Sagi SSK. Hypoxia-mediated alterations in pulmonary surfactant protein expressions: Beneficial effects of quercetin prophylaxis. *Respir Physiol Neurobiol*. 2021 May 27;291:103695. DOI: 10.1016/j.resp. 2021.103695.
172. Xu D, Hu MJ, Wang YQ, Cui YL. Antioxidant Activities of Quercetin and Its Complexes for Medicinal Application. *Molecules*. 2019 Mar 21;24(6):1123. DOI: 10.3390/molecules24061123.
173. Yeh SL, Yeh CL, Chan ST, Chuang CH. Plasma Rich in Quercetin Metabolites Induces G2/M Arrest by Upregulating PPAR- γ Expression in Human A549 Lung Cancer Cells. *Planta Medica*. 2011 Jul;77(10):992-8.

174. Zhang P, Zhang X. Stimulatory effects of curcumin and quercetin on posttranslational modifications of p53 during lung carcinogenesis. *Hum. Exp. Toxicol.* 2018 Jun;37(6):618-25.
175. Aoi W, Iwasa M, Marunaka Y. Metabolic functions of flavonoids: From human epidemiology to molecular mechanism. *Neuropeptides.* 2021 May 28;88:102163. DOI: 10.1016/j.npep.2021.102163.
176. Dutta A, Dahiya A, Verma S. Quercetin-3-rutinoside protects against gamma radiation inflicted hematopoietic dysfunction by regulating oxidative, inflammatory, and apoptotic mediators in mouse spleen and bone marrow. *Free Radic Res.* 2021 Mar;55(3):230-45.
177. Heng WS, Kruyt FAE, Cheah SC. Understanding Lung Carcinogenesis from a Morphostatic Perspective: Prevention and Therapeutic Potential of Phytochemicals for Targeting Cancer Stem Cells. *Int J Mol Sci.* 2021 May 27;22(11):5697. DOI: 10.3390/ijms22115697.
178. Pott DM, Osorio S, Vallarino JG. From Central to Specialized Metabolism: An Overview of Some Secondary Compounds Derived from the Primary Metabolism for Their Role in Conferring Nutritional and Organoleptic Characteristics to Fruit. *Front. Plant Sci.* 2019;10:835. DOI: 10.3389/fpls.2019.00835.
179. Arbain NH, Salim N, Masoumi HRF, Wong TW, Basri M, Rahman MBA. In vitro evaluation of the inhalable quercetin loaded nanoemulsion for pulmonary delivery. *Drug Deliv. Transl. Res.* 2019 Apr;9(2):497-507.
180. Li Y, Yao J, Han C, Yang J, Chaudhry MT, Wang S, et al. Quercetin, inflammation and immunity. *Nutrients.* 2016 Mar;8(3):167. DOI: 10.3390/nu8030167.
181. Patra M, Mukherjee R, Banik M, Dutta D, Begum NA, Basu T. Calcium phosphate-quercetin nanocomposite (CPQN): a multi-functional nanoparticle having pH indicating, highly fluorescent and anti-oxidant properties. *Colloids Surf. B Biointerfaces, Colloids Surf B Biointerfaces.* 2017 Jun 1;154:63-73.

182. Yeroshenko HA, Bilash SM, Pronina OM, Koptev MM, Yachmin' AI. Strukturni zminy nyrok shchuriv pry hostromu immobilizatsiynomu stresovi ta yikh korektsiya. Visnyk problem biolohiyi i medytsyny. 2019;152(3):294-7. [in Ukrainian].
183. Yeroshenko GA, Koptev MM, Bilash SM, Shevchenko KV, Yachmin AI. Restructuring of rats lungs in acute immobilization stress and its correction. Svit medytsyny ta biolohiyi. 2019;69(3):187-90.
184. Bilash SM, Pronina OM, Koptev MM, Pyroh-Zakaznykova AV, Bilych AM. Morfolohichne obgruntuvannya roli stresu yak faktora vynyknennya ta rozvytku zakhvoryuvan'. Visnyk problem biolohiyi i medytsyny. 2017;139(4, 1):17-20. [in Ukrainian].
185. Bilash SM, Koptev MM, Pronina OM, Pyroh-Zakaznykova AV, Borovyk RP. Morfolohichni doslidzhennya stresprotektornoyi diyi torasemidu v eksperymenti. V: Boychuk TM, Ivashchuk OI, Herush IV, Slobodyan OM, redaktory. Materialy VI naukovo-praktychnoyi konferentsiyi iz mizhnarodnoyu uchastyu Pryrodnychi chytannya 2019; 2019 Trav 30-31; Chernivtsi. Chernivtsi: VDNZU «BDMU»; 2019. s. 5-7. [in Ukrainian].
186. Vynnyk NI, Koptev MM, Sovhyrya SM, Filenko BM, Bilash SM. Current studies of ukrainian researchers of stress impact on chest organs: literature review. Wiadomosci Lekarskie. 2017;70(6.I):1114-7.
187. Koptev MM. Suchasni doslidzhennya z korektsiyi zmin, yaki vyklykayut'sya v orhanizmi stresovoyu reaktsiyeyu. Visnyk problem biolohiyi i medytsyny. 2017;136(2):11-5. [in Ukrainian].
188. Bilash SM, Bilash VP, Koptev MM, Deviatkina NM, Vynnyk NI, Filenko BM, et al. Stress-Protected Effect of Torasemide in Acute Immobilization Stress in Rats. Journal of International Dental and Medical Research. 2021;14(2):806-11.
189. Lutsak IV, Shtryhol' SYu, Korol' AP. Morfolohichna kharakterystyka adaptohennoho efektu ekstraktu rodioly ridkoho ta ekstraktu kory osyky na modeli immobilizatsiynoho stressu. Farmakom. 2012;4:68-76. [in Ukrainian].

190. Karnaukh YeV. Antistressovoye kardioprotekornoye deystviye piratsetama pri emotsional'nom stresse po kriteriyu ogranicheniya stress-indutsirovannoy fermentemii i proteoliza. Eksperyment i klinicheskaya meditsyna. 2013;58(1);43-6. [in Russian].
 191. Savyts'ka MYa. Osoblyvosti funktsional'noyi reorhanizatsiyi epitelial'noho bar'yera slyzovoyi obolonky stravokhodu za umov stres-indukovanykh urazhen': mekhanizmy ta shlyakhy korektsiyi [avtoreferat dysertatsiyi]. L'viv: L'viv. nats. med. un-t im. Danyla Halyts'koho; 2012. 20 s. [in Ukrainian].
 192. Pronina OM, Koptev MM, Bilash SM, Yeroshenko GA. Response of hemomicrocirculatory bed of internal organs on various external factors exposure based on the morphological research data. Svit medycyny ta biolohiyi. 2018;1(63):153-7. DOI: 10.26.724/2079-8334-2018-1-63-153-157.
 193. Bilash SM, Pronina OM, Koptev MM. Comprehensive morphological studies as an intergal part of modern medical science. Literature review. Visnyk problem biolohiyi i medycyny. 2019;2.2(151):20-3. DOI: 10.29254/2077-4214-2019-2-2-151-20-23.
 194. Vil'chinskaya T. Kvertsetin i yego rol' kak antioksidanta, tsitostatika i onkoprotektora. Klinicheskaya imunolohiya. Alerholohiya. Infektolohiya. 2014;70.71(1.2):55-8. [in Russian].
 195. Korostiy VI, Polishchuk VT, Zavorotnyy VI. Psykhofarmakoterapiya v kompleksnomu likuvanni ta reabilitatsiyi posttravmatychnoho stresovoho rozladu. Mizhnarodnyy nevrolohichnyy zhurnal. 2015; 76(6):59-71.
- Current studies of ukrainian researchers of stress impact on chest organs: literature review / N. Vynnyk, M. Koptev, S. Sovhyrya [et al.] // Wiadomosci Lekarskie. – 2017. – Tom LXX, nr 6 (cz I). – P. 1114–1117.
196. Koptev MM. Vplyv hostroho stresu na morfolohiyu lehen' shchuriv. Aktual'ni problemy suchasnoyi medycyny: Visnyk Ukrayins'koyi medychnoyi stomatolohichnoyi akademiyi. 2012; 40(4):139-42.

Koptev, M.M., Vynnyk, N.I. Wiadomosci lekarskie Volume 70, Issue 3, 1 January 2017, Pages 619-621. The use of various models of chronic immobilization stress in experimental studies(Article)

Morphological substantiation for acute immobilization stress-related disorders of adaptation mechanisms Koptev M.M., Vynnyk N.I. (2017) Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland : 1960), 70 (4) , pp. 767-770.

197. Kislyak OA, Levinzon AM, L'vov SE, Malysheva NV, Kasatova TB, Postnikova SL. Torasemid v sostave kombinirovannoy terapii arterial'noy gipertenzii. Lechebnoye delo. 2012; (4):53-6.

198. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe, Strasbourg; 1986:53.

199. Zakon Ukrayiny «Pro zahist tvarin vid zhorstokogo povodzhennya» No.3447. IV vid 21.02.2006. Kiev; 2006:18.

200. Borovskyi EV, Leontev VK. Byolohyia polosty rta. Moskva: Medytsynskaia knyha; 2001. 304 s. [in Russian].

201. Lamont R, Lantts MS, Berne RA. Mykrobyolohyia y ymunolohyia dlia stomatolohov. Moskva: Praktycheskaia medytsyna; 2010. 504 s. [in Russian].

202. Savichuk NO. Kolonizatsiina rezystentnist slyzovoi obolonky porozhnyny rota – suchasni pidkhody do korektsii. Sovremennaia stomatolohyia. 2011;3:87-91. [in Ukrainian].

203. Hasiuk NV, Boichenko ON, Herasymenko SB. Epytelyotsyti rotovoi polosty kak markeri molekuliarno-henetycheskykh yssledovanyi. Matematycheskaia morfolohyia. Elektronnyi matematycheskyi medyko-byolohycheskyi zhurnal [Internet]. 2013;12(2). Dostupno: <http://www.smo-lensk.ru/user/sgma/MMORPH/N-38-html/cont.htm> [in Russian].

204. Juan Ye. Bacillus as a potential diagnostic marker for yellow tongue coating. Nature [Internet]. 2016;6:32496. Available from: <https://www.nature.com/articles/srep32496#article-info>

205. Granholm T, Soder O. Constitutive production of lymphocyte activating factors by normal tissues in the adult rat. *Cell Biochem.* 1991 Jun;46(2):143-51.
206. Van Loon LAJ, Krieg SR, Davidson CL. Quantification and distribution of lymphocytes subsets and Langerhans cells in normal human oral mucosa and skin. *J. Oral Pathol.* 1989;18:197-201.
207. Pitigala-Arachchi A, Crane IJ, Scully C. Epithelial dendritic cells in pathological human oral tissues. *J. Oral Pathol. Med.* 1989;18:11-6.
208. Shyrokobokov VP. *Medychna mikrobiolohiia, virusolohiia ta imunolohiia.* Vinnytsia: Nova Knyha; 2011. 890 s. [in Ukrainian].
209. Tymchuk IV, Panas MA, Leshchuk SYe. Vplyv lizotsymu i slyny na adheziini vlastyvoli C. albicans, vydilenykh z rotovoi porozhnyny v doslidakh in vitro. *Acta medica Leopoliensia.* 2014;3-4(20):45-50. [in Ukrainian].
210. Brogden KM, Guthmiller JM. *Polymicrobial diseases.* Washington: ASM Press; 2008. 328 p.
211. Metwalli KH, Khan SA, Krom BP, Jabra-Rizk MA. Streptococcus mutans, Candida albicans, and the Human Mouth: A Sticky Situation. *PLoS Pathogiu* [Internet]. 2013;9(10). Available from: <http://www.e1003616.doi:10.1371/journal.ppat.1003616>
212. Hemonov VV, Lavrova EN, Falyn LY. *Atlas po hystolohyy y embryolohyy orhanov rotovoi polosty y zubov.* Moskva: 2003. 96 s. [in Russian].
213. Gartner LP, Hiatt JL. *Color Atlas of Histology.* Baltimore: 2000. 444 p.
214. Panasiuk YeM, Zaiachkivska OS. *Yazyk: klinichni ta fiziologichni osnovy lnhvodiahnostyky.* Lviv: Svit; 2000. 56 s. [in Ukrainian].
215. Babyi YL, Kalashnykova EA. Allerhycheskye porazheniya y yzmeneniya slyzystoi obolochky polosty rta pry razlychnykh zabolevaniakh orhanov y system u detei. *Zdorove rebenka.* 2010;2(23):97-9. [in Russian].
216. Kaptsov VA, Chyrkyn AV. Ob efektyvnosti sredstv yndyvydualnoi zashchyty orhanov dykhanyia kak sredstva profylaktyky zabolevani (obzor).

- FBUZ «Rossyiskiy rehystr potentsyalno opasnykh khymycheskykh y byolohycheskykh veshchestv» Rospotrebnadzora Toksykologhycheskyi vestnyk. 2018;2(149):2-6. [in Russian].
217. Zykova OS. Porazhenye slyzystoi obolochky polosty rta y krasnoi kaimy hub pry psoryaze Dermatovenerolohyia. Kosmetolohyia [Internet]. 2015;4:59-65. Dostupno: <https://rucont.ru/efd/478871> [in Russian].
218. Aasebo U, Kjaer KG. Lead poisoning as possible cause of deaths at the Swedish House at Kapp Thordsen, Spitsbergen. London: BMJ Group; 2009.
219. Davydenko V, Starchenko I, Trufanova V, Kuznetsov V. The impact of the acrylic monomer on the morphological structure of rat lingual mucosa. Georgian Med News. 2018;278:146-51.
220. Davydenko V, Nidzelskiy M, Starchenko I, Davydenko A, Kuznetsov V. Morphological features of rat mucous membrane of the tongue early affected by acrylic resin monomer. Georgian Med News. 2016 Mar;252:102-7.
221. Tobacman JK. Review of harmful gastrointestinal effects of carrageenan in animal experiment. Environ Health Perspect [Internet]. 2001 Oct;109(10):983-94. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1242073/>
222. Ocenka nekotoryh pischevyh dobavok i kontaminantov: sorok devyatyy doklad Ob'edinennogo komiteta ekspertov FAO/VOZ po pischevym dobavkam. Vsemirnaya organizaciya zdavoohraneniya [Internet]. Zheneva: Shveytariya; 1999. [obnovleno 2013-09-25T10:57:20Z;]. Dostupno: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/89207> [in Russian].
223. Mustafina HM, Starchenko II, Fylenko BM, Koka VM, Cherniak VV, Roiko NV, et al. Morphological features of the liver parenchyma in the experimental supplementation of ration with the food additives. Wiadomości Lekarskie. 2022;LXXV(6):1525-1528. Doi: 10.36740/WLek202206117
224. Koka VM, Starchenko II, Mustafina GM, Roiko NV, Filenko BM, Proskurnia SA. Features of the structure of the epithelium of the mucous

- membrane of the tongue under the effect of complex of food additives in the experiment. *World of medicine and biology*. 2022;1(79):200-204. Doi: 10.26724/2079-8334-2022-1-79-200-204
225. FAO/WHO Food Standards [Internet]. Codex Alimentarius: GSFA Online. Available from: <http://www.fao.org/gsfaonline/index.html>.
226. Food Standards Agency [Internet]. Approved additives and E numbers. Available from: <https://www.food.gov.uk/business-guidance/approved-additives-and-e-numbers>.
227. Mustfina GM, Starchenko II, Lukachina YeI, Koka VM Chernyak VV. Suchasni uyavlennya pro vplyv okremykh kharchovykh dobavok na organizm lyudyny [Modern concepts about impact of different food additives on the human body]. *Aktualni problemy suchasnoyi medytsyny: Visnyk Ukrayinskoyi medychnoyi stomatologichnoyi akademiyi*. 2021;21, vyp 1(73):194-198. Doi: 10.31718/2077-1096.21.1.194 [Ukrainian]
228. Konrad SP, Farah V, Rodrigues B, Wichi RB, Machado UF, Lopes HF, et al. Monosodium Glutamate Neonatal Treatment Induces Cardiovascular Autonomic Function Changes in Rodents. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(10):1209-1214. doi: 10.6061/clinics/2012(10)14
229. Pongking T, Haonon O, Dangtakot R, Onsurathum S, Jusakul A, Intuyod K, et al. A combination of monosodium glutamate and high-fat and high-fructose diets increases the risk of kidney injury, gut dysbiosis and hostmicrobial co-metabolism. *PLoS One*. 2020 Apr;15(4):e0231237. PMID: 32267892. PMCID: PMC7141667. doi: 10.1371/journal.pone.0231237
230. Kumar P, Kraal AZ, Prawdzik AM, Ringold AE, Ellingrod V. Dietary Glutamic Acid, Obesity, and Depressive Symptoms in Patients With Schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2021 Jan;11:620097. PMID: 33551881. PMCID: PMC7859478. doi: 10.3389/fpsyt.2020.620097
231. Kraal AZ, Arvanitis NR, Jaeger AP, Ellingrod VL. Could Dietary Glutamate Play a Role in Psychiatric Distress Neuropsychobiology.

- 2020;79(1):13-9. PMID: 30699435. PMCID: PMC6667320. doi: 10.1159/000496294
232. Rutska AV, Hetsko NV, Krynytska IYa. Toksychnyi vplyv hlyutamatu natriyu na zhyvyi orhanizm [Toxic effects of monosodium glutamate on living organisms]. Medical and Clinical Chemistry. 2017;19(1):119-127. [Ukrainian]. doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2017.v0.i1.7685
233. Bevzo VV. Superoksyddysmutazna, katalazna y zahalna antyoksydantna aktyvnosti krovi ta pechinky shchuriv za diyi hlyutamatu natriyu [Superoxide, Catalase and General Antioxidant Activity of Blood and Liver of Rats Based on Action of MSG]. Ukr Zh Med Biol Sportu. 2017;1(3):12-16. [Ukrainian]. doi: 10.26693/jmbs02.01.012
234. Albrahim T, Binobead MA. Roles of Moringa oleifera Leaf Extract in Improving the Impact of High Dietary Intake of Monosodium Glutamate-Induced Liver Toxicity, Oxidative Stress, Genotoxicity, DNA Damage, and PCNA Alterations in Male Rats. Oxid Med Cell Longev. 2018 Dec;2018:4501097. PMID: 30647808. PMCID: PMC6311796. doi: 10.1155/2018/4501097
235. Albrahim T, Binobead MA. Roles of Moringa oleifera Leaf Extract in Improving the Impact of High Dietary Intake of Monosodium Glutamate-Induced Liver Toxicity, Oxidative Stress, Genotoxicity, DNA Damage, and PCNA Alterations in Male Rats. Oxid Med Cell Longev. 2018 Dec;2018:4501097. PMID: 30647808. PMCID: PMC6311796. doi: 10.1155/2018/4501097
236. Syed Imam R, Imam Rabbani S. Genotoxicity of Monosodium Glutamate: A Review on its Causes, Consequences and Prevention. Undefined. 2019;53(4):S510-7. doi: 10.5530/ijper.53.4s.145
237. Hordiyenko LP, Neporada KS. Metabolichni zminy u tkanyakh slynnnykh zaloz shchuriv za umov vysokokaloriynoi diyety [Metabolic changes in the salivary glands of rats under a high-calorie diet]. Visnyk UMSA. Aktualni problemy suchasnoi medytsyny. 2015;15(1):163-167. [Ukrainian]

238. Hordiyenko LP, Yeroshenko HA, Neporada KS. Osoblyvosti morfolohichnykh zmin v slynnykh zalozakh shchuriv za umov hlutamat indukovanoho ozhyrinnya [Features of morphological changes in the salivary glands of rats under conditions of glutamate-induced obesity]. *Svit medytsyny ta biolohiyi*. 2015; 2 (49):93-99. [Ukrainian]
239. Hordiyenko LP, Yeroshenko HA, Neporada KS. Morfolohichni zminy v slynnykh zalozakh shchuriv za umov diyet-indukovanoho ozhyrinnya [Morphological changes in the salivary glands of rats under conditions of diet-induced obesity]. *Svit medytsyny ta biolohiyi*. 2015;4(53):108-110. [Ukrainian]
240. Simrok KT. Ultrastruktura biominerala dentynu nyzhnoho riztsya shchuriv pislya 60-dennoho zastosuvannya hlutamatu natriya i ionizuyuchoho vyprominyuvannya [Ultrastructure of the dentin biomineral of the lower incisor of rats after 60 days of application of monosodium glutamate and ionizing radiation]. *Halytskyi likarskyi visnyk*. 2015;22(36):81-83. [Ukrainian]
241. Banerjee A, Mukherjee S, Maji BK. Efficacy of *Coccinia grandis* against monosodium glutamate induced hepatocardiac anomalies by inhibiting NF-kB and caspase 3 mediated signalling in rat model. *Hum Exp Toxicol*. 2021 Nov;40(11):1825-51. PMID: 33887972. doi: 10.1177/09603271211010895
242. Takai A, Kikuchi K, Kajiyama Y, Sugiura A, Negishi M, Tsunashima H, et al. Serological and histological examination of a nonalcoholic steatohepatitis mouse model created via the administration of monosodium glutamate. *Int Sch Res Notices*. 2014(3):1-7. PMID: 27433515. PMCID: PMC4897218. doi: 10.1155/2014/725351
243. Leshchenko IV, Shevchuk VH, Savchenyuk OA, Falalyeyeva TM, Sukhodolya SA, Berehova TV. Ekzokrynna funktsiya pidshlunkovoi zalozy u shchuriv za umov eksperymentalnoho ozhyrinnya [Exocrine function of the pancreas in rats under experimental obesity]. *Fiziolohichniy zhurnal*. 2014;60(1):41-48. [Ukrainian]. PMID: 24809173. doi: 10.15407/fz60.01.041

244. Leshchenko IV, Shevchuk VH, Falalyeyeva TM, Berehova TV. Vplyv tryvaloho vvedennya hlutamatu natriyu na strukturu pidshlunkovoi zalozy shchuriv [The effect of prolonged administration of monosodium glutamate on the structure of the pancreas of rats]. *Fiziologichnyi zhurnal*. 2012;58(2):59-65. [Ukrainian]. PMID: 22873054. doi: 10.15407/fz58.02.059
245. Kolenchenko OO, Falalyeyeva TM, Berehova TV, Kuryk OH. Strukturno-funktsionalni zminy v stintsii tovstoho kyshechnyka za umov vvedennya hlutamatu natriyu [Structural-Functional Changes in the Colon's Wall under Conditions of Sodium Glutamate Usage]. *Ukr Zh Med Biol Sportu*. 2017;5(7):39-43. [Ukrainian]. doi: 10.26693/jmbs02.05.039
246. Rutska AV, Hetsko NV, Krynytska IYa. Toksychnyi vplyv hlutamatu natriyu na zhyvyi orhanizm [Toxic effects of monosodium glutamate on living organisms]. *Medical and Clinical Chemistry*. 2017;19(1):119-127. [Ukrainian]. doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2017.v0.i1.7685
247. Mondal M, Sarkar K, Nath PP, Paul G. Monosodium glutamate suppresses the female reproductive function by impairing the functions of ovary and uterus in rat. *Environ Toxicol*. 2018 Feb;33(2):198-208. PMID: 29119727. doi: 10.1002/tox.22508
248. Abdollahzadeh A, Kianifard D, Saiah GV. Study of the long-term and dose dependent effects of methylphenidate and monosodium glutamate on the hormonal alterations of the pituitary-testicular axis and sperm analysis in adolescence rats. *Bull Univ Agric Sci Vet Med Cluj-Napoca Vet Med*. 2017;74(1):75-81. doi: 10.15835/buasvmcnvm:12607
249. Farhat F, Nofal S, Raafat EM, Ali A, Ahmed E. Monosodium glutamate safety, neurotoxicity and some recent studies. *J Pharm Sci*. 2021 Sep;64:222-243. doi: 10.21608/ajps.2021.187828
250. Nosseir NS, Ali MH, Ebaid HM. A histological and morphometric study of monosodium glutamate toxic effect on testicular structure and potentiality of recovery in adult albino rats. *Res J Biol Sci*. 2012;2:66-78.

251. Eweka A, Om'iniabohs F. Histological studies of the effects of monosodium glutamate on the ovaries of adult wistar rats. *Ann Med Health Sci Res*. 2011 Jan;1(1):37-43. doi: 10.4314/abs.v9i1.66569
252. Koka VM, Starchenko II, Royko NV, Fylenko BM, Mustafina GM. Strukturni osoblyvosti malykh slynnykh zaloz yazyka za umov kombinovanogo vplyvu kharchovykh dobavok v eksperymenti [Structural features of lingual minor salivary glands under the experimental combined effect of food additives]. *Aktualni problemy suchasnoyi medytsyny: Visnyk Ukrayinskoyi medychnoyi stomatologichnoyi akademiyi*. 2022;22, vyp.1(77):101–105. Doi: 10.31718/2077-1096.22.1.101 [Ukrainian]