

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ДОНЕЦЬ ІЛОНА МИКОЛАЇВНА**

УДК 616.24:615.23:612.08599.323.4

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕГЕНЬ ЩУРІВ ЗА**  
**УМОВ ДІЇ КОМПЛЕКСУ З НІТРИТУ НАТРІЮ, ГЛУТАМАТУ**  
**НАТРІЮ ТА ПОНСО 4R**

091 Біологія

09 Біологія

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

І.М. Донець

---

(підпис)

**Науковий керівник:**

Єрошенко Галина Анатоліївна, доктор медичних наук, професор

Полтава – 2025

## АНОТАЦІЯ

*Донець І.М.* Морфофункціональна характеристика легень щурів за умов дії комплексу з нітриту натрію, глутамату натрію та Понсо 4R. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 Біологія. – Полтавський державний медичний університет МОЗ України, м. Полтава, 2025; Полтавський державний медичний університет МОЗ України, м. Полтава, 2025.

Сучасна концепція розвитку захворювань дихальної системи, в тому числі і бронхіальної астми базується на уявленні ключової ролі персистуючого запалення у стінці бронхів у відповідь на дію різноманітних чинників, які призводять до гіперреактивності бронхів та бронхіальній обструкції.

Особливе занепокоєння вітчизняних і закордонних вчених викликає факт широкого використання харчових добавок у продуктах харчування, а дані про їх поєднаний вплив практично відсутні.

Метою дослідження було визначити морфофункціональні зміни у легенях щурів у нормі та після дії харчових добавок у комплексі.

Для досягнення мети було поставлено 6 завдань: 1) вивчити особливості структурної організації легень щурів у нормі; 2) визначити морфологічні і метричні зміни у респіраторному відділі легень щурів після дії комплексу харчових добавок; 3) встановити морфологічні та метричні зміни ланок гемомікроциркуляторного русла легень щурів після дії комплексу харчових добавок; 4) визначити морфологічні і метричні зміни у малих бронхах легень щурів після дії комплексу харчових добавок; 5) визначити морфологічні і метричні зміни бронхасоційованої лімфоїдної тканини легень щурів після дії комплексу харчових добавок; 6) визначити зміни представництва клітинних елементів дифузної лімфоїдної тканини та місцевого захисного бар'єру у нормі та після дії комплексу харчових добавок.

Об'єкт дослідження: морфологічні особливості легень щурів у нормі та після дії комплексу харчових добавок.

Предмет дослідження: морфофункціональний стан структурних компонентів легень щурів у нормі та після дії комплексу харчових добавок.

Встановлено, що за загальними принципами структурної організації легені щурів відповідають такій у людини і утворені нереспіраторним і респіраторним відділами. Судини належать до малого і великого кола кровообігу. Гемомікроциркуляторне русло представлене артеріолами, капілярами і венулами. Середні значення просвітів артеріол у щурів контрольної групи складають  $24,76 \pm 0,29$  мкм, капілярів –  $4,11 \pm 0,17$  мкм, венул –  $49,43 \pm 0,27$  мкм.

Вживання комплексу харчових добавок (нітриту натрію, глутамату натрію та Понсо 4R призводить до морфологічних і метричних змін у альвеолярному апарату легень щурів. На 1 тижні спостереження встановлене різке потовщення альвеолярної стінки, яка поступово відновлювалась до 8 тижня експерименту. Середні діаметри просвіту альвеол після значущого зменшення на 1 тижні спостереження збільшувались майже удвічі з 4 тижня і до кінця експерименту не відновлювались. У альвеолоцитах I та II типів визначались дистрофічно-деструктивні зміни, збільшувалась кількість альвеолярних макрофагів, що супроводжувалось розвитком інтерстиційного і внутрішньоальвеолярного набряків. Відновлення морфометричних показників внаслідок компенсаторно-відновлювальних реакцій не відбувається.

Дія комплексу харчових добавок призводить до зміни морфометричних показників в судинах великого і малого кола кровообігу. Перебіг ранніх стадій експерименту супроводжується спастичними реакціями легневих судин малого та судин мікроциркуляторного русла великого кола кровообігу, що підтверджувалось зменшенням морфометричних показників діаметру просвіту. Протягом наступних термінів дослідження судини гемомікроциркуляторного русла великого кола кровообігу реагували збільшенням середніх значень морфометричних показників, причому

всих його ланок, як наслідок тривалої дії перш за все нітриту натрію на гладкі міоцити судин резистивної ланки. На кінець експерименту повного відновлення морфометричних показників не відбувається, судини великого кола кровообігу залишаються у декомпенсованому стані, що виражається збільшенням середніх значень морфометричних показників діаметру просвіту судин.

Зміни морфометричних показників структурних компонентів малих бронхів легень щурів на ранніх стадіях виражались достовірним зменшенням морфометричних параметрів діаметру зовнішнього та просвіту з достовірним збільшенням висоти епітеліоцитів в малих бронхах усіх порядків внаслідок первинної ендогенної дії складових комплексу харчових добавок, що пов'язане зі спазмом судин обмінної ланки та наростаючими явищами гіпоксії. В подальшому, дія альтеративного фактору, яка переважає над захисними механізмами організму, виражається посиленням розвитку бронхоспазму у малих бронхах 3-го порядку, появою запальної інфільтрації в стінках бронхів.

Вживання комплексу харчових добавок (нітриту натрію, глутамату натрію та Понсо 4R) призводить до розвитку напруженості місцевого захисного бар'єру, що виражалось утворенням вторинних лімфоїдних фолікулів у складі бронхоасоційованої лімфоїдної тканини з хвилеподібними змінами клітинного представництва, яке відображало процес антигензалежного диференціювання імунних клітин, що підтверджувалось збільшенням кількості лімфоцитів на тлі зниження плазматичних клітин і навпаки, та розширенням просвіту судин мікроциркуляторного русла, за рахунок міграції імунокомпетентних клітин внаслідок постійної та тривалої дії неспецифічного фактору утвореного складовими комплексу харчових добавок.

Доведено, що дія комплексу харчових добавок глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R на стан дифузної лімфоїдної тканини легень щурів відображає реакцію елементів місцевого захисного бар'єру, на дію

складових комплексу, які перш за все виступають у ролі антигенів, що відображається активацією процесів антигензалежного диференціювання клітин лімфоїдного ряду, змінами з хвилеподібним характером морфометричних показників та ступеня васкуляризації дифузної лімфоїдної легеневої тканини.

**Ключові слова:** харчові добавки, глютамат натрію, нітрит натрію, Понсо 4R, мікроциркуляторне русло, щури, легені, респіраторний альвеолоцит, оксидативний стрес, ендотоксимія, морфометрія, морфологія, бронхи, гемокапіляри, респіраторна сиситема.

## ANNOTATION

*Donets I.M.* Morphofunctional characteristics of rat lungs under the action of a complex of sodium nitrite, sodium glutamate and Ponceau 4R.– Qualifying scientific work as the manuscript.

PhD thesis in Medicine on the Specialty 091 Biology. – Poltava State Medical University, Poltava, 2025. – Poltava State Medical University, Poltava, 2025.

The modern concept of the development of respiratory diseases, including bronchial asthma, is based on the idea of the key role of persistent inflammation in the bronchial wall in response to the action of various factors that lead to bronchial hyperreactivity and bronchial obstruction.

Of particular concern to domestic and foreign scientists is the fact of the widespread use of food additives in food products, and data on their combined effect are practically absent.

The aim of the study was to determine the morphofunctional changes in the lungs of rats in normal conditions and after the action of food additives in a complex.

To achieve the goal, 6 tasks were set: 1) to study the features of the structural organization of the lungs of rats in normal conditions; 2) to determine the morphological and metric changes in the respiratory department of the lungs of rats after the action of a complex of food additives; 3) to establish the morphological and metric changes in the links of the hemomicrocirculatory bed of the lungs of rats after

the action of a complex of food additives; 4) to determine morphological and metric changes in the small bronchi of the rat lungs after the action of the complex of food additives; 5) to determine morphological and metric changes in the bronchi-associated lymphoid tissue of the rat lungs after the action of the complex of food additives; 6) to determine changes in the representation of cellular elements of the diffuse lymphoid tissue and the local protective barrier in the norm and after the action of the complex of food additives.

Object of the study: morphological features of the rat lungs in the norm and after the action of the complex of food additives.

Subject of the study: morphofunctional state of the structural components of the rat lungs in the norm and after the action of the complex of food additives.

It was established that according to the general principles of structural organization, the rat lungs correspond to that of humans and are formed by non-respiratory and respiratory departments. The vessels belong to the small and large circles of blood circulation. The hemomicrocirculatory bed is represented by arterioles, capillaries and venules. The average values of the lumens of arterioles in rats of the control group are  $24,76 \pm 0,29 \mu\text{m}$ , capillaries –  $4,11 \pm 0,17 \mu\text{m}$ , venules –  $49,43 \pm 0,27 \mu\text{m}$ .

The use of a complex of food additives (sodium nitrite, sodium glutamate and Ponceau 4R leads to morphological and metric changes in the alveolar apparatus of the lungs of rats. At the 1st week of observation, a sharp thickening of the alveolar wall was established, which gradually recovered by the 8th week of the experiment. The average diameters of the alveoli lumen after a significant decrease at the 1st week of observation increased almost twice from the 4th week and did not recover by the end of the experiment. In alveolocytes of types I and II, dystrophic-destructive changes were determined, the number of alveolar macrophages increased, which was accompanied by the development of interstitial and intraalveolar edema. The recovery of morphometric indicators due to compensatory-restorative reactions does not occur.

The action of the complex of food additives leads to changes in morphometric

indicators in the vessels of the large and of the small1 circle of blood circulation. The course of the early stages of the experiment is accompanied by spastic reactions of the pulmonary vessels of the small and the vessels of the microcirculatory channel of the large circle of blood circulation, which was confirmed by a decrease in the morphometric indicators of the lumen diameter. During the subsequent terms of the study the vessels of the hemomicrocirculatory channe of the large circle of blood circulation reacted with an increase in the average values of the morphometric indicators, and all of its links, as a result of the long action primarily of sodium nitrite on the smooth myocytes of the vessels of the resistive link. At the end of the experiment, a complete restoration of the morphometric indicators does not occur, the vessels of the large circle of blood circulation remain in a decompensated state, which is expressed in an increase in the average values of the morphometric indicators of the lumen diameter of the vessels.

Changes in morphometric parameters of structural components of small bronchi of rat lungs at early stages were expressed by a significant decrease in morphometric parameters of external diameter and lumen with a significant increase in the height of epithelial cells in small bronchi of all orders due to the primary endogenous action of the components of the complex of food additives, which is associated with vasospasm of the metabolic link and increasing hypoxia phenomena. Subsequently, the action of the alterative factor, which prevails over the body's defense mechanisms, is expressed by an increase in the development of bronchospasm in small bronchi of the 3rd order and the appearance of inflammatory infiltration in the walls of the bronchi.

The use of a complex of food additives (sodium nitrite, sodium glutamate and Ponceau 4R) leads to the development of tension of the local protective barrier, which was expressed by the formation of secondary lymphoid follicles in the composition of bronchial-associated lymphoid tissue with wave-like changes in cellular representation, which reflected the process of antigen-dependent differentiation of immune cells, which was confirmed by an increase in the number of lymphocytes against a background of a decrease in plasma cells and vice versa,

and an expansion of the lumen of the microcirculatory vessels, due to the migration of immunocompetent cells due to the constant and prolonged action of a nonspecific factor formed by the components of the food additive complex.

It has been proven that the effect of the food additive complex of monosodium glutamate, sodium nitrite and Ponceau 4R on the state of diffuse lymphoid tissue of the lungs of rats reflects the reaction of the elements of the local protective barrier to the action of the components of the complex, which primarily act as antigens, which is reflected in the activation of antigen-dependent differentiation processes of lymphoid cells, changes in the wave-like nature of morphometric indicators and the degree of vascularization of diffuse lymphoid lung tissue.

**Keywords:** food additives, monosodium glutamate, sodium nitrite, Ponceau 4R, microcirculatory system, rats, lungs, respiratory alveolocyte, oxidative stress, endotoxemia, morphometry, morphology, bronchi, hemocapillaries, respiratory system.

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

1. Єрошенко ГА, Донець ІМ, Шевченко КВ, Лисаченко ОД, Солод АВ, Ваценко АВ, Улановська-Циба НА. Морфометрична характеристика малих бронхів легень щурів при вживанні комплексу харчових добавок. Світ медицини та біології. 2022; 3(81): 207- 214.

2. Єрошенко ГА, Донець ІМ, Шевченко КВ, Улановська-Циба НА, Григоренко АС, Соколенко ВМ, Шарлай НМ. Структурна перебудова судинного русла легень щурів під впливом комплексу харчових добавок. Світ медицини та біології. 2023; 1(83) 2023: 197-202.

3. Єрошенко ГА, Донець ІМ, Шевченко КВ, Ваценко АВ, Улановська-Циба НА, Рябушко ОБ, Клепець ОВ. Морфометричні та морфологічні особливості бронхоасоційованої лімфоїдної тканини щурів під дією комплексу харчових добавок. Світ медицини та біології. 2023; 3(85): 209-215.

4. Єрошенко ГА, Донець ІМ, Шевченко КВ, Рябушко ОБ, Звягольська ІМ, Оніпко ВВ, Передера РВ. Вживання комплексу харчових добавок впливає на структурну організацію дифузної лімфоїдної тканини легень в експерименті. Світ медицини та біології. 2023; 4 (86): 193- 197.

5. Шевченко КВ, Єрошенко ГА, Донець ІМ, Григоренко АС, Клепець ОВ, Соколенко ВМ, Шарлай НМ. Структурна перебудова альвеолярного апарату легень щурів під впливом комплексу харчових добавок. Світ медицини та біології. 2024; 1(87): 246- 251.

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

6. Єрошенко ГА, Донець ІМ, Лисаченко ОД, Шевченко КВ, Кінаш ОВ, Григоренко АС, Жага ОМ. Особливості дослідження морфофункціонального стану легень щурів за умов дії комплексу з нітриту натрію, глутамату натрію та Понсо 4R. 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, 30.09-1.10 2021; 24-26.

7. Ячмінь АІ, Шевченко КВ, Григоренко АС, Донець ІМ, Кінаш ОВ, Єрошенко ГА. Вплив комплексу харчових добавок на адаптивні реакції щурів. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Basic Medical Science for Endocrinology 2021». Івано-Франківськ, 18-19 листопада 2021; 61-63.

8. Єрошенко Г А, Донець ІМ, Шевченко КВ, Григоренко АС, Кінаш ОВ, Лисаченко ОД. Біологічні ефекти глутамату натрію на органи дихальної системи. Вісник проблем біології і медицини – 2022 – Вип. 2 (164) (додаток); 26.

9. Єрошенко ГА, Донець ІМ, Шевченко КВ, Клепець ОВ, Рябушко ОБ, Лисаченко ОД, Соколенко ВМ, Кудінов МВ, Галетка Є.І. Реакція

кровоносного русла легень щурів на дію харчових добавок у комплексі. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини». - Полтава, 19-20 жовтня 2023 року. – Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс», 2023; 63-64.

10. Донець ІМ, Шевченко ЛВ, Єрошенко ГА, Лисаченко ОД, Ваценко АВ, Рябушко ОБ, Улановська-Циба НА. Структурні зміни у респіраторному відділі легень після впливу комплексу екзогенних чинників. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини». Полтава, 11-12 жовтня 2022; 27-29.

11. Донець ІМ, Єрошенко ГА, Шевченко КВ. Особливості клітинного складу бронхоасоційованої лімфоїдної тканини щурів при дії комплексу харчових добавок. Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини : збірка тез та статей наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Полтава, 19–20 жовтня 2023; 49–50.

12. Донець ІМ, Єрошенко ГА, Шевченко КВ. Динаміка змін морфофункціонального стану бронхоасоційованої лімфоїдної тканини легень щурів при використанні комплексу харчових добавок. Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини : збірка тез та статей наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Полтава, 19–20 жовтня 2023; 47–48.

13. Єрошенко ГА., Донець ІМ., Шевченко КВ, Григоренко АС, Лисаченко ОД, Солод АВ. Морфометричні параметри дифузної лімфоїдної тканини легень щурів на ранніх стадіях експерименту під дією комплексу харчових добавок. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Морфогенез та регенерація» (IV Жутаєвські читання) – Полтава, 18-19 квітня, 2024 року,- Полтава: ПДМУ, 2024. – 22-24 с.

14. Єрошенко ГА, Донець ІМ, Шевченко КВ, Григоренко АС, Лисаченко ОД, Солод АВ. Аналіз морфометричних показників респіраторного

відділу легень на ранніх етапах експерименту при вживанні глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Морфогенез та регенерація» (IV Жутаєвські читання) – Полтава, 18-19 квітня, 2024 року,- Полтава: ПДМУ, 2024. – 20-22 с.

15. Єрошенко ГА, Донець ІМ, Шевченко КВ, Рябушко ОБ, Клепець ОВ, Ващенко АВ, Улановська-Циба НА, Передерій НО, Григоренко АС, Солод АВ. Перебудова альвеолярного апарату легень щурів на пізніх стадіях експерименту під дією поллютантів. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини». - Полтава, 30-31 жовтня 2024 року. – полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс», 2024. – 47-48.

16. Єрошенко ГА, Донець ІМ, Шевченко КВ, Рябушко ОБ, Клепець ОВ, Ващенко АВ, Улановська-Циба НА, Передерій НО, Григоренко АС, Солод АВ. Реактивні зміни дифузної лімфоїдної тканини легень щурів при дії комплексу хімічних речовин на пізніх стадіях експерименту. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини». - полтава, 30-31 жовтня 2024 року. – Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс», 2024. – 49-50.

## **НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ДОДАТКОВО ВІДОБРАЖАЮТЬ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ**

17. Кінаш ОВ, Єрошенко ГА, Шевченко КВ, Лисаченко ОД, Донець ІМ, Кінаш ПМ, Григоренко АС. Вплив глютамату натрію на організм людини та тварин. Вісник проблем біології і медицини. 2021; 3(161): 49-52.

18. Єрошенко ГА, Кінаш ОВ, Лисаченко ОД, Григоренко АС, Донець ІМ, Рябушко ОБ, Клепець ОВ. Вплив харчового барвника Понсо 4R на організм людини та тварин: огляд літератури. Вісник проблем біології і медицини. 2022; 1(163): 29-32.

19. Єрошенко ГА, Донець ІМ, Шевченко К В, Григоренко АС, Рябушко ОБ, Клепець ОВ. Структурні особливості легень щурів та їх ремоделювання після дії різних екзогенних чинників. Вісник проблем біології і медицини. 2021; 2(160):26-29.

20. Єрошенко ГА, Донець ІМ, Шевченко КВ, Григоренко АС, Кінаш ОВ, Лисаченко ОД. Вплив глутамату натрію на органи дихальної системи у щурів. Вісник проблем біології і медицини. 2021; 3 (161):31-34.

21. Кінаш ОВ, Чуприна ОБ, Донець ІМ, Григоренко АС, Жага ОМ. Механізм дії глутамату натрію на органи та системи. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2021; 4(76): 178-183.

22. Донець ІМ, Єрошенко ГА, Григоренко АС, Шевченко КВ, Кінаш ОВ. Особливості теоретичного обґрунтування та значення впливу нітриту натрію та Понсо 4R на органи дихальної системи. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2021; 4(76): 173 – 177.

## ЗМІСТ

|                           |                                                                                                                                               |     |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| АНОТАЦІЯ                  | 2                                                                                                                                             |     |
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ | 15                                                                                                                                            |     |
| ВСТУП                     | 16                                                                                                                                            |     |
| РОЗДІЛ 1                  | СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА СТРУКТУРНУ ОРГАНІЗАЦІЮ<br>ЛЕГЕНЬ ТА БІОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ ПОШИРЕНИХ<br>ХАРЧОВИХ ДОБАВОК (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)                     | 23  |
| 1.1.                      | Структурні особливості легень щурів                                                                                                           | 23  |
| 1.2.                      | Небезпека дії комплексних харчових добавок та їх вплив<br>на організм                                                                         | 28  |
| 1.2.1.                    | Вплив глютамату натрію на органи дихальної системи                                                                                            | 29  |
| 1.2.2.                    | Вплив нітриту натрію на органи дихальної системи                                                                                              | 33  |
| 1.2.3.                    | Вплив Понсо 4R на органи дихальної системи                                                                                                    | 36  |
| РОЗДІЛ 2                  | МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ                                                                                                                 | 41  |
| 2.1.                      | Загальна характеристика дослідження                                                                                                           | 41  |
| 2.2.                      | Методи дослідження                                                                                                                            | 42  |
| РОЗДІЛ 3                  | СТРУКТУРНА ПЕРЕБУДОВА РЕСПІРАТОРНОГО<br>ВІДДІЛУ ЛЕГЕНЬ ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ<br>КОМПЛЕКСУ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК                                        | 48  |
| РОЗДІЛ 4                  | СТРУКТУРНА ПЕРЕБУДОВА СУДИННОГО РУСЛА<br>ЛЕГЕНЬ ЩУРІВ ПРИ ДІЇ КОМПЛЕКСУ ХАРЧОВИХ<br>ДОБАВОК – ГЛУТАМАТУ НАТРІЮ, НІТРИТУ НАТРІЮ<br>ТА ПОНСО 4R | 97  |
| РОЗДІЛ 5                  | МОРФОМЕТРИЧНІ І МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ<br>ЛІМФОЇДНОЇ ТКАНИНИ ЛЕГЕНЬ ЩУРІВ ПІД ДІЄЮ<br>КОМПЛЕКСУ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК                                  | 112 |
| РОЗДІЛ 7                  | АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ<br>ДОСЛІДЖЕНЬ                                                                                               | 145 |

|                                         |     |
|-----------------------------------------|-----|
|                                         | 14  |
| ВИСНОВКИ                                | 160 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ | 163 |
| ДОДАТКИ                                 | 191 |

## **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

п/з – поле зору

EFSA – Європейське управління безпеки харчових продуктів

FAO/WHO – Організація їжі та сільського господарства/Всесвітня організація охорони здоров'я

NOAEL – рівень неспостерігаємих несприятливих ефектів

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Згідно сучасних уявлень, експериментальне моделювання різноманітних захворювань на тваринах є одним із основних методів вивчення закономірностей розвитку різних патологічних процесів, тому об'єктивна порівняльна оцінка експериментальних даних та їх наступна екстраполяція на людину [1, 2].

На даний час вагомий інтерес становить комплексне морфофункціональне вивчення легеневих структур щурів в динаміці на органному, тканинному і клітинному рівні в експерименті [3-6].

Сучасна концепція розвитку захворювань дихальної системи, в тому числі і бронхіальної астми базується на уявленні ключової ролі персистуючого запалення у стінці бронхів у відповідь на дію різноманітних чинників, які призводять до гіперреактивності бронхів та бронхіальній обструкції [7-10].

Особливе занепокоєння вітчизняних і закордонних вчених викликає факт широкого використання харчових добавок у продуктах харчування [11, 12], а дані про їх поєднаний вплив практично відсутні [13, 14].

При аналізі вмісту харчових добавок у продуктах закордонного та вітчизняного виробництва встановлено, що найбільш розповсюдженими є глютамат натрію, нітрит натрію та Понсо 4R [15].

Доклінічні дослідження пов'язували прийом глютамату натрію із запаленням низького ступеня, метаболічним розладом, передзлужісними змінами [16-18].

Більше того, повідомлялося про зв'язок між споживанням глютамату натрію та різноманітними змінами у лімфоцитах та тімоцитах [19].

На основі отриманих даних щодо динаміки змін маркерів біоенергетичних процесів та цитолізу у щурів після ураження нітритом натрію, отруєння щурів різних вікових груп супроводжується розвитком мембрано-деструктивних процесів в організмі, і як результат – пригнічення процесів тканинного дихання, а зокрема активності мітохондріальних ензимів

– сукцинатдегідрогенази та цитохромоксидази, що в свою чергу призведе до гіпоксії в ураженому організмі [20, 21].

У харчовій промисловості широко використовуються барвники, які дозволяють надати виробам необхідний колір або відтінок. Барвники, потрапляючи в організм в якості гаптенів, зв'язуючись з протеїнами, такими як сироватковий альбумін і іншими, стають повноцінними антигенами, до яких синтезуються антитіла. Дозволені санітарно-гігієнічні нормативні норми зазвичай перевищуються, що підсилює їх алергеність [22-26].

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота є фрагментом науково-дослідної роботи «Структурна перебудова органів імунної, дихальної та видільної систем під впливом різних екзогенних чинників (глутамату натрію, нітриту натрію, етанолу, метакрилату)», номер державної реєстрації №0121U108234. Авторка є співвиконавцем даної роботи.

Тема дисертаційної роботи затверджена рішенням вченої ради Полтавського державного медичного університету (протокол № 2 від 19.10.2021 р.).

**Мета дослідження.** Визначити морфофункціональні зміни у легенях щурів у нормі та після дії харчових добавок у комплексі.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити особливості структурної організації легень щурів у нормі.
2. Визначити морфологічні і метричні зміни у респіраторному відділі легень щурів після дії комплексу харчових добавок.
3. Встановити морфологічні та метричні зміни ланок гемомікроциркуляторного русла легень щурів після дії комплексу харчових добавок.
4. Визначити морфологічні і метричні зміни у бронхах легень щурів після дії комплексу харчових добавок.
5. Визначити морфологічні і метричні зміни бронхоасоційованої лімфоїдної тканини легень щурів після дії комплексу харчових добавок.

6. Визначити зміни представництва клітинних елементів дифузної лімфоїдної тканини та місцевого захисного бар'єру у нормі та після дії комплексу харчових добавок.

*Об'єкт дослідження:* морфологічні особливості легень щурів у нормі та після дії комплексу харчових добавок.

*Предмет дослідження:* морфофункціональний стан структурних компонентів легень щурів у нормі та після дії комплексу харчових добавок.

*Методи дослідження:*

- гістологічний – для встановлення морфофункціонального стану легень щурів у нормі та за умов експерименту;
- метод серійних напівтонких зрізів – для отримання цілісної інформації про структурну організацію легень щурів;
- морфометричний – для визначення кількісних параметрів структурних компонентів легень щурів, а також представництва і співвідношення лейкоцитів у них;
- електронно-мікроскопічний – для визначення ультраструктурних особливостей легень щурів у контрольній групі та після дії комплексу харчових добавок;
- статистичний – для визначення вагомості одержаних результатів і визначення основних тенденцій у реактивних змінах легень щурів.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше, за допомогою комплексного морфологічного, електронномікроскопічного і морфометричного дослідження встановлені особливості змін структурних компонентів легень щурів за умов вживання харчових добавок у комплексі.

На підставі комплексної морфологічної оцінки сформульовані метричні критерії легень щурів у нормі та її реактивні зміни дії екзогенних чинників.

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 пульмонології захворювань і синдромів, які супроводжуються дисфункцією бронхіального дерева та респіраторної частини легень.

Дістала подальшого розвитку проблема вивчення особливостей структурної організації та перебудови місцевого захисного бар'єру бронхоасоційованої та дифузної лімфоїдної тканини легень у нормі та під впливом хронічного подразника у травній системі, 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 харчових добавок у комплексі.

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

Отримані нові наукові дані щодо особливостей будови альвеолярного апарату легень у нормі та за умов впливу глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R сприяють удосконаленню профілактики та прогнозування, а також діагностики змін слизової оболонки бронхів після тривалого впливу харчових добавок у комплексі та визначенню ефективності консервативного та хірургічного лікування. У комплексі з клінічними методами ці дані можуть знайти широке застосування при прогнозуванні виникнення патології слизової оболонки бронхів за умов наявності у них запального процесу, визначенні тенденції клінічного перебігу та прогнозування ускладнень.

Отримані результати визначають важливість вивчення структурного забезпечення адекватної функції альвеолярного апарату та бронхів для клінічної практики та обґрунтовують доцільність пошуку нових комплексних медикаментозних методів лікування їх дисфункції, з огляду на визначені особливості структурних змін окремих елементів легень щурів після дії

комплексу харчових добавок. Отримані дані можуть бути використані вченими-морфологами для подальшого вивчення змін структурної організації легень щурів при патологічних станах.

**Впровадження матеріалів дослідження.** Викладені в дисертації теоретичні дані впроваджені в навчальний процес кафедри гістології та ембріології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (затв. 6.03.2024), кафедри медичної біології, фармакогнозії і ботаніки Дніпропетровського державного медичного університету (затв. 12.03.2025), кафедр анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією (затв. 4.09.2024), патофізіології (затв. 22.10.2024) та патологічної анатомії та судової медицини (затв. 10.10.2024) Полтавського державного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Авторкою самостійно проаналізована наукова література по темі роботи, проведено інформаційний пошук. Спільно з науковим керівником були визначені мета та завдання дослідження. Автор самостійно виконала гістологічні світлооптичні, морфометричні дослідження легеневої тканини у нормі та після введення комплексу харчових добавок. Експериментальна частина роботи виконана на базі міжкафедральної науково-дослідно-навчальної морфологічної лабораторії Полтавського державного медичного університету. Електроно-мікроскопічне дослідження проведено 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: 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, 30.09-1.10 2021); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Basic Medical Science for Endocrinology 2021» (Івано-Франківськ, 18-19 листопада 2021); науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини» (Полтава, 11-12 жовтня 2022); науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини» (Полтава, 19–20 жовтня 2023); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Морфогенез та регенерація» (IV Жутаєвські читання) (Полтава, 18-19 квітня, 2024 року); науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини» (Полтава, 30-31 жовтня 2024 року).

**Публікації.** Результати дисертації опубліковані у 22 друкованих працях, за темою дисертації опубліковані 6 статей у фахових наукових виданнях України, 5 робіт в журналах, включених до наукометричної бази Web of Science, 11 робіт – у матеріалах конференцій.

**Обсяг і структура дисертації.** Матеріали дисертації викладено українською мовою на 202 сторінках комп'ютерного тексту, з них 147 сторінка основного тексту. Дисертація складається з анотації, вступу, основної частини (складається з 6 розділів: огляд літератури, матеріали і методи, 3 розділи власних досліджень, аналіз та обговорення результатів дослідження), висновків, списку використаних джерел літератури (210 найменувань – 89 кирилицею і 121 латиницею), додатків. Робота ілюстрована 68 рисунками та містить 16 таблиць.

## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА СТРУКТУРНУ ОРГАНІЗАЦІЮ ЛЕГЕНЬ ТА БІОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ ПОШИРЕНИХ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

#### 1.1. Структурні особливості легень щурів

Легені у білого щура знаходяться в грудній порожнині, по обидва боки від серця, каудально і тимуса, краніально.

Описуючи форму і топографію легень у білого щура Jones-Freeman B. [27] відмічає, що права легеня має форму конуса, зрізаного поздовжньо, інакше кажучи, сплющеного і увігнутого з медіальної сторони. Ліва легеня відтиснута більшою правою легенею і серцем вліво і дорсально, поперечно уплющено. Легені мають три поверхні:

- 1) реберна - зовнішня, опукла, найбільша за площею;
- 2) діафрагмальна - каудальна, увігнута відповідно куполу діафрагми;
- 3) медіальна - внутрішня, її велика, вентральна (медіастинальна) частина ввігнута адекватно органам середостіння, а менша, дорсальна (хребетна) частина опукла (закруглений дорсальний край легкого входить в легеневу борозну грудної клітини) [28].

Макроскопічне дослідження анатомічної будови та топографії нижніх дихальних шляхів та легень білих щурів лінії Вістар показало, що трахея щура, яка є безпосереднім продовженням гортані, з'єднується з останньою за допомогою перстне-трахейної зв'язки. Топографічно трахея має шийну та грудну частини. У шийному відділі до обох бічних поверхонь трахеї прилягають частки щитоподібної залози, які з'єднані між собою перешийком, котрий розміщується попереду від трахеї. Позаду до трахеї щільно прилягає стравохід. Грудна частина трахеї щура, за даними наших досліджень, у грудній клітці доходить до рівня IV міжребрового проміжку, де знаходиться біфуркація – місце її поділу на правий і лівий головні бронхи. Майже вся передня поверхня грудної частини трахеї у щурів прикрита тимусом, який має

порівняно великі розміри. За формою трахея нагадує порожнисту трубку, яка складається з рухливих хрящових півкілець, з'єднаних між собою смужками фіброзної тканини і м'язами. Трахея гнучка, тому повітря може вільно проходити по ній, незалежно від положення ший. Хрящі трахеї мають форму півкілець, не замкнених дорсально, а з'єднаних сполучнотканинною мембраною; між собою хрящі трахеї з'єднуються кільцевими зв'язками. Внутрішню поверхню трахеї вистеляє рожева слизова оболонка [29-31].

Науковцями вивчалися дані морфометричного аналізу гістологічних препаратів бронхів білого щура з 18,5 діб ембріогенезу по 2 добу постнатального періоду. З розвитком органів дихання епітелій слизової оболонки бронхів зазнавав ряд змін. Дані зміни характеризують процеси диференціювання клітинного матеріалу в ході ембріогенезу, а також адаптацію бронхів до умов пренатального і постнатального існування [32, 33].

В ембріогенезі легень білого щура виділяють 4 стадії:

1. стадія закладки (9-12 доба) – утворення закладки легені з вентрального дивертикула передньої кишки і оточуючої мезенхіми.
2. псевдозалозиста стадія (13-16 доба) - формування повітряпровідного відділу.
3. каналікулярна стадія (17-18 доба) - диференціювання повітряпровідних шляхів і формування бронхіол і примітивних ацинусів.
4. саккулярна стадія (19-21 доба) – утворення альвеол [34-36].

Експериментальне моделювання різноманітних захворювань на тваринах є одним із основних методів вивчення закономірностей розвитку патологічних процесів, що часто трапляються у клінічній практиці. Для об'єктивної порівняльної оцінки експериментальних даних та їх наступної екстраполяції на людину важливо знати основні морфометричні параметри органів і тканин у нормі [37, 38].

Так, наприклад, наукові роботи останнього часу досліджують особливості змін макроелементного складу легень щурів молодого віку за умов експериментального алоксанового діабету [39-41], реорганізацію

кровоносних судин легень щурів за різних ступенів загального зневоднення [42-44], структурні зміни легень щурів за дії гістаміну та гіпохлориту натрію [45], вплив експериментальної краніоскелетної травми на активність процесів ліпідної пероксидації в легенях щурів різного віку [46-48].

Відомо, що у функціонуванні легень беруть участь дві основні системи – повітреносні та кровоносні шляхи, що структурно поєднуються інтерстиціальною стромою, яка пролягає по всій легені й об'єднує різні її частини. Сполучна тканина відіграє одну з провідних ролей у легенях. Вона зумовлює передачу рухів повітряного насоса, що характерно для дихального органа, є підтримкою двох інших систем, необхідних для регуляції респіраторної функції: лімфи та нервових зв'язків, слугує бар'єром між відділами легені, забезпечуючи таким чином метаболічний зв'язок між різними клітинами легеневої паренхіми. Для цих клітин вона є основним мікрооточенням. У легеневій стромі переважають елементи механічного функціонування – колагенові й еластичні волокна. Під час запалення, крім процесів розпаду, що характеризуються розщепленням вуглеводів, жирів, білків, деполімеризацією білково-полісахаридних комплексів і появою недоокиснених продуктів обміну речовин, починають посилюватися і процеси синтезу. В цьому процесі важливого значення набувають фібробласти, клітини сполучної тканини, що мають високу активність синтезу, та гістіоцити, які виконують захисну роль [3, 49-51].

Проведено порівняльний аналіз зміни інтенсивності експресії генів *Actb*, *Actg1*, *Tubb1*, *Nexn* і вмісту їх продуктів – маркерних білків цитоскелету –  $\beta$ - і  $\gamma$ -актину, тубуліну та нексиліну в культурах фібробластів легенів і шкіри щурів віком 0,5, 1,3 і 24 місяців. Показано, що динаміка інтенсивності експресії досліджених генів і вмісту їх продуктів має як вікові, так і органні відмінності. В культурі фібробластів обох органів залежність рівня експресії генів актинів  $\beta$  і  $\gamma$

від віку тварин-донорів якісно подібна і являє собою криві з максимумами. Проте є вікові особливості – максимум експресії генів і вмісту актинів у культурі фібробластів легенів відповідає групі тварин-донорів віком 3 місяці, а у культурі фібробластів шкіри – 1 міс. Після досягнення максимумів обидва показники суттєво знижуються з подальшим віком тварин. Це зниження суттєвіше в культурі фібробластів шкіри. При цьому відношення рівня експресії та вмісту  $\beta$ - і  $\gamma$ -актину у культурі фібробластів легенів не залежить від віку тварин. Виявлена різноспрямованість між змінами експресії генів тубуліну та нексиліну та їх вмістом у культурах клітин. Проте, в цілому, вікові зміни вмісту цих білків в культурах клітин з обох органів корелюють зі змінами вмісту актинів. Виявлені зміни експресії та вмісту досліджених маркерних білків цитоскелету свідчать про вікові та органні розбіжності функціональних властивостей фібробластів легенів і шкіри [52-54].

Джерелом шкідливих речовин можуть виявитися полімерні будівельні матеріали, такі як толуол, епіхлоргідрін, ксилол, аміни, акрилати та ін. Велика кількість цих речовин міститься в атмосферному повітрі, ґрунті та водоймах. Експериментальне дослідження визначення маси легень в різні періоди реадаптації після інгаляційного впливу толуолу на організм піддослідних тварин, виявило: на першу добу після впливу парів толуолу встановлено зниження маси лівої легені на 25,37%, на 7 добу зниження склало 23,66 % до 15 діб зменшення маси зазначалося на 22,75%, на 30 день після впливу толуолу на організм тварин зменшення склало 19,84 %, а до 60 діб – 17,67 %. Маса правої легені також помітно знижувалася в усі терміни реадаптаційного періоду. Отже на 1 добу зниження склало 32,94%, до 7 діб маса знизилася, в порівнянні з контрольними показниками, на 29,16 %, на 15 день зменшення маси склало 27,9 %, а до 30-60 дня маса зменшилася на 25,5% і 20,78 % [55].

У науковій літературі наявні дані щодо структурно-функціональної реакції легеневої тканини та судин малого кола кровообігу лабораторних щурів на ранній стадії моделювання гострого перитоніту [56], токсичного набряку легень у щурів, спричинений впливом внутрішньотрахеальної інстиляції наночастинок  $\text{SiO}_2$  [57, 58], впливу мезенхімальних стовбурових клітин кісткового мозку на індукований паракватом фіброз легень у щурів [59], впливу харчових добавок на дихальну систему людини і тварин [60, 61], пошкодження легеневої тканини щурів при пероральному опроміненні кадмієм та ртуттю [62], легеневої токсичності та глобальні зміни експресії генів у відповідь на субхронічне вдихання кристалічним діоксидом кремнію у щурів [63-65].

Виявлено, що основною причиною хронізації запального процесу при хронічному гнійному запаленні легень, викликаного тривалим механічним подразненням бронхів у білих щурів, і розвитку вторинного імунодефіциту є недостатня функціональна активність клітинних органоїдів, зокрема травних вакуолей лізосоми цитоплазми альвеолярних макрофагів. При обстеженні на 30-й і 45-й день від початку експерименту виявлені прояви запальних змін легеневої тканини, характерні для хронічного гнійного запалення легень. Спостерігалися клітинні зрушення в слизовій оболонці бронхів, легеневої тканини і діафрагму з лімфоїдною реакцією, морфологічними і цитологічними змінами. Ці маніфестації характеризувалися повнотою капілярів і артерій, осередковою лимфоцитарно-макрофагальною інфільтрацією між альвеолярними перегородками, помірним набряком, дистрофічними і компенсаторними змінами в м'язовій тканині стінках бронхів і легень, зниженням захисної клітинної реакцією.

Становить інтерес комплексне морфофункціональне вивчення легневих структур щурів в динаміці на органному, тканинному і клітинному рівні в експерименті при дії діоксиду азоту. Проводилось експериментальне дослідження на 120 щурах самцях. Тварини

піддавалися експозиціям діоксиду азоту з різними термінами дії: 15, 30, 60 і 90 днів. Контролем в кожній групі служили 10 інтактних щурів. Було проведено гістологічне дослідження легень щурів із застосуванням імуногістохімічних і морфометричних досліджень. Виявлено, що патологічний процес у всіх легневих структурах розвивається одночасно, при цьому після 15-денного впливу діоксидом азоту розвиваються гострі процеси (набряк, потовщення і інфільтрація слизової, посилення бронхіальної секреції). Через 30 днів морфологічні зміни відповідають підгострій стадії. Через 60 днів відбувається хронізація запального процесу зі склерозування стінок бронхів з подальшим прогресуванням і формуванням панацинарної емфіземи при подовженні експозиції до 90 днів [66, 67].

## **1.2. Небезпека дії комплексних харчових добавок та їх вплив на організм**

Особливістю сучасних харчових технологій є використання харчових добавок. Під харчовими добавками розуміють групу речовин природного або штучного походження, які використовують для вдосконалення технології виготовлення продуктів спеціального призначення з характерними органолептичними показниками, відповідними властивостями. Згідно із Законом України «Про безпечність та якість харчових продуктів» харчовою добавкою є будь-яка речовина, яка зазвичай не вважається харчовим продуктом або його складником, але додається до харчового продукту з технологічною метою в процесі виробництва, та яка у результаті стає невід'ємною частиною продукту [68-73].

Класифікація харчових добавок включає 23 функціональні класи: кислоти; регулятори кислотності; речовини, які перешкоджають злежуванню та грудкуванню; піногасники; антиокисники; наповнювачі; барвники; речовини, які сприяють збереженню забарвлення;

емульгатори; ущільнювачі; підсилювачі смаку і запаху; речовини для обробки борошна; піноутворювачі; гелеутворювачі; глазурувачі; вологоутримуючі агенти; консерванти; пропеленти; розпушувачі; стабілізатори; підсолоджувачі; збагачувачі [74, 75].

Добавки, які заборонені в Україні, можуть використовуватися в інших країнах, це слід враховувати при надходженні імпортованих товарів. Законодавчими актами забороняються ввезення та реалізація харчових продуктів, які не відповідають санітарним вимогам [76-78].

Використання харчових добавок викликає значні суперечки як у науковому товаристві, так і в громадськості, в основному через відсутність ґрунтовних досліджень щодо їх впливу на організм людини, особливо в умовах їх поєднаної дії [79, 80].

Проведені дослідження не дають остаточної відповіді щодо різного ступеня сприйнятливості людини до ефектів, що проявляються за умови дії харчових добавок, а дані про їх поєднаний вплив відсутні [81]. Особливе занепокоєння вітчизняних і закордонних вчених викликає факт широкого використання харчових добавок у продуктах дитячого харчування [11, 82-87].

Найважливішою гігієнічною особливістю виробництва спеціалізованих продуктів для дитячого і дієтичного харчування, наполягають дослідники, є обмеження використання харчових добавок і категорична заборона на використання синтетичних домішок [24, 88-90].

### **1.2.1. Вплив глютамату натрію на органи дихальної системи**

На території України діють «Санітарні правила і норми по застосуванню харчових добавок». Згідно них, глютамат натрію-однозаміщений може використовуватись у необхідній кількості за технологічної необхідності [91, 92].

Група вітчизняних науковців досліджувала показники вільнорадикального окиснення в щурів за умови “пасивного тютюнокуріння” на тлі тривалого введення глютамату натрію у статевому і віковому аспектах. Досліди проведено на 160 білих нелінійних статевозрілих і статевонезрілих щурах обох статей. За умови “пасивного тютюнокуріння” встановлено виражене зростання вмісту ТБК-активних продуктів як у сироватці крові, так і в гомогенаті тканини легень. У щурів-самців він достовірно збільшився у 3, 3 та 4,2 рази відповідно, а в щурів-самок – у 3, 9 і 5,2 рази. При тривалому введенні глютамату натрію в самців цей показник достовірно підвищився в 1, 6 та 2,1 рази, а в самок – на 19, 6 і 53,9 %. У тварин, в яких моделювали “пасивне тютюнокуріння” та яким вводили глютамат натрію, встановлено найбільш виражене зростання вмісту ТБК-активних продуктів. У щурів-самців даний показник достовірно підвищився в 4,9 та 6, 8 рази, а в щурів-самок – у 6, 5 і 8,9 рази [93-97].

А під час вивчення стану ензимної ланки антиоксидантної системи в щурів за умови дії тютюнового диму на тлі застосування натрій глютамату в статевому і віковому аспектах виявилось, що виснаження антиоксидантного потенціалу (зниження супероксиддисмутази і каталази активності) крові та тканин легень, більш виражене при “пасивному тютюнокурінні” на тлі застосування натрій глютамату, в статевому аспекті показники антиоксидантного захисту за умови “пасивного тютюнокуріння” на тлі застосування натрій глютамату більш виражено знижуються в самок, а при віковому зіставленні змін активності даних ензимів встановлено їх інтенсивніше зменшення у статевонезрілих щурів [98-101].

З метою дослідження наявності Е621 в продуктах харчування, був проведений огляд продукції трьох найбільших супермаркетів міста Харків (Україна). Було досліджено м'ясні вироби 11 торгових марок та 5 виробників снєків. Взагалі досліджено біля 90 найменувань продукції.

У результаті цього, наявність глутамату у складі м'ясних виробів заявлена майже у 85 % ковбас і 94% снєків. Що не може не викликати питань щодо доцільності та безпечності цієї добавки. Таким чином, глутамат натрію як добавка нині є незамінним при виробництві м'ясної продукції. При цьому, безпечність E621 та вплив цієї речовини вимагає подальшого дослідження [102-106].

У 80-ті роки минулого століття вчені активно аналізували вплив глутамату натрію на дихальні шляхи у пацієнтів з хронічною стабільною астмою [107]. Висновки дослідників діаметрально протилежні. Allen D.H., Delohery J., Baker, G. переконують, що глутамат натрію може спровокувати астму. Реакція на глутамат натрію залежить від дози і може затримуватися до 12 годин, що ускладнює розпізнавання як пацієнтом, так і лікарем [108]. В той же час Schwartzstein R.M. та інші наполягають: малоймовірно, що глутамат натрію може бути чинником, що сприяє нападу бронхоспазму у пацієнтів, які страждають на астму, і немає необхідності рекомендувати людям, що страждають астмою, регулярно уникати прийому глутамату натрію [109, 110].

Погоджуються з цим твердженням науковці і в XXI столітті. Реррег A.N. з колегами, вивчаючи зв'язок харчової непереносимості і дитячої астми, відмічають, що харчова алергія та астма зростають у всьому світі [111]. За підрахунками, приблизно 8 % дітей у віці до 3 років мають харчову алергію. Вдихання аерозолізованих частинок їжі може спричинити респіраторні симптоми у окремих осіб, які страждають алергією на їжу, особливо з рибою та молюсками під час варіння та аерозолізації. Однак, цього не було продемонстровано при запаху або випадковому контакті з арахісовим маслом. Рідко такі харчові добавки, як сульфатуючі речовини, можуть викликати дихальні реакції. Ця реакція виникає насамперед у пацієнтів з основною астмою, особливо у пацієнтів з більш тяжкою астмою. На відміну від цього, немає

переконливих доказів того, що тартразин або глютамат натрію можуть викликати реакції на астму [23, 112, 113].

Огляд ймовірної небезпеки глютамату натрію для здоров'я був здійснений міжнародною групою науковців (університети Румунії, Греції, Туреччини та США). Хоча глютамат натрію загально визнаними органами, що регулюють безпеку харчових продуктів, вважають безпечним, кілька досліджень ставлять під сумнів його довгострокову безпеку. Метою огляду було вивчення наявної літератури про доклінічні дослідження та клінічні випробування щодо передбачуваних побічних ефектів [114]. Доклінічні дослідження пов'язували прийом глютамату натрію із кардіотоксичністю, гепатотоксичністю, нейротоксичністю, запаленням низького ступеня, метаболічним розладом, передозлов'язними змінами та із поведінковими змінами [115-119].

Більше того, повідомлялося про зв'язок між споживанням глютамату натрію та пухлинним процесом, підвищеним окислювальним стресом та апоптозом у тимоцитах, а також генотоксичним ефектом у лімфоцитах [120, 121].

Клінічні випробування були зосереджені головним чином на впливі глютамату натрію на споживання їжі та витрати енергії. Окрім загальновідомого впливу на смакові якості їжі, глютамат натрію підсилює секрецію слини та перешкоджає обміну вуглеводів, тоді як вплив на насичення та відновлення голоду після їжі змінювався у порівнянні зі складом їжі. Звіти про гіперчутливість глютамату натрію, також відомий як «синдром китайського ресторану» виявили мало підтверджуючих доказів. Отже, дійшли висновку науковці, необхідні подальші клінічні та епідеміологічні дослідження [122, 123].

Критичний аналіз існуючої літератури показує, що багато з негативних повідомлень наслідків вживання глютамату натрію для здоров'я є малоінформативними, оскільки засновані на надмірному

дозуванні, яке не відповідає нормам, які зазвичай споживаються в харчових продуктах [19, 124-127].

### 1.2.2. Вплив нітриту натрію на органи дихальної системи

Нітрит натрію - це неорганічна сполука з хімічною формулою  $\text{NaNO}_2$ . Це білий до легкого жовтуватого кристалічного порошку тверда речовина без запаху, яка дуже добре розчиняється у воді та є гігроскопічною. Він широко використовується в промисловості та в антикорозійних речовинах. Він є попередником різноманітних органічних сполук, таких як фармацевтичні препарати, барвники та пестициди. Нітрит натрію також використовується як харчовий консервант та у виробництві вибухових речовин, але має додаткову властивість викликати розширення судин, що призвело до його застосування при лікуванні стенокардії. Існують також дослідження щодо його застосування при лікуванні інфарктів, аневризми головного мозку, легеневої гіпертензії у дітей та зараження синьогнійною паличкою [128].

У людини нітрит натрію викликає розслаблення гладкої мускулатури, метгемоглобінемію та ціаноз. Немовлята особливо чутливі, оскільки велика частка гемоглобіну у немовлят знаходиться у формі фетального гемоглобіну, який легше окислюється до метгемоглобіну, ніж гемоглобін у дорослих [129]. Багато м'ясних продуктів містять нітрит натрію. У кислому середовищі шлунку нітрит натрію реагує з амінами, утворюючи нітрозаміни, або з амідами, утворюючи нітрозаміди. N-нітрозосполуки також виробляються при варінні м'яса, що містить нітрити або нітрати, особливо при сильному нагріванні. Доведено канцерогенний потенціал N-нітрозосполук у досліджуваних тварин, проте у людини він обговорюється, хоча рак шлунку та стравоходу, здається, корелює з вживанням таких харчових продуктів [130, 131].

В Україні харчову добавку E-250 (нітрит натрію) широко

використовують як фіксатор кольору при виготовленні ковбас різних видів: варених (сосисок, сардельок, м'ясних хлібців), напівкопчених, варено-копчених, копчено-варених, копчено-запечених та м'ясних виробів зі свинини, м'ясних фаршевих консервів (залишкова кількість – не більше 50 мг/кг продукту). Також нітрит натрію використовують для виробництва сирокочених ковбас (залишкова кількість у кінцевому продукті повинна становити не більше 30 мг/кг), сирокочених виробів зі свинини, яловичини і баранини, зельців [132, 133].

Нітрит натрію (добавка E250) при прийомі в значному обсязі – декілька грамів – може викликати серйозне отруєння (утворює метгемоглобін), та привести до паралічу судинорухового центра та летального результату. Нітрит натрію має властивість приєднуватися до клітин крові і перешкоджати транспортуванню кисню [134, 135].

Особливо не рекомендують продукти з добавкою E250 дітям, оскільки гемоглобін дитини найбільш сприйнятливий. Вживання добавки E250 може викликати сильну спрагу. Не рекомендується розігрівати продукти з консервантом E250, оскільки під час нагрівання при реакції нітриту натрію з амінокислотами утворюються канцерогени нітрозаміни – похідні аміаку, які можуть призводити до ракових захворювань. Вживання добавки E250 може викликати різке зниження тону м'язів та артеріального тиску, подразнення шкіри та слизових оболонок, блювання, втрату свідомості, набряк верхніх та нижніх кінцівок, зниження зору, посиніння кінчиків пальців рук, ніг, кінчика носа, мігрень [136-138].

На основі отриманих даних щодо динаміки змін маркерів біоенергетичних процесів та цитолізу у щурів після ураження нітритом натрію на тлі тютюнової інтоксикації, отруєння щурів різних вікових груп супроводжується розвитком мембранодеструктивних процесів в організмі, і як результат – пригнічення процесів тканинного дихання, а зокрема активності мітохондріальних ензимів – сукцинатдегідрогенази та

цитохромоксидази, що в свою чергу призведе до гіпоксії в ураженому організмі [20, 139].

Встановлено, що ураження щурів різних вікових груп протягом 30 днів тютюновим димом призводить до порушення дисбалансу в системі протизапальних цитокінів, який ще більше поглиблюється при отруєнні токсикованих щурів натрію нітритом. Найбільш виражені зміни в активності запальних процесів відмічені через 72 год після поступлення натрію нітриту в організм токсикованих тютюновим димом статевонезрілих щурів. Одночасно з розвитком запальних процесів відбуваються порушення в системі енергозабезпечення, що проявляється пригніченням активностей мітохондріальних ензимів у печінці та легенях щурів усіх вікових груп після інтоксикації [140]. Відмічається пригнічення активностей сукцинатдегідрогенази та цитохромоксидази, які найбільш виражені у статевонезрілих щурів. Застосування мілдронату призвело до нормалізації виявлених порушень у функціонуванні біоенергетичного ланцюга та зменшило прояви запальних процесів у організмі, що підтверджує його антигіпоксанти властивості та дозволяє рекомендувати для використання за патологій, які супроводжуються виникненням гіпоксичних станів [141, 142].

Останнім часом дослідники підвищену увагу звертають на можливість використання в харчовій промисловості замінників нітриту натрію [143]. Так, китайська державна лабораторія з управління біотичними та хімічними загрозами якості та безпеці агропродукції пропонує виробництво безпечного в'яленого м'яса з низьким вмістом залишкового нітриту з використанням замінників нітритів [144], вітчизняні виробники пропонують застосовувати натуральні фарбники у технології виробництва м'ясних продуктів [145].

Значний інтерес викликає використання нітриту натрію не в якості харчової добавки. Проводяться дослідження по застосуванню його в медицині і ветеринарії. Показано, що NO заспокоює запалення дихальних

шляхів і посилює протизапальну дію кортикостероїдів на тваринній моделі астми. З пілотного дослідження автори роблять висновок – небулізований нітрит натрію безпечний для хворих на астму та демонструє потенціал зменшення загострення астми порівняно з плацебо [146, 147]. Проводилося рандомізоване, несліпе, паралельне групове дослідження на 3 моделях ссавців: вдихання газу ціанідом у мишей з обробкою після експозиції; внутрішньовенна інфузія ціаніду натрію у кроликів з важкою гіпотензією як пусковим механізмом для лікування; та внутрішньовенна інфузія ціаністого калію свиням з апное як пусковий механізм для лікування. Препарати вводили внутрішньом'язово, а всі 3 моделі за відсутності терапії були летальними. Вчені прийшли до висновку, що нітрит натрію та тіосульфат натрію, що вводяться внутрішньом'язово, є ефективними проти сильного отруєння ціанідом у 3 клінічно значущих моделях тварин для екстреної допомоги поза лікарнею [148]. Ряд досліджень на експериментальних тваринах з'ясовують вплив нітрита натрію при хронічній терапії на легеневу гіпертензію, індуковану монокроталіном [149], вивчають, як небулізація підкисленого препарату нітриту натрію послаблює гостру гіпоксичну легеневу вазоконстрикцію [150], пом'якшує індуковану гіпервентиляцією травму легенів у щурів [151].

### 1.2.3. Вплив Понсо 4R на органи дихальної системи

У харчовій промисловості широко використовуються харчові барвники (E100-E182), які дозволяють надати виробам необхідний колір або відтінок. Більшість барвників водорозчинні, не мають запаху і дають стійку забарвлення харчового продукту, тобто зв'язуються з ним, що створює нові алергенні комплекси [152].

Залежно від виду харчового продукту концентрація барвника в ньому може коливатися в межах від 25 до 500 мг / кг або мг / л. Часто зустрічаються в таких продуктах, як смажена хрустка картопля, пряники,

пудинги, глазур, хлібобулочні вироби, шоколадна стружка, готові суміші для приготування тіста, пофарбовані безалкогольні газовані і фруктові напої, вино, кольоровий зефір, карамель, драже, морозиво та ін. Крім того, барвники використовуються для забарвлення оболонок лікарських форм (таблетки, драже, капсули та ін). Барвники, потрапляючи в організм в якості гаптенів і зв'язуючись з протеїнами, такими як сироватковий альбумін і іншими, стають повноцінними антигенами, до яких синтезуються антитіла. Дозволені санітарно-гігієнічні нормативні норми зазвичай перевищуються, що підсилює їх алергенність [153].

Є дані про різні ефекти харчових барвників іммунопатогенного характеру. Їх вживання в складі харчових продуктів і лікарських засобів індукує гіперчутливість, що розцінюється як побічна дія ліків або непереносимість харчових речовин [154].

Описано численні алергічні реакції на харчові добавки у вигляді кропивниць і набряків Квінке, ринітів, бронхітів, бронхіальної астми [11, 23, 24, 155, 156].

Тому, наполягають угорські вчені, потрібна кількісна оцінка азобарвників через такі ускладнення, як шкірні алергічні реакції, генотоксичність і симптоми ADHD, що ведуть в довгостроковій перспективі до канцерогенності [157].

Про спроби вирішення цієї проблеми свідчить робота індійських дослідників [158]. Автори дійшли висновку, що природні барвники не виявляють побічних ефектів у порівнянні зі штучними барвниками. Натуральними харчовими барвниками є каротиноїди, хлорофіл, антоціанін та куркума.

Вітчизняними науковцями розроблено просту, експресну та високочутливу методику визначення вмісту синтетичних харчових барвників «Захід сонця» (E110) та Понсо 4R (E124) у бінарних сумішах методом стандартних добавок H-point [11, 159].

В той же час, останні наукові дослідження демонструють менш

категоричний погляд на використання харчових барвників. Так, вчені з Відділення педіатричного харчування та гастроентерології, лікарня Труссо і університету Sorbonne (Париж, Франція) переконані, що алергія на харчові добавки залишається рідкістю. В дослідження було включено 23 пацієнта. Основним підозрюваним продуктом харчування були цукерки (n=11/23; 48%). Тільки один OFC (оральне харчове зараження) з 45 був формально позитивним для кармінного і кошенільних червоного. Згодом більшість OFC були негативними (44/45; 97,8 %). Незважаючи на негативний характер проблеми, чотири сім'ї з 14 повідомили про передбачувані алергічних реакціях на харчові добавки, а шість з 15 продовжували повністю уникати добавки, що викликає занепокоєння, в раціоні своїх дітей. Навіть якщо опосередкована IgE алергія була виключена з негативним OFC, сім'ї залишалися підозрілими щодо готових продуктів. Медичних працівників та батьків слід заспокоїти щодо низького ризику непереносимості харчових барвників або алергії [155].

Безпека харчових продуктів в Україні регулюється дією таких законодавчих актів:

Закон України «Про основні принципи та вимоги до безпечності та якості харчових продуктів» [160], Закон України «Про державну систему біобезпеки при створенні, випробуванні, транспортуванні та використанні генетично модифікованих організмів» [161],

Закон України «Про захист прав споживачів» [Про захист прав споживачів: Закон України. Редакція від 16. 10.2020. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1023-12> Text],

Постанова Кабінету міністрів України № 468 «Про затвердження Порядку етикетування харчових продуктів, які містять генетично модифіковані організми або вироблені з їх використанням та вводяться в обіг» [162].

В Україні регламенти використання кожної конкретної харчової добавки в продуктах харчування затверджуються на рівні Міністерства

охорони здоров'я «Ухвалами Головного державного санітарного лікаря України» і направлені на її безпечне застосування та на зниження надходження чужорідних речовин в організм людини. Список дозволених харчових добавок для виробництва харчових продуктів чи продаж населенню постійно переглядається і оновлюється у зв'язку з отриманням нових наукових даних про їх властивості та впровадженням нових препаратів. Враховуючи той факт, що екологічні умови в світі погіршуються, необхідно звернути особливу увагу на розробку достатньо простих і ефективних способів зниження вмісту накопичених забруднювачів у продовольчій сировині у технологічному процесі її переробки. Крім того, необхідно підсилити контроль безпеки продуктів харчування в Україні [163].

Детальне опрацювання всіх доступних наукових джерел в провідних світових базах даних (Scopus, Web of Science, PubMed), дозволяє стверджувати: дослідження впливу комплексних харчових добавок на органи дихальної системи досить обмежені і потребують подальшого ґрунтовного вивчення.

Матеріали розділу 1 опубліковані автором у таких працях:

- [164] Єрошенко ГА, Донець ІМ, Шевченко К В, Григоренко АС, Рябушко ОБ, Клепець ОВ. Структурні особливості легень щурів та їх ремоделювання після дії різних екзогенних чинників. Вісник проблем біології і медицини. 2021; 2 (160):26-29.
- [165] Єрошенко ГА, Донець ІМ, Шевченко КВ, Григоренко АС, Кінаш ОВ, Лисаченко ОД. Вплив глутамату натрію на органи дихальної системи у щурів. Вісник проблем біології і медицини. 2021; 3 (161):31-34.
- [166] Кінаш ОВ, Єрошенко ГА, Шевченко КВ, Лисаченко ОД, Донець ІМ, Кінаш ПМ, Григоренко АС. Вплив глутамату натрію на організм людини та тварин. Вісник проблем біології і медицини. 2021; 3 (161):

49-52.

[167] Кінаш ОВ, Чуприна ОБ, Донець ІМ, Григоренко АС, Жага ОМ. Механізм дії глутамату натрію на органи та системи. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2021; 4(76): 178-183.

[168] Донець ІМ, Єрошенко ГА, Григоренко АС, Шевченко КВ, Кінаш ОВ. Особливості теоретичного обґрунтування та значення впливу нітриту натрію та Понсо 4r на органи дихальної системи. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2021; 4 (76): 173 – 177.

[169] Єрошенко ГА, Кінаш ОВ, Лисаченко ОД, Григоренко АС, Донець ІМ, Рябушко ОБ, Клепець ОВ. Вплив харчового барвника Понсо 4r на організм людини та тварин. Вістник проблем біології і медицини. 2022; 1(163): 29 - 32.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проведене на кафедрі біології і в міжкафедральній науково-дослідно-навчальній морфологічній лабораторії Полтавського державного медичного університету.

Комісія з етичних питань та біоетики Полтавського державного медичного університету у складі, затвердженому ректором (наказ № 289 від 07.05. 2021 р. ), на своєму засіданні (протокол № 229 від 22.08. 2023 р. ) розглянула матеріали щодо виконання дисертаційного дослідження і визначила, що при роботі з тваринами керувались загальними етичними принципами роботи з експериментальними тваринами [170-172] положеннями брифінгу Європейського наукового співтовариства «Етичні питання використання тварин в навчальній роботі та наукових дослідженнях» [173, 174] і Гельсінською декларацією про гуманне відношення до тварин [175-178].

#### 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 Українського державного медичного університету, 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 експериментальній групі 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 [179] з наступною обробкою результатів за допомогою методів варіаційної статистики з застосуванням програми Excel [180].

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 2.1.

Таблиця 2.1

#### 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 [181].

#### 2.2. Методи дослідження

Матеріал для гістологічного дослідження (фрагменти легень) 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 легень, фіксовані у формаліні, ущільнювали у парафін [182].

Зрізи, товщиною 5-7 мкм, отримували за допомогою мікротома ARM3600 повністю автоматизованого ротаційного HL 2500 і монтували їх на предметні скельця за трафаретною методикою.

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

Для макро-мікроскопічного вивчення тотальних поперечних перерізів легень щурів використовували метод пластинації [183]. Отримані і фіксовані звичайним способом тканини відмивали у фосфатному буфері, проводили дегідратацію у спиртах зростаючої міцності (50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 100 %), а потім у суміші спирт-ацетон (пропорції: 1 до 3, 1 до 1 та 3 до 1) і в 3-х свіжих порціях ацетону по 30 хвилин в кожній (тобто кожен етап подовжували вдвічі відносно стандартної методики ущільнення у епоксидні смоли). Просочений препарат поміщали в чисту суміш епоксидної смоли в кюветі, відповідній розміру препарату. Після полімеризації виготовляли шліфи товщиною 1-1,5 мм, забарвлювали метиленовим синім. За допомогою світлового мікроскопа виготовляли порядкові знімки і монтували двовимірні фотореконструкції за допомогою програми Adobe Photoshop.

Матеріал, фіксований у глютаровому альдегіді, після промивання в фосфатному буфері з рН 7,4 і постфіксації за Millonig [184] обробляли за правилами, прийнятими у трансмісійній електронній мікроскопії [185, 186]. 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 легень щурів, просочені Епоном-812, розміщували в желатинові капсули і заливали смолою, з наступною полімеризацією при

температурах (+35, +45, +60)° 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) °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. [187].

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  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (1,56 г на 50 мл дистильованої  $\text{H}_2\text{O}$ ) і 38,5 мл розчину  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (1,42 г на 50 мл дистильованої  $\text{H}_2\text{O}$ ). 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 50<sup>0</sup> 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°С. Надалі промивали у дистильованій воді. У розчині Б

забарвлення проводили при кімнатній температурі упродовж (20–30) секунд.

Перед використанням розчин Б розводили дистильованою водою у співвідношенні 1:1. У такому разі забарвлення при кімнатній температурі відбувалось упродовж (1–2) хвилин, що дозволяло контролювати ступінь інтенсивності забарвлення зрізів і зберігало оптичні властивості препаратів.

Визначення метахроматичної реакції при використанні у якості барвника толуїдинового синього з рН 8,4 дозволяло 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 Levenhuk D740T з цифровою мікрофотонасадкою і 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 цитратом свинцю за Reynolds [185].

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 [188].

Для морфометричних досліджень на світлооптичному рівні легень щурів 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:

- діаметр просвіту альвеол, середню товщину альвеолярної стінки, середній діаметр альвеолоцитів II порядку, товщину вісцеральної плеври,
- середню кількість інтраальвеолярних макрофагів, сегментоядерних нейтрофілів, еозинофілів (у п/з),
- середній діаметр зовнішній, просвіту та висоту епітеліоцитів малих бронхів 1-го, 2-го та третього порядку;
- діаметр просвіту ланок гемомікроциркуляторного русла великого кола кровообігу – артеріол, капілярів і венул;
- діаметр просвіту артерій і вен малого кола кровообігу;
- середній діаметр, товщину капсули та кількість капілярів в елементах дифузної лімфоїдної тканини,
- Середній даметр просвіту артеріол, капілярів, венул, середню кількість капілярів, плазмоцитів, макрофагів, лімфоцитів та ретикулярних клітин у п/з.

Кількісний аналіз результатів морфометричного дослідження і статистичну обробку морфометричних даних проводили за допомогою програми Excel [189].

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.

### РОЗДІЛ 3

## СТРУКТУРНА ПЕРЕБУДОВА ЛЕГЕНЬ ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ КОМПЛЕКСУ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК

При проведенні аналізу адаптивної поведінки щурів встановлено, що вживання комплексу харчових добавок у допустимих дозах впливає на поведінкові реакції експериментальних тварин (табл. 3.1, 3.2).

*Таблиця 3.1*

### 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 3.2*

### 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    |

З першого тижня спостереження у щурів посилюється тривога, страх, спостерігається притуплення адаптивних реакцій, зниження активності та порушення емоційного стану, які прогресують до 16 тижня експерименту.

Таблиця 3.2

### Динаміка набору ваги щурів

|           | Вага (г)   |             |
|-----------|------------|-------------|
|           | контроль   | експеримент |
| Контроль  | 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±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 тиждень спостереження перевищувала стартовий показник на 39,90 % і на 11,91 % був меншим за значення в контрольній групі на цей термін спостереження.

Гістологічно до складу легень входять повітроносні шляхи (нереспіраторний відділ) та респіраторний відділ, що утворюють паренхіму, і сполучнотканинну строму (рис. 3.1).

Остання побудована з пухкої сполучної тканини і містить еластичні волокна. Вона оточує компоненти повітроносних шляхів і респіраторних відділів та легеневі часточки. В сполучнотканинній стромі розміщені кровоносні й лімфатичні судини та нерви. Місцевий захисний бар'єр представлений бронхоасоціованою та дифузною лімфоїдною тканиною.

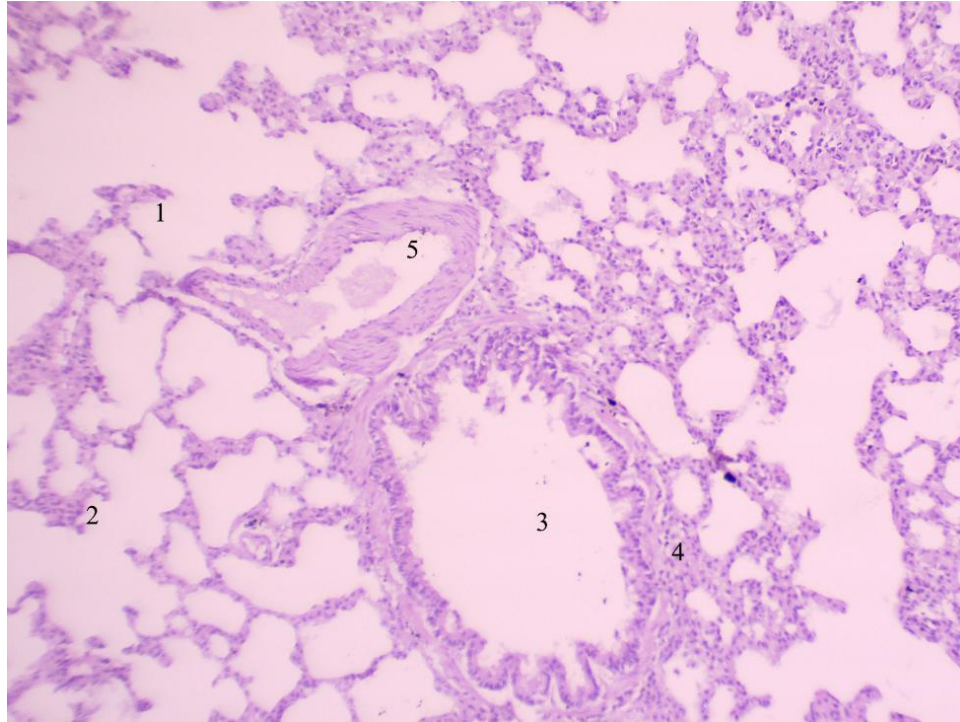
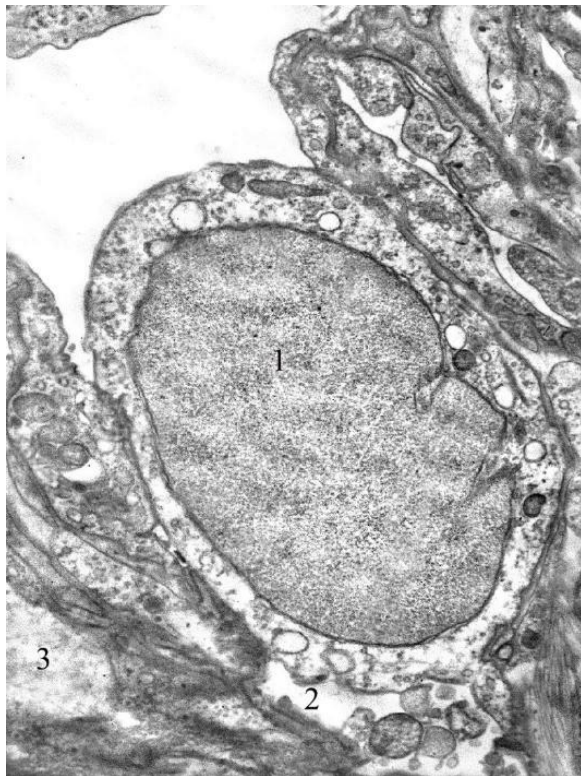


Рис. 3.1. Легені щура контрольної групи. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 10:

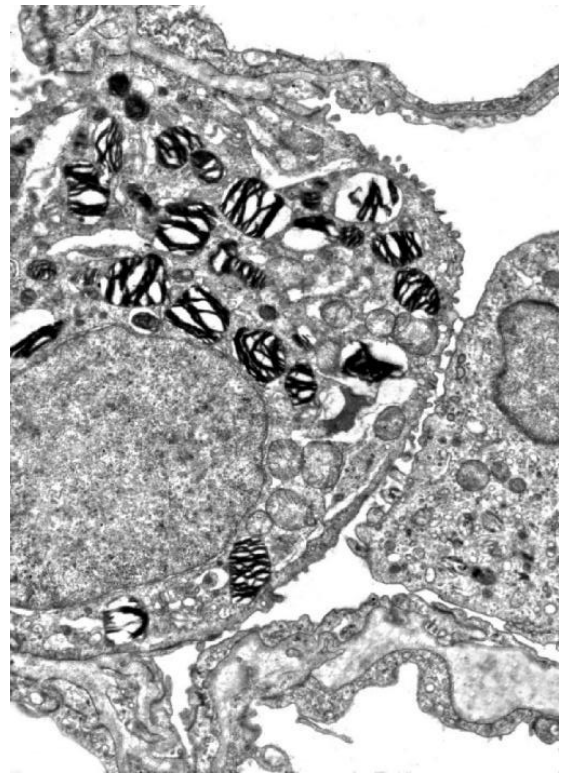
- 1- просвіт альвеоли;
- 2- стінка альвеоли;
- 3- просвіт малого бронха;
- 4- слизова оболонка;
- 5- артерія малого кола кровообігу.

При гістологічному дослідженні респіраторного відділу легень щурів контрольної групи встановлено, що альвеоли мали майже циліндричну, або полігональну форму, які зсередини вкриті альвеолоцитами 2-х типів з яких майже всю площу вистеляють альвеолоцити I типу, які були плоскої форми з паличкоподібними

ядрами (рис. 3.2.а).



а



б

Рис. 3.2. Альвеолоцит I типу (а) та II типу (б) у легенях щура контрольної групи. Електронограма. 36. X 8000.

- 1- ядро;
- 2- везикули;
- 3- аеро-гематичний бар'єр;
- 4- мітохондрії;
- 5- пластинчасті тілця.

Альвеолоцити II типу розміщувались поміж альвеолоцитів I типу, були округлої форми, зі слабобазофільним округлої форми ядром, розміщеним у центральній частині клітин. Цитоплазма проявляла оксифілію (рис. 3.2.б).

Інтерстиційна тканина представлена пухкою волокнистою неоформленою сполучною тканиною з великою кількістю судин мікроциркуляторного русла, переважну кількість яких формують

капіляри.

Серед клітинного представництва строми легень окрім фіброblastів, наявні макрофаги, з яких переважна більшість локалізована у міжальвеолярних проміжках разом з поодинокими лімфоцитами та плазмоцитами, але також були виявлені й інтраальвеолярні макрофаги. У міжклітинній речовині були наявні колагенові волокна (рис. 3.3).

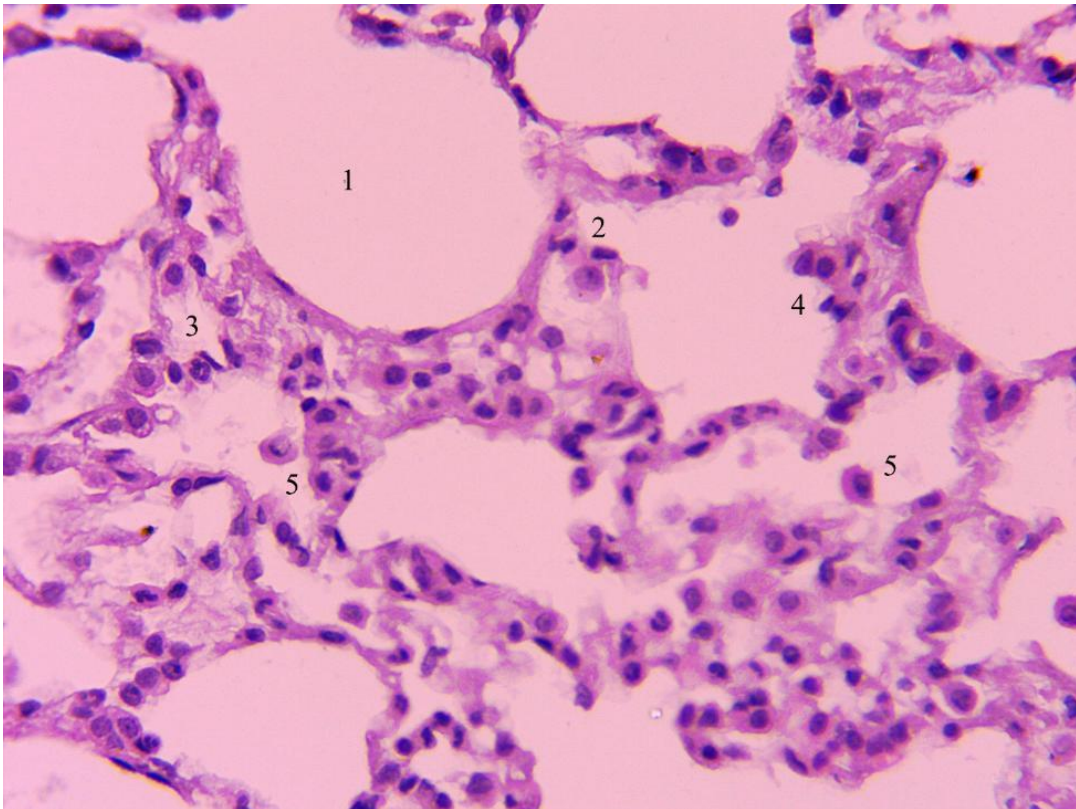


Рис. 3.3. Альвеоли легень щура контрольної групи. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилин-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- просвіт альвеоли;
- 2- альвеолоцит I типу;
- 3- венула;
- 4- макрофаг у стінці альвеоли;
- 5- інтраальвеолярний макрофаг.

Безпосереднє надходження повітря до респіраторного відділу легень забезпечують бронхи малого калібру. Стінка їх утворена слизовою

оболонкою, яка складається з епітеліальної, власної та м'язової пластинок. Зовні визначається адвентиційна оболонка.

Епітелій малих бронхів дворядний, в складі якого визначаються базальні, війчасті, келихоподібні, мікроворсинчасті клітини та ендокриноцити, іноді зустрічаються інтраепітеліальні лімфоцити (рис. 3.4).

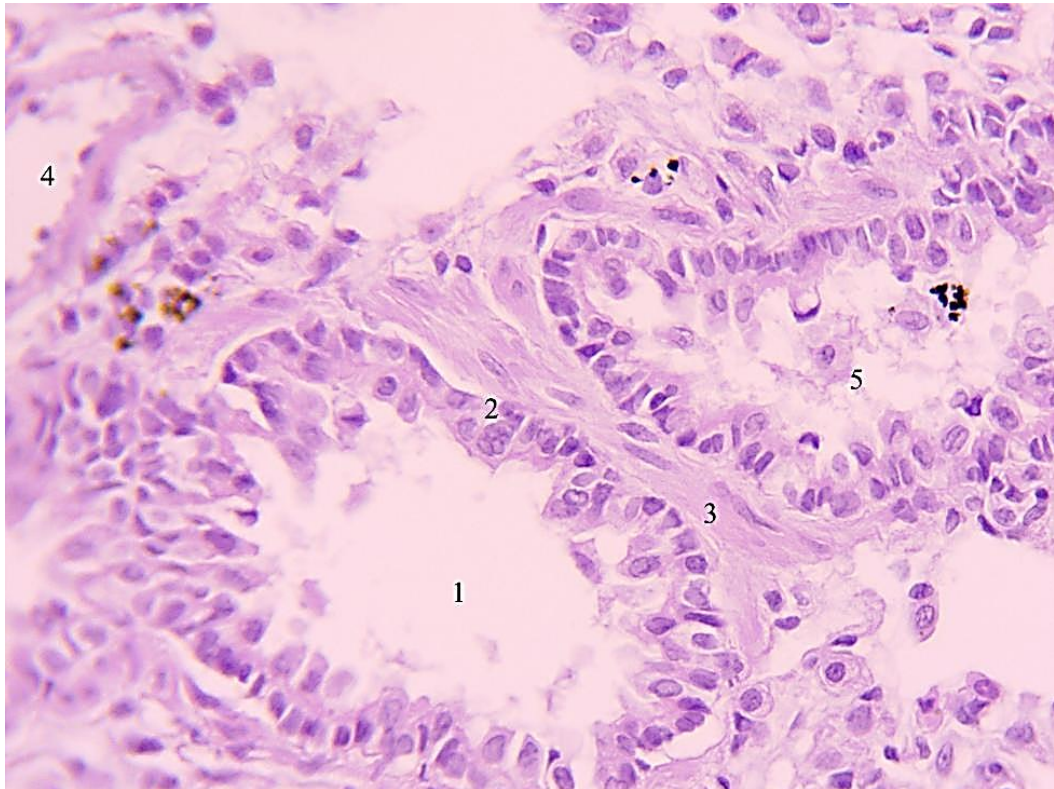


Рис. 3.4. Бронхи малого калібру легень щура контрольної групи. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилин-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- просвіт бронха;
- 2- слизова оболонка;
- 3- м'язова оболонка;
- 4- артеріола;
- 5- макрофаг.

Власна пластинка утворена пухкою сполучною тканиною складі якої окрім колагенових, визначається значна кількість еластичних волокон. М'язова пластинка досить товста по відношенню до товщини всієї стінки і

сформована із гладких міоцитів.

Адвентиційна оболонка безпосередньо переходить у внутрішньочасточкову строму і представлена пухкою неоформленою сполучною тканиною.

Інервацію легень забезпечує симпатична і парасимпатична системи, нерви розгалуджуються по ходу бронхіального дерева. Також виявляються нервові ганглії, які мають класичну будову (рис. 3.5).

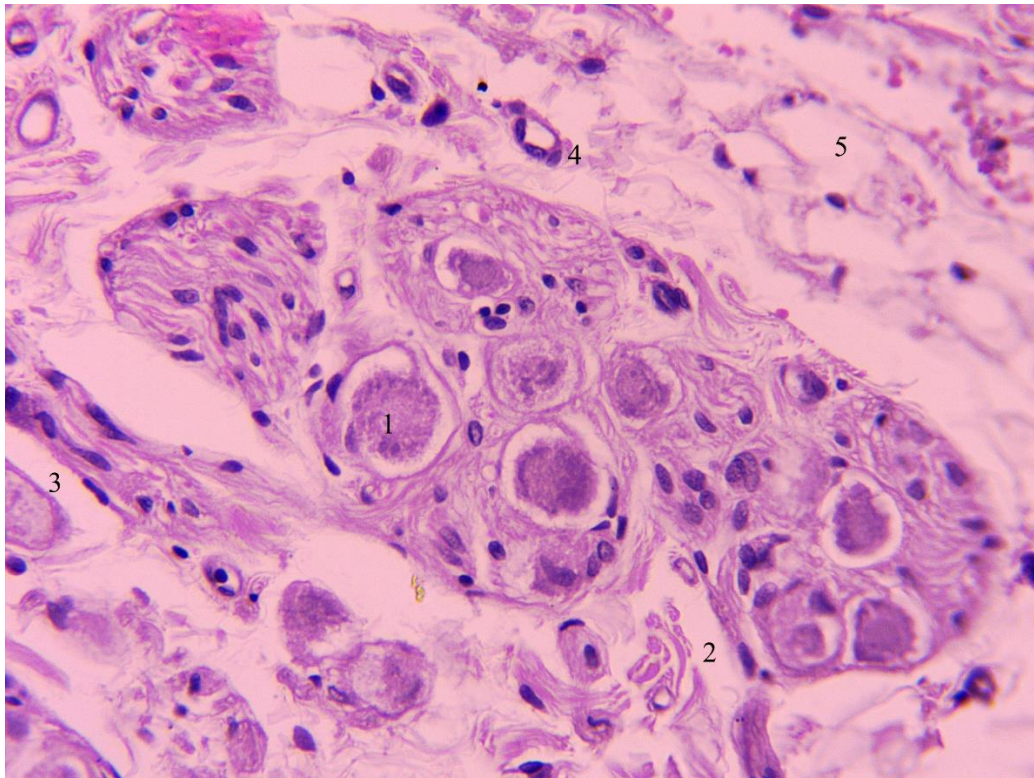


Рис. 3.5. Нервовий ганглії у складі легені щура контрольної групи. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилин-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- тіло нейроцита;
- 2- ядро гліюцита;
- 3- нервові волокна;
- 4- артеріола;
- 5- пухка сполучна тканина.

При проведенні морфометричного дослідження альвеолярного

апарату легень встановлено, що у щурів контрольної групи середні показники діаметру просвіту альвеол становили  $41,51 \pm 1,99$  мкм, товщина альвеолярної стінки складала  $6,01 \pm 0,41$  мкм. Діаметр альвеолоцитів II типу дорівнював  $7,78 \pm 0,27$  мкм.

Середній показник товщини вісцеральної плеври склав  $3,61 \pm 0,03$  мкм (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

**Складові альвеолярного апарату легень (мкм)**

| Параметри        | Діаметр просвіту альвеол  | Товщина альвеолярної стінки | Діаметр альвеолоцитів II типу | Товщина вісцеральної плеври |
|------------------|---------------------------|-----------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| Контрольна група | $41,51 \pm 1,99$          | $6,01 \pm 0,41$             | $7,78 \pm 0,27$               | $3,61 \pm 0,03$             |
| 1 тиждень        | $30,07 \pm 1,29$<br>*     | $19,78 \pm 0,66$<br>*       | $9,39 \pm 0,23$<br>*          | $3,47 \pm 0,04$<br>*        |
| 4 тиждень        | $79,65 \pm 4,13$<br>*, ** | $11,54 \pm 0,42$<br>*, **   | $12,61 \pm 0,40$<br>*, **     | $3,48 \pm 0,04$<br>*        |
| 8 тиждень        | $74,64 \pm 0,25$<br>*, ** | $7,70 \pm 0,09$<br>*, **    | $9,92 \pm 0,11$<br>*, **      | $4,98 \pm 0,07$<br>*, **    |
| 12 тиждень       | $71,98 \pm 0,35$<br>*, ** | $17,78 \pm 0,19$<br>*, **   | $7,98 \pm 0,12$<br>**         | $5,61 \pm 0,08$<br>*, **    |
| 16 тиждень       | $69,25 \pm 0,63$<br>*, ** | $17,37 \pm 0,41$<br>*       | $7,65 \pm 0,10$<br>**         | $2,56 \pm 0,06$<br>*, **    |

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

При мікроскопічному дослідженні тканини легень щурів було виявлено інтраальвеолярні макрофаги, які мали типову будову і забезпечували гомеостаз у просвітах альвеол.

Їх середня кількість у полі зору становила у щурів контрольної групи

0,3±0,03 (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

**Кількісний склад лейкоцитів альвеол легенів (у полі зору)**

| Параметри        | Кількість<br>інтраальвеолярних<br>макрофагів | Кількість<br>сегментоядерних<br>нейтрофілів | Кількість<br>еозинофілів |
|------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------|
| Контрольна група | 0,3±0,03                                     | 0                                           | 0                        |
| 1 тиждень        | 0,8±0,05<br>*                                | 0,1±0,01<br>*                               | 0                        |
| 4 тиждень        | 2,9±0,08<br>*,**                             | 0,6±0,02<br>*,**                            | 0                        |
| 8 тиждень        | 2,55±0,09<br>**                              | 0                                           | 47,66±0,60<br>*,**       |
| 12 тиждень       | 1,12±0,02<br>*,**                            | 0                                           | 36,02 ±0,59<br>*,**      |
| 16 тиждень       | 0,98±0,01<br>*                               | 0                                           | 26,02±0,45<br>*,**       |

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

Через тиждень вживання комплексу нітриту натрію, глютаму натрію та Понсо 4R середні значення діаметру просвіту альвеол достовірно зменшились на 27,56 %, порівняно з контрольною групою, та становили  $30,07\pm1,29$  мкм ( $p<0,05$ ).

Середня товщина альвеолярної стінки значуще зросла на 229,12 % та складала  $19,78\pm0,66$  мкм ( $p<0,05$ ).

Діаметр альвеолоцитів II типу дорівнював  $9,39\pm0,23$  мкм, що на 20,69 % було достовірно більшим за показники в контрольній групі тварин ( $p<0,05$ ).

Середні показники товщини вісцеральної плеври були на перший

тиждень на 3,88 % достовірно меншими за її значення в контрольній групі ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 3.1).

Морфометричне дослідження показало появу сегментоядерних нейтрофільних гранулоцитів у кількості  $0,1 \pm 0,01$  в п/з (див. табл. 3.2) як прояв початкових стадій запального процесу у легеневій тканині.

Гістологічне дослідження респіраторного відділу легень виявило значне збільшення середньої товщини міжальвеолярних перетинок, на тлі зменшення середнього діаметру просвіту самих альвеол, які були переважно овальної форми. Інтраальвеолярні макрофаги визначались у незначній кількості.

Альвеолоцити I типу мали видовжену форму, базофільні ядра виступали у просвіті альвеол, ядерця не визначались, цитоплазма була слабо структурована.

Альвеолоцити II типу мали полігональну форму, центрально розташоване ядро, в якому переважав деконденсований хроматин. Еозинофільна цитоплазма клітин на парафінових зрізах мала «пінистий» вигляд.

У міжальвеолярній сполучній тканині збільшилося представництво клітин лейкоцитарного ряду серед яких візуалізувались макрофаги, лімфоцити, плазмоцити та поодинокі сегментоядерні нейтрофільні гранулоцити (рис. 3.6). Вони розміщувались дифузно у потовщених ділянках.

Серед судин мікроциркуляторного русла візуалізувались капіляри і судини ємнісної ланки, які мали класичну будову.

Стінка венул була тонкою і утворена ендотелієм на базальній мембрані і тонким шаром сполучної тканини, яка переходила у міжальвеолярний інтерстицій.

Стінка капілярів була сформована з ендотелію на базальній мембрані, ядра ендотеліоцитів вибухали у просвіті.

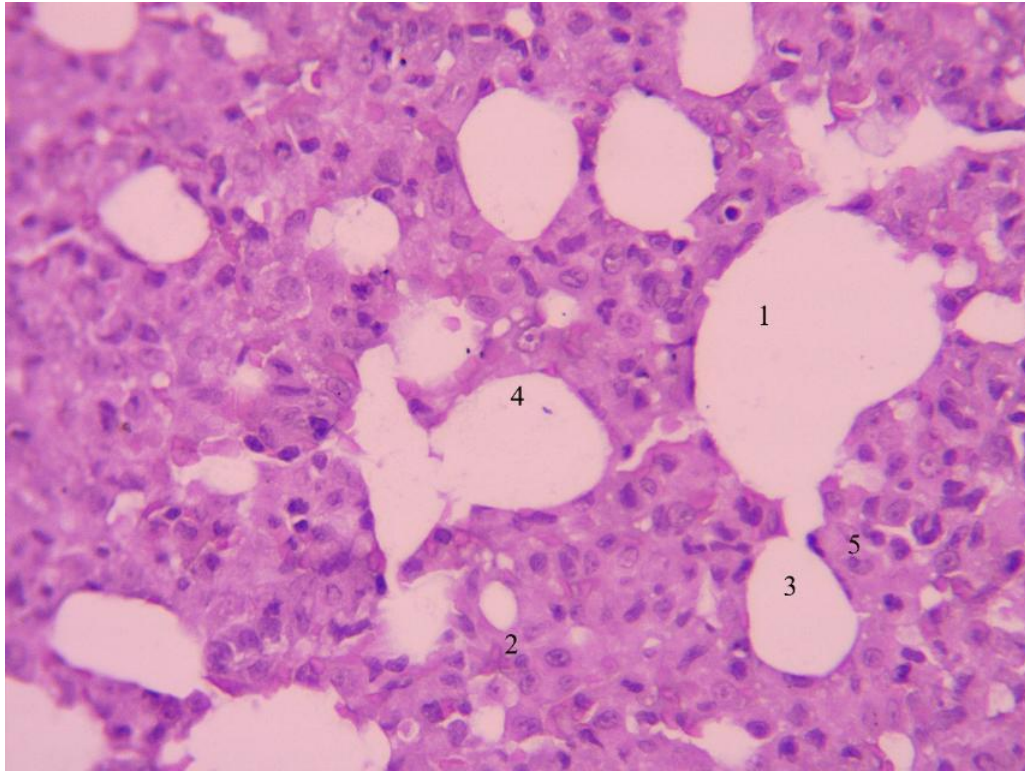


Рис. 3.6. набряк міжальвеолярної сполучної тканини з явищами запус­тіння у судинах обмінної ланки на 1-й тиждень вживання комплексу харчових добавок. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилин-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- просвіт альвеоли;
- 2- капіляр;
- 3- альвеолоцит I типу;
- 4- альвеолоцит II типу;
- 5- макрофаг;
- 6- плазмоцит;
- 7- нейтрофільний гранулоцит.

Кровонаповнення обмінної ланки було нерівномірним. Поряд з ділянками запус­тіння визначались ділянки стазу – еритроцити щільно заповнювали просвіти і формували «ланцюжки». У венулах кровонаповнення було середнє. На напівтонких зрізах колагенові волокна не визначались, але добре візуалізувались еластичні волокна (рис. 3.7).

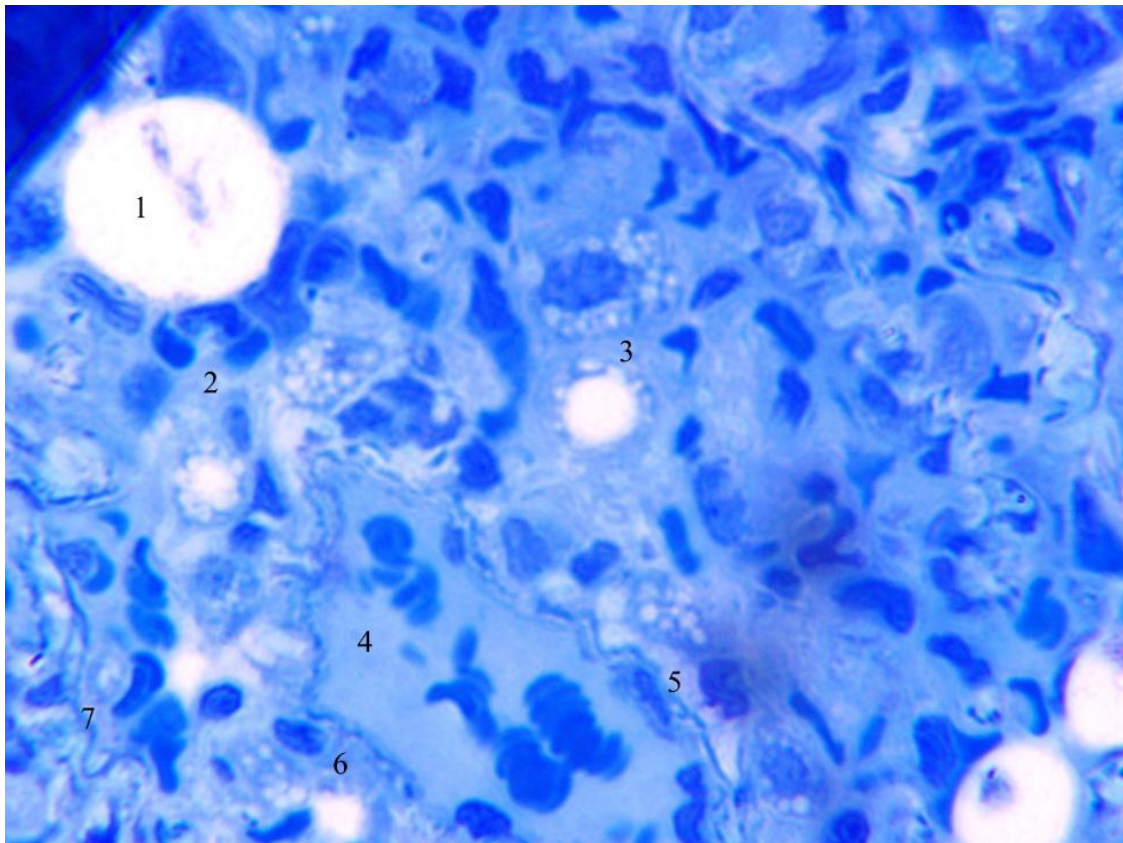


Рис. 3.7. Гіпергідратація інтерстиційної сполучної тканини з явищами повнокров'я у судинах обмінної ланки на перший тиждень вживання комплексу з глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R. Напівтонкий зріз. Забарвлення: метиленовим синім. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 100:

- 1 – просвіт альвеоли;
- 2 – альвеолоцит I типу;
- 3 – альвеолоцит II типу;
- 4 – просвіт венули;
- 5 – ядро ендотеліоцита;
- 6 – базальна мембрана;
- 7 – еластичні волокна.

На четвертому тижні прийому комплексу глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R середні значення діаметру просвіту альвеол складали  $79,65 \pm 4,13$  мкм, що на 164,88 % достовірно значуще перевищувало показники попереднього терміну дослідження, та також

достовірно було на 91,88 % більшим за показники контрольної групи тварин ( $p < 0,05$ ).

Товщина альвеолярної стінки на 41,66 % достовірно була меншою за значення попереднього терміну експерименту, та становила  $11,54 \pm 0,42$  мкм, але дані значення на 92,01 % були достовірно більшими за показники контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

Альвеолоцити II типу на дію комплексу харчових добавок відреагували достовірним збільшенням діаметру з середнім значенням на 4-му тижні  $12,61 \pm 0,40$  мкм, що було на 34,29 % більшим за показники на 1-й тиждень експерименту, так і на 64,27 % більшим від значень у контрольній групі ( $p < 0,05$ ).

На четвертий тиждень спостереження середні значення показників товщини вісцеральної плеври незначно підвищились на 0,29 % відносно значень попереднього терміну дослідження, але залишались достовірно меншими від значень у контрольній групі щурів на 3,60 % ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 3.1).

На четвертому тижні прийому комплексу глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R середня кількість сегментоядерних нейтрофільних гранулоцитів у міжальвеолярних перетинках достовірно збільшилась у 6 разів (500 %), як у порівнянні з їх кількістю на перший тиждень експерименту, так і з контрольною групою тварин, та становила  $0,6 \pm 0,02$  в п/з ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 3.2).

У капілярах визначались ознаки запустіння. Інфільтрація міжальвеолярних перетинок зменшилась як і їх товщина, що збільшило площу респіраторної поверхні альвеол.

Однак, на преператах нами виявлені у просвітах альвеол злуцені епітеліоцити і клітинний детрит (рис. 3.8), що свідчило про початкові стадії деструктивних процесів з боку респіраторного епітелію.

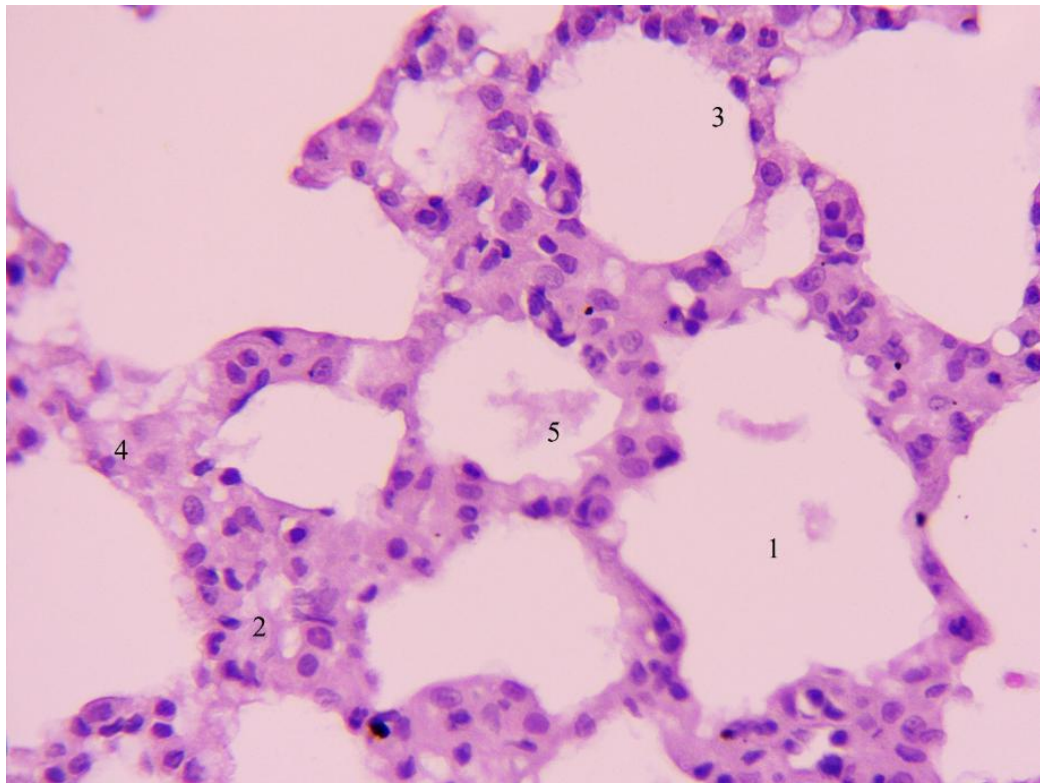


Рис. 3.8. Альвеоли з явищами запустіння у судинах обмінної ланки на 4-й тиждень вживання комплексу харчових добавок. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилин-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- просвіт альвеоли;
- 2- капіляр;
- 3- альвеолоцит I типу;
- 4- альвеолоцит II типу;
- 5- десквамований епітелій.

На восьмому тижні експерименту після дії комплексу глютамау натрію, нітриту натрію та Понсо 4R на легені щурів середні значення діаметру просвіту альвеол достовірно зменшились на 6,29 %, відносно показника на четвертому тижні і дорівнювало  $74,64 \pm 0,25$  мкм, але були достовірно більшими за їх значення в контрольній групі тварин на 79,81 % ( $p < 0,05$ ).

Товщина альвеолярної стінки також зазнала достовірного зменшення, відносно показника попереднього терміну експерименту на 33,28 %, та

була достовірно більшою за контрольні значення на 28,12 % що становило  $7,70 \pm 0,09$  мкм ( $p < 0,05$ ).

На восьмий тиждень спостереження діаметр альвеолоцитів II типу дорівнював  $9,92 \pm 0,11$  мкм, що було на 21,33 % достовірно меншим за значення на четвертий тиждень спостереження, але на 27,51 % більше за показники у контрольній групі щурів ( $p < 0,05$ ).

Середні значення товщини вісцеральної плеври на 8-й тиждень збільшились на 43,10 %, що складало  $4,98 \pm 0,07$  мкм та також було достовірно більшим від контрольних показників на 37,95 % ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 3.1).

Комплексна дія харчових добавок призвела до появи великої кількості еозинофілів, середній показник яких складав  $47,66 \pm 0,60$  в п/з ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 3.2).

Товщина міжальвеолярних перетинок майже відповідала значенням у контрольній групі тварин, але була достовірно більшою, що, з одного боку було обумовлено зменшенням лейкоцитарної інфільтрації сегментоядерними нейтрофільними гранулоцитами, а з іншого – відновленням перфузії крові за рахунок зменшення гіпергідратації інтерстицію. У капілярах формені елементи крові не визначались.

Цитоплазма альвеолоцитів I типу мала підвищену оптичну щільність, порівняно з клітинами у контрольній групі тварин.

Альвеолоцити II типу визначались як клітини округлої форми з центрально розміщеним ядром, у якому переважав деконденсований хроматин і визначалось одне центрально розташоване ядерце. Цитоплазма проявляла еозинофілію.

На цьому терміні спостереження у переважній більшості альвеол виявлялись фрагменти десквамованого епітелію і не структурований клітинний детрит (рис. 3.9).

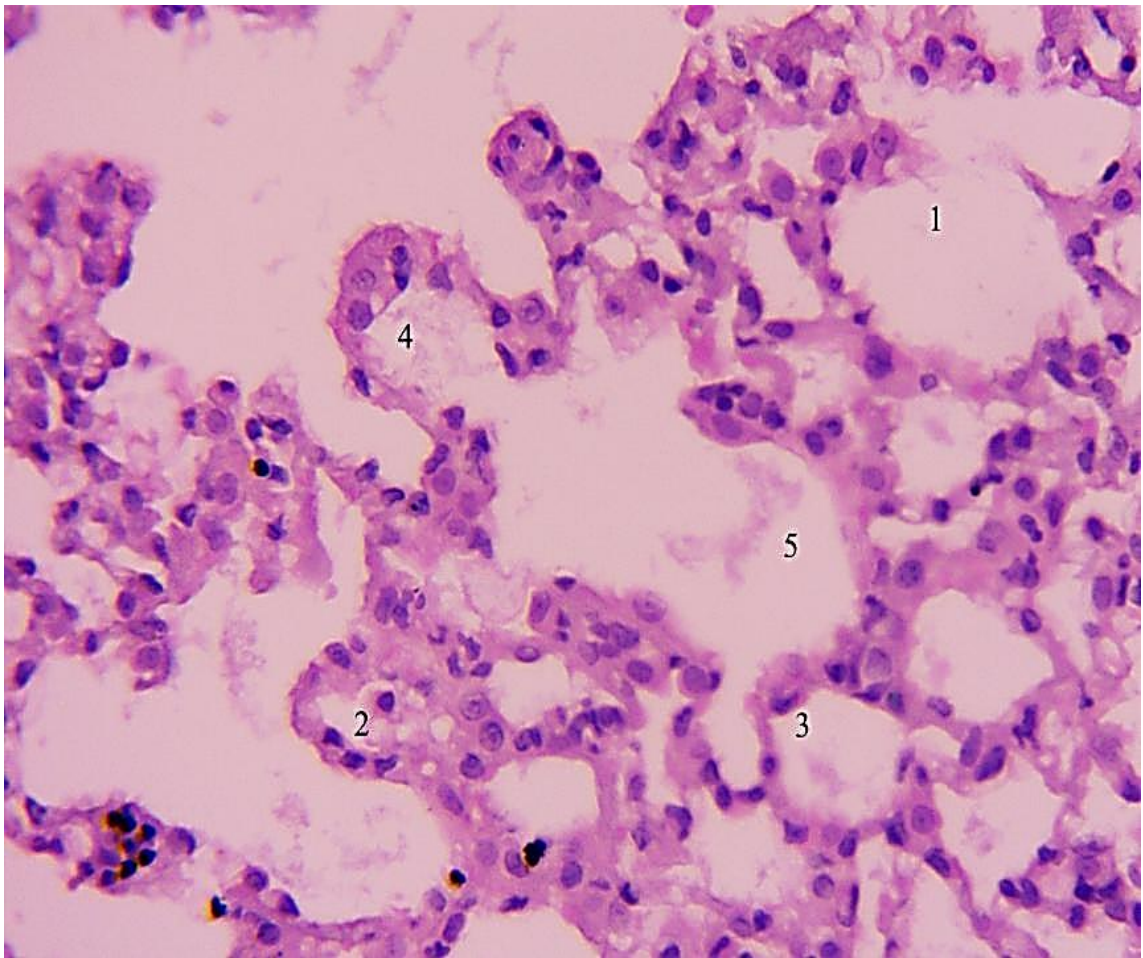


Рис. 3.9. Альвеоли легень щура на 8-й тиждень вживання комплексу глютаму натрію, нітриту натрію та Понсо 4R. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилин-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- просвіт альвеоли;
- 2- капіляр;
- 3- альвеолоцит I типу;
- 4- альвеолоцит II типу;
- 5- десквамований епітелій.

Комплексна дія нітриту натрію, глютаму натрію та Понсо 4R призвела до зменшення просвіту альвеол на дванадцятому тижні експерименту на 3,56 %, відносно попереднього терміну експерименту, що складало  $71,98 \pm 0,35$  мкм, та залишалось достовірно значуще більшим за контрольні показники на 73,40 % ( $p < 0,05$ ).

Середні значення товщини альвеолярної стінки достовірно збільшились, як відносно попередніх показників на восьмому тижні спостереження на 130,91 %, так і за значення у контрольній групі тварин на 195,84 %, що становило  $17,78 \pm 0,19$  мкм ( $p < 0,05$ ).

Показники діаметру альвеолоцитів II типу складали  $7,98 \pm 0,12$  мкм, що було на 19,56 % достовірно більшим за значення попереднього терміну експерименту та на 2,57 % перевищувало контрольні показники ( $p < 0,05$ ).

Середні показники товщини вісцеральної плеври достовірно збільшилась відносно значень на попередній термін спостереження на 12,65 % і становили  $5,61 \pm 0,08$  мкм, що було також достовірно більшим за середній показник у контрольній групі тварин на 55,40 % ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 3.1).

Рівень еозинофілів знизився до  $36,02 \pm 0,59$  у п/з, що було у 1,32 рази менше за значення попереднього терміну спостереження ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 3.2).

При гістологічному дослідженні в респіраторному відділі легень виявлялись ділянки емфізематозно розширених альвеол, у капілярах спостерігались явища запустіння.

Альвеолоцити I типу були сплюснені з витягнутими паличкоподібними ядрами, оптична щільність цитоплазми зменшилась. У деяких місцях виявлені ознаки десквамації епітеліальної вистилки альвеол.

У міжальвеолярній інтерстиційній тканині візуалізувались капіляри з ознаками запустіння на тлі збільшеного просвіту судин.

У міжальвеолярних проміжках були наявні у великій кількості еозинофільні гранулоцити, які розміщувались, переважно, периваскулярно і свідчили про алергічної реакції з боку респіраторного відділу легень (рис. 3.10).

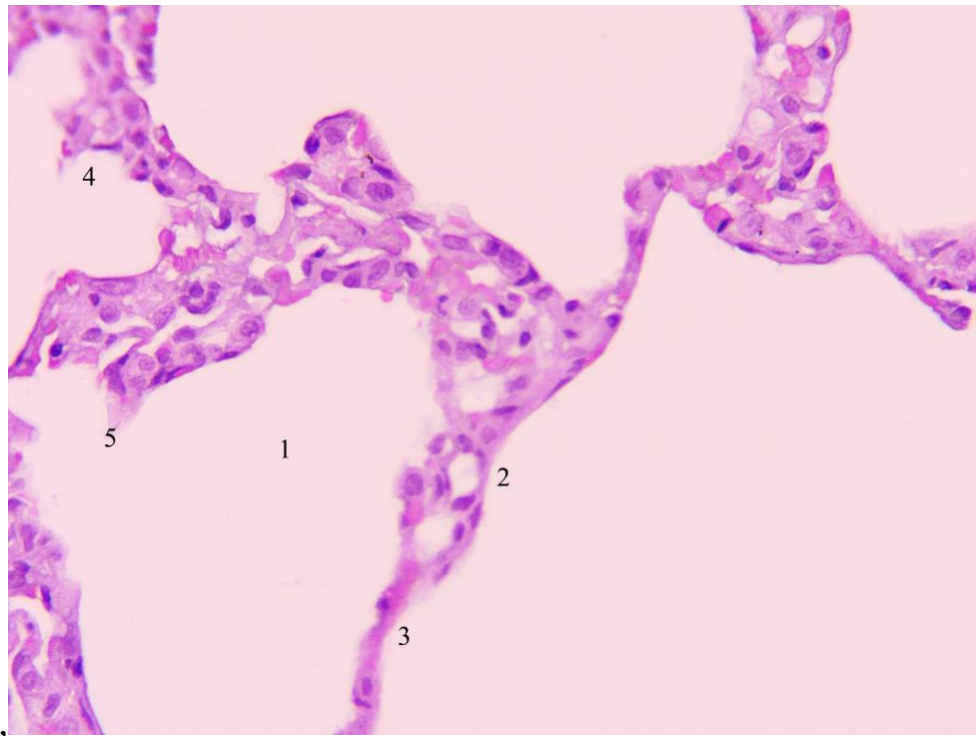


Рис. 3.10. Явища емфізематозного розширення альвеол на тлі еозинофільної інфільтрації міжальвеолярного інтерстицію на 12-й тиждень вживання комплексу з нітриту натрію, глютамату натрію та Понсо 4R. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилин-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- просвіт альвеоли;
- 2- капіляр;
- 3- альвеолоцит I типу;
- 4- альвеолоцит II типу;
- 5- десквамований епітелій;
- 6- еозинофільний гранулоцит.

На кінець експерименту дія комплексу харчових добавок призвела до зменшення діаметру просвіту альвеол на 3,79 %, відносно його значень на дванадцятий тиждень, що становило  $69,25 \pm 0,63$  мкм, але дані показники були достовірно значуще на 66,83 % більші за значення у контрольній групі тварин ( $p < 0,05$ ).

Товщина альвеолярної стінки зменшилась відносно попереднього

терміну експерименту на  $2,31\%$  і дорівнювала  $17,37 \pm 0,41$  мкм, що також перевищувало показники у контрольній групі тварин на  $189,02\%$  ( $p < 0,05$ ). Середні значення діаметру альвеолоцитів II типу зменшились як відносно результатів на дванадцятий тиждень на  $4,14\%$ , так і за показники у контрольній групі щурів на  $1,67\%$  ( $p < 0,05$ ) (рис. 3.11).

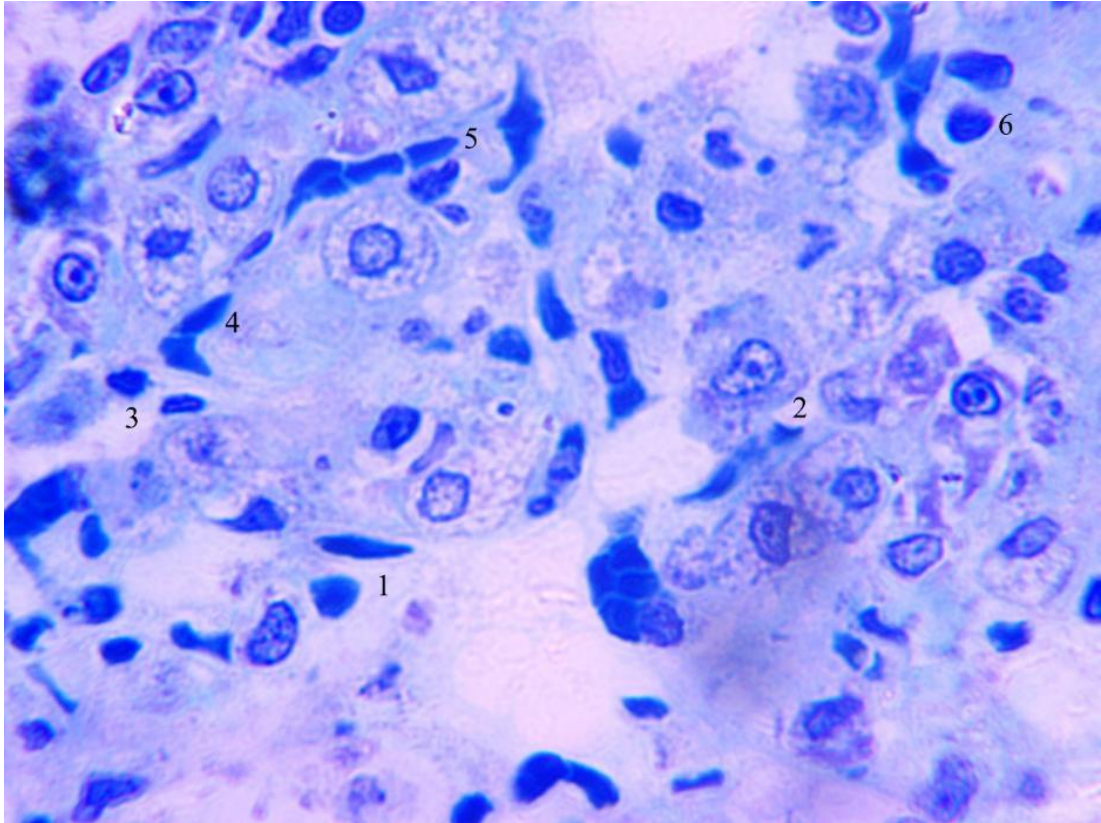


Рис. 3.11. Інтерстиційна сполучна тканина легень щура з явищами повнокров'я у судинах обмінної ланки на 16-й тиждень вживання комплексу харчових добавок. Напівтонкий зріз. Забарвлення: метиленовим синім. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 100:

- 1 – альвеолоцит I типу;
- 2 – альвеолоцит II типу;
- 3 – просвіт капіляра;
- 4 – ядро ендотеліоцита;
- 5 – еритроцити;
- 6 – макрофаг.

Зменшенням середніх значень відреагувала і товщина вісцеральної

плеври, яка на шістнадцятий тиждень дорівнювала  $2,56 \pm 0,06$  мкм, що на 54,38 % було достовірно меншим за результати попереднього терміну спостереження, так і на 29,09 % було меншим за значення контрольної групи ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 3.1). Вісцеральна плевра на парафінових зрізах візуалізувалась як тоненька базofilна смужка (рис.3.12).

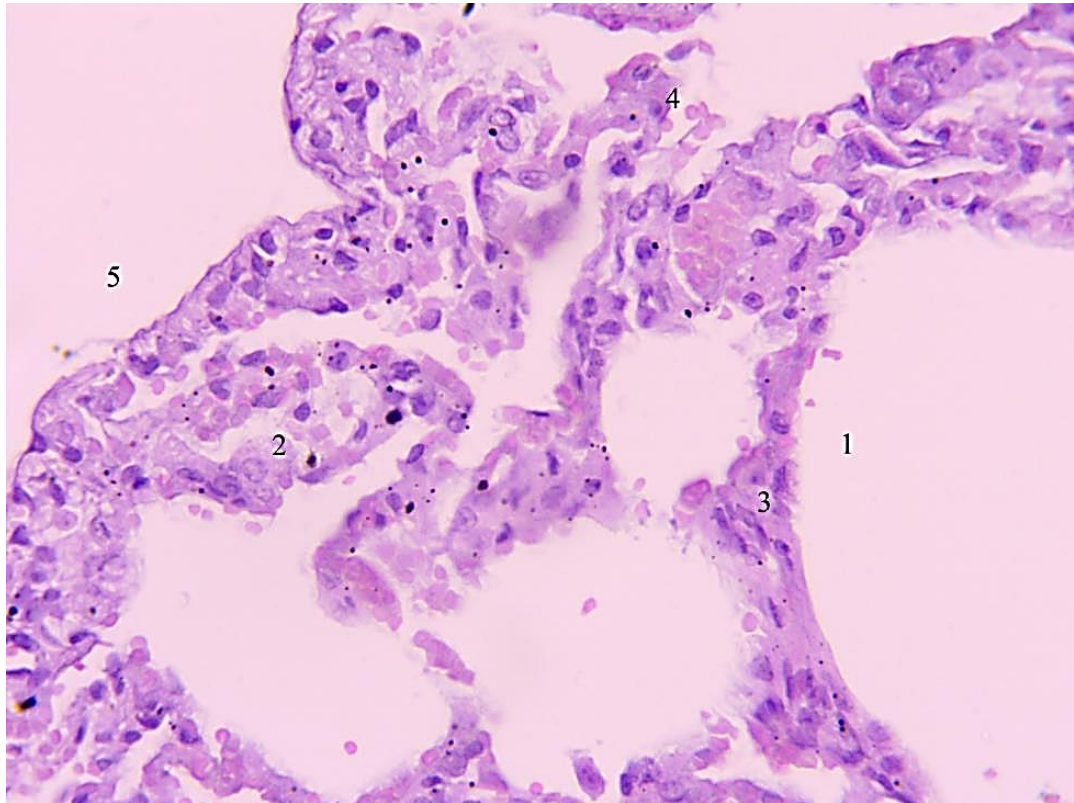


Рис. 3.12. Вісцеральна плевра легень щура на 16-й тиждень вживання комплексу харчових добавок. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилин-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- просвіт альвеоли;
- 2- капіляр;
- 3- альвеолоцит I типу;
- 4- альвеолоцит II типу;
- 5- плевра.

Кількість еозинофільних гранулоцитів зменшилась відносно показника на дванадцятий тиждень у 1,38 рази ( $27,76$  у п/з) та становила  $26,02 \pm 0,45$  ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 3.2).

У щурів контрольної групи середня кількість інтраальвеолярних макрофагів 3 на 10 альвеол. Вони мали класичну будову – ексцентрично розміщене ядро неправильної форми з відростками цитоплазми і забезпечували неспецифічний імунний нагляд проти екзогенних несприятливих чинників (рис. 3.13).

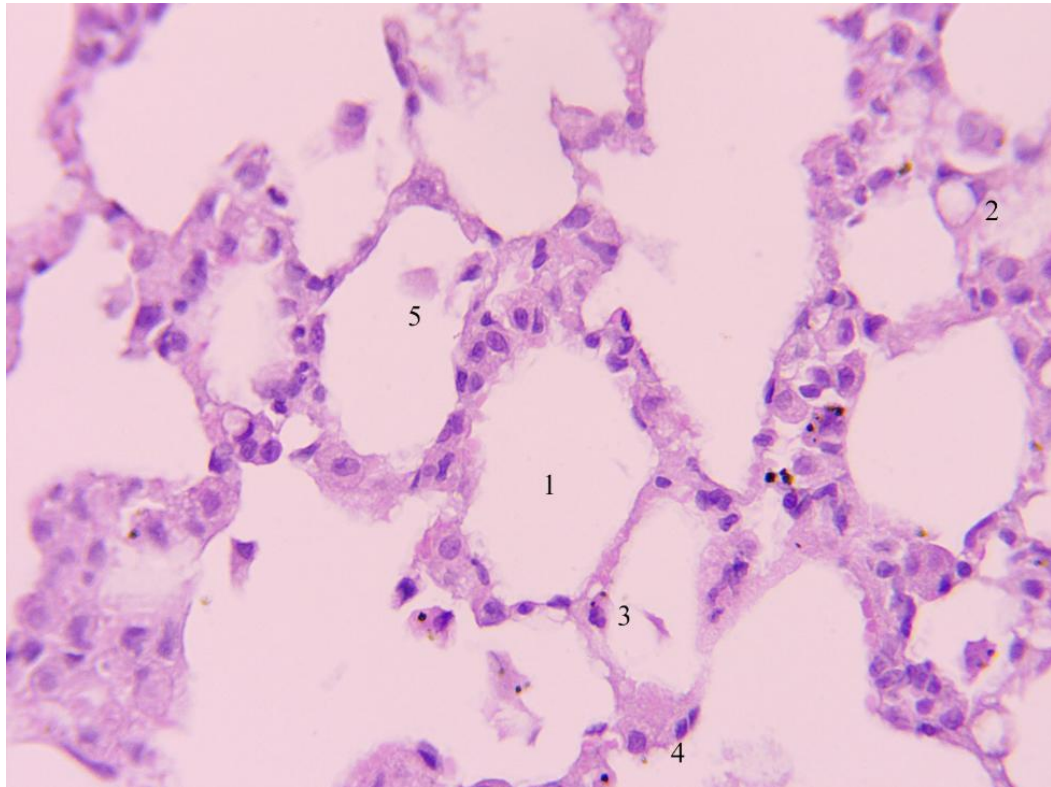


Рис. 3. 13. Альвеоли легень щура контрольної групи. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- просвіт альвеоли;
- 2- капіляр;
- 3- альвеолоцит I типу;
- 4- альвеолоцит II типу;
- 5 - інтраальвеолярний макрофаг.

Через тиждень вживання комплексу нітриту натрію, глютамату натрію та Понсо 4R морфометричне дослідження показало достовірне збільшення

середньої кількості інтраальвеолярних макрофагів у 2,66 рази (166,67 %), що становило  $0,8 \pm 0,05$  в п/з ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 3.2).

У ядрах переважав деконденсований хроматин. Ексцентрично візуалізувались ядерця. Цитоплазма утворювала численні вирости, у одній альвеолі виявлялось до 3 макрофагів (рис. 3.14).

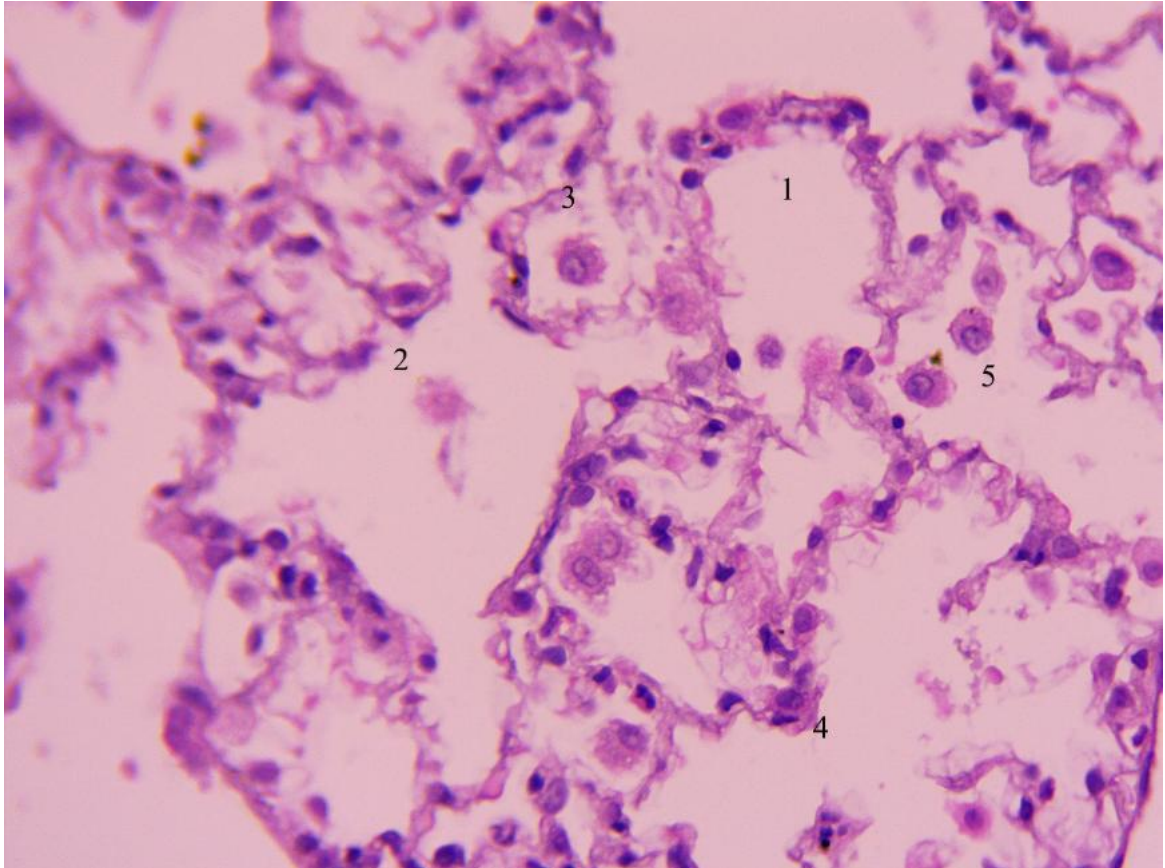


Рис. 3.14. Інтраальвеолярні макрофаги легень щура на 1-й тиждень вживання комплексу харчових добавок. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилин-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- просвіт альвеоли;
- 2- капіляр;
- 3- альвеолоцит I типу;
- 4- альвеолоцит II типу;
- 5 - макрофаг.

На четвертому тижні прийому комплексу глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R при морфометричному дослідженні респіраторного

відділу легень експериментальних тварин було виявлено збільшення кількості інтраальвеолярних макрофагів у 3,63 рази (262,50 %), порівняно з їх кількістю на перший тиждень експерименту, та у 9,67 рази (866,66 %) більше за кількість у контрольній групі, що дорівнювало  $2,9 \pm 0,08$  в п/з (див. табл. 3.2).

На цьому терміні спостереження визначався поліморфізм інтраальвеолярних макрофагів – зустрічались клітини округлої форми з мінімальною кількістю цитоплазматичних відростків, а також з великою кількістю відростків, центрально і ексцентрично розміщеними ядрами (рис. 3.15).

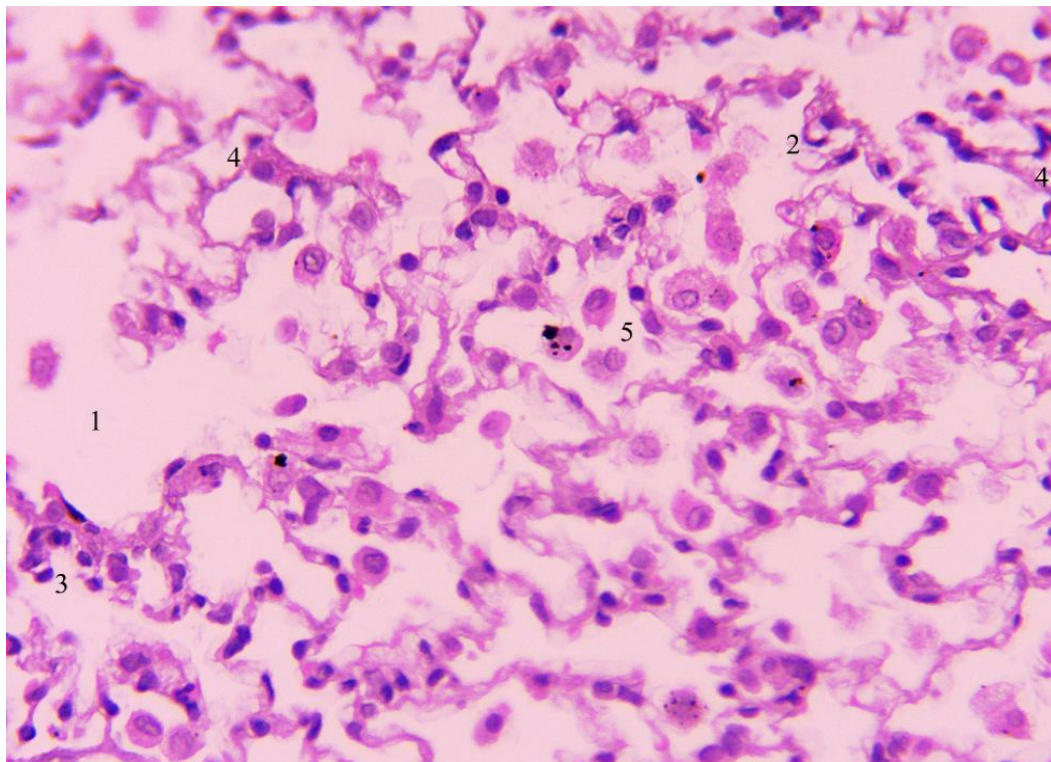


Рис. 3.15. Інтраальвеолярні макрофаги легень щура на 4-й тиждень вживання комплексу харчових добавок. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилин-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- просвіт альвеоли;
- 2- капіляр;
- 3- альвеолоцит I типу;
- 4- альвеолоцит II типу;
- 5 -макрофаг.

На восьмому тижні прийому комплексу глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R середня кількість інтраальвеолярних макрофагів у полі зору знизилась у 1,14 рази (12,07 %) та становила  $2,55 \pm 0,09$  в п/з, однак дані показники перевищували контрольні значення у 8,5 разів (750 %) ( $p < 0,05$ ) (див. табл.3.2).

Ядра інтраальвеолярних макрофагів переважно візуалізувались у центрі цитоплазми клітин, ядерця також займали центральне положення (рис. 3.16).

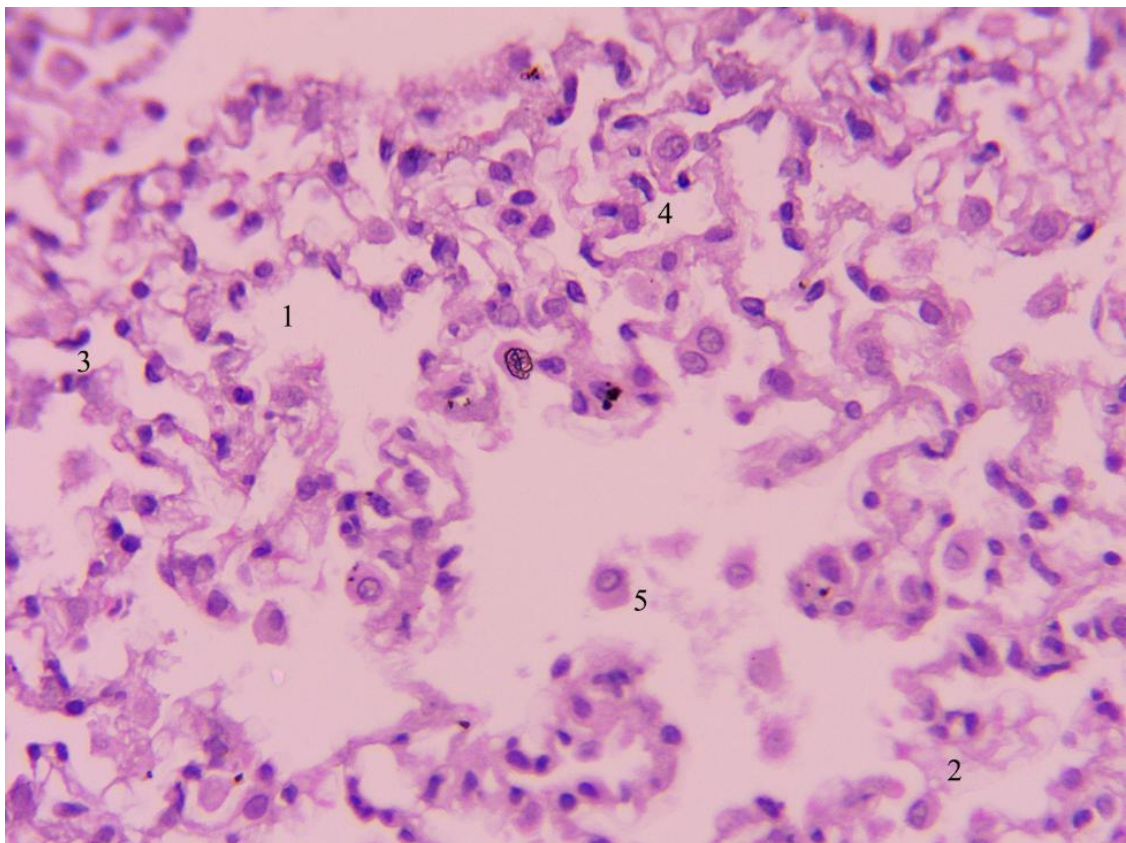


Рис. 3.16. Інтраальвеолярні макрофаги легень щура на 8-й тиждень вживання комплексу харчових добавок. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилин-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- просвіт альвеоли;
- 2- капіляр;
- 3- альвеолоцит I типу;
- 4- альвеолоцит II типу;
- 5- інтраальвеолярний макрофаг.

Комплексна дія нітриту натрію, глутамату натрію та Понсо 4R на дванадцятий тиждень експерименту призводила до формування компенсаторно-відновлюваних процесів у легеневій тканині.

Означене явище підтверджувалось морфометрично зменшенням середньої кількості інтраальвеолярних макрофагів, відносно попереднього терміну експерименту, у 2,28 рази (на 56,108 %) та дорівнювало у середньому  $1,12 \pm 0,02$  в п/з, однак, залишалась достовірно більшою за показники у контрольній групі тварин у 3,73 рази (273,33 %) ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 3.2) (рис. 3.17).

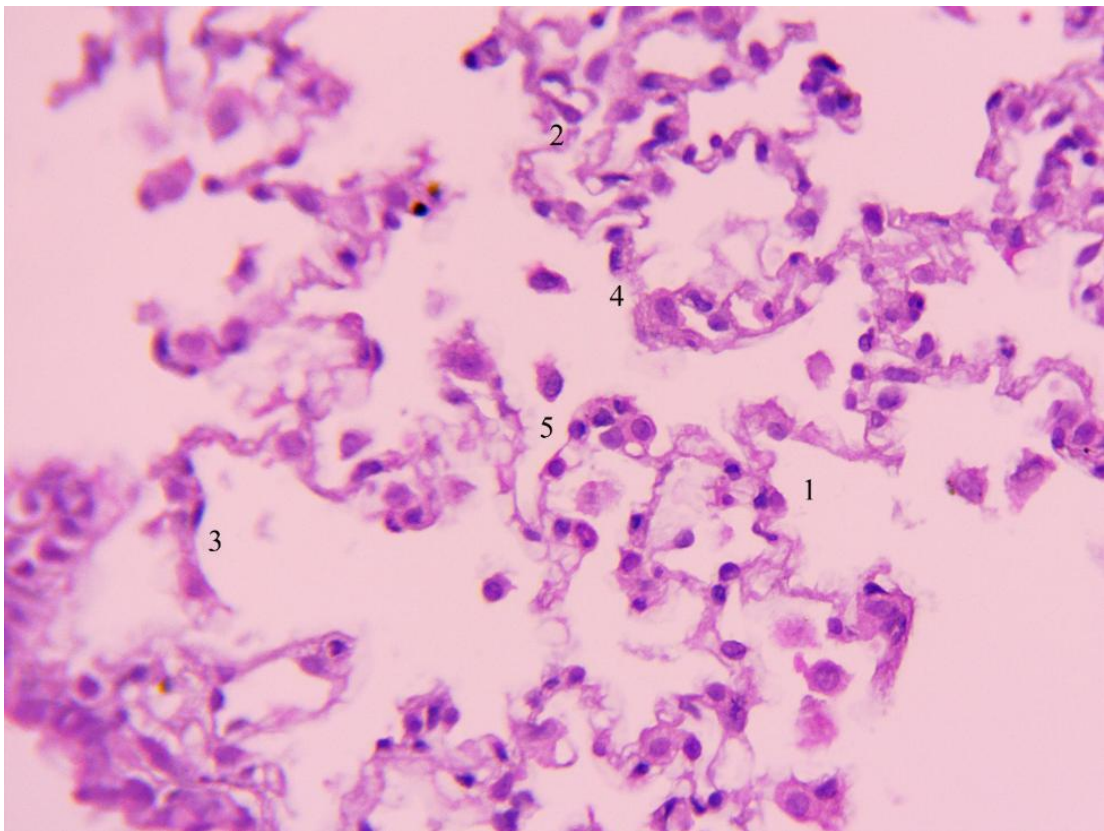


Рис. 3.17. Інтраальвеолярні макрофаги легень щура на 12-й тиждень вживання комплексу харчових добавок. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилин-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- просвіт альвеоли;
- 2- капіляр;
- 3- альвеолоцит I типу;
- 4- альвеолоцит II типу;
- 5- макрофаг.

Середня кількість інтраальвеолярних макрофагів на шістнадцятий тиждень спостереження становила на кінець експерименту  $0,98 \pm 0,01$  в п/з, що у 1,14 рази (12,5 %) було достовірно меншим за показники попереднього терміну, але у 3,27 рази (226,67 %) перевищувало контрольні значення ( $p < 0,05$ ).

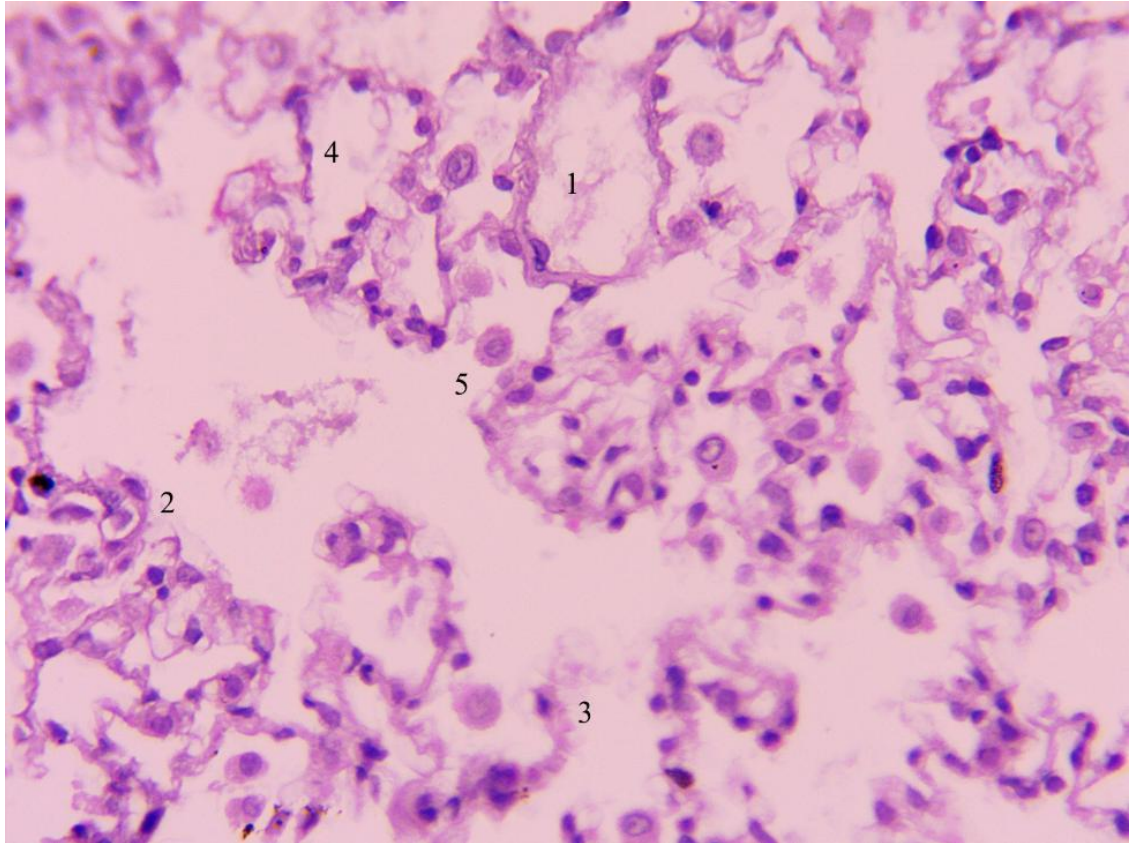


Рис. 3. 18. Інтраальвеолярні макрофаги легень щура на 16-й тиждень вживання комплексу харчових добавок. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилин-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- просвіт альвеоли;
- 2- капіляр;
- 3- альвеолоцит I типу;
- 4- альвеолоцит II типу;
- 5- макрофаг.

На восьмому тижні експерименту нами встановлене різке підвищення у інтерстиції легень середньої кількості еозинофільних гранулоцитів, що

свідчило про алергенну дію комплексу харчових добавок.

Клітини визначались як периваскулярно, так і дифузно у складі пухкої сполучної тканини інтерстицію міжальвеолярних перетинок легень щурів (рис. 3.19).

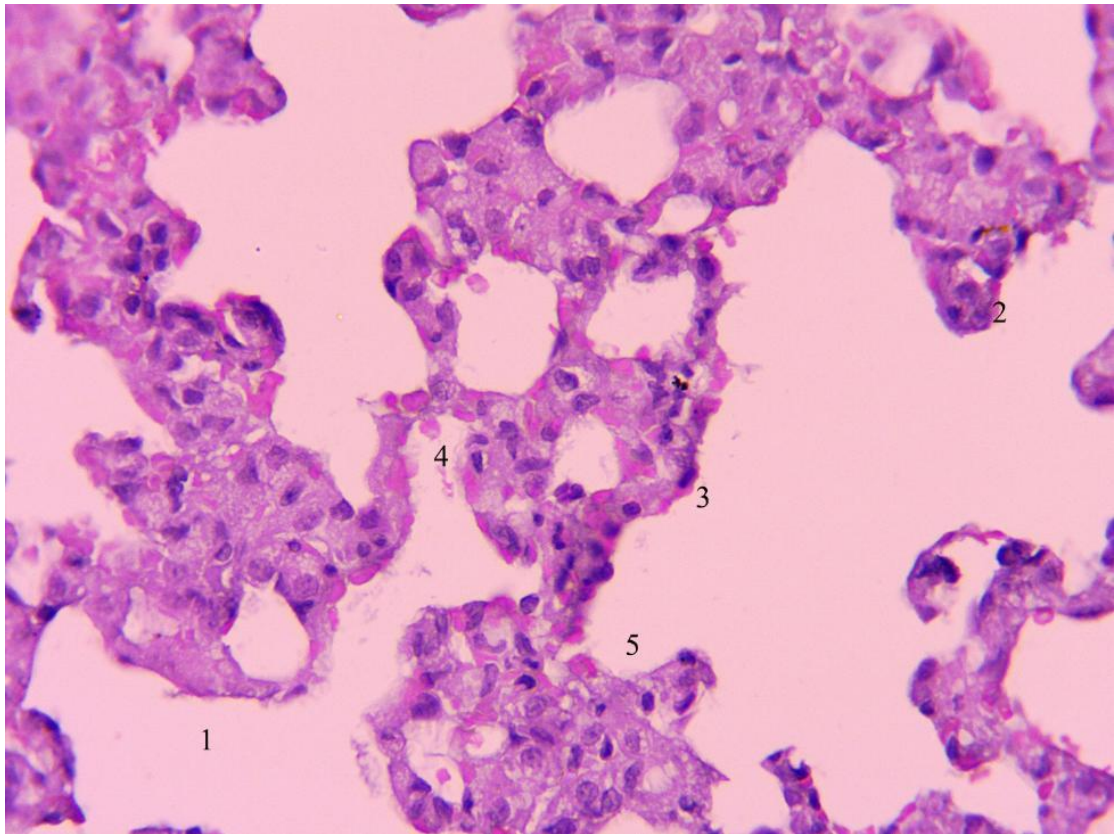


Рис. 3.19. Еозинофільні лейкоцити легень щура на 8-й тиждень вживання комплексу харчових добавок. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилин-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- просвіт альвеоли;
- 2- капіляр;
- 3- альвеолоцит I типу;
- 4- альвеолоцит II типу;
- 5- еозинофільний лейкоцит.

При морфометричному дослідженні бронхів малого калібру встановлено, що різниця між максимальним і мінімальним діаметром становить до 40 %.

Тому ми ранжирували їх на три порядки. У малих бронхах I порядку епітелій дворядний, II порядку дво- або однорядний, III порядку – однорядний.

У щурів контрольної групи у складі епітелію малих бронхів усіх порядків виявляються інтраепітеліальні лімфоцити (рис. 3.20).

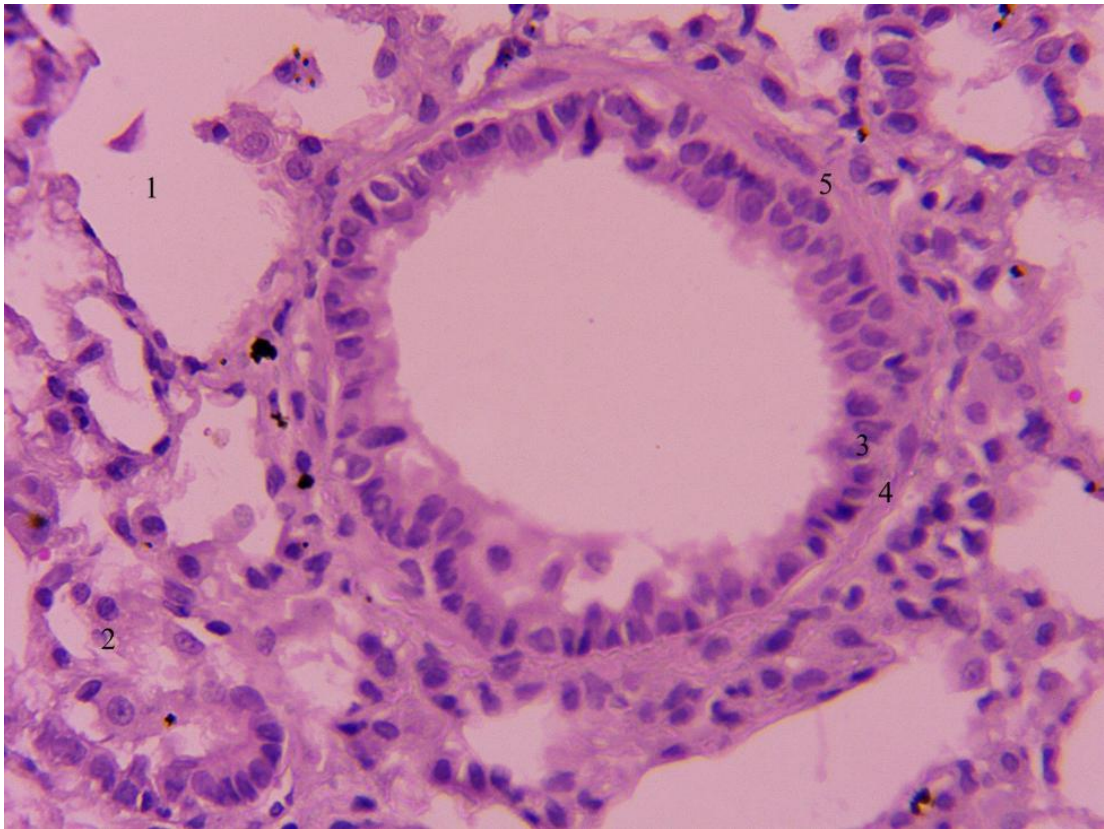


Рис. 3.20. Малий бронх у легенях щура контрольної групи. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилин-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- просвіт альвеоли;
- 2- капіляр;
- 3- епітелій бронха;
- 4- базальна мембрана;
- 5- тіло фібробласта;
- 6- інтраепітеліальний лімфоцит.

При морфометричному дослідженні малих бронхів 1-го порядку легень щурів контрольної групи встановлено, що середні показники діаметру зовнішнього становили  $237,68 \pm 9,19$  мкм, діаметру просвіту -

163,30±9,73 мкм, та висота епітеліоцитів складала 23,05±2,26 мкм (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

**Морфометричні параметри малих бронхів першого порядку легень щурів (мкм)**

|            | малі бронхи 1-го порядку |                      |                      |
|------------|--------------------------|----------------------|----------------------|
|            | Діаметр зовнішній        | Діаметр просвіту     | Висота епітеліоцитів |
| Контроль   | 237, 68±9, 19            | 163,30±9, 73         | 23, 05±2, 26         |
| 1 тиждень  | 215,66±8,34<br>*         | 99,82±3,34<br>*      | 39,22±3,31<br>*      |
| 4 тиждень  | 329,37±10,64<br>*,**     | 252,35±12,72<br>*,** | 18,44±1,18<br>*,**   |
| 8 тиждень  | 213,32±9,85<br>*,**      | 102,89±10,48<br>*,** | 22,98±2,30<br>**     |
| 12 тиждень | 268,32±8,43<br>*,**      | 131,79±10,52<br>*,** | 25,08±2,24           |
| 16 тиждень | 248,67±9,17<br>**        | 189,21±11,70<br>*,** | 29,97±2,29<br>*,**   |

Примітка \* -  $p < 0,05$  порівняно з контрольною групою; \*\* -  $p < 0,05$  порівняно з попереднім терміном спостереження.

Через тиждень вживання комплексу з нітриту натрію, глютаму натрію та Понсо 4R середні значення діаметру зовнішнього малих бронхів першого порядку достовірно зменшились на 9,26 %, що становило 215,66±8,34 мкм, показники діаметру просвіту також достовірно були менші на 38,87 % за контрольні значення та складала 99,82±3,34 мкм ( $p < 0,05$ ).

Висота епітеліоцитів зазнала достовірного збільшення, порівняно з результатами контрольної групи, на 70,15 %, та дорівнювала 39,22±3,31 мкм ( $p < 0,05$ ) (рис. 3.21).

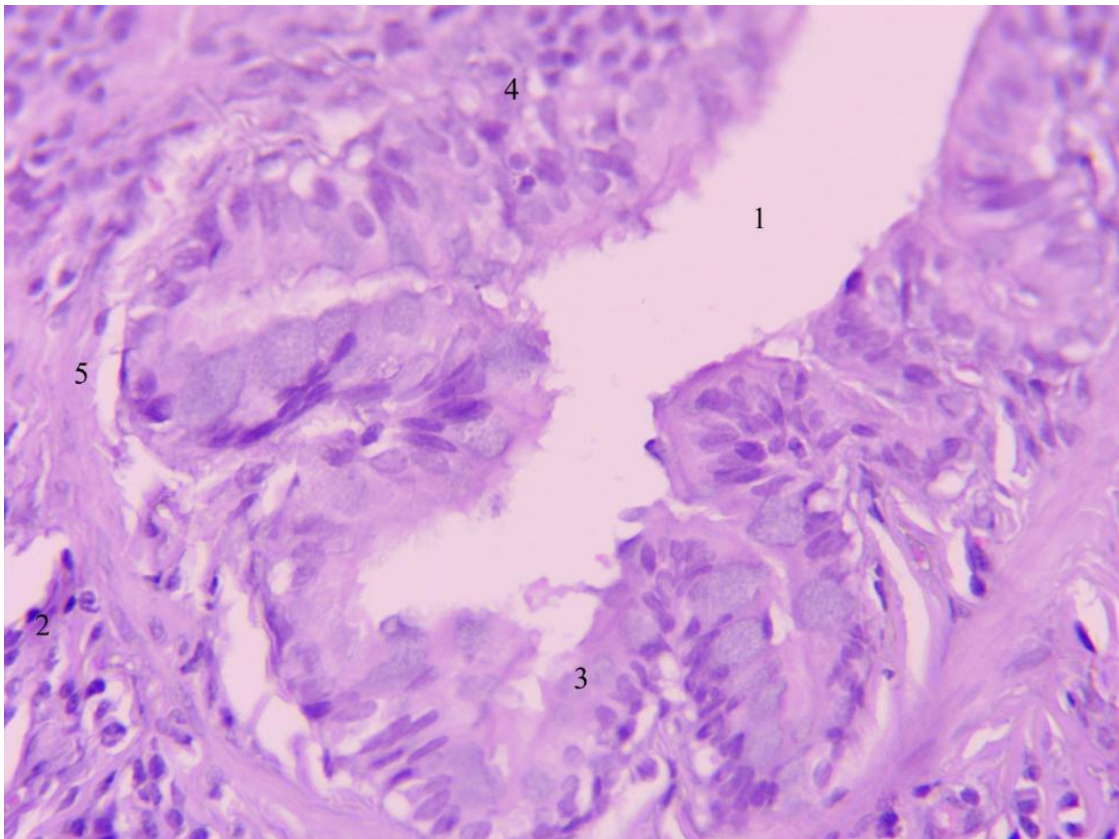


Рис. 3. 21. Стінка малого бронха та перибронхіальна сполучна тканина легень щура на 1-й тиждень вживання комплексу харчових добавок. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилин-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- просвіт бронха;
- 2- капіляр;
- 3- епітелій бронха;
- 4- лейкоцити;
- 5- тіло фібробласта.

Вживання комплексу нітриту натрію, глутамату натрію та Понсо 4R на четвертий тиждень експерименту призвело до достовірного збільшення діаметру зовнішнього малих бронхів 1-го порядку відносно попереднього терміну експерименту на 52,73 %, що становило  $329,37 \pm 10,64$  мкм, і також було на 38,58 % достовірно більшим за показники контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Діаметр просвіту достовірно

збільшився, як відносно значень на 1-й тиждень експерименту на 152,81 %, так і по відношенню до показників контрольної групи на 54, 53 %, що складало  $252,35 \pm 12,72$  мкм ( $p < 0,05$ ). Середні показники висоти епітеліоцитів дорівнювали  $18,44 \pm 1,18$  мкм, що на 52,98 % було достовірно меншим від значень першого тижня експерименту, та на 20,00 % також достовірно меншим за показники у контрольній групі тварин ( $p < 0,05$ ). На цей термін спостереження встановлені початкові прояви десквамативних процесів у бронхах (рис.3.22).

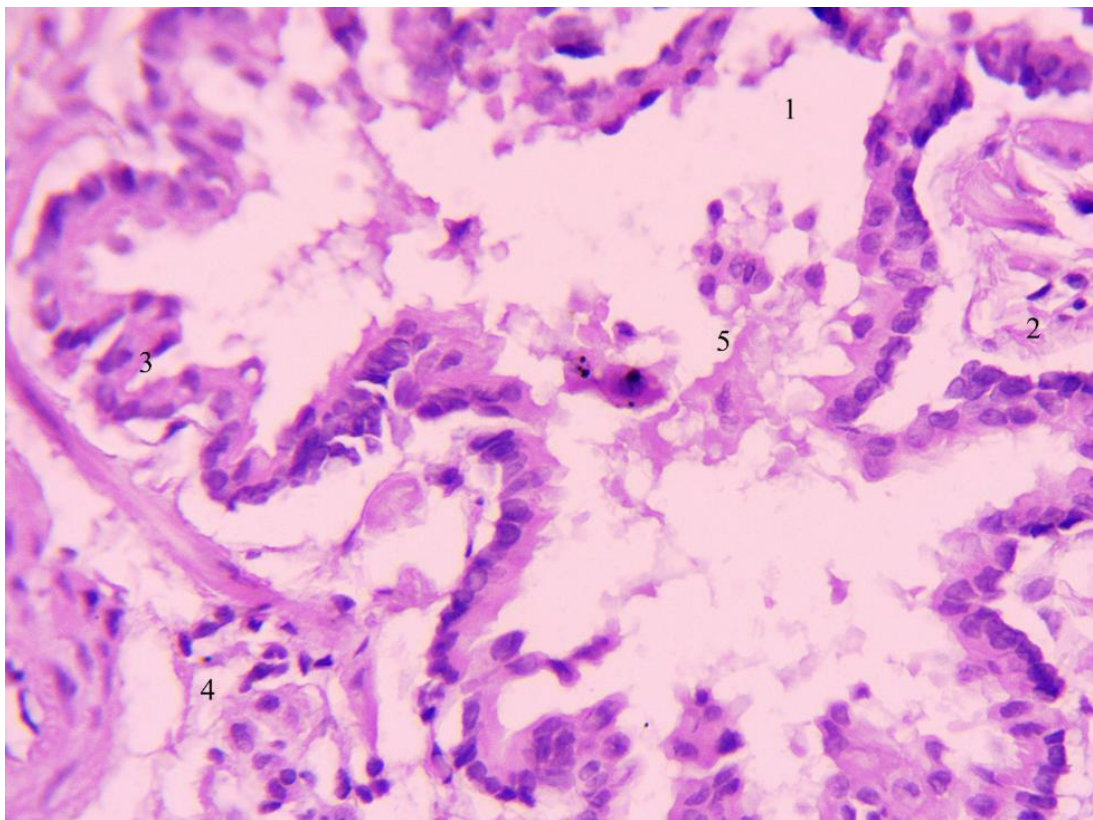


Рис. 3. 22. Стінка малого бронха легень щура на 4-й тиждень вживання комплексу харчових добавок. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- просвіт бронха;
- 2- капіляр;
- 3- епітелій бронха;
- 4- лейкоцити;
- 5- епітелій у просвіті бронха.

Внаслідок вживання комплексу нітриту натрію, глутамату натрію та

Понсо 4R на восьмий тиждень спостереження середні значення діаметру зовнішнього малих бронхів I порядку достовірно зменшилась на 35,23 %, порівняно з попереднім терміном експерименту, що становило  $213,32 \pm 9,85$  мкм, та також на 10,25 % достовірно були меншими від значень у контрольній групі експериментальних тварин ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 3.3, рис. 3.23).

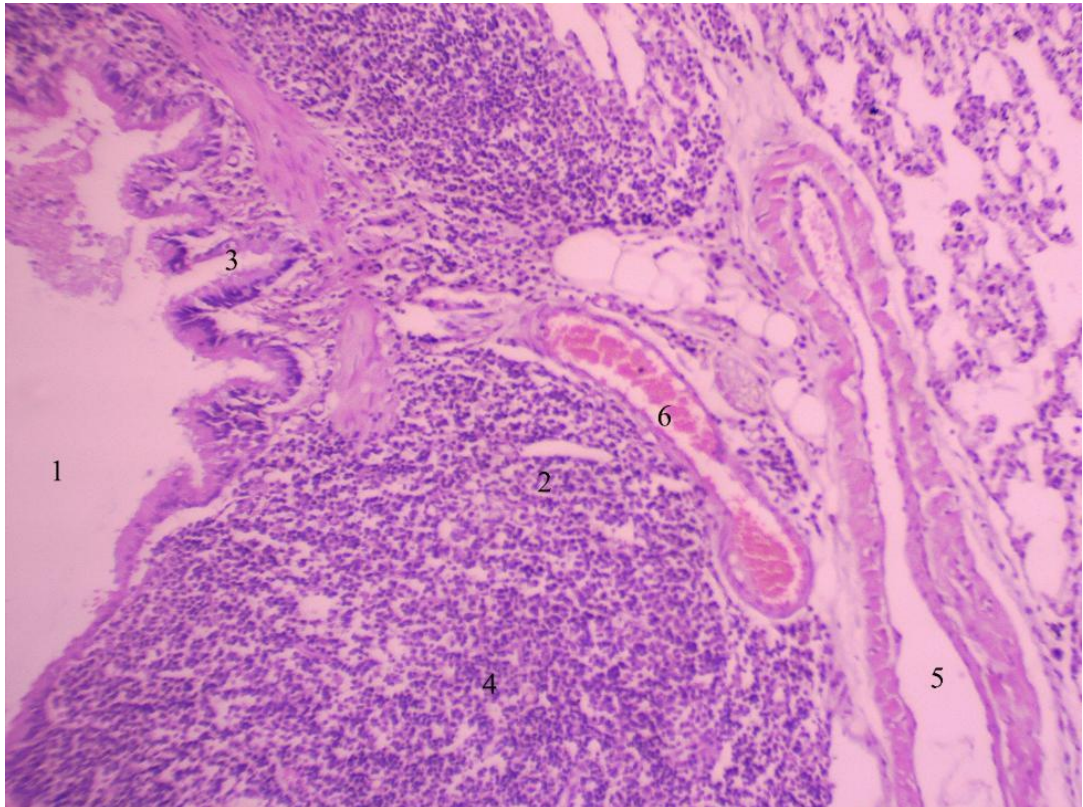


Рис. 3.23. Стінка малого бронха та бронхоасоційована лімфоїдна тканина легень щура на 8-й тиждень вживання комплексу харчових добавок. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилин-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- просвіт бронха;
- 2- капіляр;
- 3- епітелій бронха;
- 4- лейкоцити;
- 5- артерія;
- 7- вена.

Діаметр просвіту реагував достовірним зменшенням середніх значень

морфометричних показників на 59,23 % відносно його показників на четвертий тиждень експерименту, та складав  $102,89 \pm 10,48$  мкм, що достовірно було меншим за його значення в контрольній групі на 36,99 % ( $p < 0,05$ ). Середні значення висоти епітеліоцитів достовірно збільшились від показників попереднього терміну експерименту на 24,62 % та дорівнювали  $22,98 \pm 2,30$  мкм, що на 0,30 % було недостовірно меншим за контрольні показники 34,44 % ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 3.3, рис. 3.24).

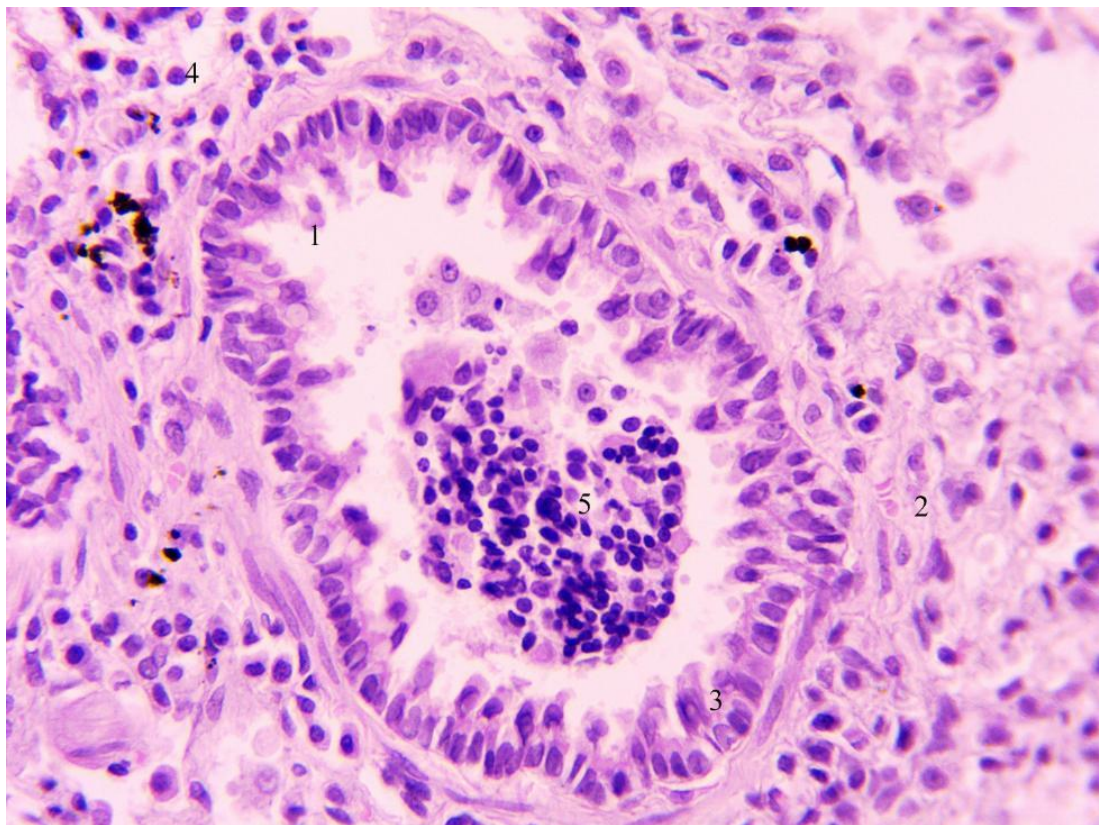


Рис. 3.24. Десквамація епітелію малого бронха та перибронхіальна сполучна тканина легень щура на 8-й тиждень вживання комплексу харчових добавок. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилин-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- просвіт бронха;
- 2- капіляр;
- 3- епітелій бронха;
- 4- лейкоцити;
- 5- десквамований епітелій та лейкоцити у просвіті бронха.

Локально визначались морфологічні ознаки гіпергідратації

перибронхіальної сполучної тканини із формуванням великих вакуолей у власній пластинці слизової оболонки бронхів малого калібру (рис. 3.25).

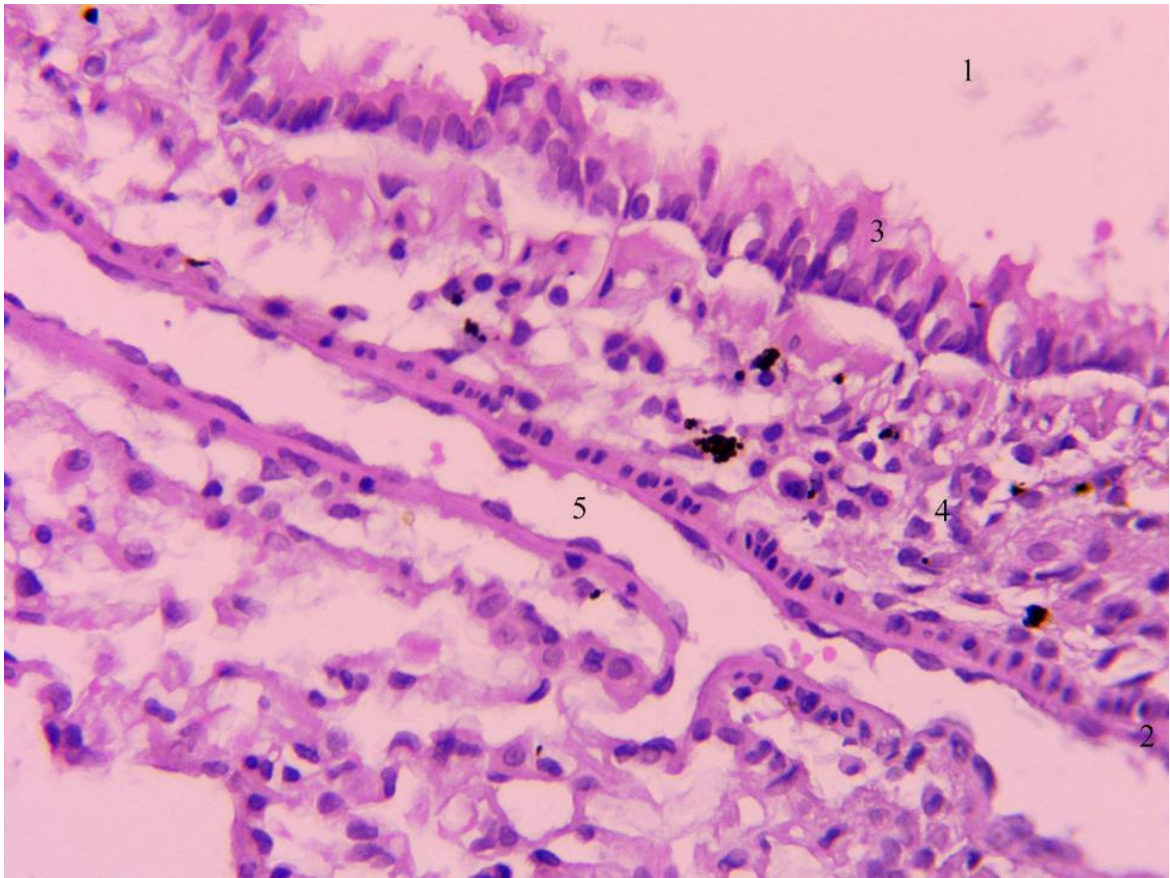


Рис. 3.25. Перибронхіальний набряк стінки малого бронха та запусіння у судинах великого кола кровообігу легень щура на 8-й тиждень вживання комплексу харчових добавок. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилин-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- просвіт бронха;
- 2- капіляр;
- 3- епітелій бронха;
- 4- лейкоцити;
- 5- артеріола.

На дванадцятий тиждень експерименту при вживанні комплексу з нітриту натрію, глутамату натрію та Понсо 4R середні значення діаметру зовнішнього малих бронхів 1-го порядку дорівнювали  $268,32 \pm 8,43$  мкм, що на 25,78 % достовірно було більшим за показники на восьмий тиждень

експерименту, та на 12,89 % також достовірно був більшим за показники в контрольній групі тварин ( $p < 0,05$ ). Діаметр просвіту достовірно збільшився відносно попередніх значень на 28,09 % та становив  $131,79 \pm 10,52$  мкм, що на 19,30 % достовірно було меншим від значень в контрольній групі ( $p < 0,05$ ) (рис. 3.26).

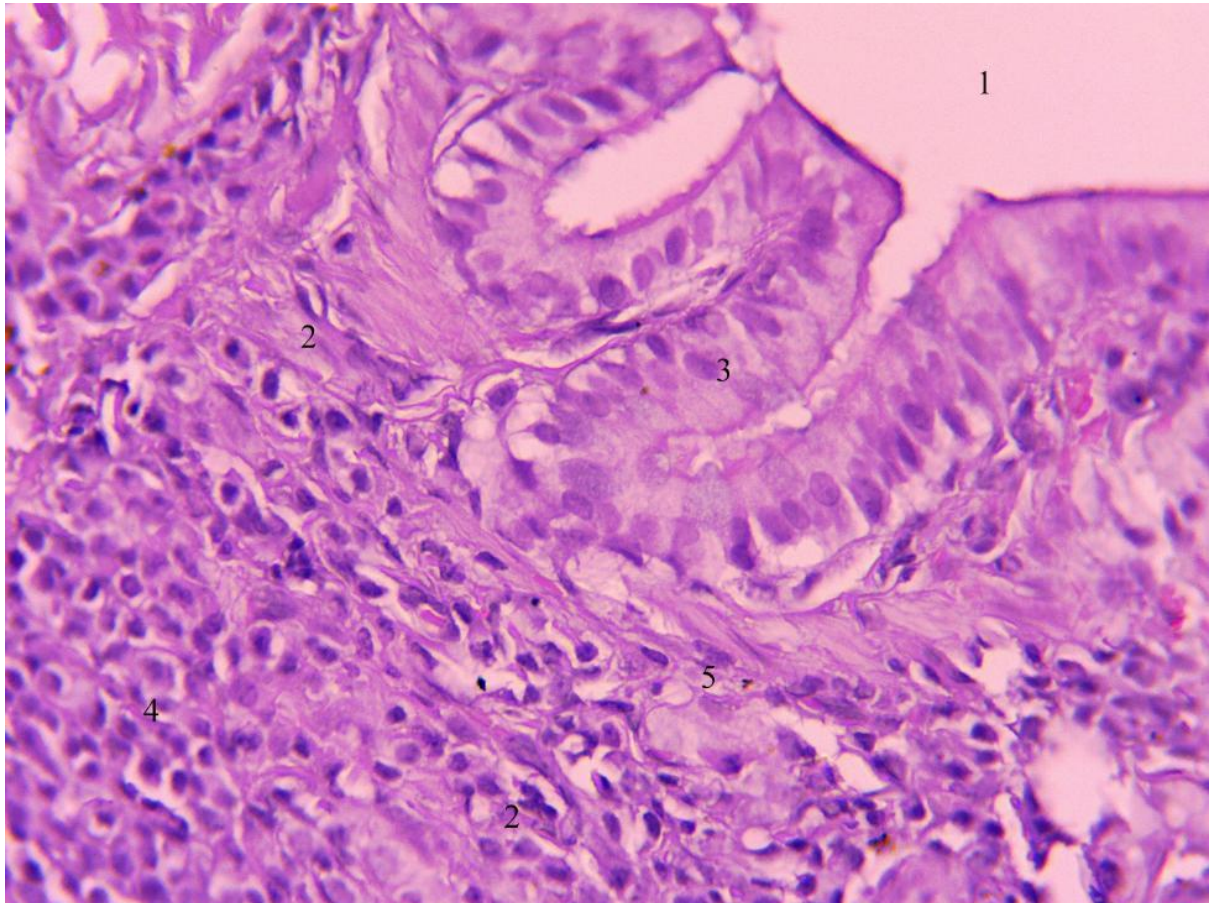


Рис. 3.26. Стінка малого бронха та перибронхіальна сполучна тканина легень щура на 12-й тиждень вживання комплексу харчових добавок. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилин-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- просвіт бронха;
- 2- капіляр;
- 3- епітелій бронха;
- 4- лейкоцити;
- 5- тіло фібробласта.

Висота епітеліоцитів недостовірно збільшилась на 9,14 % та

дорівнювала  $25,08 \pm 2,24$  мкм, що також недостовірно було більшим на 8,81 % за показники в контрольній групі тварин ( $p < 0,05$ ). Значення діаметру зовнішнього малих бронхів 1-го порядку на 16 тиждень експерименту становили  $248,67 \pm 9,17$  мкм, що на 7,32 % було достовірно меншим від значень попереднього терміну експерименту, та на 4,62 % недостовірно більшим від контрольних показників ( $p < 0,05$ ). % від показників контрольної групи, та складало  $29,97 \pm 2,29$  ( $p < 0,05$ ) (рис. 3.27).

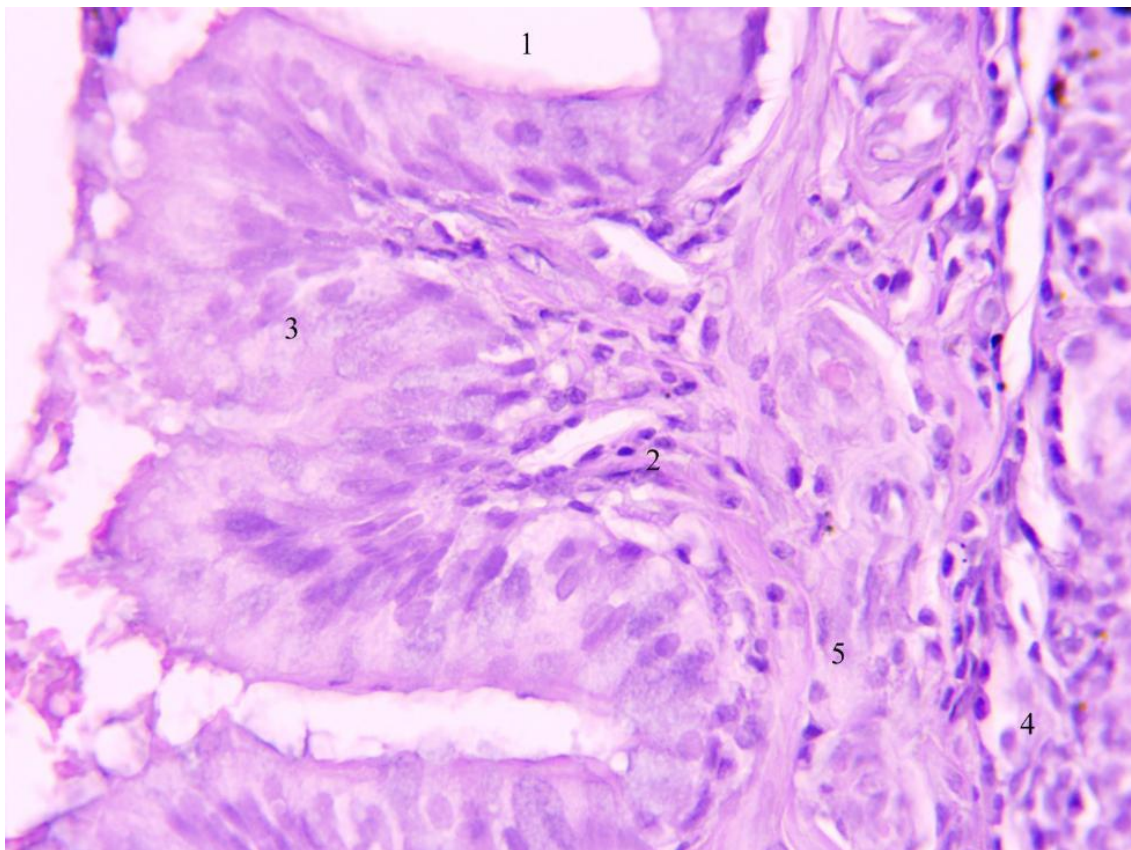


Рис. 3. 27. Стінка малого бронха легень щура на 16-й тиждень вживання комплексу харчових добавок. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилин-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- просвіт бронха;
- 2- капіляр;
- 3- епітелій бронха;
- 4- лейкоцити;
- 5- тіло фібробласта.

Діаметр просвіту достовірно збільшився відносно показників на 12-

й тиждень на 43,57 %, та складав  $189,21 \pm 11,70$  мкм, що також, на 15,87 % було достовірно більшим за його значення в контрольній групі ( $p < 0,05$ ). Середні значення висоти епітеліоцитів малих бронхів 1-го порядку на кінець експерименту достовірно збільшились на 19,50 %, порівняно з показниками попереднього терміну спостереження, що також достовірно було більшим на 30,02 % (див. табл. 3.3, рис. 3.28).

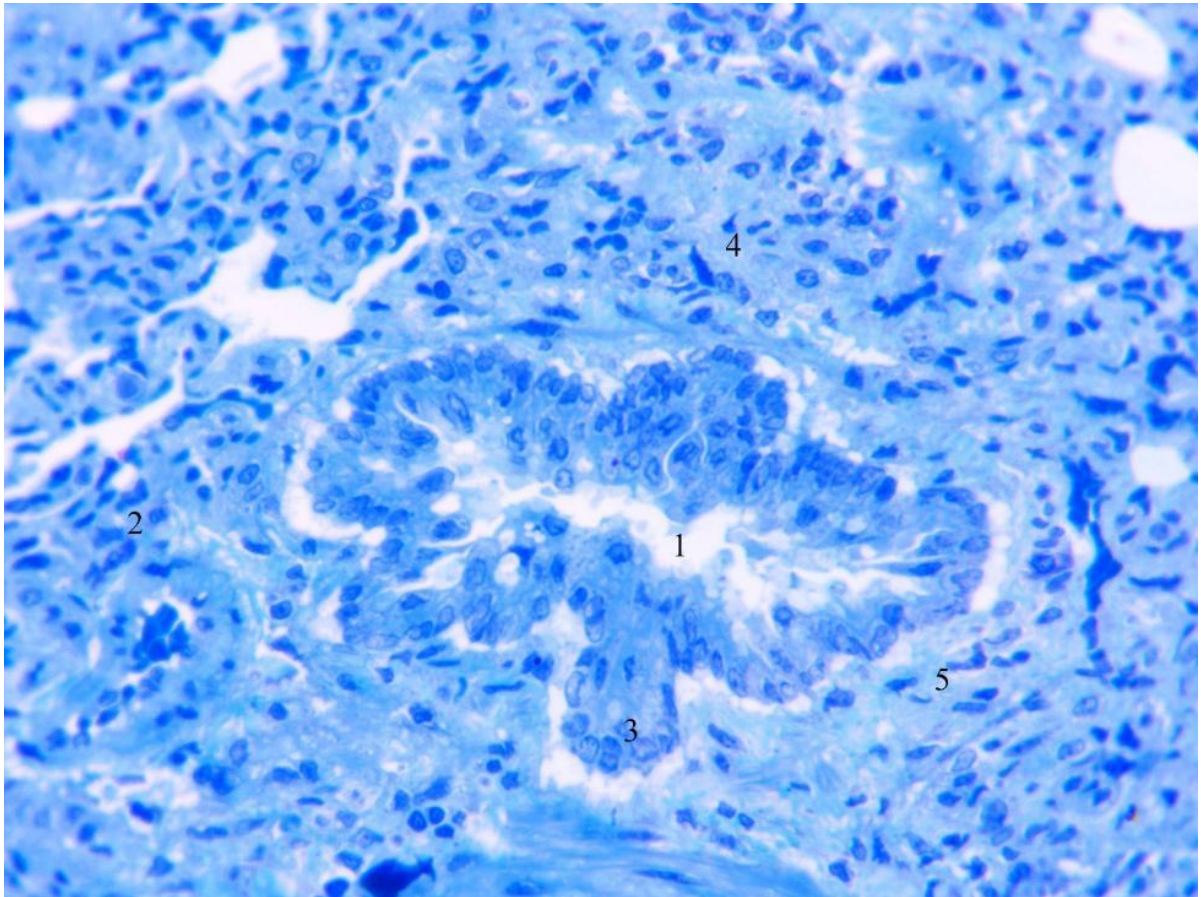


Рис. 3. 28. Стінка малого бронха легень щура на 16-й тиждень вживання комплексу харчових добавок. Напівтонкий зріз. Забарвлення: метиленовим синім. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 100:

- 1- просвіт бронха;
- 2- капіляр;
- 3- епітелій бронха;
- 4- лейкоцити;
- 5- тіло фібробласта.

Морфометричне дослідження малих бронхів 2-го порядку показало,

що у щурів контрольної групи діаметр зовнішній становив  $208,64 \pm 8,97$  мкм, діаметр просвіту складав  $126,62 \pm 10,87$  мкм, та середні значення висоти епітеліоцитів дорівнювали  $18,11 \pm 1,09$  мкм (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

**Морфометричні параметри малих бронхів 2-го порядку щурів (мкм)**

|            | малі бронхи 2-го порядку   |                          |                          |
|------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------|
|            | Діаметр зовнішній          | Діаметр просвіту         | Висота епітеліоцитів     |
| Контроль   | $208,64 \pm 8,97$          | $126,62 \pm 10,87$       | $18,11 \pm 1,09$         |
| 1 тиждень  | $207,31 \pm 9,42$          | $103,24 \pm 9,50$<br>*   | $36,87 \pm 2,41$<br>*    |
| 4 тиждень  | $222,30 \pm 12,37$         | $136,26 \pm 12,04$<br>** | $18,54 \pm 1,25$<br>**   |
| 8 тиждень  | $193,97 \pm 11,60$<br>**   | $90,76 \pm 9,44$<br>*,** | $15,52 \pm 1,14$<br>*,** |
| 12 тиждень | $216,19 \pm 9,75$<br>**    | $72,31 \pm 8,54$<br>*,** | $18,93 \pm 1,07$<br>**   |
| 16 тиждень | $157,73 \pm 11,94$<br>*,** | $45,16 \pm 2,46$<br>*,** | $20,59 \pm 1,17$<br>*    |

Примітка \* -  $p < 0,05$  порівняно з контрольною групою; \*\* -  $p < 0,05$  порівняно з попереднім терміном спостереження.

На першому тижні після вживання комплексу харчових добавок було визначено недостовірне зменшення діаметру зовнішнього на 0,64 %, середні значення якого становили  $207,31 \pm 9,42$  мкм ( $p < 0,05$ ). Показники діаметру просвіту достовірно були менші, порівняно з контрольною групою, на 18,46 % з середнім значенням  $103,24 \pm 9,50$  мкм ( $p < 0,05$ ). Висота епітеліоцитів малих бронхів 2-го порядку дорівнювала  $36,87 \pm 2,41$  мкм, що на 103,59 % було достовірно більшим за показники в контрольній групі ( $p < 0,05$ ).

На четвертий тиждень експерименту діаметр зовнішній становив  $222,30 \pm 12,37$  мкм, що недостовірно було більшим за показники на 1-й тиждень на 7,23 %, та також недостовірно більшим за значення контрольної групи тварин на 6,55 % ( $p < 0,05$ ). Середні показники діаметру просвіту достовірно збільшились на 31,98 %, порівняно з результатами попереднього терміну експерименту, що складало  $136,26 \pm 12,04$  мкм, та на 7,61 % було недостовірно більшим за контрольні показники ( $p < 0,05$ ). Значення висоти епітеліоцитів малих бронхів 2-го порядку достовірно знизились на 49,72 %, порівняно з попереднім терміном експерименту, і на 2,37 % були недостовірно більші від показників у контрольній групі щурів, що склало  $18,54 \pm 1,25$  мкм ( $p < 0,05$ ).

На восьмому тижні вживання комплексу харчових добавок середні значення діаметру зовнішнього достовірно зменшились на 12,74 % та становили  $193,97 \pm 11,60$  мкм, що на 7,03 % було недостовірно меншим за показники контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Діаметр просвіту малих бронхів 2-го порядку також був достовірно меншим від значень попереднього терміну експерименту на 33,39 % та показників контрольної групи на 28,32 %, де його середні значення становили  $90,76 \pm 9,44$  мкм ( $p < 0,05$ ). Висота епітеліоцитів достовірно зменшилась, як по відношенню до значень на 4-й тиждень на 16,29 %, що дорівнювало 15,52 мкм, так і до показників контрольної групи на 14,30 % ( $p < 0,05$ ).

Комплекс харчових добавок глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R на дванадцятому тижні призвів до достовірного збільшення середніх показників діаметру зовнішнього малих бронхів 2-го порядку легень щурів на 11,46 %, стосовно попереднього терміну дослідження, та становили  $216,19 \pm 9,75$  мкм, але дані значення були недостовірно більші за показники контрольної групи на 3,62 % ( $p < 0,05$ ). Середні значення діаметру просвіту достовірно зменшились по відношенню до значень на восьмий тиждень на 20,33 %, та склали  $72,31 \pm 8,54$  мкм, і також,

достовірно були меншими, за середні показники в контрольній групі на 42,89 % ( $p<0,05$ ). Висота епітеліоцитів достовірно збільшилась на 21,97 % у порівнянні з попереднім терміном дослідження, що було недостовірно більшим за значення в контрольній групі на 4,53 % із середнім показником  $18,93\pm1,07$  мкм ( $p<0,05$ ).

На шіснадцятому тижні експерименту середні значення діаметру зовнішнього дорівнювали  $157,73\pm11,94$  мкм, що на 27,04 % було достовірно меншим від результатів попереднього терміну експерименту, та також на 24,40 % було достовірно меншим за контрольні показники ( $p<0,05$ ). Діаметр просвіту достовірно зменшився на 37,55 % та складав  $45,16\pm2,46$  мкм, що на 64,33 % було достовірно значуще меншим від значень контрольної групи ( $p<0,05$ ). Середні показники висоти епітеліоцитів малих бронхів 2-го порядку недостовірно зросли порівняно з дванадцятим тижнем експерименту на 8,77 %, що у порівнянні з контрольною групою щурів достовірно було більшим на 13,69 % та складало на шіснадцятому тижні  $20,59\pm1,17$  мкм ( $p<0,05$ ).

При проведенні морфометричного дослідження малих бронхів 3-го порядку легень встановлено, що у щурів контрольної групи середнє значення діаметру зовнішнього становило  $169,80\pm11,30$  мкм, діаметру просвіту -  $96,23\pm9,50$  мкм, висота епітеліоцитів складала  $14,83\pm1,16$  мкм (табл. 3.5).

На першому тижні експерименту діаметр зовнішній достовірно зменшився на 22,26 %, порівняно з контрольною групою і становив  $132,00\pm9,9$  мкм ( $p<0,05$ ).

Також спостерігалось достовірне зменшення середнього діаметру просвіту на 26,16 % до  $71,06\pm7,37$  мкм ( $p<0,05$ ). Висота епітеліоцитів малих бронхів 3-го порядку дорівнювала  $27,35\pm2,26$  мкм, що на 84,42 % було достовірно значуще більшим за показники в контрольній групі ( $p<0,05$ ).

### Морфометричні параметри малих бронхів третього порядку легень щурів (мкм)

| Параметри  | малі бронхи 3-го порядку |                    |                      |
|------------|--------------------------|--------------------|----------------------|
|            | Діаметр зовнішній        | Діаметр просвіту   | Висота епітеліоцитів |
| Контроль   | 169,80±11,30             | 96,23±9,50         | 14,83±1,16           |
| 1 тиждень  | 132,00±9,59<br>*         | 71,06±7,37<br>*    | 27,35±2,26<br>*      |
| 4 тиждень  | 114,29±10,61<br>*,**     | 30,34±2,43<br>*,** | 16,27±1,28<br>**     |
| 8 тиждень  | 109,06±10,36<br>*        | 59,09±5,71<br>*,** | 12,02±1,11<br>*,**   |
| 12 тиждень | 140,94±9,19<br>*,**      | 42,20±2,61<br>*,** | 14,54±1,30<br>**     |
| 16 тиждень | 109,36±10,22<br>*,**     | 33,03±6,15<br>*,** | 15,51±1,16           |

Примітка \* -  $p < 0,05$  порівняно з контрольною групою; \*\* -  $p < 0,05$  порівняно з попереднім терміном спостереження.

На четвертий тиждень дослідження встановлено зменшення середнього зовнішнього діаметру до  $114,29 \pm 10,61$  мкм, що достовірно було на 13,42 % меншим від попереднього терміну експерименту і достовірно, на 32,69 % меншим за показники в контрольній групі ( $p < 0,05$ ). Діаметр просвіту достовірно зменшився на 57,30 %, порівнянно з результатами на перший тиждень експерименту і складав  $30,34 \pm 2,43$  мкм, що також було достовірно значуще меншим на 68,47 % за показники в контрольній групі тварин ( $p < 0,05$ ). Середні значення висоти епітеліоцитів дорівнювали  $16,27 \pm 1,28$  мкм, що достовірно, на 40,51 % було меншим за показники попереднього терміну експерименту, та також недостовірно на 9,71 % було більшим від контрольних показників ( $p < 0,05$ ).

При комплексній дії глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R на восьмий тиждень середні значення діаметру зовнішнього малих бронхів 3-го порядку легень щурів становили  $109,06 \pm 10,36$  мкм, що достовірно не відрізнялось від показників попереднього терміну дослідження, та достовірно було меншим за значення в контрольній групі на 35,77 % ( $p < 0,05$ ). Діаметр просвіту достовірно збільшився на 94,76 %, порівняно з результатами на четвертий тиждень і дорівнював  $59,09 \pm 5,71$  мкм, але був достовірно меншим на 38,60 % за його значення в контрольній групі ( $p < 0,05$ ). Висота епітеліоцитів достовірно зменшились на 26,12 %, порівняно з попередніми даними експерименту, та склала  $12,02 \pm 1,11$  мкм і на 18,95 % була недостовірно меншою від показників контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

На дванадцятому тижні експерименту після дії глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R на малі бронхи 3-го порядку легень щурів середні значення діаметру зовнішнього дорівнювали  $140,94 \pm 9,19$  мкм, що на 29,23 % було достовірно більшим від показників на восьмому тижні, та достовірно на 17,00 % було меншим за їх значення в контрольній групі щурів ( $p < 0,05$ ). Діаметр просвіту достовірно зменшився порівняно з попереднім терміном експерименту на 28,58 % та становив  $42,20 \pm 2,61$  мкм, що також достовірно на 56,15 % було меншим від результатів в контрольній групі ( $p < 0,05$ ). Висота епітеліоцитів на дванадцятий тиждень становила  $14,54 \pm 1,30$  мкм, що на 20,97 % було достовірно більшим за значення попереднього терміну дослідження, та на 1,96 % недостовірно було меншим за результати у контрольній групі тварин ( $p < 0,05$ ).

На кінець експерименту при вживанні комплексу з дії глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R середні значення діаметру зовнішнього малих бронхів 3-го порядку дорівнювали  $109,36 \pm 10,22$  мкм, що було достовірно меншим як за показники на дванадцятий тиждень на 22,41 %, так і за показники в контрольній групі тварин на 35,39 %

( $p < 0,05$ ). Діаметр просвіту достовірно був менший як за значення попереднього терміну експерименту на 21,73 %, так і за його значення в контрольній групі щурів на 65,68 %, на 16-й тиждень його показники становили  $33,03 \pm 6,15$  мкм ( $p < 0,05$ ). Висота епітеліоцитів недостовірно збільшилась на 6,67 % за показники попереднього терміну дослідження, що також недостовірно було більшим на 4,59 % за показники в контрольній групі тварин та дорівнювала  $15,51 \pm 1,16$  мкм ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, вживання комплексу харчових добавок призведе до змін морфометричних показників бронхів малого калібру легень щурів, що на ранніх стадіях виражається достовірним зменшенням діаметру зовнішнього та діаметру просвіту малих бронхів всіх порядків.

Дані зміни на початкових етапах обумовлені, перш за все, первинною ендогенною дією складових комплексу харчових добавок, що виражалось зменшенням діаметру зовнішнього та діаметру просвіту малих бронхів, пов'язане зі спазмом судин обмінної ланки, та реакцією пухкої волокнистої сполучної тканини, з наростаючими явищами гіпоксії, яка входить до складу адвентиційної оболонки, підслизової оболонки та прошарків ендомізію між пучками гладкої м'язової тканини м'язової оболонки.

Дані зміни підтверджуються раніше проведеними дослідженнями, щодо впливу комплексу харчових добавок на стан мікроциркуляторного русла та ототожнюються з первинною дією на органи та тканини інших етіологічних чинників. Далі протягом експерименту відбувається збільшення діаметру зовнішнього малих бронхів 1-го та 2-го порядків, що пояснюється розвитком неспецифічного запалення та набряку адвентиційної оболонки у відповідь на розвиток гіпоксії з активацією мастоцитів (рис. 3. 29).

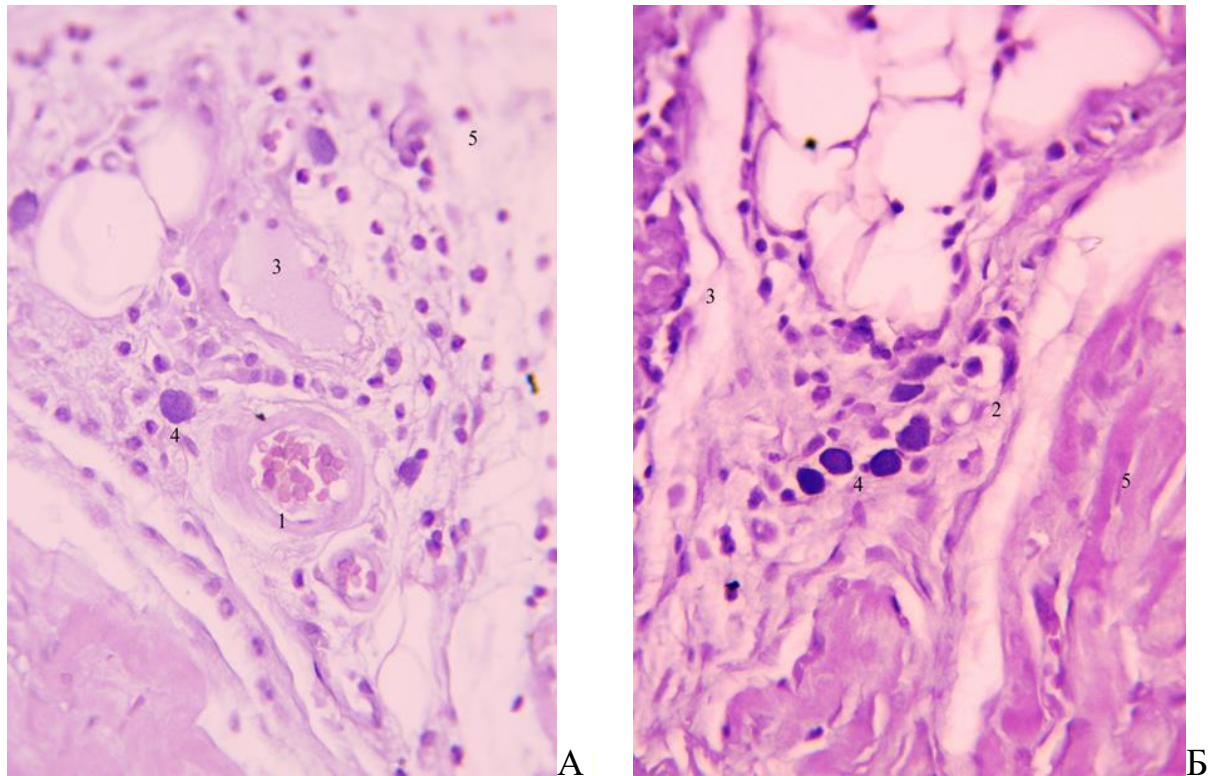


Рис. 3.29. Активація мастоцитів на 1-й тиждень вживання комплексу харчових добавок (А) та формування ланцюжка із мастоцитів та периваскулярного набряку (Б) на 4-й тиждень вживання комплексу харчових добавок. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилин-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- артеріола;
- 2- капіляр;
- 3- венула;
- 4- мастоцит;
- 5- інтерстицій.

Збільшення діаметру просвіту малих бронхів, вочевидь, пояснюється дією нітриту натрію, як однієї зі складових комплексу харчових добавок, на гладку мускулатуру м'язової оболонки.

Малі бронхи 3-го порядку реагували достовірним зменшенням як діаметру зовнішнього, так і діаметру просвіту, що пов'язане, насамперед, з наявністю дуже тонкої адвентиційної оболонки та

підслизової основи, внаслідок чого дія альтеративного фактору переважає над захисними механізмами організму, що виражається посиленням розвитку бронхоспазму.

На кінець експерименту компенсаторно-відновлювальні реакції не призводять до повного відновлення морфометричних показників бронхів малого калібру, що виражалось достовірним зменшенням діаметру просвіту малих бронхів 2-го та 3-го порядків, у відповідь відбулося компенсаторне розширення малих бронхів 1-го порядку, що виражалось достовірним збільшенням діаметру просвіту на 15,57 % відносно показників контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

Ендогенна дія комплексу глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R з наступною лейкоцитарною інфільтрацією та розвитком неспецифічного запалення призвезвела до змін морфометричних показників висоти епітеліоцитів малих бронхів легень щурів.

Означене явище на ранніх стадіях виражалась достовірним збільшенням у бронхах малого калібру усіх порядків, що пов'язано з келихоподібно-клітинною гіперплазією, що в очевидь, пов'язаною із вивільненням з гранул мастоцитів бронхіол біологічно активних речовин, які через холінорецептори на мембранах келихоподібних клітин індукують процес вироблення слизового секрету.

В подальшому вживання комплексу харчових добавок призвело до підвищення кількості лейкоцитів у слизовій оболонці, внаслідок напруження і посилення місцевого захисного бар'єру, а саме еозинофілів, активність яких пов'язана з виробленням як ростових факторів, так і цитотоксичним впливом основного протеїну на війчастий епітелій, що супроводжується підвищеною десквамацією епітеліоцитів та підтверджується зниженням середніх значень висоти клітин на середніх термінах експерименту (рис. 3.30).

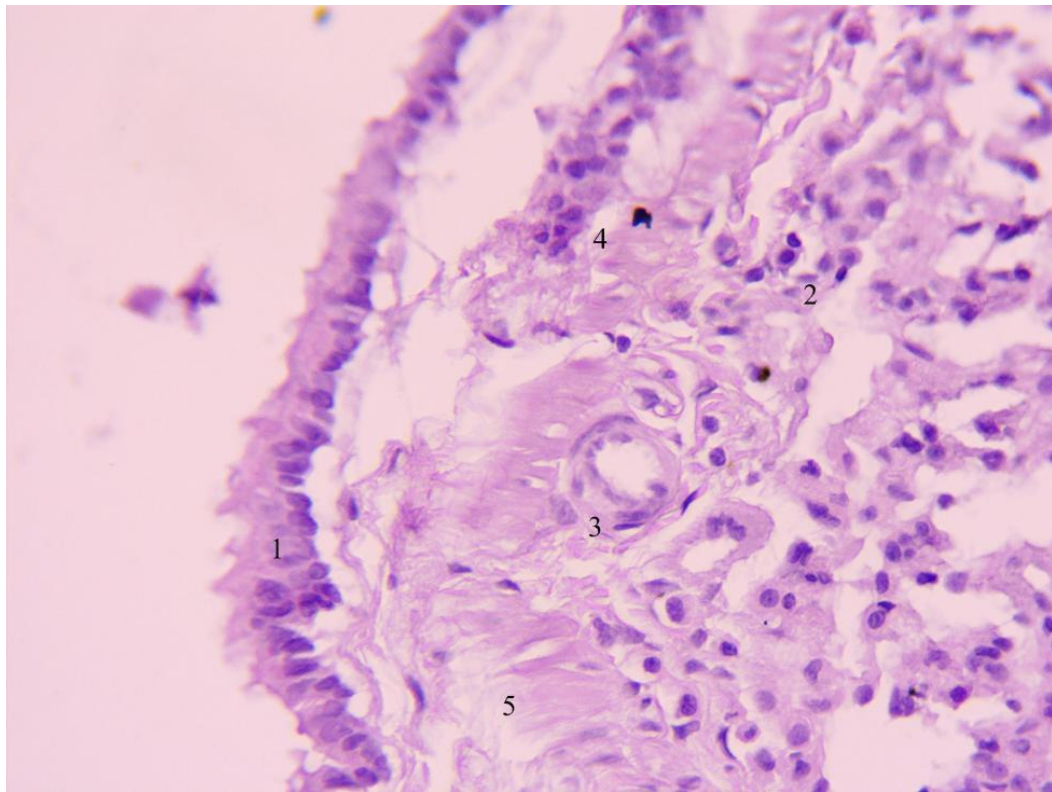


Рис. 3.30. Лейкоцитарна інфільтрація слизової оболонки малих бронхів легень щурів на 12-му тижні експерименту: скупчення еозинофілів у підслизовій основі. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилин-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- епітелій;
- 2- капіляр;
- 3- артеріола;
- 4- еозинофільний лейкоцит;
- 5- підслизова основа.

В свою чергу бронхіальні клітини потенціюють розвиток запальної реакції шляхом вироблення Е селектину, який активує адгезію та дегрануляцію еозинофілів, що внаслідок їх сумісної дії вносить суттєвий вклад в формування бронхіальної гіперреактивності, характерної для розвитку астми. На кінець експерименту, збільшення середніх показників висоти епітеліоцитів пов'язане з підвищенням кількості високих вставних клітин у одношаровому багаторядному війчастому епітелії бронхів

малого калібру внаслідок компенсаторно-відновлювальної реакції та посилення регенеративного процесу, у відповідь на дію альтеративного фактору, проте тільки у малих бронхах 3-го порядку висота епітеліоцитів достовірно не відрізнялась від контрольних показників, в малих бронхах 1-го та 2-го порядків повного відновлення не відбувалось.

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.

Вживання комплексу харчових добавок глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо- 4R призводить до змін морфометричних показників альвеолярного апарату легень щурів та до порушень структурної організації компонентів респіраторного відділу легень, які характеризуються дистрофічно-деструктивними змінами в альвеолоцитах I типу та II типів, збільшенням кількості альвеолярних макрофагів, що супроводжуються розвитком інтерстиційного і внутрішньоальвеолярного набряків з послідуєчим розвитком алергічної реакції з розвитком емфізематозного розширення легень. Відновлення морфометричних показників внаслідок компенсаторно-відновлювальних реакцій не відбувається.

Дія комплексу харчових добавок призводить до зміни морфометричних показників структурних компонентів малих бронхів легень щурів, що на ранніх стадіях виражається достовірним зменшенням морфометричних параметрів діаметру зовнішнього та просвіту з достовірним збільшенням висоти епітеліоцитів в малих бронхах усіх порядків внаслідок первинної ендогенної дії складових комплексу харчових добавок, що пов'язане зі спазмом судин обмінної ланки та наростаючими явищами гіпоксії. В подальшому, дія альтеративного фактору, яка переважає над захисними механізмами організму,

виражається посиленням розвитку бронхоспазму у малих бронхах 3-го порядку, появою запальної інфільтрації в стінках бронхів та формуванні бронхіальної гіперреактивності, характерної для розвитку захворювань органів дихання.

Матеріали розділу 3 опубліковані автором у таких працях:

[190] Ячмінь АІ, Шевченко КВ, Григоренко АС, Донець ІМ, Кінаш ОВ, Єрошенко ГА. Вплив комплексу харчових добавок на адаптивні реакції щурів. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Basic Medical Science for Endocrinology 2021». Івано-Франківськ, 18-19 листопада 2021; 61-63.

[191] Єрошенко ГА, Донець ІМ, Шевченко КВ, Лисаченко ОД, Солод АВ, Ваценко АВ, Улановська-Циба НА. Морфометрична характеристика малих бронхів легень щурів при вживанні комплексу харчових добавок. Світ медицини та біології. 2022; 3(81): 207- 214.

[192] Шевченко КВ, Єрошенко ГА, Донець ІМ, Григоренко АС, Клепець ОВ, Соколенко ВМ, Шарлай НМ. Структурна перебудова альвеолярного апарату легень щурів під впливом комплексу харчових добавок. Світ медицини та біології. 2024; 1 (87): 246- 251.

[193] Єрошенко ГА, Донець ІМ, Лисаченко ОД, Шевченко КВ, Кінаш ОВ, Григоренко АС, Жага ОМ. Особливості дослідження морфофункціонального стану легень щурів за умов дії комплексу з нітриту натрію, глутамату натрію та понсо 4г. 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. 09-1. 10 2021; 24-26.

[194] Донець ІМ, Шевченко ЛВ, Єрошенко ГА, Лисаченко ОД, Ваценко АВ, Рябушко ОБ, Улановська-Циба НА. Структурні зміни у

респіраторному відділі легень після впливу комплексу екзогенних чинників. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини». Полтава, 11-12 жовтня 2022; 27-29.

[195] Єрошенко ГА., Донець ІМ., Шевченко КВ., Григоренко АС., Лисаченко ОД., Солод АВ. Аналіз морфометричних показників респіраторного відділу легень на ранніх етапах експерименту при вживанні глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4г. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Морфогенез та регенерація» (IV Жутаєвські читання) – Полтава, 18-19 квітня, 2024 року,- Полтава: ПДМУ, 2024. – 20-22 с.

#### РОЗДІЛ 4

### СТРУКТУРНА ПЕРЕБУДОВА СУДИННОГО РУСЛА ЛЕГЕНЬ ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ КОМПЛЕКСУ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК

Стінка артеріол була побудована з трьох шарів та складалась із внутрішнього шару ендотеліоцитів, розташованих на базальній мембрані, які мали видовжену форму, внутрішня еластична мембрана відмежовувала середній шар з гладком'язових клітин. Зовні розміщувались адвентиційні клітини (рис. 4.1).

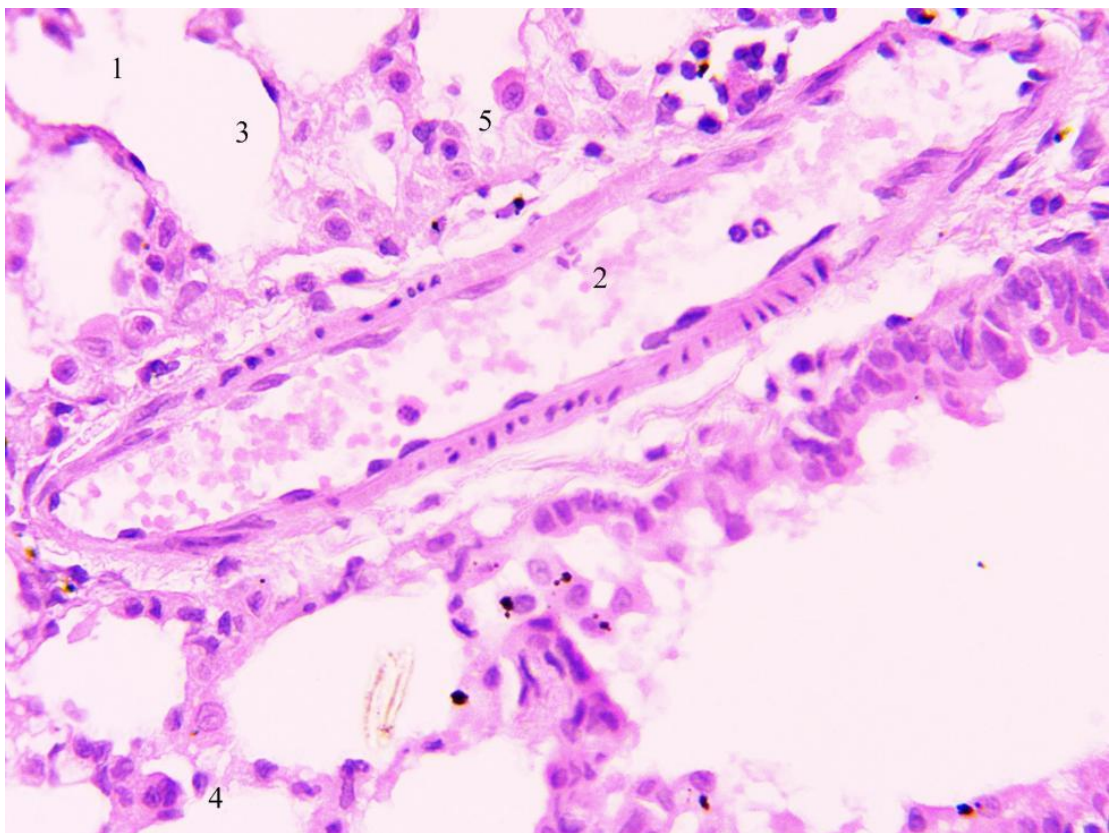


Рис. 4. 1. Артеріола у інтерстиційній тканині легень щурів контрольної групи. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилин-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- просвіт альвеоли;
- 2- артеріола;
- 3- альвеолоцит I типу;
- 4- альвеолоцит II типу;
- 5- інтраальвеолярний макрофаг.

Морфометричне дослідження діаметру просвіту судин гемомікроциркуляторного русла великого кола кровообігу легень щурів показало, що у контрольній групі тварин діаметр просвіту артеріол становив  $24,6 \pm 0,291$  мкм, діаметр просвіту капілярів дорівнював  $4,11 \pm 0,17$  мкм, та у венул був –  $49,43 \pm 0,27$  мкм (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

**Морфометрична характеристика елементів ГМЦР великого кола кровообігу легень щурів (мкм)**

| Параметри        | Судини мікроциркуляторного русла |                            |                          |
|------------------|----------------------------------|----------------------------|--------------------------|
|                  | Діаметр просвіту артеріол        | Діаметр просвіту капілярів | Діаметр просвіту венул   |
| Контрольна група | $24,76 \pm 0,29$                 | $4,11 \pm 0,17$            | $49,43 \pm 0,27$         |
| 1 тиждень        | $22,89 \pm 0,17$<br>*            | $3,34 \pm 0,11$<br>*       | $49,42 \pm 0,30$         |
| 4 тиждень        | $13,87 \pm 0,08$<br>*,**         | $5,53 \pm 0,13$<br>*,**    | $39,82 \pm 0,15$<br>*,** |
| 8 тиждень        | $24,05 \pm 0,26$<br>*,**         | $5,98 \pm 0,11$<br>*,**    | $42,64 \pm 0,19$<br>*,** |
| 12 тиждень       | $26,17 \pm 0,12$<br>*,**         | $6,26 \pm 0,16$<br>*,**    | $42,07 \pm 0,13$<br>*,** |
| 16 тиждень       | $25,33 \pm 0,36$<br>*,**         | $7,20 \pm 0,08$<br>*,**    | $50,51 \pm 0,61$<br>*,** |

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

Вживання комплексу харчових добавок через один тиждень експерименту призвело до зменшення середніх значень діаметру просвіту артеріол на 7,55 %, що становило  $22,89 \pm 0,17$  мкм (рис. 4.2), капілярів на 18,73 %, що складало  $3,34 \pm 0,11$  мкм, але діаметр просвіту венул

достовірно не відрізнявся від середніх значень у контрольній групі щурів, що складало  $49,42 \pm 0,30$  мкм ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 4.1).

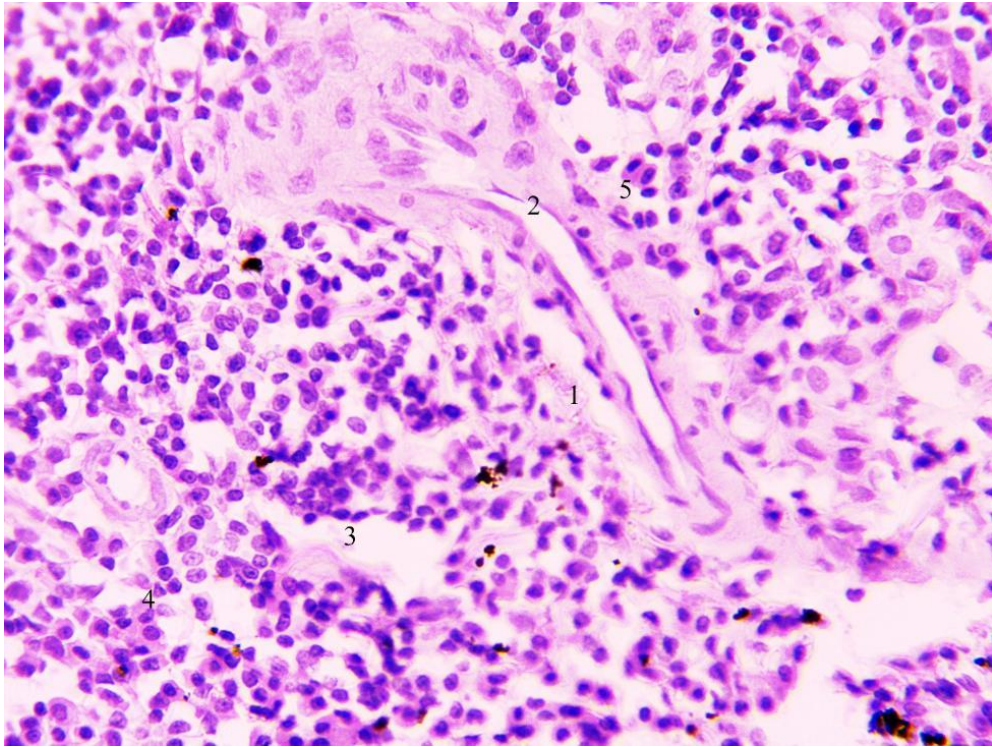


Рис. 4.2. Артеріола у інтерстиційній тканині легень щурів на 1-й тиждень вживання комплексу харчових добавок. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилин-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- артеріола;
- 2- ендотеліоцит;
- 3- лімфоцит;
- 4- плазмоцит;
- 5- макрофаг.

Через чотири тижні експерименту вживання нітриту натрію, глютамату натрію та Понсо 4R резистивна ланка реагувала достовірним зменшенням середніх значень діаметру просвіту на 39,41 % ( $p < 0,05$ ), порівняно с попереднім терміном, які становили  $13,87 \pm 0,08$  мкм, що також достовірно було значуще меншим і за значення в контрольній групі тварин на 43,98 % ( $p < 0,05$ ). Судини обмінної ланки реагували достовірним збільшенням просвіту на 65,57 %, у порівнянні з результатами на

перший тиждень експерименту, що також на 34,55 % було більшим за показники контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Середні значення діаметру просвіту капілярів на четвертий тиждень становили  $5,53 \pm 0,13$  мкм. З боку ємнісної ланки відмічалось зменшення середніх значень до  $39,82 \pm 0,15$  мкм, що достовірно на 19,43 % було меншим за показники попереднього терміну експерименту, та на 19,44 % було меншим за його значення в контрольній групі тварин ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 4.1). Просвіт артеріол був нерівномірним, внутрішня еластична мембрана мала звивистий хід, у середній оболонці визначались гладкі міоцити зі світлою цитоплазмою (рис. 4.3).

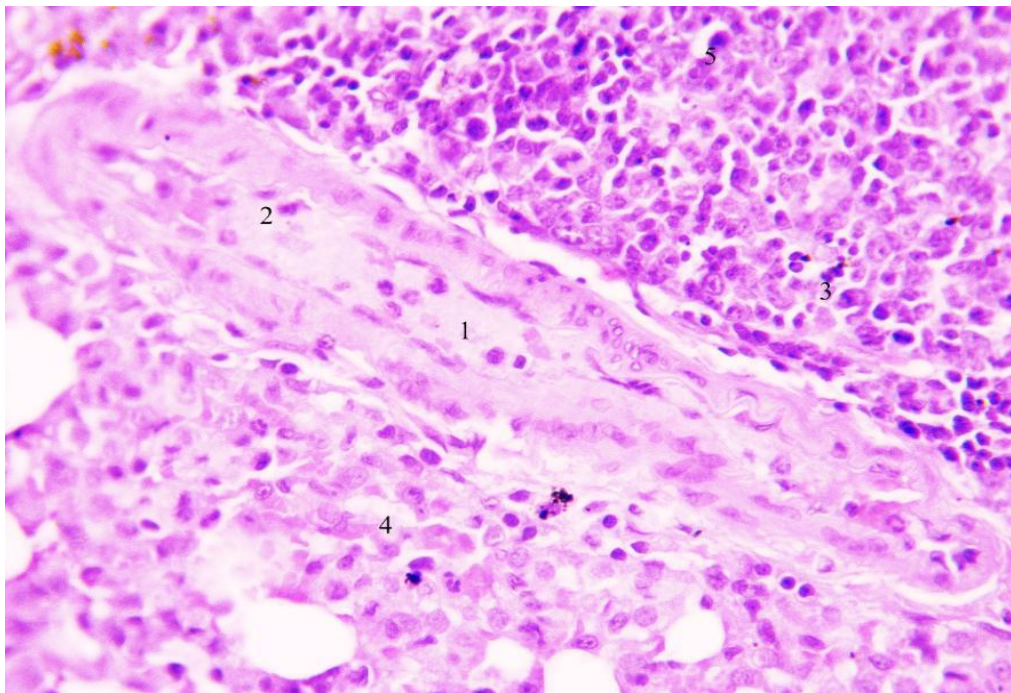


Рис. 4.3. Спазм артеріоли великого кола кровобігу у інтерстиційній тканині легень щурів на 4-й тиждень вживання комплексу харчових добавок. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилин-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- артеріола;
- 2- ендотеліоцит;
- 3- лімфоцит;
- 4- плазмоцит;
- 5- макрофаг.

Периваскулярно спостерігались явища набряку та лейкоцитарна

інфільтрація з боку альвеолярної поверхні, капіляри з боку прилеглої лімфоїдної тканини були розширені, у просвіті відсутні форменні елементи крові, ендотеліоцити приймали сплюснену форму (див. рис. 4.3).

При комплексній дії харчових добавок на восьмий тиждень відбулося достовірно значуще збільшення середніх значень діаметру просвіту артеріол на 73,40 %, порівняно з результатами отриманими на четвертий тиждень, що було достовірно меншим за показники контрольної групи на 2,87 % ( $p < 0,05$ ) (рис. 4.4).

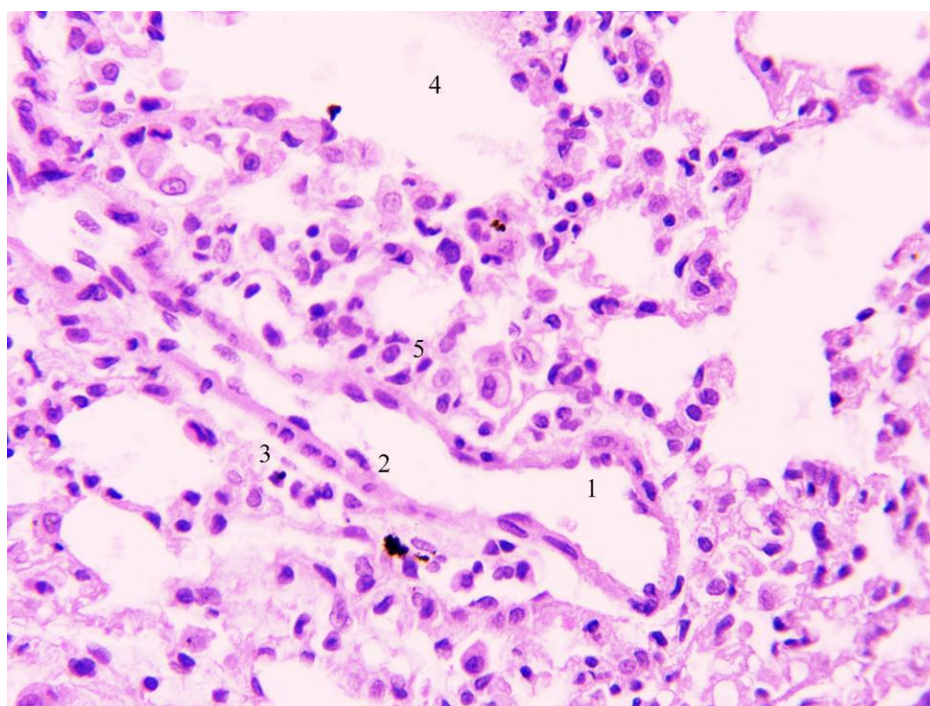


Рис. 4.4. Артеріола у інтерстиційній тканині легень щурів на восьмий тиждень вживання комплексу харчових добавок. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилин-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- артеріола;
- 2- ендотеліоцит;
- 3- гладкі міоцити;
- 4- альвеола;
- 5- макрофаг.

Значення діаметру просвіту артеріол на восьмий тиждень становили

24,05±0,26 мкм ( $p<0,05$ ). Морфометричні показники діаметру просвіту капілярів достовірно збільшились, порівняно з попереднім терміном дослідження на 8,14 % ( $p<0,05$ ), і у порівнянні з контрольною групою на 45,50 % ( $p<0,05$ ), що дорівнювало 5,98±0,11 мкм. Вени на восьмий тиждень реагували розширенням просвіту, що підтверджувалось достовірним збільшенням середніх значень на 7,08 % ( $p<0,05$ ), відносно попереднього терміну. Дані показники були на 13,74 % достовірно меншими за значення у контрольній групі, що складало 42,64±0,19 мкм ( $p<0,05$ ) (див. табл. 4.1).

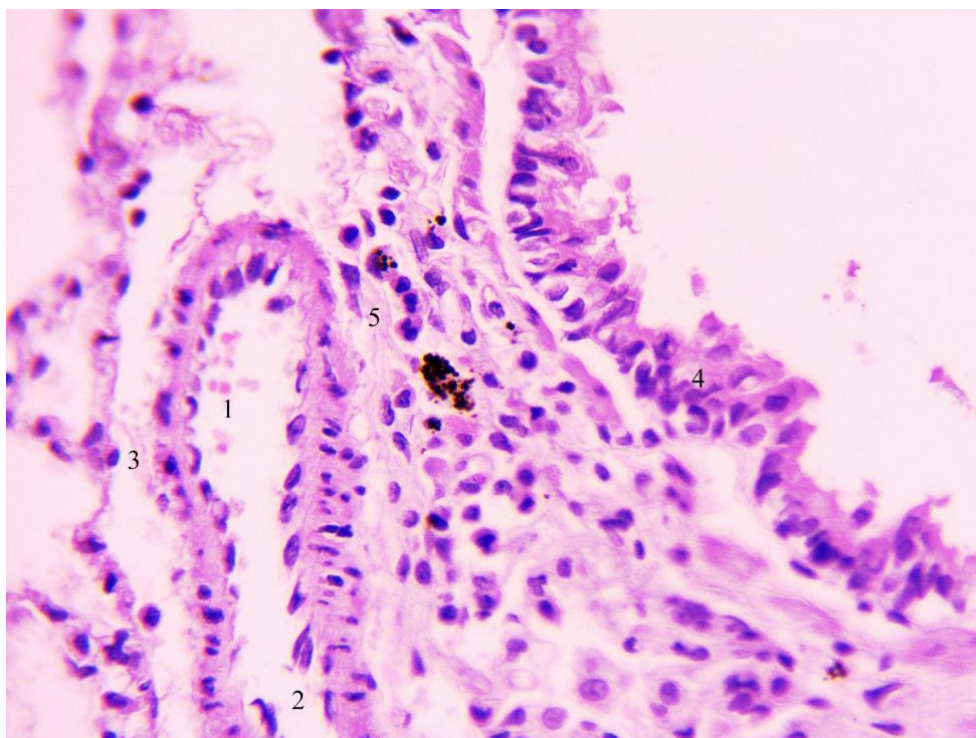


Рис. 4.5. Спазм артеріоли великого кола кровобігу у інтерстиційній тканині легень щурів на 12-й тиждень вживання комплексу харчових добавок. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилин-еозин. Збільшення: Ок.:10, Об.:40:

- 1- артеріола;
- 2- ендотеліоцит;
- 3- гладкі міоцити;
- 4- стінка малого бронха;
- 5- еозинофільні гранулоцити.

Внаслідок дії комплексу глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R на дванадцятий тиждень морфометричні показники діаметру просвіту

артеріол становили  $26,17 \pm 0,12$  мкм, що на 8,81 % було достовірно більшими за значення попереднього терміну експерименту, та на 5,69 % було більшим за показники у контрольній групі ( $p < 0,05$ ) (див. рис. 4.5).

Середні значення діаметру просвіту капілярів достовірно збільшились до  $6,26 \pm 0,16$  мкм.

Дані показники були достовірно більшими від їх значень на восьмий тиждень експерименту на 4,68 %, що на 52,31 % було достовірно значуще більшими від показників у контрольній групі щурів ( $p < 0,05$ ).

Діаметр просвіту венул достовірно зменшився на 1,34 %, при порівнянні з його значенням на восьмий тиждень, що на 14,89 % було достовірно меншим за значення контрольної групи тварин ( $p < 0,05$ ). Середні показники діаметру просвіту венул на дванадцятий тиждень становили  $42,07 \pm 0,13$  мкм ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 4.1).

На кінець експерименту дія комплексу з нітриту натрію, глутамату натрію та Понсо 4R призвела до зменшення діаметру просвіту артеріол великого кола кровообігу легень щурів на 3,21 % ( $p < 0,05$ ), що дорівнювало  $25,33 \pm 0,36$  мкм, але його середні значення достовірно були більші за показники контрольної групи на 2,30 % ( $p < 0,05$ ).

Значення просвіту судин обмінної ланки достовірно збільшились, порівняно з попереднім терміном експерименту на 15,02 %, що достовірно було значуще більшим на 75,18 % за показники контрольної групи щурів ( $p < 0,05$ ).

Середній діаметр просвіту капілярів складав  $7,20 \pm 0,08$  мкм. З боку судин ємнісної ланки спостерігалось стійке збільшення діаметру просвіту, з середніми значеннями  $50,51 \pm 0,61$  мкм, що було достовірно більшим за показники на дванадцятий тиждень експерименту на 20,06 % і за їх середні значення в контрольній групі тварин на 2,18 % ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 4.1).

При морфометричному дослідженні судин малого кола кровообігу легень щурів було встановлено, що у щурів контрольної групи середній

діаметр просвіту артерій складав  $235,20 \pm 1,29$  мкм, а середні значення діаметру просвіту вен дорівнювали  $299,12 \pm 0,51$  мкм (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

**Морфометрична характеристика судин малого кола кровообігу легень щурів (мкм)**

|                  | Судини малого кола кровообігу |                           |
|------------------|-------------------------------|---------------------------|
|                  | Діаметр просвіту артерій      | Діаметр просвіту вен      |
| Контрольна група | $235,20 \pm 1,29$             | $299,12 \pm 0,51$         |
| 1 тиждень        | $131,92 \pm 0,41$<br>*        | $243,65 \pm 0,53$<br>*    |
| 4 тиждень        | $210,11 \pm 0,81$<br>*,**     | $262,44 \pm 0,33$<br>*,** |
| 8 тиждень        | $213,60 \pm 1,26$<br>*,**     | $255,82 \pm 1,09$<br>*,** |
| 12 тиждень       | $184,35 \pm 0,30$<br>*,**     | $244,91 \pm 0,51$<br>*,** |
| 16 тиждень       | $212,84 \pm 0,88$<br>*,**     | $262,88 \pm 1,06$<br>*,** |

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

Артерії малого кола кровообігу відрізняються від аналогічних великого кола товщиною м'язової оболонки, яка є на багато товщою (рис. 4.6) і сформована косоциркулярними шарами гладком'язових клітин. На гістологічних зрізах ендотеліоцити визначались як у функціонально розслабленому стані, так і вибухали у просвіті як при спазмованому стані судин у межах одного зрізу.

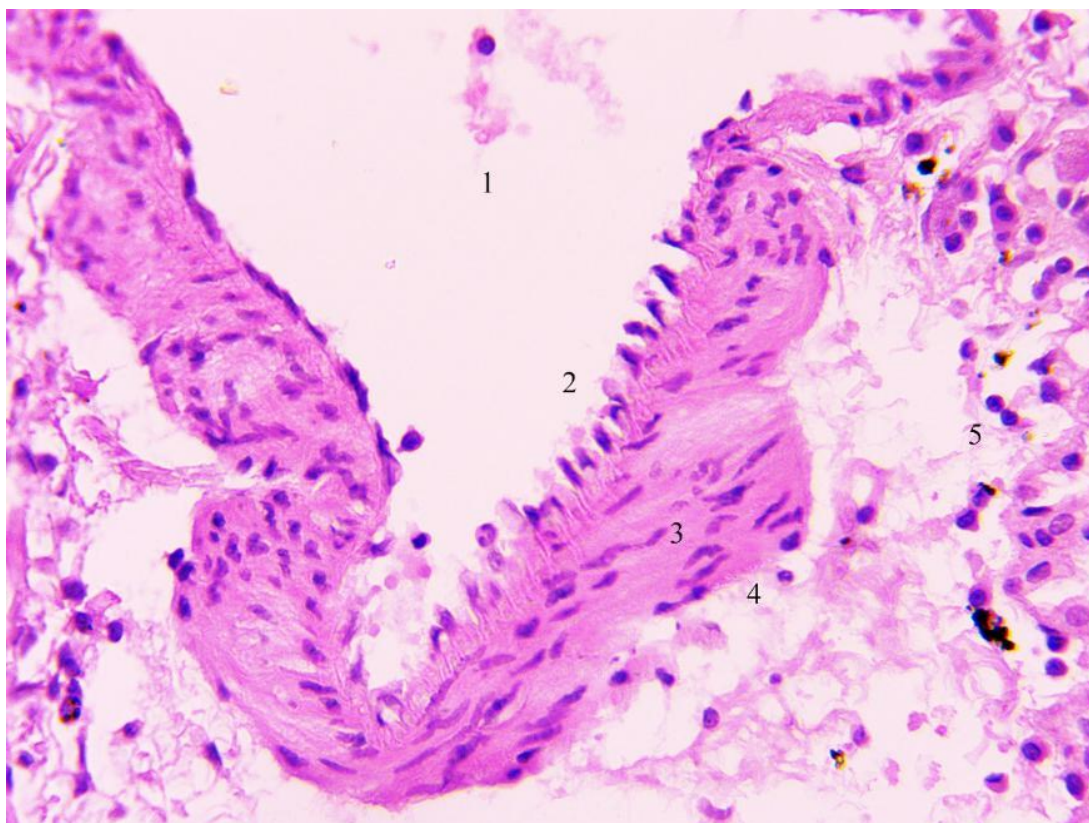


Рис. 4.6. Артерія малого кола кровобігу у інтерстиційній тканині легень щурів контрольної групи. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- артерія;
- 2- ендотеліоцит;
- 3- гладкі міоцити;
- 4- адвентиція;
- 5- ліфоцити.

На 1-му тижні експерименту відмічалось достовірне зменшення середніх показників діаметру просвіту артерій на 43,91 %, що становило  $131,92 \pm 0,41$  мкм, та достовірне зменшення середніх значень діаметру просвіту з боку вен малого кола кровообігу на 18,54 %, який складав  $243,65 \pm 0,53$  мкм ( $p < 0,05$ ) (табл. 4.2).

Під дією комплексу харчових добавок діаметр просвіту артерій малого кола кровообігу на 4-й тиждень експерименту складав  $210,11 \pm 0,81$  мкм, що на 59,27 % було достовірно значуще більшим за показники 1-

го тижня дослідження, але на 10,67 % достовірно було меншим за результати у контрольній групі щурів ( $p < 0,05$ ).

Середні значення вен також достовірно збільшились на 7,71 % у порівнянні з попереднім терміном експерименту, що становило  $262,44 \pm 0,33$  мкм, і, в той же час, було також достовірно меншим за показники контрольної групи на 12,26 % ( $p < 0,05$ ) (табл. 4.2).

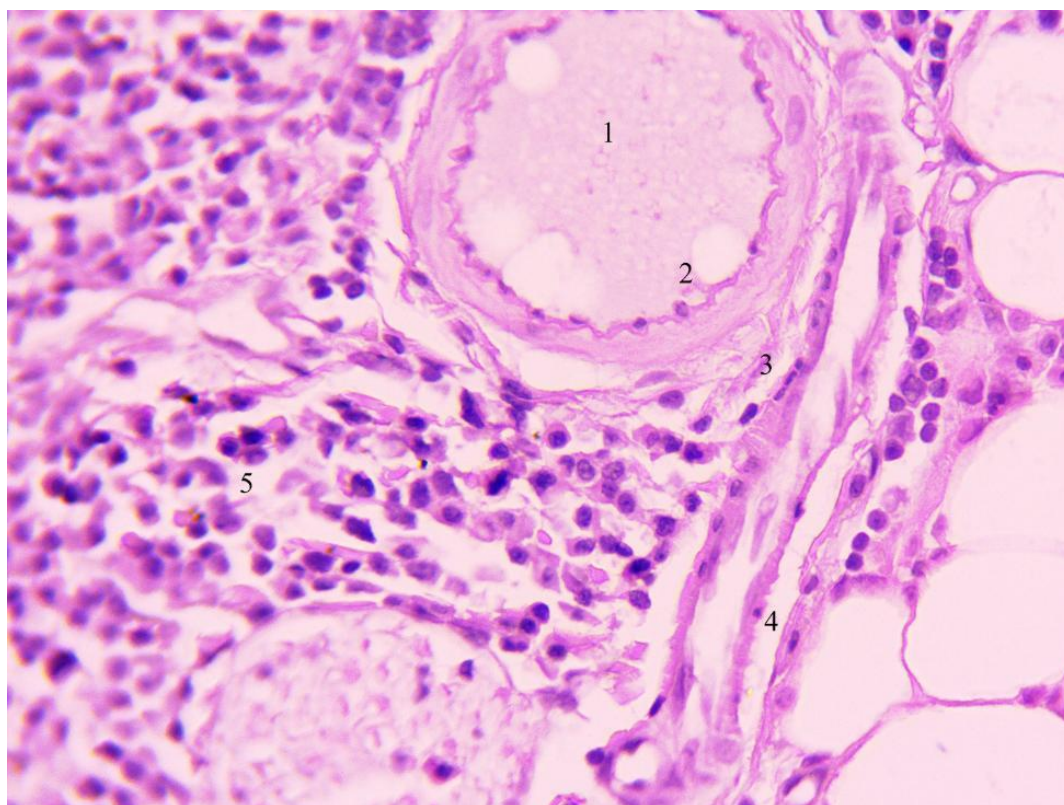


Рис. 4.7. Вена малого кола кровобігу у інтерстиційній тканині легень щурів на 4-й тиждень вживання комплексу харчових добавок. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- просвіт вени;
- 2- ендотеліоцит;
- 3- адвентиційна оболонка;
- 4- артеріола;
- 5- лейкоцити.

Середні значення діаметру просвіту артерій на 8-й тиждень вживання глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R дорівнювали

213,60±1,26 мкм та були достовірно більшими за значення 4-го тижня експерименту на 1,66 %, однак це було достовірно меншим за показники контрольної групи на 9,18 % ( $p < 0,05$ ). Діаметр просвіту вен також достовірно зменшився порівняно з результатами попереднього терміну експерименту на 2,52 %, та становив 255,82±1,09 мкм, що достовірно було меншим від значень контрольної групи на 15,48 % ( $p < 0,05$ ) (табл. 4.2).

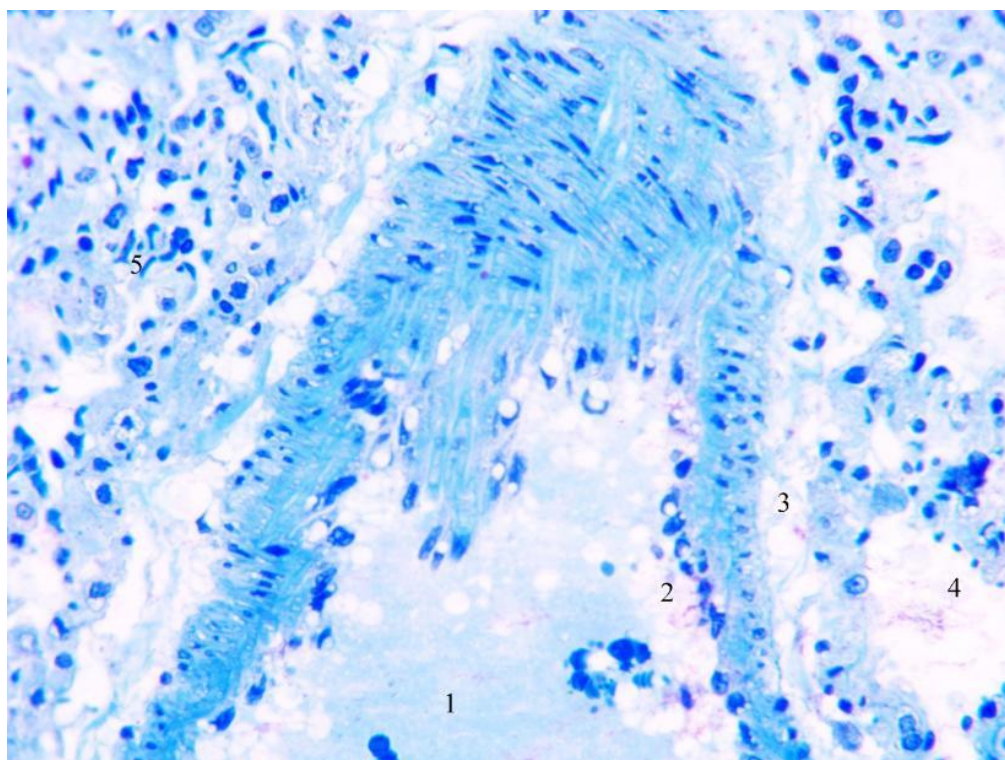


Рис. 4.8. Артерія малого кола кровобігу у інтерстиційній тканині легень щурів на 8-й тиждень вживання комплексу харчових добавок. Мікрофотографія. Забарвлення: метиленовий синій. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- просвіт артерії;
- 2- ендотеліоцит;
- 3- адвентиційна оболонка;
- 4- альвеоли;
- 5- лейкоцити.

На 12-й тиждень дії комплексу харчових добавок спостерігалось достовірне зменшення середніх показників діаметру просвіту артерій, значення яких становили 184,35±0,30 мкм, що на 13,69 % було меншим

за значення результатів на 8-й тиждень експерименту і на 21,62 % було меншим за результати контрольної групи тварин ( $p < 0,05$ ). Вони реагували звуженням просвіту судин, з середніми значеннями  $244,91 \pm 0,51$  мкм, які відповідно, були достовірно менші від показників попереднього терміну експерименту на 4,26 %, та достовірно меншими за значення в контрольній групі щурів на 18,12 % ( $p < 0,05$ ) (табл. 4.2).

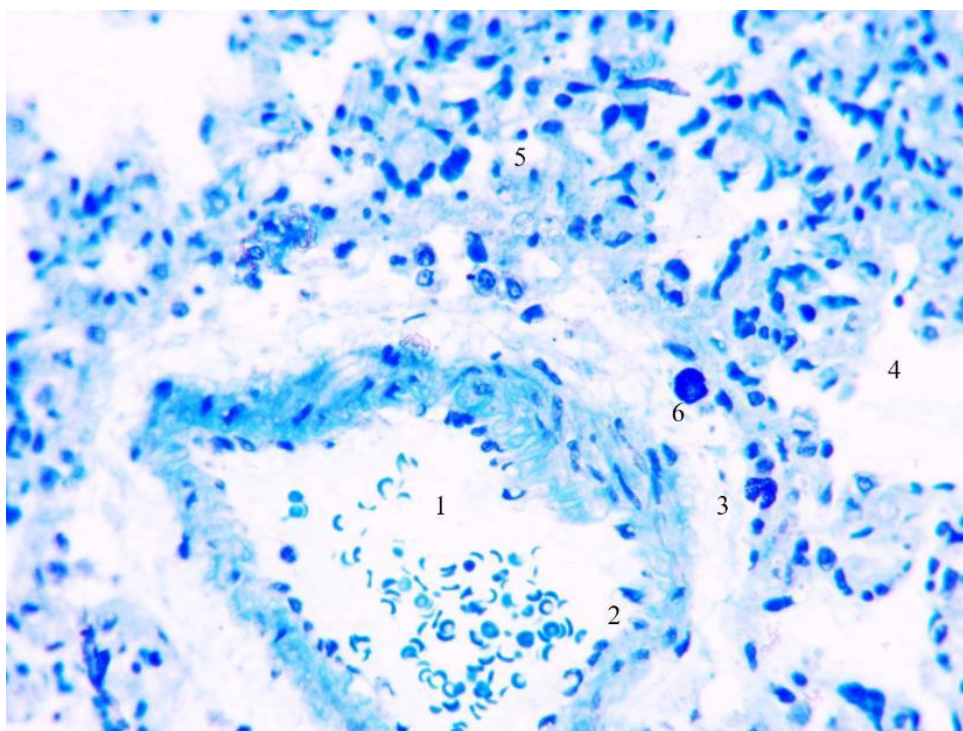


Рис. 4.9. Артерія малого кола кровобігу у інтерстиційній тканині легень щурів на 12-й тиждень вживання комплексу харчових добавок. Мікрофотографія. Забарвлення: метиленовий синій. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- просвіт артерії;
- 2- ендотеліоцит;
- 3- адвентиційна оболонка;
- 4- альвеоли;
- 5 - лейкоцити.

Вживання комплексу глютаму натрію, нітриту натрію та Понсо 4R на 16-й тиждень експерименту призвело до збільшення середніх значень діаметру просвіту артерій малого кола кровообігу легень щурів, які

становили  $212,84 \pm 0,88$  мкм, та достовірно були більші від значень попереднього терміну експерименту на 15,45 %, але залишились на 9,5 % достовірно меншими від показників в контрольній групі ( $p < 0,05$ ).

Діаметр просвіту вен також достовірно збільшився, у порівнянні з результатами на дванадцятий тиждень на 7,34 %, що залишалось достовірно меншим від значень у контрольній групі експериментальних тварин на 12,12 % ( $p < 0,05$ ), середні значення діаметру просвіту вен на шістнадцятий тиждень та складали  $262,88 \pm 1,06$  мкм (табл. 4.2).

Підвищення тонуусу артеріальних судин супроводжувалося явищами складчастості та гофрованості внутрішньої еластичної мембрани і випинанням ядер ендотеліоцитів у просвіті, які були проявами спастичних явищ, м'язова оболонка була потовщена з одночасним звуженням просвіту. Спостерігалась гіпергідратація в структурних елементах стінок судин.

Цитоплазма гладком'язових клітин середньої оболонки виглядала оптично світлою, візуалізувалось набухання ядер ендотелію та їх випинання у просвіт артерій, адлюмінальний контур яких мав звивистий хід (рис. 4.9).

Вживання комплексу харчових добавок призводить до зміни морфометричних показників одночасно як в судинах великого кола кровообігу, так і в судинах малого кола кровообігу. Перебіг ранніх стадій вживання комплексу глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо-4R супроводжувалося спастичними реакціями легеневих судин малого та судин мікроциркуляторного русла великого кола кровообігу, що підтверджувалося зменшенням морфометричних показників діаметру просвіту.

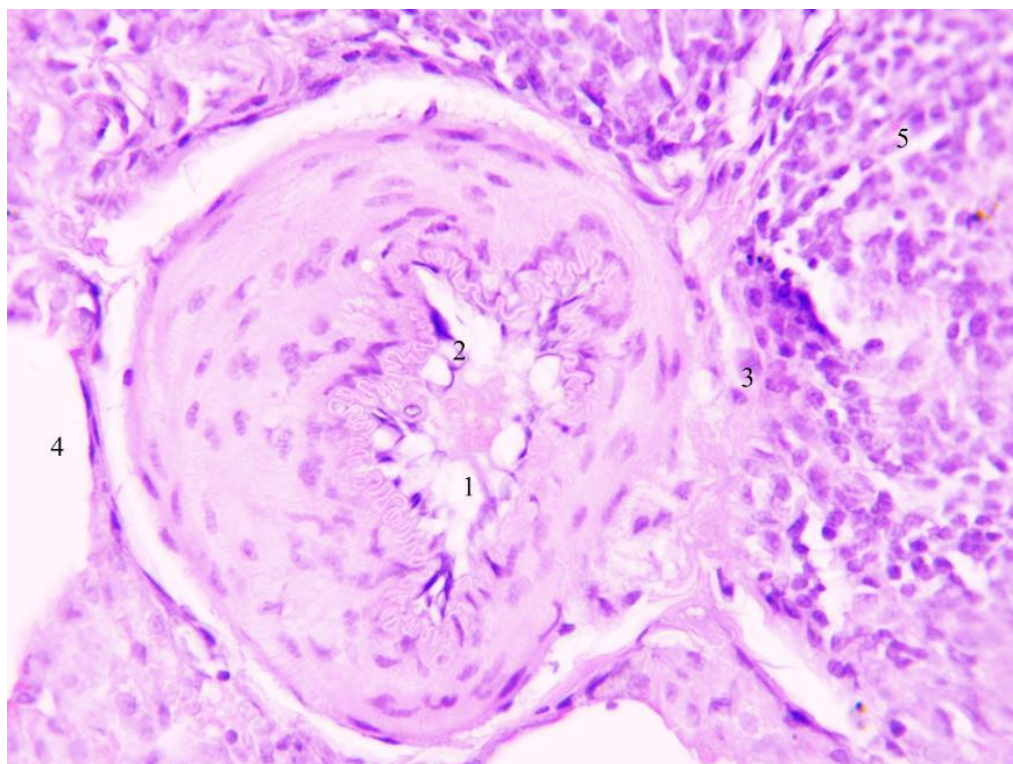


Рис. 4.9. Потовщення стінки артерії малого кола кровобігу у інтерстиційній тканині легень щурів на 16-й тиждень вживання комплексу харчових добавок. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- просвіт артерії;
- 2- ендотеліоцит;
- 3- адвентиційна оболонка;
- 4- альвеоли;
- 5- лейкоцити.

Протягом наступних термінів дослідження судини гемомікроциркулятоного русла великого кола кровообігу реагували збільшенням середніх значень морфометричних показників, причому всіх його ланок, як наслідок тривалої дії перш за все нітриту натрію на гладкі міоцити судин резистивної ланки та дії компенсаторно-відновлювальних механізмів у відповідь на підвищення тиску у легневих судинах малого кола кровообігу, що призведе до зменшення ступені оксигенації, на судини обмінної та ємнісної ланок великого кола

кровообігу. На кінець експерименту повного відновлення морфометричних показників не відбувається, судини великого кола кровообігу залишились у декомпенсованому стані, що виражалось збільшенням середніх значень морфометричних показників діаметру просвіту судин.

Матеріали розділу 4 опубліковані автором у таких працях:

[196] Єрошенко ГА, Донець ІМ, Шевченко КВ, Улановська-Циба НА, Григоренко АС, Соколенко ВМ, Шарлай НМ. Структурна перебудова судинного русла легень щурів під впливом комплексу харчових добавок. Світ медицини та біології. 2023; 1 (83) 2023: 197-202.

## РОЗДІЛ 5

### МОРФОМЕТРИЧНІ ТА МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЛІМФОЇДНОЇ ТКАНИНИ ЛЕГЕНЬ ЩУРІВ У НОРМІ ТА ПІД ДІЄЮ КОМПЛЕКСУ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК

При гістологічному дослідженні препаратів легень щурів встановлено, що скупчення бронхоасоційованої легеневої лімфоїдної тканини розташовано у підслизовій основі, у переважній більшості навколо просвіту малих бронхів, та мала округлу, овальну або неправильну форму. Цитологічний склад був представлений переважно лімфоцитами, макрофагами, плазмоцитами, лімфобластами та клітинами сторонніх тіл.

Бронхоасоційована легенева лімфоїдна тканина знаходилась під епітелієм крупних бронхів, у підслизовій оболонці малих бронхів, мала овоїдну форму з нерівними краями, основу якої складали фібробласти, ретикулярні клітини та колагенові, еластичні і ретикулярні волокна, проміжки між якими були виповнені лімфоцитами та лімфобластами, плазматичними клітинами та макрофагами, і простягались від епітелію до адвентиції бронхів.

Лімфоцити розміщувались дифузно, або у вигляді скупчень з формуванням лімфоїдних фолікулів.

У складі лімфоїдної тканини переважали первинні лімфоїдні фоллікули над вторинними. Окрім лімфоцитів на різних стадіях диференціації зустрічались плазматичні клітини та макрофаги, строма була утворена ретикулярними клітинами.

Розмір та структурна організація бронхоасоційованої лімфоїдної тканини легень може бути різною і, найчастіше, залежить від морфофункціонального стану органу і змінюватись під впливом різних чинників як ендогенних, так і екзогенних (рис. 5.1).

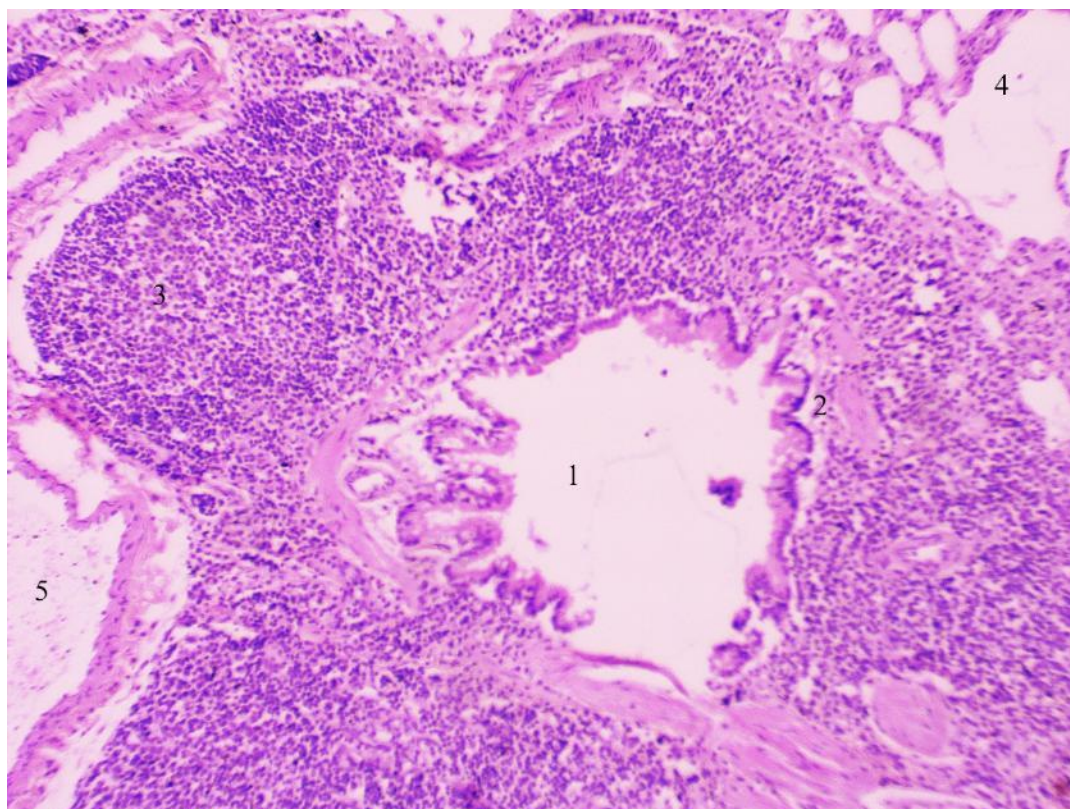


Рис. 5.1. Бронхоасоційована легенева лімфоїдна тканина в стінці малого бронха щурів контрольної групи. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилин-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 10:

- 1- просвіт бронха;
- 2- слизова оболонка;
- 3- лейкоцити;
- 4- альвеоли;
- 5- артеріола малого кола кровообігу.

При морфометричному дослідженні бронхоасоційованої лімфоїдної тканини легень щурів було встановлено, що середні показники її лінійного розміру становили  $392,15 \pm 2,64$  мкм.

Підрахунок клітинного представництва лімфоїдної тканини встановив, що середня кількість ретикулоцитів дорівнювала  $29,00 \pm 0,11$  в п/з (табл. 5.1).

Середня кількість плазмоцитів становила  $180,7 \pm 6,79$  в п/з, макрофагів -  $120,64 \pm 4,62$  в п/з, та кількість лімфоцитів була  $249,53 \pm 8,33$  в п/з (табл.

5.2).

Таблиця 5.1

**Динаміка показників бронхоасоційованої лімфоїдної тканини легень щурів**

| Показники  | Середній «Лінійний розмір»<br>(мкм) | Кількість ретикулоцитів<br>(в п/з) |
|------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| Контроль   | 392,15±2,64                         | 29,00±0,11                         |
| 1 тиждень  | 680,56±4,69<br>*                    | 20,80±0,09<br>*                    |
| 4 тиждень  | 474,34±2,05<br>*,**                 | 34,39±0,10<br>*,**                 |
| 8 тиждень  | 292,36±1,68<br>*,**                 | 28,40±0,08<br>*,**                 |
| 12 тиждень | 227,66±1,89<br>*,**                 | 24,39±0,07<br>*,**                 |
| 16 тиждень | 357,81±7,85<br>*,**                 | 22,38±0,17<br>*,**                 |

Примітка \* -  $p < 0,05$  порівняно з контрольною групою; \*\* -  $p < 0,05$  порівняно з попереднім терміном спостереження.

Внаслідок вживання комплексу харчових добавок на 1-й тиждень експерименту спостерігалось достовірне збільшення середніх значень лінійного розміру на 73,55 %, які становили 680,56±4,69 мкм ( $p < 0,05$ ).

Змінився й кількісний склад клітинного представництва лімфоїдної тканини: у 1,39 разів достовірно зменшилась кількість ретикулоцитів, середні показники яких становили 20,80±0,09 в п/з, достовірно збільшилась кількість плазматичних клітин у 1,78 рази, та склала 321,79±5,79 в п/з, середня кількість макрофагів збільшилась у 1,02 рази та достовірно не відрізнялась від значень у контрольній групі тварин і

дорівнювала  $123,18 \pm 5,35$  в п/з ( $p < 0,05$ ), а кількість лімфоцитів достовірно зменшилась у 2, 28 рази, що становило  $109,53 \pm 7,67$  в п/з ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 5.1, табл. 5.2).

Таблиця 5.2

**Динаміка кількісних показників клітин бронхоасоційованої  
лімфоїдної тканини легень щурів**

| Показники     | Кількість<br>плазмоцитів<br>(в п/з) | Кількість макрофагів<br>(в п/з) | Кількість лімфоцитів<br>(в п/з) |
|---------------|-------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Контроль      | $180,7 \pm 6,79$                    | $120,64 \pm 4,62$               | $249,53 \pm 8,33$               |
| 1 тиждень     | $321,79 \pm 5,79$<br>*              | $123,18 \pm 5,35$               | $109,53 \pm 7,67$<br>*          |
| 4 тиждень     | $322,79 \pm 7,62$<br>*              | $136,19 \pm 7,64$<br>*,**       | $93,53 \pm 9,21$<br>*,**        |
| 8 тиждень     | $107,79 \pm 2,00$<br>*,**           | $172,19 \pm 1,51$<br>*,**       | $392,53 \pm 1,55$<br>*,**       |
| 12<br>тиждень | $294,68 \pm 2,51$<br>*,**           | $164,32 \pm 1,50$<br>*,**       | $140,52 \pm 1,61$<br>*,**       |
| 16<br>тиждень | $284,68 \pm 3,44$<br>*,**           | $144,32 \pm 3,71$<br>*,**       | $128,52 \pm 2,36$<br>*,**       |

Примітка \* -  $p < 0,05$  порівняно з контрольною групою; \*\* -  $p < 0,05$  порівняно з попереднім терміном спостереження.

При мікроскопічному дослідженні виявлялась гіперплазія лімфоїдної тканини за рахунок плазматичних клітин, яка була представлена вогнещевими скупченнями та дифузним розташуванням лімфоїдних клітин навколо.

На гістологічних препаратах відмічалось розширення просвіту капілярів (рис. 5.2).

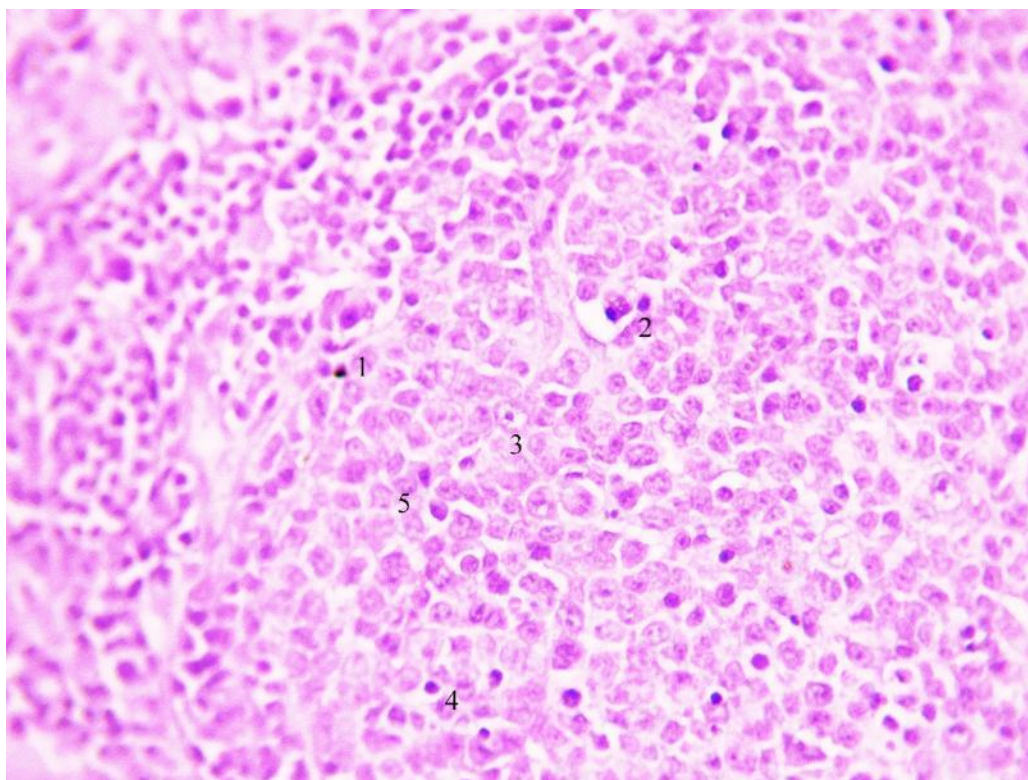


Рис. 5.2. Явища гіперплазії плазмоцитів у бронхоасоційованій легеневій лімфоїдній тканині малих бронхів легень щурів на 1-й тиждень вживання комплексу глютаму натрію, нітриту натрію та Понсо 4R.. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилин-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- капіляр;
- 2- венула;
- 3- плазмоцит;
- 4- лімфоцит;
- 5- макрофаг.

Вживання комплексу глютаму натрію, нітриту натрію та Понсо 4R на 4-й тиждень експерименту призвело до достовірного зменшення середніх значень лінійного розміру бронхоасоційованої лімфоїдної тканини відносно попереднього терміну експерименту на 30,30 %, і складало  $474,34 \pm 2,05$  мкм, та було на 20,96 % достовірно більшим за показники контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

При визначенні клітинного складу бронхоасоційованої лімфоїдної тканини на 4-й тиждень було встановлено достовірне збільшення середньої кількості ретикулоцитів у 1,65 рази відносно попереднього терміну експерименту, що становило  $34,39 \pm 0,10$  в п/з, та також у 1,19 рази достовірно було більшим від їх кількості у контрольній групі ( $p < 0,05$ ).

Середні значення кількості плазмоцитів достовірно не відрізнялися від показників на 1-й тиждень, але все ж таки залишались достовірно більшими від значень в контрольній групі щурів на у 1,79 разів, та становили  $322,79 \pm 7,62$  в п/з ( $p < 0,05$ ).

При кількісному підрахунку було встановлене збільшення кількості макрофагів, що дорівнювало  $136,19 \pm 7,64$  в п/з, та було достовірно більшим, як відносно значень попереднього терміну експерименту у 1,11 раз, так і за показники в контрольній групі у 1,13 рази ( $p < 0,05$ ).

На 4-й тиждень було відмічено зменшення кількості лімфоцитів, середня кількість яких становила  $93,53 \pm 9,21$  в п/з, що достовірно було у 1,17 разів було меншим від попередніх показників, та у 2,67 разів достовірно меншим за значення контрольної групи щурів ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 5.1, 5.2).

На цей термін експерименту встановлено активізацію процесу гуморальної ланки місцевої імунної відповіді, що проявлялось появою реактивних центрів у бронхоасоційованій лімфоїдній тканині, лімфобластів, збільшення кількості макрофагів.

Збільшилась кількість лімфоцитів у периваскулярних просторах судин бронхоасоційованої лімфоїдної тканини.

Також збільшилась кількість інтраепітеліальних лімфоцитів у стінці малих бронхів різного калібру, найбільш вираженим це явище проявлялось у бронхах III калібру, що обумовлено однорадністю епітелію, який полегшує міграцію імунокомпетентних клітин через стінку (рис. 5.3).

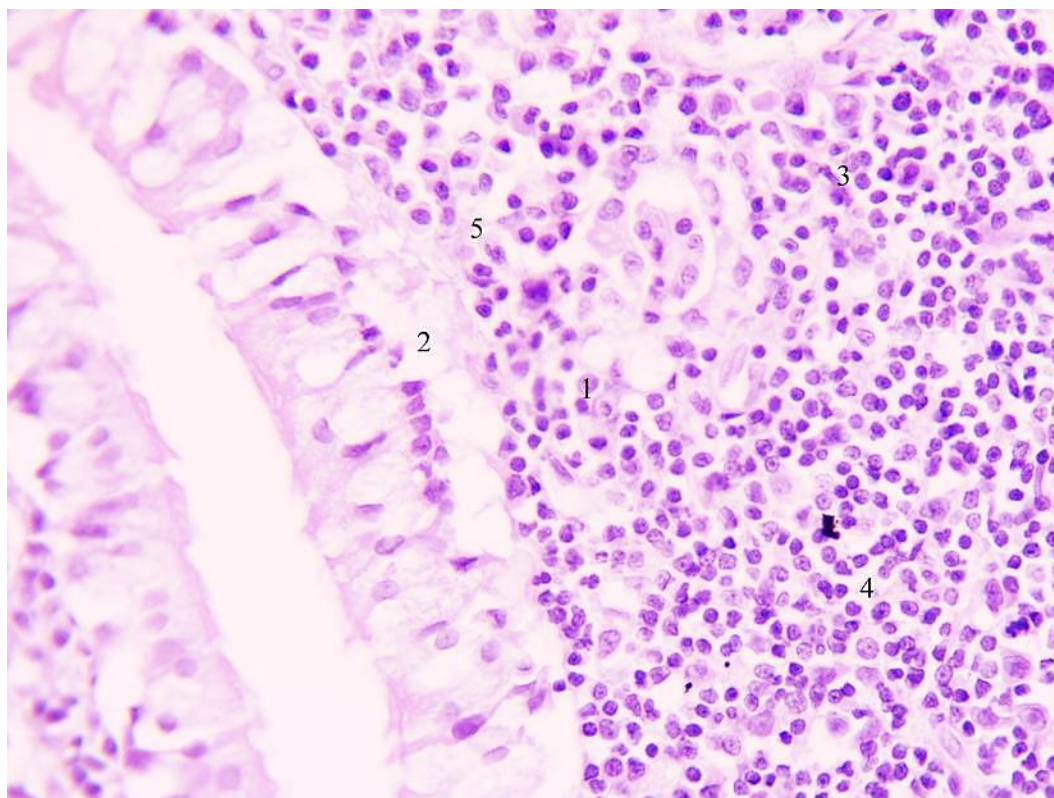


Рис. 5.3. Проліферація і диференціація плазмоцитів у бронхоасоційованій легеневій лімфоїдній тканині малих бронхів легень щурів на 4-й тиждень вживання комплексу глютаму натрію, нітриту натрію та Понсо 4R. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилин-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- капіляр;
- 2- слизова оболонка бронха;
- 3- плазмоцит;
- 4- лімфоцит;
- 5- макрофаг.

При вживанні комплексу харчових добавок на 8-й тиждень середні показники лінійного розміру достовірно зменшились на 38,36 %, порівняно з попереднім терміном експерименту, та становили  $292,36 \pm 1,68$  мкм, що також на 25,45 % було достовірно меншим від їх значень в контрольній групі тварин ( $p < 0,05$ ).

Середня кількість ретикулоцитів достовірно зменшилась у 1,21 рази,

порівняно з попереднім терміном експерименту, та складала  $28,40 \pm 0,08$  в п/з, що було достовірно у 1,02 рази меншим за значення у контрольній групі ( $p < 0,05$ ).

Середня кількість плазмоцитів достовірно зменшилась, та дорівнювала  $107,79 \pm 2,00$  в п/з, що у 2,99 разів було меншим від значень 4-го тижня експерименту та також у 1,68 разів меншим за їх кількість у контрольній групі щурів ( $p < 0,05$ ).

Показник середньої кількості макрофагів достовірно збільшився у 1,26 рази за показники попереднього терміну дослідження, і за їх середню кількість в контрольній групі у 1,43 рази та дорівнювало  $172,19 \pm 1,51$  в п/з ( $p < 0,05$ ).

Середня кількість лімфоцитів становила  $392,53 \pm 1,55$  в п/з, що було у 4,20 разів достовірно більшим від їх середніх значень на 4-й тиждень експерименту, що також достовірно у 1,57 разів достовірно більшим за контрольні показники ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 5.1, 5.2).

У бронхоасоційованій лімфоїдній тканині спостерігались явища гіперплазії за рахунок збільшення у її складі кількості вторинних фолікулів, що відбувалось за рахунок проліферації та антигензалежного диференціювання клітин лімфоїдного ряду. У значній кількості виявлялись клітини плазматичного ряду.

Просвіти артеріол були розширені, з ознаками повнокров'я. Ендотеліоцити були сплюснені, утворювали суцільний шар на базальній мембрані. Міоцити мали витянуту форму (рис. 5.4).

На 12-й тиждень експерименту при вживанні глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R середні значення лінійного розміру бронхоасоційованій лімфоїдній тканині дорівнювали  $227,66 \pm 1,89$  мкм, що було достовірно меншим як за показники на 8-й тиждень на 22,13 %, так і достовірно значуще меншим і за показники в контрольній групі тварин на 41,95 % ( $p < 0,05$ ).

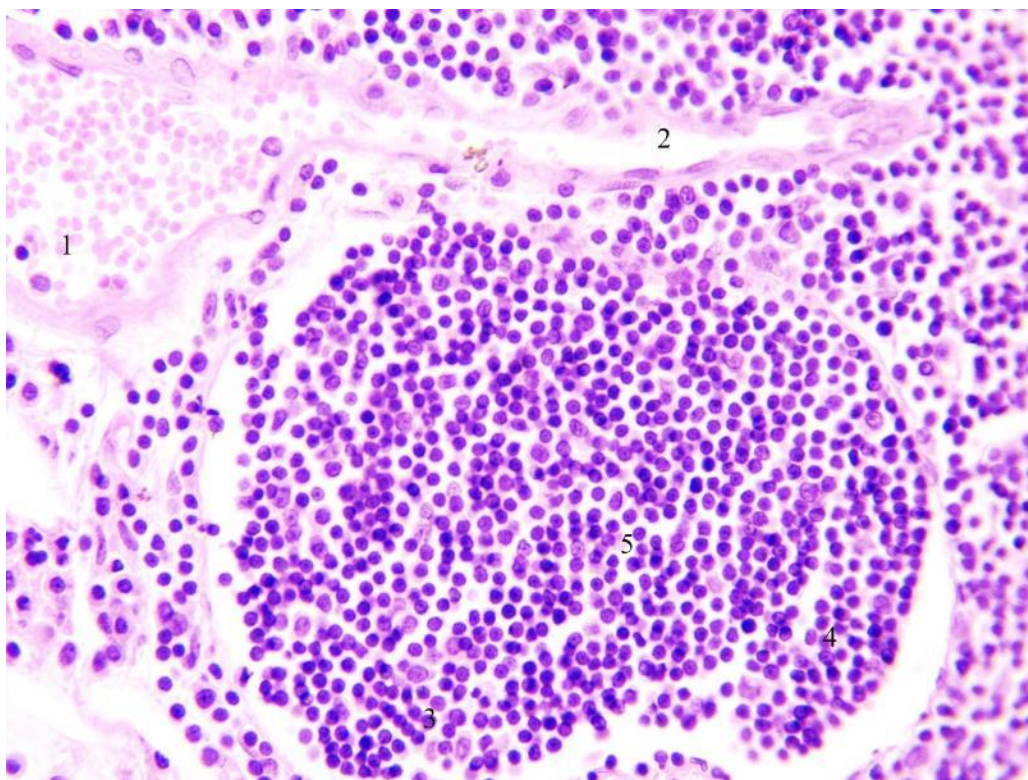


Рис. 5.4. Бронхоасоційована легенева лімфоїдна тканина малих бронхів легень щурів на 8-й тиждень вживання комплексу глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R.. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилин-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- венула;
- 2- артеріола;
- 3- плазмоцит;
- 4- лімфоцит;
- 5- реактивний центр.

При дослідженні клітинного складу встановлено зменшення кількості ретикулярних клітин і по відношенню до показників на 8-й тиждень експерименту у 1,16 рази і до їх значень в контрольній групі у 1,19 % разів, що становило  $24,39 \pm 0,07$  в п/з ( $p < 0,05$ ).

Середня кількість плазматичних клітин підвищилась у 2,73 рази від результатів попереднього терміну, та у 1,63 рази від контрольних показників, що складало  $294,68 \pm 2,51$  в п/з ( $p < 0,05$ ).

Середня кількість макрофагів достовірно зменшилась по відношенню до результатів попереднього терміну експерименту у 1,05 разів, але достовірно у 1,36 рази була більшою за їх середні значення в контрольній групі і на 12-й тиждень дорівнювала  $164,32 \pm 1,50$  в п/з ( $p < 0,05$ ). Макрофаги не тільки виступали як антигенпрезентуючі клітини, а також контролювали процеси антигензалежного диференціювання плазматичних клітин (рис. 5.5).

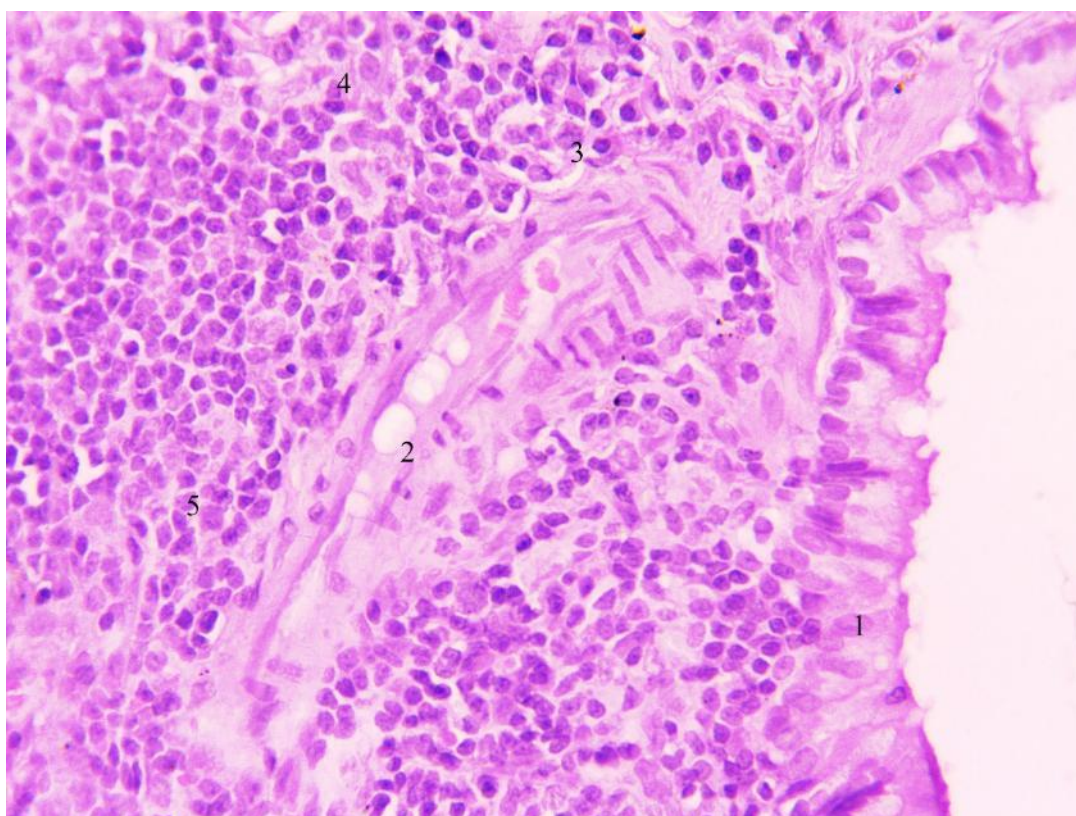


Рис. 5.5. Явище гіперплазії плазмоцитів у бронхоасоційованій легеневій лімфоїдній тканині малих бронхів легень щурів на 12-й тиждень вживання комплексу глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R.. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилин-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- слизова оболонка бронха;
- 2- артеріола;
- 3- інтраепітеліальний лімфоцит;
- 4- плазмоцит;
- 5- макрофаг.

Середній показник кількості лімфоцитів достовірно зменшився у 2,79 разів та становив  $140,52 \pm 1,61$  в п/з, що також достовірно у 1,78 разів було меншим від контрольних значень ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 5.1).

Однак, зросла середня кількість плазмоцитів, які превалювали у складі бронхоасоційованої лімфоїдної тканини над іншими клітинними елементами, що відображало процеси диференціювання лімфоцитів і формування ефекторних клітин (рис. 5.6).

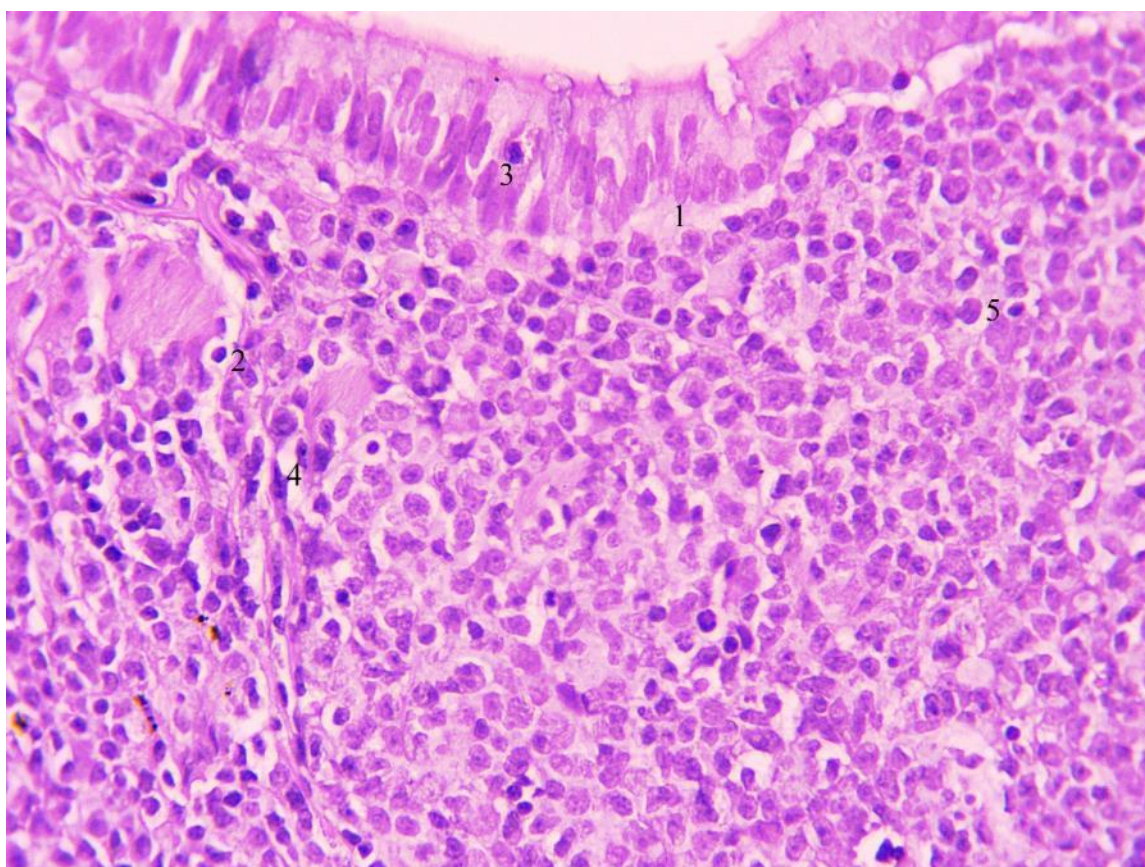


Рис. 5.6. Бронхоасоційована легенева лімфоїдна тканина малих бронхів легень щурів на 12-й тиждень вживання комплексу глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R.. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- слизова оболонка бронха;
- 2- артеріола;
- 3- лімфоцит;
- 4- плазмоцит;
- 5- макрофаг.

Середні показники лінійного розміру бронхоасоційованій лімфоїдній тканині на 16-й тиждень експерименту становили  $357,81 \pm 7,85$  мкм, що на 57,21 % було достовірно більшим за значення на 12-й тиждень вживання комплексу харчових добавок, але на 8,76 % достовірно меншим за значення контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

Середня кількість ретикулярних клітин як строми імунокомпетентної тканини зменшилась у 1,09 разів від кількості попереднього терміну дослідження, що також, у 1,30 разів було меншим від контрольних показників і склало  $22,38 \pm 0,17$  в п/з ( $p < 0,05$ ), що свідчило про виснаження строми бронхоасоційованої лімфоїдної тканини.

Середні значення кількості плазматичних клітин у п/з на шістнадцятий тиждень спостереження зменшились у 1,04 рази стосовно показників попередніх термінів експерименту, що дорівнювало  $284,68 \pm 3,44$  в п/з, але дані значення залишались достовірно більшими у 1,58 раз від показників контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

Середня кількість макрофагів на цей термін експерименту складала  $144,32 \pm 3,71$  в п/з, що була достовірно меншою від значень попереднього терміну спостереження у 1,14 разів, але достовірно була більшою за показники у контрольній групі експериментальних тварин у 1,20 рази ( $p < 0,05$ ).

Середня кількість лімфоцитів як ініціаторів місцевої імунної відповіді, була достовірно меншою у п/з 1,09 рази від значень на дванадцятий тиждень, та у 1,94 рази меншою за контрольні показники, що дорівнювало на 16-й тиждень експерименту  $128,52 \pm 2,36$  в п/з ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 5.1).

У скупченнях лімфоїдної тканини переважали плазматичні клітини на тлі зменшення середніх показників макрофагів та лімфоцитів, що відображало процеси хвилеподібного формування місцевої імунної гуморальної відповіді за рахунок надходження ендогенним шляхом складових комплексу харчових добавок (рис. 5.7).

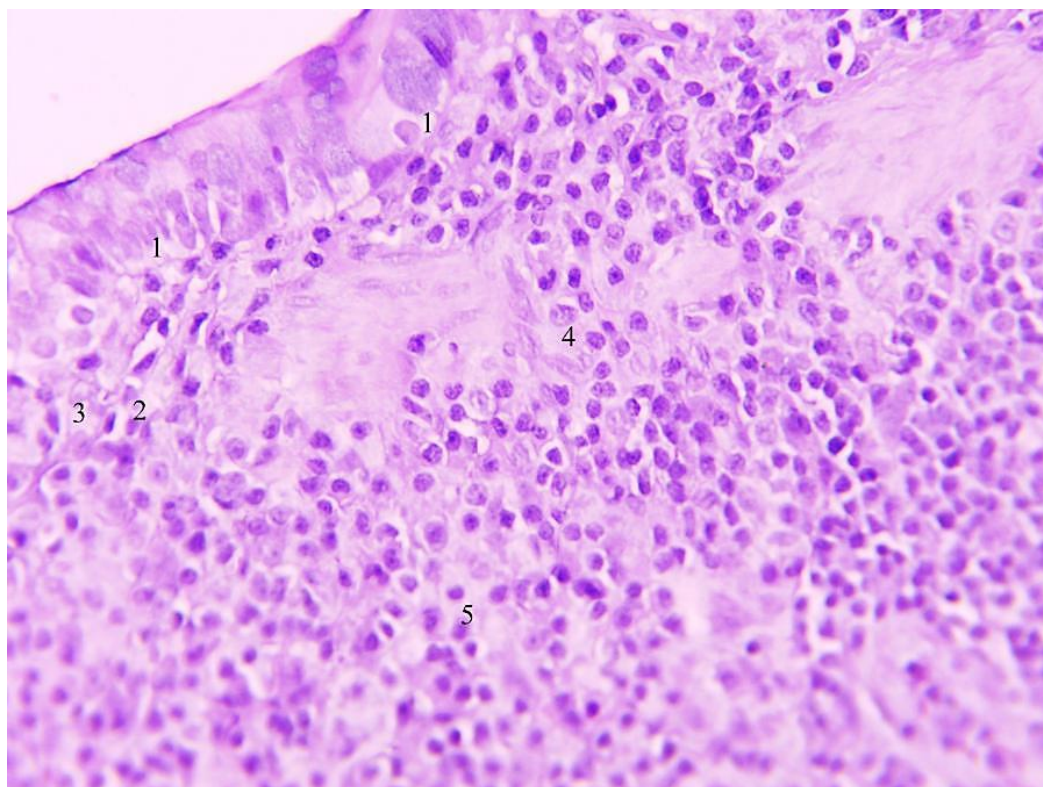


Рис. 5.7. Бронхоасоційована легенева лімфоїдна тканина малих бронхів легень щурів на 16-й тиждень вживання комплексу глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- слизова оболонка бронха;
- 2- капіляр;
- 3- інтраепітеліальний лімфоцит;
- 4- плазмоцит;
- 5- макрофаг.

У складі бронхоасоційованої лімфоїдної тканини легень щурів візуалізувались елементи гемомікроциркуляторного русла – артеріоли, капіляри та венули. Вони мали класичну будову, стінка їх складалась з трьох шарів.

У капілярах визначались макрофаги, що свідчило про активну міграцію неспецифічних учасників імунної відповіді через стінку судин з великою проникністю стінки (рис. 5.8). Ядроневмісна цитоплазма ендотеліоцитів

містила велику кількість мікропіноцитозних пухирців, мітохондрій та рибосом, у просвітах капілярів також визначались еритроцити і тромбоцити (рис. 5.8).

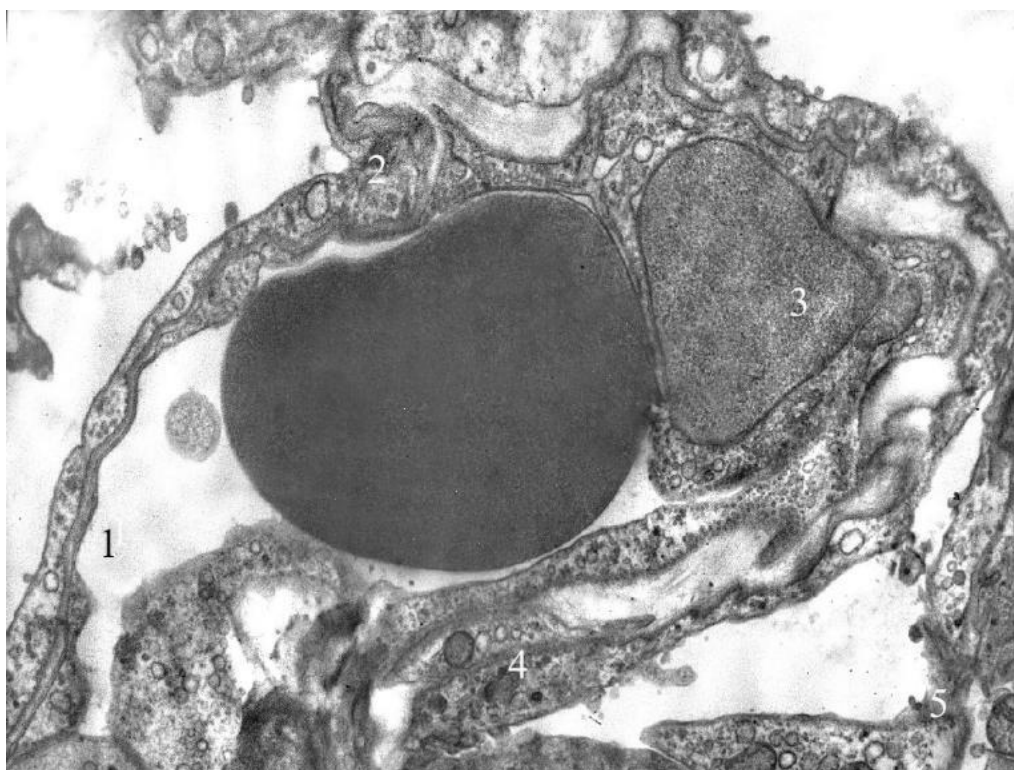


Рис. 5.8. Капіляр у бронхоасоційованій лімфоїдній тканині легень щура контрольної групи. Електроннограма. 3б. X 8000.

- 1- просвіт капіляра;
- 2- цитоплазма ендотеліоцита;
- 3- макрофаг;
- 4- фібробласт;
- 5- колагенові волокна.

Морфометричне дослідження елементів гемомікроциркуляторного русла у бронхоасоційованій лімфоїдній тканині легень щурів встановило, що середні значення діаметру просвіту артеріол у контрольній групі тварин складали  $15,68 \pm 0,09$  мкм.

Середній діаметр просвіту капілярів дорівнював  $5,23 \pm 0,06$  мкм та показники середнього діаметру просвіту венул були  $31,87 \pm 1,83$  мкм (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

**Морфометрична характеристика елементів ГМЦР  
бронхоасоційованої лімфоїдної тканини легень щурів (мкм)**

| Показники  | Діаметр<br>просвіту<br>артеріол | Діаметр просвіту<br>капілярів | Діаметр просвіту<br>венул |
|------------|---------------------------------|-------------------------------|---------------------------|
| Контроль   | 15,68±0,09                      | 5,23±0,06                     | 31,87±1,83                |
| 1 тиждень  | 13,67±0,04<br>*                 | 6,12±0,05<br>*                | 39,44±1,31<br>*           |
| 4 тиждень  | 9,85±0,04<br>*,**               | 6,06±0,07<br>*                | 40,08±0,51<br>*           |
| 8 тиждень  | 21,03±0,11<br>*,**              | 6,84±0,05<br>*,**             | 33,07±0,13<br>**          |
| 12 тиждень | 21,56±0,09<br>*,**              | 8,20±0,10<br>*,**             | 54,25±0,10<br>*,**        |
| 16 тиждень | 24,80±0,42<br>*,**              | 7,75±0,12<br>*,**             | 50,93±0,21<br>*,**        |

Примітка \* -  $p < 0,05$  порівняно з контрольною групою; \*\* -  $p < 0,05$  порівняно з попереднім терміном спостереження.

Вживання комплексу харчових добавок через один тиждень вживання комплексу харчових добавок з нітриту натрію, глутамату натрію та Понсо 4R призвело до зменшення середніх значень діаметру просвіту артеріол бронхоасоційованої лімфоїдної тканини на 12,82 %, що становило  $13,67 \pm 0,04$  мкм, діаметр просвіту капілярів достовірно збільшився на 17,02 %, що складало  $6,12 \pm 0,05$  мкм, та діаметр просвіту венул достовірно був на 23,75 % більшим за середні значення у контрольній групі щурів, що становило  $39,44 \pm 1,31$  мкм ( $p < 0,05$ ) (табл. 5.3).

При електронномікроскопічному дослідженні встановлено, що

електронооптична щільність плазми крові у венулах була неоднорідною, але формені елементи крові визначались у просвітах (еритроцити та тромбоцити) (рис. 5.9).

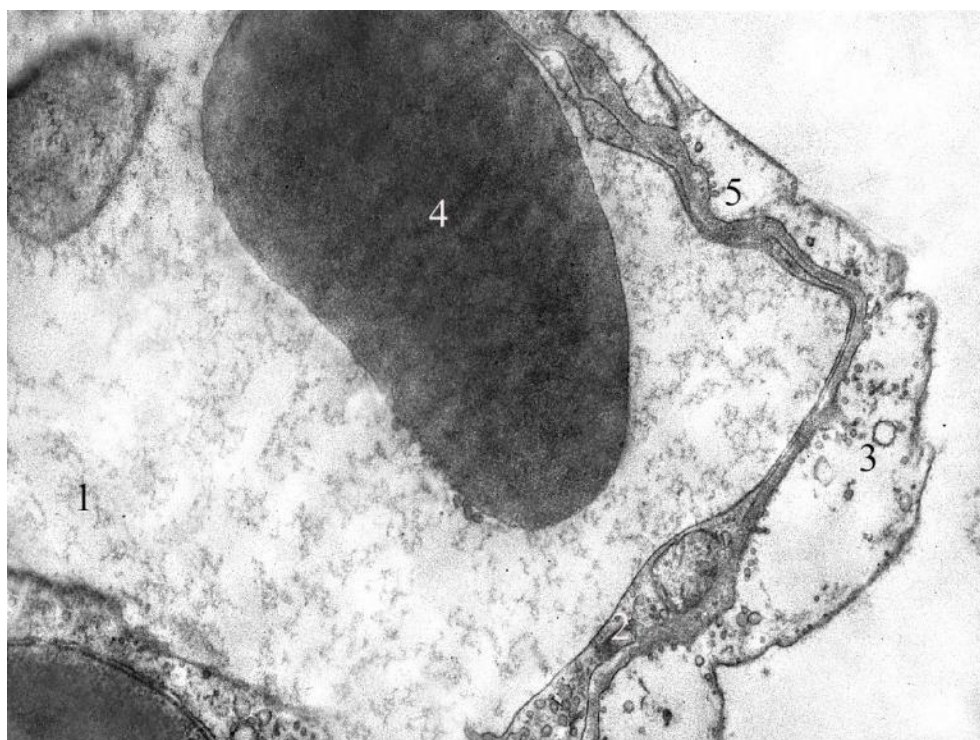


Рис. 5.9. Венула у бронхоасоційованій лімфоїдній тканини легень щура на 1-й тиждень вживання комплексу глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R. Електронограма. Зб. X 8000.

- 1- просвіт капіляра;
- 2- цитоплазма ендотеліоцита;
- 3- везікули;
- 4- еритроцит;
- 5- базальна мембрана.

Через 4 тижні експерименту вживання глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R резистивна ланка реагувала достовірним зменшенням середніх значень діаметру просвіту на 27,94 %, порівняно с попереднім терміном, які становили  $9,85 \pm 0,04$  мкм, що також достовірно було значуще меншим і за показники в контрольній групі тварин на 37,18 % ( $p < 0,05$ ).

Середні значення діаметру просвіту капілярів на 4-й тиждень становили  $6,06 \pm 0,07$  мкм, що достовірно не відрізнялось від показників попереднього терміну експерименту, та на 15,87 % достовірно було більшим за значення контрольної групи щурів ( $p < 0,05$ ).

Просвіти капілярів були щільно заповнені еритроцитами. Кількість піноцитозних пухирців збільшилась (рис. 5.10).

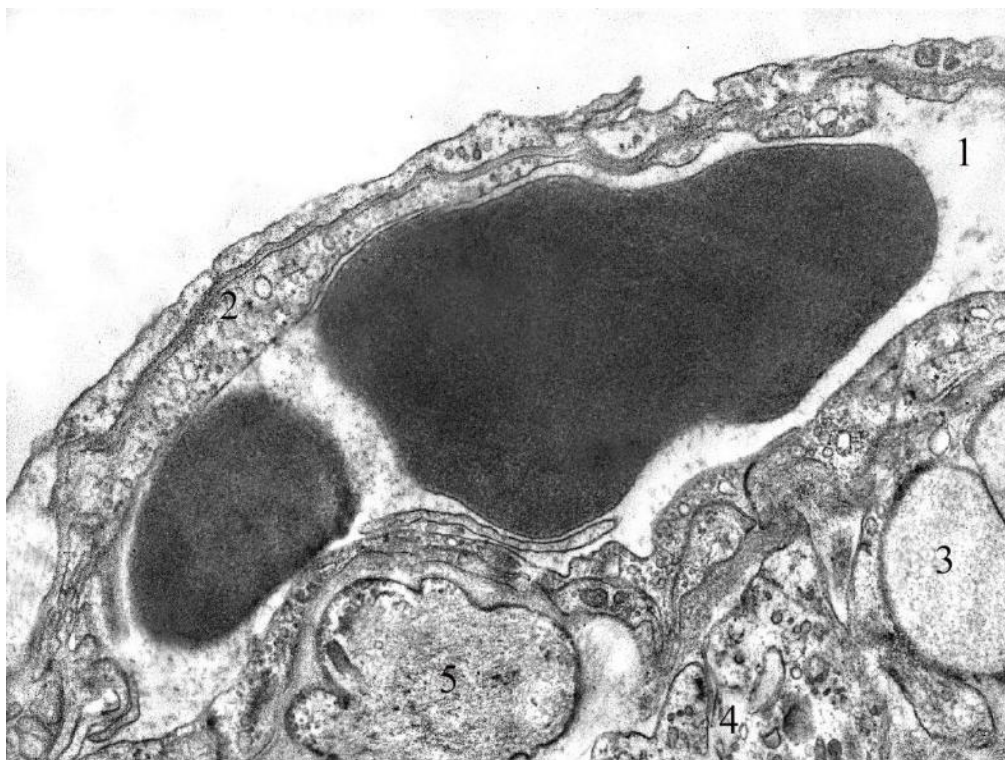


Рис. 5. 10. Капіляр у бронхоасоційованій лімфоїдній тканині легень щура на 4-й тиждень вживання комплексу глютаму натрію, нітриту натрію та Понсо 4R. Електронограма. 36. X 8000.

- 1- просвіт капіляра;
- 2- цитоплазма ендотеліоцита;
- 3- макрофаг;
- 4- ретикулоцит;
- 5- лімфоцит.

З боку ємнісної ланки гемомікроциркуляторного русла при дії глютаму натрію, нітриту натрію та Понсо 4R відмічалось зменшення середніх показників до  $40,08 \pm 0,51$  мкм, що достовірно не відрізнялось від

середніх значень попереднього терміну дослідження, та на 25,76 % було достовірно більшим за показники у контрольній групі тварин ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 5.3).

При комплексній дії харчових добавок глютаму натрію, нітриту натрію та Понсо 4R на 8-й тиждень відбулося достовірно значуще збільшення середніх значень діаметру просвіту артеріол на 113,50 %, порівняно з результатами отриманими на 4 тиждень, що було також достовірно більшим за показники контрольної групи на 34,12 %, середні значення яких на 8-й тиждень становили  $21,03 \pm 0,11$  мкм ( $p < 0,05$ ).

Морфометричні показники діаметру просвіту капілярів на цей термін спостереження достовірно збільшились, як порівняно з попереднім терміном дослідження на 12,87 %, так, і у порівнянні з контрольною групою експериментальних тварин на 30,78 %, що дорівнювало  $6,84 \pm 0,05$  мкм ( $p < 0,05$ ).

Діаметр просвіту венул на восьмий тиждень достовірно був меншим на 17,49 % відносно попереднього терміну дослідження, але дані показники були на 3,77 % достовірно більшими за значення у контрольній групі тварин та становили  $33,07 \pm 0,13$  мкм ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 5.3).

Просвіти капілярів були заповнені переважно плазмою крові, що проявляла ознаки низької електронної щільності. Поодинокі еритроцити вільно розміщувались у просвітах. Цитоплазма ендотеліоцитів була помірно набрякла, з невеликою кількістю піноцитозних пухирців. Базальна мембрана мала нерівний хід, спостерігались місця локального потовщення та зтоншення.

У венулах спостерігалось запусіння. Форменні елементи крові були відсутні.

Електронна щільність плазми крові була неоднорідною. ПАоряд із ділянками високої щільності виявлялись майже електронно прозорі (рис. 5.11).

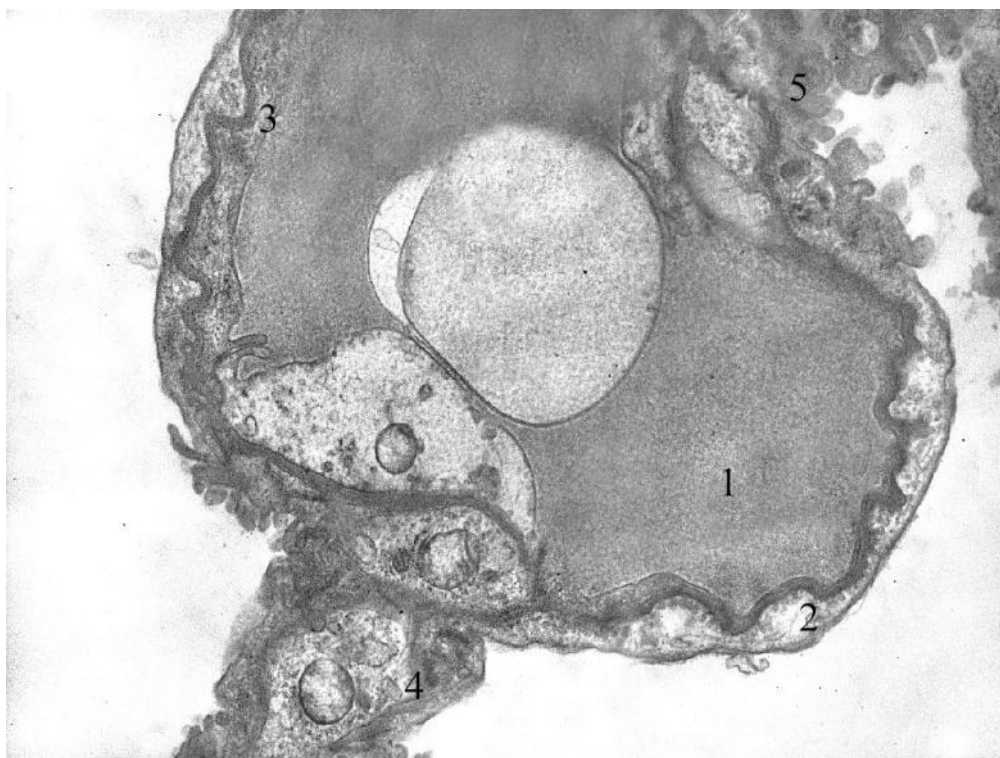


Рис. 5.11. Венола у бронхоасоційованій лімфоїдній тканині легень щура на 8-й тиждень вживання комплексу глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R. Електронोगрама. 3б. X 8000.

- 1- просвіт вени;
- 2- цитоплазма ендотеліоцита;
- 3- базальна мембрана;
- 4- лімфоцит;
- 5- колагенові волокна.

Внаслідок дії комплексу глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R на 12-й тиждень морфометричні показники діаметру просвіту артеріол становили  $21,56 \pm 0,09$  мкм, що на 2,52 % було достовірно більшим за значення попереднього терміну експерименту, та на 37,50 % достовірно було більшим за показники у контрольній групі тварин ( $p < 0,05$ ).

Середні значення діаметру просвіту капілярів становили  $8,20 \pm 0,10$  мкм, що достовірно було більшим від їх показника на 8-й тиждень експерименту на 19,88 %, та на 56,79 % було достовірно значуще більшим від значень у контрольній групі щурів ( $p < 0,05$ ).

Діаметр просвіту венул достовірно збільшились на 19,88 %, при порівнянні з його значенням на 8-й тиждень, що також на 70,22 % було достовірно більшим за значення контрольної групи тварин, що на 12-й тиждень експерименту становило  $54,25 \pm 0,10$  мкм ( $p < 0,05$ ) (табл. 5.3, рис. 5.12).



Рис. 5.12. Венула у бронхоасоційованій лімфоїдній тканини легень щура на 12-й тиждень вживання комплексу глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R. Електронорама. Зб. X 8000.

- 1- просвіт венули;
- 2- цитоплазма ендотеліоцита;
- 3- цитоплазма макрофага;
- 4- еритроцит;
- 5- лімфоцит.

На кінець експерименту дія комплексу харчових добавок призвела до достовірного збільшення середніх показників діаметру просвіту артеріол на 15,03 %, що дорівнювало  $24,80 \pm 0,42$  мкм, та також достовірно було більшим за значення контрольної групи на 58,16 %

( $p < 0,05$ ). Значення просвіту судин обмінної ланки достовірно зменшились, порівняно з попереднім терміном експерименту на 5,49 %, що достовірно було значуще більшим на 48,18 % за показники контрольної групи щурів та складало  $7,75 \pm 0,12$  мкм ( $p < 0,05$ ). З боку судин ємнісної ланки спостерігалось зменшення діаметру просвіту, з середніми значеннями  $50,93 \pm 0,21$  мкм, що було достовірно меншим за показники на 12-й тиждень експерименту на 6,12 %, та достовірно значуще більшим від їх середніх значень в контрольній групі тварин на 59,81 % ( $p < 0,05$ ) див. (див. табл. 5.3, рис. 5.13).

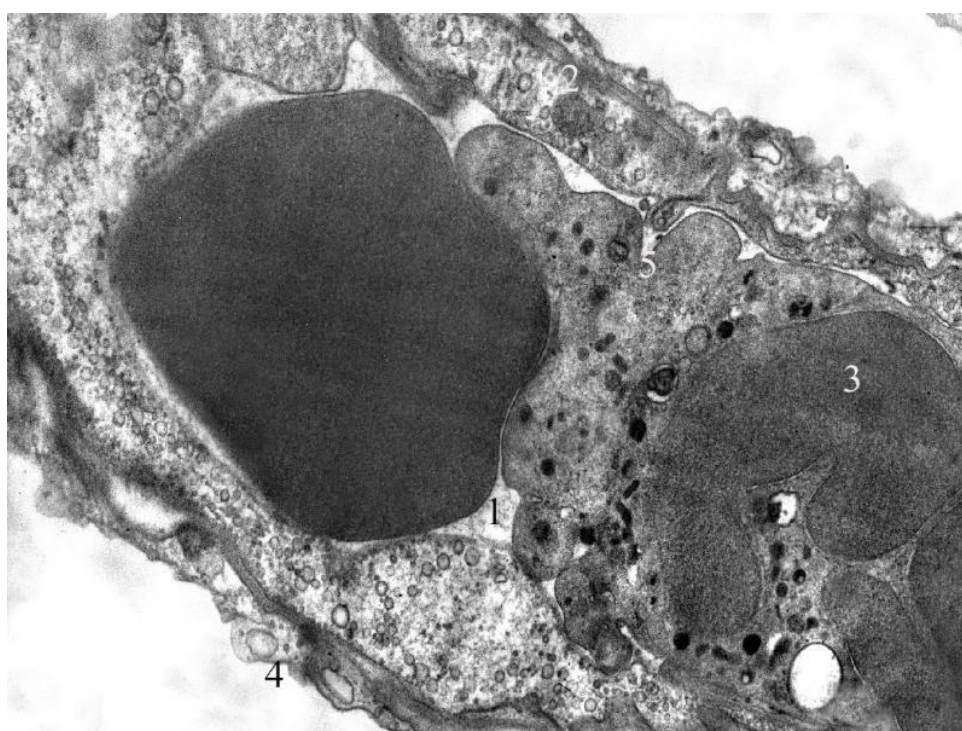


Рис. 5. 13. Венула у бронхоасоційованій лімфоїдній тканини легень щура на 16-й тиждень вживання комплексу глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R. Електроннограма. 36. X 8000.

- 1- просвіт венули;
- 2- цитоплазма ендотеліоцита;
- 3- макрофаг;
- 4- базальна мембрана;
- 5- мітохондрії.

Мікроскопічне дослідження показало гетерогенність у розташуванні

лімфоїдних клітин. Плазмоцити розміщувались групами та займали центральне положення у вторинних фолікулах поміж ретикулярних клітин, лімфоцити та лімфобласти розташовувались по периферії. Капіляри були з помітним розширеним просвітом. У судинах ємнісної ланки спостерігалось розширення просвіту та ознаки запустіння.

Морфометричне дослідження дифузної лімфоїдної тканини легень щурів показало, що середні показники діаметру зовнішнього лімфоїдних утворень становили  $157,74 \pm 6,29$  мкм, середні значення товщини капсули склали  $28,65 \pm 1,52$  мкм, а підрахунок середньої кількості капілярів в полі зору дорівнював  $38,14 \pm 0,07$  (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

**Метричні показники дифузної лімфоїдної тканини легень  
щурів (мкм)**

|                     | Зовнішній<br>діаметр       | Товщина<br>капсули       | Кількість<br>капілярів   |
|---------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Контрольна<br>група | $157,74 \pm 6,9$           | $28,65 \pm 1,52$         | $38,41 \pm 0,07$         |
| 1 тиждень           | $179,57 \pm 17,83$<br>*    | $24,55 \pm 1,20$<br>*    | $38,22 \pm 0,09$<br>*    |
| 4 тиждень           | $276,22 \pm 10,37$<br>*,** | $23,08 \pm 1,92$<br>*    | $32,51 \pm 0,08$<br>*,** |
| 8 тиждень           | $131,22 \pm 0,83$<br>*,**  | $10,58 \pm 0,11$<br>*,** | $52,40 \pm 0,10$<br>*,** |
| 12 тиждень          | $125,72 \pm 0,13$<br>*,**  | $6,58 \pm 0,25$<br>*,**  | $47,42 \pm 0,22$<br>*,** |
| 16 тиждень          | $187,86 \pm 0,45$<br>*,**  | $11,77 \pm 0,34$<br>*,** | $29,41 \pm 0,16$<br>*,** |

Примітка \* -  $p < 0,05$  порівняно з контрольною групою; \*\* -  $p < 0,05$  порівняно з попереднім терміном спостереження.

При гістологічному дослідженні препаратів легень щурів дифузна

лімфоїдна тканина була розташована серед альвеолярного апарату та мала переважно округлу форму. Основа її побудована з ретикулярних клітин, яка ззовні була вкрита сполучнотканинною капсулою. Цитологічний склад був представлений переважно лімфоцитами, які розміщувались дифузно, та поодинокими макрофагами. У складі дифузної лімфоїдної тканини візуалізувалась велика кількість капілярів (рис. 5.14).

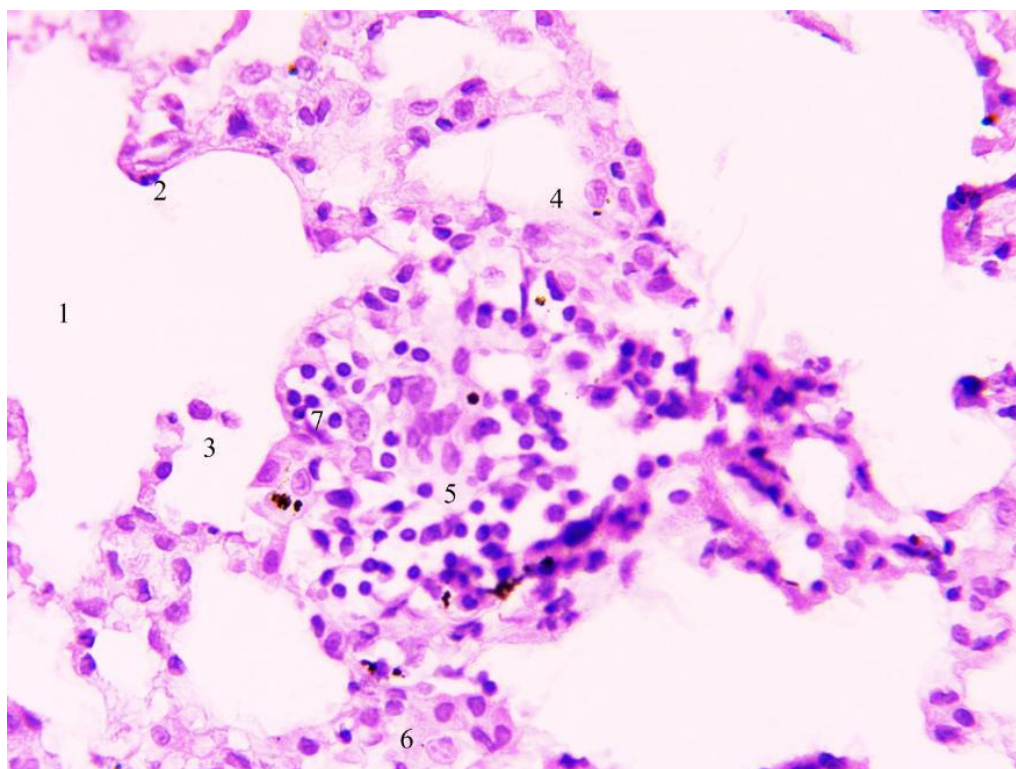


Рис. 5.14. Дифузна лімфоїдна тканина легень щурів контрольної групи. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилин-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- альвеола;
- 2- альвеолоцит I типу;
- 3- інтраальвеолярний макрофаг;
- 4- альвеолоцит II типу;
- 5 - макрофаг;
- 6 - плазмоцит;
- 7 - лімфоцит.

Через тиждень вживання комплексу харчових добавок середні значення діаметру зовнішнього достовірно збільшились на 13,84 %, що

становило  $179,57 \pm 17,83$  мкм, показники товщини капсули достовірно були менші на 14,31 % за контрольні значення, та складали  $24,55 \pm 1,20$  мкм ( $p < 0,05$ ). Середні значення кількості капілярів достовірно зменшились, порівняно з результатами контрольної групи на 0,49 %, що дорівнювало  $38,22 \pm 0,09$  ( $p < 0,05$ ).

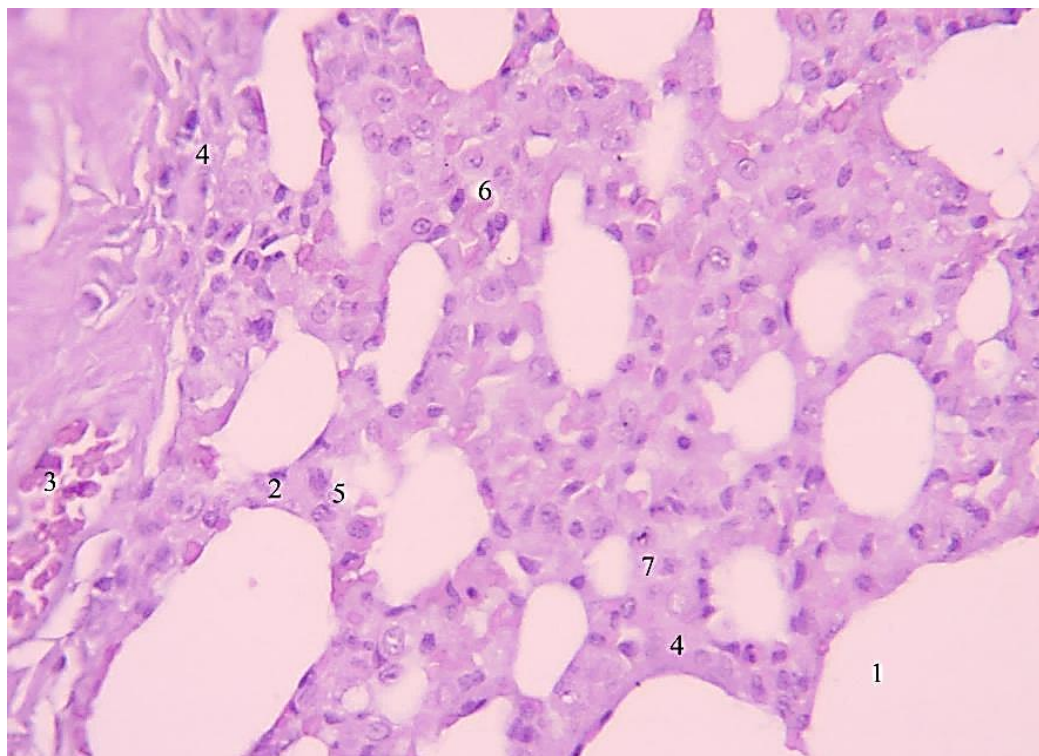


Рис. 5.15. Дифузна лімфоїдна тканина легень щурів на 1-й тиждень вживання комплексу глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилин-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- альвеола;
- 2- альвеолоцит I типу;
- 3- венула;
- 4- альвеолоцит II типу;
- 5 - макрофаг;
- 6 - плазмоцит;
- 7 - метафазна пластинка.

Вживання комплексу глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R на 4-й тиждень експерименту призвело до достовірного збільшення

діаметру зовнішнього скупчень дифузної лімфоїдної тканини легень щурів відносно попереднього терміну експерименту на 53,82 %, що становило  $276,22 \pm 10,37$  мкм, та також було на 75,11 % достовірно значуще більшим за показники контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Середні показники товщини капсули становили  $23,08 \pm 1,92$  мкм, що достовірно не відрізнялось від значень на 1-й тиждень експерименту, але достовірно були менші по відношенню до показників контрольної групи на 19,44 % ( $p < 0,05$ ).

Середні значення кількості капілярів дорівнювали  $32,51 \pm 0,08$ , що на 14,94 % було достовірно меншим від значень 1-го тижня експерименту, та на 15,36 % також достовірно було меншим за показники у контрольній групі тварин ( $p < 0,05$ ).

При гістологічному дослідженні спостерігалась реорганізація клітинного складу у елементах дифузної лімфоїдної ткани, що проявлялось у вигляді зменшення кількості лімфоцитів та появою великої кількості плазмочитів та макрофагів. Капіляри віалізувались значно гірше і перебували у спазмованому стані (рис. 5.16).

Внаслідок комплексної дії харчових добавок на 8-й тиждень середні значення діаметру зовнішнього достовірно зменшилась на 52,49 %, порівняно з попереднім терміном експерименту, що становило  $131,22 \pm 0,83$  мкм, що також на 16,81 % достовірно було меншим від значень у контрольній групі ( $p < 0,05$ ). Середні показники товщини капсули були достовірно менші від середніх значень морфометричних показників на 4-й тиждень експерименту на 54,16 % що складало  $10,58 \pm 0,11$  мкм, та було достовірно меншим за їх величину у контрольній групі тварин на 63,07 % ( $p < 0,05$ ). Середні значення кількості капілярів достовірно збільшились від показників попереднього терміну експерименту на 61,18 % та дорівнювали  $52,40 \pm 0,10$  в п/з, що на 36,42 % було достовірно меншим за контрольні показники ( $p < 0,05$ ).

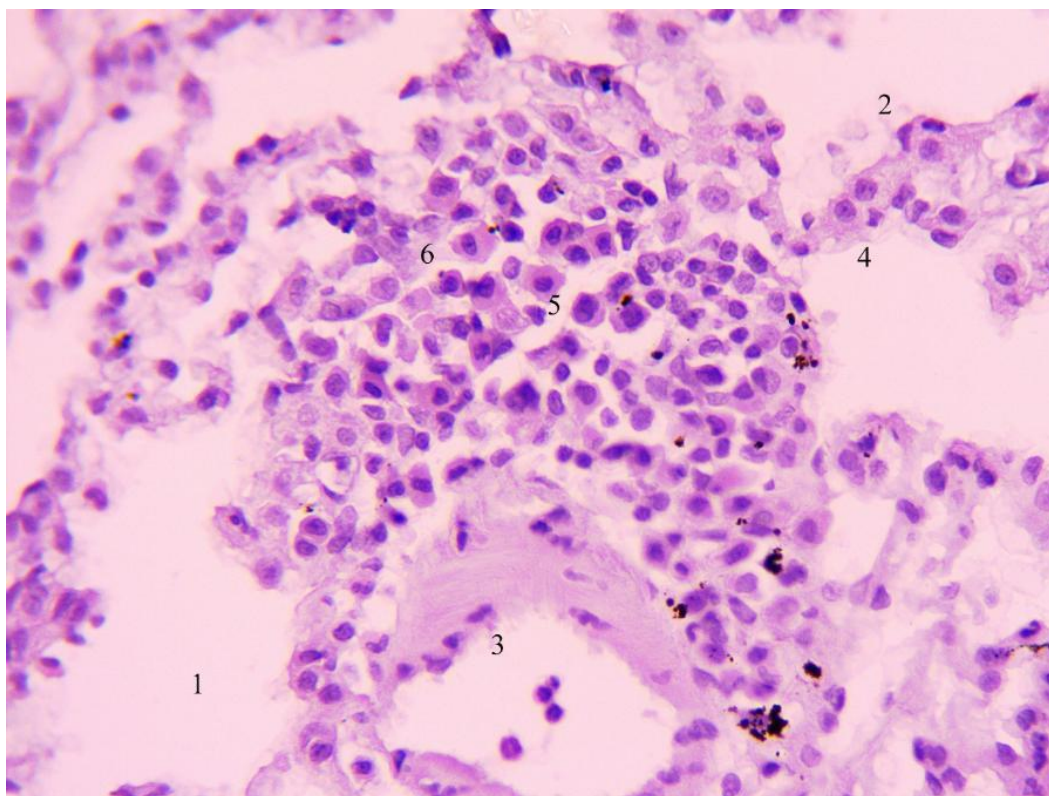


Рис. 5.16. Дифузна лімфоїдна тканина легень щурів на 4-й тиждень вживання комплексу глютаму натрію, нітриту натрію та Понсо 4R. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилин-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- альвеола;
- 2- альвеолоцит I типу;
- 3- венула;
- 4- альвеолоцит II типу;
- 5 - макрофаг;
- 6 - плазмоцит;
- 7 - капіляр.

Дифузна лімфоїдна тканина на гістологічних препаратах виявлялась у вигляді невеликих, неправильної форми утворів, де у проміжках між ретикулярними клітинами була розташована невелика кількість лімфоцитів з поодинокими макрофагами, переважна більшість яких знаходилась у просвіті альвеол (рис. 5.17, 5.18).

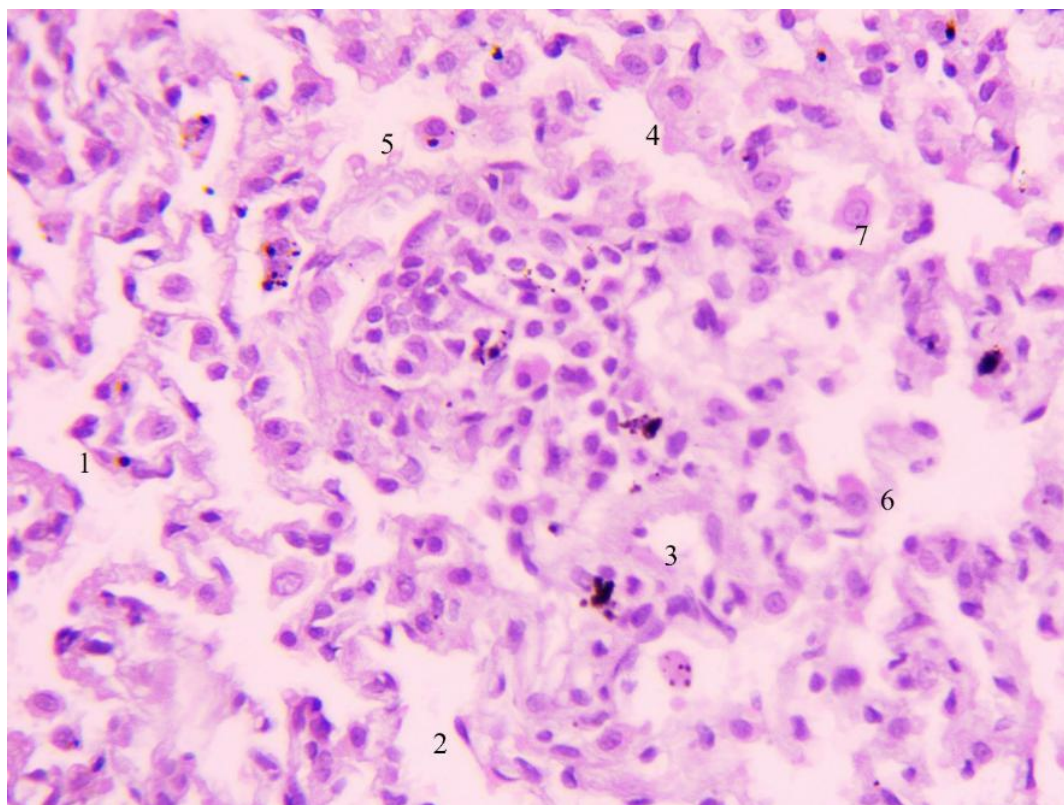


Рис. 5.17. Дифузна лімфоїдна тканина легень щурів на 8-й тиждень вживання комплексу глютаму натрію, нітриту натрію та Понсо 4R. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилин-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- альвеола;
- 2- альвеолоцит I типу;
- 3- венула;
- 4- альвеолоцит II типу;
- 5 - макрофаг;
- 6 - плазмоцит;
- 7 - інтраальвеолярний макрофаг.

На 12-й тиждень експерименту при вживанні комплексу харчових добавок середні значення діаметру зовнішнього дифузної лімфоїдної тканини дорівнювали  $125,72 \pm 0,13$  мкм, що на 4,19 % достовірно було меншим за показники на 8-й тиждень експерименту, та на 20,30 % також достовірно було меншим за показники в контрольній групі тварин

( $p < 0,05$ ).

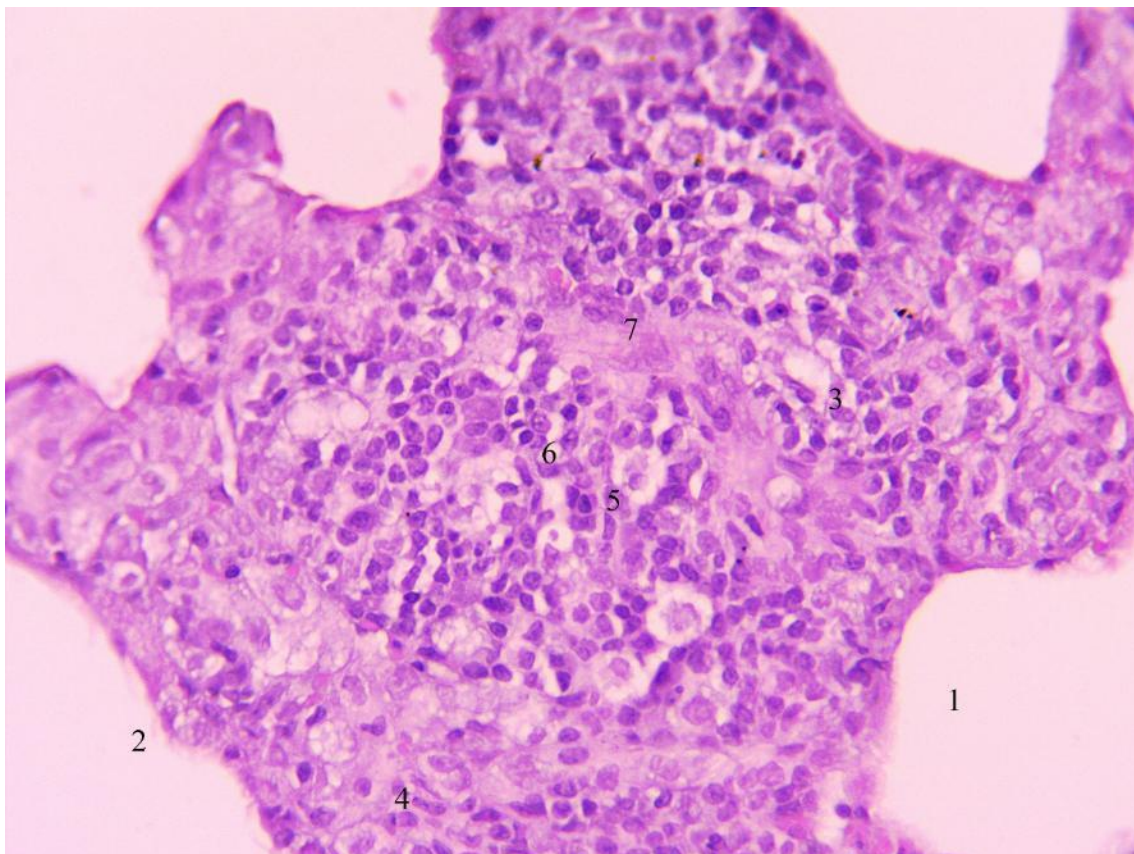


Рис. 5.18. Дифузна лімфоїдна тканина легень щурів на 8-й тиждень вживання комплексу глютаму натрію, нітриту натрію та Понсо 4R. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилин-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- альвеола;
- 2- альвеолоцит I типу;
- 3- венула;
- 4- альвеолоцит II типу;
- 5 - макрофаг;
- 6 - плазмоцит;
- 7 - інтерстицій.

Середні значення товщини капсули скупчень дифузної лімфоїдної тканини зменшились відносно показників попереднього терміну експерименту на 37,81 % та становили  $6,58 \pm 0,25$  мкм, що на 77,03 %

достовірно було меншим від показників в контрольній групі щурів ( $p<0,05$ ). Значення кількості капілярів достовірно зменшились на 9,50 % та дорівнювали  $47,42\pm0,22$  в п/з, що достовірно було більшим на 23,46 % за показники в контрольній групі тварин ( $p<0,05$ ).

Комплекс харчових добавок глютаму натрію, нітриту натрію та Понсо- 4R на шіснадцятому тижні призвів до достовірного збільшення середніх показників діаметру зовнішнього елементів дифузної лімфоїдної тканини легень щурів на 49,43 %, відносно попереднього терміну дослідження, та становили  $187,86\pm0,45$  мкм, що, також, достовірно переважало за середні показники у контрольній групі тварин на 19,09 % ( $p<0,05$ ).

Середні значення товщини капсули дифузної лімфоїдної тканини достовірно збільшились, по відношенню до значень на дванадцятий тиждень спостереження, на 78,76 %, та складала  $11,77\pm0,34$  мкм, але достовірно були меншими, за середні показники в контрольній групі на 58,92 % ( $p<0,05$ ).

Середня кількість капілярів достовірно зменшилась на 37,98 % у порівнянні з попереднім терміном дослідження, що також було достовірно меншим від їх кількості в контрольній групі тварин на 23,43 % та складала  $29,41\pm0,16$  в п/з ( $p<0,05$ ).

При мікроскопічному дослідженні на дванадцятий тиждень спостереження за експериментальними тваринами спостерігався процес активізації антигензалежної проліферації і диференціювання клітин лімфоїдного ряду, з переважанням процесів утворення плазмоцитів, які були розташовані групами, поміж лімфоцитів, макрофагів та клітин фібробластичного ряду (рис. 5.19).

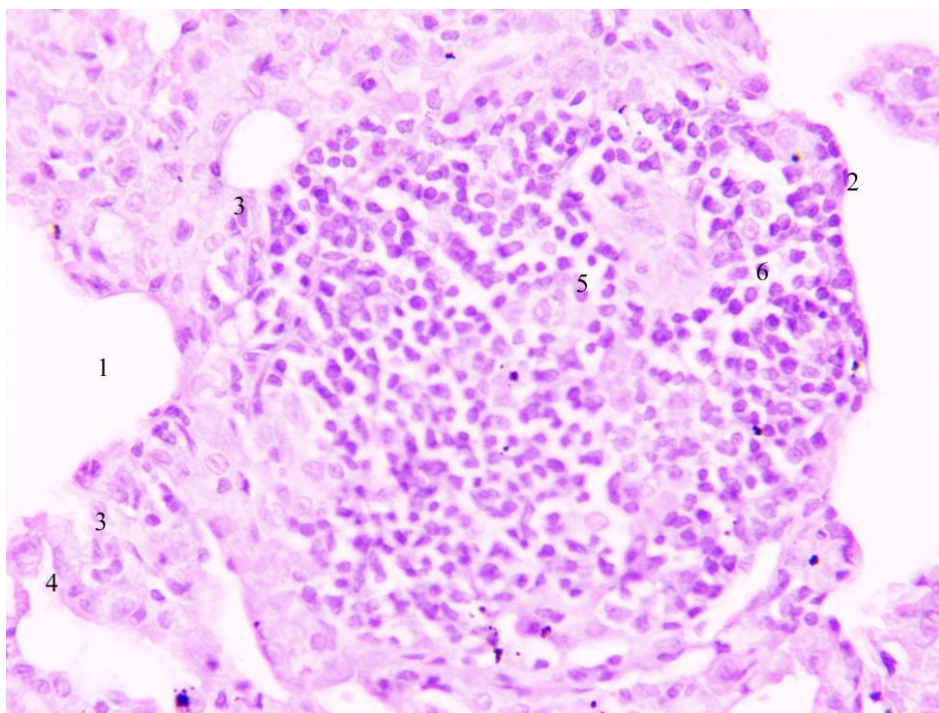


Рис. 5.19. Формування реактивного центру вторинного фолікула та розширення просвіту у судинах обмінної та ємнісної ланок у легенях щурів на 12-й тиждень вживання комплексу глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилин-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- альвеола;
- 2- альвеолоцит I типу;
- 3- венула;
- 4- альвеолоцит II типу;
- 5 - макрофаг;
- 6 - плазмоцит.

Середні значення товщини капсули скупчень дифузної лімфоїдної тканини зменшились відносно показників попереднього терміну експерименту на 37,81 % та становили  $6,58 \pm 0,25$  мкм, що на 77,03 % достовірно було меншим від показників в контрольній групі щурів ( $p < 0,05$ ). Значення кількості капілярів достовірно зменшились на 9,50 % та дорівнювали  $47,42 \pm 0,22$  в п/з, що достовірно було більшим на 23,46 % за показники в контрольній групі

тварин ( $p < 0,05$ ).

У вторинних фолікулах переважали плазмоцити на різних етапах диференціювання (рис. 5.20).

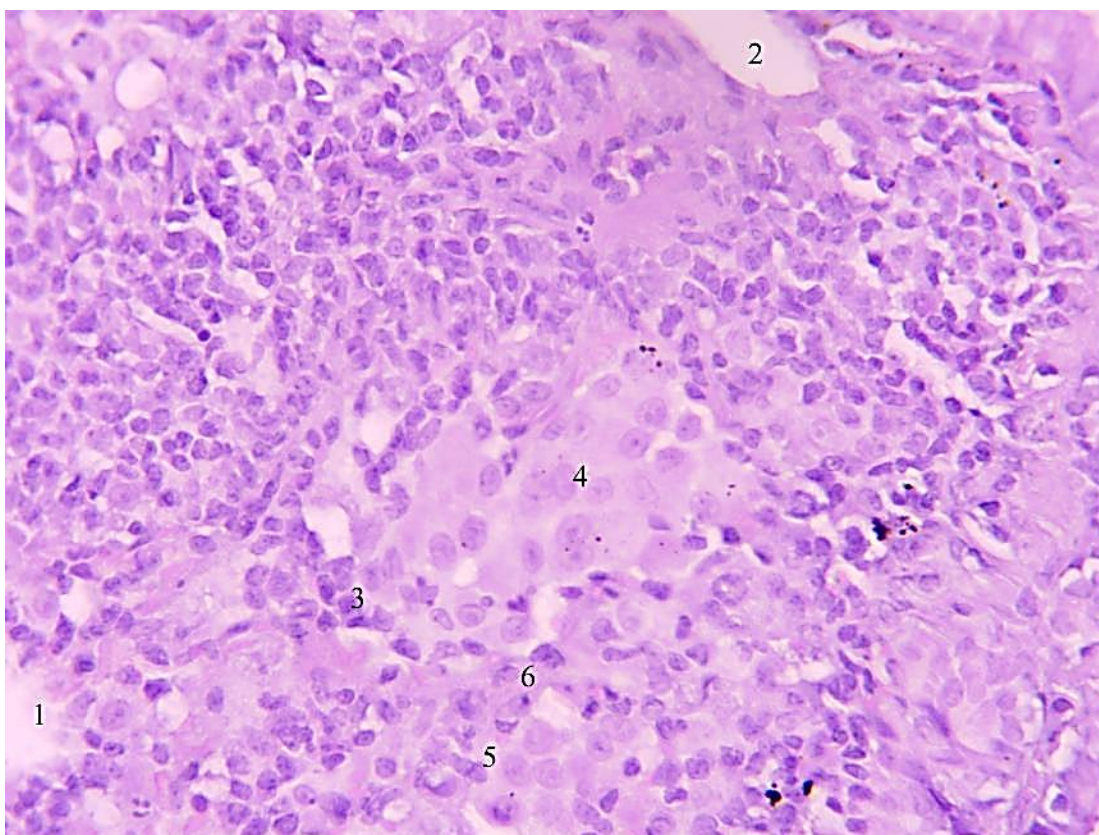


Рис. 5.20. Дифузна лімфоїдна тканина легень щурів на 16-й тиждень вживання комплексу глютаму натрію, нітриту натрію та Понсо 4R. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилин-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- альвеола;
- 2- альвеолоцит I типу;
- 3- венула;
- 4- реактивний центр;
- 5 - макрофаг;
- 6 - плазмоцит.

Стан дифузної лімфоїдної тканини легень щурів під дією комплексу харчових добавок глютаму натрію, нітриту натрію та Понсо 4R, відображає реакцію елементів місцевого захисного бар'єру, на дію

складових комплексу, які перш за все виступають у ролі антигенів, що відображається активацією процесів антигензалежного диференціювання клітин лімфоїдного ряду, змінами з хвилеподібним характером морфометричних показників та ступеня васкуляризації дифузної легеневої тканини.

Матеріали розділу 5 опубліковані автором у таких працях:

[197] Єрошенко ГА, Донець ІМ, Шевченко КВ, Ваценко АВ, Улановська-Циба НА, Рябушко ОБ, Клепечь ОВ. Морфометричні та морфологічні особливості бронхоасоційованої лімфоїдної тканини щурів під дією комплексу харчових добавок. Світ медицини та біології. 2023; 3 (85): 209- 215.

[198] Єрошенко ГА, Донець ІМ, Шевченко КВ, Рябушко ОБ, Звягольська ІМ, Оніпко ВВ, Передера РВ. Вживання комплексу харчових добавок впливає на структурну організацію дифузної лімфоїдної тканини легень в експерименті. Світ медицини та біології. 2023; 4 (86): 193- 197.

[199] Донець ІМ, Єрошенко ГА, Шевченко КВ. Особливості клітинного стану бронхоасоційованої лімфоїдної тканини щурів при дії комплексу харчових добавок. Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини : збірка тез та статей наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Полтава, 19 –20 жовтня 2023; 49 – 50.

[200] Донець ІМ, Єрошенко ГА, Шевченко КВ. Динаміка змін морфофункціонального стану бронхоасоційованої лімфоїдної тканини легень щурів при використанні комплексу харчових добавок. Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини : збірка тез та статей наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Полтава, 19 –20 жовтня 2023; 47 –48.

[201] Єрошенко ГА, Донець ІМ, Шевченко КВ, Григоренко АС, Лисаченко ОД, Солод АВ. Морфометричні параметри дифузної

лімфоїдної тканини легень щурів на ранніх стадіях експерименту під дією комплексу харчових добавок. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Морфогенез та регенерація» (IV Жутаєвські читання) – Полтава, 18-19 квітня, 2024 року, - Полтава: ПДМУ, 2024. – 22-24 с.

## РОЗДІЛ 6

### АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Вживання експериментальними тваринами глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R у комплексі впливало на морфофункціональний стан легень щурів та проявлялось змінами метричних показників, мікроскопічними та субмікроскопічними змінами.

Легені щурів складаються з нереспіраторного і респіраторного відділів.

Респіраторний відділ легень щурів, згідно гістологічного дослідження, представлений респіраторними ходами та альвеолами вистеленими альвеолоцитами двох типів (І тип – респіраторні та ІІ тип нереспіраторні, які відповідають за секрецію сурфактанту) та може бути використаний для об'єктивної порівняльної оцінки експериментальних даних та їх наступної екстраполяції на людину.

Комплексна дія глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R на ранніх стадіях експерименту призвела до змін морфометричних показників альвеолярного апарату, що виражалось достовірним зменшенням діаметру просвіту альвеол, та значним збільшенням середніх показників товщини альвеолярної стінки (рис. 6.1).

Дані зміни пов'язані з первинною ендогенною дією комплексу харчових добавок, які призвели до виникнення явищ гіпоксії у міжальвеолярній сполучній тканині з послідуєчим розвитком інтерстиційного набряку, що також супроводжувалося зменшенням товщини вісцеральної плеври і підтверджуються даними гістологічного дослідження та ототожнюються з раніше проведеними експериментами пов'язаними з дією різних етіологічних чинників на органи та тканини [202].

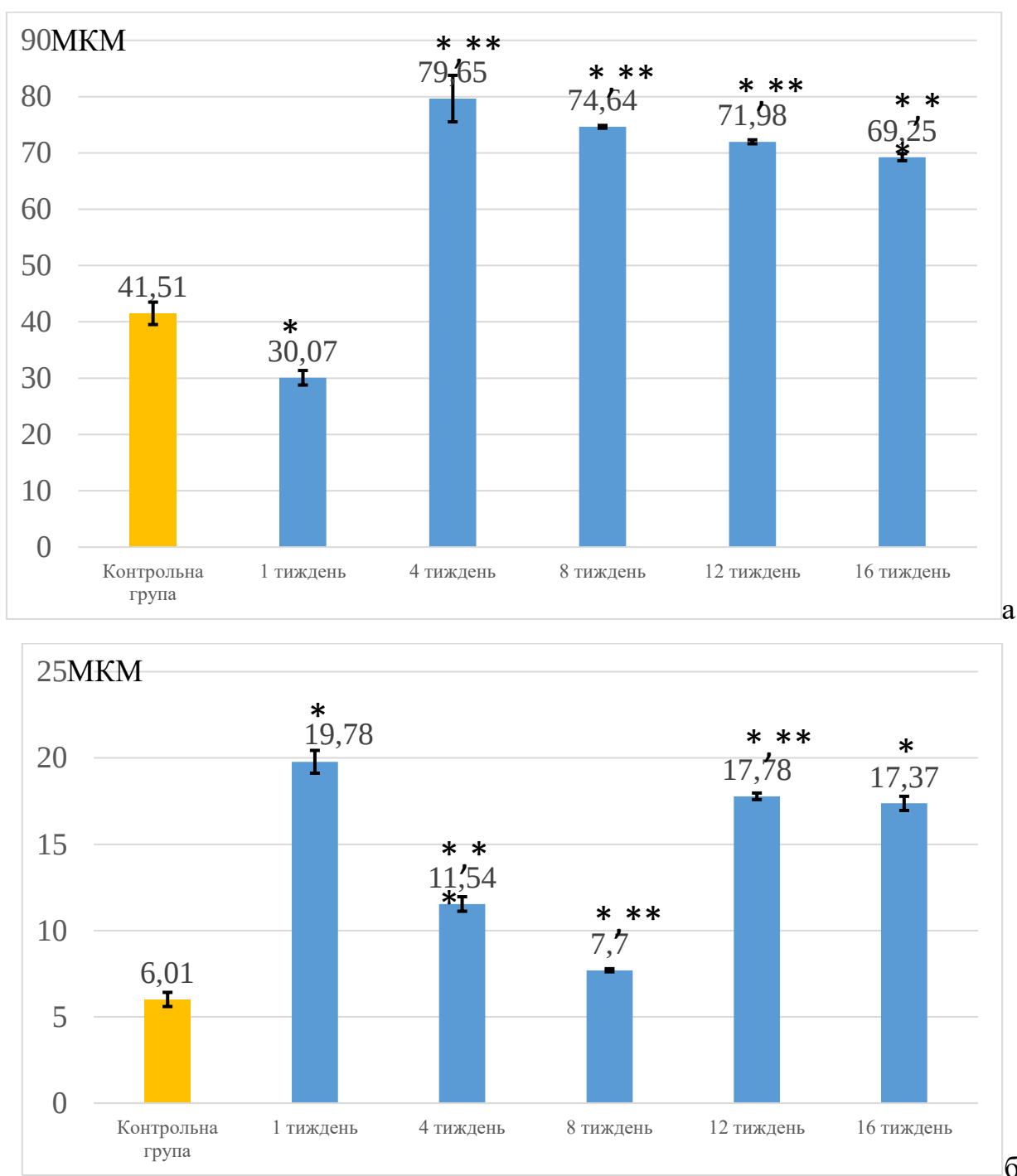


Рис. 6.1. Динаміка показника середнього діаметру просвіту альвеол (а) та товщини альвеолярної стінки (б) щурів протягом спостереження.

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

На ранніх етапах експерименту спостерігається підвищення середньої кількості інтраальвеолярних макрофагів та поява нейтрофільних

сегментоядерних гранулоцитів, що говорить про розвиток ознак неспецифічного запалення (рис. 6.2).

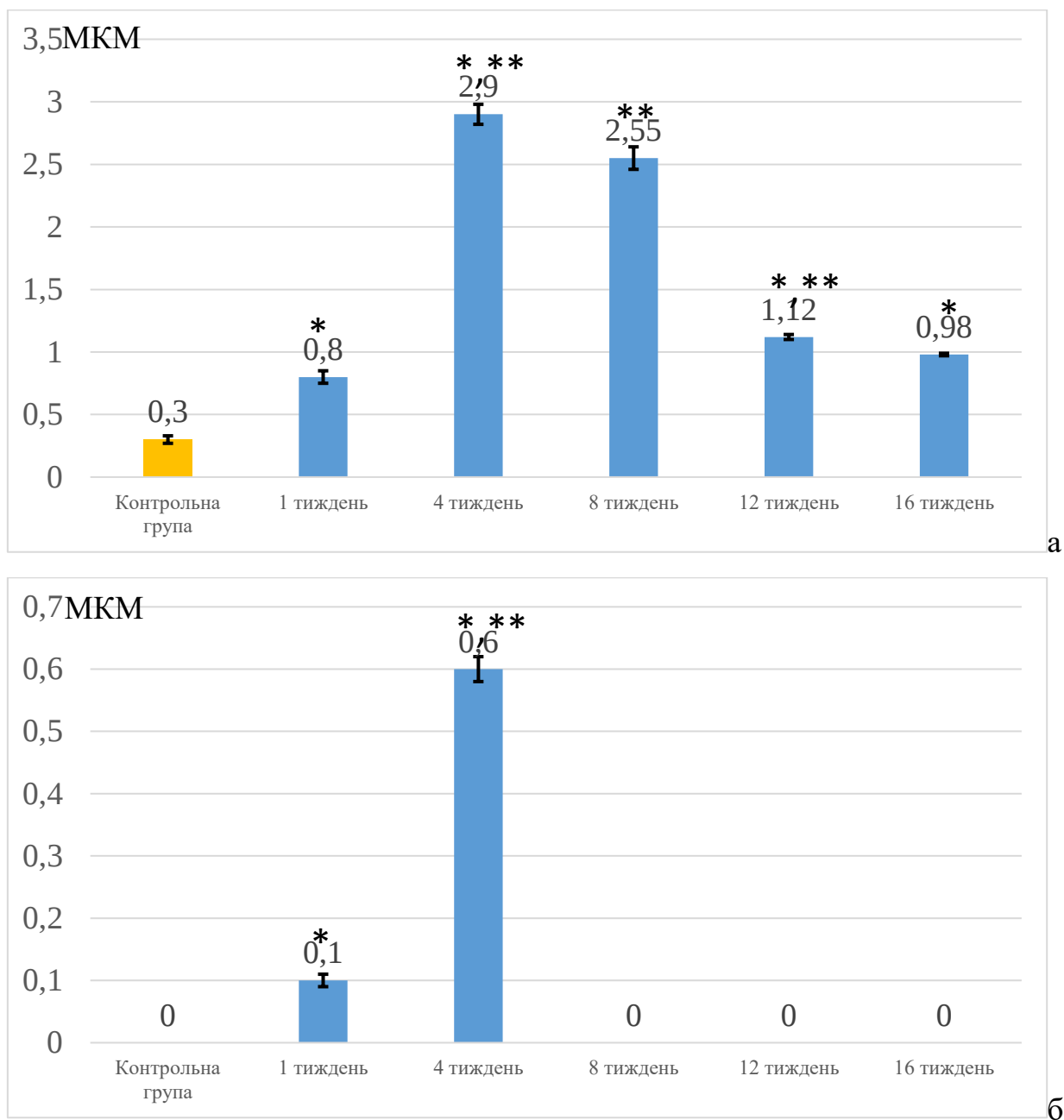


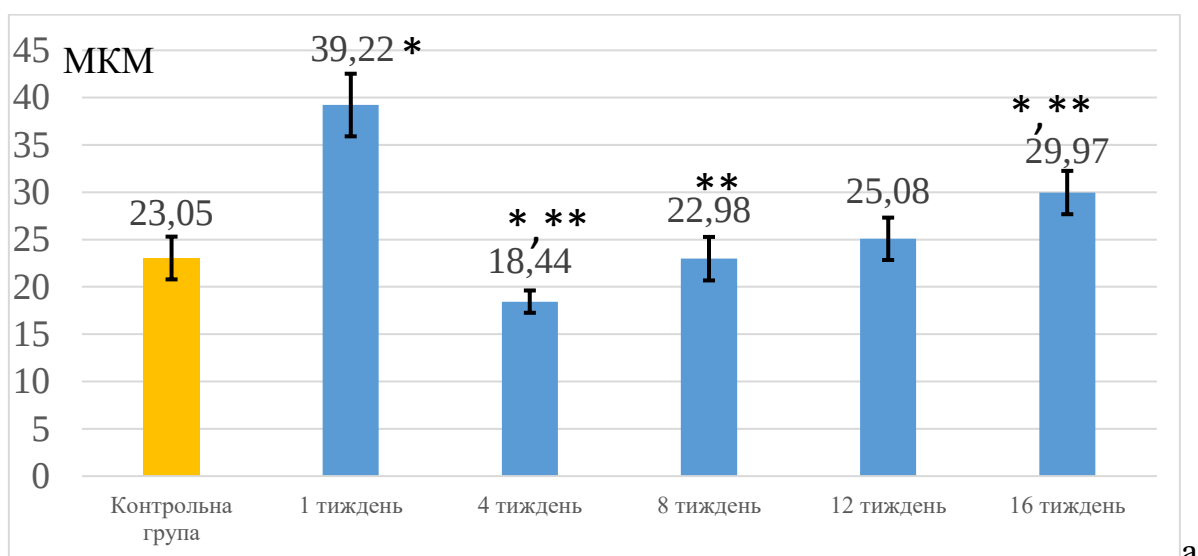
Рис. 6.2. Динаміка кількості інтраальвеолярних макрофагів (а) та нейтрофільних сегментоядерних гранулоцитів (б) у легенях щурів протягом спостереження.

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

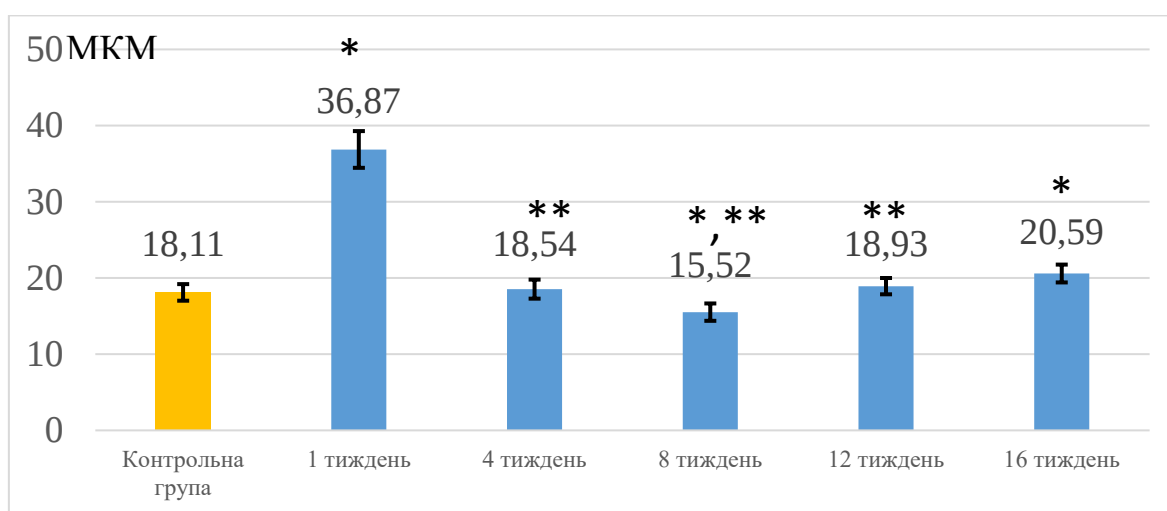
Про підвищення кількості інтраальвеолярних макрофагів при дії

ендогенних чинників, які накопичуються в крові при різних станах вказують ряд авторів [203, 204], яку можна розглядати як первинну реакцію альвеолярних макрофагів у відповідь на альтерацію легеневої тканини та появу в альвеолярному просторі ендogenous чинників. Далі протягом експерименту внаслідок фагоцитарної активності макрофагів відбувається порушення структури компонентів аерогематичного бар'єру легень, що в свою чергу призводить до виходу плазми крові, що містить макромолекулярні сполуки і клітинні фрагменти із просвіту мікросудин в інтерстиційну тканину, а потім і в просвіт альвеол з розвитком інтерстиційного і внутрішньоальвеолярного набряку, що супроводжується суттєвим зниженням еластичності легень та підтверджується збільшенням середніх значень діаметру просвіту альвеол протягом експерименту, а в свою чергу наповнення альвеол рідиною призводить до руйнування сурфактанту та збільшення, внаслідок посиленої секреції діаметру альвеолоцитів 2 типу як наслідок на дефіцит сурфактанту. На 8-му тижні експерименту підвищення кількості еозинофілів говорить про розвиток алергічної реакції на середині експерименту [7] на дію комплексу харчових добавок, вочевидь в першу чергу на синтетичний барвник Понсо- 4R, що підтверджується роботами закордонних вчених [22] і призводить до розвитку асмастичного статусу, про що при гістологічному дослідженні говорить поява емфізематозного розширення альвеол з явищами десквамації епітеліальної вистилки альвеол на 12-му тижні експерименту. Компенсаторно-відновлювальні реакції організму, які як відомо направлені на усунення альтеративного фактору не призводять до відновлення морфометричних показників альвеолярного апарату легень.

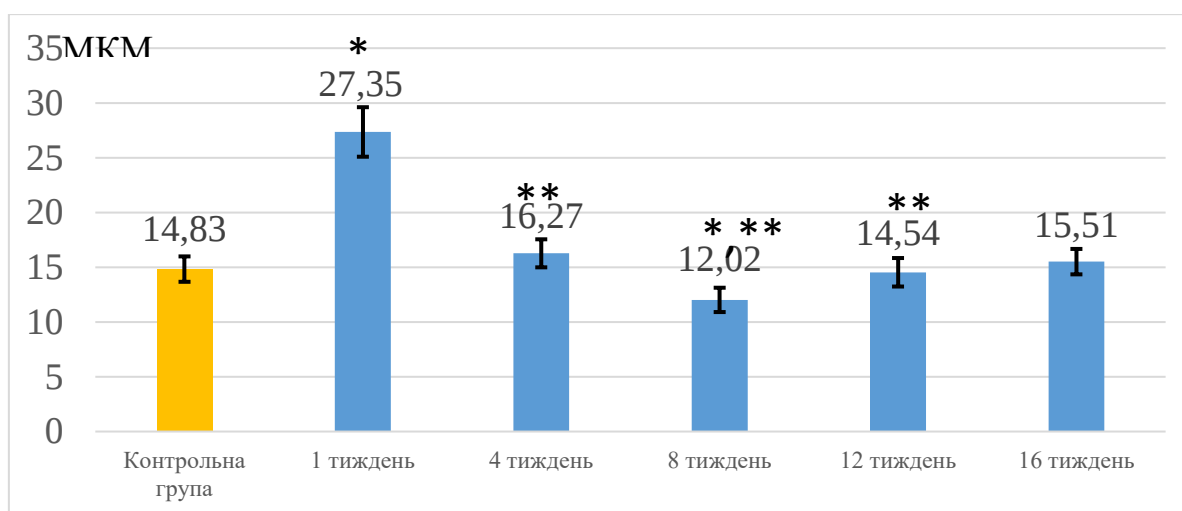
Ендогенна дія комплексу глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R з наступною лейкоцитарною інфільтрацією та розвитком неспецифічного запалення призводила до змін морфометричних показників висоти епітеліоцитів малих бронхів легень щурів (рис. 6.3).



а



б



в

Рис. 6.3. Динаміка показника висоти епітеліоцитів малих бронхів I порядку (а), II порядку (б) та III порядку (в) у легенях щурів протягом спостереження. \* –  $p < 0,05$  порівняно з контрольною групою; \*\* –  $p < 0,05$  порівняно з попереднім терміном спостереження.

Означене явище на ранніх стадіях виражалась достовірним збільшенням у бронхах малого калібру усіх порядків, що пов'язано з келихоподібно-клітинною гіперплазією, що в очевидь, по'язаною із вивільненням з гранул мастоцитів бронхіол фактору некрозу пухлин, який через холінорецептори на мембранах келихоподібних клітин індукує процес вироблення слизового секрету [205, 206].

В подальшому вживання комплексу харчових добавок призвело до підвищення кількості лейкоцитів у слизовій оболонці, внаслідок напруження і посилення місцевого захисного бар'єру, а саме еозинофілів, активність яких пов'язана з виробленням як ростових факторів, так і цитотоксичним впливом основного протеїну на війчастий епітелій.

Означене явище супроводжується підвищеною десквамацією епітеліоцитів [205] та підтверджується зниженням середніх значень висоти клітин на середніх термінах експерименту (рис .6.4).

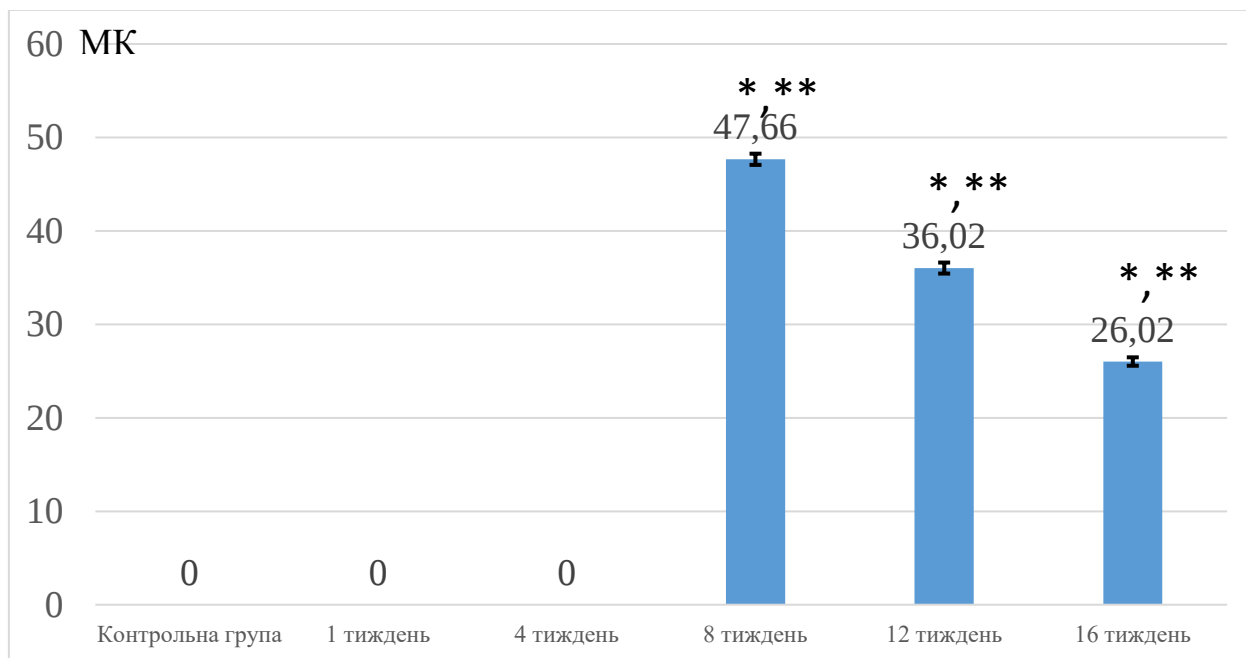


Рис. 6.4. Динаміка кількості еозинофільних гранулоцитів у інтерстиції легень щурів протягом спостереження.

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

Таким чином, потрібно зазначити, що зміни виникали одночасно як в судинах, що належать до великого кола кровообігу, так і в судинах малого кола кровообігу, тобто структурна реакція судин мала неспецифічний характер. Перебіг ранніх стадій вживання комплексу харчових добавок глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R супроводжувався спастичними реакціями легневих судин малого та судин мікроциркуляторного русла великого кола кровообігу, що підтверджувалось зменшенням морфометричних показників діаметру просвіту внаслідок дії хімічних складових комплексу харчових добавок (рис. 6.5).

Наявні показники ототожнювались з даними раніше проведених досліджень з приводу первинного впливу екзогенних чинників на тканини та судини внутрішніх органів, що призводило до виникнення гіпоксії [1, 207]. Внаслідок цього активація тканинних мастоцитів призводила до підвищення проникності стінок судин з наступним формуванням набряків в інтерстиції та паравазальних просторах з боку судин гемомікроциркуляторного русла великого кола кровообігу та підвищення тиску у легневих судинах малого кола кровообігу.

Протягом наступних термінів дослідження судини гемомікроциркуляторного русла великого кола кровообігу реагували збільшенням середніх значень морфометричних показників, причому всіх його ланок, як наслідок тривалої дії перш за все нітриту натрію на гладкі м'язи судин резистивної ланки [208], що призвело до зниження тиску та як наслідок розширення просвіту судин обмінної та ємнісної ланок.

Зменшення середніх морфометричних показників діаметру просвіту легневих судин призводить навпаки до підвищення тиску у судинах малого кола кровообігу, що спричиняє зменшення інтенсивності процесів газообміну, і як наслідок до зменшення оксигенації крові.

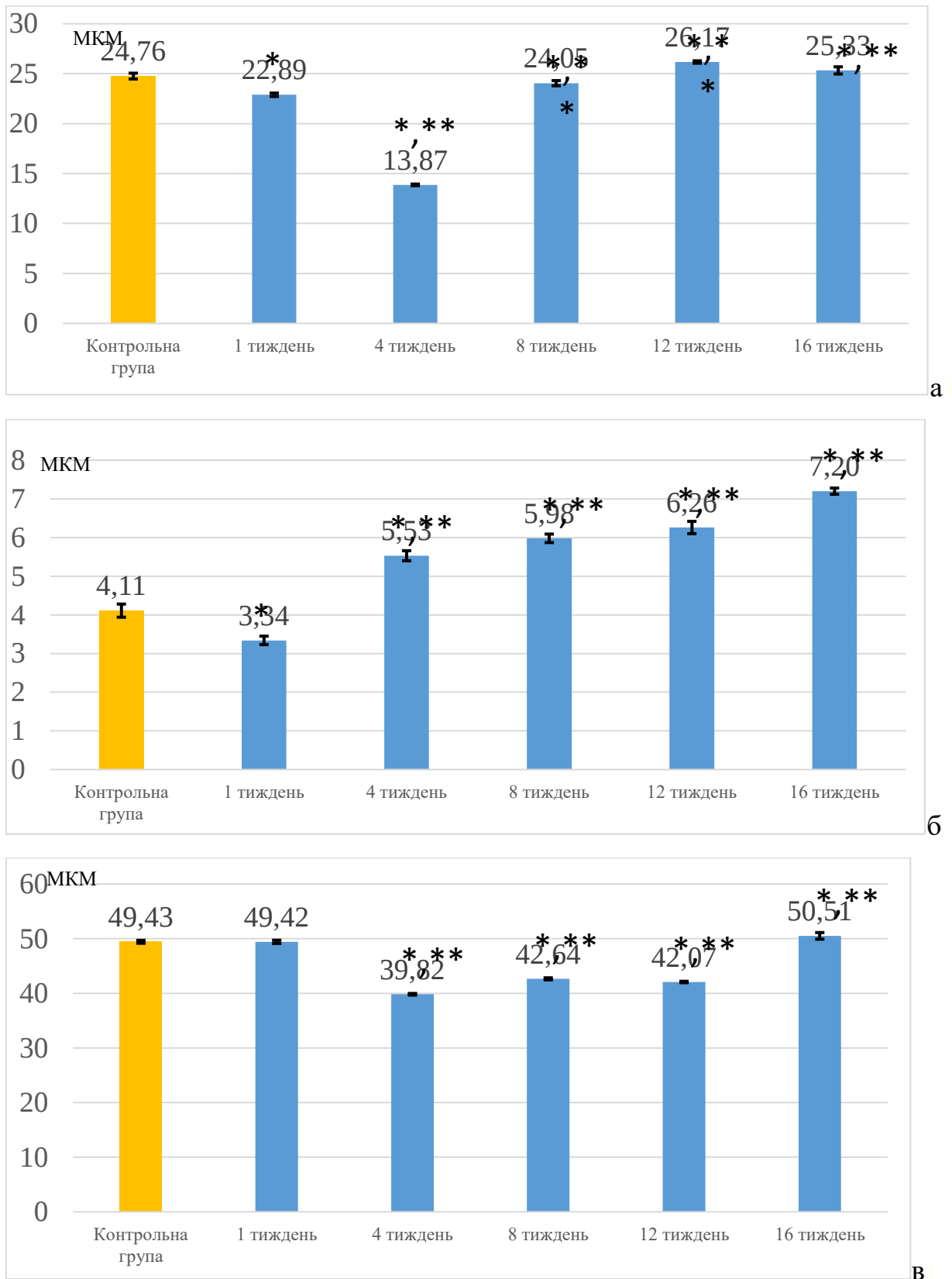


Рис. 6.5. Динаміка значень діаметрів просвітів артеріол (а), капілярів (б) та венул (в) у легенях щурів протягом спостереження. \* –  $p < 0,05$  порівняно з контрольною групою; \*\* –  $p < 0,05$  порівняно з попереднім терміном спостереження.

Але, завдяки наявності артеріо-венулярних анастомозів на середині експерименту відбувалось часткове відновлення показників, що виражалось підвищенням середніх значень результатів морфометричного дослідження діаметру просвіту судин малого кола кровообігу, та на кінець експерименту значення залишались стабільно низькі, що становило зменшення діаметру просвіту артерій на 9,51 % від показників в контрольній групі ( $p < 0,05$ ), та просвіту вен на 12,12 % ( $p < 0,05$ ). Порушення процесів оксигенації викликало розвиток дистрофічних процесів і порушення нормальних тканинно-судинних взаємовідносин судин великого кола кровообігу.

Протягом експерименту компенсаторно-пристосувальні реакції відбувалися паралельно з розвитком ознак деструкції на середині експерименту, де спостерігалось підвищення секреторної активності келихоподібних клітин, збільшення просвіту окремих альвеол, потовщення міжальвеолярних перегородок, набряки структурних елементів стінок судин [191]. На кінець експерименту повного відновлення морфометричних показників не відбувалось, судини великого кола кровообігу залишились у декомпенсованому стані, що виражалось розширенням просвіту та відповідно збільшення середніх значень морфометричних показників діаметру просвіту судин.

Бронхоасоційована легенева лімфоїдна тканина розташована, у переважній більшості у стінці малих бронхів та бронхіол, була утворена лімфоцитами та лімфобластами, які можуть розміщуватись дифузно, або у вигляді скупчень з формуванням лімфоїдних фолікулів. Окрім лімфоцитів зустрічаються плазматичні клітини та макрофаги, строма утворена ретикулярними клітинами. Вживання комплексу харчових добавок призвело до змін морфометричних показників лінійного розміру протягом експерименту, що виражалось достовірним збільшенням його середніх значень на 73,55 % на 1-й тиждень експерименту, та, навпаки, зменшенням на 41,95 % на 12-й тиждень, відносно показників

контрольної групи тварин ( $p < 0,05$ ) (рис. 6.6).

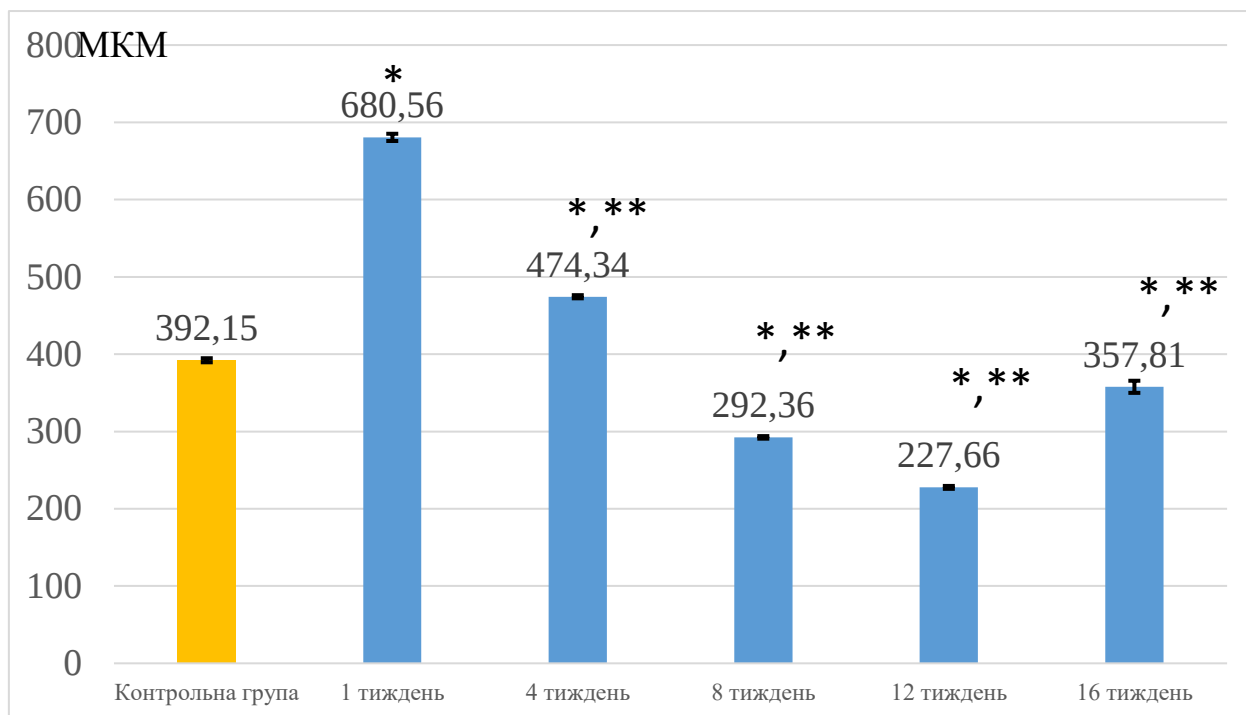


Рис. 6.6. Динаміка середніх значень лінійних розмірів бронхоасоційованої лімфоїдної тканини у легенях щурів протягом спостереження.

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

Вочевидь дані зміни відображали зміну морфофункціонального стану бронхоасоційованої лімфоїдної тканини, які були викликані перш за все процесом диференціювання клітин лімфоїдного ряду, пов'язані з формуванням реактивних центрів вторинних фолікулів та загальною реакцією на дію складових комплексу глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R, викликаючі явище неспецифічного запалення та набряк, що підтверджується даними раніше проведених досліджень по впливу харчових добавок на тканини організму безпосередньо [209], так і дії інших етіологічних чинників [207]. Рівень змін середньої кількості лімфоїдних клітин мав хвилеподібний характер, та пов'язаний перш за все з дією неспецифічного чинника на легеневу тканину, що призводило

до пошкодження клітин [191], і формування неспецифічної імунної відповіді на дію комплексу харчових добавок. У щурів контрольної групи середня кількість лімфоцитів становила  $249,53 \pm 8,33$  в п/з, плазмоцитів  $-180,7 \pm 6,79$  в п/з (рис. 6.7).

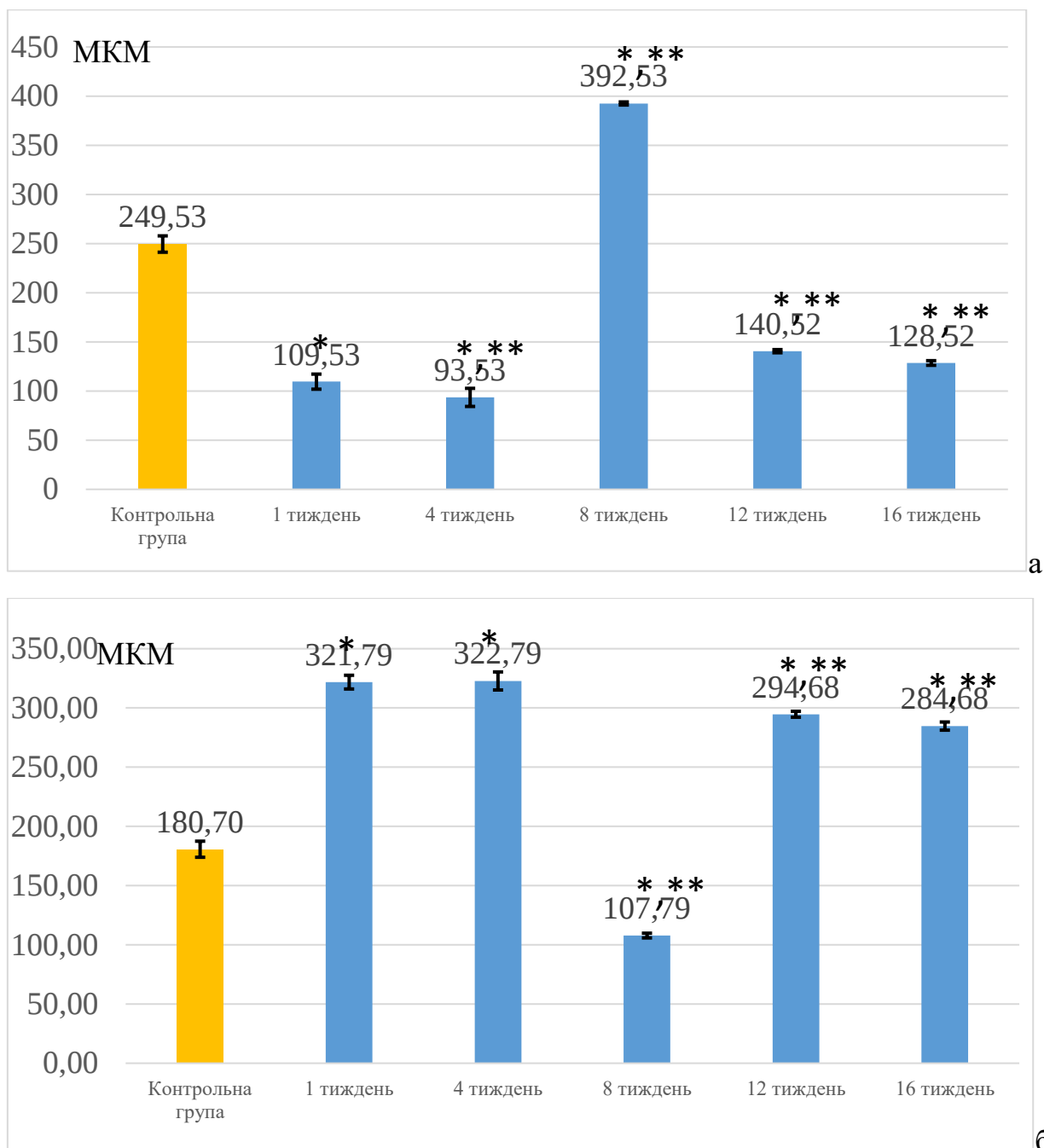


Рис. 6.7. Динаміка середньої кількості лімфоцитів (а) та плазмоцитів (б) у бронхоасоційованій лімфоїдній тканині легень щурів протягом спостереження. \* –  $p < 0,05$  порівняно з контрольною групою; \*\* –  $p < 0,05$  порівняно з попереднім терміном спостереження.

На ранніх стадіях експерименту спостерігалось збільшення кількості плазмоцитів у 1,78-1,79 разів на 1-4 тиждень, що супроводжувалося зниженням кількості лімфоцитів у 2,67 разів порівняно зі значеннями контрольної групи. Далі протягом експерименту зниження кількості плазмоцитів веде за собою підвищення кількості лімфоцитів.

Дане явище відображає процес диференціювання плазматичних клітин бронхоасоційованій лімфоїдній тканині за рахунок трансформації лімфоцитів, підвищення ж рівня лімфоцитів відбувалося за рахунок лімфобластів. Згідно проведених раніше досліджень з приводу впливу комплексу харчових добавок, було встановлено, що їх комплексна дія призводить до пошкодження розміщеного над бронхоасоційованою лімфоїдною тканиною епітелію слизової оболонки бронхів [191], що запускає процес формування неспецифічного запалення, внаслідок дії альтеративного фактору, що призводить до зміни морфофункціонального складу бронхоасоційованої лімфоїдної тканини, з послідуочим формуванням вторинних фолікулів, та зміни клітинного складу.

Середній показник кількості макрофагів збільшувався протягом експерименту, що в 1,20 разів перевищувало контрольні значення на термінальній стадії дослідження внаслідок пошкодження тканин та внаслідок дії складових комплексу харчових добавок, що вимагає послідуочого їх фагоцитозу [210], та участі у розвитку процесів неспецифічного запалення при дії комплексу глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R.

З боку компонентів мікроциркуляторного русла бронхоасоційованої лімфоїдної тканини спостерігалась тенденція до збільшення просвіту судин усіх ланок протягом експерименту (рис. 6.8).

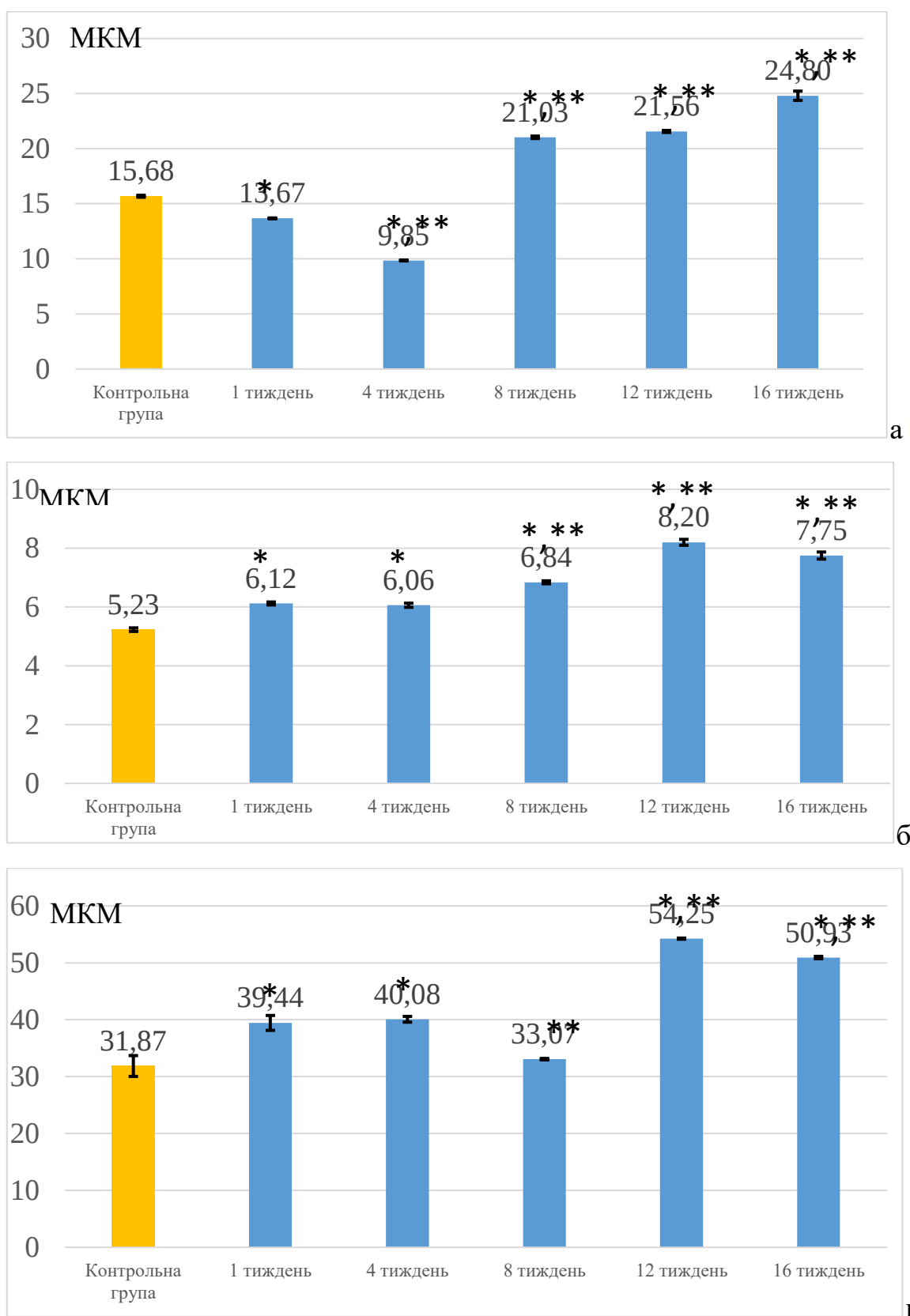


Рис. 6.8. Динаміка значень діаметрів просвітів артеріол (а), капілярів (б) та венул (в) у бронхоасоційованій лімфоїдній тканині легень щурів протягом спостереження. \* –  $p < 0,05$  порівняно з контрольною групою; \*\* –  $p < 0,05$  порівняно з попереднім терміном спостереження.

З боку артеріол встановлені зміни пояснюються впливом нітриту натрію на гладкі м'язи у стінці судин [149], а обмінна та ємнісна ланка бере безпосередню участь у міграції лімфоїдних клітин крізь стінки судин під час процесів диференціювання у відповідь на дію альтеративного фактору. Відновно-пристосувальні механізми не призводять до повної стабілізації морфометричних показників компонентів бронхоасоційованої лімфоїдної тканини, внаслідок тривалої та постійної дії складових комплексу харчових добавок.

Дифузна лімфоїдна тканина у легенях представлена у вигляді скупчень округлої форми у міжальвеолярному інтерстиції легень щурів і утворена клітинами лімфоїдного ряду, які знаходилися поміж ретикулярних клітин та ззовні не вкриті сполучнотканинною оболонкою.

При вживанні комплексу харчових добавок- глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R, відмічались хвилеподібні зміни морфометричних показників їх лінійного розміру протягом експерименту, що виражалось достовірним збільшенням його середніх значень на 75,11 % на 4-й тиждень експерименту, та, навпаки, зменшенням на 20, 30 % на 12-й тиждень, і знову ж таки збільшенням на 19,09 % відносно показників контрольної групи тварин ( $p < 0,05$ ) (рис. 6.9).

Дані показники відображали, вочевидь, зміну морфофункціонального стану дифузної лімфоїдної тканини легень щурів, що простежувалось у процесі антигензалежного диференціювання клітин лімфоїдного ряду, у відповідь на дію складових комплексу глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R, що в послідовному відображалось явищем неспецифічного запалення та підтверджується даними раніше проведених досліджень, щодо впливу складових харчових добавок на стан бронхоасоційованої лімфоїдної тканини [197], так і дії інших етіологічних чинників на органи та тканини [207].

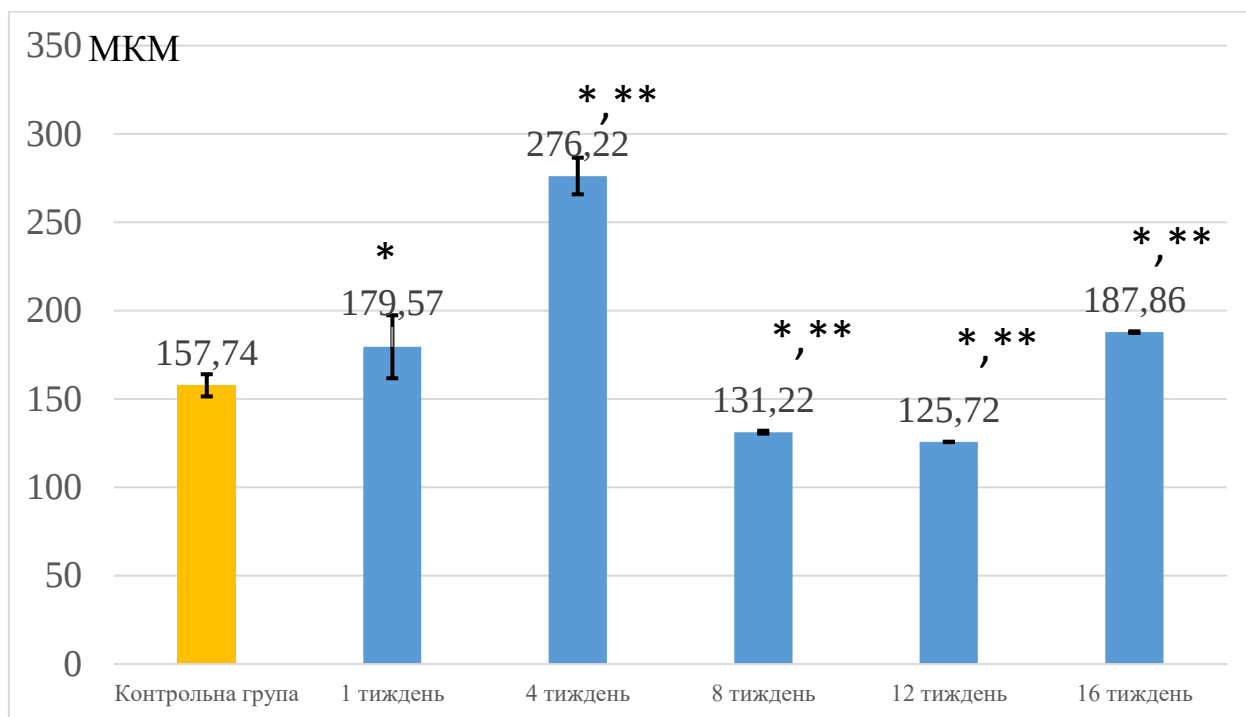


Рис. 6.9. Динаміка лінійних розмірів дифузної лімфоїдної тканини у легенях щурів протягом спостереження.

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

Хвилеподібний характер змін морфометричних показників лінійного розміру дифузної лімфоїдної тканини відображали гістологічні препарати, де простежувалась тенденція зміни кількості лімфоцитів та плазмоцитів, що викликано дією неспецифічного чинника, що виступають у ролі антигенів [22] на легеневу тканину, та призводило до пошкодження клітин з послідуочим формуванням імунної відповіді. Протягом експерименту відмічаються зміни у васкуляризації дифузної лімфоїдної тканини на дію комплексу харчових добавок, що також відображає процес формування імунної відповіді на неспецифічний альтеративний чинник та носить хвилеподібний характер.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання, яке полягає у визначенні особливостей структурної перебудови легень щурів після дії харчових добавок (нітриту натрію, глютамату натрію та Понсо 4R) у комплексі.

1. За загальними принципами структурної організації легені щурів відповідають такій у людини і утворені нереспіраторним і респіраторним відділами. Судини належать до малого і великого кола кровообігу. Гемомікроциркуляторне русло представлене артеріолами, капілярами і венулами. Середні значення просвітів артеріол у щурів контрольної групи складають  $24,76 \pm 0,29$  мкм, капілярів –  $4,11 \pm 0,17$  мкм, венул –  $49,43 \pm 0,27$  мкм.

2. Вживання комплексу харчових добавок (нітриту натрію, глютамату натрію та Понсо 4R) призводить до морфологічних і метричних змін у альвеолярному апарату легень щурів. На 1-му тижні спостереження встановлене різке потовщення альвеолярної стінки, яка поступово відновлювалась до 8 тижня експерименту. Середні діаметри просвіту альвеол після значущого зменшення на 1 тижні спостереження збільшувались майже удвічі з 4-го тижня і до кінця експерименту не відновлювались. У альвеолоцитах I та II типів визначались дистрофічно-деструктивні зміни, збільшувалась кількість альвеолярних макрофагів, що супроводжувалось розвитком інтерстиційного і внутрішньоальвеолярного набряків. Відновлення морфометричних показників внаслідок компенсаторно-відновлювальних реакцій не відбувається.

3. Дія комплексу харчових добавок призводить до зміни морфометричних показників в судинах великого і малого кола кровообігу. Перебіг ранніх стадій експерименту супроводжується спастичними реакціями легневих судин малого та судин мікроциркуляторного русла великого кола кровообігу, що підтверджувалось зменшенням морфометричних показників діаметру

просвіту. Протягом наступних термінів дослідження судини гемомікроциркуляторного русла великого кола кровообігу реагували збільшенням середніх значень морфометричних показників, причому всіх його ланок, як наслідок тривалої дії перш за все нітриту натрію на гладкі м'язи судин резистивної ланки. На кінець експерименту повного відновлення морфометричних показників не відбувається, судини великого кола кровообігу залишаються у декомпенсованому стані, що виражається збільшенням середніх значень морфометричних показників діаметру просвіту судин.

4. Зміни морфометричних показників структурних компонентів малих бронхів легень щурів на ранніх стадіях виражались достовірним зменшенням морфометричних параметрів діаметру зовнішнього та просвіту з достовірним збільшенням висоти епітеліоцитів в малих бронхах усіх порядків внаслідок первинної ендогенної дії складових комплексу харчових добавок, що пов'язане зі спазмом судин обмінної ланки та наростаючими явищами гіпоксії. В подальшому, дія альтеративного фактору, яка переважає над захисними механізмами організму, виражається посиленням розвитку бронхоспазму у малих бронхах 3-го порядку, появою запальної інфільтрації в стінках бронхів.

5. Вживання комплексу харчових добавок (нітриту натрію, глютамату натрію та Понсо 4R) призводить до розвитку напруженості місцевого захисного бар'єру, що виражалось утворенням вторинних лімфоїдних фолікулів у складі бронхоасоційованої лімфоїдної тканини з хвилеподібними змінами клітинного представництва, яке відображало процес антигензалежного диференціювання імунних клітин, що підтверджувалось збільшенням кількості лімфоцитів на тлі зниження плазматичних клітин і навпаки, та розширенням просвіту судин мікроциркуляторного русла, за рахунок міграції імунокомпетентних клітин внаслідок постійної та тривалої дії неспецифічного фактору утвореного складовими комплексу харчових добавок.

6. Доведено, що дія комплексу харчових добавок глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R на стан дифузної лімфоїдної тканини легень щурів відображає реакцію елементів місцевого захисного бар'єру, на дію складових комплексу, які перш за все виступають у ролі антигенів, що відображається активацією процесів антигензалежного диференціювання клітин лімфоїдного ряду, змінами з хвилеподібним характером морфометричних показників та ступеня васкуляризації дифузної лімфоїдної легеневої тканини.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. 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.
2. Domínguez-Oliva A, Hernández-Ávalos I, Martínez-Burnes J, Olmos-Hernández A, Verduzco-Mendoza A, Mota-Rojas D. The Importance of Animal Models in Biomedical Research: Current Insights and Applications. *Animals (Basel)*. 2023 Mar 31;13(7):1223. DOI: 10.3390/ani13071223.
3. Гарасим Н, Бішко-Москалюк О, Кулачковський О, Луцик М, Санагурський Д. Структурні зміни легень щурів за дії гістаміну та гіпохлориту натрію. *Вісник Львівського університету. Серія біологічна*. 2018; (77): 16-30.
4. Вацик МО. Особливості структурно-просторової організації кровоносного русла легень щурів у нормі та його реорганізація при загальному зневодненні. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2018; 3: 28-35.
5. Bilash SM, Koptev MM, Pronina OM, Pirog-Zakaznikova AV, Oliinichenko YaO, Donchenko SV. et al. Effect of post-traumatic stress disorder on the hemomicrocirculatory bed of rats' large bronchi and its correction with quercetin. *Світ медицини та біології*. 2024;2 (88):194–197.
6. Доскалюк БВ. Патогенетичні особливості ушкодження респіраторного відділу легень при системній склеродермії та способи його корекції: експериментальне дослідження [дисертація]. Івано-Франківськ: Івано-Франків. нац. мед. ун-т; 2024. [цитовано 2024 Груд 12]. Доступно: <https://www.ifnmu.edu.ua/wp-content/uploads/2024/08/%D0%94%D0%B8%D1%81%D0%B5%D1%80%D1%82%D0%B0%D1%86%D1%96%D1%8F%D0%94%D0%BE%D1%81%D0%BA%D0%B0%D0%BB%D1%8E%D0%BA.pdf>

7. Bousquet J, Bousquet J, Agache I, Berger U, Bergmann K-C, Besancenot J-P. Differences in Reporting the Ragweed Pollen Season Using Google Trends across 15 Countries. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2018; 176 (3-4): 181 – 188.
8. Austin ED, Aldred MA, Alotaibi M, Gräf S, Nichols WC, Trembath RC, et al. Genetics and precision genomics approaches to pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2024 Oct 31;64(4):2401370. DOI: 10.1183/13993003.01370-2024
9. Blanco I, Torres-Castro R, Barberà JA. Pulmonary vascular disease in chronic lung diseases: cause or comorbidity? *Curr Opin Pulm Med*. 2024 Sep 1;30(5):437-43. DOI: 10.1097/MCP.0000000000001091
10. Guignabert C, Aman J, Bonnet S, Dorfmüller P, Olschewski AJ, Pullamsetti S, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: current insights and future directions. *Eur Respir J*. 2024 Oct 31;64(4):2401095. DOI: 10.1183/13993003.01095-2024
11. Asif Ahmed M, Al-Khalifa AS, Al-Nouri DM, El-din MFS. Dietary intake of artificial food color additives containing food products by school-going children. *Saudi J Biol Sci*. 2021;28(1):27-34. DOI: 10.1016/j.sjbs.2020.08.025a
12. Сімонов МР, Проніна ОА, Гутий БВ, Акимішин ММ. Аналіз проблем безпечності харчових продуктів, експортованих з України на ринок Європейського Союзу в 2024 році. *Науковий вісник ЛНУВМБ імені С.З. Гжицького. Серія: Ветеринарні науки*. 2025;27(117):11-20.
13. Smithers GW. *Encyclopedia of Food Safety (Second Edition)*. Academic Press. 2023: 386.
14. Petric D. Review on Toxicity of Food Additives. *ScienceOpen Preprints*. 2021. DOI: 10.14293/S2199-1006.1.SOR-.PP7KDYV.v1
15. FAO/WHO Food Standards [Internet]. Codex Alimentarius: GSFA Online [updated up to the 47th Session of the Codex Alimentarius Commission (2024); cited 2025 Jan 25]. Available from: <http://www.fao.org/gsfaonline/index.html>

16. Albrakati A. Monosodium glutamate induces cortical oxidative, apoptotic, and inflammatory challenges in rats: the potential neuroprotective role of apigenin. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2023 Feb;30(9):24143-53. DOI: 10.1007/s11356-022-23954-1
17. Hussein UK, Hassan NEY, Elhalwagy MEA, et al. Ginger and Propolis Exert Neuroprotective Effects against Monosodium Glutamate-Induced Neurotoxicity in Rats. *Molecules*. 2017 Nov 8;22(11):1928. doi:10.3390/molecules22111928.
18. Chazelas E, Pierre F, Druet-Pecollo N, Esseddik Y, Szabo de Edelenyi F, Agaesse C, et al. Nitrites and nitrates from food additives and natural sources and cancer risk: results from the NutriNet-Santé cohort. *Int J Epidemiol*. 2022 Aug 10;51(4):1106-19. DOI: 10.1093/ije/dyac046
19. Zanzfirescu A, Ungurianu A, Tsatsakis AM, Nitulescu GM, Kouretas D, Veskoukis A, Tsoukalas D, Engin AB, Aschner M, Margină D. A review of the alleged health hazards of monosodium glutamate. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2019;18(4):1111-34. doi: 10.1111/1541-4337.12448.
20. Лихацький ПГ, Фіра ЛС, Гонський ЯІ. Динаміка змін маркерів біоенергетичних процесів та цитолізу у щурів після ураження нітритом натрію на тлі тютюнової інтоксикації. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017; 2:147-52.
21. Bashline MJ, Bachman TN, Helbling NL, Nouraie M, Gladwin MT, Simon MA. The Effects of Inhaled Sodium Nitrite on Pulmonary Vascular Impedance in Patients With Pulmonary Hypertension Associated with Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Card Fail*. 2020;26(8):654-61. DOI: 10.1016/j.cardfail.2020.04.006
22. El Agamy DF, Naguib YM. CoQ10 ameliorates monosodium glutamate-induced alteration in detrusor activity and responsiveness in rats via anti-inflammatory, anti-oxidant and channel inhibiting mechanisms. *BMC Urol*. 2019 Oct 28;19(1):103.

23. Lis K, Bartuzi Z. Natural food color additives and allergies. *Alergia Astma Immunol.* 2020;25(2):95-103.
24. Matsyura O, Besh L, Besh O, Troyanovska O, Slyuzar Z. Hypersensitivity reactions to food additives in pediatric practice: two clinical cases. *Georgian Med News.* 2020;307:91-5.
25. Witkowski M, Grajeta H, Gomułka K. Hypersensitivity Reactions to Food Additives – Preservatives, Antioxidants, Flavor Enhancers. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2022;19(18):11493. DOI: 10.3390/ijerph191811493
26. Доскалюк БВ. Патогенетичні особливості ушкодження респіраторного відділу легень при системній склеродермії та способи його корекції: експериментальне дослідження [дисертація]. Івано-Франківськ: Івано-Франків. нац. мед. ун-т; 2024. [цитовано 2024 Груд 12]. Доступно: [https://www.ifnmu.edu.ua/wp-content/uploads/2024/08/%D0%94%D0%B8%D1%81%D0%B5%D1%80%D1%82%D0%B0%D1%86%D1%96%D1%8F\\_%D0%94%D0%BE%D1%81%D0%BA%D0%B0%D0%BB%D1%8E%D0%BA.pdf](https://www.ifnmu.edu.ua/wp-content/uploads/2024/08/%D0%94%D0%B8%D1%81%D0%B5%D1%80%D1%82%D0%B0%D1%86%D1%96%D1%8F_%D0%94%D0%BE%D1%81%D0%BA%D0%B0%D0%BB%D1%8E%D0%BA.pdf)
27. Jones-Freeman B, Starkey MR. Bronchioalveolar stem cells in lung repair, regeneration and disease. *J Pathol.* 2020 Nov;252(3):219-26. DOI: 10.1002/path.5527.
28. Коптев ММ. Топографо-анатомічні особливості нижніх дихальних шляхів та легень білих щурів. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2014;14(1(45)): 94-6.
29. Nagarajan P, Gudde R, Srinivasan R, editors. *Essentials of Laboratory Animal Science: Principles and Practices.* Singapore: Springer; 2021. Chawla S, Jena S. The Anatomy and Physiology of Laboratory Rat; p. 187-209. DOI: 10.1007/978-981-16-0987-9\_9
30. Banerjee A, Mukherjee S, Maji BK. Worldwide flavor enhancer monosodium glutamate combined with high lipid diet provokes metabolic alterations and

- systemic anomalies: an overview. *Toxicol Reports*. 2021;8:938-61. DOI: 10.1016/j.toxrep.2021.04.009.
31. Molochek Y, Levchuk N, Makarenko O. Розробка та експериментальне відтворення моделі часткового стенозу трахеї у молодих статевонезрілих білих щурів. *Act Probl Modern Med*. 2023 Dec 20;23(4):218-23. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.23.4.218>
  32. Hassan NH, El-Wafaey DI. Histopathological scoring system role in evaluation of electronic cigarette's impact on respiratory pathway in albino rat: Biochemical, histo-morphometric and ultrastructural study. *Tissue Cell*. 2022 Dec;79:101945. DOI: 10.1016/j.tice.2022.101945.
  33. Pinkerton KE, Harding R, Georgian E, editors. *The Lung: Development, Aging and the Environment*. Third Edition. Imprint: Academic Press; 2024. 1180
  34. de Fátima Martins M, Honório-Ferreira A, S Reis M, Cortez-Vaz C, Gonçalves CA. Sialic acids expression in newborn rat lungs: implications for pulmonary developmental biology. *Acta Histochem*. 2020 Dec;122(8):151626. DOI: 10.1016/j.acthis.2020.151626.
  35. Haberthür D, Yao E, Barré SF, Cremona TP, Tschanz SA, Schittny JC. Pulmonary acini exhibit complex changes during postnatal rat lung development. *PLoS One*. 2021;16:e0257349. DOI: 10.1371/journal.pone.0257349.
  36. Пальчик ВВ, Кабалей АВ, Шинкевич ВІ, Шликова ОА. Морфологічна характеристика легень у лабораторних BALB/C мишей. *Проблеми екології та медицини*. 2023;27(1-2):17-24.
  37. Вацик МО. Особливості структурно-просторової організації кровоносного русла легень щурів у нормі та його реорганізація при загальному зневодненні. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2018; 3:28-35.
  38. Ganji F, Ebrahimi M, Shirani A, Golmohammadi M, Gholipourmalekabadi M, Kashanian M, et al. Epithelial cells/progenitor cells in developing human

- lower respiratory tract: Characterization and transplantation to rat model of pulmonary injury. *Bioimpacts*. 2023;13(6):505-20. DOI: 10.34172/bi.2023.26456
- 39.Теслик ТП, Понирко АО. Особливості змін макроелементного складу легень щурів молодого віку за умов експериментального алоксанового діабету. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*, 2018;118(11(61)):192-5.
  - 40.Теслик ТП. Вплив експериментального алоксанового діабету на морфологію легневих структур щурів віку прогресивного росту. *Буковинський медичний вісник*. 2018;2(86):90-5.
  41. Zhao J, Ballard C, Cohen AJ, Ringham B, Zhao B, Wang H, et al. Postnatal growth restriction impairs rat lung structure and function. *Anat Rec (Hoboken)*. 2025 Apr;308(4):1051-65. DOI: 10.1002/ar.25297
  - 42.Герасимюк ІЄ, Вацик МО. Особливості реорганізації кровоносних судин легень щурів за різних ступенів загального зневоднення. *Morphologia*.2018;12(3):44-50.
  - 43.Герасимюк ІЄ, Вацик МО. Особливості ремоделювання кровоносних судин легень щурів при застосуванні різних методів регідратації після загального зневоднення. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019;2(149):272-6.
  - 44.Ткачук СС, Гринюк МІ, Ткачук ОВ. Стан показників протео- та фібринолітичної активності в легенях щурів із цукровим діабетом, ускладненим ішемією-реперфузією головного мозку. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2023 Січ 21;22(3):43-7. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXII.3.85.2023.07>
  - 45.Гарасим Н, Бішко-Москалюк О, Кулачковський О, Луцик М, Санагурський Д. Структурні зміни легень щурів за дії гістаміну та гіпохлориту натрію. *Вісник Львівського університету. Серія біологічна*. 2018;77:16-30.

- 46.Сушко ЮІ, Гудима АА. Вплив експериментальної краніоскелетної травми на активність процесів ліпідної пероксидації в легенях щурів різного віку. Шпитальна хірургія. Журнал імені ЛЯ Ковальчука. 2018;4: 46-49.
- 47.Bhardwaj SK, Deep A, Bhardwaj N, Wangoo N. Recent advancements in nanomaterial based optical detection of food additives: a review. *Analyst*. 2023 Oct 23;148(21):5322-39. DOI: 10.1039/d3an01317k
- 48.Bischoff NS, de Kok TM, Sijm DT, van Breda SG, Briedé JJ, Castenmiller J, et al. Possible adverse effects of food additive E171 (titanium dioxide) related to particle specific human toxicity, including the immune system. *Int J Molecular Sci*. 2020;22(1):207. DOI: 10.3390/ijms22010207
- 49.Вікуліна ГВ, Тимошенко ОП. Гістологічні зміни паренхіми легень поросят, хворих на неспецифічну бронхопневмонію. Вісн. Полтав. держ. аграр. академії. 2009; 1:104-8,
- 50.Silva MM, Reboredo FH, Lidon FC. Food Colour Additives: A Synoptical Overview on Their Chemical Properties, Applications in Food Products, and Health Side Effects. *Foods*. 2022;11(3):379. DOI: 10.3390/foods11030379
- 51.Вацик МО. Особливості структурних змін у легенях щурів за умов загальної дегідратації та її корекції. [дисертація в Інтернеті]. Тернопіль: Тернопіл. нац. мед. ун-т ім. ІЯ Горбачевського МОЗ України; 2020. [цитовано 2024 Груд 12]. Доступно: <https://repository.tdmu.edu.ua//handle/123456789/17265>
- 52.Гриценко МА, Буланкіна НІ, Харченко ТС, Кот ЮГ, Перський ЄЕ. Порівняльні особливості будови цитоскелету фібробластів шкіри та легенів щурів різного віку. Вісник Харківського національного університету імені ВН Каразіна. Серія: Біологія. 2017; 28:224-7
- 53.Гриценко МА, Буланкіна НІ. Порівняльне дослідження експресії деяких груп генів у фібробластах шкіри та легенів щурів різного віку. Вісник Харківського національного університету імені ВН Каразіна. Серія: Біологія. 2018;31:148-52.

54. Гриценко МА. Експресія генів деяких цитокінів та кількість їхніх продуктів у культурах фібробластів шкіри та легенів щурів в онтогенезі. Вісник Харківського національного університету імені ВН Каразіна. Серія «Біологія». 2018;30:160-7.
55. Рикова ЮО, Шупер ВО. Вплив толуолу на динаміку маси легень щурів періоду старечих змін. В: International research and practice conference “Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine”; 2017 Apr. 28-29; Lublin. Lublin; 2017. p. 135-7.
56. Ющак ОМ, Волошин МВ, Луків ОА, Волошин ВД, Ющак МВ. Структурно-функціональна реакція легеневої тканини та судин малого кола кровообігу лабораторних щурів на ранній стадії моделювання гострого перитоніту. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2017;1 (3): .  
<https://doi.org/10.11603/1811-2471.2017.v1.i3.77451>
57. Yang H, Wu QY, Li MY, Lao CS, Zhang YJ. Pulmonary Toxicity in Rats Caused by Exposure to Intratracheal Instillation of SiO<sub>2</sub> Nanoparticles. Biomed Environ Sci. 2017 Apr;30 (4):264-79. doi: 10.3967/bes2017.036.
58. Radwan EH, Elghazaly MM, Hussein HK, Abdel Aziz KK, Barakat AI. Adverse effect of mixture of food additives on some biochemical parameters in male albino rats. J Advances Biol. 2020;13:2347-6893. DOI: 10.24297/jab.v13i.8717
59. Huang H, Lan LQ, Wu JQ, Su YW, Xue CH, Liu YM. Effect of bone marrow mesenchymal stem cells on paraquat-induced pulmonary fibrosis in rats. Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi. 2020; 38(5): 332-8. doi: 10. 3760/cma.j.cn121094-20190711-00214.
60. Dinca V, Docea AO, Drocas AI, Nikolouzakakis TK, Stivaktakis PD, Nikitovic D, et al. A mixture of 13 pesticides, contaminants, and food additives below individual NOAELs produces histopathological and organ weight changes in rats. Arch Toxicol. 2023 May;97(5):1285-98. DOI: 10.1007/s00204-023-03455-x

61. Werner J, Schipke J, Brandenberger C, Schmiedl A, Mühlfeld C. Differential temporal development of alveoli and the alveolar capillary network in the postnatal rat lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2022 Dec 1;323(6):L667-75. DOI: 10.1152/ajplung.00273.2022
62. Koopsamy Naidoo SV, Bester MJ, Arbi S, Venter C, Dhanraj P, Oberholzer HM. Oral exposure to cadmium and mercury alone and in combination causes damage to the lung tissue of Sprague-Dawley rats. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2019; 69:86-94. doi: 10.1016/j.etap.2019.03. 021.
63. Umbright C, Sellamuthu R, Roberts JR, Young SH, Richardson D, Schwegler-Berry D, McKinney W, Chen B, Gu JK, Kashon M, Joseph P. Pulmonary toxicity and global gene expression changes in response to sub-chronic inhalation exposure to crystalline silica in rats. *J Toxicol Environ Health A*. 2017; 80(23-24):1349-68. doi: 10.1080/15287394.2017.1384773.
64. Бучко ПІ, Марущак МІ. Особливості окиснювальної модифікації протеїнів при комбінованій дії харчових добавок. *МССН*. 2020;22(4):47-55. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2020.i4.11602
65. Мустафіна ГМ, Старченко ІІ, Кока ВМ, Лукачіна ЄІ, Черняк ВВ. Сучасні уявлення про вплив окремих харчових добавок на організм людини. *Act Probl Modern Med*. 2021;21(1):194-8. DOI: 10.31718/2077-1096.21.1.194
66. Roeder F, Knudsen L, Schmiedl A. The expression of the surfactant proteins SP-A and SP-B during postnatal alveolarization of the rat lung. *PLoS One*. 2024 Mar 14;19(3):e0297889. DOI: 10.1371/journal.pone.0297889
67. Roth D, Şahin AT, Ling F, Tepho N, Senger CN, Quiroz EJ, et al. Structure and function relationships of mucociliary clearance in human and rat airways. *Nat Commun*. 2025;16:2446. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-025-57667-z>
68. Про безпечність та якість харчових продуктів: Закон України. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2809-15> Text

- 69.Babbel J, Ramos C, Wangberg H, Luskin K, Simon R. Adverse reactions to food additives. *J Food Allergy*. 2021 Apr 1;3(1):8-23. DOI: 10.2500/jfa.2021.3.210004.
- 70.Caristo I, Briasco B, Grasso I, Barranco R, Pinto SL, Ventura F. Update on Sodium Nitrite Poisoning: Can Certain Diseases Influence the Lethal Concentrations of MetHb? *Am J Forensic Med Pathol*. 2024 Jun 1;45(2):184-5. DOI: 10.1097/PAF.0000000000000903
- 71.Kukk M, Torres D. Risk assessment related to food additives and food processing-derived chemical contaminants exposure for the Portuguese population. *EFSA J*. 2020 Nov 26;18(Suppl 1):e181110. DOI: 10.2903/j.efsa.2020.e181110.
- 72.Малєєв ВО, Безпальченко ВМ, Семенченко ОО. Харчові добавки: визначення, ризики, аналіз споживання. Вчені записки ТНУ імені ВІ Вернадського. Серія: технічні науки. 2020;31(3):7-12. DOI: 10.32838/TNU-2663-5941/2020.3-2/02
- 73.Пузік ЛМ. Безпека продукції харчової галузі. Харків: ДБТУ; 2024. 117 с.
- 74.Thadathil DA, George L, Varghese A. Food Additives and Evolved Methods of Detection: A Review. *Crit Rev Anal Chem*. 2024 Jul 17:1-20. DOI: 10.1080/10408347.2024.2372501
- 75.Precup G, Marini E, Zakidou P, Beneventi E, Consuelo C, Fernández-Fraguas C, et al. Novel foods, food enzymes, and food additives derived from food by-products of plant or animal origin: principles and overview of the EFSA safety assessment. *Front Nutr*. 2024 May 3;11:1390734. DOI: 10.3389/fnut.2024.1390734
- 76.Малєєв ВО, Безпальченко ВМ, Семенченко ОО. Харчові добавки: визначення, ризики, аналіз споживання. Вчені записки ТНУ імені В.І. Вернадського. Серія: технічні науки. 2020;31 (70),(2 (3):7-12
- 77.Пахомська ОВ. Харчові добавки: класифікація та вплив на організм людини. *Sci Bull Tavria State Agrotechn Univ*. 2022;12(3):24. DOI: 10.31388/2220-8674-2022-3-24

78. Chazelas E, Deschasaux M, Srouf B, Kesse-Guyot E, Julia C, Alles B, et al. Food additives: distribution and co-occurrence in 126,000 food products of the French market. *Sci Rep*. 2020 Mar 4;10(1):3980. DOI: 10.1038/s41598-020-60948-w
79. 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*. 2021 Oct;24(10):784-94. DOI: 10.1080/1028415X.2019.1681065.
80. Grigorenko AS, Yeroshenko HA, Shevchenko KV, Perederii NO. Biological Effects of the Most Common Food Additives. *Acta Balneol*. 2021;164(4):309-14. DOI:10.36740/ABAL202104111
81. Ліснянська НВ, Новак–Мазепа ХО, Копаниця ОМ, Мялюк ОП, Пак АІ. Вивчення ефектів поєднаної дії харчових добавок. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2020; 2:88-90
82. Івахно ОП, Козярін ПІ. Проблеми використання харчових добавок у продуктах дитячого харчування. *Environment & Health*. 2019;1: 29-32. <https://doi.org/10.32402/dovkil2019.01.029>
83. Sultana S, Rahman MM, Aovi FI, Jahan FI, Hossain MS, Brishti SA, et al. Food Color Additives in Hazardous Consequences of Human Health: An Overview. *Current topics in medicinal chemistry*. 2023;23(4):1380-93. DOI: 10.2174/1568026623666230117122433
84. Wu L, Zhang C, Long Y, Chen Q, Zhang W, Liu G. Food additives: From functions to analytical methods. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62(30):8497-517. DOI: 10.1080/10408398.2021.1929823.
85. Anıl H, Harmancı K. Evaluation of contact sensitivity to food additives in children with atopic dermatitis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2020 Jun;37(3):390-5. DOI: 10.5114/ada.2020.96112.
86. Sadighara P, Safta M, Limam I, Ghanati K, Nazari Z, Karami M, et al. Association between food additives and prevalence of allergic reactions in

- children: a systematic review. *Rev Environ Health*. 2022 Jan 31;38(1):181-6. DOI: 10.1515/reveh-2021-0158.
87. Savin M, Vrkatić A, Dedić D, Vlaški T, Vorgučin I, Bjelanović J, et al. Additives in Children's Nutrition-A Review of Current Events. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Oct 18;19(20):13452. DOI: 10.3390/ijerph192013452.
88. Божко НВ, Тищенко ВІ, Пасічний ВМ. Перспективи використання натуральних антиоксидантів у дитячому харчуванні. В: Інноваційні технології та перспективи розвитку м'ясопереробної галузі: програма та тези матеріалів Міжнар. наук.-практ. конф., 2020 листоп. 24; Київ. Київ: НУХТ; 2020. с. 33-5.
89. Goyal V, Bandari M. Rodents in Drug Discovery. *Rodents and Their Role in Ecology, Medicine and Agriculture*. IntechOpen; 2023. DOI: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.1001323>
90. Gunnars K. Are Nitrates and Nitrites in Foods Harmful? [Internet]. Healthline [updated Feb 10, 2020; cited 2024 Nov 24]. Available from: <https://www.healthline.com/nutrition/are-nitrates-and-nitrites-harmful>
91. Про затвердження Санітарних правил і норм по застосуванню харчових добавок: наказ МОЗ України. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0715-9611Text>
92. Merinas-Amo T, Merinas-Amo R, Alonso-Moraga Á, Font R, Del Río Celestino M. In Vivo and In Vitro Studies Assessing the Safety of Monosodium Glutamate. *Foods*. 2024 Dec 9;13(23):3981. DOI: 10.3390/foods13233981
93. Руцька АВ, Криницька ІЯ, Марущак МІ. Показники вільнорадикального окиснення в щурів за умови пасивного тютюнокуріння на тлі тривалого введення глютамату натрію у статевому і віковому аспектах. *Медична та клінічна хімія*. 2017; 19(4): 115-22.

94. Руцька АВ, Криницька ІЯ. Стан системи нітроген (II) оксиду у щурів за умови" пасивного тютюнокуріння" на тлі тривалого введення глютамату натрію у статевому та віковому аспектах. Вісник проблем біології і медицини. 2018; 2(1 (143)):189-94.
95. Гецько НВ. Вікові особливості метаболічних процесів у щурів за умови дії тютюнового диму на тлі застосування натрій глютамату. [дисертація в Інтернеті]. Тернопіль: Тернопіл. нац. мед. ун-т ім. ІЯ Горбачевського МОЗ України; 2020. [цитовано 2024 Груд 12]. Доступно: <https://repository.tdmu.edu.ua//handle/123456789/17113>
96. Bravo-Gutiérrez OA, Falfán-Valencia R, Ramírez-Venegas A, Sansores RH, Ponciano-Rodríguez G, Pérez-Rubio G. Lung damage caused by heated tobacco products and electronic nicotine delivery systems: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(8):4079. DOI: 10.3390/ijerph18084079
97. Sheriff MM Sr, Abusabah HH, Sindi HB, Alaidrous AO, Moemen AH, Alshalawi SF, et al. A Study on the Awareness and Perceptions Regarding Monosodium Glutamate and its Potential Health Effects Amongst the Urban Population of Saudi Arabia. *Cureus*. 2023 Dec 25;15(12):e51094. DOI: 10.7759/cureus.51094
98. Руцька АВ. Дослідження ензимної ланки антиоксидантної системи в щурів за умови дії тютюнового диму на тлі застосування натрій глютамату в статевому і віковому аспектах. *Medical and Clinical Chemistry*. 2018; 3:145-53. DOI: <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2018.v0.i3.9584>
99. Yanina IY, Genin VD, Genina EA, Mudrak DA, Navolokin NA, Bucharskaya AB, et al. Multimodal Diagnostics of Changes in Rat Lungs after Vaping. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Oct 30;13(21):3340. DOI: 10.3390/diagnostics13213340
100. Abusara OH, Hammad AM, Debas R, Al-Shalabi E, Waleed M, Scott Hall F. The inflammation and oxidative status of rat lung tissue following

- smoke/vapor exposure via E-cigarette, cigarette, and waterpipe. *Gene*. 2025 Jan 30;935:149066. DOI: 10.1016/j.gene.2024.149066
101. Павліченко ОД, Макаренко ОА. Вплив тютюнової інтоксикації на стан антиоксидантної системи у щурів. In: Komarytsky ML, editor. European scientific congress. Proceedings of the 4 International Scientific and Practical Conference; 2023 May 15-17; Madrid. Madrid, Spain; 2023. p. 34-9.
  102. Волков П, Косілова ОЮ, Кателевська НМ. Глутамат натрію як харчова добавка і її вплив на здоров'я. В: Scientific discoveries: projects, strategies and development: The International Scientific and Practical Conference: collection of scientific papers /European Scientific Platform; 2019 Oct. 25; Edinburgh, UK. Edinburgh; 2019. Vol. 2. p. 38-40.
  103. Day NJ, Wang J, Johnston CJ, Kim SY, Olson HM, House EL, et al. Rat bronchoalveolar lavage proteome changes following e-cigarette aerosol exposures. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2023 May 1;324(5):L571-83. DOI: 10.1152/ajplung.00016.2023
  104. Kahe K, Laferrère B, Castellanos FX, Zhang Y, Mozaffarian D. Monosodium glutamate: A hidden risk factor for obesity? *Obes Rev*. 2025 Feb 6:e13903. DOI: 10.1111/obr.13903
  105. Kraemer MVDS, Fernandes AC, Chaddad MCC, Uggioni PL, Rodrigues VM, Bernardo GL, et al. Food additives in childhood: a review on consumption and health consequences. *Rev Saude Publica*. 2022;56:32. DOI: 10.11606/s1518-8787.2022056004060
  106. Nguyen L, Salanță L, Socaci S, Tofana M, Fărcaș A, Pop C. A Mini Review About Monosodium Glutamate. *Bulletin of University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine Cluj-Napoca. Food Sci Technol*. 2020;77(1). DOI: 10.15835/buasvmcn-fst:2019.0029.
  107. Moneret-Vautrin DA. Monosodium glutamate - induced asthma: Study of the potential risk in 30 asthmatics and review of the literature. *Allerg Immunol*. 1987; 19(1): 29-35.

108. Allen DH, Delohery J, Baker G. Monosodium l-glutamate-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1987;80 (4):530-7.].
109. Schwartzstein RM, Kelleher M, Weinberger SE, Weiss JW, Drazen JM. Airway effects of monosodium glutamate in subjects with chronic stable asthma. *J Asthma* 1987;24 (3):167-72.
110. Udom GJ, Abdulyekeen BR, Osakwe MO, Ezejiofor AN, Orish CN, Orish FC, et al. Reconsideration of the health effects of monosodium glutamate: from bench to bedside evidence. *J Environ Sci Health C Toxicol Carcinog*. 2025;43(1):51-81. DOI: 10.1080/26896583.2024.2415202
111. Pepper AN, Sriaroon P, Glaum MC. Additives and preservatives: Role in food allergy. *J Food Allergy*. 2020 Sep 1;2(1):119-23. DOI: 10.2500/jfa.2020.2.200014.
112. Beausoleil JL, Fiedler J, Spergel JM. Food intolerance and childhood asthma: What is the link? *Pediatr Drugs*. 2007;9 (3):157-63. doi: 10.2165/00148581-200709030-00004
113. Moldovan OL, Vari CE, Tero-Vescan A, Cotoi OS, Cocuz IG, Tabaran FA, et al. Potential Defence Mechanisms Triggered by Monosodium Glutamate Sub-Chronic Consumption in Two-Year-Old Wistar Rats. *Nutrients*. 2023 Oct; 15(20):4436. DOI: 10.3390/nu15204436
114. Kotopoulou S, Zampelas A, Magriplis E. Risk Assessment of Nitrite and Nitrate Intake from Processed Meat Products: Results from the Hellenic National Nutrition and Health Survey (HNNHS). *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Oct 6;19(19):12800. DOI: 10.3390/ijerph191912800
115. Пальтов ЄВ, Івасівка ХП, Паньків МВ. Міфи і реальність про вплив глутамату. Компіляція наукових даних сучасної світової літератури. *Morphologia*. 2021;5(1):7-21. DOI: 10.26641/1997-9665.2021.1.7-21
116. Adeleke DA, Olajide PA, Omowumi OS, Okunlola DD, Taiwo AM, Adetuyi BO. Effect of monosodium glutamate on the body system. *World News of Natural Sciences*. 2022;44:1-23.

117. Kayode OT, Bello JA, Oguntola JA, Kayode AAA, Olukoya DK. The interplay between monosodium glutamate (MSG) consumption and metabolic disorders. *Heliyon*. 2023 Sep 9;9(9):e19675. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e19675
118. Parthasarathy S. How Safe is Monosodium Glutamate? Exploring the Link to Obesity, Metabolic Disorders, and Inflammatory Disease. *J Med Food*. 2024 Dec;27(12):1259. DOI: 10.1089/jmf.2014.1705.ed
119. Vashcheniuk MI. Sodium glutamate: mechanisms of influence on different organs and body systems (literature review). *Scientific and practical journal*. 2023 Apr. 12;25(1):101-5. DOI: <https://doi.org/10.21802/artm.2023.1.25.101>
120. Kesharwani R, Bhoumik S, Kumar R, Rizvi SI. Monosodium Glutamate Even at Low Dose May Affect Oxidative Stress, Inflammation and Neurodegeneration in Rats. *Indian J Clinic Biochem*. 2024 Jan;39(1):101-9. DOI: 10.1007/s12291-022-01077-1
121. Ogunmokunwa AE, Ibitoye BO. Monosodium glutamate (MSG) exposure induced oxidative stress and disrupted testicular hormonal regulation, exacerbating reproductive dysfunction in male WISTAR rats. *Endocrine Metabolic Sci*. 2025 Mar;17:100226. DOI: 10.1016/j.endmts.2025.100226
122. Shastri M, Raval DM, Rathod VM. Monosodium Glutamate (MSG) Symptom Complex (Chinese Restaurant Syndrome): Nightmare of Chinese Food Lovers! *J Assoc Physicians India*. 2023 Jun;71(6):11-12. DOI: 10.5005/japi-11001-0264
123. Yu H, Wang R, Zhao Y, Song Y, Sui H, Wu Y, et al. Monosodium Glutamate Intake and Risk Assessment in China Nationwide, and a Comparative Analysis Worldwide. *Nutrients*. 2023 May 24;15(11):2444. DOI: 10.3390/nu15112444
124. Мустафіна ГМ, Старченко ІІ, Кока ВМ, Лукачіна ЄІ, Черняк ВВ. Сучасні уявлення про вплив окремих харчових добавок на організм

- людини. *Act Probl Modern Med.* 2021;21(1):194-8. DOI: 10.31718/2077-1096.21.1.194
125. Essien AU, Eludire A, Odungid EO, Peters DO, Afolabi IS. Ameliorative Effects of Calcium-Based Supplements on Monosodium Glutamate-Induced Organ Injury in Rats. *Tropical J Natural Product Res.* 2024 Dec 2; 8(11): 9043-9. DOI: 10.26538/tjnpr/v8i11.12
  126. Hazzaa SM, El-Roghy ES, Abd Eldaim MA, Elgarawany GE. Monosodium glutamate induces cardiac toxicity via oxidative stress, fibrosis, and P53 proapoptotic protein expression in rats. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2020 Jun;27(16):20014-24. DOI: 10.1007/s11356-020-08436-6
  127. Морозова ЛП. Харчова добавка глутамат натрію (E621): перспективи застосування в харчовій промисловості та вплив на організм людини. *Продовольчі ресурси.* 2023 Черв. 27;11(20):617. DOI: <https://doi.org/10.31073/foodresources2023-20-07>
  128. Daniel KL, Gaudet C, Hamraghani A, Ben Fadel N, Yeganeh B, Jankov RP. Sodium nitrite prevents impaired postnatal alveolar development. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2025 Mar 10. DOI: 10.1152/ajplung.00324.2024
  129. O'Neill C, Najjar Z, Ingleton A, Edwards A, Dawson A, Gupta L. Methaemoglobinaemia associated with the atypical use of sodium nitrite as a food additive. *Med J Aust.* 2021 Sep 20;215(6):256-7.e1. DOI: 10.5694/mja2.51233
  130. Alahakoon AU, Jayasena DD, Ramachandra S, Jo C. Alternatives to nitrite in processed meat: Up to date. *Trends Food Sci Technol* 2015;45(1):37-49.
  131. Бабенко ВІ, Старченко ІІ, Филенко БМ, Ройко НВ, Проскурня СА. Морфологічні зміни в деяких органах під впливом харчових добавок. *Act Probl Modern Med.* 2022;22(3-4):201-5. DOI: 10.31718/2077–1096.22.3.4.2

132. Молоканова ЛВ, Квасніков АА. Кольороутворення ковбасних виробів: проблеми і можливі шляхи їх вирішення. В: Обладнання та технології харчових виробництв: зб. наук. праць ДонНУЕТ. Донецьк: ВЦ ДонНУЕТ, 2010. Вип. 25. с. 183-90.
133. Homem RV, Ariseto-Bragotto AP, Rodrigues E, Cladera-Olivera F. Theoretical estimation of nitrates and nitrites intake from food additives by the Brazilian population. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 2023 Sep;40(9):1147-63. DOI: 10.1080/19440049.2023.2240439
134. Бучко П, Криницька І, Марущак М. Комбінована дія харчових добавок к-карагенану та глутамату натрію: вплив на вільнорадикальне окислення. RJDNMD. 2021;28(2):185-9. DOI: 10.46389/rjd-2021-1029
135. Hikin LJ, Ho J, Morley SR, Ahluwalia A, Smith PR. Sodium nitrite poisoning: A series of 20 fatalities in which post-mortem blood nitrite and nitrate concentrations are reported. Forensic Sci Int. 2023 Apr;345:111610. DOI: 10.1016/j.forsciint.2023.111610
136. Донченко СВ, Білаш СМ, Северин ЮМ. Вплив найпоширеніших харчових добавок на здоров'я людини. В: Пилипенко СВ, редактор. Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини: матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Полтава : Астроя, 2020. с. 23-5.
137. Аль-Отайбі АМ, Емам НМ, Елабд ХК, Есмаїл НІ. Токсичність споживання глутамату натрію на різні тканини, викликаний окисним стресом: огляд. Журнал медицини та науки про життя. 2022;4(4):68-81. DOI: 10.21608/jmals.2022.264345
138. Ribeiro JM, Santana AB, de Oliveira Marusso L, de Oliveira Marrafon DAF, Dos Reis TM, Rosalen PL, et al. Effectiveness and safety of the use of sodium nitrite in patients with hypertension and pulmonary hypertension: a scoping review. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 2025 Jan 28. DOI: 10.1007/s00210-025-03796-7

139. Ni F, Ogura T, Lin W. Electronic Cigarette Liquid Constituents Induce Nasal and Tracheal Sensory Irritation in Mice in Regionally Dependent Fashion. *Nicotine Tob Res.* 2020 Dec 15;22(Suppl 1):S35-44. DOI: 10.1093/ntr/ntaa174
140. Piknova B, Park JW, Thomas SM, Tunau-Spencer KJ, Schechter AN. Nitrate and Nitrite Metabolism in Aging Rats: A Comparative Study. *Nutrients.* 2023 May 26;15(11):2490. DOI: 10.3390/nu15112490
141. Лихацький ПГ. Зміни запальних та біоенергетичних процесів у щурів, уражених натрію нітритом та тютюновим димом, після застосування мілдронату. *Наукові записки Тернопільського національного педагогічного університету імені Володимира Гнатюка. Сер. Біологія.* 2018;1 (72):102-10.
142. Alhusaini A, Alhumaidan S, Almogren R, Alsaif S, Alsultan E, Hussein I. Nano-Curcumin Protects Against Sodium Nitrite-Induced Lung Hypoxia Through Modulation of Mitogen-Activated Protein Kinases/c-Jun NH2-Terminal Kinase Signaling Pathway. *Dose Response.* 2021 Aug 3;19(3):15593258211033148. DOI: 10.1177/15593258211033148
143. AlThanoon SA, Taha AM. Histopathological changes on the pregnant rat's lung induced by sodium nitrite and monosodium glutamate. *Iraqi J Vet Sci.* 2022;36(2):419-24. DOI: 10.33899/ijvs.2021.130464.1824
144. Huang L, Zeng X, Sun Z, Wu A, He J, Dang Y, Pan D. Production of a safe cured meat with low residual nitrite using nitrite substitutes. *Meat Sci.* 2020 Apr;162: 108027. doi: 10.1016/j.meatsci.2019.108027.
145. Калініна ГП. Застосування натуральних фарбників у технології м'ясних продуктів. В: *Новітні технології виробництва та переробки продукції тваринництва: матеріали міжнар. наук.-практ. конф.; 2019 жовт. 31; Біла Церква. Біла Церква: БНАУ; 2019. с. 16-17.*

146. Egemnazarov B, Schermuly RT, Dahal BK. Nebulization of the acidified sodium nitrite formulation attenuates acute hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Respir Res.* 2010 Jun 21;11(1):81.
147. Sriboonyong T, Kawamatawong T, Sriwantana T, Srihirun S, Titapiwatanakun V, Vivithanaporn P, et al. Efficacy and safety of inhaled nebulized sodium nitrite in asthmatic patients. *Pulm Pharmacol Ther.* 2021 Feb;66:101984. DOI: 10.1016/j.pupt.2020.101984
148. Bebarta VS, Brittain M, Chan A, Garrett N, Yoon D, Burney T, Mukai D, Babin M, Pilz RB, Mahon SB, Brenner M, Boss GR. Sodium Nitrite and Sodium Thiosulfate Are Effective Against Acute Cyanide Poisoning When Administered by Intramuscular Injection. *Ann Emerg Med.* 2017;69 (6):718-25. doi: 10.1016/j.annemergmed.2016.09. 034.
149. Pankey EA, Badejo AM, Casey DB, Lasker GF, Riehl RA, Murthy SN, Nossaman BD, Kadowitz PJ. Effect of chronic sodium nitrite therapy on monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Nitric Oxide.* 2012 Jun 30; 27(1): 1-8. doi: 10. 1016/j.niox.2012. 02.004.
150. Egemnazarov B, Schermuly RT, Dahal BK, Elliott GT, Hoglen NC, Surber MW, Weissmann N, Grimminger F, Seeger W, Ghofrani HA. Nebulization of the acidified sodium nitrite formulation attenuates acute hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Respir Res.* 2010 Jun 21;11 (1):81. doi: 10. 1186/1465-9921-11-81.
151. Pickerodt PA, Emery MJ, Zarndt R, Martin W, Francis RC, Boemke W, Swenson ER. Sodium nitrite mitigates ventilator-induced lung injury in rats. *Anesthesiology.* 2012 Sep;117(3): 592-601. doi: 10. 1097/ALN.0b013e3182655f80.
152. Rodrigues PDS, Rios ADO, Cladera-Olivera F. Estimation of theoretical intake of synthetic food colours Azorubine, Erythrosine, Indigotine, and Ponceau 4R by the Brazilian population. *Food Sci Technol.* 2021;42:e17821

153. de Oliveira ZB, Silva da Costa DV, da Silva Dos Santos AC, da Silva Júnior AQ, de Lima Silva A, de Santana RCF, et al. Synthetic Colors in Food: A Warning for Children's Health. *Int J Environ Res Public Health*. 2024 May 27;21(6):682. DOI: 10.3390/ijerph21060682
154. de Souza CSH, Chapman JM, da Silva TA, Silva Filho THN, Dias CT dos S, Oliveira N de MS, et al. Genotoxic and cytotoxic potential of food azodyes: preclinical safety assessment using the in vivo micronucleus assay. *Braz J Develop*. 2022;8(8):57227-4. DOI: 10.34117/bjdv8n8-158
155. Lemoine A, Pauliat-Desbordes S, Challier P, Tounian P. Adverse reactions to food additives in children: A retrospective study and a prospective survey. *Arch Pediatr*. 2020; 27(7): 368-71. doi: 10. 1016/j.arcped.2020. 07.005.
156. Valluzzi RL, Fierro V, Arasi S, Mennini M, Pecora V, Fiocchi A. Allergy to food additives. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019; 19(3): 256-262. doi: 10. 1097/ACI.0000000000000528
157. Nandanwadkar SM, Mastiholimath V. A novel USP-HPTLC protocol compliant method for the simultaneous quantification of E-102, E-124, and E-133 azo dyes in consumer goods. *J Planar Chromatogr Mod TLC*. 2020;33 (4):405-12. DOI: 10.1007/s00764-020-00038-9
158. Shanmugasundaram P, Bavenro, Rujaswini T. A review on food coloring agents – safe or unsafe? *Res J Pharm Technol*. 2019; 12(5): 2503-2505. DOI: 10. 5958/0974-360X.2019. 00421.9
159. Сидорова ЛП, Вишнікін АБ, Волобой АО. Одночасне спектрофотометричне визначення харчових барвників у бінарних сумішах методом стандартних добавок Н-point. *Journal of Chemistry and Technologies*. 2019; 27(2): 276-84. DOI: <https://doi.org/10.15421/081928>.
160. Про основні принципи та вимоги до безпечності та якості харчових продуктів: Закон України. Редакція від 21. 03.2021.

Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/771/97-%D0%B2%D1%80> Text

161. Про державну систему біобезпеки при створенні, випробуванні, транспортуванні та використанні генетично модифікованих організмів: Закон України. Редакція від 16. 10.2020. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1103-16> Text
162. Про затвердження Порядку етикетування харчових продуктів, які містять генетично модифіковані організми або вироблені з їх використанням та вводяться в обіг : Постанова Кабінету міністрів України № 468 . Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/468-2009-%D0%BF1Text>
163. Кричківська ЛВ, Белінська АП, Анан'єва ВВ, Дубоносов ВЛ, Овсяннікова ТО. Безпека харчових продуктів: антиаліментарні фактори, ксенобіотики, харчові добавки: навчальний посібник. Харків: НТУ «ХПІ»; 2017. 98 с.
164. Єрошенко ГА, Донець ІМ, Шевченко КВ, Григоренко АС, Рябушко1 ОБ, Клепець ОВ. Структурні особливості легень щурів та їх ремоделювання після дії різних екзогенних чинників. Вісник проблем біології і медицини. 2021; 2(160):26-29.
165. Єрошенко ГА, Донець ІМ, Шевченко КВ, Григоренко АС, Кінаш ОВ, Лисаченко ОД. Вплив глутамату натрію на органи дихальної системи у щурів. Вісник проблем біології і медицини. 2021; 3 (161):31-34.
166. Кінаш ОВ, Єрошенко ГА, Шевченко КВ, Лисаченко ОД, Донець ІМ, Кінаш ПМ, Григоренко АС. Вплив глутамату натрію на організм людини та тварин. Вісник проблем біології і медицини. 2021; 3 161):49-52.

167. Кінаш ОВ, Чуприна ОБ, Донець ІМ, Григоренко АС, Жага ОМ. Механізм дії глутамату натрію на органи та системи. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2021; 4(76):178-183.
168. Донець ІМ, Єрошенко ГА, Григоренко АС, Шевченко КВ, Кінаш ОВ. Особливості теоретичного обґрунтування та значення впливу нітриту натрію та Понсо 4R на органи дихальної системи. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2021; 4(76): 173 – 177.
169. Єрошенко ГА, Кінаш ОВ, Лисаченко ОД, Григоренко АС, Донець ІМ, Рябушко ОБ, Клепець ОВ. Вплив харчового барвника Понсо 4R на організм людини та тварин. Вістник проблем біології і медицини. 2022; (163):29 - 32.
170. Апихтіна ОЛ. Правові аспекти при роботі з експериментальними тваринами. Сьогодення і біоетика. К.: ВД Авіцена; 2011. – ISBN 978-966-2144-26-0.:244-50.
171. 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.
172. Корнацький ВМ, Талаєва ТВ, Основи діяльності етичних комісій. Київ: 2007. 92 с.
173. 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.
174. Запорожан ВМ, Аряєв МЛ. Біоетика: Підруч. для студ. вищ. мед. навч. закл. IV рівня акредитації. К.: Здоров'я; 2005. 288 с. Поттер ВР. Биоэтика - мост в будущее. Киев.: Карпенко; 2002. 206 С.
175. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics. Oxford: Oxford university press; 1994. 546 p.
176. 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.
177. Резніков ОГ. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах. Перший національний конгрес з біоетики. Ендокринологія. 2003;8(1):142-5.
  178. 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. с. 82.
  179. 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
  180. Лапач СН, Чубенко АВ, Бабич ПН. Статистичні методи в медико-біологічних дослідженнях з використанням Excel. Київ: Моріон; 2000:320 с.
  181. Бевзо ВВ. Вплив тривалого введення глютаму натрію на масу тіла щурів та деякі показники ліпідного обміну. Клінічна та експериментальна патологія. 2024 Трав 9;23(1):49-52. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXIII.1.87.2024.07>
  182. Багрій ММ, Діброва ВА, Попадинець ОГ, Грищук МІ. Методики гістологічних досліджень монографія; за ред. Багрія ММ, Діброви А. Вінниця: Нова книга, 2016: 328 с.
  183. Пат. на корисну модель, G 01N 1/00. Спосіб поміщення біологічних тканин в епоксидну смолу для макро- мікроскопічних досліджень. Ю. П. Костиленко, І. І. Старченко, О. К. Прилуцький, І. В. Бойко; заявник та патентовласник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». – u 201201052 ; заявл. 01.02.2012 ; опубл. 27.08.2012, Бюл. № 16.
  184. Millonig G. Further observations on a phosphates buffer for osmium solutions in fixations. V. Internat. Congr. EM. New York: 1962, p. 1-8.
  185. Карупу ВЯ. Електронна мікроскопія. Київ: Вища школа; 1984. 207 с.

186. Володько ЯТ. Електронно-мікроскопічні дослідження нервово-м'язевих закінчень. Кровообіг у скелетних м'язах. Рига. 2000: 20-31.
187. Казакова КС, Старченко П, Єрошенко ГА. Спосіб окрашування напівтонких зрізів. Свідectво про раціоналізаторську пропозицію видане Українською медичною стоматологічною академією № 1880. 1999 Вер 15
188. Кокс Д, Снелл Э. Прикладная статистика. Принципы и примеры. М.: Мир; 2000. 200 с.
189. Kay R. Medical statistics. S. Karger Publishers Limited 2020; 108 p., Шпигельгальтер Д. Мистецтво статистики: Прийняття аргументованих рішень на підставі даних. ТОВ «Видавнича група КМ-БУКС»; 2023; 384 с.
190. Ячмінь АІ, Шевченко КВ, Григоренко АС, Донець ІМ, Кінаш ОВ, Єрошенко ГА. Вплив комплексу харчових добавок на адаптивні реакції щурів. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Basic Medical Science for Endocrinology 2021». Івано-Франківськ, 18-19 листопада 2021; 61-63.
191. Yeroshenko GA, Donets IM, Shevchenko KV, Lysachenko OD, Solod AV, Vatsenko AV, Ulanovska-Tsyba NA. Morphometric characteristics of the rat small bronchi in consumption of the complex of food additives. World of Medicine and Biology. 2022; 3(81):207- 214.
192. Shevchenko KV, Yeroshenko GA, Donets IM, Grygorenko AS, Klepets OV, Sokolenko VM, Sharlay NM. Restructuring of the lung alveolar apparatus under the impact of the complex of food additives. World of Medicine and Biology. 2024; 1(87):246- 251.
193. Єрошенко ГА, Донець ІМ, Лисаченко ОД, Шевченко КВ, Кінаш ОВ, Григоренко АС, Жага ОМ. Особливості дослідження морфофункціонального стану легень щурів за умов дії комплексу з нітриту натрію, глутамату натрію та Понсо 4R. 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, 30.09-1.10 2021;24-26.

194. Донець ІМ, Шевченко ЛВ, Єрошенко ГА, Лисаченко ОД, Ваценко АВ, Рябушко ОБ, Улановська-Циба НА. Структурні зміни у респіраторному відділі легень після впливу комплексу екзогенних чинників. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини». Полтава, 11-12 жовтня 2022;27-29.
195. Єрошенко ГА, Донець ІМ, Шевченко КВ, Григоренко АС, Лисаченко ОД, Солод АВ. Аналіз морфометричних показників респіраторного відділу легень на ранніх етапах експерименту при вживанні глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Морфогенез та регенерація» (IV Жутаєвські читання) – Полтава, 18-19 квітня, 2024 року,- Полтава: ПДМУ, 2024. – 20-22 с.
196. Yeroshenko GA, Donets IM, Shevchenko KV, Ulanovska-Tsyba N.A., Grygorenko AS, Sokolenko VM, Sharlay NM. Restructuring of the rat pulmonary vascular bed induced by the complex of food. *World of Medicine and Biology*. 2023; 1 (83): 197-202.
197. Yeroshenko GA, Donets IM, Shevchenko KV, Vatsenko AV, Ulanovska-Tsyba NA, Riabushko OB, Klepets O.V. Morphometric and morphological features of rat bronchus-associated lymphoid tissue under the impact of the complex of food additives. *World of Medicine and Biology*. 2023; 3(85): 209- 215.
198. Yeroshenko GA, Donets IM, Shevchenko KV, Riabushko OB, Zviaholska IM, Onipko VV, Peredera RV. The impact of food additives complex on the structural organization of pulmonary diffuse lymphoid tissue shown in the. *World of Medicine and Biology*. 2023; 4 (86):193- 197.

199. Донець ІМ, Єрошенко ГА, Шевченко КВ. Особливості клітинного стану бронхоасоційованої лімфоїдної тканини щурів при дії комплексу харчових добавок. Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини : збірка тез та статей наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Полтава, 19–20 жовтня 202, 491–50.
200. Донець ІМ, Єрошенко ГА, Шевченко КВ. Динаміка змін морфофункціонального стану бронхоасоційованої лімфоїдної тканини легень щурів при використанні комплексу харчових добавок. Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини : збірка тез та статей наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Полтава, 19–20 жовтня 2023; 47–48.
201. Єрошенко ГА., Донець ІМ., Шевченко КВ., Григоренко АС., Лисаченко ОД., Солод АВ. Морфометричні параметри дифузної лімфоїдної тканини легень щурів на ранніх стадіях експерименту під дією комплексу харчових добавок. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Морфогенез та регенерація» (IV Жутаєвські читання) – Полтава, 18-19 квітня, 2024 року,- Полтава: ПДМУ, 2024. 22-24 с.
202. Shevchenko, K.V., Yeroshenko, G.A., Vilkhova, O. V., 2020. Remodeling of the duct system of the rat submandibular salivary glands in chronic ethanol intoxication. Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland: 1960). 73 (1), 128-133.
203. Shkurupi V.A., Tsyrendorzhiev D.D., Saparbayev S.S. et al. Functionally state of lung macrophages after partial hepatectomy in mice // Bul. eksper. biol. med. 2008. 4, suppl. 1. 109 –111.
204. Basu RK. Kidney-lung cross-talk and acute kidney injury. *Pediatr Nephrol.* 2013; 28(12): 2239-48. doi: 10. 1007/s00467-012-2386-3
205. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140 (4):950 –958.

- doi:10.1016/j.jaci.2017.03.050.
206. Rodríguez Del Río P, Rodríguez Fernández F, Ballester Asensio E, Tortajada-Girbés M. How bilastine is used to treat allergic rhinitis and urticaria in children. *Immunotherapy*. 2022; 14(1): 77–89. doi:10.2217/imt-2021-0251.
  207. 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): 153-57.
  208. Wexler P., Editor. *Encyclopedia of Toxicology*. Reference Work. Third Edition. Academic Press; 2014. 5220 p.
  209. Bilash VP, Grygorenko AS, Yeroshenko GA, Shevchenko KV, Lysachenko OD, Zviaholska IM et al. The impact of the complex food additives on the glandular apparatus of the rat's duodenal mucosa. *World of Medicine and Biology*. 2021; 4 (78): 196-202.
  210. Sousa-Pinto B, Sá-Sousa A, Vieira RJ, Amaral R, Klimek L, (...) Kaidashev I, et al. Behavioural patterns in allergic rhinitis medication in Europe: A study using MASK-air<sup>®</sup> real-world data. *Allergy*. 2022 Sep;77(9):2699-2711. doi: 10.1111/all.15275.

### **Додаток А**

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

1. Єрошенко ГА, Донець ІМ, Шевченко КВ, Лисаченко ОД, Солод АВ, Ваценко АВ, Улановська-Циба НА. Морфометрична характеристика малих бронхів легень щурів при вживанні комплексу харчових добавок. Світ медицини та біології. 2022; 3(81): 207- 214.
2. Єрошенко ГА, Донець ІМ, Шевченко КВ, Улановська-Циба НА, Григоренко АС, Соколенко ВМ, Шарлай НМ. Структурна перебудова судинного русла легень щурів під впливом комплексу харчових добавок. Світ медицини та біології. 2023; 1(83) 2023: 197-202.
3. Єрошенко ГА, Донець ІМ, Шевченко КВ, Ваценко АВ, Улановська-Циба НА, Рябушко ОБ, Клепець ОВ. Морфометричні та морфологічні особливості бронхоасоційованої лімфоїдної тканини щурів під дією комплексу харчових добавок. Світ медицини та біології. 2023; 3(85): 209-215.
4. Єрошенко ГА, Донець ІМ, Шевченко КВ, Рябушко ОБ, Звягольська ІМ, Оніпко ВВ, Передера РВ. Вживання комплексу харчових добавок впливає на структурну організацію дифузної лімфоїдної тканини легень в експерименті. Світ медицини та біології. 2023; 4 (86): 193- 197.
5. Шевченко КВ, Єрошенко ГА, Донець ІМ, Григоренко АС, Клепець ОВ, Соколенко ВМ, Шарлай НМ. Структурна перебудова альвеолярного апарату легень щурів під впливом комплексу харчових добавок. Світ медицини та біології. 2024; 1(87): 246- 251.

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

6. Єрошенко ГА, Донець ІМ, Лисаченко ОД, Шевченко КВ, Кінаш ОВ, Григоренко АС, Жага ОМ. Особливості дослідження морфофункціонального стану легень щурів за умов дії комплексу з нітриту

натрію, глютамату натрію та понсо 4r. 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, 30.09-1.10 2021; 24-26.

7. Ячмінь АІ, Шевченко КВ, Григоренко АС, Донець ІМ, Кінаш ОВ, Єрошенко ГА. Вплив комплексу харчових добавок на адаптивні реакції щурів. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Basic Medical Science for Endocrinology 2021». Івано-Франківськ, 18-19 листопада 2021; 61-63.

8. Єрошенко Г А, Донець ІМ, Шевченко КВ, Григоренко АС, Кінаш ОВ, Лисаченко ОД. Біологічні ефекти глютамату натрію на органи дихальної системи. Вісник проблем біології і медицини – 2022 – Вип. 2 (164) (додаток); 26.

9. Єрошенко ГА, Донець ІМ, Шевченко КВ, Клепець ОВ, Рябушко ОБ, Лисаченко ОД, Соколенко ВМ, Кудінов МВ, Галетка Є.І. Реакція кровоносного русла легень щурів на дію харчових добавок у комплексі. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини». - Полтава, 19-20 жовтня 2023 року. – Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс», 2023; 63-64.

10. Донець ІМ, Шевченко ЛВ, Єрошенко ГА, Лисаченко ОД, Ваценко АВ, Рябушко ОБ, Улановська-Циба НА. Структурні зміни у респіраторному відділі легень після впливу комплексу екзогенних чинників. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини». Полтава, 11-12 жовтня 2022; 27-29.

11. Донець ІМ, Єрошенко ГА, Шевченко КВ. Особливості клітинного складу бронхоасоційованої лімфоїдної тканини щурів при дії комплексу харчових добавок. Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів

здоров'я людини : збірка тез та статей наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Полтава, 19–20 жовтня 2023; 49–50.

12. Донець ІМ, Єрошенко ГА, Шевченко КВ. Динаміка змін морфофункціонального стану бронхоасоційованої лімфоїдної тканини легень щурів при використанні комплексу харчових добавок. Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини : збірка тез та статей наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Полтава, 19–20 жовтня 2023; 47–48.

13. Єрошенко ГА., Донець ІМ., Шевченко КВ., Григоренко АС., Лисаченко ОД., Солод АВ. Морфометричні параметри дифузної лімфоїдної тканини легень щурів на ранніх стадіях експерименту під дією комплексу харчових добавок. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Морфогенез та регенерація» (IV Жутаєвські читання) – Полтава, 18-19 квітня, 2024 року,- Полтава: ПДМУ, 2024. – 22-24 с.

14. Єрошенко ГА., Донець ІМ., Шевченко КВ., Григоренко АС., Лисаченко ОД., Солод АВ. Аналіз морфометричних показників респіраторного відділу легень на ранніх етапах експерименту при вживанні глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4г. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Морфогенез та регенерація» (IV Жутаєвські читання) – Полтава, 18-19 квітня, 2024 року,- Полтава: ПДМУ, 2024. – 20-22 с.

15. Єрошенко ГА, Донець ІМ, Шевченко КВ, Рябушко ОБ, Клепець ОВ, Ваценко АВ, Улановська-Циба НА, Передерій НО, Григоренко АС, Солод АВ. Перебудова альвеолярного апарату легень щурів на пізніх стадіях експерименту під дією поллютантів. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини». - Полтава, 30-31 жовтня 2024 року. – полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс», 2024. – 47-48.

16. Єрошенко ГА, Донець ІМ, Шевченко КВ, Рябушко ОБ, Клепець ОВ, Ваценко АВ, Улановська-Циба НА, Передерій НО, Григоренко АС, Солод

АВ. Реактивні зміни дифузної лімфоїдної тканини легень щурів при дії комплексу хімічних речовин на пізніх стадіях експерименту. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини». - полтава, 30-31 жовтня 2024 року. – Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс», 2024. – 49-50.

### **НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ДОДАТКОВО ВІДОБРАЖАЮТЬ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ**

17. Кінаш ОВ, Єрошенко ГА, Шевченко КВ, Лисаченко ОД, Донець ІМ, Кінаш ПМ, Григоренко АС. Вплив глютамату натрію на організм людини та тварин. Вісник проблем біології і медицини. 2021; 3(161): 49-52.

18. Єрошенко ГА, Кінаш ОВ, Лисаченко ОД, Григоренко АС, Донець ІМ, Рябушко ОБ, Клепець ОВ. Вплив харчового барвника Понсо 4R на організм людини та тварин: огляд літератури. Вісник проблем біології і медицини. 2022; 1(163): 29-32.

19. Єрошенко ГА, Донець ІМ, Шевченко К В, Григоренко АС, Рябушко ОБ, Клепець ОВ. Структурні особливості легень щурів та їх ремоделювання після дії різних екзогенних чинників. Вісник проблем біології і медицини. 2021; 2(160):26-29.

20. Єрошенко ГА, Донець ІМ, Шевченко КВ, Григоренко АС, Кінаш ОВ, Лисаченко ОД. Вплив глютамату натрію на органи дихальної системи у щурів. Вісник проблем біології і медицини. 2021; 3 (161):31-34.

21. Кінаш ОВ, Чуприна ОБ, Донець ІМ, Григоренко АС, Жага ОМ. Механізм дії глютамату натрію на органи та системи. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2021; 4(76): 178-183.

22. Донець ІМ, Єрошенко ГА, Григоренко АС, Шевченко КВ, Кінаш ОВ. Особливості теоретичного обґрунтування та значення впливу нітриту натрію та Понсо 4R на органи дихальної системи. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2021; 4(76): 173 – 177.

### Додаток А 1

На етапах виконання дисертаційної роботи її основні положення доповідались на:

Міжнародній науково-практичній конференції «Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини». Полтава, 22-23 жовтня 2020 – стендова доповідь, публікація тез.

XII Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції « Сучасні виклики і актуальні проблеми науки, освіти та виробництва: міжгалузові диспути». Київ, 29 січня 2021 – стендова доповідь, публікація тез.

Науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Морфологічні аспекти сучасної медицини та стоматології» Полтава, 19-20 травня 2021– усна доповідь, публікація тез.

I Міжнародній науково-практичній конференції “Topical issues of modern science, society and education”. Харків, 8-10 серпня 2021; Науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини», Полтава, 30 вересня-1 жовтня 2021 – стендова доповідь, публікація тез.

Науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини», Полтава, 30 вересня-1 жовтня 2021 – усна доповідь, публікація тез.

Науково-практичній конференції «Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини». Полтава, 21-22 жовтня 2021 – стендова доповідь, публікація тез.

Всеукраїнській міждисциплінарній науково-практичній конференції з міжнародною участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя від заснування УМСА)» Полтава, 8 жовтня 2021

XXII міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Сучасні виклики і актуальні проблеми науки, освіти та виробництва: міжгалузові диспути». Київ, 19 листопада 2021 – стендова доповідь, публікація тез.

Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Basic Medical

Science for Endocrinology 2021». Івано-Франківськ, 18-19 листопада 2021 – усна 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», Полтава, 14 квітня 2022 – усна доповідь, публікація тез.

Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Еколого-біологічна освіта в концепції “Єдине здоров’я”». Тернопіль, 27–29 квітня 2022 – усна доповідь, публікація тез.

Першому міжнародному морфологічному симпозіуму «Новітні досягнення клінічної анатомії і оперативної хірургії в розвитку сучасної медицини і стоматології» Полтава 16-17 червня 2022 – усна доповідь, публікація тез.

Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров’я людини», м. Полтава, 19–20 жовтня 2023 – усна доповідь, публікація тез

Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Морфогенез та регенерація» (IV Жутаєвські читання) – Полтава, 18-19 квітня, 2024 року, Полтава, 2024 – усна доповідь, публікація тез.

Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров’я людини», м. Полтава, 30–31 жовтня 2024 – усна доповідь, публікація тез.

## Додаток Б

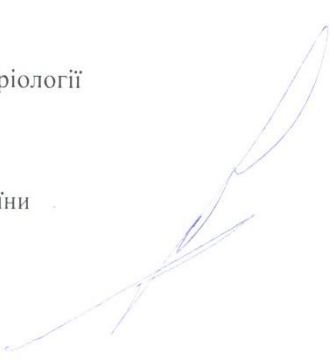
ЗАТВЕРДЖУЮ  
Проректор закладу вищої освіти  
з наукової роботи  
Тернопільського національного  
медичного університету  
імені І. Я. Горбачевського  
Міністерства охорони здоров'я України  
д. б. н., проф. Іван КЛІЩ  
» 2024 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали дисертаційної роботи дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії «Морфофункціональна характеристика легень щурів за умов дії комплексу з нітриту натрію, глутамату натрію та понсо 4R».
2. **Установа розробника, автор:** Полтавський державний медичний університет МОЗ України, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, 36000, кафедра біології, аспірант Донець Ілона Миколаївна.
3. **Джерела інформації:**  
Yeroshenko GA, Donets IM, Shevchenko KV, Riabushko OB, Zviahol'ska IM, Onipko VV, Peredera RV. The impact of food additives complex on the structural organization of pulmonary diffuse lymphoid tissue shown in the experiment. Світ медицини та біології. 2023; 4 (86): 193- 197
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра гістології та ембріології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України.
5. **Форма впровадження:** у навчальний процес - в матеріали лекцій і практичних занять для студентів медичного та стоматологічного факультетів з теми „Органи дихальної системи” та в наукову роботу кафедри.
6. **Термін впровадження:** квітень-травень 2024 року.
7. **Зауваження та пропозиції:** немає.
8. **Протокол засідання кафедри № 3 від 6 березня 2024 р.**

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



Зоя НЕБЕСНА

## Додаток Б1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор ЗВО  
з науково-педагогічної роботи  
Полтавського державного медичного університету

професор

В.М. ДВОРНИК

2024 року

**АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ**

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

1. **Пропозиція для впровадження:** морфофункціональна характеристика легень шурів за умов дії комплексу з нітриту натрію, глутамату натрію та понсо 4R.

2. **Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет МОЗ України, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, 36000, кафедра біології, аспірант Донець Ілона Миколаївна.

3. **Джерела інформації:**

- Yeroshenko GA, Donets IM, Shevchenko KV, Lysachenko OD, Solod AV, Vatsenko AV, Ulanovska-Tsyba NA. Morphometric characteristics of the rat small bronchi in consumption of the complex of food additives. Світ медицини та біології. 2022; 3(81): 207- 214.
- Yeroshenko GA, Donets IM, Shevchenko KV, Ulanovska-Tsyba NA, Grygorenko AS, Sokolenko VM, Sharlay NM. Restructuring of the rat pulmonary vascular bed induced by the complex of food additives. Світ медицини та біології. 2023; 1(83) 2023: 197-202.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією Полтавського державного медичного університету.

5. **Термін впровадження:** травень 2024 року – вересень 2024 року.

6. **Форма впровадження:** у навчальну роботу кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією ПДМУ, в матеріали лекцій та практичних занять при вивченні циклу: «Клінічна анатомія органів дихальної системи», 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 та поглибити знання здобувачів вищої освіти, щодо морфофункціональної характеристики легень шурів після дії комплексу з нітриту натрію, глутамату натрію та понсо 4R.

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

9. **Обговорено та затверджено на засіданні кафедри, протокол № 2 від 04.09.2024 року.**

**Відповідальний за впровадження:**

завідувач кафедри анатомії з клінічною анатомією та  
оперативною хірургією  
Полтавського державного медичного університету  
д. б. н., професор



 С. М. Білаш

## Додаток Б2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Перший проректор ЗВО  
з науково-педагогічної роботи  
Полтавського державного медичного університету

професор

В.М. ЛВОРНИК

2024 року

**АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ**

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

1. **Пропозиція для впровадження:** морфофункціональна характеристика легень щурів за умов дії комплексу з нітриту натрію, глютамату натрію та понсо 4R.

2. **Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет МОЗ України, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, 36000, кафедра біології, аспірант Донець Ілона Миколаївна.

3. **Джерела інформації:**

- Yeroshenko GA, Donets IM, Shevchenko KV, Vatsenko AV, Ulanovska-Tsyba NA, Riabushko OB, Klepets O V. Morphometric and morphological features of rat bronchus-associated lymphoid tissue under the impact of the complex of food additives. Світ медицини та біології. 2023; 3(85): 209- 215.
- Yeroshenko GA, Donets IM, Shevchenko KV, Riabushko OB, Zviaholka IM, Onipko VV, Peredera RV. The impact of food additives complex on the structural organization of pulmonary diffuse lymphoid tissue shown in the experiment. Світ медицини та біології. 2023; 4 (86): 193- 197.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** : кафедра патофізіології Полтавського державного медичного університету.

5. **Термін впровадження:** січень 2024 року – лютий 2024 року.

6. **Форма впровадження:** у навчальний процес - в матеріали лекцій та практичних занять для студентів медичного та стоматологічного факультетів з теми „Органи дихальної системи” та в наукову роботу кафедри.

7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3):** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити та поглибити знання здобувачів вищої освіти, щодо морфофункціональної характеристики легень щурів після дії комплексу з нітриту натрію, глютамату натрію та понсо 4R.

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

9. **Обговорено та затверджено на засіданні кафедри, протокол № 5**  
від 22.10. 2024 року.



**ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ**  
Начальник відділу кадрів  
З.Г. Боїко

**Відповідальний за впровадження:**

завідувач кафедри патофізіології  
Полтавського державного медичного університету  
д. мед. н., професор

В. О. Костенко

## Додаток БЗ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор ЗВО  
з науково-педагогічної роботи  
Полтавського державного медичного університету

професор

В.М. ДВОРНИК

2024 року

**АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ**

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

1. **Пропозиція для впровадження:** морфофункціональна характеристика легень щурів за умов дії комплексу з нітриту натрію, глутамату натрію та понсо 4R.

2. **Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет МОЗ України, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, 36000, кафедра біології, аспірант Донець Ілона Миколаївна.

3. **Джерела інформації:**

- Yeroshenko GA, Donets IM, Shevchenko KV, Vatsenko AV, Ulanovska-Tsyba NA, Riabushko OB, Klepets O V. Morphometric and morphological features of rat bronchus-associated lymphoid tissue under the impact of the complex of food additives. Світ медицини та біології. 2023; 3(85): 209- 215.
- Shevchenko KV, Yeroshenko GA, Donets IM, Grygorenko AS, Klepets O V, Sokolenko VM, Sharlay NM. Restructuring of the lung alveolar apparatus under the impact of the complex of food additives. Світ медицини та біології. 2024; 1(87): 246- 251.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** : кафедра патологічної анатомії та судової медицини Полтавського державного медичного університету.

5. **Термін впровадження:** лютий 2024 року – березень 2024 року.

6. **Форма впровадження:** у навчальний процес - в матеріали лекцій та практичних занять для студентів медичного та стоматологічного факультетів з теми „Органи дихальної системи” та в наукову роботу кафедри.

7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3):** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити та поглибити знання здобувачів вищої освіти, щодо морфофункціональної характеристики легень щурів після дії комплексу з нітриту натрію, глутамату натрію та понсо 4R.

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

9. **Обговорено та затверджено на засіданні кафедри, протокол № 3**  
від 10.10 2024 року.

**Відповідальний за впровадження:**

д. мед. н., професор  
кафедри патологічної анатомії  
та судової медицини  
Полтавського державного медичного університету

I. I. Старченко

## Додаток Б4

“Затверджую”

проректор з наукової роботи Дніпровського державного  
медичного університету  
д. мед. н., професор, заслужений лікар України

О. О. Гудар'ян

“ ” 2025 р.

## АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

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

- Пропозиція для впровадження:** матеріали дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії «Морфофункціональна характеристика легень шурів за умов дії комплексу з нітриту натрію, глутамату натрію та Понсо 4R».
- Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет МОЗ України, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, 36000, кафедра біології, аспірант Донець Ілона Миколаївна.
- Джерело інформації:**
  - Yeroshenko GA, Donets IM, Shevchenko KV, Ulanovska-Tsyba NA, Grygorenko AS, Sokolenko VM, Sharlay NM. Restructuring of the rat pulmonary vascular bed induced by the complex of food additives. Світ медицини та біології. 2023; 1(83) 2023: 197-202.
  - Yeroshenko GA, Donets IM, Shevchenko KV, Vatsenko AV, Ulanovska-Tsyba NA, Riabushko OB, Klepets O V. Morphometric and morphological features of rat bronchus-associated lymphoid tissue under the impact of the complex of food additives. Світ медицини та біології. 2023; 3(85): 209- 215.
- Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра медичної біології, фармакогнозії, ботаніки та гістології Дніпровського державного медичного університету (завідуюча кафедри, доктор біологічних наук, професор Шаторна В. Ф.) вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, 49044
- Термін впровадження:** березень— квітень 2025 року.
- Форма впровадження:** у навчальний процес - в матеріали лекцій і практичних занять для студентів медичного та стоматологічного факультетів з теми „ Органи дихальної системи ” та в наукову роботу кафедри.
- Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3):** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити та поглибити знання здобувачів вищої освіти, щодо морфофункціональної характеристики легень шурів після дії комплексу з нітриту натрію, глутамату натрію та Понсо 4R.
- Зауваження та пропозиції:** не вносилися.
- Обговорено та затверджено** на засіданні кафедри, протокол № 8 від 12 березня 2025 року.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка кафедри медичної біології,  
фармакогнозії, ботаніки та гістології  
Дніпровського державного  
медичного університету  
д.б.н., професор



В.Ф. Шаторна

ЗАСВІДЧУЮ

ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ  
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

20 0