

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

СИНЕНКО ВЛАДИСЛАВ АНАТОЛІЙОВИЧ

УДК 617.7:613.29:641:599.323.4:612.0.8

ДИСЕРТАЦІЯ
МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАДНЬОГО
СЕГМЕНТА ОЧНОГО ЯБЛУКА ЩУРІВ ЗА УМОВ ДІЇ
КОМПЛЕКСУ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК

22 Галузь знань «Охорона здоров'я» спеціальність 222 «Медицина»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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

В.А. Синенко

(підпис)

Науковий керівник:

Шевченко Костянтин Васильович, доктор філософії, доцент

Полтава – 2026

АНОТАЦІЯ

Синенко В.А. Морфофункціональна характеристика заднього сегмента очного яблука щурів за умов дії комплексу харчових добавок. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», галузі знань 22 «Охорона здоров'я». – Полтавський державний медичний університет МОЗ України, м. Полтава, 2026.

Проблема забезпечення людства продуктами харчування є актуальною з давніх-давен і залишається гострою, і на сьогодні. Для тривалого зберігання їжі покращення її смакових властивостей у промисловості використовують харчові добавки (ХД). Для різних продуктів застосовують різні консерванти і стабілізатори. Ці речовини шкодять організму, в тому числі, і органу зору. У зв'язку з цим набуває актуальності проблема не тільки вивчення дії окремого виду хімічних речовин на людський організм, а і необхідності дослідження саме поєднаного впливу комплексу ХД. У наукових джерелах практично відсутні дані про вплив комплексу глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R на задній сегмент очного яблука. Саме тому, ґрунтовне дослідження цієї теми є актуальним як для теоретичного вивчення, так і для клінічної практики.

Наше дослідження проведене на 84 статевозрілих нелінійних щурах-самцях, яким протягом шістнадцяти тижневого експерименту вводили комплекс ХД, з дотриманням етичних норм і принципів Європейської конвенції та відповідно до чинного законодавства України про захист тварин. У роботі вирішено актуальне наукове завдання, яке полягало у визначенні особливостей структурної перебудови заднього сегмента очного яблука після комплексної дії ХД.

У ході експерименту визначено особливості структурної організації заднього сегмента щурів в нормі та доведено наявність кількісної морфометричної відповідності будови хоріоїдеї та пошарової організації сітківки щура і людини на мікроструктурному рівні. Структурний аналіз засвідчив, що шари сітківки зберігають чітке розмежування та впорядковану архітектоніку, що відповідає нормі

для статевозрілих нелінійних лабораторних щурів самців. У результаті проведеного морфометричного дослідження встановлено, що загальна товщина сітківки становить $(224,80 \pm 8,0)$ мкм, загальна товщина хоріоїдеї $(106,06 \pm 16,55)$ мкм.

Встановлено, що в ході шістнадцятитижневого експерименту під дією комплексу ХД у щурів експериментальної групи загальна товщина сітківки ока достовірно зменшилась на 25,27% ($p < 0,05$), а її зовнішній та внутрішній ядерні шари зазнали достовірного зменшення на 30,85%, при $p < 0,05$ та на 26,83%, при $p < 0,05$ відповідно, без відновлення показників на кінець дослідження. Внутрішній сітчастий шар сітківки ока достовірно зменшився на 30,44%, за показники контрольної групи і був найбільш чутливим з перших тижнів дослідження до впливу хімічних речовин, крім того, доведено відстрочений негативний вплив, на шар фоторецепторів, який проявляється після 8-го тижня експерименту та прогресує до 16-го тижня дослідження, при цьому товщина цього шару достовірно зменшилася на 25,36% ($p < 0,05$), тоді, як гангліонарний шар сітківки найбільших змін зазнав на 12 тижні і зменшився на 15,75%, за показники у контрольній групі ($p < 0,05$). Стоншення хоріоїдеї на 51,01%, порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$) починається з 4-го тижня і триває до кінця експерименту. Гістологічно спостерігається, що у шарах сітківки клітини розташовані нещільно, між ними виражені світлі проміжки, сегменти паличок і колбочок витончені, місцями фрагментовані, структури їх порушені. Виявлені зміни свідчать про розвиток деструктивних процесів у структурах заднього сегмента ока.

Встановлено, що під дією хронічного токсичного впливу ХД, найбільші ознаки дезорганізації мікроархітекtonіки та пригнічення активності нейроцитів виявлялись у внутрішньому ядерному шарі, ядра якого достовірно зменшились на 37,8% ($p < 0,05$) та ядрах клітин гангліонарного шару сітківки, які зменшились на 33,84% ($p < 0,05$) в порівнянні з контрольною групою відповідно, що пов'язано із ущільненням хроматину та підвищеною чутливістю нейронів цих шарів до пошкодження. Результати наших досліджень також засвідчили, що ядра нейронів зовнішнього ядерного шару достовірно зменшились на 22,14%, відносно

контрольної групи ($p < 0,05$) і виявились найбільш стійкими до токсичного ураження.

Виявлено, що споживання ХД спричиняє структурну деградацію нейроцитів, що підтверджується достовірним на 37,71% ($p < 0,05$) зменшенням кількості рядів ядер нервових клітин внутрішнього ядерного шару, при цьому, значущі зміни кількості рядів відбулися з 4-го по 8-ий тиждень, у зіставленні з контрольною групою та достовірним зменшенням кількості рядів нервових клітин зовнішнього ядерного шару з 4-го по 16-ий тиждень, у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$), та на 11,04% достовірним зменшенням кількості рядів, порівняно з попереднім терміном спостереження ($p < 0,05$), що узгоджується з гістологічною картиною, де визначається розрідження та стійке зменшення кількості ядерних рядів.

Встановлено, що в результаті тривалого впливу комплексу ХД достовірно збільшується діаметр просвіту артеріол сітківки з 4-го по 12-ий тиждень на 14,19% ($p < 0,05$), а товщина їх стінки на 60,94% ($p < 0,05$), у зіставленні з контрольною групою відповідно. При цьому діаметр просвіту венул та товщина їх стінки достовірно збільшилися на 9,34% і 15,0%, проти контрольної групи, при $p < 0,05$ відповідно. У ході дослідження середня величина діаметру просвіту капілярів сітківки збільшилась на 23,64%, відносно контрольної групи ($p < 0,05$) і морфологічно підтверджується розширенням просвітом судин, нерівномірністю ендотелію та вираженим потовщенням стінок судин сітківки, що свідчить про деструктуризацію гемомікроциркуляторного русла сітківки.

Доведено, що просвіт хоріоїдальних артеріол достовірно зменшувався на 24,58%, при $p < 0,05$ з 4-го по 8-ий тиждень, а показник середньої товщини стінки хоріоїдальних артеріол достовірно збільшився на 28,57%, на відміну від контрольної групи ($p < 0,05$) відповідно, при цьому структурна перебудова судинної стінки відбувається переважно в середньому шарі, гладенькі міоцити ущільнюються, а сама стінка деформується. Діаметр хоріоїдальних венул достовірно зменшився на 34,19% ($p < 0,05$), а середня товщина їх стінки достовірно збільшилась на 31,39% порівняно з результатами у контрольній групі ($p < 0,05$)

відповідно, морфологічно венули різко звужені у них деформований щілиноподібний просвіт та виявляється помірне потовщення і ущільнення венозної стінки. Тоді як просвіт хоріокапілярів достовірно зменшився на 49,26%, відносно контрольної групи ($p < 0,05$), при цьому гістологічна картина свідчить, що капіляри майже облітеровані, стінки їх різко потовщені, зазначені зміни призводять до прогресування ремоделювання артеріол, венул та капілярів у мікроциркуляторному руслі хоріоїдеї під дією комплексу глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R.

Встановлено, що шістнадцятитижневий експериментальний вплив ХД на задній сегмент очного яблука зумовлює морфологічні зміни, що охоплюють всі шари сітківки, вони набувають неструктурованого вигляду, при цьому загальноморфологічна архітектоніка зберігається, але межі між шарами погано диференціюються, що свідчить про прогресування деструктивних процесів.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше комплексно та системно досліджено й охарактеризовано особливості перебудови структурних компонентів заднього сегмента очного яблука щурів за умов комбінованого впливу ХД, із застосуванням морфологічних, електронно-мікроскопічних і морфометричних методів. Встановлені метричні критерії заднього сегмента очного яблука щурів у нормі та його реактивні зміни при дії екзогенних чинників на підставі комплексної морфологічної оцінки. Встановлено за результатами власних досліджень структурні ознаки і визначені метричні показники, які є теоретичним підґрунтям та діагностичним критерієм оцінки реактивних змін морфофункціонального стану сітківки і хоріоїдеї ока та їх гемомікроциркуляторного русла з метою поглибленого розуміння відомих у клінічній офтальмології захворювань і синдромів, які супроводжуються структурними змінами у задньому сегменті очного яблука.

Встановлено, що вживання комплексу ХД призводить до ушкодження фоторецепторів, біполярних і гангліонарних клітин сітківки та може бути одним із чинників розвитку дегенеративних захворювань.

Виявлено типові реактивні зміни в гемомікроциркуляторному руслі сітківки та хоріоїдеї пов'язані з впливом комплексу ХД.

Встановлено, що комплексний вплив ХД спричиняє виражені морфометричні зміни в структурах сітківки, що свідчить про їх високу чутливість до токсичної дії добавок та проявляється прогресивним зниженням морфометричних показників у хронологічному аспекті.

Проведено комплексне дослідження заднього сегмента ока і отримані дані свідчать про розвиток дегенеративних змін під впливом комплексу ХД, які можуть впливати на зорові функції, сприяючи їхньому погіршенню і підтверджують необхідність обмеження споживання ХД для зменшення ризиків, пов'язаних з порушенням зору.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані наукові докази про будову заднього сегмента очного яблука в нормі та за умов комбінованого впливу глутамату натрію, нітриту натрію і Понсо 4R, можуть бути використані для удосконалення діагностики захворювань сітківки та формування теоретичних засад профілактики ушкоджень сітківки й хоріоїдеї у клінічній практиці.

У поєднанні з клінічними методами, отримані дані мають перспективу широкого застосування для прогнозування ризику розвитку патології сітківки та хоріоїдеї при наявності дистрофічних процесів, оцінки тенденцій перебігу захворювання та передбачення можливих ускладнень.

Отримані результати підкреслюють значущість поглибленого вивчення структурної організації сітківки та хоріоїдеї для потреб офтальмології й обґрунтовують доцільність пошуку нових комплексних медикаментозних підходів до лікування їх дисфункції з урахуванням виявлених морфологічних змін окремих елементів заднього сегмента ока щурів після поєднаної дії ХД.

Отримані матеріали можуть бути використані фахівцями-морфологами як підґрунтя для подальших досліджень перебудови структур заднього сегмента очного яблука щурів за різних патологічних станів.

Ключові слова: глутамат натрію, око, харчова добавка, вікова макулярна дегенерація, щури, нітрит натрію, Понсо 4R, патологічний вплив, ультраструктура, електронна мікроскопія, сітківка, судинна оболонка, експеримент, діабетична ретинопатія, морфологія сітківки.

ABSTRACT

Syntenko V.A. Morphofunctional characteristics of the posterior segment of the rat eye under exposure to a complex of food additives. – Qualification scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 222 “Medicine,” field of knowledge 22 “Health Care.” – Poltava State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Poltava, 2026.

The problem of providing humanity with food has been relevant since ancient times and remains acute today. For long-term storage of food and improvement of its taste properties, food additives (FA) are used in industry. Different preservatives and stabilizers are used for different products. These substances are harmful to the body, including the organ of vision. In this regard, it is important to study not only the effect of individual types of chemicals on the human body, but also the combined effect of a complex of FAs. Scientific sources contain virtually no data on the effect of a complex of monosodium glutamate, sodium nitrite, and Ponceau 4R on the posterior segment of the eyeball. That is why a thorough study of this topic is relevant both for theoretical research and clinical practice.

Our study was conducted on 84 sexually mature male rats, which were administered the FA complex during a sixteen-week experiment in compliance with the ethical standards and principles of the European Convention and in accordance with the current legislation of Ukraine on animal protection. The study solved a relevant scientific problem, which was to determine the features of the structural reorganization of the posterior segment of the eyeball after the complex action of FA.

During the experiment, the features of the structural organization of the posterior segment of rats in the norm were determined, and the presence of quantitative morphometric correspondence between the structure of the choroid and the layered organization of the retina of rats and humans at the microstructural level was proven. Structural analysis showed that the layers of the retina retain a clear demarcation and orderly architectonics, which is normal for sexually mature nonlinear male laboratory

rats. As a result of the morphometric study, it was established that the total thickness of the retina is $(224.80 \pm 8.0) \mu\text{m}$, and the total thickness of the choroid is $(106.06 \pm 16.55) \mu\text{m}$.

It was found that during the sixteen-week experiment, under the influence of the FA complex in rats of the experimental group, the total thickness of the retina decreased significantly by 25.27% ($p < 0.05$), and its outer and inner nuclear layers decreased significantly by 30.85% ($p < 0.05$) and 26.83% ($p < 0.05$), respectively, without recovery of the indicators at the end of the study. The inner retinal layer of the eye decreased significantly by 30.44% compared to the control group and was most sensitive to the effects of chemicals from the first weeks of the study. In addition, a delayed negative effect on the photoreceptor layer was proven, which manifested itself after the 8th week of the experiment and progressed to the 16th week of the study, with the thickness of this layer significantly decreasing by 25.36% ($p < 0.05$), while the ganglion layer of the retina underwent the greatest changes at week 12 and decreased by 15.75% compared to the control group ($p < 0.05$). Thinning of the choroid by 51.01% compared to the control group ($p < 0.05$) begins at week 4 and continues until the end of the experiment. Histologically, in the layers of the retina, it can be seen that the cells are not densely packed, with pronounced light gaps between them, the segments of the rods and cones are thinned, fragmented in places, and their structures are disrupted. The changes found indicate the development of destructive processes in the structures of the posterior segment of the eye.

It was found that under the chronic toxic effect of FA, the most significant signs of microarchitectural disorganization and suppression of neurocyte activity were observed in the inner nuclear layer, whose nuclei were significantly reduced by 37.8% ($p < 0.05$) and the nuclei of the ganglion layer of the retina, which decreased by 33.84% ($p < 0.05$) compared to the control group, respectively, which is associated with chromatin compaction and increased sensitivity of neurons in these layers to damage. The results of our studies also showed that the nuclei of neurons in the outer nuclear layer decreased significantly by 22.14% compared to the control group ($p < 0.05$) and were found to be the most resistant to toxic damage.

It was found that FA consumption causes structural degradation of neurocytes,

which is confirmed by a significant 37.71% ($p<0.05$) decrease in the number of rows of nerve cell nuclei in the inner nuclear layer, with significant changes in the number of rows occurring from the 4th to the 8th week, compared to the control group, and a significant decrease in the number of rows of nerve cells in the outer nuclear layer from the 4th to the 16th week, compared to the control group ($p<0.05$), and a 11.04% significant decrease in the number of rows compared to the previous observation period ($p<0.05$), which is consistent with the histological picture, where a rarefaction and a persistent decrease in the number of nuclear rows are determined.

It was found that as a result of prolonged exposure to the FA complex, the diameter of the retinal arterioles increased significantly from the 4th to the 12th week by 14.19% ($p<0.05$), and the thickness of their walls by 60.94% ($p<0.05$), compared to the control group, respectively. At the same time, the diameter of the venules and the thickness of their walls significantly increased by 9.34% and 15.0%, compared to the control group, at $p<0.05$, respectively. During the study, the average diameter of the retinal capillaries increased by 23.64% relative to the control group ($p<0.05$) and is morphologically confirmed by the enlarged lumen of the vessels, unevenness of the endothelium, and pronounced thickening of the walls of the retinal vessels, which indicates the destructuring of the hemomicrocirculatory bed of the retina.

It has been proven that the lumen of the choroidal arterioles significantly decreased by 24.58%, with $p<0.05$ from the 4th to the 8th week, and the average wall thickness of the choroidal arterioles significantly increased by 28.57%, in contrast to the control group ($p<0.05$), respectively, with the structural reorganization of the vascular wall occurring mainly in the middle layer, smooth myocytes becoming denser, and the wall itself becoming deformed. The diameter of the choroidal venules significantly decreased by 34.19% ($p<0.05$), and the average thickness of their walls significantly increased by 31.39% compared to the results in the control group ($p<0.05$), respectively. Morphologically, the venules are sharply narrowed, with a deformed slit-like lumen and moderate thickening and thickening of the venous wall. Meanwhile, the lumen of the choriocapillaries significantly decreased by 49.26% compared to the control group ($p<0.05$), while the histological picture shows that the capillaries are almost obliterated,

their walls are sharply thickened, and these changes lead to the progression of remodeling of arterioles, venules, and capillaries in the microcirculatory bed of the choroid under the action of a complex of sodium glutamate, sodium nitrite, and Ponceau 4R.

It has been established that a sixteen-week experimental exposure of the posterior segment of the eyeball to FA causes morphological changes affecting all layers of the retina, which become unstructured, while the general morphological architecture is preserved, but the boundaries between the layers are poorly differentiated, indicating the progression of dystrophic processes.

Scientific novelty of the results. For the first time, the features of the restructuring of the structural components of the posterior segment of the rat eyeball under the combined influence of FA have been comprehensively and systematically studied and characterized using morphological, electron microscopic, and morphometric methods.

Metric criteria for the posterior segment of the rat eyeball in normal conditions and its reactive changes under the influence of exogenous factors have been established on the basis of a comprehensive morphological assessment.

Based on the results of our own research, structural features and metric indicators have been established, which are the theoretical basis and diagnostic criteria for assessing reactive changes in the morphofunctional state of the retina and choroid of the eye and their hemomicrocirculatory bed for the purpose of a deeper understanding of diseases and syndromes known in clinical ophthalmology, which are accompanied by structural changes in the posterior segment of the eyeball.

It has been established that the use of the FA complex leads to damage to photoreceptors, bipolar and ganglion cells of the retina and may be one of the factors in the development of degenerative diseases.

Typical reactive changes in the hemomicrocirculatory bed of the retina and choroid associated with the effect of the FA complex have been identified. It has been established that the complex effect of food additives causes pronounced morphometric changes in the structures of the retina, which indicates their high sensitivity to the toxic effects of additives and manifests itself in a progressive decrease in morphometric indicators in a chronological aspect. A comprehensive study of the posterior segment of the eye was

conducted, and the data obtained indicate the development of destructive changes under the influence of the FA complex, which can affect visual functions, contributing to their deterioration and confirming the need to limit FA consumption to reduce the risks associated with visual impairment.

Practical significance of the results. The scientific evidence obtained on the structure of the posterior segment of the eyeball in normal conditions and under the combined influence of sodium glutamate, sodium nitrite, and Ponceau 4R can be used to improve the diagnosis of retinal diseases and to form the theoretical basis for the prevention of retinal and choroidal damage in clinical practice.

In combination with clinical methods, the data obtained have the potential for wide application in predicting the risk of developing retinal and choroidal pathology in the presence of dystrophic processes, assessing disease trends, and predicting possible complications.

The results obtained emphasize the importance of in-depth study of the structural organization of the retina and choroid for the needs of ophthalmology and justify the search for new comprehensive drug approaches to the treatment of their dysfunction, taking into account the morphological changes in individual elements of the posterior segment of the rat eye after the combined action of FA.

The obtained materials can be used by morphologists as a basis for further research on the restructuring of the structures of the posterior segment of the rat eyeball in various pathological conditions.

Keywords: sodium glutamate, eye, food additive, age-related macular degeneration, rats, sodium nitrite, Ponceau 4R, pathological effect, ultrastructure, electron microscopy, retina, vascular membrane, experiment, diabetic retinopathy, retinal morphology.

НАУКОВІ ПРАЦІ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Yeroshenko GA, Shevchenko KV, Synenko VA, Grygorenko AS, Kononenko SV, Zviaholska IM, et al. Morphometric characteristics of the main structural components of the posterior eye wall in rats under the impact of a complex of monosodium glutamate, sodium nitrite and Ponceau 4R. *World of Medicine and Biology*. 2025;1(91):167-172.

2. Synenko VA, Yeroshenko GA, Shevchenko KV, Grygorenko AS, Kovalchuk LE, Ishchenko VI. Reactive changes in the vessels of the hemomicrocirculatory bed in the retina of rats under the influence of a complex of food additives. *World of Medicine and Biology*. 2025;3(93):196-199.

3. Yeroshenko GA, Shevchenko KV, Synenko VA, Vesnina LE, Zviaholska IM, Tymoshenko YuV, et al. Influence of a complex of food supplements on the condition of retinal neurons in rats. *World of Medicine and Biology*. 2025;4(94):178-182.

НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ЗАСВІДЧУЮТЬ АПРОБАЦІЮ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ

4. Синенко ВА, Єрошенко ГА, Шевченко КВ, Жага ОМ, Довгополий ОО. Морфофункціональна характеристика задньої стінки очей щурів за умов дії комплексу з нітриту натрію, глутамату натрію та Понсо 4R. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини». Полтава, 11-12 жовтня 2022; 85-86.

5. Синенко ВА, Рибалка ЯВ, Беляєв ІС, Єрошенко ГА, Шевченко КВ, Шарлай НМ, Солод АВ. Сучасні погляди використання та принципи дії харчових добавок. Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини : збірка тез та статей наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Полтава, 19–20 жовтня 2023; 136–137.

6. Єрошенко ГА, Синенко ВА, Шевченко КВ, Рябушко ОБ, Клепець ОБ, Ваценко АВ, Улановська-Циба НА, Передерій НО, Григоренко АС, Солод АВ. Дія

глутамату натрію на організм людини. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини». - Полтава, 30-31 жовтня 2024 року. – Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс», 2024. – 50-51.

7. Єрошенко ГА, Синенко ВА, Шевченко КВ. Вплив комплексу харчових добавок на середні значення морфометричних показників основних складових задньої стінки ока щурів. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико- екологічних аспектів здоров'я людини». - Полтава, 23-24 жовтня 2025 року. – Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс», 2025. – 161-163.

НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ДОДАТКОВО ВІДОБРАЖАЮТЬ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ

8. Synenko VA, Yeroshenko GA, Shevchenko KV, Klepets OV, Grygorenko AS, Sokolenko VM, et al. The current issues on the impact of monosodium glutamate food additive on the visual organ and the human body. World of Medicine and Biology. 2024;3(89):258-262.

9. Synenko VA, Yeroshenko GA, Shevchenko KV, Grygorenko AS, Sokolenko VV, Sharlay NM, et al. Current views on the impact of sodium nitrite and Ponceau 4R food additives on the retina and the whole body. World of Medicine and Biology. 2024;4(90):260-264.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ЗМІСТ	14
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	16
ВСТУП	17
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА СТРУКТУРНУ ОРГАНІЗАЦІЮ ЗАДНЬОГО СЕГМЕНТА ОЧНОГО ЯБЛУКА ТА БІОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ ПОШИРЕНИХ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	24
1.1 Структурні особливості заднього сегмента очного яблука щурів	24
1.2 Небезпека дії комплексу харчових добавок та їх вплив на організм людини	31
1.2.1 Вплив глютамату натрію на задній сегмент очного яблука.....	40
1.2.2 Вплив нітриту натрію на задній сегмент очного яблука.....	46
1.2.3 Вплив Понсо 4R на задній сегмент очного яблука.....	49
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	53
2.1 Загальна характеристика дослідження	53
2.2 Методика проведення оцінки активної поведінки щурів контрольної та експериментальної груп за допомогою тесту «відкрите поле»	56
2.3 Методи дослідження	61
РОЗДІЛ 3 МОРФОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАДНЬОГО СЕГМЕНТА ОЧНОГО ЯБЛУКА ЩУРІВ В НОРМІ ТА ЗА УМОВ ВПЛИВУ КОМПЛЕКСУ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК	67
3.1 Морфофункціональна характеристика заднього сегмента очного яблука щурів контрольної групи	67
3.2 Морфометрична характеристика заднього сегмента очного яблука щурів після впливу дії комплексу глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R	73
РОЗДІЛ 4 МОРФОЛОГІЧНІ, МЕТРИЧНІ ТА УЛЬТРАМІКРОСКОПІЧНІ ЗМІНИ У НЕЙРОНАЛЬНИХ ЕЛЕМЕНТАХ СІТКІВКИ ЩУРІВ ПІСЛЯ ВПЛИВУ КОМПЛЕКСУ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК	126
РОЗДІЛ 5 МОРФОЛОГІЧНІ ТА МЕТРИЧНІ ЗМІНИ СУДИН ГЕМОМІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ЗАДНЬОГО СЕГМЕНТА ОКА ЩУРІВ ПІСЛЯ ДІЇ ГЛУТАМАТУ НАТРІЮ, НІТРИТУ НАТРІЮ ТА	

ПОНСО 4R	167
5.1 Морфологічні зміни судин гемомікроциркуляторного русла у сітківці ока щурів під дією харчових добавок.....	167
5.2 Морфологічні зміни судин гемомікроциркуляторного русла хоріоїдеї ока щурів під дією харчових добавок.....	193
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ ...	218
ВИСНОВКИ.....	235
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	238
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	239
ДОДАТКИ	269

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЛТ – аланінамінотрансфераза

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ГГТ – гамаглутамілтранспептидаза

ХД – харчові добавки

EFSA – Європейське управління безпеки харчових продуктів

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Питання здорового харчування є досить актуальним на сьогодні. Незважаючи на великий асортимент продуктів харчування, іноді важко обрати якісний товар, який би відповідав державним стандартам, був якісним, свіжим і смачним. Виробники харчової промисловості з метою збільшення тривалості термінів вживання та прагнучи здешевлення собівартості продукції, досить часто використовують консерванти, стабілізатори та підсолоджувачі [83, 190]. За останні десятиліття асортимент харчових добавок (ХД) дуже розширився у всьому світі.

В Україні теж, досить часто використовуються різноманітні добавки, які стають невід'ємною частиною їжі [98, 200]. Водночас, спостерігається збільшення розповсюдження захворюваності на цукровий діабет, алергічні реакції, катаракти, діабетичну ретинопатію, вікову макулодистрофію [117, 130]. Багатьох науковців у різних куточках світу цікавило питання, як саме, ХД впливають на розвиток різноманітних захворювань [78, 172].

Деякі дослідження показують, що солі натрію в складі Е 124 є небезпечними канцерогенами, які можуть призвести до злоякісних пухлин.

Інше експериментальне дослідження, проведене на щурах, підтвердило, що глутамат натрію є потужною хімічною речовиною для індукції діабету [80, 201, 208].

Питання безпечного використання ХД залишається актуальним і сьогодні [95, 157, 173].

Насамперед, це пояснюється суперечливістю наукових оцінок та іноді протилежними позиціями дослідників щодо потенційних наслідків споживання тих чи інших ХД [168].

До потенційно небезпечних добавок, яких слід уникати, відносять нітрит натрію, глутамат натрію та Понсо 4R. Більшість із цих речовин заборонена у багатьох країнах через можливі ризики для здоров'я та потенційно фатальні наслідки [80, 172].

Аналіз доступних зарубіжних наукових публікацій свідчить про відсутність чітких відомостей щодо того, як змінюються морфологічні характеристики шарів сітківки та структур її гемомікроциркуляторного русла за умов тривалої дії глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R [172].

На сьогодні в Україні залишається не вивченим питання впливу ХД на задній сегмент очного яблука та на його хоріоретинальний комплекс.

Передусім бракує даних про перебудову шарів сітківки на різних етапах тривалого впливу комплексу ХД [39, 87].

Експериментальна модель, на противагу суто клінічним дослідженням, дає можливість послідовно та у динаміці простежити морфологічні зміни під комплексною дією ХД [151]. Це дозволяє визначити внесок етіологічного чинника, оцінити значення тривалості експозиції та характер наслідків, а також окреслити потенційні підходи до відновлення структури сітківки шляхом застосування коригувальних втручань [162].

Отже, вивчення впливу комплексу ХД (глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R) на задній сегмент ока у щурів є теоретичним підґрунтям для формування мети та постановки завдань дослідження цієї дисертаційної роботи.

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. Автором виконано фрагмент науково-дослідної роботи, який відповідає темі дисертації.

Тема дисертаційної роботи затверджена рішенням вченої ради Полтавського державного медичного університету (протокол № 2 від 20.10.2022 р.).

Мета дослідження. Визначити морфофункціональні особливості заднього сегмента очного яблука щурів та його гемомікроциркуляторного русла в нормі та їх зміни після впливу комплексу ХД.

Завдання дослідження:

1. Дослідити особливості структурної організації заднього сегмента ока

щурів у нормі.

2. Визначити морфометричні зміни у шарах сітківки та хоріоїдеї щурів за умов дії комплексу ХД.

3. Визначити морфометричні зміни нейрональних елементів сітківки щурів за умов дії комплексу ХД.

4. Встановити морфометричні зміни ланок гемомікроциркуляторного русла сітківки у щурів за умов дії комплексу ХД.

5. Встановити морфометричні зміни ланок гемомікроциркуляторного русла хоріоїдеї щурів за умов дії комплексу ХД.

Об'єкт дослідження – морфологічні особливості заднього сегмента очного яблука щурів у нормі та структурні зміни його компонентів і гемомікроциркуляторного русла під дією комплексу ХД.

Предмет дослідження – оцінка компенсаторно-приспосувальних проявів структурних змін у сітківці і хоріоїдеї та їх гемомікроциркуляторному руслі очного яблука щурів у нормі та під дією шістнадцятитижевого впливу комплексу ХД.

Методи дослідження:

– експериментальний – використовувався під час створення моделі дії харчових добавок у комплексі;

– гістологічний – для вивчення будови структурних компонентів заднього сегмента очного яблука щурів на мікроструктурному рівні у нормі та за умов експерименту;

– метод серійних напівтонких зрізів – для детального вивчення морфометричних змін гемомікроциркуляторного русла та нейрональних елементів сітківки очного яблука щурів;

– морфометричний – для визначення кількісних показників структурних компонентів заднього сегмента очного яблука щурів;

– електронно-мікроскопічний – для дослідження особливостей структурних елементів заднього сегмента очного яблука щурів на ультраструктурному рівні;

– статистичний – для обґрунтування достовірності отриманих

результатів дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів полягає в тому, що автором уперше в Україні:

– комплексно та системно досліджено й охарактеризовано особливості перебудови структурних компонентів заднього сегмента очного яблука щурів за умов комбінованого впливу ХД, із застосуванням морфологічних, електронно-мікроскопічних і морфометричних методів;

– встановлені метричні критерії заднього сегмента очного яблука щурів у нормі та його реактивні зміни при дії екзогенних чинників на підставі комплексної морфологічної оцінки;

– встановлено за результатами власних досліджень структурні ознаки і визначені метричні показники, які є теоретичним підґрунтям та діагностичним критерієм оцінки реактивних змін морфофункціонального стану сітківки і хоріоїдеї ока та їх гемомікроциркуляторного русла з метою поглибленого розуміння відомих у клінічній офтальмології захворювань і синдромів, які супроводжуються структурними змінами у задньому сегменті очного яблука;

– встановлено, що вживання комплексу ХД призводить до ушкодження фоторецепторів, біполярних і гангліонарних клітин сітківки та сприяє розвитку дегенеративних захворювань;

– виявлено типові реактивні зміни в гемомікроциркуляторному руслі сітківки та хоріоїдеї пов'язані з впливом комплексу ХД;

– встановлено, що комплексний вплив ХД спричиняє виражені морфометричні зміни в структурах сітківки, що свідчить про їх високу чутливість до токсичної дії добавок та проявляється прогресивним зниженням морфометричних показників у хронологічному аспекті;

– проведено комплексне дослідження заднього сегмента ока і отримані дані свідчать про розвиток дегенеративних змін під впливом комплексу ХД, які можуть впливати на зорові функції, сприяючи їхньому погіршенню і підтверджують необхідність обмеження споживання ХД для зменшення ризиків, пов'язаних з порушенням зору.

Практичне значення одержаних результатів полягає в тому, що отримані наукові докази про будову заднього сегмента очного яблука в нормі та за умов комбінованого впливу глутамату натрію, нітриту натрію і Понсо 4R, можуть бути використані для удосконалення діагностики захворювань сітківки та формування теоретичних засад профілактики ушкоджень сітківки й хоріоїдеї у клінічній практиці.

У поєднанні з клінічними методами, отримані дані мають перспективу широкого застосування для прогнозування ризику розвитку патології сітківки та хоріоїдеї при наявності дистрофічних процесів, оцінки тенденцій перебігу захворювання та передбачення можливих ускладнень.

Отримані результати підкреслюють значущість поглибленого вивчення структурної організації сітківки та хоріоїдеї для потреб офтальмології й обґрунтовують доцільність пошуку нових комплексних медикаментозних підходів до лікування їх дисфункції з урахуванням виявлених морфологічних змін окремих елементів заднього сегмента ока щурів після поєднаної дії ХД.

Отримані матеріали можуть бути використані фахівцями-морфологами як підґрунтя для подальших досліджень перебудови структур заднього сегмента очного яблука щурів за різних патологічних станів.

Впровадження матеріалів дослідження. Теоретичні положення, наведені в дисертаційній роботі, впроваджено в освітній процес кафедри гістології та ембріології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (затв. 10.10.2025), кафедри медичної біології, фармакогнозії і ботаніки Дніпропетровського державного медичного університету (затв. 06.12.2025), кафедр анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією (затв. 27.11.2025) та патофізіології (затв. 21.10.2025) Полтавського державного медичного університету та використано у практичній охороні здоров'я для вдосконалення гістологічних досліджень КП «Полтавське обласне патологоанатомічне бюро» ПОР (затв. 18.11.2025); Державна спеціалізована установа «Полтавське обласне бюро судово-медичної експертизи» (затв. 12.11.2025).

Особистий внесок здобувача. Здобувач особисто здійснив пошук, відбір та аналітичне опрацювання фахових літературних джерел з проблематики дослідження. Ним самостійно розроблено програму та визначено етапи наукового дослідження, аргументовано вибір наукового напрямку, об'єктів і методів. Мету та завдання дослідження встановлено і затверджено у співпраці з науковим керівником.

У повному обсязі власними силами виконано світлооптичні гістологічні та морфометричні дослідження структур заднього сегмента очного яблука щурів у нормі та після експериментального впливу комплексу ХД. Експериментальна частина роботи зроблена на базі міжкафедральної науково-дослідно-навчальної морфологічної лабораторії Полтавського державного медичного університету. Електронно-мікроскопічний аналіз проведено в лабораторії електронної мікроскопії Інституту морфології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (директор – д.б.н., професор З. М. Небесна), при цьому інтерпретацію та систематизацію одержаних даних виконано здобувачем самостійно.

Оцінку результатів, їх статистичну обробку, узагальнення та формулювання практичних рекомендацій здійснено автором одноосібно; підготовлено до друку основні матеріали за підсумками дисертаційної роботи. У публікаціях, виконаних у співавторстві, використано експериментальні дані здобувача. Автором не використовувались результати досліджень та ідеї співавторів публікацій. Обговорення отриманих даних і остаточне формулювання висновків проведено спільно з науковим керівником.

Апробація результатів дисертації. Положення і результати дисертаційного дослідження оприлюднені та апробовані на конгресах, науково-практичних конференціях:

науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини» (Полтава, 11-12 жовтня 2022); науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини»

(Полтава, 19–20 жовтня 2023); науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини» (Полтава, 30-31 жовтня 2024 року); науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини». (Полтава, 23-24 жовтня 2025 року).

Публікації. Результати дисертації опубліковані у 9 друкованих працях, за темою дисертації опубліковані, 5 статей в журналах, включених до науковометричної бази Web of Science, 4 роботи – у матеріалах конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Матеріали дисертації викладено українською мовою на 277 сторінках комп'ютерного тексту. Дисертація складається з анотації, вступу, основної частини (складається з 6 розділів: огляд літератури, матеріали і методи, 3 розділи власних досліджень, аналіз та обговорення результатів дослідження), висновків, списку використаних джерел літератури (258 найменувань – 71 кирилицею і 187 латиницею), додатків. Робота ілюстрована 99 рисунками та містить 27 таблиць.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА СТРУКТУРНУ ОРГАНІЗАЦІЮ ЗАДНЬОГО СЕГМЕНТА ОЧНОГО ЯБЛУКА ТА БІОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ ПОШИРЕНИХ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Структурні особливості заднього сегмента очного яблука щурів

Захворювання органів зору є надзвичайно актуальною проблемою у медицині. Адже втрата зору впливає на здатність людини до самообслуговування, на можливість пристосовуватись та виживати в оточуючому середовищі, а також здатність реалізовувати себе як особистість. Значна частина захворювань потребує своєчасної профілактики, вимагаючи лише вчасної діагностики та дотримання простих правил, таких як, збалансоване харчування, захист від ультрафіолетового випромінювання, регулярні огляди у лікаря та контроль хронічних захворювань, зокрема, діабету. Це медико-соціальна проблема всесвітнього значення, яка вимагає взаємодії і співпраці медиків, підприємців та державних управлінців для проведення заходів, які б сприяли профілактиці захворювань органів зору у всіх вікових групах, особливо в умовах цифрового навантаження.

Саме тому, перед науковцями постають завдання у проведенні експериментальних досліджень на тваринах з дотриманням норм біоетики для моделювання захворювань, щоб вивчити морфологічні зміни при ураженнях органів зору, завдяки профілактиці та своєчасному лікуванню, більшість проблем із зором можна було вирішити, зберігаючи здоров'я очей на довгі роки.

Багато тяжких захворювань в офтальмології, які викликають втрату зору, пов'язано саме з ураженням заднього сегмента очного яблука, тож, необхідні глибокі знання анатомо-фізіологічних процесів, які забезпечують функціонування зорового аналізатора, щоб запобігти багатьом захворюванням.

Досліджуючи морфологічно орган зору у щурів, було виявлено, що він складається із переднього та заднього сегмента очного яблука [140, 160].

Наше дослідження спрямоване на вивчення заднього сегмента ока, тож детально досліджували саме цю анатомічну структуру.

Задній сегмент ока включає в себе склисте тіло, сітківку, судинну оболонку, та зоровий нерв, які здійснюють перетворення світла на нервові імпульси і передачу їх у головний мозок. Саме завдяки цим структурам забезпечується робота органу зору, що дозволяє бачити навколишній світ, слід зазначити, що зір у щурів переважно нічний і меншої гостроти, ніж у людини. Сітківка у щурів містить більше паличок, що забезпечує їм нічне бачення і меншу кількість колбочок, які сприяють денному та кольоровому баченню [3, 11].

Склисте тіло у щурів, яке є структурним елементом заднього сегменту ока являє собою желеподібну субстанцію, яка заповнює порожнину ока, підтримує форму і тиск та пропускає світло до сітківки [41, 166].

У щурів склисте тіло має деякі видоспецифічні особливості. Очне яблуко має невеликі розміри, тому його кортикальна частина відносно щільніша, а внутрішня структура загалом більш однорідніша [54, 161]. Гістологічно воно складається переважно з води (понад 98-99 %), а 1-2 % становлять структурні та функціональні компоненти це гіалуронова кислота, тонкі колагенові волокна та поодинокі клітинні елементи [61, 91, 93].

Основна речовина склистого тіла представлена гідратованим матриксом із високою концентрацією гіалуронової кислоти, яка утримує воду й формує желеподібний каркас, що забезпечує його прозорість і осмотичну стабільність [61, 178].

Структурні компоненти склистого тіла, а саме, колагенові волокна, у щурів в нормі, надзвичайно тонкі та утворюють сітчасту структуру, яка підтримує просторову організацію матриксу, серед них домінує колаген типу II з домішками типів IX та V/XI, що разом формують волоконно-гелеутворюючу структуру [143, 215].

Клітинний склад склистого тіла щурів є мінімальним і представлений переважно гіалоцитами, які локалізуються в периферичному кортикальному шарі [33, 155]. Гіалоцити мають макрофагоподібний фенотип і беруть участь у синтезі й

ремоделюванні екстрацелюлярного матриксу, зокрема, гіалуронової кислоти та колагену IX [106, 123, 182].

Поодинокі фібробластоподібні клітини склистого тіла зустрічаються в периферичних ділянках поблизу сітківки, де вони можуть відігравати роль у підтриманні структури задньої гіалоїдної мембрани [18, 26].

Кортикальний шар склистого тіла є більш щільним порівняно з центральними ділянками і містить більшу кількість колагенових фібрил і фібробластоподібних клітин. Через нього проходять основні структури, які забезпечують фіксацію склистого тіла до оточуючих тканин [21, 22].

Найміцніше прикріплення склистого тіла, як свідчать наукові видання [2-4], локалізується у вітреальній основі, що охоплює ділянку *pars plana* та у ділянці периферичної сітківки. Інші, менш міцні точки прикріплення, включають ділянку диска зорового нерва, край центральної зони сітківки та область уздовж судин сітківки.

Така структурна будова, як показали дослідження [11, 23, 74], забезпечує стабільне утримання склистого тіла в межах очного яблука та рівномірну передачу механічних навантажень між внутрішніми структурами.

У склистому тілі структурна взаємодія гіалуронової кислоти, колагенових волокон і мінімальної кількості клітин формує однорідну та високоорганізовану систему, яка підтримує оптичні властивості та механічну стабільність заднього сегмента ока щура [90, 106, 194].

Сітківка ока у щурів побудована з 10-ти шарів [121]. Пігментний епітелій сітківки розташований горизонтально в один ряд між хоріокапілярним шаром судинної оболонки та сенсорною частиною сітківки [142, 197]. Завдяки розвиненій системі мікрворсинок, клітини пігментного епітелію забезпечується стабільність розташування фоторецепторів у зовнішньому шарі, а численні міжклітинні з'єднання забезпечують селективну проникність та участь у гемато-офтальмічному бар'єрі [1, 25].

Шар фоторецепторних клітин сітківки ока щура утворений паличками і колбочками, що містять світлочутливі пігменти і перетворюють світло на нервові

сигнали, прилягаючи до пігментного епітелію сітківки.

Основними компонентами шару фоторецепторів є: палички, які мають видовжену циліндричну форму, їх зовнішній сегмент містить мембранні диски з родопсином, а внутрішній сегмент – численні мітохондрії, ендоплазматичну сітку та апарат Гольджі, розташовані вони переважно на периферії сітківки; колбочки, які мають конічну форму, містять пігменти йодопсину і представлені трьома основними типами – чутливими до червоного, зеленого та синього кольорів, найбільше концентровані вони в центральній частині сітківки. Кожна фоторецепторна клітина має зовнішній сегмент з мембранними дисками, які містять пігменти, тіло та аксон. Зовнішні сегменти є місцем перетворення світла на електричні сигнали та з'єднуються з іншими нейронами сітківки (горизонтальними та біполярними клітинами) через синапси, формуючи зовнішній сітчастий шар [127, 164]. Шар фоторецепторів – це високоспеціалізований нейросенсорний шар, що є першою ланкою зорового шляху, перетворюючи фотони на нервові імпульси [108, 126, 156].

Біполярні клітини являють собою 5-8 шарів щільно упакованих базофільних клітин з добре вираженим великим ядром, які входять у структуру зовнішнього сітчастого, внутрішнього ядерного шару та внутрішнього сітчастого шарів.

В окремих дослідженнях [108] підтверджується, що біполярні клітини через свої дендрити встановлюють контакти з кількома фоторецепторами, що визначає ступінь конвергенції сигналу.

Сітка нейрональних елементів у зовнішньому сітчастому шарі щура менш щільна, але організована таким чином, щоб забезпечувати високу чутливість в умовах низької освітленості [76]. Біполярні клітини у щура численні та поділяються на декілька підтипів залежно від типу фоторецепторів, з якими вони контактують [132, 155]. У внутрішньому ядерному шарі розташовані тіла біполярних, амакринових, горизонтальних клітин і клітин Мюллера [144, 169].

Горизонтальні клітини мають розгалужені дендрити, що утворюють латеральні зв'язки в зовнішньому сітчастому шарі, тоді як амакринові клітини

здійснюють регуляцію сигналу на рівні внутрішнього сітчастого шару.

Клітини Мюллера є основними гліальними елементами сітківки й виконують опорну, метаболічну та трофічну функції; їхні відростки проходять крізь усі шари сітківки, а ядра локалізуються в середній частині внутрішнього ядерного шару [115, 171].

Шар гангліонарних клітин утворений гангліонарними клітинами сітківки, які значно більші за розмірами, порівняно з біполярними клітинами і містять овальної форми ядра з дрібнодисперсним хроматином. Відростки біполярних і гангліозних клітин взаємодіють за допомогою синаптичних клітин [114, 171].

В аксонах гангліонарних клітин, які містяться у межах сітківки мієлін відсутній, що забезпечує збереження прозорості тканини. Мієлінізація починається лише за межами диска зорового нерва. Щільність гангліонарних клітин у щура менша, але достатня для формування повноцінного зорового потоку [158, 171].

Наступним шаром сітківки ока є шар нервових волокон, який складається з немієлінізованих аксонів гангліонарних клітин, які прямують радіально до диска зорового нерва [118, 146].

Структурна організація пучків нервових волокон у щура відносно проста, вони розташовані безпосередньо під внутрішньою пограничною мембраною. Внутрішня погранична мембрана утворена термінальними відростками клітин Мюллера та тонкою базальною мембраною, що відмежовує сітківку від склистого тіла і формує гладку внутрішню поверхню [55, 146]. Усі ці елементи забезпечують механічну стабільність тканини та участь у формуванні внутрішнього мікросередовища [212].

Сітківка ока у щурів має особливості і полягають вони в тому, що задіяні дві системи кровозабезпечення. Перша система складається з власних судин сітківки та друга – це судини хоріокапілярної пластинки [24, 77]. Судини мають густу сітку і представлені всіма компонентами мікроциркуляторного русла: артеріолами, венулами та капілярами соматичного типу зі щільним з'єднанням ендотеліоцитів [22, 26].

Незважаючи на відсутність фовеоли та меншу різноманітність типів колбочок, сітківка щура є добре організованою, багат шаровою структурою, здатною забезпечувати точну нейросенсорну функцію та формувати збалансований потік інформації до центральних зорових шляхів [126, 198].

Судинна оболонка (хоріоідея) заднього сегменту ока у щурів представлена хоріокапілярною пластинкою, де знаходяться численні мікросудини, які живлять сітківку. Просвіти цих мікросудин мають ендотеліальне вистилання, яке прилягає до сполучнотканинної мембрани. Безпосередньо до мембрани прилягає цитоплазма пігментних клітин, які є структурним елементом сітківки ока [68].

Хоріокапілярний шар має фенестрації, які забезпечують високу швидкість обміну метаболітів, вітаміну А, кисню та іонів між кров'ю із зовнішніми шарами сітківки [113].

Базальна мембрана хоріокапілярів щільно прилягає до мембрани Бруха, що формує інтегровану бар'єрно-транспортну поверхню [153].

Мембрана Бруха, яка відмежовує хоріоідею від пігментного епітелію, у щура складається з п'яти тонких шарів: базальної мембрани пігментного епітелію, внутрішньої колагенової пластинки, еластичного шару, зовнішньої колагенової пластинки та базальної мембрани хоріокапілярів. Кожен із цих шарів забезпечує структурну стабільність, селективну проникність та участь у регуляції міжклітинного обміну [47].

За отриманими науковими даними [137], клітинний склад хоріоідеї щурів включає меланоцити, макрофаги, дендритні клітини, фібробласти та поодинокі гладенькі м'язові клітини позасудинної локалізації. Меланоцити рівномірно розподілені у всіх шарах і забезпечують поглинання світла, що не було абсорбоване фоторецепторами, тим самим запобігаючи розсіюванню та підвищуючи чіткість зорового сигналу.

Макрофаги та дендритні клітини виконують імунну роль, беручи участь у фагоцитозі, а також у регуляції локальної запальної відповіді [53]. Фібробласти забезпечують ремоделювання міжклітинного матриксу, регулюють синтез колагену та еластину, зберігаючи еластичність структури [105].

Зоровий нерв передає оброблені сітківкою сигнали до головного мозку. За науковими даними [142], зоровий нерв щурів є провідною структурою, що транспортує імпульси від гангліонарних клітин сітківки до центральних відділів зорового аналізатора.

У ділянці диска зорового нерву аксони гангліонарних клітин залишаються немієлінізованими, що зумовлено необхідністю збереження прозорості внутрішніх шарів сітківки [92].

У цій зоні вони об'єднуються в компактний нервовий пучок і проходять через ламіна-криброзну ділянку, яка у щурів представлена тонкими колагеновими пластинками та гліальними перемичками [57].

Слід зазначити, що ця решітчаста структура утримує нерв на виході з ока і рівномірно розподіляє механічне навантаження при зміні внутрішньоочного тиску [212]. Як свідчать літературні джерела [101], за межами очного яблука починається швидка мієлінізація аксонів, яку здійснюють олігодендроцити.

Мієлінова оболонка формує багат шарові концентричні пластини, що суттєво прискорюють проведення нервового імпульсу і забезпечують ефективність передачі сигналів до мозку [178].

Між волокнами розташована значна кількість гліальних клітин, переважно астроцитів, які виконують опорну, метаболічну та бар'єрну функції, підтримують іонний баланс та стабільність мікросередовища [93, 197].

Мікроглія здійснює імунний контроль і фагоцитоз ушкоджених структур [73]. У цілому зоровий нерв щура характеризується щільною організацією нервових волокон, значною кількістю гліальних елементів і добре розвиненими сполучнотканинними оболонками [128].

Гістологічна структура забезпечує проведення зорового імпульсу, механічну стабільність і адаптацію до особливостей очей у щурів [180].

Таким чином, задній сегмент очного яблука щурів є оптичною системою, яка перетворює сфокусоване світло на нервові сигнали для створення зображення, яке адаптоване до умов слабкого освітлення [43].

1.2 Небезпека дії комплексу харчових добавок та їх вплив на організм людини

Смакова чутливість є одним із ключових компонентів сенсорного сприйняття, що визначає вибір їжі та суттєво впливає на психоемоційний стан і повсякденне благополуччя людини. Вона виконує водночас, і захисну, і адаптивну функцію, дозволяючи відрізнити поживні речовини від потенційно токсичних, а також оперативно оцінювати свіжість і безпечність продуктів для вживання [39, 142, 197].

У боротьбі за споживача, за його купівельну спроможність у теперішніх реаліях, на підприємствах харчової промисловості створюються нові технології, які штучно моделюють різні смаки, які посилюють апетит, викликають схильність до вживання певних продуктів [81, 147, 167]. Наслідком цього нерідко стає зростання частоти надмірного споживання, погіршення загального стану здоров'я та підвищення ризику метаболічних і соматичних порушень, включно з ожирінням, серцево-судинною патологією та розладами травної системи [51, 52, 170]. Паралельно страви з вищою харчовою цінністю, які потребують більше часу на приготування і не містять смакових стимуляторів, поступово втрачають пріоритет, так як не забезпечують настільки інтенсивного смакового ефекту [66, 107, 112].

Згідно з визначенням ВООЗ, ХД – це речовини, які вводять до складу продуктів для продовження строку зберігання, а також покращення смакових властивостей, консистенції та зовнішнього вигляду.

До ХД належать речовини як природного, так і синтетичного походження. Їх найчастіше використовують під час пакування продуктів для тривалого зберігання та зручного транспортування, щоб продовольчі товари не втрачали своїх смакових властивостей [4, 165, 204, 211]. Зазвичай, ці речовини не вживаються як їжа, але вони входять до складу технологічної рецептури виготовлення продуктів, при цьому не повинні бути токсичними та небезпечними для людини [129, 139, 149].

Основні принципи безпечності харчових продуктів у нашій державі регулюються Законом України «Про внесення змін до деяких законів України щодо

підвищення безпеки та якості харчових продуктів» від 04.09.2024р., який введений у дію 07.11.2025р. [45], та наказом МОЗ України від 22.08.2024р. «Про затвердження вимог до харчових ароматизаторів, вимог до ХД та вимог до харчових ензимів» №45 зі змінами [47], відповідно до яких хімічні речовини, які не вживаються як окремі види продуктів, але є водночас їх частиною, в результаті технологічної обробки належать до ХД. Ця законодавча база сприяє гармонізації українського законодавства з нормами Європейського Союзу, що підвищує загальний рівень безпеки харчової продукції [216].

Відповідність продуктів харчування державним стандартам, врегульовано наступними нормативними документами:

Закон України від 07.11.2025р. «Про основні принципи та вимоги до безпеки та якості харчових продуктів» [51]; Закон України «Про державну систему біобезпеки при створенні, випробуванні, транспортуванні та використанні генетично модифікованих організмів» в редакції від 04.10.2025р. [46]; Закон України «Про захист прав споживачів», в редакції від 24.12.2024р. [49];

Постанова Кабінету міністрів України від 07.02.2012 «Про затвердження Порядку етикетування харчових продуктів, які містять генетично модифіковані організми або вироблені з їх використанням та вводяться в обіг» за № 468 [48]; Закон України «Про інформацію для споживачів щодо харчових продуктів» в редакції від 07.11.2025 [50]. Постанова Кабінету Міністрів від 03.03.2022 «Деякі питання маркування харчових продуктів в умовах воєнного стану» №186 [11].

В Україні регламенти використання кожної конкретної харчової добавки в продуктах харчування затверджуються на рівні Міністерства охорони здоров'я «Ухвалами Головного державного санітарного лікаря України» і направлені на її безпечне застосування та на зниження надходження чужорідних речовин в організм людини. Список дозволених хімічних речовин для технологічного процесу у харчових продуктах чи продажу населенню постійно переглядається і оновлюється у зв'язку з отриманням нових наукових даних про їх властивості та впровадженням нових препаратів [24].

ХД дуже різноманітні, їх можна розподілити на дві групи: це ідентичні

природним і штучно синтезовані речовини [175, 186]. Природні отримують із рослинної або тваринної сировини. Синтетичні виробляються хімічним шляхом і до них належать: барвники, консерванти, стабілізатори, загусники, емульгатори, підсилювачі смаку та аромату, підсолонувачі і регулятори кислотності. Серед них є речовини, які є небезпечними і в ряді країн Європи заборонені до вживання. Питання використання добавок у продуктах харчування у різних країнах світу вирішується по-різному, так в одній країні вони дозволені, в іншій – заборонені [62, 134, 150].

Використання ХД має багатовікову історію. Зокрема, такі методи як сушіння, в'ялення та засолювання стали першими технологіями використання добавок для довгострокового зберігання продуктів. Ще в період неоліту люди використовували натуральні компоненти для консервації, покращення смаку та збереження продуктів, а саме, сіль, дим і мед. А про прянощі: перець, мускатний горіх, ми дізнаємося ще із давньої Індії. І лише з розвитком промисловості добавки набули широкого розповсюдження у технологічних процесах [174, 184].

На початку 60-х років ХХ століття у США було класифіковано глутамат натрію як речовину, що загалом визнається безпечною [139, 149]. У подальші роки з'явилися наукові роботи, в яких описувалися різні індивідуальні реакції на його вживання, що спричинило дискусії та певні побоювання щодо безпечності продукту [49, 50, 66]. Водночас, переконливих даних, які б однозначно підтверджували негативний вплив на здоров'я, отримано не було [19].

Дискусія щодо безпечності глутамату натрію активізувалася у 1968 році після появи в англomовному медичному виданні повідомлення, в якому натрієву сіль глутамінової кислоти пов'язували з виникненням певних патологічних проявів [9, 24]. Комплекс описаних скарг згодом отримав умовну назву «синдром китайського ресторану» і включав абдомінальний або за грудиною біль, головний біль, еритему обличчя, підвищення температури тіла та гіпергідроз [5, 17]. Після цих публікацій розгорнулися тривалі обговорення в науковому середовищі, що продовжуються й донині [15]. Упродовж майже п'ятдесяти років виконано численні експериментальні та клінічні дослідження як за участю здорових осіб, так і серед

людей, які повідомляють про індивідуальну чутливість до глютамату натрію, проте вчені так і не дійшли до єдиних висновків [9].

Слід враховувати, що дія будь-якої хімічної речовини на організм людини, зокрема ХД, визначається індивідуальною чутливістю, кількістю речовини та тривалістю її впливу [13, 15].

Для одержання нових продовольчих товарів та вдосконалення технологічних процесів зараз у харчових технологіях широко використовуються харчові інгредієнти, у вигляді добавок [5, 12, 17]. У багатьох європейських країнах використовують більше 500 видів добавок, а в США їх кількість перевищує 1000, в Україні до 2019 року дозволеними були 300 ХД [3, 7]. Зараз у нашій державі на споживчому ринку з'являється безліч хімічних добавок, які використовуються у поєднанні, створюючи цілі комплекси, які б задовольняли технологічні процеси, були зручними, досить дешевими і водночас нешкідливими, неотруйними і не завдавали б шкоди організму людини та не порушували ембріогенез і не викликали вади у плода [126, 139, 156, 192, 195].

Наявні наукові дані, дають підстави вважати, що переважна більшість ХД за умови дотримання встановлених норм застосування, не становить суттєвої загрози для здоров'я [84]. Висновки щодо їхньої безпечності формуються на основі досліджень та токсикологічної експертизи [217]. Використання добавок не допускається, якщо речовина не пройшла належну експертизу та не отримала офіційного схвалення компетентних органів [220]. Водночас з удосконаленням аналітичних підходів і появою нових даних щодо токсичності хімічних сполук, нормативні вимоги та переліки дозволених або обмежених добавок можуть переглядатися [221]. Так, окремі речовини, які раніше вважались дозволеними (зокрема, формальдегід E240 у складі окремих кондитерських виробів або барвник E121 у безалкогольних напоях), у подальшому були віднесені до небезпечних і заборонених [58]. Крім того, у кожної людини своя індивідуальна чутливість, хімічна сполука, що не спричиняє небажаних ефектів у однієї особи, може викликати негативні реакції в іншій [222]. У зв'язку з цим рекомендовано, за можливості, мінімізувати споживання ХД дітьми, людьми похилого віку та

особами зі схильністю до алергічних реакцій [7,8].

Окрему увагу в літературі, традиційно приділяють добавкам, які можуть створювати потенційні ризики для організму та потребують зменшення надходження з їжею, зокрема, нітриту натрію, глутамату натрію та барвника Понсо 4R. У багатьох країнах їх використання заборонене та підлягає суворішому регламентуванню або обмеженню з огляду на можливі несприятливі наслідки для здоров'я людини [223].

Доведено, що глутамат натрію токсичний як для людей, так і для піддослідних тварин [18]. Побічні ефекти, про які повідомляють різні дослідження, можна узагальнити як порушення метаболічної функції, травної, дихальної, кровоносної та нервової систем [19].

Під час експериментальних досліджень, вченими було виявлено, що вплив глутамату натрію на щурів на стадії новонародженості може серйозно пошкодити ядра гіпоталамуса (дугоподібне ядро та вентромедіальне ядро), що викликає ожиріння, зниження рухової активності та секреції гормону росту [20].

Діабетичний стан людини інтенсивно вивчався за допомогою різних експериментальних моделей протягом десятиліть [224]. Діабет штучно викликали за допомогою різних хімічних речовин [12, 225]. У світлі літературних джерел, глутамат натрію може викликати ожиріння, яке призводить до діабету [15, 228]. За науковими даними, у пацієнтів, які споживали у продуктах харчування глутамат натрію виникали захворювання шлунково-кишкового тракту та виявлялися порушення гормональної регуляції [17, 18].

У нещодавньому дослідженні, було виявлено, що у новонароджених мишей-самців і мишей-самок, яким вводили (2 мг/г) дози глутамату натрію, розвивалася глікозурія та інші симптоми до 29-тижневого віку [227].

Окремі наукові роботи свідчать, що за умов високого споживання глутамату натрію, особливо у поєднанні з іншими підсилювачами смаку та консервантами, може зростати ймовірність формування метаболічних порушень, зокрема ожиріння, цукрового діабету та серцево-судинної патології [9, 10].

Наприклад, поєднання глутамату натрію з висококалорійними продуктами

може підвищувати апетит і сприяти переїданню, що збільшує ризик ожиріння. Відомо, що синергетична дія глутамату з іншими добавками може підсилювати їхній вплив на організм, що потребує додаткових досліджень для розуміння всіх потенційних ризиків [218]. Деякі дослідження також показують, що глутамат може впливати на метаболізм глюкози та ліпідів, і це в свою чергу веде до негативних наслідків для здоров'я у довгостроковій перспективі [226].

У мишей, які отримували глутамат натрію спостерігалось підвищення рівня глюкози, інсуліну, тригліцеридів і холестерину в крові порівняно з контрольними тваринами [230]. Острівці підшлункової залози як самців, так і самок мишей показали гіпертрофію, що розглядалось як прогресування цукрового діабету [229]. Індукований глутаматом натрію діабетичний стан у мишей був разюче схожий на цукровий діабет 2 типу у людини. Тому ці миші розглядалися не тільки як ідеальні моделі для вивчення діабету, але й для перевірки потенційних побічних ефектів лікування глутаматом натрію у випробуваннях на тваринах [231].

Незважаючи на низьку токсичність нітратів, у шлунково-кишковому тракті вони відновлюються до нітритів і саме надлишкове утворення та накопичення нітритів може сприяти розвитку анемії та зростанню імовірності виникнення злоякісних новоутворень [232]. Вважають, що первинна редукція нітратів відбувається переважно в шлунку де трансформується близько 5% їх кількості [233]. Інша частина нітратів переходить у нітрити у дистальних відділах кишківника, що обмежує системне всмоктування нітратів, однак посилює локальне утворення реактивних сполук у товстій кишці. У результаті це може виступати одним із чинників підвищення ризику колатерального раку [12].

Деякі дослідження показують, що солі натрію в складі E 124 можуть призвести до розвитку злоякісних пухлин [16,17]. Однак, немає обґрунтованих аргументів щодо онкогенності, токсичного ураження печінки або нейротоксичності E 124 при вживанні в рекомендованих дозах. Одне дослідження показало, що надмірне вживання Понсо 4R (E 124) може спричинити нефроз і нефрокальциноз [4].

Інше експериментальне дослідження, проведене на щурах, підтвердило, що

глутамат натрію є дієвою хімічною речовиною для індукції діабету[22]. Більше того, було виявлено, що ефективність глутамату натрію як агента, що індукує ожиріння, вища у щурів, що страждали на гіпертонію, порівняно з контрольною групою щурів лінії Вістар. Новонародженим щурам внутрішньоочеревинно вводили 4 мг/кг глутамату натрію протягом 5 днів, що призвело до більш розвиненого ожиріння та вищих рівнів тригліцеридів у щурів хворих на гіпертонію порівняно з контрольною групою [23].

Нітрити, присутні в крові, реагують з гемоглобіном, викликаючи окислення молекул заліза, що спричиняють появу метгемоглобіну [234]. Ця молекула не здатна транспортувати кисень, її накопичення може спричинити судомний стан [235]. Необхідно підкреслити, що у малюків є підвищена загроза розвитку небезпечних наслідків через споживання нітратів і нітритів, оскільки їх шлунок має вищий рівень рН, що сприяє ще більшому перетворенню нітратів на нітрити [14, 236]. Це перетворення здатне спричинити розвиток метгемоглобінемії [13]. У дітей з нітратною інтоксикацією розвивається «синдром синього малюка», який характеризується синім або фіолетовим забарвленням шкіри через недостатнє надходження кисню, що викликає ціаноз [237].

За умови, що добове надходження з харчовими продуктами добавки Е 250 не перевищує 0,2 мг/кг маси тіла, її розглядають як таку, що відповідає критеріям безпечності. Нітрит натрію також має медичне застосування, його використовують як бронхолітичний і спазмолітичний засіб, а також як компонент терапії при отруєнні ціанідами. Одним із відомих фармакологічних ефектів нітриту натрію є те, що він спричиняє вазодилатацію зумовлену релаксацією гладеньком'язових клітин стінки артеріальних судин [5, 6, 12].

В інших дослідженнях, також були повідомлення про подібні результати у щурів, які отримували глутамат натрію (0,6 і 1,6 мг/г маси тіла) протягом 2 тижнів. Спостерігалось значне збільшення маси тіла, а також відносної маси печінки та нирок. Рівень показників АЛТ і ГГТ, був підвищений, тоді як рівень загального білка, альбуміну та білірубіну в сироватці крові значно знизився [238]. Отже, слід зазначити, що вживання глутамату натрію може погіршити функції печінки та

нирок через посилення оксидативного стресу та зміну активності антиоксидантних ферментів [239].

Оскільки, глутамат натрію відомий як важливий збудливий нейромедіатор у центральній нервовій системі, його надлишок призводить до екситотоксичності, що може спричинити серйозні пошкодження нейронів та інші ускладнення. Найпоширенішими розладами є ішемія, черепно-мозкова травма, бічний аміотрофічний склероз, розсіяний склероз та хвороба Паркінсона [25]. Як свідчать дослідження [18,19], постійне його надходження в організм викликає порушення мозкового кровообігу та хворобу Альцгеймера та Паркінсона [240].

Лабораторне дослідження на новонароджених щурах виявило надмірну активацію глутаматних рецепторів у мозку, спричинену підшкірним введенням розчинів глутамату натрію [241]. Змінене біохімічне середовище також впливало на загальний вміст усіх амінокислот, що в сукупності викликало поведінкові зміни, включаючи вереск, жорсткість хвоста, кивання головою, генералізовані судоми або судомні стани у тварин.[26]

В інших публікаціях зазначають, що науковці досліджували збудливу дію глутамату натрію під час неонатального періоду у щурів лінії Вістар. Основна увага приділялася дегенерації нейронів та цитоархітектонічним змінам у ділянці гіпокампа головного мозку [242]. У щурів, які отримували лікування, у гіпокампі спостерігали клітинну дегенерацію на 11,5% більшу у порівняно з контрольними тваринами, які не отримували лікування [243]. Крім того, спостерігалися зміни в щільності дендритних відростків і їх арборизації, що призводило до збільшення частки тонких і грибоподібних відростків і зменшення кількості колючих відростків. Ці зміни свідчать про цито-екситотоксичну дію глутамату натрію, яка в кінцевому підсумку призводить до порушення цілісності гіпокампа [244].

Оцінювали нейродегенеративний ефект перорального і підшкірного застосування глутамату натрію у самців щурів лінії Вістар (віком 5 тижнів). Було показано, що рівень циклічної АМФК знижувався в гіпокампі на 43% і 31% у щурів, які отримували глутамат натрію перорально і підшкірно, відповідно [245]. Таким чином, було зроблено висновок, що глутамат натрію діє як потужний нейротоксин,

впливаючи на хімічний склад гіпокампу, що активує нейродегенеративні процеси. Аналогічно, токсичні ефекти глутамату відстежували в корі мозочка самців щурів-альбіносів [246]. Було виявлено, що у щурів, які отримували 3 г/кг/добу, в корі головного мозку розвиваються ділянки дегенерації [29].

З 1970-х років у науковій літературі періодично з'являється інформація про харчові барвники, які пов'язують з негативним впливом на дитячий організм, викликаючи гіперактивність [4,5,6]. Це змусило деякі країни заборонити вживання барвника Понсо 4R (E 124) [4,6].

У вересні 2009 року Європейське агентство з безпеки харчових продуктів (EFSA) ініціювало перегляд гігієнічних нормативів для барвника E 124 і встановило істотно нижчий поріг прийнятого добового надходження, замість 4 мг/кг маси тіла рекомендовано використовувати 0,7 мг/кг на добу. Таке рішення було прийнято попри те, що на той момент не існувало достатньо надійних даних, які б одночасно підтверджували зв'язок між споживанням ХД і виникненням поведінкових порушень у дітей [6].

Результати дослідження проведені у європейських країнах засвідчують, що E 124 алергічних реакцій не викликає, тоді як при вивченні цієї добавки вченими у США та Норвегії отримали результати, що характеризують цю речовину як виражений алерген, який викликає анафілактичний шок та посилення симптомів гіперактивності у дитячому віці

Насамперед це пояснюється тим, що у науковому середовищі відсутній єдиний консенсус, тобто оцінки потенційних наслідків споживання окремих ХД варіюють від стримано-позитивних до критичних і навіть взаємовиключних [212, 221]. Додатково ситуацію ускладнює постійне оновлення асортименту комбінованих сумішей у харчовій індустрії. Для таких комплексів можливий синергізм дії, а реальний біологічний ефект істотно модифікується індивідуальними особливостями організму, наявністю супутніх захворювань і фонових станів, що зумовлює потребу в поглиблених експериментально-клінічних дослідженнях [213, 227].

Застосування ХД у технології виробництва має здійснюватися в найменших

кількостях, достатніх для досягнення заявленого технологічного результату, і не перевищувати встановлені гранично допустимі рівні [205, 208]. Крім того, кожна добавка має чітко окреслену сферу використання, тобто обмежений перелік харчових продуктів, у яких її застосування є регламентованим і технологічно обґрунтованим для отримання потрібного ефекту [158]. Для добавок, що не виявляють загрози для здоров'я навіть при відносно високих дозах, верхні межі вмісту визначаються переважно технологічними регламентами та рецептурами і, як правило, не потребують спеціалізованого інструментального контролю їх концентрації у готовому харчовому продукті [145].

Отже, питання безпеки використання ХД не втрачає свого значення і дотепер [5, 12].

1.2.1 Вплив глютамату натрію на задній сегмент очного яблука

В Україні споживання глютамату натрію за технологічної необхідності регулюється наказом МОЗ України від 19.12.2013 р. «Про затвердження Гігієнічних вимог до дієтичних добавок» №1114. Згідно них, глютамат натрію - однозаміщений може використовуватись у необхідній кількості за технологічною необхідністю [27].

Глютамат натрію (Е621) є натрієвою сіллю глютамінової кислоти – природної амінокислоти, що міститься у великій кількості харчових продуктів. Це одна з найпоширеніших ХД, яку в харчовій промисловості застосовують як підсилювач смаку.

Добавку було ідентифіковано у 1908 році японським хіміком Кікунае Ікедою, згодом вона набула широкого використання, завдяки здатності формувати характерний смак уамі та підвищувати органолептичну привабливість страв [147, 167].

Найчастіше глютамат натрію вводять до складу сухих супів і бульйонів, продуктів швидкого приготування, снєків (чїпсів, крекерів), соусів, майонезів, кетчупів, м'ясних виробів, а також консервованих морепродуктів [51, 81].

Механізм його дії пов'язують із посиленням сприйняття смакових сигналів рецепторами язика, унаслідок чого загальний смак стає більш насиченим і виразним [206]. Це, з одного боку, покращує смакову якість продукту, а з іншого це дає можливість частково компенсувати втрати аромату та смаку під час технологічної обробки чи тривалого зберігання, а також маскувати недоліки сировини [170, 183]. Висока розчинність у воді додатково розширює сфери його застосування в різних категоріях харчових виробів [110, 131].

У промисловому виробництві глутамат натрію особливо затребуваний у продуктах, де необхідне підсилення смаку, а саме у закусках, м'ясопродуктах, готових супах, соусах і заморожених стравах. Його додавання може підвищувати привабливість низькокалорійних і низькожирових продуктів, роблячи їх більш «смачними» без істотного збільшення частки солі чи цукру.

Окремо глутамат натрію використовують у сумішах спецій і приправах. З технологічної точки зору це дозволяє досягати стабільного смаку та оптимізувати собівартість, зменшуючи потребу у дорожчих смако-ароматичних компонентах, для отримання бажаних органолептичних характеристик. На підприємствах швидкого харчування, де подають недорогу в індивідуальній упаковці і стандартного смаку їжу, досить часто використовують Е 621, щоб збільшити терміни зберігання та покращити смакові якості продукту [151, 168].

Цією добавкою користуються і фармацевти для покращення смаку лікарських засобів [13,15].

Незважаючи на широке застосування добавки, у науковців немає однакової думки щодо негативного впливу на організм людини. Деякі вчені висловлюють занепокоєння щодо дії глутамату на головний мозок та орган зору, зокрема, на сітківку ока [102, 106].

Дослідження показали зв'язок між високим споживанням глутамату і захворюваністю на глаукому. Виявлено, що населення, яке традиційно споживає дієту з високим вмістом глутамату натрію, демонструє вищу поширеність глаукоми, вікової макулярної дегенерації та діабетичної ретинопатії порівняно з населенням із меншим споживанням глутамату натрію [187, 189]. Цей аналіз

засвідчує, що ця добавка, впливаючи на смак їжі, може також становити ризик для клітин сітківки, безпосередньо впливаючи на клітини або опосередковано впливаючи на загальний стан ока.

Глутамат натрію часто використовується разом з іншими харчовими добавками, які також мають підсилювальний ефект на смак і сприяють тривалому збереженню продуктів. Проте синергетичні ефекти різних ХД можуть мати непередбачувані наслідки для здоров'я.

Проводились дослідження щодо дії глутамату натрію на вагітних жінок, які у свій добовий раціон включали їжу із фаст-фуду та солодкі газовані напої. Так було встановлено, якщо вагітна жінка вживає продукти з Е 621, то ця речовина проникає через гематоенцефалічний бар'єр і може вражати нервову систему плоду та порушувати ембріогенез органу зору у новонароджених [149, 180].

Науковцями встановлено [129, 139], що з віком люди стають більш чутливими до впливу глутамату натрію, і це збільшує ризик розвитку глаукоми. Як показано в наукових працях [115, 116], систематичне вживання солодощів, випічки, соусів, які містять глутамат натрію збільшує ризик виникнення та прогресування вікової макулодистрофії ока, крім того сприяють ожирінню та розвитку діабету 2-го типу. Стало відомо, що вживання фаст-фуду, замороженої піци, пакетованого печива, енергетичних батончиків, які містять глутамат натрію збільшують ризик ураження кровоносних судин ока [1, 25]. Також є інші дослідження [107, 125], які вказують, про негативний вплив на орган зору глутамату натрію. Він викликає необоротні зміни у зоровому нерві і призводить до втрати зору, та збільшує вірогідність розвитку глаукоми, катаракти та оклюзій судин сітківки.

Крім клінічних, проводились і експериментальні дослідження щодо дії глутамату натрію на тварин.

Нейротоксичний вплив глутамату натрію на сітківку ока був предметом значних наукових досліджень, зокрема в ході досліджень на тваринах. У експериментальних дослідженнях на щурах показано, що введення розчину глутамату натрію супроводжувалося вираженим стоншенням сітківки [1, 203]. За

умов утримання тварин на раціоні з вмістом 20% глутамату натрію спостерігали зниження зорових функцій, яке поєднувалося з подальшим прогресуванням ретинального витончення [16, 17]. Це вказує на істотну дію глутамату натрію на стан сітківки, можливо, через його взаємодію з рецепторами глутамату на клітинах сітківки. Ці рецептори, створюють взаємозв'язок з глутаматом натрію і зменшують здатність клітин проводити електричні сигнали, в результаті цього відбувається порушення гостроти зору [44, 46]. Крім того, високий рівень глутамату натрію у внутрішньоочній рідині сприяє руйнуванню клітин сітківки, що викликає вторинні реакції, які ще більше порушують цілісність сітківки [12]. Такі висновки підтверджують потенційний нейротоксичний вплив глутамату натрію на сітківку ока [109, 136].

Глутамат натрію може викликати пошкодження клітин сітківки через механізми, пов'язані з окислювальним стресом і апоптозом [100]. Дослідження на мишах показали, що ін'єкції глутамату натрію призводять до значного зменшення товщини внутрішнього ядерного шару та внутрішнього сітчастого шару сітківки. Ці зміни свідчать про здатність глутамату індукувати нейродегенеративні процеси у сітківці, що може призвести до порушення зорових функцій [196].

Важливо зауважити, що надмірне вживання глутамату натрію призводить до дегенерації фоторецепторів і гангліозних клітин сітківки, що пов'язано з підвищенням рівня кальцію у клітинах сітківки, який викликає окислювальний стрес і сприяє процесу апоптозу.

Цей окислювальний стрес виникає, коли є дисбаланс між продукцією вільних радикалів і здатністю організму їх нейтралізувати. Глутамат натрію може викликати окислювальний стрес, який пошкоджує клітини сітківки. Підвищений рівень кальцію в клітинах, спричинений глутаматом, активує каскад подій, що призводять до апоптозу, або запрограмованої загибелі клітин. Це особливо небезпечно для фоторецепторів та гангліозних клітин сітківки, які забезпечують гостроту зору [159, 188].

Дослідження показали, що глутамат може викликати дегенеративні зміни у цих клітинах. Так, експерименти на тваринах виявили, що надмірне використання

цієї добавки знижує чутливість важливих рецепторів, таких як NMDAR2A та GluR2, що критично впливає на функціонування сітківки [148].

Як свідчать літературні джерела [88, 111], основним нейромедіатором для збудження головного мозку є глутамат, який активує відповідні рецептори, впливаючи як на фізіологічні, так і на патологічні процеси в центральній нервовій системі. При споживанні глутамату натрію, надмірна стимуляція цих рецепторів, може призвести до ексайтотоксичності. Як тільки глутамат потрапляє в клітини через транспортер глутамату GLAST, він метаболізується в нетоксичний глутамін глутамінсинтетазою [210, 214]. Глутамінова кислота сприяє синаптичній передачі нервових імпульсів між біполярними, фоторецепторними та гангліозними клітинами сітківки. Однак її присутність у надмірних кількостях може викликати загибель нейронів [29, 60].

Зниження експресії рецепторів і пошкодження клітин сітківки можуть призводити до суттєвих порушень зору. Зокрема, результати досліджень свідчать, що надлишковий вплив глутамату здатний порушувати процеси фоторецепції та передачі нервових імпульсів. Унаслідок цього можливий розвиток дисфункцій зорового аналізатора, що проявляються зниженням гостроти зору та виникненням інших зорових порушень [6, 55].

У тварин, яким проводили експозицію глутамату натрію, фіксували виражені фенотипові та метаболічні порушення. Зокрема, виявляли пригнічення темпів росту з формуванням низькорослості та розвиток центрального (абдомінального) ожиріння; у частини щурів додатково зазначали ушкодження хвоста аж до часткової його ампутації. У всіх особин віком понад 16 місяців виявили катаракту, що відповідає типовому спектру ускладнень, асоційованих із діабетичними порушеннями.

Пошкодження клітин сітківки, спричинене глутаматом натрію, сприяє розвитку дегенеративних захворювань, а саме, віковій макулярній дегенерації та глаукомі. Дослідження вказують на те, що хронічне споживання глутамату у високих дозах може сприяти прогресуванню цих захворювань через постійний окислювальний стрес і запальні процеси у сітківці [148, 177].

Для повного розуміння ризиків, пов'язаних із споживанням глутамату натрію, необхідні додаткові дослідження, які мають враховувати різноманітні аспекти.

Необхідно проводити довгострокові клінічні дослідження для визначення хронічного впливу глутамату на сітківку. Це допоможе встановити, як вживання глутамату впливає на розвиток дегенеративних захворювань ока. Такі дослідження повинні враховувати різні вікові групи обстежуваних, і те, що найбільш чутливими до цієї добавки є діти та літні люди.

Важливо оцінити вплив різних доз глутамату на різні групи населення. Це допоможе визначити безпечні рівні споживання для різних категорій населення. Дослідженики повинні брати до уваги специфіку обміну речовин та можливі генетичні фактори, що впливають на чутливість до глутамату [27].

Необхідно проводити дослідження, які вивчають синергетичні ефекти глутамату з іншими харчовими добавками. Це дозволить зрозуміти, як комбінація різних добавок може порушувати функціонування сітківки, зокрема, проведені експерименти можуть виявити, що поєднання глутамату з іншими добавками підсилює їхній шкідливий вплив на сітківку [2].

Варто розробити нові методи діагностики та моніторингу стану сітківки для виявлення ранніх ознак пошкодження, викликаного глутаматом натрію. Це дозволить вчасно вживати заходи для запобігання розвитку серйозних захворювань. Наприклад, можуть бути розроблені нові біомаркери для раннього виявлення нейротоксичних ефектів глутамату на сітківку [45, 125].

Для зменшення ризиків, пов'язаних із споживанням глутамату натрію, необхідно дотримуватися комплексних заходів, а саме, споживати глутамат натрію у помірних кількостях [15, 78].

Рекомендується уникати продуктів з високим вмістом цієї добавки, особливо тих, що споживаються регулярно. Підтримувати раціональне вживання продуктів з правильним поєднанням білків, жирів і вуглеводів та цільозернових продуктів. Це допоможе зменшити потребу у підсилювачах смаку та забезпечить організм необхідними поживними речовинами [58, 68].

Віддавати перевагу натуральним продуктам без додавання глутамату натрію.

Читати етикетки на продуктах і обирати ті, що не містять цієї добавки [112, 136].

Необхідні довгострокові клінічні дослідження на людях для більш точного визначення впливу глутамату натрію на функції сітківки. Це допоможе розробити конкретні рекомендації щодо безпечного рівня споживання цієї добавки [25, 134].

Інформувати населення про потенційні ризики, пов'язані з надмірним споживанням глутамату натрію, і способи їх зменшення [98, 148].

З огляду на існуючі наукові докази, варто бути обережним зі споживанням глутамату натрію і дотримуватися рекомендацій щодо здорового харчування для зменшення потенційних ризиків для здоров'я, зокрема для сітківки ока [151].

1.2.2 Вплив нітриту натрію на задній сегмент очного яблука

Нітрит натрію (NaNO_2) є хімічною сполукою, яка діє як консервант і фіксатор забарвлення. На вигляд являє собою білий або блідо-жовтий кристалічний порошок, який є розчинним у воді. Під дією повітря він поступово перетворюється на нітрат натрію (NaNO_3) [124, 141].

Нітрати (NO_3) і нітрити (NO_2) – це поширена група ХД, які можна знайти в різноманітних продуктах, починаючи від овочів і закінчуючи обробленим м'ясом [89, 119].

Нітрит натрію широко застосовують у м'ясопереробній промисловості як консервувальний агент у складі різних м'ясних виробів. У кислому середовищі шлунка він здатний взаємодіяти з амінами з утворенням нітрозамінів або з амідами з формуванням нітрозамідів. Нітрозосполуки можуть також генеруватися під час термічної обробки м'ясної продукції, що містить нітрити чи нітрати, причому інтенсивність цих реакцій зростає за високих температур.

Окремою технологічною функцією нітриту натрію є стабілізація характерного червоного забарвлення м'яса. Унаслідок взаємодії пігменту міоглобіну формується нітрозоміоглобін (MbNO) рожево-червоного кольору, який зберігається та не зазнає істотних змін у процесі подальшої обробки м'ясної сировини [82, 97].

При вивченні небезпечного впливу нітриту натрію на організм людини, з'ясувалось, що ця ХД може бути потенційно шкідливою для сітківки, оскільки нітрити можуть реагувати з іншими сполуками в організмі, утворюючи нітрозаміни, які, як відомо, сприяють розвитку онкологічних захворювань. Нітрозаміни можуть мати шкідливий вплив на клітини і тканини організму людини, включаючи і сітківку, хоча специфічний вплив на клітини сітківки не був детально вивчений [82, 89, 191].

Дослідження показали, що нітрити та нітрозаміни можуть викликати запалення у сітківці, що спричиняє дегенеративні зміни у її структурах. Так, одне з досліджень на тваринах показало, що тривале вживання нітритів може призвести до хронічного запалення у сітківці, що сприяє розвитку дегенеративних захворювань, таких як вікова макулярна дегенерація. Це захворювання призводить до втрати зору у літніх людей і характеризується прогресуючим погіршенням центрального зору [122, 181].

Нітрит натрію та його сполуки шкідливо діють на клітини сітківки, викликаючи оксидативний стрес та запальний процес. Ці патологічні процеси виникають, коли в організмі накопичується надмірна кількість вільних радикалів – молекул, які можуть пошкоджувати клітинні структури, включаючи білки, ліпіди та ДНК. Як наслідок вони призводять до пошкодження фоторецепторних клітин сітківки ока, які відповідають за сприйняття світла [31].

Крім того, деякі дослідження показали, що нітрити мають вплив на гемомікроциркуляторне русло, і спричиняють згубні наслідки для зору. Порушення кровообігу можуть призвести до недостатнього постачання життєво необхідних компонентів до клітин сітківки, що може сприяти їх дегенерації та загибелі [145, 152].

Слід звернути увагу, що в одному з досліджень, вивчався нейропротекторний вплив нітриту натрію на гангліозні клітини сітківки щурів на еспериментальній моделі травми зорового нерву. Дослідження показало, що лікування нітритом натрію може сприяти виживанню гангліонарних клітин сітківки та регенерації аксонів, потенційно через його роль у сигнальних шляхах оксиду азоту. Однак слід

зазначити, що це дослідження було зосереджене саме на моделі травми і може не відображати ефекти нітриту натрію за нормальних фізіологічних умов [48, 56, 103].

Нітрити можуть реагувати з іншими сполуками в організмі, утворюючи нітрозаміни, які, як відомо, сприяють розвитку злоякісних пухлин. Ці речовини можуть мати шкідливий вплив на клітини і тканини, включаючи сітківку, хоча специфічний вплив на клітини сітківки не був детально вивчений [67, 75, 102].

Варто зазначити, що концентрація і тривалість впливу нітриту натрію можуть відігравати значну роль у визначенні його впливу на сітківку [179]. Контрольоване і регульоване використання нітриту натрію для консервування харчових продуктів, як правило, вважається безпечним, оскільки він використовується в низьких концентраціях і ретельно контролюється регуляторними органами [124]. Однак, надмірне споживання або вплив високих рівнів нітриту може становити потенційний ризик для здоров'я людини [34].

Наукові дослідження показують, що нітрит натрію може діяти по-різному на сітківку ока [37, 38]. Він може мати нейропротекторний ефект, захищаючи гангліонарні клітини сітківки від пошкоджень. В той час, як його надмірне споживання може призвести до окидативного стресу та запалення у сітківці, що може спричинити погіршення зору [64, 65].

У дослідженнях на тваринах було виявлено, що довготривале споживання нітриту натрію зумовлює хронічне запалення у сітківці, яке сприяє розвитку дегенеративних захворювань, таких як вікова макулярна дегенерація [79]. Це захворювання спричиняє сліпоту у людей похилого віку і характеризується прогресуючим погіршенням центрального зору [28].

Крім того, деякі дослідження показали, що нітрити впливають на кровопостачання сітківки, і це також може мати негативні наслідки для зору. Порушення кровообігу може призвести до недостатнього постачання кисню та поживних речовин до клітин сітківки, і може сприяти їх дегенерації та загибелі [35, 36].

У світлі цих даних, важливо продовжувати вивчати як впливає нітрит натрію на сітківку ока, щоб краще розуміти механізми його дії та можливі ризики для

здоров'я. Це дозволить розробити більш ефективні стратегії регулювання використання цієї харчової добавки та мінімізувати негативні наслідки цього впливу на здоров'я споживачів [145, 179].

1.2.3 Вплив Понсо 4R на задній сегмент очного яблука

Понсо 4R, також відомий як E 124, є поширеною харчовою добавкою, яка використовується для надання харчовим продуктам яскраво-червоного кольору ще з 1910 року. Він широко використовується у кондитерській промисловості. Хоча E 124 дуже поширений в Європі та Азії, він не був схвалений для споживання людиною в США [185, 193, 213].

Як показують наукові публікації, конкретні дослідження впливу E124 на сітківку ока обмежені. Однак, деякі дослідження вивчали вплив інших харчових барвників на зоровий аналізатор. Дослідження науковців показали, що харчовий барвник, такий як тартразин (E102) може викликати окислювальний стрес і запалення в сітківці тварин, що потенційно може призвести до пошкодження сітківки [59, 69, 86].

Понсо 4R може мати негативний вплив на сітківку ока через кілька механізмів. Окислювальний стрес є пусковим механізмом впливу Понсо 4R на сітківку ока [138, 207]. Цей стрес виникає, коли в організмі утворюється надмірна кількість вільних радикалів, які можуть пошкоджувати клітинні структури, що може призвести до запалення та загибелі клітин [8].

Окислювальний стрес у сітківці ока може бути спричинений метаболітами Понсо 4R, які здатні взаємодіяти з клітинними компонентами, викликаючи утворення реактивних форм кисню [40, 96]. Вони можуть пошкоджувати мембрани клітин, білки та ДНК, що призводить до запалення і клітинної смерті [70]. Запалення в сітківці може сприяти розвитку дегенеративних захворювань, таких як вікова макулодистрофія та діабетична ретинопатія [133, 154]. Ці захворювання є одними з основних причин сліпоти у світі [76, 160, 175].

Дослідження показали, що Понсо 4R може мати токсичний вплив на клітини

пігментного епітелію сітківки, який забезпечує функціонування фоторецепторів та захист сітківки від світлового пошкодження [104]. Токсичні впливи на клітини пігментного епітелію можуть призвести до порушення їх функцій і, як наслідок, до дегенерації фоторецепторів [40, 94].

Деякі дослідження показують, що Понсо 4R може впливати на кровообіг у сітківці, а також спричиняє погіршення зору [63]. Порушення кровообігу може призвести до недостатнього постачання кисню та поживних речовин до клітин сітківки, що може сприяти їх дегенерації та загибелі [120]. Це особливо актуально для пацієнтів з уже існуючими захворюваннями очей, такими як діабетична ретинопатія, де нормальне кровопостачання сітківки вже порушено [135].

Інше дослідження показало, що E 124, має негативний вплив на зорову увагу та сприйняття, що може опосередковано впливати на функцію сітківки ока [71].

Важливо зазначити, що концентрації E124, які використовувалися в цих дослідженнях, були вищими, ніж ті, що зазвичай містяться в харчових продуктах [215]. Тим не менш, не повинно залишатися без уваги і потребує більш детального вивчення, вплив Понсо 4R на гостроту зору [10].

Слід зазначити, що наявна література про прямий вплив E124 на сітківку ока обмежена [86]. Потребує подальшого вивчення специфічний вплив E124 на клітини та функції сітківки. Крім того, державні регуляторні органи постійно контролюють безпеку ХД, включаючи і харчові барвники, та встановлюють рекомендації щодо їх допустимих рівнів у харчових продуктах [71].

Дослідження науковців показали, що ХД, зокрема E124, можуть мати негативний вплив на зорову увагу та сприйняття, що може опосередковано впливати на функцію сітківки ока [7]. Однак, важливо підкреслити, щодо впливу на організм людини Понсо 4R літературні дані обмежені, і для чіткого розуміння впливу його на сітківку ока необхідні додаткові дослідження [9].

Отже, узагальнений аналіз даних наукової літератури свідчить про необхідність посилення контролю за безпекою продуктів харчування, оскільки це впливає на здоров'я людини. Важливість даної проблеми обумовлює потребу невідкладного її вирішення.

Використання певних ХД може бути джерелом суперечок через різні погляди дослідників на їхні потенційні наслідки. Щоб повністю зрозуміти вплив цих добавок, необхідні ретельні експериментальні та клінічні дослідження, враховуючи при цьому індивідуальні особливості організму людини.

Висновки до розділу 1

1. Проаналізовано дослідження, які проводились науковцями як на тваринах, так і на людях, виявили побічні ефекти, які приводять до розвитку глаукоми, катаракти, оклюзії судин сітківки та вікової макулодистрофії особливо у осіб, чутливих до ХД.

2. Проаналізовано дані наукових досліджень, згідно з якими глутамат натрію може мати нейротоксичний вплив на сітківку ока. Високі дози цієї речовини здатні викликати пошкодження та відшарування сітківки через механізми, пов'язані з окислювальним стресом і апоптозом. Окрім того, надмірне споживання глутамату натрію може призводити до дегенерації фоторецепторів і гангліозних клітин сітківки та може спричинити розвиток дегенеративних захворювань, таких як вікова макулярна дегенерація та глаукома.

3. Встановлено, що для повного розуміння ризиків, пов'язаних із споживанням глутамату натрію, необхідні додаткові дослідження, які мають враховувати такі аспекти: довгострокові клінічні дослідження на людях, оцінка впливу різних доз глутамату на різні групи населення, інтерактивні дослідження з іншими харчовими добавками, а також розробка нових методів діагностики та моніторингу стану сітківки для виявлення ранніх ознак пошкодження, викликаного глутаматом натрію.

4. Визначено, що нітрит натрію та його похідні можуть спричиняти окислювальний стрес, катаракту і запалення в сітківці та хоріоїдеї ока, що може призвести до макулярної дегенерації і зниження гостроти зору. Хоча деякі дослідження показують нейропротекторний ефект нітриту натрію, але необхідні додаткові дослідження для підтвердження цих даних.

5. Встановлено, що Понсо 4R може викликати окислювальний стрес і

запалення у сітківці, що може призвести до пошкодження клітин пігментного епітелію сітківки. Це потенційно може спричинити зниження гостроти зору та інші порушення зорових функцій.

6. Визначено, що необхідно провести додаткові дослідження для більш повного розуміння механізмів дії нітриту натрію та Понсо 4R на сітківку ока, а також для оцінки їх довгострокових впливів на здоров'я. Це сприятиме розробці більш ефективних заходів для захисту здоров'я споживачів.

Результати досліджень, наведені в даному розділі, опубліковані в наступних наукових працях:

1. [61] Синенко ВА, Єрошенко ГА, Шевченко КВ, Жага ОМ, Довгополий ОО. Морфофункціональна характеристика задньої стінки очей щурів за умов дії комплексу з нітриту натрію, глутамату натрію та Понсо 4R. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини». Полтава, 11-12 жовтня 2022; 85-86.

2. [223] Synenko VA, Yeroshenko GA, Shevchenko KV, Grygorenko AS, Sokolenko VV, Sharlay NM, et al. Current views on the impact of sodium nitrite and Ponceau 4R food additives on the retina and the whole body. *World of Medicine and Biology*. 2024;4(90):260-264.

3. [224] Synenko VA, Yeroshenko GA, Shevchenko KV, Klepets OV, Grygorenko AS, Sokolenko VM, et al. The current issues on the impact of monosodium glutamate food additive on the visual organ and the human body. *World of Medicine and Biology*. 2024;3(89):258-262.

Результати, наведені в цьому розділі, були використані в усіх друкованих працях автора наукової кваліфікаційної роботи при висвітленні актуальності досліджуваної проблеми, а також під час аналізу, обговорення й узагальнення отриманих результатів.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проведене у Полтавському державному медичному університеті на кафедрі біології і в міжкафедральній науково-дослідно-навчальній морфологічній лабораторії, де є всі необхідні умови для його здійснення.

Комісія з етичних питань та біоетики Полтавського державного медичного університету у складі, затвердженому наказом ректора від 17.11.2025 р. за №430, на своєму засіданні (протокол № 244 від 24.12.2025 р.) розглянула матеріали щодо виконання дисертаційного дослідження «Морфофункціональна характеристика заднього сегмента очного яблука щурів за умов дії комплексу ХД» та встановила, що під час проведення науково-дослідної роботи порушень морально-етичних норм поводження з експериментальними тваринами не виявлено.

У ході дослідження було дотримано загальноприйнятих етичних принципів і вимог «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985 р.), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006 р., зі змінами), чинних нормативних актів МОЗ України, а також положень Етичного кодексу лікаря України і Етичного кодексу вченого України та інших нормативно-правових документів України, що регулюють проведення наукових досліджень.

2.1 Загальна характеристика дослідження

Відповідно до мети дисертаційного дослідження, яке полягало у вивченні морфофункціональних змін заднього сегмента очного яблука під впливом комплексу ХД, що використовуються при виготовленні, зберіганні та для подовження терміну придатності продуктів харчування. У нашому експерименті було задіяно 84 статевозрілих нелінійних самців щурів. Середня маса тварин на початку дослідження становила $(204,5 \pm 0,67)$ г.

Під час вибору експериментальної моделі враховувалося, що саме нелінійні щури-самці є зручним об'єктом для проведення групових досліджень, оскільки забезпечують отримання однотипних видових змін. Упродовж усього періоду експерименту тварини перебували в експериментально-біологічній клініці Полтавського державного медичного університету за умов постійного температурного режиму та належного догляду з дотриманням міжнародних біоетичних норм.

Добір і підготовка тварин здійснювалися поетапно. Перед початком дослідження всіх щурів піддали ретельному огляду з урахуванням маси тіла, статі, віку, рухової активності та стану шерсті. Після первинного обстеження тварини протягом тижня перебували на карантині. Надалі проводили повторний зовнішній огляд, визначали вихідні показники досліджуваних параметрів і вибраковували особин із відхиленнями у поведінці або фізіологічному стані.

Об'єктом дослідження був задній сегмент очного яблука щурів контрольної та експериментальних груп, яким вводили комплекс ХД. Після завершення відбору загальна кількість придатних до експерименту тварин становила 84 особини, яких розподілили відповідно до визначених дослідних груп.

Таблиця 2.1

Розподіл статевозрілих нелінійних щурів самців в експерименті після впливу комплексу харчових добавок протягом 16 тижнів

Термін спостереження	Групи дослідження		
	Контрольна група (n=14)	Експериментальні групи (n=70)	Всього
1 тиждень	14	14	84
4 тиждень		14	
8 тиждень		14	
12 тиждень		14	
16 тиждень		14	
Всього	14	70	84

Примітка: n – кількість тварин у кожній групі

Як показано в табл. 2.1, контрольну групу становили 14 самців щурів. Тварини цієї групи мали можливість безперешкодно вживати воду та приймали перорально фізіологічний розчин. Вибірку біологічного матеріалу у щурів контрольної групи проводили після завершення експериментального періоду.

Експериментальні групи налічували 70 тварин. Протягом 1–16 тижнів їм щодня вводили комплекс ХД, при цьому забезпечуючи необмежений доступ до води та стандартного корму віварію. Розчин готували безпосередньо перед застосуванням. Щурам експериментальних груп перорально вводили нітрит натрію у дозі 0,6 мг/кг, глутамат натрію – 20 мг/кг та барвник Понсо 4R – 5 мг/кг, розчинені у 0,5 мл дистильованої води, один раз на добу.

Слід зазначити, що в ході експерименту використовувались дози ХД у два рази менші, ніж застосовуються на підприємствах харчової промисловості. Ці норми використання затверджені Державним стандартом України, який розроблений згідно із Законом України «Про стандартизацію» в останній редакції від 28.08.2025р., який регулює правові та організаційні основи стандартизації в Україні і постійне та багаторазове використання добавок у продуктах харчування [219].

Щурам експериментальних груп щоденно перорально вводили розчин із комплексом ХД протягом усього експериментального періоду. Так, тварини першої групи отримували добавки протягом 1 тижня, другої – 4 тижнів, третьої – 8 тижнів, четвертої – 12 тижнів, а п'ятої – 16 тижнів.

Базові правові положення щодо застосування ХД у продуктах харчування для людей регламентуються Директивою Ради Європи від 21 грудня 1988 року «Про гармонізацію законодавства держав-членів щодо ХД, дозволених у продуктах харчування для людини» (89/107/ЄЕС) та Директивою 95/2/ЄС Європейського Парламенту і Ради від 20 лютого 1995 року.

Згідно з положеннями цих нормативних актів у країнах Європейського Союзу застосування нітриту натрію, глутамату натрію та барвника Понсо 4R підлягає значним обмеженням або заборонам у межах встановлених регламентів.

Водночас в українських національних стандартах (ДСТУ) аналогічні обмеження щодо використання зазначених добавок не передбачені.

2.2 Методика проведення оцінки активної поведінки щурів контрольної та експериментальної груп за допомогою тесту «відкрите поле»

Перед завершенням експерименту у тварин оцінювали рівень адаптаційної поведінки, використовуючи поведінковий тест «відкрите поле».

Зазначена методика призначена для аналізу особливостей поведінкових реакцій щурів та дає змогу оцінити їхню загальну рухову активність, дослідницьку спрямованість і ступінь емоційної напруги [56]. У ході роботи було важливо встановити, яким чином поєднана дія ХД – глутамату натрію, нітриту натрію та барвника Понсо 4R – відображається на поведінці тварин. Зокрема, визначали можливі зміни інтенсивності у пересуванні (зростання або зниження активності), а також порушення поведінкових характеристик [126].

Дослідження тест «відкрите поле» проводили на спеціально обладнаній відкритій арені у формі ящика з непрозорими суцільними стінками без отворів. Розміри конструкції становили 1 м у довжину та ширину при висоті бортів 40 см. Дно арени було поділене розміткою на 25 однакових квадратів, що дозволяло виокремити центральну частину та периферичну зону.

До початку тестування всіх тварин індивідуально позначили, що забезпечило можливість їх точного розпізнавання під час подальшого аналізу результатів.

Послідовність проведення експерименту була такою. Попередньо готували обладнання для тестування: встановлювали арену та вмикали джерело інтенсивного освітлення. Клітку з тваринами переносили з віварію до приміщення, де здійснювали дослідження.

Одного щура обережно висаджували в арену, розташовуючи його у першому квадраті розмітки. Дослід проводили в умовах повної тиші у затемненій кімнаті, при цьому сама арена була яскраво освітлена. Після початку тесту вмикали відеофіксацію, яка тривала 2 хвилини. По завершенні цього часу тварину повертали

до клітки.

Після кожного тестування підраховували кількість фекальних болюсів, фіксуючи ці дані у відповідних протоколах. Поверхню арени ретельно очищали перед наступним випробуванням. Усі подальші тварини проходили дослідження за ідентичним алгоритмом. Після завершення серії експериментів вимикали освітлення та записувальну апаратуру.

Під час подальшого аналізу відеоматеріалів визначали кількість перетинів квадратів, число стійок у центральній і периферичній зонах, а також реєстрували акти дефекації. Отримані показники заносили до журналу спостережень для наступної статистичної обробки.

За допомогою тесту «відкрите поле» рівень рухової активності оцінювали за числом переходів тварин через периферичні квадрати (біля стінок арени) та центральні квадрати.

Орієнтовно-дослідницьку активність визначали за кількістю вертикальних стійок: периферичних – із опорою на стінку, та центральних – без опори. Сукупність цих показників використовували для аналізу рівня тривожності й дослідницької поведінки тварин [31].

За умов підвищеної тривожності, зокрема при дії стресових факторів, щури переважно залишаються поблизу стінок арени, демонструють низьку рухливість і уникають центральної зони [34].

Зменшення тривожності супроводжується відновленням рухової та орієнтовної активності до рівня контрольних значень [35]. Водночас надмірне перевищення цих показників відносно контрольної групи, може свідчити про патологічний стан – гіперзбудження, що часто пов'язане з порушенням функціонування центральної нервової системи.

За результатами досліджень зазначених в табл. 2.2, встановлено, що у контрольній групі щурів динаміка перетину периферичних квадратів на першому тижні становила $(7,61 \pm 0,29)$, тоді як у експериментальній групі $(10,0 \pm 0,23)$. Тоді як при перетині центральних квадратів у контрольній групі на першому тижні показник становив $(2,46 \pm 0,24)$, у експериментальній – $(1,46 \pm 0,21)$.

Динаміка перетинання статевозрілих нелінійних щурів самців центральних і периферичних квадратів після впливу комплексу харчових добавок протягом 16 тижнів

Термін спостереження	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±0,23	2,46±0,24	1,46±0,21
4 тиждень	7,46±0,35	11,3±0,37	2,31±0,24	0,5±0,17
8 тиждень	7,46±0,31	12,9±0,24	2,46±0,22	0
12 тиждень	7,38±0,31	13,9±0,28	2,54±0,18	0
16 тиждень	7,31±0,29	0	2,62±0,14	0

Починаючи з 4 тижня, та на 8, 12, 16 тижнях у контрольній групі динаміка перетинання шурами периферичних квадратів практично не змінюється, про що свідчать відповідні показники: (7,46±0,35); (7,46±0,31); (7,38±0,31); (7,31±0,29).

В експериментальній групі спостерігаємо збільшення з (11,3±0,37) на 4 тижні до (14,2±0,29) – на 12 тижні, що у співставленні з контрольною групою перевищує вдвічі. Крім того, на 16 тижні у щурів експериментальної групи спостерігається відсутність активності через низьку гостроту зору.

Слід зазначити, що під час експерименту спостерігаємо зміну показників перетинання центральних квадратів шурами. У ході дослідження перетину центральних квадратів у контрольній групі щурів на 4, 8, 12 і 16 тижнях коливання показників становить від (2,31±0,24) на 4 тижні до (2,62±0,14) на 16 тижні.

В той же час як у експериментальній групі результати засвідчують коливання від (0,5±0,17) на 4 тижні до 0 (повної відсутності активності) на 8, 12, 16 тижнях дослідження. Зниження активності тварин свідчить про емоційний дискомфорт.

У рамках тесту «відкрите поле» оцінювали емоційний стан самців щурів, аналізуючи кількість актів дефекації (болюсів) та вертикальної активності. Інтенсивність дефекації вважають показником емоційності тварини [45]. Тварини, які переміщуються мало, але демонструють високу кількість дефекацій у ситуації «відкритого поля», розцінюються як більш емоційні порівняно з тими, що активно

рухаються, але мають низький рівень дефекацій [41]. Водночас кількість актів дефекації значною мірою визначається режимом харчування та фізіологічним станом травної системи щура. За відсутності порушень у травленні та однакових умов годівлі, більша кількість дефекацій свідчить про підвищений рівень тривожності тварини [27].

При високій тривожності щури проводять значну частину часу майже нерухомо, переважно біля стінок арили; така поведінка є інстинктивною реакцією уникнення потенційної небезпеки [31]. Водночас аномально низькі показники емоційності, нижчі за контрольні (мала кількість дефекацій, завмирань або їх відсутність), особливо якщо супроводжуються високою руховою активністю, можуть свідчити про патологічне надмірне збудження [20].

Таблиця 2.3

Динаміка вертикальної активності та кількості болюсів статевозрілих нелінійних щурів самців після впливу комплексу харчових добавок протягом 16 тижнів

Термін спостереження	Вертикальна активність		Болюси	
	контроль	експеримент	контроль	контроль
Контроль	2,08±0,24		Контроль	2,08±0,24
1 тиждень	2,15±0,22	1,69±0,13	1 тиждень	2,15±0,22
4 тиждень	2,15±0,19	1,4±0,16	4 тиждень	2,15±0,19
8 тиждень	2,0±0,23	1,15±0,15	8 тиждень	2,0±0,23
12 тиждень	2,08±0,18	0	12 тиждень	2,08±0,18
16 тиждень	2,0±0,16	0	16 тиждень	2,0±0,16

Проведені дослідження вертикальної активності та кількості болюсів у щурів (табл. 2.3) показали що у контрольній групі показник вертикальної активності на 1 тиждні експерименту становив (2,15±0,22) і практично не змінювався на 4, 8, 12 і 16 тижнях і складав (2,15±0,19); (2,0±0,23); (2,08±0,18); (2,0±0,16) вертикальних стійок відповідно. В той же час, у групі щурів, які отримували комплекс ХД в експерименті спостерігалось зниження вертикальної активності, про що свідчать зменшення кількості вертикальних стійок з (1,69±0,13) – на 1 тиждні до (1,4±0,16) – на 4 тижні і (1,15±0,15) – на 8 тижні. Починаючи з 12 до 16 тижня дані показують

про істотне зниження, тобто повну відсутність вертикальної активності, а саме зменшення її в 2 рази на 16 тижні дослідження.

Одержані дані свідчать, що під впливом дії комплексу ХД змінювалась і кількість дефекацій (болюсів) у щурів. Так, у контрольній групі показник болюсів становив на 1 тижні ($1,77 \pm 0,23$) і мав коливання до ($1,54 \pm 0,14$) та ($1,62 \pm 0,14$) відповідно на 12 та 16 тижнях дослідження, що свідчить про незначні коливання показників. Дослідження щурів самців в умовах «відкритого поля» під впливом дії комплексу ХД свідчить про зміну показників кількості болюсів в ході експерименту вдвічі. Так, у експериментальній групі на 1 тижні показник становив ($2,08 \pm 0,18$), а вже на 16 тижні експерименту – ($3,4 \pm 0,22$), що свідчить про порушення психоемоційного стану щурів, пригнічення загальної рухової активності.

Під час експерименту здійснювали контроль за збільшенням маси тварин (табл. 2.4). Усі процедури з тваринами виконували з дотриманням міжнародних норм біоетики [95].

Таблиця 2.4

Динаміка набору маси статевозрілих нелінійних щурів самців після впливу комплексу харчових добавок протягом 16 тижнів

Термін спостереження	Маса тіла (г)	
	контроль	експеримент
Контроль	$204,5 \pm 0,67$	
1 тиждень	$210 \pm 0,36$	$260,1 \pm 0,38$
4 тиждень	$228 \pm 0,58$	$276,1 \pm 0,55$
8 тиждень	$250,1 \pm 0,77$	$277,2 \pm 0,63$
12 тиждень	$301,2 \pm 0,57$	$248,1 \pm 0,71$
16 тиждень	$320,2 \pm 0,68$	$286,1 \pm 0,57$

До початку експерименту показник середньої маси щурів контрольної групи становив ($204,5 \pm 0,67$) г. Протягом першого тижня приріст маси тіла в контрольній групі складав 2,69 %, тоді як у тварин експериментальної групи він досягав 27,19%. У подальшому спостереженні за контрольними щурами приріст маси тіла відбувався рівномірно, і до 16-го тижня середня маса становила ($320,2 \pm 0,68$) г, що

перевищувало початкове значення на 56,58 %.

У експериментальній групі щурів, починаючи з 4-го тижня, темпи набору маси знижувалися, і з 12-го тижня середня маса тіла була меншою, ніж у контрольній групі. Загалом до 16-го тижня середня прибавка маси в експериментальній групі склала 39,90 % від стартового показника, що на 11,91 % менше за контрольну групу в цей термін спостереження.

Вживання комплексу ХД у межах допустимих доз впливало на динаміку набору маси: на ранніх етапах спостерігалось прискорене збільшення маси тіла, проте з 12-го тижня тварини експериментальної групи демонстрували відставання від контрольної групи.

По завершенні експерименту, проведеного з дотриманням міжнародних принципів біоетики, щурів виводили з досліду на 1, 4, 8, 12 та 16 тижні шляхом передозування тіопенталовим наркозом у дозі 25 мг/кг.

Отже, аналіз поведінкових реакцій тварин показав, що застосування комплексу ХД у межах допустимих доз здійснює вплив на адаптивну поведінку щурів у експериментальних групах.

2.3 Методи дослідження

У ході дисертаційного дослідження ми застосовували експериментальний метод, під час створення моделі дії ХД. Використовували метод спостереження та вивчення оцінки адаптивної поведінки щурів за допомогою тесту «відкрите поле».

Після евтаназії експериментальної та контрольної груп щурів з дотриманням біоетичних норм, видалений задній сегмент очного яблука фіксували як матеріал для гістологічного дослідження. Одну частину фрагментів заднього сегменту очного яблука безпосередньо після забору фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну протягом трьох діб, а другу частину – в 2,5% розчині глютарового альдегіду на фосфатному буфері з рН 7,14 упродовж доби при температурі +4°C.

Потім за загальноприйнятою методикою фрагменти заднього сегменту очного яблука, фіксовані у формаліні, ущільнювали у парафін [182]. Зрізи,

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

Після забарвлення гематоксиліном та еозином зрізи укладали в полістирол і досліджували у світловому мікроскопі з адаптованими та ліцензованими для таких досліджень програмами.

Для виготовлення епоксидних зрізів для мікроскопії отримані і фіксовані звичайним способом тканини заднього сегменту очного яблука щурів промивали у фосфатному буфері, здійснювали дегідратацію у спиртах зростаючої міцності (50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 96%) по 30 хвилин з трьох разовою заміною у кожній порції, а потім продовжували у суміші спирт-ацетон (пропорції: 3 до 1; 1 до 1; 1 до 3) та три рази у чистому ацетоні по 15 хвилин (тобто кожен етап подовжували вдвічі відносно стандартної методики ущільнення у епоксидні смоли). Просочений препарат поміщали в чисту суміш епоксидної смоли в кюветі, відповідній до розміру препарату.

Шматочки заднього сегменту очного яблука щурів, просочені Епоном–812, поміщали в желатинові капсули і заливали смолою, з подальшою полімеризацією при температурному режимі (+35, +45, +60)°C протягом доби кожна.

Після завершення полімеризації виготовляли шліфи товщиною 1-1,5 мм, які фарбували метиленовим синім. Якість отриманих зрізів оцінювали за допомогою стереоскопічного мікроскопа з адаптованими та ліцензованими для таких досліджень програмами.

Напівтонкі зрізи товщиною 1-2 мкм виготовляли на ультрамікротомі Сумського ВО «Selmi» УМТП-7 (серійний номер 8-31.4, ТУ 25-7401 0063-91). Отримані зрізи оцінювали під стереоскопічним мікроскопом для визначення їх якості.

Напівтонкі зрізи товщиною 1–2 мкм знімали зі спинки сухого ножа ультрамікротома УМТП-7 за допомогою тонкого пінцета, а потім переносили на краплі 10 % розчину ацетону на дистильованій воді, нанесені на предметні скельця, щоб забезпечити рівномірне розправлення та надійну фіксацію зрізів на склі.

Перед забарвленням скельця зі зрізами витримували протягом доби в термостаті при температурі 45–50°C, щоб забезпечити надійне прикріплення тканин до поверхні скла.

Для збереження послідовності розташування серійних напівтонких зрізів використовували трафаретний метод укладання по 18 зрізів з одного краю предметного скла. Застосування цієї методики дозволяє зменшити втрати зрізів до 3–4% [189]. Для гістологічного дослідження напівтонкі зрізи фарбували свіжоприготованим і двічі відфільтрованим 1 % розчином метиленового синього [20].

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

Після забарвлення зрізи фіксували під покривними скельцями у полістиролі. Після завершення полімеризації їх досліджували за допомогою світлового мікроскопа.

На основі серійних зрізів: гістологічних, напівтонких та ультратонких вивчалися розміри, візуалізація структурних елементів заднього сегмента очного яблука на мікроскопічному рівні.

Мікрофотографування обраних ділянок для ілюстрацій виконували за допомогою мікроскопа Levenhuk D740T з цифровою мікрофотонасадкою D 740T 5.1 M та спеціалізованого програмного забезпечення адаптованого для даних досліджень. На основі отриманих мікрофотографій створювали мікрофотокарти за допомогою програмного забезпечення Adobe Photoshop, що дозволяло охопити більшу площу заднього сегмента очного яблука для аналізу.

Для електронно-мікроскопічного дослідження заднього сегменту очного яблука щурів матеріал, фіксований у глютаровому альдегіді, після промивання в фосфатному буфері з рН 7,4 і постфіксації за Millonig [179] піддали обробці за правилами, прийнятими у трансмісійній електронній мікроскопії [23,179]. Підготовку тканин до просочення у водонепроникних епоксидних смолах виконували шляхом зневоднення у спиртах з поступовим підвищенням

концентрації, обробки сумішшю спирт–ацетон, а потім ацетон–смола, після чого тканини заливали у Епон–812.

Ультратонкі зрізи робили на ультрамікротомі LKB–3 (Швеція). Контрастування зрізів здійснювали спочатку в 1% розчині уранілацетату на метанолі, а далі цитратом свинцю відповідно до методики Reynolds [23].

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

Електронно-мікроскопічні дослідження виконували на базі лабораторії електронної мікроскопії Інституту морфології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України під керівництвом директора, д.б.н., професора З.М. Небесної. Морфометричні дослідження проводили відповідно до загальноприйнятих стандартів [88].

Для морфометричного аналізу на світлооптичному рівні заднього сегмента очного яблука щурів використовували окремо відібрані серії напівтонких зрізів. З ущільнених блоків тканини методом випадкових чисел відбирали по десять фрагментів, з яких виготовляли серії напівтонких зрізів. Зрізи монтували на предметні скельця за трафаретною методикою для збереження послідовності їх розташування.

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

Кожен зріз мав товщину 1–2 мкм і забарвлювався у стандартизованих умовах 1% розчином метиленового синього з однаковою експозицією. Для морфометричного аналізу формували вибірки із цих зрізів у визначені строки дослідження також за методом випадкових чисел.

У кожній групі зрізів визначали: середню загальну товщину сітківки, середню товщину шару фоторецепторів, середню товщину зовнішнього ядерного шару, середню товщину зовнішнього сітчастого шару, середню товщину внутрішнього ядерного шару, середню товщину внутрішнього сітчастого шару, середню товщину шару гангліонарних клітин, товщини хоріоїдеї, середній діаметр ядер

фоторецепторів, середній діаметр ядер біполярних клітин, середній діаметр ядер гангліонарних клітин, кількість рядів ядер зовнішнього та внутрішнього ядерних шарів сітківки, діаметр просвіту ланок гемомікроциркуляторного русла великого кола кровообігу – артеріол, венул, капілярів сітківки, хоріоїдальних артеріол, венул та хоріокапілярів.

Вимірювання проводили за допомогою мікроскопа Levenhuk D740T із цифровою мікрофотонасадкою D 740T 5.1 M та спеціально адаптованим програмним забезпеченням для даного дослідження [190] при збільшенні $\times 400$ (серійний номер 49394). Товщину стінки судин розраховували за наступною формулою:

$$T_{CC} = (D_3 - D_P) : 2 \quad (2.1)$$

де T_{CC} – товщина судинної стінки

D_3 – загальний діаметр судини

D_P – діаметр просвіту

Статистичну обробку отриманих морфометричних даних виконували за допомогою програми Excel, використовуючи вбудовану надбудову «Пакет аналізу VGA», зокрема інструмент «Описова статистика». Для оцінки нормальності розподілу застосовували тест Shapiro–Wilk, а у випадку відповідності нормальному розподілу порівняння показників здійснювали за допомогою t-критерію Стьюдента для незалежних вибірок, при цьому відмінності вважали статистично значущими за рівня $p < 0,05$ [26, 29, 149].

Оцінювали правильність розподілу ознак у кожному варіаційному ряді, розраховували середні значення досліджуваних параметрів, стандартні відхилення та стандартні помилки. Всі морфометричні показники демонстрували нормальний розподіл.

Висновки до розділу 2

1. В експериментальному дослідженні вивчали вплив комплексу ХД на статевозрілих нелінійних щурів-самців, при цьому дотримувались міжнародних норм біоетики.

2. Встановлено, що введення комплексу ХД у межах допустимих доз впливає на поведінкові реакції тварин, що оцінювали за допомогою тесту «відкрите поле».

3. Отримані дані піддавали статистичній обробці з використанням t-критерію Стьюдента, а різницю вважали статистично значущою при рівні ймовірності $p < 0,05$, загальноприйнятому у медико-біологічних дослідженнях.

4. Встановлено, що використані методи в дослідженні, такі як експериментальний, морфометричний, гістологічного дослідження, електронно-мікроскопічного дослідження, метод оцінки адаптивної поведінки дають можливість ґрунтовно дослідити морфометричні зміни у задньому сегменті очного яблука щурів під дією комплексу ХД.

Результати досліджень, наведені в даному розділі, опубліковані в наступних наукових працях:

Результати даного розділу використовувались в усіх без винятку друкованих працях при описі дизайну експериментального дослідження, використаних методів і статистичній обробці отриманих результатів.

РОЗДІЛ 3

МОРФОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАДНЬОГО СЕГМЕНТА ОЧНОГО ЯБЛУКА ЩУРІВ В НОРМІ ТА ЗА УМОВ ВПЛИВУ КОМПЛЕКСУ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК

3.1 Морфофункціональна характеристика заднього сегмента очного яблука щурів контрольної групи

Експериментальне моделювання різних захворювань на тваринах залишається одним із ключових методів для вивчення закономірностей розвитку патологічних процесів, які часто зустрічаються у клінічній практиці [45]. Для адекватного порівняння експериментальних результатів і їх подальшої екстраполяції на людину важливо мати достовірні дані щодо основних морфометричних характеристик органів і тканин у нормальному стані [30].

Дослідження структурної організації тканин окремих органів у піддослідних тварин є актуальним завданням через їх широке використання в експериментальній медицині для моделювання патологічних процесів та вивчення патоморфологічних проявів у динаміці [205]. Особливу увагу приділяють задньому сегменту ока, враховуючи його складну організацію та важливу роль у функціонуванні органу зору. Розуміння його морфології є необхідним для створення базового субстрату норми, який слугуватиме відправною точкою при порівнянні з матеріалом, отриманим на різних етапах моделювання патологічного процесу [176]. Подібні питання висвітлені у численних вітчизняних та зарубіжних наукових публікаціях, присвячених динаміці патоморфологічних змін у структурах органу зору [99].

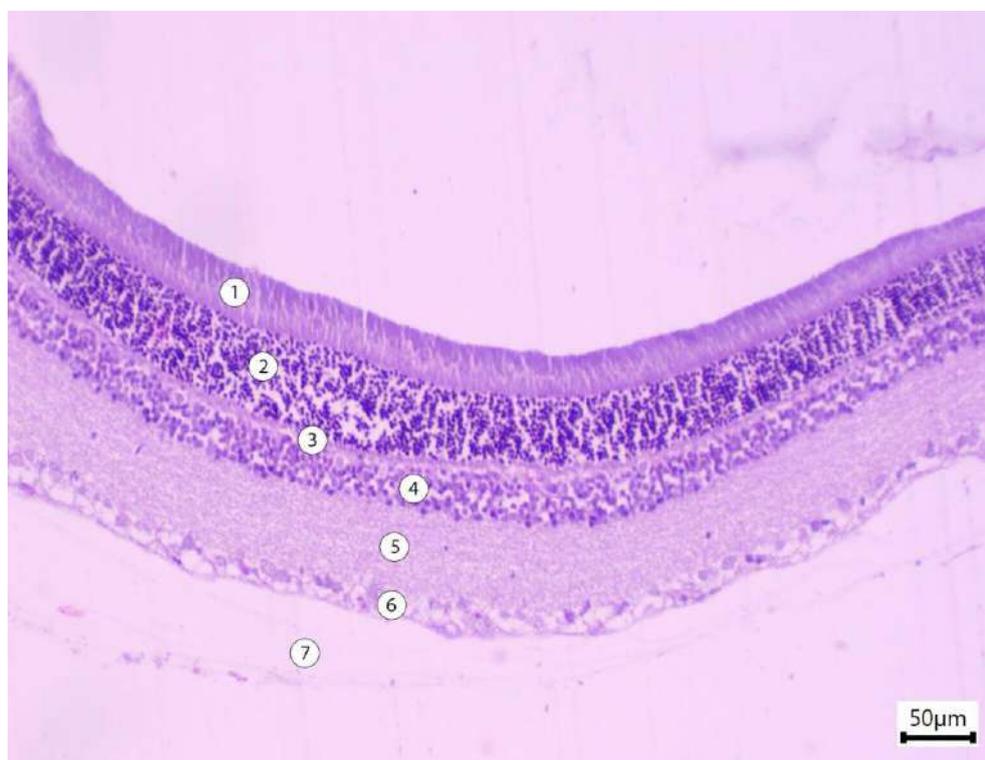
При морфометричному дослідженні у контрольній групі щурів було встановлено, що задній сегмент ока розміщений у задніх 2/3 очного яблука, і включає в себе передню гіалоїдну мембрану і всі структури, які знаходяться за нею: склисте тіло, сітківка, хоріоїдея, зоровий нерв.

Склисте тіло щурів у контрольній групі представлено прозорим гелеподібним

утворенням, що заповнює більшу частину заднього сегмента ока та забезпечує підтримання його сферичної форми та оптичної цілісності.

Отримані результати засвідчують, що сітківка щурів контрольної групи гістологічно організована у десять послідовних шарів, кожен з яких характеризується своєю структурою, міжклітинними взаємодіями та особливостями функціонування.

Зовнішньо сітківка межує з пігментним епітелієм, який відіграє, як свідчать літературні джерела [108], критичну роль у фотоперетворенні, фагоцитозі дисків фоторецепторів та підтриманні гомеостазу іонів і метаболітів; внутрішньо – з внутрішньою пограничною мембраною, яка формує межу з склистим тілом (рис. 3.1).



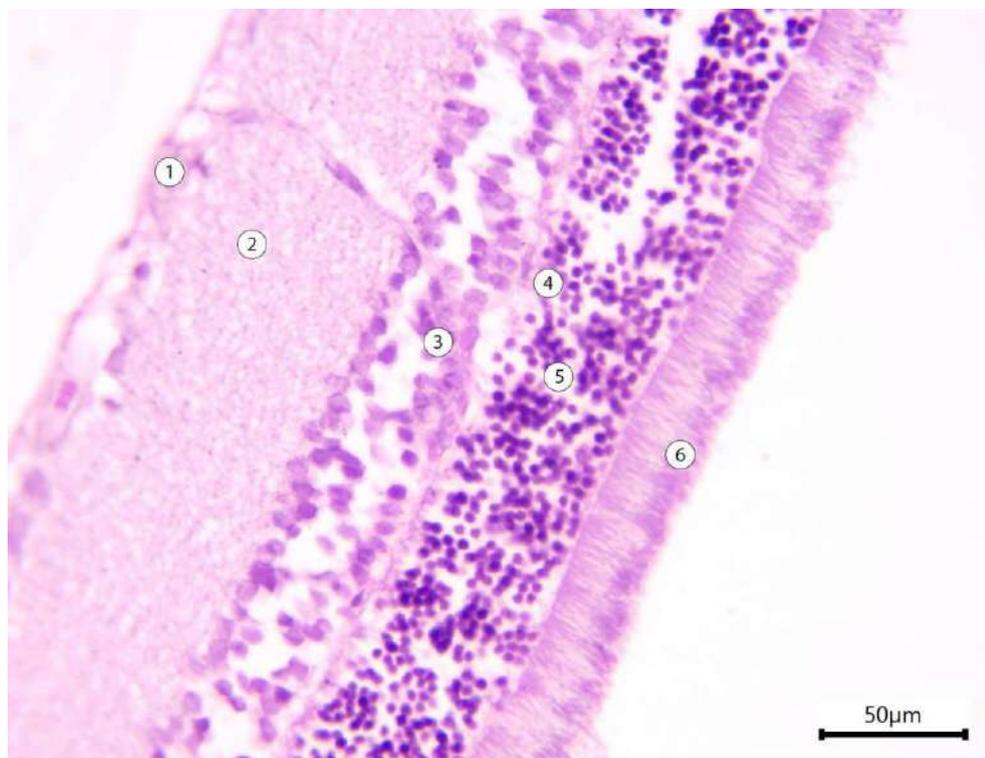
Умовні позначки: 1 – шар фоторецепторів сітківки; 2 – зовнішній ядерний шар сітківки; 3 – зовнішній сітчастий шар сітківки; 4 – внутрішній ядерний шар сітківки; 5 – внутрішній сітчастий шар сітківки; 6 – шар гангліонарних клітин; 7 – склисте тіло.

Рис. 3.1 Будова заднього сегменту ока щура контрольної групи. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 10.

У ході дослідження встановлено, що пігментний епітелій сітківки щурів контрольної групи складається з одного шару кубічних або низькопризматичних клітин, щільно заповнених меланіновими гранулами.

Клітини пігментного епітелію мають виражену полярність, тісно прилягають до зовнішніх сегментів фоторецепторів і виконують комплекс функцій, за даними вчених [163], серед яких фагоцитоз зрілих дисків паличок і колбочок, транспорт іонів і води, участь у візуальному циклі та бар'єрна роль.

За отриманими даними, зовнішні сегменти фоторецепторів у шарі фоторецепторів сітківки щурів контрольної групи складаються переважно з паличок, які значно переважають над колбочками й забезпечують високу чутливість до низької освітленості (рис. 3.2).



Умовні позначки: 1 – шар гангліонарних клітин сітківки; 2 – внутрішній сітчастий шар сітківки; 3 – внутрішній ядерний шар сітківки; 4 – зовнішній сітчастий шар сітківки; 5 – зовнішній ядерний шар сітківки; 6 – шар фоторецепторів сітківки.

Рис. 3.2 Сітківка ока щура контрольної групи. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40.

Нами встановлено, що ядерні структури фоторецепторів сітківки щурів у контрольній групі утворюють зовнішній ядерний шар, у якому розташовані тіла паличок і колбочок.

У щурів цей шар досить щільний, що пов'язано з високою кількістю паличок; ядра паличок більші за розміром, круглі чи овальні, розташовані в кілька рядів, тоді як ядра колбочок містяться у верхній частині шару, ближче до зовнішнього сітчастого шару

Характерна особливість полягає в тому [72], що ядра колбочок менш численні, але мають більш виражений хроматин і чіткішу ядерну мембрану. Зв'язки між фоторецепторами щільні, що сприяє стабільності їхнього розташування та оптимальній взаємодії з пігментним епітелієм.

Нами встановлено, що зовнішній сітчастий шар у щурів контрольної групи представлений синаптичними контактами між фоторецепторами, біполярними й горизонтальними клітинами. У цьому шарі горизонтальні клітини формують латеральні зв'язки, необхідні для механізмів контрастної чутливості та інтеграції інформації.

Нами визначено, що у щурів контрольної групи внутрішній ядерний шар має виражену багаторядність через значну кількість біполярних і амакринових клітин, але зберігає чітку пошарову будову.

Внутрішній сітчастий шар є складною мережею синапсів між біполярними, амакриновими та гангліонарними клітинами. У цьому шарі формується значна частина механізмів модуляції зорового сигналу: амакринові клітини здійснюють гальмівний вплив, регулюють чутливість і відповідають за інтеграцію імпульсів у умовах зміни освітленості. Біполярні клітини передають сигнал від фоторецепторів до гангліонарних клітин, утворюючи різноманітні типи синаптичних контактів [42].

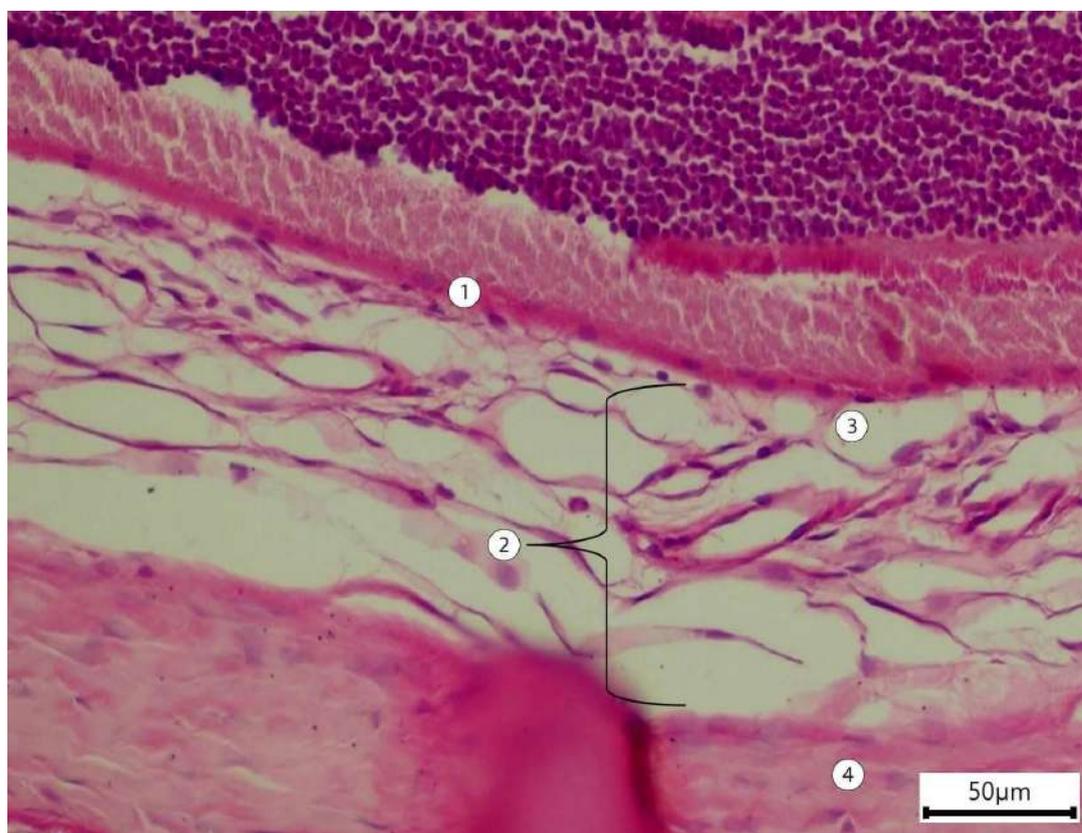
У ході дослідження встановлено, що гангліонарний шар сітківки ока щурів контрольної групи складається з одного–двох рядів гангліонарних клітин, які суттєво варіюють за розміром, формою та функціональною належністю. Багато з них є дрібнокаліберними, що забезпечує щільність їхнього розташування та

можливість формування численних вихідних сигналів. Великі гангліонарні клітини зустрічаються рідше та забезпечують швидкі провідні шляхи.

Наукові дослідження [85] показали, що гістологічна організація сітківки щура відображає її пристосованість до умов переважно низької освітленості та необхідність швидкої й чутливої реєстрації світлового стимулу.

Висока щільність паличок, значна диференціація внутрішніх шарів, тісні взаємодії нейронів і гліальних клітин забезпечують ефективну передачу та обробку сигналів [89].

Хоріоїдея щура – це високоваскуляризована сполучнотканинна структура, що формує задню частину судинної оболонки ока і забезпечує метаболічну підтримку зовнішніх шарів сітківки, насамперед фоторецепторів (рис. 3.3).



Умовні позначки: 1 – ретинальний пігментний епітелій; 2 – хоріоїдея; 3 – хоріокапілярний шар; 4 – склера.

Рис. 3.3 Будова хоріоїдеї ока щура контрольної групи. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40

Її будова характеризується наявністю кількох послідовно розташованих зон, які різняться за архітектурою судин, клітинним складом і щільністю сполучної тканини [45,135].

Хоріоїдея щура розташована між склерою та пігментним епітелієм сітківки, відіграючи вирішальну роль у терморегуляції, кровопостачанні та підтриманні стабільного мікросередовища для оптичних та метаболічних процесів [112].

Встановлено, що зовнішньо хоріоїдея у щурів контрольної групи межує зі склерою через супрахоріоїдальну пластинку, яка складається з пухкої сполучної тканини з наявністю фіброblastів, макрофагів, меланоцитів та численних нервових волокон.

При цьому супрахоріоїдальний простір відносно тонкий, але добре виражений, завдяки чому забезпечується рухливість та еластичність хоріоїдеї щодо склери [175]. Меланоцити [196] в цій зоні відіграють важливу роль у поглинанні зайвого світла та захисті глибших структур від фототоксичного впливу.

Внутрішня поверхня хоріоїдеї утворює хоріокапілярний шар. Це найбільш функціонально активна частина судинної оболонки, що безпосередньо забезпечує живлення фоторецепторів і пігментного епітелію [142].

Встановлено, що хоріокапіляри у щурів контрольної групи мають широкі просвіти, тонкі стінки та утворюють рівномірну сітку з фенестрованими ендотеліальними клітинами, розташованими переважно з боку пігментного епітелію.

Отже, гістологічна будова хоріоїдеї щурів контрольної групи характеризується простотою архітектоніки, високою васкуляристю та щільною взаємодією судинного, пігментного та сполучнотканинного компонентів. Така структура забезпечує ефективну метаболічну підтримку сітківки та стабільність оптичного середовища.

3.2 Морфометрична характеристика заднього сегмента очного яблука щурів після впливу дії комплексу глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R

При морфометричному дослідженні найбільшу зацікавленість в ході експерименту становила сітківка ока як структурний компонент заднього сегмента очного яблука щура, оскільки за даними науковців [52], саме вона і є найуразливішою частиною органу зору.

За результатами дослідження загальної товщини сітківки ока контрольної групи щурів було встановлено, що її середні показники становили $(224,80 \pm 8,00)$ мкм. Результати подано в табл. 3.1.

Таблиця 3.1

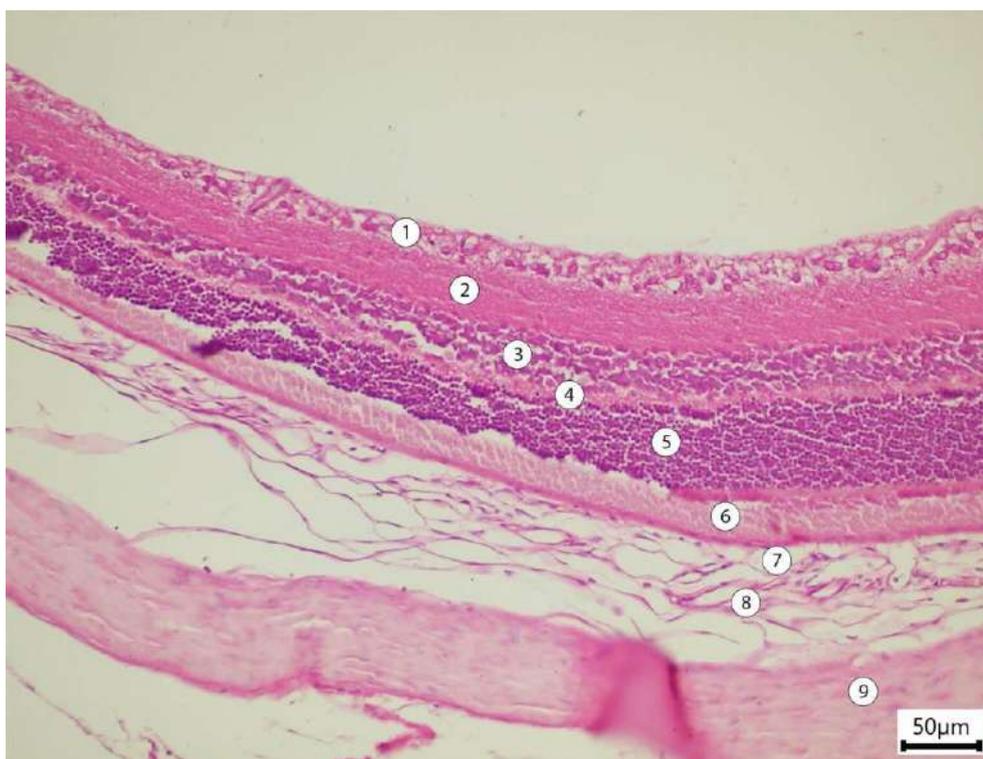
Порівняльна характеристика морфометричних показників загальної товщини сітківки у щурів контрольної та експериментальної груп з 1 по 16 тиждень під дією комплексу харчових добавок

Група / термін спостереження	Загальна товщина сітківки щура (мкм). $M \pm SD$	$\Delta\%$ між показниками контрольної та експериментальної групи	$\Delta\%$ між показниками поточного і попереднього терміну спостереження
Контрольна група n=14	$224,80 \pm 8,00$	—	—
1 тиждень n=14	$213,55 \pm 8,80$ *	-5,00%	—
4 тиждень n=14	$202,68 \pm 9,10$ *, **	-9,84%	-5,09%
8 тиждень n=14	$184,87 \pm 10,10$ *, **	-17,76%	-8,79%
12 тиждень n=14	$174,87 \pm 10,60$ *, **	-22,21%	-5,41%
16 тиждень n=14	$168,00 \pm 12,90$ *	-25,27%	-3,93%

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

При виявленні змін загальної товщини сітківки у щурів під дією комплексу ХД, було встановлено, на 1-му тижні дослідження в експериментальній групі щурів спостерігалось достовірне зменшення середнього значення товщини сітківки на 5,00% і, яке становило $(213,55 \pm 8,80)$ порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

При гістологічному дослідженні сітківки ока щурів експериментальної групи на 1-му тижні дослідження встановлено, що сітківка має чітку пошарову диференціацію та збереження загальної морфологічної архітекτονіки шарів сітківки (рис. 3.4).



Умовні позначки: 1 – шар гангліонарних клітин сітківки; 2 – внутрішній сітчастий шар сітківки; 3 – внутрішній ядерний шар сітківки; 4 – зовнішній сітчастий шар сітківки; 5 – зовнішній ядерний шар сітківки; 6 – шар фоторецепторів сітківки; 7 – хоріокапілярний шар; 8 – хоріоїдея; 9 – склера.

Рис. 3.4 Сітківка ока щурів експериментальної групи 1 тиждень дослідження. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 10.

В шарі гангліонарних клітин сітківки візуалізується один ряд клітин зі світлою цитоплазмою та чітким ядром з помітними ядерцями. Щільність клітин в нормі, ознак пікнозу, каріорексису ядер або вакуолізації цитоплазми не

спостерігається.

У внутрішньому сітчастому шарі визначається виражене зменшення товщини шару порівняно з контрольною групою щурів. Стоншення шару свідчить про зменшення об'єму синаптичних комплексів у цій зоні.

Внутрішній ядерний шар візулізується як щільний шар і складається з 5 рядів маленьких, гіперхромних ядер. Чітко окреслений, без ознак вакуолізації чи зменшення кількості клітин.

Зовнішній сітчастий шар тонкий, зі слабо забарвленим прошарком між зовнішнім ядерним та внутрішнім ядерним шарами. Містить численні синаптичні з'єднання. Зовнішній ядерний шар візулізується щільним і складається з 11 рядів невеликих, округлих, гіперхромних ядер. Його організація компактна, без розшарувань чи порожнин.

У шарі фоторецепторів зовнішні сегменти паличок і колбочок визначаються зі збереженою полярністю. Відсутні ознаки фрагментації, набряку, вакуолізації або дезорганізації.

Хоріокапілярний шар має численні капіляри з тонкими стінками. Просвіти капілярів широкі. Ознак стазу, тромбозу чи дегенерації не виявлено.

Власне хоріоїдея візулізується як шар пухкої сполучної тканини, в якому визначаються судини середнього та великого калібру, фібробласти та меланоцити. Ознак запального інфільтрату, набряку чи рубцювання не виявлено.

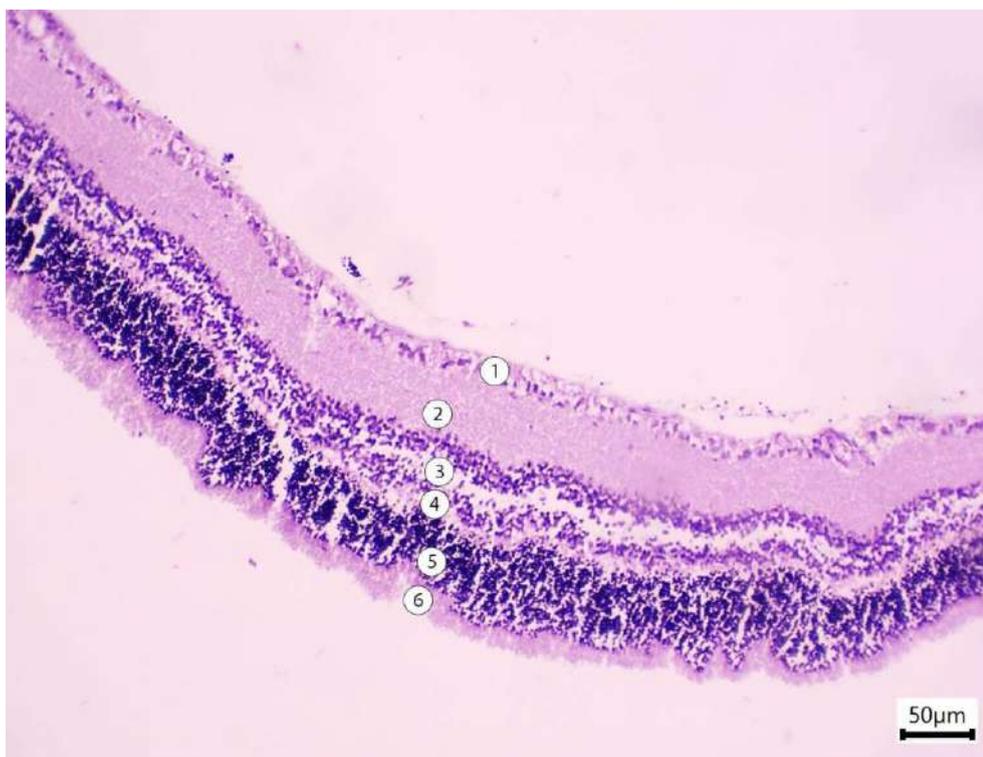
Склера візулізується переважно з щільної волокнистої сполучної тканини. Структура її однорідна, без ознак набряку, розшарування волокон, запального інфільтрату, неоваскуляризації або вогнищ дегенерації. Товщина шару рівномірна.

Визначаються початкові структурні зміни, які найбільш виражені на рівні внутрішнього сітчастого шару сітківки, що є ознакою ранніх дистрофічних змін у синаптичних зонах.

Отже, можемо зробити висновок, що на ранніх етапах впливу комплексу ХД визначається зменшення загальної товщини сітківки на 5,00% за рахунок морфологічних змін, що відбулися у внутрішньому сітчастому шару сітківки ока, який відповідає за зв'язок між біполярними, амакриновими та гангліонарними

клітинами і як наслідок структурні зміни в ньому можуть викликати порушення передачі зорового сигналу.

Як свідчать результати гістологічного дослідження сітківки ока щурів на 4-му тижні експерименту зберігається загальна пошарова організація сітківки, про те відмічається більш виражені зміни у внутрішньому сітчастому шарі порівняно з попереднім терміном спостереження (рис. 3.5).



Умовні позначки: 1 – шар гангліонарних клітин сітківки; 2 – внутрішній сітчастий шар сітківки; 3 – внутрішній ядерний шар сітківки; 4 – зовнішній сітчастий шар сітківки; 5 – зовнішній ядерний шар сітківки; 6 – шар фоторецепторів сітківки.

Рис. 3.5 Сітківка ока щурів експериментальної групи 4 тиждень дослідження. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 10

Визначено, що вживання комплексу ХД на 4-му тижні експерименту призвело до зменшення середнього значення загальної товщини сітківки у експериментальної групи щурів і становило $(202,68 \pm 9,10)$ мкм, та достовірно ($p < 0,05$) зменшилось на 5,09% порівняно із результатами попереднього терміну дослідження і було на 9,84% достовірно меншим за показники контрольної групи

($p < 0,05$).

Морфологічні зміни візуалізуються у внутрішньому сітчастому шарі, а саме товщина шару зменшена. Він виглядає розрідженим, зі зниженою оптичною щільністю, що може свідчити про структурні зміни в синаптичних зонах внутрішнього сітчастого шару.

У внутрішньому ядерному шарі візуалізується нещільне розташування ядер, що може бути наслідком початкової загибелі нейронів під дією токсичного впливу ХД. Встановлено, що внаслідок комплексної дії ХД на 8-му тижні дослідження, середні показники загальної товщини сітківки у експериментальній групі щурів, достовірно зменшились на 8,79% від значень на 4-му тижні експерименту та становили $(184,87 \pm 10,10)$ мкм, і на 17,76 % були достовірно меншими від їх значень в контрольній групі щурів ($p < 0,05$).

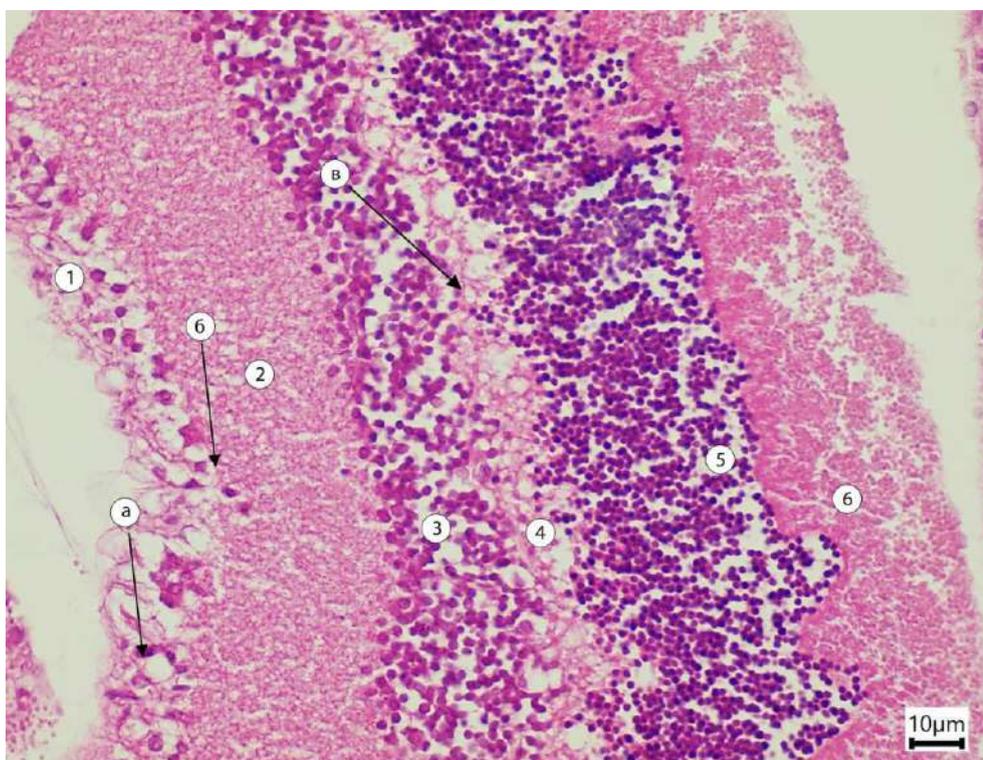
Гістологічно на 8-му тижні експерименту у відповідь на введення комплексу ХД у сітківці ока щурів експериментальної групи встановлено витончення шару фоторецепторів. На гістологічних препаратах візуалізується скорочення довжини сегментів, що зменшує загальну товщину цього шару. У шарі фоторецепторів сегменти розташовані рідше, порівняно з контрольною групою, зі збільшеними проміжками між ними, що надає шару розрідженого, нещільного вигляду. Межі шару нечіткі, а його структура – дезорганізована, що може свідчити про початок структурних змін у паличках та колбочках.

Також на гістологічних препаратах зовнішнього ядерного шару виявлялись ознаки вираженого зменшення кількості рядів: замість щільної багаторядної структури шар стоншується, місцями до приблизно 10 рядів клітин. Щільність знижена – між ядрами з'являються світлі, незаповнені проміжки, що може свідчити про втрату клітин.

Також спостерігається міграція частини клітин зовнішнього ядерного шару у напрямку зовнішнього сітчастого шару, що веде до розмивання межі між цими шарами та порушенням загальної архітекtonіки. Дані зміни можуть свідчити про дезорганізацію та загальну редукцію ядер фоторецепторів.

На світлооптичному рівні візуалізується витончення шару гангліонарних

клітин. Визначаються клітини, що втрачають характерну щільну організацію і розташовуються в один розріджений шар або навіть одинично, що веде до помітного збільшення відстані між окремими гангліонарними клітинами (рис. 3.6).



Умовні позначки: 1 – шар гангліонарних клітин сітківки; 2 – внутрішній сітчастий шар сітківки; 3 – внутрішній ядерний шар сітківки; 4 – зовнішній сітчастий шар сітківки; 5 – зовнішній ядерний шар сітківки; 6 – шар фоторецепторів сітківки; а) вакуолізація клітин гангліонарного шару; б) міграція клітин гангліонарного шару у напрямку внутрішнього сітчастого шару; в) міграція частини клітин зовнішнього ядерного шару до зовнішнього сітчастого шару.

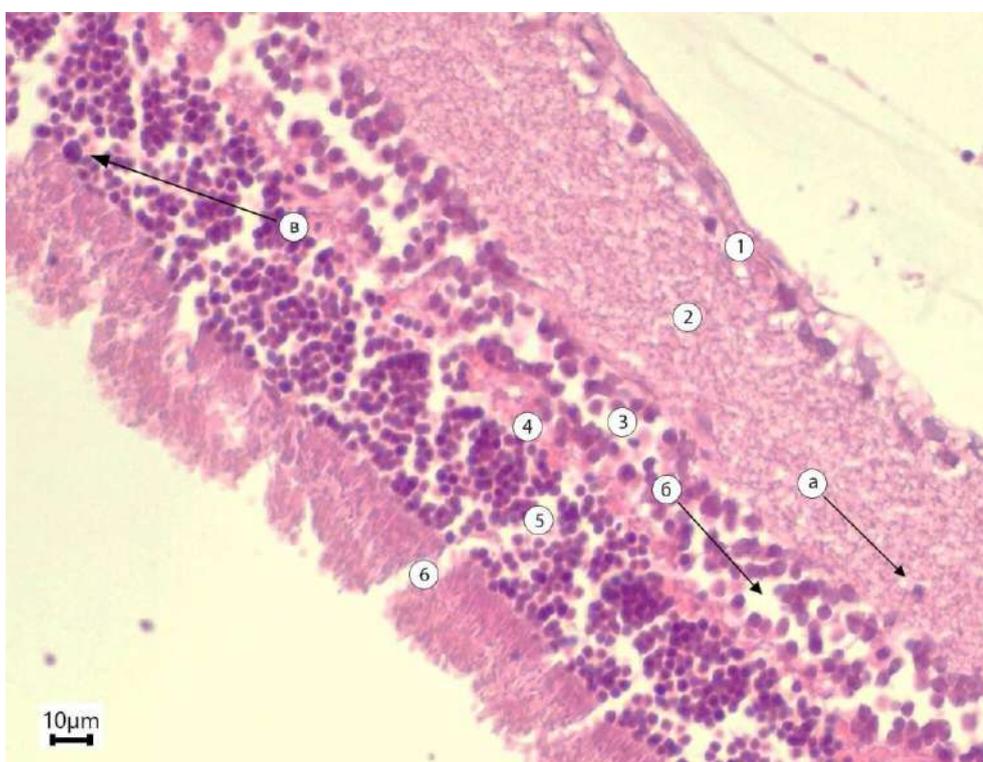
Рис. 3.6 Сітківка ока щурів експериментальної групи 8 тиждень дослідження. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40

Цитоплазма цих клітин менш виражена, що надає ядрам вигляду більш ізольованих. Окрім того, спостерігається вогнищева вакуолізація цитоплазми у частини клітин, що проявляється наявністю чітких, округлих просвітлень різного розміру, які дезорганізують внутрішню структуру клітини. Спостерігається міграція частини клітин гангліонарного шару у напрямку внутрішнього сітчастого шару. Загальна картина може свідчити про дегенеративні зміни в гангліонарному

шарі.

За результатами проведеного дослідження на 12-му тижні експерименту при вживанні ХД середні значення загальної товщини сітківки ока у досліджуваній групі щурів дорівнювали $(174,87 \pm 10,60)$ мкм, що свідчить про достовірне зменшення на 5,41% за показники попереднього терміну спостереження та були достовірно меншими на 22,21% за показники в контрольній групі щурів ($p < 0,05$).

На гістологічних препаратах визначено, що у зовнішньому ядерному шарі відбуваються структурно-дегенеративні зміни, ядра фоторецепторів розташовані нещільно (рис. 3.7)



Умовні позначки: 1 – шар гангліонарних клітин сітківки; 2 – внутрішній сітчастий шар сітківки; 3 – внутрішній ядерний шар сітківки; 4 – зовнішній сітчастий шар сітківки; 5 – зовнішній ядерний шар сітківки; 6 – шар фоторецепторів сітківки; а) міграція частини клітин із внутрішнього ядерного шару у напрямку внутрішнього сітчастого шару; б) зменшення щільності: ядра розташовуються значно рідше, з широкими проміжками між ними; в) зморщення ядра.

Рис. 3.7 Сітківка ока щурів експериментальної групи 12 тижень дослідження. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40

Кількість їх рядів зменшена, місцями порушується структура ядер, з'являється зморщення ядер. У частині збережених ядер з'являється гіперхромність. Візуалізуються світлі проміжки між клітинними елементами, клітинна щільність різко знижена, що є ознакою масової втрати клітин та свідчить про значне стоншення шару, тобто у зовнішньому ядерному шарі спостерігається значні структурно-дегенеративні зміни, що є прямою ознакою незворотнього пошкодження і загибелі клітин в результаті дії комплексу ХД.

Також визначено, що у гангліонарному шарі спостерігається порушення нормальної цитоархітекtonіки, кількість гангліонарних клітин візуально зменшується. Тіла гангліозних клітин розташовані одинично або невеликими групами, розсіяними на значній відстані одна від одної, що може свідчити про втрату нейронів. Клітинні мембрани виглядають нечіткими, розмитими, що ускладнює візуальне визначення меж окремих клітин. Ці зміни супроводжуються слабшою базофілією ядер. Загальна структура шару втрачає щільність і організованість, набуваючи вигляду розрідженої, дезорганізованої популяції клітин, що вказує на прогресуючу оптичну нейропатію, викликану токсичним вплив ХД.

На гістологічних препаратах візуалізується зменшення товщини та однорідності шару фоторецепторів з локальним розрідженням та нерівністю контурів. Клітини втрачають нормальну полярність – їх сегменти не орієнтовані чітко перпендикулярно до площини сітківки, а розташовані хаотично. Сегменти паличок і колбочок витончені та місцями фрагментовані; їх структура порушена, виявляються розріджені, бліді ділянки, іноді з розривами, що засвідчує про початок деструкції паличок та колбочок.

Також на гістологічних препаратах внутрішнього сітчастого шару візуалізуються ознаки розрідженості та порушення чіткості його меж. Шар набуває дезорганізованого та неструктурованого вигляду.

На світлооптичному рівні внутрішній ядерний шар сітківки виглядає витонченим із зменшенням до трьох рядів клітин. Візуально між ядрами спостерігаються широкі проміжки, клітини втрачають свою нормальну полярність

та орієнтацію. Додатково спостерігається міграція частини клітин із внутрішнього ядерного шару у напрямку внутрішнього сітчастого шару, що ще більше дезорганізує архітекtonіку обох шарів, розмиває їхню межу та сприяє втраті нормальної структури сітківки.

У зовнішньому сітчастому шарі візуалізуються виражені патологічні зміни. Він різко звужується і виглядає як тонка, ледве помітна смужка. Він стає значно блідішим, що свідчить про різке зменшення щільності синаптичних структур, аксонів фоторецепторів та дендритів біполярних клітин, що свідчить про глибоку дегенерацію синаптичних зв'язків між фоторецепторним та внутрішнім ядерним шарами.

Таким чином, після проведеного дослідження встановлено, що на 12-му тижні експерименту виражені морфологічні зміни охоплюють всі шари сітківки, при цьому загальна морфологічна архітекtonіка сітківки зберігається, однак чіткість меж між шарами знижується, що свідчить про прогресування дистрофічних процесів зумовлених патологічним впливом ХД.

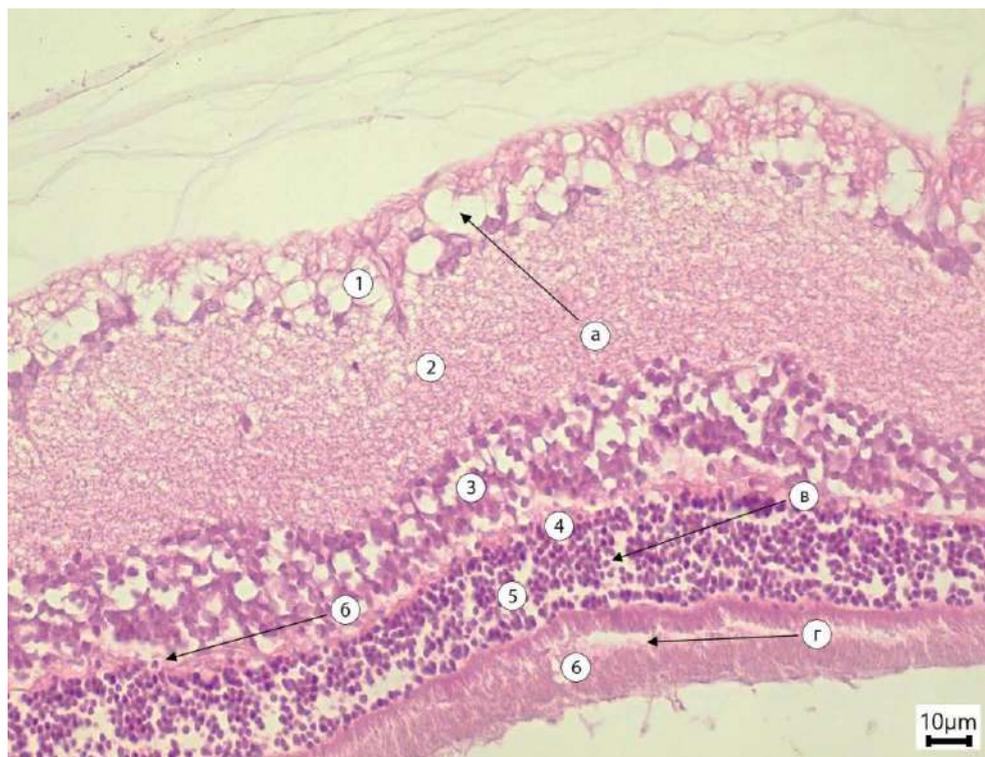
В ході дослідження стало відомо, що середні показники загальної товщини сітківки ока у щурів експериментальної групи на 16 тиждень експерименту становили $(168,00 \pm 12,90)$ мкм, що свідчить про достовірне ($p < 0,05$) зменшення на 3,93% за значення на 12-й тиждень вживання ХД, та на 25,27 % достовірно менші за значення у контрольній групі ($p < 0,05$).

Мікроскопічно на світлооптичному рівні, нами визначено, що у шарі гангліонарних клітин спостерігається в окремих ділянках псевдозбільшення рядності клітин, яке викликане набряком та дезорганізацією клітин. Вони мають змінену цитоплазму з набряклою вогнищевою вакуолізацією, що є проявом дистрофічного процесу.

У зовнішньому ядерному шарі спостерігається орієнтовно 9 рядів. Вони складаються з розріджених ядер, клітини розташовані нещільно, між ними виражені світлі інтервали, що свідчить про різке зниження загальної клітинної щільності (рис. 3.8).

Значна частина ядер гіперхромні та інтенсивно забарвлені, зменшені в

розмірі і мають неправильну, зморщену форму.



Умовні позначки: 1 – шар гангліонарних клітин сітківки; 2 – внутрішній сітчастий шар сітківки; 3 – внутрішній ядерний шар сітківки; 4 – зовнішній сітчастий шар сітківки; 5 – зовнішній ядерний шар сітківки; 6 – шар фоторецепторів сітківки; а) вакуолізація клітин гангліонарного шару; б) міграція частини клітин зовнішнього ядерного шару у напрямку зовнішнього сітчастого шару; в) світлі інтервали, що свідчить про різке зниження загальної клітинної щільності; г) розріджені, бліді ділянки шару з розривами шару фоторецепторів.

Рис. 3.8 Сітківка ока щурів експериментальної групи 16 тиждень дослідження. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40

Також відзначається міграція частини клітин зовнішнього ядерного шару у напрямку зовнішнього сітчастого шару. У шарі фоторецепторів спостерігається вкорочення клітин, що веде до зменшення загальної товщини цього шару. Клітини розташовані хаотично. Сегменти паличок і колбочок витончені та місцями фрагментовані, їх структура порушена, виявляються розріджені, бліді ділянки, іноді з розривами в результаті тривалого впливу комплексу ХД.

Звертає на себе увагу те, що внутрішній ядерний шар та шар гангліонарних клітин на даному терміні дослідження візуально мають ознаки незначного потовщення, що відповідає компенсаторно-реактивним перебудовам внутрішніх шарів сітківки на тлі деструктивних змін у її зовнішніх шарах. Це може бути наслідком реактивного набряку або компенсаторної гіпертрофії, що є наслідком тривалого патологічного впливу ХД (рис. 3.8).

Отже, як свідчать результати досліджень щодо впливу комплексу ХД, було встановлено, що ці речовини можуть опосередковано впливати на функцію сітківки ока. Тож необхідно було у нашому дослідженні встановити як саме комплексна дія глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R буде впливати на розміри шарів сітківки, та які з них будуть найвразливішими.

Отримані результати експерименту при морфометричному дослідженні шарів сітківки щурів, товщини шару фоторецепторів контрольної та експериментальної групи щурів зазначені у табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Порівняльна характеристика морфометричних показників товщини шару фоторецепторів у щурів контрольної та експериментальної груп з 1 по 16 тиждень під дією комплексу харчових добавок

Група / термін спостереження	Шар фоторецепторів (мкм). M±SD	Δ% між показниками контрольної та експериментальної групи	Δ% між показниками поточного і попереднього терміну спостереження
Контроль n=14	26,66±1,64	–	–
1 тиждень n=14	27,25±1,20	+2,21%	–
4 тиждень n=14	27,22±1,30	+2,10%	–0,11%
8 тиждень n=14	23,92±2,60 *, **	–10,28%	–12,12%
12 тиждень n=14	21,00±2,20 *, **	–21,23%	–12,21%
16 тиждень n=14	19,90±2,00 *	–25,36%	–5,24%

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

Після проведеного морфологічного дослідження на 1-му та на 4-му тижні спостереження у щурів експериментальної групи було виявлено, що споживання комплексу ХД не призвело до статистично достовірних змін морфометричних показників у досліджуваній групі щурів, так як вони статистично достовірно не відрізнялись як від результатів попередніх термінів дослідження, так і від значень у контрольній групі щурів.

Мікроскопічно, на світлооптичному рівні, нами визначено, що у відповідь на введення комплексу ХД на 1-му та 4-му тижнях клітини шару фоторецепторів розміщені впорядковано, добре контуровані та структуровані.

Отже, протягом 1-го місяця експерименту шар фоторецепторів виявився найбільш стійким до токсичного впливу комплексу ХД.

Вочевидь, що до 8-ого тижня експерименту вживання комплексу ХД не впливає на товщину шару фоторецепторів сітківки, оскільки фоторецептори не мають такої кількості глутаматних рецепторів, як в інших шарах, цей висновок співпадає з отриманими результатами інших науковців [59].

Виявлено, що на 8-му тижні дослідження комплексного впливу дії ХД призвело до достовірного зменшення середніх показників товщини шару фоторецепторів сітківки ока в експериментальної групи щурів на 10,28% і становила $(23,92 \pm 2,60)$ мкм при ($p < 0,05$), стосовно значень контрольної групи щурів та достовірно зменшилась на 12,12% за результати попереднього терміну дослідження.

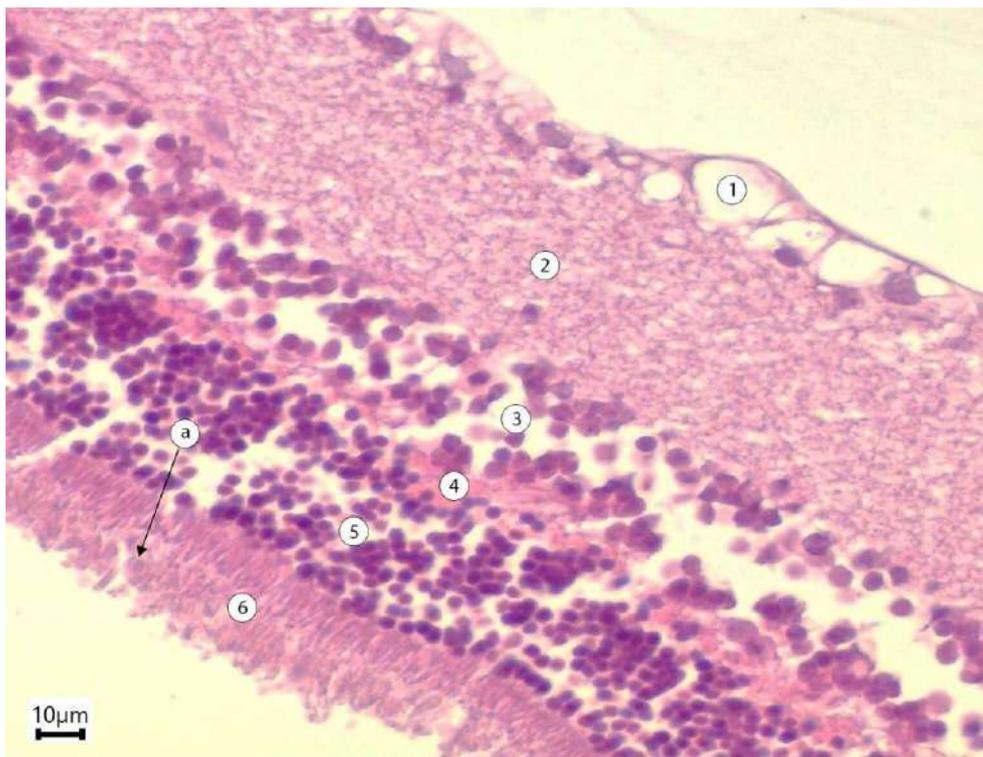
На гістологічних препаратах на 8-му тижні спостереження у щурів експериментальної групи під дією ХД спостерігалось стоншення шару фоторецепторів, нерівність контурів цього шару, нещільне розміщення клітин, порівняно як і з попереднім терміном спостереження, так і відносно контрольної групи щурів.

Виявлено, що дія комплексу хімічних речовин на 12-му тижні призвела до достовірного зменшення середніх показників товщини шару фоторецепторів сітківки ока експериментальної групи щурів на 21,23% і становила $(21,00 \pm 2,20)$ мкм ($p < 0,05$), стосовно значень контрольної групи щурів, та при цьому достовірно

зменшилось на 12,21% за результати попереднього терміну дослідження ($p < 0,05$).

При гістологічному дослідженні на 12-му тижні дослідження у щурів експериментальної групи виявлялися структурні зміни шару фоторецепторів, а саме клітини втрачають полярність, розташовані хаотично.

У порівнянні з контрольною групою відмічалася нерівномірність контурів та стоншення шару, а також зменшення його оптичної однорідності. Сегменти паличок і колбочок витончені, іноді фрагментовані (рис. 3.9).



Умовні позначки: 1 – шар гангліонарних клітин сітківки; 2 – внутрішній сітчастий шар сітківки; 3 – внутрішній ядерний шар сітківки; 4 – зовнішній сітчастий шар сітківки; 5 – зовнішній ядерний шар сітківки; 6 – шар фоторецепторів сітківки; а) світлі інтервали, які свідчать про різке зниження загальної клітинної щільності.

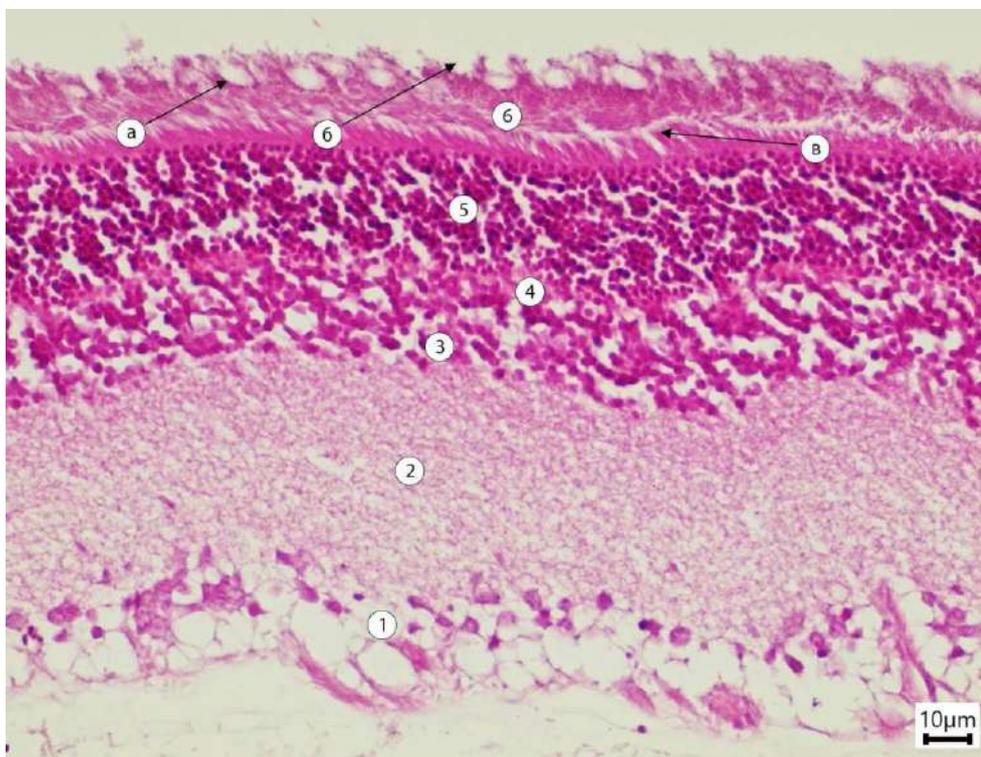
Рис. 3.9 Структурні зміни шару фоторецепторів експериментальної групи 12 тижень дослідження. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40

Місцями виглядають розрідженими з блідими ділянками та розривами. Виявлені морфологічні зміни є ознаками поступового прогресування

дегенеративного процесу і відповідають достовірному зменшенню товщини шару фоторецепторів за морфометричними даними.

При вивченні комплексного впливу ХД на 16-му тижні експерименту середній показник товщини шару фоторецепторів сітківки ока щурів експериментальної групи дорівнював $(19,90 \pm 2,00)$ мкм, який достовірно не відрізнявся за результати попереднього терміну експерименту, але на 25,36 % був достовірно меншим за показники контрольної групи ($p < 0,05$).

Гістологічно на 16-му тижні експерименту морфологічні зміни шару фоторецепторів у щурів експериментальної групи мали більш виражений характер (рис. 3.10).



Умовні позначки: 1 – шар гангліонарних клітин сітківки; 2 – внутрішній сітчастий шар сітківки; 3 – внутрішній ядерний шар сітківки; 4 – зовнішній сітчастий шар сітківки; 5 – зовнішній ядерний шар сітківки; 6 – шар фоторецепторів сітківки; а) ділянки вакуолізації; б) зубчасті переривчастих контури; в) світлі інтервали, що свідчить про різке зниження загальної клітинної щільності

Рис. 3.10 Явище дегенерації шару фоторецепторів експериментальної групи 16 тижень дослідження. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 10

Спостерігалось подальше стоншення шару та дезорганізації архітекtonіки. Контури шару були нерівними, хвилястими, зубчатими у окремих ділянках відмічалось розшарування та дезорганізація фоторецепторних сегментів. Розташування клітин порушене, залишки зовнішніх сегментів втрачають орієнтацію, розташовуються хаотично, під різними кутами, і часто містять вакуолізацію.

Типова щільна еозинофільність цитоплазми сегментів зменшується або зникає, вони стають розрідженими, блідими та часто невиразними, виявлені зміни свідчили про прогресування дистрофічних процесів, що узгоджувалось з достовірним зниженням морфометричних показників товщини шару фоторецепторів відносно контрольної групи.

Таким чином, результати морфологічного та морфометричного аналізу свідчать про відстрочений негативний вплив комплексу ХД на шар фоторецепторів сітківки щурів, який проявляється після 8-го тижня експерименту та має тенденцію до прогресування до 16-го тижня дослідження.

У літературних джерелах [78] недостатньо описані дослідження щодо впливу глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R на зовнішній ядерний шар сітківки ока, а дані за поєднаний їх вплив взагалі відсутні.

Проведене нами морфометричне дослідження сітківки ока встановило, що показник середньої товщини зовнішнього ядерного шару сітківки у щурів контрольної групи становив $(62,47 \pm 2,00)$ мкм. Результати розглянуто на табл. 3.3

Під час експерименту встановлено, що показник середньої товщини зовнішнього ядерного шару у щурів експериментальної групи на 1-му тижні становив $(67,46 \pm 2,80)$ мкм, і був достовірно на 7,99% більшим відносно контрольної групи ($p < 0,05$).

При гістологічному дослідженні на 1-му тижні експерименту зовнішній ядерний шар сітківки щурів експериментальної групи був добре сформований, чітко окреслений з чіткою пошаровою організацією та високою клітинною щільністю.

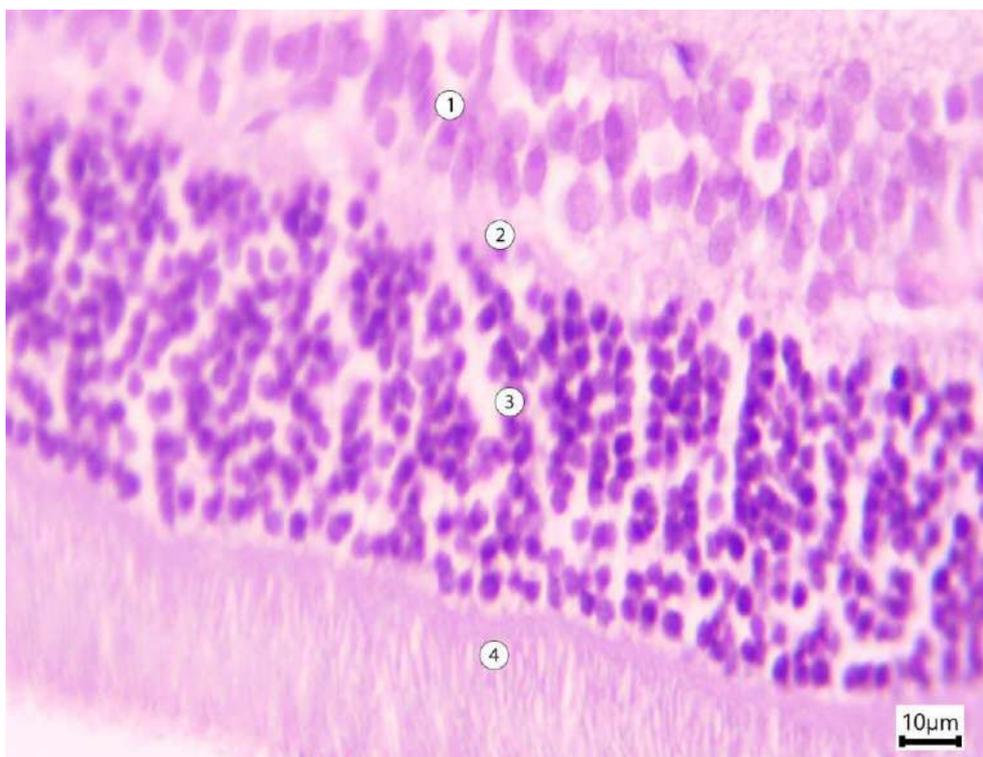
Порівняльна характеристика морфометричних показників товщини зовнішнього ядерного шару у щурів контрольної та експериментальної груп з 1 по 16 тиждень під дією комплексу харчових добавок

Група / термін спостереження	Зовнішній ядерний шар (мкм). M±SD	Δ% між показниками контрольної та експериментальної групи	Δ% між показниками поточного і попереднього терміну спостереження
Контроль n=14	62,47±2,00	–	–
1 тиждень n=14	67,46±2,80 *	+7,99%	–
4 тиждень n=14	63,93±2,10 **	+2,34%	–5,23%
8 тиждень n=14	56,30±3,10 *, **	–9,88%	–11,93%
12 тиждень n=14	47,77±3,30 *, **	–23,53%	–15,15%
16 тиждень n=14	43,20±4,40 *, **	–30,85%	–9,57%

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

Має виразну багаторядну структуру. Ядра фоторецепторних клітин розташовувалися у кілька впорядкованих рядів, мали округлу або овальну форму та інтенсивне базofilьне забарвлення. Кількість рядів сягає до 11-12. Ознак клітинної дезорганізації або зменшення кількості ядер не виявлено.

Морфологічно відмічалася тенденція до помірного потовщення, що є наслідком компенсаторного набряку тканини та розширення міжклітинних просторів у відповідь на токсичне навантаження, без ознак загибелі клітин, що узгоджувалося з морфометричними даними та достовірним перевищенням за показники контрольної групи (p<0,05), імовірно, як прояв початкової адаптаційної реакції (рис. 3.11).



Умовні позначки: 1 – внутрішній ядерний шар сітківки; 2 – зовнішній сітчастий шар сітківки; 3 – зовнішній ядерний шар сітківки; 4 – шар фоторецепторів сітківки.

Рис. 3.11 Структурні зміни зовнішнього ядерного шару експериментальної групи 1 тиждень дослідження. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40

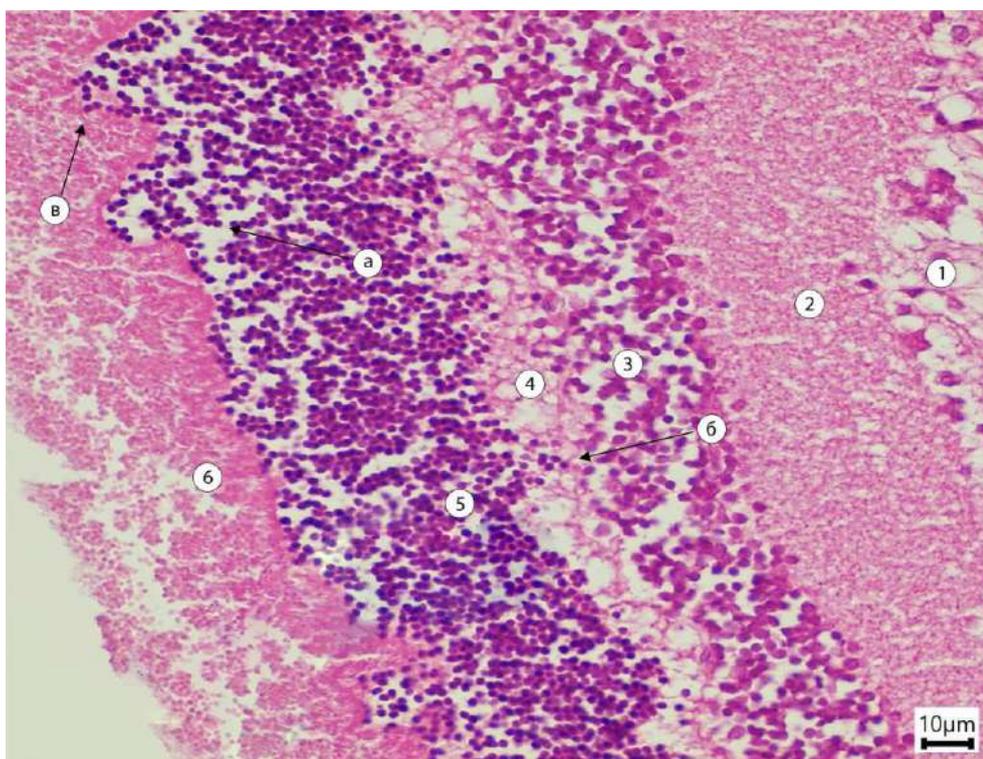
Виявлено, що на 4-й тиждень дослідження в групі експерименту середні показники товщини зовнішнього ядерного шару дорівнювали ($63,93 \pm 2,10$) мкм, та достовірно збільшились на 2,34% порівняно з показниками контрольної групи щурів ($p < 0,05$) та були достовірно меншими на 5,23% від середніх значень попереднього терміну експерименту ($p < 0,05$).

На світлооптичному рівні, під час спостереження на 4-му тижні експерименту у щурів експериментальної групи візуалізується зменшення товщини зовнішнього ядерного шару порівняно з 1-им тижнем дослідження, спостерігається ушкодження поодиноких фоторецепторів та зменшення набряку тканин.

Нами встановлено, що на 8-й тиждень експерименту середні значення товщини зовнішнього ядерного шару у досліджуваної групи щурів становили ($56,30 \pm 3,10$) мкм і були достовірно меншими ($p < 0,05$) за показники на 4-му тижні

дослідженні на 11,93 %, а також були достовірно меншими за значення у контрольній групі на 9,88 % ($p < 0,05$).

На гістологічних препаратах на 8-му тижні дослідження у зовнішньому ядерному шарі сітківки щурів експериментальної групи спостерігалось зменшення його товщини порівняно з попереднім терміном спостереження. Морфологічно це проявлялося зниженням щільності ядер фоторецепторів, нерівномірністю їх розподілу та формуванням між ядрами світліших незаповнених міжклітинних проміжків, що свідчить про втрату клітин (рис. 3.12).



Умовні позначки: 1 – шар гангліонарних клітин сітківки; 2 – внутрішній сітчастий шар сітківки; 3 – внутрішній ядерний шар сітківки; 4 – зовнішній сітчастий шар сітківки; 5 – зовнішній ядерний шар сітківки; 6 – шар фоторецепторів сітківки; а) світлі, незаповнені проміжки, зменшення щільності клітин; б) міграція частини клітин зовнішнього ядерного шару у напрямку зовнішнього сітчастого шару; в) міграція частини клітин зовнішнього ядерного шару у напрямку шару фоторецепторів.

Рис. 3.12 Структурні зміни зовнішнього ядерного шару експериментальної групи 8 тижень дослідження. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40

Пошарова структура загалом зберігалася, однак кількість рядів зменшується приблизно до 10.

Також відзначається міграція частини клітин зовнішнього ядерного шару у напрямку зовнішнього сітчастого шару та шару фоторецепторів, що веде до розмивання межі між цими шарами та порушенням загальної архітектоніки.

Зміни свідчать про дезорганізацію та загальну редукцію шару фоторецепторів, що відповідає, на нашу думку, початковим проявам дегенеративних змін у зовнішньому ядерному шарі, внаслідок впливу комплексу ХД. Виявлені зміни відповідали достовірному зменшенню морфометричних показників відносно як контрольної групи ($p < 0,05$), так і попереднього терміну спостереження ($p < 0,05$).

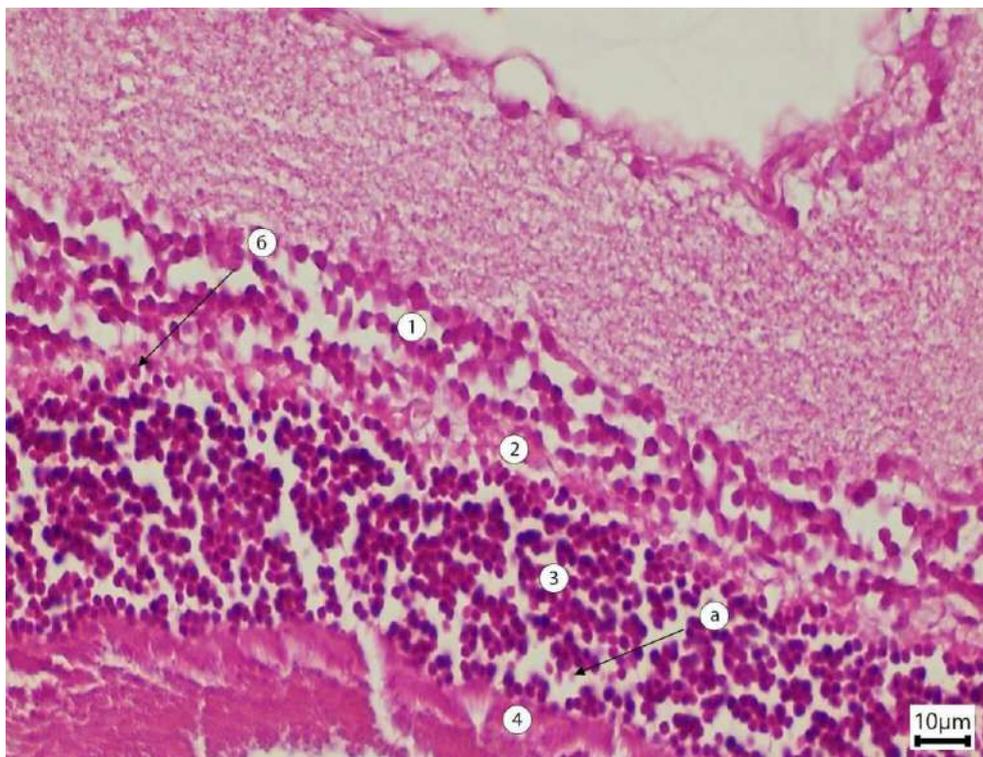
Дослідження показали, що споживання ХД на 12-му тижні у щурів експериментальної групи призвело до достовірного зменшення середніх показників товщини зовнішнього ядерного шару сітківки ока на 15,15 % ($p < 0,05$), порівняно з попереднім терміном дослідження, які становили $(47,77 \pm 3,30)$ мкм, а також були достовірно меншими на 23,53 % у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$).

Мікроскопічно на світлооптичному рівні, нами встановлено, що на 12-му тижні експерименту морфологічні зміни зовнішнього ядерного шару набували вираженого характеру.

Спостерігалось істотне стоншення цього шару, порушення впорядкованості ядер фоторецепторів, між ядрами з'являються світлі незаповнені проміжки, зменшення кількості ядерних рядів, місцями до 9 рядів клітин та поява вільних просторів між ними, що може вказувати на загибель клітин.

Також спостерігається міграція частини клітин зовнішнього ядерного шару у напрямку зовнішнього сітчастого шару, що веде до розмивання межі між цими шарами та порушенням загальної архітектоніки.

Дані зміни свідчать про дезорганізацію та загальну редукцію шару фоторецепторів (рис. 3.13).



Умовні позначки: 1 – внутрішній ядерний шар сітківки; 2 – зовнішній сітчастий шар сітківки; 3 – зовнішній ядерний шар сітківки; 4 – шар фоторецепторів сітківки; а) світлі, незаповнені проміжки, зменшення щільності клітин; б) міграція частини клітин зовнішнього ядерного шару у напрямку зовнішнього сітчастого шару.

Рис. 3.13 Структурні зміни зовнішнього ядерного шару експериментальної групи 12 тиждень дослідження. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40

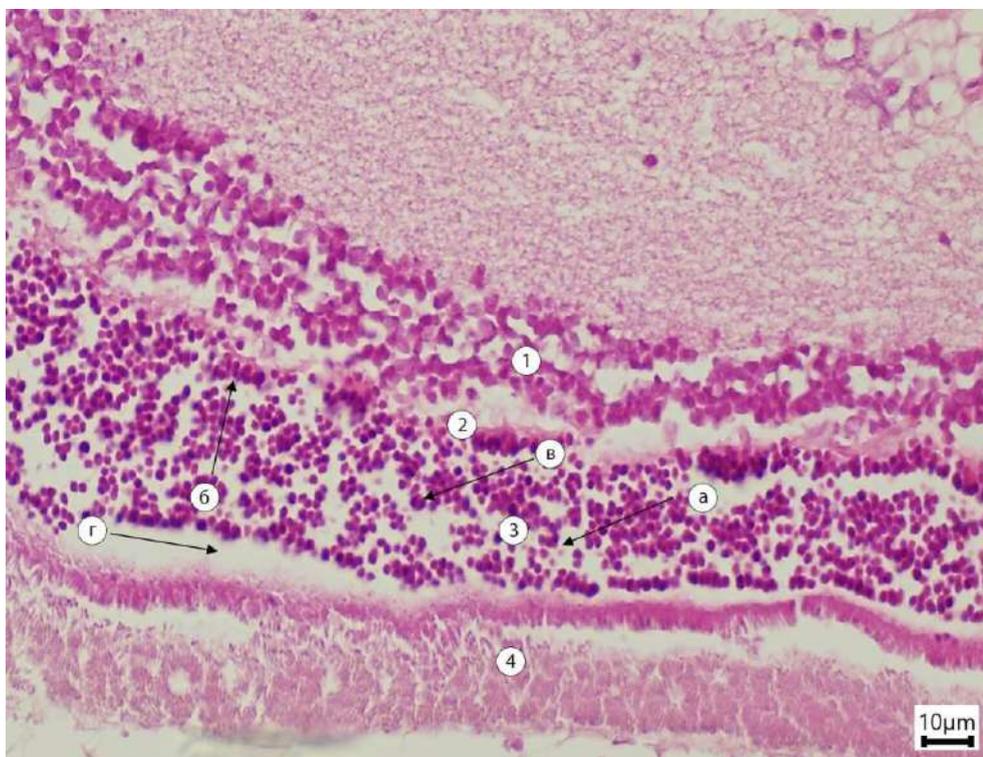
На 16-му тижні експерименту було встановлено, що середня товщина зовнішнього ядерного шару сітківки щурів експериментальної групи становила $(43,20 \pm 4,40)$ мкм, що достовірно на 5,97 % менше порівняно з попереднім терміном спостереження ($p < 0,05$) та на 30,85 % нижче за значення контрольної групи ($p < 0,05$).

На гістологічних препаратах на 16-му тижні експерименту у зовнішньому ядерному шарі сітківки щурів експериментальної групи візуалізується подальше виражене стоншення цього шару. Місцями до 8-9 рядів клітин. Морфологічно характеризується значним зменшенням кількості ядер фоторецепторів, їх нерівномірним розташуванням та зниженням клітинної щільності, між ядрами

з'являються світлі незаповнені проміжки, деякі ядра зморщені, з втратою структури та ознаками пікнозу. Також ми можемо спостерігати міграцію частини клітин зовнішнього ядерного шару у напрямку зовнішнього сітчастого шару, що веде до розмивання межі між цими шарами та порушенням загальної архітекτονіки.

Шар також проявляє ознаки відшарування від прилеглого шару фоторецепторів. Межа між цими шарами стає розширеною, нерівною або розривається, що вказує на втрату адгезивних контактів.

Шар виглядає дезорганізовано, пошарова організація частково порушена, що свідчить про прогресування дегенеративно-дистрофічних змін у зовнішньому ядерному шарі сітківки (рис. 3.14).



Умовні позначки: 1 – внутрішній ядерний шар сітківки; 2 – зовнішній сітчастий шар сітківки; 3 – зовнішній ядерний шар сітківки; 4 – шар фоторецепторів сітківки; а) світлі, незаповнені проміжки, зменшення щільності клітин; б) міграція частини клітин зовнішнього ядерного шару у напрямку зовнішнього сітчастого шару; в) пікнотичні клітини; г) ознаки відшарування від прилеглого шару фоторецепторів.

Рис. 3.14 Структурні зміни зовнішнього ядерного шару експериментальної групи 16 тиждень дослідження. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40

Показники товщини його товщини були достовірно меншими ($p < 0,05$), порівняно з попереднім терміном експерименту так і порівняно з контрольними значення ($p < 0,05$), що вказує на стабілізацію дегенеративного процесу.

Таким чином, морфологічні та морфометричні зміни зовнішнього ядерного шару сітківки щурів експериментальної групи свідчать про поетапний розвиток дегенеративних процесів під дією комплексу ХД. Початкові адаптаційні зміни на ранніх термінах експерименту змінювалися прогресуючим стоншенням зовнішнього ядерного шару з 8-го тижня, з максимальним проявом на 12-16-му тижнях дослідження, що відповідає статистично достовірним зниженням морфометричних показників. З метою виявлення впливу ХД на зовнішній сітчастий шар сітківки нами проведено експериментальне дослідження в ході якого було виявлено, що середня величина зовнішнього сітчастого шару сітківки ока у щурів контрольної групи становила $(12,80 \pm 0,78)$ мкм (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Порівняльна характеристика морфометричних показників товщини зовнішнього сітчастого шару у щурів контрольної та експериментальної груп з 1 по 16 тижень під дією комплексу харчових добавок

Група / термін спостереження	Зовнішній сітчастий шар (мкм). M \pm SD	$\Delta\%$ між показниками контрольної та експериментальної групи	$\Delta\%$ між показниками поточного і попереднього терміну спостереження
Контроль n=14	12,80 \pm 0,78	–	–
1 тиждень n=14	14,20 \pm 0,70 *	+10,94%	–
4 тиждень n=14	14,24 \pm 0,70 *	+11,25%	+0,28%
8 тиждень n=14	12,50 \pm 0,80 **	–2,34%	–12,22%
12 тиждень n=14	11,60 \pm 0,70 *, **	–9,38%	–7,20%
16 тиждень n=14	10,22 \pm 1,10 *, **	–20,16%	–11,90%

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

На 1-му тижні експерименту середня товщина зовнішнього сітчастого шару сітківки щурів експериментальної групи становила $(14,20 \pm 0,70)$ мкм, що достовірно на 10,94 % перевищувало значення контрольної групи ($p < 0,05$).

При гістологічному дослідженні зовнішнього сітчастого шару на 1-му тижні експерименту під комплексним впливом ХД у щурів експериментальної групи спостерігається вогнищеве збільшення товщини цього шару. Його нормальна оптична гомогенність порушується, шар набуває неоднорідного вигляду з нерівномірною щільністю.

Ці зміни супроводжуються переміщенням окремих клітинних ядер з прилеглого зовнішнього ядерного шару у товщу зовнішнього сітчастого шару, що розмиває чітку межу між зовнішнім ядерним та зовнішнім сітчастим шарами (рис. 3.15).



Умовні позначки: 1 – внутрішній сітчастий шар сітківки; 2 – зовнішній сітчастий шар сітківки; 3 – зовнішній ядерний шар сітківки; 4 – шар фоторецепторів сітківки.

Рис. 3.15 Структурні зміни зовнішнього сітчастого шару експериментальної групи 1 тиждень дослідження. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 10

Таким чином, комплекс ХД до складу якого входить глутамат натрію може діяти, як збуджуючий нейромедіатор та може викликати набухання дендритів біполярних клітин у місцях синапсів, що морфометрично фіксується як потовщення шару.

На 4-му тижні експерименту середня товщина зовнішнього сітчастого шару сітківки щурів експериментальної групи становила $(14,24 \pm 0,70)$ мкм, що статистично не відрізнялось від показників попереднього терміну, проте достовірно перевищувала значення контрольної групи на 11,25 % ($p < 0,05$).

При гістологічному дослідженні зовнішнього сітчастого шару на 4-му тижні спостереження у щурів експериментальної групи виявлено, що шар неоднорідний, товщина його збільшена відносно контрольної групи щурів, що свідчить про токсичний вплив комплексу ХД, який продовжує підтримувати стан набухання синаптичних закінчень та дендритів фоторецепторів, не дозволяючи рідині вийти з міжклітинного простору.

На гістологічних препаратах зовнішнього сітчастого шару на 8-му тижні дослідження у щурів експериментальної групи візуалізується стоншення шару.

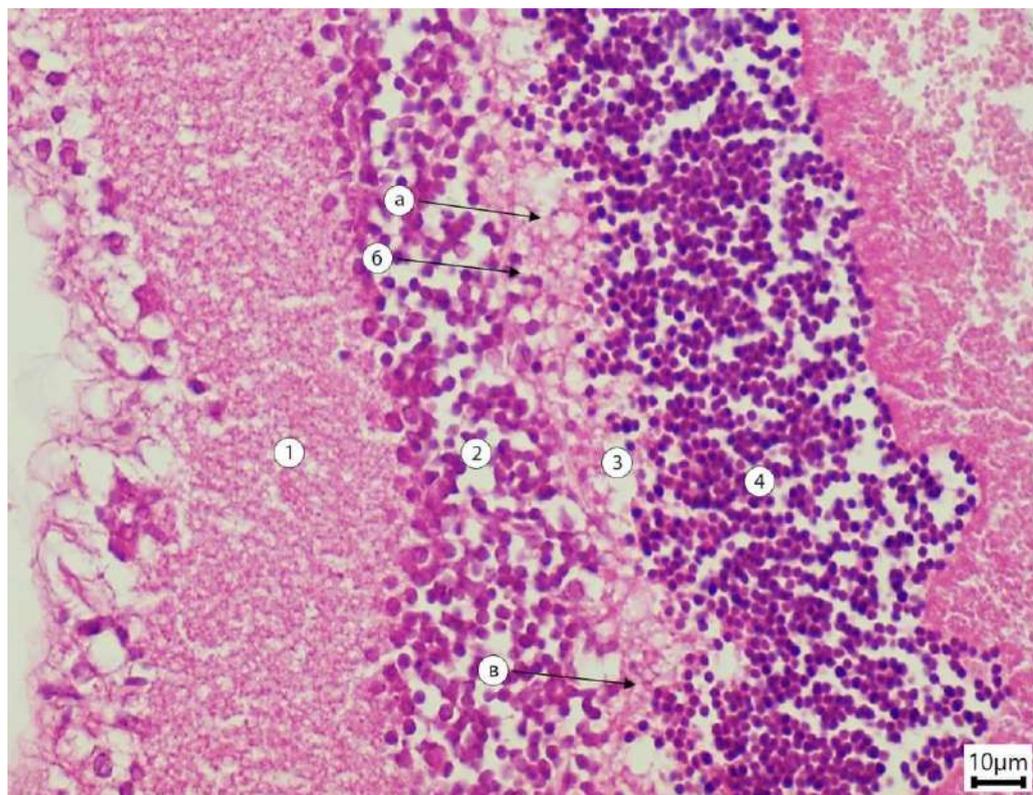
У його товщі з'являються численні мікроскопічні незабарвлені світлі проміжки та вакуолі, що створює картину розпушення волокнистої структури.

Одночасно спостерігається патологічне переміщення клітин: окремі ядра з зовнішнього ядерного шару та внутрішнього ядерного шару мігрують у зовнішній сітчастий шар, що свідчить про глибоку дезорганізацію її архітекtonіки.

Після проведеного дослідження було встановлено, що на 8 тижень експерименту товщина зовнішнього сітчастого шару у щурів експериментальної групи становила $(12,50 \pm 0,80)$ мкм і була достовірно ($p < 0,05$), меншою від середніх показників 4-го тижня на 12,22 %, але достовірно не відрізнялось за значення контрольної групи (рис. 3.16).

Отримані дані засвідчили, що вживання комплексу ХД на 12-му тижні призвело до достовірного зменшення на 7,20% середніх показників товщини зовнішнього сітчастого шару сітківки ока щурів експериментальної групи, порівняно з попереднім терміном дослідження ($p < 0,05$) що складало $(11,60 \pm 0,70)$

мкм, та достовірного зменшення на 9,38% порівняно з контрольною групою щурів ($p < 0,05$).



Умовні позначки: 1 – внутрішній сітчастий шар сітківки; 2 – внутрішній ядерний шар сітківки; 3 – зовнішній сітчастий шар сітківки; 4 – зовнішній ядерний шар сітківки; а) світлі, незаповнені проміжки, вакуолізація клітин; б) міграція частини клітин внутрішнього ядерного шару у напрямку зовнішнього сітчастого шару; в) міграція частини клітин зовнішнього ядерного шару у напрямку зовнішнього сітчастого шару

Рис. 3.16 Структурні зміни зовнішнього сітчастого шару експериментальної групи 8 тижень дослідження. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40

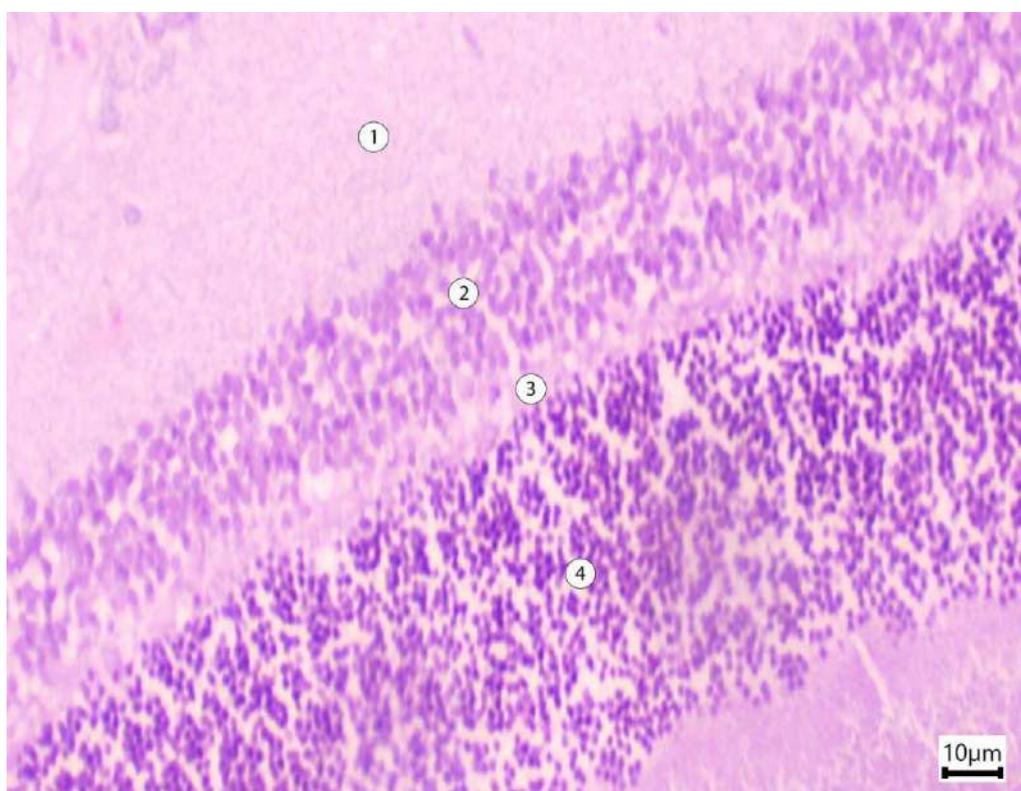
За мікроскопічними та морфологічними ознаками на 12-му тижні експерименту у щурів експериментальної групи виявлено зменшення набряку та зменшення товщини зовнішнього сітчастого шару сітківки, проти контрольної групи та попереднім терміном дослідження.

Візуалізуються незворотні зміни у структурних елементах, загибель

синаптичних контактів між фоторецепторами та біполярними клітинами.

В ході дослідження виявлено, що на 16-му тижні експерименту середні показники товщини зовнішнього сітчастого шару сітківки ока щурів експериментальної групи дорівнювали $(10,22 \pm 1,10)$ мкм, та достовірно були меншими на 11,90% від результатів попереднього терміну експерименту ($p < 0,05$) та на 20,16 % були достовірно меншими за показники у контрольній групі ($p < 0,05$).

При гістологічному дослідженні зовнішнього сітчастого шару на 16-му тижні експерименту у щурів експериментальної групи нами було встановлено, що шар виглядає як тонка нерівномірна смужка (рис. 3.17).



Умовні позначки: 1 – внутрішній сітчастий шар сітківки; 2 – внутрішній ядерний шар сітківки; 3 – зовнішній сітчастий шар сітківки; 4 – зовнішній ядерний шар сітківки.

Рис. 3.17 Структурні зміни зовнішнього сітчастого шару експериментальної групи 16 тиждень дослідження. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40

У його товщі численні мікроскопічні незабарвлені світлі проміжки та вакуолі,

що створює картину розпушення нормальної волокнистої структури.

Одночасно спостерігається патологічне переміщення клітин, окремі ядра з зовнішнього ядерного шару мігрують у зовнішній сітчастий шар, що відповідає морфометрично підтвердженому витонченню шару і відображає поглиблення дистрофічних змін у зовнішньому сітчастому шарі сітківки.

Як свідчать наукові публікації [83] внутрішні шари сітківки ока складаються із біполярних, амакринових та гангліонарних клітин, які формують складні нейронні мережі для передачі нервових імпульсів до мозку, забезпечуючи трансформацію світлового сигналу в нервові імпульси та передачу їх зоровим нервом, що дозволяє бачити кольори та деталі.

Саме внутрішні шари сітківки відіграють вирішальну роль у формуванні остаточного зображення, яке ми бачимо, перетворюючи складні світлові подразники на зрозумілі для мозку нервові імпульси [85].

Тому, знаючи важливість цієї ділянки сітківки у нашому дослідженні ми проаналізували комплексний вплив ХД на внутрішні шари сітківки щурів.

За результатами експерименту при морфометричному дослідженні сітківки ока у щурів контрольної групи встановлено, що товщина внутрішнього ядерного шару становила $(44,14 \pm 2,72)$ мкм.

Встановлено, що при вживанні комплексу ХД середні значення внутрішнього ядерного шару сітківки у щурів експериментальної групи на 1-й тиждень становили $(48,28 \pm 2,60)$ мкм, що було на 7,96% достовірно більше за показники у контрольній групі щурів ($p < 0,05$) (табл. 3.5).

На світлооптичному рівні на 1-му тижні дослідження у щурів експериментальної групи визначається збільшення товщини внутрішнього ядерного шару, що є наслідком гострого клітинного набряку.

В окремих ділянках візуалізується нещільне розташування ядер нейронів і наявність світліших міжклітинних проміжків, за рахунок переміщення клітин внутрішнього ядерного шару у внутрішній сітчастий шар, що призводить до розмивання межі між цими шарами та їх дезорганізації.

Порівняльна характеристика морфометричних показників товщини внутрішнього ядерного шару у щурів контрольної та експериментальної груп з 1 по 16 тиждень під дією комплексу харчових добавок

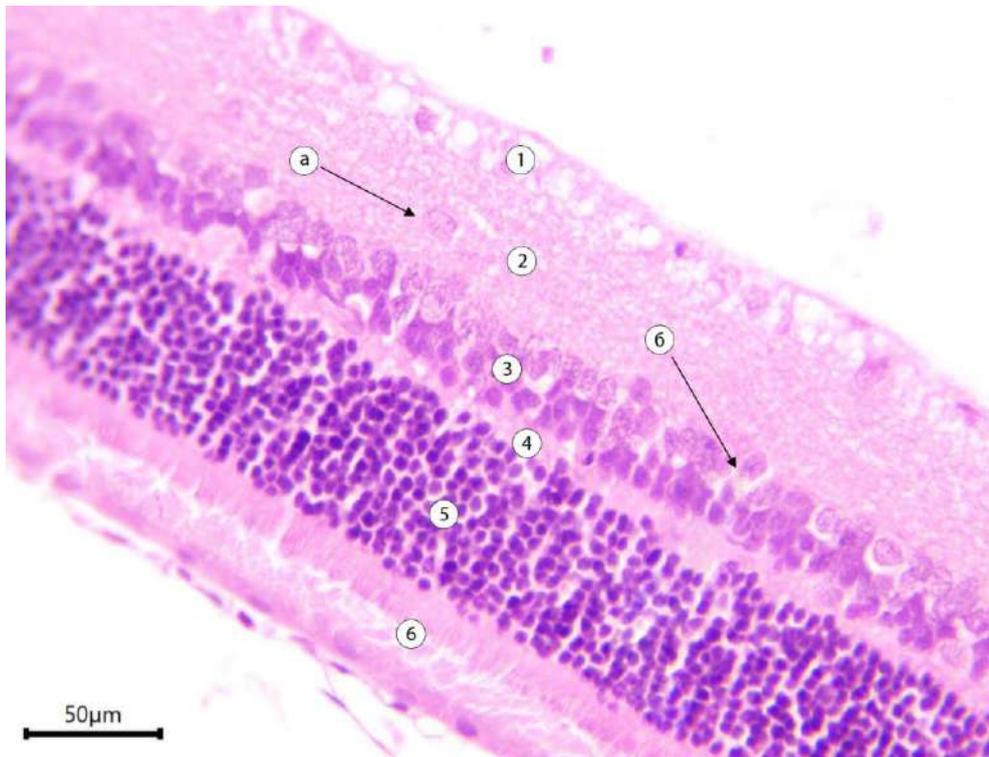
Група / термін спостереження	Внутрішній ядерний шар (мкм). M±SD	Δ% між показниками контрольної та експериментальної групи	Δ% між показниками поточного і попереднього терміну спостереження
Контроль n=14	44,72±2,28	–	–
1 тиждень n=14	48,28±2,60 *	+7,96%	–
4 тиждень n=14	46,11±1,20 **	+3,11%	–4,49%
8 тиждень n=14	42,10±3,00 *, **	–5,86%	–8,70%
12 тиждень n=14	32,53±2,30 *, **	–27,26%	–22,73%
16 тиждень n=14	32,72±3,20 *	–26,83%	+0,58%

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

Одночасно виявляється вогнищева вакуолізація клітин у внутрішньому ядерному шарі, що свідчить про дистрофічний процес.

Слід зазначити, що під дією комплексу ХД до складу якого входить глутамат натрію, може викликати надмірне збудження глутаматних рецепторів, яких багато на біполярних та амакринових клітинах цього шару, і як свідчать наукові дані [190], може сприяти масивному виходу іонів натрію та води всередину клітин, а нітрит натрію, який теж входить до цього комплексу може посилювати цей процес через гіпоксію, як свідчать наукові джерела [153].

Виявлені морфологічні особливості узгоджуються з морфометрично підтвердженим статистично достовірним потовщенням внутрішнього ядерного шару на 1-му тижні експерименту (рис. 3.18).



Умовні позначки: 1 – шар гангліонарних клітин сітківки; 2 – внутрішній сітчастий шар сітківки; 3 – внутрішній ядерний шар сітківки; 4 – зовнішній сітчастий шар сітківки; 5 – зовнішній ядерний шар сітківки; 6 – зовнішній ядерний шар сітківки; 7 – шар фоторецепторів сітківки; а) міграція частини клітин внутрішнього ядерного шару у напрямку внутрішнього сітчастого шару; б) вакуолізація клітин внутрішнього ядерного шару.

Рис. 3.18 Структурні зміни внутрішнього ядерного шару експериментальної групи 1 тиждень дослідження. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40

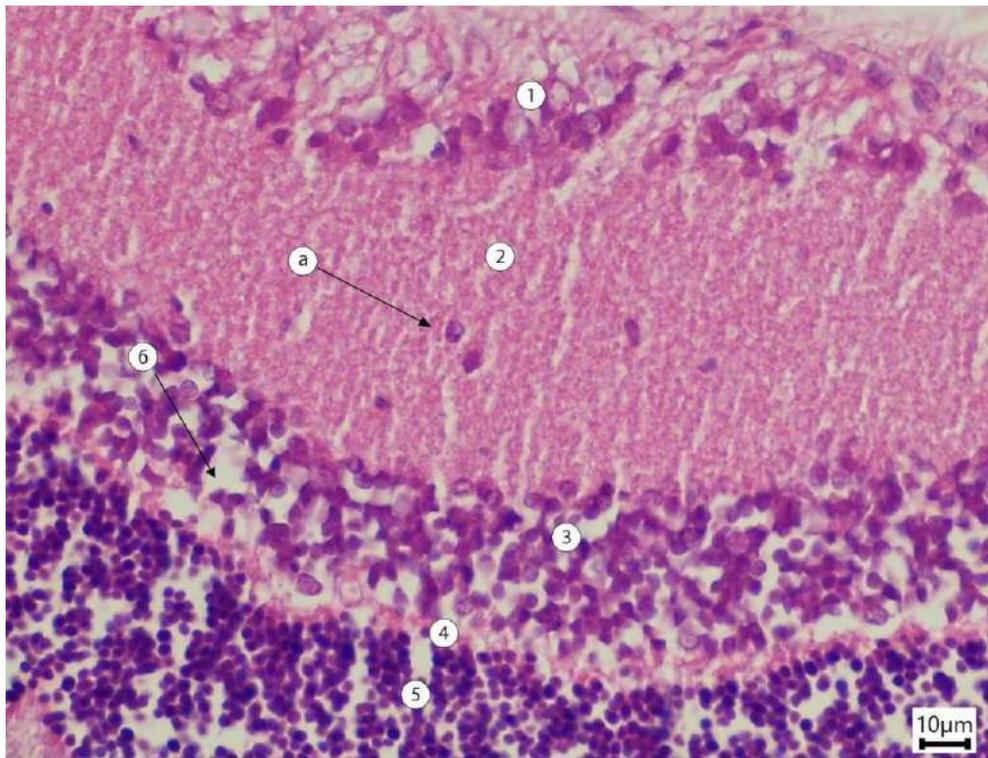
Нами встановлено, що на 4-й тиждень дослідження середні значення внутрішнього ядерного шару сітківки ока у щурів експериментальної групи дорівнювали ($46,11 \pm 1,20$) мкм, що було на 4,49% достовірно менше порівняно з попереднім терміном спостереження ($p < 0,05$).

Встановлено, що в ході гістологічного дослідження в щурів експериментальної групи на 4-му тижні спостереження візуалізується помірне стоншення внутрішнього ядерного шару у порівнянні з 1-им тижнем спостереження.

Спостерігається патологічне переміщення частини клітинних ядер з

внутрішнього ядерного шару в товщу внутрішнього сітчастого шару, що розмиває чітку межу між цими зонами та свідчить про дезорганізацію архітекtonіки сітківки.

У межах самого ядерного шару відзначається зниження щільності клітин, ядра розділені чіткими, збільшеними світлими проміжками. Це призводить до зниження загальної кількості клітин на одиницю площі, що візуально сприймається як розрідження та втрата щільності шару (рис. 3.19).



Умовні позначки: 1 – шар гангліонарних клітин сітківки; 2 – внутрішній сітчастий шар сітківки; 3 – внутрішній ядерний шар сітківки; 4 – зовнішній сітчастий шар сітківки; 5 – зовнішній ядерний шар сітківки; 6 – шар фоторецепторів сітківки; а) міграція частини клітин внутрішнього ядерного шару у напрямку внутрішнього сітчастого шару; б) ядра розділені чіткими, збільшеними світлими проміжками.

Рис. 3.19 Структурні зміни внутрішнього ядерного шару експериментальної групи 4 тиждень дослідження. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40

Виявлено, що на 8-му тижні дослідження комплексного впливу ХД на сітківку ока, середні показники товщини внутрішнього ядерного шару ока у щурів

експериментальної групи складала $(42,10 \pm 3,00)$ мкм, та були на 8,70% достовірно меншими за показники попереднього терміну спостереження, та достовірно меншими на 5,86% від результатів контрольної групи ($p < 0,05$).

Після 8-ми тижнів експериментального дослідження, на світлооптичному рівні виявлено, зниження клітинної щільності у внутрішньому ядерному шарі, зміни мікроархітекtonіки внутрішнього ядерного шару внаслідок порушення компенсаторних функцій біполярних та амакринових клітин під комплексним впливом ХД.

Нами встановлено, що під дією комплексу ХД на 12-му тижні спостерігалось достовірне ($p < 0,05$) зменшення середнього показника товщини внутрішнього ядерного шару сітківки ока щурів на 22,73 %, стосовно попереднього терміну дослідження, який становив $(32,53 \pm 2,30)$ мкм, і був достовірно меншим на 27,26 % за значення у контрольній групі щурів ($p < 0,05$).

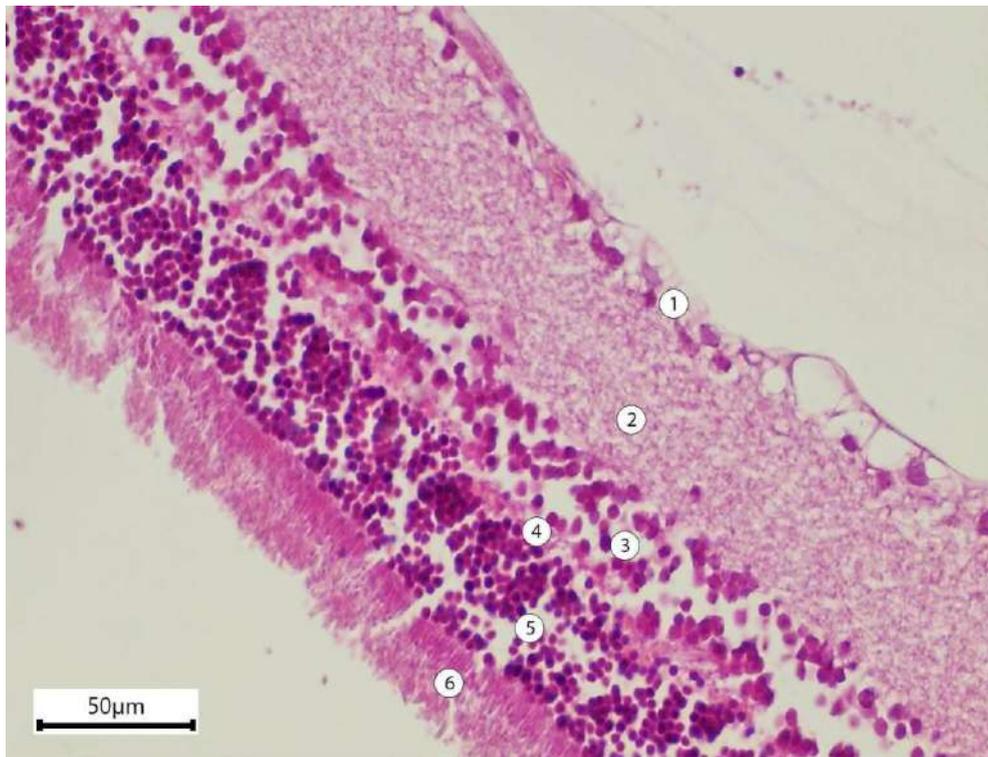
На гістологічних препаратах на 12-му тижні дослідження у щурів експериментальної групи візуалізується різке зменшення товщини та нерівномірність розподілу ядер із збільшеними світлими проміжками у внутрішньому ядерному шарі.

В окремих ділянках спостерігається світліші міжклітинні проміжки, ядерні ряди неупорядковані, межі шару не чіткі.

Спостерігається патологічне переміщення частини клітинних ядер з внутрішнього ядерного шару в товщу внутрішнього сітчастого шару, що розмиває чітку межу між цими зонами та свідчить про глибоку дезорганізацію архітекtonіки сітківки.

Результати гістологічного дослідження узгоджуються із морфометричними і підтверджують прогресування дегенеративних змін у внутрішніх ядерних структурах сітківки під дією комплексу ХД (рис. 3.20).

За отриманими даними, на 16-му тижні експерименту середня товщина внутрішнього ядерного шару сітківки ока щурів експериментальної групи становила $(32,72 \pm 3,20)$ мкм, яка достовірно не відрізнялась від результатів попереднього терміну експерименту, але на 26,83 % була достовірно меншою відповідно до контрольної групи ($p < 0,05$).



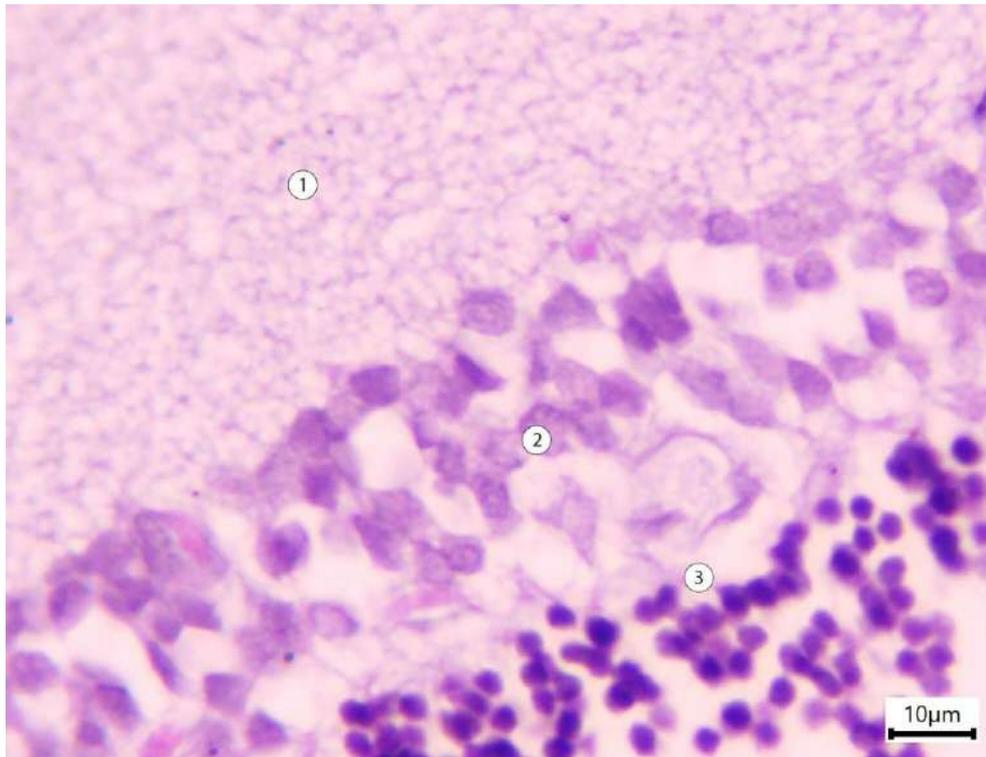
Умовні позначки: 1 – шар гангліонарних клітин сітківки; 2 – внутрішній сітчастий шар сітківки; 3 – внутрішній ядерний шар сітківки; 4 – зовнішній сітчастий шар сітківки; 5 – зовнішній ядерний шар сітківки; 6 – шар фоторецепторів сітківки.

Рис. 3.20 Структурні зміни внутрішнього ядерного шару експериментальної групи 12 тиждень дослідження. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40

Мікроскопічно на 16-ий тиждень спостереження у щурів експериментальної групи візуалізується стійке виражене стоншення виснаження та дегенерація у внутрішньому ядерному шарі. Клітинна щільність зазнає критичного зниження, ядра розділені чіткими, збільшеними проміжками, що створює картину розрідженого, розсіяного розташування (рис. 3.21).

Кількість ядер на одиницю площі візуально менша проти контрольної групи. Виявлено нерівномірність розподілу клітинних елементів у шарі, він різко звужується, а кількість рядів клітинних ядер зменшується приблизно до двох, що свідчить про майже повну втрату його об'єму та багаторядної організації, що візуально проявляється як майже повна втрата структури та перетворення шару на

вузьку, розріджену смугу, що ледве визначається між внутрішнім сітчастим та зовнішнім сітчастим шарами.



Умовні позначки: 1 – внутрішній сітчастий шар сітківки; 2 – внутрішній ядерний шар сітківки; 3 – зовнішній сітчастий шар сітківки.

Рис. 3.21 Структурні зміни внутрішнього ядерного шару експериментальної групи 16 тиждень дослідження. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40

Сукупність морфологічних ознак при гістологічному дослідженні узгоджуються з морфометричними даними і свідчить про дегенеративні змін у внутрішньому ядерному шарі на пізньому етапі експерименту.

Дослідження засвідчили, що середня товщина внутрішнього сітчастого шару сітківки щурів контрольної групи при морфометричному дослідженні сітківки ока становила $(58,05 \pm 2,24)$ мкм (табл. 3.6).

За результатами дослідження встановлено, що у щурів експериментальної групи, які вживали комплекс ХД, середня товщина внутрішнього сітчастого шару на 1-му тижні становила $(50,89 \pm 2,60)$ мкм, яка достовірно на 12,33 % була меншою за показник контрольної групи щурів ($p < 0,05$).

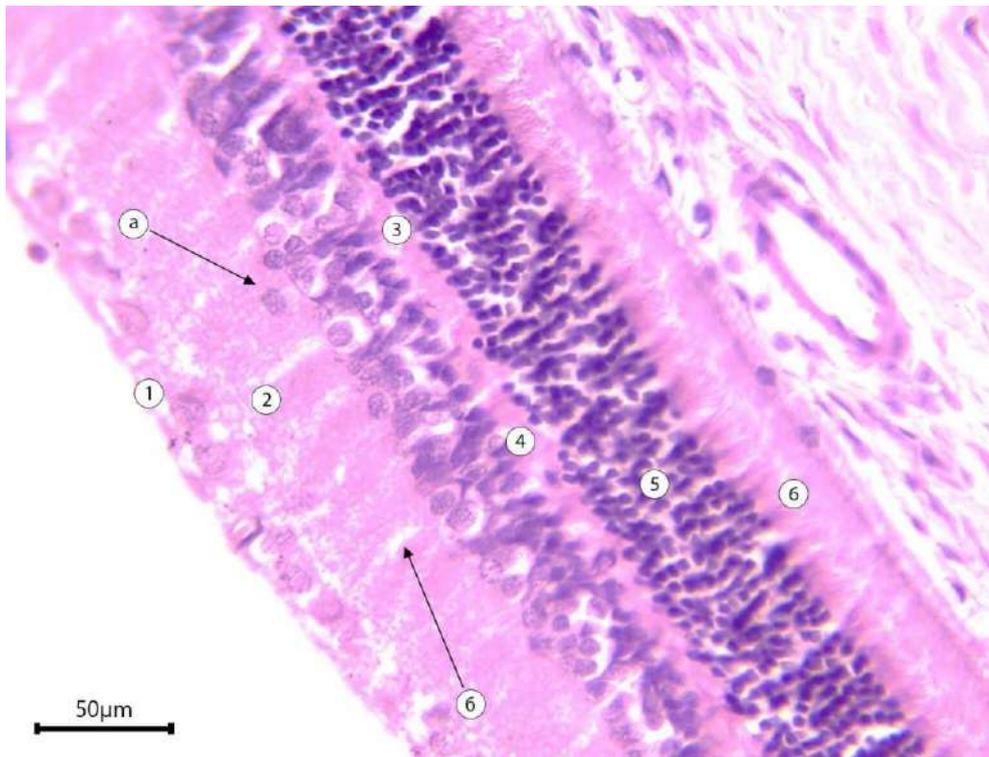
Порівняльна характеристика морфометричних показників товщини внутрішнього сітчастого шару у щурів контрольної та експериментальної груп з 1 по 16 тиждень під дією комплексу харчових добавок

Група / термін спостереження	Внутрішній сітчастий шар сітківки щура (мкм). $M \pm SD$	$\Delta\%$ між показниками контрольної та експериментальної групи	$\Delta\%$ між показниками поточного і попереднього терміну спостереження
Контроль n=14	58,05 \pm 2,24	–	–
1 тиждень n=14	50,89 \pm 2,60 *	–12,33%	–
4 тиждень n=14	50,46 \pm 2,10 *	–13,07%	–0,84%
8 тиждень n=14	48,70 \pm 1,80 *, **	–16,11%	–3,49%
12 тиждень n=14	40,89 \pm 2,60 *, **	–29,56%	–16,04%
16 тиждень n=14	40,38 \pm 3,60 *	–30,44%	–1,25%

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

При гістологічному дослідженні на 1-му тижні спостереження у щурів експериментальної групи виявлено структурні порушення та звуження внутрішнього сітчастого шару. Шар втрачає характерну оптичну гомогенність та щільність, набуваючи неоднорідного, розпушеного вигляду. У його товщі виникають численні дрібні просвітлення, які свідчать про локальний розпад синаптичних комплексів. Одночасно спостерігається патологічне переміщення клітинних ядер з прилеглого внутрішнього ядерного шару у товщу внутрішнього сітчастого шару. Ці ектопічно розташовані ядра розмивають чітку межу між цими шарами.

Очевидно, що зменшення об'єму свідчить про швидке скорочення дендритів або руйнування синаптичних контактів під дією токсичного впливу комплексу ХД (рис. 3.22)



Умовні позначки: 1 – шар гангліонарних клітин сітківки; 2 – внутрішній сітчастий шар сітківки; 3 – внутрішній ядерний шар сітківки; 4 – зовнішній сітчастий шар сітківки; 5 – зовнішній ядерний шар сітківки; 6 – шар фоторецепторів сітківки; а) міграція частини клітин внутрішнього ядерного шару у напрямку внутрішнього сітчастого шару; б) дрібні просвітлення, що свідчить про локальний розпад синаптичних комплексів.

Рис. 3.22 Структурні зміни внутрішнього сітчастого шару експериментальної групи 1 тиждень дослідження. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40

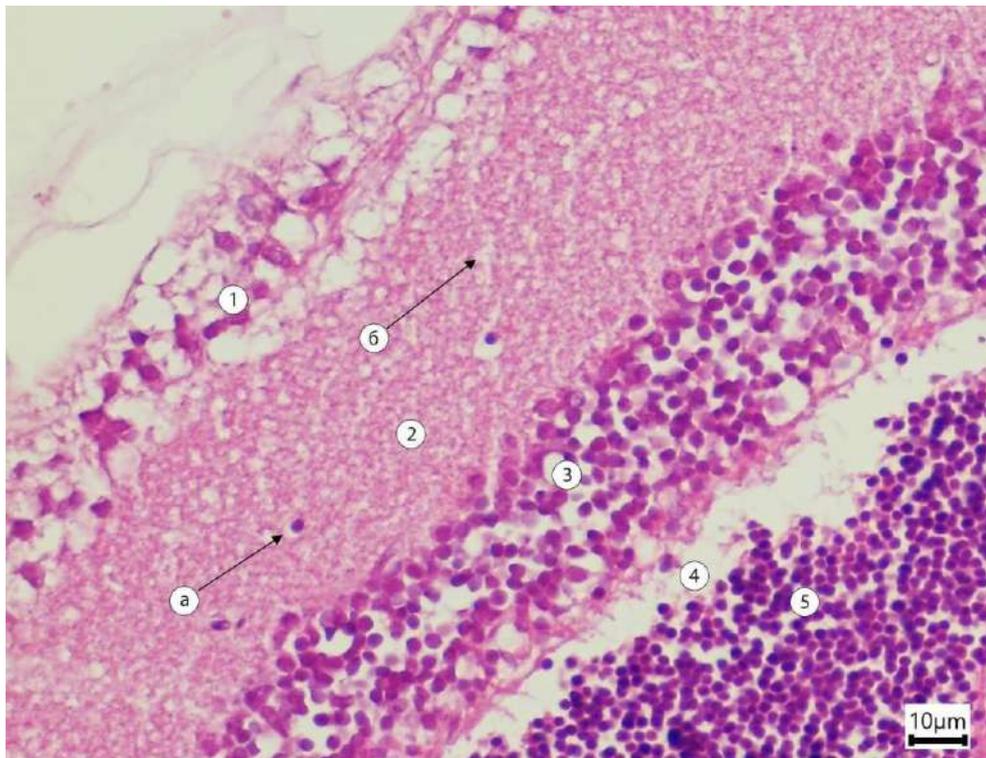
При вивченні впливу ХД на сітківку ока на 4-му тижні середня товщина внутрішнього сітчастого шару дорівнювала ($50,46 \pm 2,10$) мкм, що також достовірно було меншим на 13,07% від результатів контрольної групи щурів ($p < 0,05$).

На гістологічних препаратах внутрішнього сітчастого шару в щурів експериментальної групи візуалізується стоншення шару порівняно з контрольною групою. Звертає на себе увагу, що при цьому загальна пошарова морфологічна структура сітківки зберігається.

Доведено, що на 8-му тижні дослідження товщина внутрішнього сітчастого шару

у щурів складала $(48,70 \pm 1,80)$ мкм та достовірно ($p < 0,05$) зменшились від показників контрольної групи щурів на 16,11% та була достовірно меншою на 3,49% від результатів попереднього терміну експерименту.

На гістологічних препаратах на 8-му тижні дослідження було виявлено подальше зменшення товщини внутрішнього сітчастого шару із дезорганізацією нейронів та зниженням його оптичної однорідності (рис. 3.23).



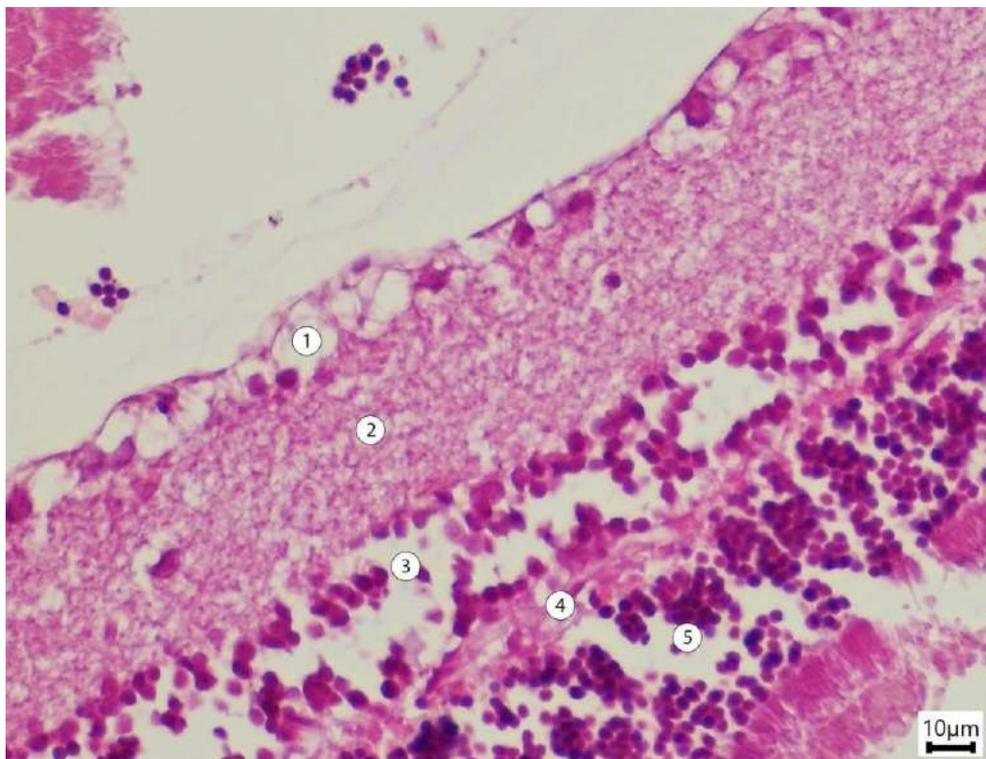
Умовні позначки: 1 – шар гангліонарних клітин сітківки; 2 – внутрішній сітчастий шар сітківки; 3 – внутрішній ядерний шар сітківки; 4 – зовнішній сітчастий шар сітківки; 5 – зовнішній ядерний шар сітківки; а) міграція частини клітин внутрішнього ядерного шару у напрямку внутрішнього сітчастого шару; б) дрібні просвітлення, які свідчать про локальний розпад синаптичних комплексів; в) вакуолізація клітин

Рис. 3.23 Структурні зміни внутрішнього сітчастого шару експериментальної групи 8 тижень дослідження. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40

Шар повністю втрачає свою нормальну гомогенну, однорідну структуру, набуваючи неоднорідного, дезорганізованого вигляду. У його товщі формуються

вогнища вакуолізації клітин та дрібні просвітлення, які можна пояснити як ознаку внутрішньоклітинного та міжклітинного набряку. Також, спостерігається міграція клітин із внутрішнього ядерного шару у товщу внутрішнього сітчастого шару, що порушує архітектоніку обох шарів, розмиває їхню межу та вказує на дезорганізацію цього шару сітківки. Результати мікроскопії узгоджуються з морфометрично підтвердженим прогресуванням стоншення.

Таким чином, зменшення товщини шару означає зменшення площі контакту між нейронами, що може призвести до погіршення передачі зорового сигналу від фоторецепторів до гангліонарних клітин.



Умовні позначки: 1 – шар гангліонарних клітин сітківки; 2 – внутрішній сітчастий шар сітківки; 3 – внутрішній ядерний шар сітківки; 4 – зовнішній сітчастий шар сітківки; 5 – зовнішній ядерний шар сітківки.

Рис. 3.24 Структурні зміни внутрішнього сітчастого шару експериментальної групи 12 тиждень дослідження. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40

При гістологічному дослідженні на 12-му тижні експерименту у щурів експериментальної групи візуалізувалось виражене стоншення внутрішнього

сітчастого шару із зниженням щільності нейроцитів та зниження оптичної однорідності шару (рис. 3.24).

Спостерігається чергування більш щільних ділянок із зонами просвітлення, що може свідчити про деструкцію нейроцитів. Шар був значно вужчий як порівняно з попереднім терміном спостереження, так і з контрольною групою.

Виявлено, що на 12-му тижні введення комплексу ХД спричинило зменшення середньої товщини внутрішнього сітчастого шару сітківки щурів експериментальної групи на 16,04 % порівняно з попереднім терміном спостереження, досягнувши $(40,89 \pm 2,60)$ мкм ($p < 0,05$). При цьому ці показники були достовірно нижчими за значення контрольної групи на 29,56 % ($p < 0,05$).

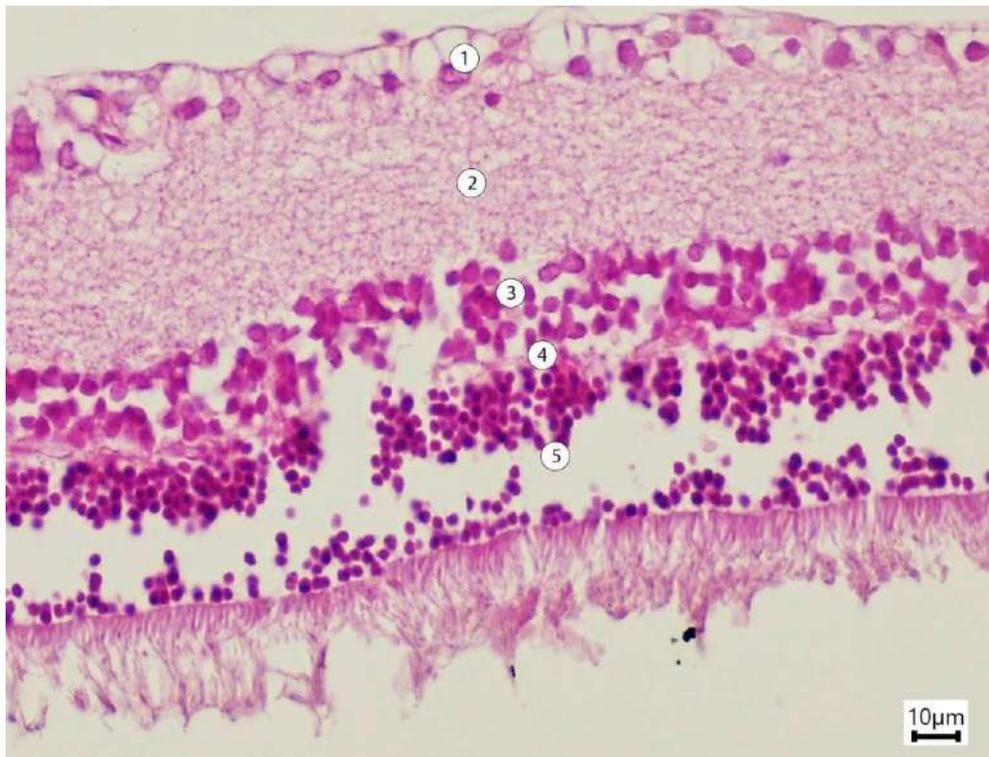
У ході дослідження виявлено, що на 16-му тижні експерименту середні показники товщини внутрішнього сітчастого шару сітківки ока щурів експериментальної групи дорівнювали $(40,38 \pm 3,60)$ мкм, що достовірно не відрізнялось від результатів попереднього терміну експерименту, але на 30,44 % було достовірно меншим за показники контрольної групи щурів ($p < 0,05$).

Мікроскопічно встановлено, що на 16-му тижні спостереження у щурів експериментальної групи зберігаються ознаки стійкого витончення внутрішнього сітчастого шару.

Візуалізується виражене розрідження клітинного компоненту та розширення просторів між елементами відростків нервових клітин.

Шар втрачає свою типову щільну, однорідну текстуру, набуваючи дезорганізованого, неструктурованого вигляду. Забарвлення шару стає блідішим. Місцями виявляються ознаки міграції клітин із внутрішнього ядерного шару у товщу внутрішнього сітчастого шару, що додатково дезорганізує його архітектоніку та розмиває чіткість межі між цими шарами. Загальна картина може свідчити про глибоку синаптичну та аксональну дегенерацію.

Таким чином гістологічно визначаються прояви стабілізованого дегенеративно-деструктивного процесу, що співпадає з отриманими морфометричними результатами (рис. 3.25).



Умовні позначки: 1 – шар гангліонарних клітин сітківки; 2 – внутрішній сітчастий шар сітківки; 3 – внутрішній ядерний шар сітківки; 4 – зовнішній сітчастий шар сітківки; 5 – зовнішній ядерний шар сітківки.

Рис. 3.25 Структурні зміни внутрішнього сітчастого шару експериментальної групи 16 тиждень дослідження. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40

Одержані дані, щодо змін товщини та структурної організації внутрішніх і зовнішніх шарів сітківки, можуть свідчити про залучення нейросенсорного апарату ока до патологічного процесу.

Водночас, саме внутрішні відділи сітківки, зокрема, шар гангліонарних клітин, є найбільш чутливими до метаболічних, ішемічних та нейротоксичних впливів [109].

З огляду на ключову роль гангліонарних клітин у передачі зорової інформації та формуванні зорового нерва, подальший аналіз був спрямований на детальну морфологічну й морфометричну оцінку шару гангліонарних клітин сітківки [104].

Встановлено, що при морфометричному дослідженні сітківки ока у щурів контрольної групи середні значення товщини шару гангліонарних клітин становили $(24,89 \pm 2,00)$ мкм (табл. 3.7).

Порівняльна характеристика морфометричних показників товщини гангліонарного шару у щурів контрольної та експериментальної груп з 1 по 16 тиждень під дією комплексу харчових добавок

Група / термін спостереження	Гангліонарний шар сітківки (мкм). M±SD	Δ% між показниками контрольної та експериментальної групи	Δ% між показниками поточного і попереднього терміну спостереження
Контроль n=14	24,89±2,00	–	–
1 тиждень n=14	28,42±3,30 *	+14,18%	–
4 тиждень n=14	27,26±1,00 *	+9,52%	–4,08%
8 тиждень n=14	22,00±1,60 *, **	–11,61%	–19,30%
12 тиждень n=14	20,97±1,30 *	–15,75%	–4,68%
16 тиждень n=14	21,55±1,80 *	–13,42%	+2,77%

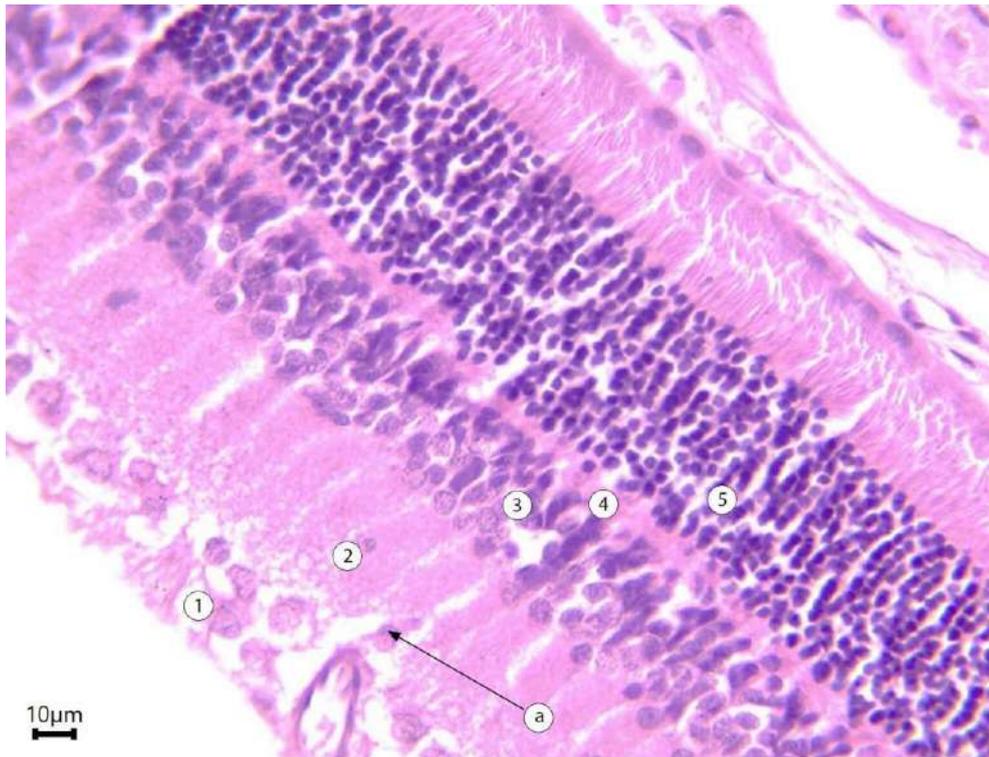
Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою, ** – $p < 0,05$ порівняно з попереднім терміном спостереження.

Як свідчать результати експерименту середні значення товщини гангліонарного шару на 1-му тижні у щурів досліджуваної групи становили (28,42±3,30) мкм, і були на 14,18% більшими за показники у контрольній групі ($p < 0,05$)

При гістологічному дослідженні гангліонарного шару у щурів експериментальної групи на 1-му тижні спостереження встановлено, що шар зберігає загальну морфометричну структуру, однак спостерігаються ділянки до помірного потовщення. Тіла гангліонарних клітин виглядають збільшеними та округленими, цитоплазма світла через накопичення рідини.

Виявляються ознаки міграції клітин з гангліонарного шару, окремі гангліозні клітини втрачають чітку орієнтацію та локалізацію, їх клітини виявляються за межами традиційних кордонів шару, проникаючи у прилеглі ділянки внутрішнього сітчастого шару, що створює "розмиття" межі між цими шарами. Візуально шар виглядає

щільним (рис. 3.26).



Умовні позначки: 1 – шар гангліонарних клітин сітківки; 2 – внутрішній сітчастий шар сітківки; 3 – внутрішній ядерний шар сітківки; 4 – зовнішній сітчастий шар сітківки; 5 – зовнішній ядерний шар сітківки; а) міграція частини клітин гангліонарного шару у напрямку внутрішнього сітчастого шару.

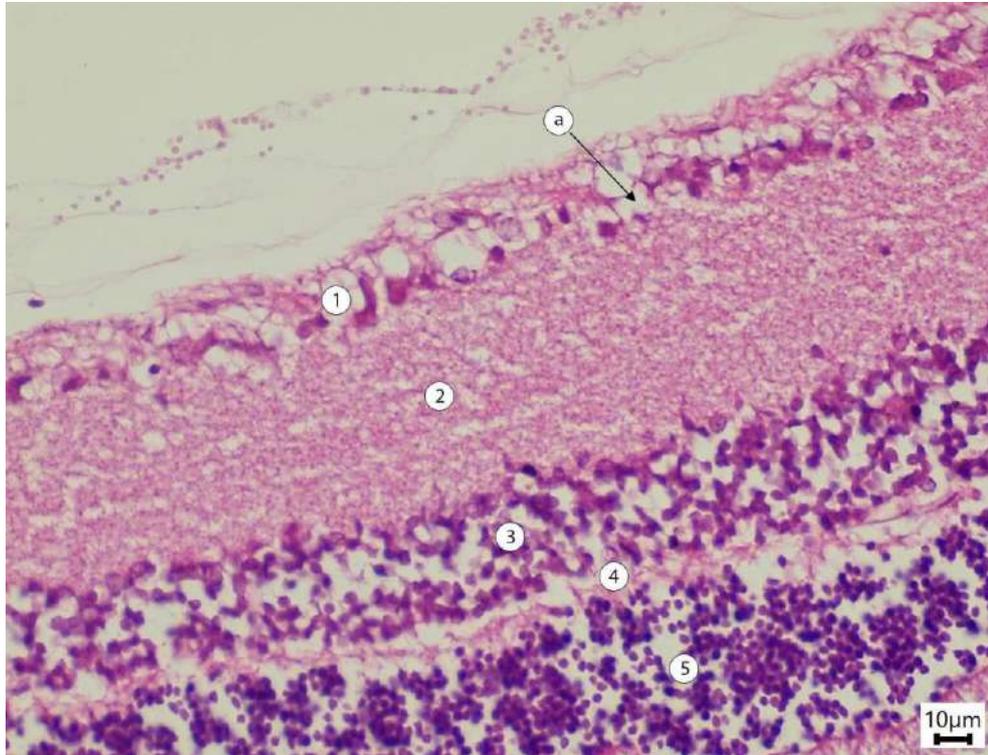
Рис. 3.26. Структурні зміни гангліонарного шару сітківки експериментальної групи 1 тиждень дослідження. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40

Виявлені результати мікроскопії узгоджуються з морфометричними даними та можуть розцінюватись, на нашу думку, як рання адаптаційна відповідь тканини на комплексний токсичний вплив ХД. Таким чином, потовщення гангліонарного шару є ознакою гострого внутрішньоклітинного набряку. Надлишок глутамату натрію викликає масивний вхід іонів кальцію та натрію всередину нейронів, що сприяє накопиченню води [117].

Встановлено, що на 4-му тижні дослідження середня товщина гангліонарного шару сітківки щурів експериментальної групи становила $(27,26 \pm 1,00)$ мкм, що не відрізнялось статистично від показників попереднього терміну, проте була

достовірно більшою на 9,52 % у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$).

На гістологічних препаратах гангліонарного шару у щурів експериментальної групи на 4-му тижні спостереження виявлено, що загалом шар зберігав структурну організацію (рис. 3.27).



Умовні позначки: 1 – шар гангліонарних клітин сітківки; 2 – внутрішній сітчастий шар сітківки; 3 – внутрішній ядерний шар сітківки; 4 – зовнішній сітчастий шар сітківки; 5 – зовнішній ядерний шар сітківки; а) вакуолізація клітин.

Рис. 3.27 Структурні зміни гангліонарного шару сітківки експериментальної групи 4 тижень дослідження. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40

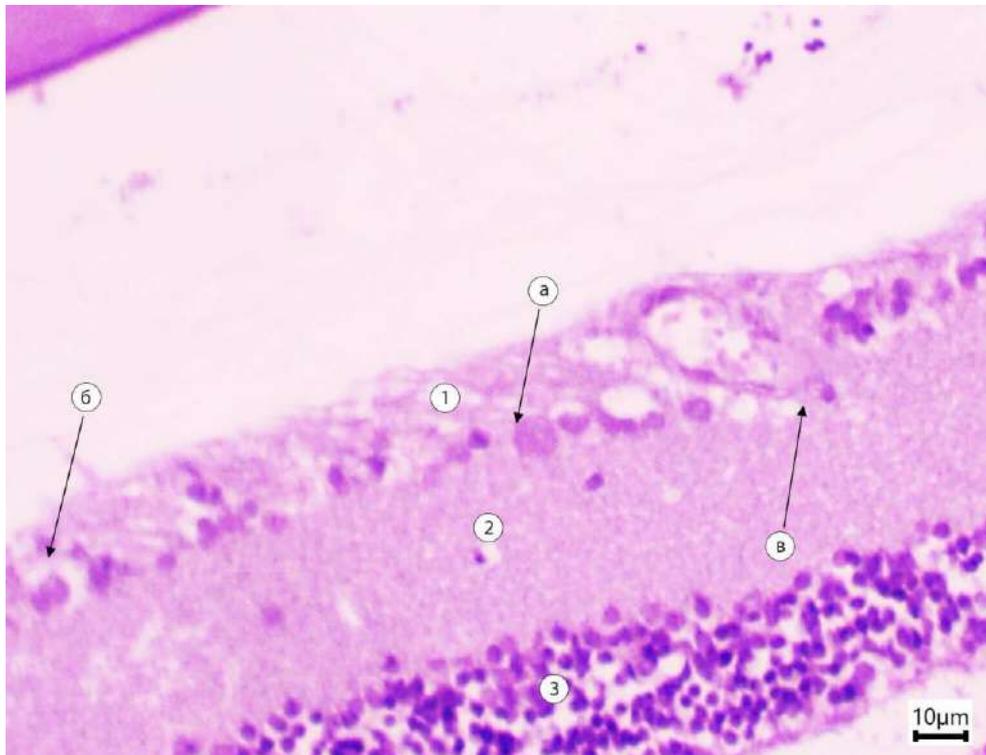
Візуалізується його помірне потовщення, в межах шару виявляється вакуолізація клітин: у цитоплазмі гангліонарних формуються різнокаліберні округлі просвітлення (вакуолі), що може свідчити про набряк або дистрофічні зміни. Тіла клітин залишаються збільшеними, ядра клітин виглядають світлішими, ніж у контрольній групі.

Спостерігається порушення полярності клітин: гангліозні клітини втрачають свою типову орієнтацію, а сама структура шару стає менш організованою.

Таким чином, збереження збільшеної товщини свідчить про те, що механізми саморегуляції в гангліонарних клітинах порушені.

Встановлено, що на 8-му тижні експерименту середнє значення товщини гангліонарного шару становило $(22,00 \pm 1,60)$ мкм, що достовірно на 19,30 % було меншим від результатів попереднього терміну експерименту ($p < 0,05$) та на 11,61% від результатів контрольної групи щурів ($p < 0,05$).

На гістологічних препаратах після 8-го тижня дії комплексу ХД у щурів експериментальної групи візуалізується витончення гангліонарного шару зі зменшенням клітинної щільності та розрідженням гангліонарних клітин, збільшенням інтервалів між ними (рис. 3.28).



Умовні позначки: 1 – шар гангліонарних клітин сітківки; 2 – внутрішній сітчастий шар сітківки; 3 – внутрішній ядерний шар сітківки; а) пікнотичне ядро; б) вакуолізація клітини; в) міграція клітин гангліонарного шару у напрямку внутрішнього сітчастого шару.

Рис. 3.28 Структурні зміни гангліонарного шару сітківки експериментальної групи 8 тижень дослідження. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40

Візуально їх кількість на одиницю площі значно зменшилась. Місцями визначається пікнотичні клітини. Окрім того, виявляється дезорганізація шару, що проявляється міграцією частини його клітин у напрямку внутрішнього сітчастого шару, що веде до розмивання межі між цими шарами та порушенням загальної архітекtonіки.

Таким чином структурні зміни у гангліонарних клітинах, які виснажені хронічним токсичним впливом комплексу ХД, призводять до зменшення морфометричних показників цього шару.

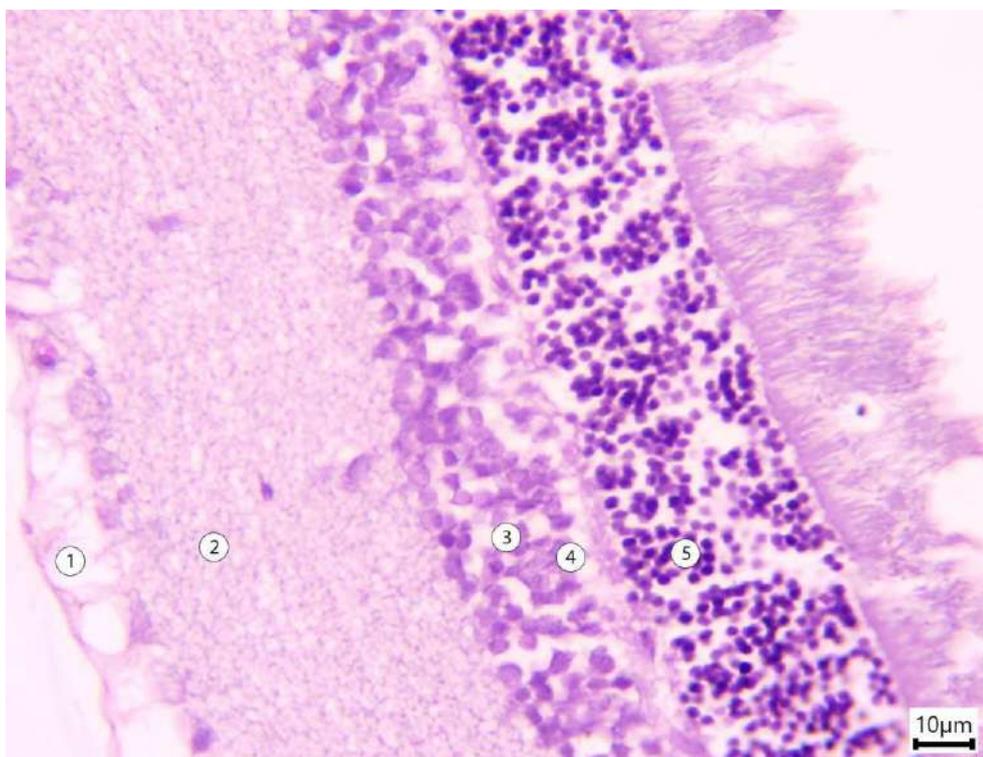
Слід зазначити, що вживання ХД на 12-му тижні експерименту призвело до зменшення середніх показників товщини гангліонарного шару сітківки у щурів експериментальної групи, які становили $(20,97 \pm 1,30)$ мкм і достовірно не відрізнялись від середніх значень попереднього терміну експерименту, та достовірно були меншими за значення у контрольній групі щурів на 15,75 % ($p < 0,05$).

Встановлено, що на гістологічних препаратах на 12-му тижні спостереження у щурів експериментальної групи візуалізували дистрофічні зміни гангліонарного шару, які виявлялись його вираженим стоншенням, зниженням клітинної щільності та нерівномірністю розташуванням гангліонарних клітин (рис. 3.29).

Шар значно втрачає свою товщину, стаючи тонкою, малоклітинною смугою. Окрім того, виявляється дезорганізація шару, що проявляється міграцією частини його клітин у напрямку внутрішнього сітчастого шару, що веде до розмивання межі між цими шарами та порушенням загальної архітекtonіки.

Результати гістологічного дослідження узгоджуються з морфометричними результатами та свідчать про прогресування ушкодження гангліонарного шару сітківки під дією комплексу ХД.

Виявлено, що на 16-му тижні спостереження середні значення товщини гангліонарного шару сітківки ока щурів експериментальної групи достовірно не відрізнялись від результатів попереднього терміну дослідження, але достовірно були меншими за значення у контрольній групі щурів на 13,42 % ($p < 0,05$).



Умовні позначки: 1 – шар гангліонарних клітин сітківки; 2 – внутрішній сітчастий шар сітківки; 3 – внутрішній ядерний шар сітківки; 4 – зовнішній сітчастий шар сітківки; 5 – зовнішній ядерний шар сітківки.

Рис. 3.29 Деструктивні зміни у гангліонарному шарі сітківки щурів на 12-й тиждень вживання глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: ок.10, об.40.

При гістологічному дослідженні гангліонарного шару на 16-му тижні спостереження у щурів експериментальної групи зберігаються наявні дистрофічні зміни. Окремі ділянки нерівномірні, мають незначне потовщення, що може характеризуватись як компенсаторно-відновлювальні реакції організму.

Вплив комплексу ХД на орган зору, зокрема, на задній сегмент очного яблука нерозривно пов'язаний не тільки з дією на сітківку, але і на судинну оболонку (хоріоїдею).

Хоріоїдея забезпечує киснем та поживними речовинами фоторецептори, які не мають власного кровопостачання [234]. Саме завдяки судинній оболонці забезпечується кровопостачання центральних ділянок сітківки, які відіграють головну роль у формуванні гостроти зору [208]. Тому є потреба у дослідженні впливу на

хоріоїдею глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R.

У ході морфометричного дослідження середній показник товщини хоріоїдеї у щурів контрольної групи становив $(106,06 \pm 16,55)$ мкм (табл. 3.8)

Таблиця 3.8

Порівняльна характеристика морфометричних показників товщини хоріоїдеї ока у щурів контрольної та експериментальної груп з 1 по 16 тиждень під дією комплексу харчових добавок

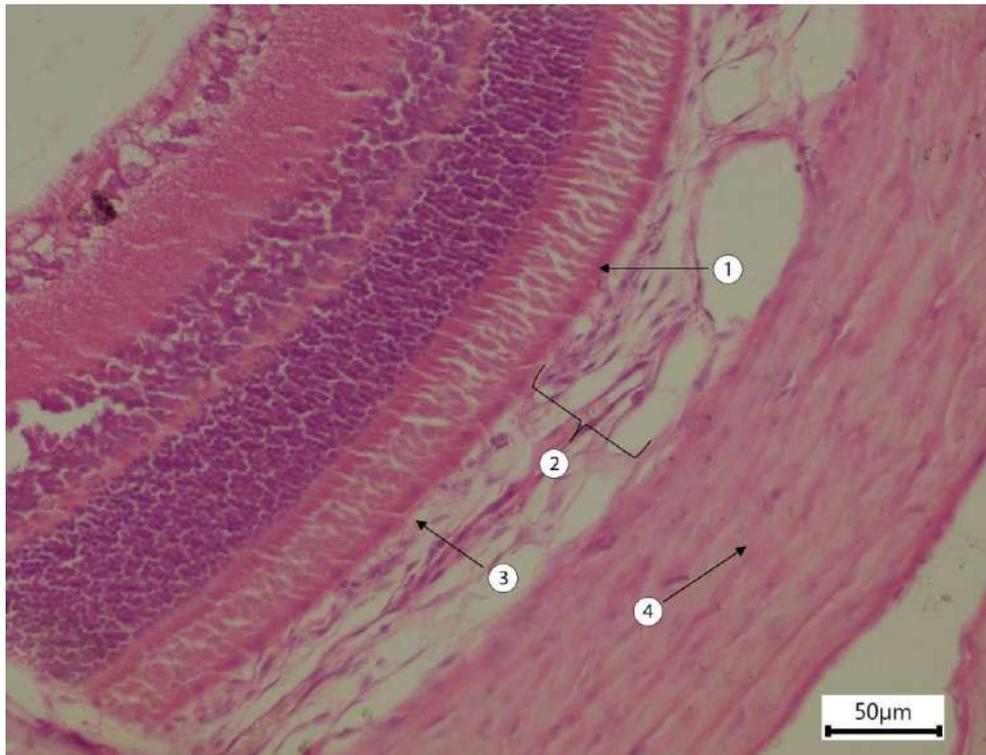
Група / термін спостереження	Товщина хоріоїдеї (мкм). $M \pm SD$	$\Delta\%$ між показниками контрольної та експериментальної групи	$\Delta\%$ між показниками поточного і попереднього терміну спостереження
Контроль n=14	106,06±16,55	–	–
1 тиждень n=14	98,47±15,59	–7,16%	–
4 тиждень n=14	76,25±8,17 *, **	–28,11%	–22,56%
8 тиждень n=14	67,66±7,95 *, **	–36,21%	–11,27%
12 тиждень n=14	53,58±3,66 *, **	–49,48%	–20,81%
16 тиждень n=14	51,96±1,80 *	–51,01%	–3,03%

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

За отриманими даними, встановлено, що на 1-ий тиждень дослідження показник середньої товщини хоріоїдеї у щурів експериментальної групи становив $(98,47 \pm 15,59)$ мкм, що є меншим на 7,16%, але це зменшення достовірно не відрізнялось від значень у контрольній групі.

На світлооптичному рівні визначено, що на гістологічних препаратах судинної оболонки ока у щурів експериментальної групи під дією комплексу ХД на 1-му тижні спостереження візуалізується зменшення загальної товщини судинної оболонки, повнокрів'я у венулах та ознаки набряку строми і незначна вазоконстрикція артеріол. Результати гістологічного дослідження узгоджуються з

морфометричними даними та свідчать, на нашу думку, про транзиторні гемодинамічні явища у хоріоїдеї (рис. 3.30).



Умовні позначки: 1 – ретинальний пігментний епітелій; 2 – хоріоїдея; 3 – хоріокапілярний шар; 4 – склера.

Рис. 3.30 Структурні зміни хоріоїдеї експериментальної групи 1 тиждень дослідження. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 10

У ході проведеного нами дослідження встановлено, що зменшення середніх показників товщини хоріоїдеї на 4-му тижні експерименту у щурів експериментальної групи до $(76,25 \pm 8,17)$ мкм, що є меншим на 28,11% порівняно з контрольною групою та на 22,56% достовірно меншим за попередній термін дослідження ($p < 0,05$).

На гістологічних препаратах судинної оболонки щурів експериментальної групи на 4-му тижні спостереження візуалізуються артеріоли, венули та хоріокапіляри.

Артеріоли спазмовані у просвітах формені елементи крові не визначаються, спостерігається зменшення набряку, порівняно з 1-им тижнем дослідження. У

венулах, просвіти яких мали неправильну форму, виявлялись поодинокі еритроцити.

Спостерігається запусіння капілярів, що свідчить про процеси морфологічної стабілізації після первинної реакції на введення комплексу ХД.

Встановлено, що на 8-му тижні дослідженні середні показники товщини хоріоїдеї ока у щурів експериментальної групи становили $(67,66 \pm 7,95)$ мкм, що достовірно менше на 36,21% від показників у контрольній групі щурів при $p < 0,05$ і на 11,27% менше порівняно з результатами попереднього терміну дослідження ($p < 0,05$).

На мікроскопічному рівні судинної оболонки у щурів експериментальної групи у щурів на 8-му тижні спостереження візуалізується зменшення загальної товщини хоріоїдеї (рис. 3.31).



Умовні позначки: 1 – ретинальний пігментний епітелій; 2 – хоріоїдея; 3 – хоріокапілярний шар; 4 – склера.

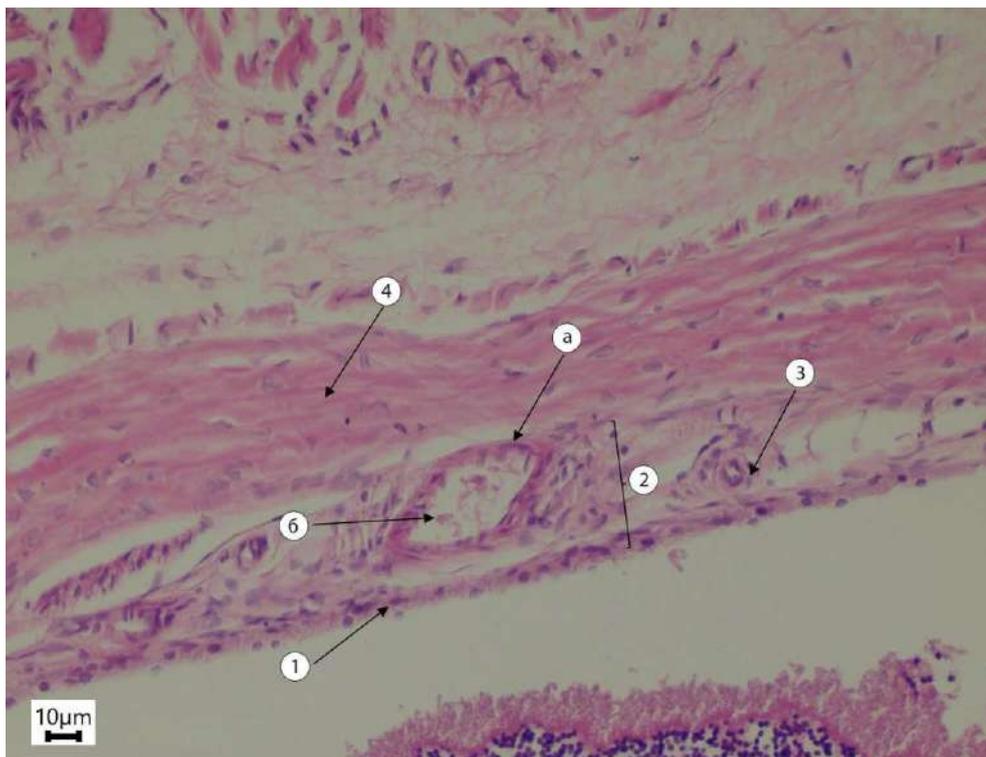
Рис. 3.31 Структурні зміни хоріоїдеї експериментальної групи 8 тиждень дослідження. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40

Звуження просвіту судин мікроциркуляторного русла, стінки судин потовщені, що свідчить про початок судинного ремоделювання.

У просвітах між судинами виявляється розростання сполучної тканини, що є пусковим механізмом для розвитку оклюзії судин хоріоїдеї.

На 12-му тижні дослідження у щурів експериментальної групи показник середньої товщини хоріоїдеї був ($53,58 \pm 3,66$) мкм, що на 49,48% достовірно менше за показник у контрольній групі ($p < 0,05$) і на 20,81% достовірно менше за показники у попередній термін дослідження, при $p < 0,05$

При мікроскопії судинної оболонки ока у щурів експериментальної групи на 12-му тижні спостереження виявлено, що хоріоїдея стоншена та деформована. Хоріокапілярний шар різко деформований. У частини судин спостерігається явище тромбозу, а решта – спазмовані і частково закупорені згустками крові (рис. 3.32).



Умовні позначки: 1 – ретинальний пігментний епітелій; 2 – хоріоїдея; 3 – хоріокапілярний шар; 4 – склера; а – стінка артеріоли хоріоїдеї; б – просвіт хоріоїдальної артеріоли.

Рис. 3.32 Структурні зміни хоріоїдеї експериментальної групи 12 тижень дослідження. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40

Візуалізується зменшення загальної товщини судинної оболонки, строма хоріоїдеї виглядає структурно неоднорідною і ущільненнями, що свідчить про процеси ремодельовання і узгоджується з результатами морфометричних показників.

Як свідчать результати дослідження, на 16-му тижні середні показники товщини хоріоїдеї у щурів експериментальної групи становлять $(51,96 \pm 1,80)$ мкм, що на 51,01% достовірно менше за показники у контрольній групі ($p < 0,05$).

При гістологічному дослідженні судинної оболонки щурів експериментальної групи на 16-му тижні спостереження виявлено, що хоріоїдея стоншується порівняно з контрольною групою, але не простежується достовірної різниці із 12-м тижнем спостереження. Візуалізуються сформовані структурні зміни у судинній оболонці ока, що свідчить про тенденцію до редукції судинного русла та зменшення кровопостачання.

Таким чином, комплекс ХД здійснює виражений токсичний та вазотоксичний вплив, що може призводити до розвитку хронічної ішемічної нейроретинопатії з незворотною втратою чверті об'єму тканин хоріоїдеї.

Отже, у результаті впливу ХД на судинну оболонку (хоріоїдею) око у щурів експериментальної групи на 1-му тижні спостерігалось недостовірне зменшення товщини, вірогідно, за рахунок набряку судинної оболонки, тоді як з 4-го по 16-ий тиждень, вже спостерігали достовірне зменшення загальної товщини хоріоїдеї в порівнянні з контрольною групою та результатами попередніх термінів спостереження. Отже, можемо це охарактеризувати як прогресування структурних змін у хоріоїдеї.

Таким чином, вивчаючи дію комплексу ХД – глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R на задній сегмент очного яблука, слід зазначити, що ці речовини призвели до прогресивного зменшення морфометричних параметрів середніх показників товщини сітківки у щурів експериментальної групи, що на ранніх стадіях проявлялось достовірним зменшенням на 9,84%, відносно показників у контрольній групі щурів ($p < 0,05$), що було пов'язано з первинною реакцією основних параметрів морфологічних структур сітківки ока щурів на дію складових

комплексу та ототожнюється з впливом інших екзогенних чинників на тканини та органи [12], як свідчать наукові джерела.

Встановлено, що на 16-й тиждень експерименту спостерігалось зменшення середніх значень загальної товщини сітківки ока у щурів експериментальної групи на 25,27 % відносно показників у контрольній групі щурів ($p < 0,05$), що може свідчити про деструктивно-дегенеративний вплив складових комплексу ХД.

За результатами дослідження, усі основні шари сітківки, включаючи фоторецепторний, зовнішній і внутрішній ядерні шари та гангліонарний, показали прогресивне зменшення товщини, але, зокрема, гангліонарний шар зазнав змін протягом експерименту, водночас на 16-му тижні мав незначне відновлення в порівнянні з попереднім терміном спостереження, що доводить наявність впливу на нього компенсаторно-відновлювальних реакцій організму з одного боку, а також доводить, що нітрит натрію, який входить до комплексу ХД, може мати нейропротекторний ефект, захищаючи гангліозні клітини сітківки від пошкоджень.

Як показали дослідження, середні значення товщини зовнішнього та внутрішнього ядерного шару зазнали достовірного зменшення протягом експерименту на 30,85 % ($p < 0,05$), та на 26,83 % відповідно, без відновлення показників на кінець дослідження.

Встановлено, що товщина шару фоторецепторів стала меншою на 25,36 % ($p < 0,05$), що свідчить про прямий вплив на фоторецептори та можливі порушення передачі нервових імпульсів, адже однією зі складових комплексу ХД виступає – глутамат натрію, а за даними науковців [151] дія якого пов'язана з підвищенням рівня кальцію у клітинах сітківки, що викликає окислювальний стрес, так як виникає дисбаланс між продукцією вільних радикалів і здатністю організму їх нейтралізувати, що, насамперед, активує каскад подій, які призводять до апоптозу і було, особливо небезпечно, для фоторецепторів та гангліозних клітин сітківки, які є ключовими для зорового процесу, та підтверджується раніше проведеними дослідженнями, щодо складових комплексу ХД.

Висновки до розділу 3

1. Встановлено, що в ході експерименту під дією комплексного впливу ХД протягом 16-ти тижнів дослідження у щурів експериментальної групи середні показники загальної товщини сітківки ока зменшились на 25,27% порівняно з контрольною групою та на 3,93% за показники попереднього терміну спостереження. Встановлено, що морфологічні зміни охоплюють всі шари сітківки, при цьому загальноморфологічна архітектура зберігається, але чіткість меж між шарами знижується, що свідчить про прогресування дегенеративно-дистрофічних процесів.

2. Встановлено про відстрочений негативний вплив, комплексу ХД на шар фоторецепторів сітківки щурів, який проявляється після 8-го тижня експерименту та прогресує до 16-го тижня дослідження, при цьому середній показник товщини шару фоторецепторів сітківки на 25,36% достовірно зменшився за показники у контрольній групі щурів ($p < 0,05$), при цьому гістологічні зміни проявляються стоншенням шару та дезорганізацією архітектури з розшаруванням фоторецепторних сегментів, що свідчать про прогресування деструктивних процесів.

3. Визначено, що середні значення зовнішнього та внутрішнього ядерного шару сітківки зазнали достовірного зменшення протягом експерименту на 30,85% ($p < 0,05$), та на 26,83% ($p < 0,05$), порівняно з контрольною групою, відповідно без відновлення показників на кінець дослідження, що підтверджується гістологічними змінами, а саме, ці шари стоншуються, кількість ядер фоторецепторів зменшується, клітинна щільність знижується, що свідчить про прогресування дегенеративно-деструктивних змін у зовнішньому та внутрішньому ядерних шарах.

4. Встановлено, що середні значення товщини внутрішнього сітчастого шару сітківки ока під час 16-ти тижнів дослідження впливу комплексу ХД достовірно зменшились на 30,44% за показники контрольної групи і були найбільш чутливими з перших тижнів дослідження до впливу хімічних речовин, що підтверджується гістологічними змінами. Шар набуває розпушеного неструктурованого вигляду, з порушеними межами між шарами, що може свідчити про синаптичні та аксональні деструктивні зміни.

5. Встановлено, що гангліонарний шар сітківки в ході проведеного

експерименту під дією комплексу найбільших змін зазнав на 12 тижні дослідження, а саме зменшились середні показники у щурів експериментальної групи і становили $(20,97 \pm 1,30)$ мкм та достовірно були меншими за показники у контрольній групі на 15,75 % ($p < 0,05$). Виявлено, що у гангліонарному шарі на 16-му тижні експерименту при гістологічному дослідженні візуалізуються окремі ділянки, які мають незначне потовщення, що може характеризуватись як компенсаторно-відновлювальні реакції організму.

6. Встановлено достовірне прогресуюче стоншення хоріоїдеї, що починається з 4-го тижня і до кінця експерименту досягає 51,01% ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою, при цьому гістологічні зміни характеризуються структурною неоднорідністю та ущільненням стріми, звуженням та тромбозом судин, а також стійким ремоделюванням мікроциркуляторного русла.

7. Виявлено, що зміни в структурах заднього сегменту очного яблука свідчать про розвиток деструктивних змін, які можуть впливати на зорові функції, спричиняючи їх погіршення і підтверджують необхідність обмеження у споживанні ХД для зниження ризиків пов'язаних з порушенням зору та розвитком таких захворювань як макулодистрофія, хоріоретинопатія та тромбоз судин сітківки.

Результати досліджень, наведені в даному розділі, опубліковані в наступних наукових працях:

1. [62] Синенко ВА, Рибалка ЯВ, Беляєв ІС, Єрошенко ГА, Шевченко КВ, Шарлай НМ, Солод АВ. Сучасні погляди використання та принципи дії харчових добавок. Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини: збірка тез та статей наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Полтава, 19–20 жовтня 2023; 136–137.

2. [249] Yeroshenko GA, Shevchenko KV, Synenko VA, Grygorenko AS, Kononenko SV, Zviahol'ska IM, et al. Morphometric characteristics of the main structural components of the posterior eye wall in rats under the impact of a complex of monosodium glutamate, sodium nitrite and Ponceau 4R. *World of Medicine and Biology*. 2025;1(91):167-172.

РОЗДІЛ 4

**МОРФОЛОГІЧНІ, МЕТРИЧНІ ТА УЛЬТРАМІКРОСКОПІЧНІ ЗМІНИ У
НЕЙРОНАЛЬНИХ ЕЛЕМЕНТАХ СІТКІВКИ ЩУРІВ ПІСЛЯ ВПЛИВУ
КОМПЛЕКСУ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК**

Досліджуючи вплив комплексу ХД на зоровий аналізатор, необхідно проаналізувати морфологію ядер зовнішнього і внутрішнього шарів сітківки та шару гангліонарних клітин з метою визначення як здійснюється робота нейронів та які зміни в них відбуваються при дії комплексу хімічних речовин.

При морфометричному дослідженні встановлено, що показники середніх значень діаметру ядер нейронів зовнішнього ядерного шару задньої стінки ока щурів у контрольній групі щурів становили $(3,93 \pm 0,49)$ мкм (табл. 4.1).

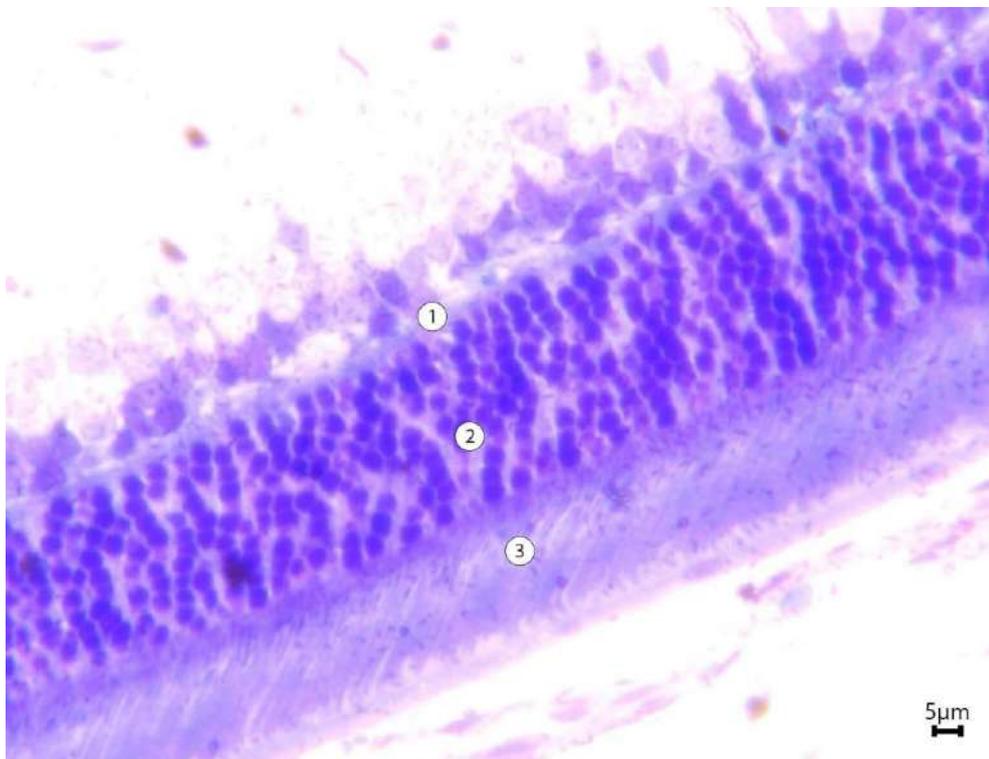
Таблиця 4.1

Морфометричні показники середніх значень діаметру зовнішнього ядерного шару нервових клітин сітківки ока щурів

Група / термін спостереження	Діаметр ядер зовнішнього ядерного шару (мкм). M±SD	Δ% між показниками контрольної та експериментальної групи	Δ% між показниками поточного і попереднього терміну спостереження
Контроль n=14	3,93±0,49	—	—
1 тиждень n=14	3,87±0,37	-1,53%	—
4 тиждень n=14	3,70±0,15 *, **	-5,85%	-4,39%
8 тиждень n=14	3,48±0,15 *, **	-11,45%	-5,95%
12 тиждень n=14	3,23±0,22 *, **	-17,81%	-7,18%
16 тиждень n=14	3,06±0,15 *, **	-22,14%	-5,26%

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

При світловій мікроскопії у щурів контрольної групи на напівтонких зрізах сітківки, забарвлених метиленовим синім, візуалізується зовнішній ядерний шар, який має типову багаторядну, упорядковану організацію. Ядра фоторецепторних нейронів переважно округло-овальної форми, рівномірно розташовані, з чіткими контурами та однорідною інтенсивністю базофільного забарвлення. Між'ядерні проміжки мінімальні, ознак вакуолізації, дезорганізації або вираженої неоднорідності хроматину не виявлено. Межі шару з прилеглими структурами збережені, що відповідає нормальній морфологічній структурі сітківки ока щурів (рис. 4.1).



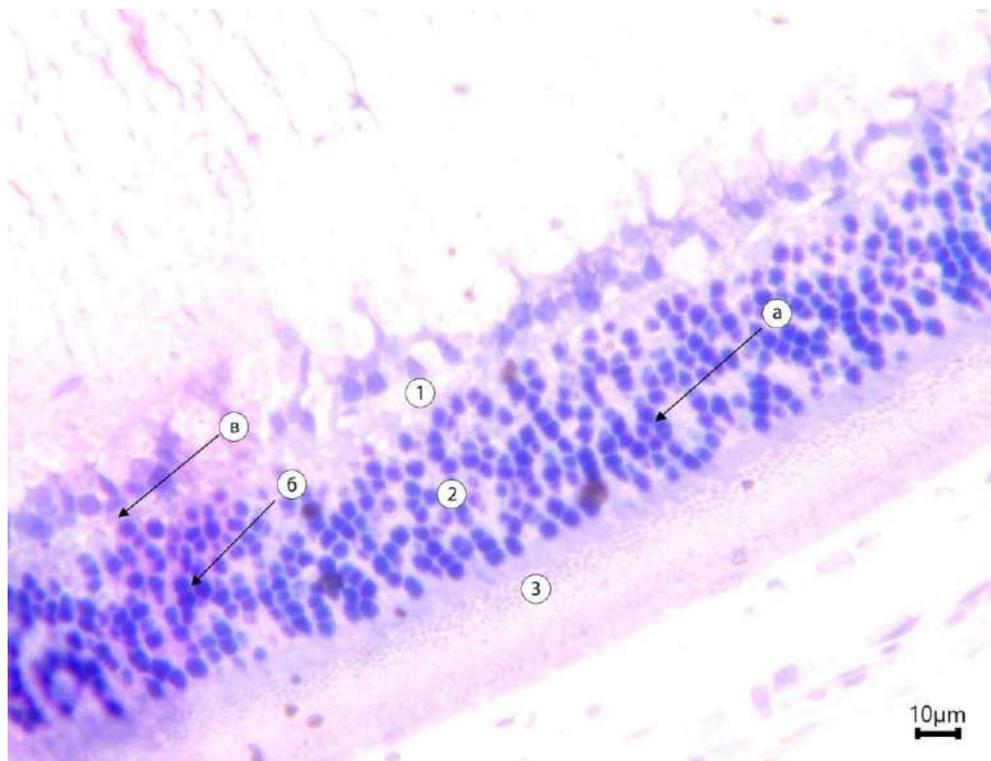
Умовні позначки: 1 – зовнішній сітчастий шар сітківки; 2 – зовнішній ядерний шар сітківки; 3 – шар фоторецепторів (внутрішні сегменти).

Рис. 4.1 Зовнішній ядерний шар сітківки щура контрольної групи. Напівтонкий зріз. Забарвлення: метиленовим синім. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40.

Під дією комплексу ХД на 1-й тиждень експерименту, спостерігалось недостовірне зменшення середніх значень діаметру ядер нейронів зовнішнього ядерного шару у щурів експериментальної групи, які становили $3,87 \pm 0,37$ мкм.

На світлооптичному рівні, при забарвленні гістологічних препаратів

метиленовим синім у щурів експериментальної групи у зовнішньому ядерному шарі на 1-му тижні дослідження, ми спостерігали, що загальна пошарова організація збережена, ядра фоторецепторних нейронів розташовуються щільно, переважно рівномірними рядами, з чіткими контурами та однорідною інтенсивністю забарвлення. Водночас, спостерігається незначне зменшення розмірів ядер окремих клітин та помірне посилення їх гіперхромності, що свідчить про ознаки початкового ущільнення хроматину. Візуалізується патологічне переміщення окремих клітинних ядер із зовнішнього ядерного шару в товщу внутрішнього ядерного шару, без вираженої деструкції ядер (рис. 4.2).

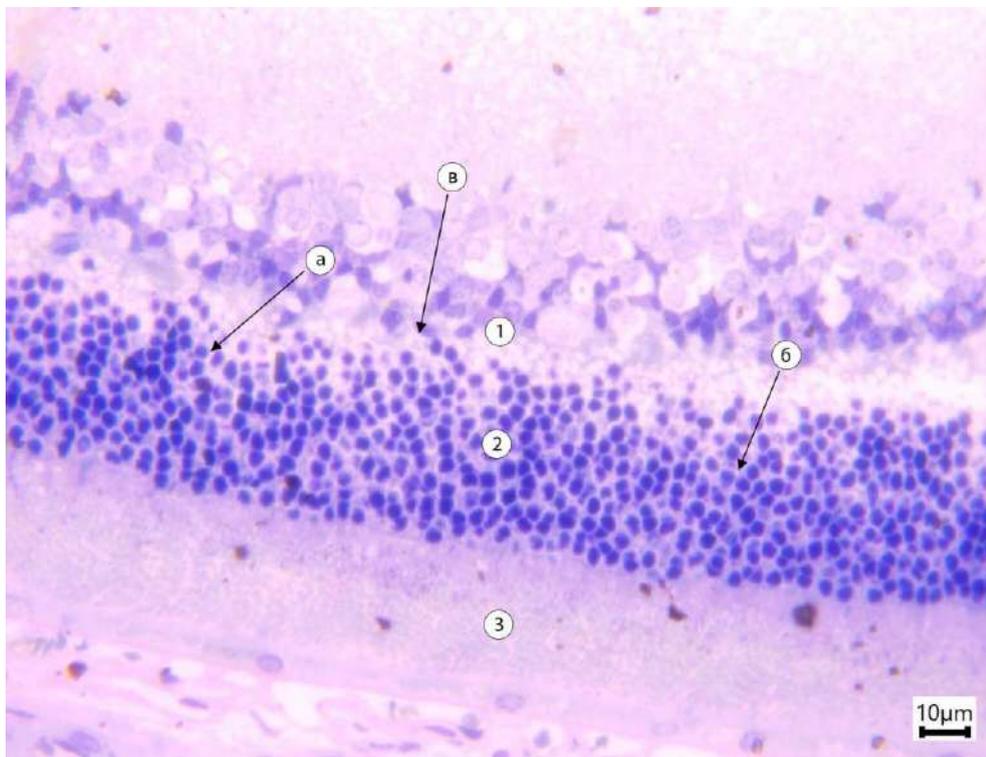


Умовні позначки: 1 – зовнішній сітчастий шар сітківки; 2 – зовнішній ядерний шар сітківки; 3 – шар фоторецепторів (внутрішні сегменти); а) - формування світлих проміжків між клітинами; б) – гіперхромність ядер; в) - переміщення окремих клітинних ядер із зовнішнього ядерного шару в товщу внутрішнього ядерного шару

Рис. 4.2. Зовнішній ядерний шар сітківки щура експериментальної групи 1 тиждень дослідження. Напівтонкий зріз. Забарвлення: метиленовим синім. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40.

Отримані гістологічні зміни відповідають морфометричним даним та можуть свідчити про розвиток ранньої субклінічної реакції нейросенсорного апарату на комбінований вплив ХД.

Як показали результати експерименту, вживання комплексу ХД на 4-й тиждень експерименту у щурів експериментальної групи призвело до зменшення середніх значень діаметру нейронів зовнішнього ядерного шару, які склали $(3,7 \pm 0,15)$ мкм та були достовірно меншими на 4,39 % у порівнянні з попередніми даними дослідження, при $p < 0,05$ і достовірно були меншими на 5,85 % за показники контрольної групи щурів ($p < 0,05$).



Умовні позначки: 1 – зовнішній сітчастий шар сітківки; 2 – зовнішній ядерний шар сітківки; 3 – шар фоторецепторів (внутрішні сегменти); а) - формування світлих проміжків між клітинами; б) – гіперхромність ядер; в) - переміщення окремих клітинних ядер із зовнішнього ядерного шару в товщу внутрішнього ядерного шару

Рис. 4.3. Зовнішній ядерний шар сітківки щура експериментальної групи 4 тиждень дослідження. Напівтонкий зріз. Забарвлення: метиленовим синім. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40.

На гістологічних напівтонких зрізах сітківки, забарвлених метиленовим синім, на 4-му тижні у щурів експериментальної групи визначено, що у зовнішньому ядерному шарі загальна пошарова організація збережена, однак гістологічні зміни характеризуються стоншенням шару та ознаками початкової деструктивної перебудови, що співпадає зі зменшенням морфометричних показників. Ядра фоторецепторних нейронів виглядають меншими і більш компактними, місцями з помірною гіперхромією (рис. 4.3).

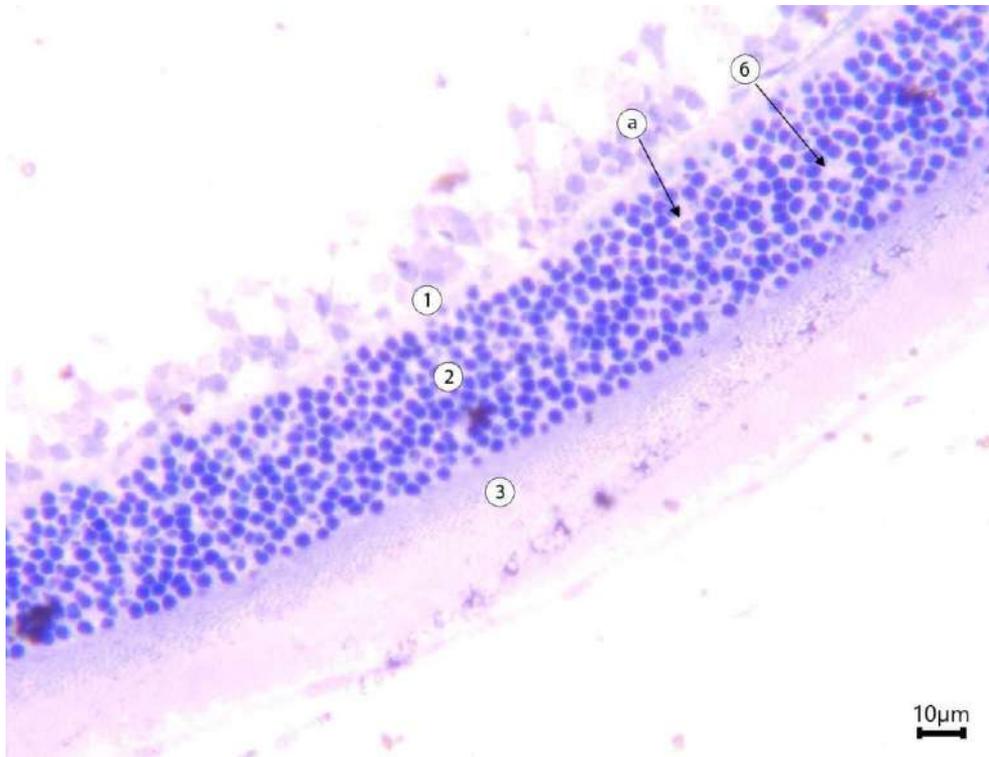
Розташування ядер загалом впорядковане, проте в окремих ділянках спостерігається нерівномірність щільності та поодинокі світлі між'ядерні проміжки, які візуалізуються як незаповнені простори зумовлені патологічним переміщенням окремих клітинних ядер із зовнішнього ядерного шару в товщу внутрішнього ядерного шару, що свідчить про ранні прояви дезорганізації клітинної реакції на токсичний вплив ХД. Морфологічні зміни вказують на ушкодження нейронального компонента зовнішнього ядерного шару.

Внаслідок дії ХД, на 8-й тиждень дослідження середні показники діаметру ядер нейронів зовнішнього ядерного шару у щурів експериментальної групи достовірно були менші на 5,95% ($p < 0,05$) за значення на 4-й тиждень експерименту та становили $(3,48 \pm 0,15)$ мкм, і також на 11,45 % були достовірно меншими від їх значень в контрольній групі щурів, при $p < 0,05$.

Мікроскопічно на напівтонких зрізах сітківки, забарвлених метиленовим синім, на 8-му тижні експерименту у щурів експериментальної групи у зовнішньому ядерному шарі візуалізуються гістологічні зміни, а саме, ядра фоторецепторних нейронів виглядають помітно зменшеними, з тенденцією до щільнішого розташування та гіперхромії, що свідчить про зниження ядерної активності. Візуалізується патологічне переміщення окремих клітинних ядер із зовнішнього ядерного шару в товщу внутрішнього ядерного шару

Відмічається підвищена щільність розташування ядер у межах шару за рахунок зменшення їхніх розмірів, а також нерівномірність ядерного поліморфізму з переважанням дрібних округлих ядер. У між'ядерних проміжках спостерігається зменшення світлих ділянок, що вказує на те, що ядра розміщуються щільніше.

Загальна пошарова організація зовнішнього ядерного шару при цьому збережена, однак сукупність виявлених змін свідчить про прогресування деструктивних процесів у нейроепітелії сітківки при тривалому впливі комплексу ХД (рис. 4.4).



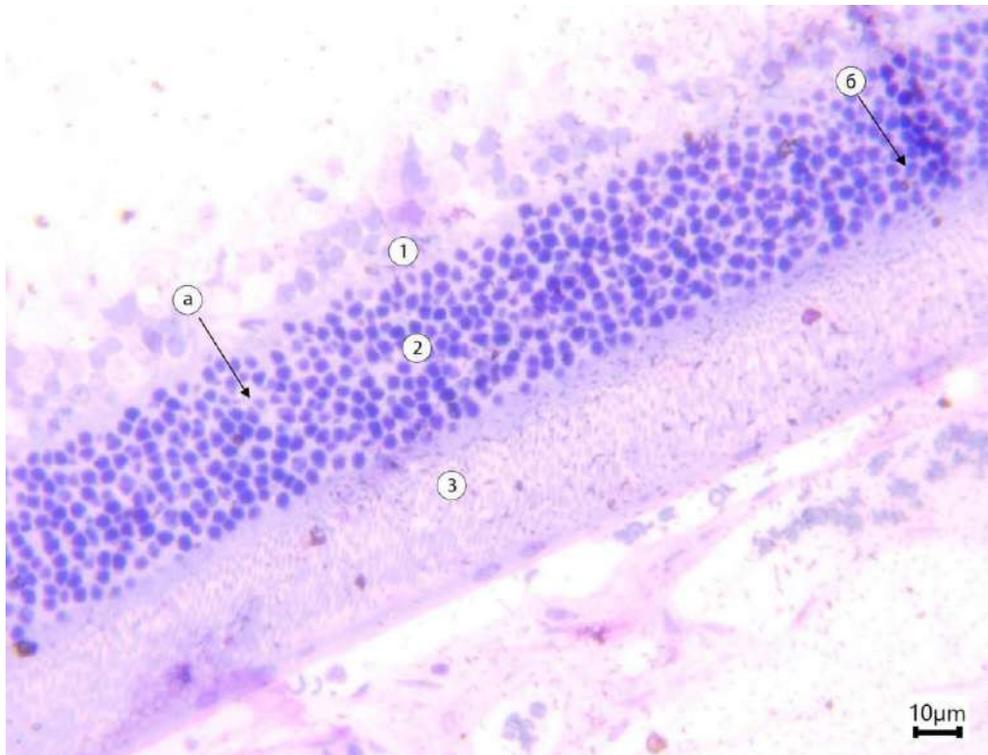
Умовні позначки: 1 – зовнішній сітчастий шар сітківки; 2 – зовнішній ядерний шар сітківки; 3 – шар фоторецепторів; а) - формування світлих проміжків між клітинами; б) – гіперхромність ядер.

Рис. 4.4. Зовнішній ядерний шар сітківки щура експериментальної групи 8 тиждень дослідження. Напівтонкий зріз. Забарвлення: метиленовим синім. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40.

На 12-й тиждень спостереження при споживанні глютамаму натрію, нітриту натрію та Понсо 4R середні значення діаметру ядер нейронів зовнішнього ядерного шару сітківки ока щурів дорівнювали ($3,23 \pm 0,22$) мкм, які достовірно були меншими від результатів попереднього терміну спостереження на 7,18 %, при $p < 0,05$ та були достовірно меншими, за показники в контрольній групі щурів на 17,81 % ($p < 0,05$).

На світлооптичному рівні на гістологічних напівтонких зрізах сітківки, забарвлених метиленовим синім, на 12-му тижні дослідження у щурів

експериментальної групи виявлено, що у зовнішньому ядерному шарі візуалізуються більш виражені деструктивні зміни, ядра фоторецепторних нейронів зменшені в розмірах, місцями гіперхромні, з ознаками ущільнення хроматину та нерівномірності ядерної морфології. Між збереженими клітинами утворюються, незаповнені «білі» проміжки, що вказують на розрідження клітинного компоненту та можливий міжклітинний набряк. Спостерігаються клітини з пікнотичним ядром, що свідчить про прогресування деструктивно-дегенеративних процесів. Сукупність гістологічних ознак узгоджується з морфометричними даними про достовірне зменшення діаметра ядер у даний термін спостереження (рис. 4.5).



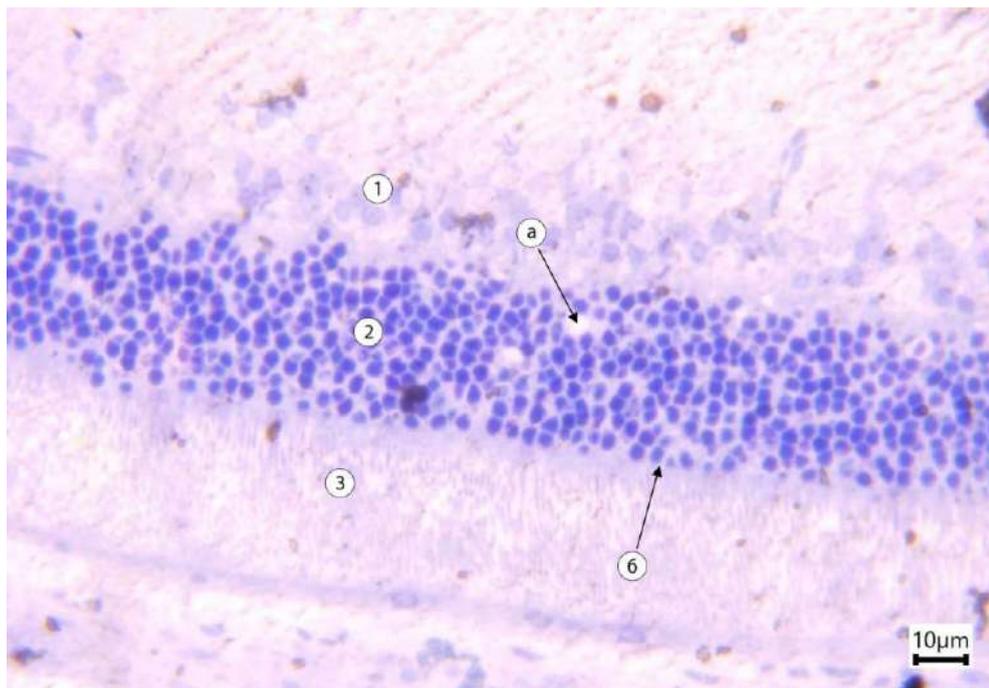
Умовні позначки: 1 – зовнішній сітчастий шар сітківки; 2 – зовнішній ядерний шар сітківки; 3 – шар фоторецепторів; а) - формування світлих проміжків між клітинами; б) – гіперхромність ядер.

Рис. 4.5. Зовнішній ядерний шар сітківки щура експериментальної групи 12 тиждень дослідження. Напівтонкий зріз. Забарвлення: метиленовим синім. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40.

Виявлено, що середні показники діаметру ядер нейронів зовнішнього

ядерного шару на 16 тиждень експерименту становили $(3,06 \pm 0,15)$ мкм, що достовірно було меншим на 5,26 % ($p < 0,05$) за значення на 12-й тиждень вживання глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R, та на 22,14 % достовірно було меншим за значення контрольної групи ($p < 0,05$).

Мікроскопічно на напівтонких зрізах, забарвлених метиленовим синім, у зовнішньому ядерному шарі на 16-му тижні у щурів експериментальної групи візуалізуються максимально виражені зміни ядер фоторецепторів. Переважають базофільні ядра зменшеного діаметра, з ознаками ущільнення хроматину та нерівних контурів. Відмічається анізокаріоз із переважанням дрібних ядер, а також поява поодиноких пікнотичних ядер, що є проявом прогресування деструктивно-дегенеративних процесів у фоторецепторних нейронах. Сукупність морфологічних змін узгоджується з результатами морфометричних даних про подальше достовірне зменшення середнього діаметра ядер на даному терміні спостереження (рис. 4.6).



Умовні позначки: 1 – зовнішній сітчастий шар сітківки; 2 – зовнішній ядерний шар сітківки; 3 – шар фоторецепторів; а) - формування світлих проміжків між клітинами; б) – різке зменшення ядер.

Рис. 4.6. Зовнішній ядерний шар сітківки щура експериментальної групи 16 тиждень дослідження. Напівтонкий зріз. Забарвлення: метиленовим синім. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40.

Таким чином, у ході проведеного експерименту, під дією комплексу ХД, встановлено, що достовірне зменшення діаметра ядер нейронів зовнішнього ядерного шару у щурів експериментальної групи спостерігається з 4-го по 16-й тиждень, як порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$), так і за результатами попереднього терміну спостереження ($p < 0,05$). Виявлена динаміка свідчить про прогресуючі деструктивні зміни ядерного апарату фоторецепторних нейронів з тенденцією до ущільнення хроматину та зменшення частки еухроматину, що морфологічно відповідає пригніченню транскрипційної активності клітин, в результаті токсичного впливу, спричиненого дією комплексу ХД, що з часом набуває стійкого характеру.

При морфометричному дослідженні сітківки ока встановлено, що середні значення діаметру ядер нейроцитів внутрішнього ядерного шару сітківки щурів контрольної групи становили $(6,56 \pm 0,45)$ мкм (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

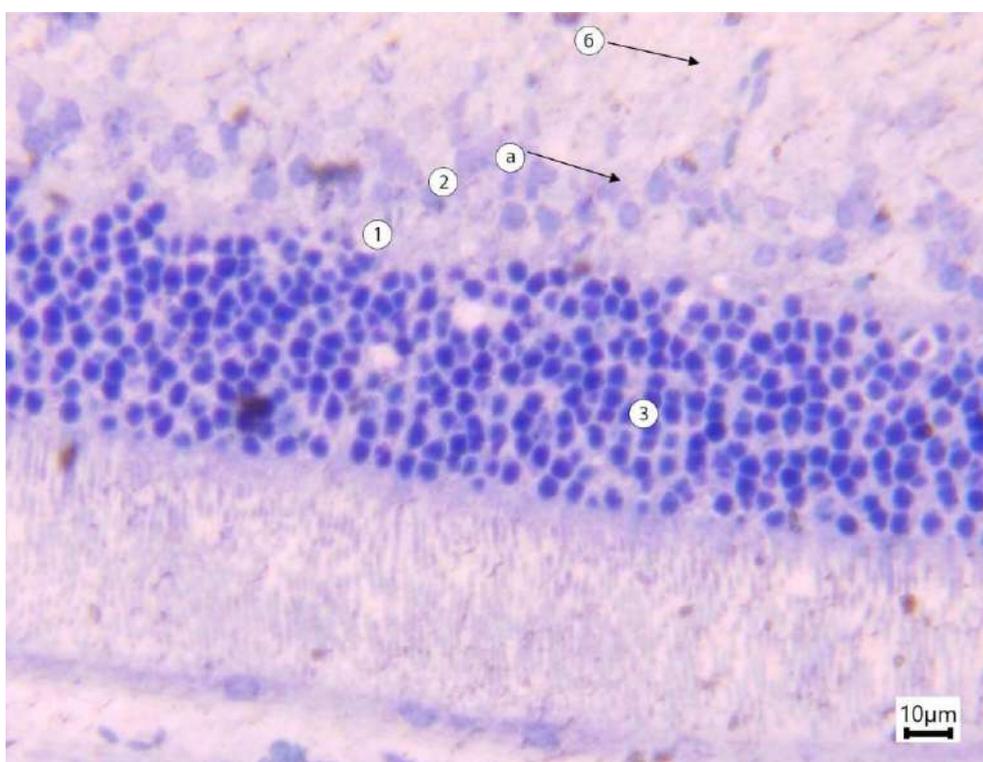
Морфометричні показники середніх значень діаметру внутрішнього ядерного шару нервових клітин сітківки ока щурів

Група / термін спостереження	Діаметр ядер внутрішнього ядерного шару (мкм). $M \pm SD$	$\Delta\%$ між показниками контрольної та експериментальної групи	$\Delta\%$ між показниками поточного і попереднього терміну спостереження
Контроль n=14	$6,56 \pm 0,45$	–	–
1 тиждень n=14	$5,73 \pm 0,82$ *	–12,65%	–
4 тиждень n=14	$5,47 \pm 0,19$ *, **	–16,62%	–4,54%
8 тиждень n=14	$4,73 \pm 0,26$ *, **	–27,90%	–13,53%
12 тиждень n=14	$4,18 \pm 0,22$ *, **	–36,28%	–11,63%
16 тиждень n=14	$4,08 \pm 0,26$ *	–37,80%	–2,39%

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

При гістологічному дослідженні на напівтонкому зрізі, забарвленому метиленовим синім, встановлено, що внутрішній ядерний шар сітківки щурів контрольної групи має чітко сформовану пошарову організацію та збережену архітектуру. Клітинні елементи розташовані щільно та відносно рівномірно, без ділянок розрідження чи дезорганізації.

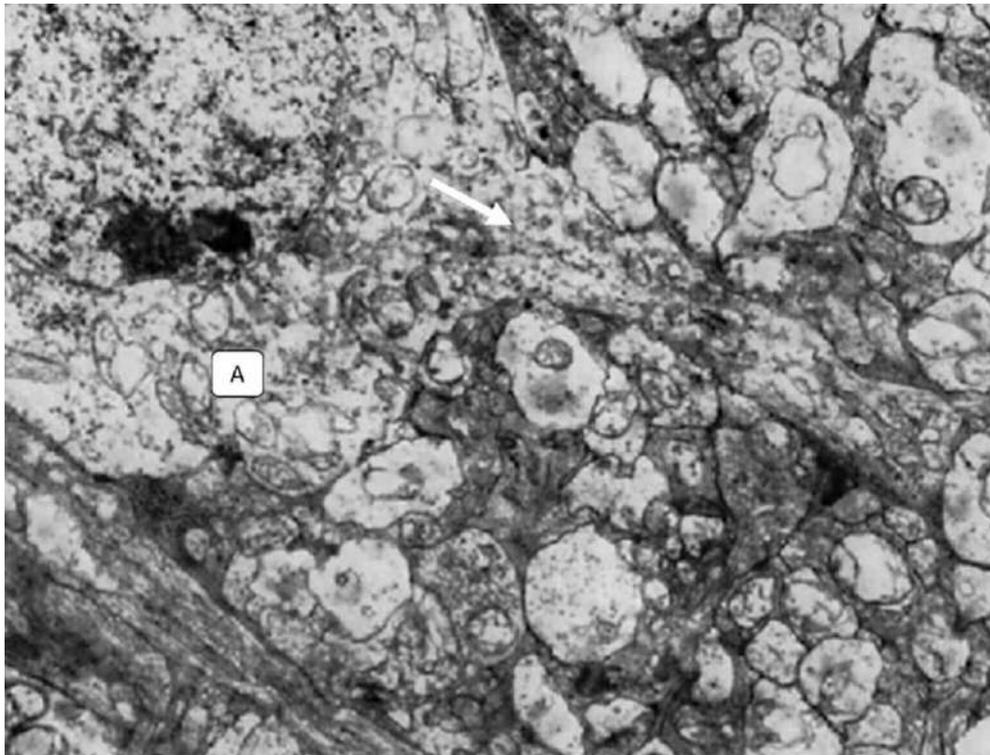
Ядра цього шару мають округлу або овальну форму, з однорідним базофільним забарвленням, чіткими контурами та без виражених деформацій. Міжклітинні проміжки мінімальні, що відповідає нормальному стану сітківки ока у щурів (рис. 4.7).



Умовні позначки: 1 – зовнішній сітчастий шар сітківки; 2 – внутрішній ядерний шар сітківки; 3 – зовнішній ядерний шар сітківки; а) – амакринові клітини внутрішнього ядерного шару; б) – біполярні клітини внутрішнього ядерного шару.

Рис. 4.7. Внутрішній ядерний шар сітківки щура контрольної групи. Напівтонкий зріз. Забарвлення: метиленовим синім. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40.

Для глибокого вивчення морфологічних змін у нейронах під дією комплексу ХД ми вивчали гістологічні зрізи внутрішніх шарів сітківки на електронно-мікроскопічному рівні.



Умовні позначки: А – амакриновий нейрон; стрілка – відросток амакринового нейрона, який заходить у внутрішній сітчастий шар.

Рис. 4.8. Ультраструктура компонентів внутрішнього ядерного та внутрішнього сітчастого шару сітківки щура контрольної групи. Електронограма. Збільшення: X 8000.

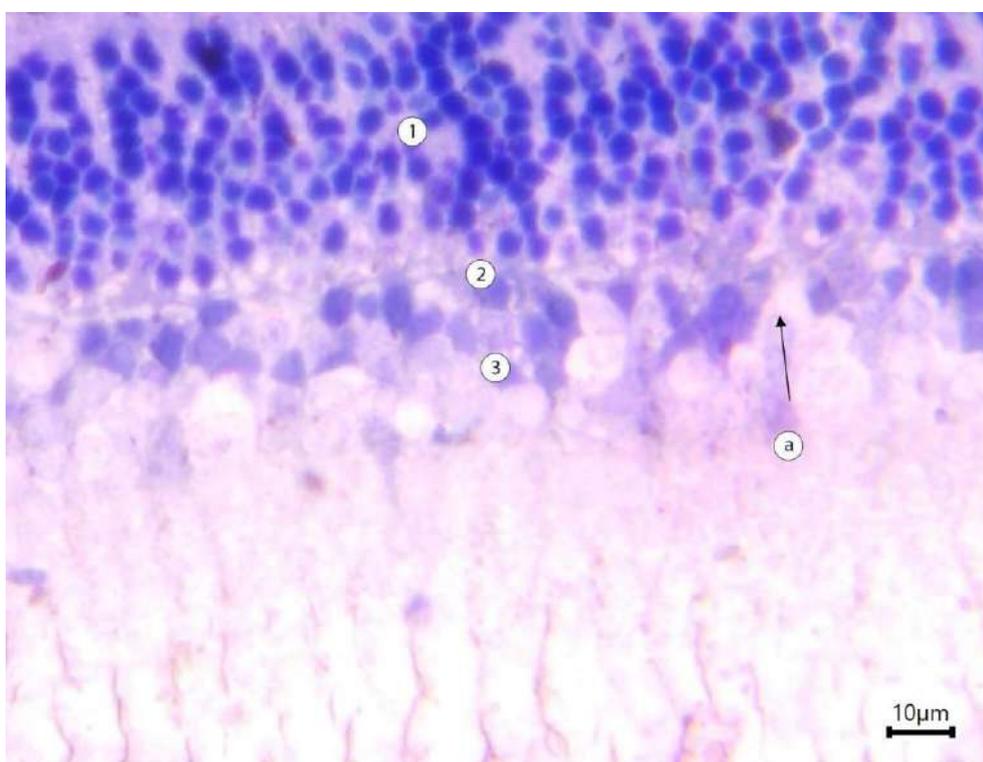
При ультрамікроскопії внутрішніх шарів сітківки у контрольної групи щурів спостерігаються амакринові нейрони, які відправляють відростки у внутрішній сітчастий шар, клітини не змінені, мітохондрії та комплекс Гольджі відповідають нормальній архітектоніці сітківки (рис. 4.8).

При вживанні ХД середні значення діаметру ядер внутрішнього ядерного шару на 1-й тиждень у щурів експериментальної групи становили $(5,73 \pm 0,82)$ мкм, що було на 12,65% достовірно менше порівняно з результатами контрольної групи щурів ($p < 0,05$).

Мікроскопічно на напівтонких зрізах, забарвлених метиленовим синім, у внутрішньому ядерному шарі експериментальної групи на 1-му тижні спостереження визначаються ранні деструктивні зміни, що гістологічно проявляється зменшенням розмірів ядер нейроцитів, підвищенням їх оптичної

щільності (гіперхромії) та нерівномірністю інтенсивності забарвлення, що характерне для ущільнення хроматину і зменшення частки еухроматину.

Спостерігаються незначні перинуклеарні просвітлення та помірне розширення міжклітинних проміжків, що свідчить про початкові прояви тканинної реакції на токсичне навантаження під впливом ХД. Загальна пошарова організація шару збережена, але ядра нейронів виглядають менш однорідними за формою та розмірами, ніж у контрольній групі. Виявлені гістологічні ознаки узгоджуються з результатами морфометричних даних та достовірним зменшенням діаметра ядер біполярних клітин ($p < 0,05$) (рис. 4.9).



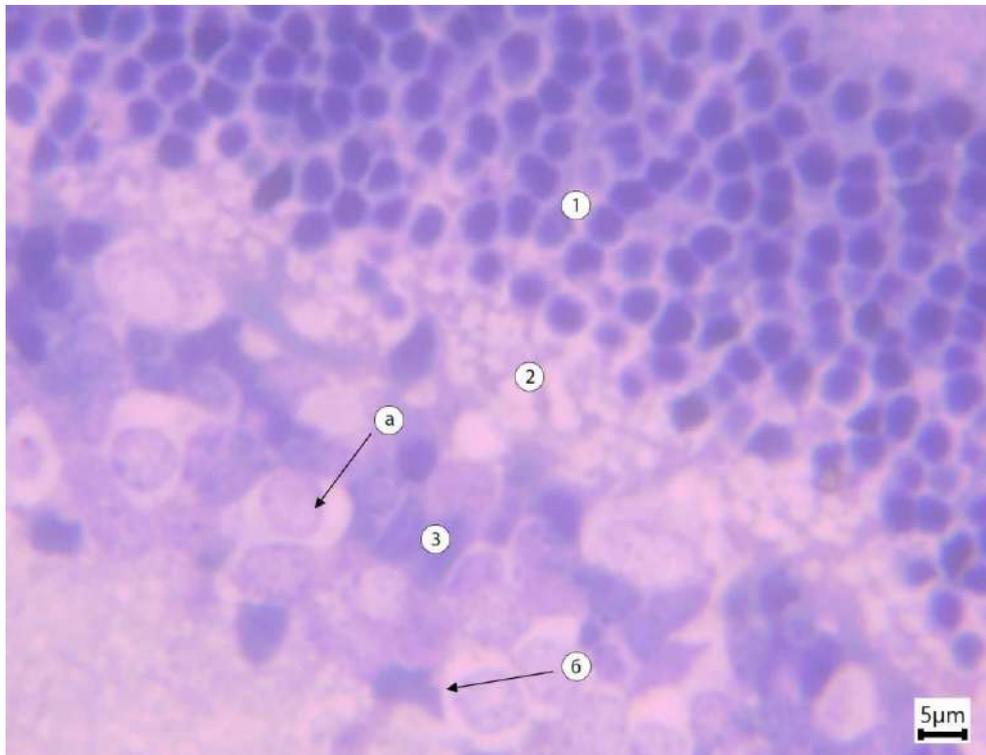
Умовні позначки: 1 – зовнішній ядерний шар сітківки; 2 – зовнішній сітчастий шар сітківки; 3 – внутрішній ядерний шар сітківки; а) – перинуклеарні просвітлення в клітинах внутрішнього ядерного шару.

Рис. 4.9. Внутрішній ядерний шар сітківки щура експериментальної групи 1 тиждень дослідження. Напівтонкий зріз. Забарвлення: метиленовим синім. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40.

Було виявлено, що дія хімічних речовин на 4-му тижні призвела до зменшення середніх показників діаметру ядер внутрішнього ядерного шару сітківки ока у щурів

експериментальної групи на 4,54 %, відносно попереднього терміну дослідження, які становили $(5,47 \pm 0,19)$ мкм ($p < 0,05$), і також було достовірно меншими за значення контрольної групи на 16,62 % при $p < 0,05$.

Гістологічно у внутрішньому ядерному шарі у щурів експериментальної групи посилюються дистрофічні ядерні зміни. Візуалізуються зменшені ядра нейроцитів, які є гіперхромні, з ознаками ущільнення хроматину та зменшенням еухроматинових ділянок. Навколо багатьох із них чітко виявляються перинуклеарні просвітлення. Місцями простежується нерівномірність щільності розташування, поява вакуолізації, що свідчить про прогресування деструктивних змін у нейроцитах в результаті токсичної дії комплексу ХД (рис. 4.10).



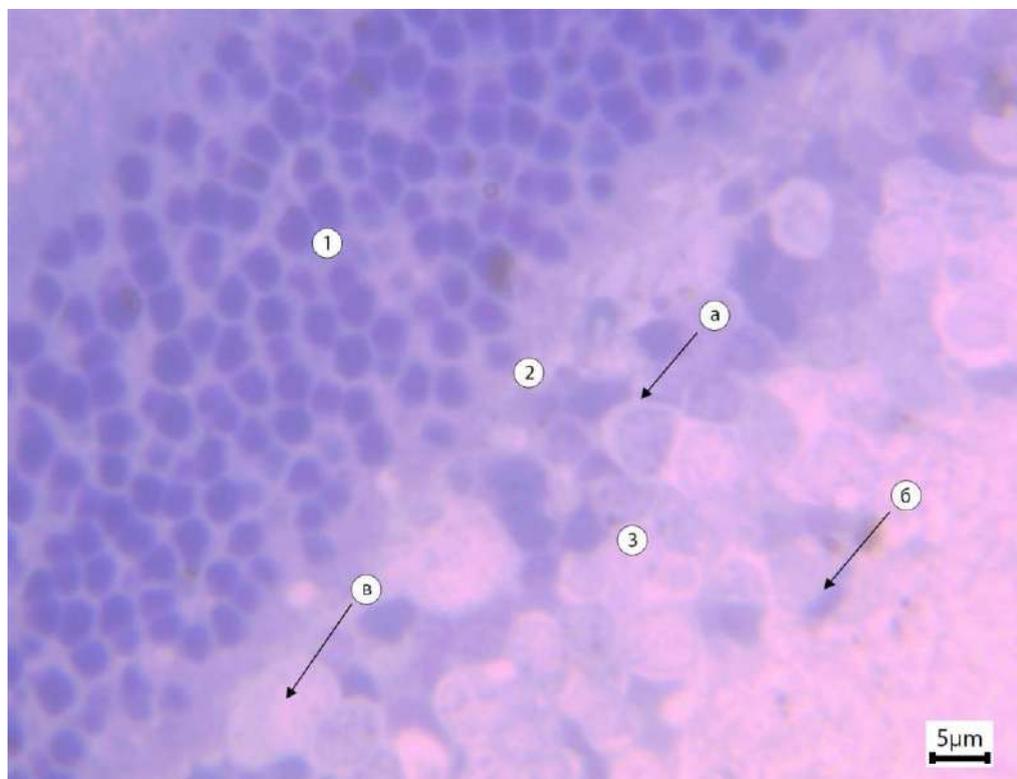
Умовні позначки: 1 – зовнішній ядерний шар сітківки; 2 – зовнішній сітчастий шар сітківки; 3 – внутрішній ядерний шар сітківки; а) – перинуклеарні просвітлення в клітинах внутрішнього ядерного шару; б) – зморщення ядра.

Рис. 4.10. Внутрішній ядерний шар сітківки щура експериментальної групи 4 тиждень дослідження. Напівтонкий зріз. Забарвлення: метиленовим синім. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 100.

На 8-му тижні експерименту середній діаметр ядер внутрішнього ядерного

шару сітківки щурів експериментальної групи становив $(4,73 \pm 0,26)$ мкм, при цьому статистично достовірно зменшився на 13,53 % порівняно з показниками 4-го тижня ($p < 0,05$) і одночасно був на 27,90 % меншим за значення контрольної групи ($p < 0,05$).

При світлооптичному дослідженні напівтонких зрізів сітківки, забарвлених метиленовим синім, у внутрішньому ядерному шарі експериментальної групи візуалізуються виражені зміни ядер нейроцитів. Ядра переважно зменшені, з підвищеною базофілією та тенденцією до ущільнення хроматину. Місцями відзначається нерівномірність розташування клітин та поява перинуклеарного просвітлення, що свідчить про ознаки дезорганізації мікроархітектоніки (рис. 4.11).

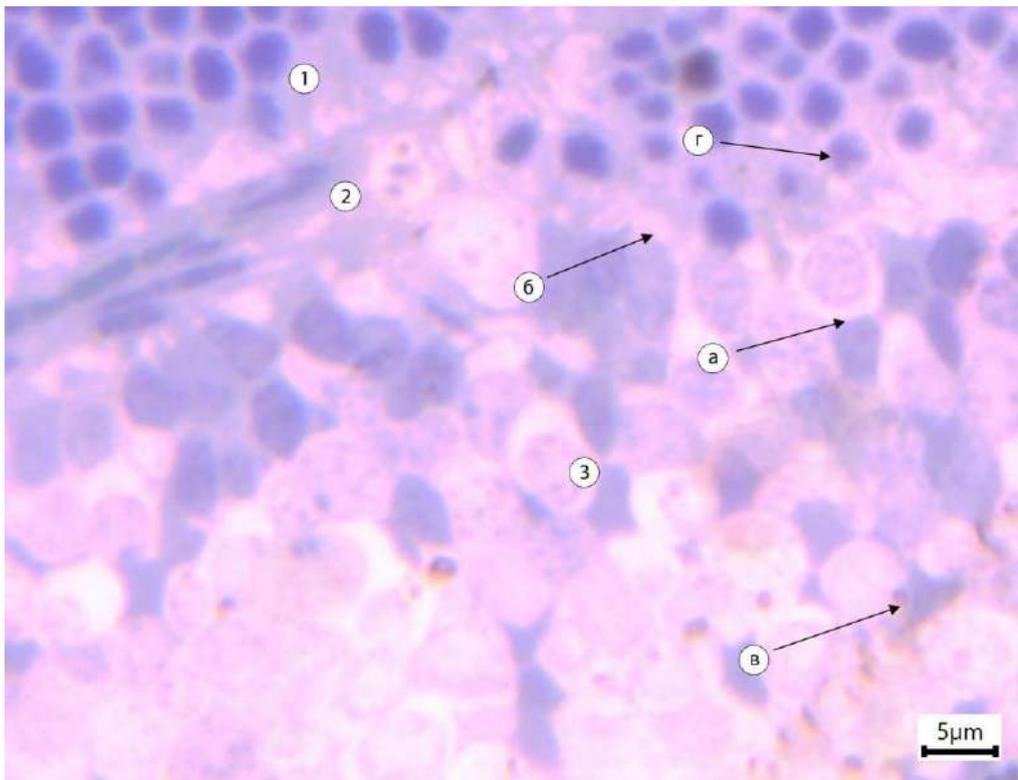


Умовні позначки: 1 – зовнішній ядерний шар сітківки; 2 – зовнішній сітчастий шар сітківки; 3 – внутрішній ядерний шар сітківки; а) – перинуклеарні просвітлення в клітинах внутрішнього ядерного шару; б) – витягнуті, неправильної форми ядра; в) – формування світлих проміжків.

Рис. 4.11. Внутрішній ядерний шар сітківки щура експериментальної групи 8 тижень дослідження. Напівтонкий зріз. Забарвлення: метиленовим синім. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 100.

Цей процес узгоджується з прогресуючим зниженням діаметра ядер і може відобразити пригнічення функціональної активності нейроцитів на тлі хронічного токсичного впливу комплексу ХД.

На 12-му тижні експерименту вживання глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R призвело до зниження середнього діаметра ядер внутрішнього ядерного шару сітківки шурів експериментальної групи на 11,63 % порівняно з попереднім терміном дослідження ($p < 0,05$), який становив $(4,18 \pm 0,22)$ мкм, і одночасно цей показник був на 36,28 % меншим за дані контрольної групи ($p < 0,05$).



Умовні позначки: 1 – зовнішній ядерний шар сітківки; 2 – зовнішній сітчастий шар сітківки; 3 – внутрішній ядерний шар сітківки; а) – перинуклеарні просвітлення в клітинах внутрішнього ядерного шару; б) – міграція клітин зовнішнього ядерного шару у внутрішній ядерний шар, стерті межі між шарами; в) – витягнуті, неправильної форми ядра; г) – патологічний мітоз клітини зовнішнього ядерного шару

Рис. 4.12. Внутрішній ядерний шар сітківки шура експериментальної групи 12 тижень дослідження. Напівтонкий зріз. Забарвлення: метиленовим синім. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 100.

При мікроскопії напівтонких зрізів забарвлених метиленовим синім, у щурів експериментальної групи у внутрішньому ядерному шарі визначаються прогресуючі зміни ядер нейроцитів (рис. 4.12).

Ядра клітин помітно зменшені, з вираженішою базофілією та ущільненням хроматину. Візуалізується нерівномірність щільності розташування нейроцитів, перинуклеарні просвітлення, місцями наявна деформація ядер та поява клітин з ядерним пікнозом. Спостерігається повне розмиття межі між внутрішнім і зовнішнім ядерним шарами, що призводить до втрати чіткої архітектоники сітківки. Ядра розділені широкими, слабо забарвленими проміжками, що вказує на виражений міжклітинний набряк.

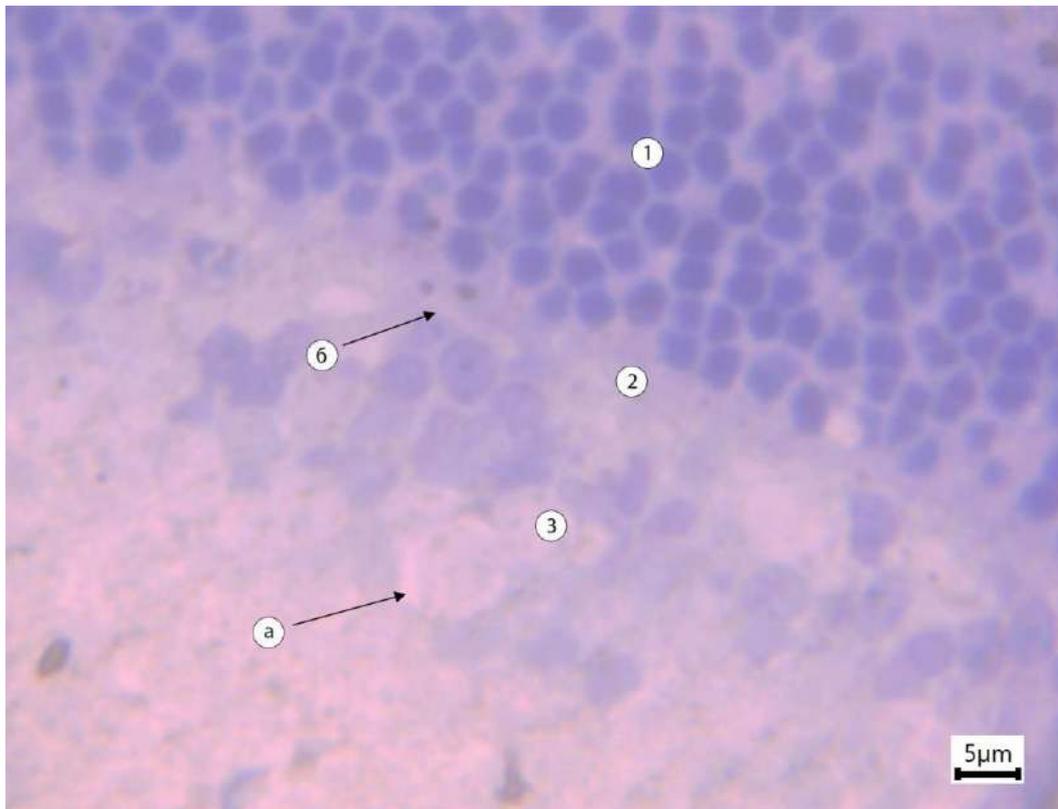
Сукупність цих змін відповідає поглибленню трофічних порушень та пригніченню функціональної активності нейроцитів на тлі тривалої дії комплексу ХД.

Встановлено, що на 16-му тижні експерименту середні показники діаметру ядер внутрішнього ядерного шару сітківки ока щурів експериментальної групи дорівнювали $(4,08 \pm 0,26)$ мкм, що достовірно не відрізнялось від результатів попереднього терміну спостереження, але достовірно було меншим за контрольні показники на 37,81 % ($p < 0,05$).

При світлооптичному дослідженні напівтонких зрізів сітківки, забарвлених метиленовим синім, у внутрішньому ядерному шарі у щурів експериментальної групи зберігаються стійкі деструктивно-дегенеративні зміни нейроцитів.

Ядра клітин зменшені, з ознаками ущільнення хроматину та посиленням гіперхромії, що морфологічно відповідає зниженню діаметру ядер і узгоджується з морфометричними показниками. Структура шару неоднорідна, з'являються перинуклеарні просвітлення та деформація окремих ядер, що вказує на тривалі трофічні порушення.

Відсутність достовірної різниці з 12-м тижнем може свідчити про відносну стабілізацію процесу на фоні вже сформованих змін, однак порівняно з контрольною групою зберігається виражене пригнічення структурних параметрів внутрішнього ядерного шару (рис. 4.13).

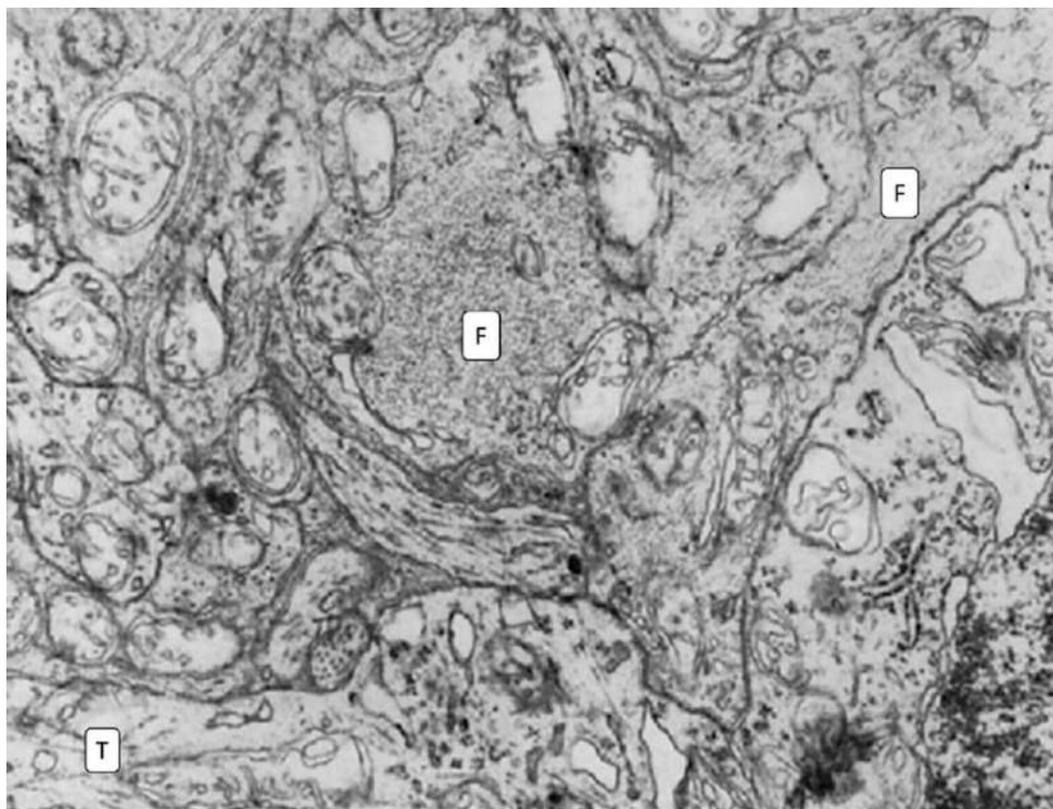


Умовні позначки: 1 – зовнішній ядерний шар сітківки; 2 – зовнішній сітчастий шар сітківки; 3 – внутрішній ядерний шар сітківки; а) – перинуклеарні просвітлення в клітинах внутрішнього ядерного шару; б) – стерті межі між шарами.

Рис. 4.13. Внутрішній ядерний шар сітківки щура експериментальної групи 16 тиждень дослідження. Напівтонкий зріз. Забарвлення: метиленовим синім. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 100.

На 16-му тижні дослідження у щурів експериментальної групи при ультрамікроскопії візуалізується цитоплазма клітин Мюллера, з невеликою кількістю рибосом та мітохондрій, також в цитоплазмі містяться фібрили та трубчасті елементи (рис. 4.14).

Таким чином, за результатами морфометричного дослідження встановлено, що у щурів експериментальної групи відбувається достовірне зменшення діаметру ядер нейрокитів внутрішнього ядерного шару сітківки з 1-го по 16-й тиждень порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).



Умовні позначки: F – фібрили, що містять цитоплазму гліальних клітин Мюллера; T – трубчасті елементи в цитоплазмі.

Рис. 4.14 Ультраструктура компонентів внутрішнього ядерного та внутрішнього сітчастого шару сітківки щура експериментальної групи 16 тиждень дослідження. Електронограма. Збільшення: X 8000.

Крім того, у проміжку з 4-го по 12-й тиждень відбувається достовірне зменшення показника у порівнянні з попереднім терміном спостереження ($p < 0,05$), тоді як на 16-му тижні показник не має достовірної різниці з 12-м тижнем, що може свідчити про відносну стабілізацію процесу на тлі вже сформованих структурних змін.

Сукупність отриманих даних вказує на прогресуючий деструктивний вплив складових комплексу ХД на нейроцити внутрішнього ядерного шару.

При морфометричному дослідженні сітківки ока встановлено, що середні значення діаметру ядер нейральних клітин гангліонарного шару сітківки щурів контрольної групи становили $(9,16 \pm 1,53)$ мкм (табл. 4.3)

Морфометричні показники середніх значень діаметру ядер гангліонарного шару нервових клітин сітківки ока щурів

Група / термін спостереження	Діаметр ядер гангліонарного шару (мкм). M±SD	Δ% між показниками контрольної та експериментальної групи	Δ% між показниками поточного і попереднього терміну спостереження
Контроль n=14	9,16±1,53	–	–
1 тиждень n=14	8,64±0,79	–5,68%	–
4 тиждень n=14	8,30±0,45 *, **	–9,39%	–3,94%
8 тиждень n=14	7,43±0,49 *, **	–18,89%	–10,48%
12 тиждень n=14	6,61±0,60 *, **	–27,84%	–11,04%
16 тиждень n=14	6,06±0,30 *, **	–33,84%	–8,32%

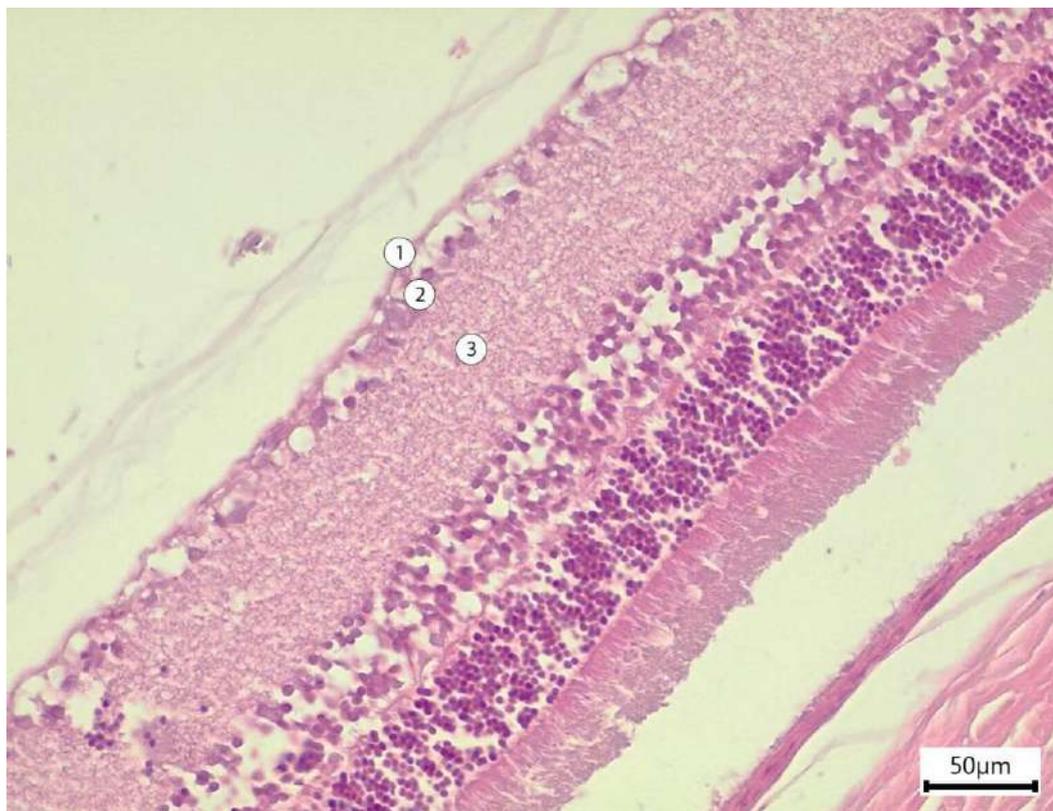
Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою, ** – $p < 0,05$ порівняно з попереднім терміном спостереження.

На світлооптичному рівні у щурів контрольної групи встановлено, що архітектоніка внутрішніх шарів збережена. Гангліонарний шар візуалізується типовими гангліонарними клітинами, розташованими в один ряд, із чіткими контурами тіл нейронів.

Ядра гангліонарних клітин округлі, із рівномірною інтенсивністю забарвлення, без ознак вираженої щільності хроматину. Клітинна щільність шару є відносно рівномірною в полі зору.

Отримана морфологічна картина відповідає морфометричним даним (рис. 4.15).

При ультрамікроскопічному дослідженні гангліонарного шару у щурів контрольної групи візуалізуються гліальні клітини Мюллера та частини великого пучка аксонів гангліозних клітин сітківки без деструктивних змін (4.16).



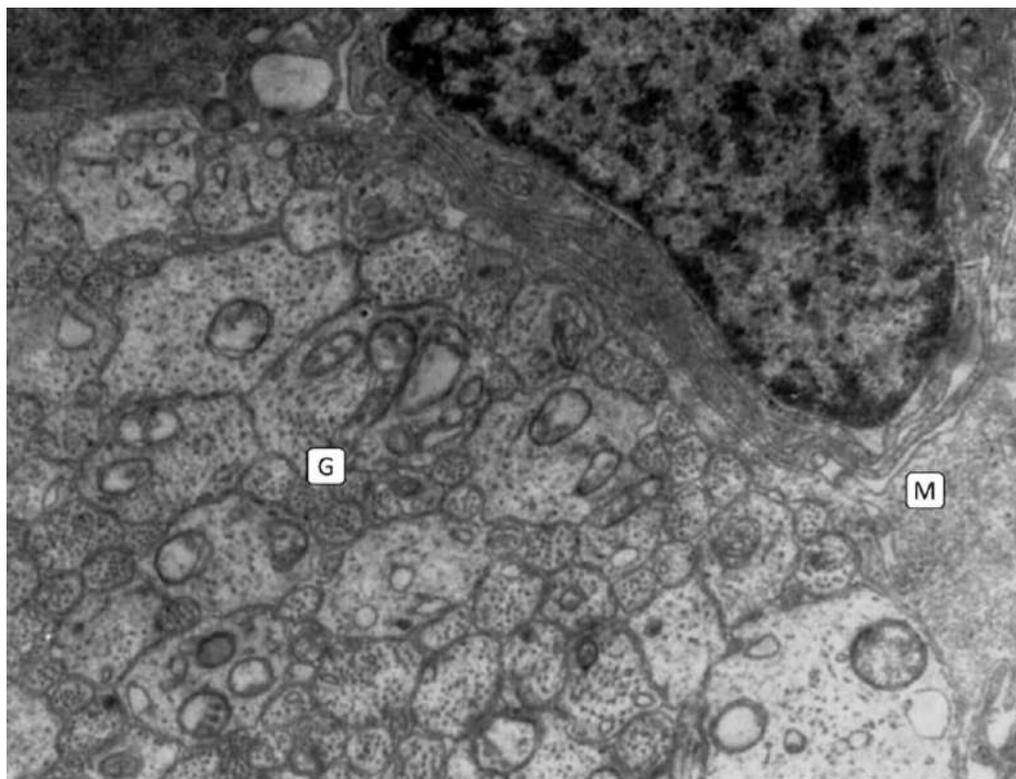
Умовні позначки: 1 – шар нервових волокон; 2 – гангліонарний шар (гангліонарні клітини); 3 – внутрішній сітчастий шар сітківки.

Рис. 4.15. Гангліонарний шар сітківки контрольної групи дослідження. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40

При вживанні глютаму натрію, нітриту натрію та Понсо 4R середні значення діаметру ядер нейронів гангліонарного шару у щурів експериментальної групи на 1-й тиждень дослідження становили $(8,64 \pm 0,79)$ мкм, що достовірно не відрізнялось від значень контрольної групи.

На мікроскопічному рівні у гангліонарному шарі сітківки щурів експериментальної групи на 1-му тижні спостереження встановлено, що архітектоніка внутрішніх шарів збережена, гангліонарні клітини розташовані в один ряд, із чіткими контурами тіл нейронів.

Ядра гангліонарних клітин округлі з рівномірним забарвленням, виявляються поодинокі клітини з посиленням базофілії та незначною гіперхромією ядер.

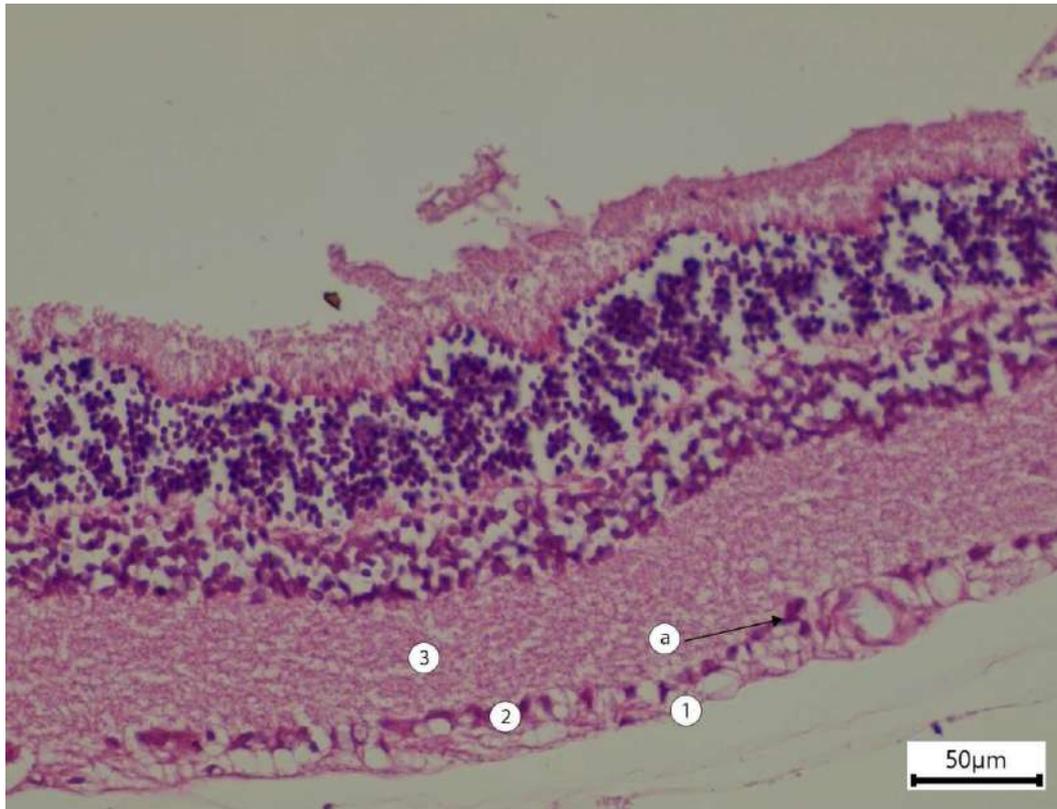


Умовні позначки: G – частина великого пучка аксонів гангліонарних клітин сітківки; M – відростки гліальних клітин Мюллера.

Рис. 4.16 Ультраструктура компонентів гангліонарного шару сітківки щура контрольної групи. Електроннограма. Збільшення: X 8000.

Вживання ХД на 4-му тижні призвело до зменшення середніх показників діаметру ядер гангліонарного шару задньої стінки ока щурів експериментальної групи, які склали $(8,3 \pm 0,45)$ мкм, що достовірно було меншим на 3,94 %, від середніх значень попереднього терміну експерименту при $p < 0,05$ і достовірно було меншим за значення контрольної групи на 9,39 % ($p < 0,05$).

На мікроскопічному рівні у гангліонарному шарі сітківки щурів експериментальної групи на 4-му тижні спостереження візуалізується зменшення розмірів ядер гангліонарних клітин із схильністю до ущільнення хроматину та нерівномірності забарвлення ядер. Архітектоніка внутрішніх шарів загалом збережена, слід зазначити, що межі між гангліонарним шаром та прилеглими структурами в окремих ділянках виглядають не чіткими, що узгоджується з морфометрично зафіксованим достовірним зменшенням діаметру ядер під дією ХД (рис. 4.17).

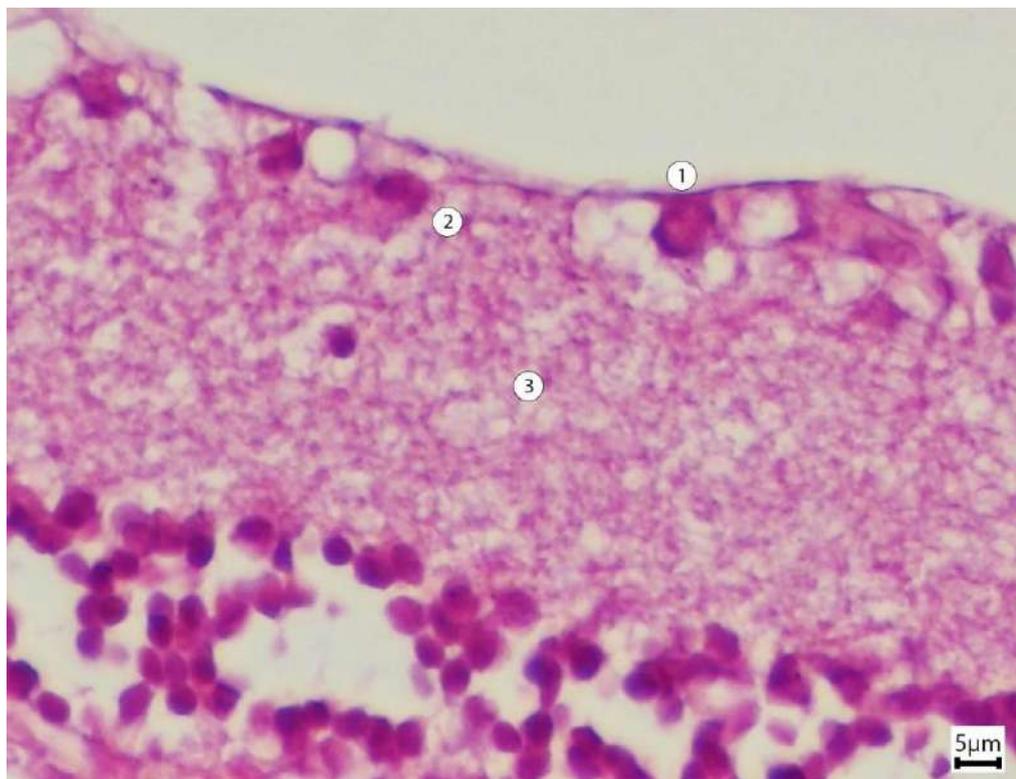


Умовні позначки: 1 – шар нервових волокон; 2 – гангліонарний шар (ядра гангліонарних клітин); 3 – внутрішній сітчастий шар сітківки; а) – гіперхромні ядра.

Рис. 4.17. Гангліонарний шар сітківки експериментальної групи 4 тиждень дослідження. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40

Результати дослідження показали, що на 8-му тижні введення комплексу ХД (глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R) призвело до зниження середнього діаметру ядер гангліонарного шару сітківки щурів експериментальної групи на 10,48 % порівняно з попереднім терміном спостереження, що становило $(7,43 \pm 0,49)$ мкм ($p < 0,05$). Ці значення були достовірно меншими на 18,89 % у порівнянні з показниками контрольної групи ($p < 0,05$).

Гістологічно, встановлено, що у щурів експериментальної групи на 8-му тижні спостереження візуалізується зменшення середніх розмірів ядер, відмічається виражене розрідження гангліонарного шару, гангліонарні клітини розріджені, ядра дрібніші, місцями гіперхромні. Внутрішні шари виглядають більш неоднорідними, що узгоджується з прогресуванням деструктивних змін (рис. 4.18).



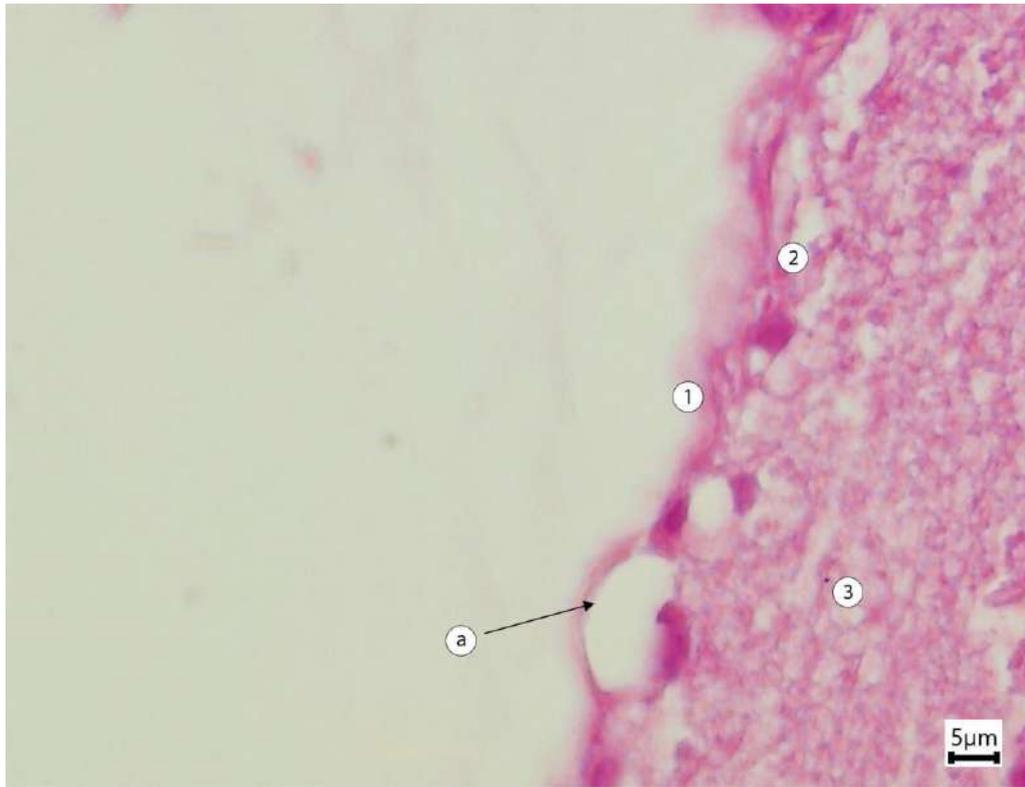
Умовні позначки: 1 – шар нервових волокон; 2 – гангліонарні клітини; 3 – внутрішній сітчастий шар сітківки; а) – гіперхромні ядра.

Рис. 4.18. Гангліонарний шар сітківки експериментальної групи 8 тиждень дослідження. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40

Встановлено, що дія комплексу хімічних речовин на 12-му тижні призвела до достовірного зменшення середніх показників діаметру ядер нейроцитів гангліонарного шару сітківки ока щурів експериментальної групи на 11,04 %, відносно попереднього терміну дослідження ($p < 0,05$). Ці показники також були достовірно меншими за результати у контрольній групі на 27,84 % ($p < 0,05$).

Гістологічно у гангліонарному шарі сітківки щурів експериментальної групи на 12-му тижні спостереження візуалізується розрідження клітинного складу, гангліонарні клітини трапляються рідше, ядра переважно дрібніші, місцями гіперхромні, частина клітин вакуалізовані, що узгоджується з морфометрично підтвердженим зменшенням їх середнього діаметра.

У прилеглих внутрішніх шарах ознаки структурної дезорганізації нервових відростків без формування масивних некротичних змін у даному полі зору (рис. 4.19).



Умовні позначки: 1 – шар нервових волокон; 2 – гангліонарні клітини; 3 – внутрішній сітчастий шар сітківки; а) – вакуолізація клітин.

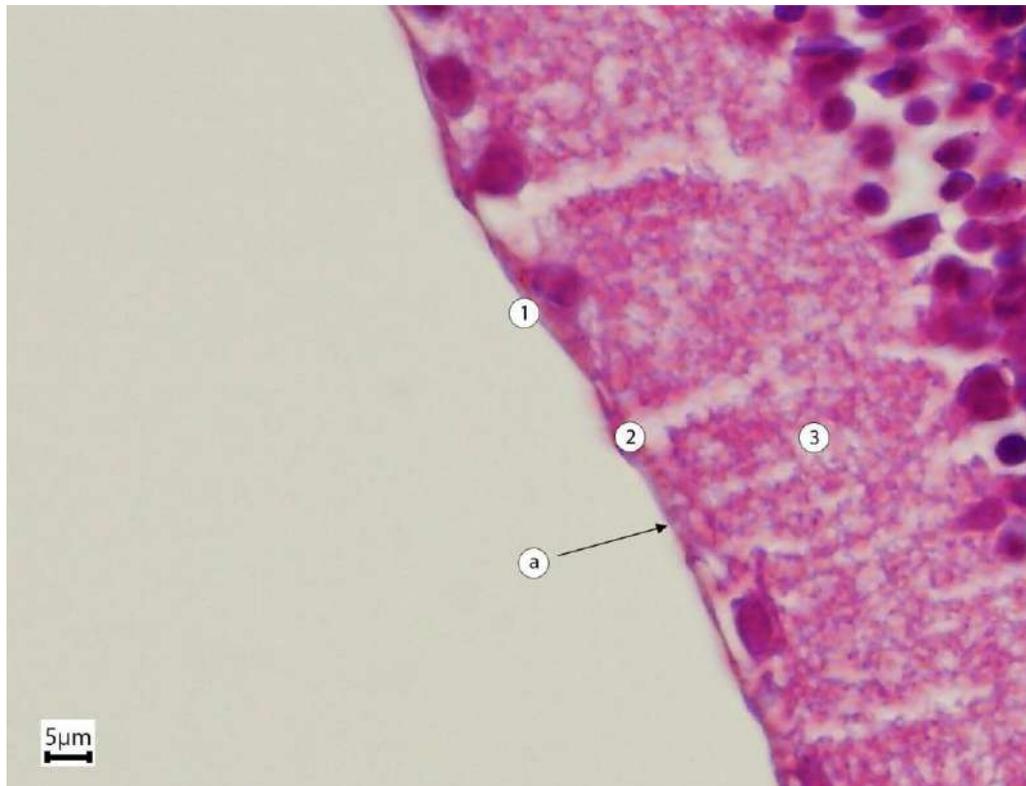
Рис. 4.19. Гангліонарний шар сітківки експериментальної групи 12 тиждень дослідження. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40

Виявлено, що на 16 тижні спостереження середні значення діаметру ядер клітин гангліонарного шару сітківки ока щурів експериментальної групи становили $(6,06 \pm 0,30)$ мкм, що достовірно було меншим на 8,32 %, як від результатів попереднього терміну дослідження при $p < 0,05$, так і на 33,84 % меншим за показники контрольної групи щурів ($p < 0,05$).

На гістологічних препаратах візуалізується у гангліонарному шарі сітківки щурів експериментальної групи на 16-му тижні дослідження подальше розрідження клітинного складу, гангліонарні клітини розташовані нерівномірно, місцями поодинокі.

Ядра гангліонарних клітин переважно дрібніші, частина з них гіперхромні, що співпадає з морфометрично встановленим зменшенням середнього діаметра ядер. У

прилеглих внутрішніх шарах визначається дезорганізація нервових відростків, що відповідає прогресуванню деструктивних змін при тривалому токсичному впливі ХД (рис. 4.20).



Умовні позначки: 1 – шар нервових волокон; 2 – гангліонарні клітини; 3 – внутрішній сітчастий шар сітківки; а) – стоншення шару, безклітинні проміжки.

Рис. 4.20. Гангліонарний шар сітківки експериментальної групи 16 тиждень дослідження. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40

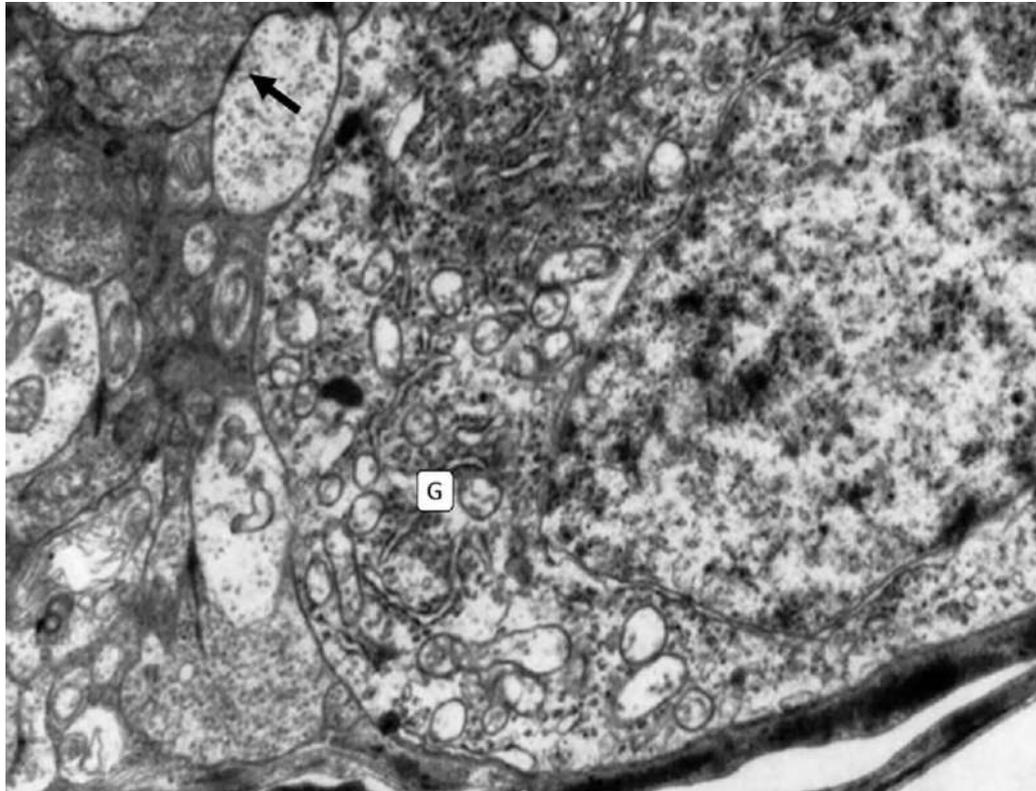
На ультрамікроскопічному рівні на 16-му тижні дослідження під дією комплексу ХД у щурів експериментальної групи не візуалізується жодного аксона гангліонарних клітин.

До скловидного тіла повернуті зневоднені відростки гліальних клітин Мюллера. Велика гангліозна клітина межує з відростками біполярних клітин (рис. 4.21).

Отже, встановлено, що в ході дослідження спостерігалось достовірне зменшення діаметру ядер гангліонарних клітин під дією комплексу ХД з 4-го по 16-ий тиждень, як порівняно з контрольною групою щурів ($p < 0,05$), так і порівняно

з попереднім терміном спостереження ($p < 0,05$), що свідчить про прогресування дегенеративних змін.

Це може супроводжуватись ущільненням хроматину та зменшенням ядерних розмірів, що узгоджується з отриманими морфометричними даними.



Умовні позначки: G – Велика гангліозна клітина, без аксонів; стрілка – один з відростків біполярних клітин.

Рис. 4.21 Ультраструктура компонентів гангліонарного шару сітківки щура експериментальної групи 16 тижень дослідження Електронограма. Збільшення: X 8000.

При морфологічному дослідженні середнього показника кількості рядів нервових клітин зовнішнього ядерного шару сітківки ока у щурів контрольної групи, виявлено, що він становив ($11,8 \pm 1,83$) (табл. 4.4).

Виявлено, що на 1-му тижні дослідження під впливом комплексної дії ХД спостерігається зменшення кількості рядів нервових клітин зовнішнього ядерного шару сітківки ока у щурів експериментальної групи і становить ($11,62 \pm 1,80$), що достовірно не відрізняється від значень контрольної групи.

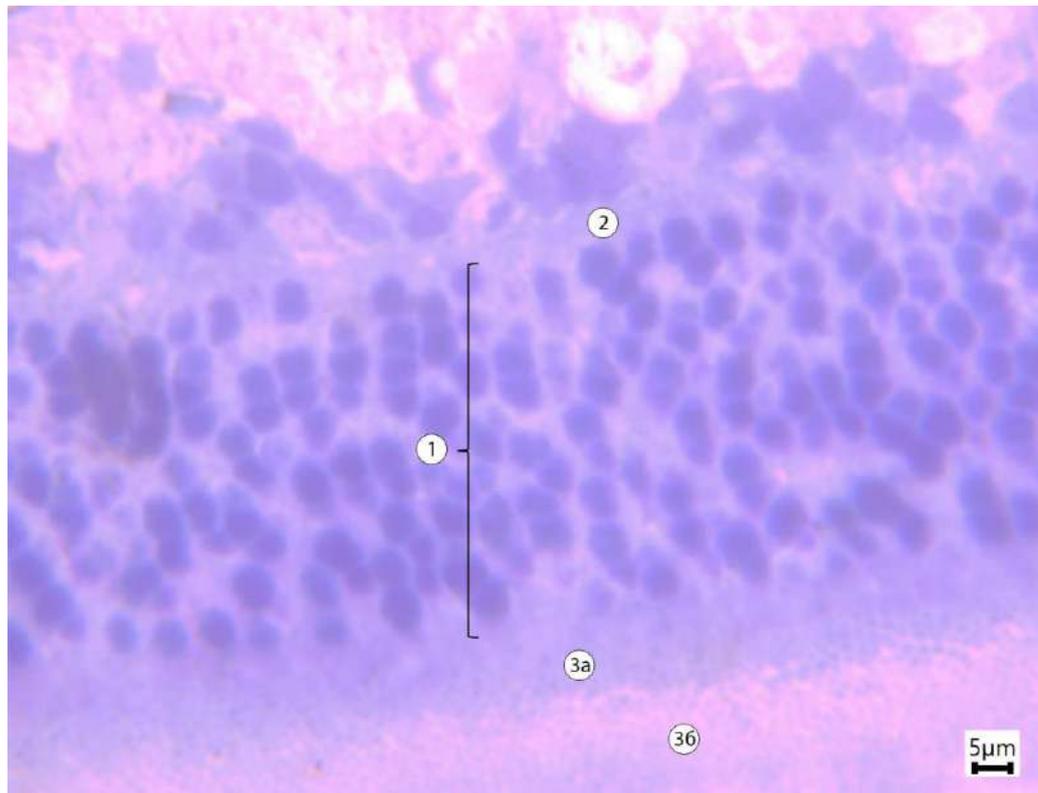
Порівняльна характеристика середніх значень кількості рядів ядер нервових клітин у зовнішньому ядерному шарі сітківки ока щурів

Група / термін спостереження	Зовнішній ядерний шар, кількість рядів нервових клітин. (M±SD)	Δ% між показниками контрольної та експериментальної групи	Δ% між показниками поточного і попереднього терміну спостереження
Контроль n=14	11,8 ± 1,83	–	–
1 тиждень n=14	11,62 ± 1,80	–1,53%	–
4 тиждень n=14	11,11 ± 1,72 *, **	–5,85%	–4,39%
8 тиждень n=14	10,45 ± 1,61 *, **	–11,44%	–5,94%
12 тиждень n=14	9,70 ± 1,50 *, **	–17,80%	–7,18%
16 тиждень n=14	9,19 ± 1,42 *	–22,12%	–5,26%

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

На гістологічних препаратах зовнішній ядерний шар зберігає багаторядну організацію, однак спостерігається помірна нерівномірність щільності розташування ядер та поодинокі ділянки їх розрідження, що узгоджується з відсутністю статистично значущих змін на цьому терміні спостереження (рис. 4.22).

Встановлено, що на 4-му тижні експерименту середні показники кількості рядів клітин зовнішнього ядерного шару сітківки ока експериментальної групи щурів дорівнювали (11,11 ± 1,72), що на 5,85% достовірно менше за показники у контрольній групі щурів, при p<0,05, та на 4,39% достовірно менше за результати попередніх термінів спостереження (p<0,05).

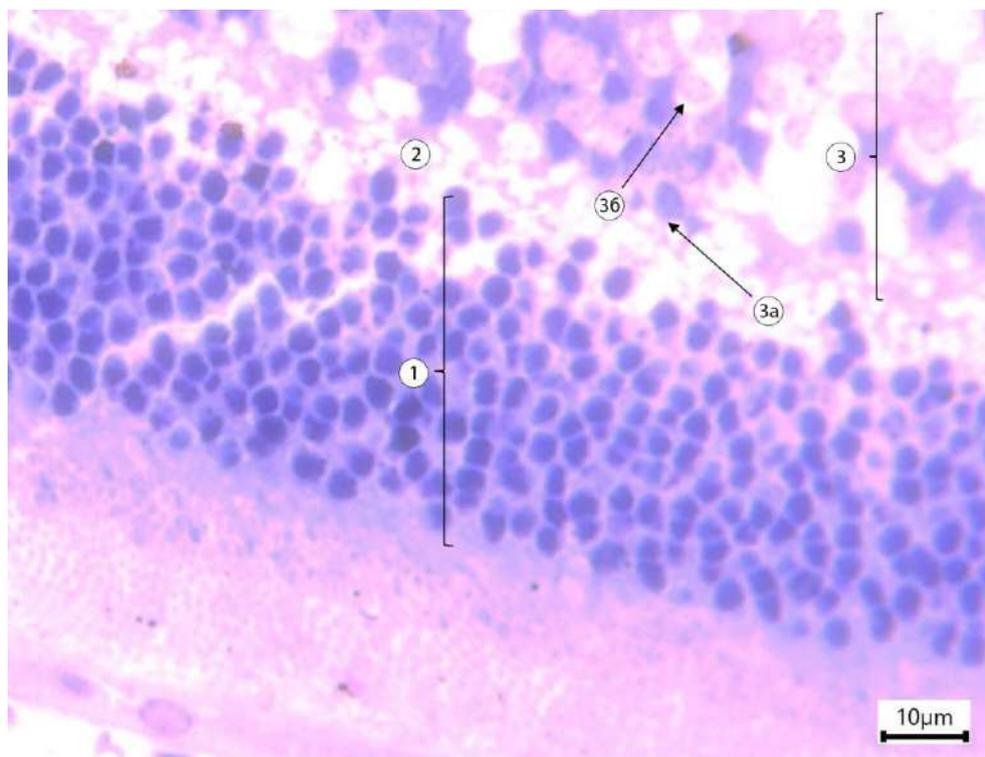


Умовні позначки: 1 – ряди ядер нейроцитів зовнішнього ядерного шару (ядра фоторецепторів); 2 – зовнішній сітчастий шар (зона синаптичних контактів); 3 – шар фоторецепторів: (3а – внутрішні сегменти; 3б – зовнішні сегменти).

Рис. 4.22. Ряди нервових клітин зовнішнього ядерного шару сітківки щура експериментальної групи 1 тиждень дослідження. Напівтонкий зріз. Забарвлення: метиленовим синім. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 100.

Гістологічно на 4-му тижні експерименту у щурів експериментальної групи виявлено, що зовнішній ядерний шар зберігає загальну пошарову організацію, однак відмічається зменшення кількості ядерних рядів за рахунок локальної нерівномірності їх розташування та помірного розрідження клітинного компоненту в окремих ділянках.

Ядра нейроцитів розташовані некомпактно, місцями формуються просвітлення між ними, що морфологічному відповідає виявленому морфометричному скороченню кількості рядів порівняно з контрольною групою та 1-м тижнем (рис. 4.23).

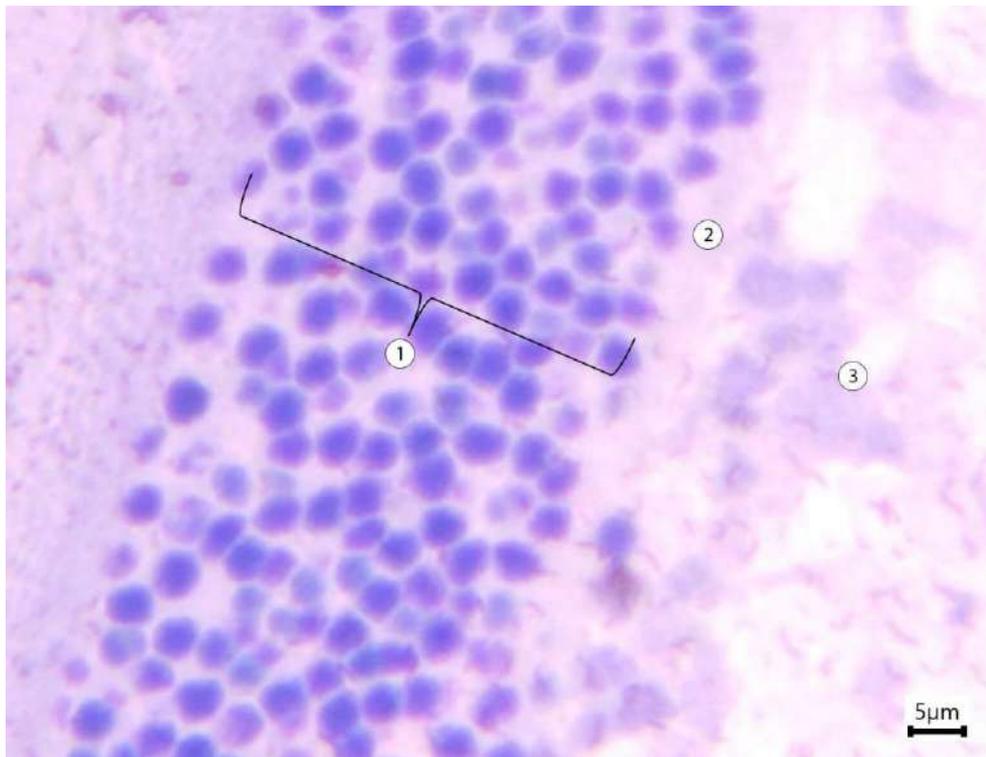


Умовні позначки: 1 – зовнішній ядерний шар: ряди ядер нервових клітин (ядра фоторецепторів); 2 – зовнішній сітчастий шар (міжнейрональні контакти); 3 – внутрішній ядерний шар (3а – амакринові клітини, 3б – біполярні клітини).

Рис. 4.23. Ряди нервових клітин зовнішнього ядерного шару сітківки щура експериментальної групи 4 тиждень дослідження. Напівтонкий зріз. Забарвлення: метиленовим синім. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40.

В ході дослідження виявлено, що на 8-му тижні експерименту середній показник кількості рядів нервових клітин зовнішнього ядерного шару у щурів експериментальної групи становили $(10,45 \pm 1,61)$, що на 11,44% достовірно менше від показників у контрольній групі ($p < 0,05$) і на 5,94% достовірно менше за значення попереднього терміну експерименту ($p < 0,05$).

При мікроскопії гістологічних препаратів на 8-му тижні експерименту виявлено, що у зовнішньому ядерному шарі відмічається виражене зменшення кількості ядерних рядів, із нерівномірністю товщини шару по довжині ділянки зрізу. Ядра фоторецепторів розташовані некомпактно, з'являються ділянки з проміжками між ядрами, що морфологічно відповідає встановленому морфометрично прогресуючому зменшенню кількості рядів (рис. 4.24).

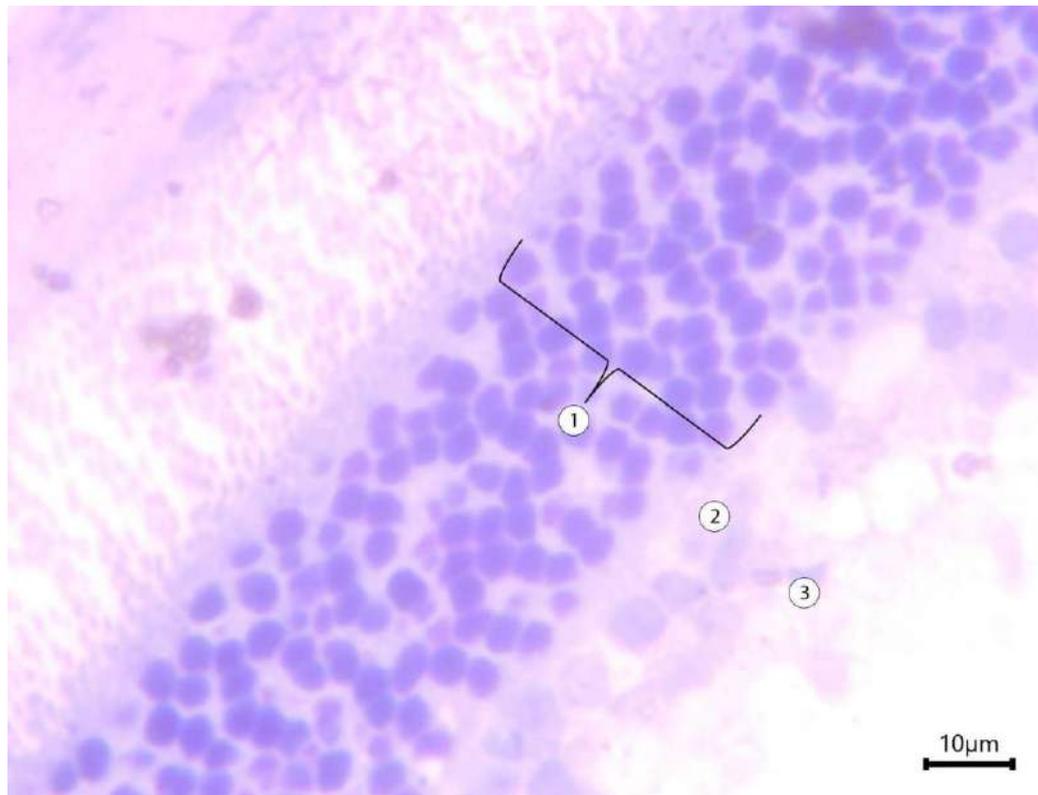


Умовні позначки: 1 – зовнішній ядерний шар: ряди ядер нервових клітин (ядра фоторецепторів); 2 – зовнішній сітчастий шар; 3 – внутрішній ядерний шар.

Рис. 4.24. Ряди нервових клітин зовнішнього ядерного шару сітківки щура експериментальної групи 8 тижень дослідження. Напівтонкий зріз. Забарвлення: метиленовим синім. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40.

Як показали результати досліджень, на 12-му тижні середні показники кількості рядів нервових клітин зовнішнього ядерного шару сітківки ока у щурів експериментальної групи становили $(9,70 \pm 1,50)$, що на 7,18% достовірно менше за результати на 8-му тижні дослідження ($p < 0,05$) і на 17,80% достовірно менше за результати контрольної групи ($p < 0,05$).

На гістологічних препаратах на 12-му тижні експерименту під дією комплексу ХД визначається зменшення кількості ядерних рядів у зовнішньому ядерному шарі та з нерівномірним їх розміщенням. У межах поля зору наявні ділянки вираженого розрідження клітинного компонента та зниження щільності розташування ядер. Місцями ядра фоторецепторів розташовані не впорядковано, що морфологічно узгоджується з морфометрично встановленим прогресуванням редукції шару (рис. 4.25).



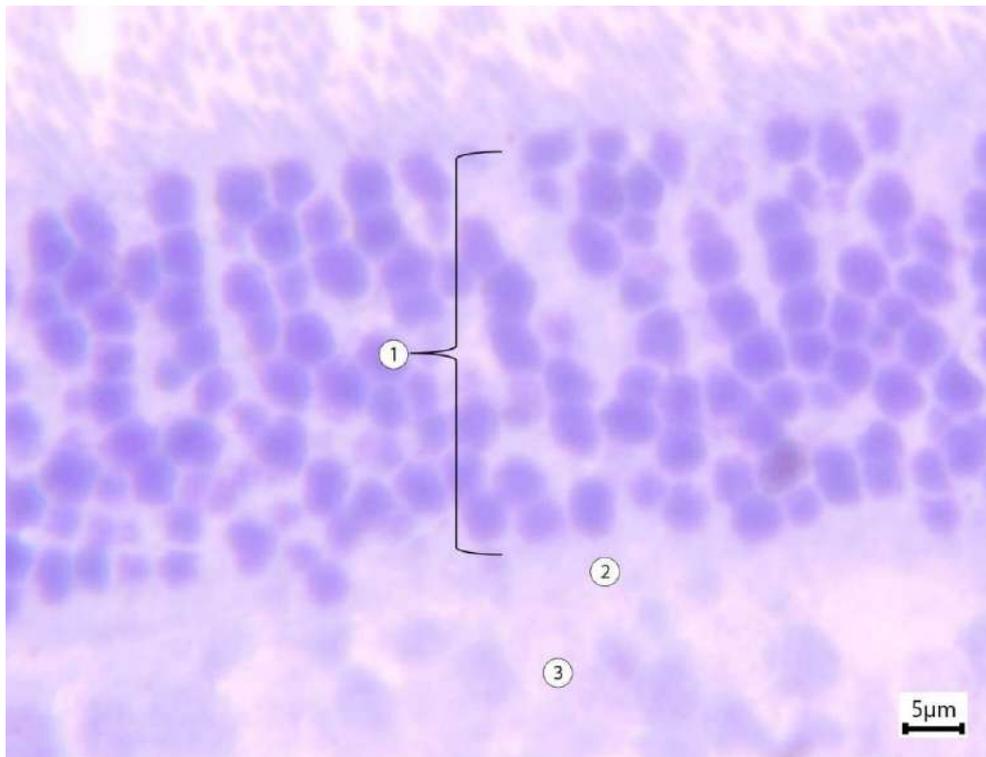
Умовні позначки: 1 – зовнішній ядерний шар: ряди ядер нервових клітин (ядра фоторецепторів); 2 – зовнішній сітчастий шар; 3 – внутрішній ядерний шар.

Рис. 4.25. Ряди нервових клітин зовнішнього ядерного шару сітківки щура експериментальної групи 12 тиждень дослідження. Напівтонкий зріз. Забарвлення: метиленовим синім. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40.

Виявлено, що середні показники кількості рядів нервових клітин зовнішнього ядерного шару сітківки ока на 16-му тижні дослідження у щурів експериментальної групи становили $(9,19 \pm 1,42)$, які були на 22,12% достовірно меншими за показники у контрольній групі ($p < 0,05$).

При гістологічному дослідженні на 16-му тижні спостереження у щурів експериментальної групи визначено стійке зменшення кількості ядерних рядів у зовнішньому ядерному шарі.

Ядра фоторецепторів розташовані рідше, місцями спостерігається розрідження ядерних рядів, що узгоджується з морфометрично зафіксованим зниженням показника відносно контрольної групи (рис. 4.26).



Умовні позначки: 1 – зовнішній ядерний шар: ряди ядер нервових клітин (ядра фоторецепторів); 2 – зовнішній сітчастий шар; 3 – внутрішній ядерний шар.

Рис. 4.26. Ряди нервових клітин зовнішнього ядерного шару сітківки щура експериментальної групи 16 тиждень дослідження. Напівтонкий зріз. Забарвлення: метиленовим синім. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40.

Отже, в ході дослідження встановлено, що під дією комплексу ХД у щурів експериментальної групи з 4-го по 16-й тиждень спостерігалось достовірне зменшення кількості рядів нервових клітин зовнішнього ядерного шару, порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Крім того, з 4-го по 12-й тиждень визначалося достовірне прогресуюче зниження цього показника відносно попереднього терміну спостереження ($p < 0,05$), тоді як, на 16-му тижні показник залишався достовірно зниженим щодо контрольної групи ($p < 0,05$) без додаткового достовірного зменшення порівняно з 12-м тижнем. Виявлена динаміка може свідчити про поступове структурне виснаження ядерного компонента зовнішнього ядерного шару, що відповідає деструктивним змінам фоторецепторного апарату.

При морфометричному дослідженні середнього показника кількості рядів нервових клітин внутрішнього ядерного шару у щурів контрольної групи він

становив ($4,8 \pm 0,79$) (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

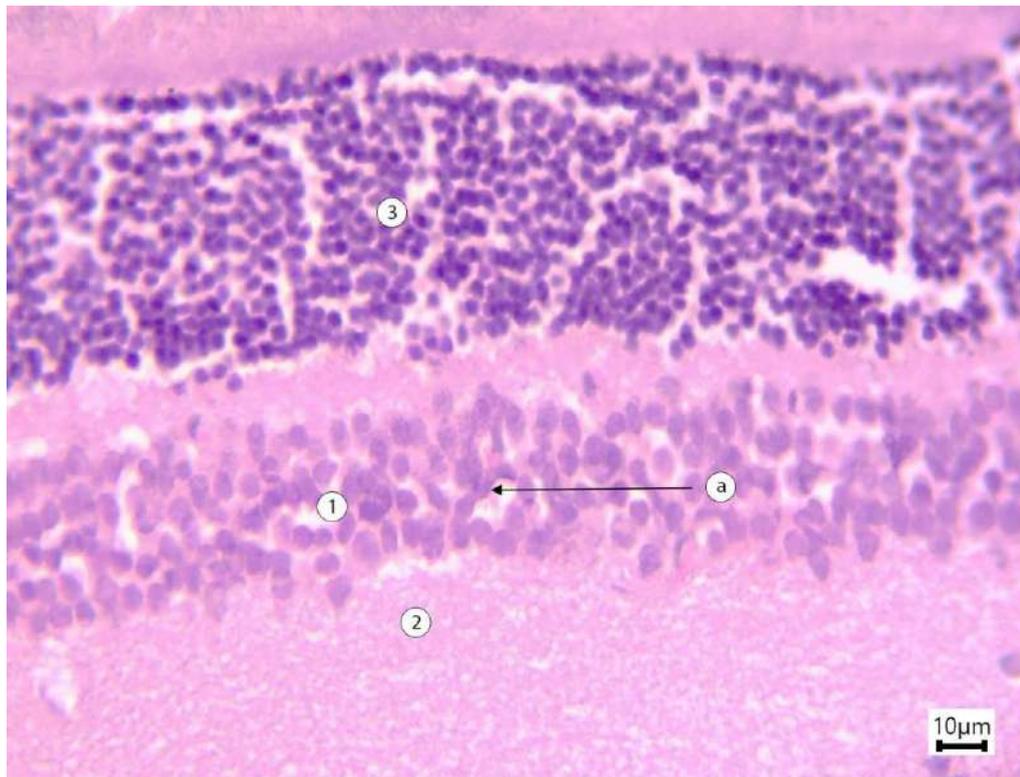
Порівняльна характеристика середніх значень кількості рядів ядер нервових клітин у внутрішньому ядерному шарі сітківки ока щурів

Група / термін спостереження	Внутрішній ядерний шар, кількість рядів нервових клітин. ($M \pm SD$)	$\Delta\%$ між показниками контрольної та експериментальної групи	$\Delta\%$ між показниками поточного і попереднього терміну спостереження
Контроль n=14	$4,8 \pm 0,79$	–	–
1 тиждень n=14	$4,19 \pm 0,67$ *	–12,71%	–
4 тиждень n=14	$4,00 \pm 0,67$ *, **	–16,67%	–4,53%
8 тиждень n=14	$3,46 \pm 0,56$ *, **	–27,92%	–13,50%
12 тиждень n=14	$3,06 \pm 0,49$ *, **	–36,25%	–11,56%
16 тиждень n=14	$2,99 \pm 0,49$ *	–37,71%	–2,29%

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

Встановлено, що при вживанні комплексу ХД на 1-му тижні дослідження, середні значення кількості рядів нервових клітин внутрішнього ядерного шару у щурів експериментальної групи становили ($4,19 \pm 0,67$), що на 12,71% достовірно менше від показників контрольної групи щурів ($p < 0,05$).

Гістологічно встановлено, що 1-му тижні спостереження у щурів експериментальної групи збережена загальна пошарова будова сітківки. У внутрішньому ядерному шарі відмічається помірна нерівномірність розташування ядер в полі зору, що відповідає зниженню середньої кількості рядів порівняно з контрольною групою (рис. 4.27).



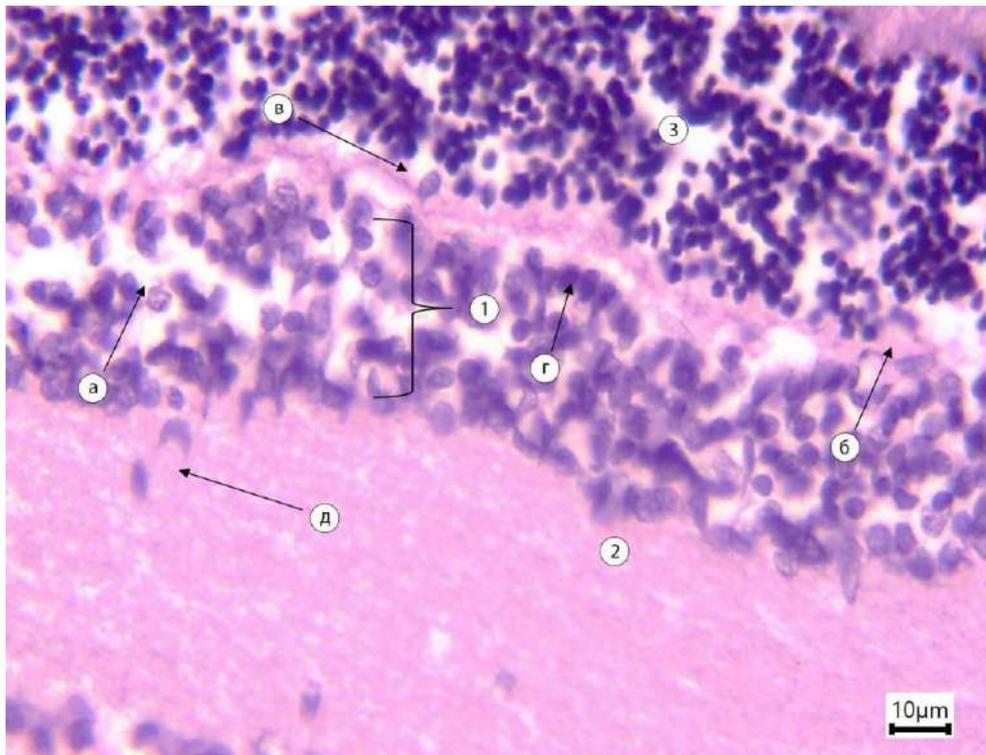
Умовні позначки: 1 – внутрішній ядерний шар; 2 – внутрішній сітчастий шар; 3 – зовнішній ядерний шар; а) – просвіти між ядрами внутрішнього ядерного шару.

Рис. 4.27. Ряди нервових клітин внутрішнього ядерного шару сітківки щура експериментальної групи 1 тиждень дослідження. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40.

Було виявлено, що на 4-му тижні дослідження середні значення кількості рядів нервових клітин внутрішнього ядерного шару у щурів експериментальної групи були ($4,00 \pm 0,67$), що на 4,53% достовірно менше за значення на 1-му тижні спостереження при $p < 0,05$ і на 16,67% достовірно менше за показники у контрольній групі ($p < 0,05$).

Гістологічне дослідження показало, що під впливом комплексу ХД у щурів експериментальної групи у внутрішньому ядерному шарі чітко визначається дезорганізація клітинних рядів.

Ядра розташовані некомпактно, місцями наявні просвітлення між клітинами та нерівномірність рядів, що відповідає зменшенню морфометричних показників (рис. 4.28).



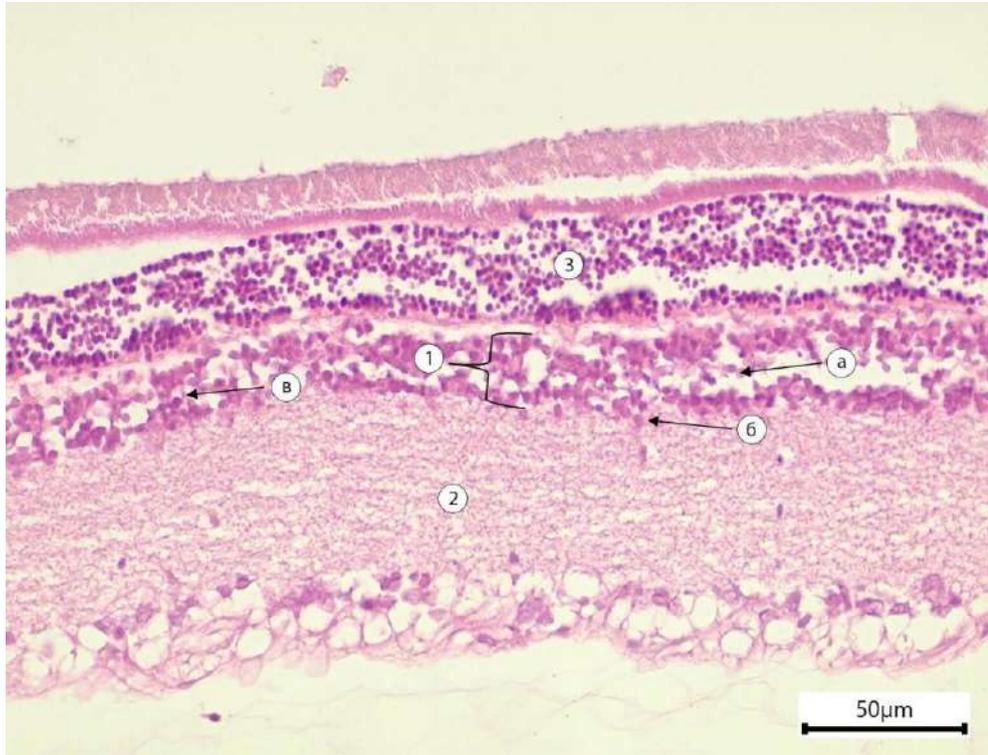
Умовні позначки: 1 – внутрішній ядерний шар (редукція рядів, порушення полярності); 2 – межа внутрішнього ядерного та внутрішнього сітчастого шару; 3 – зовнішній ядерний шар; а) – просвіти між ядрами внутрішнього ядерного шару; б) – розмиття меж між внутрішнім ядерним та зовнішнім сітчастим шаром; в) – міграція клітин внутрішнього ядерного шару у зовнішній ядерний шар; г) – гіперхромні ядра; д) – міграція клітин внутрішнього ядерного шару у внутрішній сітчастий шар

Рис. 4.28. Ряди нервових клітин внутрішнього ядерного шару сітківки щура експериментальної групи 4 тижень дослідження. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40.

У ході експерименту встановлено, що на 8-му тижні введення комплексу ХД призвело до зниження середніх показників кількості рядів нервових клітин у внутрішньому ядерному шарі до $(3,46 \pm 0,56)$, що на 27,92% достовірно менше за показники у контрольній групі щурів ($p < 0,05$) і на 13,50% менше порівняно з даними попереднього терміну спостереження, при $p < 0,05$.

На гістологічних препаратах у щурів експериментальної групи на 8-му тижні дослідженні виявлено, що у внутрішньому ядерному шарі наявні виражені

деструктивно-дегенеративні зміни, помітне розрідження та зменшення кількості рядів клітин, вогнищева нерівномірність розташування ядер і ширші світлі проміжки між клітинними елементами, що відповідає прогресуванню змін на цьому терміні (рис. 4.29).



Умовні позначки: 1 – внутрішній ядерний шар (≈ 3 ряди ядер, переривчастість); 2 – внутрішній сітчастий шар; 3 – зовнішній ядерний шар;

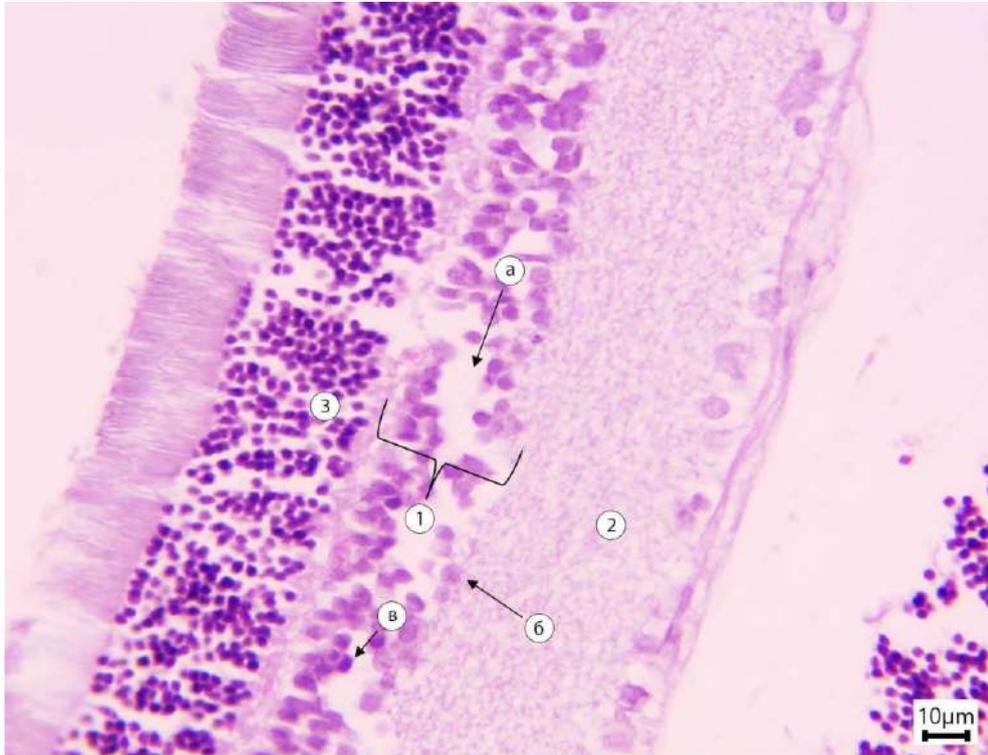
а) – просвіти між ядрами внутрішнього ядерного шару; б) – розмиття меж між внутрішнім ядерним та внутрішнім сітчастим шаром; в – гіперхромні ядра.

Рис. 4.29. Ряди нервових клітин внутрішнього ядерного шару сітківки щура експериментальної групи 8 тиждень дослідження. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40.

Як показали результати експерименту, на 12-му тижні дослідження, середні показники кількості рядів нервових клітин внутрішнього ядерного шару у щурів експериментальної групи становили $(3,06 \pm 0,49)$, що на 36,25% достовірно менше за показники у контрольній групі щурів ($p < 0,05$) і на 11,56% менше за показники на 8-му тижні спостереження при $p < 0,05$.

Мікроскопічно встановлено, що внутрішній ядерний шар візуалізується з

подальшим збідненням ядерного компонента, кількість рядів ядер зменшується, а їх розташування стає мозаїчним, тобто ядра не утворюють рівномірних паралельних рядів, а формують розрізнені групи з вираженими між'ядерними проміжками. Багато ядер мають гіперхромний вигляд, частина з них пікнотичні, що вказує на наростання деструктивних змін (рис. 4.30).



Умовні позначки: 1 – внутрішній ядерний шар (зменшення кількості рядів, розрідження); 2 – внутрішній сітчастий шар; 3 – зовнішній ядерний шар;

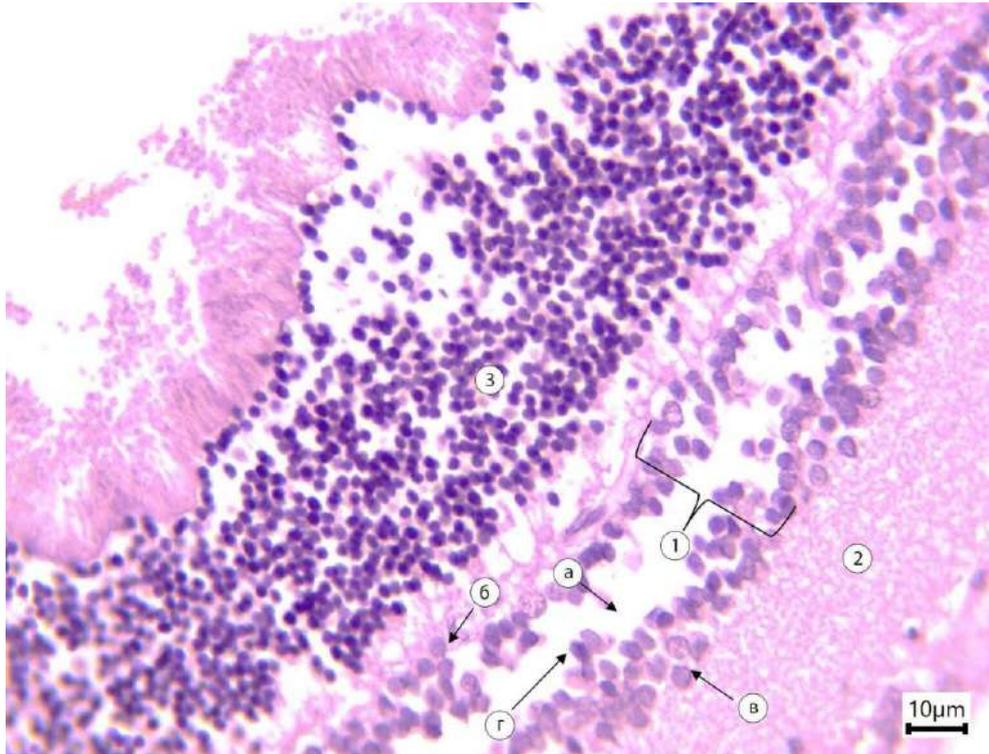
а) – проsvіти між ядрами внутрішнього ядерного шару; б) – розмиття меж між внутрішнім ядерним та внутрішнім сітчастим шаром; в – гіперхромні ядра.

Рис. 4.30. Ряди нервових клітин внутрішнього ядерного шару сітківки щура експериментальної групи 12 тиждень дослідження. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40.

Виявлено, що на 16-му тижні дослідження у щурів експериментальної групи під дією комплексу ХД середні показники кількості рядів нервових клітин у внутрішньому ядерному шарі були ($2,99 \pm 0,49$), що на 37,71% менше за показники у контрольній групі щурів ($p < 0,05$).

Гістологічно встановлено, що на 16-му тижні внутрішній ядерний шар виглядає

збідненим на ядерні елементи. Кількість ядерних рядів зведена практично до трьох, при цьому вони нерівні та несучільні, ядра розташовуються нерівномірними фрагментами, з ділянками розрідження, що створює картину переривчастого ядерного шару. Помітний ядерний поліморфізм, поряд зі збереженими ядрами візуалізуються гіперхромні та ущільнені ядра, окремі ядра мають змінені контури. Така морфологічна картина прямо відображає стійку редукцію кількості рядів ядер клітин внутрішнього ядерного шару внаслідок тривалої дії комплексу ХД (рис. 4.31).



Умовні позначки: 1 – внутрішній ядерний шар (зменшення кількості рядів, розрідження); 2 – внутрішній сітчастий шар; 3 – зовнішній ядерний шар;

а) – проsvіти між ядрами внутрішнього ядерного шару; б) – розмиття меж між внутрішнім ядерним та внутрішнім сітчастим шаром; в) – міграція клітин внутрішнього ядерного шару у внутрішній сітчастий шар; г) – гіперхромні ядра.

Рис. 4.31. Ряди нервових клітин внутрішнього ядерного шару сітківки щура експериментальної групи 16 тиждень дослідження. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40.

Таким чином, у ході дослідження встановлено, що достовірно зменшення кількості рядів ядер нервових клітин у внутрішньому ядерному шарі сітківки

відбувалося з 1-го по 16-й тиждень експерименту порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Крім того, з 4-го по 12-й тиждень визначено достовірне зниження показника порівняно до попередніх термінів спостереження ($p < 0,05$).

Отримані результати дослідження узгоджуються з гістологічною картиною і проявляються зменшенням кількості рядів ядер, та їх нерівномірним розташуванням, тобто фактичним стоншенням внутрішнього ядерного шару. Це пов'язано з первинною реакцією нейральних клітин на дію комплексу ХД, що супроводжується зниженням функціональної активності клітин як прояв токсичного впливу та нейродеструктивних процесів.

Слід зазначити, що при ультрамікроскопії внутрішніх шарів сітківки щурів спостерігається дегенерація всіх її шарів під дією комплексу ХД.

Таким чином, вплив комплексу ХД спричиняє поступове зменшення середнього діаметра ядер нервових клітин сітківки, що зумовлено зменшенням об'єму еухроматину та свідчить про прогресування деструктивних змін. Вживання глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R може впливати на роботу зорового аналізатора, зокрема, погіршуючи його функції, що ще раз підкреслює необхідність суворого контролю якості харчових продуктів як вітчизняного, так і закордонного виробництва.

Висновки до розділу 4

1. Встановлено, що дія комплексу ХД – глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R на сітківку ока, призвела до прогресивного зменшення морфометричних параметрів середніх показників діаметру ядер нейральних клітин зовнішнього ядерного, внутрішнього ядерного та гангліонарного шарів сітківки, що на ранніх стадіях проявлялось достовірним зменшенням середніх значень починаючи з 4-го тижня експерименту відносно показників контрольної групи ($p < 0,05$), внаслідок зменшення кількості еухроматину.

2. Встановлено, що в ході експерименту під дією комплексу глутамату натрію, нітриту натрію, Понсо 4R середні показники діаметру ядер внутрішнього ядерного шару сітківки ока на 37,8% були достовірно меншими за показники в

контрольній групі ($p < 0,05$), що узгоджується з результатами гістологічного дослідження, які свідчать про ознаки дезорганізації мікроархітекtonіки в результаті хронічного токсичного впливу.

3. Виявлено, що споживання ХД спричиняє достовірне на 37,71% зменшення кількості рядів ядер нервових клітин внутрішнього ядерного шару порівняно з контрольною групою (при $p < 0,05$). Значущі зміни кількості рядів нервових клітин почалися з 8-го тижня експерименту, як порівняно з контрольними значеннями, так і з результатами на 4-й тиждень, що стало вирішальним моментом у дослідженні та знайшло своє відображення у вигляді структурних порушень у відповідь на пошкодження.

4. Встановлено, що під дією комплексу ХД середні показники діаметру ядер нейронів зовнішнього ядерного шару на 16-му тижні експерименту були достовірно менші на 22,14% за значення контрольної групи ($p < 0,05$), що зумовлене первинною реакцією нейтральних клітин на дію складових комплексу ХД, що узгоджується з гістологічною картиною ущільнення хроматину та збільшення частки еухроматину і свідчить про прогресування деструктивно-дегенеративних процесів у нейронах фоторецепторів. Слід зазначити, що зміни середніх значень діаметру ядер у зовнішньому ядерному шарі були найменшими, у порівнянні з діаметром ядер в інших шарах сітківки. Оскільки фоторецепторні клітини були найменш чутливими до токсичного впливу складових комплексу ХД.

5. Доведено, що під дією комплексу ХД у щурів експериментальної групи з 4-го по 16-ий тиждень експерименту спостерігалось на 33,84% достовірне зменшення кількості рядів нервових клітин зовнішнього ядерного шару порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$), а також з 4-го по 12-ий тиждень спостереження на 11,04% достовірне зменшення кількості рядів, порівняно з попереднім терміном спостереження ($p < 0,05$), що узгоджується з гістологічною картиною, де визначено розрідження та стійке зменшення кількості ядерних рядів.

6. Виявлено, що в результаті дії комплексу ХД показник середніх значень діаметру ядер клітин гангліонарного шару сітківки були на 33,84% меншими за показники контрольної групи ($p < 0,05$), що супроводжується ущільненням

хроматину та зменшенням ядерних розмірів, яке пов'язане з токсичним впливом комплексу ХД.

Результати досліджень, наведені в даному розділі, опубліковані в наступних наукових працях:

1. [17] Єрошенко ГА, Синенко ВА, Шевченко КВ, Рябушко ОБ, Клепець ОВ, Ваценко АВ, Улановська-Циба НА, Передерій НО, Григоренко АС, Солод АВ. Дія глутамату натрію на організм людини. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини». - Полтава, 30-31 жовтня 2024 року. – Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс», 2024. – 50-51.

2. [250] Yeroshenko GA, Shevchenko KV, Synenko VA, Vesnina LE, Zviaholska IM, Tymoshenko YuV, et al. Influence of a complex of food supplements on the condition of retinal neurons in rats. *World of Medicine and Biology*. 2025;4(94):178-182.

РОЗДІЛ 5

МОРФОЛОГІЧНІ ТА МЕТРИЧНІ ЗМІНИ СУДИН ГЕМОМІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ЗАДНЬОГО СЕГМЕНТА ОКА ЩУРІВ ПІСЛЯ ДІЇ ГЛУТАМАТУ НАТРИЮ, НІТРИТУ НАТРИЮ ТА ПОНСО 4R

5.1 Морфологічні зміни судин гемомікроциркуляторного русла у сітківці ока щурів під дією харчових добавок

Однією з найбільш метаболічно активних тканин в організмі щурів є сітківка ока, яка вимагає постійного та інтенсивного кровопостачання [113].

Кровопостачання сітківки ока у щурів забезпечується двома основними шляхами, а саме центральною артерією сітківки, яка живить внутрішні шари і судинною оболонкою, яка забезпечує кров'ю зовнішні шари.

Центральна артерія сітківки, яка є артеріолою, що відходить від очної артерії живить гангліозні та біполярні клітини [147].

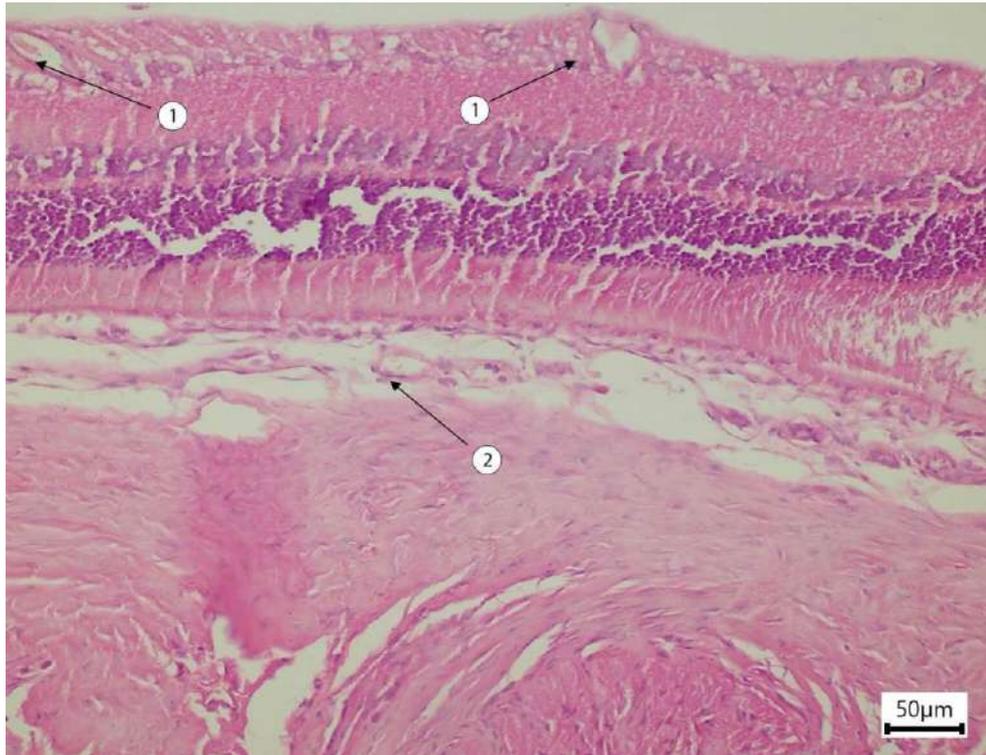
Вона є кінцевою артерією і забезпечує кровопостачання внутрішніх шарів сітківки [167]. В той час як судинна оболонка (хоріоїдея) забезпечує живлення зовнішніх шарів сітківки де розташовані фоторецептори (палички і колбочки), як свідчать літературні джерела [198].

При гістологічному дослідженні артеріол сітківки ока у щурів контрольної групи встановлено, що артеріола має рівномірний, округлий діаметр із наявністю формених елементів крові.

Стінка артеріоли чітко окреслена, середня оболонка представлена гладкими м'язовими клітинами, що забезпечує підтримання судинного тону. Ендотелій рівномірний без набухання, архітектоніка прилеглих шарів сітківки збережена (рис. 5.1).

Венозна кров із сітківки відтікає через венули, що супроводжують однойменні артеріоли, і впадає у центральну вену сітківки, що пролягає у внутрішньочерепну

частину [110].



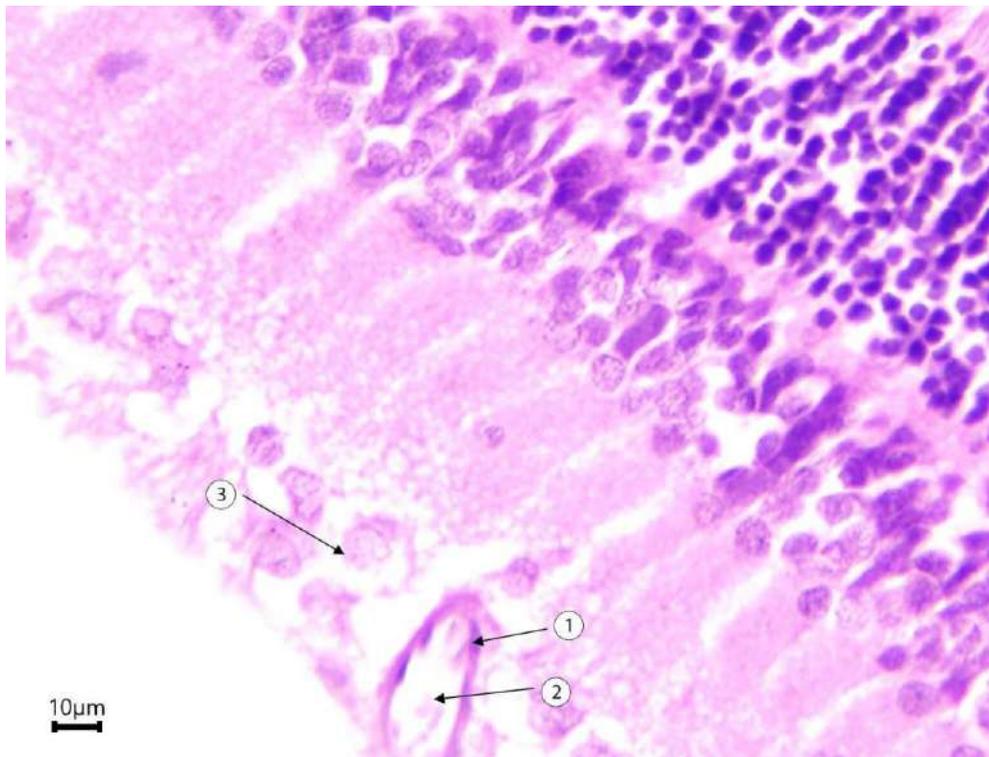
Умовні позначки: 1 – артеріоли гангліонарного шару; 2 – артеріоли хоріодеї.

Рис. 5.1. Артеріоли сітківки контрольної групи дослідження. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40

При світловій мікроскопії венул сітківки у щурів контрольної групи у полі зору візуалізується венула, яка супроводжує артеріоли мікроциркуляторного русла. Венула має порівняно із артеріолами ширший, нерівномірний просвіт у якому визначаються еритроцити. Стінка венул утворена шаром ендотеліоцитів на базальній мембрані, без ознак потовщення чи ремоделювання. Навколишня тканина сітківки без периваскулярного набряку, стазу або запальної інфільтрації, що відповідає фізіологічному венозному відтоку (рис. 5.2).

Артеріоли поділяються на капіляри – найтонші кровоносні судини, що формують мережу для обміну речовин між кров'ю та тканинами, створюючи гемомікроциркуляторне русло, разом з артеріолами та венулами [170].

Встановлено, що при гістологічному дослідженні капілярів сітківки у щурів контрольної групи проглядаються капіляри сітківки як елементи гемомікроциркуляторного русла.



Умовні позначки: 1 – венула сітківки; 2 – просвіт венули (поодинокі еритроцити); 3 – гангліонарний шар.

Рис. 5.2. Венули сітківки контрольної групи дослідження. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40

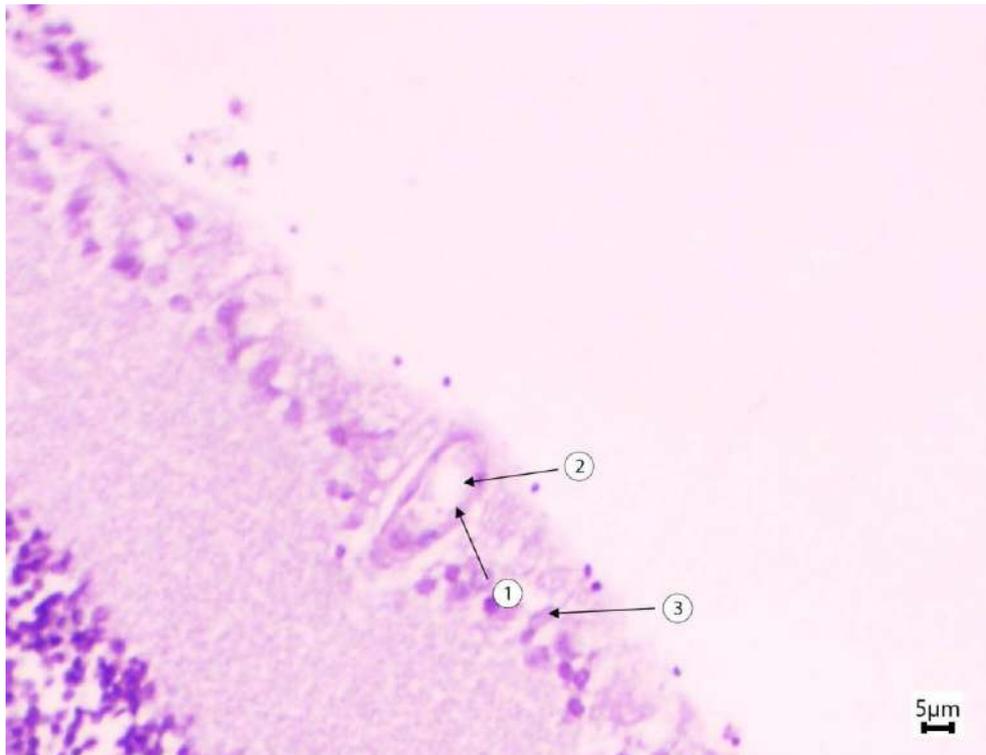
Капіляри визначаються як найтонший судинний елемент з вузьким просвітом, у якому візуалізуються поодинокі еритроцити. Стінка капіляра складається з шару ендотеліоцитів на базальній мембрані та несучільного шару перицитів (рис. 5.3).

Саме артеріоли, за допомогою гладких м'язів у своїх стінках, регулюють кровотік до капілярів, що дозволяє контролювати доставку кисню та поживних речовин [196]. Капіляри, в свою чергу, забезпечують обмін газів (кисню та вуглекислого газу), поживних речовин та продуктів метаболізму між кров'ю та клітинами сітківки [198].

Артеріальна стінка включає три основні шари: зовнішній, утворений сполучною тканиною; середній, представлений гладком'язовими елементами; та внутрішній, який формується ендотелієм [203].

Венозна стінка має морфологічні відмінності через специфіку гемодинаміки. Зокрема, венули характеризуються тоншою стінкою, в якій переважають

колагенові волокна, тоді як еластинових волокон у ній менше, порівняно з артеріальною стінкою.



Умовні позначки: 1 – капіляр сітківки (поперечний профіль); 2 – просвіт капіляра (поодинокі еритроцити); 3 – гангліонарний шар (без реактивних змін).

Рис. 5.3. Капіляри сітківки контрольної групи дослідження. Мікрофотографія. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40

Стінка венули складається з трьох основних шарів та двох прошарків розташованих між ними. До структури стінки входять м'язеві волокна, волокна колагену та ретикуліну [21].

Вивчення кровообігу у сітківці щурів допомагає зрозуміти механізми захворювань пов'язаних і з порушенням кровопостачання [56, 89].

Результати сучасних досліджень щодо потенційного негативного впливу ХД викликають занепокоєння щодо негативного впливу їх на стан гемомікроциркуляторного русла сітківки [96], тому наше дослідження полягало у вивченні динаміки морфологічних змін діаметра просвіту гемомікроциркуляторних судин сітківки щурів у нормальних умовах та під комбінованим впливом ХД – глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R.

Здійсненим морфологічним дослідженням визначено, що середній діаметр просвіту артеріол у щурів контрольної групи становив $(21,28 \pm 1,61)$ мкм. Стінка гемомікросудин мала класичну структуру (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Порівняльна характеристика морфометричних показників діаметра просвіту артеріол сітківки ока у щурів контрольної та експериментальної груп з 1 по 16 тиждень під дією комплексу харчових добавок

Група / термін спостереження	Діаметр просвіту артеріоли сітківки (мкм). $M \pm SD$	$\Delta\%$ між показниками контрольної та експериментальної групи	$\Delta\%$ між показниками поточного і попереднього терміну спостереження
Контроль n=14	$21,28 \pm 1,61$	–	–
1 тиждень n=14	$19,30 \pm 1,91$ *	–9,30%	–
4 тиждень n=14	$15,10 \pm 2,10$ *, **	–29,04%	–21,76%
8 тиждень n=14	$22,60 \pm 1,72$ *, **	+6,20%	+49,67%
12 тиждень n=14	$24,30 \pm 1,38$ *, **	+14,19%	+7,52%
16 тиждень n=14	$24,10 \pm 1,42$ *	+13,25%	–0,82%

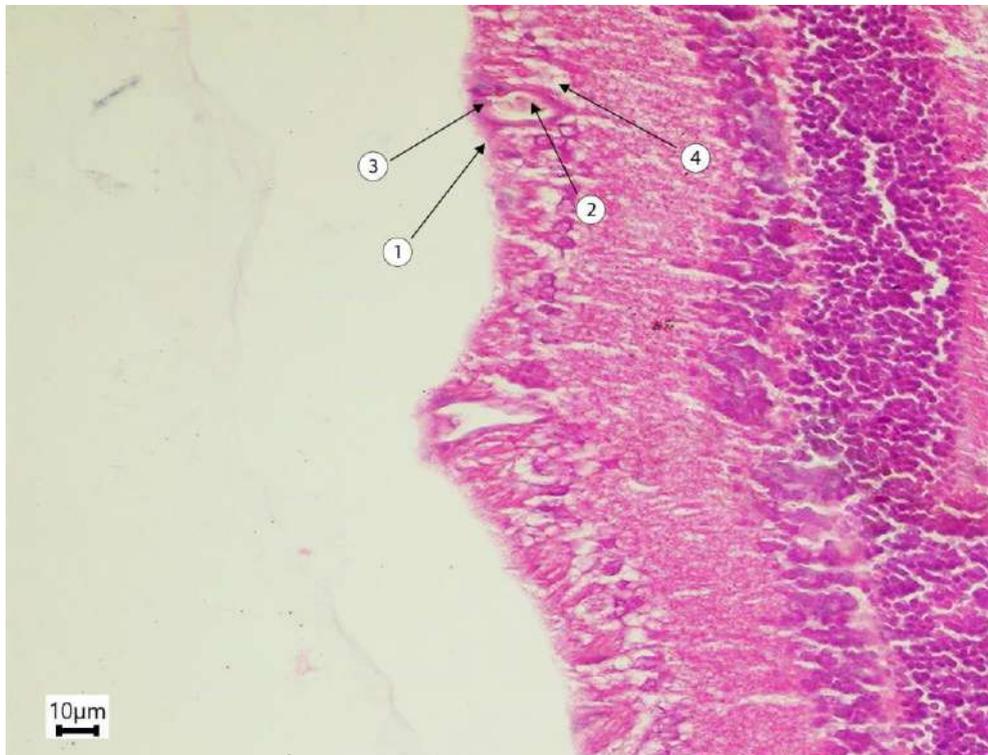
Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою; ** – $p < 0,05$ порівняно з попереднім терміном спостереження

У ході проведеного дослідження комплексного впливу ХД, через тиждень експерименту діаметр просвіту артеріол у щурів експериментальної групи достовірно зменшився на 9,30% і становив $(19,30 \pm 1,91)$ мкм, порівняно з діаметром просвіту артеріол у щурів контрольної групи ($p < 0,05$)

На світлооптичному рівні встановлено, що на 1-му тижні експерименту у щурів експериментальної групи візуалізується звуження діаметру артеріол сітківки. Просвіт артеріол нерівномірний, що характерно для ангіоспазму. У просвіті артеріол еритроцити розміщуються щільніше, що свідчить про уповільнення кровотоку.

Доведено, що до 4 тижня діаметр просвіту артеріол у щурів експериментальної групи продовжував достовірно зменшуватись, досягнувши значення $(15,10 \pm 2,10)$ мкм, що на 29,04% менше, ніж у контрольній групі і на 21,76% менше, ніж у попередній період експерименту ($p < 0,05$).

Гістологічно встановлено, що на 4-му тижні експерименту під дією комплексу ХД у сітківці визначається артеріола зі значним звуженням просвіту, він різко зменшений, місцями має деформований контур, що свідчить про стійкий вазоспазм. У просвіті артеріол спостерігаються поодинокі еритроцити, місцями вони виглядають скупчено, що пов'язано із сповільненням кровотоку та формуванню артеріальної оклюзії (рис. 5.4).

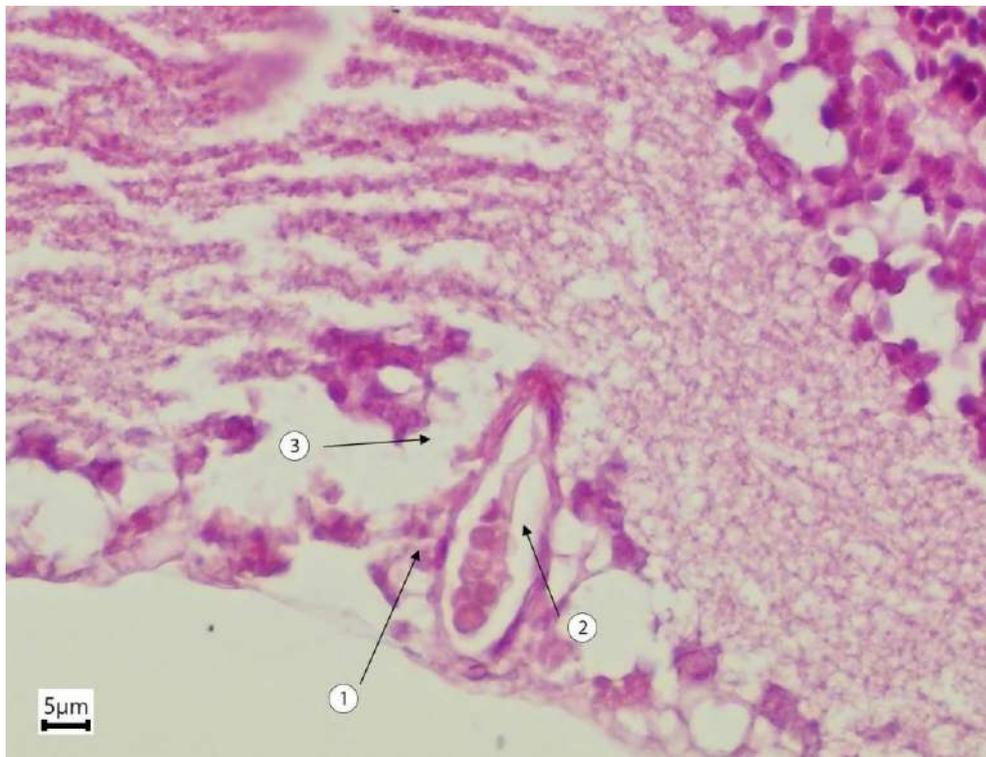


Умовні позначки: 1 – артеріола сітківки зі звуженим просвітом (ангіоспазм), реактивні зміни стінки; 2 – просвіт артеріоли (різко зменшений), формені елементи крові в просвіті; 3 – потовщена стінка артеріоли (медія, гладком'язові клітини); 4 – периваскулярні тканини (ділянки набряку строми).

Рис. 5.4. Діаметр просвіту та товщина стінки артеріол сітківки щура експериментальної групи 4 тиждень дослідження. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40.

Визначено, що на 8-му тижні дослідження комплексного впливу ХД, спостерігалось відновлення кровообігу в артеріолах у щурів експериментальної групи і становило $(22,60 \pm 1,72)$ мкм. Ці показники були на 49,67% більшими, ніж на 4-му тижні спостереження, і на 6,20% більшими, у зіставленні з контрольною групою щурів ($p < 0,05$).

При гістологічному дослідженні на 8-му тижні у щурів експериментальної групи виявлено, що артеріола має чітко сформований, відкритий просвіт із рівними контурами. У просвіті визначаються формені елементи крові, можливі ознаки помірної гіперемії. Одночасно в гангліонарному шарі виявляється виражений навкосудинний набряк, який проявляється розширенням периваскулярних просторів навколо артеріоли (рис. 5.5).



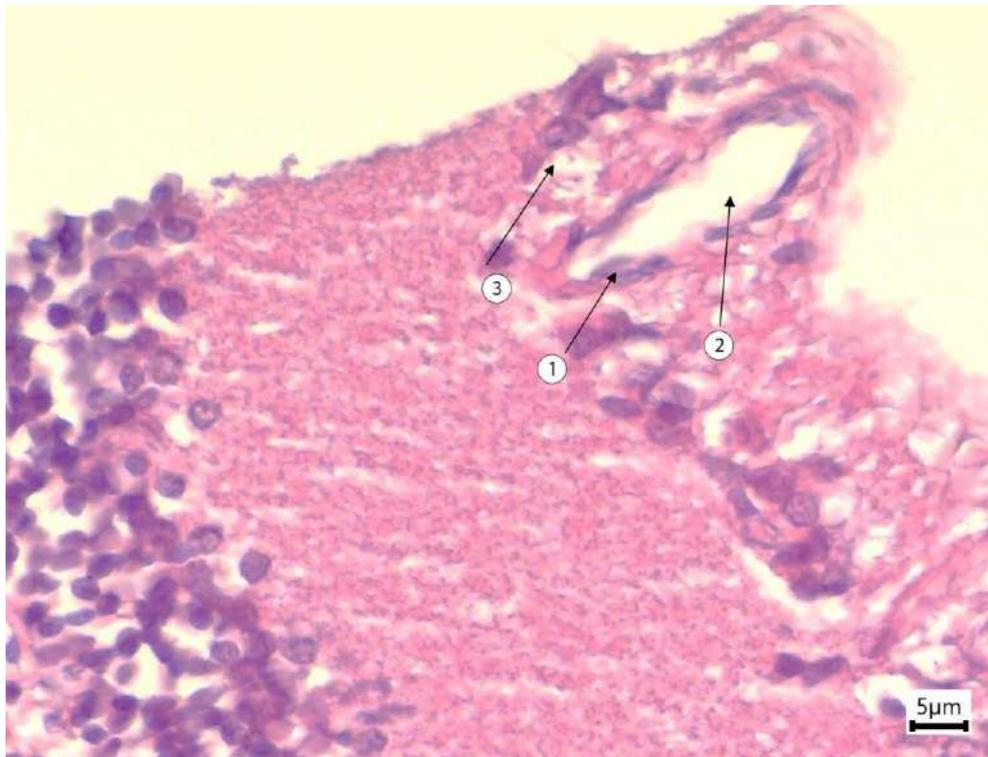
Умовні позначки: 1 – артеріола сітківки з розширеним просвітом; 2 – просвіт артеріоли; 3 – периваскулярні ділянки навколо артеріоли.

Рис. 5.5. Діаметр просвіту та товщина стінки артеріол сітківки щура експериментальної групи 8 тиждень дослідження. Зabarвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40.

За отриманими даними, на 12-му тижні дослідження у щурів

експериментальної групи спостерігається подальше збільшення середнього діаметра просвіту артеріол, який становив $(24,30 \pm 1,38)$ мкм, що на 14,19% достовірно більше, проти контрольної групи щурів ($p < 0,05$), і на 7,52% достовірно більше, ніж у попередньому періоді експерименту ($p < 0,05$).

Мікроскопічно, на 12-му тижні дослідження у щурів експериментальної групи встановлено, що артеріоли мають розширений просвіт з рівними та чіткими контурами. Одночасно в гангліонарному шарі виявляється виражений навкосудинний набряк, який проявляється розширенням периваскулярних просторів навколо артеріоли. Подібна картина може бути ознакою порушення тону судинної стінки, вазодилатації на тлі набряку навколишніх тканин (рис. 5.6).



Умовні позначки: 1 – артеріола сітківки; 2 – просвіт артеріоли (розширений); 3 – периваскулярна зона (помірний набряк).

Рис. 5.6. Діаметр просвіту та товщина стінки артеріол сітківки щура експериментальної групи 12 тиждень дослідження. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40.

Виявлено, що на 16-му тижні спостереження за експериментальною групою щурів їх артеріоли залишалися стабільно розширеними, а середній діаметр просвіту

становив $(24,10 \pm 1,42)$ мкм, що було на 13,25% достовірно більше за значення у зіставленні із контрольною групою щурів ($p < 0,05$). Слід зазначити, що ці показники істотно не відрізнялись від значень попереднього періоду експерименту.

При гістологічному дослідженні у щурів експериментальної групи візуалізується розширений просвіт із переважно рівними контурами, ендотелій сплющений, легкі реактивні зміни без ознак масивної десквамації.

У периваскулярних ділянках можуть зберігатися помірні деструктивно-набрякові зміни без виразної тенденції до наростання. Зміни у товщині стінки артеріол під впливом ХД недостатньо вивчені і не були висвітлені у науковій літературі, тому виникає потреба у детальному їх вивченні [36].

У ході проведеного нами морфометричного дослідження було встановлено, що середні показники товщини стінки артеріол сітківки у щурів контрольної групи становили $(3,20 \pm 0,30)$ мкм (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Порівняльна характеристика морфометричних показників товщини стінки артеріол сітківки ока у щурів контрольної та експериментальної груп з 1 по 16 тиждень під дією комплексу харчових добавок

Група / термін спостереження	Товщина стінки артеріол сітківки (мкм). $M \pm SD$	$\Delta\%$ між показниками контрольної та експериментальної групи	$\Delta\%$ між показниками поточного і попереднього терміну спостереження
Контроль n=14	$3,20 \pm 0,30$	–	–
1 тиждень n=14	$3,35 \pm 0,32$	+4,69%	–
4 тиждень n=14	$3,55 \pm 0,34$ *	+10,94%	+5,97%
8 тиждень n=14	$4,20 \pm 0,35$ *, **	+31,25%	+18,31%
12 тиждень n=14	$4,70 \pm 0,38$ *, **	+46,88%	+11,90%
16 тиждень n=14	$5,15 \pm 0,40$ *, **	+60,94%	+9,57%

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

Виявлено, що на 1 тижні дослідження під дією комплексу ХД, відбулося збільшення середніх показників товщини стінки артеріол у щурів експериментальної групи, на відміну від контрольної групи, і які становили $(3,35 \pm 0,32)$ мкм. Отримані результати не засвідчили наявний достовірний зв'язок.

При світлооптичній мікроскопії у щурів експериментальної групи встановлено, що артеріоли сітківки зберігають типову будову стінки. Їх інтима представлена суцільним шаром ендотеліоцитів на базальній мембрані, середня оболонка артеріол представлена кількома шарами гладеньком'язових клітин, при цьому адвентиція тонка. Стінка виглядає помірно щільнішою без різкої деформації, що є результатом слабо вираженої реактивної відповіді мікроциркуляторного русла на вплив комплексу ХД і не має характеру стійкого судинного ремоделювання.

Нами проаналізовані результати дослідження на 4-му тижні експерименту і було встановлено, що показники середньої товщини стінки артеріол у щурів експериментальної групи становили $(3,55 \pm 0,34)$ мкм, що було достовірно більше на 10,94%, відносно контрольної групи щурів, при $p < 0,05$. Ми виявили приріст товщини стінки на 5,97%, порівняно із 1-им тижнем дослідження, що свідчить про початкові прояви ремоделювання судинної стінки артеріол.

При світловій мікроскопії на 4-му тижні спостереження у щурів експериментальної групи артеріола визначається з чітко окресленою судинною стінкою, яка потовщена у зіставленні з контрольною групою. За рахунок гіпертрофії її оболонок, що звужує її функціональний просвіт. У самому просвіті визначаються еритроцити.

Внутрішній шар стінки артеріоли збережений, ендотелій його повністю вистилає. Середній шар більш виражений, його гладкі м'язові клітини щільніші, контури стінки на зрізі товщі. Одночасно в гангліонарному шарі виявляється виражений навкосудинний набряк, який проявляється розширенням навколосудинних просторів, розрідженням клітинних елементів навколо судини та появи світлих зон, що створює враження початку ремоделювання. Зовнішня оболонка тонка, без ознак перебудови (рис. 5.4).

Доведено, що на 8-му тижні дослідження комплексного впливу ХД у щурів експериментальної групи показник середньої товщини стінки артеріол сітківки становив $(4,20 \pm 0,35)$ мкм, що достовірно більше на 18,31% порівняно із показниками попереднього терміну спостереження ($p < 0,05$) і на 31,25% достовірно більше відносно результатів у контрольній групі щурів, при $p < 0,05$.

При світловій мікроскопії, на 8-му тижні спостерігається комплекс судинних та периваскулярних змін. Стінка артеріоли помірно потовщена за рахунок гіпертрофії її оболонки, що звужує її функціональний просвіт. У самому просвіті визначаються численні еритроцити. Одночасно в гангліонарному шарі виявляється виражений навкосудинний набряк, який проявляється розширенням навколосудинних просторів, розрідженням клітинних елементів навколо судини та появи світлих зон, а сама артеріола має значно потовщену стінку. Стінка на зрізі виглядає ширшою та щільною, при збереженні чітких меж між просвітом і стінкою. У самому просвіті визначаються численні еритроцити.

Внутрішній шар покритий ендотелієм. Середня оболонка помітно потовщена, її шар гладеньких м'язових клітин візуально займає більшу частину судинної стінки. Зовнішня оболонка тонка, представлена сполучнотканинними елементами. Одночасно в гангліонарному шарі виявляється виражений навкосудинний набряк, який проявляється розширенням навколосудинних просторів, розрідженням клітинних елементів навколо судини та появи світлих зон.

Таким чином, наявні мікроскопічні ознаки прогресуючого потовщення судинної стінки артеріол під дією комплексу ХД (рис. 5.5).

За даними 12-го тижня дослідження, виявлено, що показники середньої товщини стінки артеріоли у щурів експериментальної групи становили $(4,70 \pm 0,38)$ мкм, що є достовірно більшим на 11,90%, у зіставленні з попереднім терміном дослідження, при $p < 0,05$ і на 46,88% достовірно більшим за показники в контрольній групі щурів ($p < 0,05$).

На гістологічному препараті забарвленому гематоксилін-еозином, на 12-му тижні спостереження артеріоли сітківки візуалізується помірно потовщено за рахунок гіпертрофії її оболонки, що звужує її функціональний просвіт. Одночасно

в гангліонарному шарі виявляється виражений навкосудинний набряк, який проявляється розширенням навколосудинних просторів, розрідженням клітинних елементів навколо судини та появи світлих зон.

Таким чином, ми спостерігаємо динаміку прогресування структурних змін за 12 тижнів дослідження у стінці артеріол сітківки у щурів досліджуваної групи (рис. 5.6).

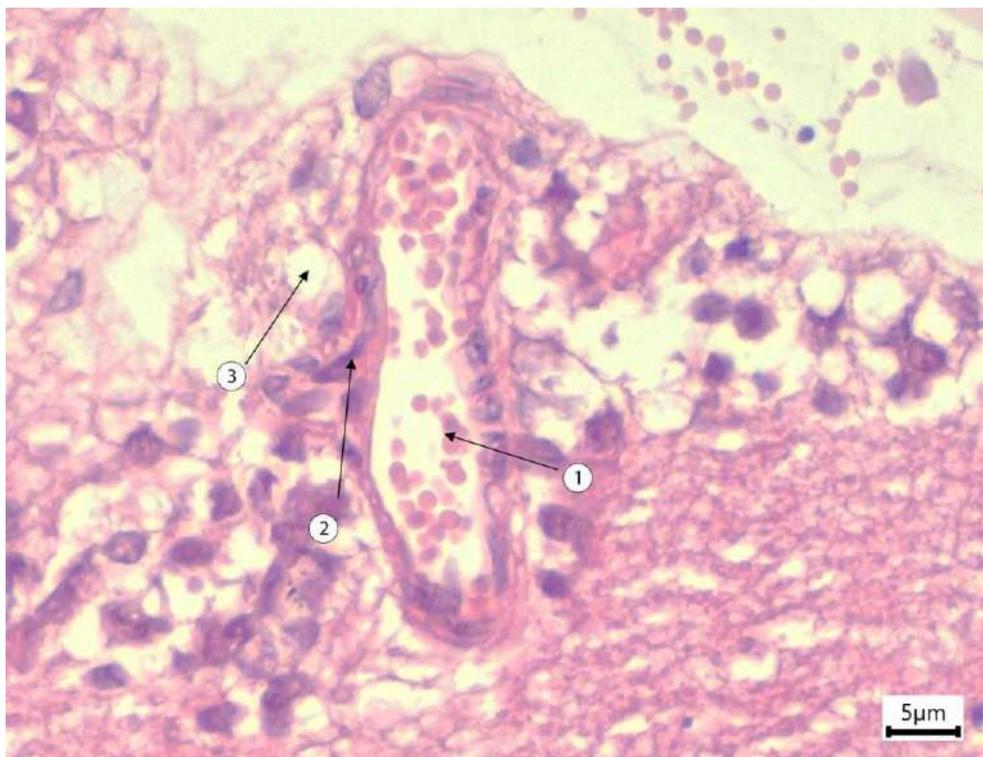
У ході дослідження встановлено, що на 16-му тижні показники середньої величини стінки артеріол в результаті дії ХД у щурів експериментальної групи становили $(5,15 \pm 0,40)$ мкм, що є на 60,94% достовірно більше за показники у контрольній групі ($p < 0,05$) та на 9,57% достовірно більше порівняно з результатами попереднього терміну експерименту, при $p < 0,05$.

На 16-му тижні експерименту на гістологічному препараті, який забарвлений гематоксиліном еозином у щурів експериментальної групи візуалізується артеріола сітківки з максимально вираженим потовщенням стінки, у просвіті якої щільно розташовані численні еритроцити, що свідчить про стаз крові. Артеріола в полі зору визначається з добре окресленою, еозинофільною стінкою, що візуально виглядає щільнішою та ширшою, ніж у контрольній групі.

Внутрішній контур судини нерівномірний, ендотеліальний шар збережений, без ознак повного порушення цілісності. Основні зміни локалізуються в середній оболонці, яка має вигляд потовщеної смуги.

У прилеглому гангліонарному шарі виявляється виражений навкосудинний набряк, який проявляється розширенням периваскулярних просторів, розрідженням та розпушенням тканини зі зміщенням клітинних елементів (рис. 5.7).

Отже, за 16 тижнів спостереження під впливом комплексу ХД у щурів експериментальної групи встановлено перебудову артеріол сітківки, що проявлялася поєднаними змінами діаметра просвіту та товщини судинної стінки. На ранніх термінах експерименту відзначалося достовірно звуження просвіту артеріол ($p < 0,05$) з 1-го по 4-ий тиждень на тлі тенденції до потовщення стінки.



Умовні позначки: 1 – артеріола сітківки (просвіт судини); 2 – артеріола сітківки (просвіт судини); 3 – периваскулярна зона нейросітківки (помірний набряк).

Рис. 5.7. Товщина стінки артеріол сітківки щура експериментальної групи 16 тижень дослідження. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40.

Надалі, починаючи з 8-го тижня, спостерігалось достовірне відновлення та переважання дилатації просвіту ($p < 0,05$) до 16-го тижня при у стійкому достовірному ($p < 0,05$) прогресуючому потовщенні судинної стінки. Сукупність цих змін, свідчить про ремоделювання артеріол сітківки з наростанням структурної перебудови стінки, що може розцінюватися як прояв зниження її еластичних властивостей.

Вивчаючи вплив комплексу ХД на судини мікрогемодинамічного русла, перед нами в ході дослідження, виникла необхідність визначити, на скільки будуть виражені вплив глютамату натрію, нітрити натрію та Понсо 4R на діаметр просвіту та товщину стінок у венулах сітківки у досліджуваної групи щурів. Адже це буде впливати на діаметр судин і, відповідно, матиме виражений ефект на гемодинаміку в сітківці ока.

У ході дослідження, встановлено, що у контрольної групи щурів середній діаметр просвіту венул сітківки становив $(37,04 \pm 1,09)$ мкм (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Порівняльна характеристика морфометричних показників діаметра просвіту венул сітківки ока у щурів контрольної та експериментальної груп з 1 по 16 тиждень під дією комплексу харчових добавок

Група / термін спостереження	Діаметр просвіту венули сітківки (мкм). $M \pm SD$	$\Delta\%$ між показниками контрольної та експериментальної групи	$\Delta\%$ між показниками поточного і попереднього терміну спостереження
Контроль n=14	$37,04 \pm 1,09$	–	–
1 тиждень n=14	$35,20 \pm 0,97$ *	–4,97%	–
4 тиждень n=14	$31,80 \pm 0,79$ *, **	–14,15%	–9,66%
8 тиждень n=14	$34,30 \pm 1,23$ *, **	–7,40%	+7,86%
12 тиждень n=14	$36,80 \pm 1,46$ **	–0,65%	+7,29%
16 тиждень n=14	$40,50 \pm 1,53$ *, **	+9,34%	+10,05%

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

Нами встановлено, що на першому тижні спостереження, у щурів експериментальної групи середній діаметр просвіту венул достовірно зменшився на 4,97% і становив $(35,20 \pm 0,97)$ мкм, порівняно з показниками контрольної групи щурів ($p < 0,05$).

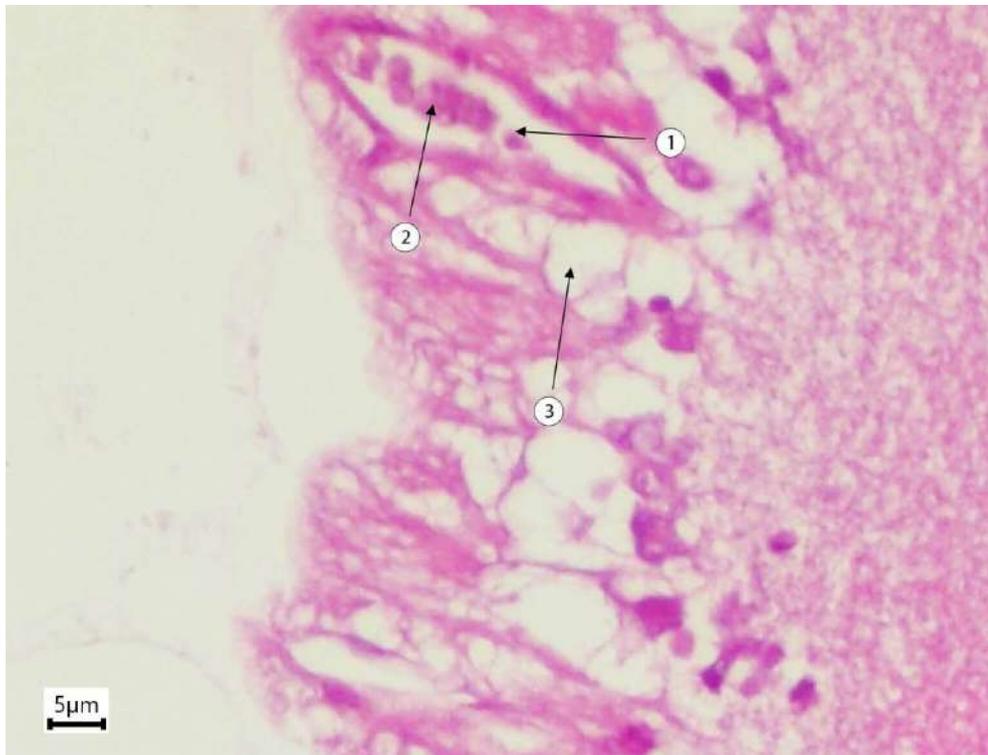
Встановлено, що на 1-му тижні дослідження у щурів експериментальної групи візуалізуються на препаратах венули сітківки зі звуженим просвітом відносно контрольної групи, що морфологічно відповідає початковій вазоконстрикції венозної ланки мікроциркуляції. Контури венул виглядають округлими, з незначною нерівномірністю просвіту. Ендотелій збережений в ньому

візуалізуються початкові реактивні зміни у вигляді помірного набухання ендотеліоцитів, що оптично робить внутрішній контур судини менш чітким.

У просвіті венул візуалізується кров'яний згусток, що є ознакою сповільнення кровотоку та ділянки агрегації формених елементів без вираженого стазу. Периваскулярно визначаються початкові прояви тканинного набряку.

Виявлено, що до четвертого тижня діаметр просвіту венули достовірно зменшився на 14,15%, як у контрольній групі щурів, при $p < 0,05$, так і порівняно з результатами попереднього терміну спостереження на 9,66 %, при $p < 0,05$.

Мікроскопічно на 4-му тижні дослідження у щурів експериментальної групи венула сітківки визначається з вираженим звуженням просвіту (рис. 5.8).



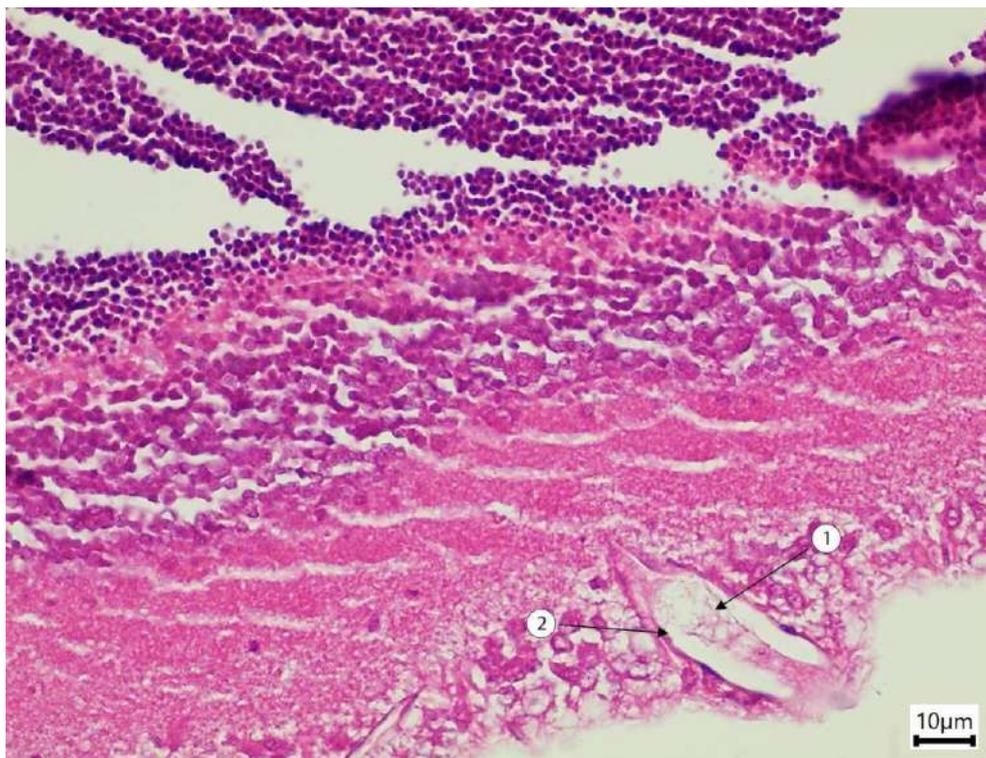
Умовні позначки: 1 – венула сітківки; 2 – формені елементи крові в просвіті (ознаки неоднорідного наповнення); 3 – периваскулярна вакуолізація клітин.

Рис. 5.8. Діаметр просвіту та товщина стінки венул сітківки щура експериментальної групи 4 тижень дослідження. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40.

Просвіт має нерівномірні контури, місцями виглядає деформованим, що

відповідає стійкому венулярному спазму та гемодинамічним порушенням. Ендотелій зберігається, але спостерігаються реактивні зміни потовщення ендотеліального шару, внаслідок чого внутрішня поверхня судини виглядає нерівною. У просвіті виявляються згустки крові, еритроцити розташовані щільніше, є осередки агрегатів, що свідчить про уповільнення кровотоку. Периваскулярно можуть відмічатися помірно розпушення тканини та локальна периваскулярна набряклість, що морфологічно узгоджується з порушенням венозного відтоку та змінами.

За отриманими даними на восьмому тижні спостереження у щурів експериментальної групи середня величина діаметру просвіту венул достовірно збільшилась на 7,86 %, порівняно з показниками попереднього періоду, при $p < 0,05$ і досягла $(34,30 \pm 1,23)$ мкм, але була достовірно меншою на 7,40%, ніж у контрольній групі щурів ($p < 0,05$).



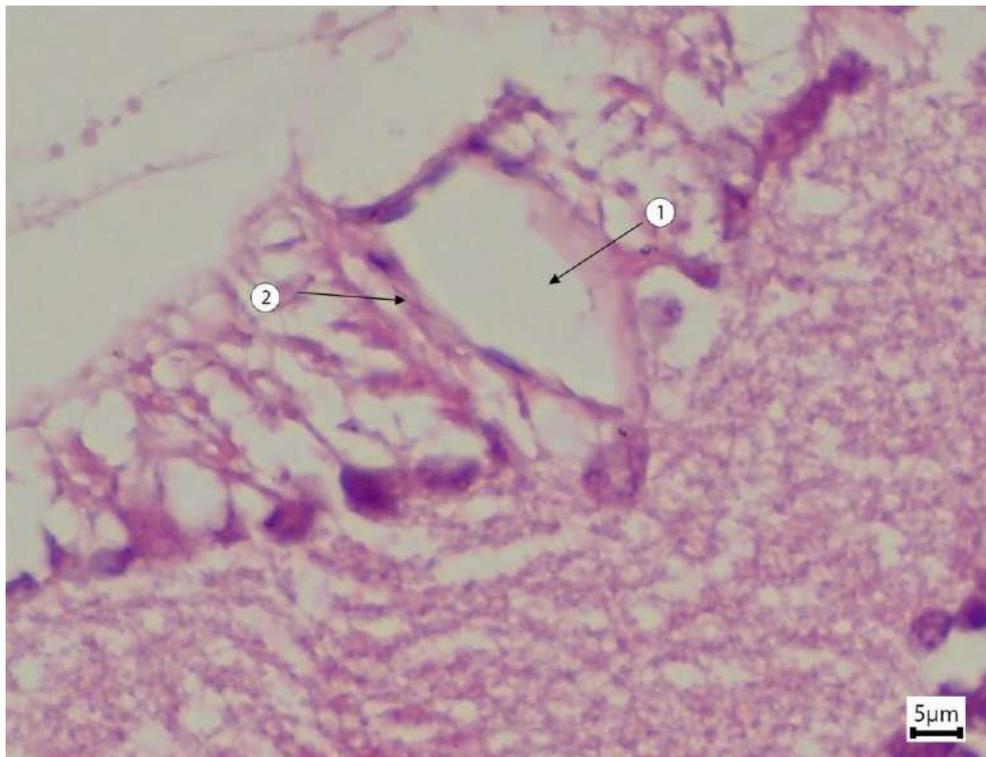
Умовні позначки: 1 – венула сітківки (просвіт помірно відновлений); 2 – ендотеліальна вистилка (внутрішній контур судини).

Рис. 5.9. Діаметр просвіту та товщина стінки венул сітківки щура експериментальної групи 8 тижень дослідження. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40.

При гістологічному дослідженні на 8-му тижні венули сітківки візуалізуються з частковим відновленням діаметру просвіту. Венула виглядає помірно розширеною внутрішній контур збільшений, просвіт візуалізується деформованим. Зберігаються ознаки недостатнього венозного наповнення.

Ендотеліальний шар збережений, спостерігаються реактивні зміни у вигляді нерівномірності внутрішнього контуру. У просвіті визначаються формені елементи крові; у полі зору зберігаються ознаки сповільнення мікроциркуляції (рис. 5.9).

Визначено, що на дванадцятому тижні експерименту, показники середнього діаметру просвіту венул сітківки у щурів досліджуваної групи достовірно збільшилися на 7,29 % ($p < 0,05$), відносно попереднього періоду дослідження і становили $(36,8 \pm 1,46)$ мкм. Це збільшення було недостовірним відносно показників у контрольній групі щурів.



Умовні позначки: 1 – венула сітківки; 2 – ендотеліальна вистилка (внутрішній контур судини).

Рис. 5.10. Діаметр просвіту венул сітківки щура експериментальної групи 12 тижень дослідження. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40.

При світловій мікроскопії на 12-му тижні у щурів експериментальної групи виявлено ознаки помірного розширення просвіту венул; їх зовнішній контур збільшений, а просвіт візуалізується деформованим, втрачаючи правильну округлу форму. Безпосередньо навколо судинної стінки виявляється чітко окреслена зона периваскулярного набряку, що проявляється просвітленням та розрідженням периваскулярного простору (рис. 5.10).

У ході дослідження встановлено, що до шістнадцятого тижня показники середнього діаметру просвіту венул достовірно збільшилися і досягли $(40,50 \pm 1,53)$ мкм. Показник був на 9,34% достовірно більшим, ніж у контрольній групі щурів, і на 10,05% достовірно більшим, ніж значення в попередній період спостереження ($p < 0,05$).

На 16-му тижні дослідження встановлено, що у щурів експериментальної групи на гістологічних зрізах візуалізуються ознаки подальшого розширення просвіту венул; їх зовнішній контур збільшений, а просвіт візуалізується деформованим, втрачаючи правильну округлу форму.

Безпосередньо навколо судинної стінки виявляється чітко окреслена зона периваскулярного набряку, що проявляється просвітленням та розрідженням периваскулярного простору.

При морфометричному дослідженні середньої товщини стінки венул сітківки під час комплексного впливу ХД показник середньої товщини стінки венул контрольної групи становив $(1,60 \pm 0,08)$ мкм.

Як показали дослідження на 1-му тижні експерименту у щурів досліджуваної групи середня величина товщини стінки венули становила $(1,80 \pm 0,14)$ мкм, що на 12,50% достовірно більше, від показників в контрольній групі щурів, при $p < 0,05$. Результати подані в табл. 5.4.

Мікроскопічно, на 1-му тижні експерименту у щурів експериментальної групи виявлено, що стінка венули виглядає потовщеною за рахунок помірного набухання ендотеліальних клітин, а також плазматичного просякання субендотеліального шару. Контури ендотелію рівні, визначається незначна нерівномірності товщини по периметру.

Порівняльна характеристика морфометричних показників товщини стінки венул сітківки ока у щурів контрольної та експериментальної груп з 1 по 16 тиждень під дією комплексу харчових добавок

Група / термін спостереження	Товщина стінки венули сітківки (мкм). M±SD	Δ% між показниками контрольної та експериментальної групи	Δ% між показниками поточного і попереднього терміну спостереження
Контроль n=14	1,60±0,08	–	–
1 тиждень n=14	1,80±0,14 *	+12,50%	–
4 тиждень n=14	2,00±0,14 *, **	+25,00%	+11,11%
8 тиждень n=14	2,20±0,22 *, **	+37,50%	+10,00%
12 тиждень n=14	2,20±0,30 *	+37,50%	+0,00%
16 тиждень n=14	2,40±0,38 *	+50,00%	+9,09%

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

Периваскулярно визначається помірна оптична розрідженість тканини, без виражених деструктивних змін, що свідчить про ранній етап венулярної дисфункції з підвищенням проникності та реактивною перебудовою судинної стінки.

Встановлено, що на 4-му тижні дослідження, у щурів експериментальної групи показники середньої товщини венули сітківки ока становить (2,00±0,14) мкм, що на 11,11% достовірно більше, від результатів попереднього терміну дослідження ($p < 0,05$) та на 25,00%, достовірно більше проти контрольної групи щурів, при $p < 0,05$.

При світлооптичній мікроскопії виявлено, що на 4-му тижні стінка венули помітно потовщена за рахунок гіпертрофії її оболонок. Ендотеліальна вистилка

судини збережена, без ознак десквамації чи проліферації. Безпосередньо навколо судинної стінки виявляється чітко окреслена зона периваскулярного набряку, що проявляється просвітленням та розрідженням периваскулярного простору (рис. 5.8).

Виявлено, що на 8-му тижні дослідження, у щурів експериментальної групи показники середньої величини товщини стінки венули сітквки становили $(2,20 \pm 0,22)$ мкм, що на 10,00% достовірно більше від показників попереднього терміну спостереження і на 37,50% достовірно більше у зіставленні з контрольною групою щурів, при $p < 0,05$.

Встановлено, що на 8-му тижні при мікроскопії стінка венули візуалізується нерівномірно потовщеною, в окремих ділянках ущільнена та еозинофільна, що відповідає тривалішому плазматичному просяканню та початковим явищам ремоделювання стінки.

Ендотелій виглядає нерівним, з ознаками ендотеліальної дисфункції. Периваскулярні тканини виглядають розпушеними, з ділянками набряку, що є наслідком порушення бар'єрної функції венулярної ланки (рис. 5.9).

У ході проведеного експерименту, на 12-му тижні дослідження комплексного впливу ХД, на середні показники товщини стінки венул сітківки ока у щурів експериментальної групи, виявлено, що вони становлять $(2,20 \pm 0,30)$ мкм, це на 37,50% достовірно більше від показників у контрольній групі щурів.

При гістологічному дослідженні виявлено, що на 12-му тижні, зберігається збільшена товщина венул сітківки без подальшого приросту. Спостерігається стабілізація структурних змін на досягнутому рівні. Стінка венули потовщена та більш щільна, ніж у контрольній групі, із збереженням ознак плазматичного просякання та реактивних змін ендотелію.

Периваскулярно зберігається набряк різного ступеня вираженості. Процес набуває хронічного характеру. Стінка венули знаходиться в стані тривалого ремоделювання.

Як свідчать результати дослідження, на 16-му тижні експерименту середні показники товщини стінки венули у щурів експериментальної групи становили

($2,40 \pm 0,38$) мкм, і є достовірно більші на 50,00% порівняно з показниками у контрольній групі щурів, при $p < 0,05$.

На гістологічних зрізах виявлено, що на 16-му тижні венули мають виражене потовщення стінки, яка візуалізується ущільненою більш еозинофільною з ознаками структурної перебудови. Ендотелій місцями виглядає реактивно зміненим, що характерно для тривалої ендотеліальної дисфункції.

Спостерігаються периваскулярні зміни, тканини навколо судини виглядають набряклими, з формуванням світлих зон, що характерно для підвищеної проникності та хронічної мікроциркуляторної недостатності, що відповідає стійкому венулярному ремоделюванню з потовщенням стінки та ймовірним зниженням її еластичних властивостей.

Отже, в результаті поглибленого дослідження діаметра просвіту венул та товщини їхньої стінки встановлено, що здійснюється перебудова венулярної ланки мікроциркуляторного русла сітківки під впливом комплексу ХД.

На ранніх термінах (1–4 тижні) спостерігається достовірне звуження просвіту венул ($p < 0,05$) на тлі достовірного прогресивного потовщення стінки ($p < 0,05$), що узгоджується з реактивними змінами ендотелію та підвищенням судинної проникності.

Надалі (8–12 тижні) спостерігалася тенденція до відновлення діаметра просвіту при збереженні потовщеної стінки, що засвідчує про структурні зміни і перехід процесу у хронічну фазу.

До 16-го тижня відмічалось достовірне розширення просвіту венул ($p < 0,05$) у поєднанні з достовірним максимальним потовщенням стінки ($p < 0,05$), що є доказом венулярного ремоделювання з імовірним зниженням еластичних властивостей судинної стінки та персистуванням мікроциркуляторних порушень під дією хімічних речовин.

За результатами дослідження середній діаметр просвіту капілярів у сітківці контрольної групи щурів становить ($5,50 \pm 0,56$) мкм (табл. 5.5).

Порівняльна характеристика морфометричних показників діаметра просвіту капілярів сітківки у щурів контрольної та експериментальної груп з 1 по 16 тиждень під дією комплексу харчових добавок

Група / термін спостереження	Діаметр просвіту капілярів сітківки (мкм.) $M \pm SD$	$\Delta\%$ між показниками контрольної та експериментальної групи	$\Delta\%$ між показниками поточного і попереднього терміну спостереження
Контроль n=14	5,50±0,56	–	–
1 тиждень n=14	3,30±0,45 *	–40,00%	–
4 тиждень n=14	4,20±0,41 *, **	–23,64%	+27,27%
8 тиждень n=14	5,70±0,34 **	+3,64%	+35,71%
12 тиждень n=14	6,30±0,41 *, **	+14,55%	+10,53%
16 тиждень n=14	6,80±0,49 *, **	+23,64%	+7,94%

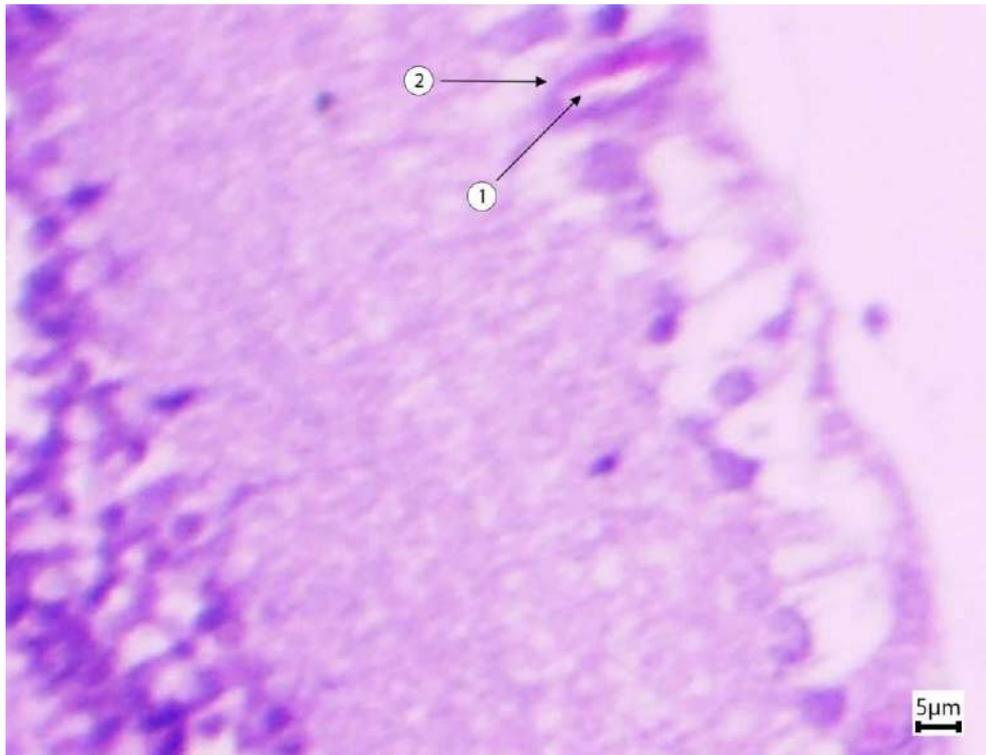
Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою; ** – $p < 0,05$ порівняно з попереднім терміном спостереження

Встановлено, що на 1-му тижні після застосування комплексу ХД, показник середнього діаметру просвіту капілярів сітківки у щурів експериментальної групи достовірно зменшився на 40,00%, порівняно з показниками у контрольній групі щурів, і становив $(3,30 \pm 0,45)$ ($p < 0,05$).

При світловій мікроскопії капілярів сітківки на 1-му тижні дослідження, у щурів експериментальної групи на гістологічних зрізах забарвлених гематоксилін-еозином візуалізуються спазмовані капіляри мікроциркуляторного русла сітківки. Виявляються поодинокі капіляри з різко звуженим просвітом.

Ендотелій капілярів чітко окреслений. Навколо окремих капілярів відзначаються помірно розширені перикапілярні світлі зони. Морфологічна картина узгоджується з отриманими морфометричними результатами і відображає

ранню мікроциркуляторну реакцію на комплексний вплив ХД із переважанням звуження капілярів та зниження їх кровонаповнення (рис. 5.11).

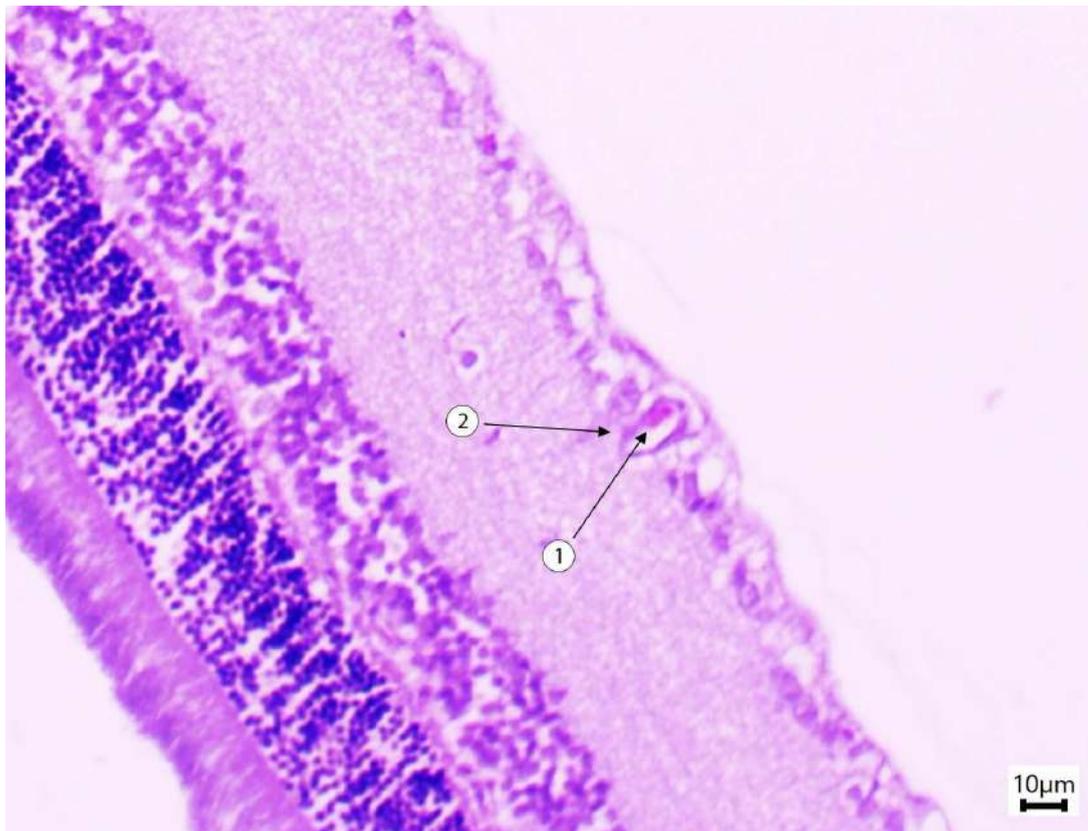


Умовні позначки: 1 – капіляри сітківки; 2 – ендотеліальна вистилка (внутрішній контур судини).

Рис. 5.11. Діаметр просвіту капілярів сітківки щура експериментальної групи 1 тиждень дослідження. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40.

Після чотирьох тижнів дослідження спостерігалася тенденція до відновлення кровопостачання завдяки обмінному ланцюгу гемомікроциркуляторного русла сітківки, що проявилася достовірним збільшенням показника середнього діаметра просвіту капілярів у щурів експериментальної групи до $(4,20 \pm 0,41)$ мкм, що на 23,64% було достовірно більшим, ніж у контрольній групі щурів, і на 27,27% достовірно більше, ніж у попередній період спостереження ($p < 0,05$).

Встановлено, що на 4-му тижні дослідження капіляри візуалізуються ознаки помірного розширення просвіту капілярів, їх зовнішній контур збільшений, а просвіт візуалізується деформованим, втрачаючи правильну округлу форму (рис. 5.12).



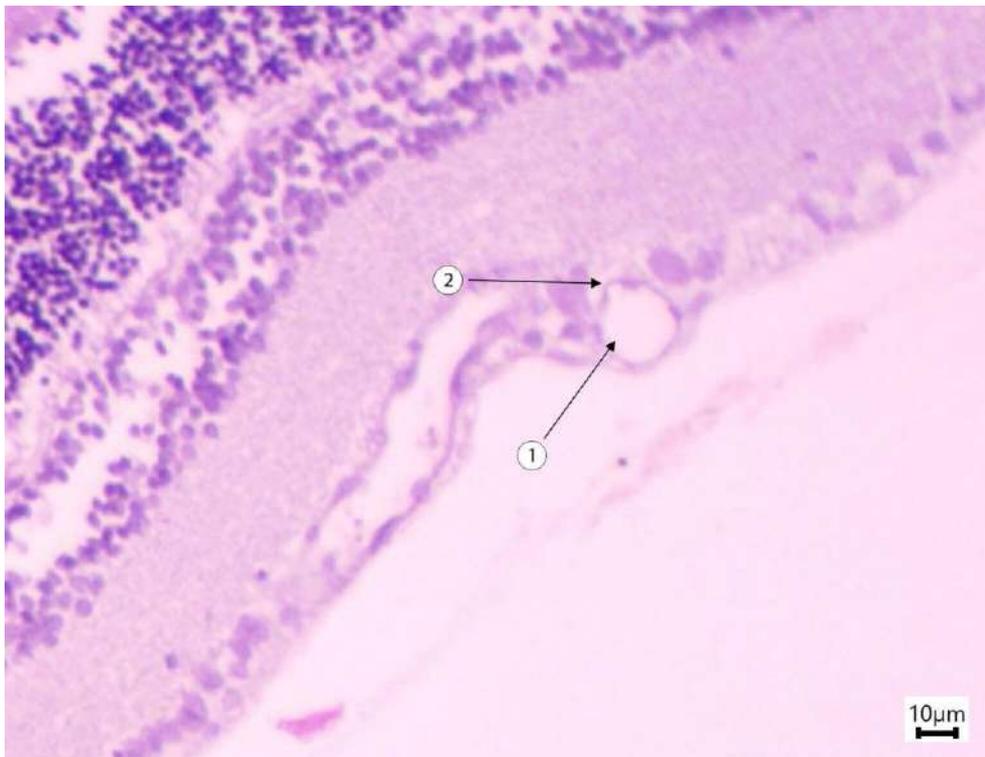
Умовні позначки: 1 – капіляри сітківки; 2 – ендотеліальна вистилка (внутрішній контур судини).

Рис. 5.12. Діаметр просвіту капілярів сітківки щура експериментальної групи 4 тиждень дослідження. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40.

Доведено, що на восьмому тижні показник середнього діаметру просвіту капілярів становив $(5,70 \pm 0,34)$ мкм, що було достовірно більшим на 35,71% порівняно з попереднім періодом дослідження ($p < 0,05$), в той час спостерігалось недостовірне збільшення на 3,64% проти контрольної групи щурів.

На світлооптичному рівні на 8-му тижні дослідження виявлено, ознаки подальшої тенденції просвіту капілярів до розширення, їх просвіти мають округлішу або овальну форму, що візуально збільшує їх поперечний зріз.

Стінки капілярів тонші через пасивне розтягнення, а ендотеліальні клітини виглядають сплюсненими (рис. 5.13).



Умовні позначки: 1 – капіляри сітківки; 2 – ендотеліальна вистилка (внутрішній контур судини).

Рис. 5.13. Діаметр просвіту капілярів сітківки щура експериментальної групи 8 тиждень дослідження. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40.

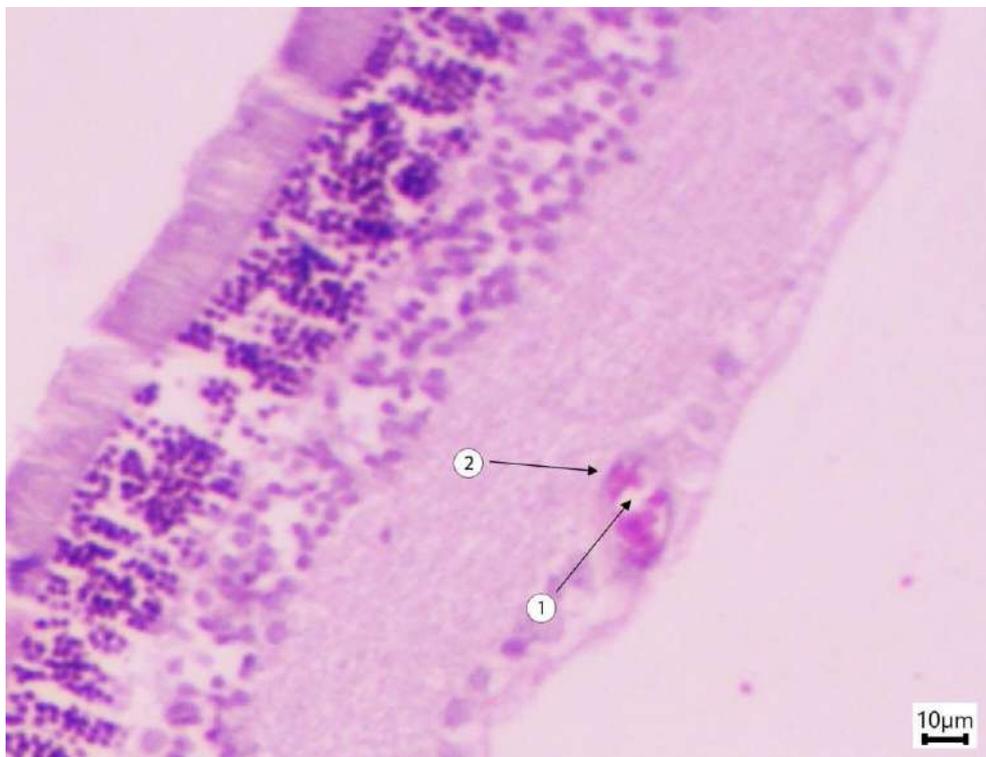
Встановлено, що на 12-му тижні дослідження, показники середньої величини діаметру просвіту капілярів у щурів експериментальної групи становили $(6,30 \pm 0,41)$ мкм, які були на 14,55% достовірно більшими, ніж у контрольній групі щурів, і на 10,53% достовірно більшим, за значення в попередній період спостереження, при $p < 0,05$.

Мікроскопічно, на 12-му тижні дослідження, виявляються гістологічні зміни у капілярах сітківки, спостерігається дилатація каплярів. Вони мають ширший просвіт, нерівномірний по протяжності, з формуванням ділянок помірного переповнення кров'ю.

Ендотелій сплющений, місцями з ознаками реактивних змін, що пов'язано з проявами ремоделювання капілярної стінки. Перикапілярно зберігаються ознаки інтерстиціального набряку у вигляді дрібних оптично світлих зон навколо судин.

Виявлено, що після 16-ти тижнів експерименту середня величина діаметру просвіту капілярів у щурів експериментальної групи становила $(6,80 \pm 0,49)$ мкм, що було на 23,64% достовірно більшим, за контрольну групу щурів та на 7,94% достовірно більшим, за значення в попередній період спостереження ($p < 0,05$).

При гістологічному дослідженні, на 16-му тижні у щурів експериментальної групи візуалізуються ознаки подальшого розширення просвіту капілярів, їх просвіти мають овальну форму, що візуально збільшує їх поперечний зріз. Стінки капілярів тонші через пасивне розтягнення, а ендотеліальні клітини виглядають сплюсненими. Просвіт капілярів заповнені еритроцитами (рис. 5.14).



Умовні позначки: 1 – капіляри сітківки; 2 – ендотеліальна вистилка (внутрішній контур судини).

Рис. 5.14. Діаметр просвіту капілярів сітківки щура експериментальної групи 16 тиждень дослідження. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40.

Таким чином, у ході дослідження встановлено діаметр просвіту капілярів сітківки під впливом комплексу ХД. В ході дослідження на 1-му тижні спостереження визначалося достовірно ($p < 0,05$) звуження просвіту капілярів, що

відповідає ранній мікроциркуляторній реакції з тенденцією до гіпоперфузії.

Надалі, починаючи з 4-го тижня, візуалізувалась компенсаційна перебудова гемомікроциркуляторного русла з достовірним ($p < 0,05$) збільшенням просвіту капілярів, а на 8-му тижні показник досягав значень, близьких до контрольних, що може свідчити про тимчасове відновлення капілярного кровотоку.

У пізні терміни експерименту (12–16 тижень) виявлено стійку тенденцію до достовірної ($p < 0,05$) дилатації капілярів із перевищенням контрольних показників, що відображає прогресування дисрегуляції тонуусу мікросудин і прояви ремоделювання капілярної ланки. Сукупність морфометричних даних свідчить про перехід від раннього вазоконстрикторного компонента до пізньої дилатації, яка може асоціюватися з порушенням ендотеліальної регуляції, хронічним токсичним ураженням під впливом комплексу ХД.

5.2 Морфологічні зміни судин гемомікроциркуляторного русла хоріоїдеї ока щурів під дією харчових добавок

Судинна оболонка (хоріоїдея) входить у структуру заднього сегменту очного яблука у щурів. У нормі при гістологічному дослідженні вона складається з декількох шарів [85]. Супрахоріоїдальний зовнішній шар, який прилягає до склери і являє собою тонкі пластинки волокнистої сполучної тканини [174]. У цьому шарі знаходяться циліарні судини та нервові клітини [171].

Шар великих судин містить переважно артеріальні і венозні судини між якими знаходяться меланоцити, колагенові та еластичні волокна, які об'єднуються та утворюють волокнисті сплетіння. Артерії цього шару є типовими м'язовими артеріями [35].

Шар середніх судин – в ньому переважають артеріальні судини середнього і дрібного калібру, які розгалужуються і анастомозують, утворюючи хоріокапілярний шар. Шари великих і середніх судин об'єднуються, утворюючи строму судинної оболонки (хоріоїдеї) [46]. Хоріокапілярний шар утворений капілярами, які розташовуються в один ряд у вигляді сітки, яка прилягає до мембрани Бруха, яка

відділяє хоріокапілярний шар від пігментного епітелію сітківки [58].

Хоріокапілярний шар простягається від зорового нерву до зубчастої лінії (до межі оптичної частини сітківки), така структура створює можливості інтенсивного обміну між пігментним епітелієм і кров'ю [21]. До периферії капілярна сітка стає більш нерівномірною, міжкапілярні проміжки збільшуються і в ділянці зубчастої лінії капіляри збираються в довгі паралельні ряди, які йдуть переважно у меридіанному напрямку [49]. Між капілярами розміщується сітка колагенових волокон з фібробластами, які формують опорну систему для хоріокапілярів [134].

При вивченні комбінованого впливу ХД на задній сегмент очного яблука у щурів в ході дослідження необхідно вивчити як ці речовини будуть впливати на ширину просвіту хоріоїдальних артеріол, товщину їх стінки та діаметр просвіту хоріокапілярів.

Таблиця 5.6

Порівняльна характеристика морфометричних показників середнього діаметра просвіту хоріоїдальних артеріол ока у щурів контрольної та експериментальної груп з 1 по 16 тиждень під дією комплексу харчових добавок

Група / термін спостереження	Середній діаметр просвіту хоріоїдальних артеріол (мкм). M±SD	Δ% між показниками контрольної та експериментальної групи	Δ% між показниками поточного і попереднього терміну спостереження
Контроль n=14	50,47 ± 5,37	–	–
1 тиждень n=14	48,03 ± 5,11	–4,83%	–
4 тиждень n=14	44,78 ± 4,76 *	–11,27%	–6,77%
8 тиждень n=14	41,06 ± 4,37 *, **	–18,64%	–8,31%
12 тиждень n=14	39,41 ± 4,19 *	–21,91%	–4,02%
16 тиждень n=14	38,06 ± 4,05 *	–24,58%	–3,42%

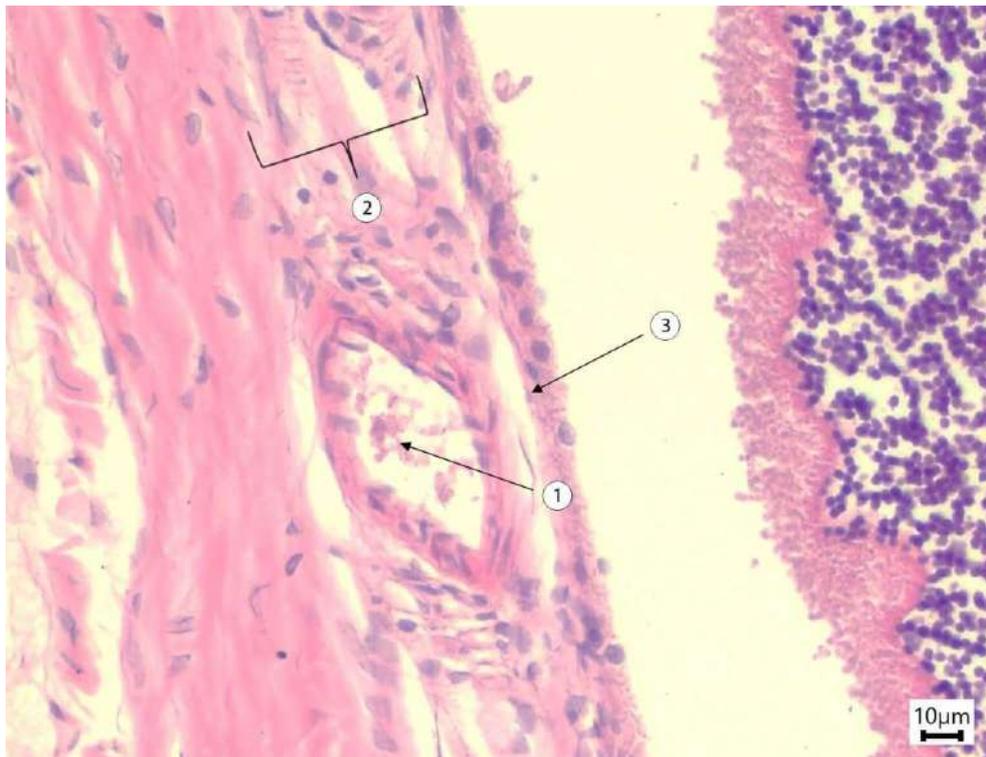
Примітки: * – p<0,05 порівняно з контрольною групою, ** – p<0,05 порівняно з попереднім терміном спостереження.

При морфометричному дослідженні середні показники ширини просвіту хоріоїдальних артеріол у щурів контрольної групи становили $(50,47 \pm 5,37)$ мкм (табл. 5.6).

У ході проведеного дослідження комплексного впливу ХД на середні показники діаметра просвіту хоріоїдальних артеріол у щурів експериментальної групи на 1-му тижні спостереження становила $(48,03 \pm 5,11)$ мкм і достовірно не відрізнялась від показників контрольної групи.

На 1-му тижні у експериментальній групі щурів просвіт хоріоїдальних артеріол збережений, контури судин рівні, ендотелій без деструктивних змін.

Виявлено, що на 4-му тижні дослідження показник діаметра просвіту хоріоїдальних артеріол у щурів експериментальної групи становив $(44,78 \pm 4,76)$ мкм, що на 11,27% менше, ніж у контрольній групі, при $p < 0,05$.



Умовні позначки: 1 – хоріоїдальна артеріола (просвіт); 2 – хоріоїдея; 3 – пігментний епітелій.

Рис. 5.15. Діаметр просвіту хоріоїдальних артеріол щура експериментальної групи 4 тиждень дослідження. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40.

На світлооптичному рівні виявлено, що на 4-му тижні дослідження у щурів експериментальної групи візуалізується зменшення діаметру хоріоїдальної артеріоли, просвіт виглядає різко звуженим та заповненим еритроцитами. Навколо судин виявляються чіткі світлі проміжки, що розділяють стінку судини від навколишньої стромы судинної оболонки (рис. 5.15).

На 8-му тижні дослідження встановлено, що середній діаметр просвіту хоріоїдальної артеріоли у щурів експериментальної групи становив $(41,06 \pm 4,37)$ мкм. Цей показник був достовірно меншим на 18,64 % порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$) та на 8,31 % меншим від значення, зафіксованого на попередньому терміні спостереження ($p < 0,05$).



Умовні позначки: 1 – хоріоїдальна артеріола (просвіт); 2 – хоріоїдея; 3 – пігментний епітелій.

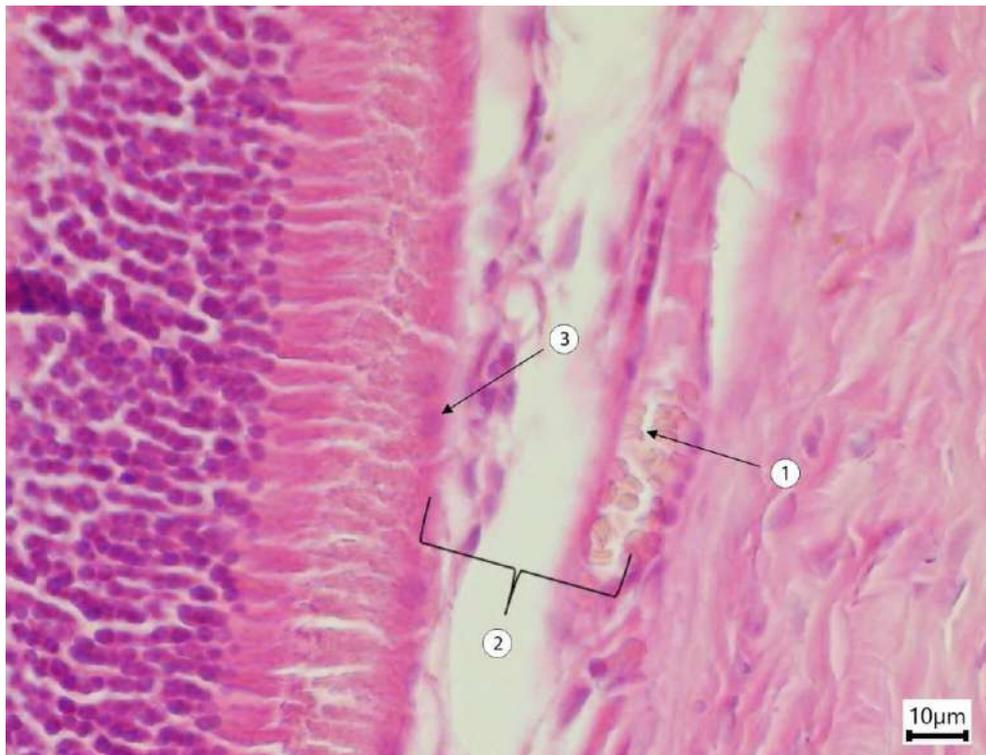
Рис. 5.16. Діаметр просвіту та товщина хоріоїдальних артеріол щура експериментальної групи 8 тиждень дослідження. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40.

При гістологічному дослідженні на 8-му тижні експерименту у щурів експериментальної групи візуалізується ангіоспазм хоріоїдальних артеріол, їх

просвіт виглядає різко звуженим, і набуває витягнутої форми, заповненим еритроцитами. Навколо судин чітко виявляються широкі, незабарвлені світлі проміжки, які відокремлюють артеріолу від навколишньої хоріоїдальної стромы. Проміжки не містять видимих клітинних елементів або волокон (рис. 5.16).

Як свідчать результати експерименту, на 12-му тижні дослідження показник середнього діаметру просвіту хоріоїдальних артеріол у щурів експериментальної групи становив $(39,41 \pm 4,19)$ мкм, що на 21,91% менше від результатів у контрольній групі, при $p < 0,05$

Гістологічно, на 12-му тижні дослідження у щурів експериментальної групи в судинній оболонці візуалізується просвіт хоріоїдальної артеріоли який різко звужений, місцями деформований і набуває витягнутої, щілиноподібної форми, заповнений еритроцитами (рис. 5.17).



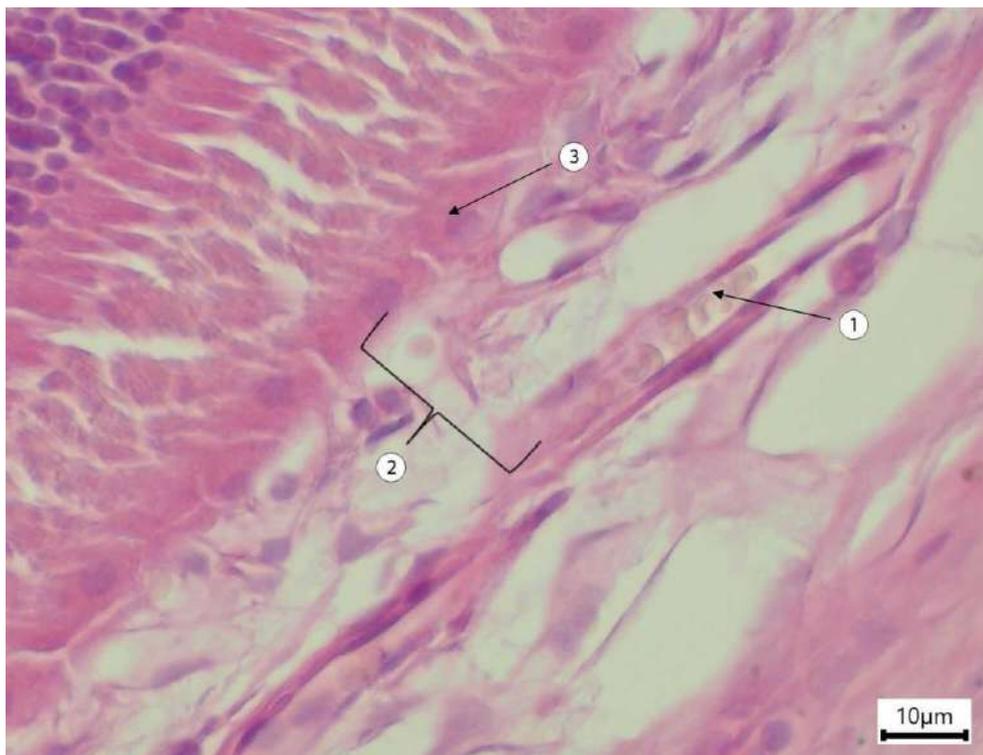
Умовні позначки: 1 – хоріоїдальна артеріола (просвіт); 2 – хоріоїдея; 3 – пігментний епітелій.

Рис. 5.17. Діаметр просвіту та товщина стінки хоріоїдальних артеріол щура експериментальної групи 12 тиждень дослідження. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40.

Навколосудинно чітко виявляються широкі, незабарвлені світлі проміжки, які відокремлюють артеріолу від навколишньої хоріоїдальної строми. Проміжки не містять видимих клітинних елементів.

Нами проаналізовано і встановлено, що на 16-му тижні дослідження комбінованого впливу ХД у щурів експериментальної групи показник середнього діаметру просвіту хоріоїдальних артеріол становить $(38,06 \pm 4,05)$ мкм, що на 24,58% достовірно менше за показники в контрольній групі щурів, при $p < 0,05$.

При гістологічному дослідженні у щурів експериментальної групи візуалізується хоріоїдальна артеріола зі стійким звуженням просвіту. Просвіт судини малий, місцями нерівномірної конфігурації, з ділянками сплюснення, заповнений еритроцитами. Навколосудинно виявляються чіткі світлі проміжки між стінкою артеріоли та навколишньою стромою, що свідчить ремоделюванню судинної стінки (рис. 5.18).



Умовні позначки: 1 – хоріоїдальна артеріола (просвіт); 2 – хоріоїдея; 3 – пігментний епітелій.

Рис. 5.18. Діаметр просвіту хоріоїдальних артеріол щура експериментальної групи 16 тиждень дослідження. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40.

Отже, за результатами дослідження можемо зробити висновок, що під дією ХД показник середнього діаметру просвіту хоріоїдальних артеріол достовірно зменшувався на 24,58% ($p < 0,05$) з 4-го по 16-ий тиждень експерименту у досліджуваній групі, порівняно з контрольною, а на 8-му тижні зафіксоване достовірне зменшення до 8,31% порівняно з результатами попереднього терміну спостереження ($p < 0,05$).

Таким чином, глутамат натрію, нітрит натрію та Понсо 4R сприяє зменшення діаметру просвіту хоріоїдальних артеріол, що призводить до зменшення кровопостачання у судинній оболонці і порушенню обмінних процесів.

В ході проведення дослідження виникла необхідність у визначенні не тільки діаметру просвіту хоріоїдальних артеріол, а і товщини її стінки, необхідно було визначити яким чином ХД будуть впливати на стінку хоріоїдальних артерій і до яких структурних змін це призведе. Саме вирішення цих питань і стало наступним етапом нашого дослідження.

При морфометричному дослідженні показників середньої товщини стінки хоріоїдальних артеріол у щурів контрольної групи становив ($9,48 \pm 1,13$) мкм (табл. 5.7)

За результатами нашого морфометричного дослідження 1-го тижня дослідження було встановлено, що середня товщина стінки хоріоїдальних артеріол у щурів експериментальної групи становить ($9,74 \pm 1,16$) мкм. Це збільшення товщини стінки порівняно з контрольною групою не мало достовірного підтвердження.

При мікроскопії стінки хоріоїдальної артеріоли у щурів експериментальної групи на 1-му тижні дослідження встановлено, що будова стінки збережена. Визначається незначне потовщення судинної стінки, що характерне для підвищення тонуусу гладких м'язових клітин середньої оболонки та незначна щільність судинної стінки. Ендотелій зберігає рівномірність, периваскулярна строма без суттєвих змін.

Порівняльна характеристика морфометричних показників середньої товщини стінки хоріоїдальних артеріол ока у щурів контрольної та експериментальної груп з 1 по 16 тиждень під дією комплексу харчових добавок

Група / термін спостереження	Середня товщина стінки хоріоїдальних артеріол (мкм). M±SD	Δ% між показниками контрольної та експериментальної групи	Δ% між показниками поточного і попереднього терміну спостереження
Контроль n=14	9,48 ± 1,13	–	–
1 тиждень n=14	9,74 ± 1,16	+2,73%	–
4 тиждень n=14	10,13 ± 1,21	+6,89%	+4,05%
8 тиждень n=14	10,88 ± 1,30 *	+14,76%	+7,36%
12 тиждень n=14	11,50 ± 1,37 *	+21,34%	+5,73%
16 тиждень n=14	12,19 ± 1,45 *	+28,57%	+5,96%

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

Встановлено, що на 4-му тижні експерименту середні показники товщини стінки хоріоїдальних артеріол у щурів експериментальної групи становили (10,13 ± 1,21) мкм, що достовірно не відрізнялись від показників у контрольній групі щурів.

При гістологічному дослідженні на 4-му тижні, спостерігається збільшення середньої товщини стінки хоріоїдальної артеріоли. Виявлено незначне потовщення середньої оболонки та незначну нерівномірність товщини стінки в окремих ділянках.

Як показали результати морфометричного дослідження, на 8-му тижні середні показники товщини стінки хоріоїдальних артеріол у щурів експериментальної групи становили (10,88 ± 1,30) мкм, що на 14,76% більше від показників у контрольній групі щурів ($p < 0,05$), при цьому не спостерігалось

достовірних змін товщини стінки, в порівнянні з попереднім терміном спостереження.

При гістологічному дослідженні на 8-му тижні експерименту встановлено, стінка хоріоїдальної артеріоли демонструє ознаки структурної ремоделювання. Спостерігається помірне ущільнення та гіпертрофія гладком'язових клітин у середньому шарі. Це проявляється збільшенням об'єму цитоплазми та кількості гіперхромних ядер гладеньких міоцитів, що концентрично орієнтовані в стінці судини. Паралельно місцями визначається нерівність товщини стінки по периметру судини: ділянки потовщення із щільно упакованими волокнами чергуються з зонами відносного стоншення. Що надає судинній стінці хвилястого або деформованого вигляду (рис. 5.16).

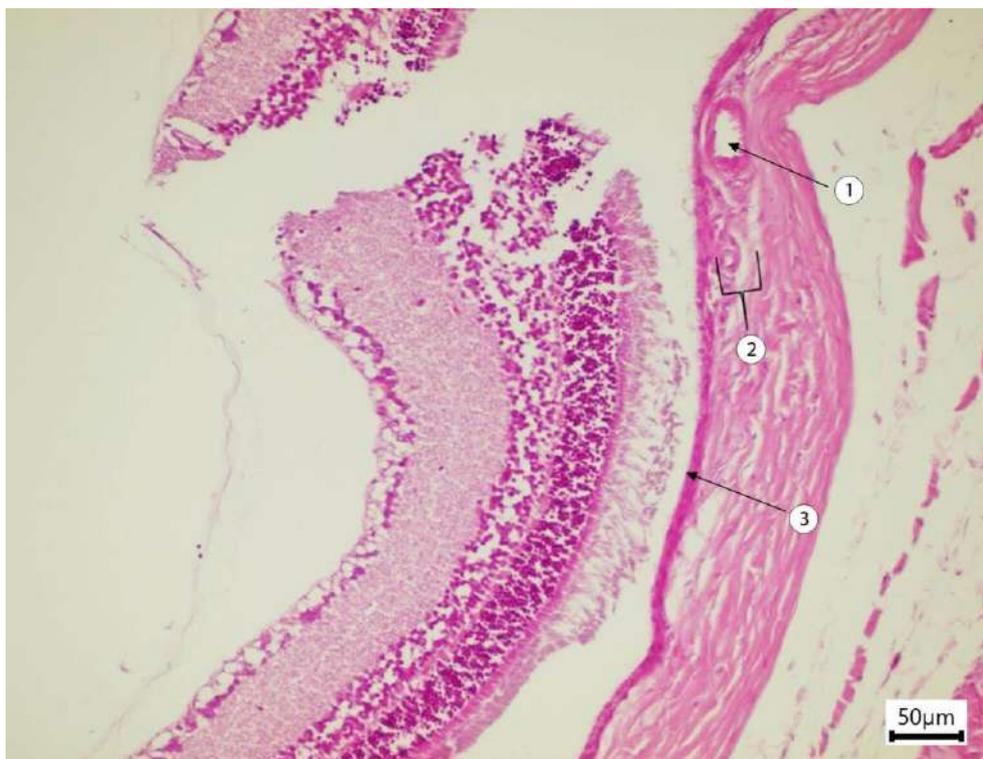
Виявлено, що на 12-му тижні експерименту у щурів експериментальної групи показник середньої товщини стінки хоріоїдальних артеріол становив $(11,50 \pm 1,37)$, що на 21,34% більше від показників у контрольній групі ($p < 0,05$).

Мікроскопічно, на 12-му тижні дослідження стінка хоріоїдальної артеріоли демонструє прояви структурної ремоделювання. Відмічається ущільненням середнього шару з початковою гіпертрофією гладком'язових клітин. По периметру судини визначається нерівномірність товщини стінки, ділянки локального потовщення чергуються з зонами відносного стоншення, формуючи хвилястість контурів та початкову деформацію стінки (рис. 5.17).

Проведені дослідження на 16-му тижні показали, що показники середньої товщини стінки хоріоїдальних артеріол в експериментальній групі щурів були $(12,19 \pm 1,45)$ мкм, що на 28,57% достовірно більше від показників у контрольній групі, при $p < 0,05$, при цьому достовірного збільшення товщини стінки хоріоїдальних артеріол в порівняно з попереднім терміном експерименту не спостерігалось.

При мікроскопії на 16-му тижні експерименту в артеріолах хоріоїдеї визначаються ознаки вже більшої ремоделювання. Середній шар виглядає більш гіпертрофовано. Нерівномірність товщини по периметру має мозаїчний характер, зони щільного потовщення з компактно розташованими волокнами поєднуються з

ділянками відносного стоншення, внаслідок чого контури судини набувають більш помітної деформації (рис. 5.19).



Умовні позначки: 1 – хоріоїдальна артеріола (просвіт); 2 – хоріоїдея; 3 – пігментний епітелій.

Рис. 5.19. Товщина стінки хоріоїдальних артеріол щура експериментальної групи 16 тиждень дослідження. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40.

Отже, в ході дослідження було виявлено, що у щурів експериментальної групи під дією комплексу ХД статистично значуще збільшення на 28,57% ($p < 0,05$) товщини стінки хоріоїдальних артеріол відбулось на пізніх термінах дослідження, що вірогідно є ознакою структурної перебудови та зниження її еластичних властивостей.

Для ґрунтовного дослідження впливу ХД на судинну оболонку (хоріоїдею) виникла необхідність у вивченні діаметру просвіту хоріоїдальних венул та товщину їх стінки.

При морфометричному дослідженні показників середнього діаметра просвіту хоріоїдальних венул у щурів контрольної групи, виявлено, що він становив (62,30

$\pm 4,08$) мкм. Результати дослідження наведено в табл. 5.8.

Таблиця 5.8

Порівняльна характеристика морфометричних показників середнього діаметру просвіту хоріоїдальних венул ока у щурів контрольної та експериментальної груп з 1 по 16 тиждень під дією комплексу харчових добавок

Група / термін спостереження	Діаметр просвіту хоріоїдальних венул (мкм), $M \pm SD$	$\Delta\%$ між показниками контрольної та експериментальної групи	$\Delta\%$ між показниками поточного і попереднього терміну спостереження
Контроль n=14	62,30 \pm 4,08	–	–
1 тиждень n=14	58,92 \pm 3,96 *	–5,43%	–
4 тиждень n=14	53,89 \pm 3,84 *, **	–13,50%	–8,54%
8 тиждень n=14	48,65 \pm 3,78 *, **	–21,91%	–9,72%
12 тиждень n=14	44,20 \pm 3,92 *, **	–29,05%	–9,15%
16 тиждень n=14	41,00 \pm 4,05 *, **	–34,19%	–7,24%

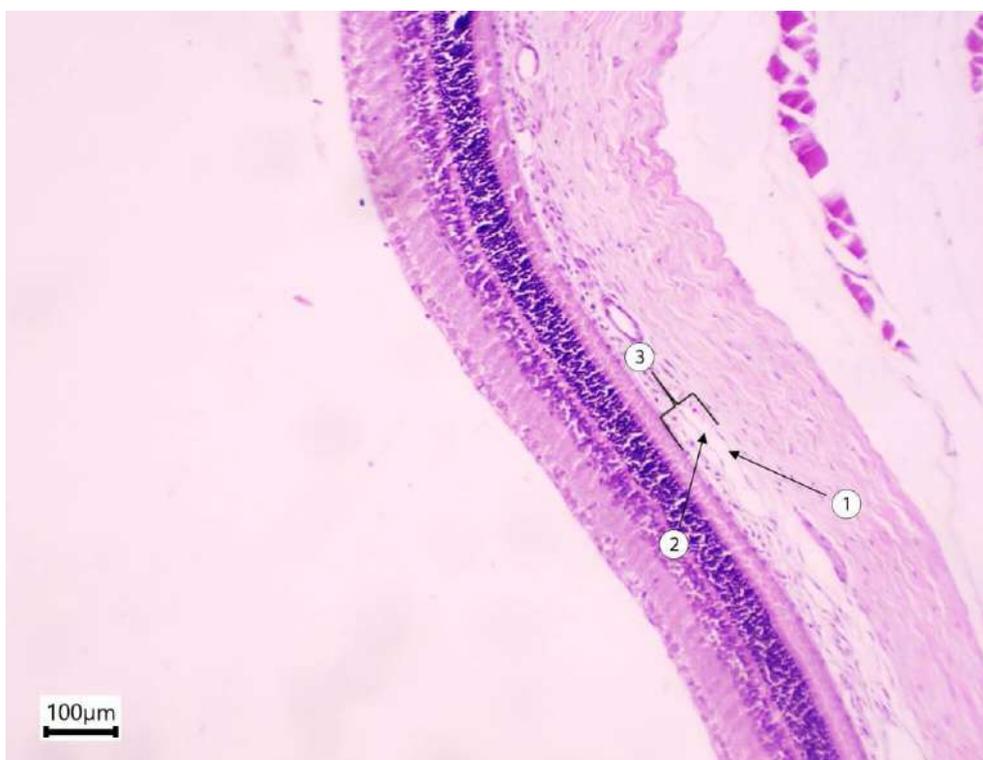
Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою; ** – $p < 0,05$ порівняно з попереднім терміном спостереження.

У ході проведеного дослідження комбінованого впливу ХД на морфометричні показники хоріоїдальних венул ока, встановлено, що вже на 1-му тижні діаметр просвіту хоріоїдальних венул ока у щурів експериментальної групи становив (58,92 \pm 3,96) мкм, що на 5,43% було достовірно менше від показників контрольної групи щурів ($p < 0,05$).

При гістологічному дослідженні венул хоріоїдеї ока у щурів експериментальної групи на 1-му тижні хоріоїдальні венули візуалізуються із помірним звуженням просвіту. Контури просвіту переважно рівні, стінка судини структурно збережена, ендотеліальний шар простежується.

На 4-му тижні дослідження встановлено, що середній діаметр просвіту хоріоїдальних венул у щурів експериментальної групи становив $(53,89 \pm 3,84)$ мкм. Це значення було достовірно меншим на 13,50 % порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$) та на 8,54 % меншим від показника, зафіксованого на попередньому терміні спостереження ($p < 0,05$).

При світлооптичній мікроскопії виявлено, що на 4-му тижні дослідження у щурів експериментальної групи візуалізується виражене звуження просвіту хоріоїдальних венул, порівняно з попереднім терміном. Їх діаметр різко зменшений порівняно з нормою, а просвіт має вигляд щілиноподібної структури. Судинна стінка загалом збережена, проте у периваскулярній зоні спостерігаються помірні реактивні зміни стромы (рис. 5.20).



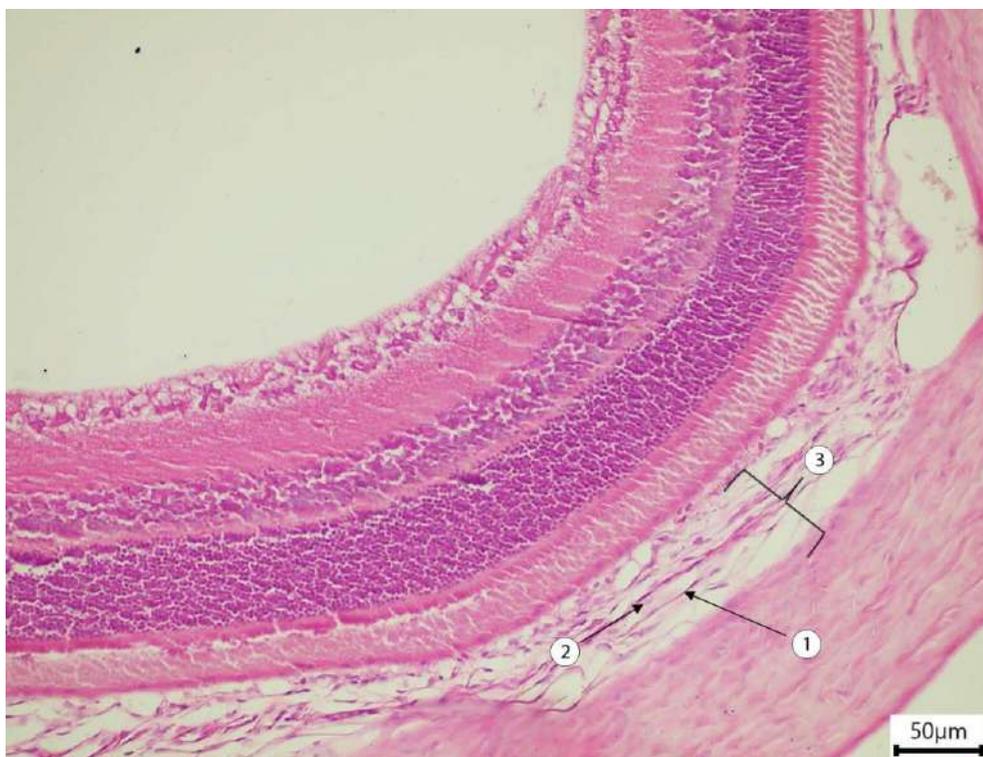
Умовні позначки: 1 – хоріоїдальна венула; 2 – просвіт хоріоїдальної венули; 3 – судинна оболонка (хоріоїдея).

Рис. 5.20. Діаметр просвіту та товщина стінки хоріоїдальних венул щура експериментальної групи 4 тижень дослідження. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 10.

Встановлено, що на 8-му тижні дослідження діаметр просвіту хоріоїдальних

венул ока у експериментальній групі щурів становив $(48,65 \pm 3,78)$ мкм, що на 21,91% достовірно менше за показники контрольної групи щурів ($p < 0,05$) та на 9,72% достовірно менше, порівняно з результатами попереднього терміну спостереження, при $p < 0,05$.

При світлооптичній мікроскопії на 8-му тижні дослідження виявляється звуження венозного просвіту хоріоїдальних венул. Контури судини нерівномірні, у просвіті спостерігається ущільнення формених елементів крові, що може бути ознакою венозного стазу та тенденцією до тромбозу. Периваскулярно визначається підвищення щільності строми, при цьому цілісність судинної стінки збережена (рис. 5.21).



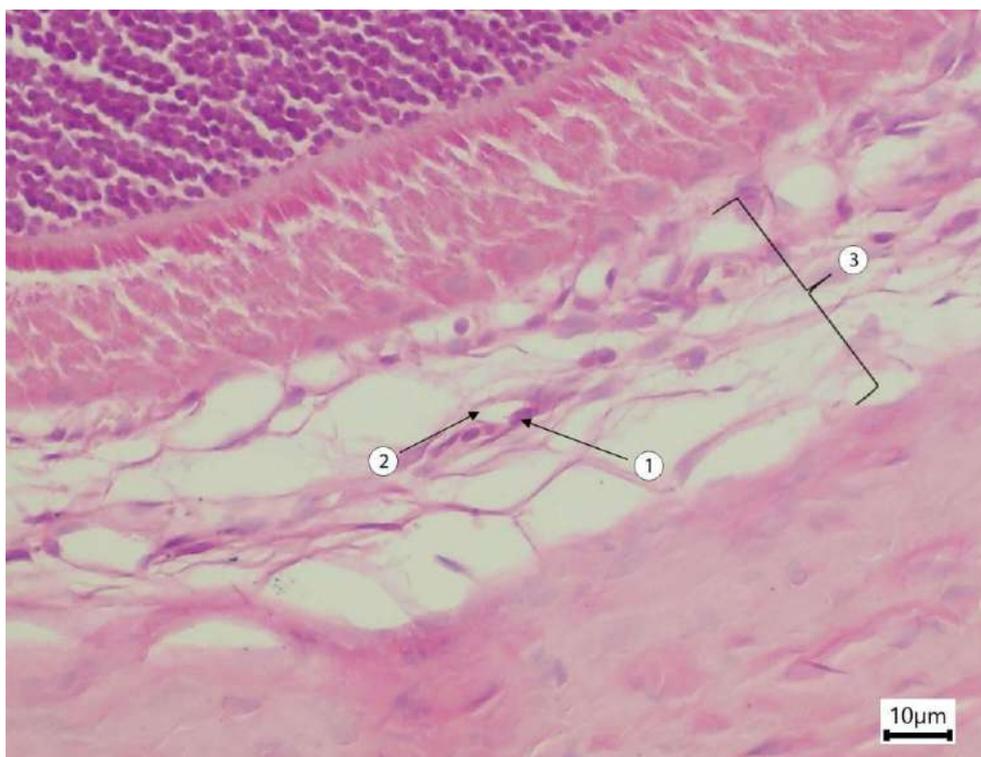
Умовні позначки: 1 – хоріоїдальна венула; 2 – просвіт хоріоїдальної венули; 3 – судинна оболонка (хоріоїдея).

Рис. 5.21. Діаметр просвіту хоріоїдальних венул щура експериментальної групи 8 тижень дослідження. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40.

Як свідчать результати експерименту, на 12-му тижні показник діаметру просвіту хоріоїдальних венул становив $(44,20 \pm 3,92)$ мкм, що на 29,05% достовірно

менше від результатів у контрольній групі щурів ($p < 0,05$), а також на 9,15% достовірно менше, порівняно з 8-м тижнем спостереження, при $p < 0,05$.

На 12-му тижні дослідження діаметру венул хоріоїдеї у щурів експериментальної групи візуалізується звуження просвіту хоріоїдальних венул, їх деформація. Контури судини стають нерівними, зморщеними, що відображає значні структурні патологічні зміни (рис. 5.22)



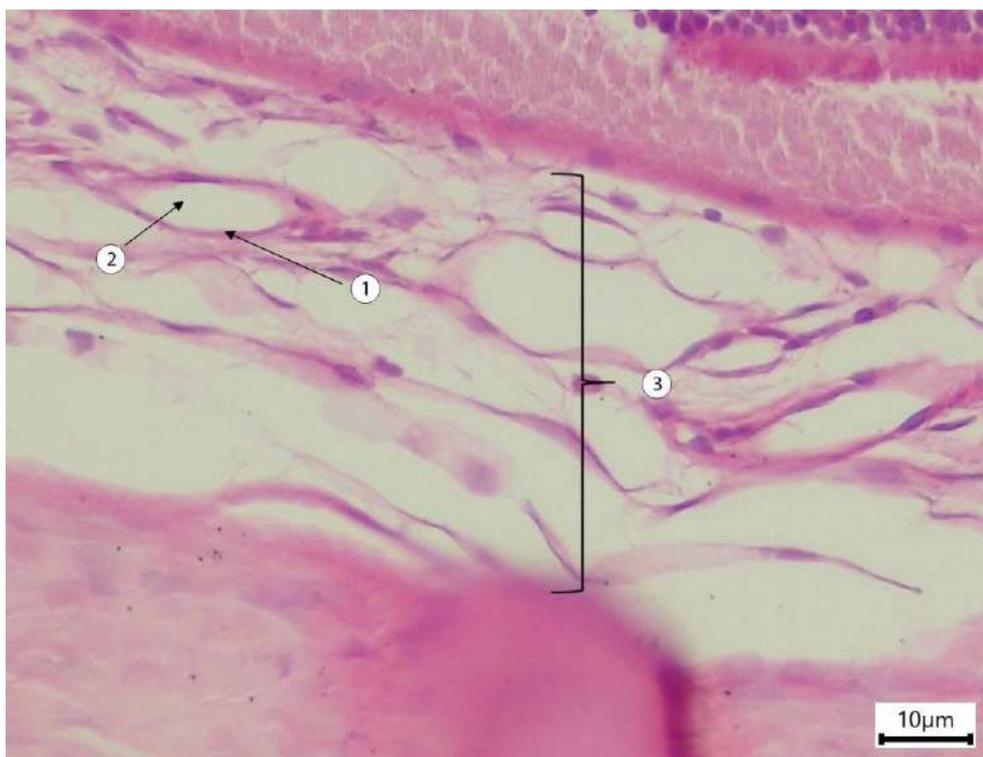
Умовні позначки: 1 – хоріоїдальна венула; 2 – просвіт хоріоїдальної венули; 3 – судинна оболонка (хоріоїдея).

Рис. 5.22. Діаметр просвіту хоріоїдальних венул щура експериментальної групи 12 тиждень дослідження. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40.

Нами встановлено, що на 16-му тижні експерименту показник діаметру просвіту хоріоїдальних венул ока у щурів експериментальної групи зменшився до $(41,00 \pm 4,05)$ мкм, що на 34,19% достовірно менше за результати у контрольній групі ($p < 0,05$) і на 7,24% достовірно менше, відповідно до результатів на 12-му тижні спостереження, при $p < 0,05$.

На 16-му тижні дослідження у щурів експериментальної групи візуалізується

значне звуження діаметру просвіту хоріоїдальних венул з нерівномірністю та деформацією їх контурів. Просвіт судин різко зменшений, набуває щілиноподібної форми, що свідчить про ремоделювання самої стінки. Незважаючи на грубу деформацію, загальна структура судинної стінки залишається збереженою: чітко ідентифікуються всі шари, а ендотеліальна вистилка простежується вздовж усього звуженого просвіту без ознак десквамації (рис. 5.23)



Умовні позначки: 1 – хоріоїдальна венула; 2 – просвіт хоріоїдальної венули; 3 – судинна оболонка (хоріоїдея).

Рис. 5.23. Діаметр просвіту та товщина стінки хоріоїдальних венул щура експериментальної групи 16 тиждень дослідження. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40.

Отже, під дією комплексу ХД виявляється стійке прогресуюче зменшення діаметру просвіту хоріоїдальних венул ока щурів експериментальної групи з 1-го по 16-ий тиждень спостереження, причому з 4-го тижня фіксується також достовірне зниження порівняно і з попереднім терміном спостереження.

Проведеним нами морфометричним дослідженням встановлено, що показник середньої товщини стінки хоріоїдальних венул ока у щурів контрольної групи

становив ($4,62 \pm 0,29$) мкм. Результати дослідження наведені в табл. 5.9.

Таблиця 5.9

Порівняльна характеристика морфометричних показників середньої товщини стінки хоріоїдальних венул ока у щурів контрольної та експериментальної груп з 1 по 16 тиждень під дією комплексу харчових добавок

Група / термін спостереження	Товщина стінки хоріоїдальних венул (мкм), $M \pm SD$	$\Delta\%$ між показниками контрольної та експериментальної групи	$\Delta\%$ між показниками поточного і попереднього терміну спостереження
Контроль n=14	$4,62 \pm 0,29$	–	–
1 тиждень n=14	$4,86 \pm 0,31$ *	+5,19%	–
4 тиждень n=14	$5,11 \pm 0,28$ *, **	+10,61%	+5,14%
8 тиждень n=14	$5,56 \pm 0,33$ *, **	+20,35%	+8,81%
12 тиждень n=14	$5,88 \pm 0,32$ *, **	+27,27%	+5,76%
16 тиждень n=14	$6,07 \pm 0,34$ *	+31,39%	+3,23%

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

За результатами морфометричного дослідження встановлено, що на 1-му тижні експерименту в результаті введення комплексу ХД показник середньої товщини стінки хоріоїдальних венул ока у щурів експериментальної групи становив ($4,86 \pm 0,31$) мкм, і на 5,19% був достовірно більшим за значення у контрольній групі ($p < 0,05$).

На 1-му тижні експерименту при гістологічному дослідженні товщини стінки хоріоїдальних венул виявлено, що стінка помірно потовщена внаслідок реактивних змін ендотелію та незначного набряку судинної стінки. Контури венули чіткі, просвіт залишається сформованим, у полі зору помірно

кровонаповнення.

Виявлено, що на 4-му тижні спостереження показник середньої товщини стінки хоріоїдальних венул ока збільшився та становив $(5,11 \pm 0,28)$ мкм, і на 10,61% достовірно перевищував показники у контрольній групі щурів ($p < 0,05$), а також на 5,14% був достовірно більшим відносно попереднього терміну спостереження ($p < 0,05$).

Мікроскопічно, на 4-му тижні дослідження товщини стінки венул хоріоїдеї візуалізується реактивна перебудова венулярної стінки, ендотелій виглядає набряклим, місцями спостерігається потовщення внутрішньої оболонки. Стінка венули візуалізується щільною, а перивенулярно сформовані вогнищеві світлі зони (рис. 5.20).

Як показали результати морфометричного дослідження на 8-му тижні, показник середньої товщини стінки хоріоїдальних венул ока у експериментальній групі становив $(5,56 \pm 0,33)$ мкм, що на 20,35% достовірно більше у зіставленні з контрольною групою щурів, при $p < 0,05$ та на 8,81% достовірно більше, порівняно з 4-им тижнем спостереження, при $p < 0,05$.

Встановлено, що при гістологічному дослідженні товщини стінки венул хоріоїдеї на 8-му тижні експерименту візуалізується потовщення стінки венули хоріоїдеї зниження її еластичності та набряку в периваскулярній зоні. Просвіт венули нерівномірний, місцями з елементами стазу еритроцитів, що є ознакою розвитку тромбозу (рис. 5.21)

За результатами експерименту на 12-му тижні дослідження, встановлено подальше збільшення показника середньої товщини стінки хоріоїдальних венул ока, що він становив $(5,88 \pm 0,32)$ мкм, і був на 27,27% достовірно більшим від значень у контрольній групі щурів ($p < 0,05$) і на 5,76% достовірно більшим, порівняно з попереднім терміном експерименту, при $p < 0,05$.

При гістологічному дослідженні на 12-му тижні експерименту товщини стінки венули хоріоїдеї, стінка виглядає потовщеною та більш щільною з ознаками персистуючої ендотеліальної активації. Визначається ущільнення строми та периваскулярні волокнисті компоненти. У просвіті венул виявляються

еритроцити, місцями спостерігається помірно повнокров'я, що узгоджується з тривалим впливом і прогресуванням ремоделювання стінки (рис. 5.22).

Встановлено, що на 16-му тижні експерименту показник середньої товщини стінки хоріоїдальних венул ока у щурів експериментальної групи становив $(6,07 \pm 0,34)$ мкм, що на 31,39% достовірно перевищувало показники контрольної групи ($p < 0,05$). При цьому достовірних змін товщини стінки хоріоїдальних венул, порівняно з попереднім терміном спостереження не виявлено.

При світловій мікроскопії стінки вениули хоріоїдеї у щурів експериментальної групи виявлено, що вона візуалізується рівномірно потовщеною та більш щільною (рис. 5.23).

Отже, під дією комплексу ХД спостерігається стійке потовщення стінки хоріоїдальних венул, найбільш інтенсивне на проміжних термінах (4–12 тижнів), а на 16-му тижні формується тенденція до уповільнення приросту (плато) порівняно з попереднім терміном спостереження.

Для обґрунтованого дослідження впливу ХД на судинну оболонку (хоріоїдею) доцільно вивчити залежність просвіту хоріокапілярів від дії цих речовин.

При морфологічному дослідженні діаметру просвіту хоріокапілярів у щурів контрольної груп було виявлено, що середні показники становили $(13,80 \pm 2,40)$ мкм (табл. 5.10)

У ході експерименту, під дією комплексного впливу ХД, у щурів експериментальної групи на 1-му тижні дослідження, діаметр просвіту хоріокапілярів становив $(12,47 \pm 2,17)$ мкм і статистично не відрізнявся від показників у контрольній групі.

При світловій мікроскопії у щурів експериментальної групи виявлено, що діаметр хоріокапілярів має рівномірний просвіт, в ньому визначаються поодинокі еритроцити, що свідчить про збережене кровонаповнення.

Виявлено, що на 4-му тижні дослідження у щурів експериментальної групи показник середнього діаметру просвіту хоріокапілярів становив $(10,37 \pm 1,80)$ мкм, що на 24,83% достовірно менше за показники у контрольній групі щурів, при

$p < 0,05$ і на 16,78% достовірно менше, за результати попереднього терміну експерименту ($p < 0,05$).

Таблиця 5.10

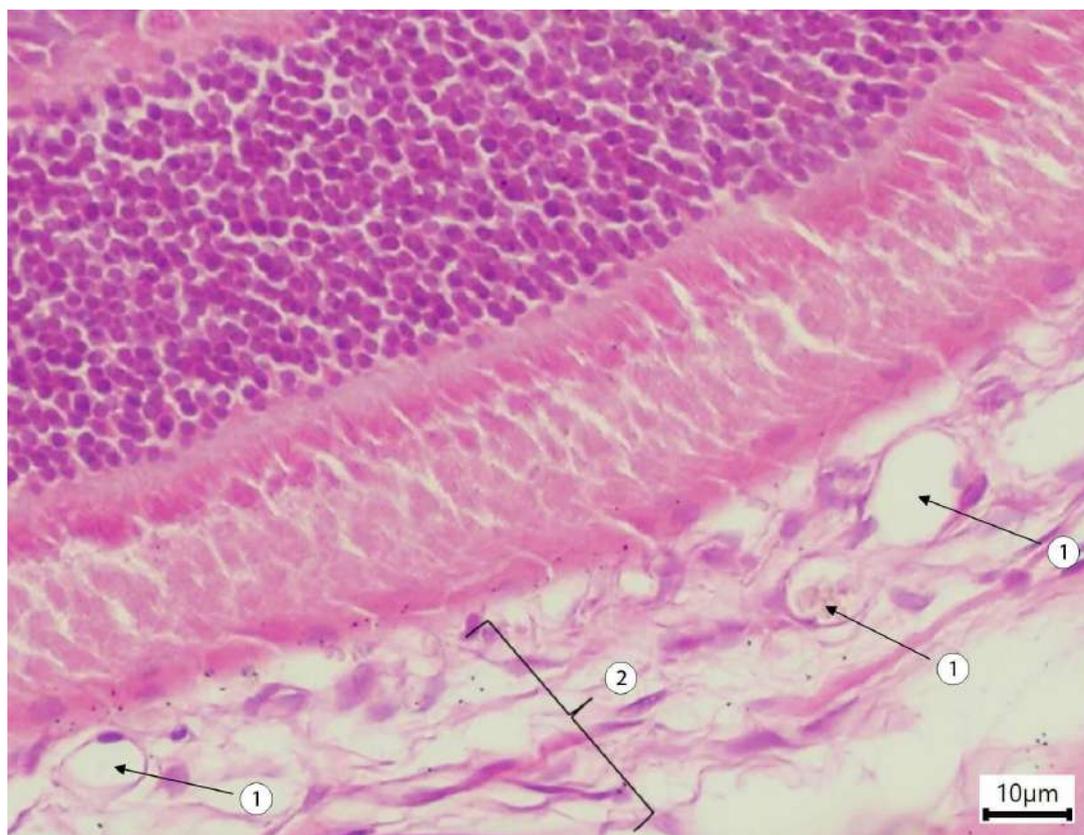
Порівняльна характеристика морфометричних показників середнього діаметра просвіту хоріокапілярів ока у щурів контрольної та експериментальної груп з 1 по 16 тиждень під дією комплексу харчових добавок

Група / термін спостереження	Діаметр просвіту хоріокапілярів. (мкм). $M \pm SD$	$\Delta\%$ між показниками контрольної та експериментальної групи	$\Delta\%$ між показниками поточного і попереднього терміну спостереження
Контроль n=14	13,80 \pm 2,40	–	–
1 тиждень n=14	12,47 \pm 2,17	–9,67%	–
4 тиждень n=14	10,37 \pm 1,80 *, **	–24,83%	–16,78%
8 тиждень n=14	8,43 \pm 1,47 *, **	–38,92%	–18,74%
12 тиждень n=14	7,70 \pm 1,34 *	–44,17%	–8,60%
16 тиждень n=14	7,00 \pm 1,22 *	–49,26%	–9,12%

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

При гістологічному дослідженні на 4-му тижні у щурів експериментальної групи візуалізується патологічна змінена будова хоріокапілярів: їх просвіт є звуженим та нерівномірним по ходу судини, що свідчить про порушення нормальної архітекtonіки.

Попри стеноз, у просвітах визначаються еритроцити. У навколишніх тканинах видніються перикапілярні світлі зони, що можуть бути проявом периваскулярного набряку, який підсилює звуження хоріокапілярів (рис. 5.24).



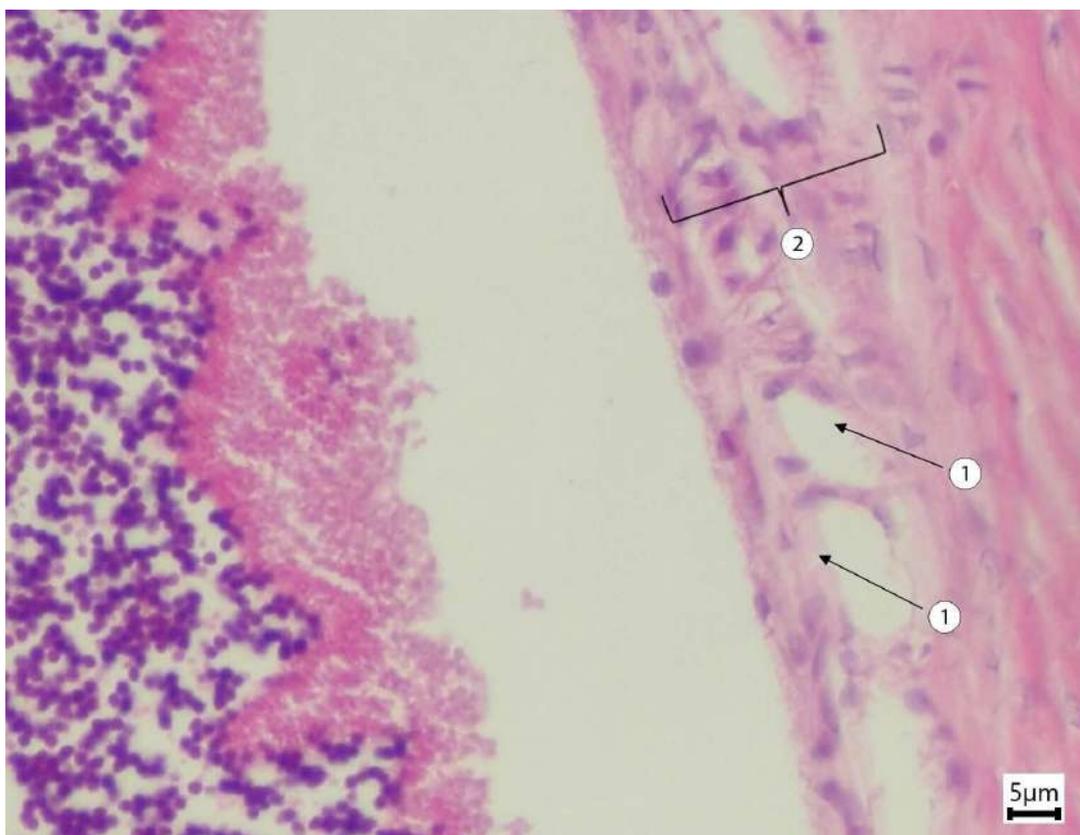
Умовні позначки: 1 – хоріокапіляри; 2 – судинна оболонка (хоріоідея).

Рис. 5.24. Діаметр просвіту хоріокапілярів щура експериментальної групи 4 тиждень дослідження. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40.

Нами встановлено, що на 8-му тижні дослідження у щурів експериментальної групи середній показник діаметру просвіту хоріокапілярів становив $(8,43 \pm 1,47)$ мкм, що на 38,92% достовірно менше, за результати у контрольній групі ($p < 0,05$) і на 18,74% достовірно, менше за показники у попередній термін спостереження, при $p < 0,05$.

При гістологічному дослідженні на 8-му тижні спостереження у щурів експериментальної групи візуалізується зменшення діаметру хоріокапілярів та збільшення кількості хоріокапілярів із різко звуженим просвітом.

В просвітах виявляються одиничні еритроцити, що свідчить про зменшення кровонаповнення капілярів (рис. 5.25).



Умовні позначки: 1 – хоріокапіляри; 2 – судинна оболонка (хоріоідея).

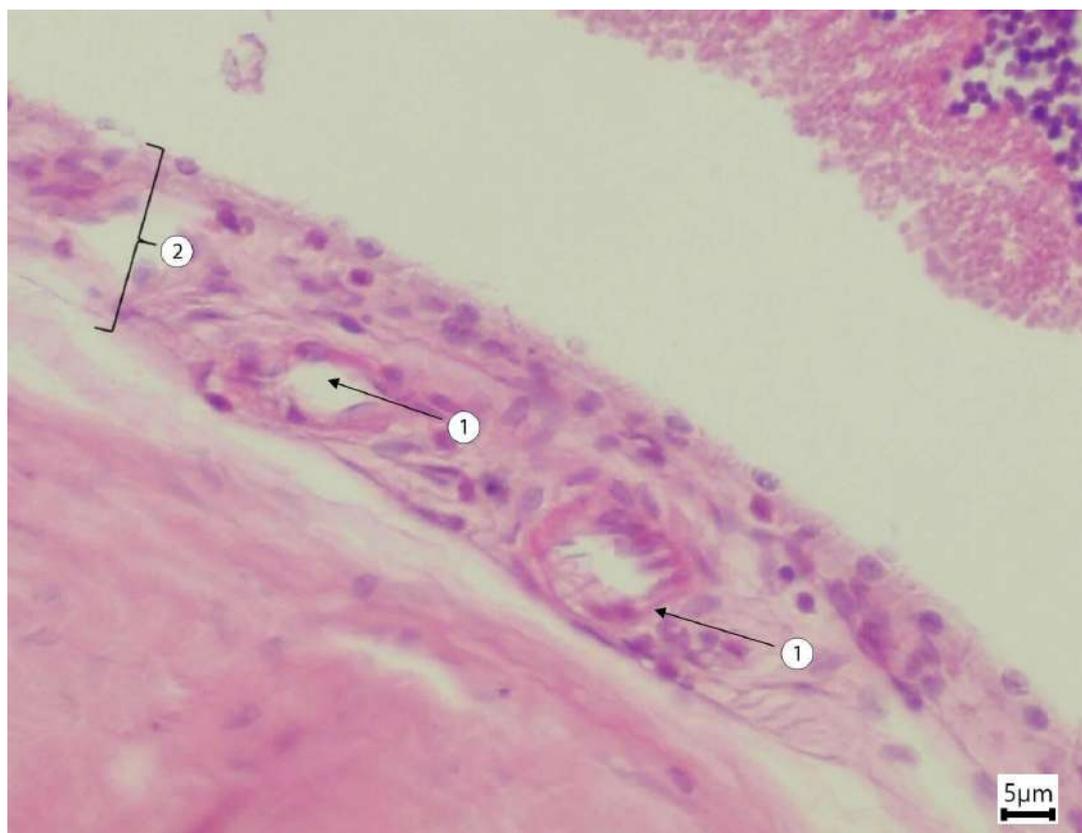
Рис. 5.25. Діаметр просвіту хоріокапілярів щура експериментальної групи 8 тиждень дослідження. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40.

Проведеним нами дослідженням встановлено, що на 12-му тижні експерименту середній показник діаметру просвіту хоріокапілярів у щурів експериментальної групи становив $(7,70 \pm 1,34)$ мкм, що було на 44,17% достовірно менше від показників у контрольній групі щурів ($p < 0,05$).

При гістологічному дослідженні хоріокапілярів на 12-му тижні спостерігається переважно малокаліберні хоріокапіляри з неоднорідним просвітом.

Кровонаповнення їх обмежене, визначаються поодинокі еритроцити в просвіті хоріокапілярів.

Спостерігаються персистуючі реактивні зміни ендотелію без ознак відновлення (рис. 5.26).



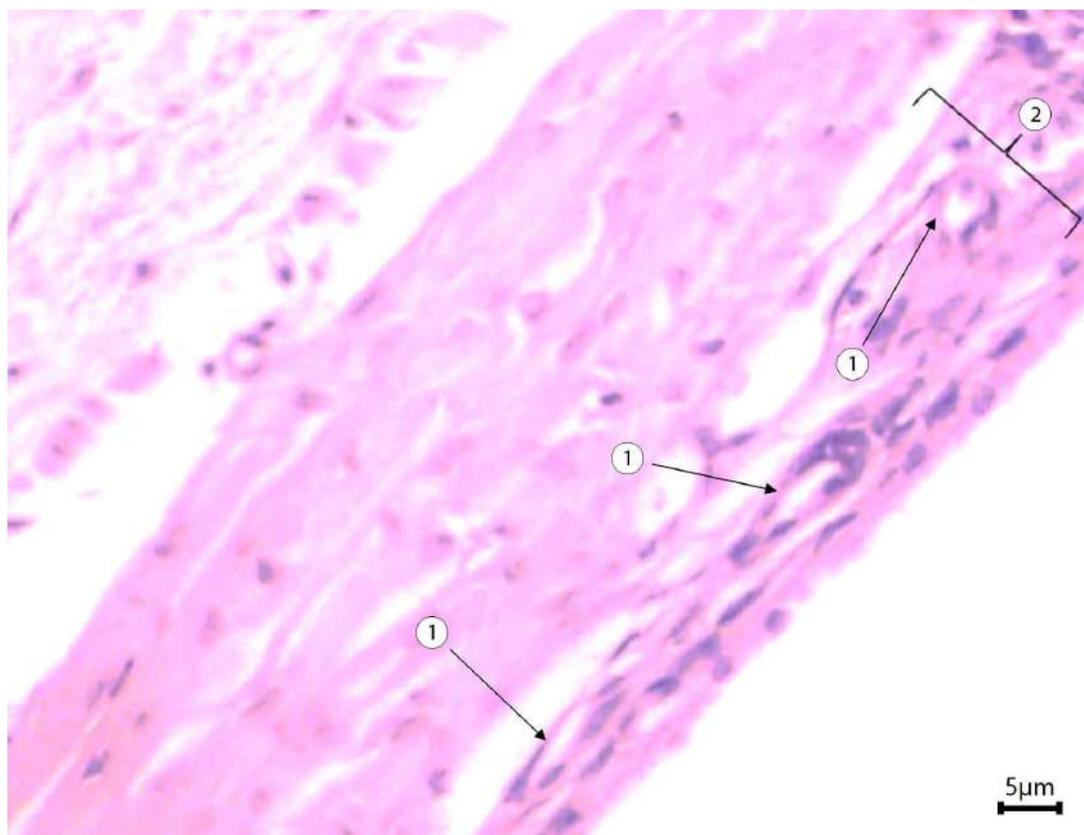
Умовні позначки: 1 – хоріокапіляри; 2 – судинна оболонка (хоріоідея).

Рис. 5.26. Діаметр просвіту хоріокапілярів щура експериментальної групи 12 тиждень дослідження. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 40.

Виявлено, що на 16-му тижні експерименту у щурів досліджуваної групи показник середнього діаметру просвіту хоріокапілярів становив $(7,00 \pm 1,22)$ мкм, що на 49,26% був достовірно меншим за результати у контрольній групі щурів, при $p < 0,05$. В процесі дослідження не виявлено статистично значущих відмінностей від результатів попереднього терміну спостереження.

Мікроскопічно, на 16-му тижні дослідження хоріокапілярів спостерігається, що переважна більшість капілярів є звуженими, їх просвіти практично непомітні та набувають вигляду щілиноподібних утворень.

Паралельно спостерігається значне потовщення їх стінок, вони втрачають, одношарову будову та набувають вигляду щільних, гіпертрофованих тяжів (рис. 5.27).



Умовні позначки: 1 – хоріокапіляри; 2 – судинна оболонка (хоріоїдея).

Рис. 5.27. Діаметр просвіту хоріокапілярів щура експериментальної групи 16 тижень дослідження. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Ок.: 10, Об.: 10.

Отже, в результаті експерименту спостерігаємо достовірно на 49,26% ($p < 0,05$) зменшення діаметру просвіту хоріокапілярів у експериментальної групи щурів в порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$), а також на 4-му та 8-му тижнях було виявлено 16,78% та 18,84% відповідно, статистично значиме ($p < 0,05$) зменшення діаметру просвіту капілярів за значення результатів попереднього терміну спостереження. Зменшення діаметру хоріокапілярів, імовірно, може свідчити про ризик набряку тканин та зниження швидкості руху крові.

Таким чином, проведене морфологічне дослідження встановило типові реактивні зміни в гемомікроциркуляторній системі, пов'язані з дією комплексу ХД, що узгоджується з результатами інших дослідників [9, 12].

Отже, вплив комплексу ХД на гемомікроциркуляторне русло проявляється спазмом артеріол внаслідок токсичного впливу на 1-му тижні, частковою

компенсацією внаслідок ангіогенезу на 4-му тижні, ремоделюванням судинної стінки та втратою еластичності на 12–16-му тижні. Щодо впливу на просвіт венул сітківки, то спазм визначається на ранніх стадіях, а розширення відбувається на пізніх стадіях. Вплив комплексу ХД на капіляри сітківки виявлявся ішемічним спазмом, який був виявлений на ранніх стадіях експерименту, на восьмому тижні відбулося злущування ендотелію, а на 12–16 тижні спостерігалася втрата перицитів і утворення мікроаневризм.

Висновки до розділу 5

1. Встановлено, що під дією комплексу ХД спостерігається достовірне збільшення середнього діаметру просвіту артеріол з 4-го по 12-ий тиждень, що на 14,19% достовірно більше за показники у контрольній групі та достовірне збільшення середньої товщини стінки артеріол на 60,94% більше від показників у контрольній групі при $p < 0,05$, що морфологічно підтверджується розширеним просвітом артеріол та нерівномірністю ендотелію і вираженим потовщенням стінки артеріол сітківки ока.

2. Встановлено, що під дією ХД показники середнього діаметру просвіту венул достовірно збільшились на 9,34%, у зіставленні з контрольною групою ($p < 0,05$), при цьому спостерігаємо збільшення товщини стінки венули на 15%, що свідчить про прогресування ремоделювання венул сітківки. Виявлені зміни свідчать про наростання структурної перебудови під дією комплексу ХД.

3. Виявлено, що середня величина діаметру просвіту капілярів у щурів експериментальної групи на 23,64% достовірно більша, ніж у контрольної групи під впливом дії комплексу ХД.

4. Встановлено, що під дією глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R показник середнього діаметру просвіту хоріоїдальних артеріол достовірно зменшувався на 24,58% з 4-го по 16-ий тиждень експерименту у досліджуваній групі, порівняно з контрольною ($p < 0,05$), при цьому показник середньої товщини стінки хоріоїдальних артеріол у щурів експериментальної групи був на 28,57% достовірно більшим ($p < 0,05$) від показників у контрольній групі.

5. Встановлено, що за 16 тижнів експерименту діаметр просвіту хоріоїдальних венул ока достовірно зменшився на 34,19% за результати у контрольній групі ($p < 0,05$) при цьому показник середньої товщини хоріоїдальних венул достовірно збільшився на 31,39% порівняно з контрольною групою, що свідчить про прогресування венозного ремоделювання, внаслідок виникнення оклюзії судин мікроциркуляторного русла зумовленого появою тромбозів у просвіті хоріоїдальних венул, що спричиняє порушення живлення у судинній оболонці ока під дією комплексу ХД.

6. Виявлено, що у ході експерименту спостерігається достовірне зменшення на 49,26% діаметру просвіту хоріокапілярів у експериментальній групі, порівняно з контрольною, що може свідчити про ризик набряку тканин та зниження швидкості руху крові.

Результати досліджень, наведені в даному розділі, опубліковані в наступних наукових працях:

1. [18] Єрошенко ГА, Синенко ВА, Шевченко КВ. Вплив комплексу харчових добавок на середні значення морфометричних показників основних складових задньої стінки ока щурів. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини». - Полтава, 23-24 жовтня 2025 року. – Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс», 2025. – 161-163.

2. [222] Synenko VA, Yeroshenko GA, Shevchenko KV, Grygorenko AS, Kovalchuk LE, Ishchenko VI. Reactive changes in the vessels of the hemomicrocirculatory bed in the retina of rats under the influence of a complex of food additives. *World of Medicine and Biology*. 2025;3(93):196-199.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

У ході проведеного дисертаційного дослідження був здійснений глибокий аналіз морфофункціонального стану заднього сегменту ока у щурів під дією комплексу ХД. Було встановлено зміни морфометричних показників, які спостерігалися на мікроскопічному та ультрамікроскопічному рівні. За результатами досліджень на статевозрілих нелінійних щурах-самцях із застосуванням комплексу морфологічних методик нами встановлено ряд нових даних про морфологічну організацію та кровопостачання заднього сегменту очного яблука на мікро- та ультраструктурному рівнях під дією комплексу ХД

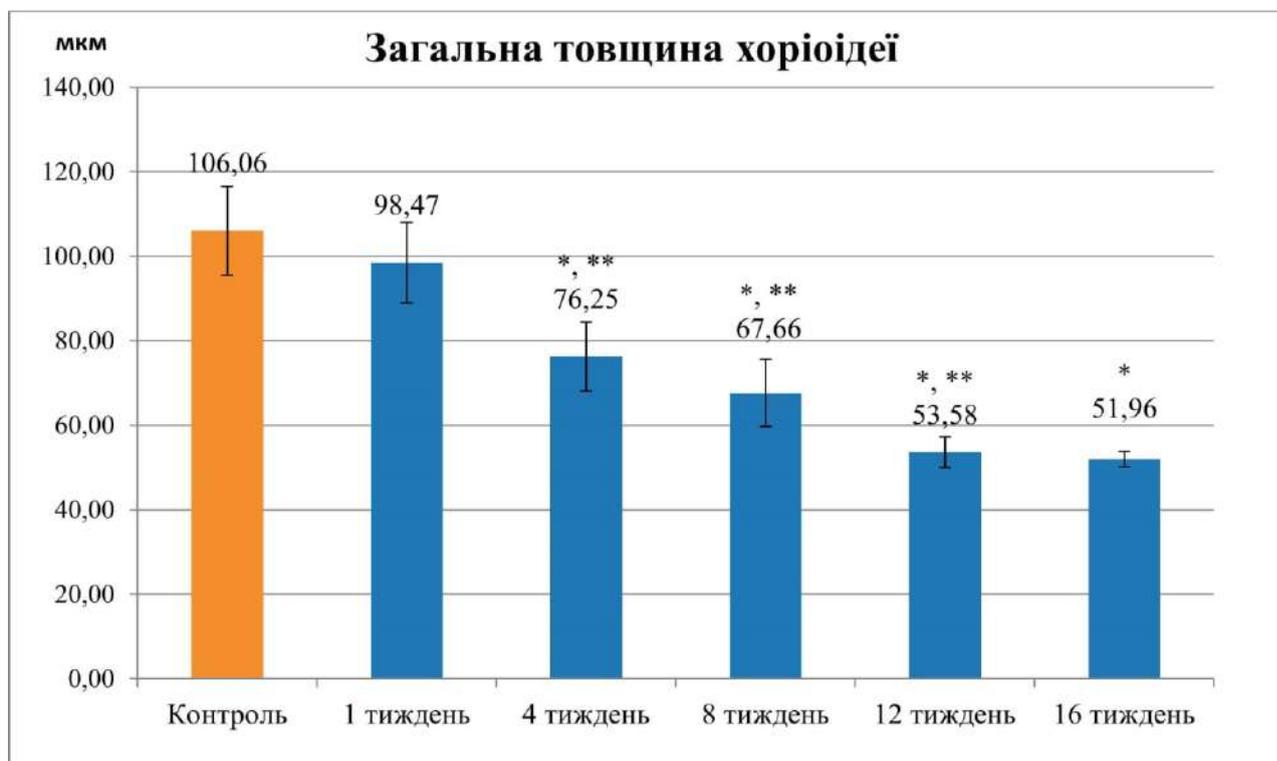
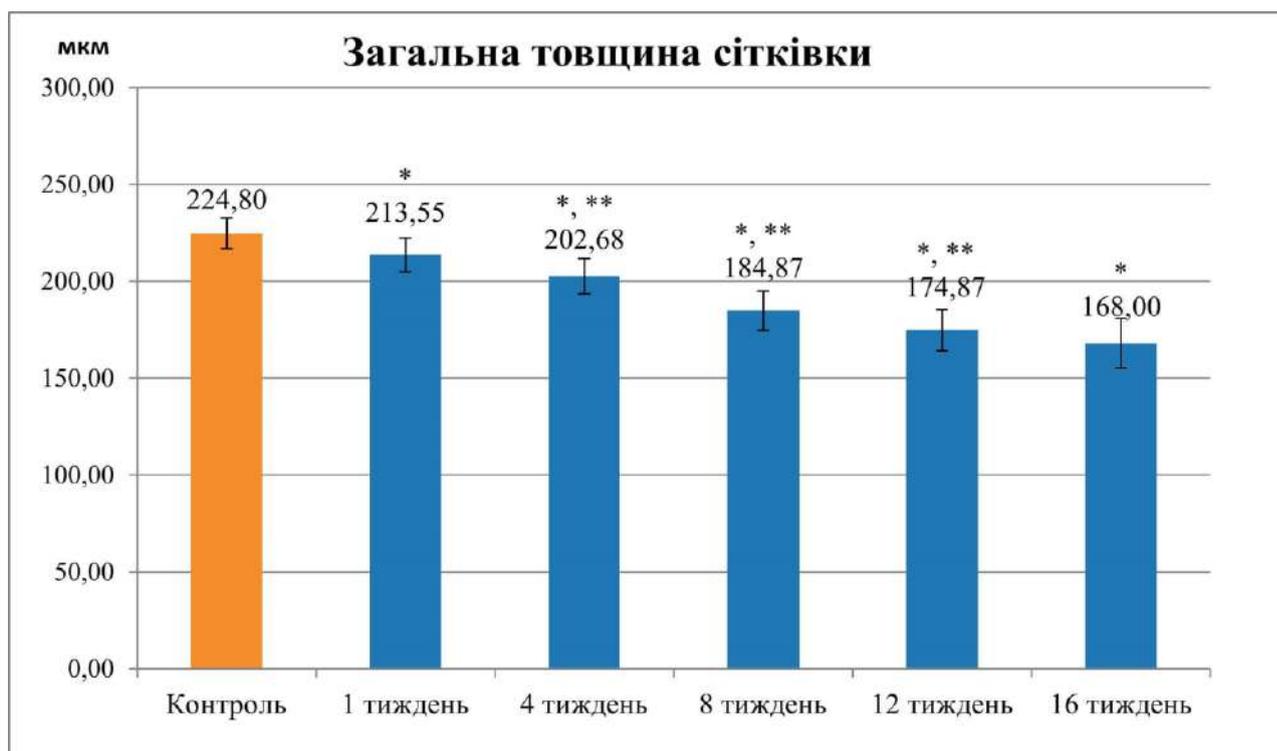
Встановлено, що задній сегмент ока у щурів складається із склистого тіла, сітківки, хоріоїдеї та зорового нерву.

Під час гістологічного дослідження, встановлено, що сітківка щурів складається з 10 шарів, вони мають аналогічну будову до шарів сітківки людини і можуть бути використані для об'єктивної порівняльної оцінки експериментальних даних та їх наступної екстраполяції на людину.

При здійсненні аналізу проведеного дослідження динаміки змін загальної товщини сітківки у щурів експериментальної групи, встановлено, що показник мав динаміку зменшення за весь період експерименту і на 16-му тижні достовірно зменшився на 25,27% відносно показників у контрольній групі ($p < 0,05$), крім того, зменшення показників зафіксовано на 4-12 тижнях, порівняно з попереднім терміном спостереження ($p < 0,05$), що підтверджується гістологічними змінами у шарах сітківки, вони стоншуються, архітектоніка їх дезорганізується, що свідчить про деструктивний вплив комплексу ХД (рис. 6.1).

Аналізуючи результати токсичного впливу ХД на судинну оболонку (хоріоїдею) ока у щурів експериментальної групи на 1-му тижні спостерігалось недостовірне зменшення товщини, вірогідно, за рахунок набряку судинної оболонки, тоді як з 4-го по 16-ий тиждень вже спостерігали достовірне зменшення

загальної товщини хоріоїдеї до $(51,96 \pm 1,80)$ мкм, що на 51,01% достовірно ($p < 0,05$), менше за показники у контрольній групі.



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

Рис. 6.1. Динаміка показника середньої товщини сітківки та хоріоїдеї щурів протягом спостереження.

При цьому гістологічні зміни характеризуються структурною неоднорідністю та ущільненням строми, звуженням судин. Тому ми можемо це охарактеризувати як прогресування структурних змін у хоріоїдеї.

Таким чином, аналізуючи вплив комплексу ХД на задній сегмент очного яблука, слід зазначити, що ці речовини призвели до прогресивного зменшення морфометричних параметрів середніх показників товщини сітківки та судинної оболонки ока.

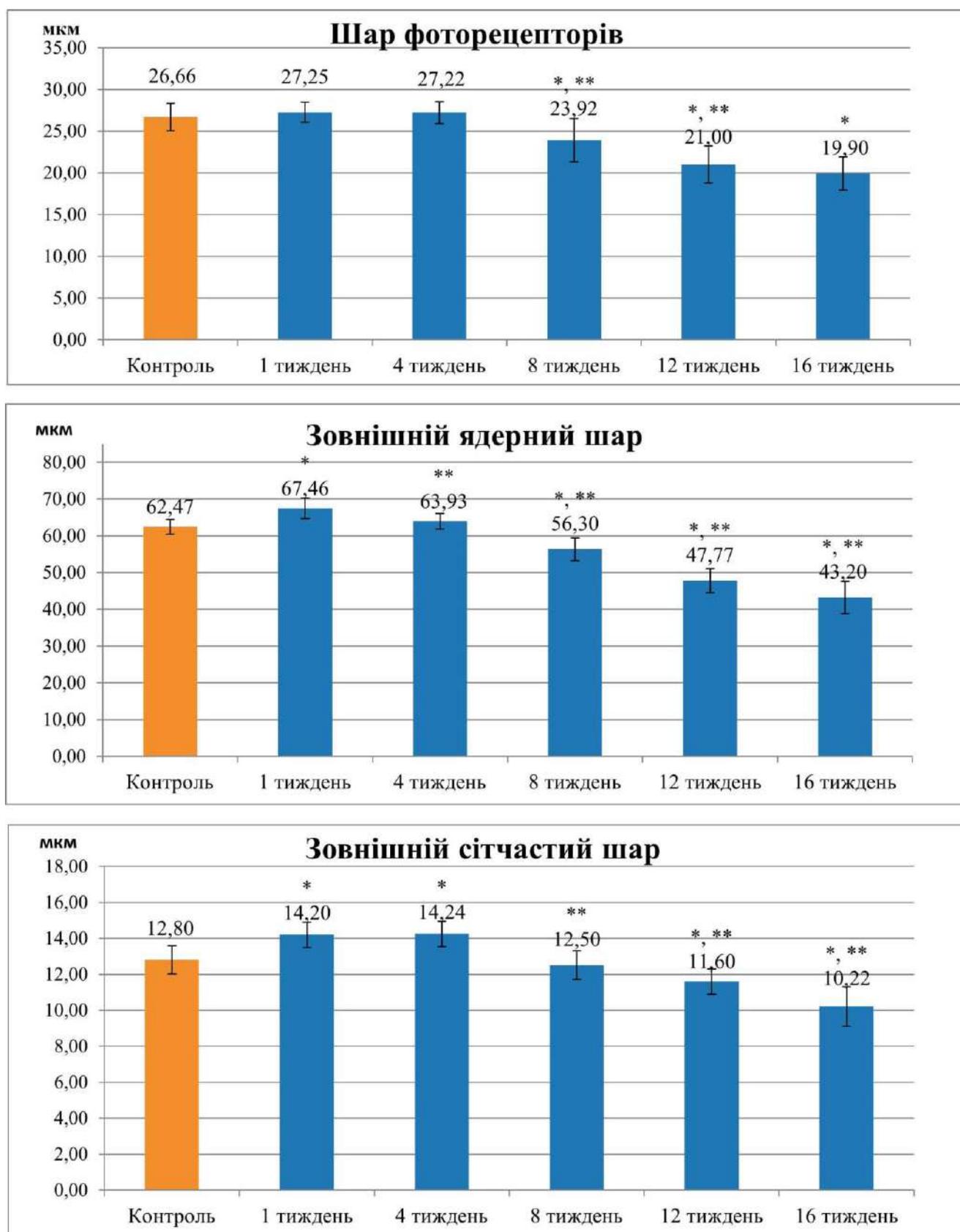
У ході проведеного аналізу динаміки впливу глютамату натрію, нітриту натрію, Понсо 4R на морфометричні показники зовнішніх шарів сітківки до яких належать шар фоторецепторів, зовнішній ядерний та зовнішній сітчастий шари, ми одержали наступні результати (рис. 6.2).

Морфометричний аналіз свідчать про відстрочений негативний вплив комплексу ХД на шар фоторецепторів сітківки щурів, який проявляється після 8-го тижня експерименту та має тенденцію прогресування до 16-го тижня дослідження.

При цьому, товщина шару фоторецепторів зменшилась на 25,36 % ($p < 0,05$), що свідчить про прямий вплив на фоторецептори та можливі порушення передачі нервових імпульсів. Слід зазначити, що морфологічні та морфометричні зміни зовнішнього ядерного шару сітківки щурів експериментальної групи свідчать про поетапний розвиток деструктивних процесів під дією комплексу ХД (глютамат натрію, нітрит натрію та Понсо 4R).

Початкові адаптаційні зміни на ранніх термінах експерименту змінювалися прогресуючим стоншенням зовнішнього ядерного шару з 8-го тижня на 9,88%, з максимальним проявом на 12–16-му тижнях дослідження, що відповідає статистично достовірним зниженням морфометричних показників на 30,85 % ($p < 0,05$), без відновлення показників на кінець дослідження.

При цьому зовнішній сітчастий шар реагував на ХД збільшенням показників товщини шару на 1-4 тижнях на 11,25%, а починаючи з 8-го до 16-го спостерігалось зменшення товщини шару на 20,16% порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$), крім того помітне зменшення шару було і на 12-16 тижнях, порівняно з попереднім терміном спостереження.



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

Рис. 6.2. Динаміка показника середньої товщини зовнішніх шарів сітківки у щурів протягом спостереження.

Як показали дослідження середні значення товщини внутрішнього ядерного шару зазнали достовірного зменшення протягом експерименту на 26,83 %, без відновлення на кінець дослідження (рис. 6.3).

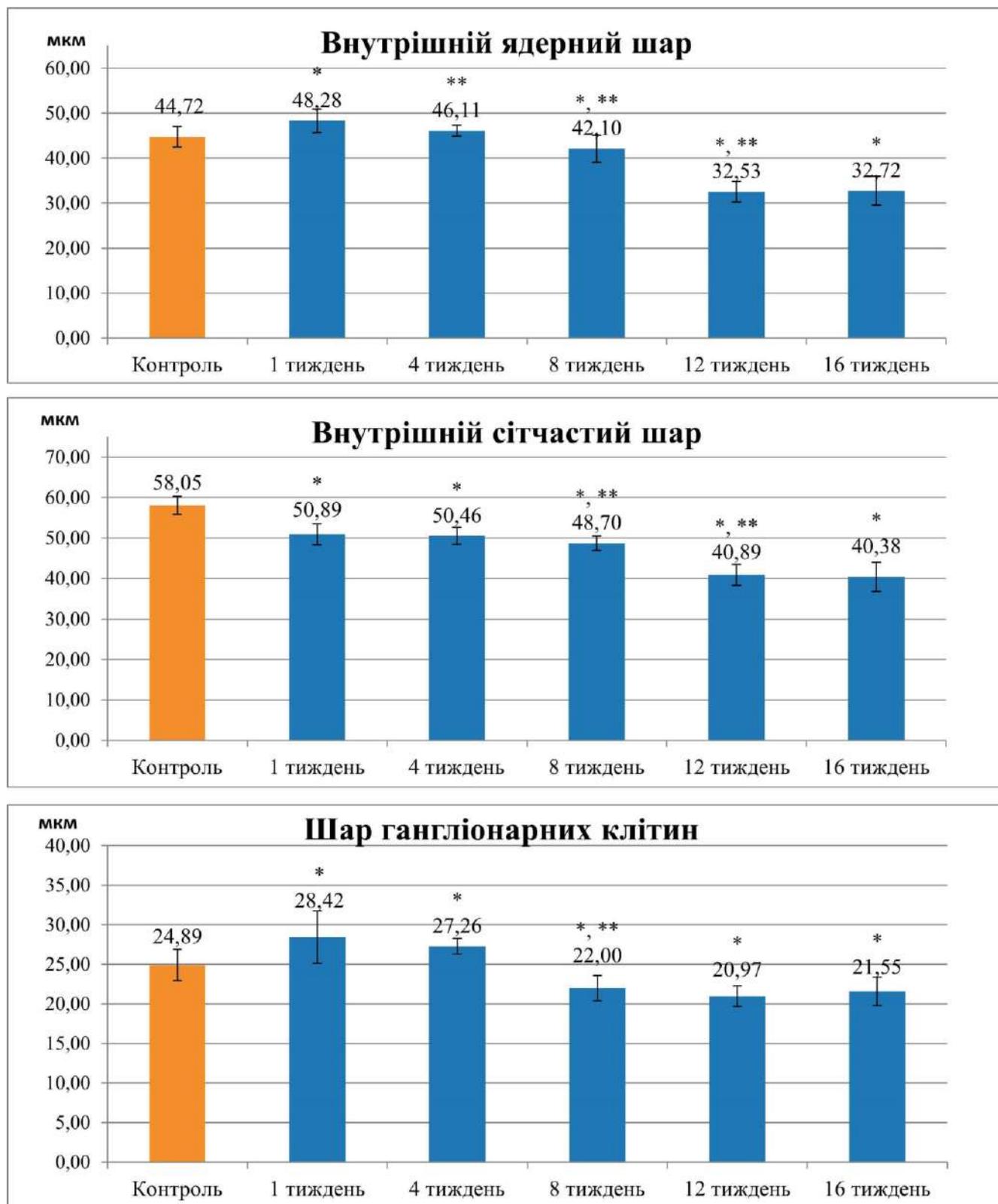
В ході шістнадцятитижневого експерименту цього шару, спостерігалось незначне достовірне його потовщення на 1-4 тижнях на 3,11% за рахунок компенсаторних процесів, а з 8 по 16 тиждень шар стоншується на 26,83%, порівняно з контрольною групою і досягає значень мінімальної товщини на 12-му тижні експерименту, що становить $(32,53 \pm 2,30)$ мкм.

Як показали результати дослідження внутрішній сітчастий шар був найбільш чутливим до хронічного токсичного впливу ХД і вже на 1-му тижні експерименту його товщина достовірно зменшилась на 12,33% і до кінця спостереження він стоншився на 30,44%, порівняно з контрольною групою, а на 8-12 тижнях на 16,09% порівняно з результатами попереднього терміну спостереження ($p < 0,05$).

Наші дослідження показали, що шар гангліонарних клітин був теж вразливим до дії комплексу ХД, і на 1-4 тижнях шар достовірно збільшився на 14,18% і 9,52% відповідно, а з 8-го тижня і до кінця дослідження він достовірно зменшувався на 15,75% і досяг найменших показників на 12-му тижні спостереження.

За результатами дослідження, усі основні шари сітківки, включаючи фоторецепторний, зовнішній і внутрішній ядерні шари та гангліонарний, показали прогресивне зменшення товщини. Гангліонарний шар зазнав змін протягом експерименту, водночас на 16-му тижні мав незначне відновлення в порівнянні з попереднім терміном спостереження. Що доводить наявність впливу на нього компенсаторно-відновлювальних реакцій організму, а також підтверджує що складові комплексу харчових добавок можуть мати нейропротекторний ефект, захищаючи гангліозні клітини сітківки від пошкоджень [15].

Таким чином, саме внутрішні відділи сітківки, зокрема, шар гангліонарних клітин, є найбільш чутливими до метаболічних, ішемічних та нейротоксичних впливів. Одержані дані щодо змін товщини та структурної організації внутрішніх і зовнішніх шарів сітківки можуть свідчити про залучення нейросенсорного апарату ока до патологічного процесу.



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

Рис. 6.3. Динаміка показника середньої товщини внутрішніх шарів сітківки у щурів протягом спостереження.

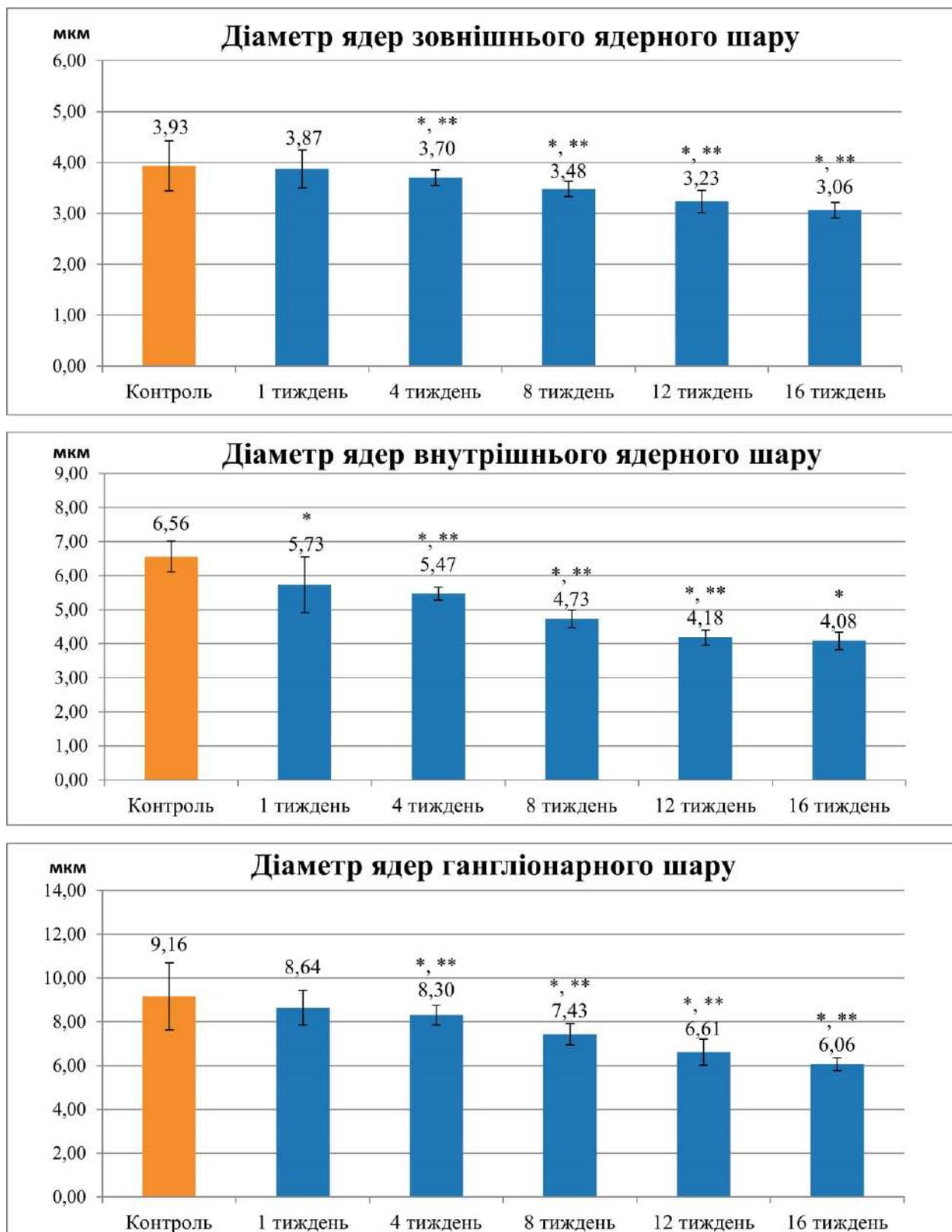
Результати проведеного нами аналізу динаміки значень діаметру ядер зовнішнього ядерного шару нервових клітин сітківки ока засвідчують наявне достовірне зменшення на 22,14% діаметру ядер зовнішнього шару з 4-го по 16-ий тиждень дослідження у щурів експериментальної групи як порівняно з контрольною групою, так і в порівнянні з попереднім терміном спостереження, що пов'язано з первинною реакцією нейральних клітин на дію складових комплексу ХД, що призвело до зменшення активності клітин, внаслідок зменшення кількості еухроматину та було в свою чергу реакцією на токсичний вплив (рис. 6.4).

При цьому також відбувається достовірне зменшення на 37,8% діаметру ядер нейроцитів внутрішнього ядерного шару сітківки з 1-го по 16-й тиждень порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

Крім того, у проміжку з 4-го по 12-й тиждень відбувається достовірне зменшення показника на 11,63% у порівнянні з попереднім терміном спостереження ($p < 0,05$), тоді як на 16-му тижні показник не має достовірної різниці з 12-м тижнем, що може свідчити про відносну стабілізацію процесу на тлі вже сформованих структурних змін. Сукупність отриманих даних вказує на прогресуючий деструктивний вплив складових комплексу ХД на нейроцити внутрішнього ядерного шару.

Проведений аналіз показав, що спостерігалось достовірне зменшення на 33,84% діаметру ядер гангліонарних клітин під дією комплексу ХД з 4-го по 16-ий тиждень, як порівняно з контрольною групою щурів ($p < 0,05$), так і порівняно з попереднім терміном спостереження ($p < 0,05$).

При цьому на ультрамікроскопії виявляється відсутність аксонів у гангліонарних клітинах та зневоднені відростки клітин Мюллера в цитоплазмі яких містяться фібрили та трубчасті елементи, кількість рибосом та мітохондрій зменшується, що свідчить про прогресування деструктивно-дегенеративних змін та високу чутливість гангліонарних клітин до токсичного впливу. Це супроводжується ущільненням хроматину та зменшенням ядерних розмірів, що узгоджується з отриманими морфометричними даними.



Умовні позначки: * – $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою; ** – $p < 0,01$ порівняно з попереднім терміном спостереження.

Рис. 6.4. Динаміка середнього діаметру ядер шарів сітківки у шурів протягом спостереження.

Для більш глибокого аналізу впливу ХД на нейральні клітини був проведений морфометричний аналіз кількості рядів нейрокитів у шарах сітківки (рис. 6.5).

В ході дослідження встановлено, що під дією комплексу ХД у щурів експериментальної групи з 4-го по 16-й тиждень спостерігалось достовірне зменшення на 22,12% кількості рядів нервових клітин зовнішнього ядерного шару порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

Крім того, з 4-го по 12-й тиждень визначалося достовірне прогресуюче зниження на 7,18% цього показника відносно попереднього терміну спостереження ($p < 0,05$), тоді як на 16-му тижні, показник залишався зниженим щодо контрольної групи, без додаткового достовірного зменшення порівняно з 12-м тижнем.

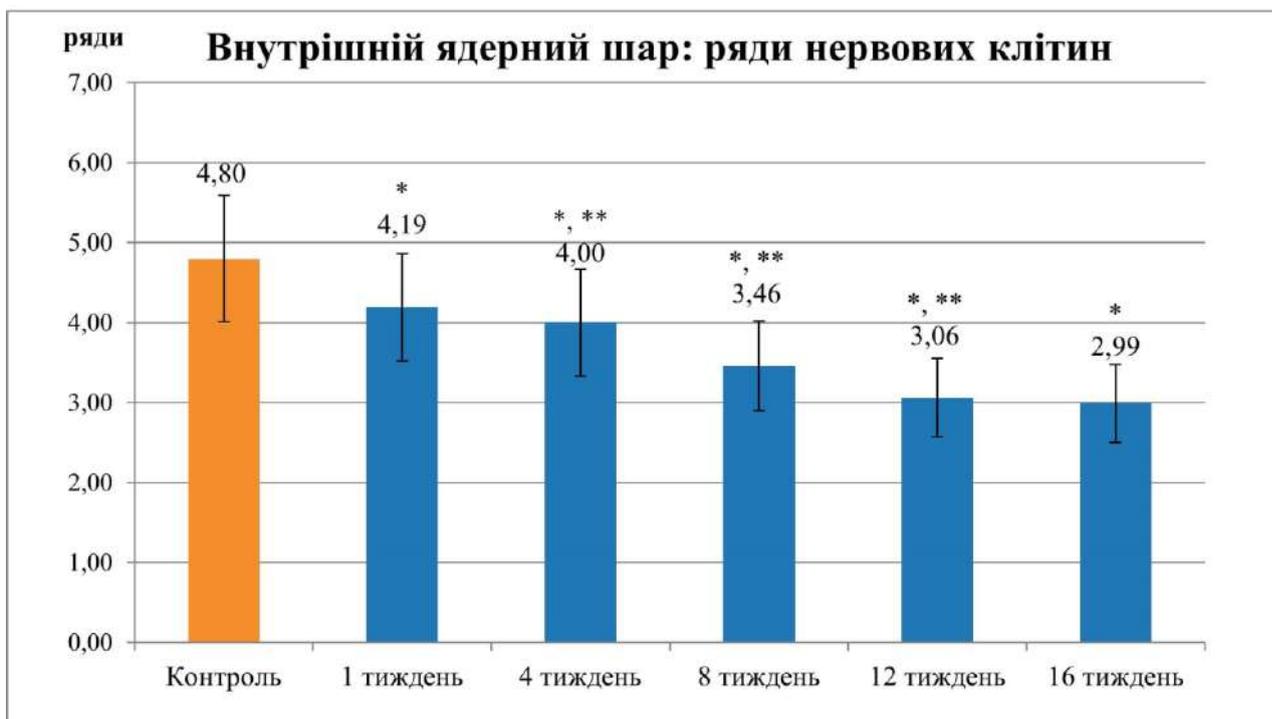
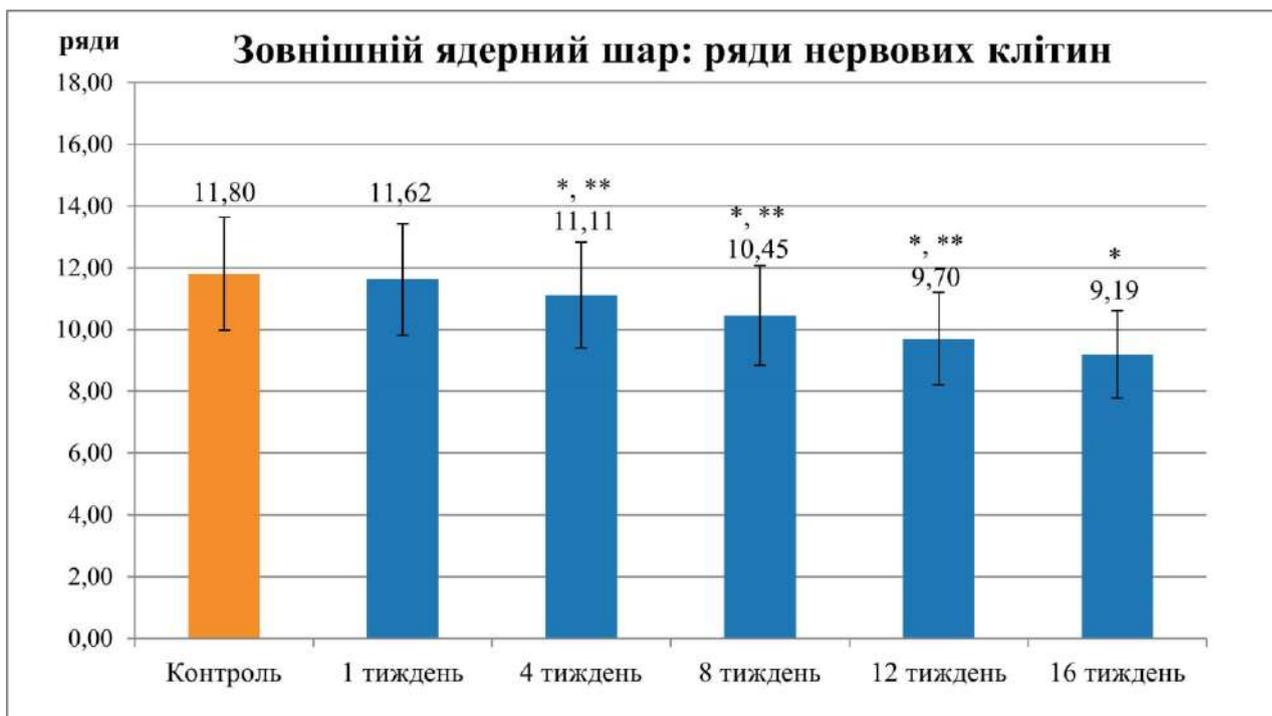
Виявлена динаміка, може свідчити про поступове структурне виснаження ядерного компонента зовнішнього ядерного шару, що відповідає деструктивним змінам фоторецепторного апарату.

У ході дослідження встановлено, що достовірне зменшення на 37,71% кількості рядів ядер нервових клітин у внутрішньому ядерному шарі сітківки відбувалося з 1-го по 16-й тиждень експерименту порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

Крім того, з 4-го по 12-й тиждень визначено достовірне зниження показника порівняно на 11,56% до попередніх термінів спостереження ($p < 0,05$).

Отримані результати дослідження узгоджуються з гістологічною картиною та проявляються зменшенням кількості рядів ядер, їх нерівномірним розташуванням, тобто фактичним стоншенням внутрішнього ядерного шару, яке пов'язане з первинною реакцією нейральних клітин на дію комплексу ХД.

Таким чином, вплив комплексу ХД – глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R – спричиняє поступове зменшення середніх діаметрів ядер нервових клітин сітківки, що пов'язано зі скороченням об'єму еухроматину і свідчить про зниження клітинної активності.



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

Рис. 6.5. Динаміка кількості рядів ядер шарів сітківки у щурів протягом спостереження.

З метою ґрунтовного вивчення токсичного впливу ХД на задній сегмент ока у щурів ми в своєму дослідженні проаналізували не тільки зміни в шарах сітківки та

структурні зміни нейральних клітин, а також зміни у гемоциркуляторному руслі та динаміку ремоделювання судинної стінки у сітківці та хоріоїдеї (рис. 6.6).

Як показує аналіз дослідження за 16 тижнів спостереження під впливом комплексу ХД у щурів експериментальної групи встановлено перебудову артеріол сітківки, що проявлялася поєднаними змінами діаметра просвіту та товщини судинної стінки. На ранніх термінах експерименту спостерігалось достовірне звуження просвіту артеріол ($p < 0,05$) з 1-го по 4-ий тиждень на тлі тенденції до потовщення стінки.

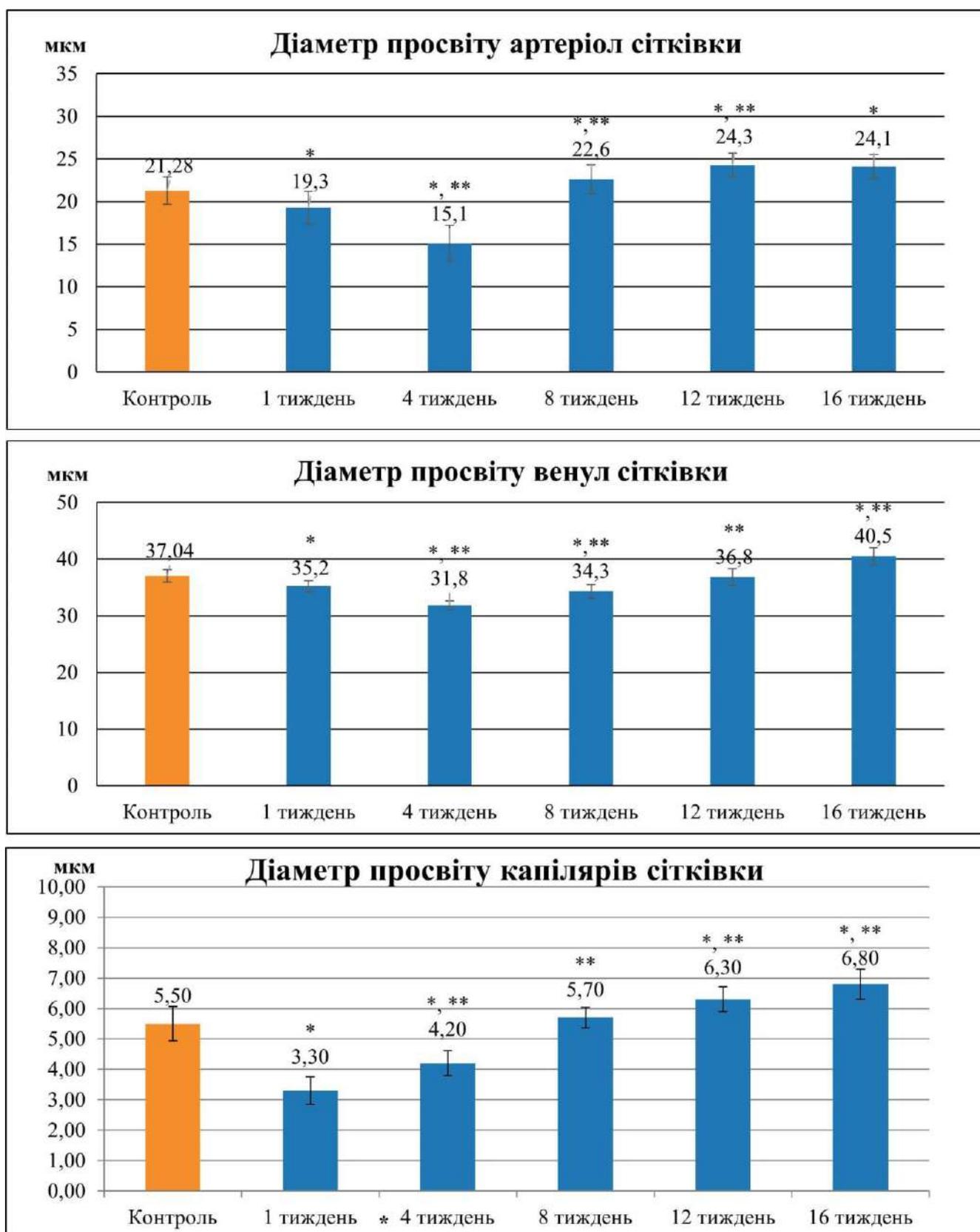
Надалі, починаючи з 8-го тижня, спостерігалось достовірне відновлення та переважання збільшення просвіту ($p < 0,05$) до 16-го тижня на 13,25% при стійкому достовірному ($p < 0,05$) прогресуючому потовщенні судинної стінки до 60,94%.

Сукупність цих змін, свідчить про ремоделювання артеріол сітківки з наростанням структурної перебудови стінки, що може розцінюватися як прояв зниження її еластичних властивостей.

В результаті поглибленого дослідження діаметра просвіту венул та товщини їхньої стінки встановлено, що здійснюється перебудова венулярної ланки мікроциркуляторного русла сітківки під впливом комплексу ХД (рис. 6.7).

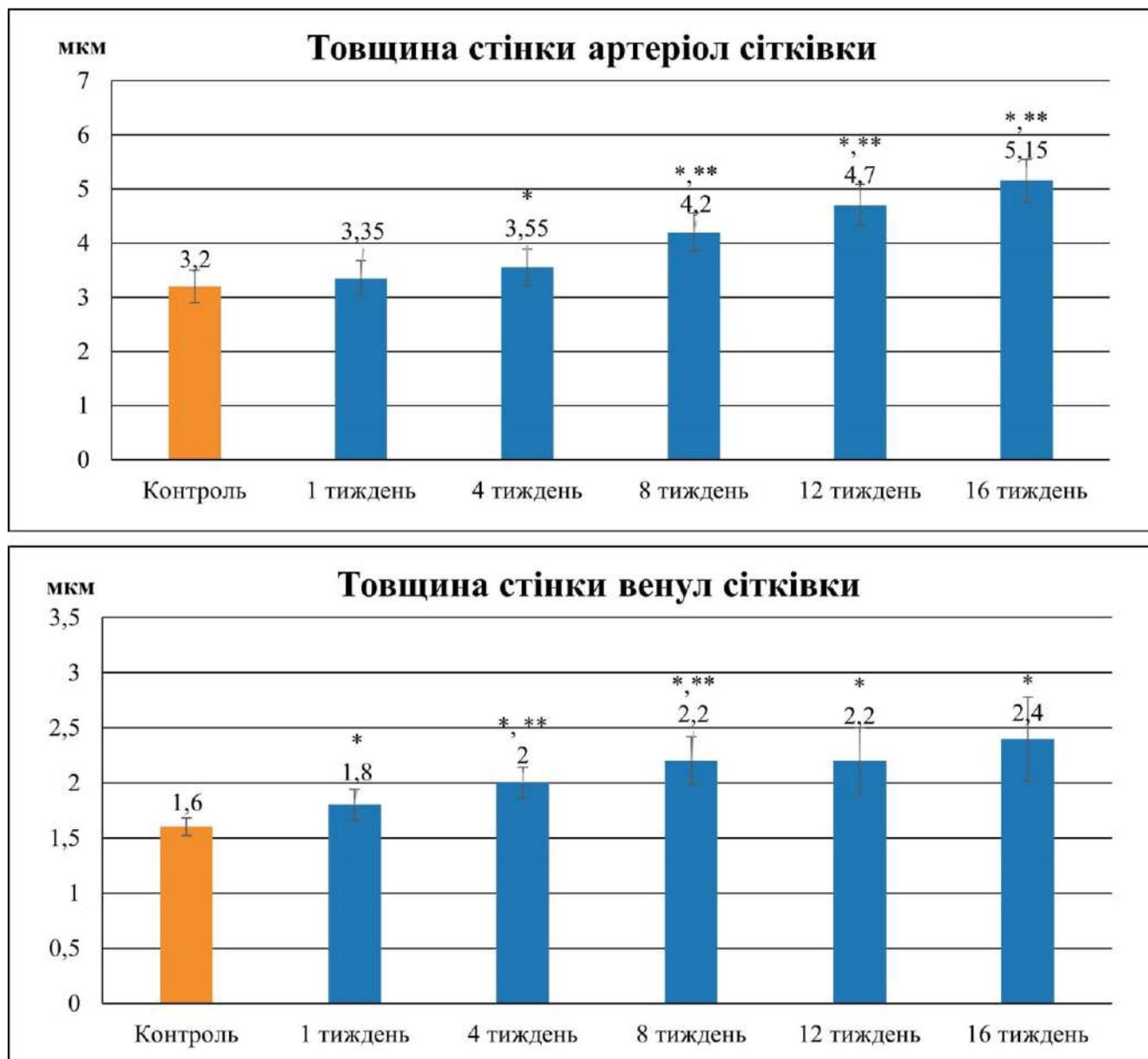
На ранніх термінах (1–4 тижні) спостерігається достовірне звуження просвіту венул ($p < 0,05$) на тлі достовірного прогресивного потовщення стінки ($p < 0,05$), що узгоджується з реактивними змінами ендотелію та підвищенням судинної проникності. Надалі (8–12 тижні) спостерігалася тенденція до відновлення діаметра просвіту при збереженні потовщеної стінки, що свідчить про наявність структурних змін і переходу процесу у хронічну фазу.

До 16-го тижня відмічалось достовірне розширення просвіту венул на 9,34% ($p < 0,05$) у поєднанні з достовірним максимальним збільшенням товщини стінки на 50% ($p < 0,05$), що вказує на венулярне ремоделювання з імовірним зниженням еластичних властивостей судинної стінки та персистуванням мікроциркуляторних порушень під дією хімічних речовин.



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

Рис. 6.6. Динаміка середнього діаметру просвіту судин сітківки у щурів протягом спостереження.



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

Рис. 6.7. Динаміка середньої товщини судин сітківки у щурів протягом спостереження.

Таким чином, у ході дослідження встановлено діаметра просвіту капілярів сітківки під впливом комплексу ХД. На 1-му тижні спостереження відзначалося достовірне ($p < 0,05$) звуження просвіту капілярів на 40,0%, що відповідає ранній мікроциркуляторній реакції з тенденцією до гіперперфузії.

Надалі, починаючи з 4-го тижня, реєструвалась компенсаторна перебудова гемомікроциркуляторного русла з достовірним ($p < 0,05$) збільшенням на 27,27%

просвіту капілярів, а на 8-му тижні показник досягав значень, близьких до контрольних, що може свідчити про тимчасове відновлення капілярного кровотоку.

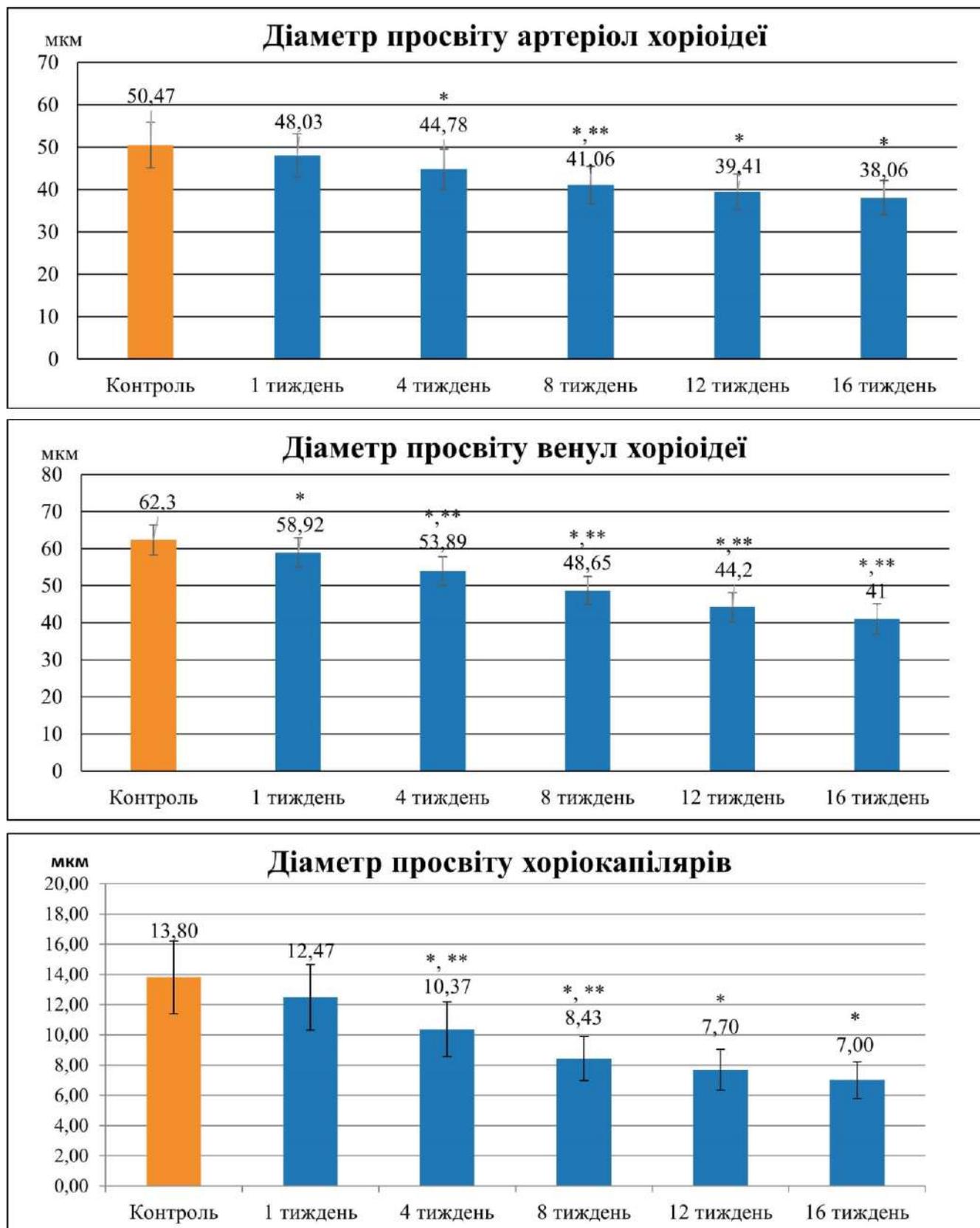
У пізні терміни експерименту (12–16 тиждень) виявлено стійку тенденцію до достовірної ($p < 0,05$) дилатації капілярів із перевищенням контрольних показників на 23,64%, що відображає прогресування дисрегуляції тону м'якросудин і прояви ремоделювання капілярної ланки. Сукупність морфометричних даних свідчить про перехід від раннього вазоконстрикторного компонента до пізньої дилатації, яка може асоціюватися з порушенням ендотеліальної регуляції та хронічним токсичним впливом комплексу ХД.

У результаті проведеного дослідження можемо дійти до висновку, що під дією ХД середній діаметр просвіту хоріоїдальних артеріол достовірно зменшувався на 24,58% ($p < 0,05$) з 4-го по 16-ий тиждень експерименту у досліджуваній групі, порівняно з контрольною, а на 8-му тижні зафіксоване достовірне зменшення до 8,31%, порівняно з результатами попереднього терміну спостереження ($p < 0,05$), (рис. 6.8).

Зменшення діаметру просвіту хоріоїдальних артеріол призводить до недостатнього кровопостачання у судинній оболонці і порушенню обмінних процесів.

Результати нашого дослідження виявили, що у щурів експериментальної групи під дією комплексу ХД статистично значуще збільшення на 28,57% ($p < 0,05$) товщини стінки хоріоїдальних артеріол відбулось на пізніх термінах дослідження, що є ознакою структурної перебудови та зниження її еластичних властивостей.

Крім того відмічається стійке прогресуюче зменшення діаметру просвіту хоріоїдальних венул ока щурів експериментальної групи на 34,19%, порівняно з контрольною групою з 1-го по 16-ий тиждень спостереження, причому з 4-го тижня фіксується також достовірне зниження порівняно і з попереднім терміном спостереження.



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

Рис. 6.8. Динаміка середнього діаметру просвіту судин хоріоїдеї у щурів протягом спостереження.

При цьому спостерігається і стійке потовщення стінки хоріоїдальних венул, найбільш інтенсивне на проміжних термінах (4–12 тижнів) на 27,27%, порівняно з контрольною групою, а на 16-му тижні збільшується на 31,39%, порівняно з контрольною групою, в той же час формується тенденція до уповільнення приросту (плато) відповідно з попереднім терміном спостереження, що свідчить про прогресування венозного ремоделювання, внаслідок виникнення оклюзії судин мікроциркуляторного русла зумовленого появою тромбозів у просвіті хоріоїдальних венул, що може спричиняти порушення живлення у судинній оболонці ока під дією комплексу ХД (рис. 6.9).

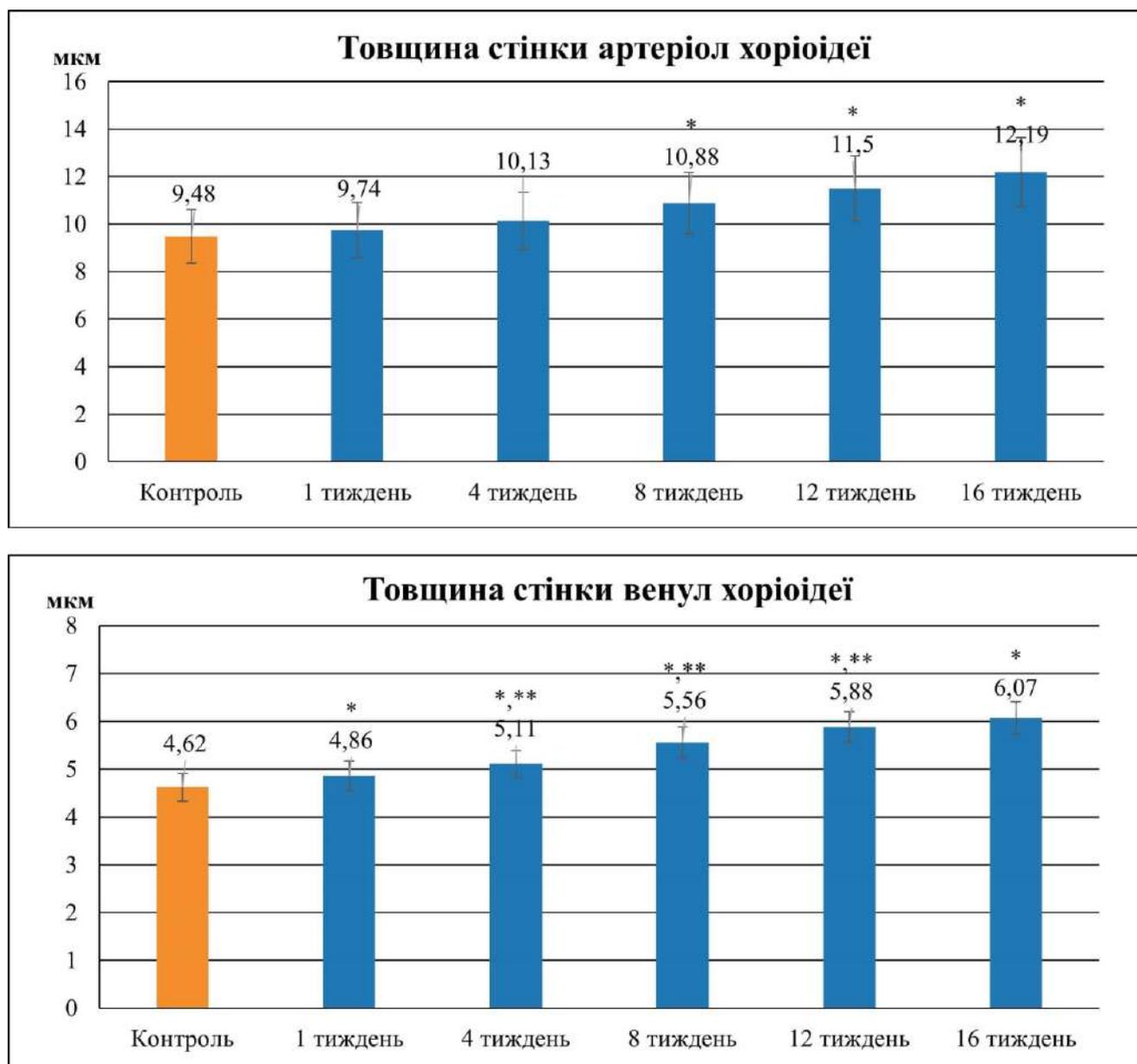
Слід зазначити, що в ході експерименту спостерігаємо достовірне на 49,26% ($p < 0,05$) зменшення діаметру просвіту хоріокапілярів у експериментальній групі щурів в порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$), а також на 4-му та 8-му тижнях було виявлено на 16,78% та на 18,84% відповідно статистично значиме ($p < 0,05$) зменшення діаметру просвіту хоріокапілярів за значення результатів попереднього терміну спостереження. Зменшення діаметру хоріокапілярів може свідчити про ризик набряку тканин та зниження швидкості руху крові.

Отже, дія комплексу ХД на гемомікроциркуляторне русло проявляється спазмом артеріол на 1-му тижні, частковою компенсацією внаслідок ангиогенезу на 4-му тижні та ремоделюванням судинної стінки і втратою еластичності на 12–16-му тижнях. Щодо впливу на просвіт венул сітківки, то спазм визначається на ранніх стадіях, а розширення відбувається на пізніх стадіях. Вплив комплексу ХД на капіляри сітківки виявлявся ішемічним спазмом, який був виявлений на ранніх стадіях експерименту, на восьмому тижні відбулося злущування ендотелію, а на 12–16 тижні спостерігалася втрата перицитів і утворення мікроаневризм.

Таким чином, проведене нами морфологічне дослідження встановило типові реактивні зміни в гемомікроциркуляторній системі, пов'язані з дією комплексу ХД, що узгоджується з результатами інших дослідників [9, 12].

Отже, за результатами дисертаційного дослідження, за допомогою морфометричного, гістологічного, методу серійних напівтонких зрізів, електронно-мікроскопічного, статистичного методів було вирішено наукове завдання, яке

полягало у визначенні особливостей структурної перебудови заднього сегмента очного яблука щурів, після комплексної дії ХД.



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

Рис. 6.9. Динаміка середньої товщини судин хоріоїдеї у щурів протягом спостереження.

Отримані дані засвідчили, що тривалий токсичний вплив глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R призводить до поступових деструктивних змін та порушення гемомікроциркуляторного русла заднього сегменту очного яблука щурів.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі викладене теоретичне узагальнення та нове вирішення наукового завдання, яке полягає у визначенні особливостей структурної перебудови заднього сегмента очного яблука щурів після комплексної дії ХД (глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R).

1. Визначено особливості структурної організації заднього сегмента щурів в нормі та доведено наявність кількісної морфометричної відповідності будови хоріоїдеї та пошарової організації сітківки щура і людини на мікроструктурному рівні. Структурний аналіз засвідчив, що шари сітківки зберігають чітке розмежування та впорядковану архітекtonіку, що відповідає нормі для статевозрілих нелінійних лабораторних щурів самців. У результаті проведеного морфометричного дослідження встановлено, що загальна товщина сітківки становить $(224,80 \pm 8,0)$ мкм, загальна товщина хоріоїдеї $(106,06 \pm 16,55)$ мкм.

2. Встановлено, що в ході шістнадцятитижневого експерименту під дією комплексу ХД у щурів експериментальної групи загальна товщина сітківки ока достовірно зменшилась на 25,27% ($p < 0,05$), а її зовнішній та внутрішній ядерні шари зазнали достовірного зменшення на 30,85%, при $p < 0,05$ та на 26,83%, при $p < 0,05$ відповідно, без відновлення показників на кінець дослідження. Внутрішній сітчастий шар сітківки ока достовірно зменшився на 30,44%, за показники контрольної групи і був найбільш чутливим з перших тижнів дослідження до впливу хімічних речовин, крім того, доведено відстрочений негативний вплив, на шар фоторецепторів, який проявляється після 8-го тижня експерименту та прогресує до 16-го тижня дослідження, при цьому товщина цього шару достовірно зменшилася на 25,36% ($p < 0,05$), тоді, як гангліонарний шар сітківки найбільших змін зазнав на 12 тижні і зменшився на 15,75%, за показники у контрольній групі ($p < 0,05$). Стоншення хоріоїдеї на 51,01%, порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$) починається з 4-го тижня і триває до кінця експерименту. Гістологічно спостерігається, що у шарах сітківки клітини розташовані нещільно, між ними

виражені світлі проміжки, сегменти паличок і колбочок витончені, місцями фрагментовані, структури їх порушені. Виявлені зміни свідчать про розвиток деструктивних процесів у структурах заднього сегмента ока.

3. Встановлено, що під дією хронічного токсичного впливу ХД, найбільші ознаки дезорганізації мікроархітекtonіки та пригнічення активності нейрокитів виявлялись у внутрішньому ядерному шарі, ядра якого достовірно зменшились на 37,8% ($p < 0,05$) та ядрах клітин гангліонарного шару сітківки, які зменшились на 33,84% ($p < 0,05$) в порівнянні з контрольною групою відповідно, що пов'язано із ущільненням хроматину та підвищеною чутливістю нейронів цих шарів до пошкодження. Результати наших досліджень також засвідчили, що ядра нейронів зовнішнього ядерного шару достовірно зменшились на 22,14%, відносно контрольної групи ($p < 0,05$) і виявились найбільш стійкими до токсичного ураження.

4. Виявлено, що споживання ХД спричиняє структурну деградацію нейрокитів, що підтверджується достовірно на 37,71% ($p < 0,05$) зменшенням кількості рядів ядер нервових клітин внутрішнього ядерного шару, при цьому, значущі зміни кількості рядів відбулися з 4-го по 8-ий тиждень, у зіставленні з контрольною групою та достовірно зменшенням кількості рядів нервових клітин зовнішнього ядерного шару з 4-го по 16-ий тиждень, у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$), та на 11,04% достовірно зменшенням кількості рядів, порівняно з попереднім терміном спостереження ($p < 0,05$), що узгоджується з гістологічною картиною, де визначається розрідження та стійке зменшення кількості ядерних рядів.

5. Встановлено, що в результаті тривалого впливу комплексу ХД достовірно збільшується діаметр просвіту артеріол сітківки з 4-го по 12-ий тиждень на 14,19% ($p < 0,05$), а товщина їх стінки на 60,94% ($p < 0,05$), у зіставленні з контрольною групою відповідно. При цьому діаметр просвіту венул та товщина їх стінки достовірно збільшились на 9,34% і 15,0%, проти контрольної групи, при $p < 0,05$ відповідно. У ході дослідження середня величина діаметру просвіту капілярів сітківки збільшилась на 23,64%, відносно контрольної групи ($p < 0,05$) і

морфологічно підтверджується розширеним просвітом судин, нерівномірністю ендотелію та вираженим потовщенням стінок судин сітківки, що свідчить про деструктуризацію гемомікроциркуляторного русла сітківки.

6. Доведено, що просвіт хоріоїдальних артеріол достовірно зменшувався на 24,58%, при $p < 0,05$ з 4-го по 8-ий тиждень, а показник середньої товщини стінки хоріоїдальних артеріол достовірно збільшився на 28,57%, на відміну від контрольної групи ($p < 0,05$) відповідно, при цьому структурна перебудова судинної стінки відбувається переважно в середньому шарі, гладенькі міоцити ущільнюються, а сама стінка деформується. Діаметр хоріоїдальних венул достовірно зменшився на 34,19% ($p < 0,05$), а середня товщина їх стінки достовірно збільшилась на 31,39% порівняно з результатами у контрольній групі ($p < 0,05$) відповідно, морфологічно венули різко звужені у них деформований щілиноподібний просвіт та виявляється помірне потовщення і ущільнення венозної стінки. Тоді як просвіт хоріокапілярів достовірно зменшився на 49,26%, відносно контрольної групи ($p < 0,05$), при цьому гістологічна картина свідчить, що капіляри майже облітеровані, стінки їх різко потовщені, зазначені зміни призводять до прогресування ремоделювання артеріол, венул та капілярів у мікроциркуляторному руслі хоріоїдеї під дією комплексу глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R.

7. Встановлено, що шістнадцятитижневий експериментальний вплив ХД на задній сегмент очного яблука зумовлює морфологічні зміни, що охоплюють всі шари сітківки, вони набувають неструктурованого вигляду, при цьому загальноморфологічна архітектоніка зберігається, але межі між шарами погано диференціюються, що свідчить про прогресування деструктивних процесів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Отримані результати дослідження:

Становлять практичний інтерес і можуть бути використані для удосконалення діагностики захворювань сітківки та формування теоретичних засад профілактики ушкоджень сітківки й хоріоїдеї у клінічній практиці.

У поєднанні з клінічними методами мають перспективу широкого застосування для прогнозування ризику розвитку патології сітківки та хоріоїдеї, оцінки тенденцій перебігу захворювання та передбачення можливих ускладнень.

Підкреслюють значущість поглибленого вивчення структурної організації сітківки та хоріоїдеї для потреб офтальмології й обґрунтовують доцільність пошуку нових комплексних медикаментозних підходів до лікування їх дисфункції з урахуванням виявлених морфологічних змін окремих елементів заднього сегмента ока щурів після поєднаної дії ХД.

Доцільно можуть бути використані фахівцями-морфологами як підґрунтя для подальших досліджень перебудови структур заднього сегмента очного яблука щурів за різних патологічних станів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Апихтіна ОЛ. Правові аспекти при роботі з експериментальними тваринами. Сьогодення і біоетика. Київ: ВД Авіцена; 2011. р. 244-250. ISBN: 978-966-2144-26-0.
2. Бабенко ВІ, Старченко П, Филенко БМ, Ройко НВ, Проскурня СА. Морфологічні зміни в деяких органах під впливом харчових добавок. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2022;22(3-4):201-205. doi:10.31718/2077-1096.22.3.4.2
3. Багрій ММ, Діброва ВА, Попадинець ОГ, Гришук МІ. Методики гістологічних досліджень: монографія. Вінниця: Нова книга; 2016. 328 р.
4. Бевзо ВВ. Вплив тривалого введення глютаму натрію на масу тіла щурів та деякі показники ліпідного обміну. Клінічна та експериментальна патологія. 2024;23(1):49-52. doi:10.24061/1727-4338.XXIII.1.87.2024.07
5. Божко НВ, Тищенко ВІ, Пасічний ВМ. Перспективи використання натуральних антиоксидантів у дитячому харчуванні. Інноваційні технології та перспективи розвитку м'ясопереробної галузі: програма та тези матеріалів міжнар. наук.-практ. конф.; 2020 Nov 24; Київ, Україна. Київ: НУХТ; 2020. р. 33-55.
6. Бучко П, Криницька І, Марущак М. Комбінована дія харчових добавок к-карагенану та глютаму натрію: вплив на вільнорадикальне окислення. RJDNMD. 2021;28(2):185-189. doi:10.46389/rjd-2021-1029
7. Волков П, Косілова ОЮ, Кателевська НМ. Глутамат натрію як харчова добавка і її вплив на здоров'я. Scientific discoveries: projects, strategies and development: Int Sci Pract Conf; 2019 Oct 25; Edinburgh, UK. Edinburgh; 2019. Vol 2. р. 38-40.
8. Гецько НВ. Вікові особливості метаболічних процесів у щурів за умови дії тютюнового диму на тлі застосування натрій глютаму [дисертація в Інтернеті]. Тернопіль: Тернопіль. нац. мед. ун-т ім. ІЯ Горбачевського МОЗ України; 2020 [цитовано 2024 Dec 12]. Доступно: <https://repository.tdmu.edu.ua/handle/123456789/17113>

9. Григоренко АС, Єрошенко ГА, Шевченко КВ, Лисаченко ОД, Улановська-Циба НА, Солод АВ. Вплив комплексу харчових добавок на судини слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів. Вісник проблем біології і медицини. 2022;2(164):Додаток 22. doi:10.29254/2077-4214-2022-2-164/addition-22

10. Григоренко АС, Єрошенко ГА, Шевченко КВ, та ін. Вплив глутамату натрію на органи травної системи. Вісник проблем біології і медицини. 2021;1(159):254-257.

11. Деякі питання маркування харчових продуктів в умовах воєнного стану: Постанова Кабінету Міністрів України від 03.03.2022 №186 [Інтернет]. Київ: Верховна Рада України (База даних «Законодавство України»); 2022. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/go/186-2022-%D0%BF>

12. Довга НЗ. Електронно-мікроскопічне дослідження впливу паклітакселу на сітківку ока в експерименті. Світ медицини та біології. 2016;4(58):98-101.

13. Донець І, Єрошенко Г, Григоренко А, Шевченко К, Кінаш О. Особливості теоретичного обґрунтування та значення впливу нітриту натрію та Понсо 4R на органи дихальної системи. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2021;4(76):173-177.

14. Єрошенко Г, Рябушко О, Донець І, та ін. Вплив харчового барвника Понсо 4R на організм людини та тварин. Вісник проблем біології і медицини. 2022;(163):29-32.

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

16. Єрошенко ГА, Донець ІМ, Шевченко КВ, Григоренко АС, Лисаченко ОД, Солод АВ. Морфометричні параметри дифузної лімфоїдної тканини легень щурів на ранніх стадіях експерименту під дією комплексу харчових добавок.

Морфогенез та регенерація (IV Жутаєвські читання): матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю; 18-19 квітня 2024; Полтава, Україна. Полтава: ПДМУ; 2024. р. 22-24.

17. Єрошенко ГА, Синенко ВА, Шевченко КВ, Рябушко ОБ, Клепець ОВ, Ваценко АВ, Улановська-Циба НА, Передерій НО, Григоренко АС, Солод АВ. Дія глутамату натрію на організм людини. Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини: матеріали наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю; 30-31 жовтня 2024; Полтава, Україна. Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс»; 2024. р. 50-51.

18. Єрошенко ГА, Синенко ВА, Шевченко КВ. Вплив комплексу харчових добавок на середні значення морфометричних показників основних складових задньої стінки ока щурів. Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини: матеріали наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю; 23-24 жовтня 2025; Полтава, Україна. Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс»; 2025. р. 161-163.

19. Івахно ОП, Козярін ІІ. Проблеми використання харчових добавок у продуктах дитячого харчування. Довкілля та здоров'я. 2019;1:29-32.

20. Казакова КС, Старченко ІІ, Єрошенко ГА. Спосіб окрашування напівтонких зрізів. Свідectво про раціоналізаторську пропозицію №1880. Українська медична стоматологічна академія; 15 вересня 1999.

21. Казакова ОІ, Любченко АВ, Місюра НВ, Крамаренко ДО. Морфологічні особливості ядер фоторецепторних нейронів сітківки в нормі та у терміни спостереження після експериментального впливу лактату цинку. *Morphologia*. 2025;19(3):37-45. doi:10.26641/1997-9665.2025.3.37-45

22. Калініна ГП. Застосування натуральних фарбників у технології м'ясних продуктів. Новітні технології виробництва та переробки продукції тваринництва: матеріали міжнар. наук.-практ. конф.; 2019 Oct 31; Біла Церква, Україна. Біла Церква: БНАУ; 2019. р. 16-17.

23. Карупу ВЯ. Електронна мікроскопія. Київ: Вища школа; 1984. 207 р.

24. 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.
25. Кінаш ОВ, Чуприна ОБ, Донець ІМ, Григоренко АС, Жага ОМ. Механізм дії глутамату натрію на органи та системи. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2021;4(76):178-183.
26. Кірквуд БР, Стерне ДжАК. Essential Medical Statistics. 2nd ed. Malden, MA: Blackwell Science; 2003. 501 p.
27. Корнацький ВМ, Талаєва ТВ. Основи діяльності етичних комісій. Київ; 2007. 92 p.
28. Кричковська ЛВ, Белінська АП, Анан'єва ВВ, Дубоносов ВЛ, Овсяннікова ТО. Безпека харчових продуктів: антиаліментарні фактори, ксенобіотики, харчові добавки: навчальний посібник. Харків: НТУ «ХПІ»; 2017. 981 p.
29. Лапач СН, Чубенко АВ, Бабич ПН. Статистичні методи в медико-біологічних дослідженнях з використанням Excel. Київ: Моріон; 2000. 320 p.
30. Литвак ЮВ. Токсичний вплив глутамату натрію на підшлункову залозу. Вісник проблем біології і медицини. 2023;1(168):315-324.
31. Ліснянська НВ, Новак-Мазепа ХО, Копаниця ОМ, Мялюк ОП, Пак АІ. Вивчення ефектів поєднаної дії харчових добавок. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2020;12:88-90.
32. Малєєв ВО, Безпальченко ВМ, Семенченко ОО. Харчові добавки: визначення, ризику, аналіз споживання. Вчені записки ТНУ імені ВІ Вернадського. Серія: технічні науки. 2020;31(3):7-12. doi:10.32838/TNU-2663-5941/2020.3-2/02
33. Міністерство освіти, науки, молоді та спорту України. Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах: Наказ від 01.03.2012 №249. Офіційний вісник України. 2012;24:82.
34. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження Гігієнічних вимог до дієтичних добавок: Наказ МОЗ України №1114 від 19.12.2013

(zareєстровано в Мін'юсті 27.12.2013 за №2231/24763) [Інтернет]. Київ; 2013.
Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z2231-13>

35. Мішалов ВД, Чайковський ЮБ, Твердохліб ІВ. Про правові законодавчі та етичні норми й вимоги при виконанні наукових та морфологічних досліджень. Морфологія. 2007;1(2):1-5.

36. Могілевський СЮ, Денисюк ЛІ, Бушуєва ОВ. Значення поліморфних варіантів гена AKR1B1 rs759853 та rs9640883 при діабетичній ретинопатії. Архів офтальмології України. 2015;3(1):32-35.

37. Молоканова ЛВ, Квасніков АА. Кольороутворення ковбасних виробів: проблеми і можливі шляхи їх вирішення. Обладнання та технології харчових виробництв: зб. наук. праць ДонНУЕТ. Донецьк: ВЦ ДонНУЕТ; 2010. Вип. 25. р. 183-190.

38. Морозова ЛП. Харчова добавка глутамат натрію (E621): перспективи застосування в харчовій промисловості та вплив на організм людини. Продовольчі ресурси. 2023;11(20):61-71. doi:10.31073/foodresources2023-20-07

39. Мустафіна ГМ, Старченко П, Кока ВМ, Лукачіна ЄІ, Черняк ВВ. Сучасні уявлення про вплив окремих харчових добавок на організм людини. Act Probl Modern Med. 2021;21(1):194-198. doi:10.31718/2077-1096.21.1.194

40. Олійніченко ЯО, Білаш СМ, Проніна ОМ, та ін. Вплив комплексу харчових добавок на процеси ремоделювання структурних компонентів тонкого кишечника як важлива медико-соціальна проблема сучасного стану забезпечення громадського здоров'я населення України. Вісник проблем біології і медицини. 2021;3(161):65-70.

41. Пальтов ЄВ, Івасівка ХП, Паньків МВ. Міфи і реальність про вплив глутамату: компіляція наукових даних сучасної світової літератури. Morphologia. 2021;5(1):7-21. doi:10.26641/1997-9665.2021.1.7-21

42. Пальтов ЄВ. Ультроструктурна організація клітинних елементів у шарах сітківки щура в нормі. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2023;22(1):42-49.

43. Пахомська ОВ. Харчові добавки: класифікація та вплив на організм людини. *Sci Bull Tavria State Agrotechn Univ.* 2022;12(3):24. doi:10.31388/2220-8674-2022-3-24

44. Пенішкевич ЯІ, Слободян ОМ, Кучук ОП, Скорейко ПМ. Молекулярні механізми та морфологічна оцінка діабетичної ретинопатії. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2024;23(2):114-120. doi:10.24061/1727-0847.23.2.2024.38

45. Про внесення змін до деяких законів України щодо підвищення безпечності та якості харчових продуктів: Закон України від 04.09.2024 №3947-IX [Інтернет]. Київ: Верховна Рада України (База даних «Законодавство України»); 2024. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/go/3947-20>

46. Про державну систему біобезпеки при створенні, випробуванні, транспортуванні та використанні генетично модифікованих організмів: Закон України від 04.10.2025 №1103-V [Інтернет]. Київ: Верховна Рада України (База даних «Законодавство України»); 2025. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/go/1103-16>

47. Про затвердження Вимог до харчових ароматизаторів, Вимог до харчових добавок та Вимог до харчових ензимів: Наказ МОЗ України від 22.08.2024 №45 [Інтернет]. Київ: Верховна Рада України (База даних «Законодавство України»); 2024. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/go/z0119-24>

48. Про затвердження Порядку етикетування харчових продуктів, які містять ГМО або вироблені з їх використанням та вводяться в обіг: Постанова Кабінету Міністрів України від 17.02.2012 №468 [Інтернет]. Київ: Верховна Рада України (База даних «Законодавство України»); 2012. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/go/468-2009-%D0%BF>

49. Про захист прав споживачів: Закон України від 24.12.2024 №1023-XII [Інтернет]. Київ: Верховна Рада України (База даних «Законодавство України»); 2024. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/go/1023-12>

50. Про інформацію для споживачів щодо харчових продуктів: Закон України від 07.11.2025 №2639-VIII [Інтернет]. Київ: Верховна Рада України (База

даних «Законодавство України»); 2025. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/go/2639-19>

51. Про основні принципи та вимоги до безпечності та якості харчових продуктів: Закон України від 07.11.2025 №771/97-ВР [Інтернет]. Київ: Верховна Рада України (База даних «Законодавство України»); 2025. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/go/771/97-%D0%B2%D1%80>

52. Пузік ЛМ. Безпека продукції харчової галузі. Харків: ДБТУ; 2024. 117 р.

53. Резніков ОГ, Соловійов АІ, Добреля НВ, Стефанов ОВ. Біоетична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах: методичні рекомендації. Вісник фармакології та фармацевції. 2006;7:47-61.

54. Резніков ОГ. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах. Ендокринологія. 2003;8(1):142-145. (Матеріали Першого національного конгресу з біоетики).

55. Риков СО, Коробов КВ, Могілевський СЮ. Прогресування початкової діабетичної ретинопатії: зв'язок зі станом вуглеводного обміну. Архів офтальмології України. 2020;8(3):8-14.

56. Риков СО, Коробов КВ, Могілевський СЮ. Ураження парних очей на початкових стадіях діабетичної непроліферативної ретинопатії. Архів офтальмології України. 2021;9(1):21-27.

57. Руцька АВ, Криницька ІЯ, Марущак МІ. Показники вільнорадикального окиснення у щурів за умови пасивного тютюнокуріння на тлі тривалого введення глютамату натрію у статевому і віковому аспектах. Медична та клінічна хімія. 2017;19(4):115-122.

58. Савчук ЗЛ, Кліщ ІМ, Герасим'юк ІЄ. Особливості реорганізації структур рогівки кролів з її хімічним опіком на тлі мерказоліл-індукованого гіпотирозу. J Health Sci. 2014;4(14):190-200.

59. Святоцька ЛО, Матешук-Вацеба ЛР. Ультраструктурні зміни щитоподібної залози при тривалому впливі глютамату натрію та його відміні. Morphologia. 2025;19(3):137-142. doi:10.26641/1997-9665.2025.3.137-142

60. Сидорова ЛП, Вишнікін АБ, Волобой АО. Одночасне спектрофотометричне визначення харчових барвників у бінарних сумішах методом стандартних добавок N-point. *Journal of Chemistry and Technologies*. 2019;27(2):276-284. doi:10.15421/081928

61. Синенко ВА, Єрошенко ГА, Шевченко КВ, Жага ОМ, Довгополий ОО. Морфофункціональна характеристика задньої стінки очей щурів за умов дії комплексу з нітриту натрію, глутамату натрію та Понсо 4R. Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини: матеріали наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю; 11-12 жовтня 2022; Полтава, Україна. Полтава; 2022. р. 85-86.

62. Синенко ВА, Рибалка ЯВ, Беляєв ІС, Єрошенко ГА, Шевченко КВ, Шарлай НМ, Солод АВ. Сучасні погляди використання та принципи дії харчових добавок. Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини: збірка тез та статей наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю; 19-20 жовтня 2023; Полтава, Україна. Полтава; 2023. р. 136-137.

63. Сімонов М, Проніна О, Гутий Б, Акимишин М. Аналіз проблем безпечності харчових продуктів, експортованих з України на ринок Європейського Союзу в 2024 році. *Науковий вісник ЛНУВМБ імені СЗ Гжицького. Серія: ветеринарні науки*. 2025;27(117):11-20.

64. Слободян ОМ, Вовк ОЮ, Челпанова ІВ, Гнідик ЮВ. Морфофункціональні особливості структурних компонентів очного яблука в порівняльно-видовому аспекті та при різних патологічних процесах (оглядова стаття). *Morphologia*. 2022;16(3):7-14. doi:10.26641/1997-9665.2022.3.7-14

65. Слободян ОМ, Панкевич ЛВ, Амбарова НО. Особливості розподілу цинку в тканинах ока щурів в нормі та при експериментальному стрептозотоциніндукованому цукровому діабеті. *Morphologia*. 2024;18(3):124-127. doi:10.26641/1997-9665.2024.3.124-127

66. Слободян ОМ, Пенішкевич ЯІ. Морфологічна оцінка діабетичної ретинопатії. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2022;21(4):89-97. doi:10.24061/1727-0847.21.4.2022.51

67. Содомора ОО. Глутамат натрію: механізми впливу і роль у розвитку структурних змін органів та систем (огляд літератури). Український журнал медицини, біології та спорту. 2022;7(2):40-48. Доступно: http://nbuv.gov.ua/UJRN/ujmbs_2022_7_2_8.

68. Управління з контролю за харчовими продуктами і лікарськими засобами США (FDA). Питання та відповіді щодо глутамату натрію (MSG) [Інтернет]. 2012. Доступно: <https://www.fda.gov/food/food-additives-petitions/questions-and-answers-monosodium-glutamate-msg>

69. Управління з контролю за харчовими продуктами і лікарськими засобами США (FDA). Харчові інгредієнти та пакування [Інтернет]. 2023. Доступно: <https://www.fda.gov/food/food-ingredients-packaging>.

70. Щур МБ, Жураківська ОЮ. Морфологічні зміни нейронів ганглію сітківки при віддаленому перебігу експериментального цукрового діабету при супутніх захворюваннях. Publishing House Baltija. 2022;12 (25):3456-3460.

71. Ячмінь АІ, Шевченко КВ, Григоренко АС, Донець ІМ, Кінаш ОВ, Єрошенко ГА. Вплив комплексу харчових добавок на адаптивні реакції щурів. Basic Medical Science for Endocrinology 2021: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю; 2021 Nov 18-19; Івано-Франківськ, Україна. Івано-Франківськ; 2021. р. 61-63.

72. Abd Eldaiem MS, Ahmed SA, Elsaeid AA, Hassan AA, Ghoneim DF, Ibrahim AM. Light-Emitting Diode Laser Therapy for Hyperoxia-Induced Retinal Abnormalities. J Lasers Med Sci. 2021;12:e64.

73. Abd Rashid M, Chenshen L, Ee Hwan AK, AlSaeedy H, Mok PL, Subbiah SK, et al. Rescue of photoreceptor with human mesenchyme stem cell and human mesenchyme stem cell expressing erythropoietin in total degeneration of retina animal model. Indian J Ophthalmol. 2022;70(3):921-929.

74. Abd-Elkareem M, El-Rahman A, Mokhless A, Khalil NSA, Amer AS. Antioxidant and cytoprotective effects of Nigella sativa L. seeds on the testis of monosodium glutamate challenged rats. Sci Rep. 2021;11:13519.

75. Abdian S, Fakhri S, Moradi SZ, Khireghesh MR, Echeverría J. Saffron and its major constituents against neurodegenerative diseases: A mechanistic review. *Phytomedicine*. 2024;135:156097.
76. Abdukadirova LK, Salomova FI, Rakhimov BB, Akhmadalieva NO, Sadullaeva K. Assessment of mutagenic effects: Combined impact of nitrogen-fixing compounds and phenol on plant and animal organisms. *Med J Malays*. 2025;80(4):490-495.
77. Abdulghani MAM, Alshehade SA, Kamran S, Alshawsh MA. Effect of monosodium glutamate on serum sex hormones and uterine histology in female rats along with its molecular docking and in-silico toxicity. *Heliyon*. 2022;8(10):e10967. doi:10.1016/j.heliyon.2022.e10967
78. Akanuma SI. Membrane transporters and their regulatory mechanisms at the brain and retinal barriers to establish therapies for refractory central nervous system diseases. *Yakugaku Zasshi*. 2020;140(10):1235-1242.
79. Aleku DL, Dähnke K, Pichler T. Source, transport, and fate of nitrate in shallow groundwater in the eastern Niger Delta. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2024;31(56):65034-65050.
80. Alessi ACSB, Brito NLH, Droval Arcain AA, Reitz Cardoso FA. Evaluation of celery extract as a natural alternative to sodium nitrite in fresh chicken sausages during refrigerated storage. *J Sci Food Agric*. 2026;106(4):2251-2258. doi:10.1002/jsfa.70329
81. Alhusaini A, Alhumaidan S, Almogren R, Alsaif S, Alsultan E, Hussein I. Nano-curcumin protects against sodium nitrite-induced lung hypoxia through modulation of mitogen-activated protein kinases/c-Jun NH2-terminal kinase signaling pathway. *Dose Response*. 2021;19:1-8. doi:10.1177/15593258211033148
82. Ali R, Babaahmadi R, Didsbury M, Stephens R, Melen R, Wirth T. Flow electrochemistry for the N-nitrosation of secondary amines. *Chem Eur J*. 2023;29:e202300957. doi:10.1002/chem.202300957
83. Alirezalu K, Yaghoubi M, Poorsharif L, Aminnia S, Kahve HI, Pateiro M, Lorenzo JM, Munekata PES. Antimicrobial polyamide-alginate casing incorporated with nisin and ϵ -polylysine nanoparticles combined with plant extract for inactivation of

selected bacteria in nitrite-free frankfurter-type sausage. *Foods*. 2021;10(5):1003. doi:10.3390/foods10051003

84. Amchova P, Siska F, Ruda-Kucerova J. Food safety and health concerns of synthetic food colors: an update. *Toxics*. 2024;12(7):466.

85. Ankamah E, Sebag J, Ng E, Nolan JM. Vitreous antioxidants, degeneration, and vitreo-retinopathy: exploring the links. *Antioxidants (Basel)*. 2019;9(1):7. doi:10.3390/antiox9010007

86. Athanasiou D, Aguila M, Bellingham J, Li W, McCulley C, Reeves PJ, et al. The molecular and cellular basis of rhodopsin retinitis pigmentosa reveals potential strategies for therapy. *Prog Retin Eye Res*. 2018;62:1-23. doi:10.1016/j.preteyeres.2017.10.002

87. Attallah A, Ardourel M, Lesne F, De Oliveira A, Felgerolle C, Briault S, et al. Dietary supplement enriched in antioxidants and omega-3 promotes retinal glutamine synthesis. *Exp Eye Res*. 2024;245:109964.

88. Balderas-Márquez JE, Epardo D, Siqueiros-Márquez L, Carranza M, Luna M, Quintanar JL, et al. Growth hormone reduces retinal inflammation and preserves microglial morphology after optic nerve crush in male rats. *Front Cell Neurosci*. 2025;19:1636399.

89. Banerjee A, Mukherjee S, Maji BK. Worldwide flavor enhancer monosodium glutamate combined with high lipid diet provokes metabolic alterations and systemic anomalies: an overview. *Toxicol Rep*. 2021;8:938-961.

90. Barranco R, Frigiolini FME, Orcioni GF, Malandrino M, Salomone A, Ventura F. A rare case of fatal self-poisoning with sodium nitrite: autopsy and toxicological findings. *Am J Forensic Med Pathol*. 2021;42(4):379-382.

91. Bascuas T, Kropp M, Harmening N, Wong BM, Johnen S, Izsvák Z et al. Isolation, culture, and genetic engineering of mammalian primary pigment epithelial cells for non-viral gene therapy. *J Vis Exp*. 2021;(168):62145. doi:10.3791/62145

92. Belenichev I, Aliyeva O, Bukhtiyarova N, Ryzhenko V, Burlaka B, Burlaka K, et al. Prospects for nasal delivery of a pharmacologic agent for neuroprotective experimental therapy after prenatal hypoxia. *Front Syst Neurosci*. 2025;19:1670565.

93. Benbow T, Ekbatan MR, Wang GHY, Teja F, Exposto FG, Svensson P, Cairns BE. Systemic administration of monosodium glutamate induces sexually dimorphic headache- and nausea-like behaviours in rats. *Pain*. 2022;163(9):1838-1853.
94. Bilash SM, Donchenko SV, Pronina OM, Koptev MM, Oliinichenko YO, Onipko VV, Ischenko VI. Morphometric features of the elements of the hemomicrocirculatory bed in the cortex of the adrenal glands influenced by the food additives complex. *Wiad Lek*. 2022;75(6):1558-1563. doi:10.36740/WLek202206124
95. Bilash SM, Oliinichenko YaO, Pronina OM, et al. Formation of stress resistance and changes in cognitive functions under the influence of a complex of chemical food additives. *Azerbaijan Medical Journal*. 2024;(3):24-30.
96. Bilash SM, Oliinichenko YaO, Pronina OM, et al. The effect of a complex of food additives on cognitive functions and the speed of conditioned reflex formation. *Azerbaijan Medical Journal*. 2024;(1):135-141.
97. Bilash SM, Oliinichenko YO, Pronina OM, Shostya AM, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, et al. Immunohistochemical characteristics of the rat ileum under impaired antioxidant defence induced by the administration of a complex of chemical food additives. *Rep Morphol*. 2025 Dec 15;31(4):12-21.
98. Bora K, Kushwah N, Maurya M, Pavlovich MC, Wang Z, Chen J. Assessment of inner blood-retinal barrier: animal models and methods. *Cells*. 2023;12(20):2443.
99. Borah S, Sarkar P, Sharma HK. Analysing Curcuma caesia fractions and essential oil for neuroprotective potential against anxiety, depression, and amnesia. *3 Biotech*. 2021;11(5):240.
100. Buchko P, Marushchak M. Osoblyvosti oksyjniuvalnoi modyfikatsii proteiniv pry kombinovanii dii kharchovykh dobavok. *Med Clin Chem*. 2021:47-55. doi:10.11603/mcch.2410-681X.2020.i4.11602
101. Bulbul O, Mammadov R, Suleyman B, Kulaber A, Karaca Y, Yaman H, et al. Effect of elamipretide and methylprednisolone treatment on optic nerve, retina and brain damage in a methanol poisoning model: biochemical and histopathological evaluation. *Cutan Ocul Toxicol*. 2024;44(1):22-34.

102. Burrage E, Coblenz T, Prabhu SS, Eminhizer NM, Childers R, Bryner RW, Lewis S, Maxwell B, DeVallance E, Kelley E, Chantler P. Nitrite supplementation alleviates cerebrovascular dysfunction in chronically stressed mice, but cognitive decline remains. *Exp Physiol*. 2025. doi:10.1113/EP092501

103. Cabral L, Bottini R, Gonçalves A, Junior M, Rizzo-Domingues R, Lenzi M, et al. Food dye adsorption in single and ternary systems by the novel passion fruit peel biochar adsorbent. *Food Chem*. 2025;464(Pt 1):141592.

104. Caminos E, Murillo-Martínez M, García-Belando M, Cabanes-Sanchís JJ, Martínez-Galan JR. Robust expression of the TRPC1 channel associated with photoreceptor loss in the rat retina. *Exp Eye Res*. 2023;236:109655.

105. Caristo I, Briasco B, Grasso I, Barranco R, Pinto SL, Ventura F. Update on sodium nitrite poisoning: can certain diseases influence the lethal concentrations of MethHb? *Am J Forensic Med Pathol*. 2024;45(2):184-185.

106. Cascella R, Strafella C, Caputo V, Errichiello V, Zampatti S, Milano F, Potenza S, Mauriello S, Novelli G, Ricci F, Cusumano A, Giardina E. Towards the application of precision medicine in age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*. 2018;63:132-146. doi:10.1016/j.preteyeres.2017.11.004

107. Chakraborty A, Jayaseelan K. Eco-friendly simultaneous estimation of Ponceau 4R and Carmoisine employing an analytical quality by design-aided RP-HPLC method in commercial food samples utilizing a green ultrasound-assisted extraction technique. *J AOAC Int*. 2024;107(3):430-442.

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

109. Chazelas E, Druésne-Pecollo N, Esseddik Y, de Edelenyi FS, Agaesse C, De Sa A, Lutchia R, Rebouillat P, Srour B, Debras C, Wendeu-Foyet G, Huybrechts I, Pierre F, Coumoul X, Julia C, Kesse-Guyot E, Allès B, Galan P, Hercberg S, Deschasaux-Tanguy M, Touvier M. Exposure to food additive mixtures in 106,000 French adults from the NutriNet-Santé cohort. *Sci Rep*. 2021;11(1):19680. doi:10.1038/s41598-021-98496-

110. Chazelas E, Pierre F, Druesne-Pecollo N, Esseddik Y, Szabo de Edelenyi F, Agaesse C, De Sa A, Lutchia R, Gigandet S, Srouf B, Debras C, Huybrechts I, Julia C, Kesse-Guyot E, Allès B, Galan P, Hercberg S, Deschasaux-Tanguy M, Touvier M. Nitrites and nitrates from food additives and natural sources and cancer risk: results from the NutriNet-Santé cohort. *Int J Epidemiol.* 2022;51(4):1106-1119. doi:10.1093/ije/dyac046
111. Chen C, Zhan J, Wang T, Liu Y, Du L, He Y, et al. Panoramic view of retinal and choroidal circulation and structures in vivo based on ultra-widefield OCT/OCTA: from animal to human. *Exp Eye Res.* 2025;261:110641.
112. Chen M, Xu X, Jiang X, Hui J, Tao X, Bao Y, et al. The study of the relationship between food additives and the childhood asthma based on metabolome analysis. *Front Immunol.* 2025;16:1671022.
113. Chen Y, Sun Y, Pang X, Wang R, Waterhouse G, Xu Z. Three-dimensional dual-network magnetic conductive hydrogel for the highly sensitive electrochemical detection of Ponceau 4R in foods. *Biosens Bioelectron.* 2023;241:115698.
114. Chen YH, Huang YC, Chen CH, Wen YT, Tsai RK, Chen C. Investigation of the protective effect of extracellular vesicle miR-124 on retinal ganglion cells using a photolabile paper-based chip. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2023;64(1):17.
115. Chidlow G, Chan WO, Wood JPM, Casson RJ. Differential effects of experimental retinal detachment on S- and M/L-cones in rats. *Mol Neurobiol.* 2022;59(1):117-136.
116. Cimaglia G, Tribble JR, Votruba M, Williams PA, Morgan JE. Oral nicotinamide provides robust, dose-dependent structural and metabolic neuroprotection of retinal ganglion cells in experimental glaucoma. *Acta Neuropathol Commun.* 2024;12(1):137.
117. Coimbra JP, Collin SP, Heart NS. Topographic specializations in the retinal ganglion cell layer of Australian passerines. *J Comp Neurol.* 2014;552(16):3609-3628.
118. Crowe W, Pan X, Mackle J, Harris A, Hardiman G, Elliott CT, et al. Dietary inclusion of nitrite-containing frankfurter exacerbates colorectal cancer pathology and alters metabolism in APC (min) mice. *NPJ Sci Food.* 2022;6(1):60.

119. Damian I, Nicoară SD. Correlations between retinal arterial morphometric parameters and neurodegeneration in patients with type 2 diabetes mellitus with no or mild diabetic retinopathy. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(3):244.
120. Daniel KL, Gaudet C, Hamraghani A, Ben Fadel N, Yeganeh B, Jankov RP. Sodium nitrite prevents impaired postnatal alveolar development. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2025;328(4):L586-L602. doi:10.1152/ajplung.00324.2024
121. De Freitas AP, Ferreira DDP, Fernandes A, Martins RS, Borges-Martins VPP, Sathler MF, et al. Caffeine alters glutamate-aspartate transporter function and expression in rat retina. *Neuroscience*. 2016;337:285-294.
122. De Siena M, Raoul P, Costantini L, Scarpellini E, Cintoni M, Gasbarrini A, et al. Food emulsifiers and metabolic syndrome: the role of the gut microbiota. *Foods*. 2022;11(15):2205.
123. Delaunay K, Sellam A, Dinet V, Moulin A, Zhao M, Gelizé E, Canonica J, Naud MC, Crisanti P, Behar-Cohen F. Meteorin is a novel therapeutic target for wet age-related macular degeneration. *J Clin Med*. 2021;10(13):2973. doi:10.3390/jcm10132973
124. Domínguez-Oliva A, Hernández-Ávalos I, Martínez-Burnes J, Olmos-Hernández A, Verduzco-Mendoza A, Mota-Rojas D. The importance of animal models in biomedical research: current insights and applications. *Animals*. 2023;13(7):1223.
125. Donchenko S, Bilash S, Koptev M, Pronina O, Oliinichenko Ya, Pirog-Zakaznikova A, Oleksienko V, Mamai O. Remodeling of the structural components of the capsule and glomerular zone of the adrenal glands cortex of white rats under the influence of a complex of food additives at the late terms of the experimental study. *Rep Morphol*. 2024;30:44-51. doi:10.31393/morphology-journal-2024-30(3)-05
126. Donchenko S, Bilash S. Immunohistochemical characteristics of structural changes in the cortex and medulla of the adrenal glands under the influence of a food additive complex. *Вісник проблем біології і медицини*. 2023;3(170):402-406. doi:10.29254/2077-4214-2023-3-170-402-406
127. Donchenko SV, Bilash SM, Severyn YuM. Vplyv naiposhyrenishykh kharchovykh dobavok na zdorovia liudyny. In: Pylypenko SV, editor. *Biologichni*,

medychni ta naukovo-pedahohichni aspekty zdorovia liudyny: materialy mizhnarodnoi naukovo-praktychnoi konferentsii. Poltava: Astraia; 2020. p. 23-25.

128. Dunford EK, Miles DR, Popkin B. Food additives in ultra-processed packaged foods: an examination of US household grocery store purchases. *J Acad Nutr Diet.* 2023;123(6):889-901.

129. Eghbali A, Anvarinia Y, Sanjari MS, Pakdel F, Seyedsadr M, Hosseini Mazinani F, et al. Erythropoietin protects against retinal damage in a rat model of optic neuropathy via glial suppression. *Cell J.* 2023;25(5):327-337.

130. Eshaq RS, Lee M, Leskova W, Harris NR. Decreased retinal and choroidal endothelial surface molecules in spontaneously hypertensive rats. *Exp Eye Res.* 2023;234:109617.

131. FAO/WHO Food Standards [Internet]. Codex Alimentarius: GSFA Online [updated up to the 42nd Session of the Codex Alimentarius Commission (2019); cited 2020 Nov 24]. Available from: <http://www.fao.org/gsfaonline/index.html>.

132. Fatima M, Nabi F, Khan R, Naeem A. Ponceau 4R induces aggregation in human serum albumin and morin acts as an anti-aggregating agent against dye induced aggregates. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* 2025;335:125953.

133. Fernández-Albarral JA, Ramírez AI, De Hoz R, Matamoros JA, Salobrar-García E, Elvira-Hurtado L, et al. Glaucoma: from pathogenic mechanisms to retinal glial cell response to damage. *Front Cell Neurosci.* 2024;18:1354569.

134. Ferrari A, Rustichelli C, Baraldi C. Glutamate receptor antagonists with the potential for migraine treatment. *Expert Opin Investig Drugs.* 2017;26:1321-1330. doi:10.1080/13543784.2017.1395411

135. 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 Med News.* 2021;(314):145-150.

136. Gu L, Kwong JM, Caprioli J, Piri N. DNA and RNA oxidative damage in the retina is associated with ganglion cell mitochondria. *Sci Rep.* 2022;12(1):8705.

137. Guerrero-Rubio M, Hernández-García S, García-Carmona F, Gandía-Herrero F. Consumption of commonly used artificial food dyes increases activity and oxidative stress in the animal model *Caenorhabditis elegans*. *Food Res Int*. 2023;169:112925.
138. Gunnars K. Are nitrates and nitrites in foods harmful? [Internet]. Healthline. Доступно: <https://www.healthline.com/nutrition/are-nitrates-and-nitrites-harmful>.
139. Hajri Z, Chigr M, Oussama A, Kzaiber F, Boutoial K. Dietary exposure assessment to sulfites (SO₂) in the Moroccan adult population. *Food Res*. 2023;7(6):1-10.
140. Halim J, Bouzari A, Felder D, Guinard JX. The Salt Flip: sensory mitigation of salt (and sodium) reduction with monosodium glutamate (MSG) in “Better-for-You” foods. *J Food Sci*. 2020;85(9):2902-2914.
141. Harapko T, Mateshuk-Vatseba L. Effects of MSG on the lymph nodes of the albino rat: ultrastructural and morphometric studies. *Eur J Anat*. 2021;25(1):75-81.
142. Hartveit E, Veruki ML, Zandt BJ. Dendritic morphology of an inhibitory retinal interneuron enables simultaneous local and global synaptic integration. *J Neurosci*. 2022;42(9):1630-1647.
143. Hasenböhler A, Javaux G, Payen de la Garanderie M, de Edelenyi FS, Yvroud-Hoyos P, Agaësse C, et al. Intake of food additive preservatives and incidence of cancer: results from the NutriNet-Santé prospective cohort. *BMJ*. 2026;392:e084917.
144. Hassanein EHM, Saleh FM, Ali FEM, Rashwan EK, Atwa AM, Abd El-Ghafar OAM. Neuroprotective effect of canagliflozin against cisplatin-induced cerebral cortex injury is mediated by regulation of HO-1/PPAR- γ , SIRT1/FOXO-3, JNK/AP-1, TLR4/iNOS, and Ang II/Ang 1-7 signals. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2023;45(3):304-316.
145. Hochma E, Hovor I, Nakonechny F, Nisnevitch M. Photo- and sono-active food colorants inactivating bacteria. *Int J Mol Sci*. 2023;24(20):15126. doi:10.3390/ijms242015126
146. Huang HW, Yang CM, Yang CH. Fibroblast growth factor type 1 ameliorates high-glucose-induced oxidative stress and neuroinflammation in retinal

pigment epithelial cells and a streptozotocin-induced diabetic rat model. *Int J Mol Sci.* 2021;22(13):7233. doi:10.3390/ijms22137233

147. Jafri AJA, Arfuzir NNN, Lambuk L, Iezhitsa I, Agarwal R, Agarwal P, et al. Protective effect of magnesium acetyltaurate against NMDA-induced retinal damage involves restoration of minerals and trace elements homeostasis. *J Trace Elem Med Biol.* 2017;39:147-154.

148. Kawai F, Ohkuma M, Horiguchi M, Ichinose H, Miyachi EI. A subset of cone bipolar cells expresses the Na(+) channel SCN2A in the human retina. *Exp Eye Res.* 2021;202:108299.

149. Kay R. *Medical statistics: understanding clinical trial results.* Basel: Health Press; 2020. 108.

150. Kayode O, Kayode A, Mgbojikwe I, Damilare R. Effect of ketogenic diet on monosodium glutamate-induced uterine fibroids in female Wistar rats. *J Babol Univ Med Sci.* 2021;23:1-8.

151. Kayode OT, Bello JA, Oguntola JA, Abolanle AA, Kayode AA, Olukoya DK. The interplay between monosodium glutamate (MSG) consumption and metabolic disorders. *Heliyon.* 2023. doi:10.1016/j.heliyon.2023.e19675

152. 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;9:244-250. doi:10.1007/s13530-017-0327-z

153. Kim M, Kim S, Yang W, Sim J. Determination of nitrite and nitrate in postmortem whole blood samples of 10 sodium nitrite poisoning cases: the importance of nitrate in determining nitrite poisoning. *Forensic Sci Int.* 2022;335:111279. doi:10.1016/j.forsciint.2022.111279

154. Kim SY, Kambhampati SP, Bhutto IA, McLeod DS, Lutty GA, Kannan RM. Evolution of oxidative stress, inflammation and neovascularization in the choroid and retina in a subretinal lipid induced age-related macular degeneration model. *Exp Eye Res.* 2020;203:108391.

155. Kłodnicka K, et al. From pathophysiology to innovative therapies in eye diseases: a brief overview. *Int J Mol Sci.* 2025;26(17):8496.

156. Kochmar MYu, Golosh JuV, Hetsko OI. Effect of monosodium glutamate on organs of the digestive system in humans and rats. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2022;(3(166)):58-69.
157. Koka V, Starchenko I, Mustafina G, Roiko N, Filenko B, Proskurnia S. Features of the structure of the epithelium of the mucous membrane of the tongue under the effect of complex of food additives in the experiment. *World of Medicine and Biology*. 2022;(1(79)):200-204. doi:10.26724/2079-8334-2022-1-79-200-204
158. Koka V, Starchenko I, Roiko N, Fylenko B, Mustafina G. Structural features of the minor salivary glands of the tongue under combined exposure to food additives in an experiment. *Act Probl Mod Med*. 2022 Apr 20;22(1):101-105.
159. Kotb S, El-ghazouly D, Ameen O. The potential cytoprotective effect of vitamin C and vitamin E on monosodium glutamate-induced testicular toxicity in rats. *Alex J Med*. 2020;56:134-147. doi:10.1080/20905068.2020.1804311
160. Kraemer MVDS, Fernandes AC, Chaddad MCC, Uggioni PL, Rodrigues VM, Bernardo GL, et al. Aditivos alimentares na infância: uma revisão sobre consumo e consequências à saúde. *Rev Saúde Pública*. 2022;56:32.
161. Kramer NI, Hoffmans Y, Wu S, Thiel A, Thatcher N, Allen TEH, Levorato S, Traussnig H, Schulte S, Boobis A, Rietjens IMCM, Vinken M. Characterizing the coverage of critical effects relevant in the safety evaluation of food additives by AOPs. *Arch Toxicol*. 2019;93(8):2115-2125. doi:10.1007/s00204-019-02501-x
162. Lange C, Boneva S, Wieghofer P, Sebag J. Hyalocytes-guardians of the vitreoretinal interface. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2024;262(9):2765-2784. doi:10.1007/s00417-024-06448-3
163. 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):368-371.
164. Leulescu M, Iacobescu G, Bojan M, Rotaru P. Ponceau 4R azoic red dye: thermal behavior, optical anisotropy and terahertz spectroscopy study. *J Therm Anal Calorim*. 2019;138. doi:10.1007/s10973-019-08680-0

165. Leung CK, Ye C, Weinreb RN, Cheung CY, Qiu Q, Liu S, et al. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: a study on diagnostic agreement with Heidelberg Retinal Tomograph. *Ophthalmology*. 2010;117(2):267-274.
166. Liberatore F, Bucci D, Mascio G, Madonna M, Di Pietro P, Beneventano M, et al. Permissive role for mGlu1 metabotropic glutamate receptors in excitotoxic retinal degeneration. *Neuroscience*. 2017;363:142-149.
167. Lis K, Bartuzi Z. Natural food color additives and allergies. *Alerg Astma Immunol*. 2020;25(2):95-103.
168. Liu Y, Huang H, Sun Y, Li Y, Luo B, Cui J, et al. Monosodium glutamate-induced mouse model with unique diabetic retinal neuropathy features and artificial intelligence techniques for quantitative evaluation. *Front Immunol*. 2022;13:862702.
169. López E, Lee-Rivera I, Alvarez-Arce A, López-Colomé AM. Thrombin induces Ca(2+)-dependent glutamate release from RPE cells mediated by PLC/PKC and reverse Na(+)/Ca(2+) exchange. *Mol Vis*. 2019;25:546-558.
170. Ma D, Deng W, Khera Z, Sajitha TA, Wang X, Wollstein G, et al. Early inner plexiform layer thinning and retinal nerve fiber layer thickening in excitotoxic retinal injury using deep learning-assisted optical coherence tomography. *Acta Neuropathol Commun*. 2024;12(1):19.
171. Mahmoud SS, Elshebley SM, Aly EM, Awad SM, Kamal GM. Second-derivative UV spectral analysis of aqueous humor for eye disease diagnosis and assessing the effects of food additives on ocular health. *Sci Rep*. 2025;15(1):17307.
172. Mamai OV, Bilash SM, Pronina OM, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, Oliinichenko YaO, Hrechka VV. Remodeling of the structural components of the spleen capsule in rats under the influence of a complex of chemical food additives. *World of Medicine and Biology*. 2024;(3(89)):241-244. doi:10.26724/2079-8334-2024-3-89-241-244
173. Mateshuk-Vatseba L, Holovatskyi A, Harapko T, Foros A, Petrychko O, Kharkhalis I. Structural changes of the spleen parenchyma under the action of

monosodium glutamate and their correction by melatonin. *J Morphol Sci.* 2023;40:139-144. doi:10.51929/jms.40.139.2023

174. Mateshuk-Vatseba LR, Holovatskyi AS, Harapko TV, Foros AI, Lytvak YuV. Changes in the structural organization of lymph nodes during short-term exposure to monosodium glutamate. *Reports of Morphology.* 2022;28(4):34-40. doi:10.31393/morphology-journal-2022-28(4)-05

175. Matthew TJH, Tharakan J, Tai E, Hussein A. Study of visual function in adult epileptic patients on sodium valproate or carbamazepine monotherapy. *Cureus.* 2019;11(4):e4553.

176. Meral S, Elik A. Ultrasonic-assisted cloud point microextraction and spectrophotometric determination of Ponceau 4R in various beverage samples using non-ionic surfactant PONPE 7.5. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 2021;38(4):573-585.

177. Merinas-Amo T, Merinas-Amo R, Alonso-Moraga Á, Font R, Del Río Celestino M. In vivo and in vitro studies assessing the safety of monosodium glutamate. *Foods.* 2024;13(23):3981.

178. Millan S, Satish L, Bera K, Sahoo H. Binding and inhibitory effect of the food colorants Sunset Yellow and Ponceau 4R on amyloid fibrillation of lysozyme. *New J Chem.* 2019;43(9):3956-3968. doi:10.1039/C8NJ05827J

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

180. Motwadie ME, Hashem MM, Abo-El-Sooud K, Abd-Elhakim YM, El-Metwally AE, Ali HA. Modulation of immune functions, inflammatory response, and cytokine production following long-term oral exposure to three food additives; thiabendazole, monosodium glutamate, and brilliant blue in rats. *Int Immunopharmacol.* 2021;98:107902. doi:10.1016/j.intimp.2021.107902

181. Mu Y, Wei D, Yao L, Xu X, Li S, Cao R, et al. Choroidal circulation disturbance is an initial factor in outer retinal degeneration in rats under simulated weightlessness. *Front Physiol.* 2023;14:1198862.

182. Mustafina H, Starchenko I, Fylenko B, Koka V, Cherniak V, Roiko N, et al. Morphological features of the liver parenchyma in the experimental supplementation of ration with the food additives. *Wiad Lek.* 2022;75(6):1525-1528.
183. Mustafina HM, Starchenko II, Koka VM, Fylenko BM, Roiko NV, Cherniak VV, Prylutskyi OK. Morphological features of the stromal component of the liver in experimental supplement of rations with food additives. *World of Medicine and Biology.* 2022;3(81):227-230. doi:10.26724/2079-8334-2022-3-81-227-230
184. Naik P, McLeod DS, Bhutto IA, Edwards MM. Regional alterations in Müller cell protein expression in human and a rat model of geographic atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2025;66(2):21.
185. Nandanwadkar S, Mastiholimath VS. A novel USP-HPTLC protocol compliant method for the simultaneous quantification of E-102, E-124, and E-133 azo dyes in consumer goods. *J Planar Chromatogr Mod TLC.* 2020;33. doi:10.1007/s00764-020-00038-9
186. Nixon TRW, Hayes MJ, Snead D, Snead MP. Ultrastructural investigation of the posterior hyaloid membrane in posterior vitreous detachment. *Eye (Lond).* 2025;39(1):179-184.
187. O Kadry M, Ali HM. Fischer's oligopeptide ratio in ischemic hypoxia: prophylactic amendment of sophoretin and melatonin supplementation. *Future Sci OA.* 2024;10(1):FSO911.
188. O'Leary F, Campbell M. The blood-retina barrier in health and disease. *FEBS J.* 2023;290(4):878-891.
189. Oluwole DT, Ebiwonjumi OS, Ajayi LO, Alabi OD, Amos V, Akanbi G, Adeyemi WJ, Ajayi AF. Disruptive consequences of monosodium glutamate on male reproductive function: a review. *Curr Res Toxicol.* 2024;6:100148. doi:10.1016/j.crtox.2024.100148
190. Ota M, Morita A, Kashihara T, Nakahara T. Protective effects of empagliflozin against NMDA-induced excitotoxicity in the rat retina. *Neurosci Lett.* 2025;864:138315.

191. Padovano M, Aromatario M, D'Errico S, Concato M, Manetti F, David MC, et al. Sodium nitrite intoxication and death: summarizing evidence to facilitate diagnosis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(21):13996. doi:10.3390/ijerph192113996
192. Parthasarathy S. How safe is monosodium glutamate? Exploring the link to obesity, metabolic disorders, and inflammatory disease. *J Med Food*. 2024;27(12):1259. doi:10.1089/jmf.2014.1705.ed
193. Payen De La Garanderie M, Hasenboehler A, Dechamp N, Javaux G, Szabo De Edelenyi F, Agaesse C, et al. Food additive mixtures and type 2 diabetes incidence: results from the NutriNet-Santé prospective cohort. *PLoS Med*. 2025;22(4):e1004570.
194. Perdices L, Fuentes-Broto L, Segura F, Cavero A, Orduna-Hospital E, Insa-Sánchez G, et al. Systemic epigallocatechin gallate protects against retinal degeneration and hepatic oxidative stress in the P23H-1 rat. *Neural Regen Res*. 2022;17(3):625-631.
195. Pfeffer BA, Xu L, Fliesler SJ. Transcriptomic changes associated with loss of cell viability induced by oxysterol treatment of a retinal photoreceptor-derived cell line: an in vitro model of Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2339. doi:10.3390/ijms22052339
196. Pliuta K, Snigur D. Carbon-paste electrode modified by β -cyclodextrin as sensor for determination of Sunset Yellow FCF and Ponceau 4R in soft drinks. *Acta Chim Slov*. 2023;70(1):163-171.
197. Portugal CC, da Encarnação TG, Domith I, Dos Santos Rodrigues A, de Oliveira NA, Socodato R, et al. Dopamine-induced ascorbate release from retinal neurons involves glutamate release, activation of AMPA/kainate receptors and downstream signaling pathways. *Front Neurosci*. 2019;13:453.
198. Portugal CC, da Encarnação TG, Sagrillo MA, Pereira MR, Relvas JB, Socodato R, et al. Activation of adenosine A3 receptors regulates vitamin C transport and redox balance in neurons. *Free Radic Biol Med*. 2021;163:43-55.
199. Qu S, Tang Y, Ning Z, Zhou Y, Wu H. Desired properties of polymeric hydrogel vitreous substitute. *Biomed Pharmacother*. 2024;172:116154. doi:10.1016/j.biopha.2024.116154

200. Rahimi Anbarkeh F, Baradaran R, Ghandy N, Jalali M, Reza Nikravesh M, Soukhtanloo M. Effects of monosodium glutamate on apoptosis of germ cells in testicular tissue of adult rat: an experimental study. *Int J Reprod Biomed.* 2019;17(4):261-270. doi:10.18502/ijrm.v17i4.4551
201. Ramírez-Pardo I, Villarejo-Zori B, Jiménez-Loygorri JI, Sierra-Filardi E, Alonso-Gil S, Mariño G, et al. Ambra1 haploinsufficiency in CD1 mice results in metabolic alterations and exacerbates age-associated retinal degeneration. *Autophagy.* 2023;19(3):784-804.
202. Ramos MF, Baker J, Atzpodien EA, Bach U, Brassard J, Cartwright J, et al. Nonproliferative and proliferative lesions of the rat and mouse special sense organs (ocular [eye and glands], olfactory and otic). *J Toxicol Pathol.* 2018;31(3 Suppl):97S-214S. doi:10.1293/tox.31.97S
203. Recoules C, Touvier M, Pierre F, Audebert M. Evaluation of the toxic effects of food additives, alone or in mixture, in four human cell models. *Food Chem Toxicol.* 2025;196:115198.
204. Rosa JGS, Disner GR, Pinto FJ, Lima C, Lopes-Ferreira M. Revisiting retinal degeneration hallmarks: insights from molecular markers and therapy perspectives. *Int J Mol Sci.* 2023;24(17):13079.
205. Roy S, Kim D. Retinal capillary basement membrane thickening: role in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res.* 2021;82:100903.
206. Salame C, Javaux G, Sellem L, Viennois E, de Edelenyi FS, Agaësse C, De Sa A, Huybrechts I, Pierre F, Coumoul X, Julia C, Kesse-Guyot E, Allès B, Fezeu LK, Hercberg S, Deschasaux-Tanguy M, Cosson E, Tatulashvili S, Chassaing B, Srour B, Touvier M. Food additive emulsifiers and the risk of type 2 diabetes: analysis of data from the NutriNet-Santé prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2024;12(5):339-349. doi:10.1016/S2213-8587(24)00086-X
207. Sarkis S, Chamard C, Johansen B, Daien V, Michon F. Challenging glaucoma with emerging therapies: an overview of advancements against the silent thief of sight. *Front Med.* 2025;12:1527319.

208. Schulz A, Keskar M, Swindle-Reilly KE, Junge V, Parikh BH, Su X, et al. Replacing the vitreous body with hydrogels: rationale and strategies. *Prog Retin Eye Res.* 2025;108:101389. doi:10.1016/j.preteyeres.2025.101389
209. Sellem L, Srour B, Javaux G, et al. Food additive emulsifiers and risk of cardiovascular disease in the NutriNet-Santé cohort: prospective cohort study. *BMJ.* 2023;382:e076058. doi:10.1136/bmj-2023-076058
210. Serino F, et al. Role of vitreous detachment in epiretinal membrane peeling: a multimodal imaging and microperimetry study. *J Clin Med.* 2024;13(12):3565.
211. Shakil MH, Trisha AT, Rahman M, Talukdar S, Kobun R, Huda N, et al. Nitrites in cured meats, health risk issues, alternatives to nitrites: a review. *Foods.* 2022;11(21):3355.
212. Shastri M, Raval DM, Rathod VM. Monosodium glutamate (MSG) symptom complex (Chinese restaurant syndrome): nightmare of Chinese food lovers! *J Assoc Physicians India.* 2023;71(6):11-12.
213. Sheriff MM Sr, Abusabah HH, Sindi HB, Alaidrous AO, Moemen AH, Alshalawi SF, Alshalawi BF, Aljaoser NY, Alghamdi LK, Badri RM, Gadi LA, Alotaibi SD, Alharbi GH, Aljadani NM Sr. A study on the awareness and perceptions regarding monosodium glutamate and its potential health effects amongst the urban population of Saudi Arabia. *Cureus.* 2023;15(12):e51094. doi:10.7759/cureus.51094
214. Shevchenko K, Yeroshenko G, Donets I, Grygorenko A, Klepets O, Sokolenko V, et al. Restructuring of the lung alveolar apparatus under the impact of the complex of food additives. *World of Medicine and Biology.* 2024;1(87):246-251.
215. 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. *Wiad Lek.* 2019;72(3):323-326.
216. Shokri S, Shariatifar N, Molae-Aghae E, Khaniki G, Sadighara P, Vali Zade S, et al. Ponceau 4R elimination from fruit juice: an integrated optimization strategy utilizing artificial neural networks, least squares, and chitosan-nickel ferrite nano sorbent. *Food Chem X.* 2024;24:101856.

217. Somisetty S, Santina A, Sarraf D, Mieler WF. The impact of systemic medications on retinal function. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2023;12(2):115-157.
218. Spence C, Doorn G. Visual communication via the design of food and beverage packaging. *Cogn Res Princ Implic*. 2022;7:10. doi:10.1186/s41235-022-00391-9
219. Stojic A, Bojcevski J, Williams SK, Diem R, Fairless R. Early nodal and paranodal disruption in autoimmune optic neuritis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2018;77(5):361-373.
220. Sultana S, Rahman MM, Aovi FI, Jahan FI, Hossain MS, Brishti SA, Yamin M, Ahmed M, Rauf A, Sharma R. Food color additives in hazardous consequences of human health: an overview. *Curr Top Med Chem*. 2023;23(14):1380-1393.
221. Sunday U, Udo I, Ndaeyo N. Food additives: overview of related safety concerns. *Food Sci Nutr Res*. 2022;5. doi:10.33425/2641-4295.1052
222. Synenko VA, Yeroshenko GA, Shevchenko KV, Grygorenko AS, Kovalchuk LE, Ishchenko VI. Reactive changes in the vessels of the hemomicrocirculatory bed in the retina of rats under the influence of a complex of food additives. *World of Medicine and Biology*. 2025;3(93):196-199. doi:10.26724/2079-8334-2025-3-93-196-199
223. Synenko VA, Yeroshenko GA, Shevchenko KV, Grygorenko AS, Sokolenko VV, Sharlay NM, et al. Current views on the impact of sodium nitrite and Ponceau 4R food additives on the retina and the whole body. *World of Medicine and Biology*. 2024;4(90):260-264. doi:10.26724/2079-8334-2024-4-90-260-264
224. Synenko VA, Yeroshenko GA, Shevchenko KV, Klepets OV, Grygorenko AS, Sokolenko VM, et al. The current issues on the impact of monosodium glutamate food additive on the visual organ and the human body. *World of Medicine and Biology*. 2024;3(89):258-262. doi:10.26724/2079-8334-2024-3-89-258-262
225. Taheri B, Zakerhamidi M, Shamkhali A, Kian R, Sadeghan A. Solvent polarity effect on photophysical properties of some aromatic azo dyes with focus on tautomeric and toxicity competition. *Sci Rep*. 2025;15(1):15716.

226. Thadathil PS, George DA, Varghese A. Food additives and evolved methods of detection: a review. *Crit Rev Anal Chem.* 2025;55(8):1561-1580. doi:10.1080/10408347.2024.2372501
227. Thongsepee N, Martviset P, Chantree P, Sornchuer P, Sangpairoj K, Prathaphan P, Ruangtong J, Hiranyachattada S. Daily consumption of monosodium glutamate pronounced hypertension and altered renal excretory function in normotensive and hypertensive rats. *Heliyon.* 2022;8(10):e10972. doi:10.1016/j.heliyon.2022.e10972
228. Trent JS, Tassin S. A case of possible monosodium glutamate-dependent, exercise-induced anaphylaxis. *Cureus.* 2019;11(8):e5345. doi:10.7759/cureus.5345
229. Tworig JM, Feller MB. Müller glia in retinal development: from specification to circuit integration. *Front Neural Circuits.* 2022;15:815923. doi:10.3389/fncir.2021.815923
230. Ulianov V, Horianova I, Molchaniuk N. Late observation of the neuroprotective effect of citicoline in uveitis: an impact on the ultrastructure of the choriocapillaris, retina and optic nerve in rabbits. *Oftalmol Zh.* 2024;113:54-59. doi:10.31288/oftalmolzh202465459
231. Urrutia-Pereira M, Guidos Fogelbach G, Chong-Neto HJ, Solé D. Food additives and their impact on human health. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2025;53(2):26-31.
232. Valluzzi RL, Fierro V, Arasi S, Mennini M, Pecora V, Fiocchi A. Allergy to food additives. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019;19(3):256-262.
233. Veruki ML, Liu JH, Singh JB, Luppi MS, Hartveit E. Activation of dopamine D1 receptors at the axon initial segment-like process of retinal AII amacrine cells modulates action potential firing. *J Neurosci.* 2025;45(33):e0736252025. doi:10.1523/JNEUROSCI.0736-25.2025
234. Villa R, Azimonti G, Bonos E, Christensen H, Durjava M, Dusemund B, et al. Efficacy of a feed additive consisting of ponceau 4R for its use in baits for freshwater fish (GIFAP). *EFSA J.* 2025;23(6):e9462.
235. Vogler S, Pannicke T, Hollborn M, Kolibabka M, Wiedemann P, Reichenbach A, et al. Impaired purinergic regulation of the glial (Müller) cell volume in

the retina of transgenic rats expressing defective polycystin-2. *Neurochem Res.* 2016;41(7):1784-1796.

236. Voigt AM, Neubert K, Hoh S, Haj Ibrahim A, Wild PS, Lackner KJ, et al. Prevalence of retinal vascular anomalies in the German population: results from the Gutenberg Health Study. *Ophthalmic Epidemiol.* 2025;32(5):525-532.

237. Wang CX, Zhang Y, Li QF, Sun HL, Chong HL, Jiang JX, Li QC. The reproductive toxicity of monosodium glutamate by damaging GnRH neurons cannot be relieved spontaneously over time. *Drug Des Devel Ther.* 2021;15:3499-3508. doi:10.2147/DDDT.S318223

238. Wang Y, Yang X, Zhang Y, Hong L, Xie Z, Jiang W, et al. Single-cell RNA sequencing reveals roles of unique retinal microglia types in early diabetic retinopathy. *Diabetol Metab Syndr.* 2024;16(1):49.

239. Wei TT, Zhang MY, Zheng XH, Xie TH, Wang W, Zou J, et al. Interferon- γ induces retinal pigment epithelial cell ferroptosis by a JAK1-2/STAT1/SLC7A11 signaling pathway in age-related macular degeneration. *FEBS J.* 2022;289(7):1968-1983.

240. Witkowski M, Grajeta H, Gomułka K. Hypersensitivity reactions to food additives-preservatives, antioxidants, flavor enhancers. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(18):11493.

241. Woon EP, Sequeira MK, Barbee BR, Gourley SL. Involvement of the rodent prelimbic and medial orbitofrontal cortices in goal-directed action: a brief review. *J Neurosci Res.* 2020;98:1020-1030. doi:10.1002/jnr.24567

242. Xie Y, Geng Y, Yao J, Ji J, Chen F, Xiao J, et al. N-nitrosamines in processed meats: exposure, formation and mitigation strategies. *J Agric Food Res.* 2023;13:100645.

243. Xu J, Tang M, Liu Y, Xu J, Xu X. Safety assessment of monosodium glutamate based on intestinal function and flora in mice. *Food Sci Hum Wellness.* 2021;11:155-164. doi:10.1016/j.fshw.2021.07.016

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

245. Yachmin AI, Kononov BS, Yeroshenko GA, Bilash SM, Bilash V. A measure of the effect of complex food additives on rats' adaptive responses. *World of Medicine and Biology*. 2020;(1(71)):232-235. doi:10.26724/2079-8334-2020-1-71-232-235.
246. Yachmin AI, Yeroshenko GA, Shevchenko KV, Hapon SV, Vatsenko AV, Olukoya DK. Ultrastructural characteristics of the rat gastric fundic wall after the impact of the complex of food additives. *World of Medicine and Biology*. 2022;(2(80)):252-255. doi:10.26724/2079-8334-2022-2-80-252-255
247. Yang L, Gao Y, Gong J, Peng L, El-Seedi H, Farag M, Zhao Y, Xiao J. A multifaceted review of monosodium glutamate effects on human health and its natural remedies. *Food Mater Res*. 2023;3:16. doi:10.48130/FMR-2023-0016
248. 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. *Wiad Lek*. 2022;75(6):1466-1470. doi:10.36740/WLek202206107
249. Yeroshenko GA, Shevchenko KV, Synenko VA, Grygorenko AS, Kononenko SV, Zviaholska IM, et al. Morphometric characteristics of the main structural components of the posterior eye wall in rats under the impact of a complex of monosodium glutamate, sodium nitrite and Ponceau 4R. *World of Medicine and Biology*. 2025;1(91):167-172. doi:10.26724/2079-8334-2025-1-91-167-172
250. Yeroshenko GA, Shevchenko KV, Synenko VA, Vesnina LE, Zviaholska IM, Tymoshenko YuV, et al. Influence of a complex of food supplements on the condition of retinal neurons in rats. *World of Medicine and Biology*. 2025;4(94):178-182. doi:10.26724/2079-8334-2025-4-94-178-182
251. Yeroshenko HA, Donets IM, Shevchenko KV, Riabushko OB, Zviaholska IM, Onipko VV, Peredera RV. The impact of food additives complex on the structural organization of pulmonary diffuse lymphoid tissue shown in the experiment. *World of Medicine and Biology*. 2023;4(86):193-197. doi:10.26724/2079-8334-2023-4-86-193-197

252. Ying Q, Luo H, Xie Z, Huang Y, Hu H, Jin M, et al. SIRT4 protects retina against excitotoxic injury by promoting OPA1-mediated Müller glial cell mitochondrial fusion and GLAST expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2025;66(1):62.
253. Yu H, Wang R, Zhao Y, Song Y, Sui H, Wu Y, Miao H, Lyu B. Monosodium glutamate intake and risk assessment in China nationwide, and a comparative analysis worldwide. *Nutrients.* 2023;15(11):2444. doi:10.3390/nu15112444
254. Zanzfirescu A, Ungurianu A, Tsatsakis AM, Nițulescu GM, Kouretas D, Veskoukis A, Tsoukalas D, Engin AB, Aschner M, Margină D. A review of the alleged health hazards of monosodium glutamate. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2019;18(4):1111-1134. doi:10.1111/1541-4337.12448
255. Zhang C, et al. Neurovascular unit and mechanotransduction in the optic nerve head. *Bioengineering.* 2022;9(5):190.
256. Zhang W, Kaser-Eichberger A, Fan W, Platzl C, Schrödl F, Heindl LM. The structure and function of the human choroid. *Ann Anat.* 2024;254:152239. doi:10.1016/j.aanat.2024.152239
257. Zhong M, Zhang H, Ren Y, Sun Y, Piao M, Han L, et al. Rapid screening of glyphosate in environmental water based on Ponceau 4R-Cu(2+) competitive complexation. *Analitic Methods.* 2025;17(39):7904-7909.
258. Zhou ZX, Xu LJ, Wang HN, Cheng S, Li F, Miao Y, et al. EphA4/ephrinA3 reverse signaling mediated downregulation of glutamate transporter GLAST in Müller cells in an experimental glaucoma model. *Glia.* 2022;71(3):720-741.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А.1

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ НАУКОВІ ПРАЦІ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Yeroshenko GA, Shevchenko KV, Synenko VA, Grygorenko AS, Kononenko SV, Zviaholska IM, et al. Morphometric characteristics of the main structural components of the posterior eye wall in rats under the impact of a complex of monosodium glutamate, sodium nitrite and Ponceau 4R. *World of Medicine and Biology*. 2025;1(91):167-172.
2. Synenko VA, Yeroshenko GA, Shevchenko KV, Grygorenko AS, Kovalchuk LE, Ishchenko VI. Reactive changes in the vessels of the hemomicrocirculatory bed in the retina of rats under the influence of a complex of food additives. *World of Medicine and Biology*. 2025;3(93):196-199.
3. Yeroshenko GA, Shevchenko KV, Synenko VA, Vesnina LE, Zviaholska IM, Tymoshenko YuV, et al. Influence of a complex of food supplements on the condition of retinal neurons in rats. *World of Medicine and Biology*. 2025;4(94):178-182.

НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ЗАСВІДЧУЮТЬ АПРОБАЦІЮ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ

4. Синенко ВА, Єрошенко ГА, Шевченко КВ, Жага ОМ, Довгополий ОО. Морфофункціональна характеристика задньої стінки очей щурів за умов дії комплексу з нітриту натрію, глутамату натрію та Понсо 4R. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини». Полтава, 11-12 жовтня 2022; 85-86.
5. Синенко ВА, Рибалка ЯВ, Беляєв ІС, Єрошенко ГА, Шевченко КВ, Шарлай НМ, Солод АВ. Сучасні погляди використання та принципи дії харчових добавок. Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я

людини : збірка тез та статей наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Полтава, 19–20 жовтня 2023; 136–137.

6. Єрошенко ГА, Синенко ВА, Шевченко КВ, Рябушко ОБ, Клепець ОВ, Ваценко АВ, Улановська-Циба НА, Передерій НО, Григоренко АС, Солод АВ. Дія глутамату натрію на організм людини. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини». - Полтава, 30-31 жовтня 2024 року. – Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс», 2024. – 50-51.

7. Єрошенко ГА, Синенко ВА, Шевченко КВ. Вплив комплексу харчових добавок на середні значення морфометричних показників основних складових задньої стінки ока щурів. Матеріали науково-практичної інтернет- конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико- екологічних аспектів здоров'я людини». - Полтава, 23-24 жовтня 2025 року. – Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс», 2025. – 161-163.

НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ДОДАТКОВО ВІДОБРАЖАЮТЬ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ

8. Synenko VA, Yeroshenko GA, Shevchenko KV, Klepets OV, Grygorenko AS, Sokolenko VM, et al. The current issues on the impact of monosodium glutamate food additive on the visual organ and the human body. World of Medicine and Biology. 2024;3(89):258-262.

9. Synenko VA, Yeroshenko GA, Shevchenko KV, Grygorenko AS, Sokolenko VV, Sharlay NM, et al. Current views on the impact of sodium nitrite and Ponceau 4R food additives on the retina and the whole body. World of Medicine and Biology. 2024;4(90):260-264.

ДОДАТОК А.2

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

На етапах виконання дисертаційної роботи її основні положення доповідались на:

Науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини». Полтава, 11-12 жовтня 2022 – публікація тез.

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

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

Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини», м. Полтава, 23–24 жовтня 2025 – усна доповідь, публікація тез.

ДОДАТОК Б.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Перший проректор ЗВО
науково-педагогічної роботи
Полтавського державного медичного університету
професор. В. М. Дворник
«_____» _____ 2025 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

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

1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали дисертаційної роботи дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії «Морфофункціональна характеристика заднього сегмента очного яблука щурів за умов дії комплексу харчових добавок».
2. **Установа розробника, автор:** Полтавський державний медичний університет МОЗ України, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, 36000, кафедра біології, аспірант Синенко Владислав Анатолійович.
3. **Джерела інформації:**
V. A. Synenko, G. A. Yeroshenko, K. V. Shevchenko, A. S. Grygorenko, V. V. Sokolenko, N. M. Sharlay, A. O. Vlasyuk. Current views on the impact of sodium nitrite and ponceau 4R food additives on the retina and the whole body. Світ медицини та біології. – 2024. – № 4 (90). – С. 260–264.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патофізіології Полтавського державного медичного університету.
5. **Форма впровадження:** у навчальний процес, в матеріали лекцій та практичних занять для студентів медичного та стоматологічного факультетів з теми «Орган зору» та в наукову роботу кафедри
6. **Термін впровадження:** квітень-травень 2025 року.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3):** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити та поглибити знання здобувачів вищої освіти, щодо морфофункціональної характеристики заднього сегменту очного яблука щурів після дії комплексу харчових добавок.
8. **Зауваження та пропозиції:** не вносились
9. **Обговорено та затверджено** на засіданні кафедри, протокол: № 5 від 21.10 2025р.

Відповідальний за впровадження
Завідувач кафедри патофізіології
Полтавського державного медичного університету
д. мед. н., професор

В. О. Костенко

ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ
Начальник відділу кадрів
З. Г. Бойко

ДОДАТОК Б.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор ЗВО
з науково-педагогічної роботи
Полтавського державного медичного університету
професор В. М. Дворник
_____ 2025 р.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

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

1. Пропозиція для впровадження: матеріали дисертаційної роботи дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії «Морфофункціональна характеристика заднього сегмента очного яблука щурів за умов дії комплексу харчових добавок».

2. Установа розробника, автор: Полтавський державний медичний університет МОЗ України, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, 36000, кафедра біології, аспірант Синенко Владислав Анатолійович.

3. Джерела інформації:

V. A. Synenko, G. A. Yeroshenko, K. V. Shevchenko, O. V. Klepets, A. S. Grygorenko, V. M Sokolenko, N. M. Sharlay. The current issues on the impact of monosodium glutamate food additive on the visual organ and the human body. Світ медицини та біології. – 2024. – № 3 (89). – С. 258–262.

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

5. 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 органу зору», у науково-дослідну роботу кафедри.

6. Термін впровадження: вересень-жовтень 2025 року.

7. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3): використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити та поглибити знання здобувачів вищої освіти, щодо морфофункціональної характеристики заднього сегменту очного яблука щурів після дії комплексу харчових добавок.

8. Зауваження та пропозиції: не вносились

9. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри, протокол: № 8 від 24.11 2025р.

Відповідальний за впровадження

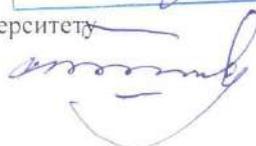
Завідувач кафедри анатомії з клінічною анатомією та

Оперативною хірургією

Полтавського державного медичного університету

доктор біологічних наук, професор

ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ
Начальник відділу кадрів
З. Г. Бойко

 С. М. Білаш

ДОДАТОК Б.3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з наукової роботи Дніпровського державного
медичного університету
д. мед. н., професор, заслужений лікар України
О. О. Гудар'ян
_____ 2025 р.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

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

1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали дисертаційної роботи дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії «Морфофункціональна характеристика заднього сегмента очного яблука щурів за умов дії комплексу харчових добавок».
2. **Установа розробника, автор:** Полтавський державний медичний університет МОЗ України, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, 36000, кафедра біології, аспірант Синенко Владислав Анатолійович.
3. **Джерела інформації:**
V. A. Synenko, A. S. Grygorenko, S. V. Kononenko, I. M. Zviaholska, V. V. Onipko. Morphometric characteristics of the main structural components of the posterior eye wall in rats under the impact of a complex of monosodium glutamate, sodium nitrite and Ponceau 4R. Світ медицини та біології. – 2025. – № 1. (91). – С. 167–172.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра медичної біології, фармакогнозії, ботаніки та гістології Дніпровського державного медичного університету (завідуюча кафедри, доктор біологічних наук, професор Шаторна В. Ф.) вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, 49044
5. **Форма впровадження:** у навчальний процес, в матеріали лекцій та практичних занять для студентів медичного та стоматологічного факультетів з теми «Орган зору» та в наукову роботу кафедри
6. **Термін впровадження:** вересень-жовтень 2025 року.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3):** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити та поглибити знання здобувачів вищої освіти, щодо морфофункціональної характеристики заднього сегменту очного яблука щурів після дії комплексу харчових добавок.
8. **Зауваження та пропозиції:** не вносились
9. **Обговорено та затверджено** на засіданні кафедри, протокол: № 6 від 2.12 2025р.

Відповідальний за впровадження:
Завідувачка кафедри медичної біології,
Фармакогнозії, ботаніки та гістології
Дніпровського державного медичного університету
д. б. н., професор

В. Ф. Шаторна

ДОДАТОК Б.4

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Проректор закладу вищої освіти
 з наукової роботи
 Тернопільського національного
 медичного університету
 імені І. Я. Горбачевського
 Міністерства охорони здоров'я України
 д. б. н., проф. Іван КЛІЩ
 «_____» _____ 2025 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали дисертаційної роботи «Морфофункціональна характеристика заднього сегмента очного яблука щурів за умов дії комплексу харчових добавок».
2. **Установа розробника, автор:** Полтавський державний медичний університет МОЗ України, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, 36000, кафедра біології, аспірант Синенко В. А.
3. **Джерела інформації:**
 V. A. Synenko, G. A. Yeroshenko, K. V. Shevchenko, A. S. Grygorenko, L. E. Kovalchuk, V. I. Ishchenko. Reactive changes in the vessels of the hemomicrocirculatory bed in the retina of rats under the influence of a complex of food additives. Світ медицини та біології. - 2025. - № 3 (93). - С. 196-199
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра гістології та ембріології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України.
5. **Форма впровадження:** у навчальну роботу кафедри гістології та ембріології, в матеріали лекцій та практичних занять, у науково-дослідну роботу кафедри.
6. **Термін впровадження:** жовтень-листопад 2025 р.
7. **Зауваження та пропозиції:** немає.
8. **Протокол засідання кафедри № 9 від 10 жовтня 2025 р.**

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

Зоя НЕБЕСНА

ДОДАТОК Б.5


 ЗАТВЕРДЖУЮ
 Начальник Державної спеціалізованої установи
 «Полтавське обласне бюро судово-медичної експертизи»
 Сергій ВОРОНІН
 _____ 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали дисертаційної роботи дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії «Морфофункціональна характеристика заднього сегмента очного яблука шурів за умов дії комплексу харчових добавок».
2. **Установа розробника, автор:** Полтавський державний медичний університет МОЗ України, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, 36000, кафедра біології, аспірант Синенко Владислав Анатолійович.
3. **Джерела інформації:**
4. V. A. Synenko, A. S. Grygorenko, S. V. Kononenko, I. M. Zviaholska, V. V. Onipko. Morphometric characteristics of the main structural components of the posterior eye wall in rats under the impact of a complex of monosodium glutamate, sodium nitrite and Ponceau 4R. Світ медицини та біології. – 2025. – № 1. (91). – С. 167–172.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** відділення судово-медичної гістології.
6. **Форма впровадження:** для вдосконалення гістологічних досліджень.
7. **Термін впровадження:** жовтень-листопад 2025 року.
8. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження
 Завідувач
 судово-медичної гістології



Олександр БІЛАШ

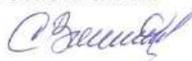
ДОДАТОК Б.6

ЗАТВЕРДЖУЮ
 В.о. Директора КП «Полтавське обласне
 патологоанатомічне бюро» ПОР
Вадим УКРАЇНЕЦЬ
 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали дисертаційної роботи дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії «Морфофункціональна характеристика заднього сегмента очного яблука щурів за умов дії комплексу харчових добавок».
2. **Установа розробника, автор:** Полтавський державний медичний університет МОЗ України, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, 36000, кафедра біології, аспірант Синенко Владислав Анатолійович.
3. **Джерела інформації:**
 V. A. Synenko, G. A. Yeroshenko, K. V. Shevchenko, A. S. Grygorenko, L. E. Kovalchuk, V. I. Ishchenko. Reactive changes in the vessels of the hemomicrocirculatory bed in the retina of rats under the influence of a complex of food additives. Світ медицини та біології. – 2025. – № 3 (93). – С. 196–199.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** відділення гістологічних досліджень з імуногістологічними, гістохімічними, цитологічними та молекулярно-генетичними дослідженнями.
5. **Форма впровадження:** для вдосконалення гістологічних досліджень.
6. **Термін впровадження:** жовтень-листопад 2025 року.
7. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження
 Завідувач відділенням
 гістологічних досліджень
 з імуногістологічними, гістохімічними,
 цитологічними та молекулярно-генетичними
 дослідженнями



Вікторія САФОНОВА