

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

Григоренко Альона Сергіївна

УДК 616.341:615.28:599.323.4:612.08

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТОНКОЇ КИШКИ  
ЩУРІВ ПІСЛЯ ДІЇ КОМПЛЕКСУ ХІМІЧНИХ РЕЧОВИН

091 – Біологія

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

А.С. Григоренко

---

(підпис)

Науковий керівник:

Єрошенко Галина Анатоліївна, доктор медичних наук, професор

Полтава – 2023

## АНОТАЦІЯ

*Григоренко А.С.* Морфофункціональна характеристика тонкої кишки щурів після дії комплексу хімічних речовин. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 - Біологія. – Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, 2023. – Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, 2023.

Харчові добавки зазвичай не вважаються харчовим продуктом, але додаються до них з технологічною метою в процесі виробництва та у результаті стають невід'ємною їх частиною. Згідно даних літератури, у продуктах вітчизняного та закордонного виробництва найчастіше використовуються глутамат натрію, нітрит натрію та Понсо 4R.

Сучасні наукові публікації висвітлюють результати впливу різних харчових добавок на органи та системи, однак даних на сьогоднішній день виявлено недостатньо, оскільки раніше проведені дослідження базувались на дії харчових добавок окремо, що не розкриває повної картини, так як на практиці виробники використовують їх у комплексі.

Метою роботи було визначити морфофункціональні зміни у стінці дванадцятипалої кишки щурів у нормі та після дії комплексу харчових добавок.

Для вирішення мети було поставлено 6 завдань: 1) вивчити особливості структурної організації стінки дванадцятипалої кишки щурів у нормі; 2) визначити морфологічні і метричні зміни у стінці дванадцятипалої кишки щурів після дії комплексу харчових добавок; 3) встановити морфологічні та метричні зміни ланок гемомікроциркуляторного русла стінки дванадцятипалої кишки щурів після дії комплексу харчових добавок; 4) визначити морфологічні і метричні зміни залоз дванадцятипалої кишки щурів після дії комплексу харчових добавок; 5) визначити морфологічні і метричні зміни ворсинок дванадцятипалої кишки щурів після дії комплексу харчових добавок; 6)

Визначити зміни представництва клітинних елементів місцевого захисного бар'єру в нормі та після дії комплексу харчових добавок.

Об'єктом дослідження були морфологічні особливості стінки дванадцятипалої кишки щурів у нормі та під дією комплексу харчових добавок.

Предметом дослідження встановлено морфофункціональні особливості структурних компонентів стінки дванадцятипалої кишки щурів у нормі та після дії комплексу харчових добавок.

Для досягнення мети використовували комплекс методів дослідження: гістологічний – для встановлення морфо-функціонального стану стінки дванадцятипалої кишки щурів у нормі та за умов експерименту; метод пластинації – для виготовлення тотальних преператів поперечних перерізів дванадцятипалої кишки щурів; метод серійних напівтонких зрізів – для отримання цілісної інформації про структурну організацію стінки дванадцятипалої кишки щурів; морфометричний – для визначення кількісних параметрів структурних компонентів стінки дванадцятипалої кишки щурів, а також представництва і співвідношення лейкоцитів у них; електронно-мікроскопічний – для визначення ультраструктурних особливостей стінки дванадцятипалої кишки щурів у контрольній групі та після дії комплексу харчових добавок; статистичний – для визначення вагомості одержаних результатів і визначення основних тенденцій у реактивних змінах стінки дванадцятипалої кишки щурів.

Встановлено, що стінка дванадцятипалої кишки щурів за загальними принципами структурної організації відповідає такій у людини і утворена слизовою оболонкою, підслизовою основою, м'язовою і серозною оболонками. Гемомікроциркуляторне русло представлене артеріолами, капілярами і венулами. Середні значення діаметру просвітів артеріол у щурів контрольної групи складають  $12,51 \pm 0,01$  мкм, капілярів –  $4,23 \pm 0,04$  мкм, венул –  $16,58 \pm 0,05$  мкм.

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

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

Через тиждень спостереження середні значення товщини слизової оболонки достовірно зменшились на 12,96 %, до четвертого тижня показник збільшився на 22,58 % ( $p < 0,05$ ), порівняно із попереднім терміном та перевищив показник у контрольній групі. На дванадцятому і шістнадцятому тижнях показники не відновлюються до контрольних, встановлена тенденція до зменшення товщини слизової оболонки.

Дія комплексу харчових добавок на ранніх термінах спостереження виражається спазмом судин гемомікроциркуляторного русла слизової оболонки, внаслідок безпосереднього впливу складових харчових добавок та збільшенням діаметрів судин підслизової основи, як результат порушення гемодинамічних умов у слизовій оболонці. У більш пізні терміни експерименту спостерігається розвиток запальної реакції та явища гіпоксії, які призвели до розвитку компенсаторно-відновлювальних процесів, але повного відновлення не відбулось, що на кінець експерименту виражалось дилатацією резистивної та ємнісної ланок та спазмом обмінної.

Вживання комплексу харчових добавок (нітриту натрію, глутамату натрію та Понсо 4R) призводить до розвитку комплексної реакції, що викликає зміни морфометричних показників крипт дванадцятипалої кишки, а саме, достовірне ( $p < 0,05$ ) зменшення середньої висоти епітеліоцитів на 29,5 % на кінець спостереження, що є свідченням виснаження секреторного апарату

дванадцятипалої кишки. Відновно-приспосувальні реакції, спрямовані на знешкодження альтеративного фактору та на відновлення морфофункціонального стану крипт дванадцятипалої кишки, спостерігаються на четвертому-восьмому тижнях і проявляються збільшенням середньої кількості недиференційованих екзокриноцитів у полі зору на 45,2 % ( $p < 0,05$ ), порівняно зі значеннями у контролі, не призводять до повного відновлення структурних компонентів, внаслідок постійного негативного впливу подразника з виникненням дистрофічних змін, що виражається зміною морфометричних показників.

Доведено, що дія комплексу харчових добавок глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо-4R на слизову оболонку дванадцятипалої кишки викликає зміни метричних показників довжини та ширини ворсин. На ранніх стадіях експерименту призводить до зменшення середніх значень, внаслідок безпосередньої прямої дії на слизову оболонку з наступним розвитком запальної реакції та набряком. Адаптивно-приспосувальні механізми не призводять до повного відновлення метричних значень, що проявляється зменшенням довжини ворсин 20,25 % ( $p < 0,05$ ), порівняно з контрольною групою, збільшенням кількості ентероцитів з облямівкою та зменшенням кількості келихоподібних клітин на 44,41 % ( $p < 0,05$ ).

Дія комплексу харчових добавок на слизову оболонку стінки дванадцятипалої кишки щурів призводила до порушення секретотворення і секретовиведення, що на ультраструктурному рівні проявлялось порушеннями архітекtonіки і електронної щільності секреторних гранул у екзокриноцитах, келихоподібних клітинах та клітинах Панета. Візуалізувались дистрофічні зміни у криптах на тлі порушення мікроциркуляції.

Встановлено, що у тварин контрольної групи місцевий захисний бар'єр був представлений асоціаціями лейкоцитів, які локалізувалися у власній пластинці дифузно між криптами у глибоких шарах слизової оболонки (лімфоцити, макрофаги, плазмоцити і мастоцити). Також клітини-мігранти

сполучної тканини визначались периваскулярно, саеред яких переважали макрофаги і плазмоцити.

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

**Ключові слова:** харчові добавки, Понсо 4R, щури, травна система, тонкий кишечник, стінка кишечнику, слизова оболонка, крипта, капіляри, гемомікроциркуляторне русло, глікозаміноглікани, морфометрія, ультраструктура, ендотоксемія, оксидативний стрес.

### ANNOTATION

*Grygorenko A.S.* Morphofunctional characteristics of the small intestine of rats after exposure to a complex of chemical substances. – Qualifying scientific work as the manuscript.

PhD thesis in Medicine on the Specialty 091 – Biology. – Poltava State Medical University, Poltava, 2023. – Poltava State Medical University, Poltava, 2023.

Food additives are typically not considered as the food products, but they are added to them for technological purposes in the manufacturing process and consequently become an integral part of the final product. Publications report that the most commonly used additives in domestic and foreign food production include monosodium glutamate, sodium nitrite and Ponceau 4R.

Contemporary scientific publications highlight the outcomes of the impact of various food additives on organs and systems. However, insufficient data on this issue are available to date, as earlier studies were often based on the effects of specific food additives, which does not provide a comprehensive picture. In practice, manufacturers often use them in combination.

The aim of the study was to determine morphofunctional changes in the wall of the rat duodenum under normal conditions and after the effect of the complex of food additives.

To achieve the aim, six tasks have been set: 1) to study the features of the structural organization of the rat duodenal wall under normal conditions; 2) to determine morphological and metric changes in the rat duodenal wall after the effect of the complex of food additives; 3) to establish morphological and metric changes in the vessels of the microcirculatory bed of the rat duodenal wall after the effect of the complex of food additives; 4) to identify morphological and metric changes in the villi of the rat duodenal wall after the effect of the complex of food additives; 5) to determine morphological and metric changes in the villi of the rat duodenal wall after the effect of the complex of food additives; 6) to determine changes in the representation of cellular elements of the local protective barrier under normal conditions and after the effect of the complex of food additives.

The object of the study is the morphological features of the duodenal wall in rats under normal conditions and after the effect of the complex of food additives.

The subject of the study is the morphofunctional features of the structural components of the rat duodenal wall under normal conditions and after the effect of the complex of food additives.

To achieve the goal, a combination of research methods was employed: histological analysis was used to determine the morpho-functional state of the rat duodenal wall under the normal conditions and in the experiment; the plastination method was applied to create total preparations of cross-sections of the duodenal wall; serial semi-thin sectioning was utilized to obtain comprehensive information about the structural organization of the rat duodenal wall; morphometric analysis was conducted to determine quantitative parameters of the structural components of the duodenal wall in rats, as well as the representation and ratio of leukocytes in them; electron microscopy was employed to identify ultrastructural features of the duodenal wall in the control group and after administration of the complex of food additives; statistical analysis was performed to assess the significance of the obtained results and identify major trends in reactive changes in the duodenal wall of rats.

It has been established that the rat duodenal wall, based on general principles

of the structural organization, corresponded to that in humans and is formed by the mucous membrane, submucosal layer, muscular and serous membranes. The microcirculatory bed is represented by arterioles, capillaries and venules. The average values of the lumen diameter in arterioles, capillaries and venules in the control group of rats are  $12.51 \pm 0.01 \mu\text{m}$ ,  $4.23 \pm 0.04 \mu\text{m}$ , and  $16.58 \pm 0.05 \mu\text{m}$ , respectively.

Consumption of the complex of food additives (monosodium glutamate, sodium nitrite and Ponceau 4R) leads to structural and metric changes in the rat duodenal wall. By the fourth week of observation, a significant thickening of the wall by 55.58% was observed, accompanied by pronounced hyperhydration and disturbances in microcirculation in all layers.

At the later observation periods, restoration of metric parameters in the muscular and serous membranes was detected. However, other components did not return to control group values; destructive phenomena were developed in the mucous membrane, and pronounced leukocytic infiltration in the submucosa was noted.

After one week of observation, the average thickness of the mucous membrane significantly decreased by 12.96%, and by the fourth week, the parameter increased by 22.58% ( $p < 0.05$ ) compared to the previous period, exceeding the control group value. At the twelfth and sixteenth weeks, the parameters did not return to the control levels, indicating a tendency towards a decrease in the thickness of the mucous membrane.

The impact of the complex of food additives on the vessels of the mucous membrane and submucosal base of the rat duodenum at early observation periods was manifested by the spasm of the vessels in the microcirculatory bed of the mucous membrane, caused by the direct effect of the components of food additives and an increase in the diameters of vessels in the submucosal base, resulting from the disruption of hemodynamic conditions in the mucous membrane. At the later stages of the experiment, the development of inflammatory reactions and hypoxia occurred, leading to the development of compensatory-restorative processes. However, complete restoration did not occur, and by the end of the experiment, it



was expressed in the dilation of the resistance and capacitive blood vessels and spasms of the exchange blood vessels.

Consumption of the complex of food additives (sodium nitrite, monosodium glutamate, and Ponceau 4R) leads to the development of a complex reaction, causing changes in the morphometric parameters of the crypts of the duodenum. Specifically, a significant ( $p < 0.05$ ) decrease in the average height of epithelial cells by 29.5% was observed at the end of the observation period, indicating depletion of the secretory apparatus of the duodenum. Restorative-adaptive reactions aimed at neutralizing the alternative factor and restoring the morphofunctional state of the duodenal crypts were observed in the fourth to eighth weeks, manifested by an increase in the average number of undifferentiated exocrine cells in the field of view by 45.2% ( $p < 0.05$ ) compared to control values. However, these reactions did not lead to complete restoration of structural components due to the continuous negative impact of the irritant, resulting in the occurrence of dystrophic changes expressed by changes in morphometric parameters.

It has been demonstrated that the effect of the complex of food additives, including monosodium glutamate, sodium nitrite and Ponceau 4R, on the mucous membrane of the duodenum induced changes in the metric values of the length and width of the villi. In the early stages of the experiment, it led to a decrease in average values due to a direct impact on the mucous membrane, followed by the development of the inflammatory reaction and swelling. Adaptive mechanisms did not lead to complete restoration of the metric values, manifested by a 20.25% decrease in villi length ( $p < 0.05$ ) compared to the control group, an increase in the number of enterocytes with a brush border and a decrease in the number of goblet cells by 44.41% ( $p < 0.05$ ).

The effect of the complex of food additives on the mucous membrane of the rat duodenum led to a disturbance in secretion formation and secretion elimination, manifested at the ultrastructural level by disruptions in the architecture and electron density of the secretory granules in exocrine cells, goblet cells and Paneth cells.

Dystrophic changes in the crypts were visualized against the background of microcirculation disorders.

It has been found that in the animals of the control group, the local defense barrier was represented by associations of leukocytes, which were localized in the lamina propria diffusely between the crypts in the deep layers of the mucous membrane (lymphocytes, macrophages, plasma cells and mast cells). Additionally, migratory connective tissue cells were identified perivascularly, predominantly macrophages and plasma cells.

Throughout the experiment, an increase in the number of all studied cells, especially macrophages and plasma cells, was observed. This indicates the activation of the local immune barrier in response to the action of the complex of monosodium glutamate, sodium nitrite and Ponceau 4R.

**Keywords:** food additives, Ponceau 4R, rats, digestive system, small intestine, intestinal wall, mucous membrane, crypt, capillaries, blood microcirculatory bed, glycosaminoglycans, morphometry, ultrastructure, endotoxemia, oxidative stress.

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

1. Yeroshenko GA, Grygorenko AS, Shevchenko KV, Lysachenko OD, Sokolenko VN, Khilinska1 TV, Bilash VP, Solod AV. Reactive changes in the vessels of the rat duodenal mucosa in response to the effect of complex food additives. *Світ медицини та біології*. 2021; 2(76): 211-16.
2. Grygorenko A, Yeroshenko G, Shevchenko K, Lisachenko O, Perederii N. Remodeling of the rat duodenal wall under the effect of complex food additives of monosodium glutamate, sodium nitrite and ponceau 4r. *Georgian medical news*. 2021; 5(314): 145-50.
3. Bilash VP, Grygorenko AS, Yeroshenko GA, Shevchenko KV, Lysachenko OD, Zviaholska IM, Tymoshenko YuV, Khilinska TV. The impact of the complex

- food additives on the glandular apparatus of the rat's duodenal mucosa. Світ медицини та біології. 2021; 4(78):196-203.
4. Yeroshenko GA, Grygorenko AS, Shevchenko KV, Lysachenko OD, Maksymenko NT, Vatsenko AV, Klepets OV. The features of the normal ultrastructure of the rat duodenum and under the combined effect of the food additives complex. Wiadomości Lekarskie. 2022; 75 (6):1466-70.
  5. Yeroshenko GA, Grygorenko AS, Shevchenko KV, Lysachenko OD, Riabushko OB, Pyvovar NM, Klepets OV. Influence of food additives complex on the morphology of villi of the rats' duodenum mucosa. Світ медицини та біології. 2022; 2(80):199-203.

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

6. Григоренко АС, Пилипенко СВ. Динаміка змін метричних показників стінки дванадцятипалої кишки щурів під впливом комплексу харчових добавок: нітриту натрію, глутамату натрію та Понсо 4R. Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції «Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини». Полтава, 22-23 жовтня 2020; 14-16.
7. Григоренко АС, Єрошенко ГА, Ваценко АВ, Лисаченко ОД, Шевченко КВ. Вплив комплексу харчових добавок на метричні показники стінки дванадцятипалої кишки щурів. Матеріали XII Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції «Сучасні виклики і актуальні проблеми науки, освіти та виробництва: міжгалузеві диспути». Київ, 29 січня 2021; 12-17.
8. Григоренко АС, Єрошенко ГА, Шевченко КВ, Лисаченко ОД, Солод АВ. Вплив комплексу харчових добавок на судини слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Морфологічні аспекти сучасної медицини та стоматології» присвячена 85-річчю з дня народження

- професора М.С. Скрипнікова, у рамках святкування 100-річчя з дня заснування Полтавського державного медичного університету. Полтава, 19-20 травня 2021; 34-35.
9. Єрошенко ГА, Лисаченко ОД, Григоренко АС, Шевченко КВ, Донець ІМ, Жага ОМ. Морфометрична характеристика судин резистивної ланки слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів при дії комплексу харчових добавок. Матеріали I Міжнародної науково-практичної конференції “Topical issues of modern science, society and education”. Харків, 8-10 серпня 2021; 106-109.
10. Єрошенко ГА, Григоренко АС, Шевченко КВ, Лисаченко ОД, Ваценко АВ, Рябушко ОБ. Реактивні зміни епітелію слизової оболонки дванадцятипалої кишки. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини», присвяченої 90-річчю заснування кафедри медичної біології в рамках святкування 100-річчя Полтавського державного медичного університету. Полтава, 30 вересня-1 жовтня 2021; 19-22.
11. Єрошенко ГА, Григоренко АС, Гасюк НВ, Шевченко КВ, Улановська-Циба НА, Клепець ОВ, Передерій НО. Вплив комплексу харчових добавок на клітини панета дванадцятипалої кишки щурів. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини», присвяченої 90-річчю заснування кафедри медичної біології в рамках святкування 100-річчя Полтавського державного медичного університету. Полтава, 30 вересня-1 жовтня 2021; 22-24.
12. Єрошенко ГА, Григоренко АС, Шевченко КВ, Кінаш ОВ, Донець ІМ. Морфометричні та гістологічні особливості ємнісної ланки гемомікроциркуляторного русла слизової оболонки дванадцятипалої кишки при вживанні комплексу харчових добавок. Матеріали науково-

- практичної конференції «Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини». Полтава, 21-22 жовтня 2021;148-51.
- 13.Єрошенко ГА, Пилипенко СВ, Григоренко АС, Шевченко КВ, Донець ІМ. Зміни метричних показників судин обмінної ланки слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів при комплексній дії харчових добавок. Всеукраїнської міждисциплінарної науково-практичної конференції з міжнародною участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя від заснування УМСА)» присвячена 100-річчю заснування Української медичної стоматологічної академії. Полтава, 8 жовтня 2021; 55-57.
- 14.Єрошенко ГА, Григоренко АС, Кінаш ОВ, Шевченко КВ, Донець ІМ. Реакція крипт слизової оболонки дванадцятипалої кишки на дію комплексу полютантів. Матеріали ХХІІ міжнародної науково-практичної інтернет-конференції «Сучасні виклики і актуальні проблеми науки, освіти та виробництва: міжгалузеві диспути». Київ, 19 листопада 2021;162-65.
- 15.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.
- 16.Григоренко АС, Єрошенко ГА, Лисаченко ОД, Передерій НА, Рябушко ОБ, Клепець ОВ, Шевченко КВ. Ремодельовання структурних компонентів ворсин слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів після дії комплексу харчових добавок. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Морфогенез та регенерація органів людини та тварин в нормі, при патології та за умов корекції», присвяченої 100-річчю з дня народження професора І.О. Жутаєва. Полтава, 14 квітня 2022; 29-33.
- 17.Григоренко АС, Єрошенко ГА, Шевченко КВ, Лисаченко ОД, Ваценко АВ, Рябушко ОБ, Улановська-Циба НА, Кінаш ОВ, Клепець ОВ. Структурна

перебудова ворсин слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів за умов дії екзогенних поллютантів на ранніх термінах експерименту. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Еколого-біологічна освіта в концепції “Єдине здоров’я”». Тернопіль, 27–29 квітня 2022; 26-27.

18. Григоренко АС, Єрошенко ГА, Шевченко КВ, Лисаченко ОД, Солод АВ. Вплив комплексу харчових добавок на судини слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів. Матеріали першого міжнародного морфологічного симпозиуму «Новітні досягнення клінічної анатомії і оперативної хірургії в розвитку сучасної медицини і стоматології» Полтава 16-17 червня 2022 р. Вісник проблем біології і медицини 2022;2 (164) (додаток): 22.

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

19. Григоренко АС, Єрошенко ГА, Шевченко КВ, Донець ІМ, Ваценко АВ, Улановська-Циба НА. Вплив глютаму натрію на органи травної системи. Вісник проблем біології і медицини. 2021; 1(159): 254-57.
20. Кінаш ОВ, Єрошенко ГА, Шевченко КВ, Лисаченко ОД, Донець ІМ, Кінаш ПМ, Григоренко АС. Вплив глютаму натрію на організм людини та тварин. Вісник проблем біології і медицини. 2021; 3(161): 49-52.
21. Grigorenko AS, Yeroshenko GA, Shevchenko KV, Perederii NO. Biological Effects of the Most Common Food Additives. Acta Balneologica. 2021; 4(166): 309-14.
22. Кінаш ОВ, Чуприна ОБ, Донець ІМ, Григоренко АС, Жага ОМ. Механізм дії глютаму натрію на органи травної системи. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2021; 4(76): 178-183.
23. 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.

## ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ		2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ		17
ВСТУП		18
РОЗДІЛ 1	СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА СТРУКТУРНУ ОРГАНІЗАЦІЮ СТІНКИ ДВАНADЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ ТА БІОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ ПОШИРЕНИХ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	26
1.1.	Особливості структурної організації стінки дванадцятипалої кишки	26
1.2.	Вплив глютамату натрію на органи травної системи	29
1.3.	Вплив нітриту натрію на органи травної системи	34
1.4.	Вплив Понсо 4R на органи шлунково-кишкового тракту	39
РОЗДІЛ 2	МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	55
2.1.	Загальна характеристика дослідження	45
2.2.	Методи дослідження	48
РОЗДІЛ 3	СТРУКТУРНА ПЕРЕБУДОВА КОМПОНЕНТІВ СТІНКИ ДВАНADЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ ЩУРІВ ЗА УМОВ ВПЛИВУ КОМПЛЕКСУ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК	53
РОЗДІЛ 4	РЕМОДЕЛЮВАННЯ СУДИННОГО РУСЛА ДВАНADЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ ЩУРІВ ПРИ ДІЇ КОМПЛЕКСУ ГЛУТАМАТУ НАТРІЮ, НІТРИТУ НАТРІЮ ТА ПОНСО 4R	77
РОЗДІЛ 5	МОРФОЛОГІЧНІ І МЕТРИЧНІ ЗМІНИ СИСТЕМИ КРИПТА-ВОРСИНКА ДВАНADЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ ЩУРІВ ПІСЛЯ ДІЇ КОМПЛЕКСУ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК	93

РОЗДІЛ 6	УЛЬТРАМІКРОСКОПІЧНА	ХАРАКТЕРИСТИКА	
	СЛИЗОВОЇ	ОБОЛОНКИ	ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ
	КИШКИ	ЩУРІВ	ПІСЛЯ ДІЇ КОМПЛЕКСУ
			ХІМІЧНИХ РЕЧОВИН
			118
РОЗДІЛ 7	АНАЛІЗ	І	УЗАГАЛЬНЕННЯ
			РЕЗУЛЬТАТІВ
	ДОСЛІДЖЕНЬ		133
ВИСНОВКИ			148
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ	ЛІТЕРАТУРНИХ	ДЖЕРЕЛ	151
ДОДАТКИ			175



## **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.** Харчові добавки зазвичай не вважаються харчовим продуктом, але додаються до них з технологічною метою в процесі виробництва та у результаті стають невід'ємною їх частиною. Повідомляється про побічні реакції на харчові добавки у дітей [1] та вплив харчових добавок, штучних підсолоджувачів на мікробіом кишківника людини та його здатність до ферментації волокон [2]. Згідно проведеного нами дослідження на вміст харчових добавок у продуктах вітчизняного та закордонного виробництва найбільш частіше використовуваними добавками були глютамат натрію, нітрит натрію та Понсо 4R.

Останнім часом зростає використання глютамату натрію, широко відомої харчової добавки (в тому числі для дитячого харчування) і складового компонента деяких вакцинних препаратів, викликає занепокоєння у зв'язку з потенційним впливом на здоров'я людини [3]. Важко знайти напівфабрикати чи готові продукти, виготовлені промисловим способом, у яких не було б цієї добавки [4, 5].

Групою українських науковців вивчалися структурно-функціональні зміни в стінці товстого кишечника щурів під дією глютамату натрію. В результаті досліджень встановлено, що тривале щодобове вживання глютамату натрію навіть у безпечних дозах призводить до виникнення морфологічних змін в стінці товстої кишки у вигляді вогнищевих запальних змін слизової оболонки, розладів кровообігу в стінці кишки, виникнення ерозивно-виразкових уражень, а також диспластичних змін [6].

В Україні харчову добавку Е-250 (нітрит натрію) широко використовують як фіксатор кольору при виготовленні м'ясних виробів [7]. Хронічне навантаження нітритом натрію провокує розвиток окисного стресу (збільшення 2,3-бісфосфогліцерінової кислоти), запалення (підвищення рівня інтерлейкіну-1-бета, яке, в свою чергу, викликає різке збільшення активності

iNOS), розвиток ендотеліальної дисфункції (збільшення фактора Віллебранда) [8].

Понсо 4R– барвник синтетичного походження, який має яскраво-червоний колір. Він відкриває цілу палітру відтінків: при додаванні жовтих або помаранчевих барвників отримуємо коричневий колір, а при змішуванні з синім барвником понсо дає фіолетове забарвлення [9]. На даний час жодного природного барвника не спостерігалось, що демонструє проблему, яку слід дослідити в майбутньому. Важливо зазначити, що, хоча і є необхідними, ці речовини відповідальні за високу частоту алергічних реакцій [10, 11].

Сучасні наукові публікації висвітлюють результати впливу різних харчових добавок на органи та системи, однак даних на сьогоднішній день виявлено недостатньо, оскільки раніше проведені дослідження базувались на дії харчових добавок окремо, що не розкриває повної картини, так як на практиці виробники використовують їх у комплексі.

**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 національного педагогічного університету імені В.Г. Короленка (протокол № 4 від 29.10.2020 р.). Переведена на навчання за освітньо-науковою програмою за спеціальністю 091 – Біологія до Полтавського державного медичного університету.

**Мета дослідження.** Визначити морфофункціональні зміни у стінці дванадцятипалої кишки щурів у нормі та після дії комплексу харчових добавок.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити особливості структурної організації стінки дванадцятипалої кишки щурів у нормі.

2. Визначити морфологічні і метричні зміни у стінці дванадцятипалої кишки щурів після дії комплексу харчових добавок.

3. Встановити морфологічні та метричні зміни ланок гемомікроциркуляторного русла стінки дванадцятипалої кишки щурів після дії комплексу харчових добавок.

4. Визначити морфологічні і метричні зміни залоз дванадцятипалої кишки щурів після дії комплексу харчових добавок.

5. Визначити морфологічні і метричні зміни ворсинок дванадцятипалої кишки щурів після дії комплексу харчових добавок.

6. Визначити зміни представництва клітинних елементів місцевого захисного бар'єру в нормі та після дії комплексу харчових добавок.

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

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

*Методи дослідження:*

- гістологічний – для встановлення морфо-функціонального стану стінки дванадцятипалої кишки щурів у нормі та за умов експерименту;
- метод пластинації – для виготовлення тотальних преператів поперечних перерізів дванадцятипалої кишки щурів;
- метод серійних напівтонких зрізів – для отримання цілісної інформації про структурну організацію стінки дванадцятипалої кишки щурів;
- морфометричний – для визначення кількісних параметрів структурних компонентів стінки дванадцятипалої кишки щурів, а також представництва і співвідношення лейкоцитів у них;
- електронно-мікроскопічний – для визначення ультраструктурних особливостей стінки дванадцятипалої кишки щурів у контрольній групі та після дії комплексу харчових добавок;
- статистичний – для визначення вагомості одержаних результатів і

визначення основних тенденцій у реактивних змінах стінки дванадцятипалої кишки щурів.

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

На підставі комплексної морфологічної оцінки сформульовані метричні критерії стінки дванадцятипалої кишки 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 гастроентерології захворювань і синдромів, які супроводжуються дисфункцією дванадцятипалої кишки.

Дістала подальшого розвитку проблема вивчення особливостей структурної організації та перебудови місцевого захисного бар'єру дванадцятипалої кишки який включає периваскулярні і дифузні асоціації лейкоцитів 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 дванадцятипалої кишки 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 стінки дванадцятипалої кишки.

Отримані нові наукові дані щодо особливостей будови залозистого апарату стінки дванадцятипалої кишки у нормі та за умов впливу глютамаму натрію, нітриту натрію та Понсо 4R сприяють удосконаленню профілактики та прогнозування, а також діагностики змін слизової оболонки дванадцятипалої кишки 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 дванадцятипалої кишки за умов наявності у ній запального процесу, визначенні тенденції клінічного перебігу та прогнозування ускладнень.

Отримані результати визначають важливість вивчення структурного забезпечення адекватної секреції залоз дванадцятипалої кишки для клінічної практики та обґрунтовують доцільність пошуку нових комплексних медикаментозних методів лікування їх дисфункції, з огляду на визначені особливості структурних змін окремих елементів стінки дванадцятипалої кишки щурів після дії комплексу харчових добавок. Отримані дані можуть бути використані вченими-морфологами для подальшого вивчення змін структурної організації стінки дванадцятипалої кишки 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. 22.02.2022), кафедри гістології, цитології та ембріології Івано-Франківського національного медичного університету (затв. 12.05.2022), кафедри медичної біології, фармакогнозії і ботаніки Дніпропетровського державного медичного університету (затв. 20.06.2022), кафедр анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією (затв. 26.01.2023), патофізіології (затв. 7.02.2023) та патологічної анатомії та судової

медицини (затв. 16.03.2023) 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 виконав гістологічні світлооптичні, морфометричні дослідження слизової оболонки стінки дванадцятипалої кишки у нормі та після введення комплексу харчових добавок. Експериментальна частина роботи виконана на базі міжкафедральної науково-дослідно-навчальної морфологічної лабораторії Полтавського державного медичного університету. 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) 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: Міжнародній науково-практичній конференції «Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини». Полтава, 22-23 жовтня 2020; XII Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Сучасні виклики і актуальні проблеми науки, освіти та виробництва: міжгалузеві диспути». Київ, 29 січня 2021; Науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Морфологічні аспекти сучасної медицини та стоматології» Полтава, 19-20 травня 2021; 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; Науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини», Полтава, 30 вересня-1 жовтня 2021; Науково-практичній конференції «Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини». Полтава, 21-22 жовтня 2021; 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: міжгалузеві диспути». Київ, 19 листопада 2021; Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Basic Medical Science for Endocrinology 2021». Івано-Франківськ, 18-19 листопада 2021; 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; Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Еколого-біологічна освіта в концепції “Єдине здоров'я”». Тернопіль, 27–29 квітня 2022; Першому міжнародному морфологічному симпозиуму «Новітні досягнення клінічної анатомії і оперативної хірургії в розвитку сучасної медицини і стоматології» Полтава 16-17 червня 2022.

**Публікації.** Результати дисертації опубліковані у 23 друкованих працях, за темою дисертації надруковано у фахових виданнях 10 статей, з них 4 статті опубліковані у фахових наукових виданнях України, 4 роботи в журналах, включених до наукометричної бази Web of Science, 2 роботи в журналах включених до наукометричної бази Scopus).

**Обсяг і структура дисертації.** Матеріали дисертації викладено українською мовою на 187 сторінках комп'ютерного тексту, з них 126 сторінок основного тексту. Дисертація складається з анотації, вступу, основної



частини (складається з 7 розділів: огляд літератури, матеріали і методи, 4 розділи власних досліджень, аналіз та обговорення результатів дослідження), висновків, списку використаних джерел літератури (170 найменувань – 71 кирилицею і 99 латиницею), додатків. Робота ілюстрована 60 рисунками та містить 10 таблиць.

**РОЗДІЛ 1**  
**СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА СТРУКТУРНУ ОРГАНІЗАЦІЮ СТІНКИ**  
**ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ ТА БІОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ**  
**ПОШИРЕНИХ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК**  
**(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

**1.1. Особливості структурної організації стінки дванадцятипалої кишки**

Порівняльна анатомічна характеристика складок слизової оболонки дванадцятипалої кишки новонароджених і дорослих людей запропонована в роботі групи дослідників. Формування складок слизової оболонки дванадцятипалої кишки триває після народження дитини в міру дорослішання організму. Рельєф слизової оболонки дванадцятипалої кишки дорослих індивідів має більш складну системну організацію: кругові і додаткові складки частини, що спадає з'єднуються між собою і утворюють єдину мережу; кругові складки мають серпоподібну форму і розташовані як черепиця. Будова рельєфу слизової оболонки дванадцятипалої кишки новонароджених і дорослих індивідів характеризується рядом спільних ознак: складки ампули відрізняються переважно поздовжнім напрямком, найменшою кількістю, максимальною шириною і мінімальною висотою; в частині, що спадає кількість кругових складок найбільша; кругові складки горизонтальної і висхідної частин мають максимальну висоту і мінімальну ширину. Ці ознаки є відображенням загального плану будови рельєфу слизової оболонки дванадцятипалої кишки людини.

Детальна морфологічна характеристика малого сосочка дванадцятипалої кишки, як рельєфного утворення її слизової оболонки, описана в науковій роботі [12]. В результаті макроскопічного аналізу виділені дві його форми: конусоподібна і полусферична. Встановлено, що малий сосочок

конусоподібної форми частіше зустрічається у жінок, а полусферичної - у чоловіків. На частоті реєстрації малого сосочка без урахування його форми статевих і вікових відмінностей не існує. Висота малого сосочка обох форм в середині кожної досліджуваної групи однакова, але у новонароджених менше, ніж у дорослих індивідів. Найбільш постійним утворенням слизової оболонки дванадцятипалої кишки, розташованим в області малого сосочка, є «парапапілярна» складка, яка реєструється тільки у дорослих осіб. При цьому вона вище сосочка і завжди прикриває його отвір, здійснюючи тим самим його механічний захист. Частота виявлення «парапапілярної» складки не залежить від форми малого сосочка і статевої приналежності індивіда.

За результатами аналізу зовнішньої будови великого сосочка дванадцятипалої кишки у новонароджених і дорослих людей виділено кілька його форм. Для кожної форми встановлені: частота реєстрації «супрапапілярної» складки, її висота, а також здатність прикривати отвори сосочка. З огляду на локалізацію, високу частоту реєстрації, залежність висоти «супрапапілярної» складки від форми великого сосочка дванадцятипалої кишки, а також здатність її прикривати його отвір, автори роблять висновок про те, що у дорослих індивідів «супрапапілярна» складка є елементом антирефлюксного захисту фатерова сосочка [13].

Групою дослідників вивчалась морфологія ендокриноцитів і адренергічних нервових волокон в стінці дванадцятипалої кишки лабораторних тварин. У дванадцятипалій кишці морських свинок і кроликів виявлено високу щільність структур, що містять моноаміни. Кількість ендокриноцитів відкритого типу, що флюоресцирують, більше в ворсинках, ніж в криптах. Щільність розташування ендокриноцитів і адренергічних нервових волокон в стінці дванадцятипалої кишки морських свинок і кролів має пряму пропорційну залежність. Апікальні частини ендокриноцитів досягають поверхні епітелію і можуть безпосередньо контактувати з хімузом. Можна припустити, що продуценти моноамінов, що флюоресцирують можуть

обмінюватися хеморецепторною інформацією за допомогою медіаторів - моноамінов і без безпосереднього контакту між собою [14].

Відомо, що дванадцятипала кишка має загальний кровоносний, лімфатичний та інерваційний зв'язок з органами, що її оточують виходячи з цього можна стверджувати, що патологічні процеси, а також різні оперативні втручання, які проводять на цих органах, без сумніву, повинні викликати зміни у мікроциркуляторному руслі дванадцятипалої кишки і змінювати її функціональний стан [15].

Дванадцятипала кишка завжди втягується в патологічний процес при обтураційному холестазі, і в патогенезі різних ускладнень при даній патології ураження даного органа відіграють немалу роль. Морфометричними методами групою дослідників вивчались особливості ремоделювання артерій дванадцятипалої кишки при обтураційному холестазі. Встановлено, що в умовах змодельованої патології виражено потовщується стінка, звужується просвіт переважно дрібних артерій, пошкоджуються ендотеліоцити, що ускладнюється їх дисфункцією, погіршенням кровопостачання органа, гіпоксією, дистрофічними, некробіотичними змінами клітин і тканин, осередками інфільтрації та склерозу. Ступінь ремоделювання досліджуваних судин залежав від тривалості обтураційного холестазу [16].

У літературі досить широко висвітлені зміни в стінці дванадцятипалої кишки під час виникнення кишкової непрохідності [16-20].

Дослідження лектингістохімічної характеристики реактивності дванадцятипалої кишки щурів у експерименті засвідчує, що введення антигену призводить до збільшення вмісту PNA+-лімфоцитів в епітелії слизової та підслизової основи структур дванадцятипалої кишки. Їх кількість у експериментальних тварин достовірно збільшується на 1-3-у добу після народження, після чого поступово зменшується до 14-ї доби життя. Після 14-ї доби життя спостерігаються поодинокі PNA+-лімфоцити. Також вивчена динаміка SBA+-лімфоцитів у дванадцятипалій кишці. Їх кількість відносно

стабільна на першу добу після народження, та після 14-ї доби життя зростає в 1,5-2 рази і досягає максимуму на 30-ту добу життя [21].

Відповідно до сучасних уявлень, синдром подразненого кишечника відноситься до функціонального захворювання кишечника, проте отримані в останні роки результати гістологічних досліджень слизової оболонки травного тракту, свідчать про виражені морфофункціональні зміни. З метою виявлення морфологічних змін в слизовій оболонці дванадцятипалої кишки при контамінації кампілобактером, криптоспоридіями, грибами роду *Candida* у 24 пацієнтів обох статей у віці до 50 років (14 жінок, 10 чоловіків) з синдромом подразненого кишечника проводилися комплексні клініколабораторної спостереження. Результати гістологічного дослідження виявили у всіх випадках хронічний дуоденіт різного ступеня активності. Виявлені морфологічні зміни в слизовій дванадцятипалої кишки вказували на хронічний запальний процес, що супроводжувався порушеннями мікробіоценозу [22].

Досі залишається маловивченим вплив гіпокінезії на стан лімфоїдних структур, розташованих в стінках шлунково-кишкового тракту. Науковцями вивчався вплив 30-добової гіпокінезії на лімфоїдні утворення функціональних зон дванадцятипалої кишки. У всіх вивчених структурних зонах власної пластини дванадцятипалої кишки відбувається наростання деструктивних процесів. Вони призводять до зниження кількості лімфоцитів, плазматичних і молодих форм клітин і збільшення числа змісту клітин гранулоцитарного ряду. Отримані дані свідчать про негативний вплив гіпокінезії на клітинний склад лімфоїдних структур слизової оболонки дванадцятипалої кишки експериментальних тварин.

## **1.2. Вплив глютамату натрію на органи травної системи**

Згідно із Законом України «Про якість та безпеку харчових продуктів і продовольчої сировини» харчова добавка – 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 [23].

Повідомляється про побічні реакції на харчові добавки у дітей [1, 25, 26, 27, 28], вплив харчових добавок, штучних підсолоджувачів та засобів побутової гігієни на мікробіом кишечника людини та його здатність до ферментації волокон [29].

Найвідоміший і широко поширений підсилювач смаку – Е-621 глутамат (глутамат) натрію, натрієва сіль глутамінової кислоти. Солі та різні приправи змінюють смак їжі, а глутамат натрію спонукає і підсилює смакові відчуття за рахунок підвищення чутливості смакових сосочків язика. Після прийняття їжі або напою, що містять глутамат натрію, він діє на організм наркотично, не містить поживних речовин, це не консервант, – це токсин, що збуджує нервову систему, хімікат, який надмірно збуджує клітини головного мозку, часом до повної невідконтрольності, він обманює мозок. Використовуючи низькосортну сировину, виробники додають глутамат натрію в свої продукти, ховаючи за ним погану якість і несвіжість продуктів. Часто він використовується для маскування присмаку олова консервованих продуктів, надання відчуття свіжості замороженим або сушеним продуктам, зменшення собівартості продуктів [30].

Зростаюче використання глутамату натрію, широко відомої харчової добавки (в тому числі для дитячого харчування) і складового компонента деяких вакцинних препаратів, викликає занепокоєння у зв'язку з потенційним впливом на здоров'я людини [31].

На патофізіологічні та токсикологічні аспекти глутамату натрію вказує [32], підкреслюючи шкідливий вплив на здоров'я.

Особливі побоювання вчених викликає можливий вплив глутамату натрію на ожиріння і нездорові звички харчування [33-39].

Результати наукових досліджень впливу тривалого введення глутамату натрію на базальну шлункову секрецію кислоти, масу тіла і стан слизової оболонки шлунка щурів встановили, що 10, 20, 30 добове введення глутамату

натрію в дозах 15 і 30 мг/кг (відповідає 1 і 2 г/людину) призводить до ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки шлунка і до збільшення секреції соляної кислоти та маси тіла. Авторами зроблено висновок, що стимулювальний вплив глютамату натрію на базальну секрецію соляної кислоти в шлунку може бути причиною патогенезу деяких кислото залежних захворювань, а надмірне його споживання може призводити як до «синдрому китайського ресторану», так і гастритів і виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки. Максимальні добові дози глютамату натрію, як і інших харчових добавок, мають бути переглянуті з урахуванням їх впливу на секреторний потенціал шлунка. Довготривале, надмірне та системне вживання глютамату натрію викликає розвиток ожиріння [40].

Групою українських науковців вивчалися структурно-функціональні зміни в стінці товстого кишечника щурів під дією глютамату натрію. В результаті досліджень встановлено, що тривале щодобове вживання глютамату натрію навіть у безпечних дозах призводить до виникнення морфологічних змін в стінці товстої кишки у вигляді вогнищевих запальних змін слизової оболонки, розладів кровообігу в стінці кишки, виникнення ерозивновиразкових уражень, а також диспластичних змін, що може бути небезпечним в плані потенціювання канцерогенезу в слизовій оболонці товстої кишки [41].

Вивчалась дія харчових добавок (глютамат, бензоат, тартразин) на модуляцію частоти серцевих скорочень і активності гладких м'язів шлунка та ободової кишки в гострих дослідках на щурах (наркоз тіопентал натрію, 70 мг / кг внутрішньоочеревинно). Встановлено, що одноразове введення в шлунок кожної з добавок окремо або спільно призводить до чітких ефектів підвищення або зниження сумарних потенціалів гладких м'язів без змін частоти серцевих скорочень. Після введення в шлунок глютамату внутрішньовенно введений адреналін (Adr, 10 мкг) викликає підвищення частоти серцевих скорочень, більш значне, якщо в шлунок інфузували всі добавки [42].

Рядом досліджень, проведених ще в ХХ столітті щодо впливу глютамату натрію на органи травної системи, встановлено, що системна доступність перорально введеного глютамату є дуже низькою, навіть після великих доз. Це пов'язано з інтенсивним метаболізмом в кишечнику, де глютаMAT використовується як субстрат для виробництва енергії ентероцитами тонкої кишки, обмежуючи тим самим його всмоктування в кров [43-47].

Відсутність значного збільшення концентрацій в плазмі (за винятком надмірних болюсних доз, які не можуть бути досягнуті при прийомі з їжею у людей) в значній мірі пов'язано з використанням глютамату як джерело енергії клітинами кишечника відразу після всмоктування [48].

Ряд науковців отримали дані щодо розвитку патологічної залежності після періодичного застосування глютамату натрію [49].

Проводилося дослідження впливу тривалого перорального введення глютамату натрію в дозі 30 мг/кг маси тіла впродовж 28 діб на вміст загального білка, сечовини, сечової кислоти, креатиніну в сироватки крові щурів встановило, що щоденне введення 4% розчину глютамату натрію протягом 4-х тижнів призводить до збільшення рівня загального білка на 23%, сечовини – на 44%, сечової кислоти – на 30% та креатиніну – на 18% у порівнянні з контрольною групою щурів [50].

Доведено, що тривале введення 3 % розчину глютамату натрію щурам в дозі 30 мг/кг маси тіла протягом 4-х тижнів призводить до підвищення вмісту в сироватці крові загальних і тирозинвмісних пептидів, речовин низької й середньої молекулярної маси, а також зростання значень коефіцієнту інтоксикації, що опосередковано вказує на порушення процесів детоксикації ендогенних метаболітів у печінці тварин [51].

Вивчаючи вплив глютамату натрію на стінку шлунка щурів за умов корегувального впливу токоферолу та альмагелю, автори роблять висновок, що прийом усередину глютамату натрію в межах рекомендованих доз не викликає виражених патологічних змін у слизовій, м'язевій та серозній оболонках стінки шлунка, але спостерігається незначне повнокрів'я судин



підслизової оболонки. З'ясувалось, що у високих дозах глютамат натрію чинить місцеву патогенну дію на тканини шлунку, що проявляє себе у потоншенні всіх шарів стінки шлунку, десквамації слизової оболонки та її дезорганізації у вигляді зменшення розмірів шлункових залоз, збільшення кількості судин та їх повнокрів'я. Загальна дія цієї речовини призводила до значного зменшення ваги тіла щурів, яким вводили глютамат натрію без корегуючих впливів. У тварин досліджуваної групи, використання  $\alpha$ -токоферолу та альмагелю зменшує прояви дегенерації слизової оболонки, сприяє збереженню гістологічної будови залоз шлунку та рельєфу його слизової оболонки [52].

Існують і інші дослідження, з протилежними висновками. Так, об'єднаний комітет експертів FAO/WHO з харчових добавок і Науковий комітет з харчових продуктів Європейської комісії встановили невказану допустиму добову дозу, що вказує на те, що ця речовина не представляє небезпеки для здоров'я при використанні в якості харчової добавки. Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США і Федерація американських товариств експериментальної біології класифікували глютамат натрію як загальновизнану безпечну речовину [53].

А експертна група EFSA з харчових добавок та поживних речовин, що додаються до їжі, представила науковий висновок щодо повторної оцінки безпеки глютамінової кислоти – глютаматів (E 620–625) при використанні в якості харчових добавок. Глютамат всмоктується в кишечнику і метаболізується в стінці кишечника. У наявних короткотермінових, субхронічних, хронічних, репродуктивних дослідженнях та дослідженнях розвитку шкідливих ефектів не спостерігалось. Єдиним ефектом, що спостерігався, було збільшення маси нирок та збільшення маси селезінки; однак збільшення маси органу не супроводжувалось несприятливими гістопатологічними даними, а отже, збільшення маси органу не розглядалось як несприятливий ефект. Комісія вважає, що глютамінова кислота – глютамат

(E 620-625) не викликала занепокоєння щодо генотоксичності. З дослідження токсичності нейродефектоскопії неможливо встановити рівень побічних ефектів (NOAEL), який не перевищував 3200 мг глютамату натрію / кг маси тіла в день [54].

Категорично не згодні з висновками EFSA Roberts A., Lynch B. та Rietjens I. [55], доводячи що існує невідповідність між результатами оцінки ризиків EFSA (тобто встановленням допустимого добового споживання 30 мг/кг маси тіла/день) і реальністю відсутності доказів побічних ефектів, включаючи потенційну нейротоксичність, в будь-якій підгрупі населення при поточних рівнях споживання глютамату.

Загалом щороку людство споживає понад 200 тис. тонн глютамату. Наприклад, протягом одного року на українському ринку з'являється 3 тис. тонн глютамату натрію. Важко знайти напівфабрикати чи готові продукти, виготовлені промисловим способом, у яких не було б цієї добавки [56, 57].

Отже, єдиної думки щодо безпечної дози поширеної харчової добавки – глютамату натрію на сьогоднішній день не існує, недостатньо вивченими залишаються питання про механізм його патогенного впливу та ушкоджувальну дію глютамату натрію.

### **1.3. Вплив нітриту натрію на органи травної системи**

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 [58, 59].

Харчова добавка Е-250 широко використовуються в технології м'ясних ковбас також в Україні та за кордоном, як консервант, для надання продуктам певних властивостей та підтримки якості. Доведено, що добавка Е-250 шкідлива для здоров'я людини. Це призводить до зниження м'язового тону, до ураження центральної нервової системи, тканин печінки [60].

Під час експериментів на щурах вивчався вплив нітриту натрію на репродуктивну систему інфантильних щурів-самців [61], вплив хлориду кадмію та нітриту натрію на структурно-метаболичні процеси у кістковій тканині білих щурів [62], динаміку метаболичних змін в організмі щурів за умов ураження нітритом натрію [63], особливості дихання у щурів при дії нітриту натрію [64], вплив хронічного нітритного навантаження на морфофункціональний стан головного мозку щурів [65, 66], досліджувалася дія нітриту натрію на канцерогенез, індукований нашкірною аплікацією бенз(а)пірена, механізм гепатотоксичної дії нітриту натрію на ізольовані гепатоцити щурів [67].

Повідомляється, що нітрит натрію чинить шкідливий токсичний вплив на різні органи тіла. Було проведено дослідження для оцінки потенційних захисних ефектів тимохінону проти індукованої нітритом натрію токсичності нирок. Самців щурів Sprague-Dawley обробляли нітритом натрію (80 мг / кг, перорально, щодня) за наявності або відсутності тимохінону (25 і 50 мг / кг, перорально, щодня). Морфологічні зміни ниркових зрізів оцінювали шляхом фарбування гематоксиліном / еозином та періодичною кислотою – Шиффа. Нирковий гомогенат використовували для вимірювання маркерів окисного стресу (MDA та GSH), маркерів запалення (CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ ), протизапальних цитокінів (IL-10 та IL-4) та апоптотичних маркерів (каспаза-3 / каспаза-8 / каспаза-9). Ключові висновки дослідження свідчать, що обробка нітритом натрію значно збільшила маркери ниркової дисфункції, окисного стресу, запалення та апоптозу [68].

Хронічне навантаження нітритом натрію, показано у роботі українських науковців, провокує розвиток окисного стресу (збільшення 2,3-

бісфосфогліцерінової кислоти), запалення (підвищення рівня інтерлейкіну-1-бета, яке, в свою чергу, викликає різке збільшення активності iNOS), розвиток ендотеліальної дисфункції (збільшення фактора Віллебранда). L-аргінін окремо, і в сукупності з препаратом "Вин-Віта", наголошують дослідники, обумовлюють зниження негативного ефекту нітриту натрію [69].

Описано механізми впливу нітритів на клітинний імунітет і адаптивні функції лейкоцитів в гіпоксичних умовах. Дослідження виконувалось на самцях щурів лінії Вістар масою тіла 180-250 г. Виявлено, що через 30 хв після одноразового підшкірного введення нітриту натрію (3 мг / 100 г маси тіла) зміст в плазмі крові сумарної кількості метаболітів оксиду азоту збільшувалася більш ніж в 1000 разів. Велика частина приросту відбувалася за рахунок збільшення утворення нітратів. Через 60 хв після ін'єкції спостерігалось значно менше збільшення сумарної кількості нітритів і нітратів, достовірних відмінностей у змісті нітритів в плазмі крові щурів не виявлено. На тлі високих рівнів нітритів і нітратів у щурів відбувалося посилення міграції нейтрофілів в тканини головного мозку і правого шлуночка серця, про що свідчить збільшення активності мієлопероксидази в цих тканинах і підвищення рівня фактора некрозу пухлини- $\alpha$  у плазмі крові, причому рівень інтерферону- $\gamma$  знижений. У міру зниження концентрації метаболітів NO в організмі зазначені ефекти слабше виражені. Отримані дані дозволяють зробити висновок, що нітрит натрію, будучи донором оксиду азоту, викликає пригнічення T-клітинної ланки імунітету і посилення міграції нейтрофілів в тканини [70].

Цільове дослідження вчених з Університету Ейрланга (Airlangga), Індонезія, було проведено для визначення ефекту антиоксидантів з метанольного екстракту стручків бамії на мишах, індукованих нітритом натрію. Тридцять дорослих самців мишей (8-10 тижнів,  $\pm$  30 г) були розділені на шість груп: нормальний контроль, негативний контроль (вплив нітриту натрію) та група лікування (вплив нітриту натрію та введення метанольного екстракта стручків бамії у дозах 50, 100, 200 та 400 мг / кг БВ). Цим мишам

вводили нітриту натрію 50 мг / кг мас. тіла та вводили екстракт протягом 19 днів через манометр. Результати показали, що токсичність нітриту натрію спричинила значне підвищення рівня азота сечовини в крові та креатиніну, більше того, значне зниження активності супероксиддисмутази та каталази. Нітрит натрію також змінив гістопатологію нирок (некроз каналців) порівняно з негативним контролем. З результатів цього дослідження було зроблено висновок, що метанольний екстракт стручків бамії може виявляти нефропротекторну дію проти індукованої нефротоксичності нітриту натрію у мишей [71].

Експериментальне дослідження стану гемо- та лімфомікроциркуляторного русла брижі тонкої кишки щурів в динаміці гострого перорального отруєння нітритом натрію встановило: через 30 хвилин після гострого перорального отруєння нітритом натрію зміни в лімфомікроциркуляторному руслі брижі тонкої кишки щурів проявляються в інтенсивному наростанні до 90 і 180 хвилини інтоксикації: вазодилатації резистивної ланки зі зниженням ритму їх вазомотії, венулярній гіпертензії, посиленням артеріол-венулярного шунтування, звивистості судин, загальному уповільненню кровотоку, стаза агрегації еритроцитів з паравазальним набряком тканин. У лімфатичних судинах прогресує ослаблення ритму моторики лімфангіонів, з появою формених елементів крові в отворі [72].

Ще одну модель експериментальної нітритної інтоксикації створювали на щурах лінії Вістар введенням через зонд в шлунок 0,5 мл / 100г розчину нітриту натрію ( $\text{NaNO}_2$ ) в дозі 5,0 мг / кг (в перерахунку на  $\text{NO}_2$ ) щодня протягом трьох тижнів (досліди ставили на 8-й, 15-й і 22-й дні), і в дозі 20,0 мг / кг протягом трьох днів (досліди на 4-й день). Вченими з'ясовано, щоденне, протягом трьох тижнів, введення щурам в шлунок нітриту натрію в дозі 5,0 мг / кг зменшує, з другого тижня інтоксикації, спонтанний діурез в результаті гальмування швидкості клубочкової фільтрації, аналогічний ефект відзначається при введенні нітриту натрію в дозі 20 мг / кг протягом трьох днів. Введення щурам нітриту натрію викликає (з другого тижня), протеїнурію і

знижує вміст загального білка в плазмі крові. Введення нітриту натрію в дозі 5,0 мг / кг не впливає на вміст натрію і калію в плазмі крові, знижує їх фільтраційні заряди і зменшує екскрецію натрію. Інтоксикація ж нітритом натрію в дозі 20,0 мг / кг викликає гіперкаліємію, зниження фільтраційних зарядів натрію і калію і не впливає на їх виведення з сечею [73].

Zhou L. та інші повідомляють про зв'язок між обробленими нітритом м'ясними продуктами та частотою розвитку раку товстої кишки. Це може бути пов'язано з самим нітритом натрію ( $\text{NaNO}_2$ ) або з N-нітрозосполуками, виробленими з нітриту. Вплив нітритів відбувається через залишковий нітрит у переробленому м'ясі та слинний нітрит, що виникає внаслідок відновлення нітратів в овочах та питній воді. Результати експериментів на мишах підтверджують думку, що  $\text{NaNO}_2$  може бути фактором ризику для канцерогенезу товстої кишки [74, 75].

Досліджувався вміст метгемоглобіну у крові при гострих отруєннях нітритом натрію, морфологія русла фіброзної капсули почки під гострим впливом дії нітриту натрію, повідомляють про розвиток ендотеліальної дисфункції під впливом розчину нітриту натрію [76], зауважують, що дієтичні добавки з нітритом натрію можуть чинити нейропротекторну дію на глобальну ішемію головного мозку / реперфузію у мишей [77].

Отримані та описані результати дії нітриту натрію на артерії міокарда дослідних щурів різної статі. Проведене дослідження свідчить, що нітрит натрію негативно впливає на структуру артерій середнього калібру лівого та правого шлуночків. Наслідком дії токсиканта є звуження просвіту артерій, потовщення їх стінки, зниження їх пропускної здатності, погіршення кровопостачання шлуночків і пошкодження ендотеліоцитів. Знайдені морфометричні зміни домінували у судинах в лівому шлуночку та переважали у піддослідних щурів-самців [78-82].

Добавка E250, наполягають вітчизняні вчені, 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. 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 [83].

Повідомляється про важку метгемоглобінемію та смерть від навмисного прийому нітриту натрію [84, 85], вплив нітриту натрію, що вдихається на легеневої судинний імпеданс у пацієнтів з легеневою гіпертензією [86].

В той же час, дослідження впливу нітриту натрію на органи травної системи майже відсутні, багато питань залишаються не достатньо вивченими.

#### **1.4. Вплив Понсо 4R на органи шлунково-кишкового тракту**

У харчовій промисловості дуже популярні барвники. Вони відповідають за надання продукту привабливого зовнішнього вигляду, яке є початковим етапом залучення споживача. Одним з таких барвників є харчова добавка E124 [87, 88].

Понсо, він же яскраво-червоний – барвник синтетичного походження, який має яскраво-червоний колір. Він відкриває цілу палітру відтінків: при додаванні жовтих або помаранчевих барвників отримуємо коричневий колір, а при змішуванні з синім барвником понсо дає фіолетове забарвлення. За своїм хімічним складом барвник E124 являє натрієву сіль: гранулят або порошок червоного кольору. Добавка E124 термостабільна, відмінно розчинна у воді, стійка до впливу світла, відновників і окисників. Продукти, оброблені понсо,

можна піддавати будь-яким технологічним операціям (стерилізація, пастеризація, охолодження, заморожування). Як і інші барвники, E124 використовують для надання яскравого забарвлення продуктам харчування або відновлення їх кольору [89].

Суворий контроль якості харчових продуктів змушує шукати нові, експресні, недорогі способи визначення синтетичних барвників. У літературі досить широко висвітлені дослідження, що аналізують наявність і визначають кількісний вміст синтетичних харчових барвників в харчових продуктах [90, 91].

Сучасні наукові публікації висвітлюють результати впливу різних харчових добавок на органи та системи, однак даних на сьогоднішній день виявлено недостатньо.

Так, вивчався вплив синтетичних барвників (Sunset yellow and Ponceau 4R) на деякі біохімічні та гістопатологічні параметри щурів-альбіносів [92].

Групою провідних вітчизняних науковців вивчався вплив вживання комплексу харчових добавок на адаптивні реакції щурів. Дослідження проведено на 88 статевозрілих безпорідних щурах-самцях. Щурам експериментальної групи, за умов безперешкодного доступу до рідини, давали пити розчин нітриту натрію. Глутамат натрію вводили в дозі 20 мг/кг, Понсо 4R – в дозі 5 мг/кг 1 раз на добу перорально. Дози харчових добавок вдвічі були меншими за допустиму норму у харчових продуктах. Тварин виводили з експерименту через 1, 4, 8 та 16 тижнів шляхом передозування тіопенталового наркозу. Перед цим проводили тест «відкрите поле». Встановлено, що вживання комплексу харчових добавок у допустимих дозах впливає на поведінкові реакції експериментальних тварин. З першого тижня спостереження у щурів посилюється тривога, страх, спостерігається притуплення адаптивних реакцій, зниження активності та порушення емоційного стану, які посилюються до 16 тижня експерименту [93].

Проведено дослідження з впливу харчових барвників на секрецію цитокінів клітинами крові хворих на алергічні захворювання, зокрема Понсо



4R. Розчини вивчених харчових барвників і їх суміші в допустимих добових концентраціях змінювали негайну і сповільнену секрецію цитокінів лейкоцитами крові хворих алергією. Ці ефекти спостерігалися в групах хворих з обтяженим і не обтяженим анамнезом по непереносимості барвників, що, ймовірно, обумовлено їх індивідуальною чутливістю до харчових барвників [94].

Вплив штучних харчових барвників пов'язують з етіологією певної дитячої гіперактивності та труднощів у навчанні. N-methyl-D-aspartate рецептори та  $\alpha$ -7 нікотинівий ацетилхоліновий рецептор ( $\alpha$ 7 nAChR) беруть участь у навчанні та запам'ятовуванні. Дослідники вводили суміш штучних харчових барвників (еритрозин, понсо 4R, червоний алюміній, закат жовтий FCF, тартазин, амарант, блискучий синій, азорубін та індіготин) самкам щурів під час виношування. Дослідили, чи модулюють штучні харчові барвники рівні білка NR2A, NR2B та  $\alpha$ 7 nAChR у гіпокампах їхніх нащадків. Незважаючи на те, що просторове навчання та пам'ять не були змінені, у нащадків щурів, виявлялася знижена мотивація та паніка. Рівні білка NR2A та NR2B були значно знижені у нащадків жіночої статі в експериментальній групі ( $p < 0,05$ ), тоді як рівень  $\alpha$ 7 nAChR істотно не змінювався. Результати свідчать про те, що пренатальний вплив штучних харчових барвників може призвести до залежних від статі змін глутаматергічної передачі сигналів, які можуть тривати в підлітковому віці [95].

Більшість синтетичних барвників небезпечні для здоров'я людини. Канцерогенність багатьох азобарвників обумовлена продуктом, що розщеплюється, таким як бензидин. Бензидин індукує різні пухлини людини та тварин. Інший компонент азобарвника, п-фенілендіамін, є контактним алергеном. Повідомляється, що багато азобарвників та їх продуктів, що відновлюються, а також хімічно пов'язаних ароматичних амінів впливають на здоров'я людей, викликаючи алергію та інші людські хвороби [96, 97].

Аналогічні дані були отримані А. Gišević з колегами [98]. Токсичність інгредієнтів азобарвників, які часто використовуються у виробництві

фармацевтичних препаратів зростає із збільшенням у їх структурі бензольних кілець. Канцерогенність азобарвників безпосередньо залежить від структури молекули та механізму деградації. Продуктами розкладання азобарвників є переважно ароматичні аміни з різною структурою, а також вони можуть мати канцерогенні властивості. Канцерогенність багатьох азобарвників обумовлена продуктами їх розщеплення, такими як бензидин. Бензидин відомий як канцероген для сечового міхура людини. За винятком канцерогенної та мутагенної активності, азобарвники можуть змінювати біохімічні маркери і можуть провокувати алергічні реакції.

Незважаючи на широке поширення харчових барвників, побічні реакції, пов'язані з їх споживанням, включаючи реакції, викликані імунним (негайна та уповільнена гіперчутливість) та неімунними механізмами (непереносимість), вважаються рідкісними. Існує розбіжність між сприйняттям пацієнтів та батьків (7,4%) та повідомленою поширеністю побічних реакцій на добавки (0,01-0,23%), яка вища у atopічних осіб (2-7%). Задokumentовані реакції виражені слабо, вражаючи переважно шкіру та, рідко, анафілаксію. Основною проблемою при діагностиці реакцій на харчові барвники є ідентифікація збудника (-ів), що ґрунтується на ретельному аналізі дієти. Тестування на алергію зазвичай не виявляється, за винятком реакції на деякі природні барвники. Лікування полягає у униканні шкідливого барвника, оскільки не повідомлялося про успішні процедури десенсибілізації [99].

Метою дослідницької роботи бразильських вчених була оцінка органолептичних допоміжних речовин (ароматизаторів, підсолоджувачів та барвників) у пероральних антибіотиках для педіатричного застосування, що продаються у Бразилії. Всі спостережувані барвники виявились синтетичними, а найпоширенішими були yellow twilight no. 6, yellow tartrazine no. 5, та red ponceau 4R. Висновок, який зробили вчені, що антибактеріальні засоби використовують барвники, ароматизатори та підсолоджувачі для полегшення прийому лікарських засобів для дітей, використовуючи у складі до шести різних речовин. Жодного природного барвника не спостерігалось,

що демонструє проблему, яку слід дослідити в майбутньому. Важливо зазначити, що, хоча і є необхідними, ці допоміжні речовини відповідальні за високу частоту алергічних реакцій у дітей [100, 101].

На запит Європейської комісії EFSA (Європейське управління безпеки харчових продуктів) Групу з добавок та продуктів або речовин, що використовуються у кормах для тварин (FEEDAP), попросили надати науковий висновок щодо безпеки та ефективності Ronseau 4R для котів, собак та декоративних риб. Наступні концентрації Ronseau 4R у повноцінних кормах вважалися безпечними: 31 мг / кг для котів, 37 мг / кг для собак та 137 мг / кг для декоративних риб. Вдихання Ronseau 4R при вдиху вважається небезпечним. За відсутності даних Група не може дійти висновку щодо потенціалу подразнення Ronseau 4R для шкіри чи очей. Не можна зробити висновок і щодо сенсibiliзації шкіри Ronseau 4R [102-107].

Запальні захворювання кишечника розвиваються у генетично схильних осіб як відповідь на фактори навколишнього середовища, є супутніми умовами індустріальних суспільств. За останнє десятиліття в промислово розвинених країнах збільшилось споживання харчової їжі, яка переробляється, а епідеміологічні дослідження виявили взаємозв'язок між споживанням такої їжі та хронічними захворюваннями. Наразі необхідні подальші дослідження для виявлення потенційного винуватця ультрапереробленої їжі, наприклад, поганий харчовий склад або наявність харчових добавок. Виявлено численні експериментальні дослідження, що висвітлюють ключову роль харчових добавок у загостренні запальних захворювань кишечника, але епідеміологічні дослідження харчових добавок на ризик запальних захворювань кишечника все ще обмежені [108].

Останнім часом в науковій літературі з'являються публікації присвячені токсичному впливу харчових барвників синтетичного походження на флору та фауну [109-114].

Підбиваючи підсумок вищеописаним літературним даним, можна стверджувати, що питання щодо дослідження вмісту харчових добавок у

продуктах харчування, аналіз їхньої небезпеки для здоров'я людини на сьогодні стоїть дуже гостро і в нашій країні необхідним є створення системи контролю за вмістом харчових домішок у харчових продуктах, розроблення методики з ідентифікації та їх кількісного визначення, організація системи державного контролю за виробництвом і продажем харчових продуктів з харчовими домішками, що можуть негативно впливати на здоров'я населення. Доцільно зовсім заборонити використання синтетичних барвників в алкогольних напоях (оскільки їх вплив разом із спиртовим розчином не виявлено) та дитячому харчуванні. А також інформування населення через маркування про можливий вплив на здоров'я тієї чи іншої домішки, яку застосовували, надаючи можливості споживачеві самому вирішувати – купувати цей продукт чи ні [115].

Матеріали розділу 1 опубліковані автором у таких працях:

[116] Григоренко АС, Єрошенко ГА, Шевченко КВ, Донець ІМ, Ваценко АВ, Улановська-Циба НА. Вплив глутамату натрію на органи травної системи. Вісник проблем біології і медицини. 2021; 1(159): 254-57.

[117] 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.

[118] Grigorenko AS, Yeroshenko GA, Shevchenko KV, Perederii NO. Biological Effects of the Most Common Food Additives. Acta Balneologica. 2021; 4(166): 309-14.

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

[120] 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.

## 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 Української медичної стоматологічної академії у складі, затвердженому ректором (наказ № 292 від 30.09.2022 р.), на своєму засіданні (протокол № 216 від 25.05.2023 р.) розглянула матеріали щодо виконання дисертаційного дослідження і визначила, що при роботі з тваринами керувались загальними етичними принципами роботи з експериментальними тваринами [121- 123] положеннями брифінгу Європейського наукового співтовариства «Етичні питання використання тварин в навчальній роботі та наукових дослідженнях» [124, 125] і Гельсінською декларацією про гуманне відношення до тварин [126-129].

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

нітриту натрію, глютамат 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 [130] з наступною обробкою результатів за допомогою методів варіаційної статистики з застосуванням програми Excel [131] (табл. 2.1, 2.2).

Таблиця 2.1

**Динаміка перетинання тваринами центральних та периферичних квадратів**

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

Таблиця 2.2

**Динаміка вертикальної активності та кількості болюсів**

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

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

Розподіл експериментального матеріалу наведений у таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

### Розподіл тварин в експерименті

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

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

Таблиця 2.4

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

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

## 2.2. Методи дослідження

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

Потім за загальноприйнятою методикою фрагменти дванадцятипалої кишки, фіксовані у формаліні, ущільнювали у парафін [132].

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

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

Для макро-мікроскопічного вивчення тотальних поперечних перерізів стінки дванадцятипалої кишки щурів використовували метод пластинації [133]. 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 двлвимірні фотореконструкції за допомогою програми Adobe Photoshop /

Матеріал, фіксований у глутаровому альдегіді, після промивання в фосфатному буфері з рН 7,4 і постфіксації за Millonig [134] обробляли за правилами, прийнятими у трансмісійній електронній мікроскопії [135, 136]. Для підготовки фрагментів матеріалу до просочення у водонепроникних епоксидних смолах зневоднювали у спиртах висхідної міцності та поміщали у суміш спирт-ацетон, потім ацетон-смола і заливали в Епон-812 .

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

Оцінку якості отриманих зрізів проводили за допомогою стереоскопічного мікроскопа.

Зрізи товщиною (1–2) мкм знімали зі спинки сухого ножа ультрамікромата 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)<sup>o</sup> 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 співав. [137].

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 500 етанолі, потім до 3 мл отриманого розчину додати 57 мл дистильованої води. Розчини А і Б фільтрувати не потрібно.

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

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

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

Мікрофотографування вибраних для ілюстрацій ділянок проводили за допомогою мікроскопа Levenhuk D740T з цифровою мікрофотонасадкою і адаптованими для даних досліджень програмами.

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

Ультратонкі зрізи виготовляли на ультрамікротомі LKB-3 (Швеція). Контрастування зрізів проводили спочатку в 1 % розчині уранілацетату на метанолі, а потім – у цитратом свинцю за Reynolds [135].

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 [138].

Для морфометричних досліджень на світлооптичному рівні стінки дванадцятипалої кишки 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:

- середню товщину слизової, підслизової, м'язової та серозної оболонки,
- діаметр зовнішній, діаметр просвіту, висоту епітеліоцитів у ділянці тіла крипт,
- клітинний склад крипт, кількість у полі зору інтраепітеліальних лімфоцитів та фігур мітозу;
- висоту, ширину та клітинний склад ворсин;

- діаметр просвіту ланок гемомікроциркуляторного русла – артеріол, капілярів і венул;
- діаметр просвіту артерій і вен підслизової основи;
- середню кількість лімфоцитів, плазмоцитів, макрофагів та гранулоцитів у власній пластинці слизової оболонки (у п/з).

Кількісний аналіз результатів морфометричного дослідження і статистичну обробку морфометричних даних проводили за допомогою програми Excel [139].

Оцінювали правильність розподілення ознак за кожним із отриманих варіаційних рядів (усі вивчені морфометричні параметри мали нормальне розподілення), середні значення за кожною ознакою, що вивчались, стандартні помилки та стандартні відхилення.

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

Матеріали, наведені у розділі 2, опубліковані у працях:

[140] 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.

**РОЗДІЛ 3**  
**СТРУКТУРНА ПЕРЕБУДОВА КОМПОНЕНТІВ СТІНКИ**  
**ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ ЩУРІВ ЗА УМОВ ВПЛИВУ**  
**КОМПЛЕКСУ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК**

Стінка дванадцятипалої кишки щурів мала типову будову, та складалась зі слизової оболонки, підслизової основи, м'язової та серозної оболонок.

Слизова оболонка була утворена пухкою волокнистою сполучною тканиною і одношаровим призматичним епітелієм.

В просвіт кишки видавались добре помітні ворсини характерної листоподібної форми, вкриті одношаровим стовпчастим облямованим епітелієм основу яких становила власна пластинка з пухкої волокнистої сполучної тканини.

На поперечному перерізі гарно візуалізувались крипти з вираженим просвітом всередині. В підслизовому прошарку виповненому пухкою волокнистою неоформленою сполучною тканиною знаходились залози та кровоносні судини.

Підслизова основа була утворена пухкою волокнистою неоформленою сполучною тканиною. У ній візуалізувались кровоносні судини – артерії та вени, які забезпечували доставку і відтік крові до слизової оболонки.

Регулярно виявлялись нервові ганлії, які були утворені від чотирьох до восьми нейроцитами, зовні були вкриті тоненькою сполучнотканинною капсулою.

М'язова оболонка складалась з внутрішнього косоциркулярного та зовнішнього косоповздожнього шарів з прошарками сполучної тканини з елементами судинного та м'язового нервового сплетіння між ними, вкриті тонким шаром серозної оболонки (рис. 3.1).

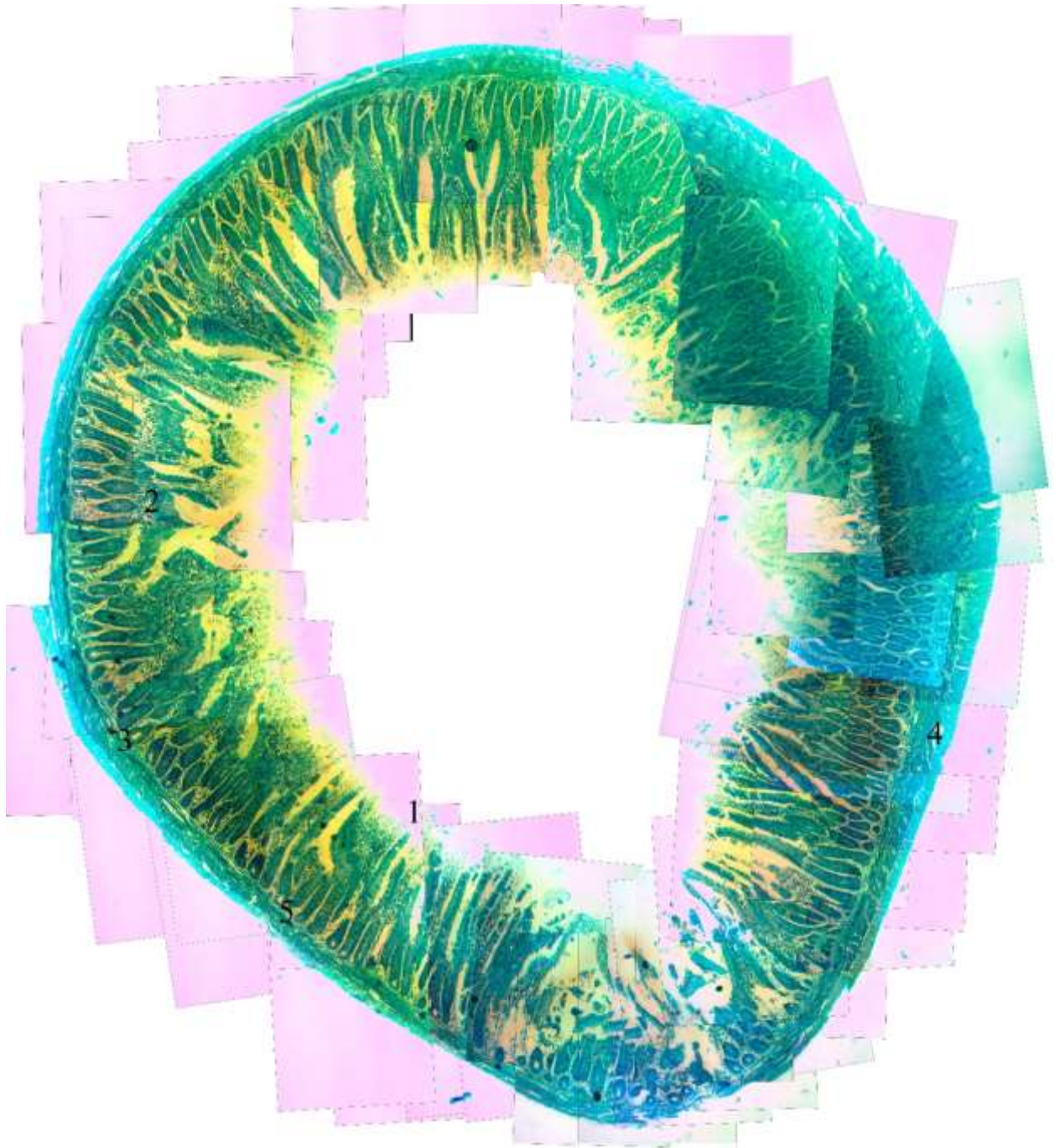


Рис. 3.1. Двовимірна реконструкція поперечного переріза дванадцятипалої кишки щура контрольної групи. Зabarвлення: метиленовим синім. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 10:

- 1- ворсинки;
- 2- ккрипти;
- 3- підслизова основа;
- 4- м'язова оболонка;
- 5- артерія.

При проведенні морфометричного дослідження компонентів стінки дванадцятипалої кишки щурів нами було встановлено, що загальна товщина її в контрольній групі дорівнювала  $738,31 \pm 0,29$  мкм, товщина слизової оболонки була  $449,08 \pm 0,16$  мкм, підслизової основи  $94,01 \pm 0,14$  мкм, середня товщина м'язової оболонки становила  $77,84 \pm 0,21$  мкм та  $1,74 \pm 0,02$  мкм мала значення товщина серозної оболонки (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

**Морфометрична характеристика компонентів стінки дванадцятипалої кишки щурів (мкм)**

Параметри	Загальна товщина стінки	Товщина слизової оболонки	Товщина підслизової оболонки	Товщина м'язової оболонки	Товщина серозної оболонки
Контроль (n=14)	$738,31 \pm 0,29$	$449,08 \pm 0,16$	$94,01 \pm 0,14$	$77,84 \pm 0,21$	$1,74 \pm 0,02$
1 тиждень (n=14)	$657,34 \pm 0,61$ *	$390,87 \pm 0,21$ *	$62,19 \pm 0,16$ *	$94,60 \pm 0,32$ *	$1,29 \pm 0,02$ *
4 тижня (n=14)	$1022,70 \pm 1,09$ *,**	$479,13 \pm 0,42$ *,**	$110,82 \pm 0,40$ *,**	$81,47 \pm 0,21$ *,**	$2,10 \pm 0,03$ *,**
8 тижнів (n=14)	$542,05 \pm 0,45$ *,**	$365,52 \pm 0,39$ *,**	$92,92 \pm 0,19$ *,**	$72,87 \pm 0,15$ *,**	$1,93 \pm 0,03$ *,**
12 тижнів (n=14)	$692,06 \pm 0,69$ *,**	$354,78 \pm 0,34$ *,**	$117,83 \pm 0,24$ *,**	$45,83 \pm 0,10$ *,**	$2,22 \pm 0,02$ *,**
16 тижнів (n=14)	$772,98 \pm 1,43$ *,**	$324,63 \pm 0,25$ *,**	$74,05 \pm 0,22$ *,**	$63,98 \pm 0,23$ *,**	$1,80 \pm 0,02$ *,**

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

Через тиждень прийому комплексу харчових добавок загальна товщина стінки достовірно зменшилась на 10,97 % та становила  $657,34 \pm 0,61$  мкм ( $p < 0,05$ ). Товщина слизової оболонки стала достовірно меншою на 12,96 % та

мала значення  $390,87 \pm 0,21$  мкм ( $p < 0,05$ ). Підслизова основа дорівнювала  $62,19 \pm 0,16$  мкм, що на 33,85 % достовірно було меншим за її показники в контрольній групі ( $p < 0,05$ ). Товщина м'язової оболонки достовірно збільшилась на 21,53 %, що становило  $94,60 \pm 0,32$  мкм ( $p < 0,05$ ). Серозна оболонка достовірно зменшилась на 25,85 % і мала значення  $1,29 \pm 0,02$  мкм ( $p < 0,05$ ) (табл. 3.1).

На 1-й тиждень експерименту у слизовій оболонці відмічалось зменшення товщини основ ворсинок з добре помітним зменшенням величини підслизового прошарку, який візуалізувався тонкою смужкою між майже непомітною м'язовою пластинкою та м'язовим шаром стінки кишки (рис. 3.2).

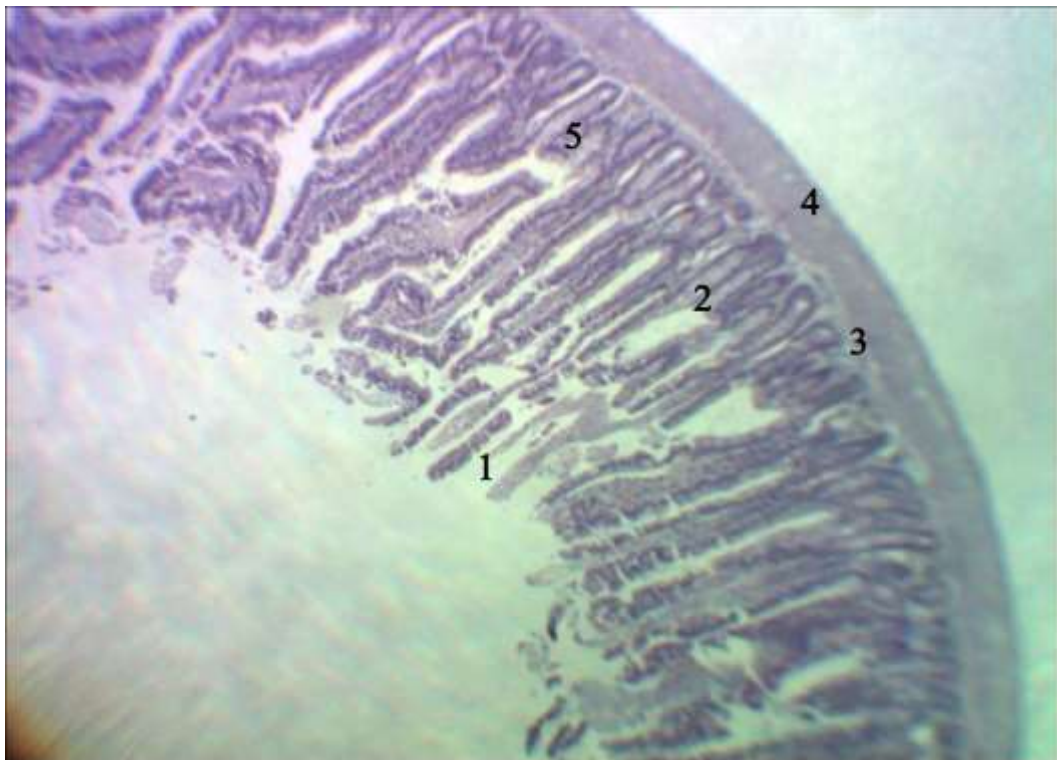


Рис. 3.2. Стінка дванадцятипалої кишки щурів на 1-й тиждень вживання комплексу харчових добавок. Мікрофотографія. Зabarвлення: гематоксилин-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 10:

- 1- ворсинка;
- 2- крипта;
- 3- підслизова основа;
- 4- м'язова оболонка;
- 5- просвіт залози.



Через 4 тижні експерименту загальна товщина стінки дванадцятипалої кишки склала  $1022,70 \pm 1,09$  мкм, що на 55,58 % достовірно перевищувало показники на першому тижні дослідження і на 38,52 % було більшим за її показники в контрольній групі щурів ( $p < 0,05$ ).

Середні значення товщини слизової оболонки достовірно збільшились за результати попереднього терміну експерименту на 22,58 % і становили  $479,13 \pm 0,42$  мкм, що також на 6,69 % було достовірно більше за показники в контрольній групі ( $p < 0,05$ ).

Середня товщина підслизової основи через 4 тижні склала  $110,82 \pm 0,40$  мкм, що значуще перевищувало показники на 1-й тиждень дослідження на 78,20 %, і достовірно було на 17,88 % більше за значення контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

Товщина м'язової оболонки достовірно на 13,88 % зменшилась, порівняно з попереднім терміном дослідження, її середні значення становили  $81,47 \pm 0,21$  мкм, але на 4,66 % були достовірно більшими за значення в контрольній групі тварин ( $p < 0,05$ ).

Товщина серозної оболонки достовірно була більшою як за значення на 1-й тиждень експерименту на 62,79 %, так і на 20,69 % більше від її показників в контрольній групі. Її середні значення становили  $2,10 \pm 0,03$  мкм ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 3.1).

У слизовій оболонці ворсини мали видовжену форму, крипти були багаточисельні зі збільшеними просвітами. Цілісність епітеліальної пластинки була збереженою.

У м'язовій оболонці було добре помітно зменшення товщини косопопздожнього шару та збільшення прошарку пухкої волокнистої сполучної тканини між косоциркулярним та косопопздожнім шарами. Серозна оболонка була потовщена (рис. 3.3).

На 8 тиждень застосування комплексу нітриту натрію, глютамату натрію та Понсо 4R спостерігалось зменшення середніх показників загальної товщини стінки до  $542,05 \pm 0,45$  мкм у щурів дослідної групи, які на 47,00 % були

меншими за показники встановлені на 4 тиждень експерименту, і на 26,58 % меншими по відношенню до її значень у контрольній групі ( $p<0,05$ ).

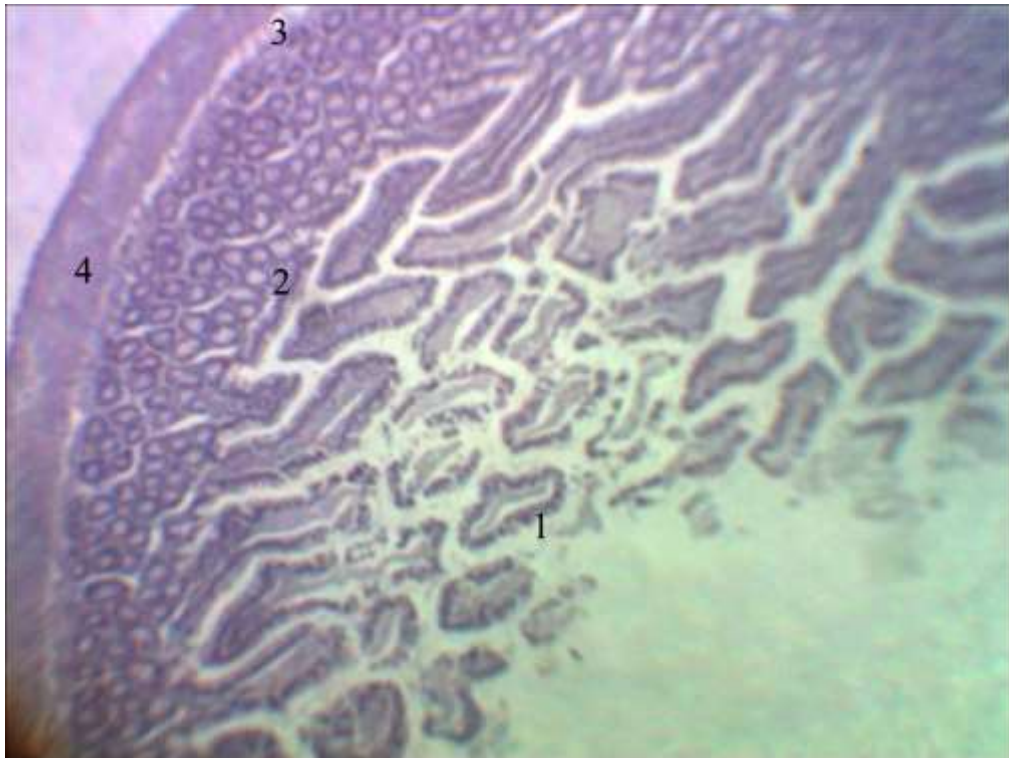


Рис. 3.3. Дванадцятипала кишка щурів на четвертий тиждень вживання нітриту натрію, глутамату натрію та Понсо 4R. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 10:

- 1- ворсинка;
- 2- крипта;
- 3- підслизова основа;
- 4- м'язова оболонка.

Товщина слизової оболонки достовірно була меншою на 23,71 % за значення попереднього терміну експерименту, та також на 18,61 % меншою від значень в контрольній групі її показники становили  $365,52 \pm 0,39$  мкм ( $p<0,05$ ). Підслизова основа на 8-й тиждень дорівнювала  $92,92 \pm 0,19$  мкм, що достовірно на 16,15 % було меншим за показники на 4-й тиждень і на 1,16 % менше за значення контрольної групи щурів ( $p<0,05$ ). Товщина м'язової оболонки складала  $72,87 \pm 0,15$  мкм, що достовірно було меншим за показники попереднього терміну дослідження на 14,56 % і, порівняно з середніми

значеннями контрольної групи, менше на 6,38 % ( $p < 0,05$ ). Серозна оболонка реагувала достовірним зменшенням її середніх значень на 8,10 % у порівнянні з попереднім терміном дослідження, середні значення якої на 8-й тиждень становили  $1,93 \pm 0,03$  мкм, але була достовірно на 10,92 % більша від її середніх значень у контрольній групі тварин ( $p < 0,05$ ) (табл. 3.1).

У слизовій оболонці ворсини були короткі, малочисельні, зменшені за розміром, мали нерівний хід, епітелій з ознаками десквамації, крипти були неглибокими, просвіт їх добре виражений, підслизова основа була тонка з майже непомітними залозами всередині. Погано візуалізувався прошарок пухкої сполучної тканини між шарами гладких міоцитів, товщина яких помітно була зменшена (рис. 3.4).

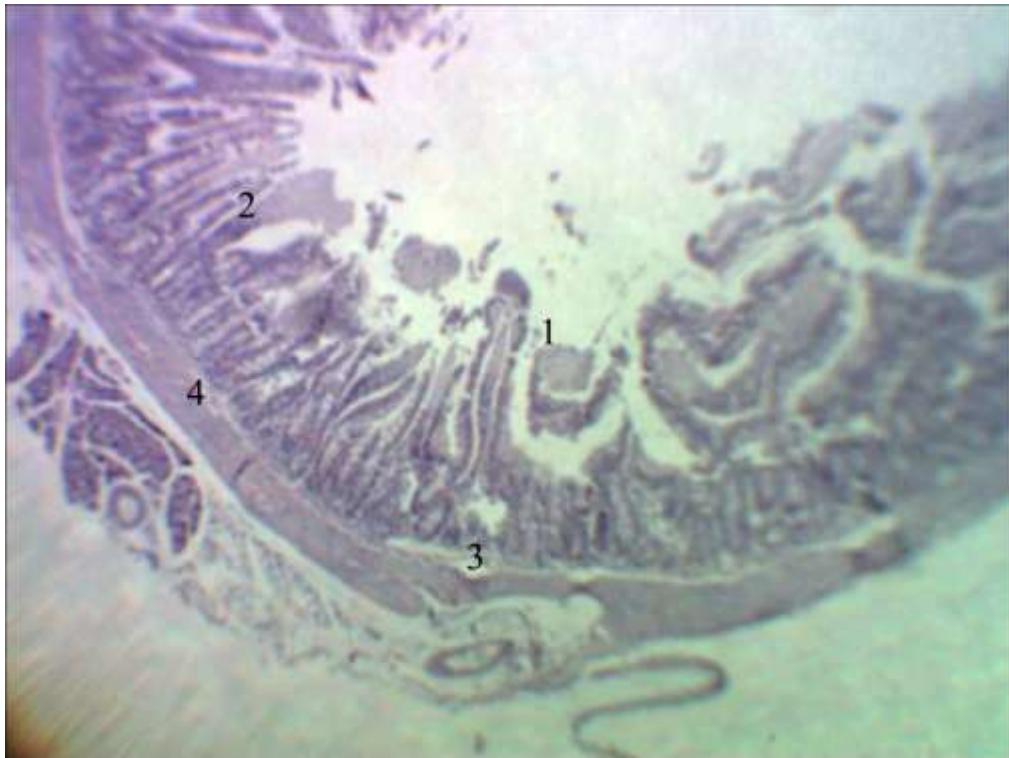


Рис. 3.4. Дванадцятипала кишка щурів з явищами десквамації епітелію на 8-й тиждень експерименту. Мікрофотографія. Зabarвлення: гематоксилин-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 10:

- 1- ворсинка;
- 2- крипта;
- 3- підслизова основа;
- 4- м'язова оболонка.

Середня товщина стінки дванадцятипалої кишки у щурів дослідної групи на 12 тиждень становила  $692,06 \pm 0,69$  мкм і була на 27,67 % достовірно більша за показники одержані на 8-му тижні, що було достовірно менше за значення контрольної групи на 6,26 % ( $p < 0,05$ ).

Середні значення товщини слизової оболонки достовірно зменшились на 2,94 % за попередні показники експерименту, та на 21 % були менші за значення контрольної групи, її величина дорівнювала  $354,78 \pm 0,34$  мкм ( $p < 0,05$ ). Підслизова основа становила  $117,83 \pm 0,24$  мкм, що достовірно було більшим за значення на 8-й тиждень на 26,81 %, і на 25,34 % більше від показників у контрольній групі ( $p < 0,05$ ).

М'язева оболонка достовірно зменшилась як у порівнянні з попереднім терміном дослідження на 37,11 %, так і у порівнянні з контрольною групою на 41,12 % з середніми значеннями  $45,83 \pm 0,10$  мкм ( $p < 0,05$ ).

Прийом комплексу харчових добавок призвів до достовірного збільшення товщини серозної оболонки на 12-й тиждень на 15,03 % у порівнянні з 8-м тижнем, що також було достовірно більшим на 27,59 % порівняно з контрольною групою, середня величина становила  $2,22 \pm 0,02$  мкм ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 3.1).

В епітелії ворсин спостерігалось збільшення кількості келихоподібних клітин та наявні ознаки десквамації. Ворсини стали більш широкі, просвіт крипт зменшений. Підслизовий прошарок збільшений, з ознаками набряку (рис. 3.5).

На 16 тиждень проведення експерименту середні значення загальної товщини стінки щурів дослідної групи становили  $772,98 \pm 1,43$  мкм, що достовірно було більшим на 11,69 % у порівнянні з 12 тижнем експерименту, і на 4,70 % перевищувало контрольні значення ( $p < 0,05$ ). Середні значення товщини слизової оболонки достовірно зменшились на 8,50 % при порівнянні їх з результатами на 12-й тиждень та становили  $324,63 \pm 0,25$  мкм, що також було меншим і за результати її показників в контрольній групі щурів на 27,71 % ( $p < 0,05$ ).

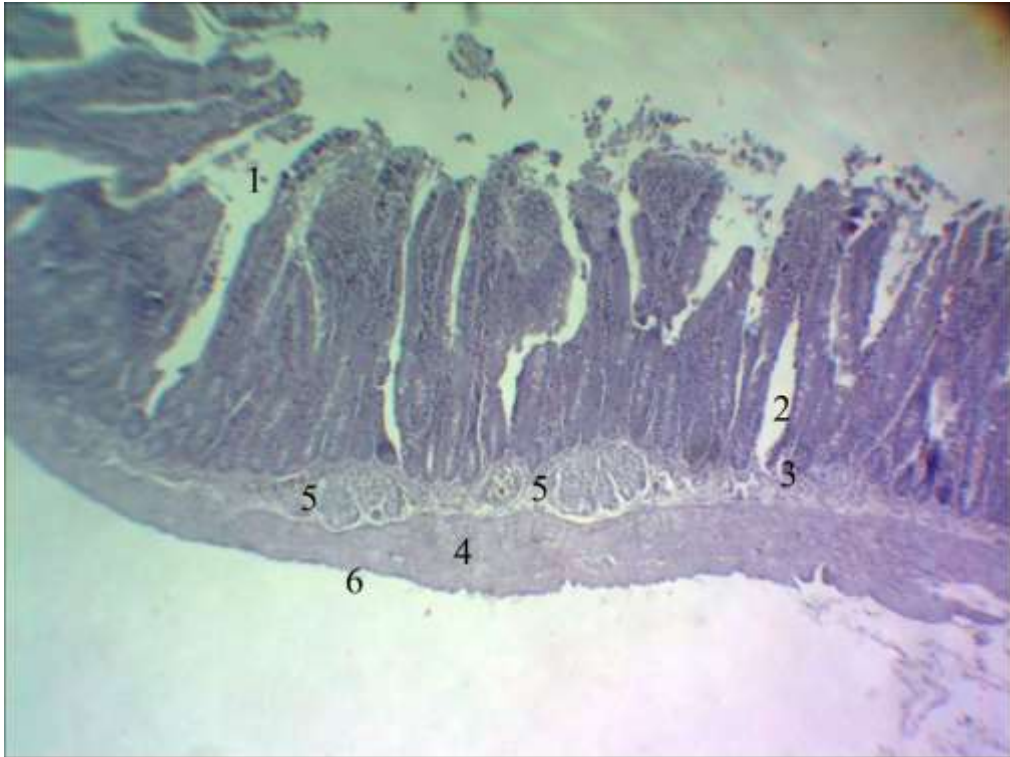


Рис. 3.5. Дванадцятипала кишка щурів на 12-й тиждень прийому харчових добавок. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилин-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 10:

- 1- ворсинка;
- 2- крипта;
- 3- підслизова основа;
- 4- м'язова оболонка;
- 5- підслизові залози
- 6- серозна оболонка.

Підслизова основа склала  $74,05 \pm 0,22$  мкм, що достовірно було меншим від значень 12 тижня експерименту на 37,16 %, та меншим на 21,23 % порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ). Достовірно також зменшилась і величина м'язової оболонки на 16 тиждень, що становило  $63,98 \pm 0,23$  мкм і було меншим на 39,60 % за попередні значення експерименту, що також менше за значення в контрольній групі на 17,81 % ( $p < 0,05$ ). Серозна оболонка достовірно зменшилась на 18,92 % у порівнянні з попереднім терміном



дослідження, але збільшилась порівняно з контрольною групою на 3,45 % і її середні значення становили  $1,80 \pm 0,02$  мкм ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 3.1).

На великому збільшенні ділянки стінки дванадцятипалої кишки щурів спостерігались дистрофічні та деструктивні зміни в клітинах епітелію крипт та залоз підслизового прошарку. Ядра по формі і структурних особливостях були поліморфні, цитоплазма була неоднорідною з ділянками ущільнення та деструкції в якій виявлялась велика кількість вакуолеподібних структур. Артерії підслизового прошарку були з ознаками спазмування. В сполучній тканині власної пластинки та підслизової основи визначалась значна кількість клітин лейкоцитарного ряду, з переважною кількістю макрофагів (рис. 3.6).

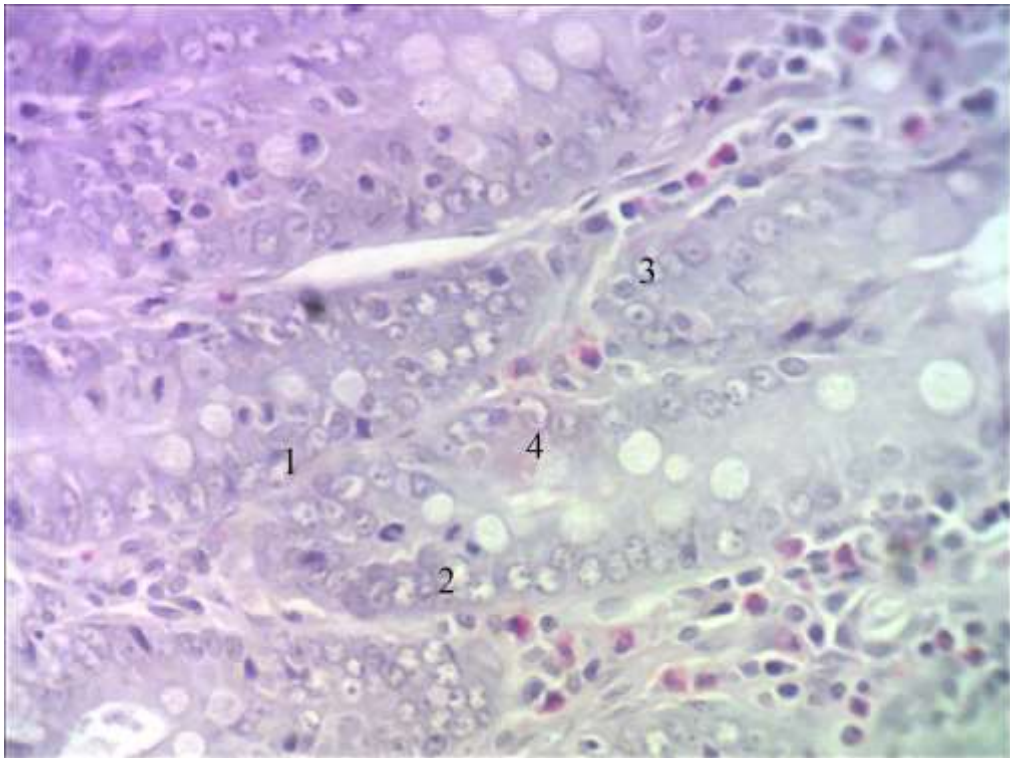


Рис. 3.6. Лейкоцитарна інфільтрація слизової оболонки та підслизової основи дванадцятипалої кишки щурів на 16 тиждень вживання комплексу харчових добавок. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилин-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- власна пластинка;
- 2- артеріола;
- 3- крипта;
- 4- плазмоцит.

У підслизовій основі дванадцятипалої кишки щурів розміщені складні, розгалуджені залози. Вони мали класичну часточкову будову. Зовні визначалась сполучнотканинна капсула від якої відходили перетинки, що розмежовували окремі часточки, які були утворені кінцевими відділами та системою вивідних проток, по яким секреторні продукти надходили до просвіту дванадцятипалої кишки.

В залежності від переважання у складі секреторних гранул білків, або вуглеводів, ядра епітеліоцитів візуалізувались у центрі або розміщувались у базальних відділах клітин (рис. 3.7).

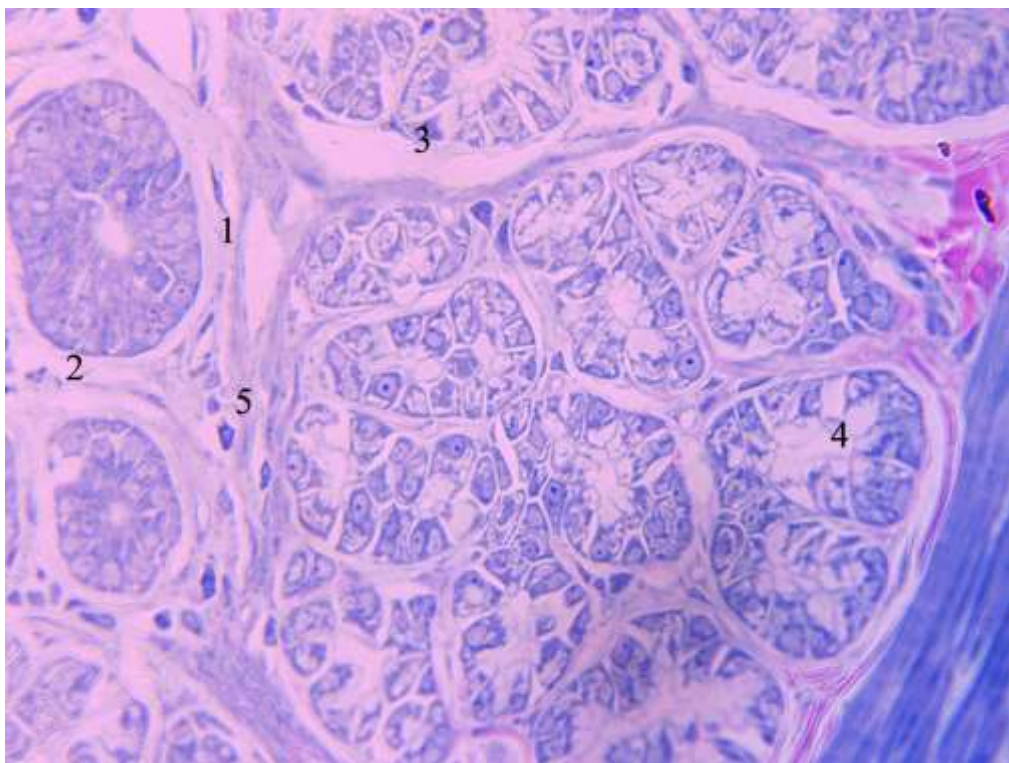


Рис. 3.7. Підслизові залози дванадцятипалої кишки щурів контрольної групи тварин. Мікрофотографія. Забарвлення: поліхромним барвником. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- дно крипти;
- 2- власна пластинка;
- 3- венула;
- 4- кінцевий відділ підслизової залози;
- 5- лейкоцити.

Основною функцією залоз підслизової основи є нейтралізація вмісту дванадцятипалої кишки для створення оптимальної рН для активації ферментів підшлункової залози. До восьмого тижня експерименту у окремих кінцевих відділах візуалізувались ознаки «ослизнення» епітеліоцитів. Подекуди визначалась десквамація окремих клітин (рис. 3.8).

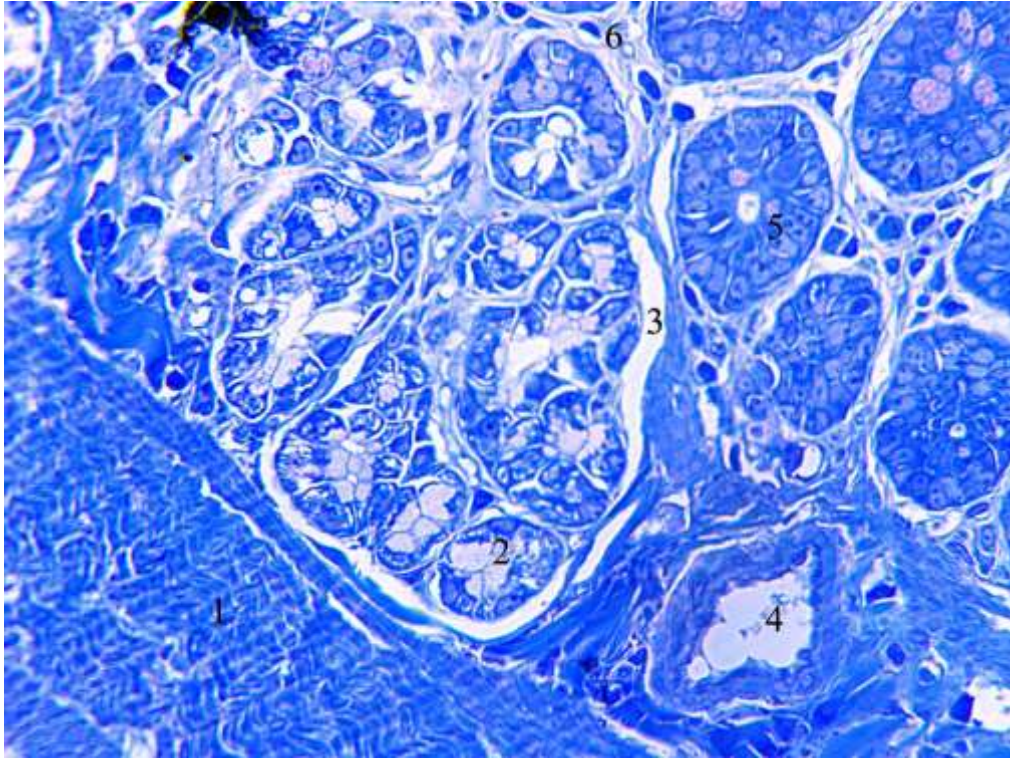


Рис. 3.8. Підслизові залози дванадцятипалої кишки щурів на 8 тижень вживання комплексу харчових добавок. Напівтонкий зріз. Зabarвлення: толуїдиновим синім. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- м'язова оболонка;
- 2- кінцеві відділи;
- 3- периацинарна гіпергідратація сполучної тканини;
- 4- артерія;
- 5- дно крипти;
- 6- лейкоцити.

До шістнадцятого тижня спостереження рахунок компенсаторних процесів цілісність епітелію залоз відновилась. Однак, спостерігалась своєрідна спеціалізація кінцевих відділів. В одних визначались клітини, які



виробляли білковий секрет, у інших виявлялись епітеліоцити з переважанням вуглеводів у складі секреторних гранул (рис. 3.9).

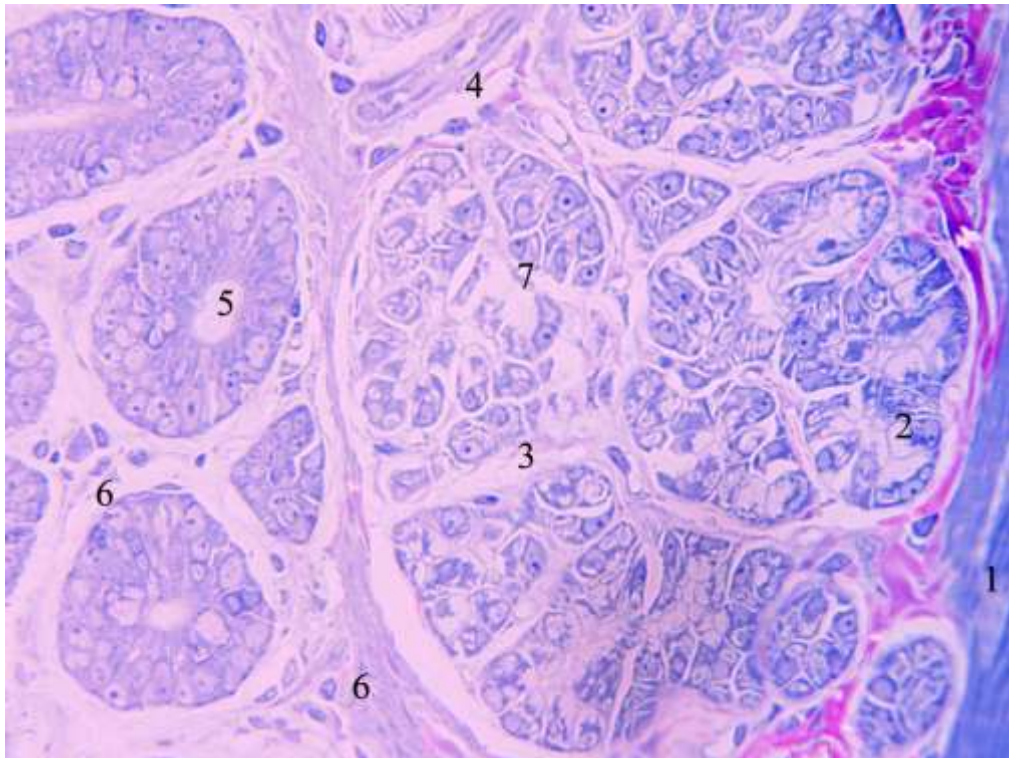


Рис. 3.9. Підслизові залози дванадцятипалої кишки щурів на 16 тиждень вживання комплексу харчових добавок. Напівтонкий зріз.. Забарвлення: поліхромним барвником. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- м'язова оболонка;
- 2- кінцеві відділи;
- 3- периацинарна гіпергідратація сполучної тканини;
- 4- артеріола;
- 5- дно крипти;
- 6- лейкоцити;
- 7- десквамація епітеліоцитів.

У тварин контрольної групи місцевий захисний бар'єр був представлений асоціаціями лейкоцитів, які локалізувалися у власній пластинці дифузно між криптами, переважно у їх дна. Також мігрантні клітини сполучної тканини визначались переваскулярно.

До четвертого тижня спостереження кількість лімфоцитів, макрофагів та плазмоцитів збільшилась. Максимальна їх кількість визначалась на межі із підслизовою основою. Серед клітин переважали макрофаги і плазмоцити. Базальна мембрана крипт була відшарована від епітеліоцитів крипт (рис. 3.10).

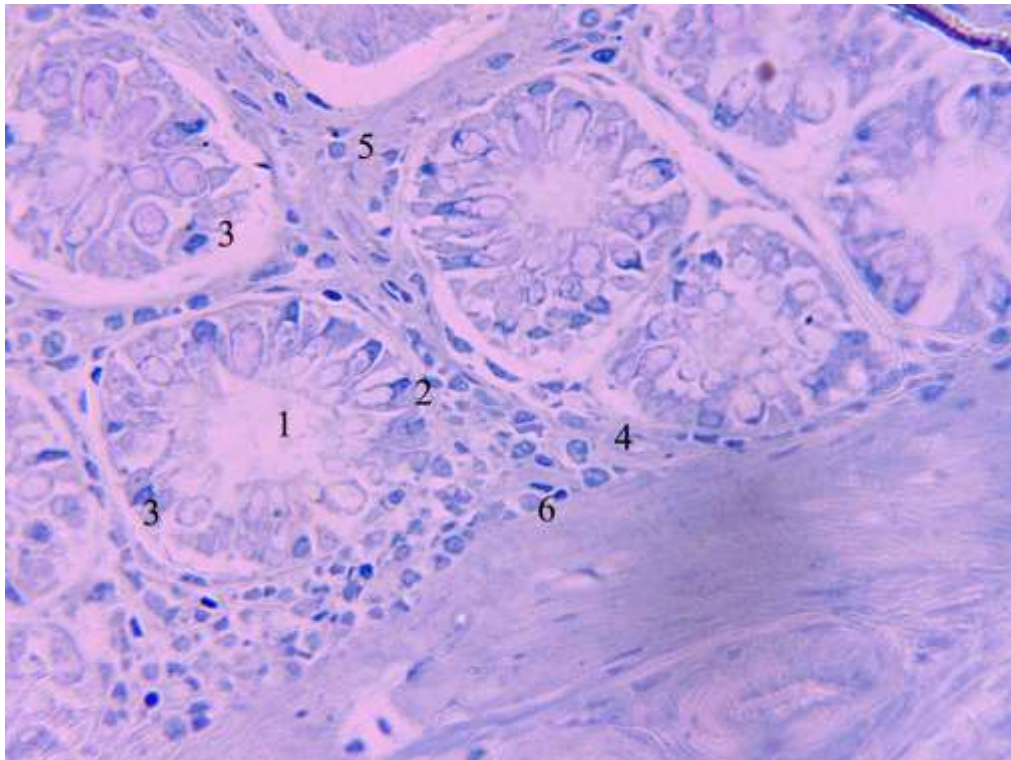


Рис. 3.10. Лейкоцитарна інфільтрація слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів на 4 тиждень вживання комплексу харчових добавок. Напівтонкий зріз. Забарвлення: поліхромним барвником. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- крипта;
- 2- келихоподібна клітина;
- 3- інтраепітеліальний лімфоцит;
- 4- плазмоцит;
- 5- макрофаг;
- 6- лімфоцит.

До восьмого тижня експерименту лейкоцитарна інфільтрація власної пластинки розповсюдилась у ворсинки. Кількість лімфоцитів зменшилась, плазмоцитів і макрофагів – збільшилась. Кількість у полі зору плазмоцитів

майже на 30 % перевищувала середню кількість макрофагів. У епітеліальному шарі виявлялись інтраепітеліальні лімфоцити (рис. 3.11).

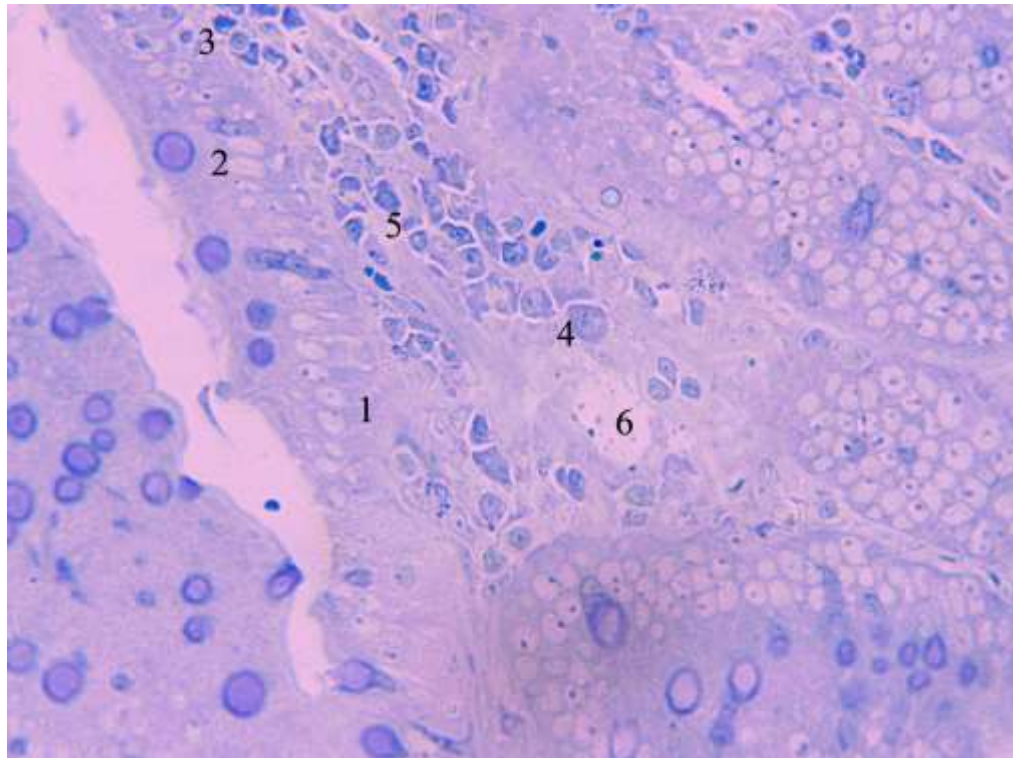


Рис. 3.11. Лейкоцитарна інфільтрація власної пластинки ворсинки дванадцятипалої кишки щурів на 8 тиждень вживання комплексу харчових добавок. Напівтонкий зріз. Забарвлення: поліхромним барвником. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- ентероцит;
- 2- келихоподібна клітина;
- 3- інтраепітеліальний лімфоцит;
- 4- плазмоцит;
- 5- макрофаг;
- 6- власна пластинка.

Джерелом лейкоцитів у слизовій оболонці дванадцятипалої кишки щурів є лімфоїдна тканина, асоційована із слизовою оболонкою, яка локалізується у підслизовій основі. Основу її складає ретикулярна тканина у якій розміщуються лімфоцити, макрофаги, плазмоцити та фагоцити.



Протягом спостереження до дванадцятого тижня експерименту визначалась активізація проліферації та диференціювання плазмоцитів, про що свідчило збільшення кількості фігур мітозу у лімфоїдних вузликах, збільшилась кількість фагоцитів (рис. 3.12).

Означене явище було морфологічною ознакою напруженості гуморальної ланки імунної відповіді.

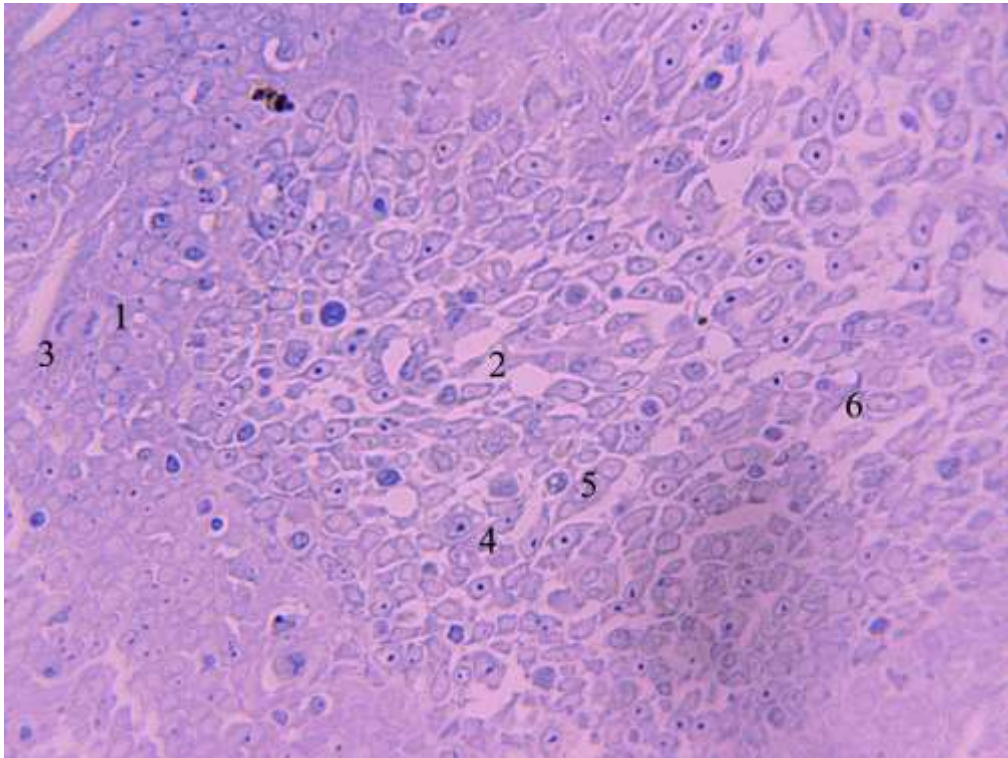


Рис. 3.12. Лімфоїдний вузлик у слизовій оболонці дванадцятипалої кишки щурів на 12 тиждень вживання комплексу харчових добавок. Напівтонкий зріз. Забарвлення: поліхромним барвником. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- фігура мітозу;
- 2- капіляр;
- 3- венула;
- 4- плазмоцит;
- 5- лімфоцит;
- 6- ретикулярна клітина.

До шістнадцятого тижня вживання експериментальними тваринами харчових добавок у комплексі у лімфоїдних вузликах дванадцятипалої кишки визначались переважно лімфобласти та плазмоцити. Кількість фагоцитів зменшилась. Клітини роташовувались менш щільно (рис. 3.13).

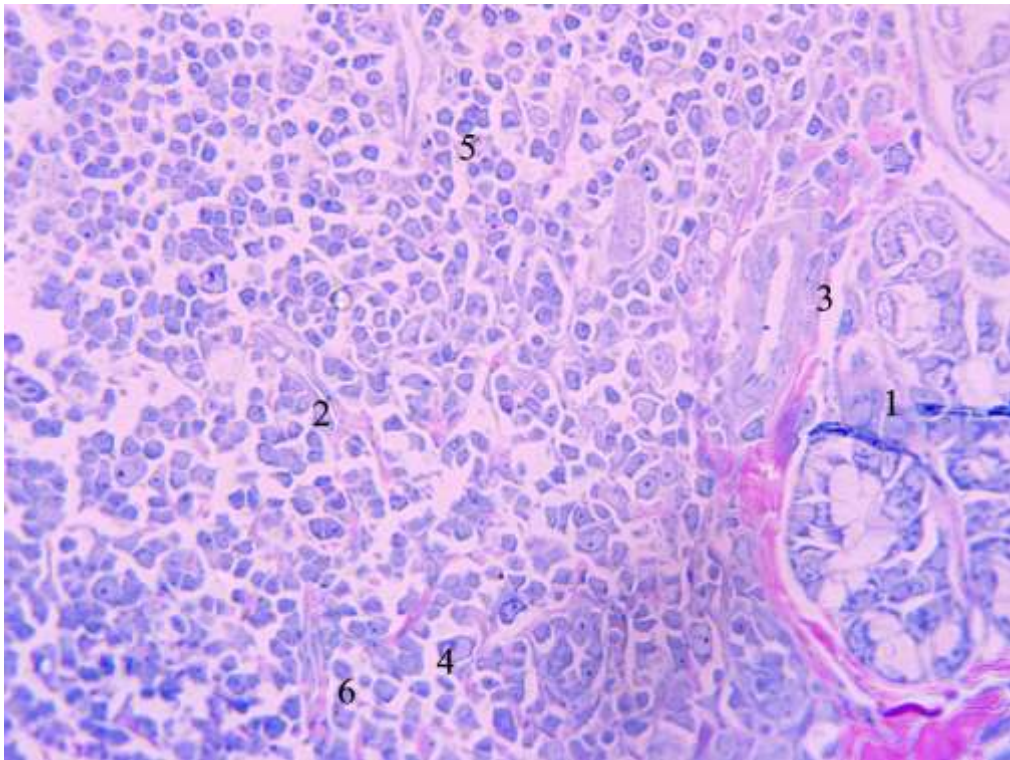


Рис. 3.13. Лімфоїдний вузлик у слизовій оболонці дванадцятипалої кишки щурів на 16 тиждень вживання комплексу харчових добавок. Напівтонкий зріз. Забарвлення: поліхромним барвником. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- власна пластинка;
- 2- капіляр;
- 3- артеріола;
- 4- плазмоцит;
- 5- лімфоцит;
- 6- ретикулярна клітина.

У власній пластинці ворсинок дванадцятипалої кишки щурів контрольної групи визначались макрофаги і малі лімфоцити у невеликій кількості. Розміщувались вони ланцюжками перикапілярно.

Протягом спостереження кількість означених клітин збільшилась за рахунок міграції їх з лімфоїдних візликів. Починаючи з восьмого тижня у власній пластинці ворсинок виявлялись плазмоцити. Збільшилась кількість інтраепітеліальних лімфоцитів.

На дванадцятий тиждень експерименту гемомікросудини були розширеними. Оточуюча сполучна тканина мала ознаки гіпергідратації (рис. 3.14).

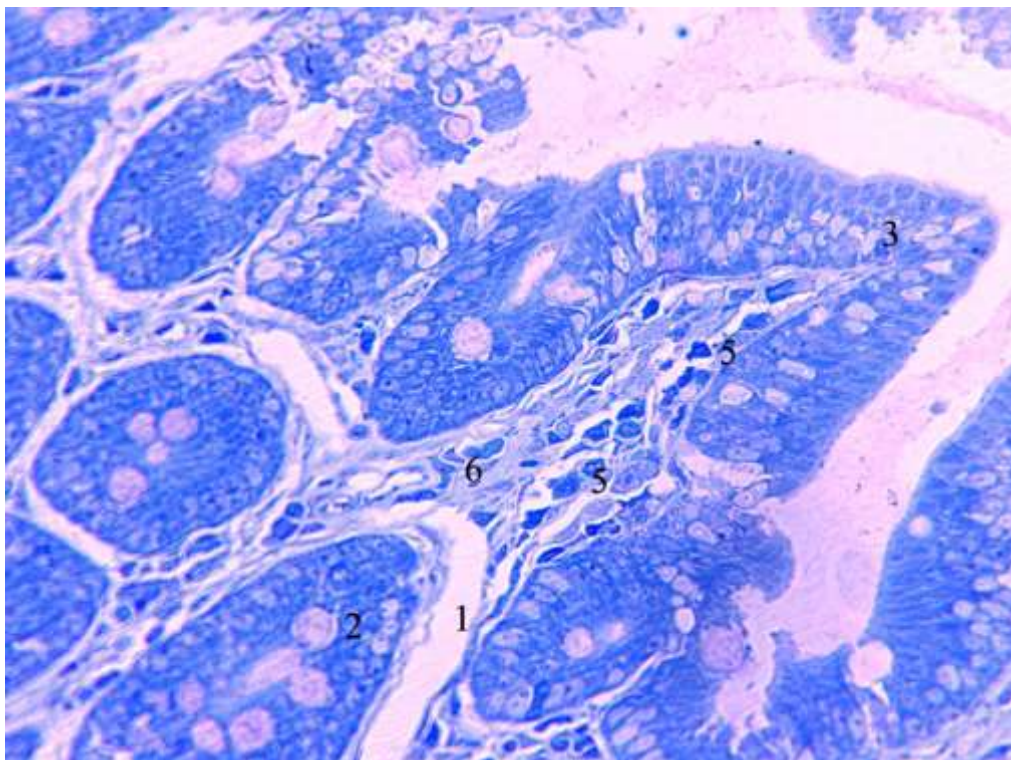


Рис. 3.14. Розширені судини і лейкоцитарна інфільтрація власної пластинки ворсинки дванадцятипалої кишки щурів на 12 тиждень вживання комплексу харчових добавок. Напівтонкий зріз. Забарвлення: толуїдиновим синієматоксилин-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- розширений капіляр;
- 2- келихоподібна клітина;
- 3- інтраепітеліальний лімфоцит;
- 4- плазмоцит;
- 5- макрофаг;
- 6- власна пластинка.



На шістнадцятий тиждень експерименту у сполучній тканині власної пластинки ворсинок посилились морфологічні прояви гіпергідратації. Колагенові волокна були розшаровані набряковою рідиною.

Серед клітин мігрантів переважали плазмоцити, які утворювали скупчення (рис. 3.15).

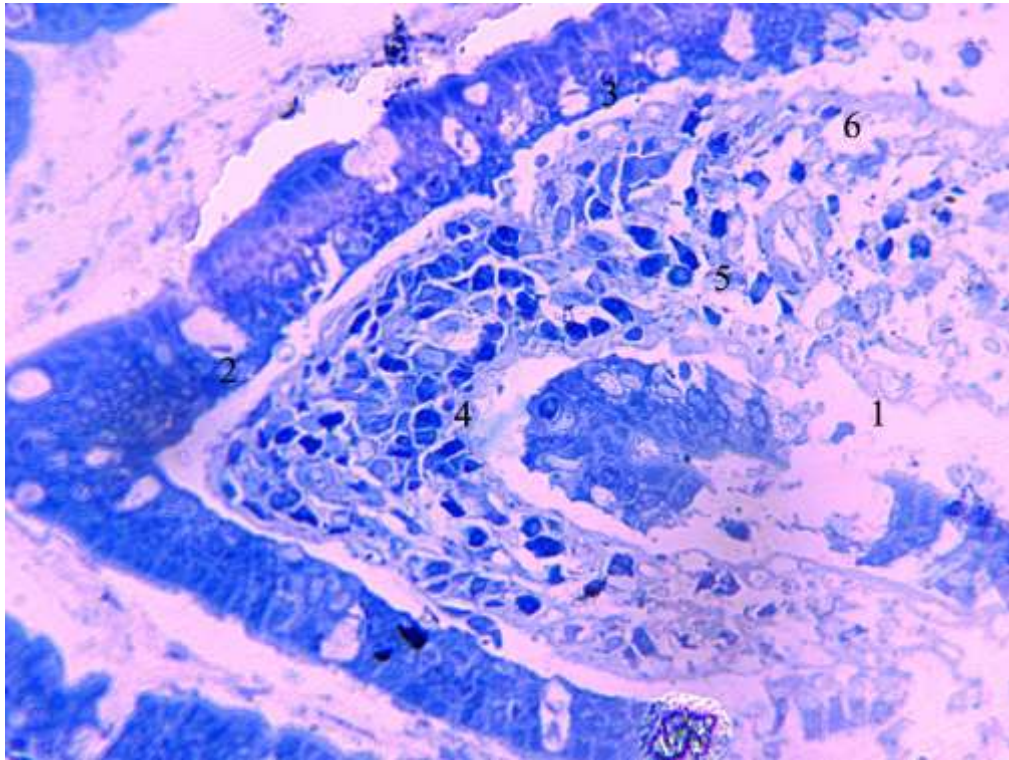


Рис. 3.15. Гіпергідратація і лейкоцитарна інфільтрація власної пластинки ворсинки дванадцятипалої кишки щурів на 16 тиждень вживання комплексу харчових добавок. Напівтонкий зріз. Забарвлення: толуїдиновим синім. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- гіпергідратація;
- 2- келихоподібна клітина;
- 3- інтраепітеліальний лімфоцит;
- 4- плазмоцит;
- 5- макрофаг;
- 6- власна пластинка.

При вивченні напівтонких зрізів слизової оболонки щурів на шістнадцятий тиждень експерименту у сполучній тканині власної пластинки

навколо крипт капіляри були розширеними. Значна кількість лімфоцитів, макрофагів та плазмоцитів утворювала скупчення (рис. 3.16).

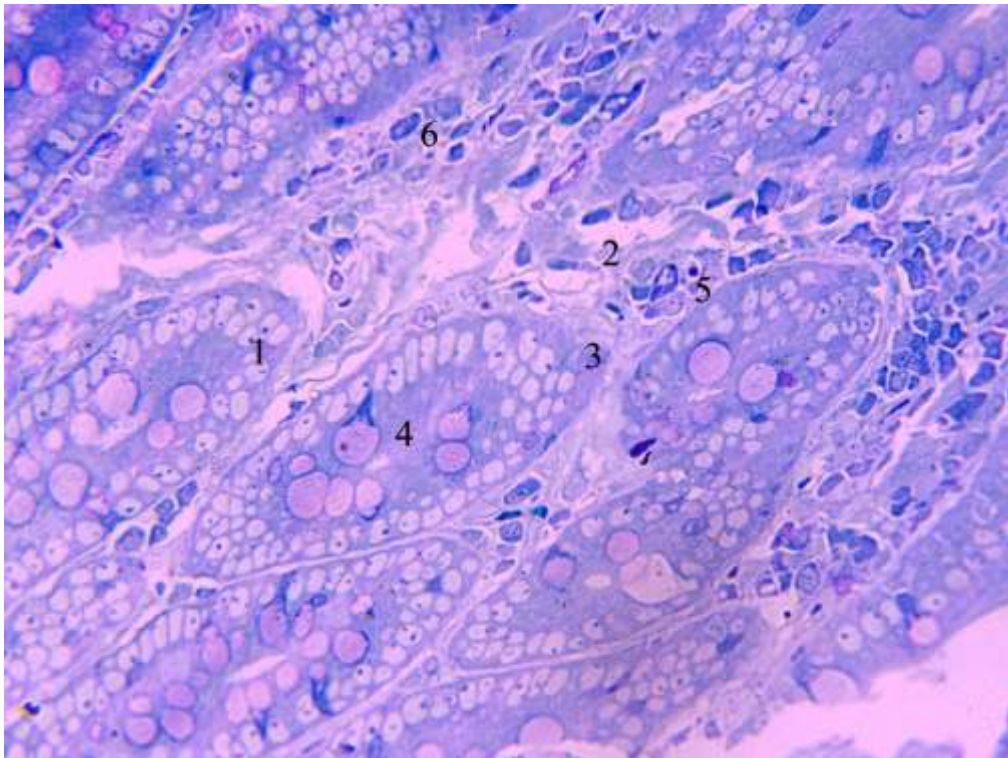


Рис. 3.16. Лейкоцитарна інфільтрація власної пластинки слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів на 16 тиждень вживання комплексу харчових добавок. Напівтонкий зріз. Забарвлення: толуїдиновим синім. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- крипта;
- 2- капіляр;
- 3- ентероцит;
- 4- келихоподібна клітина;
- 5- плазмоцит;
- 6- макрофаг.

У слизових оболонках до мігрантних клітин сполучної тканини відносять мастоцити. Їх гранули містять гістамін та гепарин, забезпечуючи регуляцію проникності аморфної речовини і судинної стінки.



У щурів контрольної групи периваскулярно візуалізувались мастоцити з центрально розміщеним ядром, свідчило про переважання в їх секреторних гранулах гістаміну.

На восьмий тиждень спостереження переважна більшість мастоцитів знаходилась у стані дегрануляції, що забезпечувало евакуацію із сполучної тканини надлишкової рідини. Ядра визначались на препаратах (рис. 3.17).

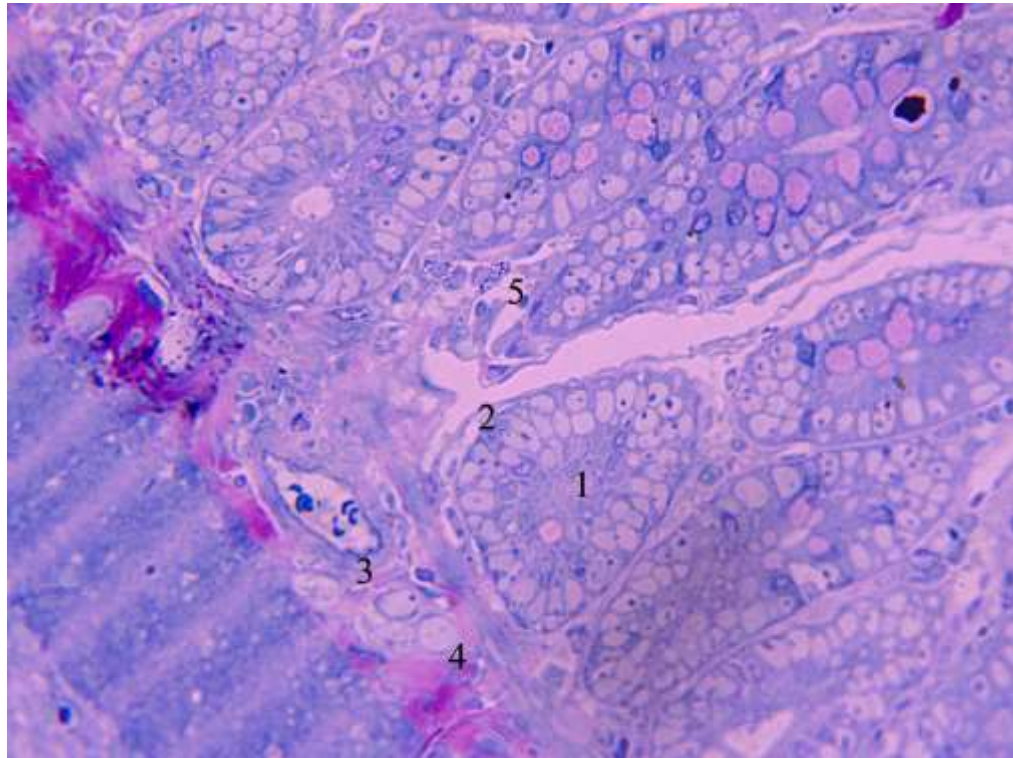


Рис. 3.17. Мастоцити у власній пластинці слизової оболонки та підслизової основи дванадцятипалої кишки щурів на 8 тиждень вживання комплексу харчових добавок. Напівтонкий зріз. Забарвлення: поліхромним барвником. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- крипта;
- 2- капіляр;
- 3- артеріола;
- 4- інтрамуральний ганглій;
- 5- мастоцит у стані дегрануляції.

На шістнадцятий тиждень експерименту у власній пластинці виявлялись мастоцити із центрально розміщеним ядром (гістамін) і з ексцентричним.

Останні у секреторних гранулах містили переважно гепарин. Клітини проявляли поліморфізм – знаходились як у стані накопичення секрету, так і у стані дегрануляції. Особливо це було характерно для клітин з ексцентрично розміщеним ядром (рис. 3.18).

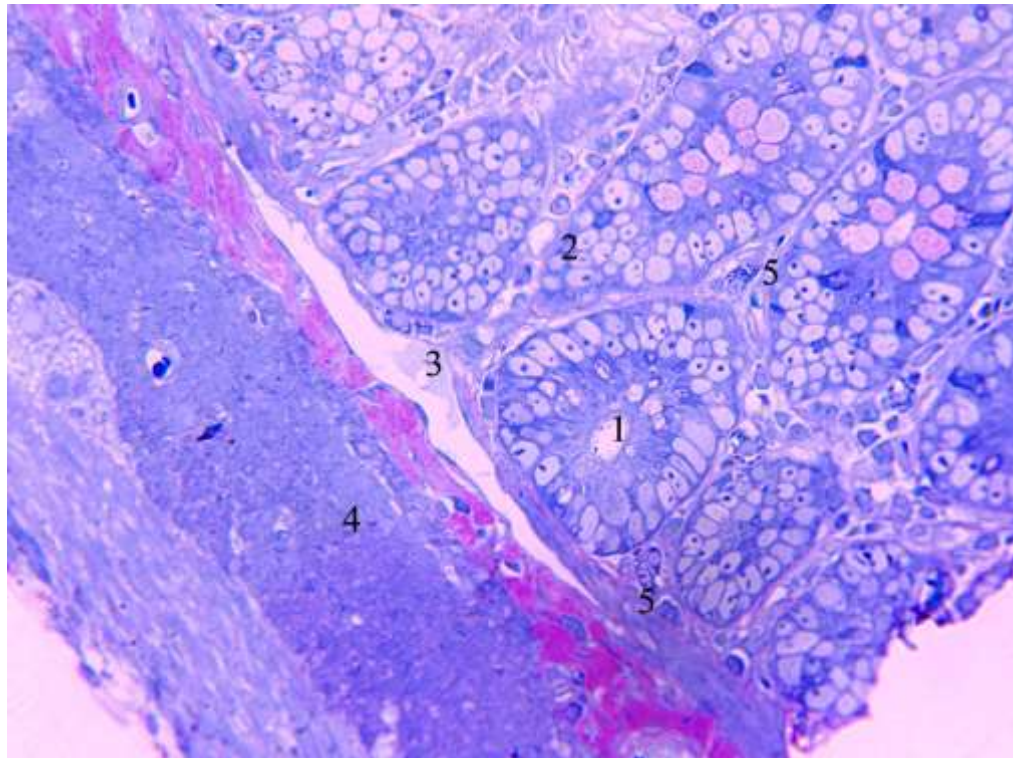


Рис. 3.18. Лейкоцитарна інфільтрація слизової оболонки та підслизової основи дванадцятипалої кишки щурів на 16 тиждень вживання комплексу харчових добавок. Напівтонкий зріз. Забарвлення: поліхромним барвником. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- крипта;
- 2- капіляр;
- 3- венула;
- 4- м'язова оболонка;
- 5- мастоцит у стані дегрануляції.

Таким чином вживання комплексу харчових добавок нітриту натрію, глутамату натрію та Понсо 4R призвело до загальних змін у стінці дванадцятипалої кишки щурів, які запустили морфологічні механізми запалення, що на ранніх стадіях проявлялось зменшенням всіх

морфометричних показників, обумовлених насамперед безпосередньою дією комплексу харчових добавок, що вочевидь призвело до змін у судинах гемомікроциркуляторного русла, внаслідок чого на 4 тиждень експерименту спостерігались явища набряку, які розвинулись у сполучній тканині, яка першою реагує на вплив різних факторів і призвело до збільшення величин морфометричних показників, що в подальшому відображається появою ознак у вигляді дистрофічних змін з наступною атрофією стінки з достовірним зменшенням загальної товщини стінки та появою адаптивно пристосувальних механізмів, які однак не призводять до повного відновлення морфологічної структури, що морфометрично підтверджується збільшенням загальної товщини стінки дванадцятипалої кишки щурів на 16 тиждень експерименту та спостеріганням проявів лейкоцитарної інфільтрації слизової оболонки та підслизового прошарку, що на нашу думку, насамперед, пов'язане з постійною негативною дією комплексу харчових добавок, які за своєю силою переважають пристосувально-захисні можливості тканинних та клітинних компонентів стінки тонкої кишки.

Внаслідок вживання комплексу харчових добавок нітриту натрію, глютамату натрію та Понсо 4R розвивається складна, комплексна, місцева судино-тканинна реакція, що призводить до змін морфометричних показників всіх структурних компонентів стінки дванадцятипалої кишки щурів, яка спрямована на знешкодження альтеративного фактору, та на відновлення морфофункціонального стану тонкої кишки, але не призводить до повного відновлення структурних компонентів, внаслідок переважання постійного негативного впливу подразника з виникненням дистрофічно-деструктивних змін та проявами лейкоцитарної інфільтрації протягом експерименту.

Матеріали розділу 3 опубліковані автором у таких працях:

[141] Grigorenko A, Yeroshenko G, Shevchenko K, Lisachenko O, Perederii N. Remodeling of the rat duodenal wall under the effect of complex food additives

of monosodium glutamate, sodium nitrite and ponceau 4r. Georgian medical news. 2021; 5(314): 145-50.

[142] Григоренко АС, Пилипенко СВ. Динаміка змін метричних показників стінки дванадцятипалої кишки щурів під впливом комплексу харчових добавок: нітриту натрію, глутамату натрію та Понсо 4R. Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції «Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини». Полтава, 22-23 жовтня 2020; 14-16.

[143] Григоренко АС, Єрошенко ГА, Ваценко АВ, Лисаченко ОД, Шевченко КВ. Вплив комплексу харчових добавок на метричні показники стінки дванадцятипалої кишки щурів. Матеріали XII Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції «Сучасні виклики і актуальні проблеми науки, освіти та виробництва: міжгалузеві диспути». Київ, 29 січня 2021; 12-17.

**РОЗДІЛ 4**  
**РЕМОДЕЛЮВАННЯ СУДИННОГО РУСЛА ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ**  
**КИШКИ ЩУРІВ ПРИ ДІЇ КОМПЛЕКСУ ГЛУТАМАТУ НАТРІЮ,**  
**НІТРИТУ НАТРІЮ ТА ПОНСО 4R**

Приток крові до слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів забезпечується артеріями, стінка їх мала класичну будову. Внутрішня еластична мембрана при забарвленні поліхромним барвником проявляла базофілію (рис. 4.1).

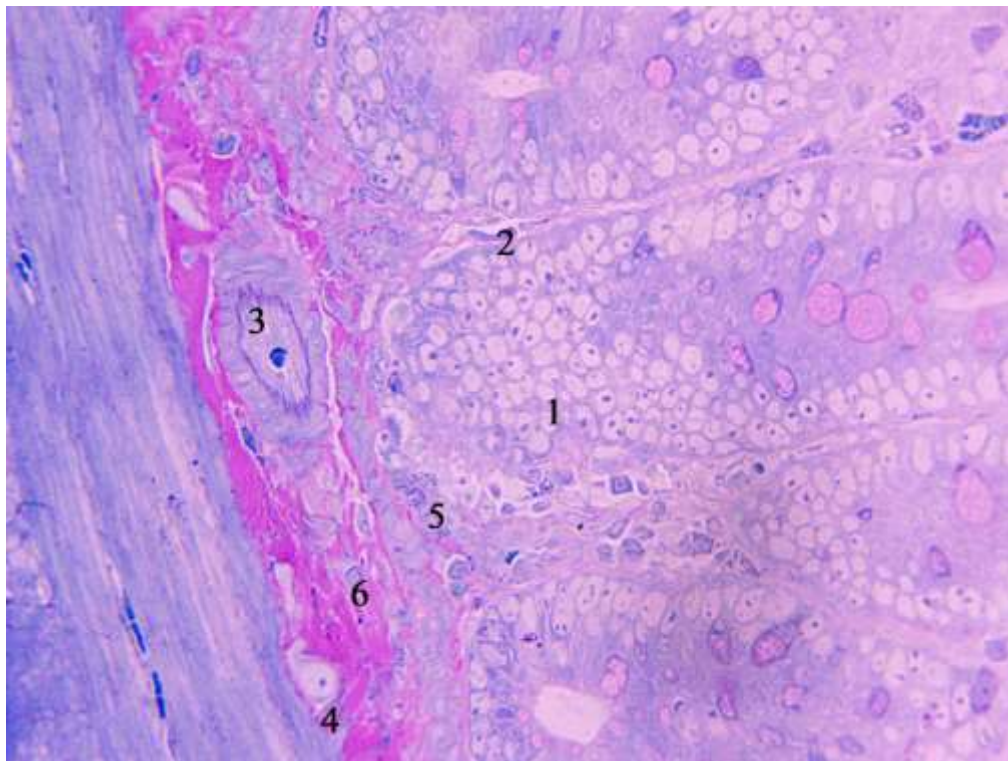


Рис. 4.1. Артерія у підслизовій основі дванадцятипалої кишки щура контрольної групи. Напівтонкий зріз. Забарвлення: поліхромним барвником. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- дно крипти;
- 2- капіляр;
- 3- артерія у підслизовій основі;
- 4- інтрамуральний ганглій;
- 5- мастоцит;
- 6- плазмоцит.



Розгалужуючись артерії формували артеріоли, стінка яких складалась з ендотелія на базальній мембрані, внутрішньої еластичної мембрани та одного шару гладеньких міоцитів.

Капіляри формували густу сітку навколо крипт і проникали у ворсинки, утворювали сплетіння. Стінка обмінної ланки складалась з фенестрованого ендотелія на базальній мембрані та не суцільного шару перицитів (рис. 4.2).

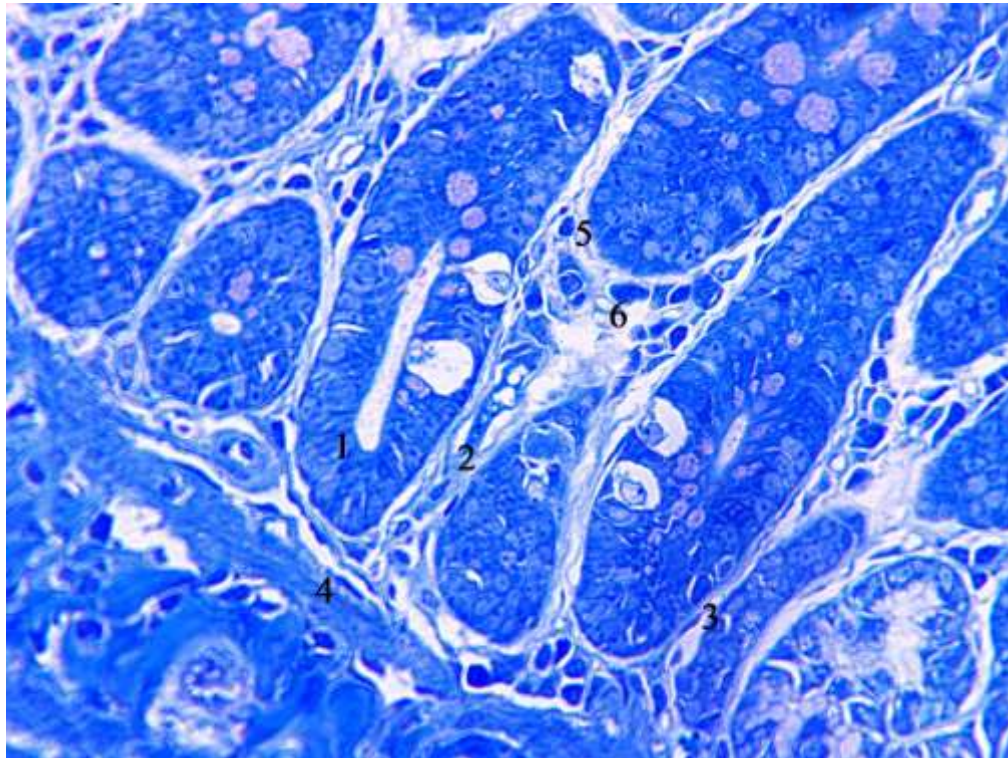


Рис. 4.2. Капіляри у слизовій оболонці дванадцятипалої кишки щура контрольної групи. Напівтонкий зріз. Забарвлення: метиленовим синім. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- дно крипти;
- 2- капіляр;
- 3- ендокриноцит;
- 4- венула;
- 5- макрофаг;
- 6- плазмоцит.

Ємнісна ланка гемомікроциркуляторного русла була предсавлена венулами, які були початком відтоку крові із гемомікроциркуляторного русла.

Стінка їх була тонкою, утворена шаром ендотеліоцитів на базальній мембрані і адвентиційними фібробластиами. У просвітах визначались форменні елементи крові.

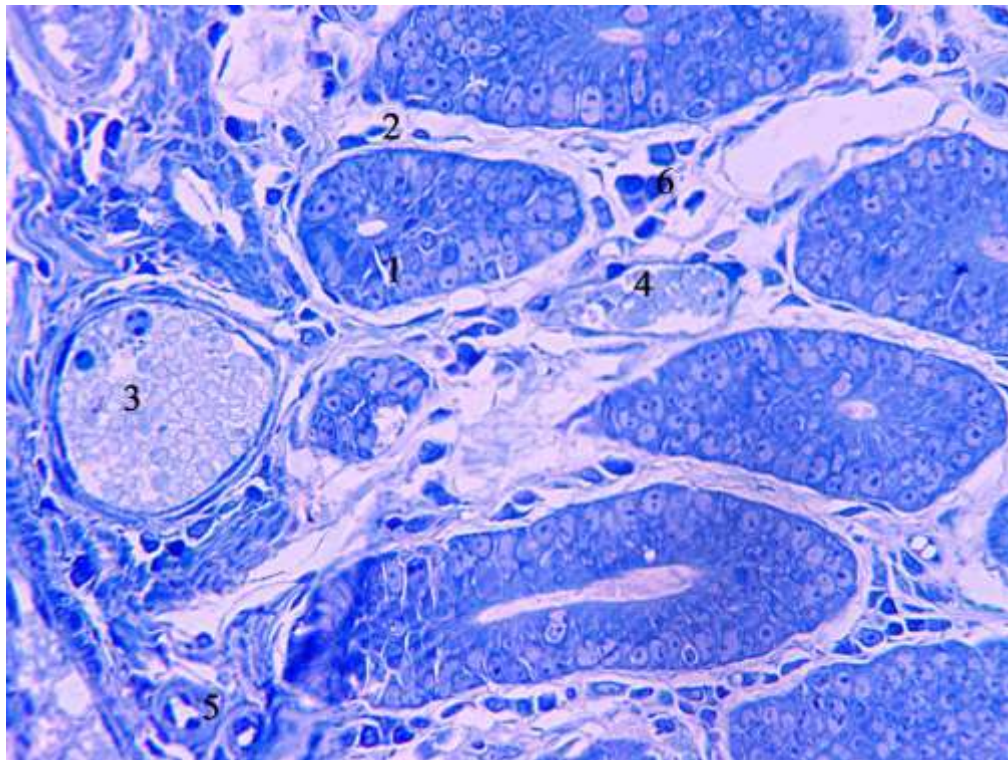


Рис. 4.3. Вена у підслизовій основі дванадцятипалої кишки щура контрольної групи. Напівтонкий зріз. Забарвлення: поліхромним барвником. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- дно крипти;
- 2- капіляр;
- 3- вена у підслизовій основі;
- 4- венула у власній пластинці;
- 5- артеріола;
- 6- плазмоцит.

Морфометричне дослідження діаметру просвіту судин гемомікроциркуляторного русла слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів показало, що у щурів контрольної групи діаметр просвіту артеріол становив  $12,51 \pm 0,01$  мкм, капілярів дорівнював  $4,23 \pm 0,04$  мкм, та венул -  $16,58 \pm 0,05$  мкм. (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

**Морфометрична характеристика елементів ГМЦР слизової оболонки  
дванадцятипалої кишки щурів (n=84)**

Параметри	Слизова оболонка (мкм)		
	Артеріоли	Капіляри	Венули
Контроль	12,51 ± 0,01	4,23 ± 0,04	16,58 ± 0,05
1 тиждень	12,30 ± 0,02 *	3,93 ± 0,03 *	15,78 ± 0,04 *
4 тижня	12,84 ± 0,03 *,**	4,91 ± 0,03 *,**	15,94 ± 0,03 *,**
8 тижнів	12,36 ± 0,03 *,**	3,58 ± 0,02 *,**	19,13 ± 0,03 *,**
12 тижнів	13,02 ± 0,02 *,**	3,78 ± 0,03 *,**	16,99 ± 0,03 *,**
16 тижнів	13,34 ± 0,03 *,**	4,00 ± 0,02 *,**	19,72 ± 0,03 *,**

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

Вживання комплексу харчових добавок, на 1 тиждень експерименту, призвело до зменшення середніх значень діаметру просвіту артеріол на 1, 68 % ( $p < 0,05$ ), що становило  $12,30 \pm 0,02$  мкм, капілярів на 7, 09 % ( $p < 0,05$ ), що складало  $3,93 \pm 0,03$  мкм, також і до зменшення діаметру просвіту венул на 4, 83 % ( $p < 0,05$ ), середні значення якого були  $15,78 \pm 0,04$  мкм (див. табл. 4.1).

На 4 тиждень експерименту резистивна ланка реагувала достовірним збільшенням середніх значень діаметру просвіту на 4, 49 % ( $p < 0,05$ ), порівняно с попереднім терміном, які становили  $12,84 \pm 0,03$  мкм, що також достовірно було більшим і за значення в контрольній групі тварин на 2, 64 % ( $p < 0,05$ ). Судини обмінної ланки також реагували достовірним збільшенням просвіту на 24, 94 %, у порівнянні з результатами на 1- й тиждень експерименту, що



також на 16, 08 % було більшим за показники контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Середні значення діаметру просвіту капілярів на 4- й тиждень становили  $4,91 \pm 0,03$  мкм. З боку ємнісної ланки відмічалось збільшення середніх значень до  $15,94 \pm 0,03$  мкм, що достовірно на 1,01 % було більшим за показники попереднього терміну експерименту, та на 3, 86 % було більшим за його значення в контрольній групі ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 4.1).

У стінці дванадцятипалої кишки нами були виявлені значні зміни типових елементів судинної ланки. У слизовій оболонці спостерігались явища гіпергідратації, яке призвело до збільшення кількості аморфної речовини, внаслідок чого стінка венул була деформована, у просвіті судин спостерігалась мала кількість формених елементів крові, зовнішня оболонка була потовщена (рис. 4.4).

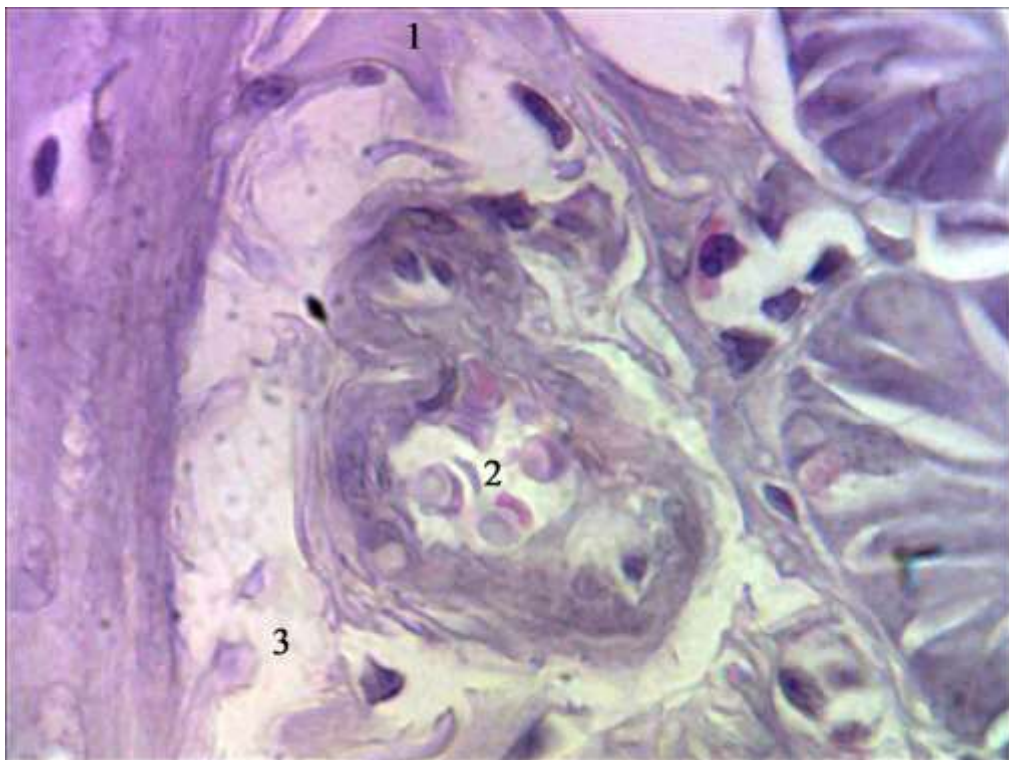


Рис. 4.4. набряк слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів на четвертий тиждень вживання комплексу харчових добавок. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилин-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 100:

1- підслизова основа;

2- вена;

3- гіпергідратація периваскулярної сполучної тканини.

Комплексна дія глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R на восьмий тиждень призвела до зменшення середніх значень діаметру просвіту артеріол на 3,74 %. порівняно з результатами отриманими на четвертий тиждень, що також було достовірно меншим за показники контрольної групи на 1,2 % ( $p < 0,05$ ).

Значення діаметру просвіту артеріол на восьмий тиждень спостереження становили  $12,36 \pm 0,03$  мкм і були значуще меншими за значення у контрольній групі тварин.

Морфометричні показники діаметру просвіту капілярів достовірно зменшились, як порівняно з попереднім терміном дослідження на 27,09 % ( $p < 0,05$ ), так і у порівнянні з контрольною групою на 15,37 % ( $p < 0,05$ ), що дорівнювало  $3,58 \pm 0,02$  мкм.

Венули на 8-й тиждень реагували стійким розширенням просвіту судин, що підтверджується достовірним збільшенням середніх значень до  $19,13 \pm 0,03$  мкм.

Дані показники були більшими за значення попереднього терміну експерименту на 20,01 %, та на 15,38 % більшими за показники контрольної групи тварин ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 4.1).

Гістологічне дослідження елементів гемомікроциркуляторного русла виявило зміни структурних компонентів в стінці артеріол, у яких під впливом вживання комплексу харчових добавок ядра ендотеліоцитів вибухали у просвіті, що свідчило про спазм судин і зменшення притоку крові.

У середній оболонці відмічалось порушення контактів між гладкими міоцитами.

Капіляри були спазмовані та ледве визначались на препаратах.

При візуальному аналізі судин ємнісної ланки встановлено значне розширення просвіту судин, із зменшенням товщини адвентиційної оболонки, у венулах слизової оболонки спостерігались явища запустіння – просвітах форменні елементи крові були поодинокими (рис. 4.5).

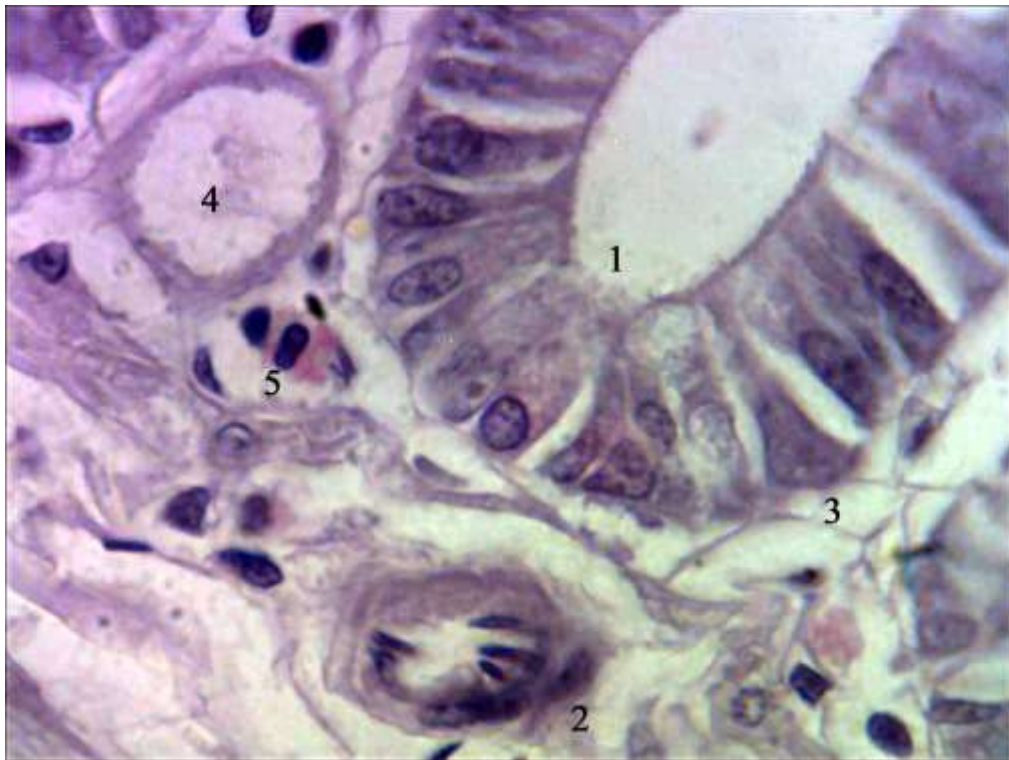


Рис. 4.5. Судини гемомікроциркуляторного русла слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів на восьмий тиждень вживання комплексу харчових добавок. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб.: ок.10, об.100:

- 1- дно крипти;
- 2- артеріола;
- 3- гіпергідратація периваскулярної сполучної тканини;
- 4- венула;
- 5- макрофаг.

Внаслідок дії харчових добавок на дванадцятий тиждень морфометричні показники діаметру просвіту артеріол становили  $13,02 \pm 0,02$  мкм, що на 5,34 % було достовірно більшим за значення попереднього терміну експерименту, та на 4,08 % було більшим за показники в контрольній групі ( $p < 0,05$ ).

Середні значення діаметру просвіту капілярів достовірно збільшилися до  $3,78 \pm 0,03$  мкм, Дані показники були більшими від їх значень на восьмий тиждень експерименту на 5,59 %, але достовірно значуще меншими за показники контрольної групи на 10,64 % ( $p < 0,05$ ). Діаметр просвіту венул достовірно зменшився на 11,19 %, при порівнянні з його значенням на восьмий

тиждень, але на 2,47 % був більшим за значення контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Середні показники діаметру просвіту венул на дванадцятий тиждень становили  $16,99 \pm 0,03$  мкм (див. табл. 4.1).

Вплив комплексу харчових добавок на шістнадцятий тиждень призвів до збільшення діаметру просвіту артеріол слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів на 2,46 % ( $p < 0,05$ ), який дорівнював на даний термін  $13,34 \pm 0,03$  мкм.

Його середні значення також достовірно були більші за показники контрольної групи на 6,63 % ( $p < 0,05$ ).

Значення просвіту судин обмінної ланки достовірно збільшились, порівняно з попереднім терміном експерименту на 5,82 %, однак залишались достовірно меншими від значень контрольної групи щурів на 5,44 % ( $p < 0,05$ ). Діаметр просвіту капілярів складав  $4,00 \pm 0,02$  мкм.

З боку судин ємнісної ланки спостерігалось стійке збільшення діаметру просвіту, з середніми значеннями  $19,72 \pm 0,03$  мкм, які були достовірно більшими як за показники на дванадцятий тиждень експерименту на 16,07 %, так і за їх середні значення в контрольній групі тварин на 18,94 % ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 4.1).

Ядра переважної більшості ендотеліоцитів внутрішньої оболонки венул були сплюсненими, що свідчило про розтягнення гемомікросудин з явищами запустіння, плазма крові мала неоднорідну оптичну щільність. Візуалізувалися ділянки стоншення судинної стінки ємнісної ланки гемомікроциркуляторного русла.

Периваскулярно у гіпергідратованій сполучній тканині визначались лімфоцити і еозинофільні гранулоцити (рис. 4.6).

У просвітах крипт візуалізувався секрет неоднорідної оптичної щільності, міжклітинні проміжки між епітеліоцитами були локально розширеними.

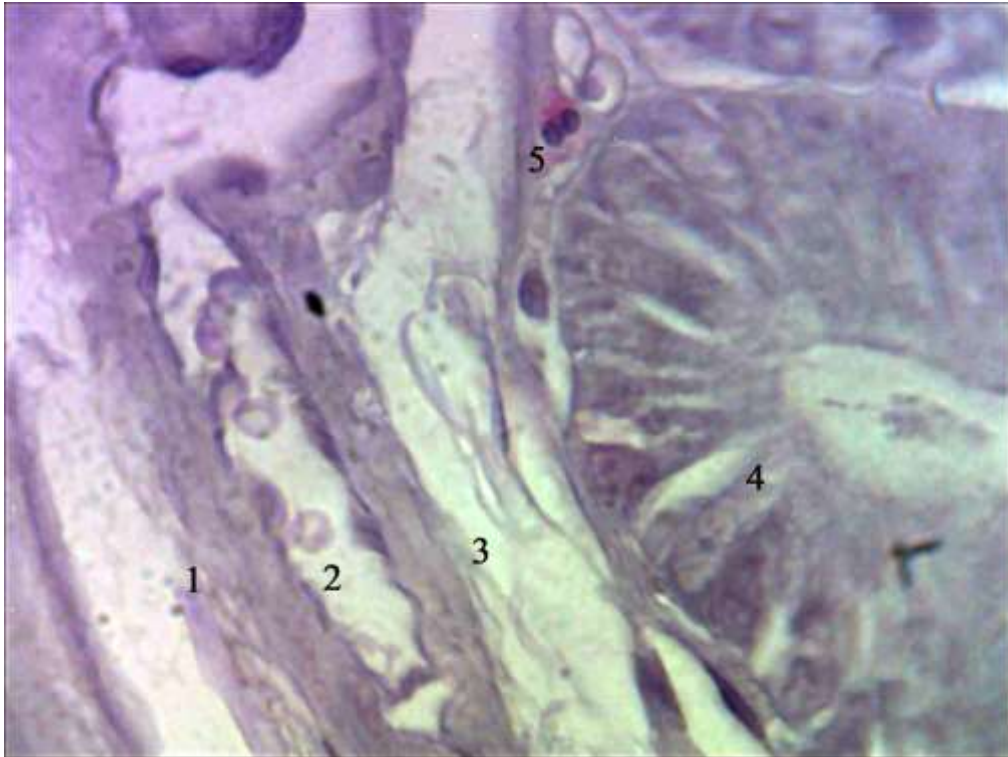


Рис. 4.6. Судини гемомікроциркуляторного русла слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів на шістнадцятий тиждень експерименту. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилин-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 100:

- 1- підслизова основа;
- 2- венула;
- 3- гіпергідратація периваскулярної сполучної тканини;
- 4- дно крипти;
- 5- еозинофільний гранулоцит.

Морфометричне дослідження судин крупного калібру підслизової основи встановило, що середні значення діаметру просвіту артерій становили  $18,56 \pm 0,02$  мкм, діаметр просвіту вен складав  $28,48 \pm 0,02$  мкм (табл. 4.2).

За результатами на перший тиждень експерименту відмічалось достовірне збільшення середніх показників на 30, 01 % ( $p < 0,05$ ) з боку артерій, зі значенням  $24,13 \pm 0,03$  мкм, з достовірним збільшенням середніх значень з боку вен на 54,14 % ( $p < 0,05$ ), які становили  $43,90 \pm 0,03$  мкм (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

**Морфометрична характеристика судин підслизової основи  
дванадцятипалої кишки щурів (n=84, мкм)**

	Артерії	Вени
Контроль	18,56 ± 0,02	28,48 ± 0,02
1 тиждень	24,13 ± 0,03 *	43,90 ± 0,03 *
4 тиждень	23,12 ± 0,04 *,**	35,17 ± 0,12 *,**
8 тиждень	22,02 ± 0,05 *,**	31,56 ± 0,04 *,**
12 тиждень	25,73 ± 0,04 *,**	35,35 ± 0,05 *,**
16 тиждень	18,15 ± 0,02 *,**	45,09 ± 0,07 *,**

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

Під дією комплексу харчових добавок середній діаметр просвіту артерій підслизової основи дванадцятипалої кишки на четвертий тиждень експерименту складав  $23,12 \pm 0,04$  мкм, що на 4,19 % було достовірно меншим за показники першого тижня експерименту, але на 24,57 % достовірно значуще більшим за результати контрольної групи щурів ( $p < 0,05$ ).

Середні значення вен підслизової основи достовірно зменшились на 19,89 % у порівнянні з попереднім терміном ( $p < 0,05$ ), що становило  $35,17 \pm 0,12$  мкм, але, в той же час, було достовірно більшим за значення контрольної групи на 23,49 % ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 4.2).

Стінка артерій мала класичну будову. Ендотеліальні клітини на базальній мембрані формували внутрішній шар, зовні візуалізувалася базофільна внутрішня еластична мембрана, яка відмежовувала середній шар



стілки від внутрішнього. Гладкі міоцити формували декілька шарів. Зовнішня еластична мембрана межувала із адвентиційною оболонкою, яка була утворена пухкою волокнистою сполучною тканиною (рис. 4.7).

У підслизовій основі поряд із судинами візуалізувались інтрамуральні нервові ганглії. У оточуючій сполучній тканині визначались мастоцити у стадії накопичення секреторних гранул. Ядра розміщувались ексцентрично, у складі секреторних гранул переважав гепарин.

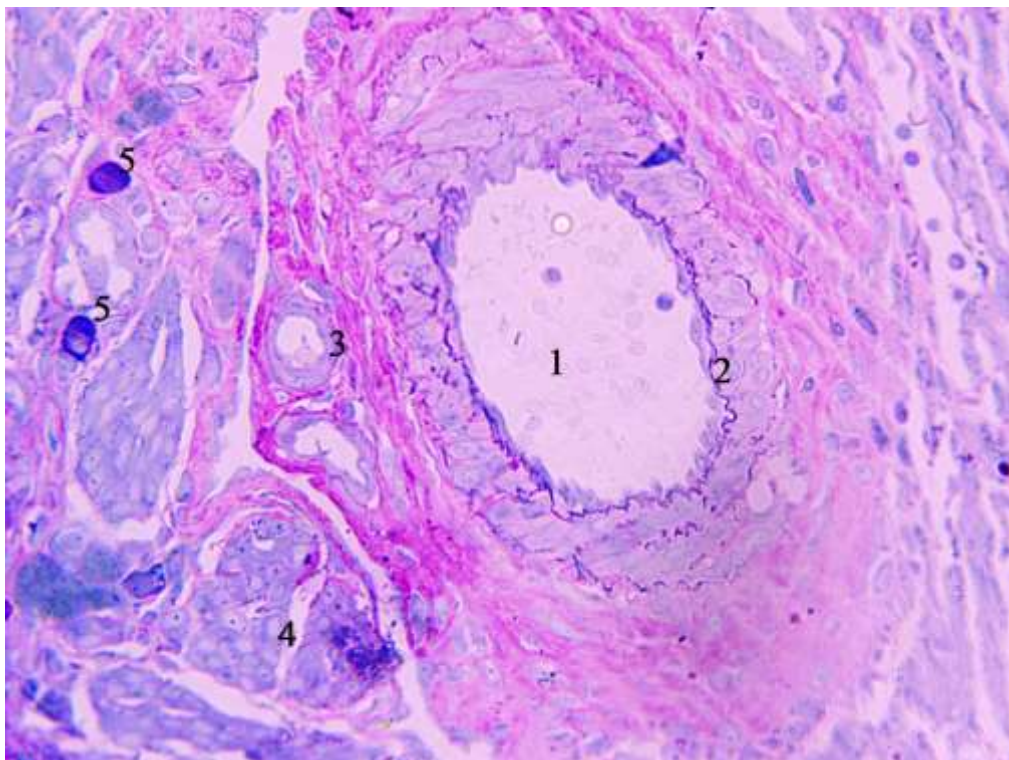


Рис. 4.7. Судини у підслизовій основі дванадцятипалої кишки щурів контрольної групи. Напівтонкий зріз. Забарвлення: поліхромним барвником. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- артерія;
- 2- внутрішня еластична мембрана;
- 3- артеріола;
- 4- інтрамуральний ганглії;
- 5- мастоцит.

Стінка вен мала характерну для даного типу судин будову, сплющені ендотеліоцити на базальній мембрані формували внутрішній шар.

Зовні розмішувалась сполучна тканина середньої оболонки, а потім адвентиційний шар (рис. 4.8).

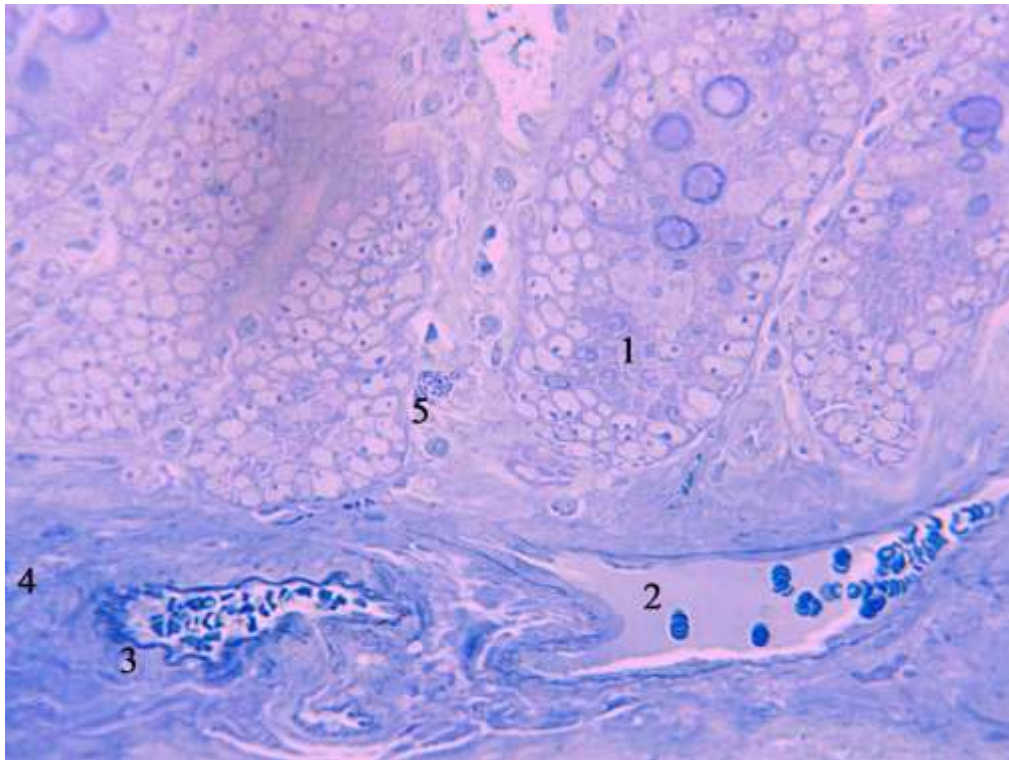


Рис. 4.8. Вена і артерія у підслизовій основі дванадцятипалої кишки щура контрольної групи. Напівтонкий зріз. Забарвлення: толуїдиновим синім. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- дно крипти;
- 2- вена;
- 3- артерія;
- 4- підслизова основа;
- 5- мастоцит.

Середні значення діаметру просвіту артерій на восьмий тиждень дорівнювали  $22,02 \pm 0,05$  мкм і були меншими за значення четвертого тижня експерименту на 4, 76 %, однак це було достовірно більшим за показники контрольної групи на 18,74 % ( $p < 0,05$ ). Діаметр просвіту вен також достовірно зменшився порівняно з попередніми результатами на 10,26 % ( $p < 0,05$ ), та становив  $31,56 \pm 0,04$  мкм, що достовірно було більшим від значень контрольної групи на 10, 81 % ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 4.2).



При гістологічному дослідженні спостерігалось зменшення набряку, що підтверджувалось зменшенням кількості аморфної речовини, колагенові волокна були розшаровані аморфною речовиною низької оптичної щільності, та мали рівний хід. У підслизовій основі, візуалізувалось розширені вени та артерії. Стінка вен була стоншена, у просвіті відсутні форменні елементи крові. У просвіті артерій поодинокі еритроцити, ендотеліоцити мали сплющену форму (рис. 4.9).

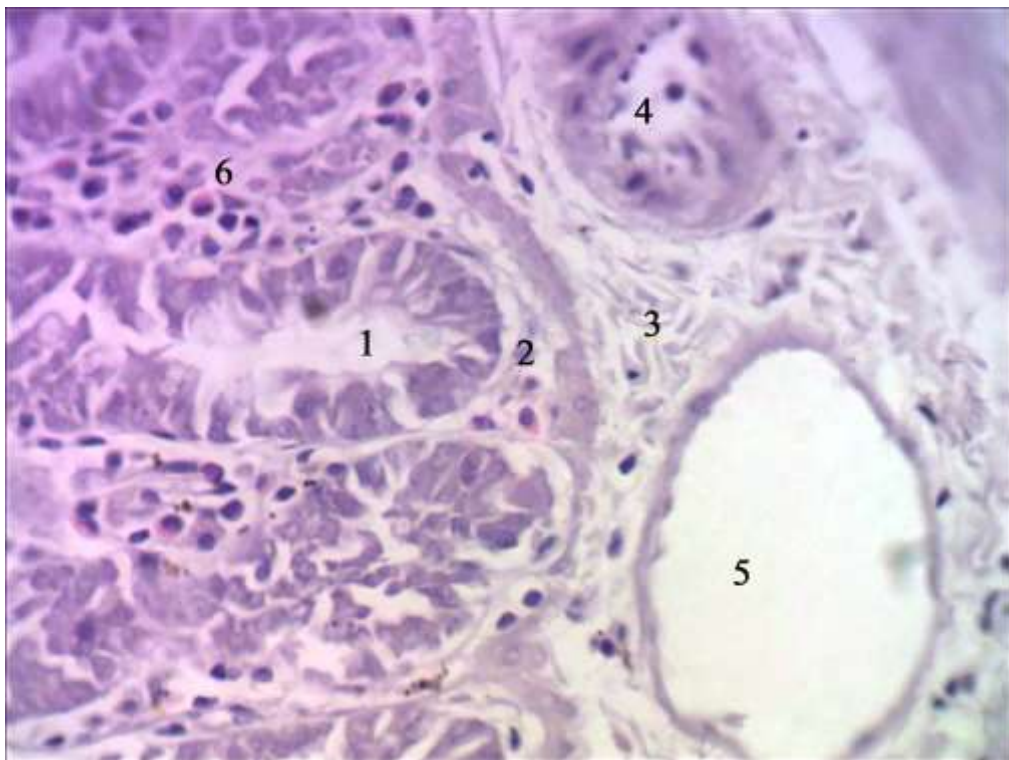


Рис. 4.9. Розширення вен та артерій підслизової основи дванадцятипалої кишки щурів на восьмий тиждень вживання комплексу харчових добавок. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилин-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- крипта;
- 2- власна пластинка слизової оболонки;
- 3- підслизова основа;
- 4- артерія;
- 5- вена;
- 6- лейкоцити у власній пластинці.

На дванадцятий тиждень дії комплексу харчових добавок спостерігалось достовірне збільшення середніх показників діаметру просвіту артерій, показники яких становили  $25,73 \pm 0,04$  мкм, що на 16, 84 % було більшим за значення результатів на восьмий тиждень експерименту і на 38, 63 % більшим за результати контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Вени реагували розширенням просвіту, з середніми значеннями  $35,35 \pm 0,05$  мкм, які відповідно, були більші від показників попереднього терміну експерименту на 12, 01 %, та достовірно більшими за значення в контрольній групі на 24,12 % ( $p < 0,05$ ) (табл. 4.2).

Вживання комплексу глютамаму натрію, нітриту натрію та Понсо 4R на шістнадцятий тиждень експерименту призвело до зменшення середніх значень діаметру просвіту артерій підслизової основи, які становили  $18,15 \pm 0,02$  мкм, що достовірно було меншим від значень попереднього терміну експерименту на 29,46 %, так і від показників в контрольній групі на 2, 21 % ( $p < 0,05$ ). Діаметр просвіту вен значуще збільшився, як порівняно з результатами на 12- й тиждень на 27,55 % так і стосовно його значень в контрольній групі щурів на 58,32 % ( $p < 0,05$ ). Середні значення діаметру просвіту вен на 16- й тиждень склали  $45,09 \pm 0,07$  мкм (див. табл. 4.2).

Проведене гістологічне і морфометричне дослідження встановило, що дія комплексу харчових добавок впливає на стан гемомікроциркуляторного русла слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів, що призведе до змін гемодинамічних умов судин крупного калібру підслизової основи. На ранніх термінах спостереження визначається зменшення середніх значень метричних показників судин гемомікроциркуляторного русла слизової оболонки, та розширення просвіту судин крупного калібру підслизової основи, що пов'язана з непосредною дією цих речовин на слизову оболонку. В подальшому розвиток запальної реакції з виникненням набряку на комплексну дію харчових добавок призвів до зменшення діаметрів просвіту резистивної та обмінної ланок з розширенням просвіту венул, що в свою чергу спровокувало значний дисбаланс між двома ланками гемомікроциркуляторного русла та

порушення процесів перфузії крові по судинах, яке спровокувало виникнення гіпоксії та дистрофічних змін, з послідувачим відновленням показників, внаслідок компенсаторно-приспосувальних реакцій на дію подразнюючого фактору, але повної нормалізації не відбулося, внаслідок тривалої та постійної дії комплексу харчових добавок на слизову оболонку дванадцятипалої кишки.

Матеріали розділу 4 опубліковані автором у таких працях:

[144] Yeroshenko GA, Grygorenko AS, Shevchenko KV, Lysachenko OD, Sokolenko VN, Khilinska1 TV, Bilash VP, Solod AV. Reactive changes in the vessels of the rat duodenal mucosa in response to the effect of complex food additives. Світ медицини та біології. 2021; 2(76): 211-16.

[145] Григоренко АС, Єрошенко ГА, Шевченко КВ, Лисаченко ОД, Солод АВ. Вплив комплексу харчових добавок на судини слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Морфологічні аспекти сучасної медицини та стоматології» присвячена 85-річчю з дня народження професора М.С. Скрипнікова, у рамках святкування 100-річчя з дня заснування Полтавського державного медичного університету. Полтава, 19-20 травня 2021; 34-35.

[146] Єрошенко ГА, Лисаченко ОД, Григоренко АС, Шевченко КВ, Донець ІМ, Жага ОМ. Морфометрична характеристика судин резистивної ланки слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів при дії комплексу харчових добавок. Матеріали I Міжнародної науково-практичної конференція “Topical issues of modern science, society and education”. Харків, 8-10 серпня 2021; 106-109.

[147] Григоренко АС, Єрошенко ГА, Шевченко КВ, Лисаченко ОД, Солод АВ. Вплив комплексу харчових добавок на судини слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Морфологічні аспекти сучасної медицини та стоматології» присвячена 85-річчю з дня народження професора

М.С. Скрипнікова, у рамках святкування 100-річчя з дня заснування Полтавського державного медичного університету. Полтава, 19-20 травня 2021; 34-35.

[148] Єрошенко ГА, Лисаченко ОД, Григоренко АС, Шевченко КВ, Донець ІМ, Жага ОМ. Морфометрична характеристика судин резистивної ланки слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів при дії комплексу харчових добавок. Матеріали I Міжнародної науково-практичної конференція “Topical issues of modern science, society and education”. Харків, 8-10 серпня 2021; 106-109.

[149] Єрошенко ГА, Григоренко АС, Шевченко КВ, Кінаш ОВ, Донець ІМ. Морфометричні та гістологічні особливості емнісної ланки гемомікроциркуляторного русла слизової оболонки дванадцятипалої кишки при вживанні комплексу харчових добавок. Матеріали науково-практичної конференції «Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини». Полтава, 21-22 жовтня 2021; 148-51.

[150] Єрошенко ГА, Пилипенко СВ, Григоренко АС, Шевченко КВ, Донець ІМ. Зміни метричних показників судин обмінної ланки слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів при комплексній дії харчових добавок. Всеукраїнської міждисциплінарної науково-практичної конференції з міжнародною участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя від заснування УМСА)» присвячена 100-річчю заснування Української медичної стоматологічної академії. Полтава, 8 жовтня 2021; 55-57.

[151] Григоренко АС, Єрошенко ГА, Шевченко КВ, Лисаченко ОД, Солод АВ. Вплив комплексу харчових добавок на судини слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів. Матеріали першого міжнародного морфологічного симпозіуму «Новітні досягнення клінічної анатомії і оперативної хірургії в розвитку сучасної медицини і стоматології» Полтава 16-17 червня 2022 р. Вісник проблем біології і медицини 2022;2 (164) (додаток): 22.

## РОЗДІЛ 5

### МОРФОЛОГІЧНІ І МЕТРИЧНІ ЗМІНИ СИСТЕМИ КРИПТА- ВОРСИНКА ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ ЩУРІВ ПІСЛЯ ДІЇ КОМПЛЕКСУ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК

Слизова оболонка стінки дванадцятипалої кишки забезпечує процес хімічної обробки та всмоктування поживних речовин завдяки злагодженої роботи системи крипта-ворсинка. Крипти (кишкові залози) є інвагінаціями епітелію і власної пластинки слизової оболонки. Вони є простими трубчастими залозами, які відкриваються між сусідніми ворсинками.

Серед клітин крипт розрізняють стовпчасті епітеліоцити, які мали призматичну форму, базофільну цитоплазму та ядра, розміщені у нижній третині клітин.

Келихоподібні екзокриноцити у криптах були розташовані серед стовпчастих епітеліоцитів і за своєю структурною організацією були типовими муцин продукуючими клітинами. Ядро було розташоване у базальній частині цитоплазми. Над ним виявлялись гранули слизового секрету. Особливістю цих клітин була циклічність накопичення і виведення секрету у просвіт кишки. У стані накопичення секрету вони мали класичну келихоподібну форму, а після екструзії секреторних гранул мало відрізнялись від стовпчастих ентероцитів.

Недиференційовані ентероцити, які є джерелом регенерації ентероцитів крипт і ворсинок, мали призматичну форму. Переважна їх більшість розміщувалась у нижніх частинах крипт. Цитоплазма проявляла базофілію. Кількість органел була незначною.

Між криптами локалізувались тоненькі прошарки пухкої сполучної тканини власної пластинки слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів у який локалізувались елементи гемомікроциркуляторного русла, лімфатичні

капіляри та невелика кількість мігрантних клітин (лімфоцитів, макрофагів) сполучної тканини (рис. 5.1).

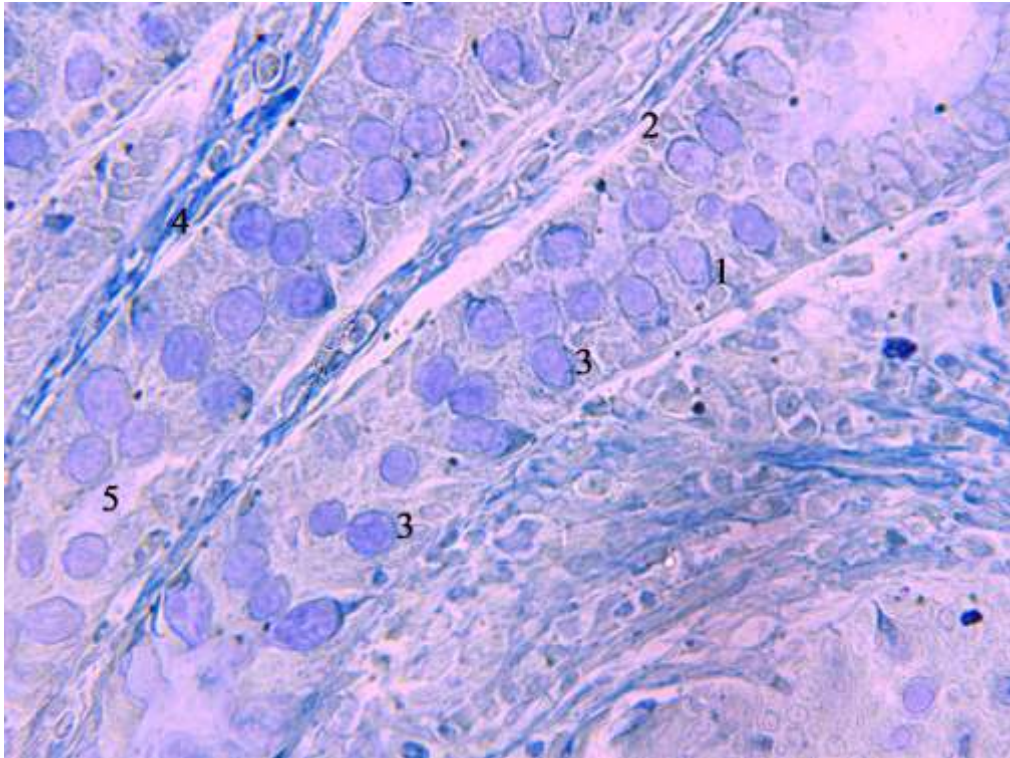


Рис. 5.1. Крипти у слизовій оболонці дванадцятипалої кишки щура контрольної групи. Напівтонкий зріз. Забарвлення: толуїдиновим синім. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- стовпчастий екзокриноцит;
- 2- капіляр;
- 3- келихоподібна клітина;
- 4- власна пластинка;
- 5- просвіт крипти.

При вивченні напівтонких поперечних перерізів слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів контрольної групи у ділянці дна крипт виявлялись поодинокі, або групами екзокриноцити з ацидофільною зернистістю – клітини Панета, гранули яких забарвлювались еозинофільно. В незначній кількості візуалізувались ендокриноцити. У криптах був добре помітний просвіт. Між ними була розташована власна пластинка, представлена пухкою волокнистою неоформленою сполучною тканиною,



окрім лімфоцитів і макрофагів визначались плазмоцити, що було обумовлено безпосередньою близькістю підслизової основи як джерела клітин місцевого захисного бар'єру (рис. 5.2).

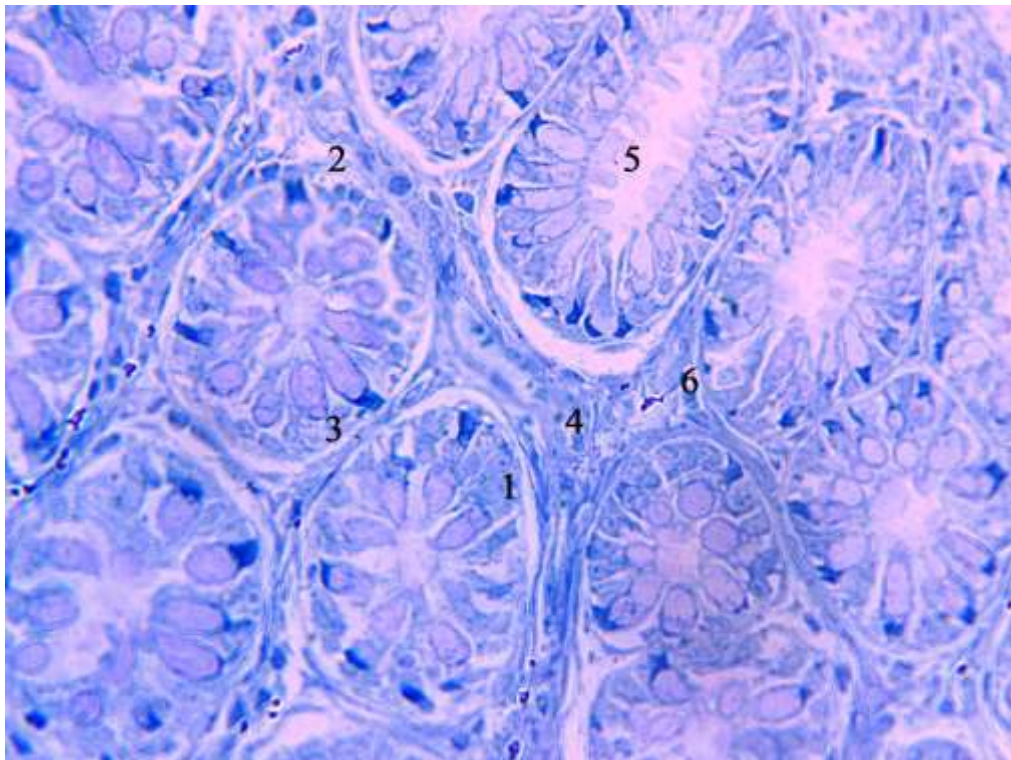


Рис. 5.2. Поперечні перерізи дна крипт у слизовій оболонці дванадцятипалої кишки щура контрольної групи. Напівтонкий зріз. Забарвлення: толуїдиновим синім. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- стовпчастий екзокриноцит;
- 2- капіляр;
- 3- келихоподібна клітина;
- 4- власна пластинка;
- 5- просвіт крипти;
- 6- клітина Панета.

При морфометричному дослідженні слизової оболонки дванадцятипалої кишки, а саме крипт, було встановлено, що у щурів контрольної групи середні показники глибини становили  $123,86 \pm 0,16$  мкм. Дослідження тіла крипти показало наступні результати: діаметр зовнішній крипт дорівнював  $32,41 \pm 0,06$

мкм, діаметер просвіту складав  $4,53 \pm 0,02$  мкм та висота епітеліоцитів дорівнювала  $13,27 \pm 0,10$  мкм (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

**Морфометричні параметри крипт слизової оболонки**

Параметри	Глибина	Тіло крипти (мкм)		
	мкм	Дз	Дп	Ве
Контроль	$123,86 \pm 0,16$	$32,41 \pm 0,06$	$4,53 \pm 0,02$	$13,27 \pm 0,10$
1 тиждень	$158,59 \pm 0,31$ *	$30,47 \pm 0,05$ *	$3,55 \pm 0,03$ *	$13,10 \pm 0,06$ *
4 тижня	$128,78 \pm 0,46$ *,**	$25,45 \pm 0,15$ *,**	$4,52 \pm 0,02$ *,**	$11,06 \pm 0,03$ *,**
8 тижнів	$115,56 \pm 0,20$ *,**	$19,55 \pm 0,04$ *,**	$4,04 \pm 0,03$ *,**	$8,70 \pm 0,04$ *,**
12 тижнів	$107,17 \pm 0,48$ *,**	$24,54 \pm 0,04$ *,**	$5,46 \pm 0,04$ *,**	$8,59 \pm 0,04$ *,**
16 тижнів	$118,35 \pm 0,22$ *,**	$22,98 \pm 0,04$ *,**	$4,00 \pm 0,03$ *,**	$9,36 \pm 0,02$ *,**

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

За допомогою морфометричного дослідження клітинного представництва крипт встановлено, що середня кількість екзокриноцитів з облямівкою складала  $14,48 \pm 0,29$  в п/з, недиференційованих ентероцитів була  $2,50 \pm 0,05$  в п/з, середня кількість келихоподібних клітин дорівнювала  $10,11 \pm 0,23$  в п/з, та кількість клітин Панета становила  $3,50 \pm 0,05$  в п/з (табл. 5.2).

Внаслідок вживання комплексу харчових (глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R) добавок на перший тиждень експерименту спостерігалось збільшення середніх значень глибини крипт на 28,04 %, які становили  $158,59 \pm 0,31$  мкм ( $p < 0,05$ ).



Таблиця 5.2

## Динаміка кількісного складу клітин крипт протягом експерименту (в п/з)

Параметр	Недиференційовані екзокриноцити	Екзокриноцити	Келихоподібні клітини	клітини Панета	Інтраепітеліальні лімфоцити	Кількість фігур мітозу
Контроль	2,50±0,05	14,48±0,29	10,11±0,23	3,50±0,05	0,1±0,03	0,31±0,05
1 тиждень	2,50±0,15	15,98±0,10 *	5,01±0,10 *	3,00±0,10 *	0,2±0,04 *	0,83±0,07 *
4 тижня	3,63±0,05 *,**	12,52±0,07 *,**	5,34±0,08 *,**	5,02±0,15 *,**	1,84±0,08 *,**	1,4±0,08 *,**
8 тижнів	3,54±0,05 *,**	13,54±0,08 *,**	5,09±0,09 *,**	3,09±0,08 *,**	2,62±0,12 *,**	1,51±0,09 *,**
12 тижнів	2,51±0,07 *,**	15,81±0,08 *,**	5,56±0,12 *,**	4,04±0,08 *,**	2,81±0,10 *	3,23±0,09 *,**
16 тижнів	2,00±0,05 *,**	13,00±0,05 *,**	6,08±0,18 *,**	6,00±0,05 *,**	3,64±0,12 *,**	2,31±0,09 *,**

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

Діаметр зовнішній крипт достовірно був менший за показники контрольної групи на 5,99 %, та складав  $30,47 \pm 0,05$  мкм ( $p < 0,05$ ). Зменшились також й діаметр просвіту на 21,63 %, його середні значення були  $3,55 \pm 0,03$  мкм, і показники висоти епітеліоцитів, які дорівнювали  $13,10 \pm 0,06$  мкм, що на 1,28 % було меншим за значення в контрольній групі тварин ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 5.1). Змінився й кількісний склад клітинного представництва кишкових залоз, а саме: на 10,36 % збільшилась кількість облямованих екзокриноцитів, середня кількість яких становила  $15,98 \pm 0,10$  в п/з та зменшилась кількість келихоподібних клітин на 50,45 %, яка склала  $5,01 \pm 0,10$  в п/з, середня кількість

клітин Панета була меншою на 14,29 % за значення в контрольній групі та дорівнювала  $3,00 \pm 0,10$  в п/з ( $p < 0,05$ ). Кількість недиференційованих ентероцитів залишилась незмінною (див. табл. 5.2).

При гістологічному дослідженні крипти мали видовжену форму із зменшенням просвіту або повною його відсутністю. Відмічалось збільшення кількості екзокриноцитів, які були більш округлої форми і щільно прилягали один до одного, та зменшення кількості келихоподібних клітин. У власній пластинці візуалізувалась велика кількість макрофагів, нейтрофілів та плазмоцитів (рис. 5.3).

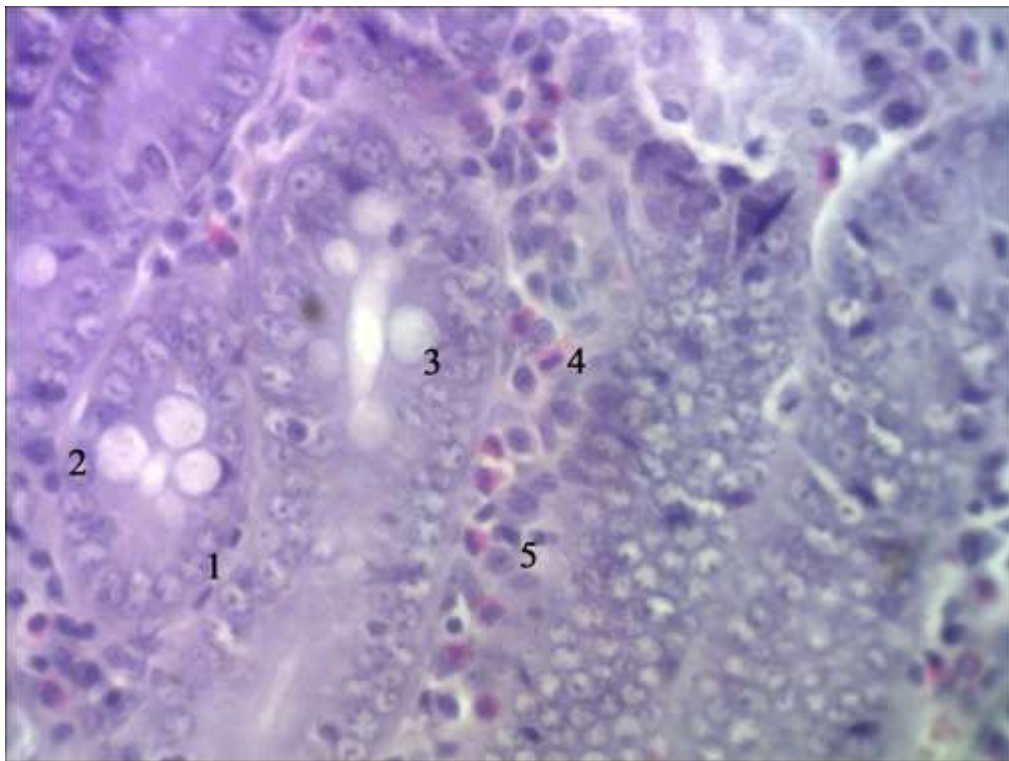


Рис. 5.3. Клітинний склад крипт у власній пластинці слизової оболонки дванадцятипалої кишки на перший тиждень вживання комплексу харчових добавок. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- стовпчастий епітеліоцит;
- 2- капіляр;
- 3- келихоподіна клітина;
- 4- макрофаг;
- 5- плазмоцит.

Вживання комплексу глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R призвело на четвертий тиждень експерименту до зменшення глибини крипт відносно попереднього терміну експерименту на 18,80 %, що становило  $128,78 \pm 0,46$  мкм, та було на 3,97 % більшим за показники контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Діаметр зовнішній тіла крипт зменшився, як відносно значень на 1-й тиждень експерименту на 16,46 %, так і по відношенню до показників контрольної групи на 21,47 %, що дорівнювало  $25,45 \pm 0,15$  мкм ( $p < 0,05$ ). Діаметр просвіту тіла крипт навпаки, збільшився відносно попереднього терміну експерименту на 27,32 %, що становило  $4,52 \pm 0,02$  мкм та було незначно, на 0,22 % меншим, за значення в контрольній групі щурів ( $p < 0,05$ ). Середні показники висоти епітеліоцитів становили  $11,06 \pm 0,03$  мкм, що на 15,57 % було меншим від значень першого тижня експерименту, та на 19,97 % було меншим від показників у контрольній групі ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 5.1). При кількісному підрахунку клітинного складу кишкових залоз на четвертий тиждень було встановлено зменшення кількості екзокриноцитів з облямівкою на 21,65 % відносно попереднього терміну експерименту, що становило  $12,52 \pm 0,07$  в п/з, та також на 13,34 % достовірно було меншим за кількість в контрольній групі ( $p < 0,05$ ). Середні значення кількості келихоподібних клітин незначно на 6,59 % були більші за показники на перший тиждень, але все ж таки залишались достовірно меншими від їх значень в контрольній групі щурів на 47,18 % та становили  $5,34 \pm 0,08$  в п/з ( $p < 0,05$ ). При кількісному підрахунку було встановлене збільшення кількості клітин Панета, що дорівнювало  $5,02 \pm 0,15$  в п/з, та було достовірно значуще більшим, як відносно значень попереднього терміну експерименту на 67,33 %, так і за показники в контрольній групі на 43,43 % ( $p < 0,05$ ). На четвертий тиждень було відмічено збільшення кількості недиференційованих ентероцитів, середня кількість яких становила  $3,63 \pm 0,05$  в п/з, що достовірно було на 45,20 % більшим за попередні показники ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 5.2).

При візуальному вивченні слизової оболонки на великому збільшенні на четвертому тижні експерименту встановлені наростаючі явища

гіпергідратації, про що свідчить збільшення кількості аморфного компоненту у міжклітинній речовині власної пластинки. Просвіт крипт значно збільшився, що призвело до деформації клітин. Незначна кількість келихоподібних клітин знаходилась в стані накопичення секреторних гранул, ядра ентероцитів без облямівки виявляли сильну базофілію, займали базальне положення, клітини проявляли поліморфізм. Ядра екзокриноцитів з облямівкою знаходились по центру клітин, клітини мали видовжену форму. В товщі епітелію були присутні інтраепітеліальні лімфоцити (рис. 5.4).

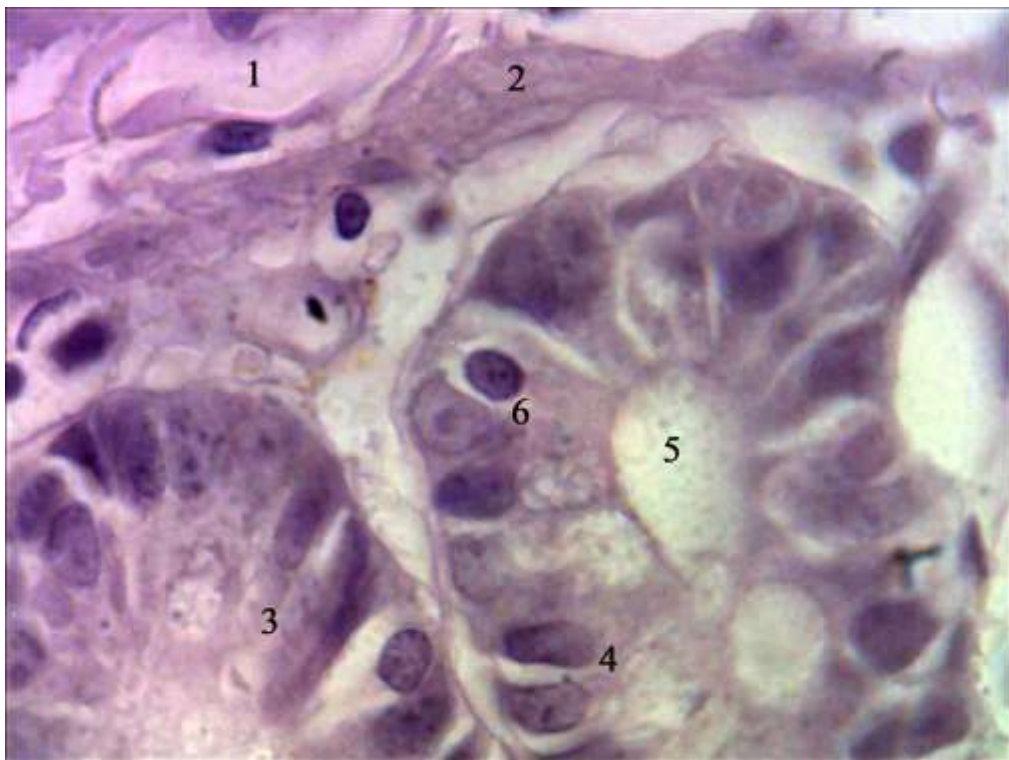


Рис. 5.4. Інтраепітеліальні лімфоцити у криптах слизової оболонки дванадцятипалої кишки на четвертий тиждень вживання комплексу харчових добавок. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилин-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 100:

- 1- венула;
- 2- власна пластинка;
- 3- клітина Панета;
- 4- стовчастий екзокриноцит;
- 5- просвіт залози;
- 6- інтраепітеліальний лімфоцит.

Також були наявні фігури мітозу, як свідчення початку відновлювального процесу у відповідь на дію подразнюючого чинника (рис. 5.5).

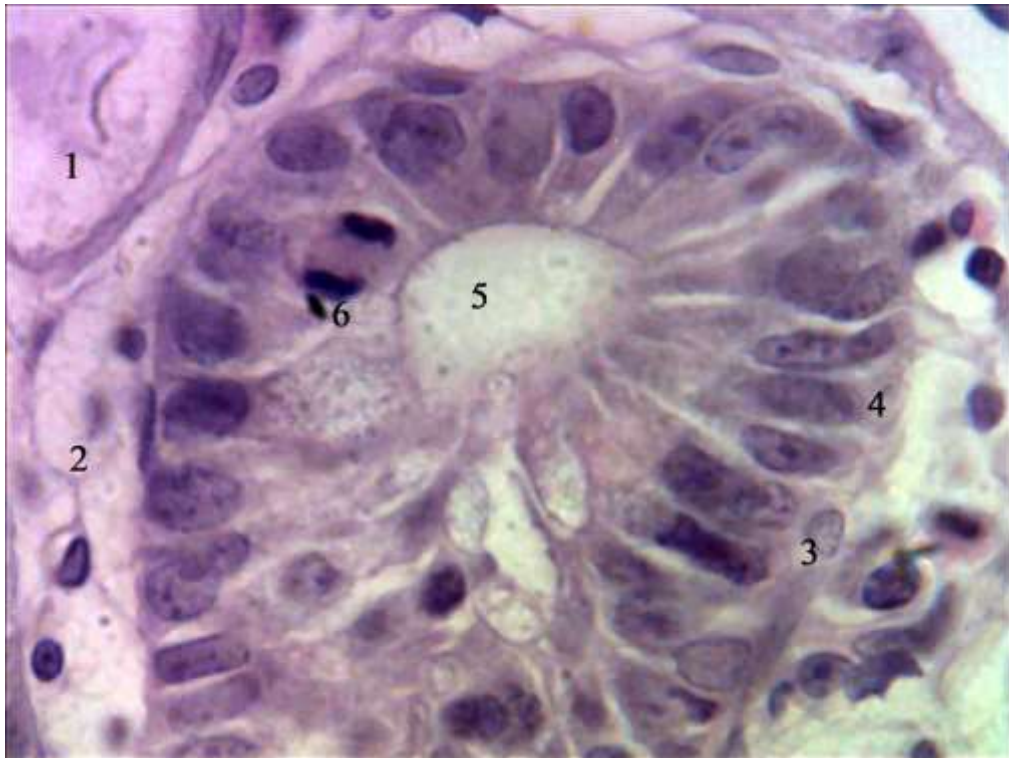


Рис. 5.5. Мітоз в клітинах епітелію крипт слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів на четвертий тиждень вживання комплексу харчових добавок. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 100:

- 1- венула;
- 2- власна пластинка;
- 3- клітина Панета;
- 4- стовчастий екзокриноцит;
- 5- просвіт залози;
- 6- фігура мітозу.

Внаслідок вживання комплексу харчових добавок на восьмий тиждень глибина крипт слизової оболонки зменшилась на 10,27 %, порівняно з попереднім терміном експерименту, та становила  $115,56 \pm 0,20$  мкм, що також на 6,70 % було менше від її значень в контрольній групі ( $p < 0,05$ ). Діаметр зовнішній тіла крипт реагував зменшенням середніх значень морфометричних

показників на 23,18 % відносно його значень на четвертий тиждень експерименту, та складав  $19,55 \pm 0,04$  мкм, що також достовірно було меншим за його значення в контрольній групі на 39,68 % ( $p < 0,05$ ). Діаметр просвіту достовірно був менший як за значення попереднього терміну експерименту на 10,62 %, так і за значення контрольної групи на 10,82 %, його показник дорівнював  $4,04 \pm 0,03$  мкм ( $p < 0,05$ ).

Значення висоти епітеліоцитів тіла крипт також достовірно зменшились і від значень попереднього терміну експерименту на 21,34 % і від значень контрольної групи 34,44 %, та на восьмий тиждень становили  $8,70 \pm 0,04$  мкм ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 5.1). Кількість екзокриноцитів з облямівкою зросла на 8,15 %, у порівнянні з попереднім терміном експерименту, та складала  $13,54 \pm 0,08$  в п/з, але дані значення були менші від показників у контрольній групі на 6,49 % ( $p < 0,05$ ).

Середня кількість келихоподібних клітин залишалась стало меншою, та дорівнювала  $5,09 \pm 0,09$  в п/з, що на 4,68 % було меншим від значень восьмого тижня експерименту та достовірно значуще нижчим на 49,65 % за їх кількість у контрольній групі щурів ( $p < 0,05$ ). Середня кількість клітин Панета достовірно зменшилась на 38,45 % за показники попереднього терміну дослідження, і за їх середню кількість в контрольній групі на 11,71 %, що дорівнювало  $3,09 \pm 0,08$  в п/з ( $p < 0,05$ ). Кількість недиференційованих ентероцитів становила  $3,54 \pm 0,05$  в п/з, та була на 2,48 % більша від їх значень на 8-й тиждень експерименту, що також достовірно значуще більше на 41,60 % за контрольні показники ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 5.2).

При гістологічному дослідженні препаратів на восьмий тиждень вживання комплексу харчових добавок глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R помітно відмічалось зменшення розмірів структурних елементів крипт слизової оболонки дванадцятипалої кишки з появою великої кількості осередків запустіння, деформації епітеліоцитів, зменшення просвіту тіла крипт з явищами десквамації епітелію крипт у просвіт кишкових залоз (рис. 5.6).



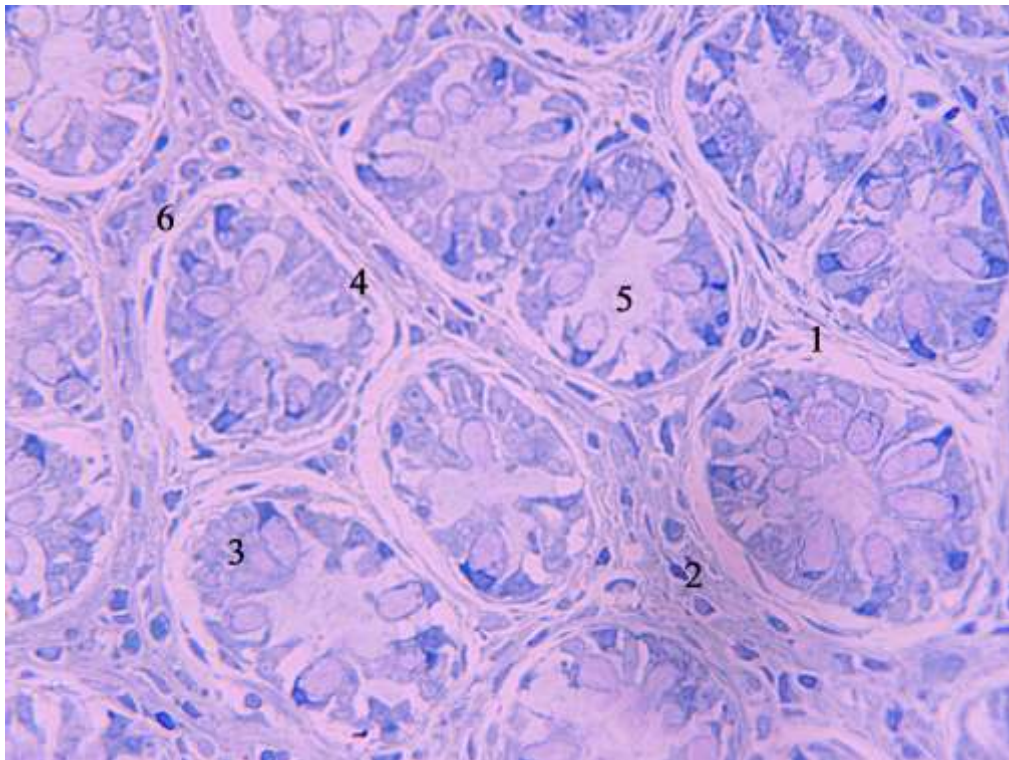


Рис. 5.6. Явища десквамації епітеліоцитів крипт слизової оболонки дванадцятипалої кишки на восьмий тиждень вживання комплексу глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R. Напівтонкий зріз. Зabarвлення: толуїдиновим синім. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- капіляр;
- 2- власна пластинка;
- 3- келихоподібна клітина;
- 4- стовчастий екзокриноцит;
- 5- просвіт залози;
- 6- лейкоцити у власній пластинці.

На дванадцятий тиждень експерименту при вживанні комплексу харчових добавок середні значення глибини крипт дорівнювали  $107,17 \pm 0,48$  мкм, що було меншим як за показники на восьмий тиждень на 7,26 %, так і за показники в контрольній групі тварин на 13,47 % ( $p < 0,05$ ).

Діаметр зовнішній тіла крипт збільшився відносно попередніх значень на 25,52 % та становив  $24,54 \pm 0,04$  мкм, що на 24,28 % достовірно було меншим від значень в контрольній групі щурів ( $p < 0,05$ ).

Діаметр просвіту достовірно був більший як за значення попереднього терміну експерименту на 35,15 %, так і за його значення в контрольній групі щурів на 20,53 %, на дванадцятий тиждень його показники становили  $5,46 \pm 0,04$  мкм ( $p < 0,05$ ).

Висота епітеліоцитів тіла крипт дорівнювала  $8,59 \pm 0,04$  мкм, що на 1,26 % було меншим за показники попереднього терміну дослідження і на 35,27 % достовірно значуще меншим за показники в контрольній групі тварин ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 5.1).

При дослідженні клітинного складу крипт встановлено збільшення кількості екзокриноцитів з облямівкою і по відношенню до показників на 8-й тиждень експерименту на 16,77 %, і до їх значень в контрольній групі на 9,19 %, що становило  $15,81 \pm 0,08$  в п/з ( $p < 0,05$ ).

Середня кількість келихоподібних клітин підвищилась на 9,23 % від результатів попереднього терміну, але прогресивно залишалась меншою на 45,00 % від контрольних показників, та складала  $5,56 \pm 0,12$  в п/з ( $p < 0,05$ ). Кількість клітин Панета збільшилась, як по відношенню до результатів попереднього терміну експерименту на 30,74 %, так і до їх значень в контрольній групі на 15,43 %, що на дванадцятий тиждень дорівнювало  $4,04 \pm 0,08$  в п/з ( $p < 0,05$ ). Середній показник недиференційованих ентероцитів зменшився на 29,10 % та становив  $2,51 \pm 0,07$  в п/з, що на 0,4 % було меншим від контрольних значень ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 5.2).

Гістологічне дослідження виявило посилення регенераторного процесу в криптах слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів. Віалізувалось помітне збільшення кількості екзокриноцитів з облямівкою, на тлі зменшення недиференційованих ентероцитів, які задіяні в процесі поділу та подальшої диференціації.

Відмічалось розширення проміжків між клітинами. Кількість келихоподібних клітин зменшилась, вони знаходились в стані накопичення секреторних гранул (рис. 5.7).



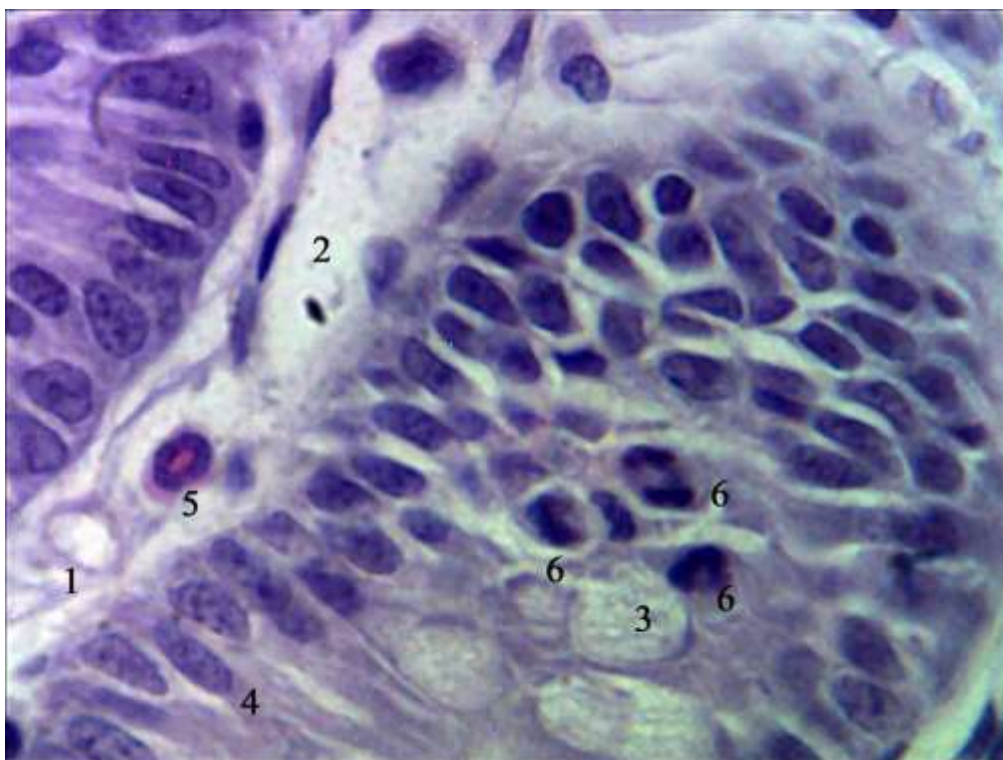


Рис. 5.7. Мітоз в клітинах епітелію крипт слизової оболонки дванадцятипалої кишки на дванадцятий тиждень експерименту. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилин-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 100:

- 1- капіляр;
- 2- власна пластинка;
- 3- келихоподібна клітина;
- 4- стовчастий екзокриноцит;
- 5- гранулоцит;
- 6- фігура мітозу.

Глибина крипт слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів на шістнадцятий тиждень експерименту становила  $118,35 \pm 0,22$  мкм, що було на 10,83 % було достовірно більшим за значення на дванадцятий тиждень, але на 4,45 % меншим за значення контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

Діаметр зовнішній крипт зменшився відносно попереднього терміну експерименту на 6,36 %, та складав  $22,98 \pm 0,04$  мкм, що також, на 29,10 % було достовірно меншим за його значення в контрольній групі ( $p < 0,05$ ).

Діаметр внутрішній крипт ідентично реагував на дію комплексу харчових добавок зменшенням його середніх значень на 26,74 %, стосовно результатів попереднього терміну експерименту, та на 11,70 % відносно результатів у контрольній групі тварин і дорівнював  $4,00 \pm 0,03$  мкм ( $p < 0,05$ ).

Значення висоти епітеліоцитів на кінець експерименту збільшились на 8,96 %, порівняно зі значеннями на дванадцятий тиждень, але достовірно залишались меншими на 29,47 % від показників контрольної групи, що складало  $9,36 \pm 0,02$  мкм ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 5.1).

Зменшення лінійних розмірів структурних компонентів крипт призвело до зменшення кількісних показників цитологічних елементів.

Середня кількість екзокриноцитів зменшилась на 17,77 %, від кількості попереднього терміну дослідження, що також було на 10,22 % меншим за контрольні показники і склало  $13,00 \pm 0,05$  в п/з ( $p < 0,05$ ).

Тривалий та складний процес диференціювання келихоподібних клітин на шістнадцятий тиждень призвів до незначного підвищення на 9,35 % кількості мукозних клітин, стосовно попередніх показників експерименту, що дорівнювало  $6,08 \pm 0,18$  в п/з, але дані значення всеж таки залишались стійко нижчими на 39,86 % за показники в контрольній групі ( $p < 0,05$ ).

Знизилась і кількість недиференційованих ентероцитів, що складало  $2,00 \pm 0,05$  в п/з, та було достовірно меншим від значень попереднього терміну експерименту на 20,32 % і значень контрольної групи на 20,00 % ( $p < 0,05$ ).

Середня кількість клітин з ацидофільною зернистістю, навпаки, підвищилась і була достовірно більшою на 48,51 %, від значень на 12-й тиждень, та на 71,43 % значуще більшою за контрольні показники, та дорівнювала на 16-й тиждень експерименту  $6,00 \pm 0,05$  в п/з ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 5.2).

Ворсинки слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів є випячуваннями епітеліальної і власної пластинок. У щурів контрольної групи клітинний склад епітелію включав стовпчасті ентероцити з облямівкою, келихоподібні ентероцити та екзокриноцити.

Власна пластинка була представлена пухкою волокнистою сполучною тканиною, у якій візуалізувались мікросудини і представники місцевого захисного бар'єру (рис. 5.8).

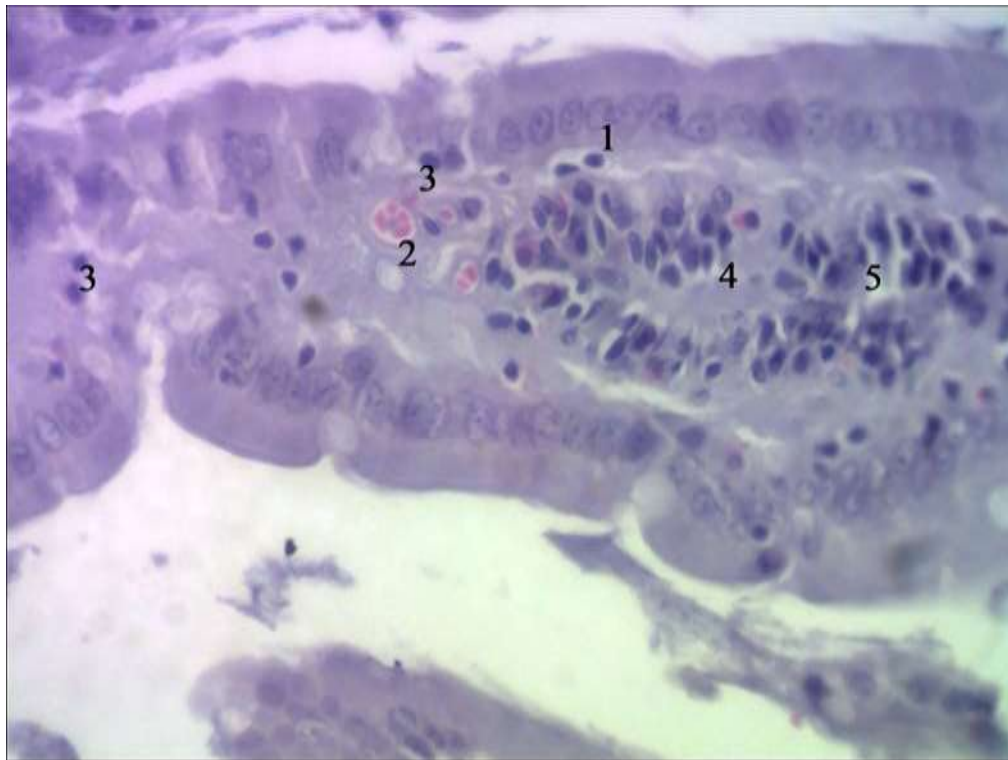


Рис. 5.8. Ворсинка слизової оболонки дванадцятипалої кишки щура контрольної групи. Мікрофотографія. Зabarвлення: гематоксилин-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- стовпчастий екзокриноцит;
- 2- капіляр;
- 3- келихоподібна клітина;
- 4- власна пластинка;
- 5- лейкоцити.

При морфометричному дослідженні слизової оболонки дванадцятипалої кишки встановлено, що довжина ворсин щурів контрольної групи становила  $291,03 \pm 0,80$  мкм, ширина складала  $68,87 \pm 0,17$  мкм.

Ворсинки щурів контрольної групи були вкрита стовпчастими епітеліоцитами з облямівкою, які створювали основну масу епітеліального пласта середня кількість яких дорівнювала  $18,00 \pm 0,08$ . Келихоподібні

екзокриноцити в ворсинках шурів контрольної групи були розташовані поодиноці, серед стовпчастих епітеліоцитів, з середньою кількістю  $11,01 \pm 0,08$  (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

### Морфометричні параметри ворсинок слизової оболонки

Параметри	Висота	Ширина	Кількісний склад екзокриноцитів у ворсинках		
	мкм	мкм	Всмоктувальні екзокриноцити (в п/з)	Келихоподібні клітини (в п/з)	Інтраепітеліальні лімфоцити (в п/з)
Контроль	$291,03 \pm 0,80$	$68,87 \pm 0,17$	$18,00 \pm 0,08$	$11,01 \pm 0,08$	8
1 тиждень	$229,99 \pm 1,09$ *	$85,85 \pm 0,59$ *	$17,67 \pm 0,09$ *	$3,00 \pm 0,08$ *	
4 тижня	$307,73 \pm 0,56$ *,**	$64,74 \pm 0,20$ *,**	$19,77 \pm 0,23$ *,**	$7,50 \pm 0,08$ *,**	1
8 тижнів	$180,50 \pm 0,61$ *,**	$42,09 \pm 0,20$ *,**	$17,00 \pm 0,08$ *,**	$4,00 \pm 0,08$ *,**	2
12 тижнів	$222,71 \pm 0,21$ *,**	$52,72 \pm 0,13$ *,**	$17,38 \pm 0,11$ *,**	$5,79 \pm 0,12$ *,**	1-2
16 тижнів	$232,09 \pm 0,48$ *,**	$70,43 \pm 0,15$ *,**	$18,51 \pm 0,09$ *,**	$6,12 \pm 0,16$ *,**	2-3

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

На першому тижні після вживання комплексу харчових добавок спостерігалось зменшення довжини ворсин на 20,97 % ( $p < 0,05$ ), середні значення якої становили  $229,99 \pm 1,09$  мкм. Ширина ворсин зростає, порівняно з

контрольною групою, на 24,66 % ( $p < 0,05$ ), з середніми значеннями  $85,85 \pm 0,59$  мкм.

На перший тиждень спостереження у просвіті дванадцятипалої кишки візуалізувались пальцеподібні утворення слизової оболонки – ворсинки, які були ширшими за контрольну групу.

Вони зберігали структурну організацію і цілісність епітеліального пласта. Зменшилась кількість келихоподібних клітин, що могло бути обумовлено екструзією секреторних гранул у просвіт кишки. У капілярах спостерігалось повнокров'я (рис. 5.9).

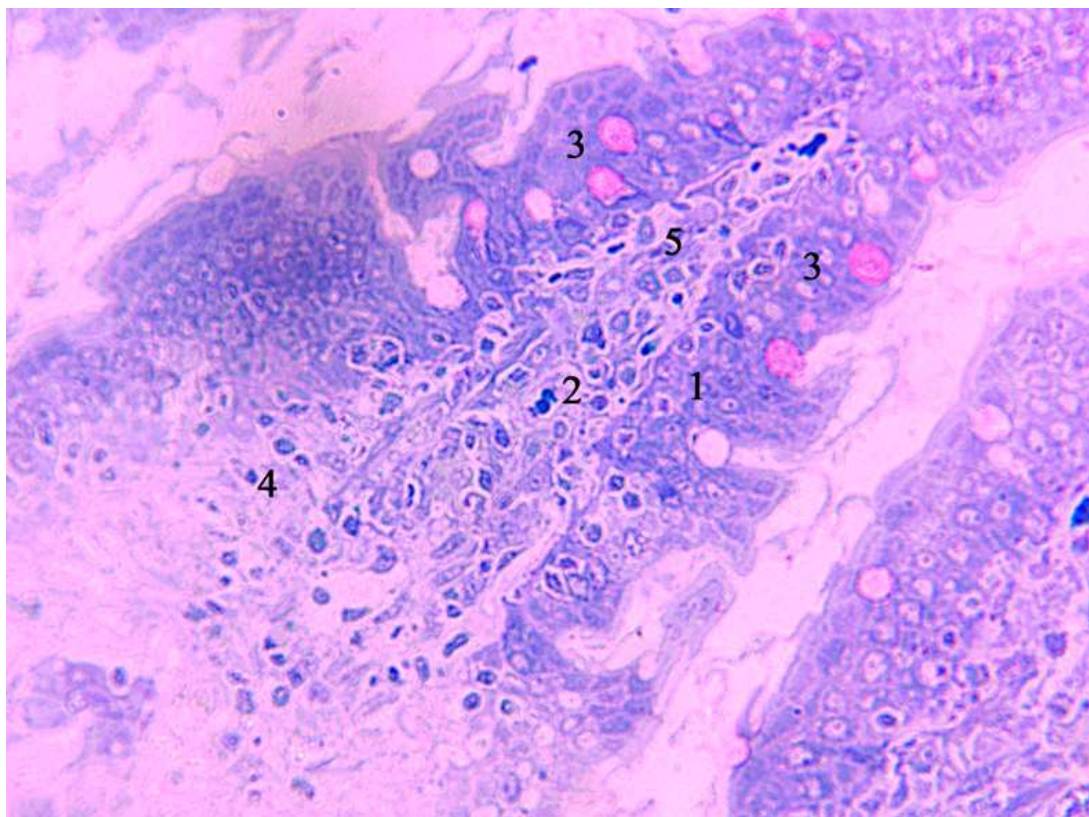


Рис. 5.9. Ворсина слизової оболонки дванадцятипалої кишки щура через перший тиждень експерименту. Напівтонкий зріз. Забарвлення: поліхромним барвником. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- стовпчастий екзокриноцит;
- 2- капіляр;
- 3- інтраепітеліальні лейкоцити;
- 4- власна пластинка;
- 5- лейкоцити у власній пластинці.

Середня кількість стовпчастих епітеліоцитів дорівнювала  $17,67 \pm 0,09$ , що на 1,83% було меншим за показники в контрольній групі ( $p < 0,05$ ). Кількість келихоподібних клітин значуще зменшилась на 72,75 % ( $p < 0,05$ ), з середньою кількістю  $3,00 \pm 0,08$  (табл. 5.3).

На четвертий тиждень експерименту довжина ворсин становила  $307,73 \pm 0,56$  мкм, що достовірно було більшим за показники на перший тиждень на 33,80 %, та також більшим за значення контрольної групи на 5,74 % ( $p < 0,05$ ).

Ширина зменшилась на 24,59 %, порівняно з результатами попереднього терміну експерименту та складала  $64,74 \pm 0,20$  мкм, що на 6,00 % було меншим за контрольні показники ( $p < 0,05$ ).

Середня кількість стовпчастих епітеліоцитів зросла на 11,89 %, порівняно з попереднім терміном експерименту і за значення в контрольній групі на 9,83 %, що складало  $19,77 \pm 0,23$  ( $p < 0,05$ ).

Середня кількість келихоподібних екзокриноцитів зросла у двічі від кількості на перший тиждень і дорівнювала  $7,50 \pm 0,08$ , але була на 31,88 % меншою від кількості в контрольній групі ( $p < 0,05$ ).

Були виявлені інтраепітеліальні лімфоцити, з середнім значенням 1 в п/з (див. табл. 5.3).

При візуальному вивченні морфологічних змін дванадцятипалої кишки було встановлено, що за формою стовпчастих епітеліоцитів з посмуговою облямівкою були витягнутої призматичної форми, ущільнені і складали основний пласт клітин з якої формувалась слизова оболонка.

На апікальній поверхні цих клітин були розташовані мікроросинки, щільність яких була порушена.

Келихоподібні екзокриноцити були розташовані між стовпчастими епітеліоцитами з посмуговою облямівкою і без неї, їх кількість у полі зору зменшувалась, оскільки значна частина клітин втратила свою цілісність (рис. 5.10).



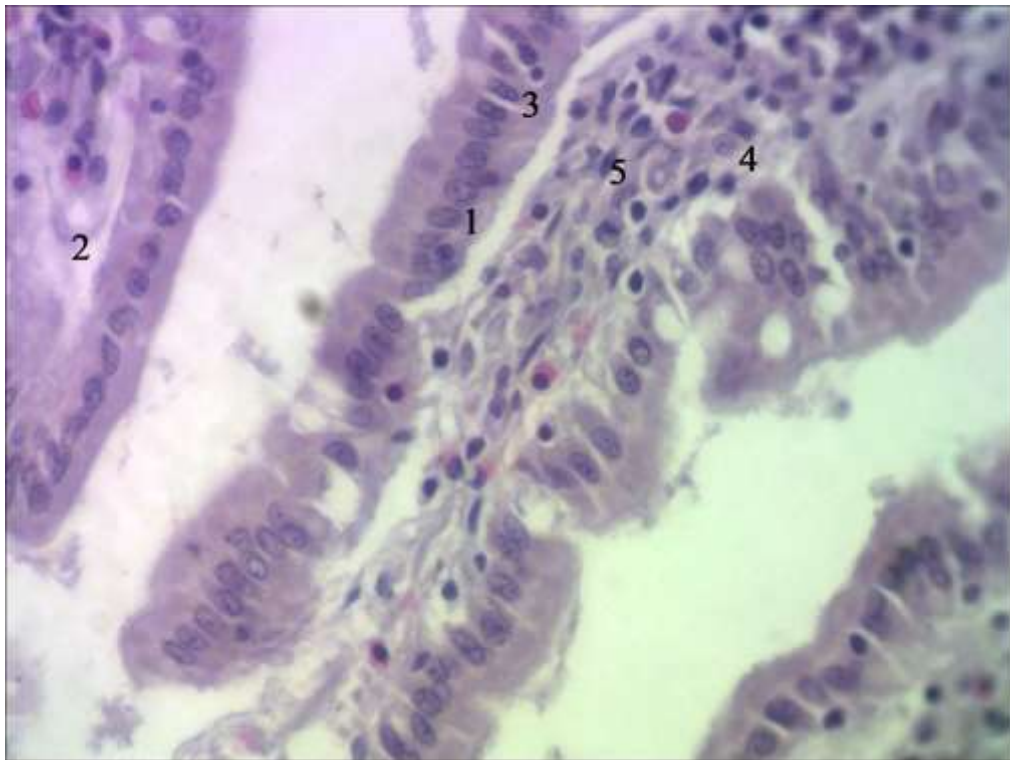


Рис. 5.10. Ворсина слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів на четвертий тиждень вживання комплексу харчових добавок. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- стовпчастий екзокриноцит;
- 2- капіляр;
- 3- інтраепітеліальний лімфоцит;
- 4- власна пластинка;
- 5- лейкоцити у власній пластинці.

На восьмому тижні вживання комплексу харчових добавок середні значення довжини ворсин зменшились на 41,34 % та становили  $180,50 \pm 0,61$  мкм, що на 37,98 % було достовірно меншим за значення контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

Ентероцити з облямівкою були видовженої призматичної форми, щільно розташовувались один біля одного, деякі мали неправильну форму, посмугована облямівка втратила свою цілісність. Виявлялися місця з порушенням контактів між клітинами. Кількість келихоподібних клітин візуально зменшилась, вони розміщувались між основами ентероцитів та

перебували в стадії накопичення. В товщі епітелію ворсини візуалізувались лімфоцити з великим базофільним ядром та вузьким обідком цитоплазми та плазмоцити (рис. 5.11).

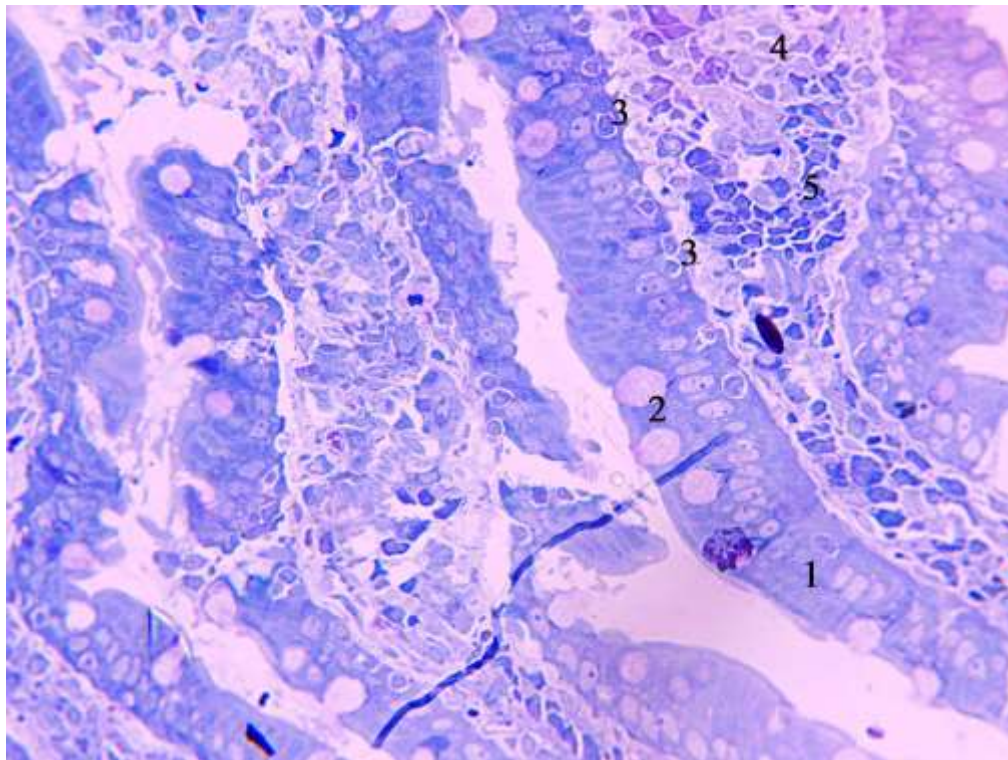


Рис. 5.11. Інтраепітеліальні лімфоцити та плазмоцити ворсини слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів на восьмий тиждень вживання комплексу харчових добавок. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 100:

- 1- стовпчастий екзокриноцит;
- 2- келихоподібна клітина;
- 3- інтраепітеліальний лімфоцит;
- 4- власна пластинка;
- 5- лейкоцити у власній пластинці.

Ширина ворсин також була достовірно меншою від значень попереднього терміну експерименту на 34,99 %, та показників контрольної групи на 38,88 %, її середні значення становили  $42,09 \pm 0,20$  мкм ( $p < 0,05$ ).



Середня кількість стовпчастих ентероцитів зменшилась, як по відношенню до значень на четвертий тиждень на 14,01 % та дорівнювала  $17,00 \pm 0,08$ , так і до показників контрольної групи на 5,56 % ( $p < 0,05$ ).

Середня кількість келихоподібних клітин була меншою від значень попереднього терміну експерименту на 41,33 %, та дорівнювала  $4,00 \pm 0,08$ , що було на 63,67 % достовірно меншим за показники контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Інтраепітеліальних лімфоцитів було визначено в середньому зі значенням – 2 в п/з (див. табл. 5.3).

Комплекс харчових добавок з глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо- 4R на дванадцятому тижні призвів до збільшення середніх показників довжини ворсин слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів на 23,39 %, стосовно попереднього терміну дослідження, та становили  $222,71 \pm 0,21$  мкм, але дані значення були достовірно меншими за значення контрольної групи на 23,48 % ( $p < 0,05$ ). Ширина ворсин також збільшилась по відношенню до значень на 8-й тиждень на 25,26 %, та складала  $52,72 \pm 0,13$  мкм, і також, достовірно була меншою, за середні показники в контрольній групі на 23,45 % ( $p < 0,05$ ). Кількість ентероцитів з облямівкою збільшилась на 2,24 % у порівнянні з попереднім терміном дослідження, але була меншою за значення в контрольній групі на 3,44 % з середніми значеннями  $17,38 \pm 0,11$  ( $p < 0,05$ ). Середня кількість келихоподібних клітин на дванадцятий тиждень становила  $5,79 \pm 0,12$ , що на 44,75 % було достовірно більшим за значення попереднього терміну експерименту, але на 47,41 % було достовірно меншим за їх значення в контрольній групі тварин ( $p < 0,05$ ). Кількість інтраепітеліальних лімфоцитів становила 1-2 в п/з (див. табл. 5.3).

На шіснадцятому тижні експерименту середні значення довжини ворсин слизової оболонки дванадцятипалої кишки дорівнювали  $232,09 \pm 0,48$  мкм, що на 4,21 % було достовірно більшим від результатів попереднього терміну експерименту, але на 20,25 % було достовірно меншим за контрольні показники ( $p < 0,05$ ). Ширина ворсин достовірно збільшилась на 33,59 % та

складала  $70,43 \pm 0,15$  мкм, але на 2,27 % достовірно була меншою від значень контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

При гістологічному дослідженні у власній пластинці спостерігалась велика кількість плазмоцитів, які розміщувалися групами та формували ланцюжки з 4-6 клітин. В епітелії були наявні інтраепітеліальні лімфоцити (рис. 5.12).

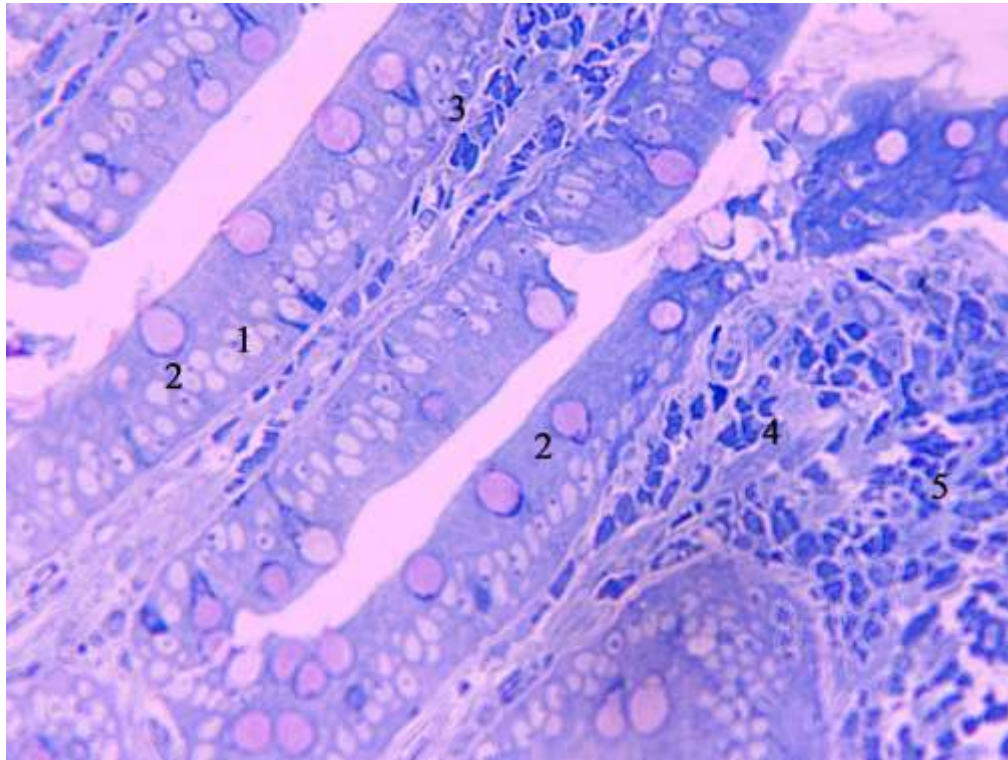


Рис. 5.12. Лейкоцитарна інфільтрація строми ворсини слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів на шістнадцятий тиждень експерименту. Напівтонкий зріз. Забарвлення: поліхромним барвником. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40:

- 1- стовпчастий екзокриноцит;
- 2- келихоподібна клітина;
- 3- інтраепітеліальний лімфоцит;
- 4- власна пластинка;
- 5- лейкоцити у власній пластинці.

Середня кількість ентероцитів з облямівкою зросла як порівняно з дванадцятим тижнем експерименту на 6,50 %, так і у порівнянні з

контрольною групою щурів на 2,83 % та становила на шістнадцятому тижні  $18,51 \pm 0,09$  ( $p < 0,05$ ). Кількість келихоподібних клітин становила  $6,12 \pm 0,16$  та була достовірно більшою на 5,78 % від результатів попереднього терміну експерименту, що на 44,41 % достовірно було меншим від значень контрольної групи тварин ( $p < 0,05$ ). Кількість інтраепітеліальних лімфоцитів дорівнювала 3 в п/з (див. табл. 5.3).

Внаслідок дії комплексу харчових добавок глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R на стан крипт слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів на ранніх термінах експерименту відбувалось зменшення середніх значень морфометричних показників компонентів тіла крипт, зі зменшенням висоти епітеліоцитів, внаслідок безпосереднього впливу складових елементів харчових добавок, яке призведе до порушень мікроциркуляції у судинах мікроциркуляторного русла з послідуочим розвитком гіпоксії та виникненням запальної реакції внаслідок чого розвиваються наростаючі дистрофічні зміни у клітинах епітелію кишкових залоз яке призводить до зменшення середніх значень кількісного показника клітинного складу епітелію крипт. В послідуочому в результаті компенсаторно-відновлювальних реакцій у другій половині експерименту відбувається часткове відновлення морфометричних показників структурних компонентів крипт та чисельності клітинних елементів, але повного відновлення не відбувається, що підтверджується зниженням середніх значень метричних показників тіла крипт зі зменшенням висоти епітеліоцитів, на тлі зниження чисельності клітинного складу епітелію і з напруженням місцевого імунітету протягом експерименту. Отже, у відповідь на дію хімічних речовин, які входять до складу комплексу харчових добавок слизова оболонка реагує сталою запальною реакцією з наступним розвитком дистрофії та пошкодженням і руйнацією клітин епітелію.

Отже дія комплексу харчових добавок глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо- 4R на слизову оболонку дванадцятипалої кишки призводить до змін метричних показників довжини та ширини ворсин, що на ранніх стадіях

експерименту призводить до зменшення середніх значень внаслідок безпосередньої прямої дії на слизову оболонку з наступним розвитком запальної реакції та набряком, які призвели до збільшення значень метричних показників та зменшення кількості клітин епітелію ворсини. Адаптивно-пристосувальні механізми не призводять до повного відновлення показників морфометричного дослідження, що проявляється зменшенням лонжини ворсин 20,25 % порівняно з контрольною групою зі збільшенням кількості облямованих ентероцитів та зменшенням кількості келихоподібних клітин на 44,41 %.

Матеріали розділу 5 опубліковані автором у таких працях:

[152] Bilash VP, Grygorenko AS, Yeroshenko GA, Shevchenko KV, Lysachenko OD, Zviaholska IM, Tymoshenko YuV, Khilinska TV. The impact of the complex food additives on the glandular apparatus of the rat's duodenal mucosa. *Світ медицини та біології*. 2021; 4(78):196-203.

[153] Yeroshenko GA, Grygorenko AS, Shevchenko KV, Lysachenko OD, Riabushko OB, Pyvovar NM, Klepets OV. Influence of food additives complex on the morphology of villi of the rats' duodenum mucosa. *Світ медицини та біології*. 2022; 2(80):199-203.

[154] Єрошенко ГА, Григоренко АС, Шевченко КВ, Лисаченко ОД, Ваценко АВ, Рябушко ОБ. Реактивні зміни епітелію слизової оболонки дванадцятипалої кишки. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини», присвяченої 90-річчю заснування кафедри медичної біології в рамках святкування 100-річчя Полтавського державного медичного університету. Полтава, 30 вересня-1 жовтня 2021; 19-22.

[155] Єрошенко ГА, Григоренко АС, Гасюк НВ, Шевченко КВ, Улановська-Циба НА, Клепець ОВ, Передерій НО. Вплив комплексу харчових добавок на клітини панета дванадцятипалої кишки щурів. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми

вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини», присвяченої 90-річчю заснування кафедри медичної біології в рамках святкування 100-річчя Полтавського державного медичного університету. Полтава, 30 вересня-1 жовтня 2021; 22-24.

[156] Єрошенко ГА, Григоренко АС, Кінаш ОВ, Шевченко КВ, Донець ІМ. Реакція крипт слизової оболонки дванадцятипалої кишки на дію комплексу поллютантів. Матеріали ХХІІ міжнародної науково-практичної інтернет-конференції «Сучасні виклики і актуальні проблеми науки, освіти та виробництва: міжгалузеві диспути». Київ, 19 листопада 2021; 162-65.

[157] Григоренко АС, Єрошенко ГА, Лисаченко ОД, Передерій НА, Рябушко ОБ, Клепець ОВ, Шевченко КВ. Ремодельовання структурних компонентів ворсин слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів після дії комплексу харчових добавок. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Морфогенез та регенерація органів людини та тварин в нормі, при патології та за умов корекції», присвяченої 100-річчю з дня народження професора І.О. Жутаєва. Полтава, 14 квітня 2022; 29-33.

[158] Григоренко АС, Єрошенко ГА, Шевченко КВ, Лисаченко ОД, Ваценко АВ, Рябушко ОБ, Улановська-Циба НА, Кінаш ОВ, Клепець ОВ. Структурна перебудова ворсин слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів за умов дії екзогенних поллютантів на ранніх термінах експерименту. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Еколого-біологічна освіта в концепції “Єдине здоров'я”». Тернопіль, 27–29 квітня 2022; 26-27.

**РОЗДІЛ 6**  
**УЛЬТРАМІКРОСКОПІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СЛИЗОВОЇ**  
**ОБОЛОНКИ ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ ЩУРІВ ПІСЛЯ ДІЇ**  
**КОМПЛЕКСУ ХІМІЧНИХ РЕЧОВИН**

Електронно-мікроскопічне дослідження дванадцятипалої кишки щурів контрольної групи показало, що слизова оболонка у щурів має типову будову, утворює ворсини та крипти, поверхня яких вкрита одношаровим призматичним мікроворсинчастим епітелієм, з різним клітинним представництвом (рис. 6.1).

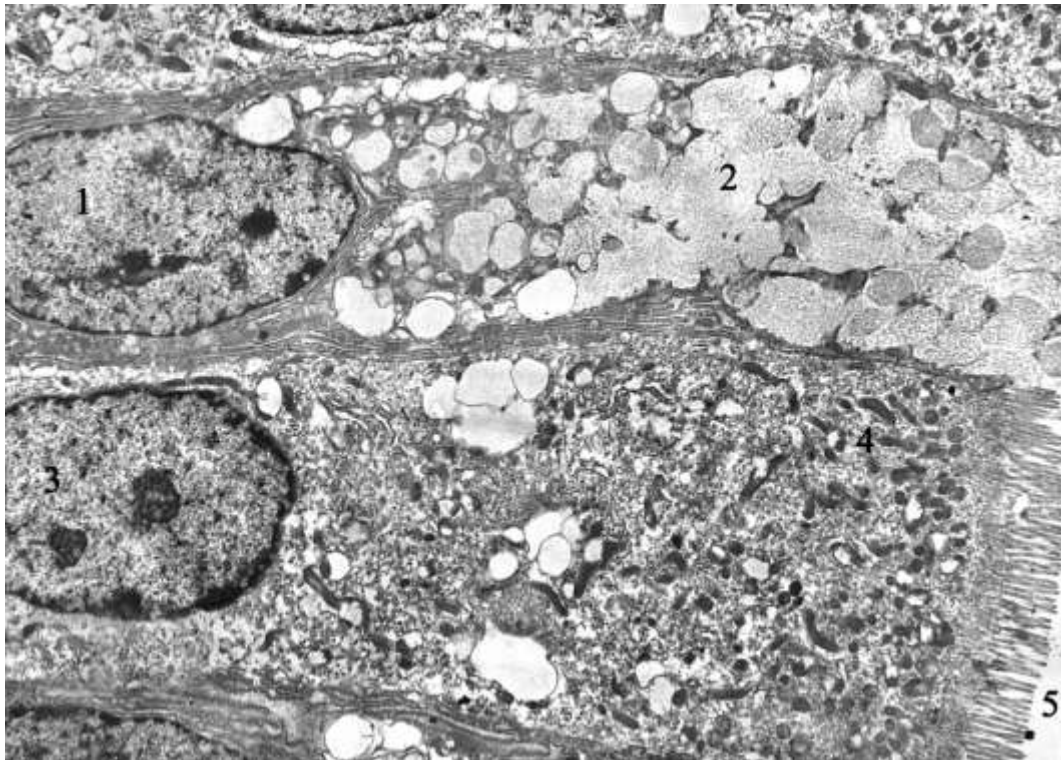


Рис. 6.1. Келихоподібна клітина та ентероцит з облямівкою у складі епітелію крипт щура контрольної групи. Електронограма. Зб. X 8000.

- 1- ядро келихоподібної клітини;
- 2- секреторні гранули;
- 3- ядро стовпчастого екзокриноцита;
- 4- мітохондрії;
- 5- мікроворсинки.

На поверхні мікрворсинок розміщувався глікокалікс, який був представлений глікопротеїдами та ліпопротеїдами. На бічній поверхні апікальної частини клітин, за рахунок мікрофіламентів поєднаних з міжклітинними контактами, ентероцити з'єднувалися між собою, та закривали сполучення між просвітом кишки та міжклітинним простором. Епітеліальні клітини ворсин склалися в основному з ентероцитів з облямівкою та келихоподібних клітин.

Ентероцити мали призматичну форму. В базальній частині знаходилися ядра, які, здебільшого, були овальної форми. В ядрах переважав еухроматин та візуалізувалось по декілька ядерць. Периферичний конденсований гетерохроматин виявлявся у вигляді глибок, розташованих кільцем по периферії ядра. Біля ядра розташовувалась гранулярна ендоплазматична сітка. Комплекс Гольджі був розташований над ядром, причому його цистерни лежали вертикально по відношенню до ентероцита. Велика кількість мітохондрій була розташована по всьому периметру клітини. Пухирці гладкої ендоплазматичної сітки, лізосоми та везикули були зміщені до апікальної частини клітин та локалізувалися біля їх термінальної частини.

Серед ентероцитів з облямівкою у ворсинках та малодиференційованих ентероцитів без облямівки у криптах, були розташовані келихоподібні клітини, що являли собою слизові клітини, функціонування яких має циклічний характер та пов'язане з накопиченням та виділенням секрету у просвіт кишки.

Келихоподібні клітини на різних стадіях секреторного процесу мали різну будову та розташування органел. Під час фази накопичення секрету ядро з органелами були притиснуті до базальної поверхні клітини. Комплекс Гольджі та мітохондрії були розташовані поруч з ядром, мітохондрії були збільшені в розмірі, світлі, з короткими кристами. У фазі виділення клітина ставала вузькою, її ядро зменшувалось, та відповідно цитоплазма була звільнена від гранул секрету (рис.6.2).

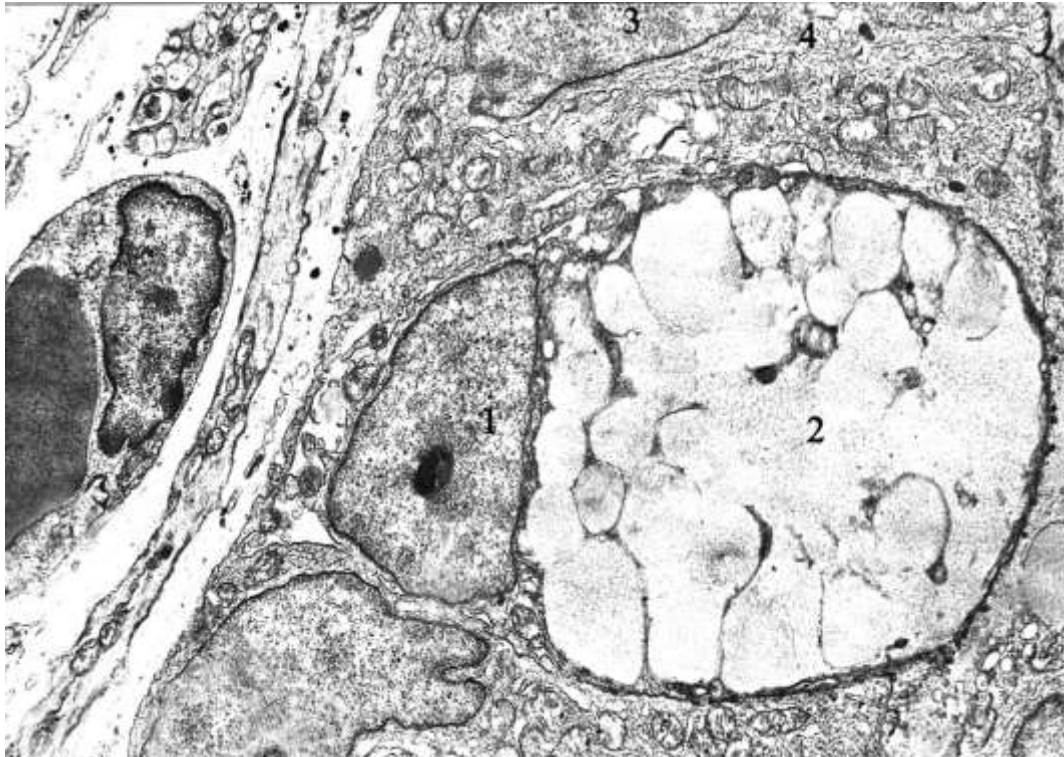


Рис. 6.2. Келихоподібні клітини, ендокриноцит та ентероцити з облямівкою у складі епітелію ворсин та крипт щурів контрольної групи. Електронограма. Зб. X 8000.

- 1- ядро келихоподібної клітини;
- 2- секреторні гранули;
- 3- ядро стовпчастого екзокриноцита;
- 4- цитоплазма стовпчастого екзокриноцита;
- 5- капіляр;
- 6- цитоплазма плазмоцита.

У епітелії слизової оболонки дванадцятипалої кишки виявлялись ЕС, ЕСL та Р-клітини. Потрібно зазначити, що ендокриноцити дванадцятипалої кишки при електронно-мікроскопічному дослідженні мали ряд загальних рис, що виражалось скупченням секреторних гранул в базальних відділах цитоплазми, розташовуванням апарату Гольджі у надядерній частині що, насамперед, і визначало морфологічну полярність ендокриноцитів. Ендокриноцити не досягали просвіту дванадцятипалої кишки. Вони розташовувались біля судин гемомікроциркуляторного русла, що визначало



виділення секрету через базальну або базально-латеральну поверхню, який впливав на сусідні компоненти.

Через тиждень спостереження у власній пластинці слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів збільшилась кількість лімфоцитів, макрофагів і плазмоцитів (рис. 6.3).

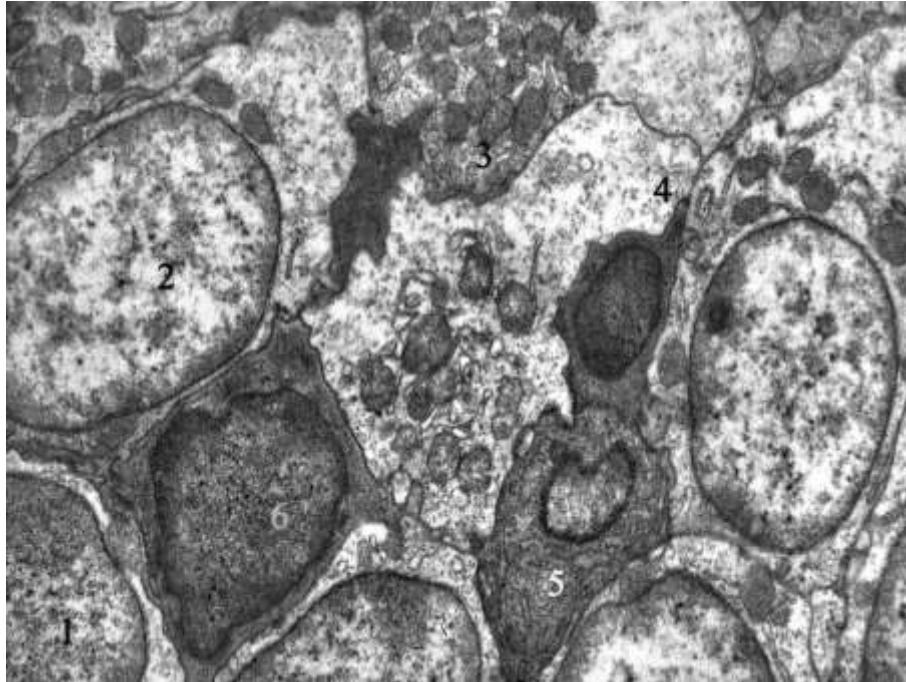


Рис. 6.3. Лейкоцити у власній пластинці слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів при вживанні комплексу харчових добавок на 1 тиждень спостереження. Електронограма. Зб. X 6000.

- 1- ядро стовпчастого екзокриноцита;
- 2- цитоплазма стовпчастого екзокриноцита;
- 3- мітохондрії
- 4- лімфоцит;
- 5- плазмоцит;
- 6- макрофаг.

При вживанні комплексу харчових добавок глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R на четвертому тижні експерименту у криптах спостерігалися явища набряку, що призвело до розширення венул власної пластинки слизової оболонки, стінка яких була потоншена, у просвіті майже

не визначались форменні елементи крові, ендотеліоцити приймали плоску форму, на адлюмінальній поверхні спостерігалось явище адгезії лейкоцитів до стінки судин, плазма крові утворювала електронно прозорі вакуолеподібні структури. Просвіти капілярів також були розширені, з відсутніми форменними елементами крові. У криптах визначалась переважна більшість малодиференційованих екзокриноцитів, ядра яких були переважно овальної форми, іноді з поодинокими інвагінаціями. Комплекс Гольджі слабо диференціювався, він був розташований над ядром, пристінково оточений лізосомами та секреторними везикулами, які зміщувалися ближче до ядра. Окремі клітини мали морфологічні ознаки початкових явищ апоптозу (рис. 6.4).

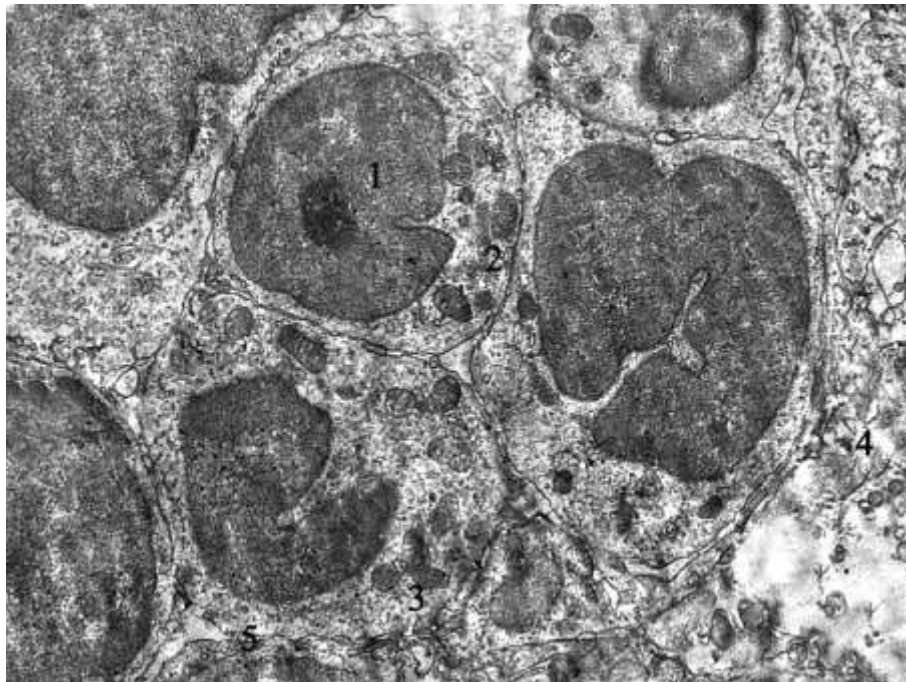


Рис. 6.4. Розвиток набряку у криптах слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів при вживанні комплексу харчових добавок на 4 тиждень спостереження. Електронограма. Зб. X 6000.

- 1- ядро стовпчастого екзокриноцита;
- 2- цитоплазма стовпчастого екзокриноцита;
- 3- мітохондрії;
- 4- власна пластинка;
- 5- розширені міжклітинні щілини.

Клітини знаходилися на стадії диференціювання у клітини Панета. Клітини Панета були розташовані на дні крипти поодинокі, або групами. Вони характеризувалися великим округлим ядром біля якого були розташовані мітохондрії, комплекс Гольджі зміщений в базальну частину клітини, цистерни ендоплазматичної сітки в базальних відділах клітини були розширені(рис. 6.5).

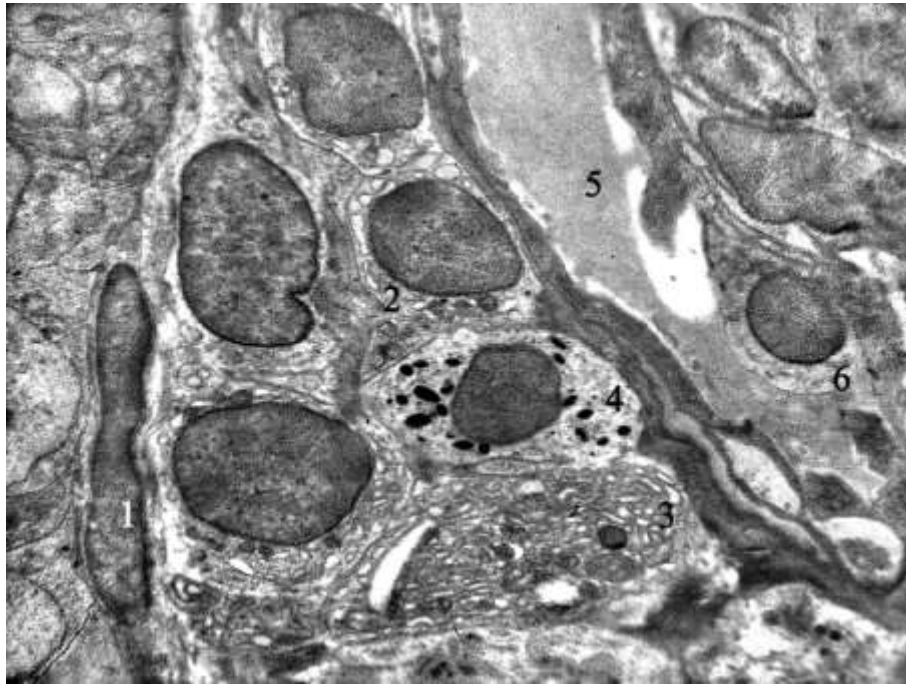


Рис. 6.5. Розвиток набряку у криптах слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів при вживанні комплексу харчових добавок на 4 тиждень спостереження. Електроннограма. Зб. X 6000.

- 1- ядро фібробласта;
- 2- лімфоцит;
- 3- плазмоцит;
- 4- еозинофільний гранулоцит;
- 5- венула;
- 6- ендотеліоцит.

ЕС- клітини були розташовані серед стовпчастих епітеліоцитів без облямівки у крипті. Ядро було округлої форми. Ендоплазматична сітка місцями мала розширення та розриви, тубули були розгалуженими. Комплекс

Гольджі розташовувався пристінково. Гранули з ендокринним секретом були деформовані, різного діаметру, подекуди в деяких гранулах було незначне запусіння. Периваскулярна сполучна тканина мала ознаки гіпергідратації.

Протягом експерименту з восьмого по дванадцятий тиждень спостерігалася картина напруженості місцевого імунітету, що проявлялось появою великої кількості макрофагів, лімфоцитів і еозинофілів серед представництва клітин епітелію слизової оболонки дванадцятипалої кишки, для реалізації імунної відповіді та неспецифічних запальних реакцій.

Серед клітин Панета, з незміненою структурою, з великим та округлим ядром, біля якого були розташовані мітохондрії (рис. 6.6).

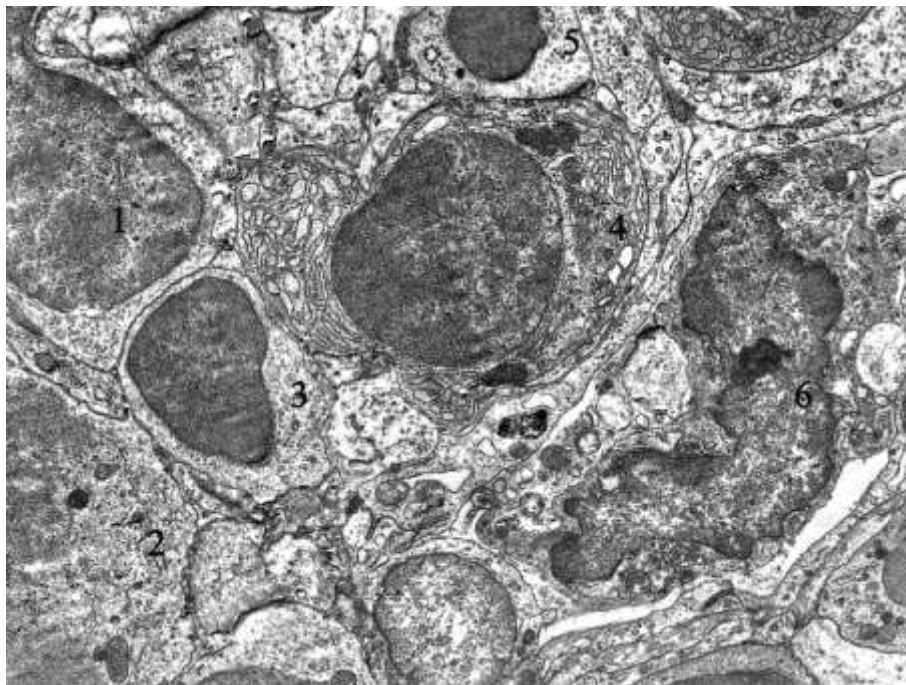


Рис. 6.6. Лімфоцит у складі епітелію крипт дванадцятипалої кишки щурів на восьмий тиждень експерименту. Електронограма. Зб. X 6000.

- 1- ядро стовпчастого екзокриноцита;
- 2- цитоплазма стовпчастого екзокриноцита;
- 3- інтраепітеліальний лімфоцит;
- 4- плазмоцит;
- 5- малий лімфоцит;
- 6- фібробласт.

Над ядром знаходився комплекс Гольджі, ендоплазматична сітка була не змінена та рівномірно оточувала ядро, знаходились також клітини Панета з явищами апоптозу. Ядра цих клітин були деформовані, s-образної форми, знаходились на різних стадіях каріопікнозу, глибоки гетерофроматину великі та були розміщені по периферії ядра. В неоднорідній цитоплазмі відмічалась велика кількість вакуолей, спостерігалось розширення та руйнація цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки.

ЕС-клітини мали витягнуту форму. Їх ядра були темні, приймали бобоподібну форму і досягали базальної частини цитоплазми. Секреторні гранули були розташовані нерівномірно, утворювали скупчення та мали різноманітну форму: від бобоподібної до видовженої овальної. Цитоплазма проявляла високу електронну щільність (рис. 6.7).

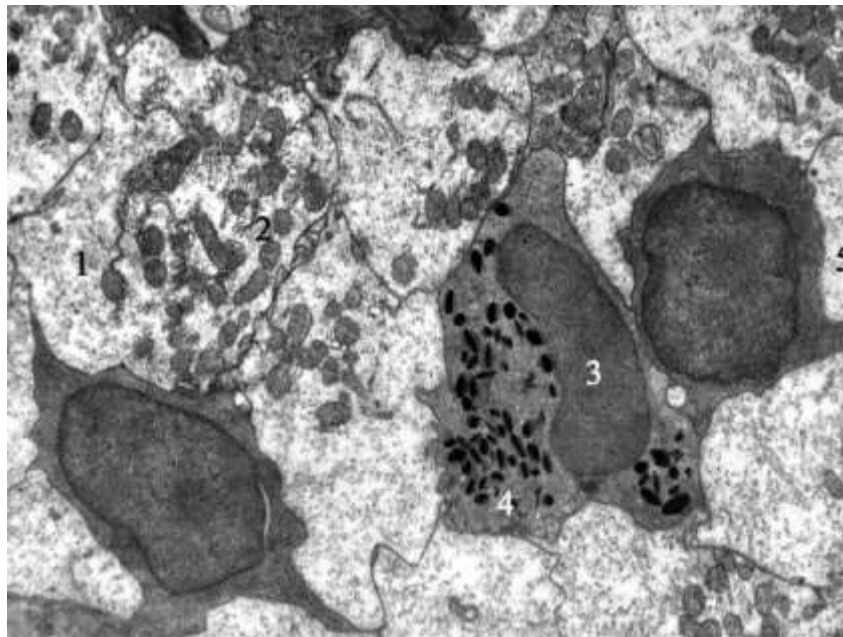


Рис. 6.7. Макрофаги та ЕС- клітина у криптах на восьмий тиждень вживання глютамаму натрію, нітриту натрію та Понсо 4R. Електронограма. Зб. X 6000.

- 1- цитоплазма стовпчастого екзокриноцита;
- 2- мітохондрії;
- 3- ядро ЕС-клітини;
- 4- секреторні гранули;
- 5- макрофаг.

По всім наявним показникам клітини знаходилися на стадії гіпертрофії, та стадії гіперсекреції, оскільки внаслідок негативної дії комплексу харчових добавок кишківник реагував виділенням великої кількості слизового секрету, як захисна реакція на пряму дію хімічних речовин на слизову оболонку, що відбувається під дією серотоніну, який виробляють ЕС-клітини.

Екзокриноцити мали електронно прозору цитоплазму та виявляли відсутність гранул з секретом, мітохондрії були зменшені та розташовувалися групами.

Гранули Р-клітин проявляли поліморфізм (рис. 6.8).

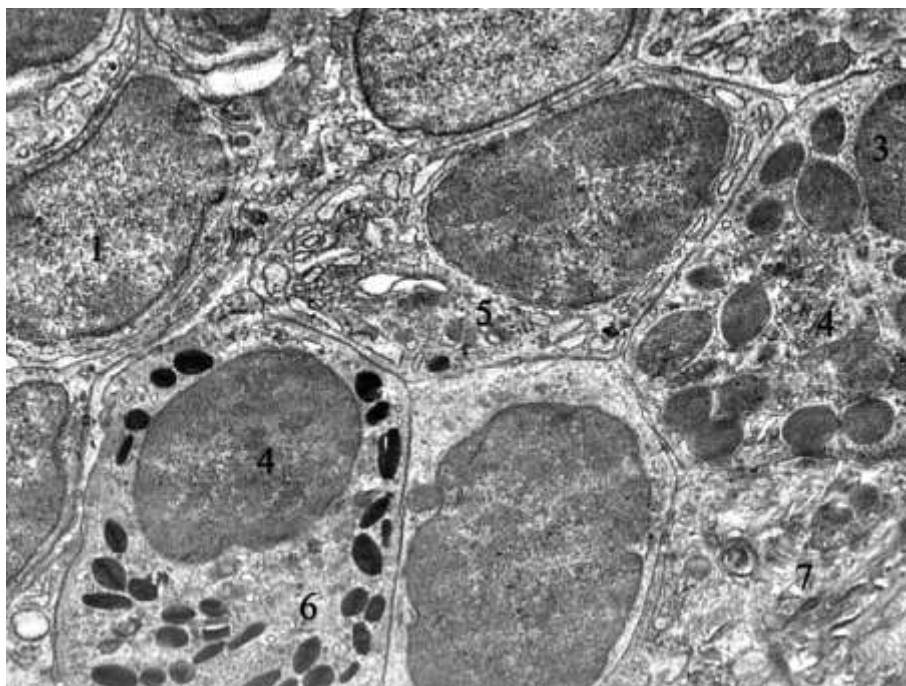


Рис. 6.8. Клітинний склад крипти і власної пластинки слизової оболонки дванадцятипалої кишки щура на восьмому тижні експерименту. Електронограма. 3б. X 6000.

- 1- ядро стовпчастого екзокриноцита;
- 2- цитоплазма стовпчастого екзокриноцита;
- 3- ядро Р-клітини;
- 4- секреторні гранули
- 5- плазмоцит;
- 6- еозинофільний гранулоцит;
- 7- колагенові волокна.

На дванадцятому тижні при електронно мікроскопічному дослідженні у екзокриноцитах кишкових залоз простежувались явища апоптозу на різних стадіях прояву. Ядра буди деформовані, у деяких клітинах спостерігалась сегментація ядер та зникнення ядерець. Цитоплазма зерниста, в ній виявлялась велика кількість електронно-прозорих вакуолей. Кількість мітохонрій знижена, вони проявляли поліморфізм та були зменшені за розмірами (рис. 6.9).

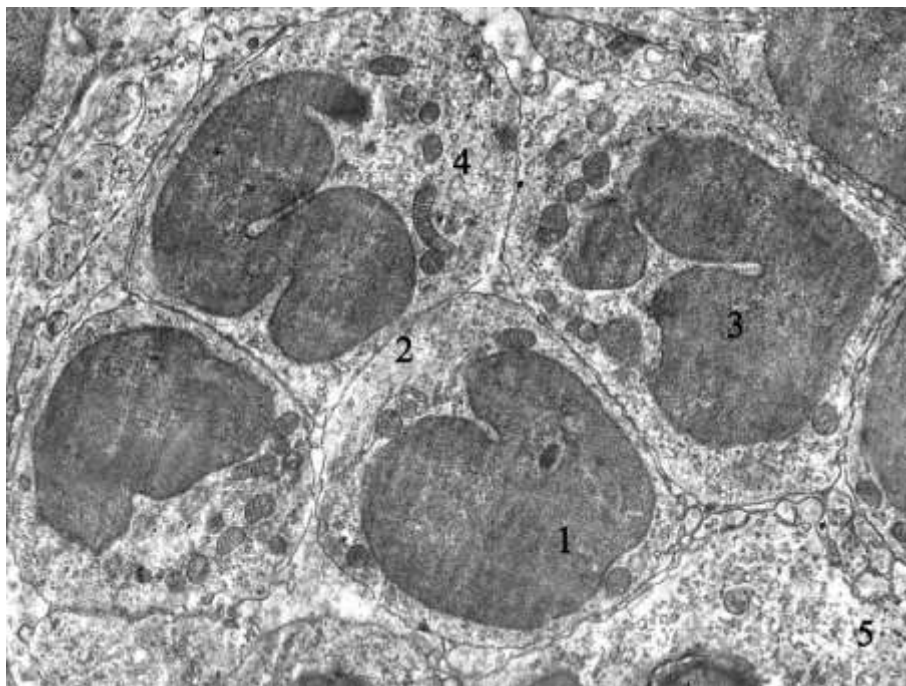


Рис. 6.9. Явища апоптозу та сегментація ядер у ентероцитах епітелію крипт дванадцятипалої кишки щурів на дванадцятий тиждень експерименту. Електронограма. Зб. X 6000.

- 1- ядро стовпчастого екзокриноцита;
- 2- цитоплазма стовпчастого екзокриноцита;
- 3- сегментація ядра стовпчастого екзокриноцита;
- 4- мітохондрії;
- 5- власна пластинка.

Протягом спостереження після дванадцятого тижня експерименту при електронно- мікроскопічному дослідженні було відмічено збільшення кількості Р-клітин серед клітинного представництва крипт дванадцятипалої кишки



щурів. Ці клітини являли собою популяцію з дрібними гранулами. В їх цитоплазмі ядра були видовженої форми, які займали майже увесь об'єм клітин. Гранулярна ендоплазматична сітка була добре розвинута, знаходилась у над'ядерній зоні поряд із комплексом Гольджі, з дуже малими цистернами. У цитоплазмі були наявні круглі гранули, дрібні, зі світлим обідком. Ці гранули містили в собі бомбезин, який, як відомо, в свою чергу впливав на секрецію та скорочення гладких міоцитів (рис. 6.10).

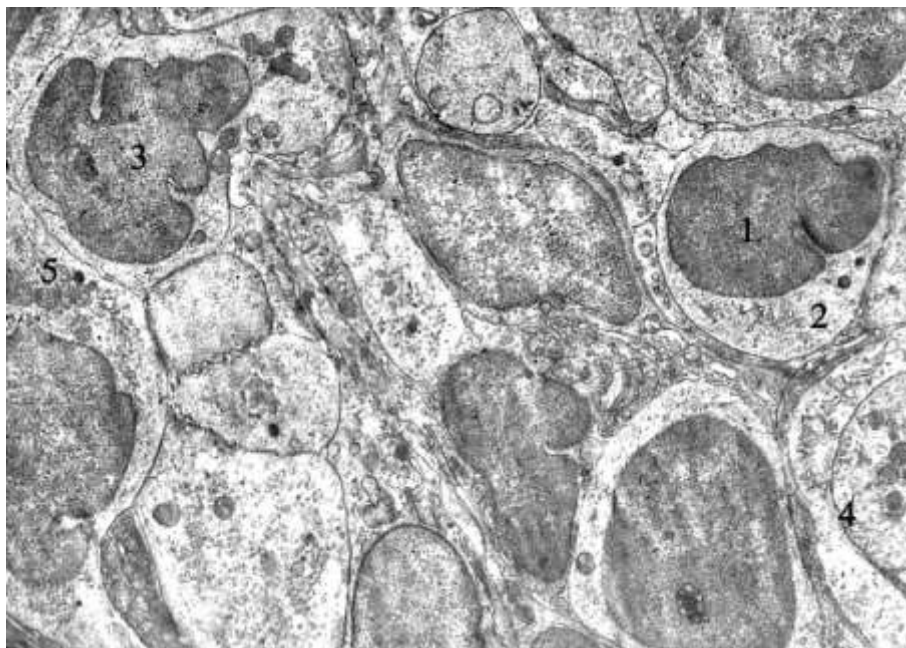


Рис. 6.10. Р-клітини і ентероцити з деформованими ядрами на 12 тиждень вживання комплексу харчових добавок. Електроннограма. Зб. X 6000.

- 1- ядро стовпчастого екзокриноцита;
- 2- цитоплазма стовпчастого екзокриноцита;
- 3- сегментація ядра стовпчастого екзокриноцита;
- 4- Р-клітина;
- 5- власна пластинка.

На кінець експерименту у клітинах епітелію слизової оболонки дванадцятипалої кишки було відмічене підвищення процесів диференціювання екзокриноцитів внаслідок компенсаторно-відновлювальних реакцій організму на дію альтеративних факторів.

Клітини мали ядра округлої форми, але ще з переважанням у ядрі гетерохроматину, в цитоплазмі відмічалось збільшення чисельності мітохондрій, але вони мали невеликі розміри та розміщувалися групами. Лізосоми та невелика кількість секреторних гранул були розташовані навколо ядра. В цитоплазмі виявлялись полісоми, що свідчило про підвищення синтезу білку на побудову структурних компонентів клітин, цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки були розташовані в навколоядерному просторі, дрібні, над ядром був розташований комплекс Гольджі (рис. 6.11).

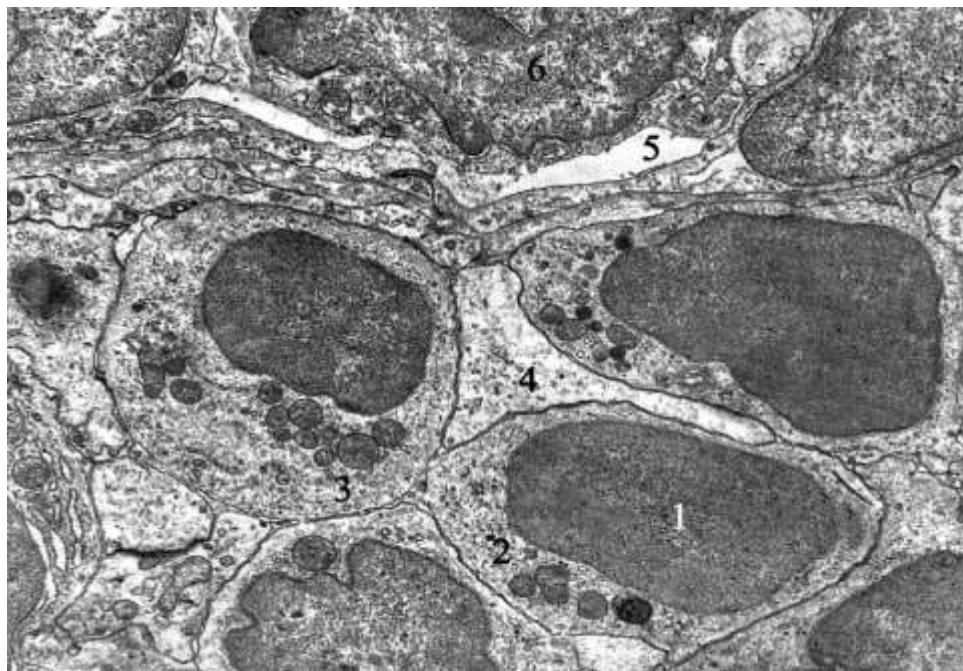


Рис. 6.11. Диференціювання екзокриноцитів епітелію крипт на шістнадцятий тиждень вживання глютамаму натрію, нітриту натрію та Понсо 4R. Електронограма. Зб. X 6000.

- 1- ядро стовпчастого екзокриноцита;
- 2- цитоплазма стовпчастого екзокриноцита;
- 3- мітохондрії;
- 4- просвіт крипти;
- 5- капіляр;
- 6- ядро фібробласта.

Слід відмітити, що на електронно-мікроскопічному рівні поряд з клітинами на стадії диференціювання були розташовані клітини з

деформованими ядрами та ділянками запустіння в цитоплазмі, що свідчило про паралельні процеси дистрофічних змін клітин епітелію крипт та явищами апоптозу.

При вивченні електонোগрам на шістнадцятий тиждень експерименту встановлено значне збільшення кількості макрофагів, що обумовлене накопиченням продуктів розпаду клітин і їх утилізації (рис. 6.12).

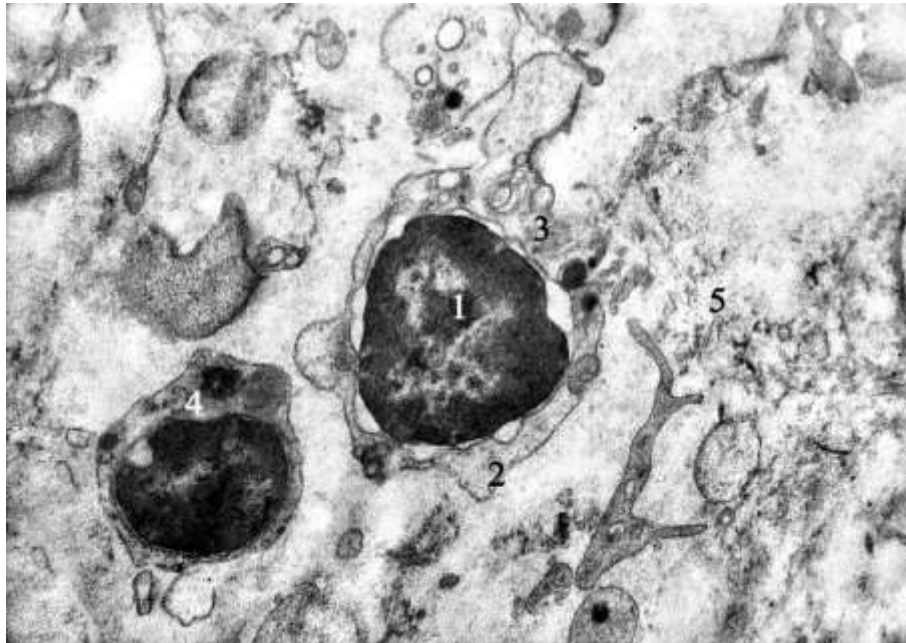


Рис. 6.12. ЯМакрофаги у підслизовій основі стінки дванадцятипалої кишки щурів на 16 тиждень експерименту. Електронोगрама. Зб. X 6000.

- 1- ядро макрофага;
- 2- цитоплазма макрофага;
- 3- фагоцитований матеріал;
- 4- мітохондрії;
- 5- сполучна тканина підслизової основи.

Таким чином, при вивченні ультраструктурної організації слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів було встановлено, що клітини епітелію ворсин складаються, у переважній більшості, з ентероцитів з облямівкою, які мали призматичну форму. На апікальній поверхні цих клітин була наявна посмугована облямівка з безліччю мікрроворсинок. Келихоподібні клітини були розташовані поодиноці між стовпчастими епітеліоцитами з

посмуговою облямівкою та без неї. Стовпчасті епітеліоцити без облямівки переважали у епітеліальному вистеленні крипт, на дні яких були розміщені клітини Панета. На всьому протязі кишкових залоз розташовані поодинокі ендокринні клітини: ЕС, ECL та Р-клітини, які мали низку загальних ознак: скупчення секреторних гранул в базальних відділах цитоплазми, комплекс Гольджі був розміщений в над'ядерній частині, що визначало морфологічну полярність ендокриноцитів. Ядра були світлі, овальної форми і досягали базальної частини цитоплазми. Секреторні гранули розташовувались рівномірно та мали різноманітну форму: від видовженої овальної до бобоподібної. Власна пластинка була представлена пухкою волокнистою неоформленою сполучною тканиною, з судинами мікроциркуляторного русла- артеріолами, капілярами та венулами, що дає змогу зробити висновок, що слизова оболонка дванадцятипалої кишки щурів відповідає такій у людини та може бути використана у проведенні експерименту для отримання достовірних результатів. При вживанні комплексу харчових добавок внаслідок прямої безпосередньої дії хімічних речовин на раніих стадіях експерименту відбувається спазм обмінної та резитивної ланок, на що слизова оболонка реагувала явищами неспецифічного запалення з послідуочим розвитком набряку та при електронно-мікроскопічному дослідженні мало наступні ознаки: ядра епітеліоцитів з посмуговою облямівкою мали овальну, подекуди неправильну форму з інвагінаціями, ендоплазматична сітка візуалізувалась частково, зі слабо вираженим комплексом Гольджі. Секреторні гранули келихоподібних клітин мали запусітіння і деформацію. Ядра були зміщені ближче до базальної мембрани, а апарат Гольджі був розташований між ядром та слизовим секретом, ендоплазматична сітка була ущільнена. Ядра ендокриноцитів були більш овальної форми та у переважній більшості деформовані. Комплекс Гольджі розташовувався ближче до базальної мембрани. Ендоплазматична сітка місцями мала розширення та розриви, з розгалудженими тубулами. Гранули з секретом були деформовані, в де яких було незначне запусітіння. Спостерігались зміни у судинах

гемомікроциркуляторного русла, що проявлялось розширенням венул власної пластинки слизової оболонки, з явищами адгезії лейкоцитів до стінки судин, плазма крові утворювала електронно прозорі вакуолоподібні структури, просвіти капілярів також були розширені, з відсутніми форменними елементами крові. Дані зміни свідчили про розвиток набряку, та запуску процесів підсилення місцевого захисного бар'єру, що на електронограмах підтверджувалось наявністю серед клітин епітелію макрофагів та лімфоцитів, а наявність еозинофілів свідчила про неспецифічну алергічну імунну реакцію, вочевидь на присутність барвника Понсо 4R. В подальшому у клітинах епітелію слизової оболонки дванадцятипалої кишки були наявні ознаки дистрофічних змін, що проявлялось деструктуризацією цитоплазми клітин, деформацією ядер та наявністю різноманітних вакуолей. Явища каріопікнозу у клітинах Панета, та інвагінацій у ядрах стовпчастих епітеліоцитів свідчили про наявність апоптичних проявів. На кінець експерименту адаптивно-приспосувальні механізми не призводять до повного відновлення, що на електронограмах проявлялось явищами диференціювання клітин з поруч розташованими клітинами на різних фазах апоптозу.

Вживання комплексу харчових добавок призвело до загальних ультрамікроскопічних змін у слизовій оболонці дванадцятипалої кишки щурів, запустивши морфологічні механізми неспецифічного запалення у вигляді дистрофічних змін та розвитком апоптозу. Адаптивно-приспосувальні механізми не призводять до повного обмеження альтеративних та посилення репаративних процесів, що на кінець експерименту виражалось наявністю дистрофічних змін у клітинах епітелію та явищами апоптозу.

[159] Yeroshenko GA, Grygorenko AS, Shevchenko KV, Lysachenko OD, Maksymenko NT, Vatsenko AV, Klepets OV. The features of the normal ultrastructure of the rat duodenum and under the combined effect of the food additives complex. *Wiadomości Lekarskie*. 2022; 75 (6):1466-70.

## РОЗДІЛ 7

### АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Вживання експериментальними тваринами глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R впливало на морфофункціональний стан стінки дванадцятипалої кишки. Після значущого зменшення загальної товщини на перший тиждень експерименту внаслідок розвитку гіпергідратації пухкої сполучної тканини слизової оболонки і підслизової основи до четвертого тижня показник середньої товщини стінки збільшився майже у півтора раза (рис. 7.1).

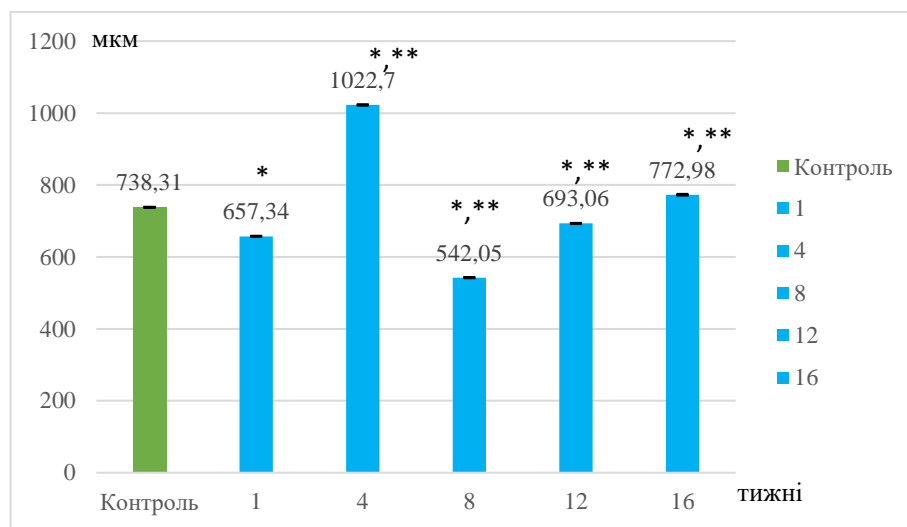


Рис. 7.1. Динаміка показника середньої товщини стінки дванадцятипалої кишки щурів протягом спостереження. \* –  $p < 0,05$  порівняно з контрольною групою; \*\* –  $p < 0,05$  порівняно з попереднім терміном спостереження.

На восьмий тиждень, завдяки компенсаторно-відновним процесам у тканинах, загальна товщина стінки зменшилась і сягнула менше за контрольні значення за рахунок відновлення перфузії крові по судинам і деструктивним процесам у епітелії слизової оболонки. Надалі компенсаторні процеси почали переважати над дистрофічними і загальна товщина стінки поступово відновилась (рис. 7.1). При детальному вивченні динаміки метричних показників товщини оболонок стінки дванадцятипалої кишки щурів

встановлено, що найменшого впливу екзогенних поллютантів зазнала серозна оболонка. Зміни слизової і підслизової мали синхронний характер (рис. 7.2).



Рис. 7.2. Динаміка показника середньої товщини слизової оболонки (А), підслизової основи (Б) та мязової оболонки (В) стінки дванадцятипалої кишки щурів протягом спостереження. \* –  $p < 0,05$  порівняно з контрольною групою; \*\* –  $p < 0,05$  порівняно з попереднім терміном спостереження.



У раніше проведених роботах по вивченні змін які спостерігались у дванадцятипалій кишці з ознаками запалення можна прослідкувати однотипові реакції стінки кишківника та загальні тенденції у змінах морфометричних параметрів структурних компонентів дванадцятипалої кишки щурів.

Так, гостре асептичне запалення очеревини призводить до збільшення загальної товщини стінки кишки з 1 по 21 добу експерименту, а починаючи з 3 доби встановлено суттєве збільшення даного параметру з найбільшим показником на 10-14 доби.

На 30 добу загальна товщина стінки кишки зменшилася. Товщина слизової оболонки протягом 2-14 доби збільшувалось, а починаючи з 21 по 30 доби товщина слизової оболонки зменшувалась.

Середні показники товщини підслизової основи виявляли збільшення з максимальним значенням на 7 добу експерименту, який до 30 доби став зменшуватись. Морфометричний аналіз товщини м'язової оболонки показав, що починаючи з 7 по 30 добу товщина м'язової оболонки збільшувалась. Товщини серозна оболонка зменшувалась з 1 по 3 добу і досягла мінімальним значенням на 10-14 доби [160, 161], типові зміни виявлялись і при ознаках запалення стінки шлунку щурів [162].

Вплив комплексу харчових добавок глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R на перфузію крові по судинах дванадцятипалої кишки щурів на початкових етапах експерименту призвів до зменшення середніх значень метричних показників судин гемомікроциркуляторного русла слизової оболонки, та розширення просвіту судин крупного калібра підслизової основи (рис. 7.3).

Дана реакція вочевидь пов'язана з безпосередньою дією цих речовин на слизову оболонку, судини якої відреагували звуженням просвіту, що у наслідку призвело до розширення просвіту судин підслизової основи.

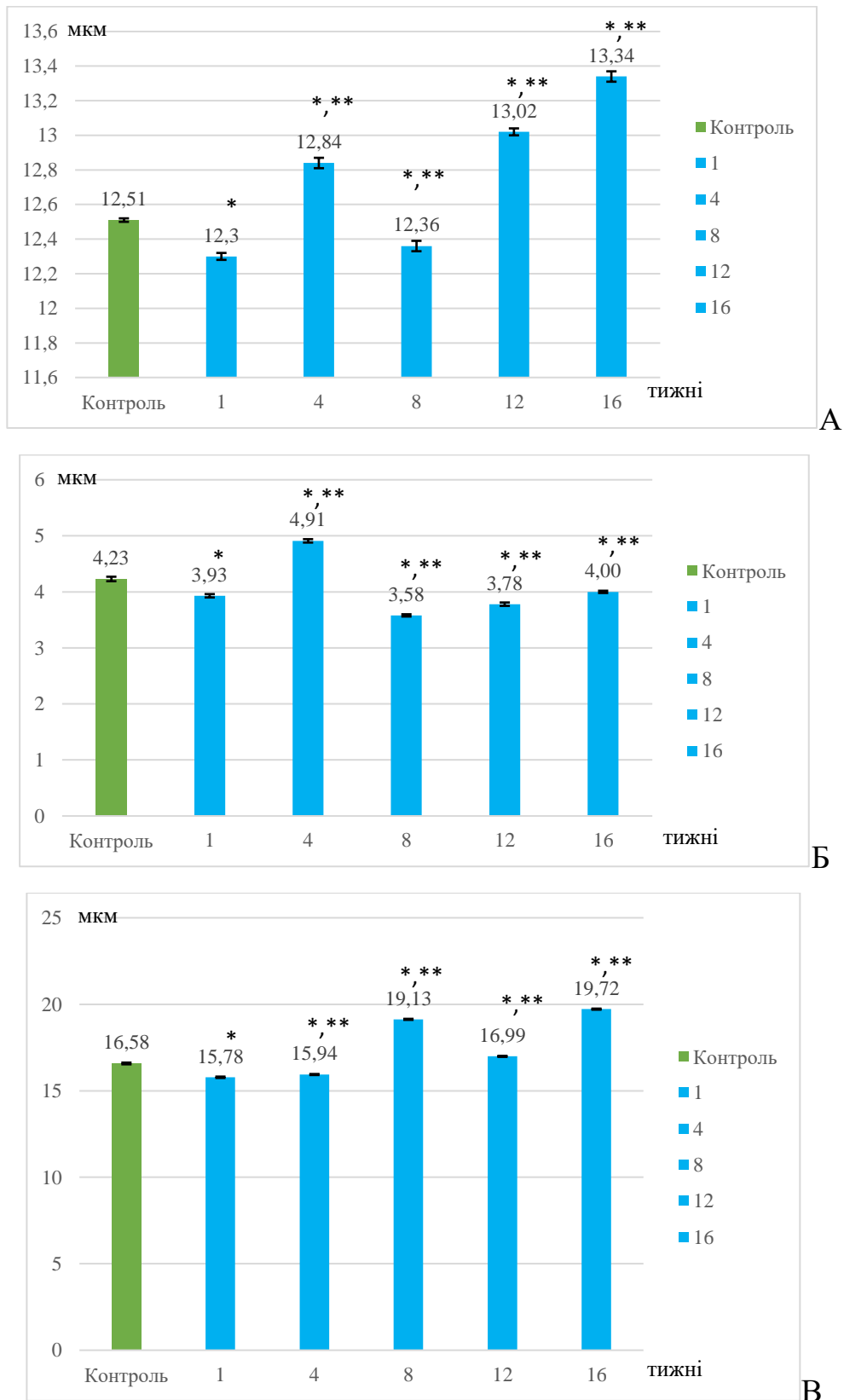


Рис. 7.3. Динаміка показника середнього діаметру просвіту артеріол (А) капілярів (Б) та венул (В) слизової оболонки стінки дванадцятипалої кишки щурів протягом спостереження. \* –  $p < 0,05$  порівняно з контрольною групою; \*\* –  $p < 0,05$  порівняно з попереднім терміном спостереження.

Дану поведінку можна порівняти з дією інших екзогенних чинників, досліджуваних нами раніше, таких як етанол, під дією якого судини гемомікроциркуляторного русла реагували звуженням просвіту, на ранніх термінах експерименту, що доводить їх безпосередній вплив на стан судинного русла. [163], та інших екзогенних чинників [164].

При аналізі морфометричних показників та гістологічних змін внаслідок розвитку запальної реакції на комплексну дію харчових добавок судини резистивної та обмінної ланок слизової оболонки реагували достовірним збільшенням діаметру просвіту, що призвело до виникнення набряку слизової оболонки.

Судини ємнісної ланки були звужені, внаслідок здавлювання оточуючих тканин, в наслідок чого дані явища призвели і до зменшення метричних показників діаметру просвіту судин підслизової основи, порівняно з попереднім терміном експерименту.

В подальшому у відповідь на дію комплексу глютаму натрію, нітриту натрію та Понсо 4R внаслідок формування компенсаторно-приспосувальних реакцій організму на дію харчових добавок відбувалось відновлення показників на середніх термінах експерименту, що призвело до зменшення діаметрів просвіту резистивної та обмінної ланок з розширенням просвіту венул, що в свою чергу спровокувало значний дисбаланс між двома ланками гемомікроциркуляторного русла що призвело до розширення просвіту артеріол та венул на фоні звуження просвіту обмінної ланки слизової оболонки (див. рис. 7.3).

Також відбулося зменшення діаметру просвіту артерій зі стійкою дилатацією вен підслизового прошарку на кінець експерименту. Дані явища призвели до порушення процесів перфузії крові по судинах, з виникненням гіпоксії та дистрофічних змін, яким передували явища запалення слизової оболонки з послідуочим відновленням показників, але повної нормалізації не відбулося внаслідок тривалої та постійної дії комплексу харчових добавок на слизову оболонку дванадцятипалої кишки (рис. 7.4).

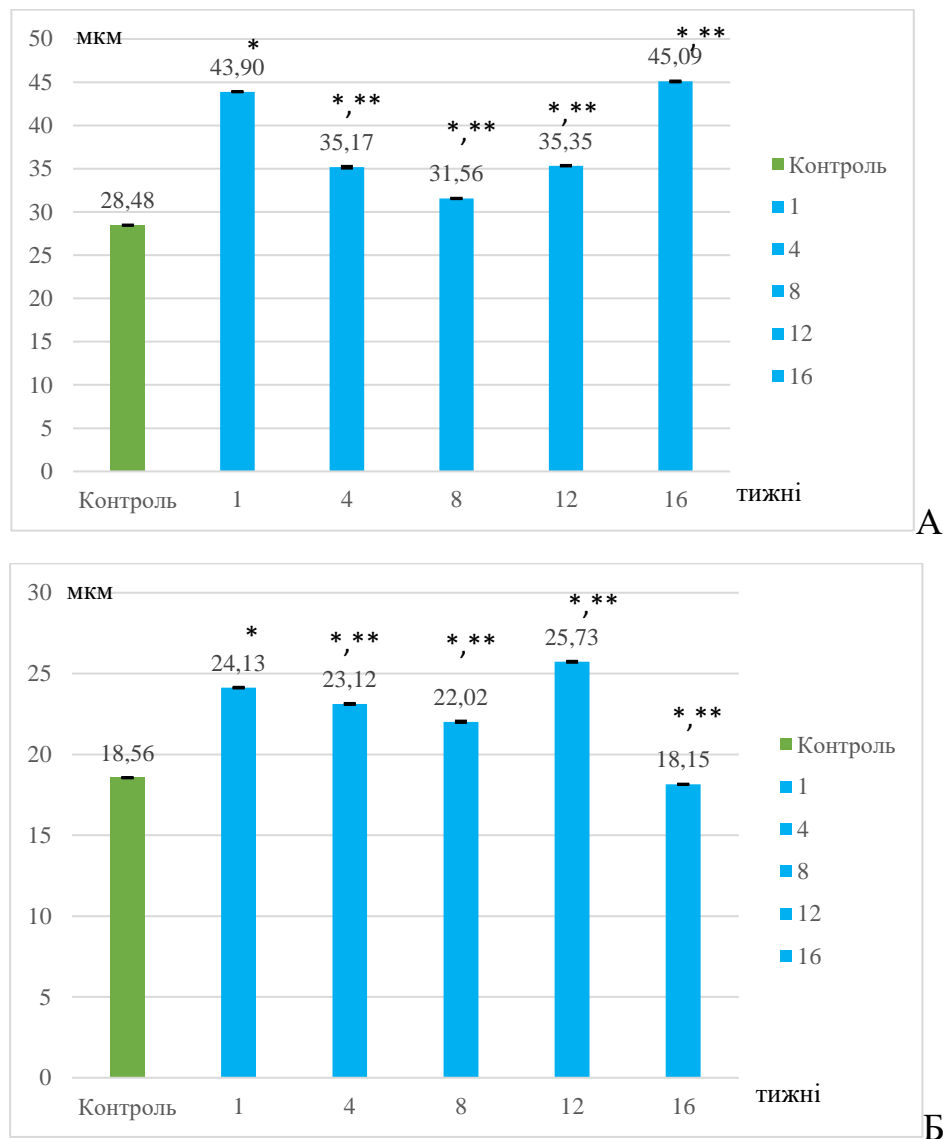


Рис. 7.4. Динаміка показника середнього діаметру просвіту артерій (А) та вен (Б) підслизової основи стінки дванадцятипалої кишки щурів протягом спостереження. \* –  $p < 0,05$  порівняно з контрольною групою; \*\* –  $p < 0,05$  порівняно з попереднім терміном спостереження.

Згідно раніше проведених досліджень встановлено, що зміна метричних показників судинного русла ототожнювалась зі зміною параметрів структурних компонентів товщини стінки шлунку щурів під дією комплексу харчових добавок, де на 4 тижні визначається виражена гіпергідратація і розлади мікроциркуляції у всіх оболонках, на пізніх термінах спостерігається відновлення метричних показників у м'язовій і серозній оболонках.

Інші компоненти не відновлювались до значень у контрольній групі, у слизовій оболонці розвивались деструктивні явища, у підслизовій – виражена лейкоцитарна інфільтрація [165].

Характер змін судин підслизового прошарку залежав від змін судин слизової оболонки протягом експерименту, що призвело звуження просвіту артерій та стійкої дилатації вен.

Дія комплексу харчових добавок глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R на початку експерименту призводила до змін морфометричних показників складових компонентів крипт слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів, що проявлялось зменшенням діаметрів зовнішнього та просвіту кишкових залоз із зменшенням висоти самих епітеліоцитів, що насамперед було пов'язано з прямою безпосередньою дією складових елементів комплексу харчових добавок на слизову оболонку (рис. 7.5).

Дана реакція обумовлена зміною стану ланок гемомікроциркуляторного русла, а саме зменшенням діаметру просвіту як резистивної так і обмінної та ємнісної їх частин [130], та підтверджується даними раніше проведених досліджень, щодо стану ланок мікроциркуляторного русла внаслідок впливу екзогенних чинників на внутрішні органи [163, 168]. Звуження судин на початку експерименту призводить до виникнення дисбалансу у власній пластинці слизової оболонки з послідуєчим розвитком гіпоксії, на що реагують клітинні елементи пухкої волокнистої неоформленої сполучної тканини, внаслідок чого активуються мастоцити та клітини лейкоцитарного ряду, дане явище призвело до виникнення запальної реакції з розвитком надряку, внаслідок чого відбудосся збільшення середніх значень глибини крипт на 27,32 %, відносно попереднього терміну експерименту.

Збільшення кількості аморфного компоненту міжклітинної речовини призвело до здавлювання та деформації структурних компонентів крипт і підтверджується зменшенням морфометричних показників діаметру зовнішнього, внутрішнього тіла крипт зі зменшенням висоти епітеліоцитів на 15,57 %.

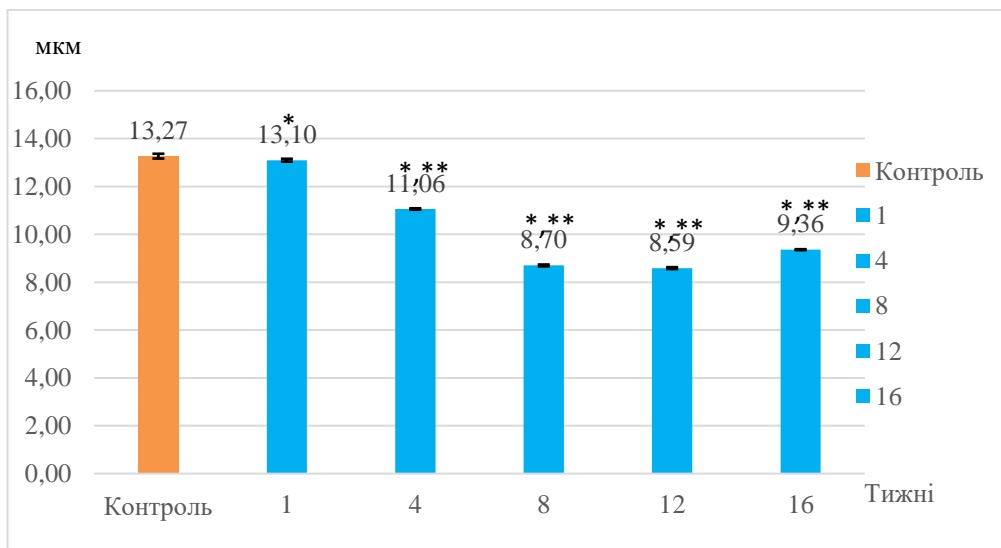
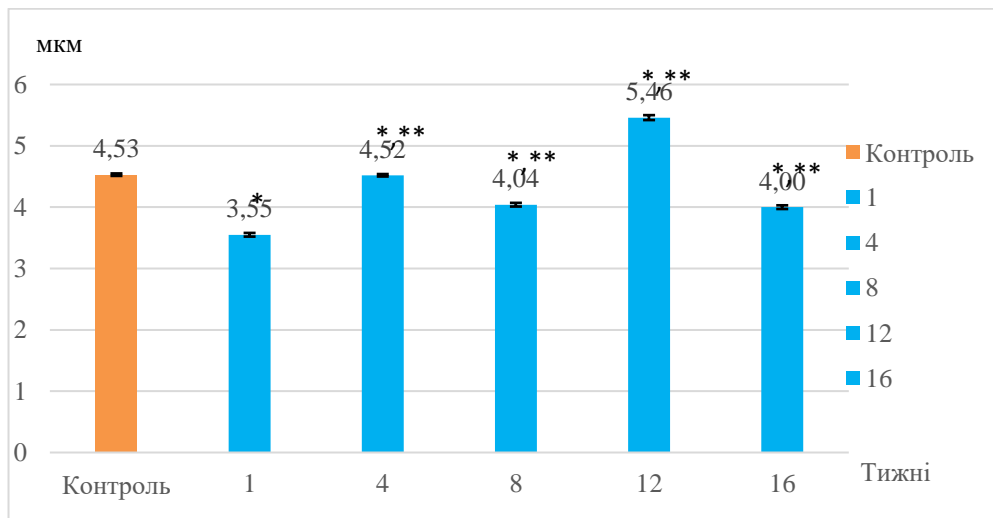
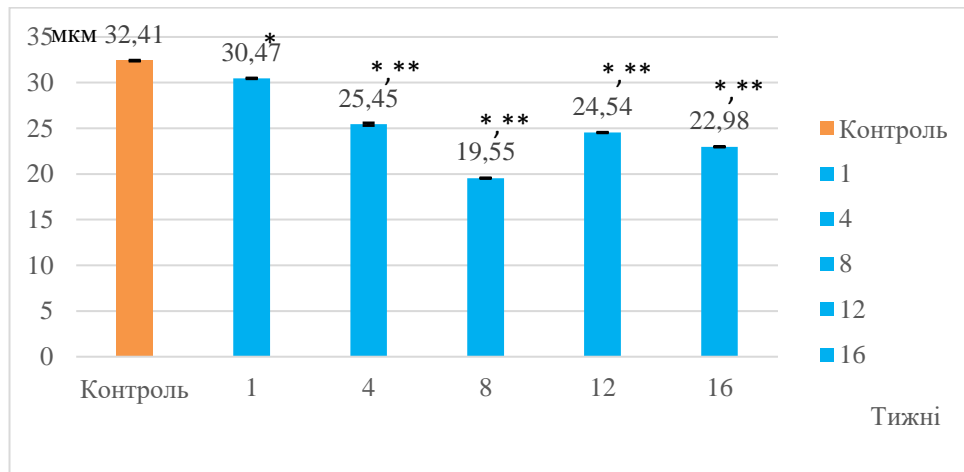


Рис. 7.5. Динаміка показника діаметру зовнішнього (А) діаметру просвіту (Б) та висоти епітеліоцитів (В) слизової оболонки стінки дванадцятипалої кишки щурів протягом спостереження. \* –  $p < 0,05$  порівняно з контрольною групою; \*\* –  $p < 0,05$  порівняно з попереднім терміном спостереження.

Дія альтеративного чинника призвела до загальних змін у слизовій оболонці дванадцятипалої кишки, запустивши морфологічні механізми гострого запалення у вигляді дистрофічних змін у слизовій оболонці з подальшою атрофією стінки дванадцятипалої кишки, та підтверджується зниженням кількісних показників клітин кишкових залоз: зменшенням кількості екзокриноцитів з облямівкою на 21,65 %, та келихоподібних на 6,59 % на 4 тиждень експерименту (рис. 7.6).

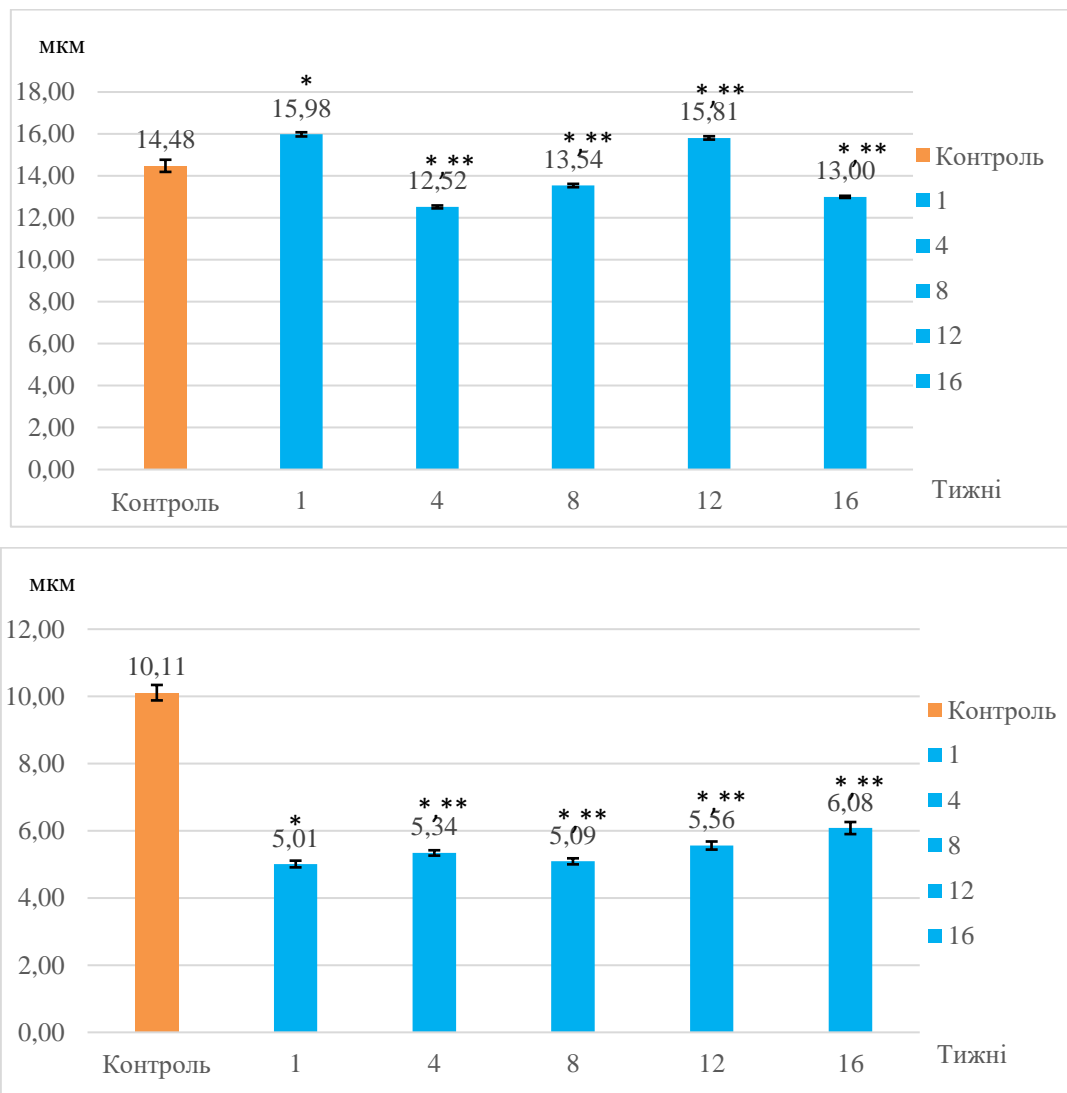


Рис. 7.6. Динаміка показника діаметру зовнішнього (А) діаметру просвіту (Б) та висоти епітеліоцитів (В) слизової оболонки стінки дванадцятипалої кишки щурів протягом спостереження. \* –  $p < 0,05$  порівняно з контрольною групою; \*\* –  $p < 0,05$  порівняно з попереднім терміном спостереження.



Як відомо, реалізація впливу різних патогенних чинників відбувається в тому випадку, коли вони за своєю силою переважають пристосувально-захисні можливості тканинних та клітинних компонентів, а отже проаналізувавши середні показники морфометричного дослідження структурних компонентів крипт та кількісні показники клітинного представництва, встановлено що протягом другої половини експерименту відбуваються відновлювальні процеси, що підтверджується збільшенням кількості недиференційованих ентероцитів з послідуною їх диференціацією, що на препаратах пояснює збільшення кількості фігур мітозу у епітелії крипт (рис. 7.7).

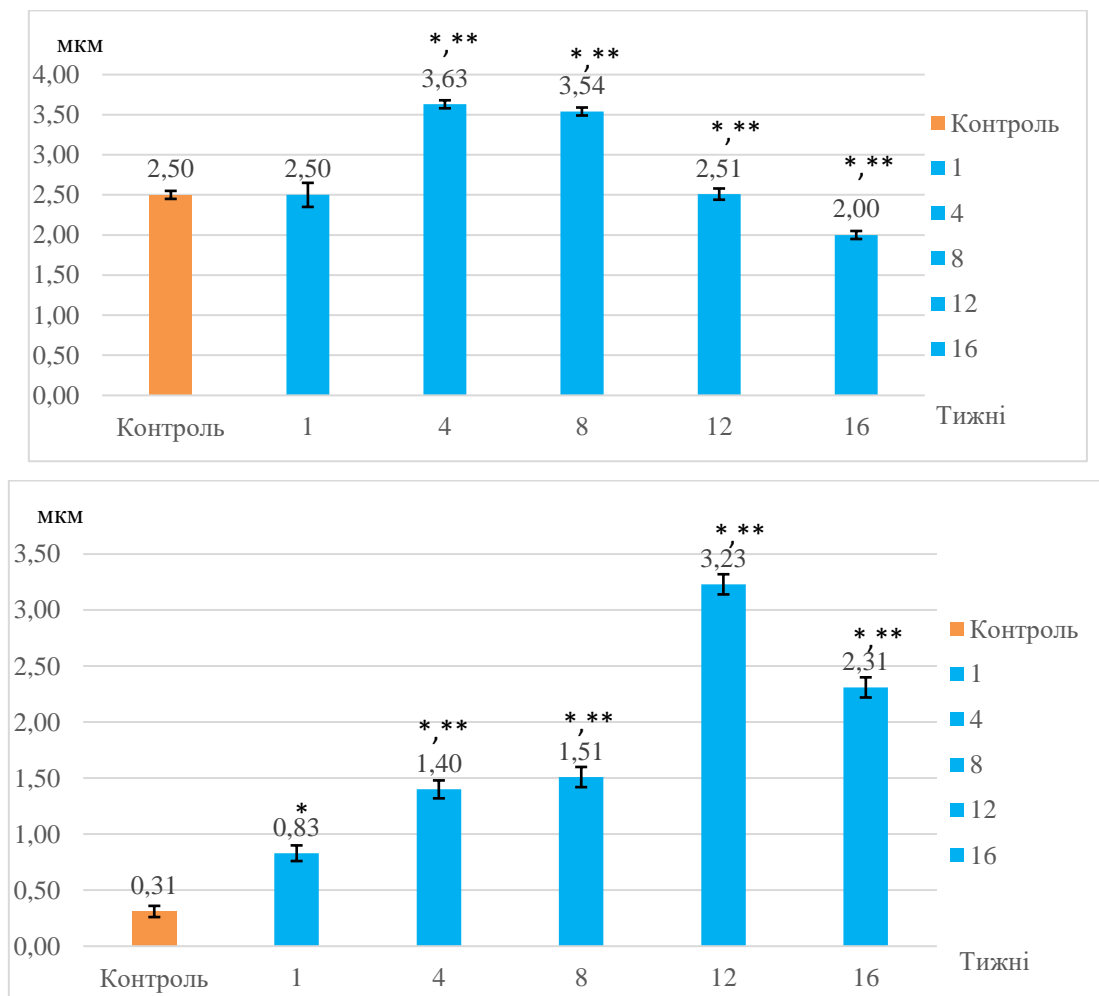


Рис. 7.7. Динаміка показника кількості у полі зору недиференційованих екзокриноцитів (А) та фігур мітозу (Б) у криптах слизової оболонки стінки дванадцятипалої кишки щурів протягом спостереження. \* –  $p < 0,05$  порівняно з контрольною групою; \*\* –  $p < 0,05$  порівняно з попереднім терміном спостереження.

Але процес протікає складно та характеризується різними термінами диференціювання, що призводить до порушення процесів присінкового травлення, внаслідок зменшення кількості ентероцитів з облямівкою, які в процесі регенерації переміщуються на ворсини, та захисних властивостей слизової оболонки внаслідок прогресивного зниження кількості келихоподібних клітин.

Але все ж таки компенсаторно виникає збільшення кількості клітин Панета на 71,43 %, які, як відомо, синтезують дипептидази та речовини для підвищення захисних властивостей слизової оболонки (рис. 7.8).

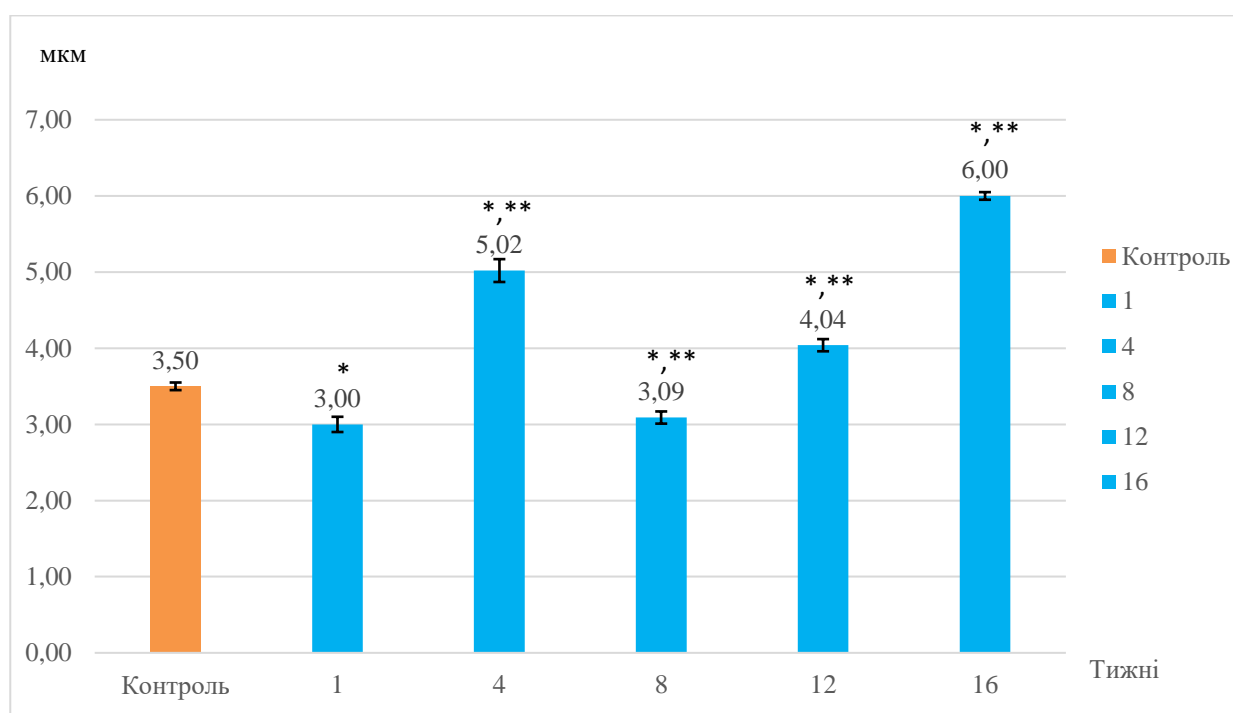


Рис. 7.8. Динаміка показника кількості в полі зору клітин Панета у криптах слизової оболонки стінки дванадцятипалої кишки щурів протягом спостереження. \* –  $p < 0,05$  порівняно з контрольною групою; \*\* –  $p < 0,05$  порівняно з попереднім терміном спостереження.

Та все ж таки повного відновлення не відбувається, про що говорить зниження середніх показників морфометричного дослідження параметрів тіла крипт та зниження середньої кількості клітин епітелію кишкових залоз, яке насамперед пов'язане з постійною дією подразнюючого екзогенного чинника

[164], виникненням дисбалансу між ланками судин гемомікроциркуляторного русла з порушенням процесів перфузії крові по судинах [169], напруженніям місцевого імунітету та дистрофічних змін у слизовій оболонці дванадцятипалої кишки щурів.

Таким чином, внаслідок дії комплексу харчових добавок глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо- 4R розвивається комплексна, місцева судино-мезенхімальна реакція, яка спрямована на знешкодження дії альтеративного агента, та на відновлення морфофункціонального стану стінки дванадцятипалої кишки, що проявляється зміною морфометричних показників елементів слизової оболонки, в тому числі – ворсин.

На ранніх стадіях експерименту відбувається зменшення середніх значень морфометричних показників висоти ворсин, що призводить до збільшення їх ширини, із зменшенням кількості ентероцитів з облямівкою та келихоподібних клітин.

Насамперед, це було обумовлено безпосередньою прямою дією хімічних речовин на слизову оболонку, дане явище підтверджується дослідями українських дослідників, при вивченні дії екзогенних факторів на слизові оболонки зі зміною морфометричних показників та морфологічної структури [170].

В подальшому відбувається збільшення довжини ворсин слизової оболонки і відповідно зменшення середніх значень ширини, внаслідок розвитку набряку на дію альтеративного фактора з явищами запалення, про що свідчить збільшення секреції келихоподібними клітинами, які знаходились в стані дегрануляції, причому частина з них втрачала свою цілісність та пошкодженням посмугової облямівки всмоктувальних ентероцитів.

Дані порушення обумовлені розладами мікроциркуляції у слизовій оболонці і підслизовій основі, які виникають під впливом токсичних екзогенних чинників [169].

На восьмому тижні, внаслідок розвитку адаптивно-приспосувальних механізмів, відбувається посилення регенеративних процесів, які призводять

спочатку до зменшення середніх метричних показників та поступового їх відновлення протягом експерименту. Внаслідок дії комплексу харчових добавок відбувається напруження місцевого захисного бар'єру, про що свідчить збільшення кількості інтраепітеліальних лімфоцитів від 1 до 3 в полі зору протягом експерименту та збільшення кількості плазмоцитів у власній пластинці, які формували групи та ланцюжки.

На кінець експерименту відновлення метричних показників не відбувалось, довжина ворсин на 20,25 % залишилась достовірно меншою за контрольні показники, що відповідно призвело до незначного підвищення середніх значень ширини ворсин на 2,27 %.

Дане явище обумовило збільшення середньої кількості облямованих ентероцитів у зв'язку зі зменшенням довжини ворсин для забезпечення процесів присінкового травлення та всмоктування, яка у порівнянні з контрольною групою збільшилась на 2,83 %, кількість келихоподібних клітин залишалась значно меншою протягом експерименту, так як вони є кінцевим етапом диференціювання диферону ентероцитів, і на шістнадцятому тижні на 44,41 % їх кількість була менше від контрольних показників.

Місцевий захисний бар'єр слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів був організований відповідно загальним принципам, характерним для слизових оболонок. Переважна більшість Т-лімфоцитів визначались інтраепітеліально як у криптах, так і у ворсинках.

Також він був представлений асоціаціями лейкоцитів, які локалізувалися у власній пластинці дифузно між криптами у глибоких шарах слизової оболонки та у стромі ворсинок (лімфоцити, макрофаги, плазмоцити і мастоцити). Також клітини-мігранти сполучної тканини визначались периваскулярно, переважно макрофаги і плазмоцити.

Упродовж експерименту встановлено збільшення кількості усіх вивчених клітин, особливо макрофагів і плазмоцитів, що свідчить про напруженість гуморальної ланки місцевого імунного бар'єру у відповідь на дію комплексу з глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R (рис. 7.9).

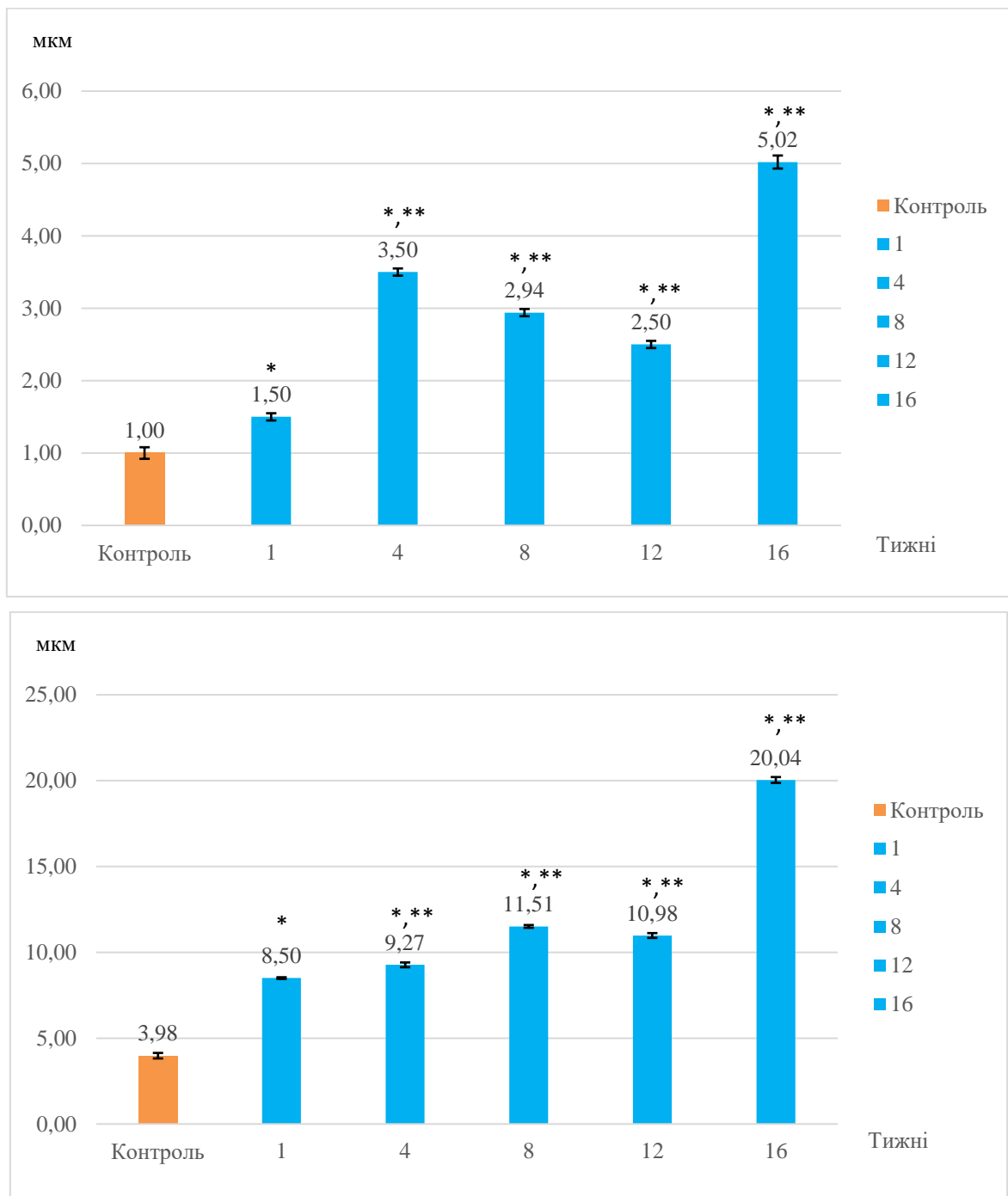


Рис. 7.9. Динаміка показника кількості в полі зору макрофагів (А) та плазмоцитів (Б) у слизовій оболонці стінки дванадцятипалої кишки щурів протягом спостереження. \* –  $p < 0,05$  порівняно з контрольною групою; \*\* –  $p < 0,05$  порівняно з попереднім терміном спостереження.

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

силою переважають пристосувально-захисні можливості клітинних компонентів залоз фундального відділу шлунка та розвитком дистрофічних змін.

## ВИСНОВКИ

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

1. Стінка дванадцятипалої кишки щурів за загальними принципами структурної організації відповідає такій у людини і утворена слизовою оболонкою, підслизовою основою, м'язовою і серозною оболонками. Гемомікроциркуляторне русло представлене артеріолами, капілярами і венулами. Середні значення просвітів артеріол у щурів контрольної групи складають  $12,51 \pm 0,01$  мкм, капілярів –  $4,23 \pm 0,04$  мкм, венул –  $16,58 \pm 0,05$  мкм.

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

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

Через тиждень спостереження середні значення товщини слизової оболонки достовірно зменшились на 12,96 %, до четвертого тижня показник збільшився на 22,58 % ( $p < 0,05$ ), порівняно із попереднім терміном та перевищив показник у контрольній групі. На дванадцятому і шістнадцятому тижнях показники не відновились до контрольних, встановлена тенденція до зменшення товщини слизової оболонки.

3. Дія комплексу харчових добавок на судини слизової оболонки та підслизової основи дванадцятипалої кишки щурів на ранніх термінах



спостереження виражається спазмом судин гемомікроциркуляторного русла слизової оболонки, внаслідок безпосереднього впливу складових харчових добавок та збільшенням діаметрів судин підслизової основи, як результат порушення гемодинамічних умов у слизовій оболонці. У більш пізні терміни експерименту спостерігається розвиток запальної реакції та явища гіпоксії, які призвели до розвитку компенсаторно-відновлювальних процесів, але повного відновлення не відбулось, що на кінець експерименту виражалось дилатацією резистивної та ємнісної ланок та спазмом обмінної.

4. Вживання комплексу харчових добавок (нітриту натрію, глютамату натрію та Понсо 4R) призводить до розвитку комплексної реакції, що викликає зміни морфометричних показників крипт дванадцятипалої кишки, а саме, достовірне ( $p < 0,05$ ) зменшення середньої висоти епітеліоцитів на 29,5 % на кінець спостереження, що є свідченням виснаження секреторного апарату дванадцятипалої кишки. Відновно-приспосувальні реакції, спрямовані на знешкодження альтеративного фактору та на відновлення морфофункціонального стану крипт дванадцятипалої кишки, спостерігаються на четвертому-восьмому тижнях і проявляються збільшенням середньої кількості недиференційованих екзокриноцитів у полі зору на 45,2 % ( $p < 0,05$ ), порівняно зі значеннями у контролі, не призводять до повного відновлення структурних компонентів, внаслідок постійного негативного впливу подразника з виникненням дистрофічних змін, що виражається зміною морфометричних показників.

5. Доведено, що дія комплексу харчових добавок глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо-4R на слизову оболонку дванадцятипалої кишки викликає зміни метричних показників довжини та ширини ворсин. На ранніх стадіях експерименту призводить до зменшення середніх значень, внаслідок безпосередньої прямої дії на слизову оболонку з наступним розвитком запальної реакції та набряком. Адаптивно-приспосувальні механізми не призводять до повного відновлення метричних значень, що проявляється зменшенням довжини ворсин 20,25 % ( $p < 0,05$ ), порівняно з контрольною

групою, збільшенням кількості ентероцитів з облямівкою та зменшенням кількості келихоподібних клітин на 44,41 % ( $p < 0,05$ ).

6. Дія комплексу харчових добавок на слизову оболонку стінки дванадцятипалої кишки щурів призводила до порушення секретотворення і секретовиведення, що на ультраструктурному рівні проявлялось порушеннями архітекτονіки і електронної щільності секреторних гранул у екзокриноцитах, келихоподібних клітинах та клітинах Панета. Візуалізувались дистрофічні зміни у криптах на тлі порушення мікроциркуляції.

7. Встановлено, що у тварин контрольної групи місцевий захисний бар'єр був представлений асоціаціями лейкоцитів, які локалізувалися у власній пластинці дифузно між криптами у глибоких шарах слизової оболонки (лімфоцити, макрофаги, плазмоцити і мастоцити). Також клітини-мігранти сполучної тканини визначались периваскулярно, переважно макрофаги і плазмоцити.

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

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. 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
2. Gerasimidis K, Bryden K, Chen X, Papachristou E, Verney A, Roig M, et al. The impact of food additives, artificial sweeteners and domestic hygiene products on the human gut microbiome and its fibre fermentation capacity. *Eur J Nutr*/ 2020;59(7):3213-30. DOI: 10.1007/s00394-019-02161-8
3. Рудик МП, Позур ВВ, Опейда ЄВ, Воєйкова ДО, Храновська НМ, Федорчук ОГ, та ін. Модуляторні ефекти глутамату натрію на функції циркулюючих фагоцитарних клітин щурів *in vivo* та *in vitro*. Доповіді Національної академії наук України. 2017;5:89-97
4. Миронова А. Глутамат натрію (Е 621) у харчових продуктах: які небезпеки? Стандартизація. Сертифікація. Якість. 2012;3:63-5.
5. Halim, J., Bouzari, A., Felder, D., Guinard, J.-X. The Salt Flip: Sensory mitigation of salt (and sodium) reduction with monosodium glutamate (MSG) in “Better-for-You” foods. *Journal of Food Science*. 2020;85(9):2902-14.
6. Коленченко ОО, Фалаєєва ТМ, Берегова ТВ, Курик ОГ. Структурно-функціональні зміни в стінці товстого кишечника за умов введення глутамату натрію. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2017;5:39-43.
7. Трохименко ВЗ, Кальчук ЛА, Дідух МІ, Ковальчук ТІ, Захарін ВВ. Використання харчових добавок у ковбасному виробництві та їх вплив на організм людини. *Вісник Сумського національного аграрного університету. Серія: Тваринництво*. 2018;2:233-7.

8. Savitsky IV, Kryukova GV, Myastkivska IV. Endothelial dysfunction due to sodium nitrite. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020;10(3):188-98. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.03.021>
9. Малєєв ВО, Безпальченко ВМ, Семенченко ОО. Харчові добавки: визначення, ризику, аналіз споживання. *Вчені записки ТНУ імені В.І. Вернадського. Серія: технічні науки*. 2020;Том 31 (70) № 3. Ч. 2:7-12
10. Nakama KA, Dos Santos RB, Serpa P, Maciel TR, Haas SE. Organoleptic excipients used in pediatric antibiotics. *Arch Pediatr*. 2019 Oct;26(7):431-436. doi: 10.1016/j.arcped.2019.09.008.
11. Šuleková M, Hudák A, Smrčová M. The Determination of Food Dyes in Vitamins by RP-HPLC. *Molecules*. 2016 Oct 17;21(10):1368. doi: 10.3390/molecules21101368.
12. Hryn VH. Macro-microscopic features of the relief of the mucous membrane of the gastrointestinal tract of white rats. *World of medicine and biology*. 2019;70(4):188-193
13. De la Hoz, Flamini MA, Díaz AO. Histological and histochemical study of the duodenum of the plains viscacha (*Lagostomus maximus*) at different stages of its ontogenetic development. *Acta zoologica*. 2014; 95: 21-31.
14. Lv JW, Xie ZL, Sun YR, Sun CR, Liu LR, Yu TF, Xu XJ, Shao SL, Wang CH. Seasonal plasticity of duodenal morphology and histology in *Passer montanus*. *Zoomorphology*. 2014; 4: 435-443.
15. Грабчак СО, Ясиновский ОБ, Крицак МЮ, Гаргула ТИ. Структурні зміни мікроциркуляторного русла дванадцятипалої кишки при обтураційному холестазі. *Шпитальна хірургія. Журнал імені ЛЯ Ковальчука*. 2019;4:59-62
16. Грабчак СО, Татарчук ЛВ, Гнатюк МС. Особливості ремоделювання артерій дванадцятипалої кишки при обтураційному

холестази. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2016;1:21-4.

17. Tantillo K, Dym RJ, Chernyak V, Scheinfeld MH, Taragin BH. No way out: Causes of duodenal and gastric outlet obstruction. *Clin Imaging*. 2020;65:37-46. DOI: 10.1016/j.clinimag.2020.04.017.

18. Bethell GS, Long A-, Knight M, Hall NJ. Congenital duodenal obstruction in the UK: A population-based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2020;105(2):178-83. DOI: 10.1136/archdischild-2019-317085

19. Hmadeh H, Saliba C, Raka M, Farhat HA, Dabbous A., Diab S et al. An unusual case of intestinal malrotation causing duodenal obstruction by a looped appendix. *Am J Case Rep*. 2018. 2018;19: 1362-5. doi: 10.12659/AJCR.913039

20. Patanaik SK, Pattanayak C. (2019). The pattern of acute intestinal obstruction: a hospital based study. *International Journal of Scientific Research*, 8(10):61-3

21. Лазарик ОЛ, Григор'єва ОА. Лектингістохімічна характеристика реактивності дванадцятипалої кишки щурів у експерименті. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2016;15(1):36-8.

22. Kim ME, Fallon SC, Bisset GS, Mazziotti MV, Brandt ML. Duodenum inversum: A report and review of the literature. *Journal of pediatric surgery*. 2013; 48:47-49.

23. Про внесення змін до Закону України "Про якість та безпеку харчових продуктів та продовольчої сировини": Закон України від 06.09.2005 р. № 2809-IV. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2809-15#Text> Постанова Кабінету Міністрів України «Про затвердження переліку харчових добавок, дозволених для використання у харчових продуктах» від 4 січня 1999 р. № Доступно: [http://search.ligazakon.ua/l\\_doc2.nsf/link1/KP99001](http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/KP99001)

24. 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
25. Trasande L, Shaffer RM, Sathyanarayana S. Food additives and child health. *Pediatrics*. 2018;142(2): e20181410. DOI: 10.1542/peds.2018-1410
26. Anil H, Harmanci K. Evaluation of contact sensitivity to food additives in children with atopic dermatitis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2020;37(3):390-5. DOI: 10.5114/ada.2020.96112
27. McCann, D, Barrett A, Cooper A, Crumpler D, Dale, L, Grimshaw K, Kitchin E, et al. Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9598):1560-7. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61306-3
28. Budrewicz S, Banaszczak M, Piotrowski J, Czerwińska M, Stachowska E. Allergens and food additives, including potentially harmful ones, present in food products that are preferred by children and adolescents. *Dev Period Med*. 2017;21(2):131-8.
29. Gerasimidis K, Bryden K, Chen X, Papachristou E, Verney A, Roig M, et al. The impact of food additives, artificial sweeteners and domestic hygiene products on the human gut microbiome and its fibre fermentation capacity. *Eur J Nutr*/ 2020;59(7):3213-30. DOI: 10.1007/s00394-019-02161-8
30. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Dusemund B, Gilbert J, Gott D, Kenigswald H, König J, Lambré C et al . *EFSA Journal* 2012;10(10):1006.
31. Рудик МП, Позур ВВ, Опейда ЄВ, Воєйкова ДО, Храновська НМ, Федорчук ОГ, та ін. Модуляторні ефекти глутамату натрію на

функції циркулюючих фагоцитарних клітин щурів *in vivo* та *in vitro*. Доповіді Національної академії наук України. 2017;5:89-97.

32. Chakraborty SP. Patho-physiological and toxicological aspects of monosodium glutamate. *Toxicol Mech Methods*. 2019;29(6):389-396. doi: 10.1080/15376516.2018.1528649.

33. Hernández Bautista RJ, Mahmoud AM, Königsberg M, López Díaz Guerrero NE. Obesity: Pathophysiology, monosodium glutamate-induced model and anti-obesity medicinal plants. *Biomed Pharmacother*. 2019;111:503-516. doi: 10.1016/j.biopha.2018.12.108

34. Torrezan R, Malta A, de Souza Rodrigues WDN, Dos Santos AAA, Miranda RA, Moura EG, et al. Monosodium l-glutamate-obesity onset is associated with disruption of central control of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and autonomic nervous system. *J Neuroendocrinol*. 2019;31(6):e12717. doi: 10.1111/jne.12717.

35. Rudyk MP, Pozur VV, Voieikova DO, Hurmach YV, Khranovska NM, Skachkova OV, et al. Sex-based differences in phagocyte metabolic profile in rats with monosodium glutamate-induced obesity. *Sci Rep*. 2018;8(1):5419. doi: 10.1038/s41598-018-23664-0.

36. Majewski M, Jurgoński A, Fotschki B, Juśkiewicz J. The toxic effects of monosodium glutamate (MSG) - The involvement of nitric oxide, prostanoids and potassium channels in the reactivity of thoracic arteries in MSG-obese rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2018;359:62-69. doi: 10.1016/j.taap.2018.09.016.

37. Pelantová H, Bártová S, Anýž J, Holubová M, Železná B, Maletínská L, et al. Metabolomic profiling of urinary changes in mice with monosodium glutamate-induced obesity. *Anal Bioanal Chem*. 2016 ;408(2):567-78. doi: 10.1007/s00216-015-9133-0.

38. Afifi MM, Abbas AM. Monosodium glutamate versus diet induced obesity in pregnant rats and their offspring. *Acta Physiol Hung*. 2011;98(2):177-88. doi: 10.1556/APhysiol.98.2011.2.9.

39. Quines CB, Rosa SG, Velasquez D, Prado VC, Neto JSS, Nogueira CW. (p-ClPhSe)<sub>2</sub> stabilizes metabolic function in a rat model of neuroendocrine obesity induced by monosodium glutamate. *Food Chem Toxicol.* 2018;118:168-180. doi: 10.1016/j.fct.2018.05.010.
40. Фалалєєва Т.М., Кухарський В.М., Берегова Т.В. Вплив тривалого введення глутамату натрію на структурно-функціональний стан шлунка та масу тіла щурів. *Фізіол. журн.* 2010;56(4):102-10.
41. Коленченко ОО, Фалаєєва ТМ, Берегова ТВ, Курик ОГ. Структурно-функціональні зміни в стінці товстого кишечника за умов введення глутамату натрію. *Український журнал медицини, біології та спорту.* 2017;5:39-43.
42. Солтанов ВВ, Комаровская ЛМ. Интероцептивные влияния глутамата натрия и пищевых добавок на активность гладких мышц желудка, кишечника и сердечную деятельность крыс. *Доклады Национальной академии наук Беларуси.* 2019. Т. 63, № 3. С. 331-42. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2019-63-3-331-342>
43. Neame KD, Wiseman G. The alanine and oxo acid concentrations in mesenteric blood during the absorption of l-glutamic acid by the small intestine of the dog, cat and rabbit in vivo. *J Physiol* 1958;140:148-55. doi: 10.1113/jphysiol.1958.sp005923.
44. Windmueller HG, Spaeth AE: Uptake and metabolism of plasma glutamine by the small intestine. *J Biol Chem.* 1974;249:5070-79.
45. Windmueller HG, Spaeth AE: Intestinal metabolism of glutamine and glutamate from the lumen as compared to glutamine from blood. *Arch Biochem Biophys.* 1975;17:662-72.
46. Windmueller HG: Glutamine utilization by the small intestine. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol.* 1982;53:201-37.
47. Reeds PJ, Burrin DG, Stoll B, Jahoor F, Wykes L, Henry J, Frazer ME: Enteral glutamate is the preferential source for mucosal glutathione synthesis in fed piglets. *Am J Physiol.* 1997;273:408-15.



48. Blachier F, Boutry C, Bos C, Tomé D: Metabolism and functions of L-glutamate in the epithelial cells of the small and large intestines. *Am J Clin Nutr.* 2009;90:814-821.
49. Sudakov SK, Alekseeva EV, Nazarova GA. Endogenous opioid dependence after intermittent use of glucose, sodium chloride, and monosodium glutamate solutions. *Food Science and Nutrition.* 2019;7(9):2842-6. <https://doi.org/10.1002/fsn3.1120>.
50. Бевзо ВВ. Вплив тривалого введення глютамату натрію на рівень деяких метаболітів азотистого обміну в сироватці крові щурів. *Вісник проблем біології і медицини.* 2017;1(135):83-6.
51. Бевзо ВВ. Дослідження токсодинаміки глютамату натрію на організм щурів за умов тривалого його введення. *Клінічна та експериментальна патологія.* 2016;15(5(2)):13-6.
52. Бороденко АО, Потапова АО, Наумко РФ. Вплив глютамату натрію на стінку шлунка щурів за умов корегувального впливу токоферолу та альмагелю. В: *Актуальні питання теоретичної медицини. Актуальні питання клінічної медицини. Клінічні та патогенетичні аспекти мікроелементозів: матеріали наук.-практ. конф.; 2011 Квіт 20-22; Суми. Суми: СумДУ; 2011. Ч.1, с. 54.*
53. Maluly HDB, Arisseto-Bragotto AP, Reyes FGR. Monosodium glutamate as a tool to reduce sodium in foodstuffs: Technological and safety aspects. *Food Sci Nutr.* 2017;5(6):1039-48.
54. Mortensen A, Aguilar F, Crebelli R, Di Domenico A, Dusemund B, Frutos MJ, et al. Re-evaluation of glutamic acid (E 620), sodium glutamate (E 621), potassium glutamate (E 622), calcium glutamate (E 623), ammonium glutamate (E 624) and magnesium glutamate (E 625) as food additives. *EFSA J* 2017;15(7) :e04910.DOI:10.2903/j.efsa.2017.4910
55. Roberts A, Lynch B, Rietjens I. Risk Assessment Paradigm for Glutamate. *Ann Nutr Metab.* 2018;73 Suppl 5(Suppl 5):53-64. doi: 10.1159/000494783.

56. Миронова А. Глутамат натрію (Е 621) у харчових продуктах: які небезпеки? Стандартизація. Сертифікація. Якість. 2012;3:63-5.
57. Halim, J., Bouzari, A., Felder, D., Guinard, J.-X. The Salt Flip: Sensory mitigation of salt (and sodium) reduction with monosodium glutamate (MSG) in “Better-for-You” foods. *Journal of Food Science*. 2020;85(9):2902-14.
58. Трохименко ВЗ, Кальчук ЛА, Дідух МІ, Ковальчук ТІ, Захарін ВВ. Використання харчових добавок у ковбасному виробництві та їх вплив на організм людини. *Вісник Сумського національного аграрного університету. Серія: Тваринництво*. 2018;2:233-7.
59. Титаренко ОО. Хімічні добавки у продуктах харчування. В: Титаренко ВП, Хлопов АМ, редактори. *Безпека життя і діяльності людини: теорія та практика: збірник наук. праць Всеукр. наук.-практ. конф., присвяченої Всесвітнім Дням цивільної оборони та охорони праці; 2020 квіт. 23-24; Полтава. Полтава: ПНПУ імені В.Г. Короленка; 2020. с. 143-6.*
60. Nitrate and Nitrite in Drinking-water: Background document for development of WHO GDWQ. Number WHO/SDE/WSH/7.01/16/Rev/1. Geneva: World Health Organization; 2016:41. Available from: [https://www.who.int/water\\_sanitation\\_health/dwq/chemicals/nitrate-nitrite-background-jan17.pdf](https://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/nitrate-nitrite-background-jan17.pdf).
61. Запорожан ВМ, Гоженко АІ, Савицький ІВ. Вивчення ефекту та механізму впливу нітриту натрію на репродуктивну систему інфантильних щурів-самців. *Вісник наукових досліджень*. 2000;3:95-7.
62. Ерстенюк ГМ, Геращенко СБ, Хопта НС. Вплив хлориду кадмію та нітриту натрію на структурно-метаболичні процеси у кістковій тканині. *Досягнення біології та медицини*. 2011;2(18):40-5.
63. Куліцька МІ. Динаміка метаболічних змін в організмі щурів за умов ураження нітритом натрію. *Вісник проблем біології і медицини*. 2015;4(2):168-71.

64. Сидоряк НГ, Семенко КВ, Чабан ОС, Слышик ОА. Особенности дыхания у крыс при воздействии нитрита натрия. В: Сучасний світ як результат антропогенної діяльності: збірник матеріалів конференції. Мелітополь: Вид-во Мелітопольського держ. пед. ун-ту імені Б. Хмельницького; 2017. С. 82-4
65. Лук'янова ЄМ. Вплив хронічної нітритного навантаження на морфофункціональний стан головного мозку щурів. Український журнал медицини, біології та спорту. 2019;4(6):52-9.
66. Ling WC, Lau YS, Murugan DD, Vanhoutte PM, Mustafa MR. Sodium nitrite causes relaxation of the isolated rat aorta: By stimulating both endothelial NO synthase and activating soluble guanylyl cyclase in vascular smooth muscle. *Vascul Pharmacol.* 2015 Nov;74:87-92. doi: 10.1016/j.vph.2015.05.014.
67. Kiani A, Yousefsani BS, Doroudian P, Seydi E, Pourahmad J. The mechanism of hepatotoxic effects of sodium nitrite on isolated rat hepatocytes. *Toxicol Environ Health Sci.* 2017;9(3):244-50. DOI: 10.1007/s13530-017-0327-z
68. Elsherbiny NM, Maysarah NM, El-Sherbiny M, Al-Gayyar MM. Renal protective effects of thymoquinone against sodium nitrite-induced chronic toxicity in rats: Impact on inflammation and apoptosis. *Life Sci.* 2017;180:1-8. DOI: 10.1016/j.lfs.2017.05.005
69. Savitsky IV, Kryukova GV, Myastkivska IV. Endothelial dysfunction due to sodium nitrite. *Journal of Education, Health and Sport.* 2020;10(3):188-98. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.03.021>
70. Linsha Ma, Liang Hu, Xiaoyu Feng, Songlin Wang. Nitrate and Nitrite in Health and Disease. *Aging Dis.* 2018;9(5): 938–45. Published online 2018 Oct 1. doi: 10.14336/AD.2017.1207
71. Wahyuningsih SPA, Atika BND, Sajidah ES, Winarni D. Nephroprotective activity of okra pods extract (*Abelmoschus esculentus* L.)

in sodium nitrite-induced mice. *Res J Pharm Technol.* 2020;13(8):3648-52. DOI: 10.5958/0974-360X.2020.00645.9.

72. Лихацький ПГ, Фіра ЛС, Герасимець П. Метаболічні порушення в організмі щурів за умов ураження нітритом натрію // Український біофармацевтичний журнал. 2013;4:98-103.

73. Rosenbaek JB, Pedersen EB, Bech JN. The effect of sodium nitrite infusion on renal function, brachial and central blood pressure during enzyme inhibition by allopurinol, enalapril or acetazolamide in healthy subjects: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, crossover study. *BMC Nephrology.* 2018;19(1):244.

74. Zhou L, Zahid M, Anwar MM, Pennington KL, Cohen SM, Wisecarver JL, et al. Suggestive evidence for the induction of colonic aberrant crypts in mice fed sodium nitrite. *Nutr Cancer.* 2016;68(1):105-12. DOI: 10.1080/01635581.2016.1102298

75. Shariatifar N, Rezaei M, Rahimnia R. Study of nitrite in hamburgers supplied in Tehran, Iran. *Toxicol Int.* 2016;23(3):236-9. DOI: 10.22506/ti/2016/v23/i3/146716

76. Savitsky I. V., Kryukova G. V., Myastkivska I. V. Endothelial dysfunction due to sodium nitrite. *Journal of Education, Health and Sport.* 2020;10(3):188-98. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.03.021>

77. Fukuda T, Kakinohana M, Takayama C, Matsushita M, Sugahara K. Dietary supplementation with sodium nitrite can exert neuroprotective effects on global cerebral ischemia/reperfusion in mice. *J Anesth.* 2015;29(4):609-17. DOI: 10.1007/s00540-014-1968-6 .

78. Пришляк АМ, Стахурська ІО, Ремінецький БЯ, Щур ОМ. Морфологічні особливості артерій середнього калібру міокарда дослідних щурів різної статі при дії на них нітриту натрію // Вісник проблем біології і медицини. 2016;2(2):272-74.

79. Пришляк АМ, Стахурська ІО. Вплив довготривалої інтоксикації нітритом натрію на морфо-функціональні особливості

секреторної активності міокарда білих щурів різної статі. В: Морфологічні дослідження - виклики сучасності : збірник тез доповідей науково-практичної конференції; 2015 квіт. 23-24; Суми. Суми: СумДУ. 2015; С. 48-50.

80. Стахурська Ю. Морфологічна оцінка довготривалого впливу нітриту натрію на серце щура. Вісник проблем біології і медицини. 2015; 4(2):306-309.

81. Стахурська Ю, Пришляк АМ, Кондратюк ВА, Лотоцька ОВ, Флекей НВ. Вплив натрію нітриту на вільнорадикальні процеси в організмі та ультраструктуру міокарда у щурів. Гігієна населених місць. 2014;64:409-415

82. Стахурська Ю, Пришляк АМ. Морфологічні особливості мікрогемодинамічного русла шлуночків серця щурів за дії на організм натрія нітриту. Наукові записки Тернопільського національного педагогічного університету імені Володимира Гнатюка. Сер. Біологія. Спеціальний вип. : присвяч. 75-річчю ТНПУ ім. В. Гнатюка, хіміко-біологічного фак., каф. ботаніки. 2015; 1(62) : 148–151.

83. Донченко СВ, Білаш СМ, Северин ЮМ. Вплив найпоширеніших харчових добавок на здоров'я людини. В: Пилипенка СВ, редактор. Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини. Полтава: Астроя; 2020. с. 23-5.

84. Mudan A, Replinger D, Lebin J, Lewis J, Vohra R, Smollin C. Severe Methemoglobinemia and Death From Intentional Sodium Nitrite Ingestions. J Emerg Med. 2020;59(3):85-8. DOI: 10.1016/j.jemermed.2020.06.031

85. Durão C, Pedrosa F, Dinis-Oliveira RJ. A fatal case by a suicide kit containing sodium nitrite ordered on the internet. J Forensic Leg Med 2020;73: 101989. DOI: 10.1016/j.jflm.2020.101989

86. Bashline MJ, Bachman TN, Helbling NL, Nourai 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
87. Oplatowska-Stachowiak M, Elliott CT. Food colors: Existing and emerging food safety concerns. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017;57(3):524-48. doi: 10.1080/10408398.2014.889652
88. Yamjala K, Nainar MS, Ramiseti NR. Methods for the analysis of azo dyes employed in food industry—a review. *Food chemistry.* 2016;192:813-24.
89. Малєєв ВО, Безпальченко ВМ, Семенченко ОО. Харчові добавки: визначення, ризику, аналіз споживання. Вчені записки ТНУ імені В.І. Вернадського. Серія: технічні науки. 2020;Том 31 (70) № 3. Ч. 2:7-12.
90. Antakli S, Nejem L, Taftanaze R. Determination of food colorants (Ponceau 4R and brilliant black) by derivative spectrophotometry. *Res J Pharm Technol.* 2019;12(12):5937-5942. DOI: 10.5958/0974-360X.2019.01030.8
91. Zhang J, Zhang S, Wang X, Wang W, Chen Z. Simultaneous determination of Ponceau-4R and Allura Red in soft drinks based on the ionic liquid modified expanded graphite paste electrode. *Int J Environ Anal Chem.* 2015;95(7):581-91.
92. Al-Dahhan MAH, AL-Samawy ERM, AL-Kaisei B, Jarad AS. Effect of synthetic colorants (Sunset yellow and Ponceau 4R) in some biochemical and histopathological parameters of albino rats. *AL-Qadisiyah Journal of Veterinary Medicine Sciences.* 2014;13(1):80-4
93. 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):232-5. DOI 10.26724/2079-8334-2020-1-71-232-235

94. Dong Y, Zhang J, Xing Y, Song Z, Wang Y, Meng M, et al. Quantification of Ponceau 4R in Foods by Indirect Competitive Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (icELISA). *J Agric Food Chem*. 2015;63(28):6338-45

95. Doguc DK, Deniz F, İlhan İ, Ergonul E, Gultekin F. Prenatal exposure to artificial food colorings alters NMDA receptor subunit concentrations in rat hippocampus. *Nutr Neurosci*. 2019 Nov 4:1-11. doi: 10.1080/1028415X.2019.1681065

96. Chung KT. Azo dyes and human health: A review. *Journal of Environmental Science and Health*. 2017;35(1):67. DOI: [10.1080 / 10590501.2017.1284570](https://doi.org/10.1080/10590501.2017.1284570)

97. Elbanna K, Sarhan OM, Khide M, Elmogy M, Abulreesh HH, Shaaban MR. Microbiological, histological, and biochemical evidence for the adverse effects of food azo dyes on rats. *Journal of Food and Drug Analysis*. 2017;25(3):667-80. doi: 10.1016/j.jfda.2017.01.005.

98. Gičević A, Hindija L, Karačić A. Toxicity of Azo Dyes in Pharmaceutical Industry. In: Badnjevic A, Škrbić R, Gurbeta Pokvić L. (eds) *CMBEBIH 2019. IFMBE Proceedings*. 2020;73. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-17971-7\\_88](https://doi.org/10.1007/978-3-030-17971-7_88).

99. Feketea G, Tsabouri S. Common food colorants and allergic reactions in children: Myth or reality? *Food Chem*. 2017 Sep 1;230:578-588. doi: 10.1016/j.foodchem.2017.03.043.

100. Nakama KA, Dos Santos RB, Serpa P, Maciel TR, Haas SE. Organoleptic excipients used in pediatric antibiotics. *Arch Pediatr*. 2019 Oct;26(7):431-436. doi: 10.1016/j.arcped.2019.09.008.

101. Šuleková M, Hudák A, Smrčová M. The Determination of Food Dyes in Vitamins by RP-HPLC. *Molecules*. 2016 Oct 17;21(10):1368. doi: 10.3390/molecules21101368.

102. Rychen G, Azimonti G, Bampidis V, Bastos MDL, Bories G, Chesson A, et al. Safety and efficacy of ponceau 4R for cats, dogs and ornamental fish. *EFSA J* 2018;16(3):1435-39. DOI: 10.2903/j.efsa.2018.5222.

103. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources Added to Food. Scientific Opinion on the re-evaluation of Ponceau 4R (E 124) as a food additive. *EFSA J* 2009;7(11). doi: 10.2903/j.efsa.2009.1328

104. EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP). Guidance on the assessment of additives intended to be used in pets and other non food-producing animals. *EFSA J* 2011;9(2). doi: 10.2903/j.efsa.2011.2012

105. EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP). Guidance for the preparation of dossiers for sensory additives. *EFSA J* 2012;10(1). doi: 10.2903/j.efsa.2012.2534

106. EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP). Guidance for the preparation of dossiers for additives already authorised for use in food. *EFSA J* 2012;10(1). doi: 10.2903/j.efsa.2012.2538

107. EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP). Guidance on studies concerning the safety of use of the additive for users/workers. *EFSA J* 2012;10(1). doi: 10.2903/j.efsa.2012.2539

108. Marion-Letellier R, Amamou A, Savoye G, Ghosh S. Inflammatory bowel diseases and food additives: To add fuel on the flames! *Nutrients* 2019;11(5): 1111. DOI: 10.3390/nu11051111

109. Motta CM, Simoniello P, Arena C, Capriello T, Panzuto R, Vitale E, et al. Effects of four food dyes on development of three model species, *Cucumis sativus*, *Artemia salina* and *Danio rerio*: Assessment of potential risk for the environment. *Environ Pollut* 2019;253:1126-35. DOI: 10.1016/j.envpol.2019.06.018



110. Abe FR, Soares AMVM, Oliveira DPD, Gravato C. Toxicity of dyes to zebrafish at the biochemical level: Cellular energy allocation and neurotoxicity. *Environmental Pollution*. 2018;235:255-62. doi: 10.1016/j.envpol.2017.12.020
111. de Oliveira MVA, Alves DDL, Lima LHGM, de Castro JM, e Sousa TMC, Peron AP. Cytotoxicity of erythrosine (E-127), brilliant blue (E-133) and red 40 (E-129) food dyes in a plant test system. *Acta Scientiarum - Biological Sciences*. 2013;35(4):557-62. doi: 10.4025/actascibiols.v35i4.18419
112. Doguc DK, Ceyhan BM, Ozturk M, Gultekin F. Effects of maternally exposed colouring food additives on cognitive performance in rats. *Toxicology and Industrial Health*. 2013;29(7):616-23. doi: 10.1177/0748233712436638
113. Marques GS, Do Anjos Sousa JJ, Peron AP. Action of ponceau 4R (E-124) food dye on root meristematic cells of *Allium cepa* L. *Acta Scientiarum - Biological Sciences*. 2015;37(1):101-6. doi: 10.4025/actascibiols.v37i1.23119
114. Tkaczyk A, Mitrowska K, Posyniak A. Synthetic organic dyes as contaminants of the aquatic environment and their implications for ecosystems: A review. *Science of The Total Environment*. 2020; 717: 13722. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.137222>
115. Дайнеко ПМ. Порівняльна характеристика харчових домішок у продуктах харчування в Україні та країнах Європейського Союзу. Магістерські студії. Альманах. 2015;15(2):65-6.
116. Григоренко АС, Єрошенко ГА, Шевченко КВ, Донець ІМ, Ваценко АВ, Улановська-Циба НА. Вплив глютаму натрію на органи травної системи. *Вісник проблем біології і медицини*. 2021; 1(159): 254-57.
117. Кінаш ОВ, Єрошенко ГА, Шевченко КВ, Лисаченко ОД, Донець ІМ, Кінаш ПМ, Григоренко АС. Вплив глютаму натрію на

організм людини та тварин. Вісник проблем біології і медицини. 2021; 3(161): 49-52.

118. Grigorenko AS, Yeroshenko GA, Shevchenko KV, Perederii NO. Biological Effects of the Most Common Food Additives. Acta Balneologica. 2021; 4(166): 309-14.

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

120. 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.

121. Апихтіна ОЛ. Правові аспекти при роботі з експериментальними тваринами. Сьогодення і біоетика. К.: ВД Авіцена; 2011. – ISBN 978-966-2144-26-0.:244-50.

122. 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.

123. Корнацький ВМ, Талаєва ТВ, Основи діяльності етичних комісій. Київ: 2007. 92 с.

124. 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.

125. 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.

126. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics. Oxford: Oxford university press; 1994. 546 p.

127. Резніков ОГ, Соловйов 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.

128. Резніков ОГ. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах. Перший національний конгрес з біоетики. Ендокринологія. 2003;8(1):142-5.

129. 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.

130. 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

131. Лапач СН, Чубенко АВ, Бабич ПН. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев: Морион; 2000:320 с.

132. Багрій ММ, Діброва ВА, Попадинець ОГ, Грищук МІ. Методики гістологічних досліджень монографія; за ред. Багрія ММ, Діброви А. Вінниця: Нова книга, 2016: 328 с.

133. 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. Прилуцкий, І. В. Бойко; заявник та патентовласник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». – и 201201052 ; заявл. 01.02.2012 ; опубл. 27.08.2012, Бюл. № 16.

134. Millonig G. Further observations on a phosphates buffer for osmium solutions in fixations. V. Internat. Congr. EM. New York: 1962, p. 1-8.

135. Карупу ВЯ. Электронная микроскопия. Київ: Вища школа; 1984. 207 с.

136. Володько ЯТ. Электронно-микроскопическое исследование нервно-мышечных окончаний. Кровообращение в скелетных мышцах. Рига. 2000: 20-31.

137. Казакова КС, Старченко П, Єрошенко ГА. Спосіб окрашування напівтонких зрізів. Свідectво про раціоналізаторську пропозицію видане Українською медичною стоматологічною академією № 1880. 1999 Вер 15

138. Кокс Д, Снелл Э. Прикладная статистика. Принципы и примеры. М.: Мир; 2000. 200 с.

139. 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.

140. 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.

141. Grigorenko A, Yeroshenko G, Shevchenko K, Lisachenko O, Perederii N. Remodeling of the rat duodenal wall under the effect of complex food additives of monosodium glutamate, sodium nitrite and ponceau 4r. Georgian medical news. 2021; 5(314): 145-50.

142. Григоренко АС, Пилипенко СВ. Динаміка змін метричних показників стінки дванадцятипалої кишки щурів під впливом комплексу харчових добавок: нітриту натрію, глутамату натрію та Понсо 4R. Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції «Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини». Полтава, 22-23 жовтня 2020; 14-16.

143. Григоренко АС, Єрошенко ГА, Ваценко АВ, Лисаченко ОД, Шевченко КВ. Вплив комплексу харчових добавок на метричні

показники стінки дванадцятипалої кишки щурів. Матеріали XII Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції «Сучасні виклики і актуальні проблеми науки, освіти та виробництва: міжгалузеві диспути». Київ, 29 січня 2021; 12-17.

144. Yeroshenko GA, Grygorenko AS, Shevchenko KV, Lysachenko OD, Sokolenko VN, Khilinska1 TV, Bilash VP, Solod AV. Reactive changes in the vessels of the rat duodenal mucosa in response to the effect of complex food additives. Світ медицини та біології. 2021; 2(76): 211-16.

145. Григоренко АС, Єрошенко ГА, Шевченко КВ, Лисаченко ОД, Солод АВ. Вплив комплексу харчових добавок на судини слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Морфологічні аспекти сучасної медицини та стоматології» присвячена 85-річчю з дня народження професора М.С. Скрипнікова, у рамках святкування 100-річчя з дня заснування Полтавського державного медичного університету. Полтава, 19-20 травня 2021; 34-35.

146. Єрошенко ГА, Лисаченко ОД, Григоренко АС, Шевченко КВ, Донець ІМ, Жага ОМ. Морфометрична характеристика судин резистивної ланки слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів при дії комплексу харчових добавок. Матеріали I Міжнародної науково-практичної конференція “Topical issues of modern science, society and education”. Харків, 8-10 серпня 2021; 106-109.

147. Григоренко АС, Єрошенко ГА, Шевченко КВ, Лисаченко ОД, Солод АВ. Вплив комплексу харчових добавок на судини слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Морфологічні аспекти сучасної медицини та стоматології» присвячена 85-річчю з дня народження професора М.С. Скрипнікова, у рамках святкування 100-річчя з дня заснування Полтавського державного медичного університету. Полтава, 19-20 травня 2021; 34-35.

148. Єрошенко ГА, Лисаченко ОД, Григоренко АС, Шевченко КВ, Донець ІМ, Жага ОМ. Морфометрична характеристика судин резистивної ланки слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів при дії комплексу харчових добавок. Матеріали I Міжнародної науково-практичної конференція “Topical issues of modern science, society and education”. Харків, 8-10 серпня 2021; 106-109.

149. Єрошенко ГА, Григоренко АС, Шевченко КВ, Кінаш ОВ, Донець ІМ. Морфометричні та гістологічні особливості ємнісної ланки гемомікроциркуляторного русла слизової оболонки дванадцятипалої кишки при вживанні комплексу харчових добавок. Матеріали науково-практичної конференції «Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини». Полтава, 21-22 жовтня 2021; 148-51.

150. Єрошенко ГА, Пилипенко СВ, Григоренко АС, Шевченко КВ, Донець ІМ. Зміни метричних показників судин обмінної ланки слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів при комплексній дії харчових добавок. Всеукраїнської міждисциплінарної науково-практичної конференції з міжнародною участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя від заснування УМСА)» присвячена 100-річчю заснування Української медичної стоматологічної академії. Полтава, 8 жовтня 2021; 55-57.

151. Григоренко АС, Єрошенко ГА, Шевченко КВ, Лисаченко ОД, Солод АВ. Вплив комплексу харчових добавок на судини слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів. Матеріали першого міжнародного морфологічного симпозіуму «Новітні досягнення клінічної анатомії і оперативної хірургії в розвитку сучасної медицини і стоматології» Полтава 16-17 червня 2022 р. Вісник проблем біології і медицини 2022;2 (164) (додаток): 22.

152. Bilash VP, Grygorenko AS, Yeroshenko GA, Shevchenko KV, Lysachenko OD, Zviahol'ska IM, Tymoshenko YuV, Khilinska TV. The

impact of the complex food additives on the glandular apparatus of the rat's duodenal mucosa. *Світ медицини та біології*. 2021; 4(78):196-203.

153. Yeroshenko GA, Grygorenko AS, Shevchenko KV, Lysachenko OD, Riabushko OB, Pyvovar NM, Klepets OV. Influence of food additives complex on the morphology of villi of the rats' duodenum mucosa. *Світ медицини та біології*. 2022; 2(80):199-203.

154. Єрошенко ГА, Григоренко АС, Шевченко КВ, Лисаченко ОД, Ваценко АВ, Рябушко ОБ. Реактивні зміни епітелію слизової оболонки дванадцятипалої кишки. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини», присвяченої 90-річчю заснування кафедри медичної біології в рамках святкування 100-річчя Полтавського державного медичного університету. Полтава, 30 вересня-1 жовтня 2021; 19-22.

155. Єрошенко ГА, Григоренко АС, Гасюк НВ, Шевченко КВ, Улановська-Циба НА, Клепець ОВ, Передерій НО. Вплив комплексу харчових добавок на клітини панета дванадцятипалої кишки щурів. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини», присвяченої 90-річчю заснування кафедри медичної біології в рамках святкування 100-річчя Полтавського державного медичного університету. Полтава, 30 вересня-1 жовтня 2021; 22-24.

156. Єрошенко ГА, Григоренко АС, Кінаш ОВ, Шевченко КВ, Донець ІМ. Реакція крипт слизової оболонки дванадцятипалої кишки на дію комплексу поллютантів. Матеріали ХХІІ міжнародної науково-практичної інтернет-конференції «Сучасні виклики і актуальні проблеми науки, освіти та виробництва: міжгалузеві диспути». Київ, 19 листопада 2021; 162-65.

157. Григоренко АС, Єрошенко ГА, Лисаченко ОД, Передерій НА, Рябушко ОБ, Клепець ОВ, Шевченко КВ. Ремодельовання

структурних компонентів ворсин слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів після дії комплексу харчових добавок. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Морфогенез та регенерація органів людини та тварин в нормі, при патології та за умов корекції», присвяченої 100-річчю з дня народження професора І.О. Жутаєва. Полтава, 14 квітня 2022; 29-33.

158. Григоренко АС, Єрошенко ГА, Шевченко КВ, Лисаченко ОД, Ваценко АВ, Рябушко ОБ, Улановська-Циба НА, Кінаш ОВ, Клепець ОВ. Структурна перебудова ворсин слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів за умов дії екзогенних поллютантів на ранніх термінах експерименту. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Еколого-біологічна освіта в концепції “Єдине здоров’я”». Тернопіль, 27–29 квітня 2022; 26-27.

159. Yeroshenko GA, Grygorenko AS, Shevchenko KV, Lysachenko OD, Maksymenko NT, Vatsenko AV, Klepets OV. The features of the normal ultrastructure of the rat duodenum and under the combined effect of the food additives complex. *Wiadomości Lekarskie*. 2022; 75 (6):1466-70.

160. Шепітько КВ. Морфометрична характеристика стінки дванадцятипалої кишки при введенні кріоконсервованої плаценти у щурів. *Світ медицини та біології*. 2013; 4: 117–120.

161. Шепітько КВ, Чайковський ЮБ. Морфометрична характеристика стінки дванадцятипалої кишки при введенні кріоконсервованої плаценти на тлі гострого асептичного запалення черевної порожнини у щурів. *Український морфологічний альманах*. 2013;11(4): 84–87.

162. Білаш СМ, Шепітько ВІ, Єрошенко ГА. Структурно-функціональні особливості елементів дифузної ендо кринної системи шлунку щурів при введенні кріоконсервованої плаценти на тлі запального процесу. *Світ медицини та біології*. 2013; 2(38): 16-19.



163. 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.

164. Pronina OM, Koptev MM, Bilash SM, Yeroshenko GA. Response of hemomicrocirculatory bed of internal organs on various external factors exposure based on the morphological research data. *Світ медицини та біології*. 2018; 1(63): 153-57.

165. I Yachmin VP Bilash, GA Yeroshenko, SM Bilash, K.V. Shevchenko, OB Ryabushko, AV Vatsenko, A.V. Solod. Remodeling of the rat gastric wall components under the effect of complex food additives. *Світ медицини та біології*. – 2021. - № 1 (75). – С.235-238]

166. Ячмінь АІ, Єрошенко ГА, Білаш СМ, Шевченко КВ, Лисаченко ОД, Ваценко АВ, Передерій НО. Вплив консервантів та азобарвників на органи шлунково-кишкового тракту. *Вісник проблем біології і медицини*. 2022; 1 (163):75-80.

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

168. Yamjala K, Nainar MS, Ramiseti NR. Methods for the analysis of azo dyes employed in food industry—a review. *Food chemistry*. 2016; 192: 813-24.

169. Sadowska J, Kuchlewska M. Effect of diet composition and mixture of selected food additives on the erythrocytic system and iron metabolism in peripheral blood of male rats. *Acta Sci Pol Technol Aliment*. 2011;10(4):497-506.

170. Сенчакович ЮВ, Єрошенко ГА. Морфометрична характеристика ланок мікроциркуляторного русла піднебінних залоз при експериментальній гіпосалівації. *Вісник проблем біології та*

медицини. 2014; 3(112): 275-78.

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

1. Yeroshenko GA, Grygorenko AS, Shevchenko KV, Lysachenko OD, Sokolenko VN, Khilinska1 TV, Bilash VP, Solod AV. Reactive changes in the vessels of the rat duodenal mucosa in response to the effect of complex food additives. Світ медицини та біології. 2021; 2(76): 211-16.
2. Grigorenko A, Yeroshenko G, Shevchenko K, Lisachenko O, Perederii N. Remodeling of the rat duodenal wall under the effect of complex food additives of monosodium glutamate, sodium nitrite and ponceau 4r. Georgian medical news. 2021; 5(314): 145-50.
3. Bilash VP, Grygorenko AS, Yeroshenko GA, Shevchenko KV, Lysachenko OD, Zviaholska IM, Tymoshenko YuV, Khilinska TV. The impact of the complex food additives on the glandular apparatus of the rat's duodenal mucosa. Світ медицини та біології. 2021; 4(78):196-203.
4. Yeroshenko GA, Grygorenko AS, Shevchenko KV, Lysachenko OD, Maksymenko NT, Vatsenko AV, Klepets OV. The features of the normal ultrastructure of the rat duodenum and under the combined effect of the food additives complex. Wiadomości Lekarskie. 2022; 75 (6):1466-70.
5. Yeroshenko GA, Grygorenko AS, Shevchenko KV, Lysachenko OD, Riabushko OB, Pyvovar NM, Klepets OV. Influence of food additives complex on the morphology of villi of the rats' duodenum mucosa. Світ медицини та біології. 2022; 2(80):199-203.

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

6. Григоренко АС, Пилипенко СВ. Динаміка змін метричних показників стінки дванадцятипалої кишки щурів під впливом комплексу харчових добавок: нітриту натрію, глутамату натрію та Понсо 4R. Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції «Біологічні, медичні та

- науково-педагогічні аспекти здоров'я людини». Полтава, 22-23 жовтня 2020; 14-16.
7. Григоренко АС, Єрошенко ГА, Ваценко АВ, Лисаченко ОД, Шевченко КВ. Вплив комплексу харчових добавок на метричні показники стінки дванадцятипалої кишки щурів. Матеріали XII Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції «Сучасні виклики і актуальні проблеми науки, освіти та виробництва: міжгалузеві диспути». Київ, 29 січня 2021; 12-17.
  8. Григоренко АС, Єрошенко ГА, Шевченко КВ, Лисаченко ОД, Солод АВ. Вплив комплексу харчових добавок на судини слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Морфологічні аспекти сучасної медицини та стоматології» присвячена 85-річчю з дня народження професора М.С. Скрипнікова, у рамках святкування 100-річчя з дня заснування Полтавського державного медичного університету. Полтава, 19-20 травня 2021; 34-35.
  9. Єрошенко ГА, Лисаченко ОД, Григоренко АС, Шевченко КВ, Донець ІМ, Жага ОМ. Морфометрична характеристика судин резистивної ланки слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів при дії комплексу харчових добавок. Матеріали I Міжнародної науково-практичної конференції “Topical issues of modern science, society and education”. Харків, 8-10 серпня 2021; 106-109.
  10. Єрошенко ГА, Григоренко АС, Шевченко КВ, Лисаченко ОД, Ваценко АВ, Рябушко ОБ. Реактивні зміни епітелію слизової оболонки дванадцятипалої кишки. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини», присвяченої 90-річчю заснування кафедри медичної біології в рамках святкування 100-річчя Полтавського державного медичного університету. Полтава, 30 вересня-1 жовтня 2021; 19-22.

11. Єрошенко ГА, Григоренко АС, Гасюк НВ, Шевченко КВ, Улановська-Циба НА, Клепець ОВ, Передерій НО. Вплив комплексу харчових добавок на клітини панета дванадцятипалої кишки щурів. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини», присвяченої 90-річчю заснування кафедри медичної біології в рамках святкування 100-річчя Полтавського державного медичного університету. Полтава, 30 вересня-1 жовтня 2021; 22-24.
12. Єрошенко ГА, Григоренко АС, Шевченко КВ, Кінаш ОВ, Донець ІМ. Морфометричні та гістологічні особливості ємнісної ланки гемомікроциркуляторного русла слизової оболонки дванадцятипалої кишки при вживанні комплексу харчових добавок. Матеріали науково-практичної конференції «Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини». Полтава, 21-22 жовтня 2021; 148-51.
13. Єрошенко ГА, Пилипенко СВ, Григоренко АС, Шевченко КВ, Донець ІМ. Зміни метричних показників судин обмінної ланки слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів при комплексній дії харчових добавок. Всеукраїнської міждисциплінарної науково-практичної конференції з міжнародною участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя від заснування УМСА)» присвячена 100-річчю заснування Української медичної стоматологічної академії. Полтава, 8 жовтня 2021; 55-57.
14. Єрошенко ГА, Григоренко АС, Кінаш ОВ, Шевченко КВ, Донець ІМ. Реакція крипт слизової оболонки дванадцятипалої кишки на дію комплексу поліютантів. Матеріали ХХІІ міжнародної науково-практичної інтернет-конференції «Сучасні виклики і актуальні проблеми науки, освіти та виробництва: міжгалузеві диспути». Київ, 19 листопада 2021; 162-65.
15. 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.

16. Григоренко АС, Єрошенко ГА, Лисаченко ОД, Передерій НА, Рябушко ОБ, Клепець ОВ, Шевченко КВ. Ремоделювання структурних компонентів ворсин слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів після дії комплексу харчових добавок. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Морфогенез та регенерація органів людини та тварин в нормі, при патології та за умов корекції», присвяченої 100-річчю з дня народження професора І.О. Жутаєва. Полтава, 14 квітня 2022; 29-33.
17. Григоренко АС, Єрошенко ГА, Шевченко КВ, Лисаченко ОД, Ваценко АВ, Рябушко ОБ, Улановська-Циба НА, Кінаш ОВ, Клепець ОВ. Структурна перебудова ворсин слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів за умов дії екзогенних поллютантів на ранніх термінах експерименту. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Еколого-біологічна освіта в концепції “Єдине здоров’я”». Тернопіль, 27–29 квітня 2022; 26-27.
18. Григоренко АС, Єрошенко ГА, Шевченко КВ, Лисаченко ОД, Солод АВ. Вплив комплексу харчових добавок на судини слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів. Матеріали першого міжнародного морфологічного симпозиуму «Новітні досягнення клінічної анатомії і оперативної хірургії в розвитку сучасної медицини і стоматології» Полтава 16-17 червня 2022 р. Вісник проблем біології і медицини 2022;2 (164) (додаток): 22

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

19. Григоренко АС, Єрошенко ГА, Шевченко КВ, Донець ІМ, Ваценко АВ, Улановська-Циба НА. Вплив глютамату натрію на органи травної системи. Вісник проблем біології і медицини. 2021; 1(159): 254-57.

- 20.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.
- 21.Grigorenko AS, Yeroshenko GA, Shevchenko KV, Perederii NO. Biological Effects of the Most Common Food Additives. Acta Balneologica. 2021; 4(166): 309-14.
- 22.Кінаш ОВ, Чуприна ОБ, Донець ІМ, Григоренко АС, Жага ОМ. Механізм дії глютамату натрію на органи травної системи. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2021; 4(76): 178-183.
- 23.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.

## 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: міжгалузеві 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: міжгалузеві 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.

## Додаток Б

“Затверджую”  
 Перший проректор  
 Івано - Франківського національного  
 медичного університету  
 д.біол.н., професор  Ганна ЕРСТЕНІУК  
 “ \_\_\_\_\_ ” 2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії «Морфофункціональна характеристика тонкої кишки щурів після дії комплексу хімічних речовин».
2. **Установа-розробник:** кафедра біології та основ здоров'я людини, Полтавський національний педагогічний університет імені В. Г. Короленка, м. Полтава, здобувач Григоренко А.С.
3. **Джерело інформації:** «Reactive changes in the vessels of the rat duodenal mucosa in response to the effect of complex food additives».- Єрошенко Г.А., Григоренко А.С., Шевченко К.В., Лисаченко О.Д., Соколенко В.Н., Хілінська Т.В., Білаш В.П., Солод А.В. // Світ медицини та біології. - 2021. - Вип. 2(76). - С. 211-216.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Івано – Франківський національний медичний університет, кафедра гістології, цитології та ембріології. (зав. каф. – д.мед.н., професор Сергій Геращенко), вул. Галицька 2, м. Івано-Франківськ 76018
5. **Термін впровадження:** березень-квітень 2022 року.
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес - в матеріали лекцій і практичних занять для студентів медичного та стоматологічного факультетів з теми „Органи травної системи” та в наукову роботу кафедри.
7. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Пропозиція для впровадження обговорена та затверджена на засіданні кафедри. Протокол № 354 від 12 травня 2022 р.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології Івано-Франківського національного медичного університету, д.мед.н., професор



Сергій Геращенко

## Додаток Б1

ЗАТВЕРДЖУЮ  
 Проректор з наукової роботи  
 Тернопільського національного  
 медичного університету  
 імені І. Я. Горбачевського МОЗ  
 України  
 н.н., проф. Кліщ І. М.  
 2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії «Морфофункціональна характеристика тонкої кишки щурів після дії комплексу хімічних речовин».
2. **Установа розробника, автор:** кафедра біології та основ здоров'я людини, Полтавський національний педагогічний університет імені В. Г. Короленка, м. Полтава, здобувач Григоренко А.С.
3. **Джерела інформації:**  
 «Reactive changes in the vessels of the rat duodenal mucosa in response to the effect of complex food additives».- Срошенко Г.А., Григоренко А.С., Шевченко К.В., Лисаченко О.Д., Соколенко В.Н., Хілінська Т.В., Білаш В.П., Солод А.В. // Світ медицини та біології. - 2021. - Вип. 2(76). - С. 211-216.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра гістології та ембріології Тернопільського національного медичного університету імені Горбачевського МОЗ України, (зав. кафедрою – проф. Небесна З.М.), вул. Руська 12, м. Тернопіль, 46001.
5. **Форма впровадження:** у навчальний процес - в матеріали лекцій і практичних занять для студентів медичного та стоматологічного факультетів з теми „Органи травної системи” та у наукову роботу кафедри.
6. **Термін впровадження:** березень-квітень 2022 року.
7. **Зауваження та пропозиції:** немає.
8. **Протокол засідання кафедри № 3 від 21 лютого 2022 р.**

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

З. М. Небесна



## Додаток Б2

“Затверджую”  
 проректор з наукової роботи  
 Дніпровський Державний  
 Медичний Університет  
 д. мед. н., проф.  
 заслужений лікар України.  
 О. О. Шаторна  
 “ 25 ” травня 2022 р.


## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії «Морфофункціональна характеристика тонкої кишки щурів після дії комплексу хімічних речовин».
2. **Установа-розробник:** кафедра біології та основ здоров'я людини, Полтавський національний педагогічний університет імені В. Г. Короленка, м. Полтава, здобувач **Григоренко А.С.**
3. **Джерело інформації:** «Reactive changes in the vessels of the rat duodenal mucosa in response to the effect of complex food additives».- Єрошенко Г.А., Григоренко А.С., Шевченко К.В., Лисаченко О.Д., Соколенко В.Н., Хілінська Т.В., Білаш В.П., Солод А.В. //Світ медицини та біології.- 2021.-Вип.2(76).- С.211-216.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра медичної біології, фармакогнозії та ботаніки Дніпровський державний медичний університет (завідувача кафедри, доктор біологічних наук, професор Шаторна В. Ф.) вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, 49044
5. **Термін впровадження:** березень-квітень 2022 року.
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес - в матеріали лекцій і практичних занять для студентів медичного та стоматологічного факультетів з теми „Модифікаційна мінливість ” та в наукову роботу кафедри.
7. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Пропозиція для впровадження обговорена та затверджена на засіданні кафедри. Протокол № 9 від 20.06 2022р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка кафедри медичної біології,  
 фармакогнозії та ботаніки  
 Дніпровський державний  
 медичний університет  
 д.б.н., професор



Шаторна В.Ф.

## Додаток БЗ

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

професор  Валентин ДВОРНИК

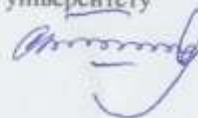
«30» січня 2023 року

**АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ**

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

1. **Прогнозиції для впровадження:** морфофункціональна характеристика тонкої кишки щурів після дії комплексу хімічних речовин.
2. **Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет МОЗ України, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, 36000, кафедра біології, аспірант Альона Григоренко.
3. **Джерела інформації:**
  - «Reactive changes in the vessels of the rat duodenal mucosa in response to the effect of complex food additives».- Срошенко Г.А., Григоренко А.С., Шевченко К.В., Лисаченко О.Д., Соколенко В.Н., Хілінська Т.В., Білш В.П., Солюд А.В. //Світ медицини та біології.- 2021.-Вип 2(76).-С.211-216.
  - «Influence of food additives complex on the morphology of villi of the rats' duodenum mucosa».- Срошенко Г.А., Григоренко А.С., Шевченко К.В., Лисаченко О.Д., Рябушко О.Б., Пивовар Н.М., Клепець О.В. // Світ медицини та біології.- 2022.- Вип 2(80).-С.199-203.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією Полтавського державного медичного університету.
5. **Термін впровадження:** січень 2023 року – лютий 2023 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 заочеревинного простору», «Операції на тонкому кишківнику» 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 студентів щодо морфофункціональна характеристика тонкої кишки щурів після дії комплексу хімічних речовин.
- Зауваження, пропозиції:** не вносилися.
8. **Обговорено та затверджено** на засіданні кафедри, протокол № 11 від 26 січня 2023 року.

**Відповідальний за впровадження:**  
завідувач кафедри анатомії з клінічною анатомією та  
оперативною хірургією ЗВО  
Полтавського державного медичного університету  
професор



Сергій БІЛАШ

## Додаток Б4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Перший проректор ЗВО  
з науково-педагогічної роботи  
Полтавського державного медичного університету  
професор  Валентин ДВОРНИК  
«10» лютого 2023 року

**АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ**

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

1. **Пропозиція для впровадження:** морфофункціональна характеристика тонкої кишки щурів після дії комплексу хімічних речовин.

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

3. **Джерела інформації:**

- «Reactive changes in the vessels of the rat duodenal mucosa in response to the effect of complex food additives».- Срошенко Г.А., Григоренко А.С., Шевченко К.В., Лисаченко О.Д., Соколенко В.Н., Хлініська Т.В., Білаш В.П., Солод А.В. //Світ медицини та біології.- 2021.-Вип.2(76).-С.211-216.

- «Influence of food additives complex on the morphology of villi of the rats' duodenum mucosa».- Срошенко Г.А., Григоренко А.С., Шевченко К.В., Лисаченко О.Д., Рябушко О.Б., Пивовар Н.М., Клепець О.В. // Світ медицини та біології.- 2022.- Вип.2(80).-С.199-203.

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

5. **Термін впровадження:** січень 2023 року – лютий 2023 року.

6. **Форма впровадження:** у навчальний процес - в матеріали лекцій і практичних занять для студентів медичного та стоматологічного факультетів з теми „Органи травної 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 студентів щодо морфофункціональна характеристика тонкої кишки щурів після дії комплексу хімічних речовин.

**Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

8. **Обговорено та затверджено** на засіданні кафедри, протокол № 12 від 7 лютого 2023 року.

**Відповідальний за впровадження:**

завідувач кафедри патофізіології

ЗВО

Полтавського державного медичного університету  
професор



Віталій КОСТЕНКО



## Додаток Б5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Перший проректор ЗВО  
з науково-педагогічної роботи  
Полтавського державного медичного університету  
професор  Валентин ДВОРНИК  
«11» березня 2023 року

**АКТ ПРО ВИРОВАДЖЕННЯ**

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

1. **Пропозиція для виводження:** морфофункціональна характеристика тонкої кишки щурів після дії комплексу хімічних речовин.

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

3. **Джерела інформації:**

- «Reactive changes in the vessels of the rat duodenal mucosa in response to the effect of complex food additives» - Єрошенко Г.А., Григоренко А.С., Шевченко К.В., Лисаченко О.Д., Соколенко В.Н., Хілінська Т.В., Білаш В.П., Солод А.В. //Світ медицини та біології.- 2021.-Вип.2(76).-С.211-216.

- «Influence of food additives complex on the morphology of villi of the rats' duodenum mucosa».- Єрошенко Г.А., Григоренко А.С., Шевченко К.В., Лисаченко О.Д., Рябушко О.Б., Пивовар Н.М., Клепець О.В. // Світ медицини та біології.- 2022.- Вип.2(80).-С.199-203.

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

5. **Термін виводження:** лютий 2023 року – березень 2023 року.

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

7. **Ефективність виводження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3):** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити та поглибити знання студентів щодо морфофункціональна характеристика тонкої кишки щурів після дії комплексу хімічних речовин.

**Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

8. **Обговорено та затверджено** на засіданні кафедри, протокол № 14 від 16 березня 2023 року.

**Відповідальний за виводження:**

завідувач кафедри патологічної анатомії  
та судової медицини ЗВО  
Полтавського державного медичного університету  
професор



Іван СТАРЧЕНКО