

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Ячмінь Анастасія Ігорівна

УДК [616.333:615.28:599.323.4]:612.08

ДИСЕРТАЦІЯ

**МОРФОЛОГІЯ ШЛУНКУ ЩУРІВ ЗА УМОВ ДІЇ КОМПЛЕКСУ ХІМІЧНИХ
РЕЧОВИН (АНАТОМО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)**

22 – Охорона здоров'я; 222 – Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

А.І. Ячмінь

(підпис)

Науковий керівник:

Білаш Сергій Михайлович, доктор біологічних наук, професор

Полтава – 2023

АНОТАЦІЯ

Ячмінь А.І. Морфологія шлунку щурів за умов дії комплексу хімічних речовин (анатомо-експериментальне дослідження). – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина. – Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, 2023. – Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, 2023.

У зв'язку зі збільшенням потреби в продуктах харчування в сучасному суспільстві та з метою підвищення попиту виробники використовують різноманітні види харчових добавок тому, дослідження проблеми шкідливого впливу їх хімічних компонентів на органи та системи організму є актуальним, дуже терміновим і залишається відкритим. Аналіз вмісту харчових добавок у вітчизняній та зарубіжній продукції показав, що найбільш поширеними добавками є глютамат натрію, нітрит натрію та синтетичний барвник Понсо 4R.

Питання впливу харчових добавок на організм наразі є актуальним, а подібні дослідження надзвичайно важливі для розробки науково обґрунтованої стратегії підвищення толерантності людини і тварин до впливу ксенобіотиків шляхом активації генетично закріплених механізмів, а також шляхом створення нових ідеальних адаптогенів.

Метою роботи було визначити морфофункціональні зміни у стінці фундального відділу шлунку білих щурів у нормі та після дії харчових добавок у комплексі (глютамату натрію, нітрит натрію, Понсо 4R).

Для досягнення поставленої мети нами були поставлені 6 адекватних завдань: 1) вивчити особливості структурної організації стінки фундального відділу шлунку щурів у нормі; 2) визначити морфологічні і метричні зміни у стінці фундального відділу шлунку щурів після дії комплексу харчових добавок; 3) встановити морфологічні та метричні зміни ланок гемомікроциркуляторного русла стінки фундального відділу шлунку щурів після дії комплексу харчових

добавок; 4) визначити морфологічні і метричні зміни залоз фундального відділу шлунку щурів після дії комплексу харчових добавок; 5) встановити ультраструктурні зміни у стінці фундального відділу шлунку щурів після дії комплексу харчових добавок; 6) визначити зміни представництва клітинних елементів місцевого захисного бар'єру в нормі та після дії комплексу харчових добавок.

Об'єктом дослідження були морфологічні особливості стінки фундального відділу шлунку щурів у нормі та після дії комплексу харчових добавок (глутамату натрію, нітриту натрію, Понсо 4R).

Предметом дослідження встановлено морфофункціональний стан структурних компонентів стінки фундального відділу шлунку щурів у нормі та після дії комплексу харчових добавок.

У роботі використані наступні методи дослідження: експериментальний – для моделювання дії харчових добавок у комплексі; гістологічний – для встановлення морфо-функціонального стану стінки фундального відділу шлунку щурів у нормі та за умов експерименту; метод серійних напівтонких зрізів – для отримання цілісної інформації про структурну організацію стінки фундального відділу шлунку щурів; морфометричний – для визначення кількісних параметрів структурних компонентів стінки фундального відділу шлунку щурів, а також представництва і співвідношення лейкоцитів у них; електронно-мікроскопічний – для визначення ультраструктурних особливостей стінки фундального відділу шлунку щурів у контрольній групі та після дії комплексу харчових добавок; статистичний – для визначення вагомості одержаних результатів і визначення основних тенденцій у реактивних змінах стінки фундального відділу шлунку щурів.

За основними структурними ознаками травна система щура є гомологічною людині. Шлунок щура зовні нагадує форму шлунка людини, в якому за аналогією можна виділити дно, тіло і пілоричний відділ. На відміну від шлунку людини, його прийнято вважати двопорожнинним. Згідно з цим, у ньому виділяють стравохідний відділ або передшлунок і частину, яка по суті є власне

шлунком. Припускається, що передшлунок призначений в основному для бактеріального травлення, тоді як в іншому відділі здійснюється ферментативна обробка харчових продуктів.

Вживання комплексу харчових добавок (глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R) призводить до структурних і метричних змін у стінці фундального відділу шлунку. При морфометрії на 4 тижні спостереження встановлене різке потовщення стінки шлунку на 55,58 %, визначається виражена гіпергідратація і розлади мікроциркуляції у капілярах всіх оболонок. На пізніх термінах спостереження спостерігається відновлення метричних показників у м'язовій і серозній оболонках. Інші компоненти не відновлюються до значень у контрольній групі, у слизовій оболонці розвиваються деструктивні явища, у підслизовій – виражена лейкоцитарна інфільтрація. Через тиждень спостереження середні значення товщини слизової оболонки достовірно зменшились на 12,97 %, до 4 тижня показник збільшився на 22,58 % ($p < 0,05$), порівняно із попереднім терміном та перевищив показник у контрольній групі. На 12 і 16 тижнях показники не відновились до контрольних і між собою достовірно не відрізнялись, хоча тенденція до збільшення мала місце.

Дія комплексу харчових добавок на судини слизової оболонки та підслизової основи фундальної частини шлунку щурів на ранніх етапах експерименту у сполучній тканині власної пластинки виражається спазмом судин гемомікроциркуляторного русла слизової оболонки внаслідок безпосереднього впливу складових харчових добавок та збільшенням діаметрів судин підслизової основи як результат порушення гемодинамічних умов слизової оболонки. В подальшому розвиток запальної реакції та явища гіпоксії призвели до виникнення компенсаторно-відновлювальної реакції, але повного відновлення не відбувалось, що на кінець експерименту виражалось декомпенсацією резистивної ланки, спазмом обмінної та збільшенням просвіту ємнісної ланки.

Внаслідок вживання комплексу харчових добавок нітриту натрію, глутамату натрію та Понсо 4R розвивається складна, комплексна, реакція, що

призводить до змін морфометричних показників залоз фундального відділу з розвитком запальної реакції у вигляді хронічного гастриту, гастрошлункових симптомів та набряку сполучної тканини власної пластинки. Відновно–пристосувальні реакції спрямовані на знешкодження альтеративного фактору та протидії розвитку оксидативного стресу, який призводить ендотоксемії та до гепатотоксичної реакції з боку печінки, на відновлення морфофункціонального стану залоз фундального відділу шлунка не призводять до повного відновлення структурних компонентів, внаслідок переважання постійного негативного впливу подразника з виникненням дистрофічних змін, що виражається зміною морфометричних показників.

Дія комплексу харчових добавок на слизову оболонку фундального відділу шлунку щурів призводила до порушення секретотворення і секретовиведення, що при ультраструктурній мікроскопії проявлялось порушеннями архітектоніки і електронної щільності секреторних гранул у головних екзокриноцитах, шийкових мукоцитах та поверхнево-ямковому епітелії. У клітинах візуалізувались дистрофічні зміни на тлі порушення мікроциркуляції.

Місцевий захисний бар'єр у слизовій оболонці шлунку щурів представлений у нормі інтраепітеліальними лімфоцитами і асоціаціями лейкоцитів у власній пластинці і підслизовій основі периваскулярно і дифузно. Під впливом вживання харчових добавок у комплексі зміни кількісного складу відображають ступінь антигенного навантаження і адекватність захисних реакцій. Упродовж спостереження встановлено збільшення кількості усіх вивчених клітин, особливо макрофагів і плазмоцитів, що свідчить про напруженість місцевого імунного бар'єру у відповідь на дію комплексу з глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R.

Ключові слова: харчові добавки, білі щури, травна система, шлунок, стінка, слизова оболонка, капіляри, сполучна тканина, ультраструктурна мікроскопія, морфометрія, гастрит, гастрокишкові симптоми, гепатотоксичні реакції, ендотоксемія, оксидативний стрес.

ANNOTATION

Yachmin A.I. Morphology of the rat stomach under the impact of the complex of chemical agents (the anatomical experimental study). – Qualifying research paper (manuscript).

The dissertation for the scientific degree of Doctor of Philosophy on the speciality 222 – Medicine. – Poltava State Medical University, Poltava, 2023.

In connection with the increase in the need for food products in modern society and to increase demand, manufacturers use various types of food additives, therefore the study of the problem of the harmful effects of their chemical components on the organs and systems of the body is very urgent and remains open. Analysis of the content of food additives in domestic and foreign products showed that the most common additives are monosodium glutamate, sodium nitrite, and the synthetic dye Ponceau 4R.

The issue of the effect of food additives on the body is currently relevant, and similar studies are extremely important for the development of a scientifically based strategy for increasing the tolerance of humans and animals to the influence of xenobiotics by activating genetically fixed mechanisms, as well as by creating new perfect adaptogens.

The aim of the dissertation was to identify the morphofunctional changes in the wall of the fundus of the white rats stomach in normal conditions and under the impact of the complex of food additives (monosodium glutamate, sodium nitrite, Ponceau 4R).

To reach the objectives of the study, we have set 6 adequate tasks: 1) to study the peculiarities of the normal structural organization of the wall of the fundus of the rat stomach; 2) to identify the morphological and metric changes in the wall of the fundus of the rat stomach under the impact of the complex of food additives; 3) to determine the morphological and metric changes of the blood microcirculatory bed of the wall of the fundus of the rat stomach under the impact of the complex of food additives; 4) to identify the morphological and metric changes in the glands of the fundus of the rat stomach under the impact of the complex of food additives; 5) to

determine ultrastructural changes in the wall of the fundus of the rat stomach under the impact of the complex of food additives; 6) to determine changes in the representation of cellular elements of the local protective barrier in normal conditions and under the impact of the complex of food additives.

The object of the study was the morphological features of the wall of the fundus of the rat stomach in normal conditions and under the impact of the complex of food additives (monosodium glutamate, sodium nitrite, Ponceau 4R).

The findings of the study have established the morphofunctional state of the structural components of the wall of the fundus of the rat stomach in normal conditions and under the impact of the complex of food additives.

The following research methods have been used in the study: experimental method was used for modeling the combined effect of the food additives; histological method was used to determine the morphofunctional state of the wall of the fundus of the rat stomach in normal and experimental conditions; the method of serial semi-thin sections was used to obtain the overall information about the structural organization of the wall of the fundus of the rat stomach; morphometric method was used to determine the quantitative parameters of the structural components of the wall of the fundus of the rat stomach, as well as the representation and ratio of leukocytes in them; electron microscopic method was used to determine the ultrastructural features of the wall of the fundus of the stomach of rats in the control group and under the impact of the complex of food additives; statistical method was used to determine the significance of the findings and to determine the main trends in reactive changes in the wall of the fundus of the rat stomach.

Considering the main structural features the rat's digestive system is homologous to humans. Its stomach externally resembles a human one, in which, by analogy, the fundus, body, and pylorus can be distinguished. However, the rat stomach is bilocular in contrast to the human one. Consequently, the esophagus or pylorus and the stomach itself are distinguished. It is hypothesized that the pylorus is intended mainly for bacterial digestion, while the other part is intended for enzymatic processing of food products.

The consumption of the complex of food additives (monosodium glutamate, sodium nitrite and Ponceau 4R) led to the structural and metric changes in the wall of the fundus of the stomach. During morphometry on week 4 of the observation, a rapid thickening of the stomach wall by 55.58% was established, and the marked hyperhydration and microcirculation disorders in all membranes were detected. In the late periods of observation, the recovery of metric parameters in the muscular and serous membranes was noted. Other components did not recover to the values of the control group. The mucous membrane underwent destructive changes, and pronounced leukocyte infiltration developed in the submucosa. Following one week of the observation, the average values of the thickness of the mucous membrane significantly decreased by 12.97%, and by week 4 the above parameter increased by 22.58% ($p < 0.05$) compared to the previous period and was greater than the parameter in the control group. On weeks 12 and 16, the parameters did not recover to the control values and no significant difference was noted between them; however, there was a tendency to increase.

The impact of the complex of food additives on the vessels of the mucous membrane and submucosa of the fundus of the rat stomach at the early stages of the experiment was manifested by the spasm of the blood microvessels in the connective tissue of the lamina propria of the mucous membrane, caused by the direct effect of the components of the food additives, as well as the increase in the diameters of the vessels of the submucosa due to disrupted hemodynamics of the mucous membrane. Subsequently, the development of inflammatory reaction and hypoxia led to the occurrence of a compensatory-restorative reaction, though no complete recovery occurred, which at the end of the experiment was manifested by decompensation of the resistance vessels, spasm of the exchange vessels and dilatation of the lumen of the capacitance vessels.

It has been established that the consumption of the complex of food additives, namely, sodium nitrite, monosodium glutamate and Ponceau 4R leads to the development of a complex reaction which results in changes of the morphometric parameters of the glands of the fundus with the development of inflammatory reaction

in the form of chronic gastritis, gastrogastic symptoms and edema of the connective tissue of the lamina propria. The restorative-adaptive reactions aimed at neutralizing the alterative factor and counteracting the development of oxidative stress, which leads to endotoxemia and a hepatotoxic reaction from the liver, restoring the morphofunctional state of the glands of the fundus of the stomach do not lead to the complete restoration of structural components, due to the predominance of the persistent negative effect of the stimulus with the appearance of dystrophic lesions, manifested by the change in the morphometric parameters.

The impact of the complex of food additives on the mucous membrane of the fundus of the rat stomach led to disrupted secretion and excretion, which at the ultrastructural microscopy, was manifested by disorders in the architecture and electron density of secretory granules in the main exocrinocytes, cervical mucocytes, and superficial invaginating epithelium. Disrupted microcirculation induced dystrophic changes that were visualized in the cells.

The local protective barrier in the gastric mucosa of rats is normally represented by intraepithelial lymphocytes and aggregations of leukocytes in the lamina propria and submucosa perivascularly and diffusely. The combined effect of the consumed food additives alters the quantitative composition that reflects the degree of antigenic load and the adequacy of protective reactions. During the observation, an increase in the number of all studied cells, especially macrophages and plasma cells, has been established, which indicates the strain of the local immune barrier in response to the impact of the complex of monosodium glutamate, sodium nitrite and Ponceau 4R.

Keywords: food additives, white rats, digestive system, stomach, wall, mucous membrane, capillaries, connective tissue, ultrastructural microscopy, morphometry, gastritis, gastrointestinal symptoms, hepatotoxic reactions, endotoxemia, oxidative stress.

**НАУКОВІ ПРАЦІ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ НАУКОВІ
РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Гринь В.Г., Костиленко Ю.П., Ячмінь А.І. Особливості анатомічної будови шлунку білих щурів. Світ медицини та біології. 2019;1(67):133-137.
2. Yachmin A. I., Kononov B. S., Yeroshenko G. A., Bilash V.P. A measure of the effect of complex food additives on rats' adaptive responses. Світ медицини та біології. 2020;1 (71):232–235.
3. Ячмінь А.І., Вільхова О.В., Борута Н.В., Білаш С.М., Скотаренко Т.А., Білаш В.П., Крамаренко Д.Р. Specific structure of the normal rat gastric fundus wall. Світ медицини та біології. 2020; 2 (72):235–239.
4. Ячмінь А.І., Білаш В.П., Єрошенко Г.А., Білаш С.М., Шевченко К.В., Рябушко О.Б., Ваценко А.В., Солод А.В. Remodeling of the rat gastric wall components under the effect of complex food additives. Світ медицини та біології. 2021;1 (75): 235–238.
5. Ячмінь А.І., Єрошенко Г.А., Шевченко К.В., Білаш С.М., Лисаченко О.Д., Соколенко В.М., Шарлай Н.М., Клепець О.В. Remodeling of the gastric fundic vasculature under the effect of complex of monosodium glutamate, sodium nitrite and ponceau 4R. Світ медицини та біології. 2021;4 (78):255-261.
6. Yeroshenko G.A., Yachmin A.I., Shevchenko K.V., Lysachenko O.D, Riabushko O.B., Sokolenko V.M., Sharlai N.M. Morphological and metric changes of the glandular apparatus of the rat stomach fundus under the effect of a complex of food additives. Світ медицини та біології. 2022; 1 (79): 189-194.
7. 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.

**НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ЗАСВІДЧУЮТЬ АПРОБАЦІЮ МАТЕРІАЛІВ
ДИСЕРТАЦІЇ**

8. Ячмінь А.І., Гринь В.Г., Костиленко Ю.П., Єрошенко Г.А., Білаш С.М. Сучасні погляди на будову шлунка щурів. Матеріали VII конгресу наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України. Одеса. 2-4 жовтня 2019 р. - С. 157.
9. Ячмінь А. І., Білаш С. М., Єрошенко Г. А., Шевченко К.В., Лічман Д. В. Гістотопографічні особливості фундального відділу шлунку щурів у нормі. Збірник тез Всеукраїнської науково – практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми морфології людини» до 80 – річчя професора С. Ю. Масловського. Харків, 23-25 вересня 2020р. - С. 141-143.
10. Ячмінь А.І., Єрошенко Г.А., Білаш С.М., Шевченко К.В., Кінаш О.В., Передерій Н.О., Солод А.В. Ремодельовання стінки шлунку щурів за умов впливу комплексу харчових добавок. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини», присвяченої 90-річчю заснування кафедри медичної біології в рамках святкування 100-річчя Полтавського державного медичного університету. Полтава, 30 вересня – 1 жовтня 2021. - С. 107-110.
11. Ячмінь А.І., Шевченко К.В., Григоренко А.С., Донець І.М., Кінаш О.В., Єрошенко Г.А. Вплив комплексу харчових добавок на адаптивні реакції щурів. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю “Basic medical science for Endocrinology 2021” м. Івано-Франківськ, 18-19 листопада 2021 р. - С. 61-63.
12. Ячмінь А.І., Єрошенко Г.А., Лисаченко О.Д., Шевченко К.В., Ваценко А.В., Улановська-Циба Н.А., Кінаш О.В. Морфометрична характеристика судин підслизової основи фундального відділу шлунка при дії комплексу харчових добавок. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Морфогенез та регенерація органів

людини та тварин в нормі, при патології та за умов корекції», присвяченої 100-річчю з дня народження професора І.О. Жутаєва. Полтава, 14 квітня 2022р. - С. 63-66 с.

- 13.Єрошенко Г.А., Ячмінь А.І., Шевченко К.В., Ваценко А.В., Рябушко О.Б., Улановська-Циба Н.А., Кінаш О.В., Клепець О.В. Реакція ланок гемомікроциркуляторного русла фундального відділу шлунка при дії комплексу харчових добавок у ранні терміни спостереження. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Еколого-біологічна освіта в концепції “Єдине здоров’я”» м. Тернопіль, 27–29 квітня 2022 р. - С. 30-31.
- 14.Ячмінь А.І., Єрошенко Г.А., Шевченко К.В., Лисаченко О.Д., Передерій Н.О., Клепець О.В., Кінаш О.В. Метричні зміни ланок гемомікроциркуляторного русла фундального відділу шлунка при дії комплексу харчових добавок у пізні терміни спостереження. Вісник проблем біології і медицини. – 2022. – Вип. 2 (164) (додаток). - С. 57. Матеріали першого міжнародного морфологічного симпозіуму «Новітні досягнення клінічної анатомії і оперативної хірургії в розвитку сучасної медицини і стоматології» м. Полтава, 16-17 червня 2022 р.

НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ДОДАТКОВО ВІДОБРАЖАЮТЬ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ

- 15.Ячмінь А. І., Єрошенко Г. А., Білаш С. М., Шевченко К. В., Лисаченко О. Д., Ваценко А. В., Передерій Н. О. Вплив консервантів та азобарвників на органи шлунково-кишкового тракту. Вісник проблем біології і медицини. 2022; 1 (163):75-80.
- 16.Yachmin A., Yeroshenko G., Shevchenko K., Perederii N., Ryabushko O. Monosodium glutamate (e621) and its effect on the gastrointestinal organs (review). Georgian medical news. 2021; 10(319):147-151.
- 17.Єрошенко Г. А., Шевченко К. В., Борута Н. В., Ячмінь А. І., Лічман Д. В. Спосіб відновлення архівних гістологічних препаратів. Заявник і

патентовласник Українська медична стоматологічна академія. – № u 2019 06825; заявл. 18.06.2019, опубл. 10.02.2020, Бюл. № 3.

18.Ячмінь А.І., Білаш В.П., Єрошенко Г.А., Білаш С.М., Шевченко К.В., Рябушко О.Б., Ваценко А.В., Солод А.В. Структурна перебудова компонентів стінки шлунку щурів за умов впливу комплексу харчових добавок. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 106099 від 12.07.2021р.

19.Ячмінь А.І., Білаш В.П., Єрошенко Г.А., Білаш С.М., Шевченко К.В., Рябушко О.Б., Ваценко А.В., Солод А.В. Remodeling of the rat gastric wall components under the effect of complex food additives. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 105353 від 12.07.2021р.

20.Єрошенко Г. А., Ячмінь А.І., Шевченко К.В., Личман Д.В. Спосіб визначення впливу харчових добавок на адаптивні реакції щурів. Пат. 144154 України, МПК G 09 B 23/28. заявл. 21.02.2020; опубл. 10.09.2020, Бюл. № 17.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ		2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ		16
ВСТУП		18
РОЗДІЛ 1	СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА СТРУКТУРНУ ОРГАНІЗАЦІЮ СТІНКИ ШЛУНКУ ТА ВПЛИВ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК НА ОРГАНІЗМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	26
1.1.	Структурні особливості шлунку щурів	26
1.2.	Небезпека дії комплексу харчових добавок та їх вплив на організм	33
1.3.	Вплив глутамату натрію (E621) на органи шлунково-кишкового тракту	38
1.4.	Вплив нітриту натрію на органи шлунково-кишкового тракту	44
1.5.	Вплив Понсо 4R на органи шлунково-кишкового тракту	49
РОЗДІЛ 2	МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	54
2.1.	Загальна характеристика дослідження	54
2.2.	Методи дослідження	57
РОЗДІЛ 3	СТРУКТУРНА ПЕРЕБУДОВА КОМПОНЕНТІВ СТІНКИ ШЛУНКУ ЩУРІВ ЗА УМОВ ВПЛИВУ КОМПЛЕКСУ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК	62
РОЗДІЛ 4	РЕМОДЕЛЮВАННЯ СУДИННОГО РУСЛА ФУНДАЛЬНОГО ВІДДІЛУ ШЛУНКА ПРИ ДІЇ КОМПЛЕКСУ ГЛУТАМАТУ НАТРІЮ, НІТРИТУ НАТРІЮ ТА ПОНСО 4R	73

РОЗДІЛ 5	МОРФОЛОГІЧНІ І МЕТРИЧНІ ЗМІНИ ЗАЛОЗ ФУНДАЛЬНОГО ВІДДІЛУ ШЛУНКУ ЩУРІВ ПІСЛЯ ДІЇ КОМПЛЕКСУ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК	90
РОЗДІЛ 6	УЛЬТРАСТРУКТУРНА ХАРАКТЕРИСТИКА СТІНКИ ФУНДАЛЬНОГО ВІДДІЛУ ШЛУНКУ ЩУРІВ ПІСЛЯ ДІЇ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК У КОМПЛЕКСІ	110
РОЗДІЛ 7	АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	128
ВИСНОВКИ		137
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ		140
ДОДАТКИ		168

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

В_e – висота епітеліоцитів

Д_з – діаметр зовнішній

Д_п – діаметр просвіту

п/з – поле зору

JECFA – спільний комітет експертів з харчових добавок

FDA – управління з контролю за продуктами та ліками США

EFSA – європейська асоціація безпеки харчових продуктів

GRAS – речовина, загально визнана, як безпечна

INFOSAN – міжнародна мережа органів з безпеки харчових продуктів

GRHIN – глобальна розвідувальна мережа охорони здоров'я

RASFF – система швидкого оповіщення про їжу та корми

LH – бічний гіпоталамус

GSH – глутатіон

ЦНС – центральна нервова система

ХЕ – холінестерази

ГЕПР - гранулярний ендоплазматичний ретикулум

СОД – супероксидисмутаза

АТФ – аденозинтрифосфорна кислота

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

АлАТ – аланінамінотрансфераза

АсАТ – аспартатамінотрансфераза

ЛФ – лужна фосфатаза

ДК – дієнові кон'юганти

СДГ – сукцинатдегідрогеназа

АФК – активні форми кисню

ЄС – Європейський Союз

SG – дегенерація печінки

PG – дегенерація вакуолей

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Шлунок, як один із ключових органів травної системи, що має свої структурні особливості, виконує ряд таких важливих функцій, як екскреторну, ендокринну, всмоктувальну, знешкоджувальну, механічну, утворення антианемічного фактора Кастла, є одним з органів травної системи, який першим уражується за різних критичних станів [1-3].

Як зазначено в експериментальних роботах, травна система людини і щура представляє гомологічну функціональну систему, яка має багато спільного щодо структури та функцій органів [4, 5].

У зв'язку з підвищенням в сучасному суспільстві потреби в продуктах харчування та для збільшення попиту виробники застосовують різного виду харчові добавки, тому вивчення проблеми шкідливості впливу їх хімічних складових на органи та системи організму стоїть дуже гостро і залишається відкритим [6].

Аналіз вмісту харчових добавок продуктів вітчизняного та зарубіжного виробництва показав, що найбільш розповсюдженими добавками є глутамат натрію, нітрит натрію та синтетичний барвник Понсо 4R.

Глутамат натрію (E621) сьогодні широко використовується в світі маркетингу для поліпшення смаку і доданий в багато оброблених харчових продуктів. При додаванні глутамату натрію в харчові продукти (до 10 г/кг) підсилюються їх природні смакові властивості, послаблені в процесі переробки і зберігання, маскуються окремі негативні складові смаку й запаху. [7, 8]

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. Суперечки, ймовірно, викликані знанням того, що ендогенний глутамат відіграє роль як в фізіологічних, так і в патологічних процесах [9-12].

Нітрити (зокрема нітрит натрію) – ще більш токсичні речовини, широко використовуються в якості харчової добавки при виробництві м'ясної продукції, та рибних консервів для поліпшення споживчих властивостей продукту, надання специфічних аромату і смаку та підвищення стійкості продукту при зберіганні. При дії нітритів, які використовують як харчову добавку, змінюється не тільки склад і функції гемоглобіну, а й зменшується функціональна активність мітохондрій, що призводить до дефіциту в тканинах макроенергетичних сполук [13-15].

Також нітрити 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 [16-19].

Останнім часом відбувається неконтрольоване використання синтетичних харчових барвників, які додають до різних типів товарів для підвищення їх візуальної привабливості або для компенсації природних колірних варіацій. [20, 21].

Слід зауважити, що в ході аналізу сучасної літератури не було виявлено досліджень що до впливу харчового барвника Ронсеау 4R на шлунок щурів. В попередніх дослідженнях повідомлялось, що азобарвники, які використовуються як харчові добавки, спричиняють специфічне пошкодження ДНК [22, 23].

Таким чином, питання дії харчових добавок на організм на даний час є актуальним, а подібні дослідження є надзвичайно важливими для розробки науково обґрунтованої стратегії підвищення толерантності людини і тварин до впливу ксенобіотиків шляхом активації генетично закріплених механізмів, а також шляхом створення нових досконалих адаптогенів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом науково-дослідної роботи «Закономірності морфогенезу органів, тканин та судинно-нервових утворень в нормі, при патології та під впливом зовнішніх факторів», № державної реєстрації 0118U004457. Автор є співвиконавцем даної роботи.

Тема дисертаційної роботи затверджена рішенням проблемної комісії “Фундаментальні дисципліни” ВДНЗ України “Українська медична стоматологічна академія” МОЗ України (протокол № 3 від 10.10.2018 р.).

Мета дослідження. Визначити морфофункціональні зміни у стінці фундального відділу шлунку щурів у нормі та після дії харчових добавок у комплексі (глутамату натрію, нітриту натрію, Понсо 4R).

Завдання дослідження:

1. Вивчити особливості структурної організації стінки фундального відділу шлунку щурів у нормі.
2. Визначити морфологічні і метричні зміни у стінці фундального відділу шлунку щурів після дії комплексу харчових добавок.
3. Встановити морфологічні та метричні зміни ланок гемомікроциркуляторного русла стінки фундального відділу шлунку щурів після дії комплексу харчових добавок.
4. Визначити морфологічні і метричні зміни залоз фундального відділу шлунку щурів після дії комплексу харчових добавок.
5. Встановити ультраструктурні зміни у стінці фундального відділу шлунку щурів після дії комплексу харчових добавок.
6. Визначити зміни представництва клітинних елементів місцевого захисного бар'єру в нормі та після дії комплексу харчових добавок.

Об'єкт дослідження: морфологічні особливості стінки фундального відділу шлунку щурів у нормі та після дії комплексу харчових добавок (глутамату натрію, нітриту натрію, Понсо 4R).

Предмет дослідження: морфофункціональний стан структурних компонентів стінки фундального відділу шлунку щурів у нормі та після дії комплексу харчових добавок.

Методи дослідження:

- експериментальний – для моделювання дії харчових добавок у комплексі;
- гістологічний – для встановлення морфо-функціонального стану стінки фундального відділу шлунку щурів у нормі та за умов експерименту;

- метод серійних напівтонких зрізів – для отримання цілісної інформації про структурну організацію стінки фундального відділу шлунку щурів;
- морфометричний – для визначення кількісних параметрів структурних компонентів стінки фундального відділу шлунку щурів, а також представництва і співвідношення лейкоцитів у них;
- електронно-мікроскопічний – для визначення ультраструктурних особливостей стінки фундального відділу шлунку щурів у контрольній групі та після дії комплексу харчових добавок.;
- статистичний – для визначення вагомості одержаних результатів і визначення основних тенденцій у реактивних змінах стінки фундального відділу шлунку щурів.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше, за допомогою комплексного морфологічного, електронномікроскопічного і морфометричного дослідження встановлені особливості змін структурних компонентів стінки фундального відділу шлунку щурів після тривалого впливу харчових добавок у комплексі.

На підставі комплексної морфологічної оцінки сформульовані метричні критерії реактивних змін структурних компонентів стінки шлунка, ланок гемомікроциркуляторного русла та залозистого апарату.

Уперше встановлено за результатами власних досліджень структурні ознаки і визначені метричні показники, які є теоретичним підґрунтям та діагностичним критерієм оцінки реактивних змін морфофункціонального стану залозистого апарату і гемомікроциркуляторного русла при дослідженнях з метою поглибленого розуміння відомих у клінічній гастроентерології захворювань і синдромів, які супроводжуються дисфункцією шлунку.

Дістала подальшого розвитку проблема вивчення особливостей структурної організації та перебудови місцевого захисного бар'єру у слизовій оболонці шлунку, який включає інтраепітеліальні лімфоцити і асоціації лейкоцитів у власній пластинці і підслизовій основі у нормі та під впливом вживання харчових добавок у комплексі, зміни кількісного складу яких

відображають ступінь антигенного навантаження і адекватність захисних реакцій. Упродовж спостереження встановлено збільшення кількості усіх вивчених клітин, що свідчить про напруженість місцевого імунного бар'єру у відповідь на дію комплексу з глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані дані є теоретичною передумовою для розробки діагностичного алгоритму вивчення біоптатів слизової оболонки шлунку для морфологічної експрес-діагностики ступеня адаптаційних і компенсаторних резервів тканин органа при патологічних процесах та дають змогу добору комплексу протизапальної терапії за умови уражень слизової оболонки стінки фундального відділу шлунку щурів.

Отримані нові наукові дані щодо особливостей будови залоз і судин гемомікроциркуляторного русла у нормі та за умов впливу комплексу з глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R сприяють удосконаленню профілактики та прогнозування, а також діагностики змін слизової оболонки шлунку. У комплексі з клінічними методами ці дані можуть знайти широке застосування при прогнозуванні виникнення патології слизової оболонки шлунку за умов хронічного надходження в організм харчових добавок у комплексі, визначенні тенденції клінічного перебігу та прогнозування ускладнень.

Отримані результати визначають важливість вивчення структурного забезпечення адекватної секреторної функції власних залоз шлунку для клінічної практики та обґрунтовують доцільність пошуку нових комплексних медикаментозних методів лікування захворювань шлунку, з огляду на визначені особливості структурних змін окремих елементів структурно-функціональних одиниць фундальних залоз після дії комплексу з глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R і дозволяють запропонувати нові підходи до патогенетичного лікування захворювань травної системи у клініці. Отримані дані можуть бути використані вченими-морфологами для подальшого вивчення змін структурної організації стінки шлунку при патологічних станах.

Впровадження матеріалів дослідження. Викладені в дисертації теоретичні дані впроваджені у навчальний процес кафедр анатомії людини та кафедри анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії Буковинського державного медичного університету (затв. протокол № 27 від 18.02.22, протокол № 12 від 18.02.22р.), кафедри оперативної хірургії та клінічної анатомії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (затв. протокол № 3 від 21 березня 2022 р.), кафедри анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії Дніпровського державного медичного університету (затв. протокол № 4 від 21.12.21р.), кафедри клінічної анатомії та оперативної хірургії Івано-Франківського національного медичного університету (затв. протокол № 12 від 12.07.22р.), кафедр нормальної анатомії та оперативної хірургії з топографічною анатомією Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (затв. протокол № 9А від 13 квітня 2022р., протокол № 2 від 16.09.21р.), кафедри нормальної та патологічної клінічної анатомії Одеського національного медичного університету (затв. протокол № 6 від 28.01.22р.), кафедр гістології, цитології та ембріології та патологічної анатомії Полтавського державного медичного університету (затв. протокол № 17 від 5 квітня 2022р., протокол № 14 від 17 березня 2022 р.), кафедр анатомії людини, оперативної хірургії та клінічної анатомії та гістології та ембріології Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського (затв. протокол № 10 від 30.11.21р., протокол № 3 від 10.02.22р., протокол №1 від 4.01.22р.).

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проаналізована наукова література по темі роботи, проведено інформаційний пошук. Спільно з науковим керівником були визначені мета та завдання дослідження. Автор самостійно виконав гістологічні світлооптичні, морфометричні дослідження стінки фундального відділу шлунку щурів у нормі та після вживання харчових добавок у комплексі. Експериментальна частина роботи виконана на базі міжкафедральної науково-дослідно-навчальної морфологічної лабораторії Української медичної стоматологічної академії. Електронікроскопічне

дослідження проводили на базі лабораторії електронної мікроскопії Інституту морфології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (директор інституту – д.б.н., професор З. М. Небесна) та опрацьовані автором самостійно. Аналіз отриманих результатів та їх математична обробка, практичні рекомендації розроблені автором самостійно, підготовлено до друку основні матеріали за результатами дисертаційної роботи. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, використовувався експериментальний матеріал здобувача, формулювались висновки та наукові ідеї дисертанта. Обговорення результатів досліджень та формулювання висновків проведено спільно з науковим керівником.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідались та обговорювались на: VII конгресі наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України. Одеса. 2-4 жовтня 2019 р., Всеукраїнській науково – практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми морфології людини» до 80 – річчя професора С. Ю. Масловського. Харків, 23-25 вересня 2020 р., науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини», присвяченої 90-річчю заснування кафедри медичної біології в рамках святкування 100-річчя Полтавського державного медичного університету. Полтава, 30 вересня-1 жовтня 2021 р., науково-практичної конференції з міжнародною участю «Basic medical science for Endocrinology 2021» м. Івано-Франківськ, 18-19 листопада 2021 р., Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Морфогенез та регенерація органів людини та тварин в нормі, при патології та за умов корекції», присвяченої 100-річчю з дня народження професора І.О. Жутаєва. Полтава, 14 квітня 2022 р., науково-практичній конференції з міжнародною участю «Еколого-біологічна освіта в концепції “Єдине здоров'я”» м. Тернопіль, 27–29 квітня 2022 р., першому міжнародному морфологічному симпозіумі «Новітні досягнення клінічної анатомії і оперативної хірургії в розвитку сучасної медицини і стоматології» м. Полтава, 16-17 червня 2022 р.

Публікації. Результати дисертації опубліковані у 20 наукових роботах: 1 стаття у фаховому журналі, затвердженому ДАК МОН України, 8 статей у виданнях, які включені до переліку міжнародних наукометричних баз, 7 робіт у матеріалах наукових конференцій і конгресу, 2 деклараційні патенти України, 2 авторських права на твір.

Обсяг і структура дисертації. Матеріали дисертації викладено українською мовою на 188 сторінках комп'ютерного тексту, з них 114 сторінок основного тексту. Дисертація складається з анотації, вступу, основної частини (складається з 7 розділів: огляд літератури, матеріали і методи, 4 розділи власних досліджень, аналіз та обговорення результатів дослідження), висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури (236 найменувань – 68 кирилицею і 168 латиницею), додатків. Робота ілюстрована 58 рисунком та містить 10 таблиць.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА СТРУКТУРНУ ОРГАНІЗАЦІЮ СТІНКИ ШЛУНКУ ТА ВПЛИВ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК НА ОРГАНІЗМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Структурні особливості шлунку щурів

Сьогодні, під впливом патогенної екологічної обстановки, агресивного впливу продуктів харчування і різних хімічних агентів на слизову шлунково-кишкового тракту відбувається стрімке зростання хронічних захворювань органів травлення, а шлунок є одним з органів травної системи, який першим уражується за різних критичних станів. Шлунок, як один із ключових органів травної системи, що має свої структурні особливості, виконує ряд таких важливих функцій, як екскреторну, ендокринну, всмоктувальну, знешкоджувальну, рухову, утворення антианемічного фактора Кастла [24-26].

Тому, коли дослідженню підлягає шлунок, за умов дії 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 [27]. При цьому, як зазначають автори досліджень, пріоритетним завданням є вибір найбільш відповідних лабораторних видів тварин, а ключовим фактором є мінімальні витрати на утримання тварин та проведення експериментальних досліджень [28, 29].

В ряді досліджень доведено, що анатомічна організація травної системи гризунів, в цілому, аналогічна людській [27-31]. Саме абдомінальний соматотип (великий живіт і його явна перевага над грудьми у зв'язку зі збільшенням правої половини товстої кишки), який є характерним для гризунів, можна розглядати як особливий варіант брахіморфного соматотипа людини.

Взагалі, гризуни широко використовуються в експериментах з метою з'ясування впливу різних чинників зовнішнього середовища на людину. Хоча

розмірні характеристики непорівнянні, невеликий розмір гризунів є позитивною ознакою експериментальних досліджень в порівнянні з іншими лабораторними тваринами більшого розміру [32].

На сьогоднішній день лабораторний щур є однією з найпопулярніших експериментальних моделей для дослідження анатомічних, фізіологічних та біохімічних зв'язків у травній системі. Найбільш широко використовують щура при хірургічних дослідженнях черевної порожнини та вивчення морфології, функцій та захворювання за умов дії комплексу хімічних речовин. Найбільшу перевагу при експериментальному моделюванні розладів травної системи віддають білим щурам [30-32].

Як зазначено в експериментальних роботах, травна система людини і щура представляє гомологічну функціональну систему, яка має багато спільного щодо структури, починаючи з рота (включає глотку, стравохід, шлунок, тонку кишку і товсту кишку), та функцій органів, значення яких полягає в сприйнятті, механічному і хімічному (ферментативному) травленні і всмоктуванні поживних речовин в організм [31-33]. Тобто вони мають ідентичну більшу частину м'язових трубчастих шляхів, вистелених одним шаром епітеліальних клітин; використовують тісно пов'язані між собою травні ферменти та транспортери, а також керують процесом травлення за допомогою подібних гормонів та подібно організованих нервових шляхів [35]. Але, на відміну від шлунку людини, шлунок у всіх гризунів прийнято вважати двопорожнинним, – у ньому виділяють стравохідний відділ або передшлунок (*pars proventricularis*) і частину, яка по суті є власне шлунком – залозистий шлунок (*corpus* або *pars glandularis*) [34].

Сьогодні інформацію про особливості анатомічної будови шлунково-кишкового тракту білих щурів можна почерпнути з робіт багатьох авторів, які займаються експериментальним моделюванням різних патологічних станів травної системи [30-34].

Так, ще майже століття тому з'ясовано, що шлунок щура має форму гачка і неоднакову ширину на протязі, – ширина поступово зменшується в дистальному напрямку [34]. На анатомію шлунка щура великий вплив мають

адаптація, характер їжі, розмір і форма тіла. Лісовий живіт займає близько трьох п'ятих площі шлунка. Іншою частиною є залозистий шлунок, який ділиться на дно і воротар [36]. Також описують залозисту і негландулярну частини шлунка щура, які розділені обмежувальним гребенем [37].

У нашому тисячолітті дослідження шлунку щурів знову викликає зацікавленість вчених. Так, за цей час досліджено, що шлунок щура представляє собою мішкоподібне утворення травного тракту. Стравохід щура відкривається кардіальним отвором посередині малої кривизни його шлунку. Він розташовується в передній частині черевної порожнини щура, лівіше середньої лінії. Мала кривизна шлунка прилягає до печінки і частково закривається нею. Велика кривизна шлунка торкається сальника і сліпої кишки [32, 33]. Шлунок щура здебільшого лежить під печінкою. З-під її гострого каудального краю виступає велика кривизна шлунка. Вона знаходиться зліва і трохи каудальніше малої кривизни, дно шлунка – дорсально і трохи краніальніше пілоричної частини. Таким чином, шлунок щура розташовується майже поперек (між сагітальною та поперечною площинами). Пілорична частина шлунка і краніальна частина дванадцятипалої кишки сходяться відразу праворуч від середньої лінії, під кутом, який відкритий вентрокаудально. Під ним знаходяться петлі тощої кишки, а вентральніше цих петель, більш гострий кут кінцевого відділу клубової кишки, а ще вентрокаудальніше – сліпа кишка. Позаду пілоричної частини і тіла шлунка знаходяться поперечна ободова кишка, тіло і хвіст підшлункової залози. Зліва і дорсально від великої кривизни тіла і дна шлунка визначається селезінка [39, 40].

Середні розміри шлунка у інтактних тварин зазвичай коливаються у таких межах: довжина – $(3,93 \pm 0,13)$ см, ширина – $(2,20 \pm 0,09)$ см, товщина – $(1,45 \pm 0,08)$ см, об'єм шлунка у середньому складає $(6,72 \pm 0,81)$ см³. Найбільший питомий об'єм має дно шлунка [38].

У ході досліджень шлунок білої криси відзначається такими відмінностями: постійно добре вираженим дном; більшою крутизною викривлень; великим зближенням вхідного і вихідного отворів; впаданням

вузького стравоходу в середину короткої малої кривизни; добре вираженою поперечною борозною на кордоні між тілом і пілоричною частиною. У різних щурів шлунок може мати не тільки різну відносну, а й різну абсолютну ширину на його протязі, що призводить до зміни форми органу: вона наближається до підковоподібної, наприклад, при звуженні дна і розширенні пілоричної частини [38].

Але у своїх останніх дослідженнях ми внесли деякі уточнення у питанні детального вивчення анатомічних особливостей шлунка білих щурів [39].

Як відомо, по малій кривизні в шлунок відкривається стравохід, що представляє собою відносно рівномірну трубку, діаметром близько 3-4 мм. Це місце примітне тим, що від нього, починаючи від лівого краю стравоходу, стінка шлунка оперезана по передній і задній поверхні тонким зигзагоподібним валиком (в літературі він називається гребінцем), який окреслює межу між двома його відділами – передшлунком і власне шлунком, таким чином, що сам валик відноситься до першого (беззалозистого) відділу, а стравохід відкривається в другий (залозистий) відділ, що не узгоджується з даними літератури, згідно з якими передшлунок (беззалозистий відділ) називається ще стравохідним. Очевидно, що даний виступ слизової оболонки відповідає розташуванню на зовнішній поверхні шлунка гребінця, що є межею між його двома відділами. Суттєвим фактом є те, що дане межове утворення, оперізаючи шлунок по колу, обходить стравохід по малій кривизні таким чином, що його місце впадання в шлунок лежить в межах його залозистого відділу, причому при будь-якому ступені наповнення шлунка це положення залишається незмінним. З огляду на це, ми вважаємо, що стравохідною частиною шлунка слід вважати його залозистий відділ, а не той, який в літературі називається передшлунком і який, за припущенням, призначений в основному для бактеріального травлення, тоді як в іншому відділі здійснюється ферментативна обробка харчових продуктів [30-35]. У зв'язку з цим саме цю назву (передшлунок) ми вважаємо неправомірною, бо харчова грудка зі стравоходу не потрапляє попередньо до нього. На підставі цього ми можемо зробити ймовірний висновок, що процес

травлення в шлунку білих щурів не може складатися з двох послідовно роздільних фаз – бактеріального травлення, що здійснюється в передшлунку, і наступного, ферментативного, яке відбувається в залозистому шлунку, як це прийнято вважати в літературі [33, 35]. Сумніви в наявності двох роздільних процесів травлення в шлунку білих щурів викликає і той факт, що, незважаючи на наявність розмежувальної облямівки, що проходить по стінці між його двома відділами, порожнина шлунка є спільною, тобто в ній немає жодного найменшого розмежувального утворення, що наочно підтверджується в результаті наших експериментів [39].

Згідно зазначених вище фактів ми пропонуємо інші назви відповідних відділів шлунка білих щурів. Враховуючи, що так званий передшлунок у них відповідає дну шлунка людини, ми пропонуємо називати його фундальним відділом, а ту частину, яка знаходиться між ним і воротарем та яка з'єднується зі стравоходом, – виділяти під назвою гастрального відділу, призначення якої замінити існуюче в літературі поняття «власне шлунок» щура, який розглядається за будовою слизової оболонки як залозистий відділ. Таким чином, згідно з нашими даними, в шлунку щура виділяється три відділи:– фундальний; – гастральний, пов'язаний зі стравоходом, – пілоричний, між якими на зовнішній поверхні шлунка знаходяться добре помітні розмежувальні мітки у вигляді оперізуючого упоперек валика (межа між фундальним і гастральним відділами) і гастрально-пілоричного звуження [39].

Поширене в літературі уявлення про здійснення в шлунку щурів окремо двох різних за своїм характером травних процесів (бактеріального – в передшлунку і ферментативного – в залозистому відділі), згідно з нашими даними, теж не є достатньо обґрунтованим. Можливість такого роздільного травлення в шлунку білих щурів є сумнівною з огляду на те, що в його порожнині відсутнє виражене розмежування між беззалозистим (передшлунок) і залозистим (власне шлунок) відділами [39].

Дослідження ангіоархітектури шлунку щура, яка має свою внутрішньоорганічну специфіку, теж привертає увагу вчених. Ангіоархітектура

шлунку щура повністю залежить від його функціонального призначення в процесі травлення. У шлунку найвища концентрація мікросудин крові знаходиться в його залозистій частині, що пояснюється підвищеними потребами в поживних речовинах секреторного процесу шлункових залоз, тоді як слизова оболонка його передшлунку містить розрізнену мережу обмінні мікросудини, які лише сприяють процесу регенерації багат шарового плоского (частково ороговілого) покриваючого епітелію [40].

Що стосується структури слизової оболонки шлунково-кишкового тракту щура, вона теж має деякі особливості, хоча в цілому теж дуже подібна до людської [40, 41]. Це пов'язане з відмінністю шлунка щура, який має дві порожнини. Його слизова оболонка відділена від м'язової оболонки добре вираженим підслизовим шаром, який під час спорожнення шлунка утворює численні складки. По мірі наповнення шлунка щура більшість складок розтягується і залишаються тільки більш постійні, дві або три з яких є найбільш типовими. Спостерігається перехід таких складок стравоходу в воротар. Ці складки утворюють так званий «шлунковий шлях», який в стані скорочення шлунка служить прямим каналом для проведення води і рідких розчинів з стравоходу в воротар і дванадцятипалу кишку. На кордоні з останнім слизова оболонка шлунка утворює кільцевидну складку, що перетворює порожнину воротаря в овальний отвір. Наявність цієї складки обумовлено тонусом пілоричного сфінктера, при скороченні якого відбувається повне закриття кільцеподібної складки, що призводить до дисоціації шлунка і дванадцятипалої кишки [41]. Слизова оболонка шлунка щурів має товщину, яка коливається в межах 2-3 мм, що залежить від її функціонального стану. Слизова оболонка дна шлунка відмежована від тіла шлунка чіткою дугоподібною складкою або складчастим краєм. При гістологічному дослідженні складчастого краю встановлено, що його основу складає дуплікатура підслизової основи, яка зі сторони дна шлунка покрита багат шаровим плоским епітелієм, а зі сторони тіла – залозистим епітелієм [38]. Власна сполучнотканинна пластинка покрита простим високим (стовбчастим) секреторним епітелієм. Отже, весь

епітеліальний покрив слизової оболонки шлунково-кишкового тракту природно розглядати як безперервне залозисте поле, яке виробляє слизовий секрет, тонкий шар якого покриває всю його поверхню. Цей шар слизу утворює захисний бар'єр для слизової оболонки від пошкодження соляною кислотою і пепсином [41, 42]. В цілому слизова оболонка предшлунка має однакову будову, тобто в ній розрізняють покривний епітелій, власну пластинку і м'язову пластинку. Особливий інтерес представляє епітеліальний покрив, так як він, згідно з літературними даними, відноситься до багат шарового плоского зроговілого епітелію, що складається з 3-6 шарів [36, 41]. Це вказує на те, що у щурів багат шаровий плоский незроговілий епітелій слизової оболонки стравоходу набуває властивостей зроговіння в передшлунках, що може бути пов'язано з посиленням механічного впливу на слизову оболонку в цій частині травного тракту. Але невідомо, який процес викликає ці ефекти. Адже якщо допустити, що бактеріальне травлення здійснюється в предшлунку, то навряд чи він вимагає підвищеного навантаження з боку його м'язової оболонки. Друга особливість слизової оболонки предшлунка – відсутність в ній будь-яких залозистих структур, хоча багато хто з них виявляються у влучань в стравохід. Цю частину травного тракту щурів, яка відсутня у людини, називають негландулярною [34, 41].

Кордон між передшлунком і основною частиною шлунка визначається переходом багат шарового плоского зроговілого епітелію в високий (стовпчастий) простий епітелій, для якого характерні (аналогічні людському) цитологічні особливості слизового секрету. Згідно з публікаціями, поверхневий рельєф слизової оболонки основної частини шлунка білого щура схожий з рельєфом людини за рахунок наявності численних ямок шлунка у вигляді кластерів, що входять в шлункові залози [36, 38]. Саме в цій частині шлунка, яка визначається як предшлунок, присутні три типи муцинів (MUC1, MUC, 5AC, MUC6) зі специфічною зональністю, аналогічній слизовій оболонці шлунка людини. Це дає підставу припустити, що предшлунок білих щурів може бути

анатомічним субстратом при експериментальному моделюванні різних патологічних станів шлунка [34, 41].

1.2. небезпека дії комплексу харчових добавок та їх вплив на організм.

У зв'язку з підвищенням в сучасному суспільстві потреби в продуктах харчування та задля економічної вигоди при вирощуванні сільськогосподарської продукції застосовують нітратні добрива, а для збільшення попиту при виробництві продуктів – різного виду харчові добавки. Сьогодні харчові добавки синтетичного походження вважають найбільш небезпечними, оскільки це – ксенобіотики, з якими організм людини протягом свого еволюційного розвитку не зустрічався і, отже, в його організмі відсутні ферменти, які в змозі перетворити їх на не токсичні метаболіти [43].

Нітрати – це солі азотної кислоти, які накопичуються в продуктах і воді при надмірному вмісті в ґрунті азотних добрив. З рослинною їжею надходить 70% всіх нітратів, 10% надходження нітратів пов'язано зі споживанням тваринної їжі, 20% – зі споживанням води. Тільки 0,1% нітратів надходить через легені. Варто зазначити, що більшість здорових людей не матиме проблем з нітратами, адже в допустимих нормах нітрати абсолютно не страшні. Проте, якщо їх споживати з їжею або водою надто багато, вони починають концентруватися в організмі у великій кількості й тоді перетворюються на нітрити, які вже дійсно несуть шкоду [44]. Особливо у людей, які страждають дисбактеріозом, холециститом, захворюваннями печінки і кишечника, під впливом кишкової мікрофлори нітрати перетворюються в нітрити, а висока концентрація останніх – прямий шлях до отруєння і кисневого голодування [45]. Доведено, що нітрати характеризуються широким спектром токсичної дії і складною кінетикою в організмі, але в більшості робіт, присвячених цьому питанню, розглядається, головним чином, один механізм токсичної дії нітратів та нітритів – метгемоглобінутворення [46-48].

Нітрити (зокрема нітрит натрію) – ще більш токсичні речовини. За даними, введення нітриту натрію в дозах, які складають 1/2, 1/4 та 1/8 ЛД₅₀ протягом 14 діб, викликає статистично вірогідне зменшення коефіцієнту дихального контролю, швидкості та коефіцієнту фосфорилування в мітохондріях печінки як дорослих, так і новонароджених щурів. При цьому у новонароджених щуренят встановлена чітка залежність порушень функціональної активності мітохондрій від дози нітриту натрію, тоді як у дорослих тварин такої чіткої залежності не виявлено [49]. Нітрит натрію також широко використовується в якості харчової добавки при консервуванні м'яса, виробництві ковбас і делікатесних продуктів, а також рибних консервів для поліпшення споживчих властивостей продукту, надання специфічних «шинкових» аромату і смаку та підвищення стійкості продукту при зберіганні. Деякі види ковбас можуть містити до 700 мг нітратів на 1 кг. Отже, при дії нітритів, які використовують у ковбасному виробництві як харчову добавку, змінюється не тільки склад і функції гемоглобіну, а й зменшується функціональна активність мітохондрій, що призводить до дефіциту в тканинах макроенергічних сполук [43, 48-50].

ВООЗ рекомендованою денною дозою нітратів вказує 3,7 мг/кг, тобто 222 мг для людини масою 60 кг. Проте це обмеження на сьогодні вважається занадто застережливим, адже у здоровому раціоні показники будуть вищими. Адже, якщо за один раз прийняти 600-650 мг нітратів, то у дорослих розвивається виражене отруєння [51-56].

Глутамат натрію (E621) сьогодні широко використовується в світі маркетингу для поліпшення смаку і доданий в багато оброблених харчових продуктів. При додаванні глутамату натрію в харчові продукти (до 10 г/кг) підсилюються їх природні смакові властивості, послаблені в процесі переробки і зберігання, маскуються окремі негативні складові смаку й запаху. На сьогодні близько 50% магазинних продуктів містить цю добавку, при цьому середня денна норма споживання людиною в європейських промислово розвинених країнах становить приблизно 0,3-1,0 г [57]. 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. Суперечки, ймовірно, викликані знанням того, що ендогенний глутамат відіграє роль як в фізіологічних, так і в патологічних процесах [56, 58, 59].

Спільний комітет експертів ФАО / ВООЗ з харчових добавок (JECFA), Управління з контролю за продуктами та ліками США (FDA) та Європейська асоціація безпеки харчових продуктів (EFSA) вважали глутамат натрію речовиною, загальноновизнаною як безпечна (GRAS). Харчова добавка може бути включена до списку GRAS, якщо вона широко використовувалась у харчових продуктах до 1958 р. (схвалення базується на досвіді) або коли її безпека підтверджена науковими токсикологічними звітами на основі передбачуваного споживання їжі. Однак деякі автори сьогодні стверджують, що критерії включення GRAS, як для науково обґрунтованих, так і для процедур, що базуються на досвіді, потребують оновлення на основі подій, проведених при тестуванні токсичності [60, 61]. В Україні глутамат натрію став легальною харчовою добавкою тільки у 2000 р. після прийняття Постанови Кабінету Міністрів України від 17 лютого № 342, згідно з якою його внесли до переліку дозволених в Україні харчових добавок [62].

Сьогодні Європейська Комісія знову розглядає можливість перегляду діючих норм токсичних елементів в специфікаціях ЄС на глутамат натрію (E 621) щоб гарантувати, що вони не будуть значним джерелом впливу цих токсичних елементів у їжі, зокрема, у категоріях продуктів харчування, що найбільше сприяють загальному впливу глутамінової кислоти та її солей: дрібні хлібобулочні вироби, супи та бульйони, соуси, м'ясо та м'ясні продукти, приправи та харчові добавки [63, 64].

Занепокоєння викликає і різке збільшення та неконтрольоване використання синтетичних харчових барвників, які додають до різних типів товарів для підвищення їх візуальної привабливості або для компенсації природних колірних варіацій. Хоча використання цих добавок повинно строго регулюватися в Європейському Союзі, США та багатьох інших країнах світу,

було виявлено, що ряд барвників з відомими або непередбачуваними генотоксичними або канцерогенними властивостями незаконно додається в харчові продукти [65].

Європейський парламент та Рада опублікували REGULATION (EC) No. 1333/2008 про харчові добавки, який встановлює, що токсичність харчових барвників, оцінена до 20 січня 2009 року, повинна бути переглянута Європейським органом з безпеки харчових продуктів (EFSA) [66]. Протягом багатьох років, деякі з штучних добавок були виключені зі списку або заборонені в багатьох країнах через їх згубний вплив на здоров'я [67]. Так, наприклад, три кольорові добавки: Ponceau 4R, Carmoisine та Quinoline Yellow не схвалені для використання в харчових продуктах, що продаються в США [68]. Крім того, дослідники з Університету Саутгемптона зв'язали так звану "Саутгемптонську шістку" (тобто Тартразин, Allura Red AC, Ponceau 4R, Квінолін жовтий, Захід жовтий FCF і Azorubine) з підвищеною гіперактивністю у дітей [69].

Сьогодні діють програми моніторингу, засновані на надійних методах виявлення, щоб гарантувати відсутність шкідливих барвників в продуктах харчування [69-72]. Серед різних систем попередження про харчові продукти найбільш відомими є Міжнародна мережа органів з безпеки харчових продуктів (INFOSAN), керована Всесвітньою організацією охорони здоров'я [74, 76], Звітний реєстр харчових продуктів (RFR) в Сполучених Штатах [75, 76], Глобальна розвідувальна мережа охорони здоров'я – *The Global Public Health Intelligence Network* (GPHIN) в Канаді [77], а також Система швидкого оповіщення про їжу та корми – *The Rapid Alert System for Food and Feed*. (RASFF) в Європейському союзі [78-82]. Ця система дозволяє обмінюватися інформацією про ризики для безпеки харчових продуктів між контактними особами її членів, тобто національними органами з безпеки харчових продуктів країн Європейського Союзу [82]. За даними FTSE Russell, 15 з 28 країн ЄС мають розвинені ринки (в цій групі 26 країн) [83]. Для підтримання безпеки харчових продуктів на такому великому і важливому ринку необхідні довіра і тісна співпраця між інституціями ЄС та владою окремих країн-членів. RASFF є

хорошим прикладом такого співробітництва, дозволяючи обмінюватися інформацією про небезпечні харчові продукти, що надходять від виробників з ЄС, а також про імпортовані продукти, отже, може сприяти підвищенню якості харчових продуктів. Існує чотири типи повідомлень RASFF: попередження, інформація (включаючи інформацію для уваги і інформацію для подальших дій), відхилення від норми і новини. Повідомлення про небезпеку відправляються, коли на ринку з'являються продукти харчування або корму, що представляють серйозний ризик для здоров'я, і потрібні швидкі дії (наприклад, відгук продукту). Мета оповіщення – надати іншим членам RASFF інформацію про ризики, що виникли на загальному ринку, щоб вони також могли вжити відповідних заходів [84]. Переважна більшість з 51155 повідомлень в RASFF на кінець 2017 року стосувалася харчових продуктів (45 761 повідомлення – 89,5%), потім кормів (3187 – 6,2%) і матеріалів, що контактують з харчовими продуктами (2207 – 4,3%) [85]. І сьогодні міжнародні організації б'ють на сполох та зазначають, що на законодавчому рівні потрібно значно скоротити використання пестицидів, ліків та харчових добавок у продуктах споживання, а європейське сільське господарство слід переорієнтувати з інтенсивного землеробства на більш стійке і екологічне [86].

Таким чином, вивчення механізмів впливу антропогенних забруднювачів, особливо азотовмісних ксенобіотиків і різного роду харчових добавок на організм людини і тварин є однією з найактуальніших проблем сьогодення [87]. Величезна увага медиків, токсикологів, фізіологів різного профілю приділяється вивченню механізмів їх токсичного впливу, а також дослідженню компенсаторно-адаптаційних реакцій у відповідь на надходження в організм. Так, при спостереженні нами впливу комплексу харчових добавок (нітриту натрію, глутамату натрію та Понсо 4R) на адаптивні реакції щурів, навіть при вживанні доз вдвічі менших за допустиму норму у харчових продуктах, було встановлено вплив на поведінкові реакції експериментальних тварин. За допомогою тесту «відкрите поле», з першого тижня спостереження у щурів посилюється тривога, страх, спостерігається притуплення адаптивних реакцій,

зниження активності та порушення емоційного стану, які посилюються до 16 тижня експерименту [88]. Також вважається, що надлишкове надходження комплексу харчових добавок в організм, є прямою загрозою пошкодження шлунку, а саме розвитку виразкової хвороби, якій передують розвиток гострого, а потім хронічного гастриту, яким страждає 6/10 % дорослого населення [89, 90].

Подібні дослідження є надзвичайно важливими для розробки науково обґрунтованої стратегії підвищення толерантності людини і тварин до впливу ксенобіотиків шляхом активації генетично закріплених механізмів, а також шляхом створення нових досконалих адаптогенів.

1.3. Вплив глютамату натрію (E621) на органи шлунково-кишкового тракту.

Глутамат натрію або E-621 (англ. Monosodium glutamate, скорочено MSG) – це широко використовуваний підсилювач смаку і заміник солі, отриманий з L-глютамінової кислоти, амінокислоти природного походження в різних харчових продуктах. Загально прийняті синоніми глютамату натрія: Monosodium L-glutamate monohydrate; sodium glutamate monohydrate; L-glutamic acid, sodium salt, monohydrate (1:1:1); L-glutamic acid monosodium salt monohydrate, Natriumglutaminat, Glutamate sodium, Sodium L-glutamate [91] MSG був відкритий Рітхаузенем у 1866 р. Збудливу дію L-глютамінової кислоти досліджено ще в 50-х роках минулого століття, проте лише у 70-х роках було доведено що вона є збудливим медіатором для ЦНС хребетних [92].

MSG володіє особливим смаком – умами, який спочатку вважався переважним смаком в Азії, а потім і в західних культурах [93, 94]. Ця молекула була визначена близько 100 років тому Кікунае Ікеда як п'ятий основний смак, крім солодкого, кислого, солоного і гіркого [94]. MSG міститься в харчових продуктах з високим вмістом білка, таких як м'ясо або риба, а також в деяких типах сиру (рокфор і пармезан) або овочах (помідори, гриби, броколі). На додаток до своєї основної специфічності смак умами може посилити загальну

інтенсивність смаку і поліпшити смакові якості їжі. Цей ефект залежить від безлічі факторів, найбільш важливими з яких є концентрація молекули умами і харчової матрикс [95].

В останні роки проведено багато наукових досліджень з метою вивчення кількох ефектів, що впливають на механізм умами, який виявляється та посилюється за рахунок визначених концентрацій MSG та сполук умами [96].

Попередні поведінкові дослідження показали, що L-глутамат, речовина умами, виявляється в кишечнику, і що ця інформація щодо глутамату передається з кишечника в мигдалину та бічний гіпоталамус (LH) через блукаючий нерв для встановлення переваги глутамату [97, 98]. Між шлунково-кишковим трактом і мозком існує складна двонаправлена система зв'язку. Спочатку звана «вісью кишечник-мозок», тепер вона перейменована в «вісь мікробіота-кишечник-мозок», з огляду на ключову роль мікробіоти кишечника в підтримці місцевого та системного гомеостазу [99]. Це пояснює фізіологічну роль дієтичного сигналу глутамату через вісь кишечника та мозку завдяки ефективному травленню та всмоктуванню через іннервацію дванадцятипалої кишки і блукаючого нерва [100-104].

Існує таке поняття, як залежність від глутамату натрію. Людині, яка часто вживає підсилювач, звичайна їжа починає бути «прісною» і не смачною. З часом смакові рецептори перестають відчувати розмаїття смаків. Спостережуваний ефект депривації глутамату натрію може вказувати на формування патологічного потягу до його споживання [105]. Недарма глутамат натрія називають сучасним легальним наркотиком. А згідно соціологічних опитувань споживачів виявилось, що 53% опитаних, навіть не підозрювали що це за речовина, 16% ніколи не замислювалися про його шкідливість, і 31% яким він давно відомий, не дивляться на склад, не звертають увагу на його вміст у продуктах громадського харчування.

На сьогодні немає достовірних даних, що показували б, в яких дозах і за яких умов глутамат натрію, що споживається в їжу постійно, шкідливий для здоров'я. Існують дослідження про те, що приймання глутамату натрію в

кількості 3 г на день вже небезпечно для здоров'я людини. Згідно оновленої інформації про харчову безпеку L-глутамату натрію (MSG), глутамат натрію високої якості безпечний на всіх етапах життєвого циклу, незалежно від етнічного походження або кулінарних уподобань. Дослідникам MSG рекомендується використовувати відповідні наукові методології, враховувати метаболізм глутамата і його нормальне вживання в їжу, перш ніж екстраполювати фармакологічні дослідження на гризунах на людей [107]. Так як, згідно досліджень, щоденне введення щурам глутамату натрію навіть у безпечних для здоров'я людини дозах (15 і 30 мг/кг, що відповідає 1 й 2 г на середньостатистичну людину) має токсичний вплив [108, 109].

Глутамат виконує різні фізіологічні функції, – крім добре відомого впливу на смакові якості їжі, глутамат натрію підсилює секрецію слини і порушує вуглеводний обмін, а також впливає на почуття ситості і відновлення після їжі [110]. Він є основним субстратом для виробництва енергії в ентероцитах, проміжною речовиною в метаболізмі білків, попередником важливих метаболітів, таких як глутатіон (GSH, модулятор окисного стресу) або N-ацетілглутамат (регулятор метаболізму), а також збуджує нейротрансмітер центральної нервової системи (ЦНС) [109-112].

Введення глутамату натрію також корелює зі зміною гомеостазу антиоксидантного захисту, вторинним по відношенню до втрати цілісності і функціональності нейрональних мембран, з підвищеною неспецифічною проникністю для декількох іонів і патологічними змінами внутрішньоклітинних метаболічних процесів.

Після перорального прийому глутамат окислюється в ентероцитах у тонкому кишечнику [113]. Згодом у портальній крові виявляється лише дуже мала кількість його і, швидше за все, це відбувається внаслідок катаболізму глутаміну в результаті активності глутамінази у кишечнику, а не всмоктування дієтального глутамату [114]. Після окислення глутамат далі перетворюється на інші амінокислоти або використовується як попередник для синтезу різних біоактивних сполук [115-118].

Глутамат натрію в високих дозах має неприємний смак і може викликати дискомфорт у шлунково-кишковому тракті, що дає змогу одразу зрозуміти його шкідливий вплив та своєчасно відмовитися від його споживання [119]. А що до постійного застосування у допустимих, майже непомітних одразу дозах, то більшість дослідників вказує саме на пролонговану дію глутамату натрія при тривалому вживанні, що призводить до розвитку патологічних дій [119-124]. Відбуваються значні зміни нейронального окислювально-відновного гомеостазу (підвищення рівнів перекисного окислення ліпідів, концентрації нітритів, зниження рівнів антиоксидантів) і гістології нейронів гіпокампу, поряд з підвищенням рівнів холінестерази в мозку і сироватці (ХЕ) [125-127].

Дослідження показали, що надлишок глутамату натрію може спровокувати розвиток гіпертонії та інсультів, цукрового діабету, хвороби Альцгеймера й аномалії розвитку нервової системи. Результати досліджень пов'язують його споживання з нейротоксичністю, кардіотоксичністю, з фіброзом і неопластичними змінами, порушеннями функції печінки та нирок, а також порушеннями обміну речовин та збільшення маси тіла [101, 103, 111, 112, 116, 117]. Спостерігались поведінкові і фізіологічні зміни, такі як підвищена агресивність, зниження рухової активності і втрата м'язової сили [98, 117].

Сьогодні все більше дослідників вивчають як глутамат натрію впливає на фізіологію шлунково-кишкового тракту. Хоча все ще не зовсім зрозумілим є питання щодо абсорбції і подальшого перенесення харчових ліпідів в лімфу. До сих пір є мало інформації про те, як прийом глутамату натрію впливає на ліполіз ліпідів, поглинання, внутрішньоклітинну етерифікацію, а також на утворення і секрецію хіломікронів. У одному дослідженні на щурах, яким вводили 2% розчин глутамату натрію було показано, що глутамат натрію викликає значне зниження секреції тригліцеридів і холестерину в лімфу. Це перша демонстрація дії глутамату натрію на лімфатичний транспорт ліпідів в кишечнику [127].

Більшість авторів зазначають, що ця харчова добавка при тривалому застосуванні впливає на харчову поведінку, моторику шлунково-кишкового тракту, на структуру та функціональний стан шлунка [128-130].

Також він впливає на масу тіла щурів, викликає порушення обміну речовин та підвищення маси тіла і призводить до ожиріння [131-134]. Про що свідчать більш високі значення індексу L_i та важкість перієпідімальної та заочеревинної жирової тканини [135]. Ожирінню сприяє і те, що глутамат натрію підвищує розтягнення антрального відділу і рівень амінокислот в плазмі навіть після стандартного прийому їжі [136].

Також доведено вплив тривалого введення глутамату натрію (MSG) на базальну секрецію кислоти шлункового соку, масу тіла і слизову оболонку шлунка у щурів. Виявлено, що 10-, 20-, 30-денне годування щурів глутаматом натрію в дозах від 15 до 30 мг / кг (еквівалентно 1 і 2 г на людину) призводить до ерозійним і виразковим ураженням слизової оболонки шлунка і підвищеній секреції соляної кислоти та підвищенню маси тіла. Зроблено висновок, що стимулюючий ефект глутамату натрію на базальну секрецію соляної кислоти в шлунку може бути залучений в патогенез ряду кислотозалежних захворювань. Надмірне споживання глутамату натрію може викликати «синдром китайського ресторану» і гастрит, виразки шлунка і дванадцятипалої кишки [137]. Цьому сприяє і те, що, згідно досліджень, вплив глутамату натрію, проявляється як сильним пригніченням життєздатності штамів кишкової палички, ентерококів, біфідобактерій і лактобацил, так і стимуляцією їх зростання. У штаму *Lactobacillus acidophilus* виживаність склала від 10,5 до 45,62% в порівнянні з контролем. Виживання штаму *Enterococcus faecium* SF 68 з харчовою добавкою дорівнювала 15,29 і 35,6% відповідно, штаму *Escherichia coli* M 17 - в межах від 49,1 до 58,29% до контролю [137].

Таким чином, шляхом аналізу багатьох літературних джерел було з'ясовано, що у високих дозах глутамат натрію чинить місцеву патогенну дію на тканини шлунка, що полягає у зтоншенні всіх шарів стінки шлунка, десквамації слизової оболонки та її дезорганізації у вигляді зменшення розміру шлункових залоз, збільшення кількості судин та їх повнокров'я. Одним із механізмів патогенного впливу глутамату натрію є контактна місцева та вільнорадикальна окислювальна дія на тканини шлунка. Це відбувається внаслідок стимулюючого

впливу на парієтальні клітини, тобто при системному споживанні глютамату натрію патологічно надмірно збільшується секреція соляної кислоти у шлунку. Таким чином глютаMAT натрію перетворюється в патогенетичний фактор утворення ерозивно-виразкових уражень у слизовій оболонці шлунка та гіперфагії, що є причиною ожиріння [103, 134, 138-141]. Також на фоні довготривалого введення глютамату натрію спостерігається значне зменшення і скорочення гранулярного ендоплазматичного ретикулуму (ГЕПР) в епітеліальних клітинах тонкої кишки, що теж характерно для ожиріння [142]. У свою чергу функціональне погіршення адгезійних структур між епітеліальними клітинами тонкого кишечника викликає порушення функції шлунково-кишкового бар'єру, що призводить до підвищення проникності кишечника для кровоносних судин і, як наслідок, системному запаленню, що характеризується інфільтрацією макрофагів. Так у тварин з хронічним ожирінням на фоні введення глютамату натрію були виявлені численні прогалини між епітеліальними клітинами тонкого кишечника, а рівні як десмосомальних білків, так і білків щільного з'єднання були значно нижче в їх епітеліальних клітинах тонкого кишечника. Більш того, спостерігалось значне збільшення кількості запальних клітин кишечника, особливо макрофагів; крім того, зразки крові показують збільшення маркерів запалення, фактора некрозу пухлини-альфа і інтерлейкіну-1-бета [142].

Встановлено, що вживання MSG протягом 1 місяця також призводить до структурної реорганізації слизової оболонки товстого кишечника щурів, порушення продукції слизу келихоподібними клітинами за рахунок їх гіпертрофії і гіперплазії, збільшення в ній вмісту сіало- і фукоглікопротеїнів, зниження активності лізоциму [142].

Повідомлення щодо впливу глютамату натрію на моторику шлунково-кишкового тракту доволі суперечливі. З одного боку, амінокислота смаку умами, глютаMAT, діє як сигнальна молекула в багатьох клітинних системах організму, включаючи мозок і шлунково-кишковий тракт. Отже, глютаMAT впливаючи на апетит може регулювати моторику шлунково-кишкового тракту, таким чином

впливаючи на спорожнення шлунка (сприяє спорожненню) і перистальтику дванадцятипалої кишки [143, 144].

Інші дослідження демонструють, що введення L-глутамату в ядро *ambiguus* частково пригнічує перистальтику шлунка через шлях NMDA-рецептор – оксид азоту [145, 146].

1.4. Вплив нітриту натрію на органи шлунково-кишкового тракту.

Нітрати, будучи типовими ксенобіотиками, залучаються мікрофлорою людини і тварин в метаболічні процеси, в ході яких відновлюються спочатку до нітриту, а потім до катіона амонію, через освіту ряду проміжних продуктів [147].

Нітрати і нітрити при хронічному надходженні в великих кількостях призводять до утворення метгемоглобіну, в результаті чого може розвинутися хронічна алиментарна нитратно-нітритний метгемоглобінемія [148].

Таким чином, основним місцем утворення реактивних сполук є шлунково-кишковий тракт – центральний орган певних аспектів хімічної біології і фізіології цих сполук [149]. Вони містяться у великій кількості в тканинах кишечника. NO утворюється також в просвіті кишечника і на поверхні слизової оболонки [150]. Шлях нітрат-нітрит-NO стає важливим посередником регуляції кровотоку, сигналізації клітин, енергетики та реакції тканин на гіпоксію [151].

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 [152]. Нітрити, взаємодіючи з гемоглобіном, утворюють метгемоглобін, нездатний переносити кисень. В результаті зменшується киснева ємність крові і розвивається гіпоксія. Для утворення 2000 мг метгемоглобіну достатньо 1 мг нітриту натрію. У нормальному стані у людини міститься в крові близько 2% метгемоглобіну. Якщо вміст метгемоглобіну зростає до 30%, то з'являються симптоми гострого отруєння (задишка, тахікардія, ціаноз, слабкість, головний біль), при 50% метгемоглобіну може настати смерть. Дослідниками США, Німеччини, Чехії і

Словаччини встановлено, що нітрати і нітроти крім метгемоглобінемії також метаболічні порушення, рак шлунку, негативно впливають на нервову і серцево-судинну системи, на розвиток ембріонів [154, 155]. Надходячи в шлунок, нітрати взаємодіють з білками їжі, відбувається утворення нітрозамінів, що володіють вираженими канцерогенними властивостями. Тому, якщо до 60-х років ХХ століття головною небезпекою непомірного використання нітратних добрив вважалася метгемоглобінемія, то зараз більшість дослідників вважають головною небезпекою рак, в першу чергу рак шлунково-кишкового тракту. У присутності нітритів канцерогенні нітрозаміди і нітрозаміни можуть синтезуватися практично з будь-яких продуктів як у шлунку, так і в кишечнику. В ході епідеміологічних досліджень було кілька доказів зв'язку дієтичного нітриту та раку шлунку та поєднання нітриту та нітрату з обробленого м'яса та раку прямої кишки. Існують докази, що пов'язують попередньо сформований NDMA та колоректальний рак [156].

Існує гіпотеза про виникнення раку шлунка. За цією гіпотезою, в перші десятиліття життя хімічний канцероген, ймовірно нітрозосполучень, проникає в клітини верхній частині травного тракту через пошкодження захисної слизової оболонки і викликає мутацію клітин. Мutowані клітини виробляють слиз іншого складу, Рh підвищується, у верхню частину шлунково-кишкового тракту проникають мікроорганізми, що відновлюють нітрати в нітроти, утворюються додаткові нітрозоз'єднання. Атрофія і метаплазія слизової шлунка наростає протягом 30-50 років, поки у деяких людей з даною патологією не виникають злоякісні пухлини. У Колумбії виявлено прямий взаємозв'язок між частотою захворювання на рак шлунка, атрофічним гастритом і високим вмістом нітратів у воді колодязів та сечі жителів. У різних областях Чилі та Угорщини виявлений зв'язок між кількістю застосовуваних азотних добрив і смертністю від раку шлунка. В Англії (м. Уорксоп) лікарі вважають причиною високої захворюваності на рак велику кількість нітратів у питній воді – 90 мг в літрі [157].

Процес утилізації нітратів організмом людини і тварин ще вкрай недостатньо вивчені. Загальноприйнято, що організм тварини не здатний

відновлювати нітрати, оскільки тканини тварин не містять нітрат-і нітрит відновлюючих ферментів. Це справедливо лише відносно організму тварини в чистому вигляді. Реально ж організм людини і будь-якої тварини слід розглядати як комплексну систему «макроорганізм + мікроорганізми, які населяють організм господаря» [159].

Встановлено, що введення нітриту натрію пригнічує активність ферментів антиоксидантного захисту щурів – рівень каталази і СОД, знижує рівень АТФ і істотно підвищує кількість ДК в еритроцитах [158, 159].

У крові отруєних щурів виявляється підвищена активність УРН, АлАТ, АсАТ і ЛФ, в тканинах печінки підвищується вміст ДК і ОШ на тлі зниження активності каталази. У головному мозку отруєних щурів знижується активність МАО, СДГ і каталази, збільшується кількість ДК [160].

Привертає увагу вчених дослідження динаміки активності вільнорадикальних процесів в органах щурів різних вікових груп після інтоксикації нітритом натрію [161].

Введення нітриту натрію дозозалежним чином здатне викликати клітинну і генетичну токсичність і викликати порушення біохімічного аналізу, окисного і антиоксидантного балансу і метгемоглобінемії [162].

Так, у одній роботі вивчався ефект введення одноразової гострої пероральної дози NaNO_2 на кишечник щурів. Тварин випадковим чином розподіляли на чотири групи і вводили одноразові дози 20, 40, 60 та 75 мг NaNO_2 / кг маси тіла. У всіх оброблених групах спостерігалось дозозалежне зниження активності ферментів мембранних мембран кисті, збільшення перекисного окислення ліпідів, окислення білків, рівня пероксиду водню та зниження вмісту тіолу. Також була змінена активність різних метаболічних та антиоксидантних захисних ферментів. NaNO_2 викликав дозозалежне збільшення пошкодження ДНК та зшивання ДНК-білка. Гістопатологічні дослідження показали помітне морфологічне пошкодження клітин кишечника, яке може бути обумовлене окислювальним стресом, спричиненим нітритами, безпосередньою дією нітрит-

аніону або хімічною модифікацією проміжними речовинами реакції [163]. Що в подальшому підтверджено іншими дослідженнями [164].

Надходження нітратів в організм людини зв'язується з небезпекою їх біотрансформації. Нітрати за участю нормальної мікрофлори кишечника і ферментів відновлюються до нітритів. Надходження нітриту пероральним шляхом призводить до його швидкої абсорбції через шлунково-кишковий тракт і потрапляння в кровотік, звідки він стає доступним для інших тканин. Потрапивши всередину клітини, він легко перетворюється в нітрати і / або NO в результаті процесів клітинного окислення / відновлення [166]. Активні форми кисню (АФК), які генеруються внутрішньоклітинними окислювально-відновними реакціями, разом з утворенням шкідливих сполук, таких як нітрілхлорид, призводять до цитотоксичності і пошкодження тканин. Спостерігалось підвищення окислення білка в слизовій оболонці шлунка тварин, які отримували NaNO_2 . Також сам нітрит-аніон може безпосередньо взаємодіяти з ферментами, що призводить до їх пригнічення. Ця ймовірність була виведена з експериментів *in vitro*, проведених з ферментами. [165]. Клітини епітелію кишечника постійно піддаються дії ксенобіотиків, що робить їх сприйнятливими до окислювальної дії та пошкодження. Як захист ентероцити добре оснащені міцними ферментативними та неферментативними антиоксидантними захисними речовинами, які важливі для їх нормального функціонування [167]. Доведено, що тіоловий статус слизової оболонки кишечника має залежність від введення NaNO_2 . Встановлено, що активність усіх основних антиоксидантних захисних ферментів знижується залежно від дози у всіх групах, які отримували NaNO_2 , порівняно з контролем [165]. Це підтверджено іншим дослідженням, згідно якого введення NaNO_2 призвело до дозозалежного збільшення рівня H_2O_2 , нерадикальної АФК. H_2O_2 може генерувати значно більш руйнуючий гідроксильний радикал при реакції з перехідними металами, такими як залізо. Збільшення перекисного окислення ліпідів можна пояснити збільшенням рівнів супероксидного радикала та H_2O_2 , оскільки активність ферментів, які використовують їх як субстрати, СОД та КАТ, була знижена. У групі з найвищою

дозою NaNO_2 спостерігалось дворазове збільшення вмісту білка карбонілу. Раніше повідомлялося про окислення та нітрування білка, викликане NaNO_2 [168]. Інші автори теж зазначають, що зниження вмісту GSH та пригнічення антиоксидантних ферментів можуть погіршити антиоксидантну силу клітин. Дозозалежне зниження антиоксидантної здатності спостерігалось у всіх групах, які отримували NaNO_2 . Це настійно свідчить про окислювальну шкоду NaNO_2 та пригнічення ендогенної системи захисту клітини. Знижена антиоксидантна здатність робить клітини більш сприйнятливими до окислювального ураження АФК, оскільки здатність гасіння АФК буде сильно порушена. Морфологічні зміни епітеліальних клітин кишечника вивчали шляхом мікроскопічного дослідження забарвлених зрізів дванадцятипалої кишки контрольної групи і груп, оброблених NaNO_2 . У групах з більш високими дозами помітні зміни були очевидні, включаючи лімфоцитарна інфільтрацію і застій у власній пластинці і вогнищевий некроз ентероцитів, розташованих в апікальній області ворсинок [169].

Таким чином, аналізуючи дані літератури стосовно шкідливої дії нітриту натрія на шлунково-кишковий тракт, можна виділити такі фактори:

- 1) Зниження активності ферментів ВВМ і загальної АТФази знижує всмоктування поживних речовин, особливо цукрів і амінокислот, епітеліальними клітинами тонкого кишечника. Це зменшує запас основних будівельних блоків тіла, що, в свою чергу, сильно ускладнює вироблення енергії.
- 2) Зміни активності ферментів вуглеводного обміну впливають на утилізацію глюкози ентероцитами і порушують глюконеогенез в кишечнику, який грає ключову роль в енергетичному гомеостазі [169].
- 3) Зниження антиоксидантної здатності ентероцитів через порушення його ферментативних і неферментативних компонентів збільшує сприйнятливість до окислювальної дії.
- 4) Поразки ДНК різної природи можуть викликати генотоксичні і / або мутагенні ефекти, що може призвести до розвитку раку. Стан оксидативного

стресу вважається основним етіологічним фактором ряду кишкових захворювань. Автори доводять, що введення нітриту викликає помітні зміни різних біохімічних показників і морфології клітин кишечника щурів, що, в свою чергу, може вплинути на загальну фізіологію об'єктів [170].

Огляд шкідливого впливу NaNO_2 на клітини шлунково-кишкового тракту, представлений в літературних джерелах, допомагає більш детально розшифрувати механізм токсичності нітриту, зрозуміти роль, яку нітрит грає в розвитку раку та інших патологій, а також у виборі захисних / терапевтичних агентів для протидії його згубним ефектам [89, 171].

1.5. Вплив Понсо 4R на органи шлунково-кишкового тракту

Ронсеау 4R (E 124) (синоніми: Acid Red 18, New Coccine) – це сульфований моноазобарвник, що включає переважно тринатрієвий 2-гідрокси-1- (4-сульфонато-1-нафтилазо) нафталін-6,8-дисульфонат (хімічна формула $\text{C}_{20}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{Na}_3\text{O}_{10}\text{S}_3$, номер CAS 2611-82-7, молекулярна маса 604,48). Ронсеау 4R виготовляється шляхом з'єднання діазотованої нафтіонової кислоти з кислотою G (2-нафтол-6,8-дисульфонової кислоти) і перетворення продукту сполучення в тринатрієву сіль і випускається у вигляді водорозчинного червоного порошку або гранул [172].

В даний час Ронсеау 4R дозволений як харчова добавка в Європейському Союзі (ЄС) відповідно до Додатку II та Додатку III до Регламенту (ЄС) №1333/2008 «Про харчові добавки та специфічні критерії чистоти», а також визначені в Регламенті Комісії (ЄС) №231/2012.5. максимально дозвалені рівні використання для Ронсеау 4R наведені для 26 категорій продуктів харчування (діапазон 1–200 мг/кг). Також Європейським агентством з безпеки продуктів харчування прийнято постанову про зниження допустимого добового надходження для барвника E124 (яскраво-червоний 4R) від 4 мг / кг до 0,7 мг / кг маси тіла на добу [173].

Однак необхідно розробити надійний і швидкий аналітичний метод для моніторингу Ponceau 4R через загрозу його потенційно шкідливого ризику [174, 175].

Ponceau 4R попередньо оцінювався Спільним комітетом експертів ФАО / ВООЗ з харчових добавок (JECFA) у 1983 році та Науковим комітетом ЄС з питань продовольства (SCF) у 1984 році. У 2009 році група EFSA з харчових добавок та поживних джерел, доданих до їжі (ANS), прийняла висновок щодо повторної оцінки Ponceau 4R як харчової добавки (EFSA ANS Panel, 2009) [176].

Панель EFSA щодо переоцінки Ponceau 4R (E 124) як харчової добавки на запит Європейської Комісії включала дослідження, в якому повідомляється про вплив на міграцію ядерної ДНК у миші *in vivo*. Хоча, за його визначенням, споживання Ponceau 4R в щоденному раціоні набагато нижче рекомендованого безпечного значення (SSV), який становить приблизно 205 мг / кг маси тіла / день [177]. Негативні результати паралельних досліджень генотоксичності Ponceau 4R (опубліковані окремо) узгоджуються з відсутністю генотоксичності даного азобарвника, що використовується як харчовий барвник [178].

Інше дослідження щодо нейро-поведінкових ефектів доводить, що вплив суміші, що включає Ponceau 4R, призводить до посилення гіперактивності у 3-річних дітей [179]. Грунтуючись на цих дослідженнях група дійшла висновку, що при максимальному рівні оцінки споживання для дорослих з високим центилем (97,5) та для дітей від 1 до 10 років у середньому та високими центилями (95 / 97,5) зазвичай перевищують ADI навіть у уточнених оцінках споживання, що було підтверджено також іншими дослідженнями, в яких підкреслювався згубний вплив сумішей барвників на поведінку дітей, зокрема пов'язаний з етіологією певної дитячої гіперактивності і труднощів з навчанням. [180]. Більше того, результати показують, що пренатальний вплив AFCA може призводити до залежних від статі змін в передачі глутаматергічних сигналів, які можуть тривати і в підлітковому віці [181]. В подальших дослідженнях Панель FEEDAP зазначає, що деякі чутливі особи можуть мати побічні реакції на пероральні дози Ponceau 4R навіть у межах ADI 0,7 мг / кг маси тіла [182-184].

Нами також доведений негативний вплив Ponceau 4R на адаптивні реакції щурів у вигляді наростаючої тривоги, приступів паніки; спостерігається притуплення адаптивних реакцій, зниження активності та порушення емоційного стану [185].

Зазначають, що Ponceau 4R збільшує утворення F2-ізопростанів з нейтрофілів крові при всіх досліджуваних концентраціях, таким чином провокуючи високу здатність викликати прозапальні реакції *in vitro*, що свідчить про потенційний ризик для здоров'я [186].

Інше дослідження базується на ілюстрації ефектів впливу Ponceau 4R на деякі біохімічні та гістопатологічні параметри у щурів. Результати показали значне збільшення ($P < 0,05$) концентрації сечовини в сироватці (мг / дл) в SG і PG в порівнянні з CG, а також значне збільшення AST і ALT в порівнянні з CG. Гістологічне дослідження показало жирову дегенерацію печінки (SG), (PG) показала дегенерацію вакуолей з застоєм в центральній вені печінки, в той час як нирки показали дегенерацію канальців (нефрит). [187]. Інші автори, спираючись на наукові дослідження зазначають, що існує зв'язок між E124 і виникненням пухлин [188].

Вивчався вплив Ponceau 4R на дихальну систему. Аналіз розподілу за розміром частинок трьох партій Ponceau 4R показав велику частку частинок, що вдихаються (до 30% (об / об) ≤ 10 мкм). Таким чином потрапляння Ponceau 4R при вдиху вважається небезпечним [189]. Подальша інформація про інгаляційну токсичність Ponceau 4R підтверджує небезпечність такого впливу [190]. За відсутності даних не можна зробити висновок щодо потенціалу подразнення Ponceau 4R для шкіри чи очей. Як немає переконливих доказів того, що вплив Ponceau 4R перорально або через шкіру викликає сенсibiliзацію у людей, хоча його вживання може погіршити попередні алергічні стани у деяких осіб, особливо у дітей [190, 191], а також у осіб групи ризику (31 %), та у осіб з атопією 38 %.

Слід зауважити, що в ході аналізу сучасної літератури не було виявлено досліджень що до впливу харчового барвника Ponceau 4R на шлунок щурів. В

попередніх дослідженнях повідомлялось, що азобарвники, які використовуються як харчові добавки, спричиняють специфічне пошкодження ДНК товстої кишки у мишей. Однак у щурів жоден з барвників не пошкодив ДНК. Азобарвники зазнають метаболічного скорочення в товстій кишці, яка аддуктована до ДНК. Беручи до уваги широкий діапазон доз та час відбору проб, які добре покривають час проходження до товстої кишки, щури можуть бути нечутливими до цих пошкоджень ДНК, викликаних азобарвником [192].

Ronseau 4R знижується *in vitro* вмістом сліпої кишки щура. Згідно досліджень, щури виділяють 30-45% внутрішньовенної дози в незміненому вигляді з жовчю протягом шести годин [193]. У дослідженнях абсорбції з ізольованих петель тонкої кишки у щурів, що містять 50, 500 або 5000 ppm Ronseau 4R, не було виявлено значної абсорбції [193]. В ході тестування на цитотоксичність, Ronseau 4R був оцінений як помірно токсичний [194, 195].

Таким чином, синтетичні барвники, зокрема Ronseau 4R, небезпечний для здоров'я як тварин, так і людини при споживанні у великій кількості або протягом тривалого періоду.

Матеріали розділу опубліковані автором у таких працях:

[196] Ячмін А. І., Єрошенко Г. А., Білаш С. М., Шевченко К. В., Лисаченко О. Д., Ваценко А. В., Передерій Н. О. Вплив консервантів та азобарвників на органи шлунково-кишкового тракту. Вісник проблем біології і медицини. 2022; 1 (163):75-80.

[197] Yachmin A., Yeroshenko G., Shevchenko K., Perederii N., Ryabushko O. Monosodium glutamate (E621) and its effect on the gastrointestinal organs (review). Georgian medical news. 2021; 10(319):147-151.

[198] Гринь В.Г., Костиленко Ю.П., Ячмін А.І. Особливості анатомічної будови шлунку білих щурів. Світ медицини та біології. 2019;1(67):133-137.

[199] Ячмін А.І., Вільхова О.В., Борута Н.В., Білаш С.М., Скотаренко Т.А., Білаш В.П., Крамаренко Д.Р. Specific structure of the normal rat gastric fundus wall. Світ медицини та біології. 2020; 2 (72):235–239.

[200] Ячмінь А.І., Гринь В.Г., Костиленко Ю.П., Єрошенко Г.А., Білаш С.М. Сучасні погляди на будову шлунка щурів. Матеріали VII конгресу наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України. Одеса. 2-4 жовтня 2019 р. - С. 157.

[201] Ячмінь А. І., Білаш С. М., Єрошенко Г. А., Шевченко К.В., Лічман Д. В. Гістотопографічні особливості фундального відділу шлунку щурів у нормі. Збірник тез Всеукраїнської науково – практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми морфології людини» до 80 – річчя професора С. Ю. Масловського. Харків, 23-25 вересня 2020р. - С. 141-143.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проведене на кафедрі клінічної анатомії і оперативної хірургії і в міжкафедральній науково-дослідно-навчальній морфологічній лабораторії Української медичної стоматологічної академії.

Комісія з етичних питань та біоетики Української медичної стоматологічної академії у складі, затвердженому ректором (наказ № 292 від 30.09.2022 р.), на своєму засіданні (протокол № 211 від 20.12.2022 р.) розглянула матеріали щодо виконання дисертаційного дослідження і визначила, що при роботі з тваринами керувались загальними етичними принципами роботи з експериментальними тваринами [202-204], положеннями брифінгу Європейського наукового співтовариства «Етичні питання використання тварин в навчальній роботі та наукових дослідженнях» [205-207] і Гельсінською декларацією про гуманне відношення до тварин [208-211].

2.1. Загальна характеристика дослідження

Дослідження проведено на 84 статевозрілих безпородних щурах-самцях масою $204,5 \pm 0,67$ г. Упродовж всього експерименту тварини утримувались в експериментально-біологічній клініці Української медичної стоматологічної академії, де підтримувалась постійна температура, а за щурами був належний догляд. Перед початком експерименту всі тварини були ретельно оглянуті, враховувалась їх вага, стать, вік, рухова активність, стан покриву шерсті. Після зовнішнього огляду та вибракування щурів, у яких відзначались відхилення від звичайних норм у поведінці, починали експеримент.

14 тварин склали контрольну групу. Щури контрольної групи вживали питну воду за умов вільного доступу і отримували перорально фізіологічний розчин.

В експериментальні групи були включені 70 тварин. Щурам експериментальної групи, за умов вільного доступу до води вводили 0,6 мг/кг

нітриту натрію, глутамат натрію в дозі 20 мг/кг, та в дозі 5 мг/кг Понсо 4R в 0,5 мл дистильованої води 1 раз на добу перорально. Дози харчових добавок вдвічі були меншими за допустиму норму у харчових продуктах.

Перед виведенням тварин з експерименту проводили оцінку адаптивної поведінки щурів за допомогою тесту відкрите поле [212] з наступною обробкою результатів за допомогою методів варіаційної статистики з застосуванням програми Excel [213] (табл. 2.1, 2.2).

Таблиця 2.1

Динаміка перетинання тваринами центральних та периферичних квадратів

	Периферичні квадрати		Центральні квадрати	
	контроль	експеримент	контроль	експеримент
Контроль	7,54±0,35		2,38±0,24	
1 тиждень	7,61±0,29	10±0,23	2,46±0,24	1,46±0,21
4 тижня	7,46±0,35	11,3±0,37	2,31±0,24	0,5±0,17
8 тижнів	7,46±0,31	12,9±0,24	2,46±0,22	0
12 тижнів	7,38±0,31	13,9±0,28	2,54±0,18	0
16 тижнів	7,31±0,29	14,2±0,29	2,62±0,14	0

Таблиця 2.2

Динаміка вертикальної активності та кількості болюсів

	Вертикальна активність		Болюси	
	контроль	експеримент	контроль	експеримент
Контроль	2,08±0,24		1,69±0,24	
1 тиждень	2,15±0,22	1,69±0,13	1,77±0,23	2,08±0,18
4 тижня	2,15±0,19	1,4±0,16	1,62±0,24	2,9±0,18
8 тижнів	2,0±0,23	1,15±0,15	1,61±0,18	2,77±0,20
12 тижнів	2,08±0,18	0	1,54±0,14	3,2±0,25
16 тижнів	2,0±0,16	0	1,62±0,14	3,4±0,22

Тварин виводили з експерименту на 1, 4, 8, 12, та 16 тиждень шляхом передозування тіопенталового наркозу (25 мг/кг).

Розподіл експериментального матеріалу наведений у таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Розподіл тварин в експерименті

Групи тварин	Кількість	
Контрольна	14	
0,6 мг/кг нітриту натрію, глутамат натрію в дозі 20 мг/кг, та в дозі 5 мг/кг Понсо 4R в 0,5 мл дистильованої води 1 раз на добу перорально	1 тиждень	14
	4 тиждень	14
	8 тиждень	14
	12 тиждень	14
	16 тиждень	14

Протягом експерименту проводили контроль прибавки ваги тварин (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

Динаміка зміни ваги щурів протягом експерименту

	Вага (г)	
	контроль	експеримент
Контроль	204,5±0,67	204,5±0,67
1 тиждень	210±0,36	260,1±0,38
4 тижня	228±0,58	276,1±0,55
8 тижнів	250,1±0,77	277,2±0,63
12 тижнів	301,2±0,57	248,1±0,71
16 тижнів	320,2±0,68	286,1±0,57

При визначенні середньої ваги щурів контрольної групи до початку експерименту встановлено, що показник дорівнював 204,5±0,67 г. За перший тиждень прибавка маси тіла в контрольній групі склала 2,69 %, в

експериментальній – 27,19 %. Протягом спостереження встановлено, що в контрольній групі тварин прибавка маси тіла носила постійний характер і до 16 тижня склала $320,2 \pm 0,68$ г, що на 56,58 % перевищувало значення на початку експерименту. В експериментальній групі щурів починаючи з 4 тижня експерименту швидкість набору ваги прогресивно зменшувалась і з 12 тижня значення середньої маси тіла щурів були меншими за контрольну групу. Загальна прибавка маси тіла в експериментальній групі на 16 тижень спостереження перевищувала стартовий показник на 39,90 % і на 11,91 % був меншим за значення в контрольній групі на цей термін спостереження.

Вживання комплексу харчових добавок у допустимих дозах впливає на динаміку набору ваги щурами. На ранніх термінах в експериментальній групі щурів встановлено прогресивне збільшення ваги, а з 12-го тижня спостереження відбувається виражене відставання, порівняно з контрольною групою.

2.2. Методи дослідження

Матеріал для гістологічного дослідження (фрагменти стінки фундального відділу шлунку) безпосередньо після забору фіксували у 10 % розчині нейтрального формаліну протягом трьох діб та 2,5 % розчині глютарового альдегіду на фосфатному буфері з рН 7,4 упродовж доби при температурі 4°C.

Потім за загальноприйнятою методикою фрагменти піднижньощелепної слинної залози, фіксовані у формаліні, ущільнювали у парафін [214].

Зрізи, товщиною 5-10 мкм, отримували за допомогою санного мікротома і монтували їх на предметні скельця за трафаретною методикою.

Після забарвлення гематоксиліном та еозином зрізи заключали в полістирол і вивчали у світловому мікроскопі.

Матеріал, фіксований у глютаровому альдегіді, після промивання в фосфатному буфері з рН 7,4 і постфіксації за Millonig [215] обробляли за правилами, прийнятими у трансмісійній електронній мікроскопії [216]. Для підготовки фрагментів матеріалу до просочення у водонепроникних епоксидних

смолах зневоднювали у спиртах висхідної міцності та поміщали у суміш спирт-ацетон, потім ацетон-смола і заливали в Епон–812 .

Шматочки фундального відділу шлунку щурів, просочені Епоном–812, розміщували в желатинові капсули і заливали смолою, з наступною полімеризацією при температурах (+35, +45, +60)^o С упродовж доби кожна.

Оцінку якості отриманих зрізів проводили за допомогою стереоскопічного мікроскопа.

Зрізи товщиною (1–2) мкм знімали зі спинки сухого ножа ультрамікротома УМТП-7 за допомогою тонкого пінцета, а потім переносили на краплі 10 % розчину ацетону на дистильованій воді, нанесені на предметні скельця, що забезпечувало краще розправлення і фіксацію зрізів до поверхні скла. Перед забарвленням предметні скельця зі зрізами витримували впродовж доби в термостаті при температурі (45–50)^o С з метою їх розправлення і якісного прикріплення зрізів до поверхні предметного скла.

Напівтонкі зрізи забарвлювали двічі відфільтрованими 1 % розчином метиленового синього, 0,1 % розчином толуїдинового синього або поліхромним барвником у модифікації Казакової К.С. та співавт. [218].

Для приготування метиленового синього застосовували 1 % його розчин на дистильованій воді та 1 % розчин бури на дистильованій воді. Перед застосуванням базові розчини змішували у співвідношенні 1:1.

Розчин толуїдинового синього готували на фосфатному буфері, який отримували шляхом додавання 11,5 мл розчину NaH_2PO_4 (1,56 г на 50 мл дистильованої H_2O) і 38,5 мл розчину Na_2HPO_4 (1,42 г на 50 мл дистильованої H_2O). В отриманій суміші розчиняли 0,05 г толуїдинового синього, відфільтровували.

Для отримання поліхромного барвника готували розчин А (метиленовий синій – 130 мг; Азур II – 20 мг; Гліцерин – 10 мг; Метанол – 10 мг; 0,15 М фосфатний буфер рН 6,9 – 30 мл; Дистильована вода – 50 мл) та розчин Б (100 мг основного фуксину розчинити до 10 мл на 500 етанолі, потім до 3 мл

отриманого розчину додати 57 мл дистильованої води. Розчини А і Б фільтрувати не потрібно.

Забарвлення в розчині А проводили упродовж (1–3) хвилин при температурі 65°C. Надалі промивали у дистильованій воді. У розчині Б забарвлення проводили при кімнатній температурі упродовж (20–30) секунд.

Перед використанням розчин Б необхідно розводили дистильованою водою у співвідношенні 1:1. У такому разі забарвлення при кімнатній температурі відбувається впродовж (1–2) хвилин, що дозволяє контролювати ступінь інтенсивності забарвлення зрізів і зберігає оптичні властивості препаратів.

Також у якості барвників використовували стандартні гістологічні барвники – гематоксилін–еозин та толуїдиновий синій з рН 8,4. Зрізи після забарвлення поміщали в полістирол під покривні скельця і після полімеризації вивчали у світловому мікроскопі.

Визначення метахроматичної реакції при використанні у якості барвника толуїдинового синього з рН 8,4 дозволяє виявити переважання білків або вуглеводів у складі секреторних гранул. Зрізи після забарвлення вказаним гістохімічним барвником заключали в полістирол під покривні скельця і, після полімеризації, вивчали у світловому мікроскопі.

Мікрофотографування вибраних для ілюстрацій ділянок проводили за допомогою мікроскопа Biotech–3 BM–500T з цифровою мікрофотонасадкою DCM–900 з адаптованими для даних досліджень програмами.

Електронно-мікроскопічне дослідження проводили на базі лабораторії електронної мікроскопії Інституту морфології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (директор інституту – д.б.н., професор З.М. Небесна).

Ультратонкі зрізи виготовляли на ультрамікротомі LKB–3 (Швеція). Контрастування зрізів проводили спочатку в 1 % розчині уранілацетату на метанолі, а потім – у цитратом свинцю за Reynolds [216].

Вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ – 125 К (серійний номер 38-76, ТУ 25-07-871-70) при прискорюючій напрузі (50 – 75) КВт.

Комплекс морфометричних досліджень проводили згідно з із загально прийнятими правилами [219].

Для морфометричних досліджень на світлооптичному рівні часточок піднижньощелепної слинної залози використовували окремі вибірки серійних напівтонких зрізів.

Для цього з ущільнених шматочків матеріалу, методом випадкових чисел, вибирали по десять блоків, з яких виготовляли серії напівтонких зрізів, які монтували за трафаретною методикою на предметні скельця для закріплення послідовності.

Із кожного фрагменту матеріалу виготовляли зрізи товщиною 1-2 мкм, які були забарвлені у стандартизованих умовах і при однаковій експозиції 1 % розчином метиленового синього.

Для проведення морфометричного аналізу з даної кількості зрізів були сформовані вибірки за методом випадкових чисел.

У кожній серії визначали:

- середню товщину слизової, підслизової, м'язової та серозної оболонок,
- діаметр зовнішній, діаметр просвіту, висоту епітеліоцитів у ділянці шийки, тіла і дна шлункових залоз,
- діаметр просвіту ланок гемомікроциркуляторного русла – артеріол, капілярів і венул;
- діаметр просвіту артерій і вен підслизової основи.

Кількісний аналіз результатів морфометричного дослідження і статистичну обробку морфометричних даних проводили за допомогою програми Excel [213].

Оцінювали правильність розподілення ознак за кожним із отриманих варіаційних рядів (усі вивчені морфометричні параметри мали нормальне

розподілення), середні значення за кожною ознакою, що вивчались, стандартні помилки та стандартні відхилення.

Вірогідність відмінностей отриманих показників визначали за допомогою t-критерію Стюдента. Відмінності вважали вірогідними при загально прийнятій у медико-біологічних дослідженнях ймовірності помилки $p < 0,05$. Ймовірність помилки оцінювали за таблицями Стюдента з урахуванням розміру експериментальних груп.

Матеріали розділу опубліковані автором у таких працях:

[212] Yachmin A. I., Kononov B. S., Yeroshenko G. A., Bilash V.P. A measure of the effect of complex food additives on rats' adaptive responses. Світ медицини та біології. 2020;1 (71):232–235.

[220] Єрошенко Г. А., Шевченко К. В., Борута Н. В., Ячмінь А. І., Лічман Д. В. Спосіб відновлення архівних гістологічних препаратів. Заявник і патентовласник Українська медична стоматологічна академія. – № u 2019 06825; заявл. 18.06.2019, опубл. 10.02.2020, Бюл. № 3.

[222] Єрошенко Г.А., Ячмінь А.І., Шевченко К.В., Лічман Д.В. Спосіб визначення впливу харчових добавок на адаптивні реакції щурів. Пат. 144154 України, МПК G 09 В 23/28. заявл. 21.02.2020; опубл. 10.09.2020, Бюл. № 17.

[223] Ячмінь А.І, Шевченко К.В., Григоренко А.С., Донець І.М., Кінаш О.В., Єрошенко Г.А. Вплив комплексу харчових добавок на адаптивні реакції щурів. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю “Basic medical science for Endocrinology 2021” м. Івано-Франківськ, 18-19 листопада 2021 р. - С. 61-63.

РОЗДІЛ 3

СТРУКТУРНА ПЕРЕБУДОВА КОМПОНЕНТІВ СТІНКИ ШЛУНКУ ЩУРІВ ЗА УМОВ ВПЛИВУ КОМПЛЕКСУ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК

Шлунок є розширеним відділом травної трубки, що розміщується під діафрагмою. Шлунок щура за основними принципами структурної організації відповідає шлунку людини. Однак, має деякі особливості. На відміну від шлунку людини стравоход у щура відкривається у стравохідну частину, яка вкрита багатошаровим епітелієм.

Поверхня фундальної частини шлунка вкрита поверхнево-ямковими епітеліоцитами (рис. 3.1).

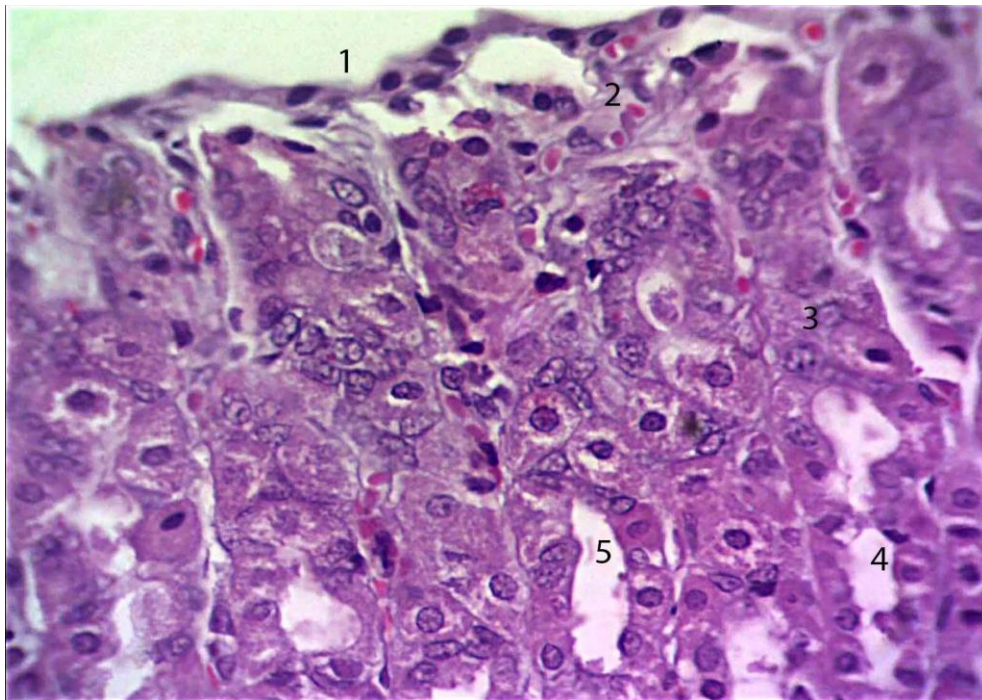


Рис. 3.1. Поверхневий шар слизової оболонки стінки шлунку щура контрольної групи. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилин-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- поверхневі епітеліоцити;
- 2- капіляр;
- 3- пристінковий екзокриноцит;
- 4- головний екзокриноцит;
- 5- просвіт залози.

У власній пластинці слизової оболонки фундального відділу шлунку щурів контрольної групи виявлялись власні залози шлунку, які є простими трубчастими розгалудженими.

У їх складі розрізняють шийкові мукоцити, головні і пристінкові екзокриноцити, ендокриноцити та недиференційовані стовбурові клітини дорослих. У залозах виділяють шийку, яка відкривається у шлункову ямку, тіло та дно (рис. 3.2).

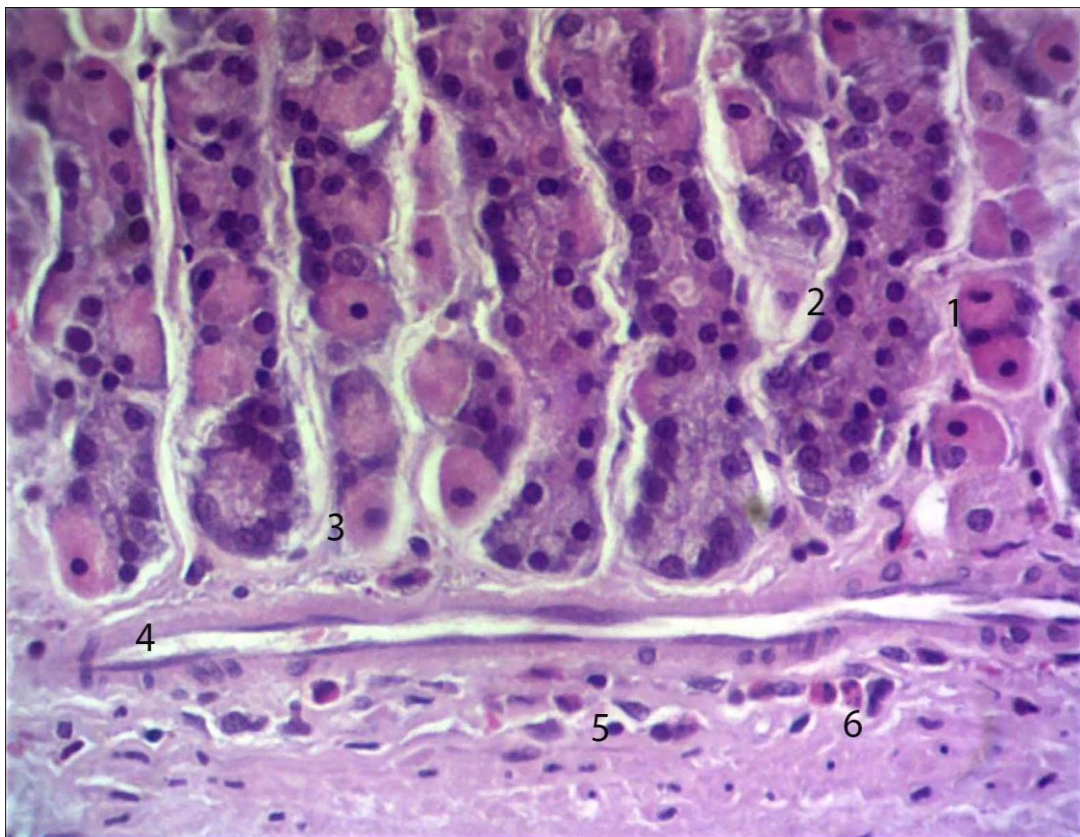


Рис. 3.2. Власна пластинка слизової оболонки стінки шлунку щура контрольної групи. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилин-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- пристінковий екзокриноцит;
- 2- головний екзокриноцит;
- 3- капіляр;
- 4- артеріола;
- 5- лімфоцит;
- 6- макрофаги.

М'язова пластинка, утворена гладкими міоцитами, відокремлює слизову оболонку від підслизової основи, яка утворена пухкою сполучною тканиною. У ній візуалізувались судини, які кровопостачають слизову оболонку. Периваскулярно локалізувались клітини лейкоцитарного ряду (рис. 3.3)

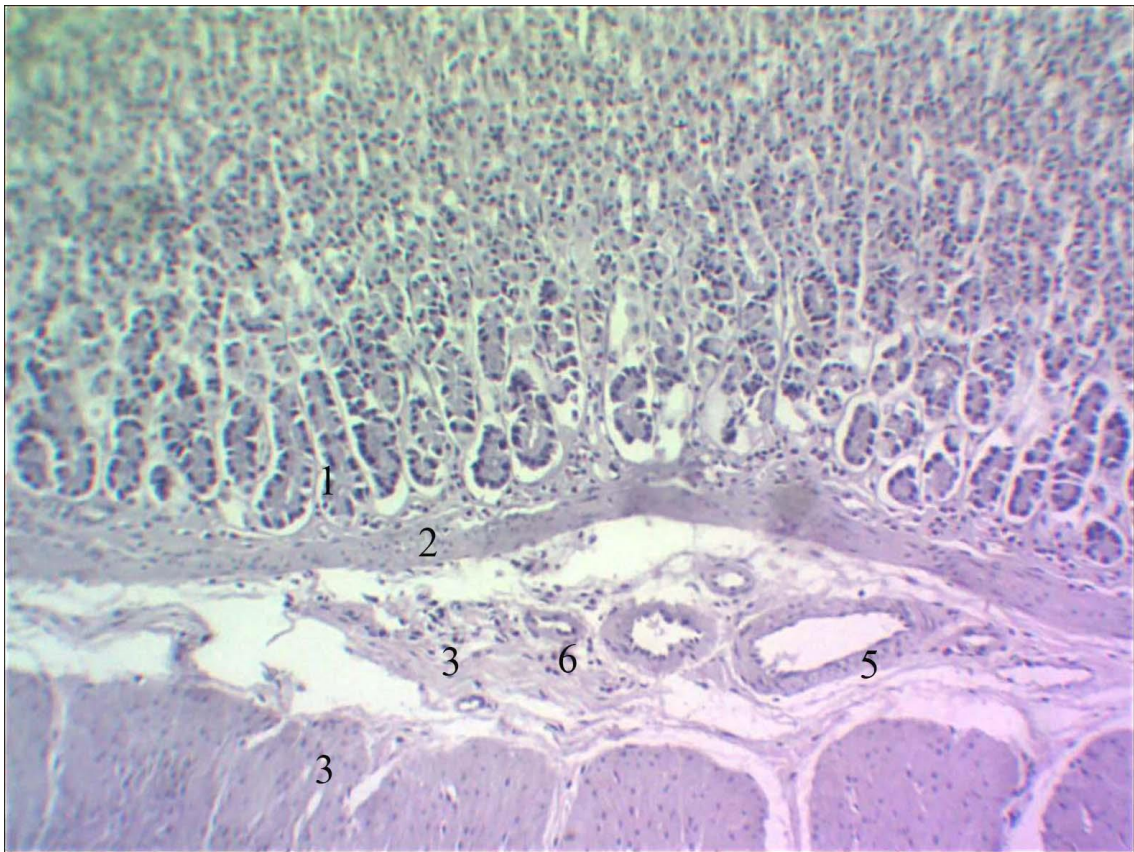


Рис. 3.3. Підслизова основа слизової оболонки стінки шлунку щура контрольної групи. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- власні залози шлунку;
- 2- м'язова пластинка;
- 3- підслизова основа;
- 4- м'язова оболонка;
- 5- артерія;
- 6- лейкоцити периваскулярно у підслизовій основі.

М'язова оболонка утворена трьома шарами гладких міоцитів. Зовні розміщувалась серозна оболонка, утворена пухкою сполучною тканиною, вкрита мезотелієм зі сторони черевної порожнини (рис. 3.4).

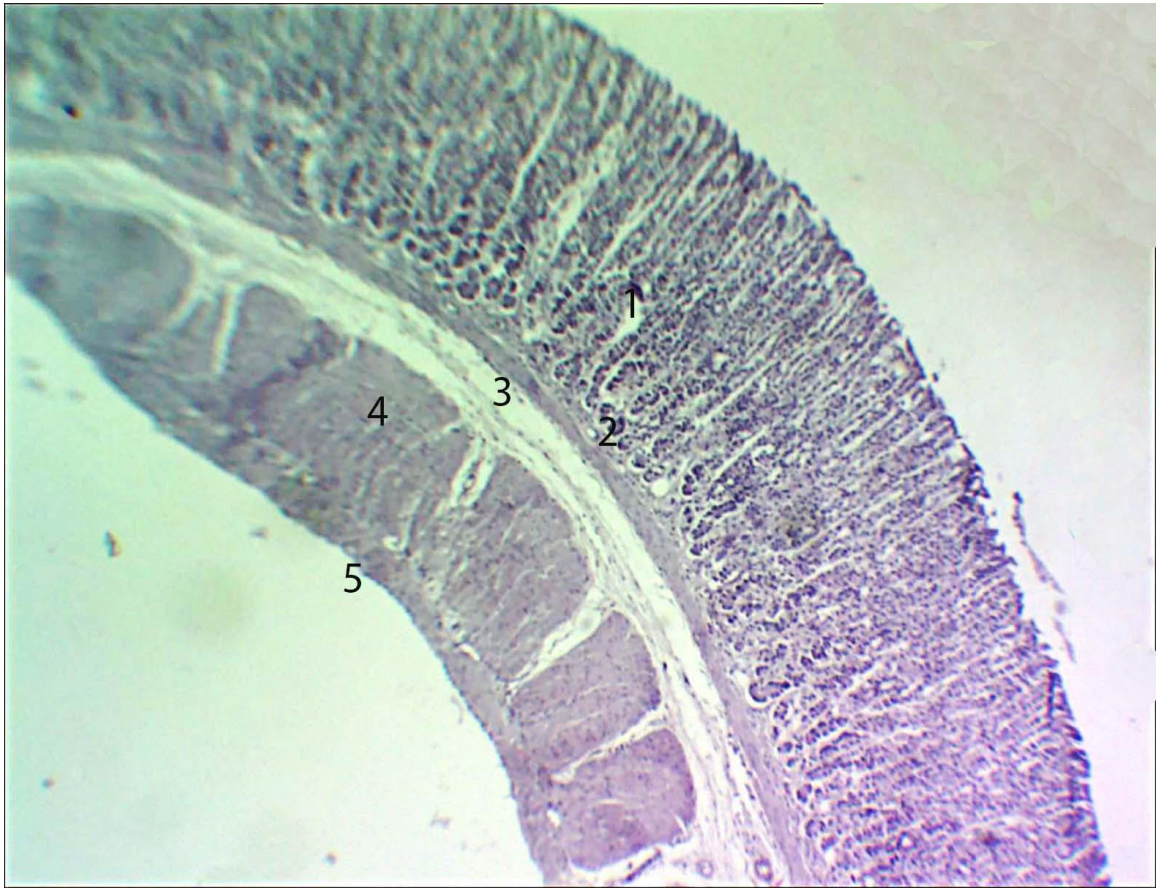


Рис. 3.4. Стінка шлунку щура контрольної групи. Мікрофотографія.

Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 10:

- 1 – власна пластинка слизової оболонки;
- 2 - м'язова пластинка;
- 3 – підслизова основа;
- 4 - м'язова оболонка;
- 5 – серозна оболонка.

Для встановлення динаміки змін оболонок стінки фундального відділу шлунка щурів протягом експерименту проведено морфометричне дослідження загальної товщини та кожної оболонки окремо.

У результаті морфометричного дослідження встановлено, що у тварин контрольної групи середні значення загальної товщини стінки фундального відділу шлунка становили $1364,26 \pm 27,86$ мкм (таблиця 3.1).

Таблиця 3.1

Морфометрична характеристика стінки фундального відділу шлунка щурів (мкм)

Параметри Термін	Загальна товщина стінки	Товщина слизової оболонки	Товщина підслизової оболонки	Товщина м'язової оболонки	Товщина серозної оболонки
Конт- рольна група	$1364,26 \pm 27,86$	$676,72 \pm 16,06$	$122,72 \pm 9,12$	$462,94 \pm 12,6$	$10,01 \pm 0,91$
1 тиждень	$1118,66 \pm 20,34$ *	$589,42 \pm 16,01$ *	$103,08 \pm 8,24$ *	$544,92 \pm 14,29$ *	$7,42 \pm 0,69$ *
4 тижні	$1740,63 \pm 25,86$ *,**	$722,51 \pm 19,98$ *,**	$167,09 \pm 11,36$ *,**	$569,18 \pm 10,33$ *	$12,08 \pm 0,71$ *,**
8 тижнів	$922,53 \pm 20,03$ *,**	$551,21 \pm 15,74$ *,**	$140,02 \pm 12,51$ *,**	$447,18 \pm 9,24$ *,**	$11,09 \pm 0,59$ *,**
12 тижнів	$1177,15 \pm 22,14$ *,**	$564,67 \pm 15,65$ *	$147,13 \pm 14,62$ *	$463,90 \pm 8,03$ *	$12,77 \pm 0,64$ *,**
16 тижнів	$1214,87 \pm 22,79$ *	$589,22 \pm 15,02$ *	$141,41 \pm 9,75$ *	$468,41 \pm 7,94$ *	$10,35 \pm 0,74$ **

Примітка * - $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою;

** - $p < 0,05$ порівняно з попереднім терміном спостереження.

Через 1 тиждень прийому комплексу харчових добавок значення достовірно зменшились на 10,97 % і становили $1118,66 \pm 20,34$ мкм. На 4 тижні спостереження встановлене різке потовщення стінки шлунку на 55,58 %, значення сягнули $1740,63 \pm 25,86$ мкм, що було обумовлене вираженою гіпергідратацією сполучної тканини (рис. 3.5).

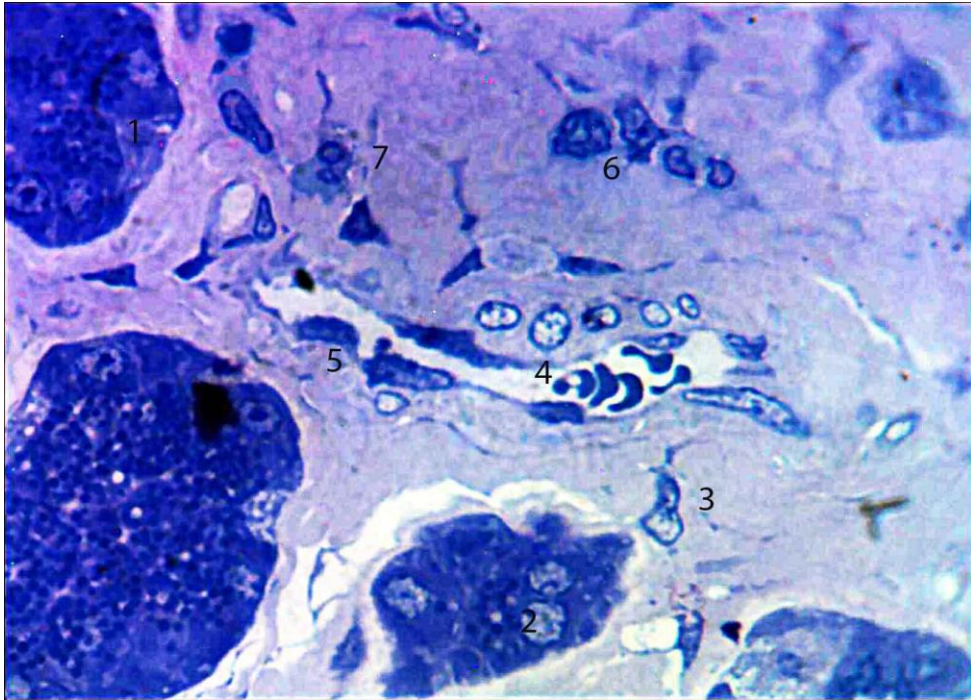


Рис. 3.5. Гіпергідратація слизової оболонки стінки шлунку щурів на 1 тиждень експерименту. Напівтонкий зріз. Забарвлення: толуїдиновим синім. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 100:

- 1 – власна шлункова залоза;
- 2 – ядро головного екзокриноцита;
- 3 – тіло фібробласта у власній пластинці стінки шлунка;
- 4 – просвіт венули;
- 5 – ядро ендотеліоцита;
- 6 – плазмоцит;
- 7 – лейкоцит.

До 8 тижня показник знизився на 47 %, порівняно з попереднім терміном спостереження ($p < 0,05$), до $922,53 \pm 20,03$ мкм (табл. 3.1).

З 12 тижня експерименту встановлено поступове відновлення значень загальної товщини стінки фундального відділу шлунку на 27,67 % ($1177,15 \pm 22,14$ мкм, $p < 0,05$), через 16 тижнів – на 11,69 % до $1214,87 \pm 22,79$ мкм, але були достовірно меншими від показника контрольної групи (табл. 3.1).

При вивченні динаміки метричних показників товщини слизової оболонки встановлено, що через тиждень спостереження за експериментальними тваринами середні значення товщини слизової оболонки достовірно зменшилися на 12,97 %, до 4 тижня показник збільшився на 22,58 % ($p < 0,05$), порівняно із попереднім терміном та перевищив показник у контрольній групі. Визначене явище обумовлене набряком сполучної тканини і повнокров'ям судин. На 8 тиждень експерименту виявлено зменшення середньої товщини слизової оболонки на 23,71 %, значення на 18,55 % були меншими за контрольну групу ($p < 0,05$). Зміни метричних показників були обумовлені десквамацією поверхневих шарів слизової оболонки, встановлених при гістологічному дослідженні (рис. 3.6).

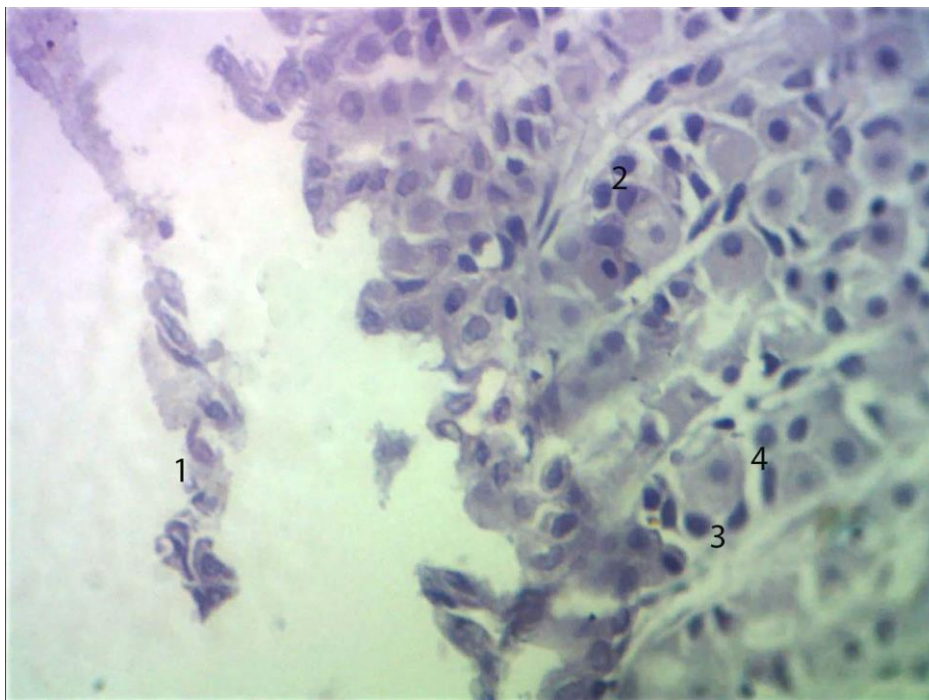


Рис. 3.6. Десквамація поверхневого епітелію шлунку шурів на 8 тиждень експерименту. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилин-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1 – десквамований поверхневий епітелій;
- 2 – лейкоцити у власній пластинці;
- 3 – пристінковий екзокриноцит;
- 4 – ядро головного екзокриноцита;
- 5 – капіляр.

На 12 і 16 тижнях показники не відновились до контрольних і між собою достовірно не відрізнялись, хоча тенденція до збільшення мала місце (табл. 3.1). На 16 тижні при забарвленні напівтонких зрізів толуїдиновим синім з рН 8,4 виявлено збільшення муцин вмісних клітин у складі фундальних залоз (рис. 3.7).

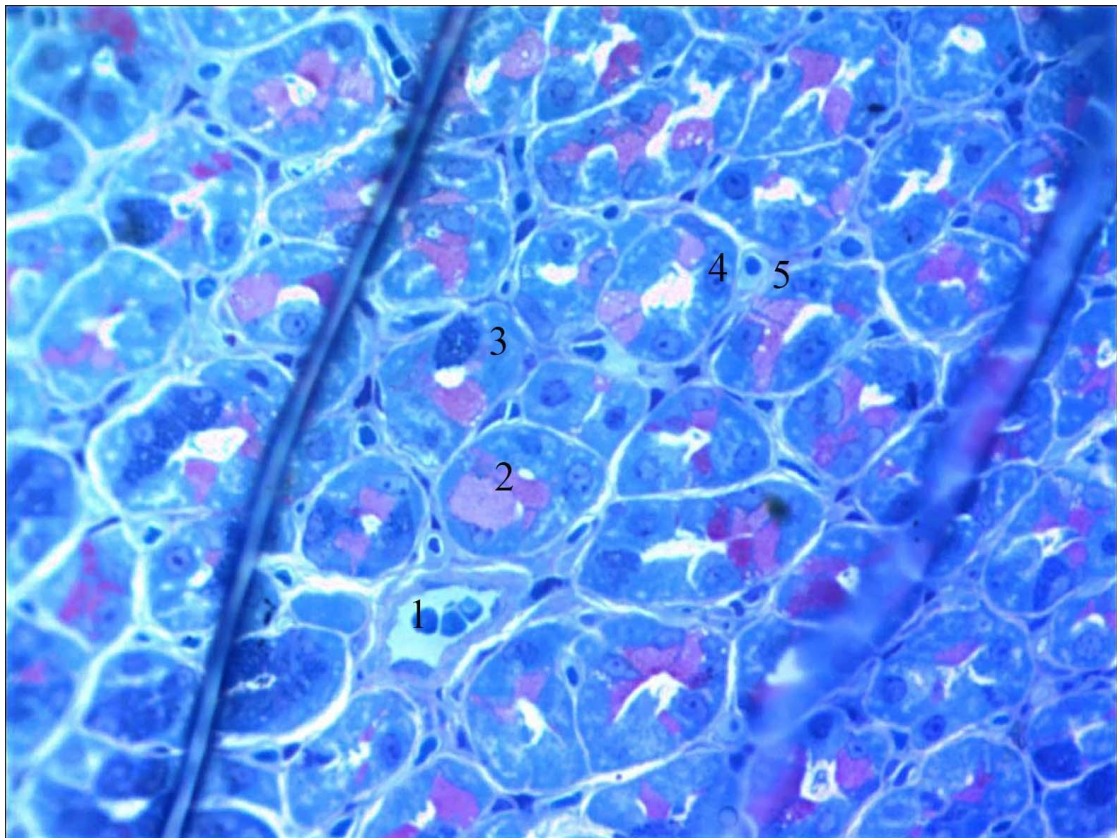


Рис. 3.7. Поява в складі фундальних залоз шлунку щура мукоцитів на 16 тиждень експерименту. Напівтонкий зріз. Забарвлення: толуїдиновим синім. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1 – венула;
- 2 – цитоплазма мукоцита;
- 3 – головний екзокриноцит;
- 4 – ядро головного екзокриноцита;
- 5 – капіляр;
- 6 – лейкоцит.

Зміни середньої товщини підслизової основи на ранніх термінах спостереження були аналогічними слизовій оболонці (табл. 3.1). Однак,

тенденція до зменшення і відновлення показників не призвела до нормалізації – значення на 15,23 % були достовірно більшими за контрольну групу ($p < 0,05$), при гістологічному дослідженні встановлена дифузна інфільтрація клітинами лейкоцитарного ряду (рис. 3.8).

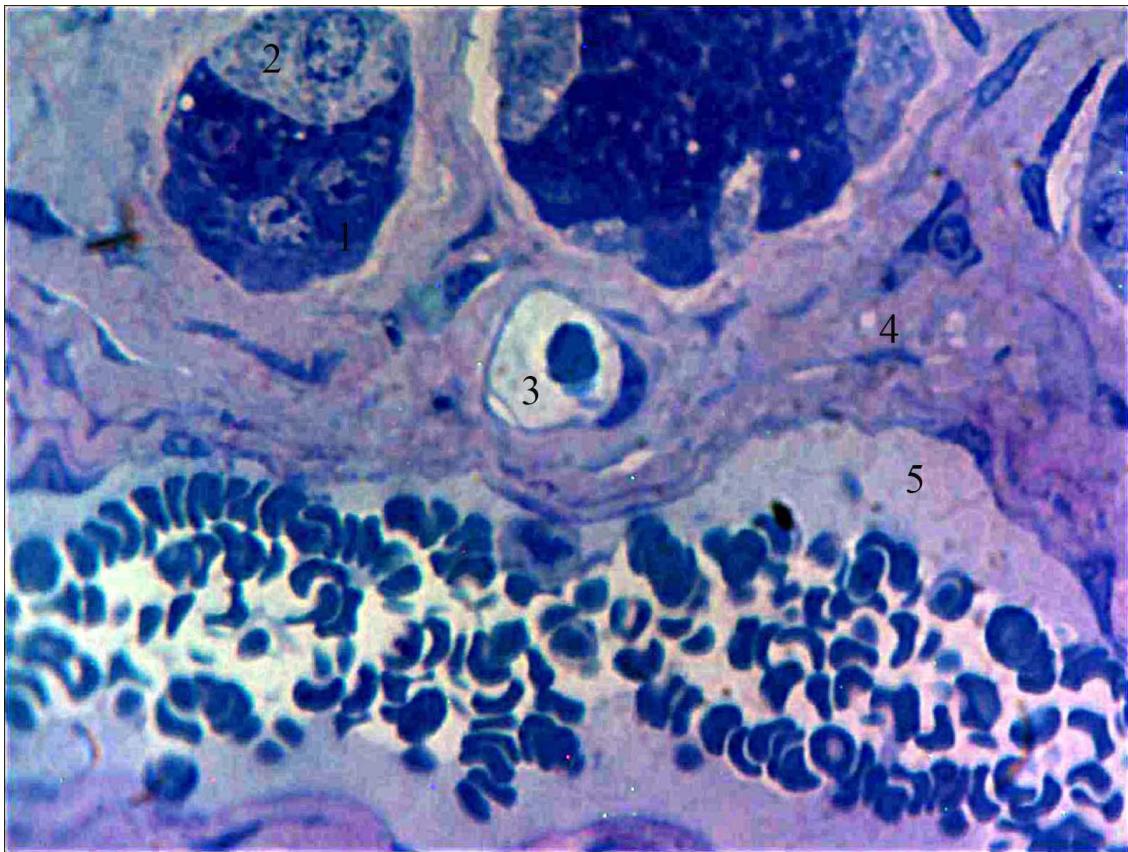


Рис. 3.8. Гіпергідратація слизової оболонки стінки шлунку щурів на 4 тиждень експерименту. Напівтонкий зріз. Забарвлення: толуїдиновим синім. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1 – головний екзокриноцит;
- 2 – пристінковий екзокриноцит;
- 3 – венула;
- 4 – плазмоцит;
- 5 – вена;
- 6 – макрофаг.

Найменш виражені зміни середньої товщини були визначені у м'язовій пластинці. На 1 і 4 тижні встановлено потовщення її на 22,95 % ($p < 0,05$),

найбільш вірогідно за рахунок загальної гіпергідратації і порушення перфузії крові у стінці шлунку. Із 8 тижня спостереження значення від контрольної групи достовірно не відрізнялись (див. табл. 3.1).

Зміни у серозній оболонці проявлялись зменшенням товщини на 25,9 % на 1 тиждень експерименту, збільшенням на 62,8 % до 4 тижня ($p < 0,05$) і поступовим зменшенням значень на 8 і 12 тижні. До 16 тижня показник достовірно від контрольної групи не відрізнявся (див. табл. 3.1).

Вживання комплексу харчових добавок (глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R призводить до структурних і метричних змін у стінці фундального відділу шлунку. На 4 тижні визначається виражена гіпергідратація і розлади мікроциркуляції у всіх оболонках. На пізніх термінах спостереження спостерігається відновлення метричних показників у м'язовій і серозній оболонках. Інші компоненти не відновлюються до значень у контрольній групі, у слизовій оболонці розвиваються деструктивні явища, у підслизовій – виражена лейкоцитарна інфільтрація.

Матеріали розділу 3 опубліковані автором у таких працях:

[224] Ячмінь А.І., Білаш В.П., Єрошенко Г.А., Білаш С.М., Шевченко К.В., Рябушко О.Б., Ваценко А.В., Солод А.В. Remodeling of the rat gastric wall components under the effect of complex food additives. Світ медицини та біології. 2021;1 (75): 235–238.

[225] Ячмінь А.І., Єрошенко Г.А., Білаш С.М., Шевченко К.В., Кінаш О.В., Передерій Н.О., Солод А.В. Ремодельовання стінки шлунку щурів за умов впливу комплексу харчових добавок. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини», присвяченої 90-річчю заснування кафедри медичної біології в рамках святкування 100-річчя Полтавського державного медичного університету. Полтава, 30 вересня – 1 жовтня 2021. - С. 107-110.

[226] Ячмінь А.І., Білаш В.П., Єрошенко Г.А., Білаш С.М., Шевченко К.В., Рябушко О.Б., Ваценко А.В., Солод А.В. Структурна перебудова компонентів стінки шлунку щурів за умов впливу комплексу харчових добавок. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 106099 від 12.07.2021р.

[227] Ячмінь А.І., Білаш В.П., Єрошенко Г.А., Білаш С.М., Шевченко К.В., Рябушко О.Б., Ваценко А.В., Солод А.В. Remodeling of the rat gastric wall components under the effect of complex food additives. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 105353 від 12.07.2021р.

РОЗДІЛ 4
РЕМОДЕЛЮВАННЯ СУДИННОГО РУСЛА ФУНДАЛЬНОГО ВІДДІЛУ
ШЛУНКА ПРИ ДІЇ КОМПЛЕКСУ ГЛУТАМАТУ НАТРІЮ, НІТРИТУ
НАТРІЮ ТА ПОНСО 4R

При морфометричному дослідженні судин гемомікроциркуляторного русла фундальної частини шлунка щурів встановлено, що діаметр просвіту артеріол у щурів контрольної групи становив $16,28 \pm 0,18$ мкм, у капілярів складав $6,39 \pm 0,04$ мкм, та діаметр просвіту венул дорівнював $21,41 \pm 0,25$ мкм (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Морфометрична характеристика елементів ГМЦР слизової оболонки
фундальної частини шлунка щурів

Параметр и	Слизова оболонка (мкм)		
	Артеріоли	Капіляри	Венули
Контроль	16.28 ± 0.18	$6.39 \pm 0,04$	$21.41 \pm 0,25$
1 тиждень	16.01 ± 0.05 *	5.94 ± 0.03 *	$20.38 \pm 0,14$ *
4 тижня	16.71 ± 0.23 *.*	7.42 ± 0.03 *.*	20.98 ± 0.13 *.*
8 тижнів	$16.09 \pm 0,05$ *.*	5.41 ± 0.02 *.*	24.70 ± 0.23 *.*
12 тижнів	$17.76 \pm 0,22$ *.*	5.71 ± 0.03 *.*	21.93 ± 0.19 *.*
16 тижнів	18.20 ± 0.19 *.*	6.04 ± 0.02 *.*	25.45 ± 0.33 *.*

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою; ** – $p < 0,05$ порівняно з попереднім терміном спостереження.

Капіляри мали типове розташування у пухкій волокнистій сполучній тканині власної пластинки у проміжках між власними залозами фундальної

частини шлунка. Внутрішній шар стінки капілярів був утворений ендотелієм, який забезпечує транскапілярний транспорт, клітини якого розташовані на базальній мембрані зі слабо базофільними ядрами сплющеної форми. У розщепленні базальної мембрани визначались перицити, які мали ядра овоїдної форми. У просвіті візуалізувались в один ряд розташовані еритроцити (рис. 4.1).

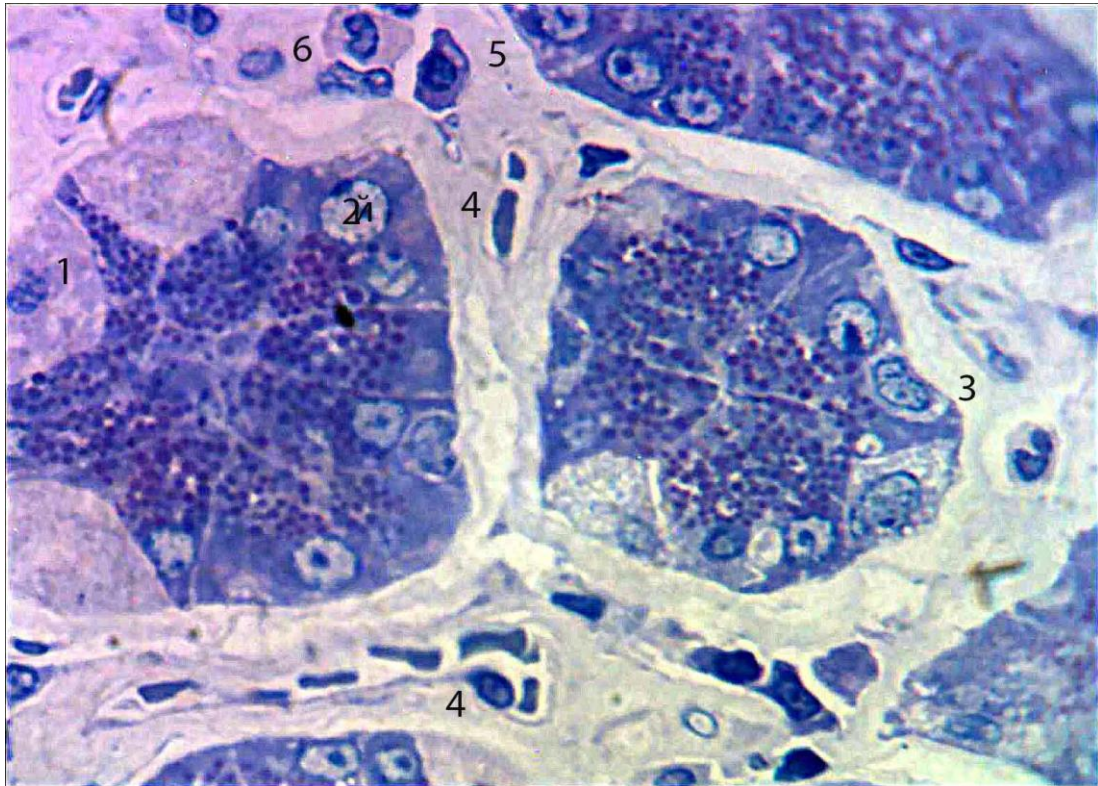


Рис. 4.1. Капіляри і венули у власній пластинці фундальної частини шлунка щурів контрольної групи. Забарвлення: поліхромним барвником. Збільшення: Ок.10, Об.100:

- 1 – пристінковий екзокриноцит;
- 2 – головний екзокриноцит;
- 3 – інтраепітеліальний лімфоцит;
- 4 – венула;
- 5 – плазмоцит;
- 6 – макрофаг.

Через 1 тиждень вживання комплексу харчових добавок резистивна ланка реагувала зменшенням діаметру просвіту судин на 1,66 %, що становило

16,01±0,05 мкм, діаметр просвіту судин обмінної ланки був меншим за значення в контрольній групі на 7,04 % та складав 5,94±0,03 мкм ($p<0,05$). Судини ємнісної ланки також реагували зменшенням морфометричних показників на 4,84 %, середні значення яких дорівнювали 20,38±0,14 мкм ($p<0,05$).

При гістологічному дослідженні на ранніх термінах спостереження виявлялись спастичні явища в артеріолах слизової оболонки ядра ендотеліоцитів вибухали в просвіт, переважна більшість ядер гладеньких міоцитів в середній оболонці артеріол були округлої форми. У просвітах були відсутні формені елементи крові. В периваскулярній пухкій сполучній тканині виявлялась невелика кількість клітин лейкоцитарного ряду (рис. 4.2).

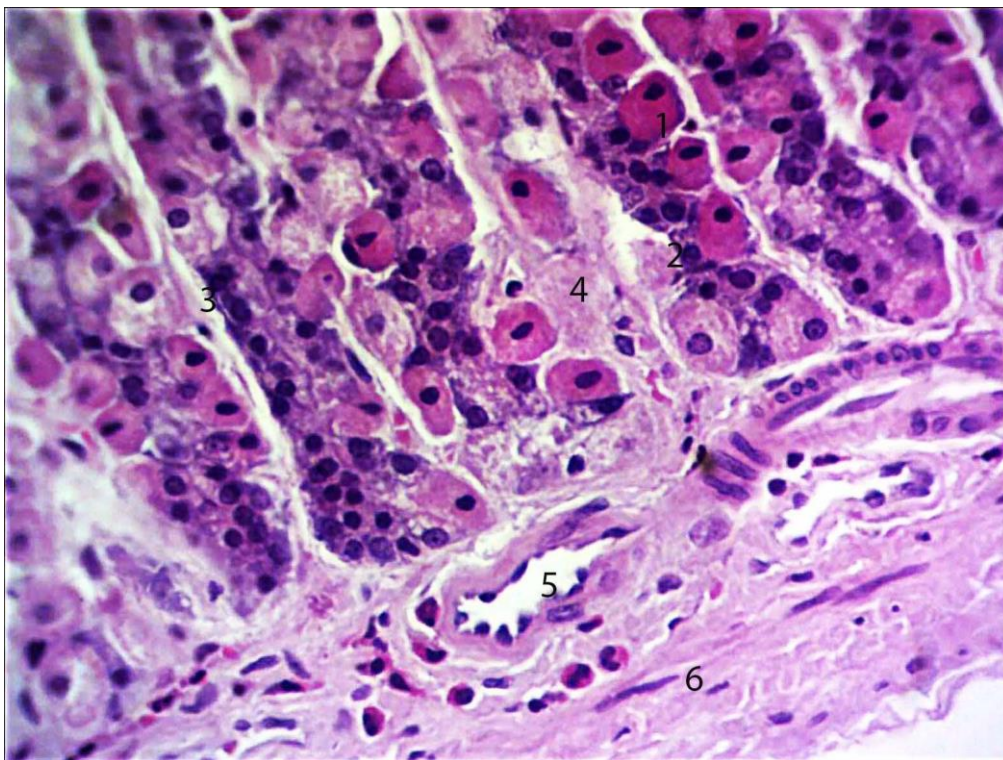


Рис. 4.2. Спастичні явища у артеріолах слизової оболонки на 1-й тиждень експерименту. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1 – пристінковий екзокриноцит;
- 2 – головний екзокриноцит;
- 3 – капіляр;
- 4 – плазмоцит;
- 5 – вена;
- 6 – макрофаг.

Судини ємнісної ланки мали складчастої форми контури, із стоншеною стінкою та ознаками запустіння в просвітах венул, еритроцити нерівномірно розміщувались у просвітах вен, утворюючи стовпчики.

Периваскулярно виявлялась гіпергідратація сполучної тканини, колагенові волокна проявляли оксифілію. Поряд локалізувались макрофаги, плазмоцити та лімфоцити (рис. 4.3).

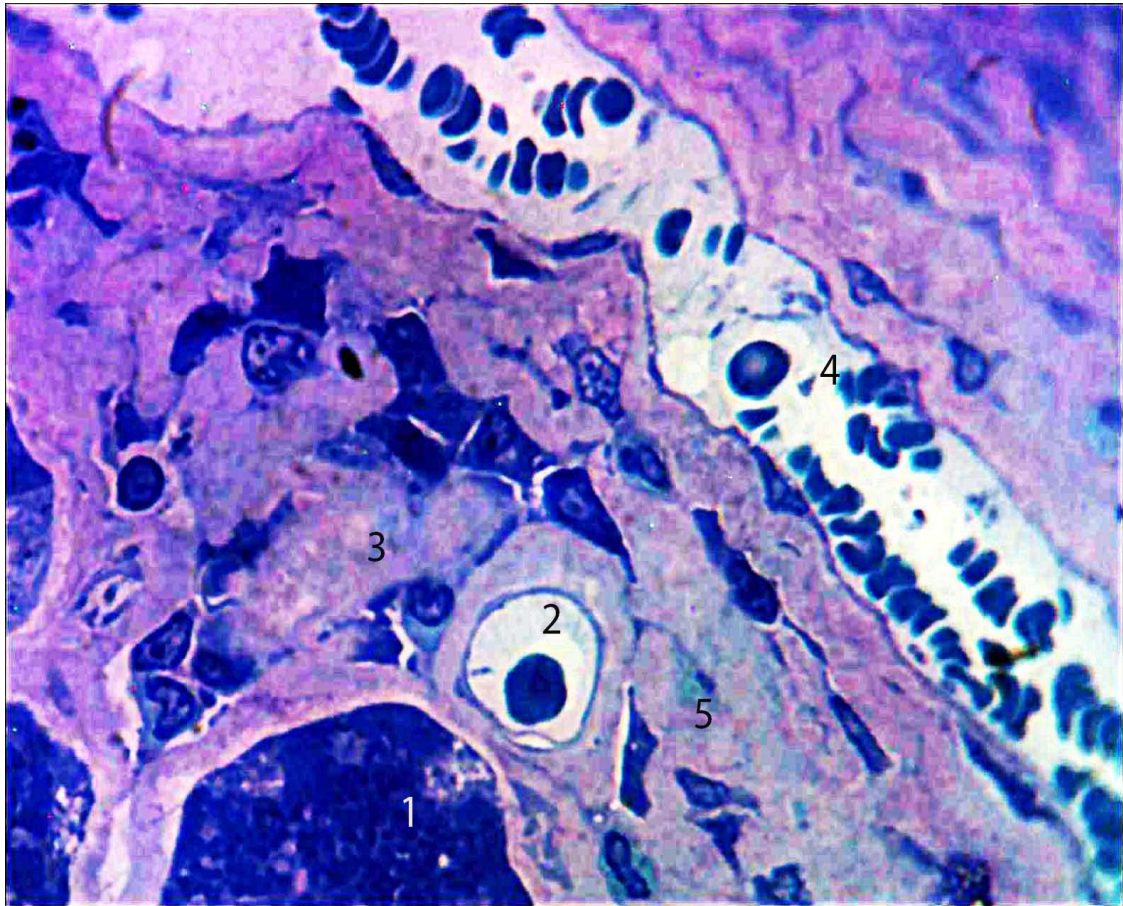


Рис. 4.3. Складчаста венула слизової оболонки фундальної частини шлунка щурів на 1-й тиждень спостереження. Забарвлення: поліхромним барвником. Збільшення: Ок.10, Об.100:

- 1 – головний екзокриноцит власної залози шлунку;
- 2 – посткапіляр у власній пластинці слизової оболонки фундального відділу шлунку;
- 3 – плазмоцит;
- 4 – венула;
- 5 – макрофаги.

Локально виявлялись ділянки стазу у просвітах вен на тлі запустіння у капілярах і пост капілярах, що свідчило про порушення перфузії крові у судинах гемомікроциркуляторного русла слизової оболонки фундального відділу шлунка щурів експериментальної групи (рис. 4.4).

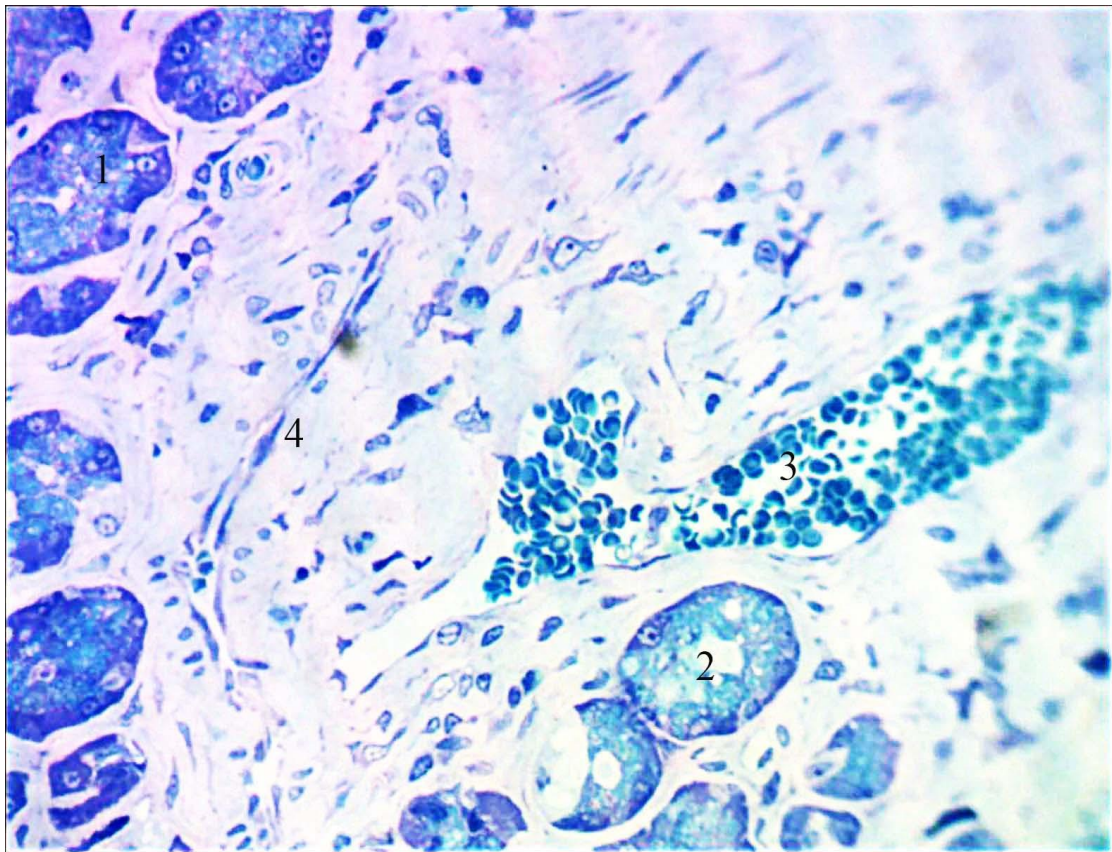


Рис. 4.4. Локальне повнокров'я у венулах слизової оболонки фундальної частини шлунку щурів на 1-й тиждень спостереження. Забарвлення: поліхромним барвником. Збільшення: Ок.10, Об.40:

- 1 – власна шлункова залоза;
- 2 – просвіт власне шлункової залози;
- 3 – венула;
- 4 – капіляр;
- 5 – лейкоцити.

На тлі запустіння судин гемомікроциркуляторного русла у глибоких шарах слизової оболонки у поверхневих шарах спостерігався стаз і повнокров'я (рис. 4.5).

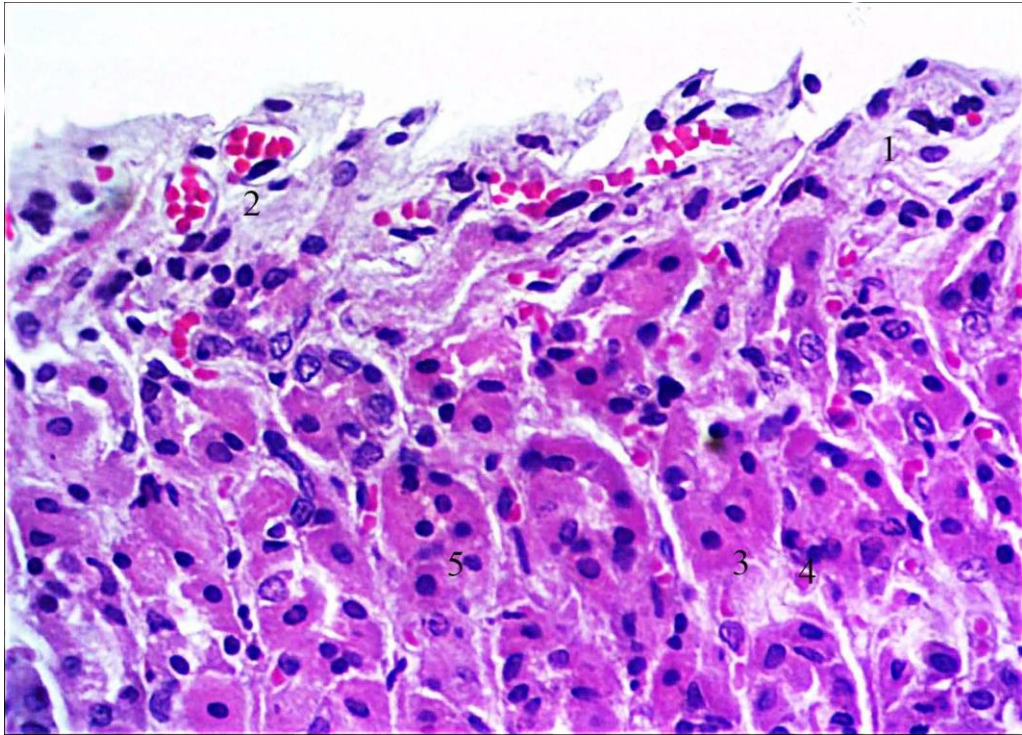


Рис. 4.5. Повнокров'я у поверхневих гемомікросудинах слизової оболонки фундальної частини шлунка щурів на 1-й тиждень спостереження. Забарвлення: гематоксилин-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1 – поверхневий епітеліоцит;
- 2 – капіляри;
- 3 – пристінковий екзокриноцит;
- 4 – інтраепітеліальний лімфоцит;
- 5 – головний екзокриноцит.

Внаслідок дії комплексу харчових добавок глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R на 4 тиждень експерименту середні значення діаметру просвіту артеріол склали $16,71 \pm 0,23$ мкм, що на 4,37 % було більшим від значень попереднього терміну експерименту та на 2,64 % достовірно більшим за значення контрольної групи ($p < 0,05$). Морфометричні показники діаметру просвіту капілярів були достовірно більшими як за показник на 1-й тиждень експерименту на 24,92 % так і за значення в контрольній групі щурів на 16,12 % та склали $7,42 \pm 0,03$ мкм ($p < 0,05$). Середні значення діаметру просвіту венул дорівнювали на 4-й тиждень $20,98 \pm 0,13$ мкм, що достовірно було більшим за

значення попереднього терміну експерименту на 2,94 %, але на 2,01 % було достовірно меншим від контрольних показників ($p < 0,05$) (див. табл. 4.1).

В обмінній ланці дія комплексу харчових добавок на 4-й тиждень викликала дилатацію, що було обумовлене розвитком тканинної гіпоксії в стінці шлунку внаслідок спазму резистивних судин на ранніх термінах експерименту. Стінка капілярів була витончена. Люмінальний контур ендотеліоцитів мав нерівний хід. Базальна мембрана зберігає безперервність. У просвітах судин були наявні еритроцити та велика кількість плазми крові низької оптичної щільності (рис. 4.6).

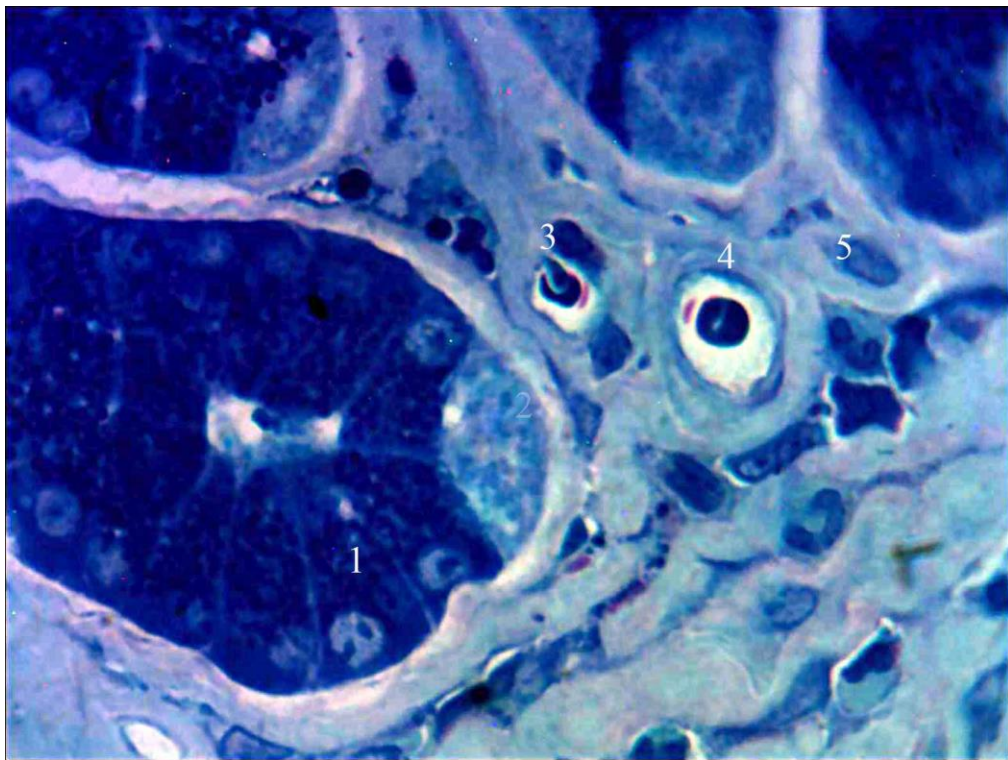


Рис. 4.6. Капіляри власної пластинки слизової оболонки фундальної частини шлунка щурів на 4-й тиждень спостереження. Забарвлення поліхромним барвником. Зб.: ок.10, об.100:

- 1 – головний екзокриноцит;
- 2 – пристінковий екзокриноцит;
- 3 – капіляр;
- 4 – посткапіляр;
- 5 – плазмоцит.

Комплексна дія харчових добавок на 8-й тиждень призвела до достовірного зменшення середніх значень діаметру просвіту артеріол як відносно показників на 4-й тиждень експерименту на 3,71 %, так і від його значень в контрольній групі тварин на 1,17 %, що становило $16,09 \pm 0,05$ мкм ($p < 0,05$).

Гістологічне дослідження виявило явища спазму артеріол. Ядра ендотеліоцитів вибухали у просвіті судин, внутрішня еластична мембрана не візуалізувалась.

У просвітах були відсутні форменині елементами крові. Стінка була потовщеною з хвилеподібним характером розташування. Периваскулярно виявлялись лейкоцити (рис. 4.7).

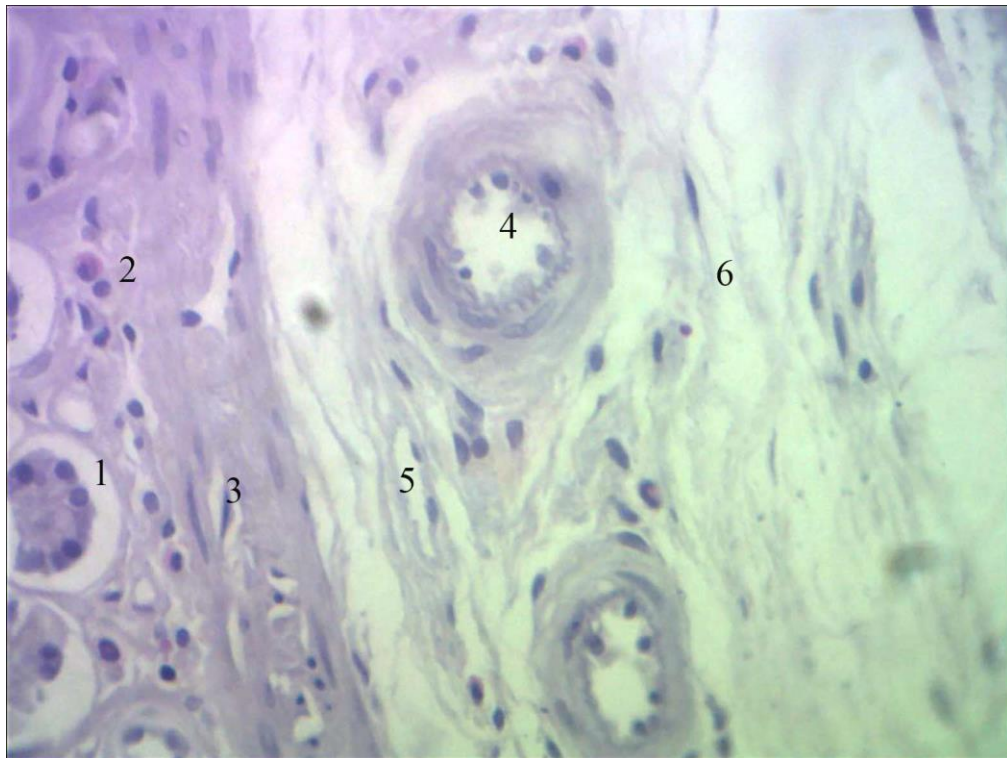


Рис. 4.7. Спазм артерій слизової оболонки на 8-й тиждень спостереження.

Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1 – власне щлункова залоза;
- 2 – лейкоцити у власній пластинці;
- 3 – капіляр;
- 4 – артерія;
- 5 – венула;
- 6 – периваскулярний набряк.

Значення діаметру просвіту капілярів також проявили тенденцію до зменшення показників, та дорівнювали $5,41 \pm 0,02$ мкм, що на 27,09 % було достовірно меншим за значення попереднього терміну експерименту і на 15,34 % було меншим за контрольні показники ($p < 0,05$).

У венулах фундального відділу шлунка на 8-й тиждень спостереження спостереження визначались дилатація з порушенням процесу перфузії крові, що проявлялось повнокров'ям в просвітах ємнісних гемомікросудин – формені елементи крові щільно заповнюють просвіти. Стінка венул зберігала органну будову, але була стонченою (рис. 4.8).

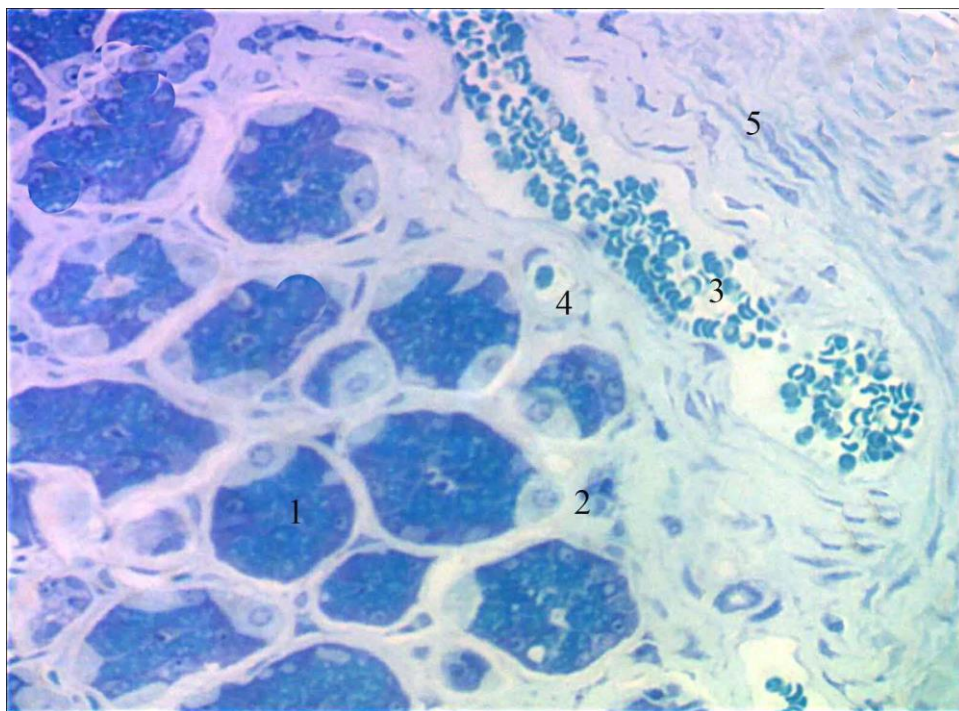


Рис. 4.8. Повнокров'я в судинах ємнісної ланки на 8-й тиждень вживання комплексу глютаму натрію, нітриту натрію та Понсо 4R. Збарвлення поліхромним барвником. Зб.: ок.10, об.40:

- 1 – головний екзокриноцит;
- 2 – пристінковий екзокриноцит;
- 3 – вена;
- 4 – посткапіляр;
- 5 – фібробласти у підслизовій основі.

Діаметр просвіту венул на 8-й тиждень становив $24,70 \pm 0,23$ мкм, що на 17,73 % достовірно було більшим за значення попереднього терміну спостереження, та на 15,37 % більше від його значень в контрольній групі щурів ($p < 0,05$) (див. табл. 4.1).

На 12-й тиждень вживання харчових добавок глютаму натрію, нітриту натрію та Понсо 4R середні значення діаметру просвіту судин резистивної ланки склали $17,76 \pm 0,22$ мкм, що на 10,38 % було достовірно більшим за показники на 8-й тиждень експерименту, так і на 9,09 % достовірно були більшими за показники контрольної групи тварин ($p < 0,05$) (рис. 4.9).

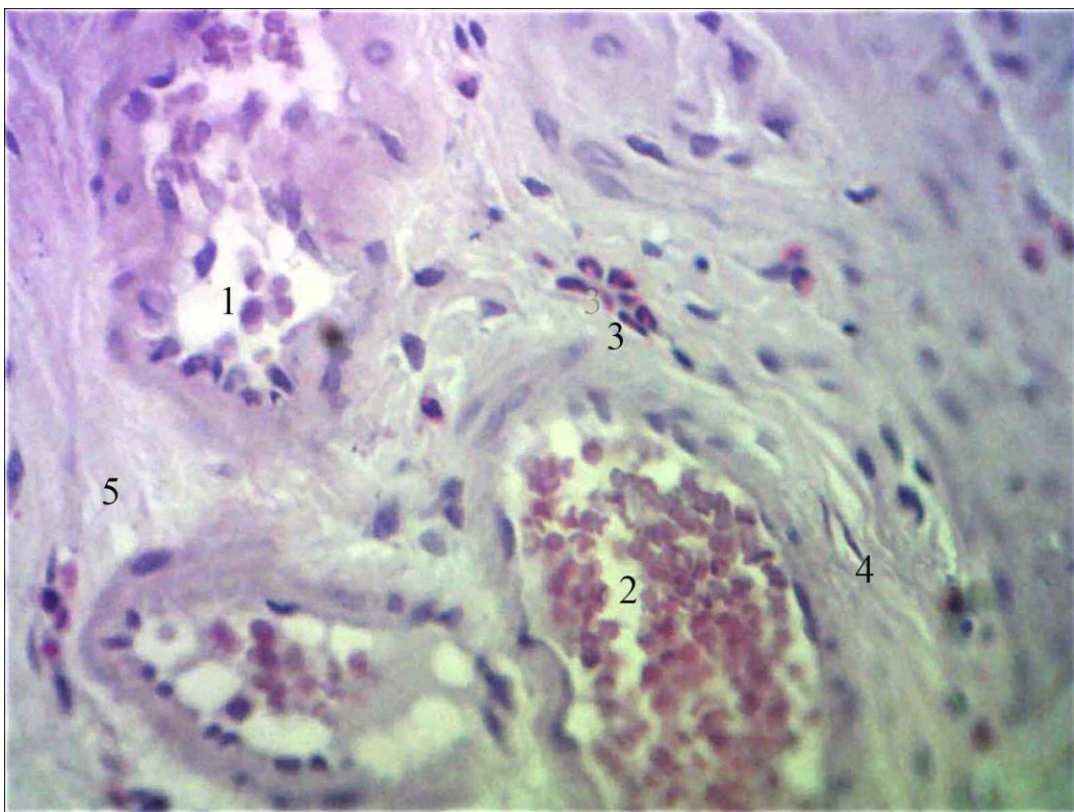


Рис. 4.9. Артеріоли слизової оболонки на 12-й тиждень спостереження.
Забарвлення: гематоксилин-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 100:

- 1 – артеріола;
- 2 – еритроцити у просвіті артеріоли;
- 3 – лейкоцити;
- 4 – капіляр;
- 5 – периваскулярний набряк.

Середні значення показників діаметру просвіту судин обмінної ланки на 5,55 % перевищували показники попереднього терміну експерименту та становили $5,71 \pm 0,03$ мкм, але на 10,64 % були достовірно меншими від їх контрольних показників ($p < 0,05$). Діаметр просвіту венул на 12-ту добу експерименту дорівнював $21,93 \pm 0,19$ мкм, що на 11,21 % достовірно було меншим за його попередні показники, але на 2,43 % був достовірно більшим за значення в контрольній групі щурів ($p < 0,05$) (рис.4.10).

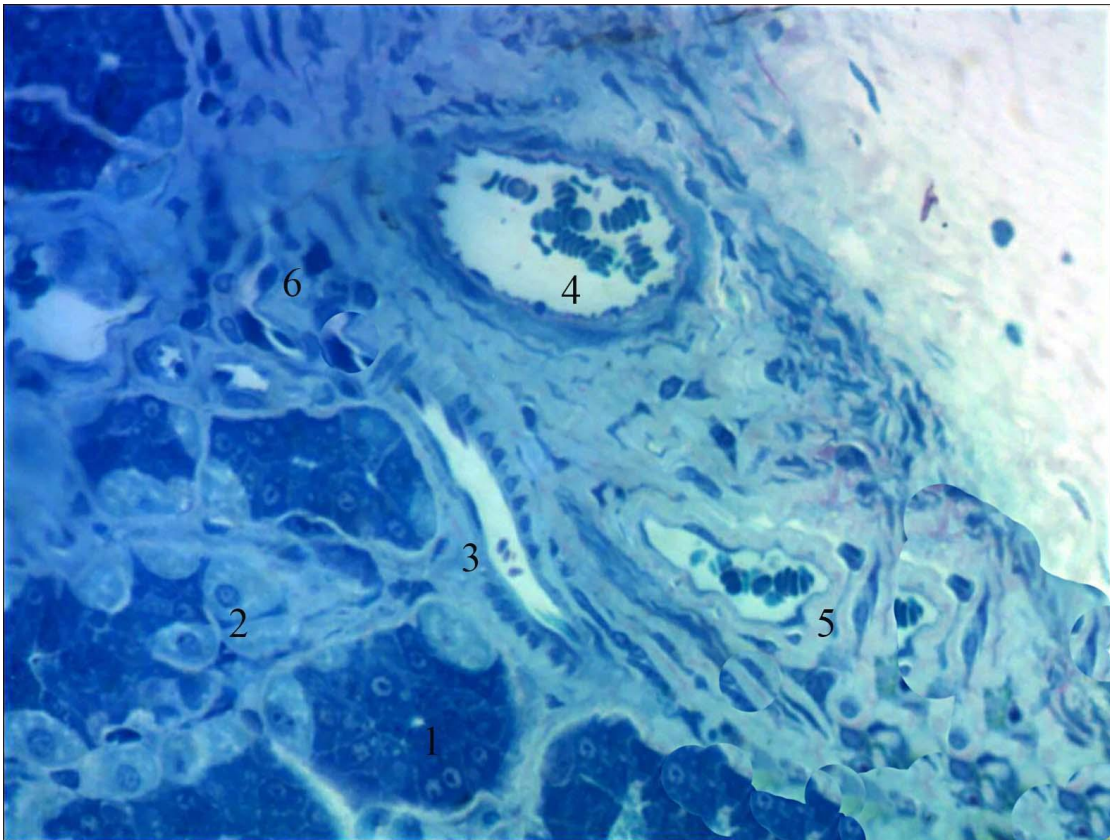


Рис. 4.10. Запустіння в судинах резистивної ланки на 12-й тиждень вживання комплексу глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R. Забарвлення метиленовим синім. Зб.: ок.10, об.40:

- 1 – головний екзокриноцит;
- 2 – пристінковий екзокриноцит;
- 3 – артеріола;
- 4 – артерія;
- 5 – венула;
- 6 – лейкоцити.

Вживання комплексу харчових добавок на 16-му тижні призвело до збільшення середніх значень діаметру просвіту артеріол на 2,48 %, відносно значень попереднього терміну експерименту, та становило $18,20 \pm 0,19$ мкм, і на 11,79 % було також достовірно більшим за значення контрольної групи тварин ($p < 0,05$). Середні значення діаметру просвіту капілярів дорівнювали на 16-й тиждень $6,04 \pm 0,02$ мкм, що на 5,55 % було достовірно більшим за показники на 12-й тиждень експерименту, але на 5,48 % було меншим за значення контрольної групи тварин ($p < 0,05$). Діаметр просвіту венул слизової оболонки зменшився на 11,21 % та дорівнював на кінець експерименту $25,45 \pm 0,33$ мкм, але ж на 2,43 % був достовірно більшим за показники контрольної групи ($p < 0,05$).

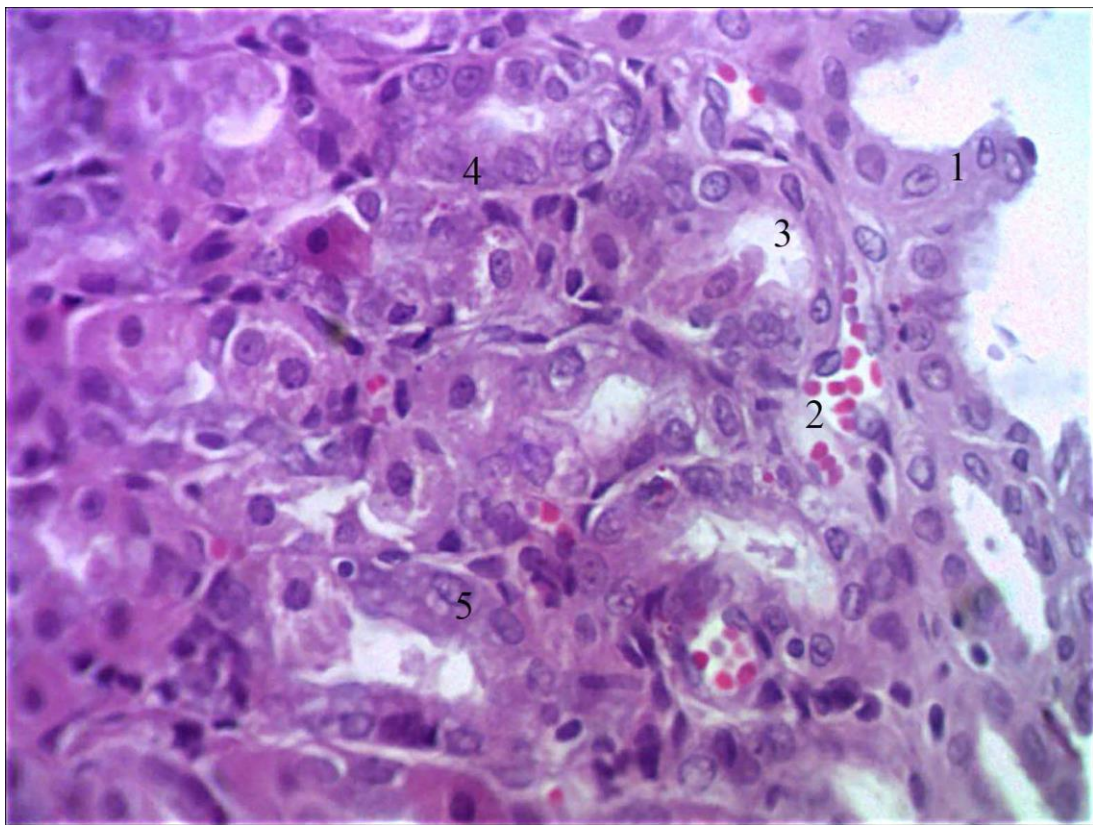


Рис. 4.11. Капіляри у слизовій оболонці на 16-й тиждень спостереження.

Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1 – поверхневий епітеліоцит;
- 2 – капіляр;
- 3 – просвіт власне шлункової залози;
- 4 – шийковий мукоцит;
- 5 – головний екзокриноцит.

Лейкоцитарна інфільтрація слизової оболонки і підслизової основи посилювалась починаючи з першого тижня спостереження. Клітини розміщувались як периваскулярно, так і дифузно. Серед них переважали макрофаги і плазмоцити (рис. 4.12).

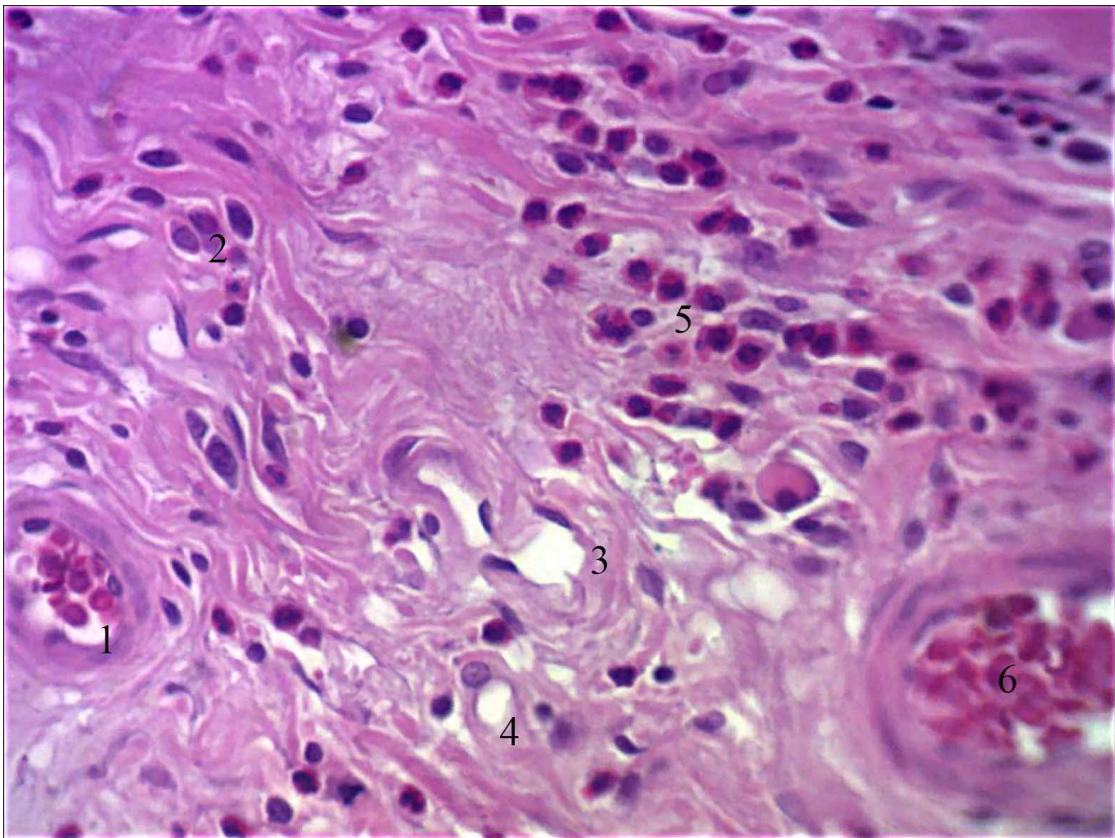


Рис. 4.12. Лейкоцитарна інфільтрація слизової оболонки на 16-й тиждень спостереження. Забарвлення: гематоксилин-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1 – артеріола;
- 2 – лімфоцити;
- 3 – посткапіляр;
- 4 – капіляр;
- 5 – макрофаги;
- 6 – артерія.

Морфометричне дослідження судин підслизової основи встановило, що діаметр просвіту артерій складав $36,42 \pm 3,38$ мкм, діаметр просвіту венул становив $48,94 \pm 4,02$ мкм (табл. 4.2).

**Морфометрична характеристика судин підслизової основи
фундальної частини шлунка щурів**

Підслизова оболонка (мкм)		
Параметри	Артерії	Вени
Контроль	36.42±0.38	48.94±4.02
1 тиждень	45.35±2,94 *	65.44±2.03 *
4 тиждень	47.83±1.02 *	60.44±2.12 *.*
8 тиждень	45.08±3.17 *	54.22±3.14 *.*
12 тиждень	42.36±2.84 *	60.73±2.71 *.*
16 тиждень	35.36±0.02 *.*	67.43±3.18 *.*

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою; ** – $p < 0,05$ порівняно з попереднім терміном спостереження.

Через 1 тиждень вживання комплексу глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R діаметр просвіту артерій у підслизовій основі збільшився на 24,52 % та становив $45,35 \pm 2,94$ мкм, відмічене також і достовірне збільшення середніх значень морфометричних показників діаметру просвіту вен на 33,71 %, що складало $65,44 \pm 2,03$ мкм ($p < 0,05$).

На 4-й тиждень проведення експерименту спостерігалось недостовірне збільшення просвіту артерій, внутрішній діаметр яких складав $47,83 \pm 1,02$ мкм, однак дані показники залишились достовірно більшими від контрольної групи на 31,33 % ($p < 0,05$). Діаметр просвіту вен достовірно зменшився на 7,64 % за показники на 1-й тиждень дослідження, що дорівнювало $60,44 \pm 2,12$ мкм, але на

23,50 % також залишились достовірно більшими за значення контрольної групи щурів ($p < 0,05$).

З 4-го тижня спостереження просвіти артерій підслизової основи шлунку щурів були розширені. Стінка зберігала пошарову будову. Ядра ендотеліоцитів були видовженої форми і орієнтовані паралельно базальній мембрані. Зовні визначались 3 шари гладеньких міоцитів та пухка волокниста сполучна тканина адвентиційної оболонки з поодинокими тілами фібробластів. В просвітах виявляються формені елементи крові. Оточуюча сполучна тканина проявляла морфологічні ознаки гіпергідратації.

При вживанні комплексу харчових добавок на 8-й тиждень діаметр просвіту артерій підслизової основи фундальної частини шлунка складав $45,08 \pm 3,17$ мкм, що було недостовірно більшим за показники попереднього терміну дослідження, однак на 23,78 % достовірно перевищували контрольні показники ($p < 0,05$). Діаметр просвіту ємнісних судин зазнав достовірного зменшення на 10,29 %, відносно значень попереднього терміну експерименту, що складало $54,22 \pm 3,14$ мкм та було достовірно більшим від показників контрольної групи на 10,79 % ($p < 0,05$).

Внаслідок дії комплексу харчових добавок на 12-й тиждень внутрішній діаметр артерій підслизової основи недостовірно зменшився та становив $42,36 \pm 2,84$ мкм, однак залишався достовірно більшим за контрольні показники на 16,31 % ($p < 0,05$). Вени підслизової основи реагували достовірним збільшенням діаметру просвіту відносно попереднього терміну дослідження на 12,01 %, що дорівнювало $60,73 \pm 2,71$ мкм, та також перевищувало контрольні показники на 24,09 % ($p < 0,05$).

За результатами отриманими при прийомі комплексу харчових добавок глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R на 16-й тиждень встановлено, що діаметр просвіту артерій підслизової основи фундальної частини шлунку щурів становив $35,36 \pm 0,02$ мкм, що на 16,53 % було достовірно меншим від показників на 12-й тиждень експерименту, та на 2,91 % меншим від значень у контрольній групі тварин ($p < 0,05$). Діаметр просвіту вен достовірно збільшився на 11,03 %

від результатів попереднього терміну експерименту, що становило $67,43 \pm 3,18$ мкм, і було достовірно більшим за значення контрольної групи на 37,78 % ($p < 0,05$).

Дія комплексу харчових добавок на судини слизової оболонки та підслизової основи фундальної частини шлунка щурів на ранніх етапах експерименту виражається спазмом судин гемомікроциркуляторного русла слизової оболонки внаслідок безпосереднього впливу складових харчових добавок та збільшенням діаметрів судин підслизової основи як результат порушення гемодинамічних умов слизової оболонки. В подальшому розвиток запальної реакції та явища гіпоксії призвели до виникнення компенсаторно-відновлювальної реакції, але повного відновлення не відбувалось, що на кінець експерименту виражалось декомпенсацією резистивної ланки, спазмом обмінної та збільшенням просвіту ємнісної ланки.

Матеріали розділу опубліковані автором у таких працях:

[227] Ячмінь А.І., Єрошенко Г.А., Шевченко К.В., Білаш С.М., Лисаченко О.Д., Соколенко В.М., Шарлай Н.М., Клепець О.В. Remodeling of the gastric fundic vasculature under the effect of complex of monosodium glutamate, sodium nitrite and ponceau 4R. Світ медицини та біології. 2021;4 (78):255-261.

[228] Ячмінь А.І., Єрошенко Г.А., Лисаченко О.Д., Шевченко К.В., Ваценко А.В., Улановська-Циба Н.А., Кінаш О.В. Морфометрична характеристика судин підслизової основи фундального відділу шлунка при дії комплексу харчових добавок. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Морфогенез та регенерація органів людини та тварин в нормі, при патології та за умов корекції», присвяченої 100-річчю з дня народження професора І.О. Жутаєва. Полтава, 14 квітня 2022р. - С. 63-66 с.

[229] Єрошенко Г.А., Ячмінь А.І., Шевченко К.В., Ваценко А.В., Рябушко О.Б., Улановська-Циба Н.А., Кінаш О.В., Клепець О.В. Реакція ланок гемомікроциркуляторного русла фундального відділу шлунка при дії комплексу

харчових добавок у ранні терміни спостереження. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Еколого-біологічна освіта в концепції “Єдине здоров’я”» м. Тернопіль, 27–29 квітня 2022 р. - С. 30-31.

[230] Ячмінь А.І., Єрошенко Г.А., Шевченко К.В., Лисаченко О.Д., Передерій Н.О., Клепець О.В., Кінаш О.В. Метричні зміни ланок гемомікроциркуляторного русла фундального відділу шлунка при дії комплексу харчових добавок у пізні терміни спостереження. Вісник проблем біології і медицини. – 2022. – Вип. 2 (164) (додаток). - С. 57. Матеріали першого міжнародного морфологічного симпозіуму «Новітні досягнення клінічної анатомії і оперативної хірургії в розвитку сучасної медицини і стоматології» м. Полтава, 16-17 червня 2022 р.

РОЗДІЛ 5
МОРФОЛОГІЧНІ І МЕТРИЧНІ ЗМІНИ ЗАЛОЗ ФУНДАЛЬНОГО
ВІДДІЛУ ШЛУНКУ ЩУРІВ ПІСЛЯ ДІЇ КОМПЛЕКСУ ХАРЧОВИХ
ДОБАВОК

При проведенні морфометричного дослідження ділянки дна шлункових залоз фундального відділу шлунка було встановлено, що у щурів контрольної групи діаметр зовнішній становив $29,53 \pm 0,23$ мкм, діаметер внутрішній- $4,81 \pm 0,07$ мкм, та висота епітеліоцитів складала $9,89 \pm 0,16$ мкм (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Морфометричні параметри дна залоз фундального відділу шлунку щурів

Параметри	Дно залози (мкм)		
	Дз	Дп	Ве
Контроль	$29,53 \pm 0,23$	$4,81 \pm 0,07$	$9,89 \pm 0,16$
1 тиждень	$28,20 \pm 0,10$ *	$4,02 \pm 0,06$ *	$11,62 \pm 0,09$ *
4 тижня	$52,03 \pm 0,24$ *,**	$3,28 \pm 0,03$ *,**	$14,06 \pm 0,09$ *,**
8 тижнів	$39,69 \pm 0,15$ *,**	$4,36 \pm 0,06$ *,**	$10,51 \pm 0,06$ *,**
12 тижнів	$34,65 \pm 0,08$ *,**	$4,23 \pm 0,04$ *,**	$13,20 \pm 0,10$ *,**
16 тижнів	$39,31 \pm 0,13$ *,**	$6,02 \pm 0,12$ *,**	$11,96 \pm 0,09$ *,**

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою; ** – $p < 0,05$ порівняно з попереднім терміном спостереження.

При забарвленні напівтонких зрізів толуїдиновим синім з рН 8,4 було встановлено, що головні і пристінкові екзокриноцити проявляють виражену α -метахромазію, тоді як шийкові мукоцити – виражену γ -метахромазію, що

свідчить про переважання вуглеводів (муциноген) у складі їх секреторних гранул (рис. 5.1).

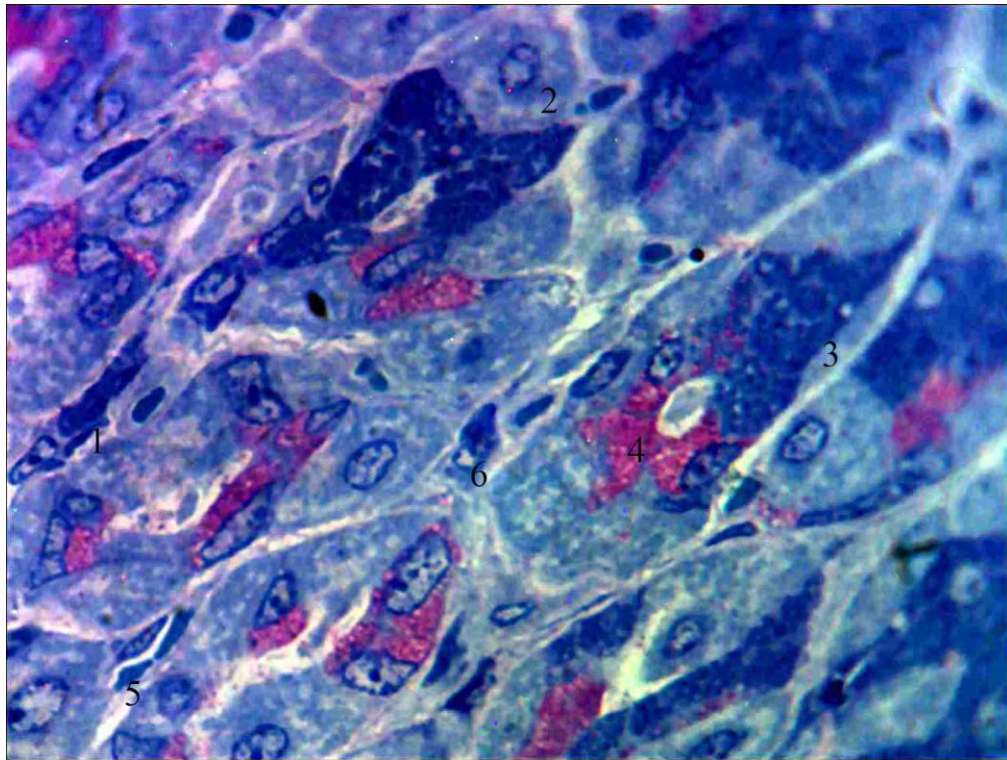


Рис. 5.1. Метахромазія екзокриноцитів залоз фундального відділу шлунку щура контрольної групи. Забарвлення толуїдиновим синім. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 100:

- 1 – ендотеліоцит капіляра;
- 2 – пристінковий екзокриноцит;
- 3 – головний екзокриноцит;
- 4 – переважання вуглеводів у секреті;
- 5 – капіляр;
- 6 – плазмоцит.

Через 1 тиждень вживання комплексу харчових добавок середні значення діаметру зовнішнього фундальних залоз зменшились на 4,72 % та склали $28,20 \pm 0,10$ мкм, діаметру внутрішнього зменшились на 16,42 %, що складало $4,02 \pm 0,06$ мкм, та висота епітеліоцитів була більшою за значення контрольної групи на 17,49 %, що становило $11,62 \pm 0,09$ мкм ($p < 0,05$).

На 4-й тиждень вживання глютамаму натрію, нітриту натрію та Понсо -4R значення діаметру зовнішнього залоз фундального відділу шлунка збільшилися на 84,50 %, порівняно з попереднім терміном експерименту, що становило $52,03 \pm 0,24$ мкм, та на 76,19 % було достовірно більшим від його показника у контрольній групі ($p < 0,05$).

Діаметр внутрішній на 4-му тижні становив $3,28 \pm 0,03$ мкм, що на 18,41 % було достовірно меншим за значення попереднього терміну дослідження та на 31,81 % меншим за показники в контрольній групі щурів ($p < 0,05$).

Висота епітеліоцитів збільшилась як відносно значень на 1-й тиждень експерименту на 21,00 %, так і за значення контрольної групи на 42,16 %, що склало $14,06 \pm 0,09$ мкм ($p < 0,05$).

За будовою фундальні залози шлунку прості, трубчасті, з дещо помірно довгим тілом, та приплющеним дном.

На гістологічних препаратах базальна плазмалема втратила зв'язок із базальною мембраною внаслідок чого спостерігалось відшарування останньої надлишковою рідиною з власної пластинки слизової оболонки, яка визначалась як гіпергідратована, що й визначало збільшення показників діаметру зовнішнього дна залоз фундального відділу шлунка.

Судини без формених елементів. Наявні ознаки десквамації епітеліоцитів. Ядра були розташовані в базальній частині екзокриноцитів.

Просвіти залоз звужені. У власній пластинці виявлялась велика кількість лейкоцитів (рис. 5.2).

Дія комплексу харчових добавок призвела на 8-му тижні до зменшення середніх значень діаметру зовнішнього на 23,72 %, що становило $39,69 \pm 0,15$ мкм, але на 34,41 % були достовірно більшими від значень контрольної групи ($p < 0,05$). Середні показники діаметру просвіту фундальних залоз шлунка дорівнювали $4,36 \pm 0,06$ мкм, що на 32,93 % було достовірно більшим за значення на 4-й тиждень експерименту, але на 9,36 % достовірно меншим від показників контрольної групи ($p < 0,05$).

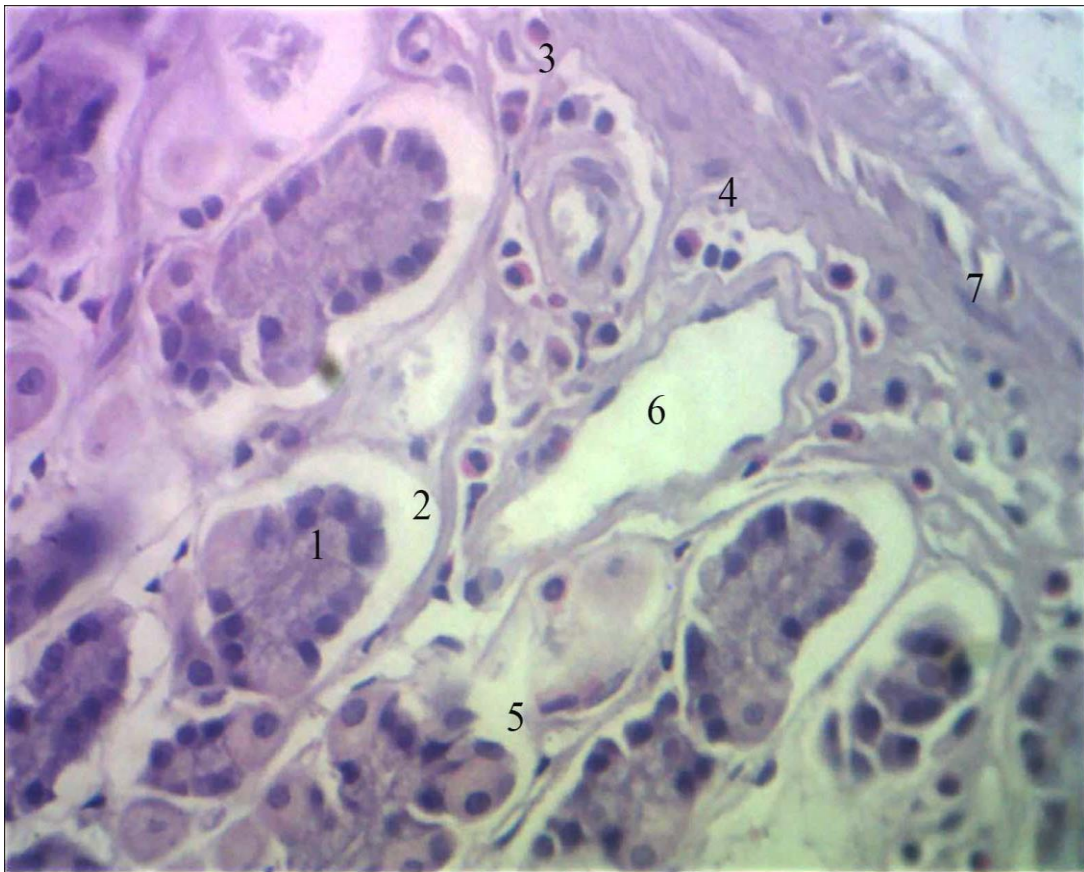


Рис. 5.2. Відшарування базальної мембрани у ділянці дна залоз фундального відділу шлунку щурів на 4-й тиждень експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1 – головні екзокриноцити власних залоз шлунку;
- 2 – перибазальний набряк;
- 3 – макрофаги;
- 4 – венула;
- 5 – пристінковий екзокриноцит;
- 6 – вена макрофаг.

Висота епітеліоцитів достовірно була меншою на 25,25 %, порівняно зі значеннями попереднього терміну експерименту, що становило $10,51 \pm 0,06$ мкм, але її значення на 6,27 % були достовірно більші за контрольні показники ($p < 0,05$).

Метахроматична реакція з боку шийкових мукоцитів посилилась, що свідчило про посилення їх секреторної активності у відповідь на дію подразнюючого чинника (рис. 5.3).

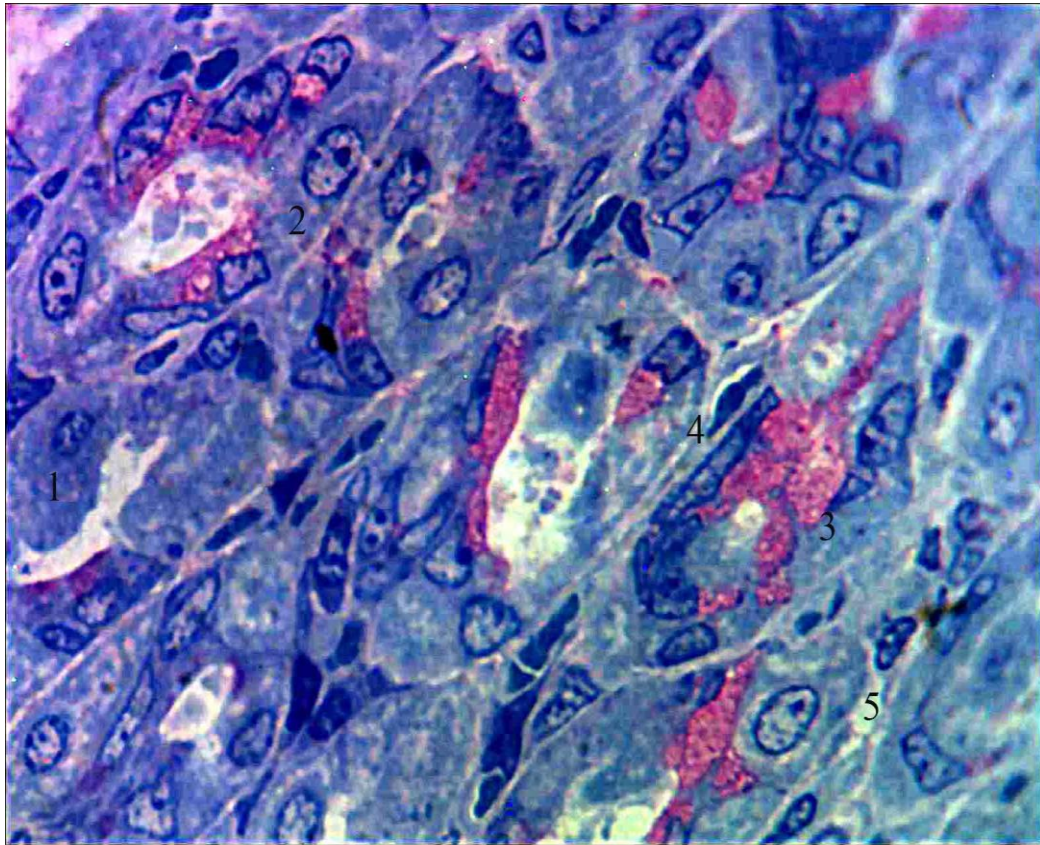


Рис. 5.3. Метахромазія екзокриноцитів шийок залоз фундального відділу шлунку щура на 8-й тиждень експерименту. Забарвлення толуїдиновим синім. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 100:

- 1 – пристінковий екзокриноцит;
- 2 – головний екзокриноцит;
- 3 – метахроматична реакція секреторних гранул у бік γ -форм;
- 4 – капіляр;
- 5 – лімфоцит.

На восьмий тиждень спостереження локально виявлялись розширення просвітів власних залоз шлунку щурів. Секрет у просвітах був неоднорідної оптичної щільності, визначались злуцені клітини (рис.5.4).

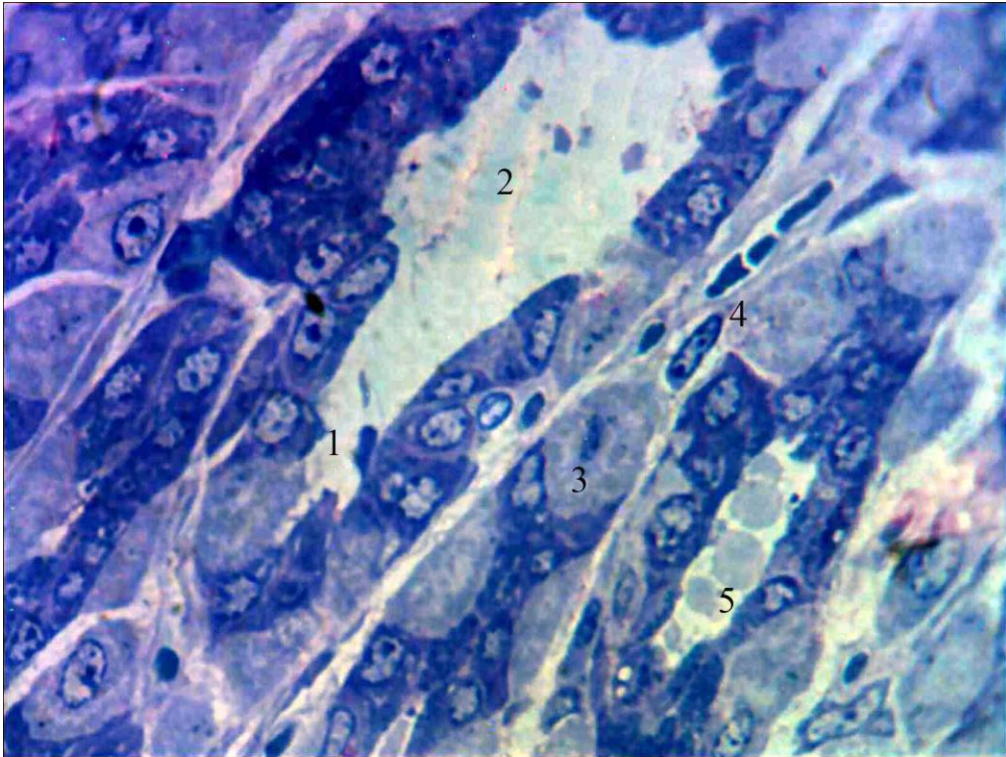


Рис. 5.4. Метахромазія екзокриноцитів тіла залоз фундального відділу шлунку щура на 8-й тиждень експерименту. Забарвлення толуїдиновим синім. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 100:

- 1 – головний екзокриноцит;
- 2 – розширений просвіт тіла залози;
- 3 – пристінковий екзокриноцит;
- 4 – капіляр;
- 5 – згущений секрет у просвіті залози.

На 12-му тижні комплексної дії харчових добавок зовнішній діаметр фундальних залоз шлунка був меншим за значення попереднього терміну експерименту на 12,70 %, та складав $34,65 \pm 0,08$ мкм, що на 17,34 % було достовірно більшим за контрольні показники ($p < 0,05$). Середні значення внутрішнього діаметру зменшились як відносно значень на 8-й тиждень дослідження на 2,98 %, так і від його показника в контрольній групі щурів на 12,05 %, що становило $4,23 \pm 0,04$ мкм ($p < 0,05$). Висота епітеліоцитів була достовірно більшою і від значень попереднього терміну експерименту на 25,59

%, так і за значення контрольної групи на 33,47 %, що на 12-му тижні дорівнювало $13,20 \pm 0,10$ мкм ($p < 0,05$).

На дванадцятий тиждень експерименту γ -метахромазія у шийкових мукоцитах знизилась, що свідчило про виснаження клітин (рис. 5.5).

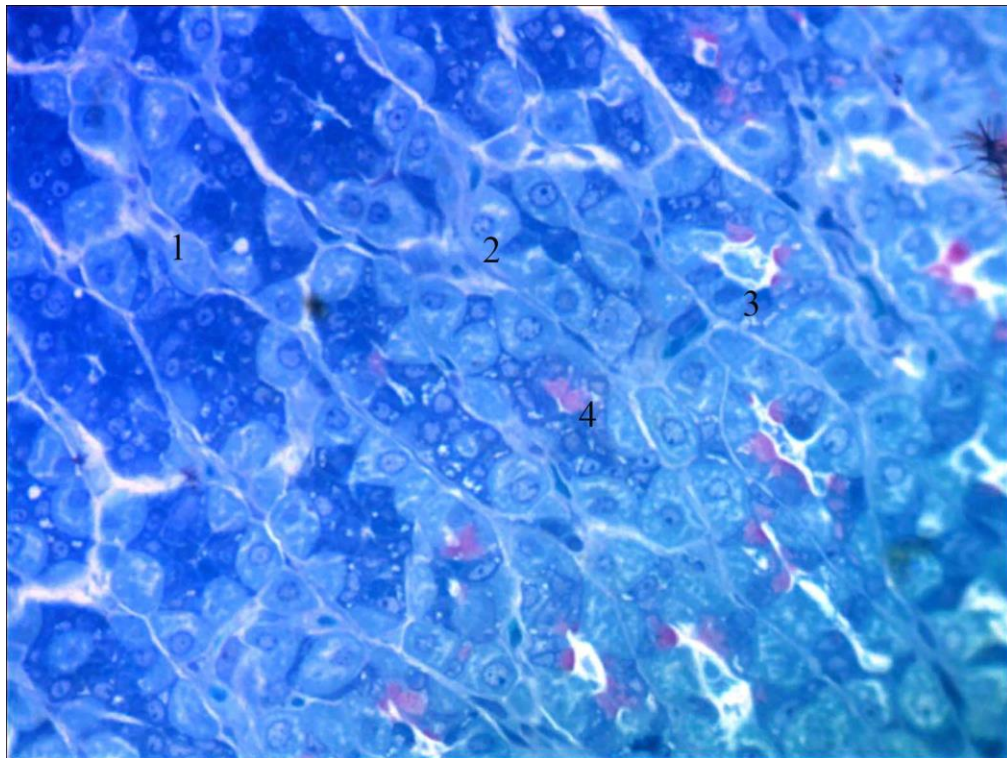


Рис. 5.5. Метахромазія екзокриноцитів тіла залоз фундального відділу шлунку щура на 12-й тиждень експерименту. Забарвлення толуїдиновим синім. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1 – капіляр;
- 2 – пристінковий екзокриноцит;
- 3 – головний екзокриноцит;
- 4 – метахроматична реакція цитоплазми екзокриноцита.

Через 16 тижнів дії складових комплексу харчових добавок діаметр зовнішній залоз фундального відділу шлунку збільшився на 13,45 %, що складало $39,31 \pm 0,13$ мкм, і також на 33,12 % було достовірно більшим від значень в контрольній групі ($p < 0,05$). Середні значення діаметру внутрішнього також були достовірно більші і за значення попереднього терміну експерименту на 42,32 %, що становило $6,02 \pm 0,12$ мкм, і за значення контрольної групи щурів

на 25,16 % ($p < 0,05$). Висота епітеліоцитів дорівнювала $11,96 \pm 0,09$ мкм, що на 9,39 % достовірно було більшим за показники на 12-й тиждень експерименту, так і на 20,93 % більшим від показників контрольної групи, та склало $11,96 \pm 0,09$ мкм ($p < 0,05$).

До шістнадцятого тижня експерименту γ -метахромазія була негативною (рис. 5.6).

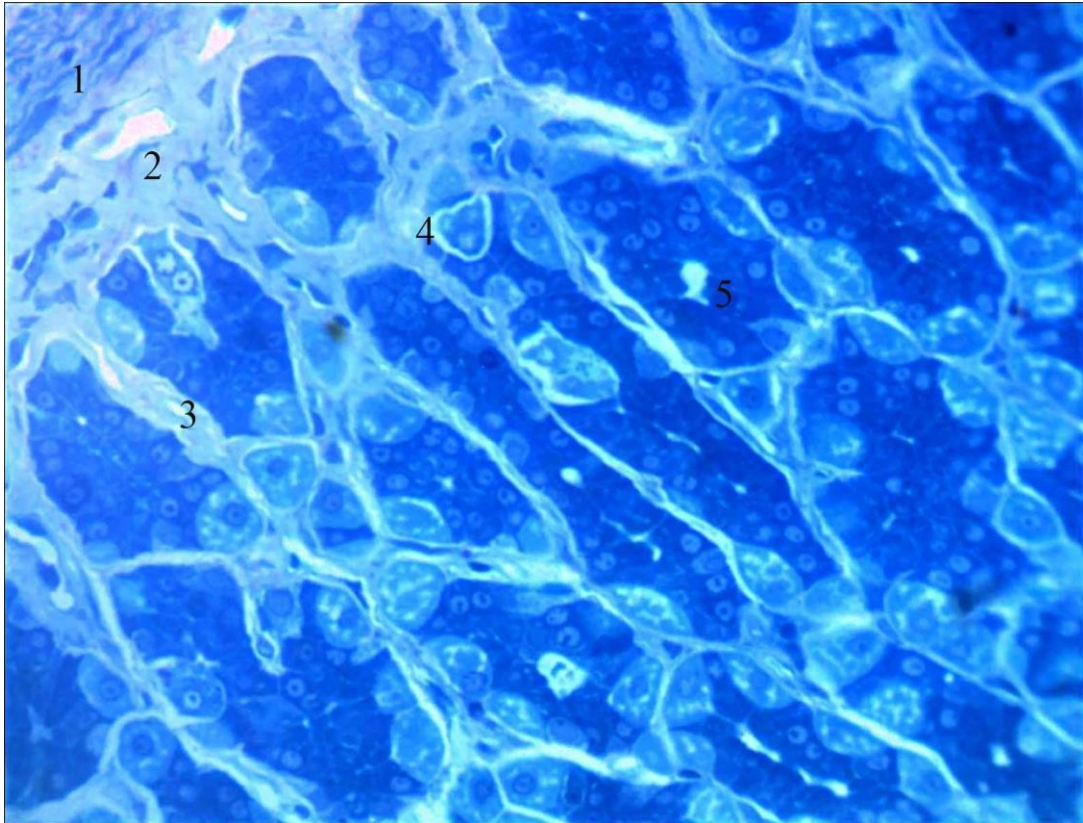


Рис. 5.6. Метахромазія екзокриноцитів дна залоз фундального відділу шлунку щура на 16-й тиждень експерименту. Забарвлення толуїдиновим синім.

Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1 – власна пластинка;
- 2 – венула;
- 3 – капіляр;
- 4 – ендокриноцит;
- 5 – головний екзокриноцит;
- 6 – пристінковий екзокриноцит.

Місцевий захисний бар'єр представлений інтраепітеліальними лімфоцитами та асоціаціями лейкоцитів у пухкій сполучній тканині власної пластинки та підслизової основи периваскулярно та дифузно.

Найбільша кількість клітин лейкоцитарного ряду локалізувалась у ділянках дна власних залоз шлунку. Серед клітин на шіснадцятий тиждень експерименту переважали макрофаги і плазмоцити, що свідчило про напруженість гуморальної ланки імунної відповіді у відповідь на дію екзогенних поллютантів (рис. 5.7).

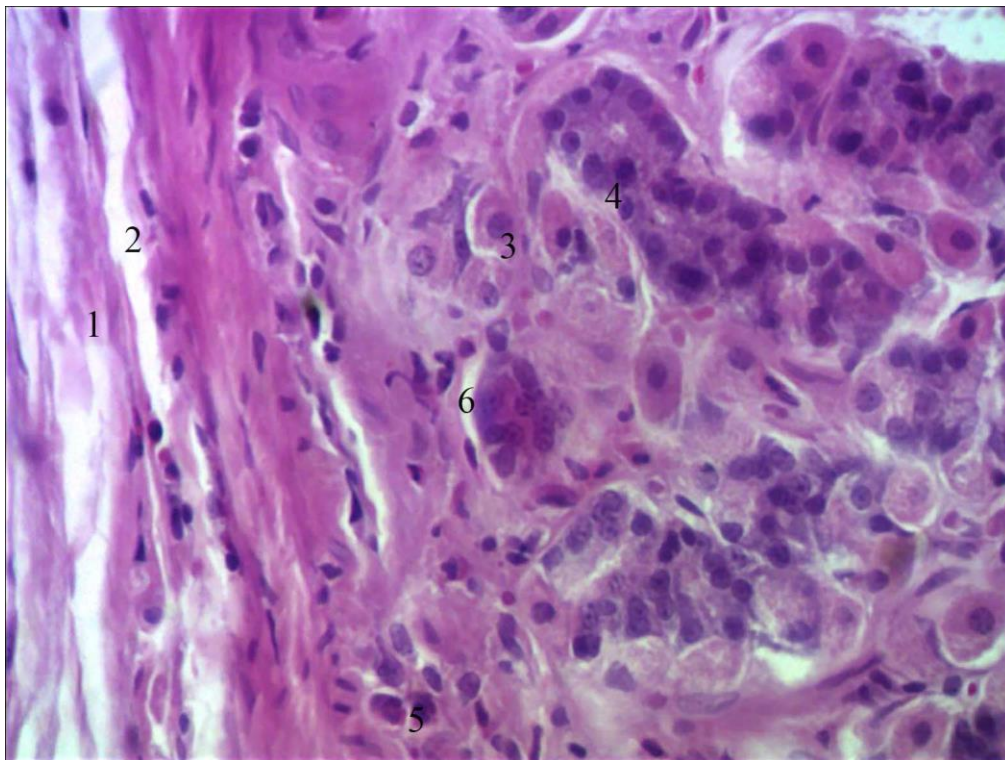


Рис. 5.7. Лейкоцитарна інфільтрація у ділянці дна залоз фундального відділу шлунку щурів на 16-й тиждень експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1 – власна пластинка;
- 2 – венула у власній пластинці;
- 3 – пристінковий екзокриноцит;
- 4 – головний екзокриноцит;
- 5 – лейкоцити;
- 6 – капіляр.

З боку пристінкових екзокриноцитів виявлялись дистрофічні зміни. Локально візуалізувались вакуолі у цитоплазмі, ядра були різко базофільними та зморщеними (рис. 5.8).

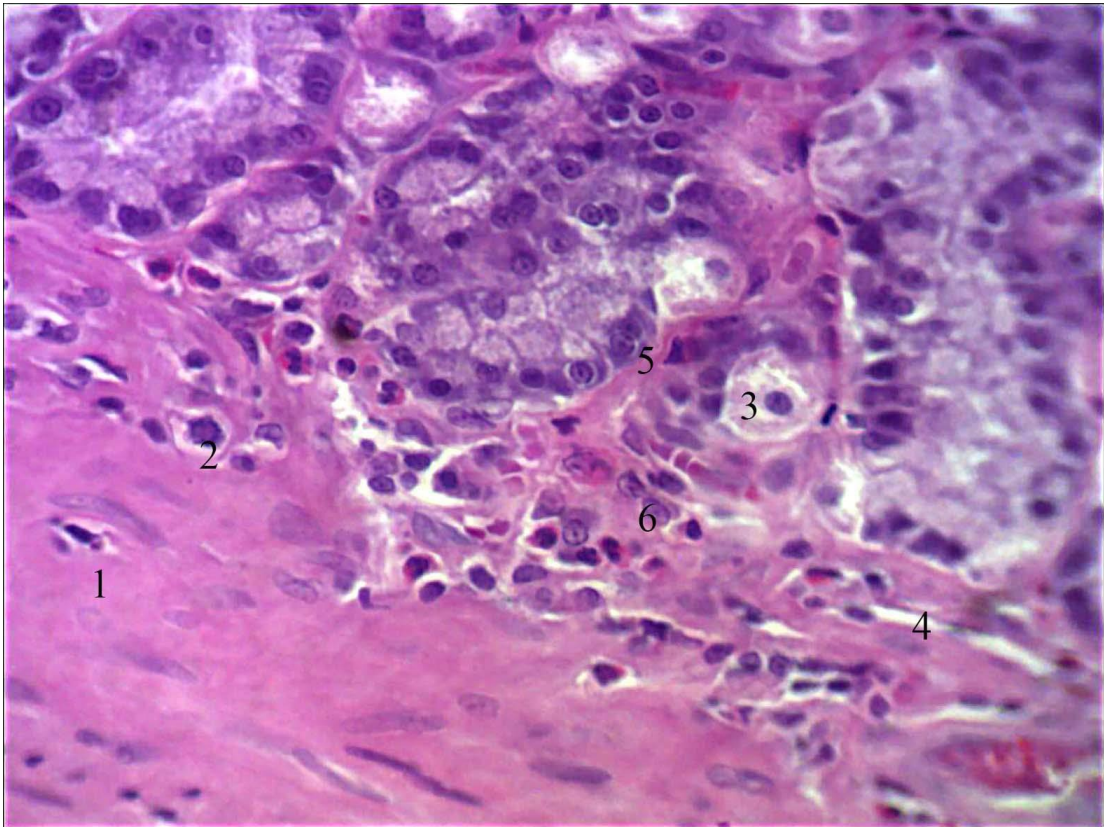


Рис. 5.8. Дистрофічні зміни пристінкових екзокриноцитів у ділянці дна залоз фундального відділу шлунку щурів на 16-й тиждень експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1 – власна пластинка;
- 2 – лейкоцити;
- 3 – пристінковий екзокриноцит;
- 4 – капіляр;
- 5 – головний екзокриноцит;
- 6 – плазмоцит.

Морфометричне дослідження тіла фундальних залоз шлунка встановило, що середні значення діаметру зовнішнього становили $29,38 \pm 0,22$ мкм, діаметру внутрішнього дорівнювали $6,52 \pm 0,05$ мкм, та висота епітеліоцитів складала $11,67 \pm 0,11$ мкм (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Морфометричні параметри тіла залоз фундального відділу шлунку щурів

Параметри	Тіло залози (мкм)		
	Дз	Дп	Ве
Контроль	29,38±0,22	6,52±0,05	11,67±0,11
1 тиждень	35,53±0,20 *	6,96±0,07 *	14,44±0,08 *
4 тижня	26,27±0,08 *,**	10,78±0,09 *,**	8,33±0,07 *,**
8 тижнів	28,64±0,19 *,**	7,18±0,06 *,**	10,05±0,06 *,**
12 тижнів	30,71±0,05 *,**	4,94±0,06 *,**	10,97±0,09 *,**
16 тижнів	37,38±0,20 *,**	8,36±0,11 *,**	10,42±0,14 *,**

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою; ** – $p < 0,05$ порівняно з попереднім терміном спостереження.

На 1-му тижні вживання комплексу харчових добавок тіло залоз фундального відділу шлунка реагувало збільшенням діаметру зовнішнього на 20,93 %, що становило 35,53±0,20 мкм, внутрішнього на 6,75 % та складало 6,96±0,07 мкм, а висота епітеліоцитів дорівнювала 14,44±0,08 мкм, що було також достовірно більшим за значення контрольної групи на 23,74 % ($p < 0,05$).

Через 4 тижні прийому глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо -4R зовнішній діаметр тіла фундальних залоз шлунка становив 26,27±0,08 мкм, що на 26,02 % було достовірно меншим за значення попереднього терміну дослідження, та на 10,59 % достовірно меншим за значення контрольної групи ($p < 0,05$).

Середні показники внутрішнього діаметру тіла залоз були достовірно більші як за значення на перший тиждень експерименту на 54,89 %, так і за його

величину в контрольній групі на 34,66 %, що дорівнювало $10,78 \pm 0,09$ мкм ($p < 0,05$). Значення висоти епітеліоцитів були достовірно меншими від їх показників попереднього терміну дослідження на 42,31 %, так і за їх значення в контрольній групі на 28,62 %, що становило на 4-й тиждень $8,33 \pm 0,07$ мкм ($p < 0,05$).

При дії полютантів на слизову оболонку шлунка щурів на 8-й тиждень середні значення діаметру зовнішнього тіла фундальних залоз становили $28,64 \pm 0,19$ мкм, що на 9,02 % було достовірно більшим за показники попереднього терміну експерименту, але на 2,52 % були менші за контрольні значення ($p < 0,05$).

Діаметр просвіту достовірно був менший на 33,40 % від його значень на 4-му тижні, що складало $7,18 \pm 0,06$ мкм та було достовірно більшим від контрольних показників на 10,62 % ($p < 0,05$).

Висота епітеліоцитів на 20,65 % достовірно була більшою за попередні показники експерименту, але ж на 13,88 % була меншою за значення в контрольній групі, що становило $10,05 \pm 0,06$ мкм ($p < 0,05$).

При гістологічному дослідженні наявні деструктивні зміни, які перш за все були обумовлені розладами мікроциркуляції та, як наслідок, тканинною гіпоксією. Цитоплазма екзокриноцитів була ущільненою та гомогенізованою. Ядра у центрі цитоплазми, проявляли поліморфізм.

Базальна плазмалема втратила зв'язок з базальною мембраною за рахунок відшарування від останньої надлишковою рідиною з власної пластинки слизової оболонки. В цитоплазмі окремих клітин виявлялись вакуолі різного розміру (рис. 5.9).

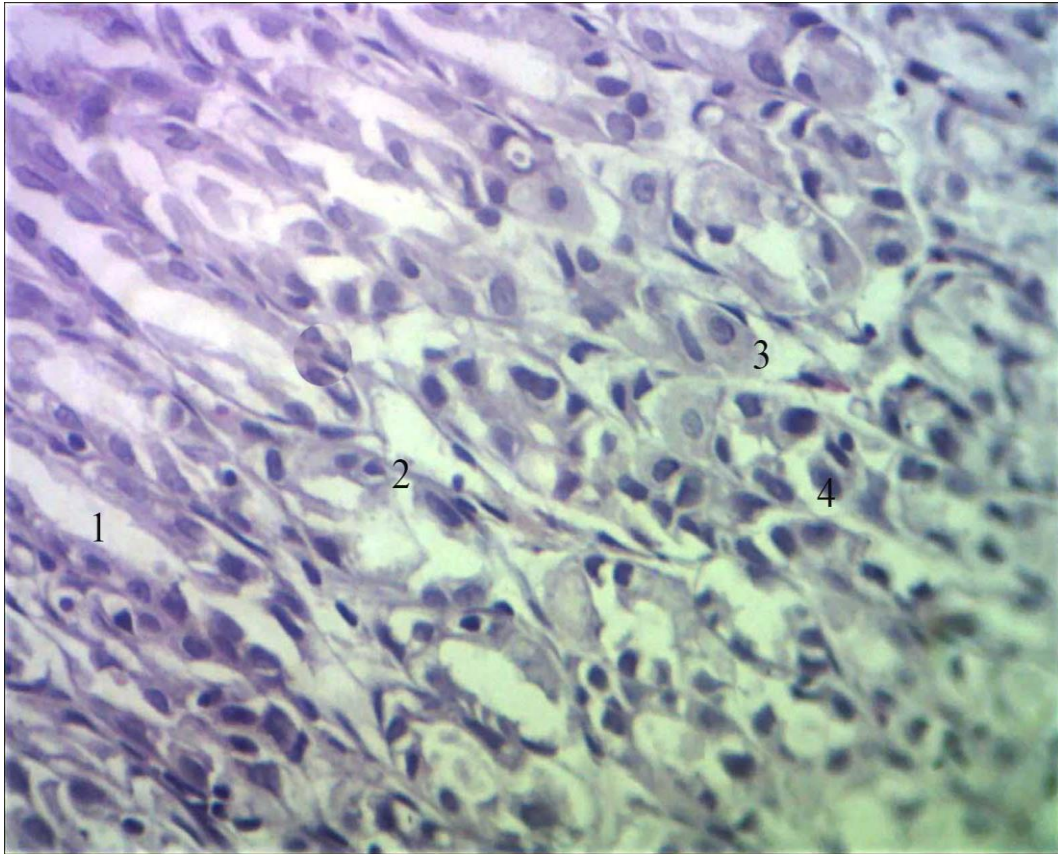


Рис. 5.9. Вакуолізація цитоплазми у ділянці тіла залоз фундального відділу шлунку щурів на 8-й тиждень експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1 – просвіт залози;
- 2 – венула;
- 3 – пристінковий екзокриноцит;
- 4 – вакуолізація цитоплазми;
- 5 – головний екзокриноцит;
- 6 – капіляр.

На 12-му тижні прийому комплексу харчових добавок діаметр зовнішній фундальних залоз шлунка становив $30,71 \pm 0,05$ мкм, що було достовірно більшим, як за значення попереднього терміну експерименту на 7,23 %, так і за значення в контрольній групі на 4,23 % ($p < 0,05$).

Середні показники діаметру внутрішнього складали $4,94 \pm 0,06$ мкм, що було достовірно меншим на 31,20 % від значень на 8-й тиждень, так і на 24,43 % меншим за контрольні значення ($p < 0,05$).

Висота епітеліоцитів була достовірно більшою від значень на попередній термін дослідження (восьмий тиждень) на 9,15 % та становила $10,97 \pm 0,09$ мкм, але на 6,00 % достовірно була меншою від показників у контрольній групі щурів ($p < 0,05$).

На кінець експерименту середні значення діаметру зовнішнього були більші як за показники попереднього терміну дослідження на 21,72 %, так і за контрольні показники на 27,23 %, що дорівнювало $37,38 \pm 0,20$ мкм ($p < 0,05$).

Діаметр внутрішній залоз фундального відділу шлунка також достовірно значуще був більшим від показників на 12-й тиждень експерименту на 69,97 %, так і на 28,22 % достовірно більшим за контрольні показники, що становило $8,36 \pm 0,11$ мкм ($p < 0,05$).

Значення висоти епітеліоцитів складали $10,42 \pm 0,14$ мкм, що достовірно було меншим від значень попереднього терміну дослідження на 5,01 %, так і від значень у контрольній групі тварин на 10,71 % ($p < 0,05$).

У одношаровому призматичному залозистому епітелії фундального відділу шлунка було встановлено посилення дистрофічних і поява деструктивних змін.

Було відмічено прогресивне зменшення секреторних гранул, в апікальній цитоплазмі виявлялись ділянки запустіння, які формували вип'ячування, що відокремлювались від епітеліоцитів у просвіт шлунка.

У тілі фундальних залоз посилювались морфологічні прояви порушення секретовиведення.

В ядрах екзокриноцитів овальної форми збільшилась кількість конденсованого хроматину. У цитоплазмі визначалась невелика кількість вакуолей різного діаметру (рис. 5.10).

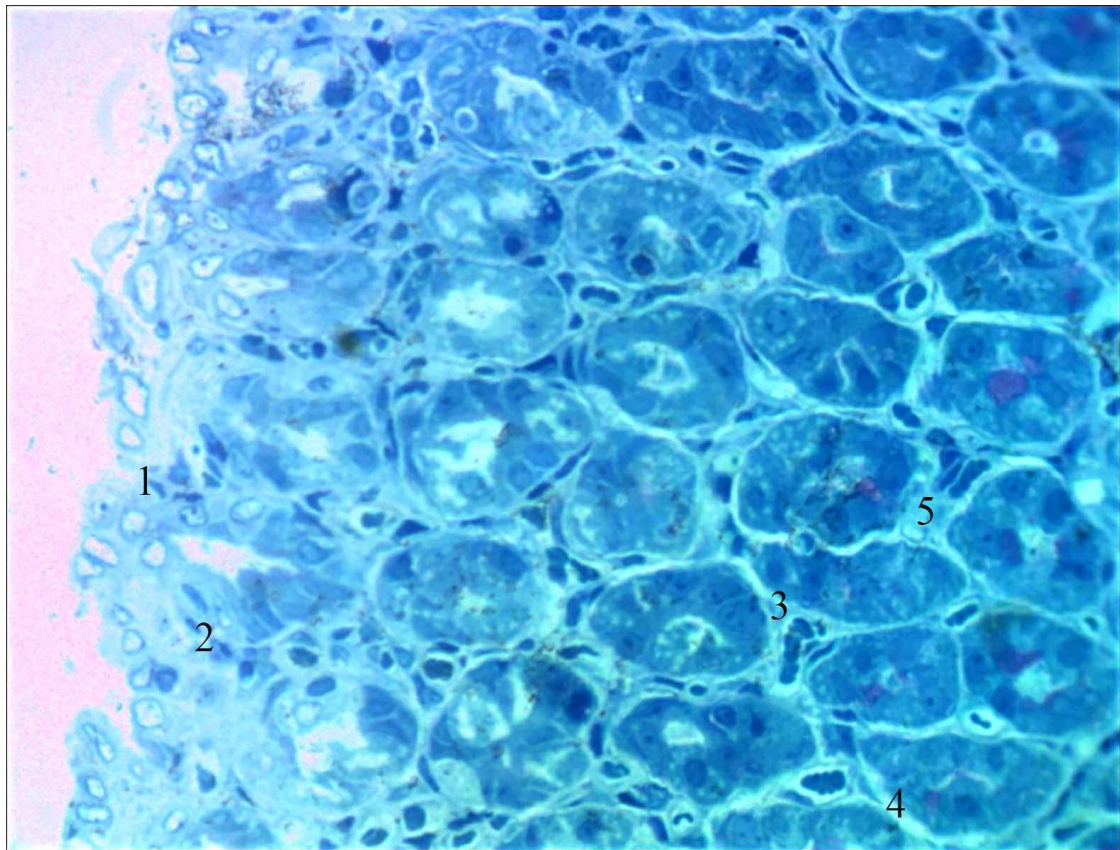


Рис. 5.10. Дистрофічні явища у ділянці тіла залоз фундального відділу шлунку щурів на 16-й тиждень експерименту. Забарвлення метиленовим синім. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1 – поверхнево-ямковий епітелій;
- 2 – шийковий мукоцит;
- 3 – капіляр;
- 4 – головний екзокриноцит;
- 5 – пристінковий екзокриноцит.

При морфометричному дослідженні шийки залоз фундального відділу шлунка встановлено, що середні значення діаметру зовнішнього у щурів контрольної групи становили $22,46 \pm 0,07$ мкм, діаметру внутрішнього складали $6,75 \pm 0,03$ мкм, та висота епітеліоцитів була $8,20 \pm 0,05$ мкм (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Морфометричні параметри шийки залоз фундального відділу шлунку щурів

Параметри	Шийка залози (мкм)		
	Дз	Дп	Ве
Контроль	22,46±0,07	6,75±0,03	8,20±0,05
1 тиждень	25,54±0,08 *	5,23±0,04 *	10,95±0,09 *
4 тижня	29,77±0,24 *,**	10,66±0,15 *	8,95±0,10 *,**
8 тижнів	32,38±0,14 *,**	10,87±0,08 *,**	11,12±0,16 *,**
12 тижнів	34,23±0,08 *,**	10,33±0,06 *,**	11,70±0,08 *,**
16 тижнів	28,62±0,15 *,**	7,80±0,12 *,**	11,47±0,18 *,**

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою; ** – $p < 0,05$ порівняно з попереднім терміном спостереження.

Вивідні протоки в області шийки залоз були вистелені призматичними епітеліоцитами, ядра яких мали сплющену форму і знаходились переважно у базальній частині. Цитоплазма їх світла і при забарвленні толуїдиновим синім в ній виявлялись гранули, які давали γ -реакцію.

У шийці фундальних залоз поодинокі зустрічались головні та пристінкові екзокриноцити, а також шлунково-кишкові ендокриноцити.

На препараті виявлялись малодиференційовані клітини з малими темними ядрами, та велика кількість мукоцитів, внутрішній вміст яких забарлювався у червоний колір.

Судини гемомікроциркуляторного русла представлені капілярами, які за морфологічними ознаками представлені капілярами фенестрованого типу (рис. 5.11).

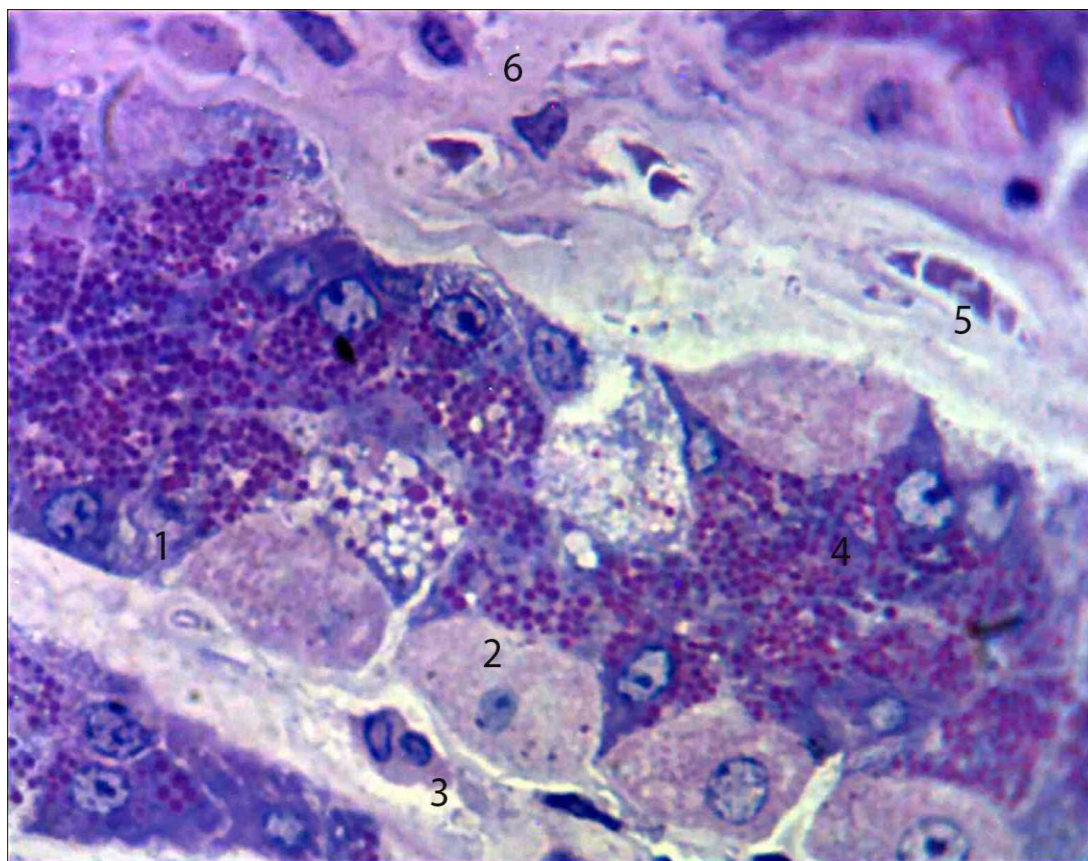


Рис. 5.11. Ділянка шийки залоз фундального відділу шлунку щурів контрольної групи. Забарвлення толуїдиновим синім. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 100:

- 1 – головний екзокриноцит просвіт залози;
- 2 – пристінковий екзокриноцит венула;
- 3 – гранулоцит;
- 4 – секреторні гранули у цитоплазмі головного екзокриноцита;
- 5 – капіляр;
- 6 – макрофаг.

На 1-му тижні вживання комплексу харчових добавок діаметр зовнішній дорівнював $25,54 \pm 0,08$ мкм, що на 13,71 % було достовірно більшим за контрольні показники ($p < 0,05$). Середні значення діаметру внутрішнього, навпаки, були достовірно меншими за контрольні показники на 22,52 %, що становило $5,23 \pm 0,04$ мкм ($p < 0,05$). Висота епітеліоцитів була більшою від контрольних значень на 33,54 % та дорівнювала $10,95 \pm 0,09$ мкм ($p < 0,05$).

Через 4 тижні прийому комплексу полютантів зовнішній діаметр шийки залоз фундального відділу шлунка був достовірно більшим від показників попереднього терміну дослідження на 16,56 %, так і за його контрольні значення на 32,55 %, що становило $29,77 \pm 0,24$ мкм ($p < 0,05$). Значення діаметру внутрішнього також зазнали достовірно значного збільшення на 103,82 %, відносно показників на 1-му тижні експерименту, так і показників у контрольній групі щурів на 57,93 %, що дорівнювало $10,66 \pm 0,15$ мкм ($p < 0,05$). Висота епітеліоцитів була достовірно меншою на 18,26 % за попередні значення експерименту, але достовірно була на 9,15 % меншою за контрольні значення, що дорівнювало $8,95 \pm 0,10$ мкм ($p < 0,05$).

Дія хімічних речовин комплексу глютаму натрію, нітриту натрію та Понсо -4R на 8-му тижні призвела до достовірного збільшення середніх значень діаметру зовнішнього на 8,77 %, відносно показників 4-го тижня експерименту і на 44,17 % відносно значень у контрольній групі, що становило $32,38 \pm 0,14$ мкм ($p < 0,05$). Діаметр просвіту недостовірно збільшився до $10,87 \pm 0,08$ мкм, але ж його значення достовірно були більші від показників у контрольній групі на 61,04 %, що дорівнювало $10,87 \pm 0,08$ мкм. Висота епітеліоцитів, також достовірно була більшою, як за значення попереднього терміну дослідження на 24,25 %, так і за значення в контрольній групі щурів на 35,61 %, що склало $11,12 \pm 0,16$ мкм ($p < 0,05$).

На 12-му тижні вживання комплексу харчових добавок діаметр зовнішній становив $34,23 \pm 0,08$ мкм, що достовірно було більшим на 5,71 % від показників на 8-й тиждень експерименту, так і на 52,40 % достовірно значуще більшим за значення в контрольній групі тварин ($p < 0,05$). Діаметр просвіту достовірно був менший на 4,97 % від значень попереднього терміну експерименту, що становило $10,33 \pm 0,06$ мкм та було достовірно більшим за контрольні показники на 53,03 % ($p < 0,05$). Середні значення висоти епітеліоцитів достовірно були більшими за їх показники на 8-му тижні експерименту на 5,22 %, так і за їх значення в контрольній групі на 42,68 %, що становило $11,70 \pm 0,08$ мкм ($p < 0,05$).

Просвіти залоз в області шийки були збільшені. Ядра екзокриноцитів були розташовані у базальній частині. В цитоплазмі були наявні дистрофічні зміни. Кількість мукоцитів була прогресивно зменшена. Кількість малодиференційованих епітеліоцитів збільшена, подекуди спостерігались поодинокі фігури мітозу. Були наявні явища десквамації епітеліоцитів у просвіті залоз (рис. 5.12).

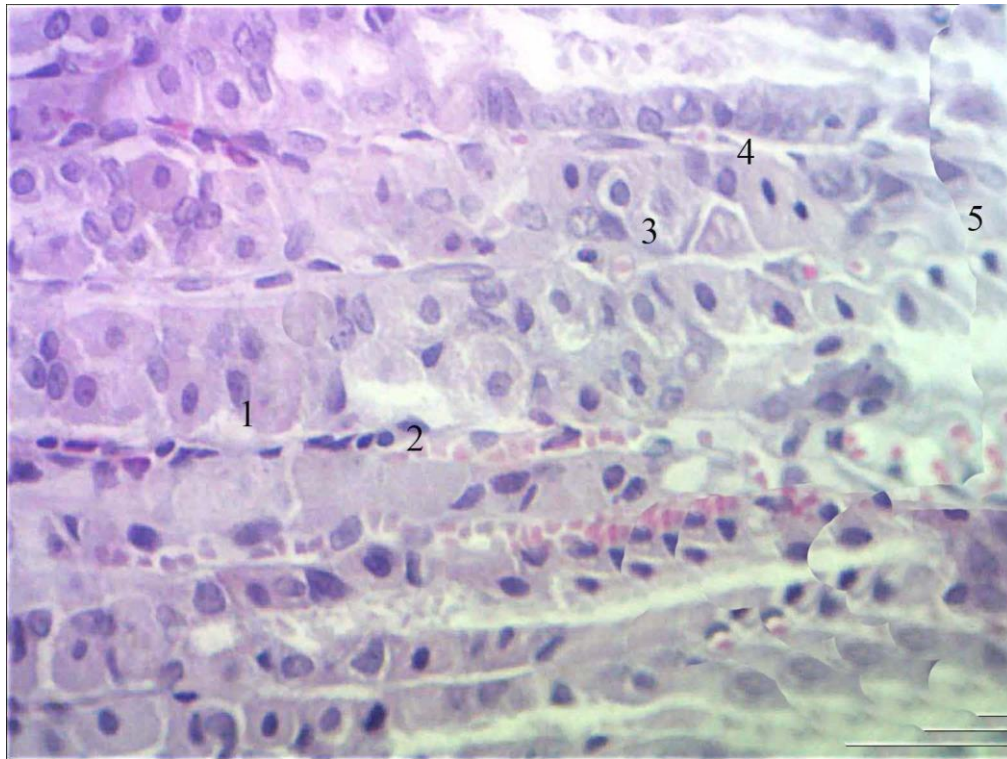


Рис. 5.12. Явища десквамації шийкових епітеліоцитів залоз та повнокров'я поверхневих гемомікросудин фундального відділу шлунку щура на 12-й тиждень експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1 – головний екзокриноцит просвіт залози;
- 2 – капіляр;
- 3 – інтраепітеліальний лімфоцит;
- 4 – шийковий мукоцит;
- 5 – десквамація епітелію;

На термінальній стадії експерименту вживання комплексу глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо -4R середні значення діаметру зовнішнього

були достовірно меншими на 16,39 %, від показників попереднього терміну дослідження, що складало $28,62 \pm 0,15$ мкм, але на 27,43 % було достовірно більшим від контрольних параметрів ($p < 0,05$). Діаметр просвіту залоз також достовірно був на 24,49 % меншим за попередні значення експерименту, що становило $7,80 \pm 0,12$ мкм, та на 15,56 % достовірно був більшим за контрольні показники ($p < 0,05$). Висота епітеліоцитів дорівнювала $11,47 \pm 0,18$ мкм, що достовірно було меншим на 1,97 % за попередні показники дослідження, але достовірно значуще більшим на 39,88 % від показників у контрольній групі щурів ($p < 0,05$).

Внаслідок вживання комплексу харчових добавок нітриту натрію, глютамату натрію та Понсо 4R розвивається складна, комплексна, реакція, що призводить до змін морфометричних показників залоз фундального відділу з розвитком запальної реакції та набряку. Відновно – пристосувальні реакції спрямовані на знешкодження альтеративного фактору, та на відновлення морфофункціонального стану залоз фундального відділу шлунка не призводять до повного відновлення структурних компонентів, внаслідок переважання постійного негативного впливу подразника з виникненням дистрофічних змін, що виражається зміною морфометричних показників.

Матеріали розділу опубліковані автором у таких працях:

[232] Yeroshenko G.A., Yachmin A.I., Shevchenko K.V., Lysachenko O.D, Riabushko O.B., Sokolenko V.M., Sharlai N.M. Morphological and metric changes of the glandular apparatus of the rat stomach fundus under the effect of a complex of food additives. Світ медицини та біології. 2022; 1 (79): 189-194.

РОЗДІЛ 6

УЛЬТРАСТРУКТУРНА ХАРАКТЕРИСТИКА СТІНКИ ФУНДАЛЬНОГО ВІДДІЛУ ШЛУНКУ ЩУРІВ ПІСЛЯ ДІЇ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК У КОМПЛЕКСІ

У фундальній частині шлунку у складі слизової оболонки визначались власні залози. У складі власних залоз шлунку щурів контрольної групи виявлялись головні і пристінкові екзокриноцити, шийкові мукоцити та ендокриноцити.

Шийкові мукоцити відрізнялись від поверхнево-ямкових епітеліоцитів меншою висотою і меншою кількістю гранул муциногену в апікальній частині цитоплазми.

В шийкових мукоцитах досить часто виявлялись фігури мітозу, що є морфологічним підтвердженням їх камбіальної ролі для шлункового епітелію.

Клітини мали округле ядро, іноді з нерівним контуром в базальній частині. При ультрамікроскопічному дослідженні виявлялись гранули середньої електронно оптичної щільності та розвинутий комплекс Гольджі.

В ділянці дна фундальних залоз виявляються переважно головні екзокриноцити. Вони мали пірамідальну форму, ядро візуалізувалось в базальній частині цитоплазми.

У кріоплазмі визначався переважно деконденсований хроматин. Ядерце розміщувалось ексцентрично.

Над ядрами визначались гранули оточені мембраною високої електронно оптичної щільності.

Секреторні гранули проявляли виражений поліморфізм – візуалізувались як великі, так і дрібні. Вони містили пепсиноген.

На поверхні містились мікрроворсинки. Мітохондрій визначалось небагато і розташовувались вони рівномірно по всій цитоплазмі. У надядерній частині виявлялись лізосоми (рис. 6.1).

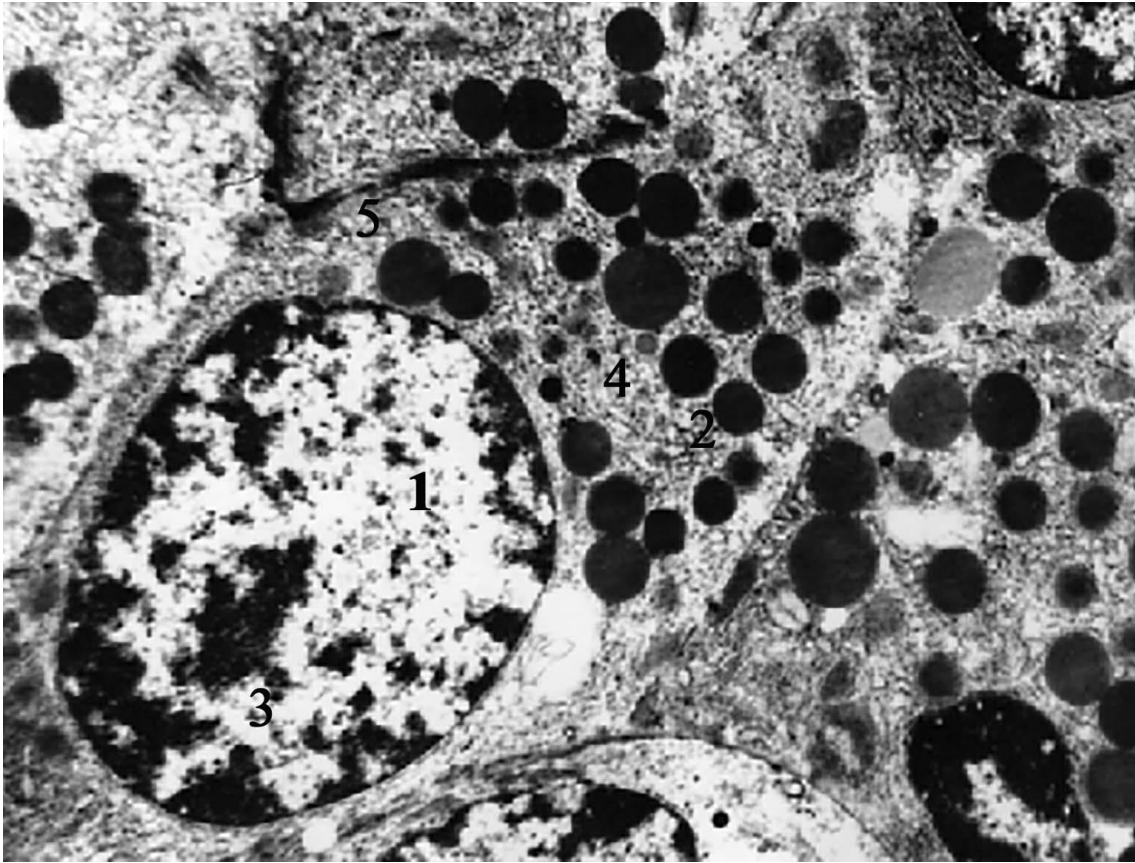


Рис. 6.1. Головний екзокриноцит у фундальній залозі шлунка щура контрольної групи. Електронограма. Зб.: 8000:

- 1 – ядро головного екзокриноцита;
- 2 – секреторні гранули;
- 3 – ядерце;
- 4 – цитоплазма;
- 5 – щільні контакти.

В шийках фундальних залоз переважно знаходяться пристінкові екзокриноцити, які секретують соляну кислоту.

Вони були великого розміру, порівняно з головними екзокриноцитами, мали трикутну форму з широкою основою, яка прилягала до базальної мембрани. Ядра розташовувались у центрі цитоплазми, мали округлу форму, містили переважно деконденсований хроматин і ексцентрично розміщене ядерце.

Ультраструктурно в цитоплазмі визначалась велика кількість мітохондрій та внутрішньоклітинних каналців – тубуловезикул, поверня яких була вкрита численними мікрворсинками (рис. 6.2).

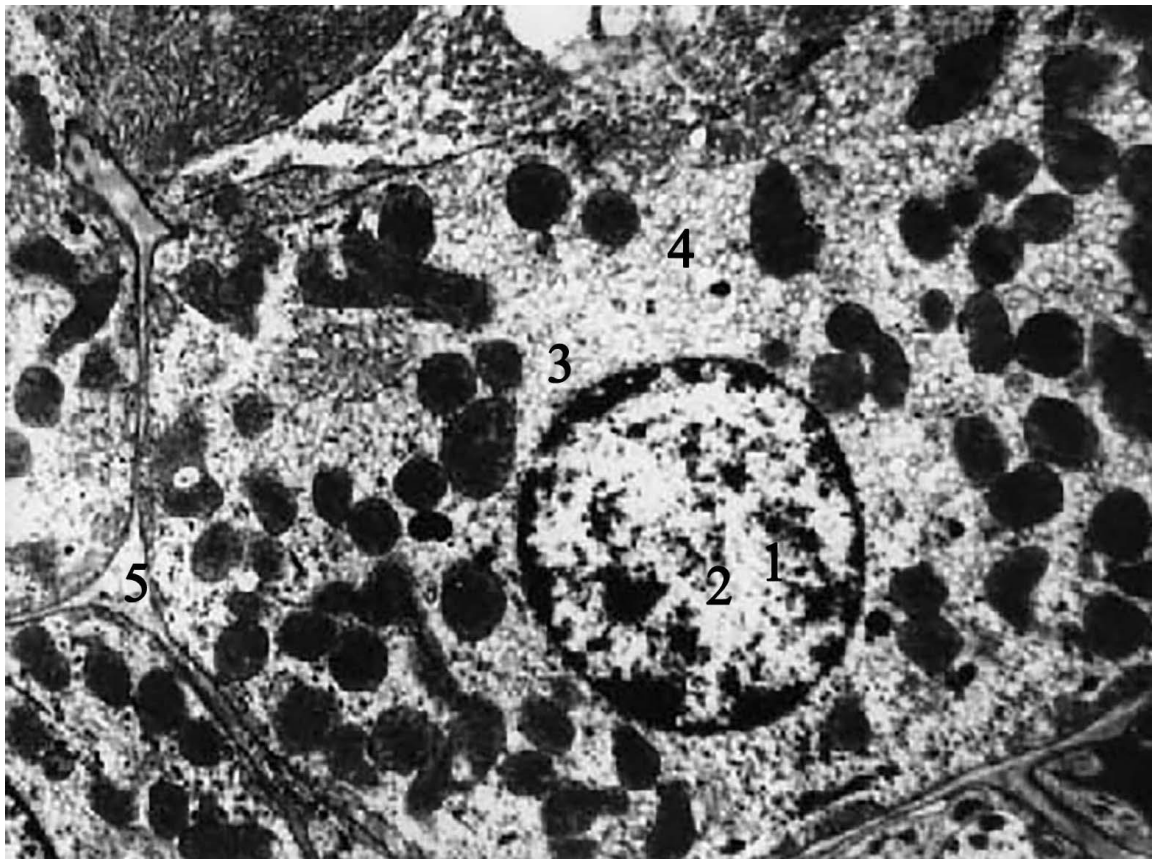


Рис. 6.2. Пристінковий екзокриноцит у фундальній залозі шлунка щура контрольної групи. Електроннограма. Зб.: 8000:

- 1 – ядро;
- 2 – ядерце;
- 3 – мітохондрії;
- 4 – цитоплазма;
- 5 – плазмолемі трьох суміжних клітин;

Серед ендокриноцитів у фундальному відділі шлунку визначалися ЕС, ECL, P та D1-клітини.

ЕС-клітини мали округлу форму, електроносвітлу цитоплазму. Гранули виявляли виражений поліморфізм. Ядра мали переважно бобоподібну форму. ЕС-клітини - найчисленніші, розташовуються в області тіла та дна залоз між головними клітинами (рис. 6.3).

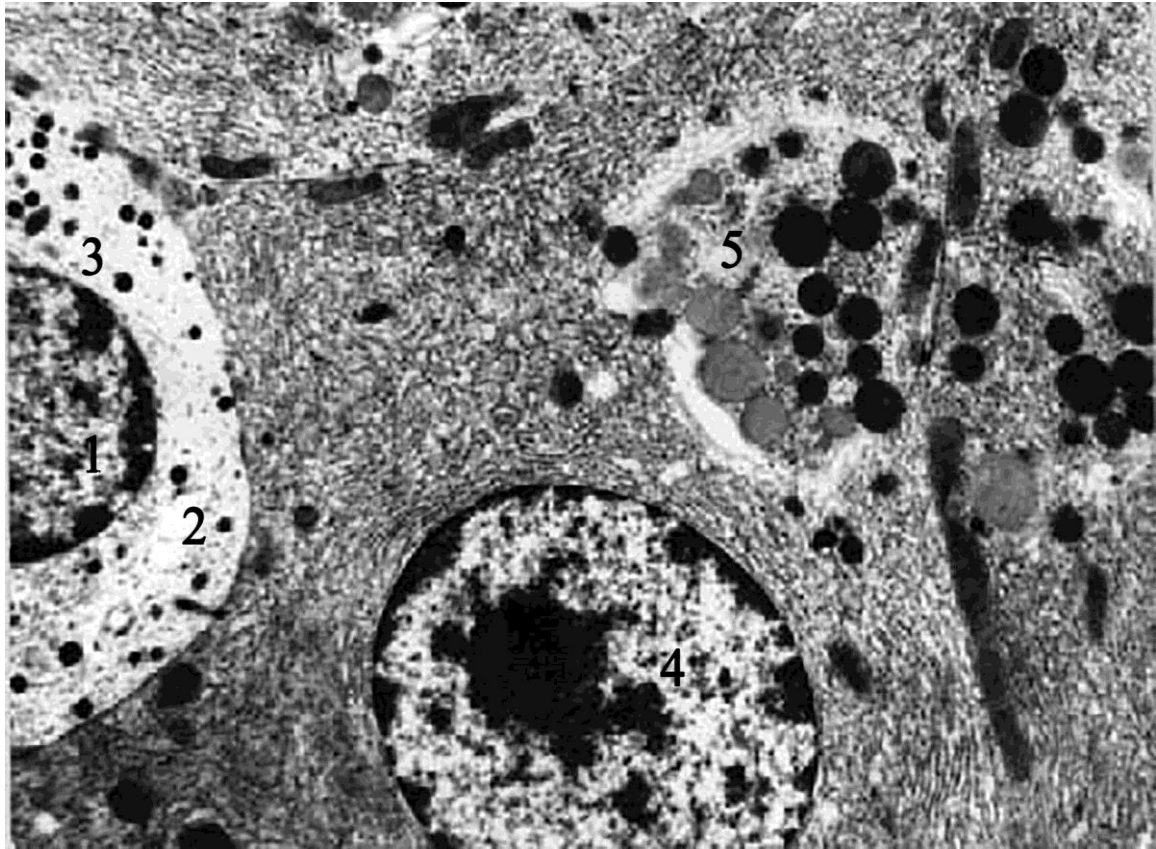


Рис. 6.3. ЕС-ендокриноцит у фундальній залозі шлунка щура контрольної групи. Електронограма. Зб.: 8000:

- 1 – ядро ЕС клітини;
- 2 – цитоплазма ЕС клітини;
- 3 – секреторні гранули;
- 4 – ядро головного екзокриноцита;
- 5 – цитоплазма головного екзокриноцита.

D1-клітини, які мають веретеноподібну або пірамідальну форму та дрібні секреторні гранули середньої електронної щільності. ECL-клітини мають видовжену форму орієнтовану паралельно до базальної мембрани. Гранули виявляли виражений поліморфізм. Ядра мають паличко або бобоподібну форму. ECL-клітини характеризуються різноманітністю форми та розташовуються головним чином у тілі та дні фундальних залоз. P-клітин, у цитоплазмі яких спостерігаються округлі, дрібні гранули зі світлим обідком. P-клітини

секретують бомбезин, що стимулює виділення соляної кислоти та панкреатичного соку, багатого ферментами.

На перший тиждень спостереження вставлено, у цитоплазмі головних екзокриноцитів виявлялись переважно секреторні гранули великого розміру. Електроно оптична щільність їх значно зменшилась. Гранулярна ендоплазматична сітка заповнювала всю цитоплазму між секреторними гранулами, цистерни мали регулярний хід. Ядра зберігали округлу форму, чітко візуалізувався периферичний конденсований хроматин. У цитоплазмі шийкових мукоцитів збільшилась кількість секреторних гранул – вони щільно заповнювали надядену частину цитоплазми, їх електроно оптична щільність підвищилась, порівняно із контрольною групою тварин(рис. 6.4).

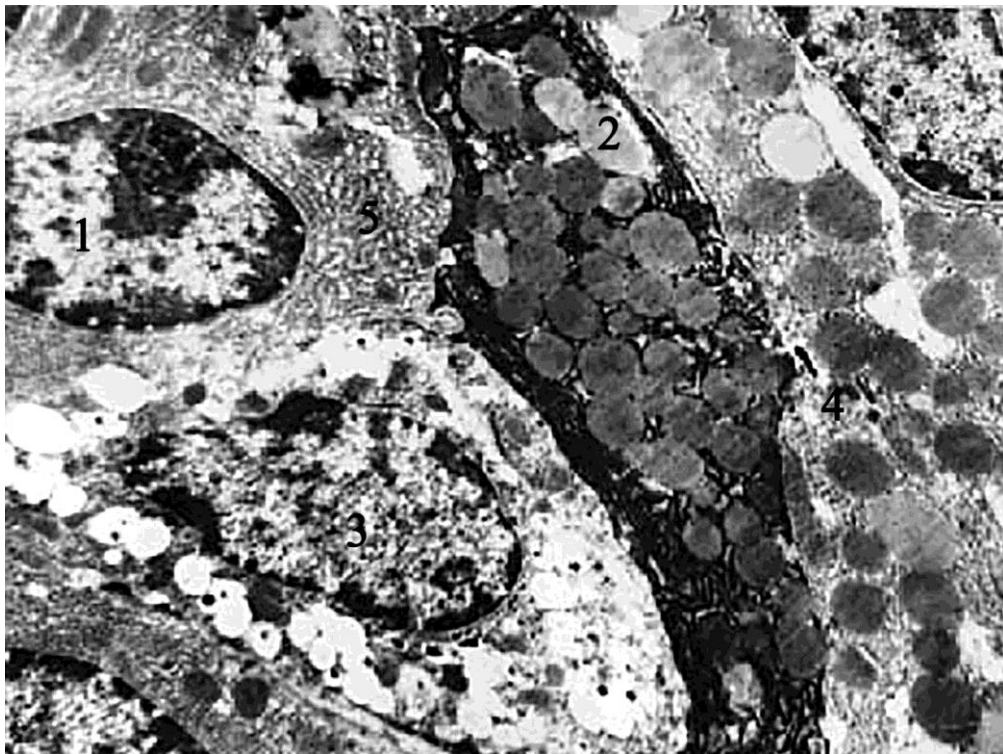


Рис. 6.4. Головний екзокриноцити та шийковий мукоциту фундальній залозі шлунка щура на 1 тиждень спостереження. Електронограма. Зб.: 8000:

- 1 – ядро головного екзокриноцита;
- 2 – секреторні гранули келихоподібної клітини;
- 3 – ядро ECL клітини;
- 4 – секреторні гранули головного екзокриноцита;
- 5 – цитоплазма головного екзокриноцита.

На перший тиждень спостереження збільшилась кількість інтраепітеліальних лімфоцитів як представників місцевого захисного бар'єру.

Вони виявлялись між базальними відділами екзокриноцитів. Мали низьку оптичну щільність цитоплазми.

Ядра розміщувались у центральній частині клітин, містила переважно деконденсований хроматин. Цитоплазма у вигляді тоненької смужки оточувала ядро (рис. 6.5).

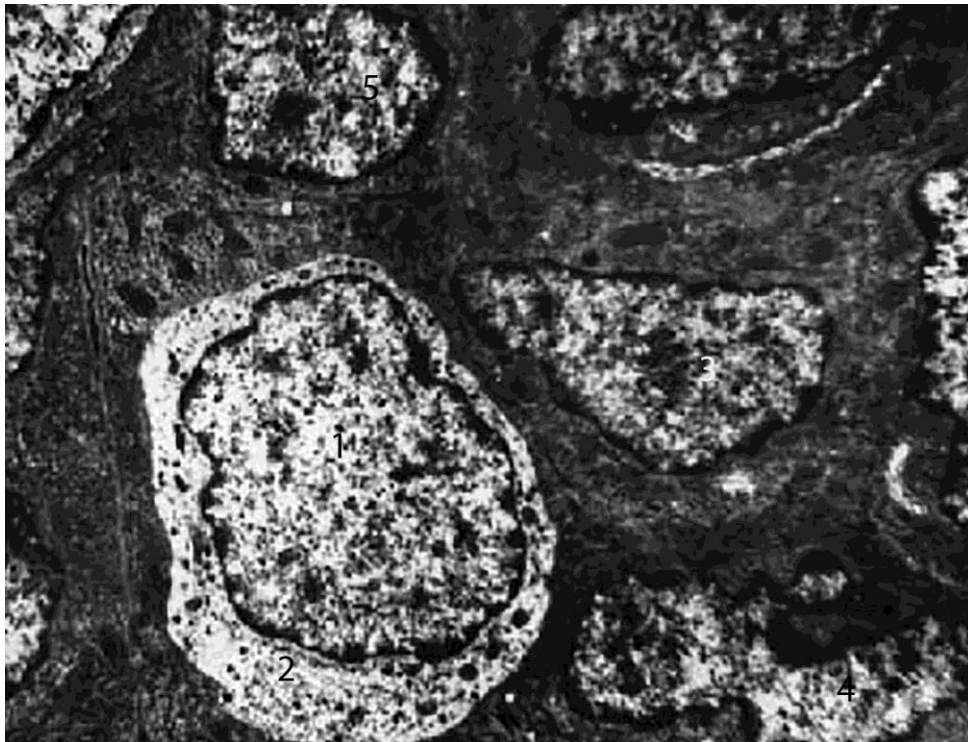


Рис. 6.5. Інтраепітеліальний лімфоцит у фундальній залозі шлунка щура на 1 тиждень спостереження. Електронограма. Зб.: 8000:

- 1 – ядро інтраепітеліального лімфоцита;
- 2 – цитоплазма інтраепітеліального лімфоцита;
- 3 – ядро головного екзокриноцита;
- 4 – дистрофічні зміни ядра;
- 5 – незмінене ядро.

У фундальному відділі шлунку на 1-4 тижні експерименту встановлено дистрофічні зміни епітеліоцитів покривно-ямкового епітелію.

Ядра зберігали характерну для них структуру.

Кількість мітохондрій зменшилась. В цитоплазмі окремих клітин виявлялись вакуолі різного розміру. Кількість секреторних гранул була зменшеною. Мікрворсинки, які покривають апікальну поверхню клітин, зменшились як у кількості, так і по висоті (рис. 6.6).

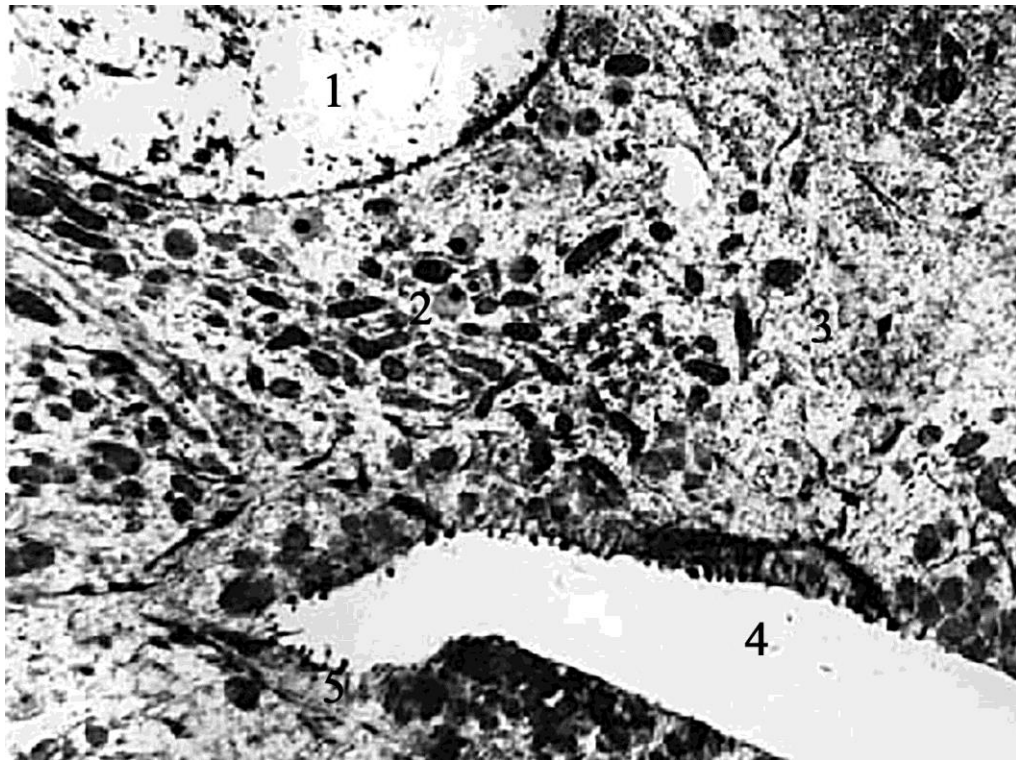


Рис. 6.6. Поверхнево-ямкові епітеліоцити фундальної частини шлунку щура на 4 тижні експерименту. Електронограма. Зб.: 8000:

- 1 – ядро поверхнево-ямкового епітеліоцита;
- 2 – мітохондрії;
- 3 – цитоплазма;
- 4 – просвіт шлунку;
- 5 – мікрворсинки на поверхні.

З 4 по 12 тиждень посилились дистрофічні зміни у ендокриноцитах власних залоз шлунку. Вони проявлялись «зморщенням» ядер – каріолема мала нерівний контур.

Збільшилась кількість конденсованого хроматину. З боку секреторних гранул ECL ендокриноцитів визначався поліморфізм. У цитоплазмі визначались

гранули значної електроно оптичної щільності, гранули з електроно оптично щільними ядрами і порожні (рис. 6.7).

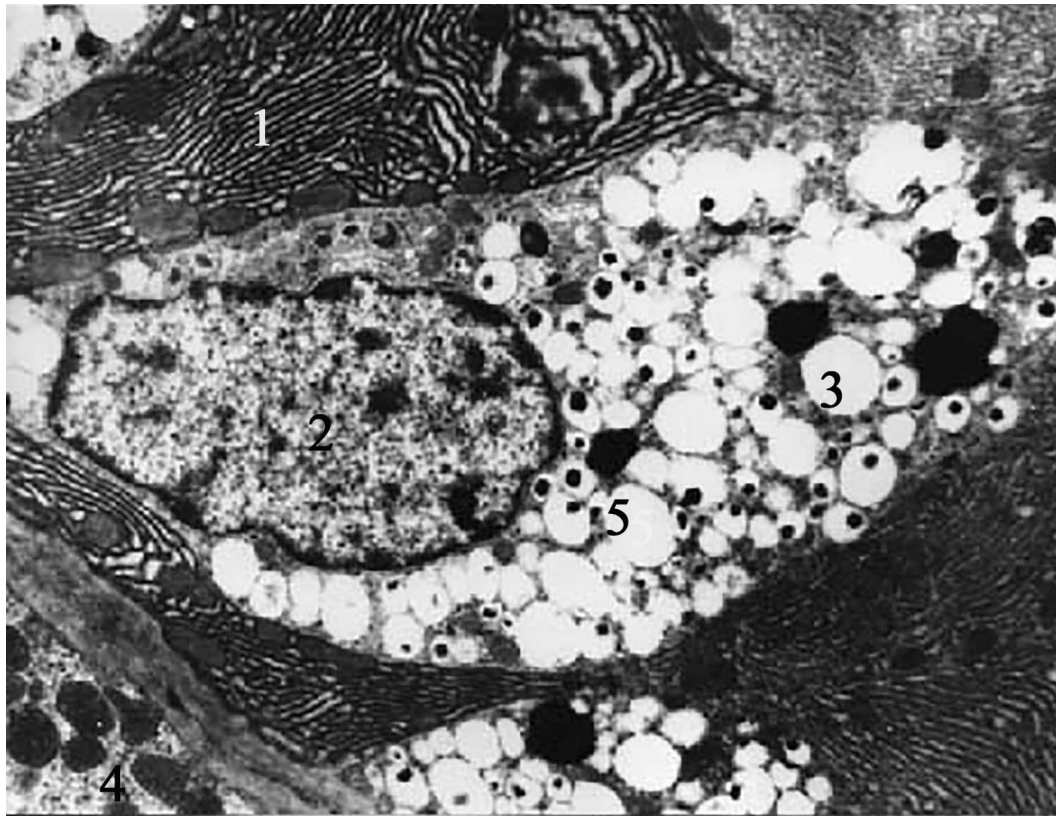


Рис. 6.7. Ендокриноцит у фундальній частини шлунку щура на 4 тижні експерименту. Електронограма. Зб.: 8000:

- 1 – цитоплазма головного екзокриноцита;
- 2 – ядро ендокриноцита;
- 3 – секреторні гранули ендокриноцита;
- 4 – секреторні гранули головного екзокриноцита;
- 5 – гранули ендокриноцита з електронощільними «ядрами».

У цитоплазмі ЕС ендокриноцитів на восьмому тижні спостереження визначалось підвищення електроно оптичної щільності цитоплазми. Сенкреторні гранули були поодинокими.

Каріолема мала нерівний контур. Переважав деконденсований хроматин, чітко візуалізувався периферичний конденсований хроматин. Ядерце було розміщене ексцентрично (рис. 6.8).

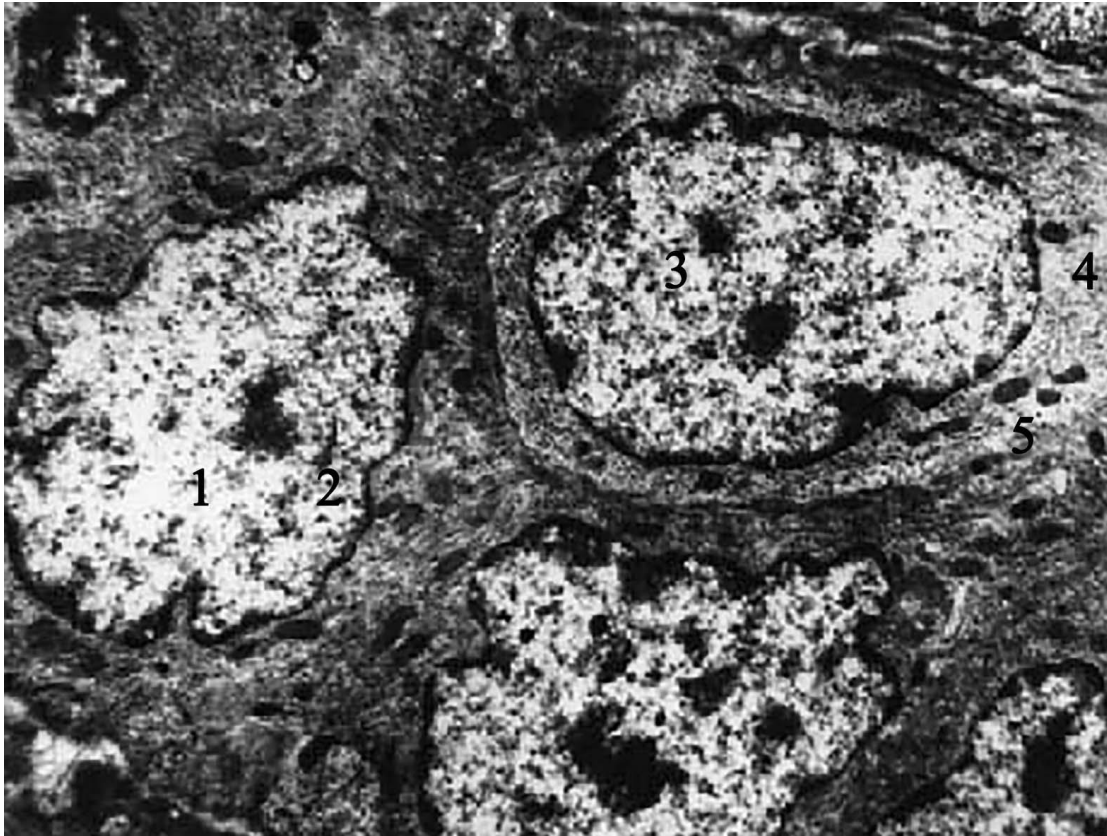


Рис. 6.8. Ендокриноцит у фундальній частини шлунку щура на 8 тижні експерименту. Електронограма. Зб.: 8000:

- 1 – ядро екзокриноцита;
- 2 – ядерце екзокриноцита;
- 3 – ядро ЕС клітини;
- 4 – цитоплазма ЕС клітини;
- 5 – секреторні гранули.

12 тиждень у поверхнево-ямковому епітелії фундального відділу шлунку нами встановлено посилення дистрофічних і поява деструктивних змін. Кількість секреторних гранул прогресивно зменшилась, в апікальній цитоплазмі виявлялись ділянки «запустіння».

Виявлявся каріопікноз у епітеліюцитах. Ядра неправильної форми з численними інвагінаціями визначались у центрі клітин, містили переважно деконденсований хроматин (рис. 6.9). В цитоплазмі визначались апоптичні тільця.

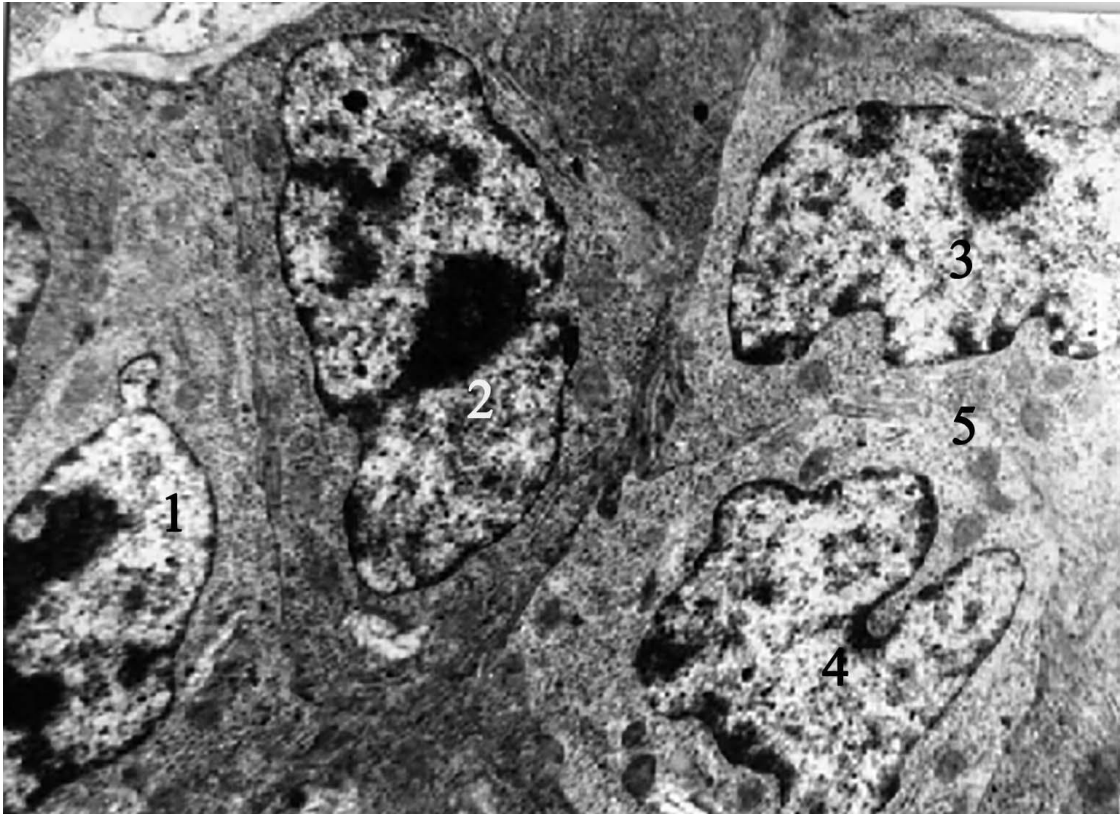


Рис. 6.9. Апоптичні явища екзокриноцитів у фундальній частині шлунку щура на 12-у тижні експерименту. Електроннограма. Зб.: 8000:

- 1 – незмінене ядро головного екзокриноцита;
- 2 – неглибокі інвагінації ядра екзокриноцита;
- 3 – більш виражені зміни контура каріолеми;
- 4 – розвиток апоптичних змін;
- 5 – цитоплазма головного екзокриноцита.

До дванадцятого тижня експерименту у поверхнево-ямкових епітеліоцитах відзначались компенсаторно-відновлювальні процеси.

Збільшилась кількість мітохондрій, які рівномірно заповнювали цитоплазму.

Відновились кількість і висота мікрроворсинок на поверхні клітин, що свідчило про відновлення функціональної активності епітеліоцитів (рис. 6.10).

Ядра мали структурований вигляд.

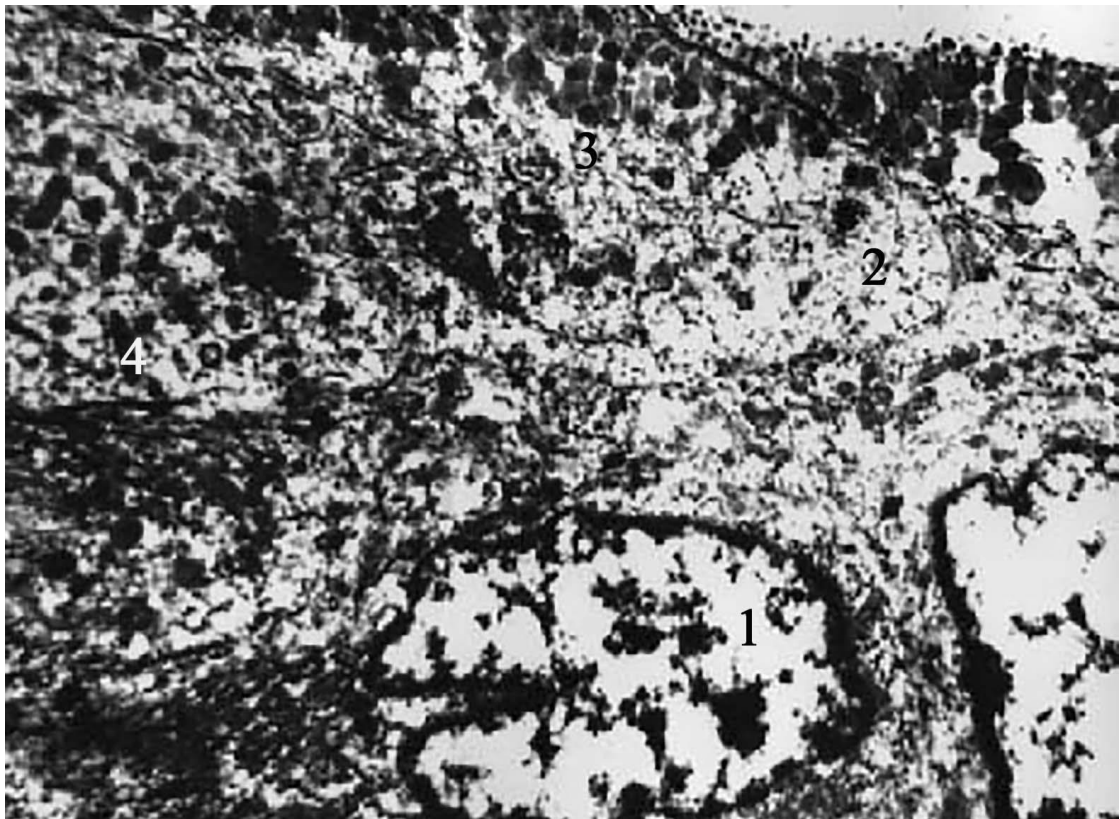


Рис. 6.10. Поверхнево-ямкові епітеліоцити фундальної частини шлунку щура на 12 тижні експерименту. Електронограма. Зб.: 8000:

- 1 – ядро;
- 2 – цитоплазма;
- 3 – мікроборсинки;
- 4 – мітохондрії;
- 5 – ядерце.

На дванадцятого тижня спостереження над експериментальними тваринами встановлено, що у цитоплазмі ECL ендокриноцитів електроно оптично щільні гранули, як у тварин контрольної групи, були відсутні.

Переважали електроно оптично прозорі і визначалась невелика кількість гранул з електроно оптично щільними «ядрами».

У чдрах переважав конденсований хроматин. Ядерця розміщувались біля каріолеми (рис. 6.11).

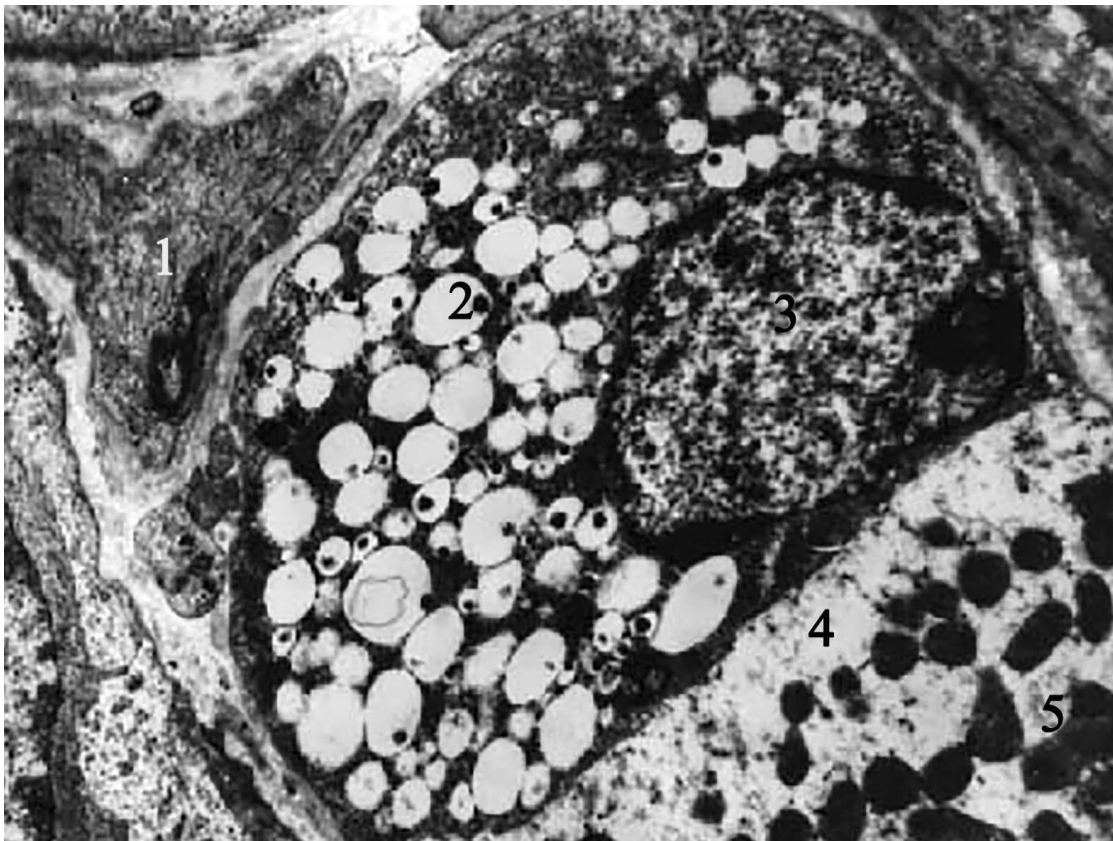


Рис. 6.11. Ендокриноцит у залозі фундальної частини шлунку щура на 12-у тижні експерименту. Електронограма. Зб.: 8000:

- 1 – тіло фібробласта;
- 2 – секреторні гранули ECL клітини;
- 3 – ядро;
- 4 – пристінковий екзокриноцит;
- 5 – мітохондрії.

До 16 тижня спостереження у фундальному відділі шлунку при електронномікроскопічному дослідженні цілісність покривно-ямкового епітелію частково відновилаь.

Ядра виявлялись у базальних відділах цитоплазми, мали овальну форму і довгою віссю орієнтовані паралельно до базальної мембрани. Периферичний конденсований хроматин виявлявся у вигляді тоненької смужки. У центрі ядер спостерігався деконденсований хроматин.

У апікальній цитоплазмі поверхнево-ямкових епітеліоцитів, яка мала підвищену електронооптичну щільність візуалізувалась значна кількість мітохондрій і секреторних гранул, над ядрами – елементи комплексу Гольджі (рис. 6.12).

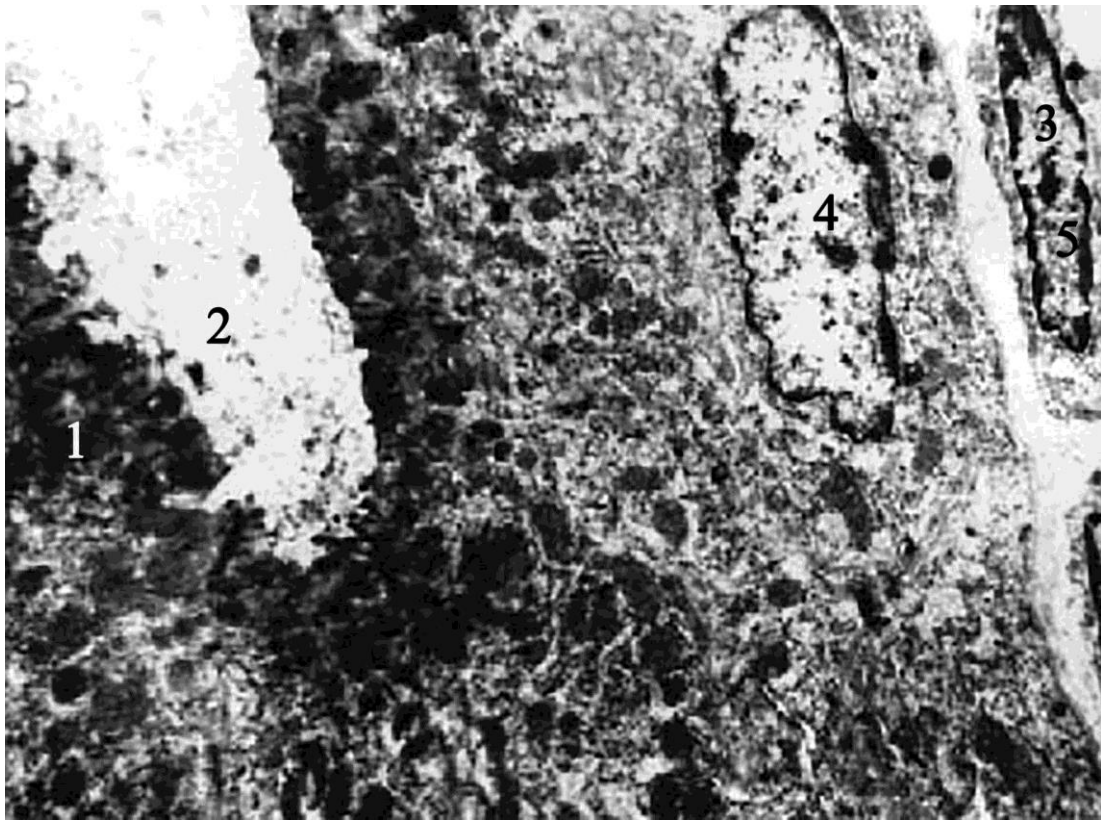


Рис. 6.12. Поверхнево-ямкові епітеліоцити фундальної частини шлунку щура на 16 тижні експерименту. Електронограма. Зб.: 8000:

1 – мікроборсинки на апікальній поверхні поверхнево-ямкового епітеліоцита;

2 – просвіт шлунку;

3 – цитоплазма;

4 – ядро;

5 – фібробласт.

В тілах фундальних залоз на 1-4 тижень експерименту просвіти на поперечних перерізах мали неправильну форму, вміст – низьку електронооптичну щільність. На ультрамікроскопічному рівні визначались потовщення та ущільнення апікальної плазмолеми. Секреторні гранули головних

екзокриноцитів проявляли поліморфізм як за розмірами, так і за вмістом. Поряд з електронощільними гранулами середнього розміру, виявлялись великі середньої електронооптичної щільності (рис. 6.13).

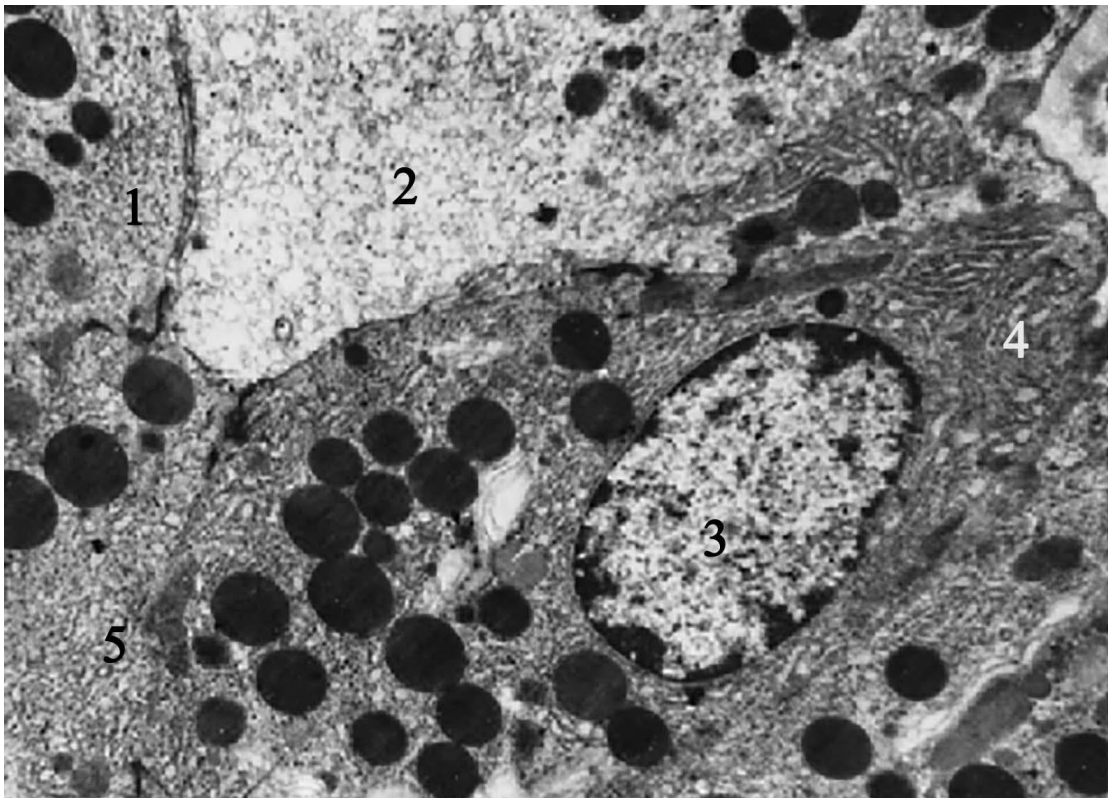


Рис. 6.13. Головний екзокриноцит у фундальному відділі шлунку на 4 тижень експерименту. Електронограма. Зб.: 8000:

- 1 – цитоплазма головного екзокриноцита;
- 2 – цитоплазма пристінкового екзокриноцита;
- 3 – ядро головного екзокриноцита;
- 4 – гранулярна ендоплазматична сітка;
- 5 – секреторні гранули.

На 8-12 тижні в екзокриноцитах фундальних залоз шлунку нами виявлені дистрофічні та деструктивні зміни. В результаті порушення процесів секретовиведення в головних екзокриноцитах кількість секреторних гранул збільшилась, електронна щільність їх підвищилась.

Вони локалізувались не тільки в апікальній цитоплазмі, а й в середніх відділах, оточуючи ядро, в якому спостерігається виражена конденсація

хроматину. Цистерни гранулярної ЕПС, розміщеної в базальних відділах клітин, були розширеними.

Надалі протягом спостереження до 16 тижня в головних екзокриноцитах виявлялось зменшення кількості секреторних гранул, розмірів ядра і конденсація хроматину.

Електроноптична щільність цистерни гранулярної ЕПС значно зменшилась. У цитоплазмі визначались великі вакуолі (рис. 6.14).

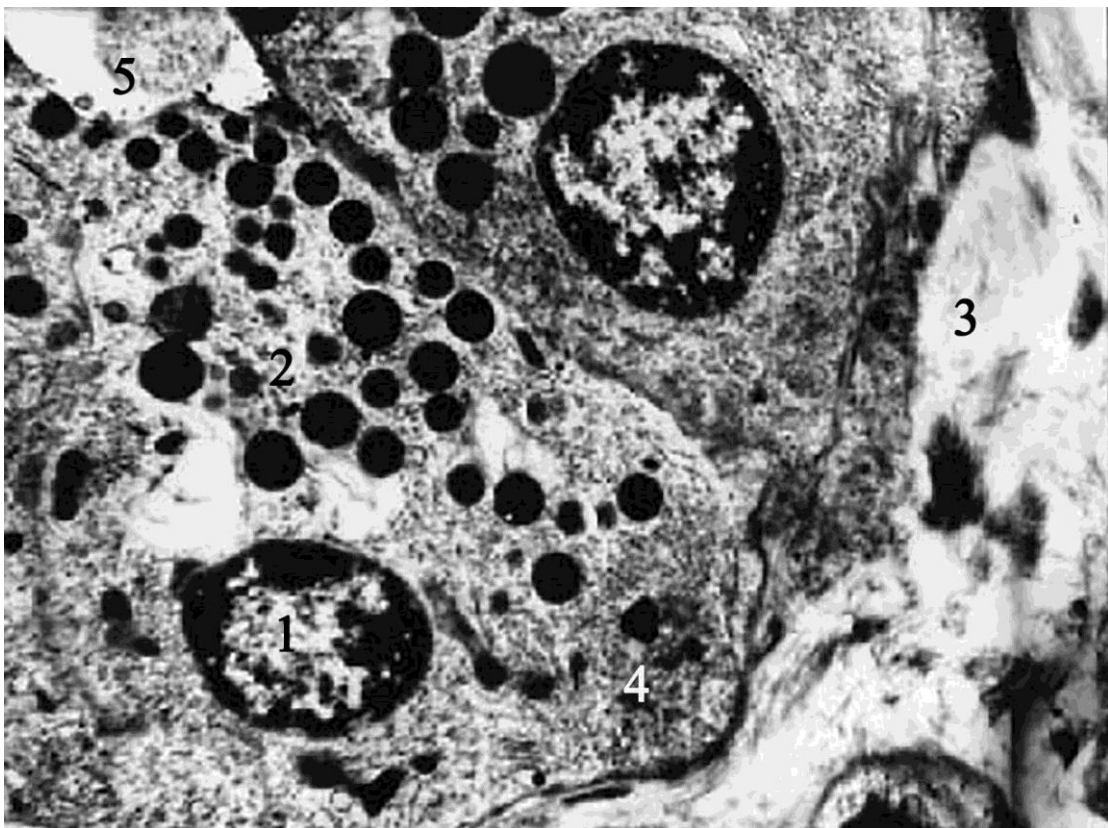


Рис. 6.14. Головний екзокриноцит у фундальному відділі стінки шлунку щурів на 16 тиждень спостереження. Електронограма. Зб.: 8000:

- 1 – ядро головного екзокриноцита;
- 2 – секреторні гранули головного екзокриноцита;
- 3 – колагенові волокна;
- 4 – гранулярна ендоплазматична сітка;
- 5 – просвіт залози.

Дистрофічні зміни у пристінкових екзокриноцитах поступово прогресували протягом спостереження і проявлялись зменшенням кількості,

електроноптичної щільності і деструктуризацією крист та розширенням внутрішньоклітинних каналців (рис. 6.15).

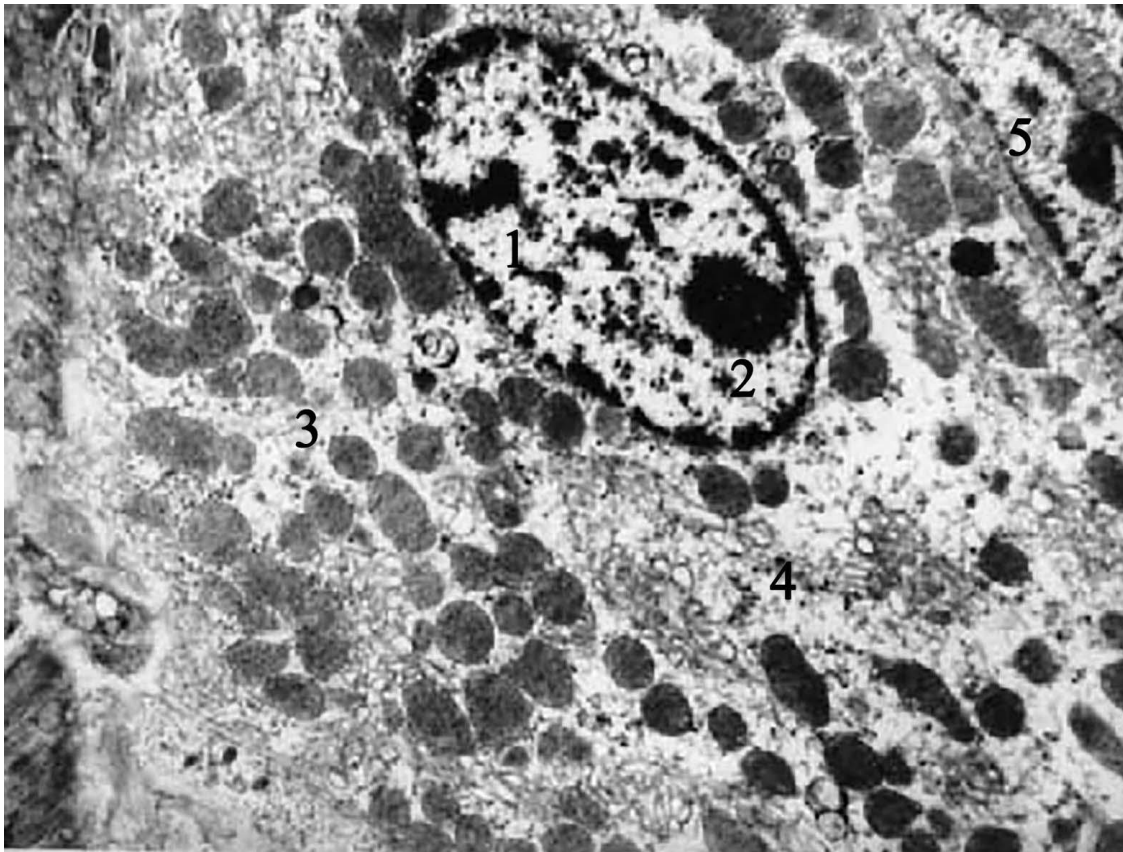


Рис. 6.15. Парієтальний екзокриноцит у фундальному відділі шлунку щурів на 16 тижень спостереження. Електронограма. Зб.: 8000:

- 1 – ядро парієтального екзокриноцита;
- 2 – ядерце;
- 3 – мітохондрії;
- 4 – внутрішньоклітинні каналці;
- 5 – ядро фібробласта.

З 1 по 4 тижні експерименту в шийкових мукоцитах визначались дистрофічні зміни, які проявлялись порушенням секретоутворення і секретовиведення.

В ядрах, овальної форми з нерівним контурами, що локалізованих в базальних частинах клітин, виявляється вогнищева конденсація хроматину.

Секреторні гранули в апікальній цитоплазмі проявляли поліморфізм і зливались, утворюючи великі електронопрозорі вакуолі.

У середині окремих візуалізувались електронощільні «ядра» (рис. 6.16).

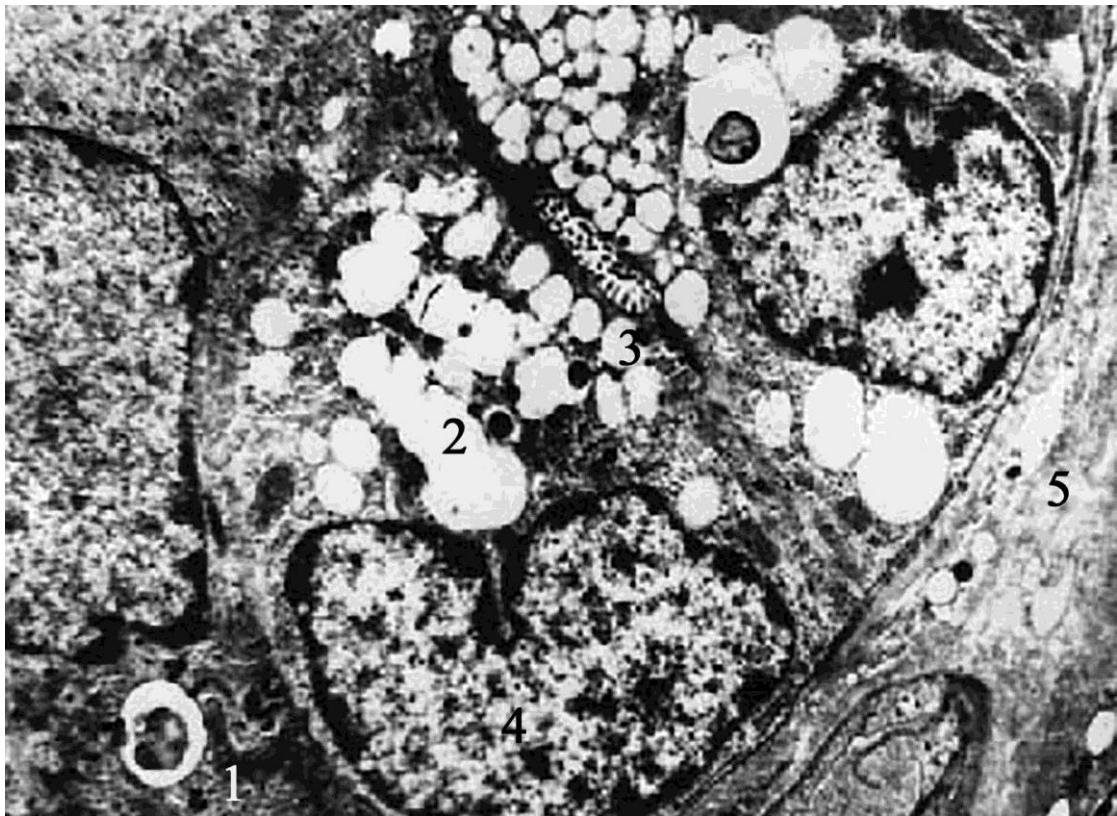


Рис. 6.16. Залоза фундального відділу шлунку щура на 4 тиждень спостереження. Електронограма. Зб.: 8000:

- 1 – апоптичне тільце;
- 2 – злиття секреторних гранулголовний екзокриноцит капіляр;
- 3 – просвіт залози;
- 4 – ядро;
- 5 – власна пластинка.

З 4 по 12 тиждень спостереження в шийкових екзокриноцитах також визначались деструктивні зміни, обумовлені розладами мікроциркуляції і набряком у власній пластинці.

Цитоплазма їх була ущільненою. У ядрах збільшилась кількість гетерохроматину. Зменшилась кількість електронощільних «ядер» у секреторних гранулах.

До 16 тижня прийому комплексу харчових добавок в цитоплазмі окремих клітин визначались ділянки руйнування органел і формування великих вакуолей.

Таким чином, вплив комплексу харчових добавок на слизову оболонку фундальної частини шлунку щурів проявляється, насамперед, дистрофічними змінами екзокриноцитів як поверхнево-ямкових, які зазнають безпосереднього контакту із екзогенними чинниками, так і у складі шлункових залоз. Також, спостерігаються розлади мікроциркуляції.

Дія комплексу харчових добавок на слизову оболонку фундального відділу шлунку щурів призводила до порушення секретотворення і секретовиведення, що на ультраструктурному рівні проявлялось порушеннями архітектоніки і електронної щільності секреторних гранул у головних екзокриноцитах, шийкових мукоцитах та поверхнево-ямковому епітелії. У клітинах візуалізувались дистрофічні зміни на тлі порушення мікроциркуляції.

Матеріали розділу опубліковані автором у таких працях:

[233] 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.

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

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 стереотипною для багатьох агресивних чинників [234, 235].

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. 7.1).

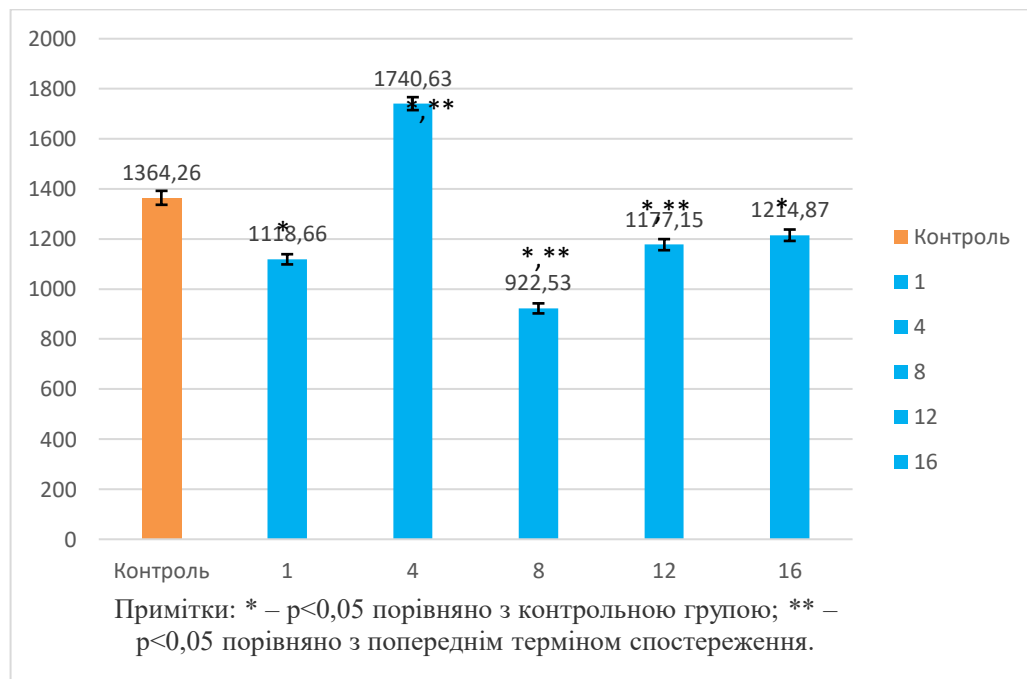


Рис. 7.1. Динаміка змін метричних показників загальної товщини стінки фундальної частини шлунку щурів.

Зміни товщини слизової оболонки відбувались аналогічно показникам загальної товщини стінки (рис. 7.2).

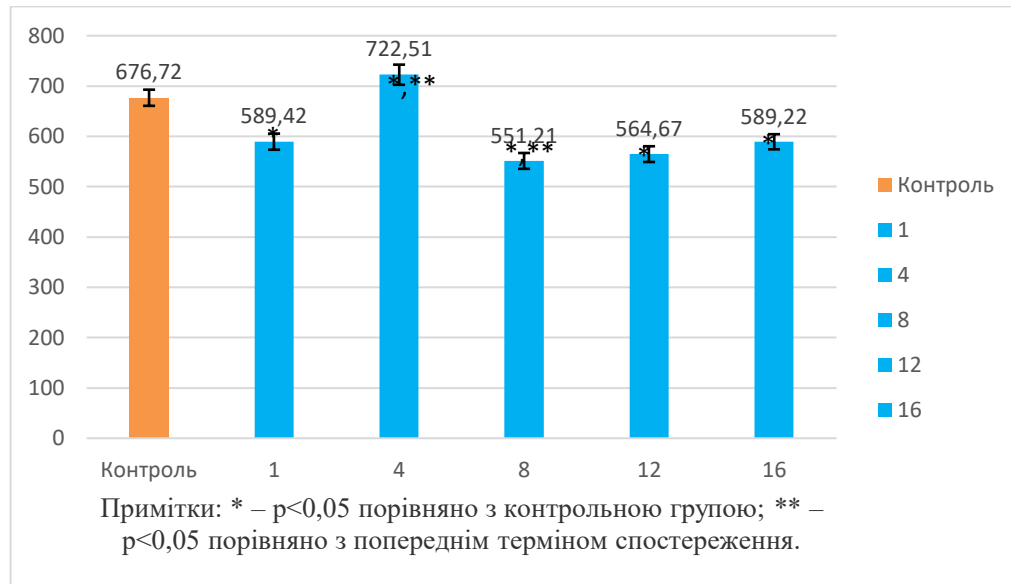


Рис. 7.2. Динаміка метричних показників товщини слизової оболонки стінки фундального відділу шлунку щурів протягом експерименту.

Відносно товщини підслизової основимаксимальне потовщення відбулося на 4 тиждень експерименту. Далі визначено зменшення показника, але відновлення не виявлено до кінця спостереження, що обумовлене наявністю значної кількості судин (рис. 7.3).

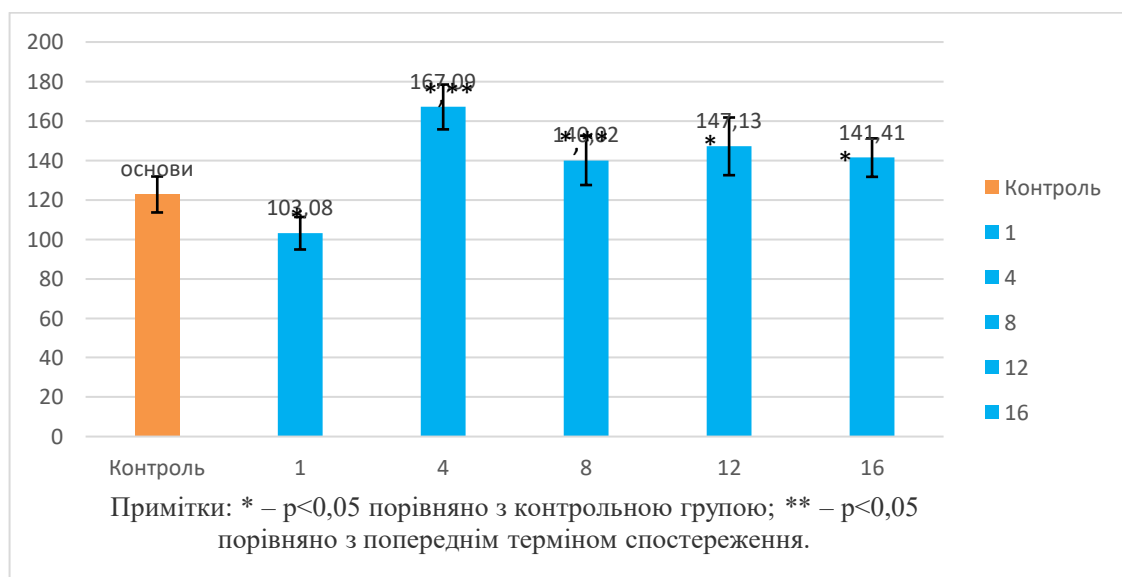


Рис. 7.3. Динаміка метричних показників товщини підслизової основи стінки фундального відділу шлунку щурів протягом експерименту.

Найменш вираженими були зміни м'язової оболонки. Після потовщення на 1-4 доби до 12 доби значення від контрольних показників не відрізнялись (рис. 7.4).

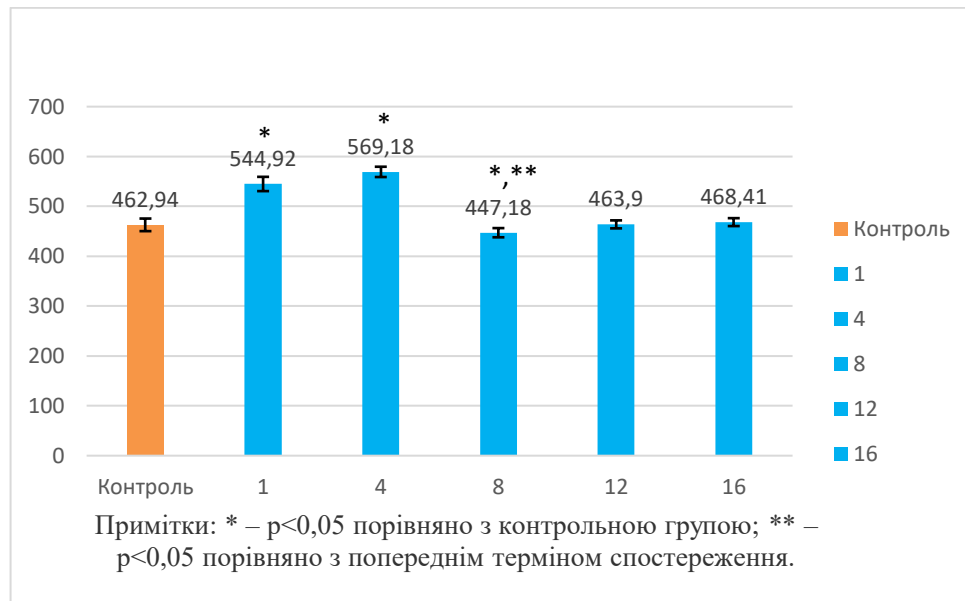


Рис. 7.4. Динаміка метричних показників товщини м'язової оболонки стінки фундального відділу шлунку щурів протягом експерименту.

Серозна оболонка стоншувалась на 1 тижні експерименту, вірогідно за рахунок потовщення м'язової оболонки, потім поступово відновилась до показників контролю (рис. 7.5).

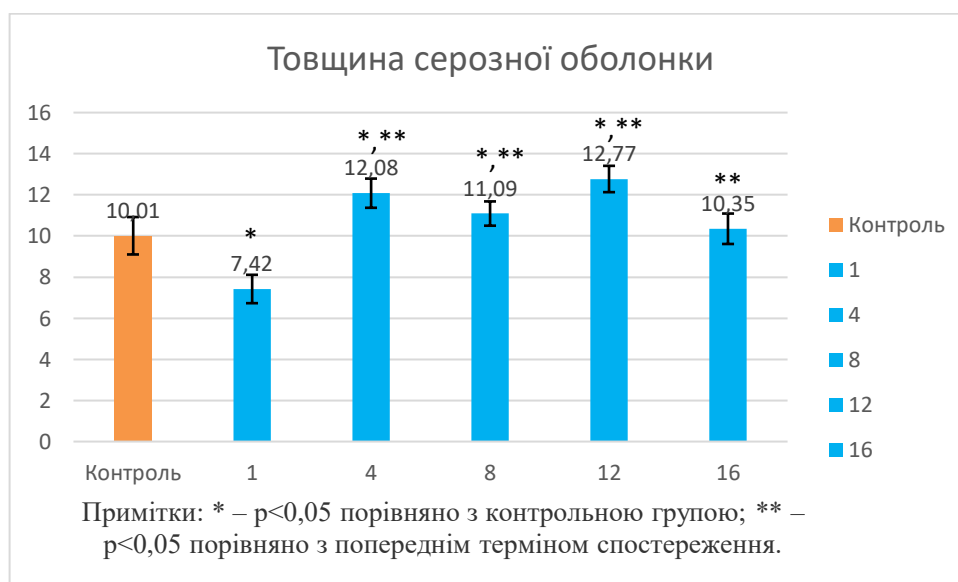


Рис. 7.5. Динаміка метричних показників товщини серозної оболонки стінки фундального відділу шлунку щурів протягом експерименту.

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 поллютантів на слизові оболонки [234], та реакцією судинного русла на дію різних екзогенних чинників [235].

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 [236].

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. 7.6).

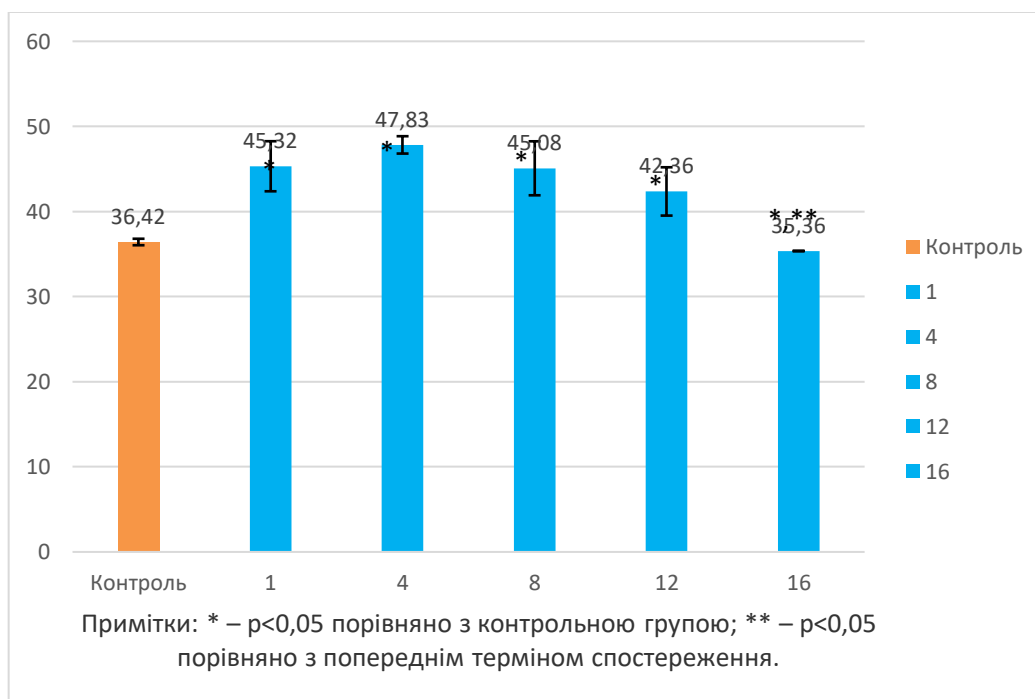


Рис. 7.6. Динаміка метричних показників діаметру посвіту артерії підслизової основи стінки фундального відділу шлунку щурів протягом експерименту.

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. 7.7).

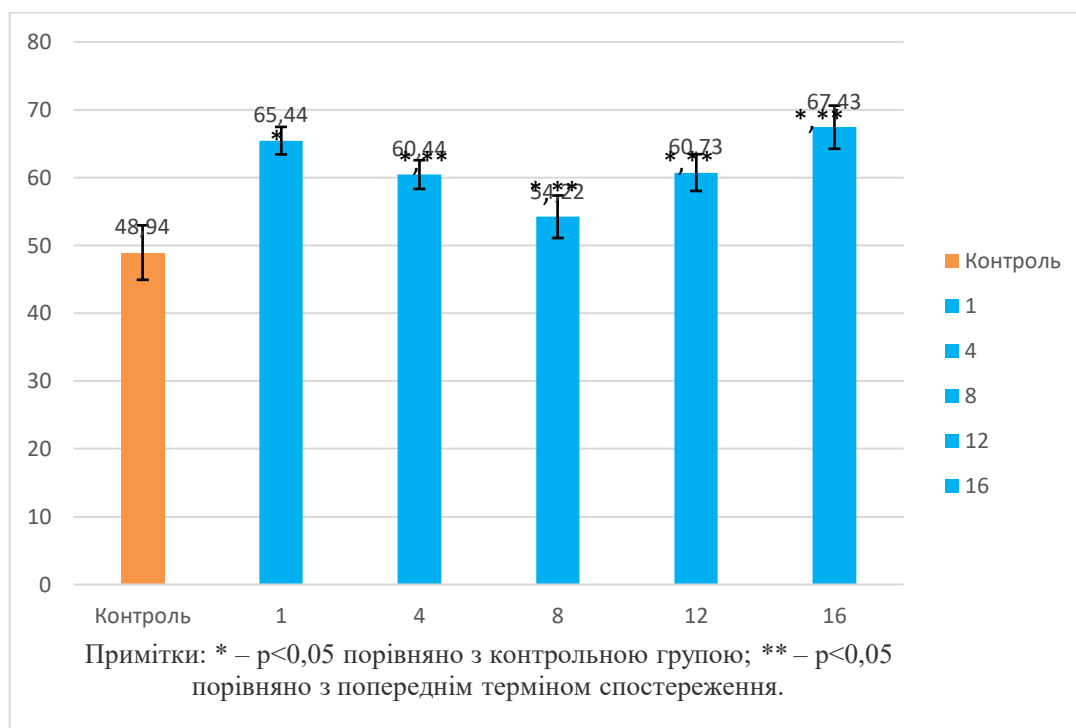


Рис. 7.7. Динаміка метричних показників діаметру просвіту вен підслизової основи стінки фундального відділу шлунку щурів протягом експерименту.

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

Артеріоли реагували хвилеподібно і напокинці експерименту (дванадцятий-шінадцятий тижні) визначалось їх стійке розширення, що було обумовлене тривалим впливом екзогенних політантів (рис. 7.8).

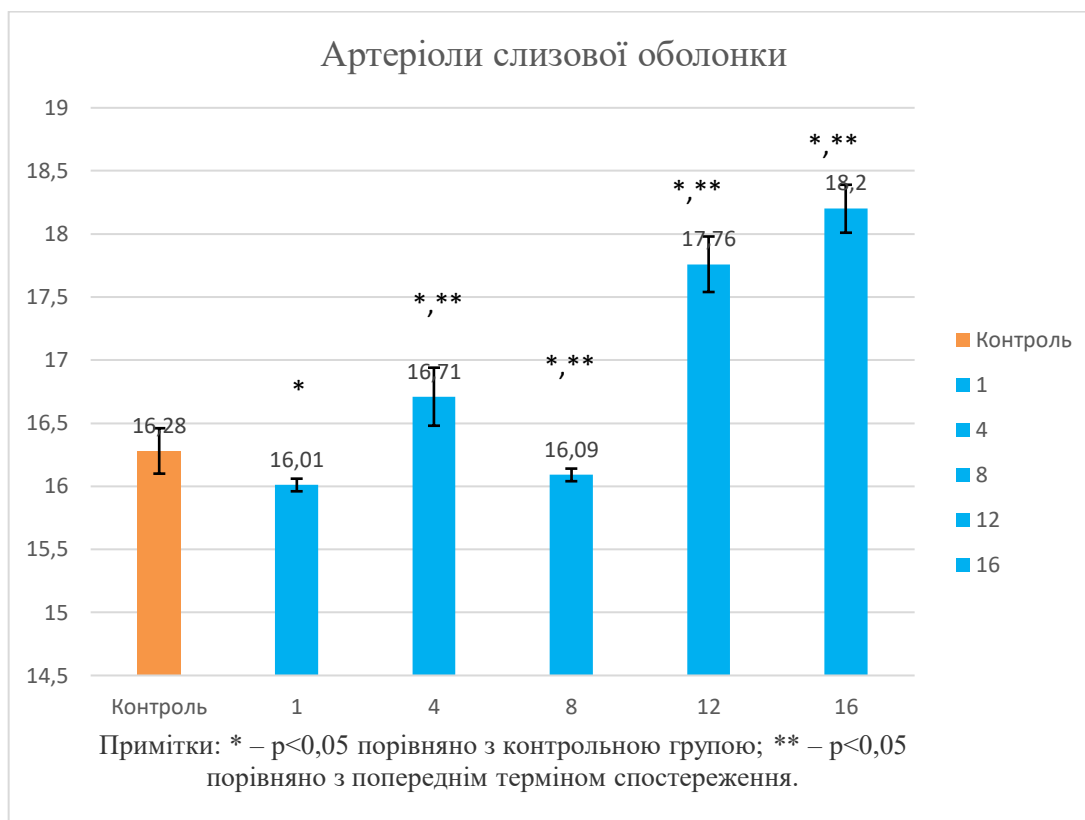


Рис. 7.8. Динаміка метричних показників діаметру просвіту артеріол слизової оболонки стінки фундального відділу шлунку щурів протягом експерименту.

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, зменшення діаметру просвіту судин обмінної ланки, яке в свою чергу виражається проявами гіпоксії в тканині стінок шлунка, та розширенням судин ємнісної ланки, як наслідок порушення гемодинамічних 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 зменшення 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. 7.9).

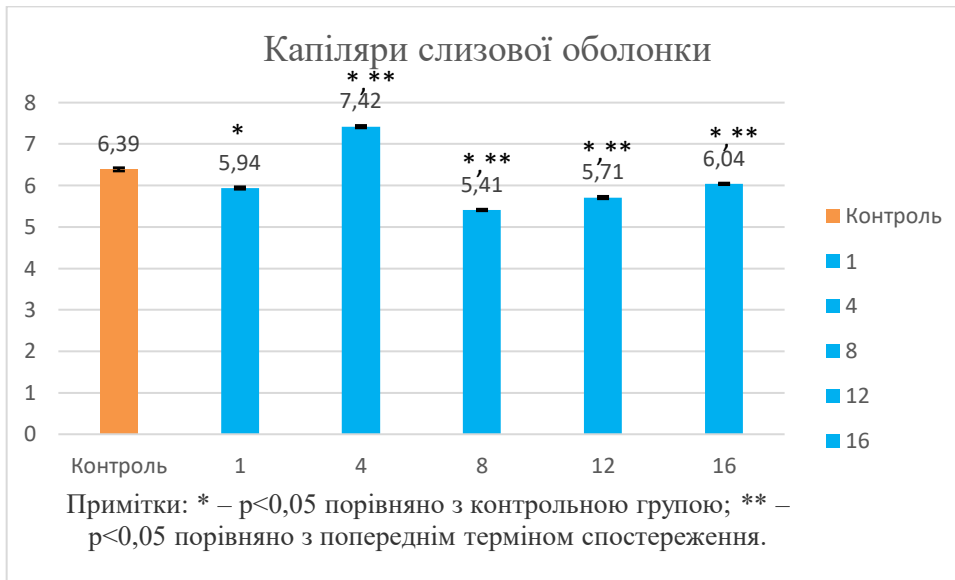


Рис. 7.9. Динаміка метричних показників діаметру просвіту капілярів слизової оболонки стінки фундального відділу шлунку щурів протягом експерименту.

Венули слизової оболонки реагували звуженням на 1 тиждні спостереження, потім відновлювали діаметр просвіту. Розширення констатували на 8 та 16 тижнях експерименту (рис. 7.10).

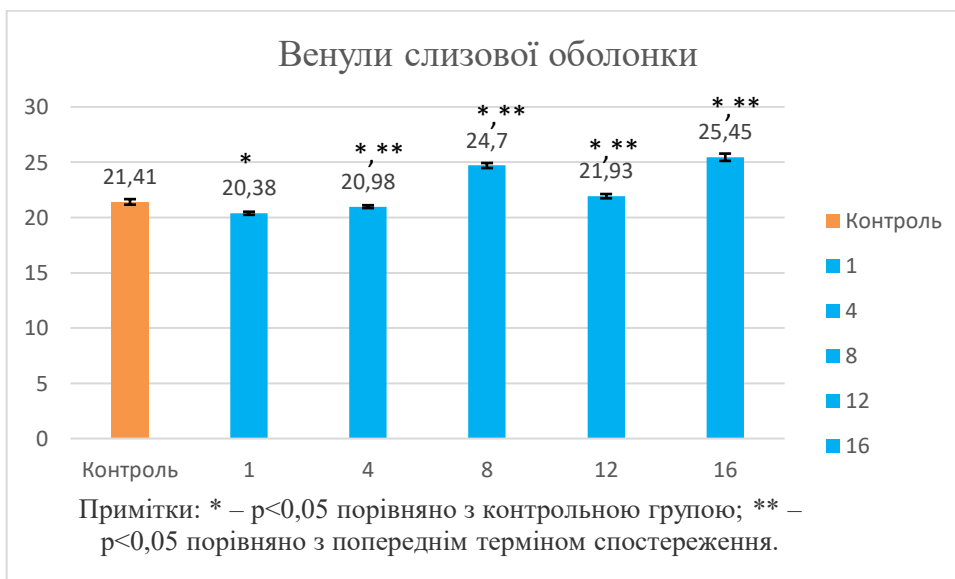


Рис. 7.10. Динаміка метричних показників діаметру просвіту венул слизової оболонки стінки фундального відділу шлунку щурів протягом експерименту.

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 [65].

В подальшому вплив харчових добавок призводить до спазму резистивної та обмінної ланок гемомікроциркуляторного русла [192] з послідуєчим 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 [235].

В подальшому вплив харчових добавок призводить до спазму резистивної та обмінної ланок гемомікроциркуляторного русла [14] з послідуєчим 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 приспосувально-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 [14] та судинну стінку [15], а також аналогічні зміни були встановлені у наднирниках після дії комплексу харчових добавок (глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R) [237].

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 [236].

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання, яке полягає у визначенні особливостей структурної перебудови компонентів стінки фундального відділу шлунку щурів при тривалому впливі харчових добавок у комплексі (глутамату натрію, нітриту натрію, Понсо 4R).

1. За основними структурними ознаками шлунок щура зовні дуже нагадує форму шлунка людини, в якому за аналогією можна виділити дно, тіло і пілоричний відділ. На відміну від шлунка людини, його прийнято вважати двопорожнинним. Згідно з цим, у ньому виділяють стравохідний відділ або передшлунок і частину, яка по суті є власне шлунком. Припускається, що передшлунок призначений в основному для бактеріального травлення, тоді як в іншому відділі здійснюється ферментативна обробка харчових продуктів.

2. Вживання комплексу харчових добавок (глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R) призводить до структурних і метричних змін у стінці фундального відділу шлунку. На 4 тижні спостереження встановлене різке потовщення стінки шлунку на 55,58 %, визначається виражена гіпергідратація і розлади мікроциркуляції у всіх оболонках.

На пізніх термінах спостереження спостерігається відновлення метричних показників у м'язовій і серозній оболонках. Інші компоненти не відновлюються до значень у контрольній групі, у слизовій оболонці розвиваються деструктивні явища, у підслизовій – виражена лейкоцитарна інфільтрація.

Через тиждень спостереження середні значення товщини слизової оболонки достовірно зменшились на 12,97 %, до 4 тижня показник збільшився на 22,58 % ($p < 0,05$), порівняно із попереднім терміном та перевищив показник у контрольній групі. На 12 і 16 тижнях показники не відновились до контрольних і між собою достовірно не відрізнялись, хоча тенденція до збільшення мала місце

3. Дія комплексу харчових добавок на судини слизової оболонки та підслизової основи фундальної частини шлунку щурів на ранніх етапах

експерименту виражається спазмом судин гемомікроциркуляторного русла слизової оболонки внаслідок безпосереднього впливу складових харчових добавок та збільшенням діаметрів судин підслизової основи як результат порушення гемодинамічних умов слизової оболонки. В подальшому розвиток запальної реакції та явища гіпоксії призвели до виникнення компенсаторно-відновлювальної реакції, але повного відновлення не відбувалось, що на кінець експерименту виражалось декомпенсацією резистивної ланки, спазмом обмінної та збільшенням просвіту ємнісної ланки.

4. Внаслідок вживання комплексу харчових добавок нітриту натрію, глютамату натрію та Понсо 4R розвивається складна, комплексна, реакція, що призводить до змін морфометричних показників залоз фундального відділу з розвитком запальної реакції та набряку.

Відновно–пристосувальні реакції спрямовані на знешкодження альтеративного фактору, та на відновлення морфофункціонального стану залоз фундального відділу шлунка не призводять до повного відновлення структурних компонентів, внаслідок переважання постійного негативного впливу подразника з виникненням дистрофічних змін, що виражається зміною морфометричних показників.

5. Дія комплексу харчових добавок на слизову оболонку фундального відділу шлунку щурів призводила до порушення секретотворення і секретовиведення, що на ультраструктурному рівні проявлялось порушеннями архітектоніки і електронної щільності секреторних гранул у головних екзокриноцитах, шийкових мукоцитах та поверхнево-ямковому епітелії. У клітинах візуалізувались дистрофічні зміни на тлі порушення мікроциркуляції.

6. Місцевий захисний бар'єр у слизовій оболонці шлунку щурів представлений у нормі інтраепітеліальними лімфоцитами і асоціаціями лейкоцитів у власній пластинці і підслизовій основі периваскулярно і дифузно. Під впливом вживання харчових добавок у комплексі зміни кількісного складу відображають ступінь антигенного навантаження і адекватність захисних реакцій.

Упродовж спостереження встановлено збільшення кількості усіх вивчених клітин, особливо макрофагів і плазмоцитів, що свідчить про напруженість місцевого імунного бар'єру у відповідь на дію комплексу з глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Sapin MR, Aminova GG, Shvetsov EV, Al Rajash Salim, Chetvertkov VS. Structure of gastric wall in wistar rats in health and after experimental traumatic brain injury. *Bull Exp Biol Med.* 2011 Dec;152(2):245-8. doi: 10.1007/s10517-011-1499-1.
2. Кувенёва МЛ, Лузин ВИ, Морозов ВН, Морозова ЕН. Структурные изменения слизистой, мышечной оболочки и подслизистой прослойки желудка крыс, возникающие под воздействием эпихлоргидрина. *Научные ведомости Серия Медицина. Фармация.* 2015;16 (213):225-229.
3. Гула ВІ, Сікора ВЗ, Ярмоленко ОС, Бумейстер ВІ, Пернаков МС, Бойко ВО. Микроскопические и ультрамикроскопические изменения главных экзокриноцитов слизистой оболочки желудка в условиях сублетальной общей дегидратации организма. *Запорожский медицинский журнал,* 2018; 2(20): 193-198.
4. Volkov KS, Shuturma OYa, Nebesna ZM, Getmaniuk IB, Tupol LD. Histological changes in the duodenal wall in experimental pancreatitis. *Світ медицини та біології.* 2018. № 1(63) 100-104.
5. Akimov OY, Mischenko AV, Kostenko VO. Influence of combined nitrate and fluoride intoxication on connective tissue disorders in rats gastric mucosa. *Archives of the Balkan Medical Union.* 2019; 54(3):417–421.
6. Bampidis V, Azimonti G, Bastos ML, Christensen H, Dusemund B, Kos Durjava M et al. EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP). Safety and efficacy of monosodium l-glutamate monohydrate produced by *Corynebacterium glutamicum* KCCM 80188 as a feed additive for all animal species. *EFSA J.* 2020 Apr 28;18(4):4-8. DOI: 10.2903/j.efsa.2020.6085.
7. Nusaiba S, Fatima SA, Hussaini G, Mikail HG. Anaemogenic, obesogenic and thermogenic potentials of graded doses of monosodium glutamate sub-

- acutely fed to experimental wistar rats. *Curr Clin Pharmacol.* 2018;13(4):273-8. DOI:10.2174/1574884713666181002120657.
8. Fernstrom JD. Monosodium glutamate in the diet does not raise brain glutamate concentrations or disrupt brain functions. *Ann Nutr Metab.* 2018;73(5):43-52. DOI:10.1159/000494782.
 9. Kouzuki M, Taniguchi M, Suzuki T, Nagano M, Nakamura S, Katsumata Y, et al. Effect of monosodium L-glutamate (umami substance) on cognitive function in people with dementia. *Eur J Clin Nutr.* 2019 Feb;73(2):266-275. DOI:10.1038/s41430-018-0349-x.
 10. Trent JS, Tassin S. A Case of Possible Monosodium Glutamate-Dependent, Exercise-Induced Anaphylaxis. *Cureus.* 2019 Aug 8;11(8):e5345. DOI:10.7759/cureus.5345.
 11. Nnadozie JO, Chijioko UO, Okafor OC, Olusina DB, Oli AN, Nwonu PC, et al. Chronic toxicity of low dose monosodium glutamate in albino Wistar rats. *BMC Res Notes.* 2019 Sep 18;12(1):593. DOI:10.1186/s13104-019-4611-7.
 12. 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 Apr 8;15(4):e0231237. DOI:10.1371/journal.pone.0231237.
 13. Куліцька МІ. Динаміка метаболічних змін в організмі щурів за умов ураження нітритом натрію. *Вісник проблем біології і медицини.* 2015;4(2):168-71.
 14. 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.
 15. 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>.

16. Лук'янова ЄМ. Вплив хронічної нітритного навантаження на морфофункціональний стан головного мозку щурів. Український журнал медицини, біології та спорту. 2019;4(6):52-9.
17. Ling WC, Lau YS, Murugan DD, Vanhoutte PM, Mustafa MR. Sodium nitrite causes relaxation of the isolated rat aorta: By stimulating both endothelial NO synthase and activating soluble guanylyl cyclase in vascular smooth muscle. *Vascul Pharmacol.* 2015 Nov;74:87-92. doi: 10.1016/j.vph.2015.05.014.
18. Marques GS, Sousa JJA, Peron AP. Action of Ponceau 4R (E-124) food dye on root meristematic cells of *Allium cepa* L. *Acta Scientiarum. Biological Sciences.* 2015 Jan-Mar;1(37):101-6. DOI: 10.4025/actascibiolsci.v37i1.23119.
19. Iammarino M, Mentana A, Centonze D, Palermo C, Mangiacotti M, Chiaravalle AE. Chromatographic determination of 12 dyes in meat products by HPLC-UV-DIODE array detection. *Methods.* 2019 Apr 22;6:856-61. DOI: 10.1016/j.mex.2019.04.018.
20. Kim HJ, Lee MJ, Park HJ, Kim HJ, Cho SK, Jeong MH. Simultaneous determination of synthetic food additives in kimchi by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *Food Sci Biotechnol.* 2018 Jan 16;27(3):877-82. DOI: 10.1007/s10068-018-0308-2.
21. Iammarino M, Mentana A, Centonze D, Palermo C, Mangiacotti M, Chiaravalle AE. Simultaneous determination of twelve dyes in meat products: Development and validation of an analytical method based on HPLC-UV-diode array detection. *Food Chem.* 2019 Jul 1;285:1-9. DOI: 10.1016/j.foodchem.2019.01.133.
22. Єрошенко ГА, Кінаш ОВ, Лисаченко ОД, Григоренко АС, Клепець ОВ, Рябушко ОБ та ін. Вплив харчового барвника понсо 4R на організм людини та тварин. *Вісник проблем біології і медицини.* 2022;1(163):29–32.

23. Кінаш ОВ, Єрошенко ГА, Лисаченко ОД, Ваценко АВ, Рябушко ОБ, Клепець ОВ та ін. Біологічні ефекти понсо 4R. матеріали Першого міжнародного морфологічного симпозіуму «Новітні досягнення клінічної анатомії і оперативної хірургії в розвитку сучасної медицини і стоматології», м. Полтава, 16–17 червня 2022 р. Вісник проблем біології і медицини. 2022;2 (164), дод: 32.
24. Johnson Leonard R. Gastrointestinal physiology. 9th edition. US, Philadelphia, PA: Elsevier; 2019:155.
25. Eroschenko VP. Atlas of histology with functional correlations. Thirteenth edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017:465.
26. Burdan F, Rozylo-Kalinowska I, Szumilo J, Zinkiewicz K, Dworzanski W, Krupski W, et al. Anatomical classification of the shape and topography of the stomach. Surg Radiol Anat. 2012 Mar; 34(2):171–178.
27. J. Danko, F. Simon, and J. Artimova Nomina Anatomia Veterinaria. UVLF. 2012
28. Багрій ММ, Діброва ВА, редактори. Методики морфологічних досліджень : монографія. Вінниця:Нова книга;2016:328.
29. Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах [Електронний ресурс] : наказ Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України, 1 бер. 2012 р., № 249. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0416-12>. Дата доступу: 30.05.2019.
30. F. Burdan, I. Rozylo-Kalinowska, J. Szumilo et al. Anatomical classification of the shape and topography of the stomach. Surgical and Radiologic Anatomy. 2012; 34(2): 171-178
31. Nyengaard JR., Alwasel SH. Practical stereology of the stomach and intestine. Annals of Anatomy. 2014; 196(1): 41-47
32. Monnet E; Smeak DD. Gastrointestinal surgical techniques in small animals. Hoboken, NJ : John Wiley & Sons, 2020:352.
33. 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; 2016: 2632368. Published online 2015 Dec 27. doi: 10.1155/2016/2632368.
34. 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.
 35. Furness JB, Cottrell JJ, Bravo DM. Comparative gut physiology symposium: Comparative physiology of digestion. *J Anim Sci.* 2015 Feb;93(2):485-91.
 36. Matsukura N, Shiota A, Asano G. Anatomy, histology, ultrastructure, stomach, rat. In: Jones T. C., Mohr U., Hunt R. D., editors. *Digestive System.* Berlin, Germany: Springer;1985.281–288. (Monographs on Pathology of Laboratory Animals).
 37. Ghoshal NG, Bal HS. Comparative morphology of the stomach of some laboratory mammals. *Laboratory Animals.* 1989;23(1):21–29.
 38. Беденюк ОА. Особливості просторової і структурної організації шлунка білих лабораторних щурів у нормі. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2015;4:20-24.
 39. Гринь В.Г., Костиленко Ю.П., Ячмінь А.І. Особливості анатомічної будови шлунку білих щурів. *Світ медицини та біології.* 2019;1(67):133-137.
 40. Hryn VH, Kostylenko YP, Bilash VP, Tarasenko YA. Features of angioarchitecture of the albino rats stomach and small intestine. *Wiad Lek.* 2019;72(3):311-317.
 41. Hryn VH, Kostylenko YP, Yushchenko YP, Ryabushko MM, Lavrenko DO. Comparative histological structure of the gastrointestinal mucosa in human and white rat: a bibliographic analysis. *Wiad Lek.* 2018;71(7):1398-1403.
 42. Білаш СМ, Проніна ОМ, Коптев ММ. Морфологія шлунка щурів. Полтава: «Копір-сервіс». 2016:70.
 43. Motarjemi Y, Moy Ge, Todd E. *Encyclopedia of Food Safety.* 1st Edition, Motarjemi Y, chief editor. Elsevier Inc; Academic Press; 2013. 2304.

44. МОЗ: Де насправді містяться нітрати і як захистити себе. Міністерство охорони здоров'я України [опубліковано 08 серпня 2018 р.] Урядовий портал. Доступно: <https://www.kmu.gov.ua/news/moz-de-naspravdi-mistyatsya-nitrati-i-yak-zahistiti-sebe>.
45. Донченко СВ, Білаш СМ, Северин ЮМ. Вплив найпоширеніших харчових добавок на здоров'я людини. Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини : матеріали міжнар. наук.-практ. конф. / за заг. ред. проф. С. В. Пилипенка. Полтава:Астроя, 2020:23-25.
46. [Nitrate and Methemoglobinemia [Internet]. Minnesota Department of Health. November 2018. <https://www.health.state.mn.us/communities/environment/water/docs/contaminants/nitratmethemog.pdf>.
47. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR).2017.
48. Denshaw-Burke M. What is the role of nitrites in the etiology of methemoglobinemia? Medscape. Updated: Dec 09, 2018. [cited 2020 November 23] <https://www.medscape.com/answers/204178-70210/what-is-the-role-of-nitrites-in-the-etiology-of-methemoglobinemia>
49. Toxicological Profile for Nitrate and Nitrite. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp204.pdf>.
50. USEPA (2017). IRIS Assessment Plan for Nitrate and Nitrite (Scoping and Problem Formulation Materials). U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, EPA/635/R-17/331, 2017.
51. Кобилянська АЛ. Вплив харчових добавок на організм людини. 03.02.2019. <https://vseosvita.ua/library/naukova-robota-vpliv-harcovih-dobavok-na-organizm-ludini-106881.html>.
52. World Health Organization, International Agency for research on cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Ingested Nitrate and Nitrite, and Cyanobacterial Peptide Toxins. Lyon, France. 2010;94:464.

53. Food safety fact sheet [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2014 [cited 2020 Nov 13]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs399/en/>.
54. Advancing food safety initiatives: strategic plan for food safety including foodborne zoonoses 2013–2022 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2014 [cited 2020 nov 13]. Available from: <http://www.who.int/foodsafety/strategic-plan/en/>.
55. Nitrate and Nitrite in Drinking-water: Background document for development of WHO GDWQ. Number WHO/SDE/WSH/7.01/16/Rev/1. Geneva: World Health Organization; 2016:41. Available from: https://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/nitrate-nitrite-background-jan17.pdf.
56. Guidelines for Canadian Drinking Water Quality: Guideline Technical Document – Nitrate and nitrite. Ottawa (ON): Health Canada, Healthy Environments and Consumer Safety Branch, Water and Air Quality Bureau; 2013 [accessed 17 Dec 2014]. Available from: http://hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/water-eau/nitrate_nitrite/index-eng.php.
57. 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. doi:1602526 [pii] 10.1038/sj.ejcn.1602526 [PubMed].
58. Глутамат натрію в продуктах: як саме він шкодить здоров'ю? Міграція. Всеукраїнська інформ.-аналіт. щомісячна газета. 26.02.2015. за даними www.interestu.info. Доступно: <http://migraciya.com.ua/news/zdorovia-nacii/ua-monosodium-glutamate-in-products-how-he-injurious-to-health/>.
59. Zanfirescu 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. doi: 10.1111/1541-4337.12448.

60. Barraj L, Murphy M, Tran N, Petersen B. Chemistry, manufacturing and exposure assessments to support generally recognized as safe (GRAS) determinations. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2016;79 Suppl 2:S99-S104. doi:10.1016/j.yrtph.2016.07.003 [PubMed].
61. Hartung T. Rebooting the generally recognized as safe (GRAS) approach for food additive safety in the US. *Alternatives to animal experimentation*. 2018;35(1):3-25. doi:10.14573/altex.1712181 [PubMed].
62. Про затвердження переліку харчових добавок, дозволених для використання у харчових продуктах (Із змінами, внесеними згідно з Постановами КМ п 342 від 17.02.2000 п 1140 від 21.07.2000 п 1656 від 08.11.2000).
63. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Dusemund B, Gilbert J, Gott D, Kenigswald H, König J, Lambré C et al . *EFSA Journal* 2012;10(10):1006.
64. Mortensen A, Aguilar F, Crebelli R, Domenico ADi, Dusemund B, Frutos MJ, 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 J*. 2017 Jul; 15(7): e04910.
65. 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.
66. Amchova P, Kotolova H, Ruda-Kucerova J. Health safety issues of synthetic food colorants. *Проблеми безпеки здоров'я синтетичних харчових барвників*. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2015 Dec;73(3):914-22.
67. Downham A., Collins P. Colouring our foods in the last and next millenium. *International Journal of Food Science and Technology*. 2000;35:5–22.
68. Diana L. Doell, Daniel E. Folmer, Hyoung S. Lee, Kyla M. Butts, Susan E. Carberry Exposure estimate for FD&C colour additives for the US population. *Food Addit Contam: Part A*. 2016 May; 33(5): 782–797.

69. Aurélie Périat, Stefan Bieri, Nicolas Mottier. SWATH-MS screening strategy for the determination of food dyes in spices by UHPLC-HRMS. *Food Chem X*. 2019 Mar 30; 1: 100009. Published online 2019 Mar 1. doi: 10.1016/j.fochx.2019.100009.
70. Staples JW, Stine JM, Mäki-Lohiluoma E, Steed E, George KM, Thompson CM, Woodahl EL. Food dyes as P-glycoprotein modulators. *Food Chem Toxicol*. 2020 Oct 1;146:111785.
71. Ntrallou K, Gika H, Tsochatzis E. Analytical and Sample Preparation Techniques for the Determination of Food Colorants in Food Matrices. *Foods*. 2020 Jan 7;9(1):58.
72. Rogers DA, Hopkins MD, Rajagopal N, Varshney D, Howard HA, LeBlanc G, et al. U.S. Food and Drug Administration-Certified Food Dyes as Organocatalysts in the Visible Light-Promoted Chlorination of Aromatics and Heteroaromatics. *ACS Omega*. 2020 Mar 24;5(13):7693-7704.
73. World Health Organization, & Food and Agriculture Organization of the United Nations (2018). *INFOSAN activity report 2016/2017*. Geneva, Switzerland: World Health Organization Press.
74. Food and Agriculture of Organization of the United Nations, & World Health Organization (2016). *INFOSAN activity report 2014/2015*. Geneva, Switzerland: World Health Organization Press.
75. Zach L, Doyle ME, Bier V, & Czuprynski CH. Systems and governance in food import safety: A US perspective. *Food Control*, 2012;27(1):153-162.
76. Food and Drug Administration. *The reportable food registry: A five year overview of targeting inspection resources and identifying patterns of adulteration*. Silver Spring, 2016. <https://www.fda.gov/food/compliance-enforcement-food/reportable-food-registry-industry>.
77. Van Asselt ED, Banach JL, & Van Der Fels-Klerx HJ. Prioritization of chemical hazards in spices and herbs for European monitoring programs. *Food Control*, 2018;83:7–17.

78. European Union. RASFF – The Rapid Alert System for Food and Feed – 2017 annual report. Luxembourg: Publications Office of the European Union. 2018.
79. Van Asselt ED, Meuwissen MPM, Van Asseldonk MAPM, Teeuw J, Van Der Fels-Klerx HJ. Selection of critical factors for identifying emerging food safety risks in dynamic food production chains. *Food Control*. 2010;21(6), 919–26.
80. Van Der Spiegel M, Van Der Fels-Klerx HJ, & Marvin HJP. Effects of climate change on food safety hazards in the dairy production chain. *Food Research International*. 2012;46(1):201–8.
81. European Union. The Rapid Alert System for Food and Feed (RASFF) – Annual report 2010. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities. 2011.
82. European Commission. Eurostat - EU trade since 1988 by BEC (The Broad Economic Categories; DS-032655) [Database]. 2018a. Retrieved from <https://ec.europa.eu/eurostat/data/database>.
83. FTSE Russell. FTSE Annual Country classification review. 2018 London, UK: FTSE Russell.
84. European Commission. RASFF – Food and Feed Safety Alerts. 2018b. Retrieved from https://ec.europa.eu/food/safety/rasff_en.
85. European Commission. RASFF Portal [Database]. 2018c. Retrieved from <https://webgate.ec.europa.eu/rasff-window/portal/>.
86. Piękowski M. Food hazards on the European Union market: The data analysis of the Rapid Alert System for Food and Feed. *Food Sci Nutr*. 2020 Mar; 8(3): 1603–1627. Published online 2020 Feb 11. doi: 10.1002/fsn3.1448.
87. Особливості впливу харчових добавок на стан здоров'я людини. Національний технічний університет. 2017/2018. 21 с.
88. Yachmin A.I., Kononov B.S., Yeroshenko G.A., Bilash S.M., Bilash V.P. A measure of the effect of complex food additives on rats' adaptive responses. *World of Medicine and Biology*. 2020;1(71):232-235.

89. Білаш СМ. Морфологія шлунка щурів при експериментальному гострому гастриті : монографія / СМ. Білаш, ОМ. Проніна, ММ. Коптев. – Полтава : Копір сервіс, 2017. - 132
90. Охота РВ, Кислинський ВМ, Карташов РР. Морфологічні зміни слизового бар'єра шлунка на тлі парціального та поєднаного впливу висококалорійного харчування і хронічного стресу у щурів. Тези доповідей 1-ї Міжнародної студентської наукової конференції «International medical students' conference in Poltava» (IMEDSCOP 2020), м. Полтава, 2–3 квітня 2020 р. – Полтава, 2020:93.
91. Monosodium L-glutamate. Prepared at the 31st JECFA (1987), published in FNP 38 (1988) and in FNP 52 (1992). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Monosodium-L-glutamate>.
92. Watkins J.C., Jane D.E. The glutamate story. *Brit. J. Pharmacol.* 2006; 147 (1):100-108.
93. Kurihara K. Umami the Fifth Basic Taste: History of Studies on Receptor Mechanisms and Role as a Food Flavor. *BioMed Research International*, 2015, ID189402. doi:10.1155/2015/189402/
94. Stanska K, & Krzeski A. The umami taste: from discovery to clinical use. *Otolaryngologia Polska.* 2016. 70(4):10–15. doi:1199991 [pii] 10.5604/00306657.1199991.
95. Masic U, & Yeomans MR. Does monosodium glutamate interact with macronutrient composition to influence subsequent appetite? *Physiology & Behavior*, 2013. 116–117, 23–29. doi:S0031–9384(13)00067-X [pii] 10.1016/j.physbeh.2013.03.01.
96. Greisinger S, Jovanovski S, Buchbauer G. An Interesting Tour of New Research Results on Umami and Umami Compounds. *Nat Prod Commun.* 2016; 11(10):1601-1618.
97. Munkhzul Davaasuren, Jumpei Matsumoto, Chojiljav Chinzorig, Tomoya Nakamura, Yusaku Takamura, Enrico Patrono, et al. The effects of

- intra-gastric infusion of umami solutions on amygdalar and lateral hypothalamic neurons in rats. *Physiol Rep.* 2015;3(10):125-45.
98. 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;43(10):2009–16.
99. Andreina Baj, Elisabetta Moro, Michela Bistoletti, Viviana Orlandi, Francesca Crema, Cristina Giaroni. Glutamatergic Signaling Along The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6):1482.
100. Torii K, Uneyama H, Nakamura E. Physiological roles of dietary glutamate signaling via gut-brain axis due to efficient digestion and absorption. *J Gastroenterol.* 2013;48(4):442-51.
101. Kondoh T, Mallick HN, Torii K. Activation of the gut-brain axis by dietary glutamate and physiologic significance in energy homeostasis. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(3):832S-837.
102. Qu T, Han W, Niu J, Tong J, de Araujo IE. On the roles of the Duodenum and the Vagus nerve in learned nutrient preferences. *Appetite.* 2019;1(139):145-151.
103. Рудька А. В., Гецько Н. В., Криницька І. Я.. Токсичний вплив глутамату натрію на живий організм (огляд літератури). *Медична та клінічна хімія.* 2017;1(19):119-27. 10.11603/mcch.2410-681X.2017.v0.i1.76851.
104. Коберська В.А., Паламарчук П.П. Молекулярні механізми прояву токсичності мононатрій глутамату. VII Научно-практическая конференция Спецпроект: анализ научных исследований. 14-15 июня 2012 г.
105. Ackroff K, Sclafani A. Flavor Preferences Conditioned by Dietary Glutamate. *Adv Nutr.* 2016;7(4):845–852.
106. Cummings DE. Taste and the regulation of food intake: it's not just about flavor. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(4):717-8.

107. Henry-Unaeze HN. Update on food safety of monosodium l-glutamate (MSG). *Pathophysiology*. 2017;24(4):243-249. doi: 10.1016/j.pathophys.2017.08.001.
108. Бевзо В. В. Дослідження токсодинаміки глутамату натрію на організм щурів за умов тривалого його введення. *Клініч. та експерим. патологія*. 2016;2 (56)ч. 2:13–16.
109. Meldrum BS (2000). Glutamate as a neurotransmitter in the brain: review of physiology and pathology. *The Journal of Nutrition*, 130(4S Suppl), 1007S–1015S. doi:10.1093/jn/130.4.1007S [PubMed]
110. Newsholme P. Glutamine metabolism: nutritional and clinical significance. *The Journal of Nutrition*, 2001;131 (9):2515–2522.
111. Zangfirescu 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;18(4):1111–34.
112. Swamy AH, Patel NL, Gadad PC, Koti BC, Patel UM, Thippeswamy AH, & Manjula DV. Neuroprotective activity of *Pongamia pinnata* in monosodium glutamate-induced neurotoxicity in rats. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2014;75(6): 657–663.
113. Blachier F, Boutry C, Bos C, Tome D. Metabolism and functions of L-glutamate in the epithelial cells of the small and large intestines. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2009;90(3):814-821. doi:10.3945/ajcn.2009.27462.
114. Battezzati A, Brillon DJ, Matthews DE. Oxidation of glutamic acid by the splanchnic bed in humans. *American Journal of Physiology*. 1995;269(2 Pt 1):269-76. doi:10.1152/ajpendo.1995.269.2.E269.
115. Reeds PJ, Burrin DG, Stoll B, Jahoor F, Wykes L, Henry J, & Frazer ME. Enteral glutamate is the preferential source for mucosal glutathione synthesis in fed piglets. *American Journal of Physiology*. 1997;273(2 Pt 1):408–415. doi:10.1152/ajpendo.1997.273.2.E408.

116. Hussein UK, Hassan NE-HY, Elhalwagy MEA, Zaki AR, Abubakr HO, Venkata KCN et al. Ginger and propolis exert neuroprotective effect against monosodium glutamate-induced neurotoxicity in rats. *Molecules*. 2017. Nov. 22(11): 1928.
117. Campos-Sepulveda AE, Martinez Enriquez ME, Rodrigues Arellanes R, Pelaez LE, Rodriguez Amezquita AL, Cadena Razo A et al. Neonatal monosodium glutamate administration increases aminooxyacetic acid (AOA) susceptibility effects in adult mice. *Proceedings of the Western Pharmacology Society*. 2009. 52:72-74
118. Wu G. Amino acids: metabolism, functions, and nutrition. *Amino Acids*. 2009;37(1):1-17. doi:10.1007/s00726-009-0269-0.
119. Obayashi Y, Nagamura Y. Does monosodium glutamate really cause headache?: a systematic review of human studies. *The Journal of Headache and Pain*. 2016;17:54. doi:10.1186/s10194-016-0639-4.
120. Geha RS, Beiser A, Ren C, Patterson R, Greenberger PA, Grammer LC, et al. Review of alleged reaction to monosodium glutamate and outcome of a multicenter double-blind placebo-controlled study. *J Nutr*. 2000;130(4):1058-62. doi: 10.1093/jn/130.4.1058S.
121. Henry-Unaeze HN. Update on food safety of monosodium L-glutamate (MSG). *Pathophysiology*. 2017;24(4):243-249. doi: 10.1016/j.pathophys.2017.08.001.
122. Husarova V, & Ostatnikova D. Monosodium glutamate toxic effects and their implications for human intake: a review. *The Journal of Medical Research*, 2013;1–12. doi:10.5171/2013.608765;
123. Stanska K, & Krzeski A (2016). The umami taste: from discovery to clinical use. *Otolaryngol Pol*. 2016 Jun 30;70(4):10-5. [PubMed]
124. Глутамат натрію в продуктах: як саме він шкодить здоров'ю?. Міграція. Всеукраїнська інформ.-аналіт. щомісячна газета. 26.02.2015. за даними www.interestu.info. Доступно: <http://migraciya.com.ua/news/zdorovia-nacii/ua-monosodium-glutamate-in-products-how-he-injurious-to-health/>.

125. Sadek K, Abouzed T, & Nasr S (2016). Lycopene modulates cholinergic dysfunction, Bcl-2/Bax balance, and antioxidant enzymes gene transcripts in monosodium glutamate (E621) induced neurotoxicity in a rat model. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 94(4), 394–401. doi:10.1139/cjpp-2015-0388.
126. Onaolapo OJ, Onaolapo AY, Akanmu MA, & Gbola O (2016). Evidence of alterations in brain structure and antioxidant status following ‘low-dose’ monosodium glutamate ingestion. *Pathophysiology*, 23(3), 147–156. doi:S0928–4680(16)30022–0 [pii] 10.1016/j.pathophys.2016.05.001.
127. Kohan AB, Yang Q, Xu M, Lee D, Tso P. Monosodium glutamate inhibits the lymphatic transport of lipids in the rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016 Oct 1; 311(4): G648–G654.
128. Chakraborty SP. Patho-physiological and toxicological aspects of monosodium glutamate. *Toxicol Mech Methods*. 2019;29(6):389-396.
129. Falalieieva TM, Kukharskyi VM, Berehova TV. Effect of long-term monosodium glutamate administration on structure and functional state of the stomach and body weight in rats. *Fiziol Zh*. 2010;56(4):102-10.
130. López-Miranda V, Soto-Montenegro ML, Uranga-Ocio JA, Vera G, Herradón E, González C, et al. Effects of chronic dietary exposure to monosodium glutamate on feeding behavior, adiposity, gastrointestinal motility, and cardiovascular function in healthy adult rats. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(11):1559-70. doi: 10.1111/nmo.12653. Epub 2015 Aug 24. PMID: 26303145/
131. 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 Res Int*. 2016;2016:5251738. doi: 10.1155/2016/5251738. Epub 2016 Jun 29.
132. Afifi MM, Abbas AM. Monosodium glutamate versus diet induced obesity in pregnant rats and their offspring. *Acta Physiol Hung*. 2011 Jun;98(2):177-88.

133. Hermanussen M, García AP, Sunder M, Voigt M, Salazar V, Tresguerres JA. Obesity, voracity, and short stature: the impact of glutamate on the regulation of appetite. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60(1):25-31.
134. Гордієнко ЛП, Фалалєєва ТМ, Берегова ТВ. Непорада КС. Активність орнітиндекарбоксилази та α -амілази у тканинах слинних залоз щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння. *Вісник проблем біології і медицини.* 2013;3(102):52-7.
135. Soares A, Schoffen JP, De Gouveia EM, Natali MR. Effects of the neonatal treatment with monosodium glutamate on myenteric neurons and the intestine wall in the ileum of rats. *J Gastroenterol.* 2006;41(7):674-80.
136. Boutry C, Matsumoto H, Airinei G, Benamouzig R, Tomé D, Blachier F, Bos C. Monosodium glutamate raises antral distension and plasma amino acid after a standard meal in humans. 10.1152/ajpgi.00299.2010. Epub 2010 Oct 28. PMID: 21030612 Clinical Trial.
137. Фалалеева ТМ, Самонина ГЕ, Береговая ТВ, Дзюбенко НВ, Андреева ЛА. Влияние глипролинов на структурно-функциональное состояние слизистой оболочки желудка и массу тела крыс в условиях длительного введения глутамата натрия. *Физика живого.* 2010;18(1):154-9.
138. Бороденко АО, Потапова АО, Наумко РФ. Вплив глутамату натрію на стінку шлунка щурів за умов корегувального впливу токоферолу та альмагелю *Актуальні питання теоретичної медицини. Актуальні питання клінічної медицини. Клінічні та патогенетичні аспекти мікроелементозів : матеріали наук.-практ. конф. студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів (Суми, 20–22 квіт. 2011 р.)* відп. за вип. Л. Н. Приступа. Суми: СумДУ, 2011. Ч. 1:54.
139. Гордієнко Л.П. Вплив глутамату натрію на масу тіла та розвиток ожиріння (огляд літератури). *Вісник проблем біології і медицини.* 2017;Вип.4, Т.3(141):33-7.
140. Конопельнюк ВВ, Прибітко Ю., Цирюк ОІ. Патолофізіологічна характеристика експериментальної моделі ожиріння у самиць щурів,

- викликаних неонатальним введенням глютамату натрію. Науковий зліт: Біологічна наука. 2016;3:14-18.;
141. Torii K, Uneyama H, Nakamura E. Physiological roles of dietary glutamate signaling via gut-brain axis due to efficient digestion and absorption. *J Gastroenterol.* 2013;48(4):442-51.
142. Nakadate K, Hirakawa T, Tanaka-Nakadate S. Small **intestine** barrier function failure induces systemic inflammation in **monosodium glutamate**-induced chronically obese mice. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2019;44(6):587-594.
143. Nakayama S, Teramoto H. Numerical Evaluation of Efficacy of Glutamate on Gastrointestinal Motility: Rapid MRI Study.. *Yakugaku Zasshi.* 2016;136(10):1345-54.
144. Zai H, Kusano M, Hosaka H, Shimoyama Y, Nagoshi A, Maeda M, Kawamura O, Mori M. Monosodium L-glutamate added to a high-energy, high-protein liquid diet promotes gastric emptying. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(1):431-5.
145. Sun HZ, Zhao SZ, Ai HB. Microinjection of l-glutamate into the nucleus ambiguus partially inhibits gastric motility through the NMDA receptor - nitric oxide pathway. *Can J Physiol Pharmacol.* 2014;92(6):455-9.
146. Natalia SG, Sergey BB, Jakovlevich V, Tachieva BI, Bolevich SS, Orlova AS et al. The influence of mk-801, glutamate and glycine via the modulation of n-methyl-daspartate receptors on isolated rat heart. *Сеченовский вестник.* 2020;11(1):15-25.
147. Somekawa S, Hayashi N, Nijjima A, Uneyama H, Torii K. Dietary free glutamate prevents diarrhoea during intra-gastric tube feeding in a rat model. *Br J Nutr.* 2012;107(1):20-3.
148. Проїденко І.В. метаболізм нітратів та нітритів. В: Наукові дослідження, відкриття та розвиток технологій в сучасній науці : Збірник наукових праць з актуальних проблем економічних наук; м. Рівне, 19-20 квітня 2019 р. 31-33.

149. Linsha Ma, Liang Hu, Xiaoyu Feng, Songlin Wang. Nitrate and Nitrite in Health and Disease. *Aging Dis.* 2018;9(5): 938–45. Published online 2018 Oct 1. doi: 10.14336/AD.2017.1207.
150. Lundberg JO, Gladwin MT, Ahluwalia A, Benjamin N, Bryan NS, Butler A, et al. Nitrate and nitrite in biology, nutrition and therapeutic *Nat Chem Biol* 2009;5(12):865-9. doi: 10.1038/nchembio.260.
151. Луценко Б. О. Зміни процесів продукції супероксидного аніон-радикалу у тканинах слизової оболонки шлунка білих щурів при відтворенні пептичної виразки за умов хронічної інтоксикації нітратом натрію. *Вісн. пробл. біології і медицини.* 2007;2:50-52.
152. Ткач СМ, Пучков КС, Кузенко ЮГ. Биологические эффекты оксидов азота в желудочно-кишечном тракте. *Сучасна гастроентерологія.* 2013;4(72):118-128.
153. Bryan NS, Loscalzo J, editors. Nitrite and nitrate in human health and disease [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2011. Available: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-60761-616-0>.
154. Лихацький ПГ, Фіра ЛС, Герасимець І.І. Метаболічні порушення в організмі щурів за умов ураження нітритом натрію *Український біофармацевтичний журнал.* 2013;4:98-103.
155. 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;19(1):244.
156. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS)
157. 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;15(6):e04786. doi: 10.2903/j.efsa.2017.4786.

158. Салига НО. Показники антиоксидантної системи щурів, уражених нітритом натрію та їх корекція L-глутаміновою кислотою. Світ медицини та біології. 2016;2(56):145-148.
159. Куліцька МІ, Чорна МВ, Гонський ЯІ. Вплив нітриту натрію на показники антиоксидантної системи та пероксидного окиснення ліпідів в організмі щурів Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2008;2:130-131.
160. Лихацький П. Г.Стан клітинних мембран щурів різного віку за умов ураження нітритом натрію. Мед. хімія.2011;13(1):74-7.
161. Лихацький ПГ, Фіра ЛС, Підгірний ВВ. Динаміка активності вільнорадикальних процесів в органах щурів різних вікових груп після інтоксикації нітритом натрію. Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія. 2014;3:139-145.
162. El-Nabarawy NA, Gouda AS, Khattab MA, Rashed LA. Effects of nitrite graded doses on hepatotoxicity and nephrotoxicity, histopathological alterations, and activation of apoptosis in adult rats. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2020;27(12):14019-14032. doi: 10.1007/s11356-020-07901-6.
163. Ansari FA, Ali SN, Arif H, Khan AA, Mahmood R. 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: 10.1371/journal.pone.0175196.
164. Пришляк АМ, Яворська СІ, Головата ТК, Ремінецький БЯ. Вплив чотирихлористого вуглецю на стан вільнорадикальних процесів організму щурів та морфологічні зміни у товстій кишці. Медична та клінічна хімія. 2017;19(2):78-82/
165. Ansari FA, Ali SN, Khan AA, Mahmood R. Acute oral dose of sodium nitrite causes redox imbalance and DNA damage in rat kidney. *J Cell Biochem.* 2018;119(4):3744-3754. doi: 10.1002/jcb.26611.

166. Lundberg JO, Weitzberg E, Gladwin MT. The nitrate-nitrite-nitric oxide pathway in physiology and therapeutics. *Nat Rev Drug Discov.* 2008;7:156–167. doi: 10.1038/nrd2466.
167. Circu ML, Aw TY. Redox biology of the intestine. *Free Radic Res.* 2011;45:1245–1266. doi: 10.3109/10715762.2011.611509.
168. Vossen E, De Smet S. Protein oxidation and protein nitration influenced by sodium nitrite in two different meat model systems. *J Agric Food Chem.* 2015;63:2550–2556. doi: 10.1021/jf505775u.
169. Mithieux G, Gautier-Stein A. Intestinal glucose metabolism revisited. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;105:295–301. doi: 10.1016/j.diabres.2014.04.008.
170. Moura FA, de Andrade KQ, dos Santos JCF, Araújo ORP, Goulart MOF. Antioxidant therapy for treatment of inflammatory bowel disease: Does it work? *Redox Biol.* 2015;6:617–639.
171. Охота РВ, Кислинський ВМ, Карташов РР. Морфологічні зміни слизового бар'єра шлунка на тлі парціального та поєднаного впливу висококалорійного харчування і хронічного стресу у щурів. Тези доповідей 1-ї Міжнародної студентської наукової конференції «International medical students' conference in Poltava» (IMEDSCOP 2020), м. Полтава, 2–3 квітня 2020 р.:93.
172. Motarjemi Y, Moy Ge, Todd E. *Encyclopedia of Food Safety*. 1st Edition, Motarjemi Y, chief editor. Elsevier Inc; Academic Press. 2013:640.
173. European Food Safety Authority. Refined exposure assessment for Ponceau 4R (E 124). *EFSA Journal.* 2015;13(4). DOI:10.2903/j.efsa.2015.4073.
174. Dong Y, Zhang J, Xing Y, Song Z, Wang Y, Meng M, et al. Quantification of Ponceau 4R in Foods by Indirect Competitive Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (icELISA). *J Agric Food Chem.* 2015;63(28):6338–45.
175. Yamjala K, Nainar MS, Ramiseti NR. Methods for the analysis of azo dyes employed in food industry--A review. *Food Chem.* 2016;192:813–24.

176. European Food Safety Authority. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food; Scientific Opinion on the reevaluation of Ponceau 4R (E 124) as a food additive on request from the European Commission. *EFSA Journal* 2009;7(11):1328.
177. Tanaka T. Reproductive and neurobehavioural toxicity study of Ponceau 4R administered to mice in the diet. *Food and Chemical Toxicology*. 2006;44:1651–1658.
178. Bastaki M, Farrell T, Bhusari S, Pant K, Kulkarni R. Lack of genotoxicity in vivo for food color additive Allura Red AC. *Food Chem Toxicol*. 2017;105:308-314.
179. McCann D, Barrett A, Cooper A, Crumpler D, Dalen L, Grimshaw K, et al. Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9598):1560-7.
180. Amchova P, Kotolova H, Ruda-Kucerova J. Health safety issues of synthetic food colorants. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2015;73(3):914-22.
181. Doguc DK, Deniz F, İlhan İ, Ergonul E, Gultekin F. Prenatal exposure to artificial food colorings alters NMDA receptor subunit concentrations in rat hippocampus. *Nutr Neurosci*. 2019;4:1-11.
182. FSA FEEDAP Panel (EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed), 2012a. Guidance for the preparation of dossiers for sensory additives. *EFSA Journal* 2012; 10(1): 2534, 26 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2534>.
183. EFSA FEEDAP Panel (EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed), 2012b. Guidance for the preparation of dossiers for additives already authorised for use in food. *EFSA Journal* 2012;10(1):2538-2541. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2538>.
184. EFSA FEEDAP Panel (EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed), 2012c. Guidance on studies concerning the safety of

- use of the additive for users/workers. *EFSA Journal* 2012;10(1):2539-2543. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2539>].
185. Yachmin A.I., Kononov B.S., Yeroshenko G.A., Bilash S.M., Bilash V.P. A measure of the effect of complex food additives on rats' adaptive responses. *World of Medicine and Biology*. 2020;1(71):232-235.
186. Leo L, Loong C, Ho XL, Raman MFB, Suan MYT, Loke WM. Occurrence of azo food dyes and their effects on cellular inflammatory responses. *Nutrition*. 2018;46:36-40.
187. Al-Dahhan MAH, Al-Kaisei BI, Al-Samawy ERM., Jarad AS. Effect of synthetic colorants (Sunset yellow and Ponceau 4R) in some biochemical and histopathological parameters of albino rats. *AL-Qadisiya Journal of Vet. Med. Sci*. 2014;13(1):80-84.
188. 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.
189. EFSA ANS Panel (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources Added to Food), 2013. Statement on Allura Red AC and other sulphonated mono azo dyes authorised as food and feed additives. *EFSA Journal* 2013;11(6): 3234, 25 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2013.3234>.
190. EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP); Guido Rychen, Giovanna Azimonti, Vasileios Bampidis, Maria de Lourdes Bastos, Georges Bories, Andrew Chesson, et al. _Safety and efficacy of ponceau 4R for cats, dogs and ornamental fish. *EFSA J*. 2018;16(3):e05222.
191. Feketea G, Tsabouri S. Common food colorants and allergic reactions in children: Myth or reality? *Food Chem*. 2017 Sep 1;230:578-588.

192. 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.
193. Gaunt IF, Farmer M, Grasso P, Gangolli SD. Acute (mouse and rat) and short-term (rat) toxicity studies on Ponceau 4R. *Food Cosmet Toxicol.* 1967;5(2):187-94.
194. Phillips JC, Bex CS, Gaunt IF. The metabolic disposition of ¹⁴C-labelled Ponceau 4R in the rat, mouse and guinea-pig, *Food Chem Toxicol.* 1982;20(5):499-505.
195. WHO. International Programme on Chemical Safety (IPCS). 565. Ponceau 4R (WHO Food Additives Series 18) ([inchem.org](http://www.inchem.org)) [cited 30.11.2020]. available from: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v18je12.htm>.
196. Ячмінь А. І., Єрошенко Г. А., Білаш С. М., Шевченко К. В., Лисаченко О. Д., Ваценко А. В., Передерій Н. О. Вплив консервантів та азобарвників на органи шлунково-кишкового тракту. *Вісник проблем біології і медицини.* 2022; 1 (163):75-80.
197. Yachmin A., Yeroshenko G., Shevchenko K., Perederii N., Ryabushko O. Monosodium glutamate (E621) and its effect on the gastrointestinal organs (review). *Georgian medical news.* 2021; 10(319):147-151.
198. Гринь В.Г., Костиленко Ю.П., Ячмінь А.І. Особливості анатомічної будови шлунку білих щурів. *Світ медицини та біології.* 2019;1(67):133-137.
199. Ячмінь А.І., Вільхова О.В., Борута Н.В., Білаш С.М., Скотаренко Т.А., Білаш В.П., Крамаренко Д.Р. Specific structure of the normal rat gastric fundus wall. *Світ медицини та біології.* 2020; 2 (72):235–239.
200. Ячмінь А.І., Гринь В.Г., Костиленко Ю.П., Єрошенко Г.А., Білаш С.М. Сучасні погляди на будову шлунка щурів. *Матеріали VII конгресу наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України.* Одеса. 2-4 жовтня 2019 р. - С. 157.

201. Ячмінь А. І., Білаш С. М., Єрошенко Г. А., Шевченко К. В., Лічман Д. В. Гістотопографічні особливості фундального відділу шлунку щурів у нормі. Збірник тез Всеукраїнської науково – практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми морфології людини» до 80 – річчя професора С. Ю. Масловського. Харків, 23-25 вересня 2020р. - С. 141-143.
202. Апихтіна ОЛ. Правові аспекти при роботі з експериментальними тваринами. Сьогодення і біоетика. К.: ВД Авіцена. 2011; ISBN 978-966-2144-26-0.:244-50.
203. Мішалов ВД, Чайковський ЮБ, Твердохліб ІВ. Про правові законодавчі та етичні норми и вимоги при виконанні наукових та морфологічних досліджень. Морфологія. 2007;1(2):1-5.
204. Корнацький ВМ, Талаєва ТВ, Основи діяльності етичних комісій. Київ: 2007:92.
205. Rendtorff JD. Basic ethical principles in European bioethics and biolaw: autonomy, dignity, integrity and vulnerability-towards a foundation of bioethics and biolaw. Med Health Care Philos. 2002;5(3):235-44.
206. Запорожан ВМ, Аряєв МЛ. Біоетика: Підруч. для студ. вищ. мед. навч. закл. IV рівня акредитації. К.: Здоров'я. 2005:288.
207. Поттер ВР. Биоэтика - мост в будущее. Киев.: Карпенко; 2002:206.
208. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics. Oxford: Oxford university press. 1994:546.
209. Резніков ОГ, Соловійов АІ, Добреля НВ, Стефанов ОВ. Біоетична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах (методичні рекомендації). Вісник фармакології та фармації. 2007;7:47-61.
210. Резніков ОГ. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах. Перший національний конгрес з біоетики. Ендокринологія. 2003;8(1):142-5.

211. Нормативний документ Міністерства освіти, науки, молоді та спорту України. Наказ від 01.03.2012 № 249. Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах. Офіційний вісник України. Офіц. вид. 2012;24:82.
212. Yachmin AI, Kononov BS, Yeroshenko GA, Bilash SM, Bilash VP. A measure of the effect of complex food additives on rats' adaptive responses. *World of Medicine and Biology*. 2020; 1(71): 232-235.
213. Лапач СН, Чубенко АВ, Бабич ПН. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев: Морион; 2000:320 с.
214. Багрій ММ, Діброва ВА, Попадинець ОГ, Грищук МІ. Методики гістологічних досліджень монографія; за ред. Багрія ММ, Діброви А. Вінниця: Нова книга, 2016: 328 с.
215. Millonig G. Further observations on a phosphates buffer for osmium solutions in fixations. V. *Internat. Congr. EM*. New York: 1962, p. 1-8.
216. Карупу ВЯ. Электронная микроскопия. Київ: Вища школа; 1984. 207 с.
217. Володько ЯТ. Электронно-микроскопическое исследование нервно-мышечных окончаний. Кровообращение в скелетных мышцах. Рига. 2000: 20-31.
218. Казакова КС, Старченко П, Єрошенко ГА. Спосіб окрашування напівтонких зрізів. Свідectво про раціоналізаторську пропозицію видане Українською медичною стоматологічною академією № 1880. 1999 Вер 15.
219. Кокс Д, Снелл Э. Прикладная статистика. Принципы и примеры. М.: Мир; 2000. 200 с.
220. Єрошенко Г. А., Шевченко К. В., Борута Н. В., Ячмінь А. І., Лічман Д. В. Спосіб відновлення архівних гістологічних препаратів. Заявник і патентовласник Українська медична стоматологічна академія. – № u 2019 06825; заявл. 18.06.2019, опубл. 10.02.2020, Бюл. № 3.

221. Єрошенко Г.А., Ячмінь А.І., Шевченко К.В., Личман Д.В. Спосіб визначення впливу харчових добавок на адаптивні реакції щурів. Пат. 144154 України, МПК G 09 B 23/28. заявл. 21.02.2020; опубл. 10.09.2020, Бюл. № 17.
222. Ячмінь А.І., Шевченко К.В., Григоренко А.С., Донець І.М., Кінаш О.В., Єрошенко Г.А. Вплив комплексу харчових добавок на адаптивні реакції щурів. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю “Basic medical science for Endocrinology 2021” м. Івано-Франківськ, 18-19 листопада 2021 р. - С. 61-63.
223. Ячмінь А.І., Білаш В.П., Єрошенко Г.А., Білаш С.М., Шевченко К.В., Рябушко О.Б., Ваценко А.В., Солод А.В. Remodeling of the rat gastric wall components under the effect of complex food additives. Світ медицини та біології. 2021;1 (75): 235–238.
224. Ячмінь А.І., Єрошенко Г.А., Білаш С.М., Шевченко К.В., Кінаш О.В., Передерій Н.О., Солод А.В. Ремодельовання стінки шлунку щурів за умов впливу комплексу харчових добавок. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини», присвяченої 90-річчю заснування кафедри медичної біології в рамках святкування 100-річчя Полтавського державного медичного університету. Полтава, 30 вересня – 1 жовтня 2021. - С. 107-110.
225. Ячмінь А.І., Білаш В.П., Єрошенко Г.А., Білаш С.М., Шевченко К.В., Рябушко О.Б., Ваценко А.В., Солод А.В. Структурна перебудова компонентів стінки шлунку щурів за умов впливу комплексу харчових добавок. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 106099 від 12.07.2021р.
226. Ячмінь А.І., Білаш В.П., Єрошенко Г.А., Білаш С.М., Шевченко К.В., Рябушко О.Б., Ваценко А.В., Солод А.В. Remodeling of the rat gastric wall components under the effect of complex food additives. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 105353 від 12.07.2021р.

227. Ячмінь А.І., Єрошенко Г.А., Шевченко К.В., Білаш С.М., Лисаченко О.Д., Соколенко В.М., Шарлай Н.М., Клепець О.В. Remodeling of the gastric fundic vasculature under the effect of complex of monosodium glutamate, sodium nitrite and ponceau 4R. Світ медицини та біології. 2021;4 (78):255-261.
228. Ячмінь А.І., Єрошенко Г.А., Лисаченко О.Д., Шевченко К.В., Ваценко А.В., Улановська-Циба Н.А., Кінаш О.В. Морфометрична характеристика судин підслизової основи фундального відділу шлунка при дії комплексу харчових добавок. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Морфогенез та регенерація органів людини та тварин в нормі, при патології та за умов корекції», присвяченої 100-річчю з дня народження професора І.О. Жутаєва. Полтава, 14 квітня 2022р. - С. 63-66 с.
229. Єрошенко Г.А., Ячмінь А.І., Шевченко К.В., Ваценко А.В., Рябушко О.Б., Улановська-Циба Н.А., Кінаш О.В., Клепець О.В. Реакція ланок гемомікроциркуляторного русла фундального відділу шлунка при дії комплексу харчових добавок у ранні терміни спостереження. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Еколого-біологічна освіта в концепції “Єдине здоров’я”» м. Тернопіль, 27–29 квітня 2022 р. - С. 30-31.
230. Ячмінь А.І., Єрошенко Г.А., Шевченко К.В., Лисаченко О.Д., Передерій Н.О., Клепець О.В., Кінаш О.В. Метричні зміни ланок гемомікроциркуляторного русла фундального відділу шлунка при дії комплексу харчових добавок у пізні терміни спостереження. Вісник проблем біології і медицини. – 2022. – Вип. 2 (164) (додаток). - С. 57. Матеріали першого міжнародного морфологічного симпозиуму «Новітні досягнення клінічної анатомії і оперативної хірургії в розвитку сучасної медицини і стоматології» м. Полтава, 16-17 червня 2022 р. Yeroshenko G.A., Yachmin A.I., Shevchenko K.V., Lysachenko O.D, Riabushko O.B., Sokolenko V.M., Sharlai N.M. Morphological and metric

- changes of the glandular apparatus of the rat stomach fundus under the effect of a complex of food additives. *Світ медицини та біології*. 2022; 1 (79): 189-194.
231. 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.
232. Kazakova KS. Morfometrychna kharakterystyka lanok hemomikrotsyrkuliatornoho rusla slyzovoi obolonky yasen shchuriv pry khronichnii intoksykatsii etanolom. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2016; 2 (129):131-133.,
233. Pronina OM, Koptev MM, SM Bilash SM, Yeroshenko GA. Response of hemomicrocirculatory bed of internal organs on various external factors exposure based on the morphological research data. *World of Medicine and Biology*. 2018; 1(63): 153-157. DOI 10.26.724 / 2079-8334-2018-1-63-153-157.
234. 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. Bilash SM, Donchenko SV. Morfofunktsionalnyi stan nadnyrnykiv pry dii kompleksu kharchovykh dobavok. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2020; 3(157): 13-19.
236. 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.

Додаток А**НАУКОВІ ПРАЦІ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ НАУКОВІ
РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Гринь В.Г., Костиленко Ю.П., Ячмінь А.І. Особливості анатомічної будови шлунку білих щурів. *Світ медицини та біології*. 2019;1(67):133-137.
2. Yachmin A. I., Kononov B. S., Yeroshenko G. A., Bilash V.P. A measure of the effect of complex food additives on rats' adaptive responses. *Світ медицини та біології*. 2020;1 (71):232–235.
3. Ячмінь А.І., Вільхова О.В., Борута Н.В., Білаш С.М., Скотаренко Т.А., Білаш В.П., Крамаренко Д.Р. Specific structure of the normal rat gastric fundus wall. *Світ медицини та біології*. 2020; 2 (72):235–239.
4. Ячмінь А.І., Білаш В.П., Єрошенко Г.А., Білаш С.М., Шевченко К.В., Рябушко О.Б., Ваценко А.В., Солод А.В. Remodeling of the rat gastric wall components under the effect of complex food additives. *Світ медицини та біології*. 2021;1 (75): 235–238.
5. Ячмінь А.І., Єрошенко Г.А., Шевченко К.В., Білаш С.М., Лисаченко О.Д., Соколенко В.М., Шарлай Н.М., Клепець О.В. Remodeling of the gastric fundic vasculature under the effect of complex of monosodium glutamate, sodium nitrite and ponceau 4R. *Світ медицини та біології*. 2021;4 (78):255-261.
6. Yeroshenko G.A., Yachmin A.I., Shevchenko K.V., Lysachenko O.D, Riabushko O.B., Sokolenko V.M., Sharlai N.M. Morphological and metric changes of the glandular apparatus of the rat stomach fundus under the effect of a complex of food additives. *Світ медицини та біології*. 2022; 1 (79): 189-194.
7. 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.

**НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ЗАСВІДЧУЮТЬ АПРОБАЦІЮ МАТЕРІАЛІВ
ДИСЕРТАЦІЇ**

8. Ячмінь А.І., Гринь В.Г., Костиленко Ю.П., Єрошенко Г.А., Білаш С.М. Сучасні погляди на будову шлунка щурів. Матеріали VII конгресу наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України. Одеса. 2-4 жовтня 2019 р. - С. 157.
9. Ячмінь А. І., Білаш С. М., Єрошенко Г. А., Шевченко К.В., Лічман Д. В. Гістотопографічні особливості фундального відділу шлунку щурів у нормі. Збірник тез Всеукраїнської науково – практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми морфології людини» до 80 – річчя професора С. Ю. Масловського. Харків, 23-25 вересня 2020р. - С. 141-143.
10. Ячмінь А.І., Єрошенко Г.А., Білаш С.М., Шевченко К.В., Кінаш О.В., Передерій Н.О., Солод А.В. Ремодельовання стінки шлунку щурів за умов впливу комплексу харчових добавок. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини», присвяченої 90-річчю заснування кафедри медичної біології в рамках святкування 100-річчя Полтавського державного медичного університету. Полтава, 30 вересня – 1 жовтня 2021. - С. 107-110.
11. Ячмінь А.І, Шевченко К.В., Григоренко А.С., Донець І.М., Кінаш О.В., Єрошенко Г.А. Вплив комплексу харчових добавок на адаптивні реакції щурів. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю “Basic medical science for Endocrinology 2021” м. Івано-Франківськ, 18-19 листопада 2021 р. - С. 61-63.
12. Ячмінь А.І., Єрошенко Г.А., Лисаченко О.Д., Шевченко К.В., Ваценко А.В., Улановська-Циба Н.А., Кінаш О.В. Морфометрична характеристика судин підслизової основи фундального відділу шлунка при дії комплексу харчових добавок. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Морфогенез та регенерація органів

людини та тварин в нормі, при патології та за умов корекції», присвяченої 100-річчю з дня народження професора І.О. Жутаєва. Полтава, 14 квітня 2022р. - С. 63-66 с.

- 13.Єрошенко Г.А., Ячмінь А.І., Шевченко К.В., Ваценко А.В., Рябушко О.Б., Улановська-Циба Н.А., Кінаш О.В., Клепець О.В. Реакція ланок гемомікроциркуляторного русла фундального відділу шлунка при дії комплексу харчових добавок у ранні терміни спостереження. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Еколого-біологічна освіта в концепції “Єдине здоров’я”» м. Тернопіль, 27–29 квітня 2022 р. - С. 30-31.
- 14.Ячмінь А.І., Єрошенко Г.А., Шевченко К.В., Лисаченко О.Д., Передерій Н.О., Клепець О.В., Кінаш О.В. Метричні зміни ланок гемомікроциркуляторного русла фундального відділу шлунка при дії комплексу харчових добавок у пізні терміни спостереження. Вісник проблем біології і медицини. – 2022. – Вип. 2 (164) (додаток). - С. 57. Матеріали першого міжнародного морфологічного симпозіуму «Новітні досягнення клінічної анатомії і оперативної хірургії в розвитку сучасної медицини і стоматології» м. Полтава, 16-17 червня 2022 р.

НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ДОДАТКОВО ВІДОБРАЖАЮТЬ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ

- 15.Ячмінь А. І., Єрошенко Г. А., Білаш С. М., Шевченко К. В., Лисаченко О. Д., Ваценко А. В., Передерій Н. О. Вплив консервантів та азобарвників на органи шлунково-кишкового тракту. Вісник проблем біології і медицини. 2022; 1 (163):75-80.
- 16.Yachmin A., Yeroshenko G., Shevchenko K., Perederii N., Ryabushko O. Monosodium glutamate (e621) and its effect on the gastrointestinal organs (review). Georgian medical news. 2021; 10(319):147-151.
- 17.Єрошенко Г. А., Шевченко К. В., Борута Н. В., Ячмінь А. І., Лічман Д. В. Спосіб відновлення архівних гістологічних препаратів. Заявник і

патентовласник Українська медична стоматологічна академія. – № u 2019 06825; заявл. 18.06.2019, опубл. 10.02.2020, Бюл. № 3.

18. Ячмінь А.І., Білаш В.П., Єрошенко Г.А., Білаш С.М., Шевченко К.В., Рябушко О.Б., Ваценко А.В., Солод А.В. Структурна перебудова компонентів стінки шлунку щурів за умов впливу комплексу харчових добавок. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 106099 від 12.07.2021р.

19. Ячмінь А.І., Білаш В.П., Єрошенко Г.А., Білаш С.М., Шевченко К.В., Рябушко О.Б., Ваценко А.В., Солод А.В. Remodeling of the rat gastric wall components under the effect of complex food additives. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 105353 від 12.07.2021р.

20. Єрошенко Г.А., Ячмінь А.І., Шевченко К.В., Личман Д.В. Спосіб визначення впливу харчових добавок на адаптивні реакції щурів. Пат. 144154 України, МПК G 09 B 23/28. заявл. 21.02.2020; опубл. 10.09.2020, Бюл. № 17.

21.

Додаток А 1

На етапах виконання дисертаційної роботи її основні положення доповідались на:

VII конгресі наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України. Одеса. 2-4 жовтня 2019 р. - стендова доповідь, публікація тез.

Всеукраїнській науково – практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми морфології людини» до 80 – річчя професора С. Ю. Масловського. Харків, 23-25 вересня 2020 р. - стендова доповідь, публікація тез.

науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини», присвяченої 90-річчю заснування кафедри медичної біології в рамках святкування 100-річчя Полтавського державного медичного університету. Полтава, 30 вересня – 1 жовтня 2021 р. - стендова доповідь, публікація тез.

науково-практичній конференції з міжнародною участю «Basic medical science for Endocrinology 2021» м. Івано-Франківськ, 18-19 листопада 2021 р. - стендова доповідь, публікація тез.

Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Морфогенез та регенерація органів людини та тварин в нормі, при патології та за умов корекції», присвяченої 100-річчю з дня народження професора І.О. Жутаєва. Полтава, 14 квітня 2022 р. - стендова доповідь, публікація тез.

науково-практичній конференції з міжнародною участю «Еколого-біологічна освіта в концепції “Єдине здоров'я”» м. Тернопіль, 27–29 квітня 2022 р. - стендова доповідь, публікація тез.

Першому міжнародному морфологічному симпозиумі «Новітні досягнення клінічної анатомії і оперативної хірургії в розвитку сучасної медицини і стоматології» м. Полтава, 16-17 червня 2022 р.

Додаток Б

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

проректор

за науко-педагогічної роботи

Запорізького державного

медичного університету

професор

В.А. Візір

2021 року



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу та навчальний процес

1. **Пропозиція для впровадження:** «Морфологія шлунку щурів за умов дії комплексу хімічних речовин (анатоμο-експериментальне дослідження)».

2. **Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна); аспірант кафедри клінічної анатомії і оперативної хірургії Ячмінь Анастасія Ігоровна.

3. **Джерела інформації:**

- ОСОБЛИВОСТІ АНАТОМІЧНОЇ БУДОВИ ШЛУНКУ БЛИХ ЩУРІВ / В.Г. Гринь, Ю.П. Костиленко, А.І. Ячмінь / Світ медицини та біології. – 2019. – № 1 (67). – С. 133–137.
- Remodeling of the rat gastric wall components under the effect of complex food additives / A. I. Yachmin, V. P. Bilash, G. A. Yeroshenko [et al.] / Світ медицини та біології. – 2021. – № 1 (75). – С. 235–238.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Запорізького державного медичного університету.

5. **Термін впровадження:** вересень 2021 року – лютий 2022 року.

6. **Форма впровадження:** у навчальну роботу кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії, в матеріали лекцій та практичних занять, у науково-дослідну роботу кафедри.

7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3):** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо детального вивчення морфологічних особливостей шлунку.

8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

9. **Обговорено та затверджено** на засіданні кафедри, протокол №/ від%/2021 року.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри анатомії людини,
оперативної хірургії та топографічної анатомії
Запорізького державного
медичного університету
д. мед. н., професор

О. А. Григор'єва

ДОДАТОК Б2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Перший проректор
Івано - Франківського національного
медичного університету
професор Ерстенюк Г.М.
«17» 02 2022 року

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу та
навчальний процес

- 1.Пропозиція для впровадження:** «Морфологія шлунку щурів за умов дії комплексу хімічних речовин (анато-експериментальне дослідження)».
- 2.Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна); аспірант кафедри клінічної анатомії і оперативної хірургії Ячмінь Анастасія Ігорівна.
- 3.Джерела інформації:**
 - ОСОБЛИВОСТІ АНАТОМІЧНОЇ БУДОВИ ШЛУНКУ БІЛИХ ЩУРІВ / В.Г. Гринь, Ю.П. Костиленко, А.І. Ячмінь/ Світ медицини та біології. – 2019. – № 1 (67). – С. 133–137.
 - Remodeling of the rat gastric wall components under the effect of complex food additives / A. I. Yachmin, V. P. Bilash, G. A. Yeroshenko [et al.] / Світ медицини та біології. – 2021. – № 1 (75). – С. 235–238.
- 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра клінічної анатомії та оперативної хірургії Івано - Франківського національного медичного університету.
- 5. Термін впровадження:** вересень 2021 року – лютий 2022 року.
- 6. Форма впровадження:** у навчальну роботу кафедри клінічної анатомії та оперативної хірургії, в матеріали лекцій та практичних занять, у науково-дослідну роботу кафедри.
- 7. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3):** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо детального вивчення морфологічних особливостей шлунку.
- 8.Зауваження, пропозиції:** не вносилися.
- 9.Обговорено та затверджено** на засіданні кафедри, протокол № 62 від 17 02 2022 року.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри клінічної анатомії
та оперативної хірургії
Івано - Франківського національного
медичного університету
д. мед. н., професор



Ю. І. Попович

ДОДАТОК БЗ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

проректор
з науково-педагогічної
та навчальної роботи
Вінницького національного медичного університету
імені М.І. Пирогова
професор *Оксана Серебреннікова*
«21» 03 2022 року

**АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ**

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу та навчальний процес

1. **Пропозиція для впровадження:** «Морфологія шлунку щурів за умов дії комплексу хімічних речовин (анатоμο-експериментальне дослідження)».
2. **Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна); аспірант кафедри клінічної анатомії і оперативної хірургії Ячмінь Анастасія Ігорівна.
3. **Джерела інформації:** Remodeling of the rat gastric wall components under the effect of complex food additives / A. I. Yachmin, V. P. Bilash, G. A. Yeroshenko [et al.] / Світ медицини та біології. - 2021. - № 1 (75). - С. 235-238.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра оперативної хірургії та клінічної анатомії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова
5. **Термін впровадження:** вересень 2021 року - лютий 2022 року
6. **Форма впровадження:** у навчальну роботу кафедри оперативної хірургії та клінічної анатомії, в матеріали лекцій та практичних занять.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3):** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо детального вивчення морфологічних особливостей структури шлунка.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.
8. **9. Обговорено та затверджено** на засіданні кафедри, протокол № 3 від 21 березня 2022 року

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри оперативної хірургії та клінічної анатомії
Вінницького національного медичного університету
імені М.І. Пирогова
д. мед. н., професор

Володимир ПІВТОРАК

ДОДАТОК Б4



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

проректор

з наукової роботи

Дніпровського державного

медичного університету

д.мед.н., професор

Олександр ГУДАР'ЯН

«21» 12 2022 року

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу та навчальний процес

1. Пропозиція для впровадження «Морфологія шлунку щурів за умов дії комплексу хімічних речовин (анатомо-експериментальне дослідження)».

2. Установа-розробник: Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна); аспірант кафедри клінічної анатомії і оперативної хірургії Ячмінь Анастасія Ігорівна

3. Джерела інформації:

- - ОСОБЛИВОСТІ АНАТОМІЧНОЇ БУДОВИ ШЛУНКУ БІЛИХ ЩУРІВ / В.Г. Гринь, Ю.П. Костиленко, А.І. Ячмінь/ Світ медицини та біології. – 2019. – № 1 (67). – С. 133–137.
- Remodeling of the rat gastric wall components under the effect of complex food additives / A. I. Yachmin, V. P. Bilash, G. A. Yeroshenko [et al.] / Світ медицини та біології. – 2021. – № 1 (75). – С. 235–238.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії Дніпровського державного медичного університету.

5. Термін впровадження: вересень 2021 року – лютий 2022 року.

6. Форма впровадження: у навчальну роботу кафедри анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії, в матеріали лекцій та практичних занять, у науково-дослідну роботу кафедри.

7. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3): використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо детального вивчення морфологічних особливостей шлунку.

8. Зауваження, пропозиції: не вносилися.

9. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри, протокол № 4 від 21 грудня 2021 року.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри анатомії людини,
клінічної анатомії та оперативної хірургії
Дніпровського державного
медичного університету
д. мед. н., професор

Олена НЕФЬОДОВА

ДОДАТОК Б5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Івано - Франківського національного
медичного університету
професор Вакалюк І.П.
« 7 » / 2022 року

**АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ**

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу та навчальний процес

1. **Пропозиція для впровадження:** : «Морфологія шлунку щурів за умов дії комплексу хімічних речовин (анатома-експериментальне дослідження)».
2. **Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна); аспірант кафедри клінічної анатомії і оперативної хірургії Ячмінь Анастасія Ігорівна
3. **Джерела інформації:**
 - ОСОБЛИВОСТІ АНАТОМІЧНОЇ БУДОВИ ШЛУНКУ БЛИХ ЩУРІВ / В.Г. Гринь, Ю.П. Костиленко, А.І. Ячмінь / Світ медицини та біології. – 2019. – № 1 (67). – С. 133–137.
 - Remodeling of the rat gastric wall components under the effect of complex food additives / A. I. Yachmin, V. P. Bilash, G. A. Yeroshenko [et al.] / Світ медицини та біології. – 2021. – № 1 (75). – С. 235–238.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини Івано - Франківського національного медичного університету.
5. **Термін впровадження:** вересень 2021 року – лютий 2022 року.
6. **Форма впровадження:** у навчальну роботу кафедри анатомії людини, в матеріали лекцій та практичних занять, у науково-дослідну роботу кафедри.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3):** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо детального вивчення морфологічних особливостей шлунка.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.
9. **Обговорено та затверджено на засіданні кафедри**
протокол № 1 від 18.11.2021 року.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри анатомії людини
Івано - Франківського національного
медичного університету
д. мед. н., професор

О. Г. Попадинець

ДОДАТОК Б6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор
з науково-педагогічної роботи
Полтавського державного медичного університету
професор Дворник В.М.
2022 року

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу та навчальний процес

1. Пропозиція для впровадження: «Морфологія шлунку щурів за умов дії комплексу хімічних речовин (анатомо-експериментальне дослідження)».
2. Установа-розробник: Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна); аспірант кафедри клінічної анатомії і оперативної хірургії Ячмінь Анастасія Ігорівна.
3. Джерела інформації:
4. ОСОБЛИВОСТІ АНАТОМІЧНОЇ БУДОВИ ШЛУНКУ БІЛИХ ЩУРІВ / В.Г. Гринь, Ю.П. Костиленко, А.І. Ячмінь/ Світ медицини та біології. – 2019. – № 1 (67). – С. 133–137.
5. Remodeling of the rat gastric wall components under the effect of complex food additives / A. I. Yachmin, V. P. Bilash, G. A. Yeroshenko [et al.] / Світ медицини та біології. – 2021. – № 1 (75). – С. 235–238.
4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра гістології, цитології та ембріології Полтавського державного медичного університету.
5. Термін впровадження: вересень 2021 року – лютий 2022 року.
6. Форма впровадження: у навчальну роботу кафедри гістології, цитології та ембріології, в матеріали лекцій та практичних занять
7. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3): використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо детального вивчення морфологічних особливостей структур шлунку.
8. Зауваження, пропозиції: не вносилися.
9. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри, протокол № 17 від «5» Л.В.Т.Я 2022 року.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології
Полтавського державного медичного університету
д.мед.н., професор

В.І. Шепітько



ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ
Начальник відділу кадрів
З.Т. Бойко

ДОДАТОК Б7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор

з науково-педагогічної роботи

Полтавського державного медичного університету

професор Дворник В.М.

« 04 2022 року

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу та навчальний процес

1. **Пропозиція для впровадження:** «Морфологія шлунку щурів за умов дії комплексу хімічних речовин (анатоμο-експериментальне дослідження)».
2. **Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна); аспірант кафедри клінічної анатомії і оперативної хірургії Ячмінь Анастасія Ігорівна.
3. **Джерела інформації:**
4. **ОСОБЛИВОСТІ АНАТОМІЧНОЇ БУДОВИ ШЛУНКУ БЛИХ ЩУРІВ** / В.Г. Гринь, Ю.П. Костиленко, А.І. Ячмінь / Світ медицини та біології. – 2019. – № 1 (67). – С. 133–137.
5. **Remodeling of the rat gastric wall components under the effect of complex food additives** / A. I. Yachmin, V. P. Bilash, G. A. Yeroshenko [et al.] / Світ медицини та біології. – 2021. – № 1 (75). – С. 235–238.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної анатомії Полтавського державного медичного університету.
5. **Термін впровадження:** вересень 2021 року – лютий 2022 року.
6. **Форма впровадження:** у навчальну роботу кафедри патологічної анатомії, в матеріали лекцій та практичних занять.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3):** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо детального вивчення морфологічних особливостей структур шлунку.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.
9. **Обговорено та затверджено** на засіданні кафедри, протокол № 14 від «17» березня 2022 року.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри патологічної анатомії
Полтавського державного медичного університету
д.мед.н. професор

І.І. Старченко



ДОДАТОК Б8



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. проректора з науково – педагогічної роботи
Одеського національного
медичного університету,
д.мед.н. проф. Світлана Котюжинська

2022 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу та навчальний процес

1. **Пропозиція для впровадження:** морфологія шлунку щурів за умов дії комплексу хімічних речовин (анатоμο-експериментальне дослідження).
2. **Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна); аспірант кафедри клінічної анатомії і оперативної хірургії Ячмінь Анастасія Ігорівна.
3. **Джерела інформації:**
 - - ОСОБЛИВОСТІ АНАТОМІЧНОЇ БУДОВИ ШЛУНКУ БЛИХ ЩУРІВ / В.Г. Гринь, Ю.П. Костиленко, А.І. Ячмінь / Світ медицини та біології. – 2019. – № 1 (67). – С. 133–137.
 - Remodeling of the rat gastric wall components under the effect of complex food additives / A. I. Yachmin, V. P. Bilash, G. A. Yeroshenko [et al.] / Світ медицини та біології. – 2021. – № 1 (75). – С. 235–238.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра нормальної та патологічної клінічної анатомії Одеського національного медичного університету.
5. **Термін впровадження:** вересень 2021 року – лютий 2022 року.
6. **Форма впровадження:** у навчальну роботу кафедри, в матеріали лекцій та практичних занять, у науково-дослідну роботу кафедри.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3):** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо детального вивчення морфологічних особливостей шлунку.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.
9. **Обговорено та затверджено** на засіданні кафедри, протокол № 6 від 28 січня 2022 року.

Відповідальний за впровадження:

В.о. завідувача кафедри нормальної та
патологічної клінічної анатомії
Одеського національного
медичного університету
д. мед. н., доцент

Н. В. Нескоромна

ДОДАТОК Б10

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з науково-педагогічної роботи
Буковинського державного медичного
університету
доцент

І.В. Геруш

2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: «Морфологія шлунку щурів за умов дії комплексу хімічних речовин (анатоно-експериментальне дослідження)».

2. Установа-розробник: Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна); аспірант кафедри клінічної анатомії і оперативної хірургії Ячмінь Анастасія Ігорівна.

3. Джерела інформації:

➤ Особливості анатомічної будови шлунку білих щурів / В.Г. Гринь, Ю.П. Костиленко, А.І. Ячмінь / Світ медицини та біології. – 2019. – № 1 (67). – С. 133–137.

➤ Remodeling of the rat gastric wall components under the effect of complex food additives / A. I. Yachmin, V. P. Bilash, G. A. Yeroshenko [et al.] / Світ медицини та біології. – 2021. – № 1 (75). – С. 235–238.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра анатомії людини ім. М.Г. Туркевича Буковинського державного медичного університету.

5. Термін впровадження: січень-лютий 2022 року.

6. Форма впровадження: введено у навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії людини.

7. Зауваження та пропозиції: не поступило.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри анатомії людини ім. М.Г. Туркевича. Протокол № 27 від 18 лютого 2022 року.

Завідувач кафедри анатомії людини

імені М.Г. Туркевича

Буковинського державного

медичного університету

доктор медичних наук, професор

В.В. Кривецький

ДОДАТОК Б11

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор закладу вищої освіти

з навчально-методичної роботи

Тернопільського національного

медичного університету

імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

Шульгай А.Г.

2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Пропозиція для впровадження:** матеріали кандидатської дисертації: «Морфологія шлунку щурів за умов дії комплексу хімічних речовин (анатомо-експериментальне дослідження)».
- 2. Установа розробника, автор:** Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна); аспірант кафедри клінічної анатомії і оперативної хірургії Ячміль Анастасія Ігорівна.
- 3. Джерело інформації:**
1. ОСОБЛИВОСТІ АНАТОМІЧНОЇ БУДОВИ ШЛУНКУ БІЛИХ ЩУРІВ / В.Г. Гринь, Ю.П. Костиленко, А.І. Ячміль / Світ медицини та біології. – 2019. – № 1 (67). – С. 133–137.
 2. Remodeling of the rat gastric wall components under the effect of complex food additives / A. I. Yachmin, V. P. Bilash, G. A. Yeroshenko [et al.] / Світ медицини та біології. – 2021. – № 1 (75). – С. 235–238.
- 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра гістології та ембріології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
- 5. Форма впровадження:** у навчальну роботу кафедри гістології та ембріології, в матеріали лекцій та практичних занять, у науково-дослідну роботу кафедри.
- 6. Термін впровадження:** вересень 2021 року – лютий 2022 року.
- 7. Зауваження та пропозиції:** немає.
- 8. Протокол засідання кафедри № 1 від 04 січня 2022 р.**

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри гістології та ембріології
Тернопільського національного
медичного університету
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
доктор біологічних наук, професор

З. М. Небесна

ДОДАТОК Б12

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

проректор
з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного
медичного університету
ім. І.Я. Горбачевського
МОЗ України
професор Шульгай А.Г.
2022 року

**АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ**

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу та навчальний процес

1. **Пропозиція для впровадження:** «Морфологія шлунку щурів за умов дії комплексу хімічних речовин (анатоμο-експериментальне дослідження)».
2. **Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна); аспірант кафедри клінічної анатомії і оперативної хірургії Ячміль Анастасія Ігорівна.
3. **Джерела інформації:**
 - Особливості анатомічної будови шлунку білих щурів / В.Г. Гринь, Ю.П. Костиленко, А.І. Ячміль / Світ медицини та біології. – 2019. – № 1 (67). – С. 133–137.
 - Remodeling of the rat gastric wall components under the effect of complex food additives / A. I. Yachmin, V. P. Bilash, G. A. Yeroshenko [et al.] / Світ медицини та біології. – 2021. – № 1 (75). – С. 235–238.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра оперативної хірургії та клінічної анатомії Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України.
5. **Термін впровадження:** вересень 2021 року – лютий 2022 року.
6. **Форма впровадження:** у навчальну роботу кафедри оперативної хірургії та клінічної анатомії, в матеріали лекцій та практичних занять, у науково-дослідну роботу кафедри.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3):** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо детального вивчення морфологічних особливостей шлунку.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.
9. **Обговорено та затверджено** на засіданні кафедри, протокол № 3 від 10.02.2022 року.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри оперативної хірургії
та клінічної анатомії
Тернопільського національного
медичного університету
ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України
д. мед. н., професор

М. С. Гнатюк

ДОДАТОК Б13

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

проректор

з науково-педагогічної роботи

Тернопільського національного

медичного університету

ім. І.Я. Горбачевського



професор

Шульгай А.Г.

« 11 » 2021 року

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу та навчальний процес

1. **Пропозиція для впровадження:** «Морфологія шлунку щурів за умов дії комплексу хімічних речовин (анатоμο-експериментальне дослідження)».
2. **Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна); аспірант кафедри клінічної анатомії і оперативної хірургії Ячмінь Анастасії Ігоровни.
3. **Джерела інформації:**
 - ОСОБЛИВОСТІ АНАТОМІЧНОЇ БУДОВИ ШЛУНКУ БІЛИХ ЩУРІВ / В.Г. Гринь, Ю.П. Костиленко, А.І. Ячмінь/ Світ медицини та біології. – 2019. – № 1 (67). – С. 133–137.
 - Remodeling of the rat gastric wall components under the effect of complex food additives / A. I. Yachmin, V. P. Bilash, G. A. Yeroshenko [et al.] / Світ медицини та біології. – 2021. – № 1 (75). – С. 235–238.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського.
5. **Термін впровадження:** вересень 2021 року – лютий 2022 року.
6. **Форма впровадження:** у навчальну роботу кафедри анатомії людини, в матеріали лекцій та практичних занять, у науково-дослідну роботу кафедри.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3):** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо детального вивчення морфологічних особливостей шлунку.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.
9. **Обговорено та затверджено** на засіданні кафедри, протокол № 10 від 30.11.2021 року.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри анатомії людини

Тернопільського національного

медичного університету

ім. І.Я. Горбачевського

д. мед. н., професор

І. Е. Герасимюк

ДОДАТОК Б14



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Львівського національного
медичного університету
імені Данила Галицького

професор А.Й. Наконечний

«3» 04 2022 року

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу та навчальний процес

1. **Пропозиція для впровадження:** «Морфологія шлунку щурів за умов дії комплексу хімічних речовин (анатоμο-експериментальне дослідження)».
2. **Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна); аспірант кафедри клінічної анатомії і оперативної хірургії Ячмінь Анастасія Ігорівна.
3. **Джерела інформації:**
 - ОСОБЛИВОСТІ АНАТОМІЧНОЇ БУДОВИ ШЛУНКУ БЛИХ ЩУРІВ / В.Г. Гринь, Ю.П. Костиленко, А.І. Ячмінь / Світ медицини та біології. – 2019. – № 1 (67). – С. 133–137.
 - Remodeling of the rat gastric wall components under the effect of complex food additives / A. I. Yachmin, V. P. Bilash, G. A. Yeroshenko [et al.] / Світ медицини та біології. – 2021. – № 1 (75). – С.235–238.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.
5. **Термін впровадження:** вересень 2021 року – лютий 2022 року.
6. **Форма впровадження:** у навчальну роботу кафедри нормальної анатомії, в матеріали лекцій та практичних занять, у науково-дослідну роботу кафедри.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3):** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо детального вивчення морфологічних особливостей шлунку.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.
9. **Обговорено та затверджено** на засіданні кафедри, протокол №9А від 13 квітня 2022 року.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри нормальної анатомії
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
д. мед. н., професор

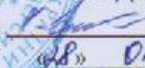
Л. Р. Матешук-Вацеба

ДОДАТОК Б15

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. першого проректора
з науково-педагогічної роботи
Львівського національного
медичного університету
ім. Данила Галицького



доп.  **І.І.Солонинко**
«28» 04 2022 року

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу та навчальний процес

1. **Пропозиція для впровадження:** «Морфологія шлунку щурів за умов дії комплексу хімічних речовин (анатоμο-експериментальне дослідження)».
2. **Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна); аспірант кафедри клінічної анатомії і оперативної хірургії Ячмінь Анастасія Ігорівна.
3. **Джерела інформації:**
 - ОСОБЛИВОСТІ АНАТОМІЧНОЇ БУДОВИ ШЛУНКУ БЛИХ ЩУРІВ / В.Г. Гринь, Ю.П. Костиленко, А.І. Ячмінь/ Світ медицини та біології. – 2019. – № 1 (67). – С. 133–137.
 - Remodeling of the rat gastric wall components under the effect of complex food additives / A. I. Yachmin, V. P. Bilash, G. A. Yeroshenko [et al.] / Світ медицини та біології. – 2021. – № 1 (75). – С. 235–238.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра оперативної хірургії з топографічною анатомією Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.
5. **Термін впровадження:** вересень 2021 року – лютий 2022 року.
6. **Форма впровадження:** у навчальну роботу кафедри оперативної хірургії з топографічною анатомією, в матеріали лекцій та практичних занять, у науково-дослідну роботу кафедри.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3):** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо детального вивчення морфологічних особливостей шлунку.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.
9. **Обговорено та затверджено** на засіданні кафедри, протокол № 2 від 16 вересня 2021 року.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри оперативної хірургії
з топографічною анатомією
Львівського національного медичного
університету ім. Данила Галицького
д. мед. н., професор



З. З. Масна