

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

*Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису*

ОЛІЙНИЧЕНКО ЯРИНА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК: 611.344:613.29

ДИСЕРТАЦІЯ

**МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА КЛУБОВОЇ КИШКИ
ПРИ ДІЇ КОМПЛЕКСУ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК
(АНАТОМО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)**

22 – Охорона здоров'я

222 – Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

Я. О. Олійніченко

_____ (підпис)

Науковий керівник: БІЛАШ СЕРГІЙ МИХАЙЛОВИЧ,
доктор біологічних наук, професор

ПОЛТАВА 2026

АНОТАЦІЯ

Олійніченко Я. О. Морфофункціональна характеристика клубової кишки при дії комплексу харчових добавок (анатомо-експериментальне дослідження) – кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина, галузі знань 22 Охорона здоров'я – Полтавський державний медичний університет МОЗ України, Полтава, 2026.

Кваліфікаційну наукову працю присвячено комплексній оцінці особливостей структурної перебудови та морфофункціональних змін клубової кишки, встановленню закономірностей розвитку адаптаційно-компенсаторних, дистрофічно-дегенеративних і регенераторних процесів, а також визначенню ролі мікроциркуляторних, імунних і метаболічних механізмів у формуванні патологічних змін у білих лабораторних щурів за умов тривалого комбінованого впливу хімічних харчових добавок (глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R) в експерименті.

Актуальність дослідження зумовлена суттєвими змінами структури сучасного харчування, що характеризуються збільшенням частки продуктів промислової переробки та широким використанням хімічних харчових добавок. Особливого значення набуває їх комбінований вплив, який реалізується через взаємодію кількох патогенетичних ланок, включаючи оксидативний і нітрозативний стрес, порушення бар'єрної функції слизової оболонки, дисрегуляцію імунної відповіді та зміни мікроциркуляції. Клубова кишка, як ключовий відділ тонкої кишки, що забезпечує процеси всмоктування, імунного контролю та підтримання гомеостазу, є однією з основних мішеней впливу ксенобіотиків, що обґрунтовує доцільність її комплексного морфофункціонального дослідження.

Метою дослідження було встановлення динаміки структурно-функціональних змін клубової кишки та визначення механізмів їх розвитку за умов тривалого впливу комплексу хімічних харчових добавок. Для досягнення

поставленої мети проведено експеримент на 70 білих лабораторних щурах. Об'єктом дослідження була клубова кишка, предметом – морфологічні, мікроциркуляторні, імуногістохімічні та біохімічні зміни її структурних компонентів. У роботі застосовано комплекс сучасних методів дослідження, а саме гістологічні, морфометричні, імуногістохімічні, біохімічні та поведінкові методики, що дозволило здійснити багаторівневу оцінку виявлених змін.

Усі експериментальні дослідження виконано з неухильним дотриманням загальноновизнаних міжнародних і національних етичних стандартів поводження з лабораторними тваринами. Дослідження проводили відповідно до положень Європейської конвенції «Про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та в інших наукових цілях» (Страсбург, 1986), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001), а також вимог Закону України №3447-IV від 21.02.2006 «Про захист тварин від жорстокого поводження» (зі змінами).

Дослідження проведено у рамках науково-дослідних тем «Закономірності морфогенезу органів, тканин та судинно-нервових утворів у нормі, при патології та під впливом зовнішніх чинників» (№ 0118U004457) та «Патогенетичні механізми постстресових розладів в умовах екзогенних впливів і факторів війни та пошук методів їх корекції» (№ 0124U003313) Аспірантка є їх співвиконавцем.

Отримані результати характеризуються науковою новизною, що полягає у формуванні цілісного уявлення про патогенетичні механізми ураження клубової кишки при комбінованому впливі хімічних харчових добавок. Уперше доведено, що виявлені зміни мають чітко виражений стадійний характер і реалізуються через взаємодію морфологічних, мікроциркуляторних, імунних і метаболічних порушень, які взаємно потенціюють один одного та формують єдиний патологічний континуум.

Встановлено, що у тварин контрольної групи клубова кишка характеризується типовою гістоархітектонікою та стабільними морфометричними показниками: середня загальна товщина стінки становить $(462,68 \pm 9,43)$ мкм, середня товщина слизової оболонки – $(344,56 \pm 7,99)$ мкм,

середня товщина підслизової оболонки – $(30,33 \pm 2,62)$ мкм, середня товщина м'язової оболонки – $(52,59 \pm 1,74)$ мкм, середня товщина серозної оболонки – $(10,3 \pm 0,91)$ мкм. Клітинний склад епітелію (стовпчасти епітеліоцити з облямівкою, келихоподібні клітини, стовпчасти епітеліоцити без облямівки, клітини Панета) та імунокомпетентних елементів відповідає фізіологічній нормі, що забезпечує підтримання бар'єрної та імунної функцій.

Структурно гемомікроциркуляторне русло клубової кишки було утворене резистивною (артеріоли), обмінною (капіляри) та ємнісною (венули) ланками, локалізованими у слизовій та підслизовій оболонках. При визначенні середніх показників їх загального діаметру, діаметру просвіту та товщини судинної стінки встановлено, що всі вони відповідають референтним значенням.

Доведено, що вже на ранніх термінах експерименту (1-8 тижнів) формуються виражені морфофункціональні зміни, які мають адаптаційно-компенсаторний характер. Виявлено достовірне збільшення середньої загальної товщини стінки клубової кишки (у 1,52 рази; $p < 0,05$), середньої товщини слизової оболонки (у 1,67 рази; $p < 0,05$) та середньої товщини м'язової оболонки (у 1,53 рази; $p < 0,05$), що відображає активацію тканинної відповіді на дію ушкоджувального чинника. Одночасно відмічено порушення бар'єрної функції, зменшення кількості келихоподібних клітин, розвиток набряку та повнокров'я судин, що створює передумови для підвищення проникності слизової оболонки.

Встановлено, що на пізніх термінах експерименту (12-20 тижнів) формуються дистрофічно-дегенеративні зміни, які характеризуються хвилеподібною динамікою морфометричних показників із тенденцією до їх зниження, що свідчить про виснаження адаптаційних можливостей тканин. Виявлені зміни супроводжуються дезорганізацією епітеліального шару, порушенням архітектоніки слизової оболонки та зниженням регенераторного потенціалу.

Встановлено, що мікроциркуляторні порушення у клубовій кишці формуються вже на ранніх термінах експерименту та мають чітко виражений фазний характер із залученням усіх ланок гемомікроциркуляторного русла як у

слизовій, так і у підслизовій оболонках, при цьому зміни в слизовій оболонці є більш вираженими. У судинах резистивної ланки на початкових етапах відзначається вазоконстрикція артеріол, особливо у слизовій оболонці, що свідчить про більш виражене зниження перфузії саме в функціонально активному шарі. На пізніх термінах формується реактивна вазодилатація артеріол як у слизовій, так і у підслизовій оболонках (у 1,24 та 1,30 рази відповідно), після чого на 20 тижні знову відмічається їх звуження ($p < 0,05$), що відображає виснаження судинної регуляції.

У судинах обмінної ланки встановлено найбільш виражені зміни, які чітко проявляються в обох оболонках, однак мають більшу інтенсивність у слизовій. Уже на ранніх етапах спостерігається зменшення середнього діаметра капілярів (у 1,31 рази) та їх просвіту (у 1,29 рази), причому у слизовій оболонці ці зміни є більш значними, що безпосередньо впливає на порушення транскapілярного обміну. На пізніх термінах зберігається редукція капілярного русла в обох оболонках, що зумовлює формування хронічної мікроциркуляторної недостатності та тканинної гіпоксії.

У судинах ємнісної ланки також виявлено фазні зміни, які охоплюють як слизову, так і підслизову оболонки. На ранніх термінах відзначається звуження венул (у 1,2 рази; $p < 0,05$), більш виражене у слизовій оболонці, що свідчить про порушення венозного відтоку. На пізніх етапах (після 16 тижня) спостерігається виражена дилатація венул у обох оболонках (у 1,73 рази), яка змінюється різким їх звуженням після 20 тижня, особливо у слизовій оболонці (зниження у понад 2 рази відносно попереднього терміну), що відображає зрив компенсаторних механізмів та формування венозного застою.

Доведено, що мікроциркуляторні зміни мають односпрямований характер у слизовій і підслизовій оболонках, однак у слизовій оболонці вони є більш вираженими і виникають раніше, що зумовлено її високою функціональною активністю. Ранні терміни характеризуються переважанням вазоконстрикторних реакцій і початковими порушеннями гемодинаміки, тоді як пізні – переходом до фазної вазодилатації з подальшим виснаженням судинної регуляції, розвитком

венозного застою, звуженням капілярного русла та формуванням тканинної гіпоксії.

Встановлено, що імуногістохімічні зміни у слизовій оболонці клубової кишки мають чітко виражений фазний характер і відображають послідовну перебудову імунної відповіді за умов тривалого впливу комплексу хімічних харчових добавок. На ранніх термінах експерименту відмічається активація імунної відповіді з переважним залученням гуморальної та макрофагальної ланок, що характеризується збільшенням кількості CD20⁺ і CD68⁺ клітин. Одночасно спостерігається дисбаланс клітинної імунної відповіді, що супроводжується зниженням кількості CD8⁺ клітин і відносною нестабільністю CD4⁺ популяції, що свідчить про порушення регуляторних механізмів імунітету. На цьому етапі також виявляється початкове пригнічення проліферативної активності епітелію, що відображає раннє зниження регенераторного потенціалу слизової оболонки.

На пізніх термінах встановлено формування стану імунної дисрегуляції, який характеризується виснаженням як клітинної, так і гуморальної ланок імунітету. Зниження кількості CD4⁺ і CD8⁺ клітин свідчить про порушення імунного контролю, тоді як зменшення CD68⁺ клітин відображає пригнічення фагоцитарної активності та накопичення продуктів тканинного розпаду. Хвилеподібна динаміка CD20⁺ клітин вказує на нестабільність гуморальної відповіді та її недостатню ефективність у підтриманні імунного гомеостазу. Одночасно зберігається низький рівень проліферативної активності епітелію, що підтверджує стійке пригнічення регенераторних процесів. Це створює умови для хронізації патологічного процесу та поглиблення структурних порушень слизової оболонки клубової кишки.

Біохімічні дослідження підтвердили ключову роль оксидативного та нітрозативного стресу у формуванні патологічних змін. Встановлено прогресуюче підвищення рівня малонового діальдегіду (у 2,06 рази; $p < 0,05$) та нітритів, що відображає інтенсифікацію процесів пероксидації ліпідів і накопичення токсичних метаболітів. Виявлено фазний характер змін

прооксидантно-антиоксидантного балансу, що свідчить про виснаження антиоксидантного захисту при тривалому впливі ксенобіотиків.

Встановлено, що морфологічні та метаболічні порушення супроводжуються функціональними змінами, що характеризуються порушенням поведінкових реакцій і когнітивних функцій. Збільшення латентного періоду формування умовного рефлексу (у 2,33 рази) свідчить про залучення системних механізмів, пов'язаних із вісцеро-нейрональними взаємозв'язками в осі «кишечник–мозок».

Таким чином, визначено, що тривалий вплив комплексу хімічних харчових добавок зумовлює розвиток багатокomпонентного патологічного процесу у клубовій кишці, який має чітко виражений стадійний характер і реалізується через послідовний каскад взаємопов'язаних змін: активацію оксидативно-нітрозативного стресу, порушення бар'єрної функції, розвиток мікроциркуляторних розладів, імунної дисрегуляції та пригнічення регенерації. Сукупність цих процесів веде до формування структурно-функціональної недостатності клубової кишки.

Отримані результати розширюють сучасні уявлення про механізми впливу хімічних харчових добавок на органи травної системи та створюють наукове підґрунтя для розроблення профілактичних і коригувальних заходів, спрямованих на зниження їх негативного впливу на організм.

Ключові слова дисертації: травна трубка, тонка кишка, клубова кишка, кишкова стінка, слизова оболонка, ворсинки, крипти, морфометрія, морфологія, бляшки Пеєра, харчові добавки, глутамат натрію, нітрит натрію, понсо 4R, щури.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Олійніченко ЯО, Білаш СМ, Проніна ОМ, Коптев ММ, Олійніченко МО, Безега ОВ, 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. DOI: [10.29254/2077-4214-2021-3-161-65-70](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-3-161-65-70). (Олійніченко Я.О. було проведено аналіз і узагальнення даних наукової літератури за тематикою дисертаційного дослідження, здійснено їх систематизацію та структурування, визначено сучасний рівень вивченості проблеми і підготовлено матеріали до публікації).

Фахове видання категорії Б.

2. Bilash SM, Oliinichenko YaO, Pronina OM, Donchenko SV, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, 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. DOI: [10.34921/amj.2024.1.021](https://doi.org/10.34921/amj.2024.1.021). (Олійніченко Я.О. здійснено експериментальне моделювання досліджуваного процесу, проведено забір біологічного матеріалу, виконано комплекс основних методів дослідження, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів із подальшою підготовкою матеріалів до друку). **Scopus**.

3. Олійніченко ЯО. Метричні зміни стінки клубової кишки щурів при дії комплексу харчових хімічних добавок на ранніх термінах експерименту. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2024;24(2(86)):131-136. DOI: [10.31718/2077-1096.24.2.131](https://doi.org/10.31718/2077-1096.24.2.131). **Фахове видання категорії Б.**

4. Bilash SM, Oliinichenko YaO, Pronina OM, Donchenko SV, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, 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. DOI: [10.34921/amj.2024.3.004](https://doi.org/10.34921/amj.2024.3.004). (Олійніченко Я.О. здійснено експериментальне моделювання досліджуваного процесу, проведено забір біологічного матеріалу, виконано комплекс основних методів дослідження, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів із подальшою підготовкою матеріалів до друку). **Scopus**.

5. Bilash SM, Oliinichenko YaO, Pronina OM, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, Donchenko SV, et al. Characteristics of metric parameters of the ileum wall in rats under long-term complex influence of chemical food additives. World of Medicine and

Biology. 2024;3(89):203-207. DOI: [10.267224/2079-8334-2024-3-89-203-207](https://doi.org/10.267224/2079-8334-2024-3-89-203-207). (Олійніченко Я.О. здійснено експериментальне моделювання досліджуваного процесу, проведено забір біологічного матеріалу, виконано комплекс основних методів дослідження, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів із подальшою підготовкою матеріалів до друку). **WoS**.

6. Bilash SM, Oliinichenko YaO, Pronina OM, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, Donchenko SV, et al. Reaction of the capacitive link of the hemomicrocirculatory bed of the ileum under oxidative stress caused by the introduction of a complex of chemical food additives. World of Medicine and Biology. 2025;1(91):145-149. DOI: [10.26724/2079-8334-2025-1-91-145-149](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2025-1-91-145-149). (Олійніченко Я.О. здійснено експериментальне моделювання досліджуваного процесу, проведено забір біологічного матеріалу, виконано комплекс основних методів дослідження, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів із подальшою підготовкою матеріалів до друку). **WoS**.

7. Oliinichenko YaO, Bilash SM, Pronina OM, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, Donchenko SV, et al. Morphological and functional changes in the exchange vessels of the rat ileal mucosa under nitrite accumulation induced by combined administration of monosodium glutamate, sodium nitrite, and Ponceau 4R. World of Medicine and Biology. 2025;3(93):188-192. DOI: [10.26724/2079-8334-2025-3-93-188-192](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2025-3-93-188-192). (Олійніченко Я.О. здійснено експериментальне моделювання досліджуваного процесу, проведено забір біологічного матеріалу, виконано комплекс основних методів дослідження, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів із подальшою підготовкою матеріалів до друку). **WoS**.

8. Oliinichenko YaO, Bilash SM. Structural organisation of the rat ileum in a comparative species context. Bulletin of Problems in Biology and Medicine. 2025;3(178):403-410. DOI: [10.29254/2077-4214-2025-3-178-403-410](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2025-3-178-403-410). (Олійніченко Я.О. здійснено експериментальне моделювання досліджуваного процесу, проведено забір біологічного матеріалу, виконано комплекс основних методів дослідження, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів із подальшою підготовкою матеріалів до друку). **Фахове видання категорії Б**.

9. Bilash SM, Oliinichenko YaO, 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. Reports of Morphology. 2025;31(4):12-21. DOI: [10.31393/morphology-journal-2025-31\(4\)-02](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2025-31(4)-02). *(Олійніченко Я.О. здійснено експериментальне моделювання досліджуваного процесу, проведено забір біологічного матеріалу, виконано комплекс основних методів дослідження, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів із подальшою підготовкою матеріалів до друку). Scopus.*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

10. Білаш СМ, Проніна ОМ, Олійніченко ЯО. Ремоделювання структурних компонентів тонкого кишечника під дією екзогенних та ендогенних чинників. Мат. Науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю Морфологічні аспекти сучасної медицини та стоматології, присвяченої 85-річчю з дня народження професора М.С.Скрипнікова; 2021 Трав 19-20; Полтава. Полтава: ПДМУ; 2021. с. 16-17. *(Олійніченко Я.О. було проведено аналіз і узагальнення даних наукової літератури за тематикою дисертаційного дослідження, здійснено їх систематизацію та структуризацію, визначено сучасний рівень вивченості проблеми і підготовлено матеріали до публікації).*

11. Олійніченко ЯО, Білаш СМ. Comparative morphology of the ileum. Мат. науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини; 2022 Жовт 11-12; Полтава. Полтава: ПДМУ; 2022. с. 142-143. *(Олійніченко Я.О. особисто виконано експериментальну частину роботи, здійснено забір біологічного матеріалу, проведено його опис, аналіз і узагальнення результатів із подальшою підготовкою матеріалів до публікації).*

12. Oliinichenko YaO, Bilash SM. Morphological characteristics of the wall of rat's ileum when using a food additives complex. Bulletin of Problems in Biology and Medicine. 2023;2(169)(addition):8-9. *(Олійніченко Я.О. особисто виконано експериментальну частину роботи, здійснено забір біологічного матеріалу,*

проведено його опис, аналіз і узагальнення результатів із подальшою підготовкою матеріалів до публікації).

13. Олійніченко ЯО. Морфологічні зміни стінки клубової кишки щурів при дії комплексу харчових добавок. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2023;2(138):129.

14. Oliinichenko YaO, Bilash SM, Pronina OM, Oliinichenko MO, Donchenko SV. Morphostructural changes of rats' ileum during the early consumption periods of food additives complex. Mat. Akademik Zərifə Əliyevanın 100 İllik Yubileyinə Nəsr Olunmuş Elmi-Praktiki Konfransın; 2023 June 9; Bakı. Bakı: Əziz Əliyev Adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu; 2023; p. 261-262. *(Олійніченко Я.О. особисто виконано експериментальну частину роботи, здійснено забір біологічного матеріалу, проведено його опис, аналіз і узагальнення результатів із подальшою підготовкою матеріалів до публікації).*

15. Олійніченко ЯО, Білаш СМ. Structural organisation of the rats' ileum. Збірник тез та статей науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини; 2023 Жовт 19-20; Полтава. Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс»; 2023. с. 192-193. *(Олійніченко Я.О. особисто виконано експериментальну частину роботи, здійснено забір біологічного матеріалу, проведено його опис, аналіз і узагальнення результатів із подальшою підготовкою матеріалів до публікації).*

16. Олійніченко ЯО, Білаш СМ. Remodelling of structural components of the mucosa of the rat's ileum after a single short-term administration of a complex of chemical food additives. Mat. Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю Морфогенез та регенерація (IV Жутаєвські читання); 2024 Квіт 18-19; Полтава. Полтава: ПДМУ; 2024. с. 114-116. *(Олійніченко Я.О. особисто виконано експериментальну частину роботи, здійснено забір біологічного матеріалу, проведено його опис, аналіз і узагальнення результатів із подальшою підготовкою матеріалів до публікації).*

17. Oliinichenko YaO, Bilash SM, Mamai OV. Changes in the activity of superoxide dismutase and catalase in the organs of the digestive and haematopoietic systems in the early stages of administration of chemical food additives in the complex. *Матеріали Восьмої Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю Теорія та практика сучасної морфології*; 2024 Лист 6-8; Дніпро. Дніпро: ДДМУ; 2024. с. 107-109. *(Олійніченко Я.О. особисто виконано експериментальну частину роботи, здійснено забір біологічного матеріалу, проведено його опис, аналіз і узагальнення результатів із подальшою підготовкою матеріалів до публікації).*

18. Олійніченко ЯО, Білаш СМ, Оснач АП. Зміни концентрації малонового діальдегіду та нітритів у клубовій кишці щурів на ранньому терміні введення комплексу хімічних харчових добавок. *Матеріали Міжнародної міждисциплінарної науково-практичної Internet-конференції до Всесвітнього дня анатомії Медичні та біологічні науки: міждисциплінарний аспект*; 2024 Жовт 17; Харків. Харків: СГ НТМ «Новий курс»; 2024. с. 82-84. *(Олійніченко Я.О. особисто виконано експериментальну частину роботи, здійснено забір біологічного матеріалу, проведено його опис, аналіз і узагальнення результатів із подальшою підготовкою матеріалів до публікації).*

19. Олійніченко ЯО, Білаш СМ, Гавор НМ. Динаміка змін середнього загального діаметру артеріол підслизової оболонки клубової кишки щурів на тлі вживання комплексу хімічних харчових добавок. *Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених Медична наука – 2024*; 2024 Груд 5; Полтава. Полтава: ПДМУ; 2024. с. 65-67. *(Олійніченко Я.О. особисто виконано експериментальну частину роботи, здійснено забір біологічного матеріалу, проведено його опис, аналіз і узагальнення результатів із подальшою підготовкою матеріалів до публікації).*

20. Oliinichenko YaO, Bilash SM, Pronina OM, Oliinichenko MO, Suplichenko KM, Sharma D. Assessment of the changes in mean diameter of arteriolar lumen of the submucosa of rats' ileum against the background of monosodium glutamate, sodium nitrite and ponceau 4R administration in combination. *Mat. Əziz*

Məmməd kərim Oğlu Əliyevin Doğum Gününə Həsər Olunmuş Elmi-Praktiki Konfransın Məcmuəsi; 2025; Bakı. Bakı: Əziz Əliyev Adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu; 2025. p. 251-253. *(Олійніченко Я.О. особисто виконано експериментальну частину роботи, здійснено забір біологічного матеріалу, проведено його опис, аналіз і узагальнення результатів із подальшою підготовкою матеріалів до публікації).*

21. Oliinichenko YaO, Sharma D. Morphofunctional changes in the vessel walls of the resistive component of the ileal submucosa in rats following exposure to a combination of chemical food additives. Ukrainian scientific medical youth journal. 2025;2(155)(Supplement):256-257. *(Олійніченко Я.О. особисто виконано експериментальну частину роботи, здійснено забір біологічного матеріалу, проведено його опис, аналіз і узагальнення результатів із подальшою підготовкою матеріалів до публікації).*

22. Олійніченко ЯО, Білаш СМ, Олійніченко МО. Зміни макрофагальної відповіді у клубовій кишці щурів під впливом хімічних харчових добавок. Матеріали Дев'ятої Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю Теорія та практика сучасної морфології; 2025 Лист 6-7; Дніпро. Дніпро: ДДМУ; 2025. с. 149-150. *(Олійніченко Я.О. особисто виконано експериментальну частину роботи, здійснено забір біологічного матеріалу, проведено його опис, аналіз і узагальнення результатів із подальшою підготовкою матеріалів до публікації).*

Наукові праці, які додатково відображають результати дисертації:

23. Bilash SM, Oliinichenko YaO, Pronina OM, Donchenko SV, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, et al. The effect of a complex of food additives on cognitive functions and the speed of conditioned reflex formation. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 128784. 2024 Серп 1.

ABSTRACT

Olinichenko Ya. O. Morphofunctional characteristics of the ileum under the influence of a complex of food additives (an anatomical and experimental study) – a qualifying scientific work as a manuscript. A dissertation submitted for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 Medicine, field of knowledge 22 Healthcare – Poltava State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Poltava, 2026.

The qualification scientific work is devoted to a comprehensive evaluation of structural remodeling and morphofunctional changes of the ileum, identifying patterns in the development of adaptive-compensatory, dystrophic-degenerative, and regenerative processes, as well as determining the role of microcirculatory, immune, and metabolic mechanisms in the formation of pathological changes in white laboratory rats under prolonged combined exposure to chemical food additives (monosodium glutamate, sodium nitrite, and Ponceau 4R) in an experimental setting.

The relevance of the study is due to significant changes in modern dietary patterns, characterized by an increased proportion of processed foods and widespread use of chemical food additives. Particular importance is attributed to their combined effects, which are realized through the interaction of several pathogenetic mechanisms, including oxidative and nitrosative stress, disruption of the mucosal barrier function, dysregulation of the immune response, and microcirculatory alterations. The ileum, as a key segment of the small intestine responsible for absorption, immune surveillance, and maintenance of homeostasis, is one of the primary targets of xenobiotic exposure, which substantiates the relevance of its comprehensive morphofunctional investigation.

The aim of the study was to assess the dynamics of structural and functional alterations in the ileum and to elucidate the mechanisms underlying their development under prolonged exposure to a complex of chemical food additives. To achieve this aim, an experimental study was conducted on 70 white laboratory rats. The object of the study was the ileum, while the subject included morphological, microcirculatory, immunohistochemical, and biochemical changes in its structural components. A set of

modern research methods was applied, including histological, morphometric, immunohistochemical, biochemical, and behavioral techniques, which enabled a multilevel assessment of the detected changes.

All experimental procedures were performed in strict accordance with internationally recognized ethical standards for the use of laboratory animals. The study was conducted in compliance with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986), the General Ethical Principles for Animal Experiments (Kyiv, 2001), and the Law of Ukraine No. 3447-IV “On Protection of Animals from Cruel Treatment” (as amended).

The study was carried out within the framework of the research projects “Patterns of morphogenesis of organs, tissues, and neurovascular structures in normal conditions, pathology, and under the influence of external factors” (No. 0118U004457) and “Pathogenetic mechanisms of post-stress disorders under conditions of exogenous influences and war-related factors and the search for methods of their correction” (No. 0124U003313). The PhD candidate was a co-performer of these projects.

The obtained results are characterized by scientific novelty, which lies in the formation of a comprehensive understanding of the pathogenetic mechanisms of ileal injury under the combined effects of chemical food additives. For the first time, it has been demonstrated that the detected changes have a pronounced stage-dependent character and are realized through the interaction of morphological, microcirculatory, immune, and metabolic disturbances, which mutually potentiate each other and form a unified pathological continuum.

It was established that in control animals, the ileum is characterized by typical histoarchitecture and stable morphometric parameters: the mean total wall thickness was (462.68 ± 9.43) μm , the mean thickness of the mucosa – (344.56 ± 7.99) μm , the mean thickness of the submucosa – (30.33 ± 2.62) μm , the mean muscular layer – (52.59 ± 1.74) μm , and mean thickness of the serosa – (10.3 ± 0.91) μm . The cellular composition of the epithelium (enterocytes with brush border, goblet cells, enterocytes

without brush border, Paneth cells) and immune components corresponded to physiological norms, ensuring barrier and immune functions.

Structurally, the hemomicrocirculatory bed of the ileum was represented by resistive (arterioles), exchange (capillaries), and capacitive (venules) links, localized within the mucosa and submucosa. Their morphometric parameters corresponded to reference values.

It has been demonstrated that already at the early stages of the experiment (1-8 weeks), pronounced morphofunctional changes develop, which are adaptive and compensatory in nature. A statistically significant increase in the mean total wall thickness of the ileum (by 1.52 times; $p < 0.05$), the mean thickness of the mucosa (by 1.67 times; $p < 0.05$), and the mean thickness of the muscular layer (by 1.53 times; $p < 0.05$) was observed, reflecting activation of the tissue response to the damaging factor. At the same time, impairment of the barrier function, a decrease in the number of goblet cells, and the development of edema and vascular congestion were noted, creating prerequisites for increased permeability of the mucosal layer.

At late stages (12–20 weeks), dystrophic and degenerative changes were formed, characterized by a wave-like dynamics of morphometric parameters with a tendency toward reduction, indicating exhaustion of adaptive mechanisms. These alterations were associated with epithelial disorganization, disruption of mucosal architecture, and decreased regenerative capacity.

It was established that microcirculatory disturbances in the ileum develop already at the early stages of the experiment and exhibit a clearly defined phase-dependent pattern involving all components of the hemomicrocirculatory bed in both the mucosa and submucosa, with more pronounced changes in the mucosa. In the vessels of the resistive component, vasoconstriction of arterioles is observed at the initial stages, particularly in the mucosa, indicating a more significant reduction in perfusion in the functionally active layer. At later stages, reactive vasodilation of arterioles develops in both the mucosa and submucosa (by 1.24 and 1.30 times, respectively), followed by their subsequent narrowing at week 20 ($p < 0.05$), reflecting exhaustion of vascular regulation.

In the vessels of the exchange component, the most pronounced changes were identified, clearly manifested in both layers but more intense in the mucosa. Already at early stages, a decrease in the mean diameter of capillaries (by 1.31 times) and their lumen (by 1.29 times) was observed, with more marked alterations in the mucosa, directly affecting transcapillary exchange. At later stages, a reduction of the capillary network persists in both layers, leading to the development of chronic microcirculatory insufficiency and tissue hypoxia.

In the vessels of the capacitive component, phase-dependent changes were also observed in both the mucosa and submucosa. At early stages, narrowing of venules (by 1.2 times; $p < 0.05$) was detected, more pronounced in the mucosa, indicating impaired venous outflow. At later stages (after week 16), marked dilation of venules was observed in both layers (by 1.73 times), followed by their sharp narrowing after week 20, especially in the mucosa (a decrease of more than twofold compared to the previous time point), reflecting failure of compensatory mechanisms and the development of venous congestion.

It was demonstrated that microcirculatory changes have a unidirectional pattern in both the mucosa and submucosa; however, they are more pronounced and occur earlier in the mucosa, which is due to its high functional activity. Early stages are characterized by the predominance of vasoconstrictive reactions and initial hemodynamic disturbances, whereas later stages are marked by a transition to phase-dependent vasodilation followed by exhaustion of vascular regulation, development of venous congestion, narrowing of the capillary network, and formation of tissue hypoxia.

It was established that immunohistochemical changes in the mucosa of the ileum exhibit a clearly defined phase-dependent pattern and reflect a sequential remodeling of the immune response under prolonged exposure to a complex of chemical food additives. At the early stages of the experiment, activation of the immune response is observed, predominantly involving the humoral and macrophage components, which is characterized by an increase in the number of CD20⁺ and CD68⁺ cells. Simultaneously, an imbalance of the cellular immune response is noted, accompanied

by a decrease in the number of CD8⁺ cells and relative instability of the CD4⁺ population, indicating disruption of immune regulatory mechanisms. At this stage, an initial suppression of epithelial proliferative activity is also observed, reflecting an early decline in the regenerative potential of the mucosa.

At later stages, the development of immune dysregulation is established, characterized by exhaustion of both cellular and humoral immune components. A decrease in CD4⁺ and CD8⁺ cell populations indicates impaired immune control, while a reduction in CD68⁺ cells reflects suppression of phagocytic activity and accumulation of tissue degradation products. The wave-like dynamics of CD20⁺ cells indicate instability of the humoral response and its insufficient effectiveness in maintaining immune homeostasis. At the same time, a persistently low level of epithelial proliferative activity is observed, confirming sustained suppression of regenerative processes. These changes create conditions for chronicity of the pathological process and further progression of structural alterations in the ileal mucosa.

Biochemical studies confirmed the key role of oxidative and nitrosative stress in the development of pathological changes. A progressive increase in malondialdehyde levels (by 2.06 times; $p < 0.05$) and nitrites was established, reflecting intensification of lipid peroxidation processes and accumulation of toxic metabolites. A phase-dependent pattern of changes in the prooxidant-antioxidant balance was identified, indicating depletion of antioxidant defense mechanisms under prolonged exposure to xenobiotics.

It was established that morphological and metabolic disturbances are accompanied by functional alterations characterized by impaired behavioral responses and cognitive functions. An increase in the latency period of conditioned reflex formation (by 2.33 times) indicates the involvement of systemic mechanisms associated with visceroneural interactions within the gut–brain axis.

Thus, it was determined that prolonged exposure to a complex of chemical food additives leads to the development of a multifactorial pathological process in the ileum, characterized by a clearly defined stage-dependent course and realized through

a sequential cascade of interrelated changes, including activation of oxidative-nitrosative stress, disruption of the barrier function, development of microcirculatory disturbances, immune dysregulation, and suppression of regeneration. The combination of these processes results in structural and functional insufficiency of the ileum.

The obtained results expand current understanding of the mechanisms underlying the effects of chemical food additives on the digestive system and provide a scientific basis for the development of preventive and corrective strategies aimed at reducing their adverse impact on the organism.

Key words of the thesis: digestive tract, small intestine, ileum, intestinal wall, mucosa, villi, crypts, morphometry, morphology, Peyer's patches, food additives, monosodium glutamate, sodium nitrite, Ponceau 4R, rats.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЇ, ПЕРЕЛІК ПУБЛІКАЦІЙ	2
ЗМІСТ	20
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ	23
ВСТУП	24
РОЗДІЛ 1. АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	37
1.1 Захворювання тонкої кишки – актуальна медико-соціальна проблема	37
1.2 Структурна організація клубової кишки в нормі та на тлі впливу екзогенних чинників	41
1.3 Характеристика харчових добавок та їх вплив на структурну організацію органів та систем	53
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	69
2.1 Дизайн експериментального дослідження	69
2.2 Організація експериментальної моделі впливу комплексу харчових добавок	71
2.3 Методика оцінки поведінкових реакцій, когнітивних функцій і формування умовних рефлексів у щурів контрольної та експериментальних груп	72
2.4 Організація та методика забору біологічного матеріалу в експериментальних тварин	73
2.5 Методи дослідження та їх обґрунтування	76
2.5.1 Морфометричне дослідження кровоносних судин та структурних компонентів клубової кишки білих щурів	76
2.5.2 Гістологічне дослідження клубової кишки піддослідних тварин контрольної та експериментальних груп	78
2.5.3 Імуногістохімічний метод дослідження клубової кишки білих лабораторних щурів	79

2.5.4 Електронномікроскопічне дослідження клубової кишки білих лабораторних щурів	81
2.5.5 Реконструктивні методи дослідження клубової кишки білих лабораторних щурів	82
2.5.6 Біохімічні методи дослідження	83
2.5.7 Статистична оцінка отриманих результатів дослідження	85
РОЗДІЛ 3. МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА КЛУБОВОЇ КИШКИ ЩУРІВ КОНТРОЛЬНОЇ ГРУПИ ТВАРИН	87
3.1 Топографоанатомічна характеристика клубової кишки білих щурів контрольної групи	88
3.2 Структурна організація клубової кишки білих лабораторних щурів контрольної групи	89
3.3 Особливості гемомікроциркуляторного русла клубової кишки білих лабораторних щурів контрольної групи	99
3.4 Імуногістохімічна характеристика структурних компонентів клубової кишки білих лабораторних щурів контрольної групи	106
РОЗДІЛ 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОЦЕСІВ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СТРУКТУРНИХ КОМПОНЕНТІВ КЛУБОВОЇ КИШКИ БІЛИХ ЛАБОРАТОРНИХ ЩУРІВ НА ТЛІ КОРОТКОЧАСНОГО КОМБІНОВАНОГО ВПЛИВУ ХІМІЧНИХ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК	117
4.1 Перебудова структурних компонентів стінки клубової кишки білих лабораторних щурів на ранніх термінах експериментального дослідження	118
4.2 Реакція ланок гемомікроциркуляторного русла клубової кишки білих щурів на введення комплексу хімічних харчових добавок на ранніх термінах експериментального дослідження	132
4.3 Імуногістохімічні зміни у структурних компонентах клубової кишки білих лабораторних щурів на ранніх термінах експериментального дослідження	146

РОЗДІЛ 5. ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОЦЕСІВ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СТРУКТУРНИХ КОМПОНЕНТІВ КЛУБОВОЇ КИШКИ БІЛИХ ЛАБОРАТОРНИХ ЩУРІВ НА ТЛІ ТРИВАЛОГО КОМБІНОВАНОГО ВПЛИВУ ХІМІЧНИХ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК	162
5.1 Перебудова структурних компонентів стінки клубової кишки білих лабораторних щурів на пізніх термінах експериментального дослідження	163
5.2 Реакція ланок гемомікроциркуляторного русла клубової кишки білих щурів на введення комплексу хімічних харчових добавок на пізніх термінах експериментального дослідження	178
5.3 Імуногістохімічні зміни у структурних компонентах клубової кишки білих лабораторних щурів на пізніх термінах експериментального дослідження	193
РОЗДІЛ 6. ОЦІНКА ПОКАЗНИКІВ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО БАЛАНСУ У КЛУБОВІЙ КИШЦІ ПРИ ВВЕДЕННІ КОМПЛЕКСУ ХІМІЧНИХ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК	208
РОЗДІЛ 7. ОЦІНКА ПОВЕДІНКОВИХ РЕАКЦІЙ І КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ БІЛИХ ЛАБОРАТОРНИХ ЩУРІВ ПРИ ВВЕДЕННІ КОМПЛЕКСУ ХІМІЧНИХ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК	218
РОЗДІЛ 8. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	228
ВИСНОВКИ	239
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	248
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ	250
ДОДАТКИ	282

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ

ХХД – хімічні харчові добавки;

ГМЦР – гемомікроциркуляторне русло;

СПК – синдром подразненого кишечника;

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я;

E624, MSG – глутамат натрію;

E250, NaNO₂ – нітрит натрію;

E124 – Понсо 4R;

МДА – малоновий діальдегід;

NO – оксид азоту;

***** – статистично значуща різниця при $p < 0,05$ у порівнянні з контрольними показниками;

****** – статистично значуща різниця при $p < 0,05$ у порівнянні з попереднім терміном спостереження;

Ki67 – імуногістохімічний маркер проліферативної активності;

CD4 – імуногістохімічний маркер Т-хелперів;

CD8 – імуногістохімічний маркер цитотоксичних Т-лімфоцитів;

CD20 – імуногістохімічний маркер В-лімфоцитів;

CD68 – імуногістохімічний маркер макрофагів;

СОД – супероксиддисмутаза;

СОКК – слизова оболонка клубової кишки.

ВСТУП

Актуальність та обґрунтування вибору теми дослідження. Упродовж останніх десятиліть спостерігається суттєва зміна структури харчування населення, що пов'язана зі зростанням частки промислово оброблених продуктів [1]. Одним із ключових чинників цього процесу є широке використання харчових добавок, які застосовуються з технологічною метою – для покращення смаку, кольору, консистенції, подовження терміну зберігання та підвищення конкурентоспроможності продукції [2]. Доступність сировини, економічна доцільність і споживчий попит зумовлюють їх значну поширеність у щоденному раціоні населення.

Регулювання використання харчових добавок здійснюється на національному та міжнародному рівнях шляхом встановлення допустимих добових доз і граничних концентрацій у продуктах [3, 4]. Водночас підходи до обмежень відрізняються в різних країнах: частина добавок заборонена або суттєво обмежена в окремих державах, тоді як в Україні їх використання дозволене в межах установлених нормативів, що зумовлює актуальність подальших досліджень їх безпечності.

Серед найбільш уживаних добавок особливу увагу привертають підсилювач смаку глутамат натрію (E621), консервант нітрит натрію (E250) та синтетичний барвник Понсо 4R (E124). Глутамат натрію широко використовується для формування інтенсивного «умамі»-смаку та підвищення органолептичної привабливості продуктів. Надмірне споживання пов'язують із головним болем, вегетативними реакціями, змінами поведінки, а також з потенційним розвитком метаболічних порушень, зокрема інсулінорезистентності та ожиріння [5-7].

Нітрит натрію застосовується переважно у м'ясопереробній промисловості як фіксатор забарвлення та інгібітор росту *Clostridium botulinum*, однак здатний утворювати нітрозаміни при термічній обробці продуктів. Потрапляючи в організм, він може окиснювати гемоглобін до метгемоглобіну,

що знижує транспорт кисню кров'ю. У наукових джерелах обговорюється його зв'язок із підвищеним ризиком канцерогенезу, розвитком запальних змін у травному тракті, порушенням мікроциркуляції та формуванням оксидативного ушкодження тканин [8, 9].

Понсо 4R використовується для надання продуктам яскраво-червоного кольору; обговорюється його можливий вплив на поведінкові реакції дітей та ризику гіперчутливості [10]. Для азобарвників цієї групи описані алергічні прояви, шкірні висипання, бронхоспастичні реакції, а також потенційний вплив на клітинні мембрани та ферментні системи [11].

Незважаючи на наявність даних щодо впливу кожної з цих добавок окремо, питання їх комбінованої дії на органи травної системи залишається недостатньо вивченим. Особливий інтерес становить клубова кишка – дистальний відділ тонкої кишки, який відіграє провідну роль у всмоктуванні поживних речовин, жовчних кислот, вітаміну В₁₂ та формуванні місцевого імунітету. Порушення її морфофункціонального стану асоціюється з розвитком запальних захворювань кишечника, синдромом мальабсорбції та іншими патологічними процесами [12, 13].

Таким чином, висока поширеність глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R у харчових продуктах, наявність дискусій щодо їх потенційних ризиків та обмеженість даних про їх комплексний вплив на клубову кишку зумовлюють наукову й практичну актуальність обраної теми та обґрунтовують доцільність проведення даного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.
Дисертація виконана відповідно до плану Полтавського державного медичного університету і є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією «Закономірності морфогенезу органів, тканин та судинно-нервових утворів у нормі, при патології та під впливом екзогенних чинників» (номер державної реєстрації 0118U004457) та «Патогенетичні механізми постстресових розладів в умовах екзогенних впливів і факторів війни та пошук методів їх корекції» (номер державної реєстрації

0124U003313), а авторка дисертаційного дослідження визначала основні процеси ремоделювання структурних компонентів клубової кишки при дії комплексу хімічних харчових добавок.

Мета дослідження: оцінити динаміку морфофункціональних змін структурних компонентів клубової кишки білих лабораторних щурів на тлі комбінованого введення хімічних харчових добавок.

Завдання дослідження:

1. Дослідити особливості мікроскопічної, ультраструктурної, морфометричної та імуногістохімічної організації стінки клубової кишки білих лабораторних щурів контрольної групи;
2. Прослідкувати морфологічні зміни структурних компонентів стінки клубової кишки білих лабораторних щурів при комплексному введенні глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R на ранніх термінах експериментального дослідження;
3. Оцінити морфологічні зміни структурних компонентів стінки клубової кишки білих лабораторних щурів на пізніх термінах експериментального дослідження;
4. Дослідити вплив комплексу хімічних харчових добавок на морфологічні та морфометричні компенсаторно-приспосувальні зміни елементів ГМЦР клубової кишки білих лабораторних щурів на ранніх термінах експериментального дослідження;
5. Провести аналіз впливу комплексу хімічних харчових добавок на морфологічні та морфометричні компенсаторно-приспосувальні зміни елементів ГМЦР клубової кишки білих лабораторних щурів на пізніх термінах експериментального дослідження;
6. Оцінити зміни клітинного імунного профілю та проліферативної активності структурних компонентів стінки клубової кишки білих лабораторних щурів у ранні терміни експериментального дослідження;

7. Визначити зміни клітинного імунного профілю та проліферативної активності структурних компонентів стінки клубової кишки білих лабораторних щурів на пізніх термінах експериментального дослідження;

8. Встановити показники антиоксидантного захисту, оксидативного стресу та нітритної інтоксикації в тканинах клубової кишки білих лабораторних щурів на тлі комплексного введення глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R у динаміці експериментального дослідження.

9. Провести оцінку поведінкових реакцій та когнітивних функцій білих лабораторних щурів при введенні комплексу хімічних харчових добавок.

Об'єкт дослідження – клубова кишка білих лабораторних щурів та особливості її структурної організації.

Предмет дослідження – адаптаційно-компенсаторні, регенераторні, дисрегуляторні реакції структурних компонентів стінки клубової кишки білих лабораторних щурів при контактному і системному комплексному впливі глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R.

Методи дослідження:

- **Експериментальний метод** – створення моделі впливу хімічних харчових добавок у комплексі;

- **Гістологічний метод** використано з метою мікроскопічної оцінки загальної морфології та ідентифікації ознак структурно-функціональної перебудови стінки клубової кишки у тварин контрольної й експериментальних груп;

- **Електронномікроскопічний метод** використано для оцінки субмікроскопічного рівня організації тканин і уточнення характеру структурно-функціональних змін у тварин контрольної та експериментальних груп;

- **Імуногістохімічний метод** застосовано з метою ідентифікації клітинних популяцій, продуктів їх синтезу та відповідних рецепторів у структурних компонентах стінки клубової кишки;

- **Реконструктивний метод** використано з метою відтворення та візуалізації форми, розмірів і просторової організації структурних компонентів стінки клубової кишки на мікроскопічному рівні;
- **Морфометричний метод** проведено для кількісної характеристики змін структурних компонентів стінки клубової кишки та оцінювання гемодинамічних зрушень у кровоносних судинах;
- **Біохімічний метод** застосовано для визначення показників антиоксидантного захисту, вираженості оксидативного стресу та проявів нітритної інтоксикації у тканинах клубової кишки;
- **Метод спостереження й оцінки когнітивних реакцій** білих щурів із використанням складного лабіринту та тесту «Екстраполяційне позбавлення»
- **Статистичний метод** забезпечив перевірку достовірності отриманих кількісних результатів.

Наукова новизна отриманих результатів зумовлена тим, що на основі комплексного морфологічного, морфометричного, імуногістохімічного та біохімічного дослідження вперше встановлено закономірності структурно-функціональної перебудови клубової кишки білих лабораторних щурів за умов тривалого комбінованого впливу глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R. За результатами роботи сформульовано та обґрунтовано положення щодо стадійності розвитку патологічного процесу, який охоплює епітеліальний, мікроциркуляторний, імунний та метаболічний рівні організації тканини та має характер єдиного патогенетичного континууму.

Встановлено, що особливості структурної організації клубової кишки білих лабораторних щурів на макроскопічному, мікроскопічному й ультраструктурному рівнях є співставними з відповідними характеристиками клубової кишки людини, що обґрунтовує можливість екстраполяції отриманих експериментальних даних для інтерпретації механізмів ушкодження та пошуку підходів до їх профілактики в клінічній практиці.

Наукова новизна дослідження знайшла відображення у сформульованих висновках і практичних рекомендаціях, серед яких провідне значення мають такі:

уперше:

- показано, що комбінована дія комплексу хімічних харчових добавок веде до формування цілісної, стадійної перебудови структурних компонентів клубової кишки, яка характеризується послідовною зміною адаптаційно-компенсаторних, дезадаптаційних і дистрофічно-дегенеративних змін слизової оболонки;

- визначено, що морфологічні зміни епітеліального шару клубової кишки мають спрямований характер і характеризуються прогресуючим зниженням середньої кількості стовпчастих епітеліоцитів з облямівкою, стовпчастих епітеліоцитів без облямівки і келихоподібних клітин при одночасному збільшенні кількості клітин Панета, що відображає напруження локальних механізмів вродженого імунітету в умовах порушення бар'єрної функції;

- встановлено, що порушення гемомікроциркуляторного русла мають фазний характер і реалізуються через послідовні зміни резистивної, обмінної та ємнісної ланок із формуванням тканинної гіпоксії, порушенням транскапілярного обміну та розвитком венозного застою;

- доведено, що імуногістохімічні зміни мають багатозафазний характер і характеризуються початковою активацією імунної відповіді з подальшим пригніченням клітинної ланки імунітету (зниження CD4⁺, CD8⁺, CD68⁺ клітин) та компенсаторною перебудовою гуморальної ланки (CD20⁺), що свідчить про формування імунної дисрегуляції;

- встановлено, що проліферативна активність епітелію клубової кишки є стадійно зміненою та характеризується прогресуючим зниженням експресії Ki-67, що відображає пригнічення регенераторного потенціалу слизової оболонки;

- показано, що тривала дія комплексу хімічних харчових добавок супроводжується розвитком оксидативного та нітрозативного стресу в тканинах

клубової кишки, при цьому між ними встановлюється взаємопідсилюючий зв'язок, що забезпечує прогресування патологічного процесу;

- обґрунтовано, що біохімічні показники (малоновий діальдегід, нітрити, активність супероксиддисмутази та каталази) є інтегральним відображенням порушення прооксидантно-антиоксидантного балансу та корелюють із морфологічними і мікроциркуляторними змінами;

- встановлено, що тривалий вплив комплексу хімічних харчових добавок супроводжується порушенням когнітивних функцій і поведінкових реакцій, що характеризується зниженням ефективності умовнорефлекторної діяльності, погіршенням орієнтувальної активності та виснаженням адаптаційних механізмів у стресових умовах;

- доведено, що виявлені морфологічні, мікроциркуляторні, імунні, біохімічні та функціональні зміни формують єдиний взаємопов'язаний патогенетичний континуум, який визначає перехід від адаптаційних реакцій до стану функціонального виснаження та структурної недостатності клубової кишки.

Практичне значення одержаних результатів полягає в тому, що встановлені у дисертаційній роботі закономірності структурно-функціональних змін клубової кишки за умов тривалого комбінованого впливу хімічних харчових добавок формують науково обґрунтовану систему критеріїв оцінки ушкодження слизової оболонки клубової кишки. Отримані дані розширюють уявлення про патогенетичні механізми токсично-індукованих змін і можуть бути використані як методологічна основа для інтерпретації морфологічних, мікроциркуляторних, імунних та метаболічних порушень у динаміці. Це забезпечує підвищення об'єктивності оцінки стадійності патологічного процесу та створює передумови для розроблення підходів до його ранньої діагностики і профілактики.

З точки зору практичної значущості та прикладної цінності **обґрунтовано:**

- сукупність морфометричних характеристик слизової оболонки клубової кишки (товщина шарів, клітинний склад епітелію) може розглядатися як об'єктивний кількісний інструмент для раннього виявлення альтерації слизової

оболонки та оцінки спрямованості адаптаційно-компенсаторних і деструктивних змін у динаміці;

- комплексна стандартизована оцінка резистивної, обмінної та ємнісної ланок гемомікроциркуляторного русла є інформативним критерієм визначення ступеня вираженості мікроциркуляторних порушень, формування тканинної гіпоксії та стадійності патологічного процесу за умов тривалого токсичного впливу;

- дослідження клітинного складу імунокомпетентних клітинних популяцій слизової оболонки клубової кишки ($CD4^+$, $CD8^+$, $CD20^+$, $CD68^+$) дозволяє об'єктивізувати характер імунної відповіді, визначити фазність її перебігу та виявити ознаки імунної дисрегуляції;

- оцінка проліферативної активності епітелію за показниками експресії Ki-67 може бути використана як інформативний критерій визначення регенераторного потенціалу слизової оболонки клубової кишки та прогнозування перебігу морфологічних змін;

- поєднання морфологічної оцінки слизової оболонки клубової кишки з аналізом стану мікроциркуляції та клітинного складу створює підґрунтя для формування стандартизованої моделі верифікації хронічного токсично-індукованого ушкодження клубової кишки;

- визначення показників оксидативного та нітрозативного стресу (малоновий діальдегід, нітрити, активність супероксиддисмутази та каталази) разом із морфологічними даними забезпечує об'єктивну оцінку ступеня токсичного навантаження та посилює доказову базу патогенетичної інтерпретації виявлених змін;

- встановлені взаємозв'язки між морфологічними, мікроциркуляторними, імуногістохімічними та біохімічними показниками можуть бути використані як основа для формування інтегрального підходу до оцінки ушкодження слизової оболонки клубової кишки при дії ксенобіотичних чинників.

Отримані результати створюють підґрунтя для перегляду існуючих підходів до оцінки безпечності харчових добавок та свідчать про необхідність

урахування їх комбінованого впливу як важливого чинника ризику для морфофункціонального стану клубової кишки.

Доцільним є ініціювання актуалізації нормативно-правових підходів до регулювання використання хімічних харчових добавок із урахуванням їх потенційної синергічної та кумулятивної дії, зокрема щодо впливу на бар'єрні, мікроциркуляторні та імунні механізми слизової оболонки клубової кишки.

Рекомендовано розширити напрями удосконалення організаційних і профілактичних стратегій у системі харчування населення, спрямованих на зниження надмірного споживання продуктів із високим вмістом харчових добавок, підвищення рівня інформованості щодо можливих наслідків їх тривалого вживання та формування більш збалансованих харчових практик.

Ключові положення та результати дисертаційного дослідження впроваджено в освітню і науково-дослідну діяльність профільних кафедр Полтавського державного медичного університету та інших закладів вищої освіти України:

- кафедра анатомії людини Полтавського державного медичного університету (затв. 26.12.2025 року);
- кафедра патологічної анатомії та судової медицини Полтавського державного медичного університету (затв. 05.02.2026 року);
- кафедра гістології, цитології та ембріології Полтавського державного медичного університету (затв. 20.01.2026 року);
- кафедра анатомії людини Одеського національного медичного університету (затв. 01.12.2025 року);
- кафедра морфології Сумського державного університету (затв. 28.01.2026 року);
- кафедра анатомії людини Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (затв. 19.01.2026 року);
- кафедра оперативної хірургії та клінічної анатомії людини Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (затв. 26.01.2026 року);

- кафедра анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії Дніпровського державного медичного університету (затв. 19.01.2026 року);
- кафедра оперативної хірургії з топографічною анатомією ДНП Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (затв. 14.01.2026 року);
- кафедра нормальної анатомії ДНП Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (затв. 26.01.2026 року);
- кафедра гістології та ембріології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (затв. 22.12.2025 року);
- кафедра анатомії людини Івано-Франківського національного медичного університету (затв. 08.01.2026 року);
- кафедра анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії Буковинського державного медичного університету (затв. 16.12.2025 року);

У цілому проведено **13 упроваджень**, які наведено у додатках дисертації.

Особистий внесок здобувача. Подана наукова кваліфікаційна робота є результатом самостійно виконаного дослідження здобувача. У процесі її підготовки здійснено аналіз і узагальнення сучасних наукових джерел за обраною тематикою, проведено інформаційно-патентний пошук, сформульовано мету та завдання дослідження, визначено його об'єкт і предмет.

Експериментальна частина роботи виконана автором самостійно. Проведено організацію експерименту, здійснено забір біологічного матеріалу та підготовку об'єктів дослідження для морфологічного, морфометричного, імуногістохімічного та електронномікроскопічного аналізу. Виконано мікрофотографування гістологічних препаратів, їх морфологічну інтерпретацію та науковий опис із метою оцінки змін структурних компонентів клубової кишки білих лабораторних щурів за умов впливу комплексу хімічних харчових добавок.

Автором проведено морфометричну обробку отриманих результатів, їх статистичний аналіз та узагальнення, а також забезпечено підготовку й оформлення відповідних розділів дисертаційної роботи.

У наукових працях, виконаних у співавторстві, внесок автора є визначальним і полягає у формуванні ідеї дослідження, виконанні експериментальної частини, аналізі отриманих даних та підготовці матеріалів до публікації. Участь співавторів обмежувалася науково-консультативною допомогою, обговоренням методичних аспектів дослідження та редакційною підтримкою.

Формулювання висновків і практичних рекомендацій здійснено за участю наукового керівника, який забезпечував консультативний супровід на всіх етапах виконання роботи.

Апробація результатів дисертації була проведена шляхом їх представлення та обговорення на наукових заходах різного рівня, де були оприлюднені у вигляді доповідей і тез:

- Науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Морфологічні аспекти сучасної медицини та стоматології», присвяченої 85-річчю з дня народження професора М.С.Скрипнікова (19-20 травня 2021 року, Полтава);
- Науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини» (11-12 жовтня 2022 року, Полтава);
- II Міжнародному морфологічному симпозиумі «Новітні досягнення клінічної анатомії і оперативної хірургії в розвитку сучасної медицини і стоматології» (22-23 червня 2023 року, Полтава);
- Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Тканинні реакції в нормі, експерименті та клініці», присвяченої пам'яті члена-кореспондента НАМН України, д.мед.н., професора Ю.Б. Чайковського (8-9 червня 2023 року, Київ);
- Науково-практичній конференції до 100-річчя від дня народження академіка Заріфи Алієвої (9 червня 2023 року, Баку, Азербайджан);

- Науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини»; (19-20 жовтня 2023 року, Полтава);
- Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Морфогенез та регенерація (IV Жутаєвські читання)» (18-19 квітня 2024 року, Полтава);
- Восьмій Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (6-8 листопада 2024 року, Дніпро);
- Міжнародній міждисциплінарній науково-практичній Internet-конференції до Всесвітнього дня анатомії «Медичні та біологічні науки: міждисциплінарний аспект» (17 жовтня 2024 року, Харків);
- Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука – 2024» (5 грудня 2024 року, Полтава);
- Науково-практичній конференції, присвяченої дню народження Азіза Мамедкаріма оглу Алієва (17 січня 2025 року, Баку, Азербайджан);
- Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Тканинні реакції в нормі, експерименті та клініці – 2025», присвяченої 95-річчю професора А.К. Коломійцева (29-30 травня 2025 року, Київ);
- Дев'ятій Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (6-7 листопада 2025 Дніпро).

Публікації. Матеріали дисертаційного дослідження відображено у 23 наукових працях. Серед них – 9 статей (1 одноосібна та 8 у співавторстві), з яких 3 опубліковано у наукових фахових виданнях України категорії Б (на момент публікації), 3 – у періодичних наукових виданнях, що індексуються у наукометричній базі Scopus, 3 – у виданнях, що індексуються у наукометричній базі Web of Science; 13 тез доповідей, опублікованих у матеріалах конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій національного та міжнародного рівнів; 1 свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір.

Структура та обсяг дисертаційної роботи. Дисертацію виконано за класичною структурою; текст викладено державною мовою та становить 301 сторінку друкованого тексту. Робота містить анотації українською й англійською мовами, зміст і перелік умовних скорочень, вступ, аналітичний огляд літератури, розділ «Матеріали та методи дослідження», 5 розділів власних досліджень, розділ «Аналіз і узагальнення результатів», висновки, список використаних джерел, практичні рекомендації та додатки.

Ілюстративний матеріал представлено 101 рисунком, 8 формулами та 5 таблицями. Список використаних джерел налічує 260 найменувань.

РОЗДІЛ 1

АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Захворювання тонкої кишки – актуальна медико-соціальна проблема

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, захворювання травної системи залишаються вагомим медико-соціальною проблемою у світі, характеризуючись високими віково-стандартизованими показниками захворюваності та смертності в багатьох країнах. За результатами дослідження Global Burden of Disease (2019), патології цієї групи становили 18,2 % усіх зареєстрованих випадків, 38,4 % від загальної поширеності, 14,2 % від усіх летальних випадків та 10,9 % від загального показника DALYs (втрачених років життя з урахуванням інвалідності) [14]. В Україні хвороби органів травлення також належать до провідних причин смертності населення. Водночас актуальність проблеми зумовлена не лише високим рівнем летальності, а й значною поширеністю та хронічним перебігом патологічних процесів серед осіб різних вікових груп [15-18].

Серед нозологічної структури патології органів травлення провідні позиції посідають злоякісні новоутворення шлунково-кишкового тракту [19], хронічні дифузні захворювання печінки [20], виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки [21], а також запальні та структурні захворювання кишок [22], зокрема тонкої кишки, яка привертає дедалі більшу увагу дослідників у зв'язку з її ключовою роллю у процесах травлення, всмоктування та підтриманні імунного гомеостазу [23].

За останні десятиліття у світі відзначається стійка тенденція до зростання захворюваності на запальні захворювання кишок, зокрема хворобу Крона, яка часто супроводжується ураженням термінального відділу клубової кишки [24, 25]. Поширеність целиакії у загальній популяції становить близько 1 %, при

цьому значна частина випадків залишається недіагностованою через стертий або атиповий перебіг [26]. Зростання частоти ентеропатій пов'язують із змінами харчових звичок, впливом екологічних чинників, урбанізацією, порушеннями кишкової мікробіоти та особливостями імунної відповіді сучасної популяції. Водночас патологія тонкої кишки характеризується складністю ранньої діагностики через неспецифічність клінічних проявів та обмежені можливості візуалізації її відділів, що сприяє хронізації процесу та формуванню структурно-функціональних порушень.

Відповідно до Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду, патологія тонкої кишки систематизована в межах Класу XI «Хвороби органів травлення» (K00–K93) та представлена низкою рубрик, що відображають етіологічні, патогенетичні та клініко-морфологічні особливості уражень [27]. Запальні захворювання кишок кодуються в межах рубрики K50 «Хвороба Крона», зокрема з виділенням форм із переважним ураженням тонкої кишки (K50.0). Група інших неінфекційних гастроентеритів та колітів (K52) включає аліментарні та алергічні ураження (K52.2), що мають особливе значення в контексті впливу екзогенних чинників. Порушення процесів травлення та всмоктування систематизовані в рубриці K90 «Порушення всмоктування у кишках», яка охоплює целиацію (K90.0) та інші синдроми мальабсорбції різного генезу. Судинні хвороби кишок (K55) та різні форми кишкової непрохідності (K56) відображають ішемічні, обструктивні й функціональні механізми розвитку патологічних змін.

Ентеропатії становлять гетерогенну групу хронічних захворювань тонкої кишки, що супроводжуються порушенням процесів травлення та всмоктування і, як наслідок, розвитком метаболічних розладів та зниженням якості життя пацієнтів [28]. Провідними етіологічними чинниками є ферментативні та/або структурні порушення кишкової стінки.

Інтестинальні ензимопатії зумовлені дефіцитом або структурною неповноцінністю ферментів тонкої кишки, що беруть участь у процесах порожнинного й мембранного травлення. До них належать, зокрема,

дисахаридазні недостатності (дефіцит лактази, сахарази, ізомальтази, галактази, трегалази) [29, 30], а також пептидазна недостатність, прикладом якої є глютенічна ентеропатія (целиакія, нетропічна спру) [31, 32, 33], ентерокіназна недостатність [34] тощо. Набуті (вторинні) ензимопатії розвиваються на тлі первинних органічних уражень кишок – при хронічному ентериті, дивертикуліті, саркоїдозі, хворобі Уіппла, первинній інтестинальній лімфангіектазії, хворобі Крона, неспецифічному виразковому коліті (за умови ураження тонкої кишки), а також можуть формуватися внаслідок тривалих дисбіотичних змін мікробіоценозу тонкої кишки без виражених морфологічних змін (хронічна паразитарна персистенція, дисбіоз, кандидоз) [35, 36].

Структурні ентеропатії охоплюють захворювання різного генезу, при яких спостерігаються дистрофічно-дегенеративні, запальні, імунозапальні або атрофічні зміни слизової оболонки тонкої кишки, що призводять до вторинних порушень травлення і всмоктування [37, 38, 39].

Хвороба Крона – це хронічне рецидивуюче запальне захворювання кишок, що характеризується трансмуральним гранульоматозним запаленням із сегментарним ураженням різних відділів травного тракту, найчастіше – термінального відділу клубової кишки [40]. За сучасними уявленнями, хвороба Крона розглядається як мультифакторне захворювання, у патогенезі якого поєднуються генетична схильність, порушення бар'єрної функції слизової оболонки, дисрегуляція вродженого та адаптивного імунітету, а також зміни кишкової мікробіоти [41, 42]. Патоморфологічно визначаються ділянки лімфоїдної інфільтрації, утворення неказеозних гранульом, виразкові дефекти слизової оболонки, потовщення стінки кишки та формування стриктур [43, 44, 45]. Ураження тонкої кишки супроводжується порушенням процесів травлення та всмоктування, що може зумовлювати розвиток синдрому мальабсорбції та метаболічних розладів [46, 47]. Хронічний перебіг із чергуванням фаз загострення та ремісії сприяє прогресуванню структурних змін слизової оболонки та формуванню ускладнень.

Ентерити – це група запальних захворювань тонкої кишки різної етіології, що виникають унаслідок дії інфекційних агентів, токсичних речовин, харчових чинників, лікарських засобів або іонізуючого випромінювання. Залежно від тривалості перебігу розрізняють гострі та хронічні форми. У патогенезі ентеритів провідну роль відіграють порушення бар'єрної функції кишкового епітелію, активація місцевих імунних реакцій та зміни складу кишкової мікробіоти [48, 49]. Клінічно вони характеризуються розладами травлення та всмоктування різного ступеня вираженості. За тривалого або рецидивуючого перебігу ентерити можуть бути причиною функціональної недостатності тонкої кишки та розвитку синдрому мальабсорбції.

Судинні ураження тонкої кишки об'єднують патологічні стани, що виникають на тлі порушення мезентеріального кровообігу та ведуть до розвитку ішемічних змін кишкової стінки. Причинами можуть бути тромбоз або емболія мезентеріальних судин, атеросклеротичне ураження артерій, системні васкуліти, гіповолемічні стани та інші порушення системної гемодинаміки. Ішемічні процеси можуть мати гострий або хронічний перебіг і супроводжуються порушенням трофіки тканин, зниженням бар'єрної функції слизової оболонки та активацією місцевих запальних реакцій [50-52]. У разі тривалого або повторного порушення кровопостачання формуються структурно-функціональні розлади тонкої кишки, що негативно впливають на процеси травлення та всмоктування [53]. З огляду на тісний зв'язок мікроциркуляторних порушень із розвитком тканинної гіпоксії, судинні ураження тонкої кишки мають важливе значення у контексті прогресування структурних змін кишкової стінки.

Таким чином, захворювання тонкої кишки є гетерогенною групою патологічних станів, що характеризуються складними етіопатогенетичними механізмами, поєднанням функціональних і структурних порушень, а також значним впливом на метаболічний та імунний гомеостаз організму. Зростання поширеності ентеропатій, їх хронічний перебіг та схильність до прогресування зумовлюють необхідність поглибленого вивчення морфофункціональних змін

тонкої кишки, зокрема її окремих відділів, під впливом різних екзогенних і ендогенних чинників.

1. 2 Структурна організація клубової кишки в нормі та на тлі впливу екзогенних чинників

Розвиток тонкої кишки відбувається в межах складних морфогенетичних процесів формування первинної кишкової трубки, яка закладається на 3-4-му тижні ембріогенезу з ентодерми жовткового мішка внаслідок краніокаудального та латерального згортання зародка. В анатомо-ембріологічному аспекті тонка кишка, зокрема клубова, походить переважно із середньої кишки, що зберігає зв'язок із жовтковим мішком через жовткову протоку на ранніх етапах розвитку. Формування та диференціація кишкової трубки супроводжуються активною проліферацією ентодермального епітелію та взаємодією з мезенхімою вісцерального листка мезодерми, з якої розвиваються сполучнотканинні елементи, гладенькі м'язи, судини та серозна оболонка [54, 55].

На 5-6-му тижні внутрішньоутробного розвитку середня кишка інтенсивно подовжується, що веде до формування первинної кишкової петлі, яка тимчасово виходить за межі черевної порожнини – так званої фізіологічної пупкової грижі [56]. У цей період відбувається її ротація навколо осі верхньої брижової артерії проти годинникової стрілки на 270° , що має вирішальне значення для остаточного топографо-анатомічного розташування відділів тонкої кишки. Після повернення кишкової петлі до черевної порожнини (10-12-й тиждень) завершується процес фіксації брижі та формування остаточної конфігурації порожньої та клубової кишок. Судинне забезпечення середньої кишки здійснюється гілками верхньої брижової артерії [57], що визначає особливості подальшої васкуляризації та мікроциркуляції в постнатальному періоді.

Паралельно з топографічними змінами відбувається диференціація стінки кишкової трубки. Первинно суцільний епітеліальний тяж зазнає процесів вакуолізації та реканалізації, що забезпечує формування просвіту кишки. У

подальшому формуються ворсинки слизової оболонки, крипти Ліберкюна, м'язова пластинка слизової оболонки та два шари м'язової оболонки – внутрішній циркулярний і зовнішній поздовжній [58, 59]. Нервові елементи кишкової стінки походять із клітин нервового гребеня, які мігрують уздовж кишкової трубки та формують інтрамуральні нервові сплетення (мейснерівське та ауербахівське) [60]. Порушення цих процесів можуть лежати в основі вроджених аномалій іннервації та моторики кишок.

Таким чином, ембріогенез тонкої, зокрема клубової, кишки є послідовним процесом морфофункціональної диференціації, що забезпечує формування складної багат шарової організації її стінки.

У постнатальному періоді клубова кишка характеризується відносно меншим діаметром просвіту та тоншою стінкою порівняно зі сліпою кишкою. Стінка складається з слизової, підслизової основи, м'язової та серозної оболонок [61]. Слизова оболонка утворює циркулярні складки, висота та щільність яких поступово зменшуються у дистальному напрямку та відіграє ключову роль у забезпеченні цілісності кишкового бар'єра, всмоктуванні поживних речовин та імунному захисті організму [62]. Її рельєф утворений ворсинками (листоподібні виступи) між основами яких розміщені крипти Ліберкюна [63, 64]. Основну функціональну активність забезпечують епітеліальні клітини, кожна з яких має специфічну функцію. Зокрема, стовпчасті епітеліоцити, які є основними абсорбційні клітинами з мікрворсинками на апікальній поверхні, що значно збільшують площу всмоктування [65]; келихоподібні клітини, що продукують слиз для формування захисного шару для попередження механічного, хімічного та бактеріального пошкодження [66]; ендокриноцити, що секретують гормони та біоактивні речовини, які регулюють моторику й секрецію [67]; клітини Панета, які продукують антимікробні пептиди (лізоцим, дефензини) та регулюють мікробіоту кишок [68, 69]. Цілісність та функціональність слизової оболонки залежать від злагодженої роботи цих клітин [70, 71]. Порушення диференціації, проліферації або апоптозу в будь-якій з популяцій клітин може призвести до втрати бар'єрної функції [72], мальабсорбції [73] або запальних реакцій [74].

Характерною морфологічною ознакою клубової кишки є наявність агрегованих лімфоїдних вузликів – Пейєрових бляшок [75], що входять до складу системи кишково-асоційованої лімфоїдної тканини [76]. Пейєрові бляшки складаються з множинних лімфоїдних фолікулів із гермінативними центрами, оточених дифузною лімфоїдною тканиною [77]. Вони локалізуються переважно локалізуються у власній пластинці слизової оболонки клубової кишки з можливим поширенням у підслизову основу. Над ними епітелій утворений спеціалізованими М-клітинами, що забезпечують транспортування антигенів із просвіту кишки до імунокомпетентних клітин [78]. Завдяки цьому пейєрові бляшки беруть участь у ініціації місцевої імунної відповіді, синтезі секреторного IgA та формуванні толерантності до харчових і мікробних антигенів.

Підслизова основа клубової кишки утворена пухкою волокнистою сполучною тканиною, де локалізуються кровоносні та лімфатичні судини різного калібру та елементи інтрамуральної нервової системи. Артеріальні гілки, що йдуть від верхньої брижової артерії, формують у підслизовій основі розгалужену мережу артеріол, які переходять у густу капілярну сітку ворсинок слизової оболонки. Венозний відтік здійснюється через венули та підслизові венозні сплетення, що беруть участь у регуляції локальної гемодинаміки [79]. Особливості судинної організації, включно з розгалуженою мережею артеріол, капілярів і венул у ворсинках та підслизовій основі, створюють передумови для інтенсивних процесів травлення та всмоктування, але водночас визначають чутливість слизової оболонки до ішемічних і токсичних ушкоджень. Лімфатичні капіляри, представлені центральними лімфатичними синусами ворсинок, забезпечують транспорт ліпідів і відіграють важливу роль у формуванні кишкового імунного бар'єра. Нервові елементи підслизової основи утворені підслизовим (мейснерівським) сплетенням, яке регулює секреторну активність епітелію, тонус судин та локальні моторні реакції слизової оболонки [80]. Тісна взаємодія нервових структур із судинними компонентами забезпечує адаптивні зміни мікроциркуляції у відповідь на функціональне навантаження.

Таким чином, підслизова основа клубової кишки є не лише структурним, а й функціонально активним компонентом її стінки, у межах якого інтегруються процеси мікроциркуляції, іннервації та місцевого імунного захисту, що забезпечує підтримання гомеостазу слизової оболонки та її бар'єрної функції.

М'язова оболонка клубової кишки утворена двома шарами гладеньких м'язових клітин: внутрішнім циркулярним та зовнішнім поздовжнім, між якими розташоване міжм'язове нервово сплетення (ауербахівське) [81]. Циркулярний шар забезпечує звуження просвіту кишки та формування сегментаційних скорочень, що сприяють перемішуванню хімусу та сприяє контакту з слизовою оболонкою. Поздовжній шар відповідає за просування вмісту в абсорбальному напрямку шляхом перистальтичних хвиль. Узгоджена діяльність обох шарів забезпечує складні моторні патерни, що регулюються як автономною нервовою системою, так і ентеральною нервовою системою через інтрамуральні сплетення [82].

Гладкі міоцити організовані у функціональні пучки, між якими розташовуються прошарки пухкої сполучної тканини з судинами та нервовими елементами. Особливості васкуляризації м'язової оболонки зумовлюють її високу чутливість до порушень мікроциркуляції, що може відобразитися змінами моторики при ішемічних або токсичних ушкодженнях [83]. Функціональний стан м'язової оболонки безпосередньо пов'язаний із ефективністю травлення, всмоктування та евакуації кишкового вмісту.

Серозна оболонка клубової кишки є вісцеральним листком очеревини та складається з тонкого шару пухкої сполучної тканини, вкритого одношаровим плоским мезотелієм. Вона забезпечує ковзання петель кишки відносно одна одної та сусідніх органів, зменшуючи тертя під час перистальтичних рухів. Підсерозна сполучна тканина містить судини та нервові волокна, які переходять у брижу, через яку здійснюється основне кровопостачання, лімфовідтік і іннервація клубової кишки. Цілісність серозної оболонки має важливе значення для підтримання бар'єрної функції черевної порожнини, а її ушкодження може супроводжуватися розвитком запальних реакцій та спайкового процесу [84].

Клубова кишка має добре розвинену судинну мережу, що забезпечує її активну секреторну, всмоктувальну та моторну функції. Артеріальне кровопостачання здійснюється переважно гілками верхньої брижової артерії. Від неї відходять численні клубово-кишкові гілки, які в товщі брижі формують артеріальні дуги, від яких відходять прямі судини, що проникають у стінку кишки [85]. Така архітектоніка забезпечує рівномірний розподіл крові та підтримує адекватну перфузію слизової оболонки.

Венозний відтік здійснюється однойменними венами, які впадають у верхню брижову вену, що, у свою чергу, бере участь у формуванні портальної системи печінки. Особливістю венозного русла є тісний функціональний зв'язок із портальним кровообігом, що має значення для транспорту всмоктаних речовин та метаболічної детоксикації.

Іннервація клубової кишки здійснюється вегетативною нервовою системою. Парасимпатична іннервація забезпечується блукаючий нервом, який стимулює перистальтику та секреторну активність. Симпатична іннервація здійснюється волокнами верхнього брижового сплетення, що йде від грудних сегментів спинного мозку, маючи переважно гальмівний вплив на моторику та сприяє звуженню судин.

Таким чином, клубова кишка характеризується складною багаторівневою організацією, у якій морфологічна цілісність стінки, адекватне кровопостачання та нейрогуморальна регуляція створюють умови для повноцінного функціонування слизової оболонки. Центральне місце в реалізації цих функцій належить епітеліальному шару, який виступає первинною бар'єрною та метаболічно активною ланкою між внутрішнім середовищем організму та вмістом кишкового просвіту [86]. Саме тому порушення структурно-функціональної організації епітелію клубової кишки, незалежно від етіологічного чинника, нерідко супроводжуються розвитком локальних і системних метаболічних та запальних змін, обґрунтовуючи науковий інтерес до проведення досліджень у цьому напрямку для визначення механізмів ушкодження та шляхів їх попередження.

Було встановлено, що слизова оболонка клубової кишки є досить чутливою до впливу інфекційних агентів. Визначено, що *T. gondii*, при гострому перебігу, призводить до зменшення кількості келихоподібних клітин, збільшення інтраепітеліальних клітин та імунних клітин [87], а при хронічному перебігу визначається значне зростання мастоцитів та глибини крипт [88]. Ротавірус викликає набряк ворсинок, вакуолізацію епітеліальних клітин, некроз та лімфоцитарну інфільтрацію вже через 1 день після зараження [89]. *Leishmania (Leishmania) infantum chagasi* викликає зміни глибини та ширини крипт, а також зменшення кількості клітин Панета [90]. Реорганізація кишкового епітелію також виникає на тлі SARS-CoV-2 інфекції [91].

При сепсисі, індукованому ліпополісахаридом – компонентом клітинної стінки грамнегативних бактерій у клубовій кишці визначаються значні зміни слизової оболонки, набряк, гіперемія та запальна ексудація [92].

Ряд авторів описують зміни структурних компонентів слизової оболонки клубової кишки при хронічних запальних захворюваннях шлунково-кишкового тракту, зокрема, хворобі Крона [93], відмічаючи роль епітеліальних клітин у модулюванні імунної відповіді [94]. Встановлено зниження кількості клітин Панета та ультраструктурні зміни їх мітохондрій, при відсутності подібних змін у келихоподібних клітинах та ентероцитах, збільшення кількості мастоцитів та ерозивні ураження епітелію Пеєрових бляшок [95]. Характерним є мультимодальна різноманітність епітеліальних, стромальних та імунних клітин [96]. На тлі хронічного запалення виникають порушення морфології структурних компонентів, зокрема згладжування ворсинок, гіпертрофія крипт і збільшення кількості внутрішньоепітеліальних лімфоцитів [97], у деяких випадках супроводжується порушенням епітеліального покриву з розвитком ізольованих виразок термінального відділу клубової кишки [98, 99]. Також, було визначено, що додавання поліненасичених жирних кислот за наявності адгезивно-інвазивної *E. coli* при хворобі Крона викликає підвищення запальної клітинної інфільтрації і, як результат, посилення запалення [100].

Клубова кишка є органом-мішенню для ряду токсичних та лікарських речовин. Хронічна алкогольна інтоксикація викликає потовщення слизової оболонки та збільшення кількості келихоподібних клітин [101], важкі метали призводять до запальних та оксидативних порушень [102], а при інкубації наночастинок срібла вони здатні проникати в середину слизової оболонки [103] та викликати запальні зміни та підвищують проникність кишкової стінки [104].

Метотрексат спричиняє виражені морфофункціональні зміни слизової оболонки тонкої кишки, зокрема зменшення висоти ворсинок і глибини крипт, пригнічення проліферації ентероцитів та посилення апоптозу клітин [105].

Нестероїдні протизапальні препарати також індукують ушкодження слизової оболонки, що пов'язане з розвитком оксидативного стресу та порушенням мікроциркуляції [106]. Зокрема, застосування індометацину супроводжується ремоделюванням ворсинок, деструкцією епітеліального шару та розвитком кровотеч у просвіт кишки [107]. Крім того, в умовах гострого індометацин-індукованого ілеїту відзначається збільшення кількості AhR⁺-лімфоцитів у кишково-асоційованій лімфоїдній тканині клубової кишки, що свідчить про активацію місцевих імунних механізмів [108], де значну роль відіграють кишкові макрофаги [109].

Застосування малеїміду МІ-1 (інгібітора АТФ-зв'язуючого сайту протеїнкінази, що має цитостатичну дію) у дозі 2,7 мг/кг веде до збільшення товщини слизової оболонки та довжини ворсинок, зростання висоти епітеліоцитів на тлі зменшення площі поперечного перерізу їх ядер та зменшення мітотичного індексу келихоподібних клітин [110].

Зменшення глибини крипт, висоти їх епітеліоцитів та площі перерізу келихоподібних клітин при збільшенні товщини слизової оболонки клубової кишки відмічається на тлі введенні мелатоніну щурам з експериментально-індукованим ожирінням [111].

Також було встановлено, що на тлі введення антибіотиків широкого спектру дії відбувається неогенез лімфоїдних вузликів, як наслідок порушення

мікробіоцинозу тонкої кишки, та робоча компенсаторна гіперплазія генетично детермінованих лімфоїдних структур [112].

Окрім прямих токсичних впливів, морфологічні та функціональні порушення тонкої кишки, зокрема клубової, можуть формуватися вторинно на тлі системних захворювань, у патогенезі яких провідну роль відіграють хронічне запалення, метаболічний дисбаланс і зміни імунної регуляції.

Так, у щурів з експериментальним цукровим діабетом на тлі хронічного стресу на пізніх етапах спостереження відзначаються набряк кишкової стінки з розшаруванням її оболонок, вкорочення та деформація крипт, виражена десквамація епітелію з формуванням ерозивних дефектів, порушення гемомікроциркуляції та лейкоцитарна інфільтрація [113].

При поєднанні стрептозотозин-індукованого цукрового діабету з хронічним ентероколітом встановлено зменшення товщини слизової оболонки, редукцію та дистрофічні зміни ворсинок, а також зростання на 19,17 % кількості ушкоджених епітеліоцитів, що свідчить про прогресування дегенеративних процесів у слизовій оболонці кишкової стінки [114].

У дослідженнях на щурах лінії GOTO-Kakizaki виявлено специфічні зміни морфології тонкої кишки, зокрема порушення структури міжм'язового та підслизового нервових сплетень і ознаки локального запалення. Ці зміни супроводжувалися зниженням кишкового транзиту та розвитком інсулінорезистентності, що вказує на залучення ентеральної нервової системи до патогенезу цукрового діабету 2 типу [115].

В експериментальних моделях цукрового діабету також встановлено зсув локальної імунної відповіді в клубовій кишці у бік Th1-асоційованої активації. Зокрема, відзначається зростання кількості T-bet⁺-клітин у структурах кишково-асоційованої лімфоїдної тканини та зниження щільності GATA3⁺-лімфоцитів, що свідчить про дисбаланс Th1/Th2-регуляції [116].

За умов поєднання гіперглікемії з гострим поширеним перитонітом у тонкій кишці розвиваються виражені дистрофічні зміни клітин слизової оболонки, інтенсивність яких прогресивно зростає відповідно до стадії

патологічного процесу. Уже на 7-му добу експериментального моделювання визначається вакуольна дистрофія міоцитів, що свідчить про поширення ураження на всі оболонки кишкової стінки. Порушення функціонального стану слизової оболонки характеризується зменшенням її товщини та редукцією висоти ворсинок. Гіперергічний перебіг запалення на тлі цукрового діабету супроводжується масивною інфільтрацією слизової, підслизового та м'язового шарів моноцитами й лімфоцитами. Сукупність дистрофічних змін епітелію і м'язової оболонки, ексудативного компонента запалення та розладів мікроциркуляції створює передумови для порушення перистальтики та транслокації кишкової мікрофлори в системний кровообіг [117].

При експериментальному моделюванні запалення черевної порожнини також було проведено оцінку динаміки морфометричних змін оболонок стінки клубової кишки при одноразовому введенні кріоконсервованої плаценти та λ -карагенена. Так, введення кріоконсервованої плаценти зумовлювало тимчасове збільшення досліджених показників із максимумом на 3-тю добу, що відображало реактивні зміни тканин; до 30-ї доби спостерігалось їх повернення до рівня інтактної групи. Подібна динаміка відзначалася і при асептичному запаленні, індукованому λ -карагененом: найбільш виражене потовщення оболонок реєстрували на 3-тю добу, що відповідало піку запального процесу, з подальшою нормалізацією показників до 30-ї доби експерименту [118].

Особливості харчування та склад раціону розглядаються як важливі чинники, що здатні зумовлювати структурно-функціональні зміни клубової кишки.

Встановлено, що дієта з високим вмістом жирів супроводжується зменшенням морфометричних показників ворсинок і крипт, а також загальної товщини стінки та м'язової оболонки клубової кишки. Одночасно відзначаються зміни клітинного складу слизової оболонки, зокрема зниження кількості внутрішньоепітеліальних лімфоцитів і келихоподібних клітин при підвищенні числа ентероендокринних клітин [119].

Додавання до раціону рослин родини *Alliaceae*, зокрема часнику (*Allium sativum* L.), супроводжувалося негативними змінами структурних компонентів стінки клубової кишки. Відзначалося зменшення довжини ворсинок і товщини слизової оболонки при одночасному збільшенні глибини крипт та товщини м'язового шару. Також виявлялися ділянки ерозії та дегенерації епітеліальних клітин. Пошкодження слизової оболонки поєднувалося зі зниженням показників росту у щурів, що може свідчити про порушення всмоктувальної функції внаслідок ураження стовпчастих ентероцитів з облямівкою. Водночас включення до раціону білої та червоної цибулі – інших представників родини *Alliaceae* – не зумовлювало подібних дегенеративних змін [120].

Хімічні харчові добавки також можуть негативно впливати на морфологію тонкої кишки. Так, у піддослідних тварин, які отримували карагінан (E407) протягом одного місяця, виявлялися ознаки дистрофічних змін епітелію: вакуолізація ентероцитів, зміна тинкторіальних властивостей їхньої цитоплазми, місцями – відсутність щітчастої облямівки. Спостерігалася інфільтрація слизової оболонки лімфоцитами, макрофагами, гістіоцитами, нейтрофілами та еозинофілами, а також ознаки атрофії залозистих структур [121].

Вживання глютамату натрію (E624) асоціювалося з подовженням і стоншенням ворсинок; визначалися ділянки зі зменшеним забарвленням епітелію слизової оболонки гематоксиліном. За даними електронної мікроскопії, у мишей з ожирінням, індукованим E624, відзначалося значне зменшення кількості та укорочення цистерн шорсткого ендоплазматичного ретикулуму в епітеліальних клітинах порівняно з контрольною групою. Такі зміни можуть призводити до порушення синтезу білків, ослаблення бар'єрної функції та зниження ефективності захисних механізмів проти патогенних мікроорганізмів, а також погіршення процесів всмоктування поживних речовин [122].

Загалом вплив харчових добавок може спричиняти розвиток дисбіозу та порушення кишкового гомеостазу, що супроводжується зниженням бар'єрної функції й активацією імунної відповіді. Такі мікробіотичні зміни потенційно

здатні посилювати симптоми, характерні для синдрому подразненого кишечника, зокрема вісцеральний біль, слабовиражене запалення та порушення моторики кишок. Відомо, що деякі добавки, зокрема поліоли, виключаються з дієти з низьким вмістом ферментованих оліго-, ді- та моносахаридів, рекомендованої пацієнтам із СПК. Хоча більшість досліджень виконані на тваринних моделях і клінічні дані залишаються обмеженими, штучні підсолоджувачі, емульгатори та харчові барвники розглядаються як потенційні приховані чинники розвитку або загострення СПК через їхній вплив на мікробіоту кишок [123, 124].

Окрему роль у розвитку морфофункціональних змін клубової кишки можуть відігравати порушення редокс-балансу, індуковані окремими харчовими компонентами, зокрема незамінною амінокислотою метіоніном. Встановлено, що його надлишкове надходження супроводжується зниженням активності ключових антиоксидантних ферментів – супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази та каталази, а також зменшенням вмісту відновленого глутатіону порівняно з контрольною групою. Морфологічно це проявлялося статистично значущим зменшенням довжини ворсинок клубової кишки, товщини слизової оболонки та загальної товщини її стінки ($p < 0,01$). Отримані результати свідчать про формування окиснювального стресу в тканинах кишки як одного з можливих механізмів структурного ушкодження [125].

Окрім метаболічних та аліментарних чинників, структурно-функціональні зміни клубової кишки можуть розвиватися під впливом різноманітних екзогенних та системних ушкоджувальних факторів. Травматичні ушкодження, баротравма, холодний стрес, іонізуюче випромінювання та хірургічні втручання супроводжуються розвитком системної запальної відповіді, порушенням мікроциркуляції, гіпоксією та оксидативним стресом. Ці механізми можуть призводити до деструктивних змін слизової оболонки, порушення бар'єрної функції, ремоделювання м'язової оболонки та змін інтрамурального нервового апарату.

Холодовий стрес викликає зменшення співвідношення ворсинок до крип і запальні пошкодження слизової оболонки клубової кишки [126]. Під впливом гамма-променів кобальту-60 спостерігається зменшення висоти ворсинок, інфільтрація поліморфноядерними клітинами та пошкодження келихоподібних клітин і залоз Ліберкюна [127]. Радіаційне опромінення може призводити до різного ступеня руйнування слизової оболонки, включно з виразками, склерозом судин, фіброзом стінки кишки, втратою бар'єрної функції та навіть розвитком летального сепсису кишкової етіології [128]. У клінічних умовах радіаційний ентерит є частим ускладненням у пацієнтів, які проходять променеви терапію черевної порожнини та малого таза [129].

При баротравмі відзначаються десквамація епітелію та набряк стромі ворсин із значною кількістю макрофагів і лімфоцитів [130]. Електронна мікроскопія демонструє набряк власної пластинки слизової оболонки, просвітлення міжклітинної речовини, зниження щільності волокнистого компоненту, а також ушкодження мітохондрій у вигляді набряку та осередкової деструкції крист епітеліоцитів. У власній пластинці слизової спостерігається скупчення лімфоцитів та плазмоцитів [131].

Резекція печінки супроводжується вираженими морфологічними змінами клубової кишки: набряк, розширення і повнокров'я венозних судин, деформація та потовщення ворсинок із поглибленням крипт. Виявляються дистрофічні та некробіотичні зміни епітеліоцитів, їх десквамація, мукоїдизація залоз, а також перивазальне й стромальне розростання сполучної тканини з лімфо-гістіоцитарною інфільтрацією. Крім того, спостерігаються значні зміни морфометричних показників артерій клубової кишки [132, 133].

Таким чином, клубова кишка демонструє високу чутливість до різних внутрішніх і зовнішніх факторів, що проявляється численними морфофункціональними змінами та підкреслює її ключову роль у підтриманні гомеостазу кишки та всього організму.

1. 3 Характеристика харчових добавок та їх вплив на структурну організацію органів та систем

Проблема безпечності харчування належить до пріоритетних напрямів сучасних медико-біологічних досліджень, що зумовлено доведеним взаємозв'язком між характером раціону та станом здоров'я населення. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, близько 52-55 % показників здоров'я людини визначаються способом життя та соціально-економічними чинниками, серед яких харчування посідає провідне місце [134]. У зв'язку з цим забезпечення належного рівня харчової безпеки розглядається як одна з ключових умов збереження громадського здоров'я [135].

На сучасному етапі розвитку харчової промисловості важливу роль відіграє застосування спеціальних інгредієнтів, зокрема харчових добавок, що є природними, ідентичними природним або синтетичними речовинами, що вводяться до складу продуктів з технологічною метою, проте не належать до традиційних компонентів їжі та не споживаються як самостійні харчові продукти. Їх використання спрямоване на корекцію органолептичних характеристик (колір, смак, запах, консистенція), стабілізацію фізико-хімічних показників, подовження терміну придатності та запобігання мікробіологічному псуванню [136]. Такий підхід є технологічно обґрунтованим і економічно доцільним у виробництві як готової продукції, так і напівфабрикатів.

Застосування харчових добавок допускається за наявності науково підтверджених даних щодо їх безпечності навіть за умов тривалого споживання. Водночас істотне зростання масштабів їх виробництва та використання протягом останніх десятиліть актуалізує необхідність систематичного перегляду критеріїв оцінки безпеки та поглибленого вивчення їх можливого впливу на організм людини [137, 138].

Ураховуючи функціональне різноманіття та широке застосування цих речовин, доцільним є їх систематизація відповідно до технологічного призначення та механізмів дії.

Залежно від функціонального призначення виділяють декілька основних груп харчових добавок: речовини, що покращують зовнішній вигляд продукту (барвники, стабілізатори забарвлення); регулятори смакових властивостей (підсолоджувачі, регулятори кислотності); компоненти, що формують або стабілізують текстуру (емульгатори, стабілізатори); а також речовини, які подовжують термін зберігання (антиоксиданти, консерванти) [139]. З огляду на значну кількість представників кожної групи, більшість сучасних харчових продуктів у тій чи іншій мірі містить відповідні добавки [140].

Загальна кількість речовин, що належать до харчових добавок, перевищує 3000 найменувань. В Україні дозволено до застосування 221 добавку, у країнах Європейського Союзу – понад 300 речовин пройшли оцінювання безпеки. Управління з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами США (FDA) визнало приблизно 450 речовин такими, що загалом вважаються безпечними та дозволило їх використання у складі харчових продуктів [141]. Разом із тим питання довготривалого моніторингу їх безпечності та систематичного перегляду наявних регуляторних механізмів залишається предметом наукових дискусій.

У сучасному харчовому середовищі значну частку раціону багатьох людей складають так звані ультраперероблені продукти (*ultra-processed foods*), які містять комбінації різних харчових добавок, стабілізаторів, барвників та ароматизаторів для забезпечення тривалого зберігання, покращення смакових та органолептичних властивостей. Дослідження показують, що споживання таких продуктів зростає у глобальному масштабі та асоціюється з різними ризиками для здоров'я, включаючи порушення обміну речовин, підвищений рівень споживання натрію, цукру та насичених жирів, а також потенційний вплив певних харчових добавок на системи організму [142-145] зокрема дитячого [146, 147].

Згідно з Міжнародною системою нумерації харчових добавок, присутність будь-яких додаткових інгредієнтів у харчових продуктах позначається кодом «Е». Цей код є унікальним числовим ідентифікатором, який використовується

для класифікації добавок, безпечність яких підтверджена науковими дослідженнями та офіційно дозволена до використання у країнах Європейського Союзу. Присвоєння номера «Е» конкретній речовині відбувається після її оцінки та затвердження відповідним європейським органом, що відповідає за безпеку харчових добавок.

За результатами проведеного аналізу, до найбільш поширених харчових добавок у харчовій промисловості належать нітрит натрію (E250), глутамат натрію (E621) та барвник Понсо 4R (E124), які широко застосовуються для консервування продукції, корекції смакових властивостей та покращення зовнішнього вигляду харчових продуктів.

Глутамат натрію (MSG, $C_5H_8NO_4Na$, E621) є сіллю глутамінової кислоти та відноситься до найбільш поширених природних амінокислот, що входять до складу білків і відіграють важливу роль у метаболічних процесах організму [148]. E621 широко використовується у харчовій промисловості та міститься в численних продуктах, зокрема фаст-фуді, м'ясних та ковбасних виробках, консервах, соусах, напівфабрикатах тощо [149]. Його властивості досліджуються протягом десятиліть, і як універсальний смакопідсилювач він застосовується понад століття.

За оцінками, світовий попит на MSG перевищує три мільйони тонн, що відповідає значному обсягу виробництва та використання в харчовій промисловості різних регіонів світу [150]. Азіатсько-тихоокеанський регіон домінує за рівнем споживання, забезпечуючи понад три чверті глобального попиту, з виділенням Китаю як провідного виробника, експорту та споживача глутамату натрію [151]. У Європі речовина також широко застосовується у продуктах переробки, при цьому окремі країни, зокрема Німеччина, Франція та Велика Британія, відзначаються значною часткою ринку MSG у своїх харчових секторах.

В Україні глутамат натрію дозволено використовувати з 2000 року відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України № 342 від 17 лютого 2000 року, коли його було внесено до переліку дозволених харчових добавок. Сьогодні

на ринку практично неможливо знайти консервовані продукти або промислові напівфабрикати, які б не містили MSG.

Ефекти E621 зумовлені наявністю гідролізованого рослинного білка, який активує оросенсорні рецептори та виступає як хімічний підсилювач смаку, поліпшуючи органолептичні властивості харчових продуктів [152]. Метаболізм глутамату відбувається у тонкій кишці за участю екзопептидаз у ході гідролітичного розщеплення білків. Після надходження до організму дана добавка впливає на катаболічні процеси, посилює розщеплення метаболітів, може змінювати секреторну активність травних залоз та модулювати функціонування структур у зоні іннервації блукаючого нерву [153]. Відповідь організму на E621 визначається особливостями хіміосенсорного сприйняття смаку і може мати генетичну детермінованість. Проведені дослідження свідчать, що генетичні фактори суттєво впливають на обмін глутамату натрію та визначають потенційні наслідки його споживання [154].

Враховуючи вплив глутамату натрію на метаболічні та регуляторні процеси в організмі, у науковій літературі досліджується його потенційний ефект на структуру та функцію окремих органів [155]. Експериментальні дослідження на тваринних моделях свідчать, що тривале або високодозове введення MSG може призводити до морфологічних змін різних органів та систем. Це робить необхідним детальний аналіз наявних даних щодо гістологічних, біохімічних та функціональних наслідків споживання MSG, що дозволяє комплексно оцінити його вплив на організм людини.

Встановлено, що E621 проявляє виражену гепатотоксичну дію. Введення E621 у дозі 600 мг/кг/день протягом 14 днів супроводжується достовірними змінами біохімічних показників функції печінки, зокрема підвищенням рівнів гамма-глутамілтрансферази, лужної фосфатази, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лактатдегідрогенази, загального та кон'югованого білірубину, а також зростанням концентрації малонового діальдегіду, що свідчить про активацію процесів пероксидації ліпідів [156].

При застосуванні глутамату у дозі 2 г/кг протягом 21 дня відзначаються порушення у функціонуванні антиоксидантної системи, що проявляються змінами експресії мРНК та активності ключових ферментів – глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази, глутатіон-S-трансферази і тіоредоксинредуктази [157], а також підвищенням рівнів фактора некрозу пухлин- α та МДА на тлі зниження загальної антиоксидантної здатності організму [158].

Гістологічно виявляються ознаки деструкції паренхіми печінки: втрата типової архітектоніки гепатоцитів, вакуолізація та дегенерація клітин, поява пікнотичних ядер, збільшення кількості клітин Купфера, запальна інфільтрація, крововиливи та розширення синусоїдальних судин [159, 160, 161]. Сукупність зазначених змін свідчить про розвиток оксидативного стресу, запальної відповіді та структурної перебудови печінкової тканини.

Окрім гепатотоксичності, MSG чинить виражений нефротоксичний ефект. Експериментально встановлено підвищення рівнів сечовини та креатиніну в сироватці крові, а також збільшення концентрації МДА, що відображає активацію вільнорадикальних процесів [159, 162]. На морфологічному рівні спостерігаються зменшення та атрофія клубочків із розширенням капсулярних просторів, дегенеративні зміни епітелію каналців, вакуолізація, ексфоціація клітин, запальні інфільтрати та посилене відкладення колагенових волокон навколо клубочків і каналців [162, 163].

За умов поєднання введення глутамату натрію з гострим десинхронозом і ліпополісахарид-індукованою системною запальною відповіддю відзначається значне посилення оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах нирок, що проявляється надмірною генерацією активних форм кисню та нітрогену [164].

Кардіотоксичний ефект E621 у тварин проявляється комплексним ураженням міокарда, що характеризується зростанням рівнів прозапальних маркерів (TNF- α , NF- κ B, IL-1 β). Ці зміни супроводжуються підвищенням активності лактатдегідрогенази, сукцинатдегідрогенази, креатинкінази та гамма-глутамілтрансферази у сироватці крові, відображаючи ушкодження

кардіоміоцитів і порушення проникності клітинних мембран. Додатково спостерігається активація апоптотичних процесів, про що свідчать підвищена активність каспази-3 та індекс фрагментації ДНК. Гістологічно визначаються запальна інфільтрація, судинна гіперемія та дезорганізація міофібрилярної структури [165]. Також встановлено зниження рівнів NO, NADPH, GPx, Ca²⁺, активності SERCA2a, VEGF та PI3K у плазмі та серці, а також зростання концентрації сечової кислоти, що вказує на порушення енергетичного та сигнального забезпечення кардіоміоцитів [166]. Крім того, введення MSG супроводжується порушеннями ліпідного обміну та гематологічними змінами, зокрема зниженням рівнів еритроцитів, гемоглобіну та гематокриту й одночасним підвищенням кількості лейкоцитів, лімфоцитів, гранулоцитів і тромбоцитів, що відображає системний вплив токсиканту [167, 168, 169].

MSG індукує фіброз легенів, що проявляється підвищенням основних маркерів запалення та фіброзу у бронхоальвеолярній рідині самців щурів, ушкодженням клітин, активацією фіброзних сигнальних шляхів та клітинних реакцій на гіпоксію. Підвищення рівня TGF- β , що виникає на тлі введення цієї харчової добавки, вказує на посилену активацію фібробластів та відкладення колагену, тоді як збільшення експресії HIF-1 α свідчить про стимуляцію ангиогенних шляхів і шляхів, пов'язаних із позаклітинним матриксом, що сприяє розвитку фіброзних процесів [170]. Крім того, встановлено, що глутамат натрію призводить до порушень мікроциркуляції у легенях, застійних явищ у венозному сегменті та може сприяти розвитку нападів бронхіальної астми [171].

У низці досліджень описано вплив MSG на метаболічні процеси; зокрема, цю харчову добавку розглядають як один із чинників, що можуть сприяти розвитку ожиріння. Встановлено, що введення глутамату натрію підвищує експресію генів SREBP-1, ACCA-1 та FASN, які регулюють процеси адипогенезу та ліпогенезу [172]. Розвиток ожиріння пов'язують зі змінами метаболічного гомеостазу, а також із розвитком хронічного низькоінтенсивного запалення та порушенням окисно-відновного балансу на тлі введення E621 [173, 174].

Крім того, MSG як підсилювач смаку (уамі) покращує органолептичні властивості їжі та може сприяти збільшенню її споживання [175]. За цих умов відзначаються порушення ліпідного гомеостазу крові та зміни секреції гормонів жирової тканини – зниження концентрації адипонектину на тлі підвищення рівня лептину [176]. Гістологічно визначається збільшення кількості та розмірів адипоцитів у пахвинній і мезентеріальній жировій тканині при введенні E621, а також порушення складу кишкової мікробіоти, що може сприяти ушкодженню нейронів гіпоталамуса та розвитку абдомінального ожиріння [177].

Нервова система є високочутливою до впливу глутамату натрію. За умов його введення у великих півкулях головного мозку щурів відзначається підвищення продукції активних форм кисню, активація процесів перекисного окислення ліпідів, посилення оксидативно-нітрозативного стресу та зниження активності антиоксидантних ферментів на тлі системної запальної відповіді й дисенхронозу [178, 179].

Встановлено також підвищення рівня прозапальних маркерів і функціонального маркера мозку – ацетилхолінестерази – при одночасному різкому зниженні активності дофаміну [180].

Морфологічно визначаються зменшення кількості клітин Пуркінє, порушення їх впорядкованої організації, ознаки дегенерації та некрозу, а також зменшення товщини зовнішнього й внутрішнього зернистих шарів і загальної товщини кори мозочка у групах, які отримували MSG на етапі ембріонального розвитку [181].

Введення E621 супроводжується порушенням когнітивних функцій та негативними перебудовами клітинної структури мозкової тканини, зокрема зменшенням розмірів нейронів, розвитком дегенеративних змін, пікнозу, каріолізу, некрозу та помірного сателітозу на тлі окиснювального стресу [182].

Важливим аспектом є репродуктивна токсичність глутамату натрію. Його введення на тлі ліпополісахарид-індукованого запалення потенціює гормональний дисбаланс і спричиняє зміни показників сперми – зниження кількості сперматозоїдів, їх рухливості та життєздатності при одночасному

збільшенні частки аномальних форм [183]. Відзначається зменшення маси яєчок і придатків яєчка, а також гістологічні зміни в репродуктивних органах, зокрема відшарування та вакуолізація епітелію, дегенерація сперматогенезу й інтерстиціальний набряк тканини яєчка. Вважається, що MSG може впливати на фізіологію збудження, сенсibiliзацію та лібідо, зумовлюючи нейроендокринні порушення [184].

У молодих самок за умов перорального введення MSG у дозі 2 г/кг протягом 14 днів визначаються значні зміни рівнів прогестерону та естрогену в сироватці крові, що призводить до порушення репродуктивної функції [185]. Введення глютамаму натрію у дозі 200 мг/кг протягом 28 днів супроводжується гістологічними змінами матки, які проявляються розширенням її просвіту, стоншенням ендометрію та міометрію, а також зменшенням кількості й розмірів ендометріальних залоз [186].

Наведені дані свідчать про те, що глютамаму натрію чинить системний вплив на організм, уражаючи різні органи та системи й зумовлюючи розвиток морфофункціональних змін, які призводять до порушення як гістологічної структури органів, так і їх фізіологічної функції.

Ще одним представником харчових добавок, що широко використовуються в сучасній харчовій промисловості, є нітрит натрію (NaNO_2). Відповідно до класифікації харчових добавок, E250 відносять до групи консервантів (індекс E200-E299); при цьому сполуки з індексами E240-E259 за своєю хімічною природою належать до нітритів і нітратів [187]. Застосування добавки E250 в країнах Європейського Союзу було офіційно дозволено у 2011 році згідно з Регламентом Європейської Комісії № 1129/2011. За даними Наукового комітету з харчових продуктів (SCF) та Спільного експертного комітету ФАО/ВООЗ з харчових добавок (JECFA), прийнятна добова доза нітритів становить 0,06-0,07 мг/кг маси тіла людини [188].

Нітрит натрію широко застосовується у виробництві ковбасних та інших м'ясних виробів, оскільки сприяє утворенню нітрозилміоглобіну, який забезпечує характерне рожеве забарвлення та специфічний аромат продукції.

Крім того, ця сполука інгібує ріст *Clostridium botulinum* та інших харчових патогенів, уповільнює окислювальні процеси й тим самим подовжує термін зберігання продуктів [189].

E250 також застосовується у промисловості під час синтезу барвників, азотовмісних сполук та хімічних речовин, зокрема тих, що використовуються у виробництві гуми. Окрім технологічного значення в харчовій та хімічній галузях, нітрит натрію має й медичне застосування – як засіб із судинорозширювальною та бронхолітичною дією, а також як антидот при окремих видах хімічних отруень.

Водночас результати експериментальних досліджень свідчать про здатність E250 індукувати токсичні ураження внутрішніх органів як за гострого впливу високих концентрацій, так і за хронічного надходження навіть у відносно низьких дозах NaNO_2 .

Нітрит натрію зумовлює значне підвищення активності печінкових трансаміназ і лужної фосфатази, що супроводжується зниженням концентрації загального білка, глобулінів, альбуміну та ліпідів на тлі підвищення рівня С-реактивного білка в сироватці крові. Гістологічно визначається жирова дистрофія печінки з підвищеним відкладенням ліпідних крапель, зменшенням клітинної щільності та порушенням архітектоніки тканини [190].

При одноразовому пероральному введенні NaNO_2 у дозах 20, 40, 60 і 75 мг/кг маси тіла спостерігається дозозалежне зниження активності ферментів щіткової облямівки тонкої кишки, підвищення рівня перекисного окислення ліпідів і білків, збільшення концентрації перекису водню та зменшення вмісту тіолів. Одночасно змінюється активність низки метаболічних і антиоксидантних ферментів. NaNO_2 індукує дозозалежне зростання пошкодження ДНК та утворення поперечних зв'язків між ДНК і білками. Гістопатологічні дослідження демонструють виражене морфологічне ушкодження клітин тонкої кишки. Ймовірно, такі зміни пов'язані з розвитком окиснювального стресу, прямою дією нітритного аніону або хімічною модифікацією клітин проміжними продуктами реакцій [191].

За умов моделювання комбінованого впливу нітрату натрію (606,9 мг/л) і нітриту натрію (19,5 мг/л) у риб виду *Danio rerio* на початкових етапах відзначається зниження асоціативного навчання та виконавчих функцій. Також реєструється легка тривожність за збереження рівнів адреналіну, норадреналіну та дофаміну. Виявлено статистично достовірне зниження концентрації інгібіторного нейромедіатора γ -аміномасляної кислоти на 18-19% та її попередника глутаміну на 17-22%. Крім того, введення нітритів супроводжується зниженням рівня ліноленової кислоти приблизно на 90% та арахідонової – на 60%, що потенційно може впливати на функцію дофамінергічних нейронів і поведінкові реакції [192].

Нітрит натрію може спричинити зростання рівня метгемоглобіну, що призводить до розвитку системної гіпоксії, метаболічного ацидозу та ціанозу. Надмірне споживання продуктів, які містять високі концентрації цієї сполуки, може викликати гостре отруєння аж до летального наслідку [193, 194].

Показано також, що тривале надходження нітритів, зокрема нітриту натрію, асоціюється з підвищеним ризиком розвитку гліоми, раку сечового міхура та шлунка [195], а також передміхурової залози [196]. Водночас окремі дослідження вказують на можливий протекторний ефект щодо пухлинних уражень тонкої кишки [197].

E124 (Понсо 4R) є представником ароматичних гетероциклічних сполук і класифікується як синтетичний азобарвник яскравого червоного забарвлення. У поєднанні з іншими барвниками здатна формувати широку кольорову гаму [198]. Найчастіше Понсо 4R застосовується у кондитерській промисловості для покращення зовнішнього вигляду тортів і тістечок, однак також використовується у виробництві консервованих м'ясних виробів та фруктів, які можуть втрачати природне забарвлення внаслідок хімічної та термічної обробки.

Згідно з рішенням Європейського агентства з безпеки харчових продуктів (EFSA) 2009 року, допустима добова доза Понсо 4R становить 0,7 мг/кг маси тіла [199]. Подальша переоцінка рівнів споживання з урахуванням оновлених

нормативних обмежень максимально допустимих концентрацій у харчових продуктах засвідчила суттєве зниження розрахункової експозиції порівняно з оцінкою 2009 року. За результатами уточнених сценаріїв впливу встановлено, що середні та високі рівні споживання барвника як у дітей, так і в дорослих не перевищують встановленої допустимої добової дози [200]. Попри дозволене використання E124 у харчовій промисловості, його застосування у виробництві лікарських засобів є забороненим.

Окрім регуляторного контролю рівнів споживання, перспективним напрямом мінімізації потенційного впливу Понсо 4R є розробка ефективних методів його видалення з харчових продуктів [201], а також удосконалення методів якісного й кількісного визначення [202].

E124 дозволений до використання в Україні, країнах Азії, Росії та окремих державах Європейського Союзу. Водночас у низці країн, зокрема у США, Фінляндії та Норвегії, Понсо 4R включений до переліку заборонених речовин у зв'язку з наявністю даних щодо його потенційних канцерогенних властивостей [203].

Наразі відсутні переконливі докази гепатотоксичності або нейротоксичності E124 за умов споживання у межах рекомендованих доз. Водночас окремі експериментальні дослідження свідчать, що надмірне споживання Понсо 4R може асоціюватися з розвитком нефрозу та нефрокальцинозу [204]. Повідомляється також про можливі зміни нейроповедінкових реакцій, зокрема прояви гіперактивності у дітей [205]. Крім того, харчова добавка може спричиняти алергічні реакції, включно з анафілактичними, а також провокувати загострення бронхіальної астми [206].

Водночас у науковій літературі накопичуються дані щодо комплексного впливу харчових добавок, зокрема глутамату натрію, нітриту натрію та синтетичних барвників. Експериментальні дослідження свідчать, що їх поєднана дія може супроводжуватися посиленням оксидативного стресу, змінами антиоксидантного захисту, порушенням функціонального стану різних органів та систем. Встановлено, що за умов комбінованого надходження можливі більш

виражені морфофункціональні зміни порівняно з ізольованою дією окремих компонентів, що вказує на потенційний адитивний або синергічний ефект.

Оскільки ротова порожнина є першою ділянкою контакту з харчовими продуктами, що містять добавки, патологічні зміни можуть формуватися вже на цьому етапі. Встановлено, що тривала експозиція глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R супроводжується порушеннями гемодинаміки, збільшенням товщини епітелію та власної пластинки слизової оболонки ясен, а також розвитком гіпоксичних змін у прилеглих тканинах [207].

Виявлено зміни кількісного та якісного складу слини, що секретується підщелепними слинними залозами, які пов'язують з інтерстиціальним набряком, порушенням доставки кисню та амінокислот до ацинарних клітин. Такі зміни є наслідком вазоспастичних явищ в артеріолах і капілярах та вазодилатації у судинах ємнісної ланки [208].

Крім того, описані дегенеративні зміни язика, зокрема поступове зменшення відносної кількості м'язових волокон, зменшення їх діаметра та збільшення частки сполучної тканини [209].

Встановлено розвиток структурних і функціональних змін стінки фундального відділу шлунка: у слизовій оболонці спостерігаються деструктивні процеси, а в підслизовій основі – виражена лейкоцитарна інфільтрація [210]. Порушення секреторної функції шлунка формується на тлі дистрофічних змін залозистого апарату, що супроводжуються трансформацією його морфології та морфометричних показників [211]. На ультраструктурному рівні виявляються ознаки дезорганізації архітектоніки та зміни електронно-щільнісних характеристик секреторних гранул у головних екзокриноцитах та шийкових мукоцитах і поверхнево-ямковому епітелії, що поєднуються з порушеннями мікроциркуляції [212].

Комплексне введення глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R супроводжується розвитком морфофункціональних змін у різних відділах тонкої і товстої кишки. У дванадцятипалій кишці формується складна локальна судинно-тканинна реакція, що зумовлює зміну морфологічних параметрів усіх

структурних компонентів її стінки. Незважаючи на активацію компенсаторно-приспосувальних механізмів, пролонгований вплив екзогенних чинників призводить до розвитку дистрофічно-деструктивних змін та персистоючої лейкоцитарної інфільтрації [213]. Відзначаються також ознаки виснаження залозистого секреторного апарату та десквамація секреторного епітелію [214].

У сліпій кишці спостерігається виражена реакція кишково-асоційованої лімфоїдної тканини, порушення структури крипт і десквамація епітелію [215], а також зміни метричних показників судин гемомікроциркуляторного русла [216].

Печінка, як основний орган детоксикації, також виступає органом-мішенню за умов комплексного впливу зазначених харчових добавок. Уже протягом першого тижня експозиції відзначаються явища жирової дегенерації гепатоцитів, а при більш тривалому споживанні (до чотирьох тижнів) суттєво зростає кількість клітин із водянистою дегенерацією; окремі гепатоцити демонструють ознаки незворотних деструктивних змін [217]. Додавання глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R до стандартного раціону лабораторних тварин протягом восьми тижнів супроводжується надмірним розвитком сполучної тканини в печінці та змінами відносної кількості клітинних елементів CD3⁺ і CD68⁺ [218].

Зміни органів травної системи, з огляду на їх безпосередній контакт із харчовими добавками, є прогнозованими. Водночас низка досліджень свідчить, що комплексне введення глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R чинить негативний вплив і на органи інших систем, зокрема дихальної, ендокринної, імунної та нервової, а також може позначатися на когнітивних функціях.

У легенях відзначаються зміни морфологічних параметрів альвеолярного апарату та ремоделювання структурної організації респіраторного відділу, що проявляються дистрофічно-деструктивними змінами альвеолоцитів I і II типу [219]. На ультраструктурному рівні встановлено набряк міжальвеолярної сполучної тканини, порушення структури сурфактанту та стінки гемокапілярів. Виявлено також ознаки активації гуморальної ланки імунної системи, що проявляється наявністю активно фагоцитуючих альвеолярних макрофагів [220].

Чутливість ендокринної системи до складу та якості харчових продуктів підтверджується змінами у надниркових залозах за умов комплексного впливу зазначених хімічних речовин. Спостерігається збільшення товщини мозкової речовини при одночасному зменшенні товщини сполучнотканинної капсули, порушення клітинної організації окремих зон кори, зміна форми клітин, їх гіпертрофія та гіпергідратація стромального компоненту [221]. Судини гемомікроциркуляторного русла також беруть активну участь у формуванні реакції на екзогенний чинник, що проявляється зміною їх метричних показників [222].

У селезінці виявляються фазові зміни: на ранніх етапах експерименту спостерігаються стоншення та деструкція сполучнотканинної капсули, тоді як на пізніх – її потовщення внаслідок гіпергідратації аморфної речовини та дезорганізації волокнистого компоненту [223]. Одним із можливих патогенетичних механізмів цих змін є розвиток оксидативного стресу, що характеризується зниженням активності супероксиддисмутази на тлі підвищення активності каталази, що свідчить про дисбаланс у системі ферментативного антиоксидантного захисту [224].

У структурах мозочка також реєструються суттєві морфологічні зміни: дезорганізація гангліонарного шару, кількісні та якісні порушення клітин Пуркін'є, а також ознаки деструкції нейропілю [225]. Встановлено зміни NeuN-імунореактивності структурних компонентів мозочка, зокрема збільшення кількості NeuN-позитивних клітин Гольджі II типу зернистого шару кори [226].

Дослідження адаптивних реакцій щурів при тривалому споживанні комплексу глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R продемонструвало, що вже з першого тижня експозиції посилюються прояви тривожності та страху, знижується активність і адаптивний потенціал, а також з'являються ознаки порушення емоційного стану, що прогресують до 16-го тижня експерименту [227].

Таким чином, харчові добавки хімічного походження є невід'ємною складовою сучасних харчових продуктів і виконують важливі технологічні

функції, зокрема покращують органолептичні властивості та подовжують термін зберігання. Водночас результати експериментальних досліджень свідчать, що їх комплексне застосування може виступати пусковим механізмом структурних і, як наслідок, функціональних порушень різних органів і систем. Поєднане використання декількох добавок потенційно здатне підсилювати їх ушкоджувальний ефект.

Попри наявність даних щодо системного впливу глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R, у доступній літературі відсутні відомості про особливості їх комплексної дії саме на клубову кишку – важливий відділ тонкої кишки, що виконує ключову роль у процесах всмоктування та імунного захисту.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Аналіз сучасних наукових джерел засвідчив, що харчові добавки хімічного походження здатні чинити вплив на морфофункціональний стан органів і систем організму. Достатньо детально охарактеризовано дію окремих добавок, однак питання їх комбінованого впливу залишається недостатньо вивченим і потребує подальших досліджень.

2. Встановлено, що регуляторна дія досліджуваних харчових добавок відрізняється залежно від країни: у ряді держав їх використання суттєво обмежене або заборонене, тоді як в Україні вони дозволені до застосування та широко використовуються у харчовій промисловості, що зумовлює необхідність поглибленої оцінки їх безпечності.

3. Узагальнення літературних даних показало відсутність систематизованих відомостей щодо впливу комплексу глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R на морфофункціональні особливості клубової кишки, що обґрунтовує актуальність і доцільність проведення даного дослідження.

Результати розділу викладені у наступних публікаціях автора:

[228] Білаш СМ, Проніна ОМ, Олійніченко ЯО. Ремоделювання структурних компонентів тонкого кишечника під дією екзогенних та

ендогенних чинників. Мат. Науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю Морфологічні аспекти сучасної медицини та стоматології, присвяченої 85-річчю з дня народження професора М.С.Скрипнікова; 2021 Трав 19-20; Полтава. Полтава: ПДМУ; 2021. с. 16-17.

[229] Олійніченко ЯО, Білаш СМ, Проніна ОМ, Коптев ММ, Олійніченко МО, Безега ОВ, 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. DOI: 10.29254/2077-4214-2021-3-161-65-70.

Теоретичні положення та результати аналізу літературних джерел, викладені в розділі, стали методологічною основою для підготовки опублікованих наукових праць та були використані при формулюванні актуальності, аналізі й узагальненні результатів дослідження.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Дизайн експериментального дослідження

Для виконання завдань дисертаційного дослідження, присвяченого вивченню морфофункціональних змін клубової кишки під впливом комплексу хімічних харчових добавок, що широко використовуються у виробництві для покращення органолептичних властивостей та подовження терміну зберігання продуктів, було проведено експеримент на 70 білих лабораторних щурах. Початкова середня маса піддослідних тварин становила $(0,25 \pm 0,030)$ кг.

Дослідження проведено з дотриманням вимог «Правил використання лабораторних експериментальних тварин» (2006, додаток 4), принципів Гельсінської декларації щодо гуманного поводження з тваринами, а також положень Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 3447-IV від 21.02.2006 р.). Всі експериментальні процедури відповідали положенням «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986), забезпечуючи мінімізацію стресу та фізіологічного навантаження на піддослідних тварин і гарантування гуманного поводження на всіх етапах дослідження [230, 231].

Комісія з питань біоетики Полтавського державного медичного університету не виявила порушень морально-етичних норм при проведенні експериментального дослідження (протокол №247 від 19.03.2026 р.).

Дослідження проведено у рамках науково-дослідних тем кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією Полтавського державного медичного університету «Закономірності морфогенезу органів, тканин та судинно-нервових утворів у нормі, при патології та під впливом зовнішніх чинників», номер державної реєстрації 0118U004457 (термін виконання 2020-

2023 рр.) та «Патогенетичні механізми постстресових розладів в умовах екзогенних впливів і факторів війни та пошук методів їх корекції», номер державної реєстрації 0124U003313 (термін виконання 2024-2028 рр.). Керівник науково-дослідних тем – професор С. М. Білаш. Аспірантка є їх співвиконавцем.

У дослідженні використано матеріал, що включав препарати клубової кишки білих лабораторних щурів, фіксовані та ущільнені у парафін і епоксидну смолу, а також гістотопографічні зрізи, виготовлені з епоксидних блоків.

Під час вибору експериментальної моделі враховано, що білі лабораторні щури є оптимальним біологічним об'єктом для проведення групових досліджень. Це зумовлено їхньою відносною генетичною однорідністю та прогнозованістю реакцій, що забезпечує отримання репрезентативних і відтворюваних морфофункціональних змін та підвищує достовірність результатів.

Тварини всіх груп утримувалися на стандартному раціоні, прийнятому у віварії Полтавського державного медичного університету. Під час щоденного моніторингу оцінювали загальний стан щурів, особливості їх поведінки, наявність та вираженість можливих відхилень, локальні зміни, динаміку маси тіла та рівень летальності.

Формування вибірки та проведення експерименту здійснювали поетапно. На першому етапі проводили огляд тварин із оцінкою стану шкірних покривів, рухової активності та маси тіла. Після цього щури проходили семиденний карантинний період. Надалі визначали вихідні (контрольні) рівні досліджуваних показників, до експерименту відбирали лише клінічно здорових тварин без суттєвих відхилень від фізіологічної норми.

Евтаназію тварин здійснювали шляхом передозування тіопенталу натрію в умовах ефірного наркозу з дотриманням регламентованих часових інтервалів. Забір біологічного матеріалу та завершення відповідного етапу було проведено у визначені терміни – після 1-го, 4-го, 8-го, 12-го, 16-го та 20-го тижнів від початку експерименту (табл. 2. 1).

Таблиця 2. 1

Розподіл піддослідних тварин відповідно до терміну спостереження

Термін спостереження	Групи дослідження		
	Контрольна група (n=10)	Експериментальні групи (n=60)	Всього
1 тиждень	10	10	70
4 тиждень		10	
8 тиждень		10	
12 тиждень		10	
16 тиждень		10	
20 тиждень		10	
Всього	10	60	

Примітка: n – кількість тварин у кожній групі.

Об'єктом дослідження була клубова кишка щурів контрольної та експериментальної груп. Тваринам експериментальної групи було введено комплекс хімічних харчових добавок відповідно до схеми дослідження. Отримані зразки тканин клубової кишки фіксували у відповідних розчинах залежно від подальших методів морфологічного, імуногістохімічного та біохімічного аналізу.

2.2 Організація експериментальної моделі впливу комплексу харчових добавок

На етапі формування вибірки з 95 запланованих тварин 25 особин було виключено у зв'язку з невідповідністю критеріям відбору (відхилення маси тіла від установлених меж, наявність ушкоджень шкірних покривів, надмірна рухова активність або агресивна поведінка). Після проведення відбору до дослідження

було включено 70 білих лабораторних щурів, яких розподілено на контрольну та експериментальні групи відповідно до дизайну дослідження.

Контрольній групі (n=10) протягом усього періоду спостереження перорально вводили фізіологічний розчин у ті ж часові інтервали, що й тваринам експериментальних груп – комплекс хімічних харчових добавок. Щури контрольної групи мали вільний доступ до питної води та отримували стандартний раціон харчування. Забір біологічного матеріалу здійснювали у визначені терміни після завершення відповідного етапу експерименту в усіх групах.

Тваринам експериментальних груп протягом 1-20 тижнів щоденно перорально вводили розчин комплексу харчових добавок у дозі 0,5 мл на тварину, який готували безпосередньо перед застосуванням та вводили в ранкові години до основного годування. До складу розчину входили: нітрит натрію – 0,6 мг/кг, глютамат натрію – 20 мг/кг та барвник Понсо 4R – 5 мг/кг маси тіла. Зазначені дози були зменшені вдвічі порівняно з максимально допустимими рівнями, регламентованими чинними державними стандартами України, що визначають гігієнічні нормативи використання харчових добавок. Тривалість введення комплексу добавок відрізнялася залежно від групи: тварини 1-ї групи отримували розчин протягом 1 тижня, 2-ї – 4 тижнів, 3-ї – 8 тижнів, 4-ї – 12 тижнів, 5-ї – 16 тижнів, 6-ї – 20 тижнів.

2. 3 Методика оцінки поведінкових реакцій, когнітивних функцій і формування умовних рефлексів у щурів контрольної та експериментальних груп

Визначення поведінкових реакцій здійснювали з використанням тесту «Екстраполяційне позбавлення» та методики формування умовного харчодобувного рефлексу у складному лабіринті.

Тест «Екстраполяційне позбавлення» застосовували для оцінки когнітивних функцій щурів в умовах гострого стресу та визначення

індивідуальних особливостей розв'язання проблемної ситуації. Установка складалася із зовнішнього непрозорого циліндра (діаметром 35 см) та внутрішнього прозорого циліндра (діаметр – 8 см, висота – 23 см). Зовнішній циліндр заповнювали водою температурою (22-23) °С, внутрішній занурювали на глибину (2,5-3) см. Щура обережно поміщали у воду хвостом донизу, запобігаючи опорі задніх лап на край внутрішнього циліндра. Реєстрували латентний період початку аверсивних реакцій, кількість стрибків та латентний період піднирювання. Після піднирювання тварину негайно вилучали з установки. Загальна тривалість перебування в тестових умовах не перевищувала 2 хвилин.

Формування умовного харчодобувного рефлексу у складному лабіринті використовували для оцінки навчання, пам'яті та швидкості утворення умовного рефлексу. Лабіринт мав вигляд квадрантної конструкції з п'ятьма перегородками, що формували шість коридорів із зміщеними прямокутними отворами. У найвіддаленішому коридорі розміщували харчову приманку. Перед початком дослідження тварини перебували у стані 24-годинної харчової депривації. Першу експозицію (30 хв) проводили з метою адаптації та формування орієнтовно-пошукової реакції. Надалі щурів щоденно тестували протягом 5 днів (по 5 спроб тривалістю 3 хв). Реєстрували латентний час виходу зі стартового відсіку, латентний період досягнення підкріплення, кількість правильних реакцій, кількість помилок (відхилення від оптимальної траєкторії) та кількість повернень до попереднього відсіку.

2.4 Організація та методика забору біологічного матеріалу в експериментальних тварин

Забір біологічного матеріалу – клубової кишки – у лабораторних щурів здійснювали в асептичних умовах операційного залу кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією Полтавського державного медичного університету. Евтаназію піддослідних тварин проводили шляхом

передозування тіопенталу натрію на тлі ефірного наркозу, що відповідало загальноприйнятим вимогам гуманного поводження з лабораторними тваринами. Після його досягнення проводили підготовку операційного поля. Тварину розташовували на малому операційному столі та фіксували у положенні на спині, закріплюючи кінцівки хірургічними фіксаторами. Ділянку передбачуваного оперативного доступу звільняли від шерстяного покриву за допомогою леза, зафіксованого у затискачі Кохера (рис. 2. 1).

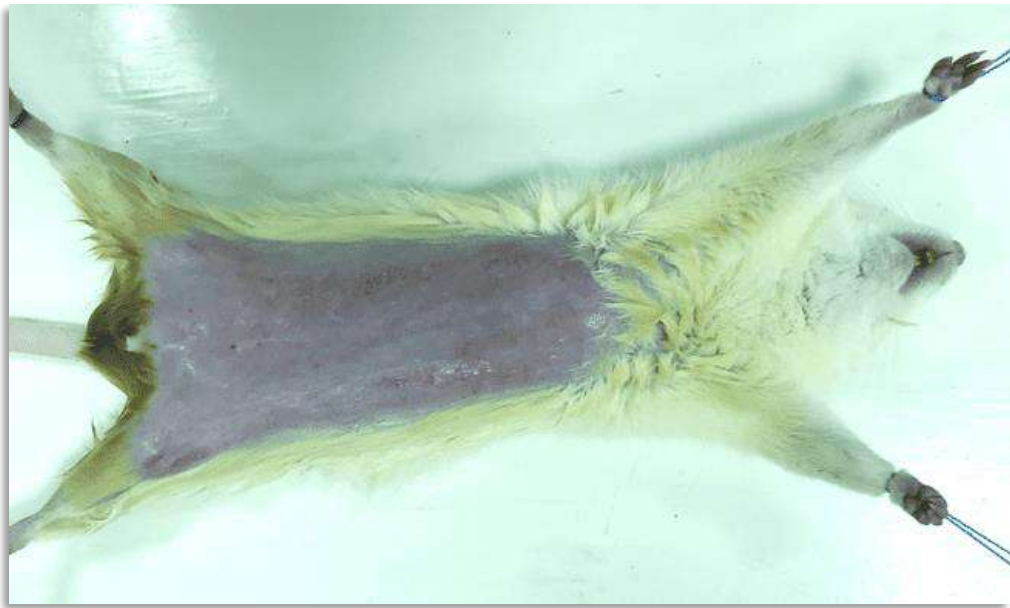


Рисунок 2. 1 – Підготовка операційного поля перед забором біологічного матеріалу.

Після фіксації тварини виконували серединну лапаротомію: розсікали шкіру вздовж білої лінії живота від мечоподібного відростка до лобкового симфізу з подальшим розсіченням підшкірної жирової клітковини. Далі послідовно розсікали м'язи передньої черевної стінки відповідно до напрямку їхніх волокон, поперечну фасцію та обережно розкривали очеревину гострокінцевими ножицями, уникаючи пошкодження внутрішніх органів. Виконавши доступ до черевної порожнини, проводили ревізію її органів (рис. 2. 2). Петлі тонкої кишки обережно виводили в операційну рану за допомогою атравматичних інструментів. Клубову кишку ідентифікували за її топографо-анатомічним розташуванням у дистальному відділі тонкої кишки та

близькістю до ілеоцекального сегмента (рис. 2. 3). З метою стандартизації відбору матеріалу ділянку забору визначали на відстані (5-10) см проксимальніше від ілеоцекального кута. Вибрану ділянку кишки обережно фіксували та здійснювали забір біологічного матеріалу з дотриманням принципів атравматичності та належного гемостазу.

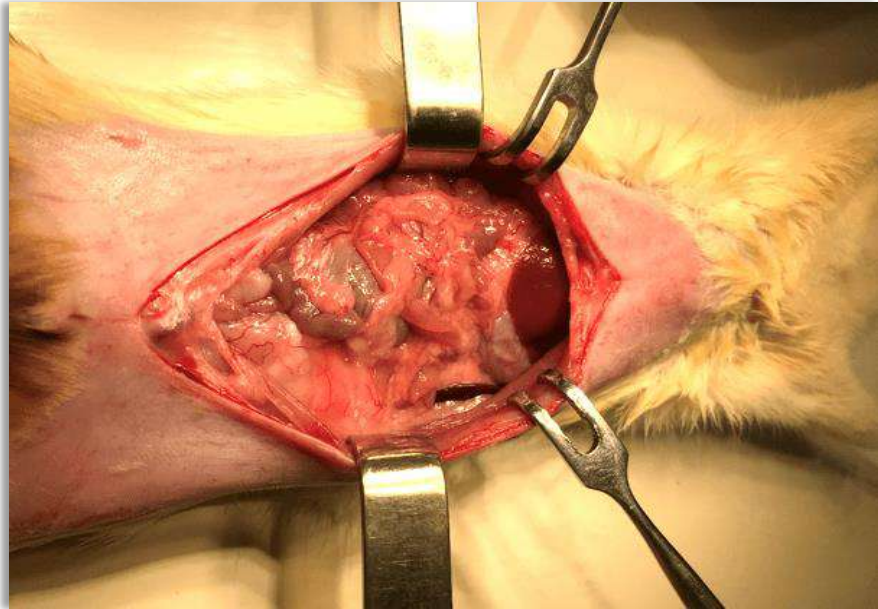
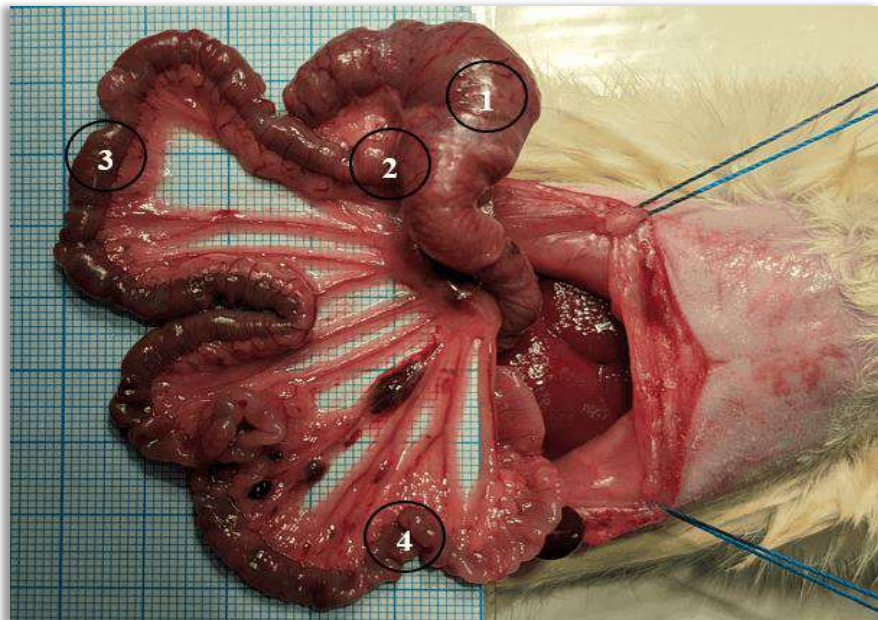


Рисунок 2. 2 – Візуалізація органів черевної порожнини.



Умовні позначки: 1 – сліпа кишка; 2 – ілеоцекальний сегмент; 3 – клубова кишка; 4 – порожня кишка.

Рисунок 2.3 – Макропрепарат травної трубки щура.

2. 5 Методи дослідження та їх обґрунтування

При виконанні дисертаційного дослідження було використано наступні методи дослідження:

- 1) експериментальний – створення моделі впливу хімічних харчових добавок у комплексі;
- 2) гістологічний метод дослідження клубової кишки білих щурів (тонкі та напівтонкі зрізи, із використанням декількох методів забарвлення, відповідно до поставлених завдань дослідження);
- 3) електронномікроскопічне дослідження структурних компонентів клубової кишки білих щурів;
- 4) імуногістохімічний метод дослідження клубової кишки білих щурів;
- 5) реконструктивний метод дослідження клубової кишки білих щурів;
- 6) морфометричний метод;
- 7) біохімічний метод;
- 8) метод спостереження й оцінки когнітивних реакцій білих щурів із використанням складного лабіринту та тесту «Екстраполяційне позбавлення»;
- 9) статистичне опрацювання отриманих даних за допомогою пакету програми Excel.

2.5.1 Морфометричне дослідження судин гемомікроциркуляторного русла та структурних компонентів клубової кишки білих щурів

Для дослідження судин гемомікроциркуляторного русла слизової та підслизової оболонки визначали загальний діаметр судин, діаметр просвіту та товщину стінок артеріол, венул і капілярів. Вимірювання проводили з використанням окулярної лінійки.

Дійсний діаметр (D) судин визначали за допомогою окуляр-мікрометра при збільшенні мікроскопа (об'єктив $\times 20$, окуляр $\times 8$; об'єктив $\times 10$, окуляр $\times 8$) з урахуванням ціни поділки (K) за формулою:

$$D = d \times K, \quad (2.1)$$

де D – дійсний діаметр судини;

d – вимірний діаметр;

K – ціна поділки окуляр-мікрометра.

Ціну поділки окуляр-мікрометра (K) визначали за сіткою камери Горяєва. Згідно з паспортними даними, довжина сторони малого квадрата камери становить 50 мкм. При використанні об'єктива $\times 20$ та окуляра $\times 8$ ціна поділки становила 100 мкм (0,1 мм), а при зміні умов збільшення – 50 мкм (0,05 мм).

Вимірювальний аналіз судин здійснювали методом лінійного інтегрування. Окуляр-мікрометр розташовували перпендикулярно до поздовжньої осі судини та визначали довжину хорд перетину судин. Питомий об'єм судин розраховували за формулою:

$$V_v = \frac{d \cdot l}{L}, \quad (2.2)$$

де d – середня довжина хорд перетину судин;

l – ціна поділки окулярної лінійки;

L – довжина тест-лінії;

V_v – питоми об'єм судин.

Питому площу судинної поверхні визначали за формулою:

$$S_v = \frac{4 \cdot V_v}{D_i}, \quad (2.3)$$

де V_v – питоми об'єм судин;

D_i – середній діаметр судин;

S_v – питома площа поверхні судин.

Визначали морфометричні параметри стінки клубової кишки, зокрема загальну середню товщину, а також середню товщину серозної, м'язової, підслизової та слизової оболонок, і клітинний склад її структурних компонентів.

2.5.2 Гістологічне дослідження клубової кишки піддослідних тварин контрольної та експериментальних груп

Зразки клубової кишки для мікроскопічного дослідження відбирали після проведення евтаназії експериментальних тварин відповідно до термінів дослідження з попереднім зважуванням щурів у кожній групі. Після вилучення фрагменти кишки ретельно промивали ізотонічним фізіологічним розчином для видалення залишків крові та сторонніх домішок.

Фіксацію матеріалу проводили у 10 % водному розчині формальдегіду протягом (24-48) годин у герметичних ємностях. Застосування цього фіксатора забезпечувало попередження аутолітичних процесів, стабілізацію тканинних структур і створювало належні умови для подальшого гістологічного дослідження. Після фіксації матеріал ущільнювали в парафін. На мікротомі MC-2 виготовляли серійні зрізи товщиною (3-5) мкм, які фарбували гематоксиліном та еозином, гематоксиліном Майєра, а також за методом ван Гізона за загальноприйнятими методиками [232].

Гістологічні препарати досліджували за допомогою світлового мікроскопа, оснащеного цифровою мікрофотонасадкою Olympus C 3040-ADU із використанням програмного забезпечення Olympus DP-Soft (ліцензії № VJ285302, VT310403, 1AV4U13B26802).

Морфологічні особливості клубової кишки додатково вивчали за допомогою епоксидних шліфів. Методика пластинації дозволяла отримати зразки з великою оглядовою площею без додаткової постфіксації. Для цього біоптати занурювали в епоксидну смолу Епон 812 із подальшою дегідратацією, ущільненням та полімеризацією [233].

Для ультрамікроскопічного аналізу зразки попередньо подрібнювали на дрібні фрагменти та фіксували у 2,5 % розчині глутарового альдегіду протягом 4 діб при температурі 4 °С. Після цього матеріал промивали у 0,1 М фосфатному буфері та піддавали постфіксації в розчині чотириокису осмію на фосфатному буфері (рН 7,4) протягом 2 годин при 4 °С.

Після фіксації тканини відмивали у фосфатному буфері (рН 7,3) та проводили поетапне зневоднення у спиртах зростаючої концентрації. Надалі зразки обробляли у сумішах спирту з ацетоном у різних співвідношеннях, а також у чистому ацетоні, після чого здійснювали інфільтрацію сумішами ацетону з епоксидною смолою. Завершальним етапом було просочення матеріалу у чистій смолі з подальшою полімеризацією у термостаті при ступінчастому підвищенні температури (35 °С, 45 °С, 60 °С) протягом трьох діб.

Напівтонкі зрізи отримували на ультрамікротомі УМТП-7 (ВО «Selmi»). Їх якість оцінювали за допомогою стереоскопічного мікроскопа, після чого відбирали зрізи товщиною (1-2) мкм. Відібрані зрізи переносили на предметні скельця у краплю 10 % розчину ацетону з дистильованою водою, що забезпечувало їх рівномірне розпрямлення та фіксацію.

Для стандартизації розміщення зрізів застосовували трафарет, що дозволяв розташувати до 18 зрізів на одному предметному склі. Втрати матеріалу при цьому не перевищували (3-4) %. Перед фарбуванням препарати піддавали термостатуванню протягом 24 годин при температурі (45-50) °С.

Забарвлення здійснювали свіжоприготовленими та двічі відфільтрованими барвниками. Використовували 1 % розчин метиленового синього за Lynn J.A., а також поліхромні барвники, що забезпечували високу контрастність структур [234, 235].

Після завершення фарбування зрізи промивали, укривали покривними скельцями та фіксували у полістиролі. Підготовлені препарати досліджували методом світлової мікроскопії.

2.5.3 Імуногістохімічний метод дослідження клубової кишки білих лабораторних щурів

Імуногістохімічне дослідження проводили на парафінових зрізах клубової кишки із застосуванням первинних антитіл до відповідних клітинних маркерів. Зокрема, використовували кролячі рекомбінантні антитіла Anti-CD4 (ab237722,

Abcam, США) для ідентифікації CD4⁺ клітин; мишачі моноклональні антитіла Anti-CD8 (ab33786, Abcam, США) – для виявлення CD8⁺ клітин; кролячі рекомбінантні антитіла Anti-CD20 (ab64088, Abcam, США) – для визначення CD20⁺ клітин; кролячі рекомбінантні антитіла Anti-CD68 (ab303565, Abcam, США) – для детекції CD68⁺ макрофагів; а також кролячі рекомбінантні антитіла Anti-Ki-67 (ab16667, Abcam, США) – для оцінки проліферативної активності клітин (Ki-67⁺).

Як вторинну систему візуалізації застосовували полімерну систему Mouse/Rabbit PolyVue™ HRP/DAB (Diagnostic BioSystems, США). Контрастне забарвлення зрізів здійснювали гематоксиліном Майєра (Biognost, Хорватія).

Оцінку результатів імуногістохімічного дослідження проводили шляхом підрахунку кількості позитивно забарвлених клітин у тканинах клубової кишки. Експресію маркерів CD4, CD8, CD20, CD68 та Ki-67 аналізували з використанням напівкількісного методу, що дозволяв оцінити наявність і ступінь інтенсивності імуногістохімічної реакції.

Кількість імунопозитивних клітин визначали у відносних одиницях (у відсотках). Для цього підраховували частку позитивно забарвлених клітин у десяти випадково обраних полях зору, кожне з яких містило не менше 100 клітин. На підставі отриманих результатів обчислювали середнє значення показника. Проліферативну активність клітин оцінювали за індексом Ki-67 (%).

Експресію досліджуваних маркерів аналізували в різних структурних компонентах стінки клубової кишки, зокрема в епітелії слизової оболонки, власній пластинці та підслизовій основі. Позитивною реакцією вважали наявність специфічного коричневого забарвлення: для маркера Ki-67 – у ядрах клітин, для CD4, CD8, CD20 та CD68 – у відповідних імунокомпетентних клітинах. Інтенсивність забарвлення варіювала залежно від рівня експресії відповідних біомаркерів.

Для оцінки експресії використовували напівкількісний підхід, який враховував як інтенсивність, так і поширеність імуногістохімічної реакції.

Визначення рівня експресії Ki-67 дозволяло оцінити проліферативну активність клітин слизової оболонки клубової кишки, тоді як маркери CD4, CD8, CD20 та CD68 застосовували для характеристики клітинного складу імунної інфільтрації, зокрема Т- і В-лімфоцитів та макрофагів, що відображає особливості запальних і регенераторних процесів у тканинах.

Мікроскопічне дослідження проводили за допомогою світлового мікроскопа Olympus C 3040-ADU із використанням програмного забезпечення Olympus DP-Soft (ліцензії № VJ285302, VT310403, 1AV4U13B26802) при збільшеннях $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$ та $\times 100$.

2.5.4 Електронномікроскопічне дослідження клубової кишки білих лабораторних щурів

Забір біологічного матеріалу здійснювали з дотриманням загальноприйнятих експериментальних вимог. Фрагменти клубової кишки розсікали гострим лезом на сегменти розміром близько 1 мм^3 та фіксували у 2,5 % розчині глутарового альдегіду рН (7,3 - 7,4), приготовленому на фосфатному буфері Міллоніга [236].

Після первинної фіксації протягом (50-60) хвилин зразки переносили у свіжий буферний розчин та промивали протягом (20-30) хвилин. Надалі проводили постфіксацію у 1 % розчині чотириокису осмію на буфері Міллоніга протягом 1 години. Після цього здійснювали поетапну дегідратацію матеріалу в спиртах зростаючої концентрації з подальшим використанням ацетону. Зневоднені зразки інфільтрували сумішами епоксидних смол та полімеризували. Ультратонкі зрізи отримували на ультрамікротомі LKB-3, після чого їх контрастували 1 % водним розчином уранілацетату та цитратом свинцю за методом Рейнольдса.

Електронно-мікроскопічне дослідження проводили на мікроскопі ПЕМ-125К (серійний номер 38-76, ТУ 25-07-871-70) при прискорюючій напрузі (50-75) кВ.

Морфометричний аналіз здійснювали із застосуванням системи візуалізації гістологічних препаратів. Зображення, отримані за допомогою мікроскопа Olympus C 3040-ADU з використанням програмного забезпечення Olympus DP-Soft (ліцензії № VJ285302, VT310403, 1AV4U13B26802), виводили на монітор персонального комп'ютера. Обробку даних проводили із застосуванням програм «ВидеоТест-5.0», «КААРА Image Base» та Microsoft Excel.

Аналіз виконували у встановлені терміни експерименту на зразках, ущільнених у парафін та забарвлених гематоксиліном і еозином, а також на зразках, ущільнених в епоксидну смолу та забарвлених метиленовим синім. Отримані кількісні показники використовували для об'єктивної оцінки морфологічних змін та їх стандартизації в умовах експерименту.

2.5.5 Реконструктивні методи дослідження клубової кишки білих лабораторних щурів

Визначення морфометричних параметрів, візуалізацію форми та просторових взаємозв'язків структурних компонентів клубової кишки здійснювали із застосуванням реконструктивних методів на основі аналізу серійних зрізів різного типу (гістологічних, напівтонких та ультратонких). Для забезпечення точності вимірювань і збереження топологічних особливостей об'єкта товщина зрізів була щонайменше у 20-30 разів меншою за характерні розміри досліджуваних структур. Напівтонкі зрізи виготовляли товщиною (1-2) мкм, тоді як товщина ультратонких зрізів не перевищувала 500 нм.

Наступний етап аналізу передбачав послідовне мікрофотографування серійних зрізів із використанням світлового мікроскопа Olympus C 3040-ADU, оснащеного цифровою мікрофотонасадкою, та програмного забезпечення Olympus DP-Soft (ліцензії № VJ285302, VT310403, 1AV4U13B26802).

Отримані зображення обробляли із застосуванням програмного забезпечення Adobe Photoshop (версії 7.0-CS), формуючи реконструктивні

фотокарти. Побудова таких карт передбачала поетапне поєднання окремих мікрофотографій на базовому шарі з подальшим узгодженням їхніх меж із використанням напівпрозорості, що забезпечувало цілісність візуалізації. Завершені фотокарти друкували у форматі А3 для подальшого детального аналізу.

Застосування фотографічних реконструкцій розширювало можливості морфологічного аналізу, забезпечуючи інтегровану оцінку структур на рівні, проміжному між світловою та електронною мікроскопією. Це досягалося завдяки поєднанню товщини зрізів (близько 1 мкм) із масштабом реконструкції. Отримані зображення дозволяли оцінювати архітекtonіку слизової оболонки клубової кишки, особливості судин гемомікроциркуляторного русла та визначати ділянки для більш детального аналізу.

У межах морфометричного дослідження тканинного та клітинного складу клубової кишки було використано серійні напівтонкі зрізи. Вибірковий аналіз проводили на матеріалі ущільнених тканинних блоків, із яких за методом випадкових чисел відбирали по 10 зразків для виготовлення серій зрізів. Останні розміщували на предметних скельцях із застосуванням трафаретної техніки, що забезпечувала впорядкованість їх послідовного розташування. Додатково морфометричні показники визначали на парафінових зрізах та епоксидних шліфах.

У тварин інтактної та експериментальних груп на кожному терміні дослідження одержували приблизно 200 напівтонких зрізів товщиною (1-2) мкм. Забарвлення здійснювали за стандартизованих умов із дотриманням однакової експозиції, що забезпечувало коректність порівняльного аналізу.

2.5.6 Біохімічні методи дослідження

Біохімічний аналіз проводили на 10 % гомогенаті клубової кишки щурів. Гомогенізацію тканини здійснювали у 10 мМ трис-НСІ буфері (рН 7,4) протягом 30-40 с. Після попередньої фільтрації гомогенат центрифугували при 1000 g

протягом 10 хв, після чого отриманий супернатант використовували у подальших дослідженнях.

Концентрацію малонового діальдегіду визначали за методом, що ґрунтується на взаємодії МДА з 1-метил-2-феніліндолом у середовищі метанолу та ацетонітрилу з утворенням забарвленого комплексу [237]. До 0,2 мл 10 % гомогенату додавали 0,65 мл 1 мМ розчину 1-метил-2-феніліндолу, після чого реакцію ініціювали внесенням 0,15 мл концентрованої соляної кислоти. Суміш інкубували при температурі 45 °С протягом 40 хв та центрифугували при 3000 об/хв протягом 10 хв. Оптичну густину надосадової рідини визначали при довжині хвилі 586 нм (кювета 10 мм) відносно контрольної проби за допомогою спектрофотометра Ulab 101 (Germaine Laboratories, Inc.).

Концентрацію МДА розраховували за формулою:

$$C (\text{МДА}) = A \times 113,75 \text{ (мкмоль/г тканини)} \quad (2.4)$$

Концентрацію нітритів визначали за реакцією Грісса-Ілосвая, що базується на утворенні азобарвника при взаємодії діазосполук із α -нафтиламином [237]. Інкубаційне середовище готували шляхом додавання до 2,5 мл трис-буферу 0,3 мл розчину аргініну та 0,1 мл 1 мМ розчину НАДФН₂. Реакцію ініціювали внесенням 0,2 мл гомогенату. Отриману пробу змішували з дистильованою водою та 1 % розчином сульфанілової кислоти, інкубували 1 хв у темряві, після чого додавали 1 % розчин α -нафтиламіну та витримували 10 хв. Оптичну густину визначали при довжині хвилі 530 нм (кювета 5 мм) відносно дистильованої води.

Концентрацію нітритів розраховували за формулою:

$$C = A \times 0,30104 \text{ (мкмоль/л)} \quad (2.5)$$

Активність каталази визначали за швидкістю розкладання перекису водню [237]. До 0,1 мл гомогенату додавали 0,03 % розчин Н₂О₂ до загального об'єму 2,0 мл та інкубували протягом 10 хв при температурі (22-25) °С. Реакцію зупиняли внесенням 1,0 мл 4 % розчину молібдату амонію. Оптичну густину вимірювали при довжині хвилі 405 нм (кювета 10 мм). Активність каталази розраховували за формулою:

$$E_{\text{кат}} = \Delta_A \times v \times t \times k \text{ (мккат/г)}, \quad (2.6)$$

де Δ_A – різниця оптичної густини між контрольною та дослідною пробами;

v – об'єм реакційної суміші (3,0 мл);

t – час інкубації (10 хв);

k – коефіцієнт (0,0222).

Активність супероксиддисмутази визначали за здатністю ферменту інгібувати автоокиснення адреналіну в лужному середовищі [237]. Швидкість реакції оцінювали за зміною оптичної густини розчину в часі при довжині хвилі, що відповідає максимуму поглинання продуктів автоокиснення адреналіну.

Активність СОД розраховували за формулами:

$$T = \frac{(\Delta E_k / t - \Delta E_d / t)}{\Delta E_k / t} \times 100 \quad (2.7)$$

де T – відсоток інгібування автоокиснення адреналіну, %;

$\Delta E_k / t$ – найбільша швидкість автоокислення адреналіну;

$\Delta E_d / t$ – найбільша швидкість автоокислення адреналіну у присутності проби, що містить супероксиддисмутази.

$$A_c = T / (100 - T), \quad (2.8)$$

де: A_c – активність супероксиддисмутази в умовних одиницях.

Визначення проводили при температурі 26 °С.

2.5.7 Статистична оцінка отриманих результатів дослідження

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали із використанням пакета прикладних програм InStat (GraphPad Software, США), призначеного для медико-біологічних досліджень.

Результати подавали у вигляді середнього значення (M) та стандартної похибки середнього (m). Для характеристики варіабельності використовували стандартне відхилення (σ).

Перед проведенням порівняльного аналізу перевіряли відповідність вибірок нормальному розподілу. За умов нормального розподілу достовірність

відмінностей між групами оцінювали із застосуванням t-критерію Стьюдента; у разі відхилення від нормального розподілу застосовували непараметричний критерій Манна–Уїтні.

Різницю між показниками вважали статистично значущою при $p < 0,05$; додатково враховували рівні значущості $p < 0,01$ та $p < 0,001$.

Довірчі інтервали обчислювали при довірчій імовірності 95 % ($p = 0,95$).

Графічне представлення результатів здійснювали у вигляді гістограм із використанням програмного забезпечення Microsoft Excel.

ВИСНОВОК ДО РОЗДІЛУ 2

Застосовані методичні підходи забезпечили можливість комплексного вивчення структурної організації клубової кишки та її морфофункціональних змін, встановити послідовність формування деструктивних і репаративно-регенераторних процесів, а також оцінити динаміку відповідних показників за умов впливу комплексу харчових добавок.

Результати розділу викладені у наступних публікаціях автора:

Положення цього розділу використано в усіх без винятку, друкованих працях при описі дизайну дослідження, методичного забезпечення та статистичної обробки результатів і наведені у додатку А.

РОЗДІЛ 3

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА КЛУБОВОЇ КИШКИ ЩУРІВ КОНТРОЛЬНОЇ ГРУПИ ТВАРИН

Клубова кишка є важливим відділом тонкої кишки, який забезпечує завершальні етапи травлення та всмоктування поживних речовин, а також відіграє ключову роль у підтриманні морфофункціональної цілісності травної системи. Завдяки поєднанню бар'єрних, імунних, транспортних і метаболічних властивостей вона забезпечує гомеостаз внутрішнього середовища організму.

Слизова оболонка клубової кишки утворена одношаровим призматичним епітелієм, який виконує бар'єрну та всмоктувальну функції. Стовпчасти епітеліоцити з облямівкою (ентероцити) забезпечують транспорт поживних речовин, тоді як келихоподібні клітини продукують слиз, що формує захисний шар на поверхні епітелію. Клітини епітелію беруть активну участь у місцевих імунних реакціях, синтезуючи цитокіни, антимікробні пептиди та інші медіатори, що підтримують баланс кишкової мікробіоти.

Власна пластинка слизової оболонки містить клітинні елементи сполучної тканини, судини гемомікроциркуляторного русла та імунокомпетентні клітини, які забезпечують трофіку тканин і реалізацію імунної відповіді. Особливе значення мають пейєрові бляшки (скупчення лімфоїдної тканини), що відіграють провідну роль у формуванні кишкового імунітету.

Підтримання гомеостазу клубової кишки ґрунтується на складній взаємодії між епітелієм, імунною системою, мікробіотою та судинним руслом. У фізіологічних умовах ця система функціонує збалансовано, забезпечуючи ефективний бар'єр і контроль імунних реакцій. Порушення цієї рівноваги під впливом екзогенних або ендогенних чинників призводить до активації запальних процесів, деструкції тканин і змін морфофункціонального стану кишкової стінки.

Важливим чинником збереження структурної цілісності клубової кишки є достатнє кровопостачання, яке забезпечує надходження кисню і поживних речовин, а також видалення продуктів метаболізму. Порушення мікроциркуляції супроводжується змінами трофіки тканин і зниженням їх регенераторного потенціалу.

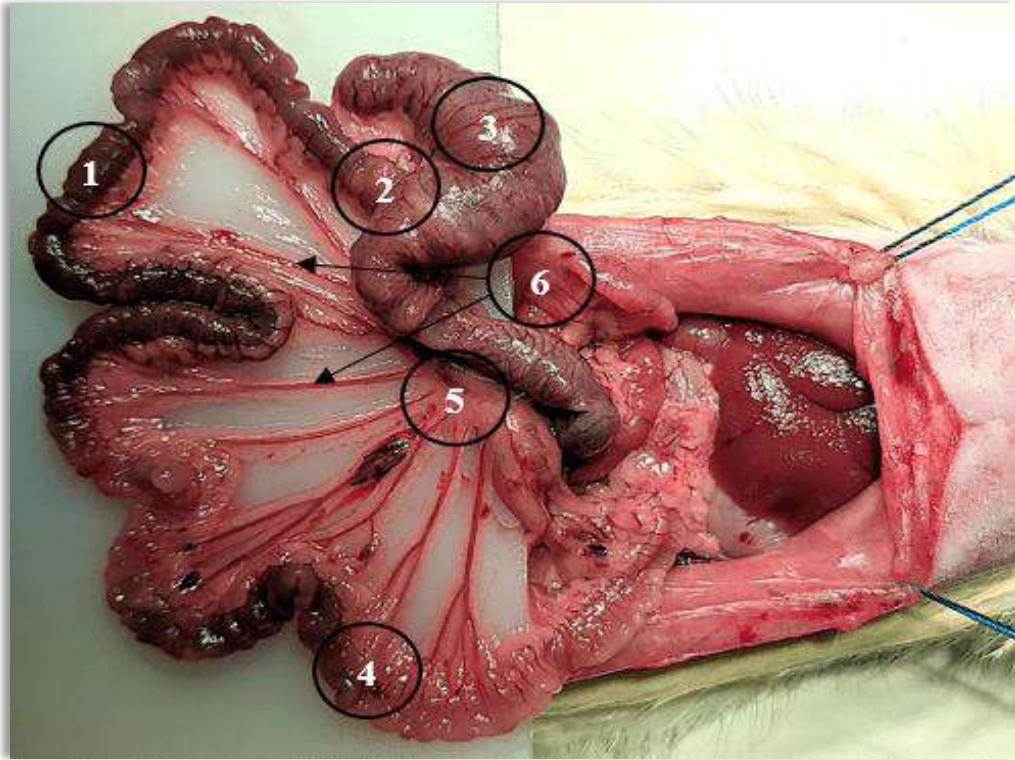
Таким чином, клубова кишка є складною морфофункціональною системою, стан якої відображає рівень адаптаційних можливостей організму. Оцінка її структурних і функціональних характеристик у контрольній групі є необхідною передумовою для подальшого аналізу змін, індукованих дією екзогенних чинників.

3. 1 Топографоанатомічна характеристика клубової кишки білих щурів контрольної групи

Було встановлено, що клубова кишка є дистальним відділом тонкої кишки, який безпосередньо переходить у сліпу кишку. Вона характеризується відносно тоншою стінкою та меншим діаметром просвіту порівняно з порожньою кишкою, а також формує меншу кількість і менш виражені кишкові петлі. Зовнішня поверхня органа вкрита брижею, що забезпечує фіксацію клубової кишки до задньої черевної стінки та містить кровоносні судини, лімфатичні судини та нервові елементи, що відіграють важливу роль у трофіці та регуляції функціонального стану кишкової стінки.

Кровопостачання клубової кишки здійснюється краніальною брижовою артерією, яка проходить у товщі брижі. У ділянці переходу клубової кишки у сліпу краніальна та каудальна брижові артерії формують анастомотичну мережу, що забезпечує подвійне кровопостачання термінального відділу тонкої кишки та початкових відділів товстої кишки. Від краніальної брижової артерії відходять численні гілки, які розгалужуються за дихотомічним принципом, формуючи судини кількох порядків. Підходячи до кишкової стінки з боку брижового краю,

вони утворюють артеріальні дуги, від яких відходять прямі судини, що проникають у стінку кишки (рис. 3. 1).



Умовні позначки: 1 – клубова кишка; 2 – ілеоцекальний сегмент; 3 – сліпа кишка; 4 – порожня кишка; 5 – брижа; 6 – гілки краніальної брижової артерії.

Рисунок 3. 1 – Макропрепарат клубової кишки щурів.

3.2 Структурна організація клубової кишки білих лабораторних щурів контрольної групи

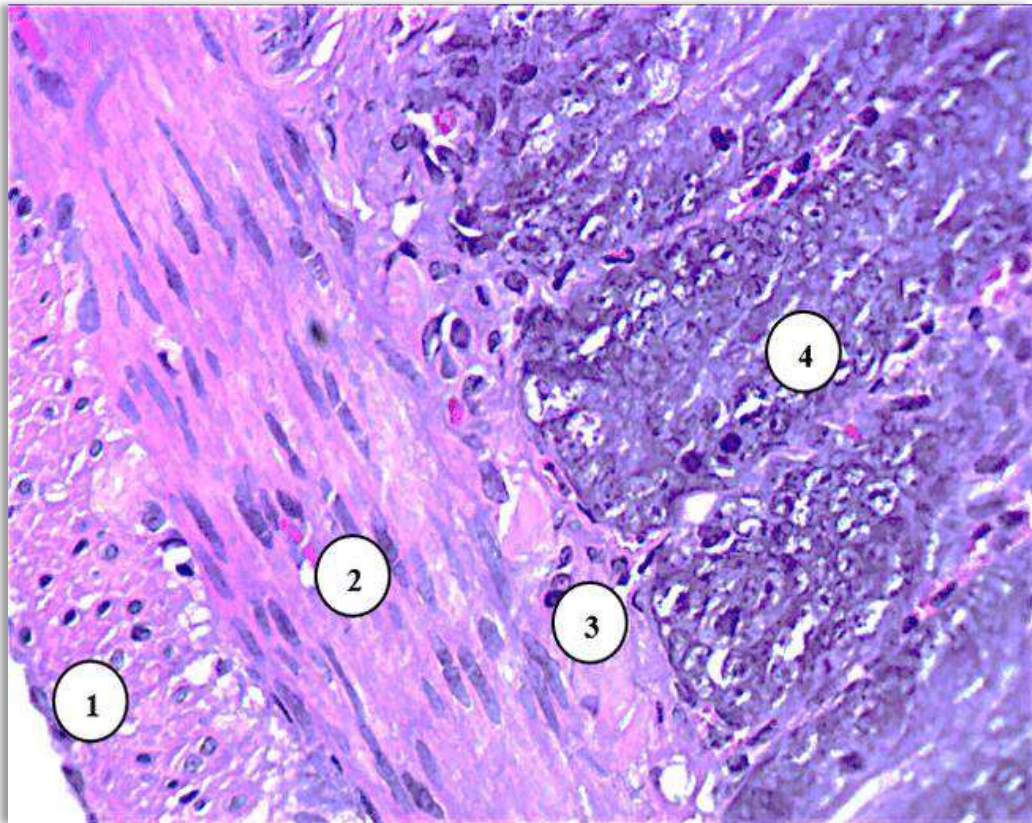
Стінка клубової кишки щурів контрольної групи складається з чотирьох оболонок: серозна, м'язова, підслизова та слизова.

Серозна оболонка є похідною вісцеральної очеревини, що утворена одношаровим плоским мезотелієм і підлеглим шаром пухкої сполучної тканини. Вона забезпечує ковзання кишкових петель, зменшує механічне тертя та виконує захисну функцію. Через зв'язок із брижею серозна оболонка також бере участь у трофічному забезпеченні кишкової стінки.

М'язова оболонка утворена гладкою м'язовою тканиною, що складається з веретеноподібних клітин – гладких міоцитів. Вона має внутрішній циркулярний і зовнішній поздовжній шари, між якими локалізується міоентеральне (ауербахове) нервово сплетення.

Скорочення циркулярного шару забезпечує перемішування хімусу з травними соками, тоді як узгоджена діяльність обох шарів зумовлює перистальтичне просування кишкового вмісту.

Підслизова оболонка сформована пухкою волокнистою сполучною тканиною, яка забезпечує трофічну та опорну функції, і містить розвинені елементи гемомікроциркуляторного русла (артеріоли, венули, капіляри), а також підслизове нервово сплетення (рис. 3. 2).

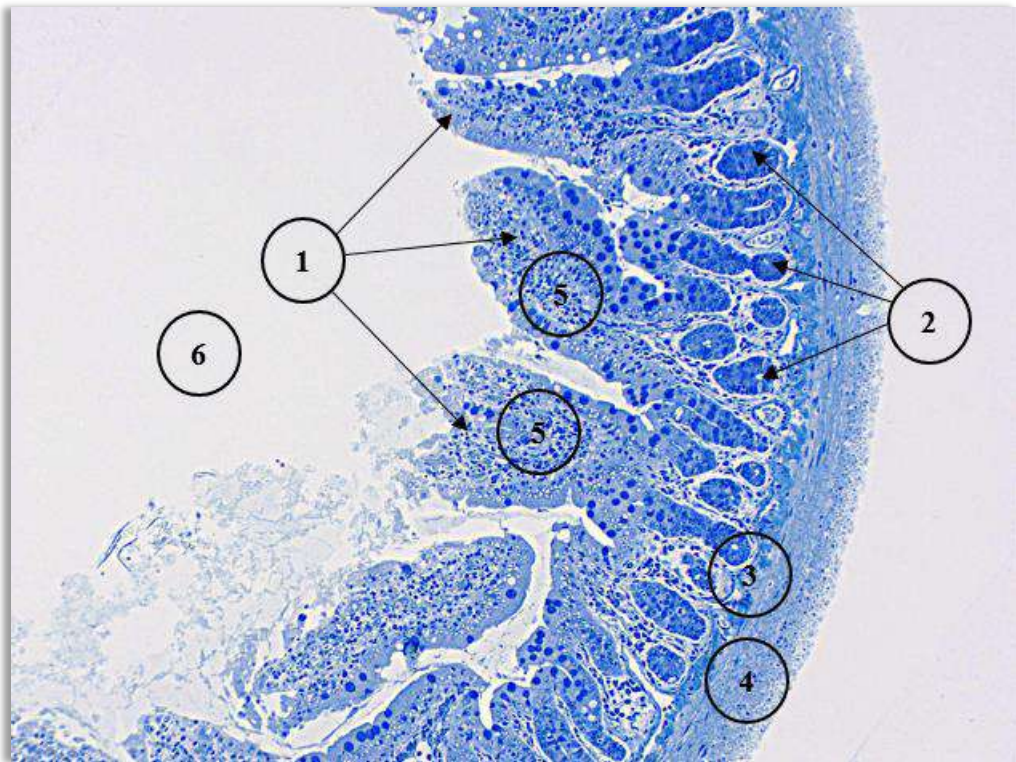


Умовні позначки: 1 – серозна оболонка; 2 – м'язова оболонка; 3 – підслизова оболонка; 4 – слизова оболонка.

Рисунок 3. 2 – Структурна організація стінки клубової кишки щурів контрольної групи. Парафіновий зріз. Забарвлення гематоксилін і еозин.

Зб.: ок.: 10; об.: 40.

Слизова оболонка клубової кишки характеризується складною морфофункціональною організацією і утворена епітелієм, власною та м'язовою пластинками. Її поверхневий рельєф формують численні ворсинки – листоподібні випини у просвіт кишки, а також крипти Ліберкюна, локалізовані між їх основами. Стромальну основу ворсинок становить власна пластинка слизової оболонки, у складі якої розміщені елементи гемомікроциркуляторного русла, зокрема кровоносні судини та центрально розташований лімфатичний капіляр, а також поодинокі гладкі міоцити (рис. 3. 3).

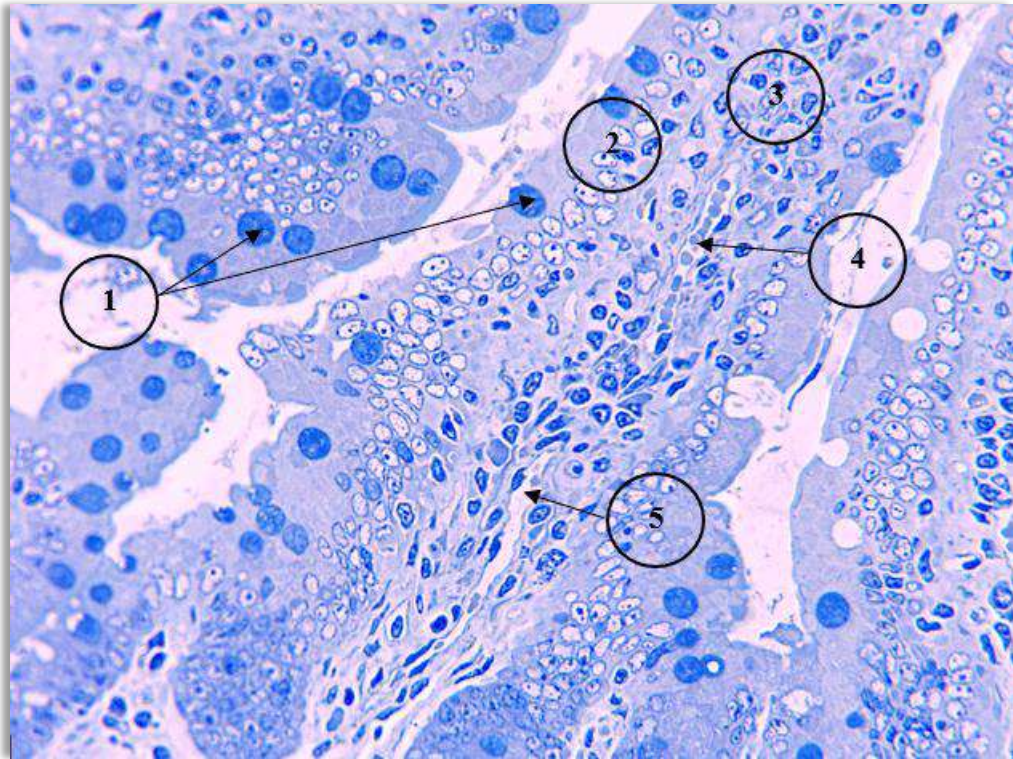


Умовні позначки: 1 – кишкова ворсинка; 2 – крипти Ліберкюна; 3 – підслизова оболонка; 4 – м'язова оболонка; 5 – власна пластинка; 6 – кишковий просвіт.

Рисунок 3. 3 – Структурна організація слизової оболонки клубової кишки щурів контрольної групи. Напівтонкий епоксидний зріз. Забарвлення: метиленовий синій. Зб.: ок.: 10; об.: 10.

Поверхня ворсинок вкрита одношаровим циліндричним епітелієм, до клітинного складу якого входять стовпчасті епітеліоцити з облямівкою

(ентероцити), келихоподібні клітини та ендокринні клітини, що забезпечують реалізацію травної, всмоктувальної, секреторної та регуляторної функцій слизової оболонки (рис. 3. 4).



Умовні позначки: 1 – келихоподібні клітини; 2 – стовпчасті епітеліоцити з облямівкою; 3 – власна пластинка; 4 – гемокапіляр; 5 – лімфатичний капіляр.

Рисунок 3. 4 – Структурна організація ворсинки слизової оболонки клубової кишки щурів контрольної групи. Напівтонкий епоксидний зріз. Забарвлення: метиленовий синій. Зб.: ок.: 10; об.: 40.

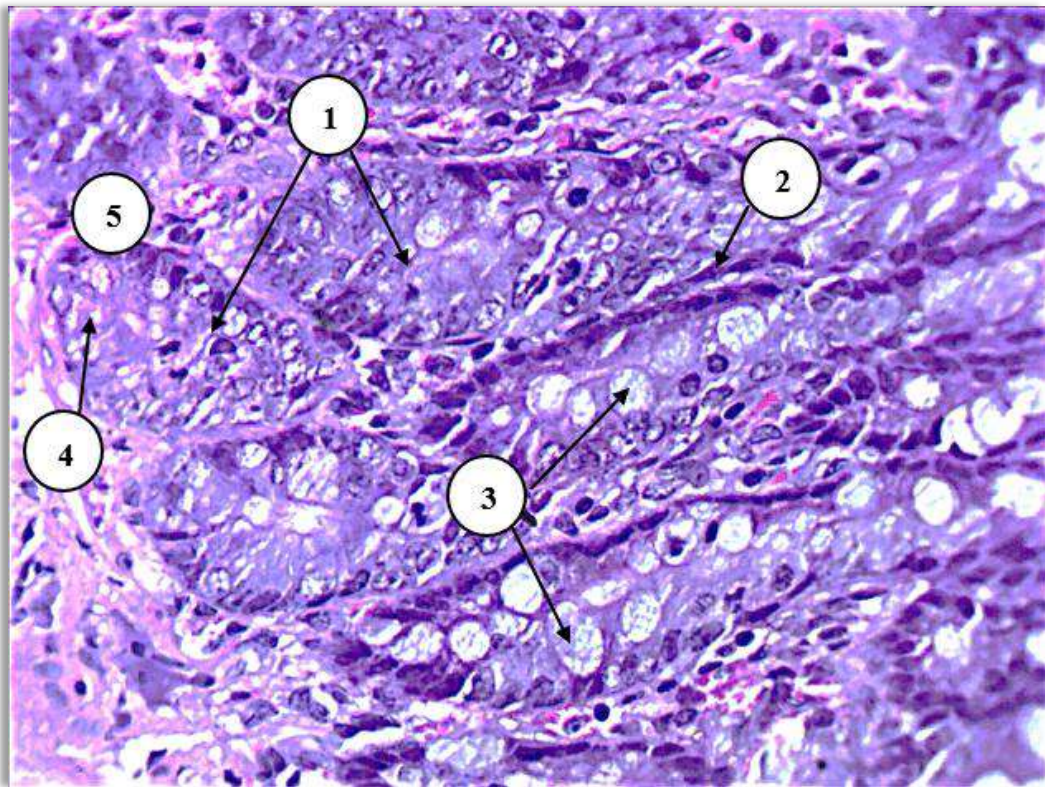
Стовпчасті епітеліоцити з облямівкою є основними клітинними елементами епітеліального покриву ворсинок. Вони мають призматичну форму та характеризуються наявністю на апікальній поверхні мікрворсинок, які, щільно прилягаючи одна до одної, формують посмуговану облямівку, що забезпечує ефективну реалізацію всмоктувальної функції клубової кишки.

Між ентероцитами локалізуються поодинокі келихоподібні клітини, які мають розширену апікальну та звужену базальну частини. Дані клітини продукують слизовий секрет, що вкриває поверхню слизової оболонки та

забезпечує її зволоження і захист. Секреторні гранули акумулюються переважно в апікальній частині келихоподібних клітин, при цьому їх морфологічні особливості свідчать про перебування клітин на різних стадіях секреторного циклу.

Крипти Ліберкюна за клітинним складом є подібними до ворсинок, однак додатково містять стовпчасті епітеліоцити без облямівки (не мають мікроворсинок), які виконують камбіальну функцію та забезпечують постійну фізіологічну регенерацію епітеліального покриву.

У ділянці дна крип локалізуються клітини Панета призматичної форми з характерними ацидофільними секреторними гранулами, що містять біологічно активні речовини з антимікробними властивостями та беруть участь у реалізації місцевого імунного захисту (рис. 3. 5).

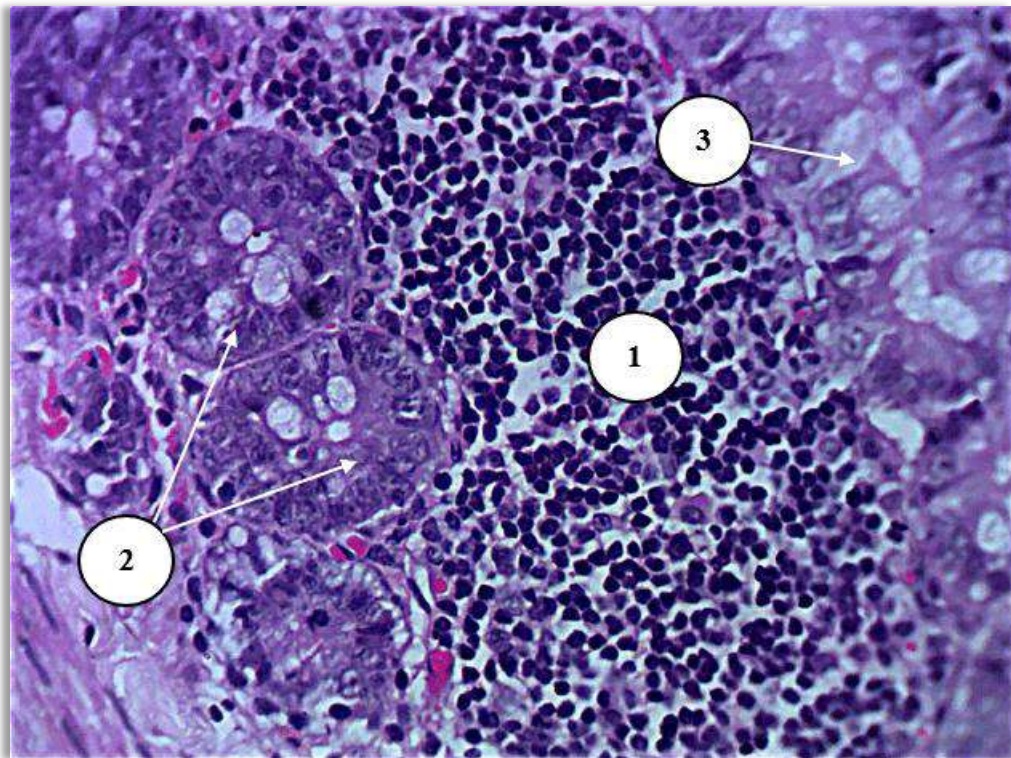


Умовні позначки: 1 – крипти Ліберкюна; 2 – стовпчасті епітеліоцити з облямівкою; 3 – келихоподібні клітини; 4 – клітини Панета; 5 – власна пластинка.
Рисунок 3. 5 – Мікроскопічна будова крипт слизової оболонки клубової кишки щурів контрольної групи. Парафіновий зріз. Забарвлення гематоксилін і еозин.

Зб.: ок.: 10; об.: 40.

Власна пластинка слизової оболонки утворена пухкою волокнистою сполучною тканиною, яка містить значну кількість еластичних і ретикулярних волокон, а також густу мережу гемо- та лімфокапілярів.

Лімфоцитарні скупчення формують поодинокі й агреговані лімфоїдні вузлики (пейєрові бляшки), здатні поширюватися через м'язову пластинку слизової оболонки до підслизової основи клубової кишки. У ділянках локалізації агрегованих лімфоїдних вузликів ворсинки, як правило, відсутні (рис. 3. 6).



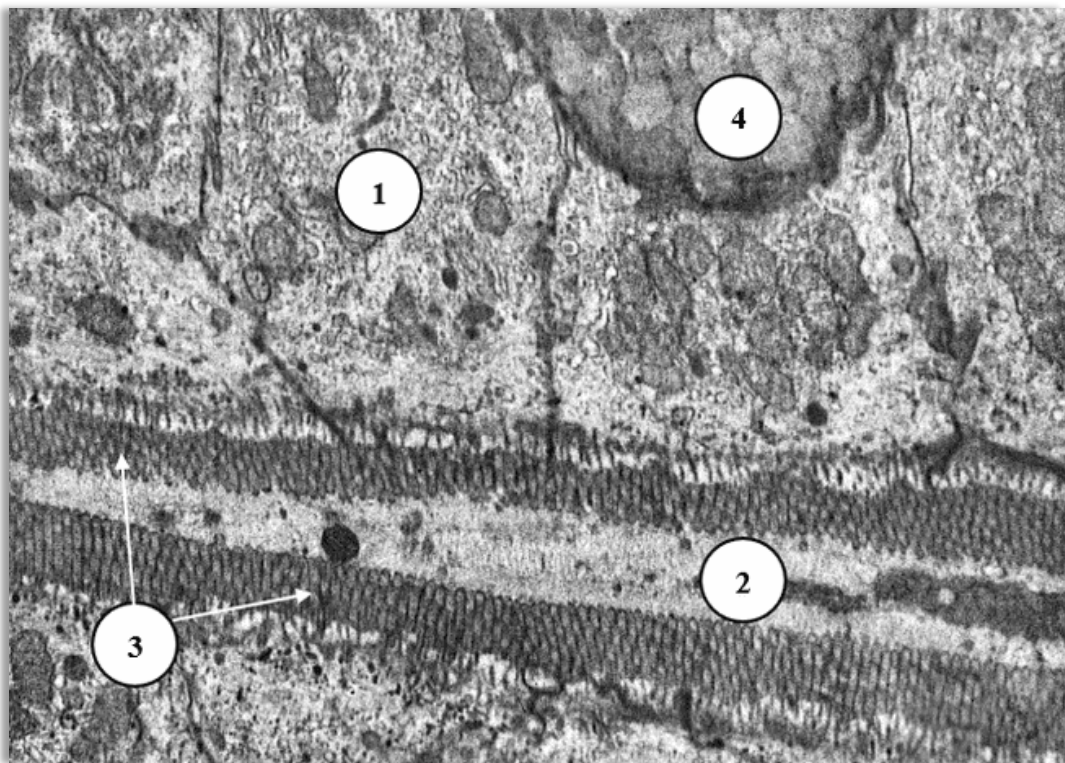
Умовні позначки: 1 – лімфоїдний вузлик; 2 – крипти Ліберкюна; 3 – келихоподібні клітини.

Рисунок 3. 6 – Лімфоїдний вузлик клубової кишки щурів контрольної групи.

Парафіновий зріз. Забарвлення гематоксилін і еозин. Зб.: ок.: 10; об.: 40.

М'язова пластинка слизової оболонки клубової кишки сформована двома шарами гладких міоцитів із різною орієнтацією м'язових волокон: внутрішній шар має циркулярний напрям, зовнішній – поздовжній. Їх скорочення забезпечує локальні рухи слизової оболонки та бере участь у регуляції функціональної активності ворсинок і крипт.

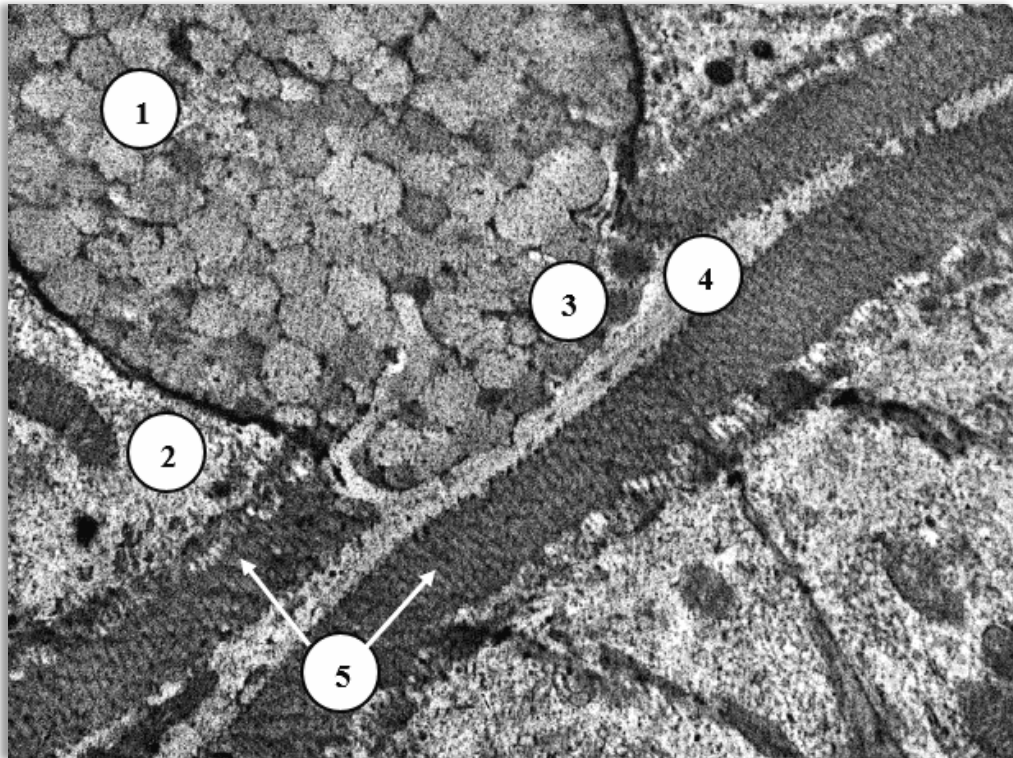
На ультраструктурному рівні чітко візуалізуються клітинні елементи одношарового циліндричного епітелію кишкової ворсинки. Основну популяцію клітин епітелію становили стовпчасті всмоктувальні клітини з облямівкою (ентероцити), для яких була характерна добре розвинена гранулярна ендоплазматична сітка, численні мітохондрії та виражений комплекс Гольджі, що свідчить про їх інтенсивну метаболічну та синтетичну активність. Цитоплазма клітин була осмієфільною. Апікальна поверхня ентоцитів формувала щітчкову облямівку, утворену численними щільно розташованими мікрворсинками, які значно збільшують площу всмоктування та забезпечують ефективне здійснення пристінкового травлення. Ядра клітин мали переважно овальну або дещо видовжену форму, розташовувалися центрально та характеризувалися незначним вмістом гетерохроматину, що вказує на їх високу функціональну активність (рис. 3. 7).



Умовні позначки: 1 – стовпчастий епітеліоцит з облямівкою; 2 – просвіт ворсинки; 3 – мікрворсинки; 4 – келихоподібна клітина.

Рисунок 3. 7 – Ультраструктурна організація поверхні кишкової ворсинки клубової кишки щурів контрольної групи. Електроннограма. Зб.: 14000.

Серед епітеліоцитів слизової оболонки клубової кишки визначалися келихоподібні клітини, які виконують секреторну функцію. Вони характеризувалися наявністю великої кількості секреторних гранул, заповнених муцином, що локалізувалися переважно в апікальній частині клітини та надавали їй характерної келихоподібної форми. Цитоплазма клітин була світлішою порівняно з ентероцитами, а ядро – сплюснене, розташоване базально. Добре розвинений секреторний апарат, зокрема комплекс Гольджі, забезпечував синтез і накопичення слизового секрету, який рівномірно вкриває поверхню епітелію, виконуючи функцію механічного та хімічного захисту слизової оболонки від дії агресивних факторів та формуючи структурно-функціональну цілісність епітеліального бар'єра (рис. 3. 8).



Умовні позначки: 1 – келихоподібна клітина; 2 – стовпчастий епітеліоцит з облямівкою; 3 – виділення секреторних гранул; 4 – просвіт ворсинки; 5 – мікрворсинки.

Рисунок 3. 8 – Ультраструктурна келихоподібної клітини ворсинки слизової оболонки клубової кишки щурів контрольної групи. Електроннограма.

Зб.: 14000.

У ході дослідження визначали морфометричні показники стінки клубової кишки, які включали загальну товщину стінки та товщину окремих оболонок: слизової, підслизової, м'язової і серозної. Отримані дані використовували для комплексної оцінки структурної організації стінки кишки та виявлення можливих морфологічних змін за умов експериментального впливу (табл. 3. 1).

Таблиця 3. 1

Середня товщина стінки клубової кишки лабораторних тварин
контрольної групи

Показник	Контрольна група
Середня загальна товщина кишкової стінки (мкм)	462,68 ± 9,43
Середня товщина слизової оболонки (мкм)	344,56 ± 7,99
Середня товщина підслизової оболонки (мкм)	30,33 ± 2,62
Середня товщина м'язової оболонки (мкм)	52,59 ± 1,74
Середня товщина серозної оболонки (мкм)	10,3 ± 0,91

Поряд з цим було визначено середню кількість основних клітинних елементів епітелію ворсинок – стовпчастих епітеліоцитів з облямівкою та келихоподібних клітин (табл. 3. 2).

Таблиця 3. 2

Середня кількість основних клітинних елементів ворсинок клубової кишки
лабораторних тварин контрольної групи (середня у 10 полях зору)

Показник	Контрольна група
Стовпчасти епітеліоцити з облямівкою	39,18 ± 0,23
Келихоподібні клітини	27,21 ± 0,18

У криптах Ліберкюна проводили визначення середньої кількості основних клітинних елементів, зокрема стовпчастих епітеліоцитів з облямівкою, келихоподібних клітин, клітин Панета та стовпчастих епітеліоцитів без облямівки. Необхідність окремого морфометричного аналізу клітинного складу

крипт зумовлена їх провідною роллю як зони проліферації та диференціації епітелію слизової оболонки клубової кишки. Саме в криптах відбувається постійне оновлення клітинного пулу з подальшою міграцією клітин у напрямку ворсинок, де вони досягають функціональної зрілості. У зв'язку з цим окреме вивчення клітинного складу крипт є необхідним для оцінки процесів проліферації, диференціації та регенерації епітелію слизової оболонки (табл. 3. 3).

Таблиця 3. 3

Середня кількість основних клітинних елементів крипт Ліберкюна клубової кишки лабораторних тварин контрольної групи (середня у 10 полях зору)

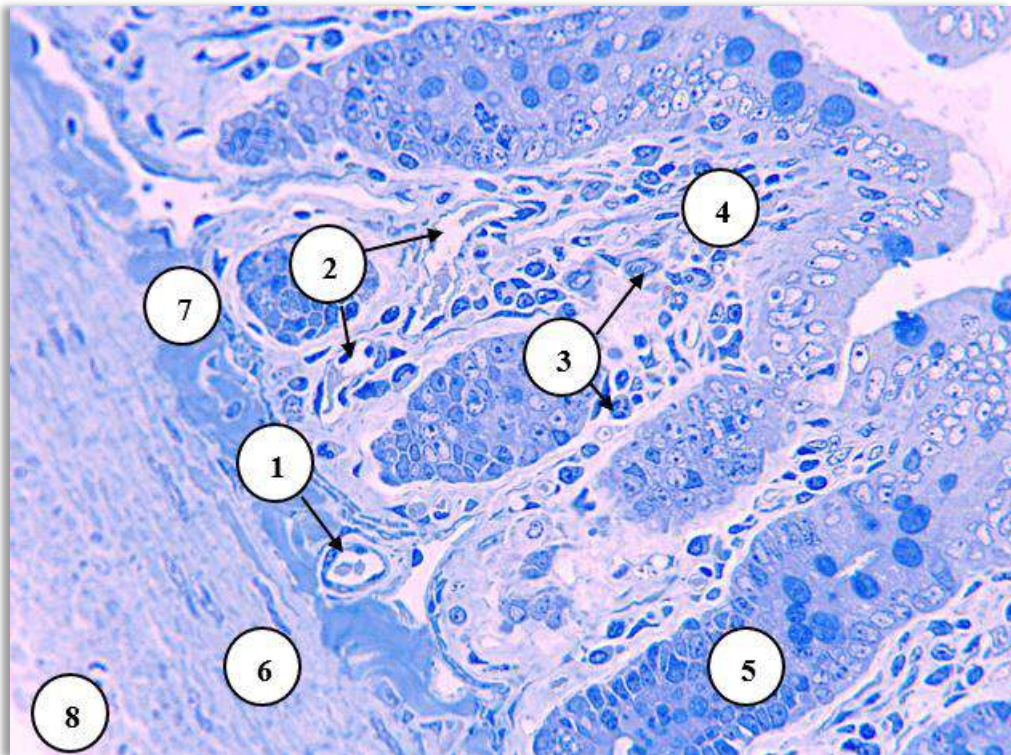
Показник	Контрольна група
Стовпчасті епітеліоцити з облямівкою	19,32 ± 0,23
Келихоподібні клітини	15,73 ± 0,11
Клітини Панета	5,23 ± 0,06
Стовпчасті епітеліоцити без облямівки	30,16 ± 0,16

Таким чином, будова стінки клубової кишки характеризується складною організацією епітеліальних, сполучнотканинних і м'язових елементів, що забезпечують виконання травної, всмоктувальної, бар'єрної та імунної функцій і зумовлюють високу чутливість тканини до дії зовнішніх і внутрішніх чинників, а також її здатність швидко реагувати на них шляхом структурно-функціональної перебудови.

3. 3 Особливості гемомікроциркуляторного русла клубової кишки білих лабораторних щурів контрольної групи

Гемомікроциркуляторне русло (ГМЦР) клубової кишки щурів є складною функціонально інтегрованою системою судин, що забезпечує транспорт кисню і поживних речовин до тканин, виведення продуктів метаболізму. Бере участь у процесах трофічного забезпечення, регенерації та формуванні місцевих імунних реакцій слизової оболонки.

Структурно ГМЦР утворене резистивною (артеріоли), обмінною (капіляри) та емнісною (венули) ланками, які виявлялися як у слизовій, так і у підслизовій оболонках (рис. 3. 9).



Умовні позначки: 1 – артеріола; 2 – венула; 3 – капіляр; 4 – кишкова ворсинка; 5 – крипта Ліберкюна; 6 – м’язова оболонка; 7 – підслизова оболонка; 8 – серозна оболонка.

Рисунок 3. 9 – Ланки гемомікроциркуляторного русла клубової кишки щурів контрольної групи. Напівтонкий епоксидний зріз. Забарвлення: метиленовий синій. Зб.: ок.: 10; об.: 40.

Артеріоли є початковими компонентами гемомікроциркуляторного русла та відіграють ключову роль у регуляції кровопостачання клубової кишки. Вони виявлялися як у слизовій, так і у підслизовій оболонках. У підслизовій оболонці середній загальний діаметр артеріол у тварин контрольної групи становив $(13,14 \pm 0,29)$ мкм, при цьому середній діаметр просвіту дорівнював $(9,25 \pm 0,17)$ мкм, а товщина судинної стінки – $(3,89 \pm 0,11)$ мкм. У слизовій оболонці відповідні морфометричні показники були дещо меншими і складали $(11,29 \pm 0,34)$ мкм, $(8,24 \pm 0,23)$ мкм та $(3,05 \pm 0,09)$ мкм відповідно.

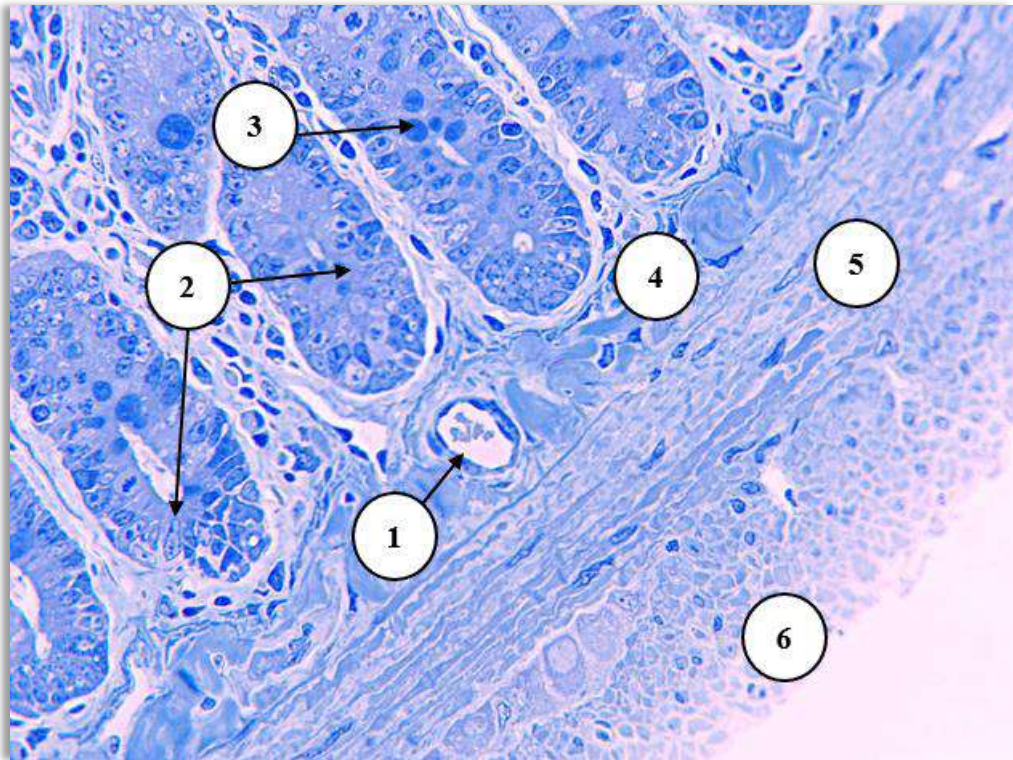
Стінка артеріол клубової кишки має типовий трьохшаровий тип організації та складається з інтими, медії та адвентиції. Внутрішній шар утворений одношаровим ендотелієм, клітини якого розміщені на базальній мембрані. Ендотеліоцити характеризувалися видовженою формою, центрально розташованими овальними ядрами та наявністю піноцитозних везикул, що забезпечують трансцелюлярний транспорт. У їх цитоплазмі визначалися органели синтетичного апарату, зокрема мітохондрії та елементи комплексу Гольджі. Між клітинами формувалися щільні та щілинні контакти, які забезпечують бар'єрну функцію та регуляцію проникності судинної стінки.

Середня оболонка артеріол була сформована, зазвичай, одним шаром гладких міоцитів, орієнтованих циркулярно навколо просвіту судини. Електронно-мікроскопічне дослідження показало, що гладкі міоцити середньої оболонки судини розташовані компактно та утворюють щільні контакти. Їхні відростки проходять через внутрішню еластичну мембрану, забезпечуючи прямий контакт із ендотеліоцитами.

Зовнішній шар (адвентиція) складався з пухкої сполучної тканини, що містила колагенові й еластичні волокна, поодинокі фібробласти, перицити та нервові елементи. Периваскулярні нервові структури забезпечують регуляцію тонуусу судинної стінки.

Функціонально артеріоли виступають основною резистивною ланкою гемомікроциркуляторного русла, оскільки зміни скоротливої активності їх

м'язового шару визначають інтенсивність кровотоку в капілярній мережі (рис. 3. 10).

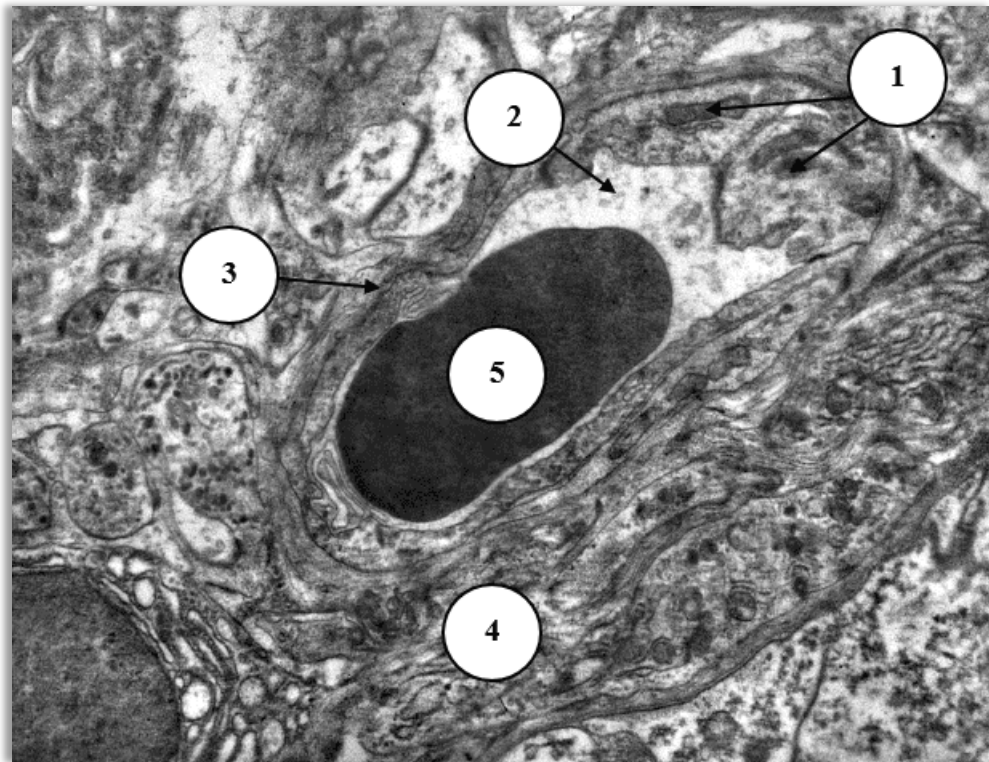


Умовні позначки: 1 – артеріола заповнена форменими елементами крові; 2 – крипти Ліберкюна; 3 – келихоподібна клітина; 4 – підслизова оболонка; 5 – м'язова оболонка; 6 – серозна оболонка.

Рисунок 3. 10 – Елементи резистивної ланки клубової кишки щурів контрольної групи. Напівтонкий епоксидний зріз. Забарвлення: метиленовий синій. Зб.: ок.: 10; об.: 40.

Капіляри слизової та підслизової оболонок клубової кишки характеризувалися подібною структурною організацією. У тварин контрольної групи в підслизовій основі середній загальний діаметр капілярів становив $(5,16 \pm 0,05)$ мкм, при цьому діаметр їх просвіту дорівнював $(4,65 \pm 0,04)$ мкм, а товщина стінки – $(0,51 \pm 0,02)$ мкм. У слизовій оболонці відповідні показники були дещо меншими і складали $(4,86 \pm 0,04)$ мкм, $(4,41 \pm 0,05)$ мкм та $(0,45 \pm 0,02)$ мкм відповідно.

Мікроскопічне та ультраструктурне дослідження показало, що стінка капілярів утворена ендотеліоцитами, що щільно прилягають до базальної мембрани. Ендотеліальні клітини були нерегулярної видовженої форми, повторювали контури судини та фіксувалися до базальної мембрани якірними філаментами. При цьому базальні відділи клітин були більш розширеними порівняно з апікальними. Капіляри локалізувалися у периваскулярному просторі, утвореному пухкою волокнистою сполучною тканиною, що містила велику кількість мікрофібрил. Їх просвіт містив поодинокі еритроцити та аморфний світлооптичний вміст (рис. 3. 11).



Умовні позначки: 1 – ендотеліоцити; 2 – світлооптичний вміст капіляру; 3 – базальна мембрана капіляру; 4 – пухка волокниста сполучна тканина; 5 – еритроцит у просвіті капіляра.

Рисунок 3. 11 – Капіляр підслизової оболонки клубової кишки щурів контрольної групи. Електронограма. Зб.: 10000.

Смнісна ланка гемомікроциркуляторного русла клубової кишки утворена венулами, які відіграють важливу роль у депонуванні крові та участі у запальних

і імунних реакціях. Морфометричний аналіз показав, що у тварин контрольної групи венули підслизової основи характеризувалися більшими розмірами порівняно зі слизовою оболонкою. Так, у підслизовій оболонці їх середній загальний діаметр становив $(19,08 \pm 0,38)$ мкм, діаметр просвіту – $(16,79 \pm 0,33)$ мкм, а товщина стінки – $(2,29 \pm 0,02)$ мкм, тоді як у слизовій оболонці ці показники склали $(16,14 \pm 0,29)$ мкм, $(14,52 \pm 0,21)$ мкм та $(1,62 \pm 0,02)$ мкм відповідно.

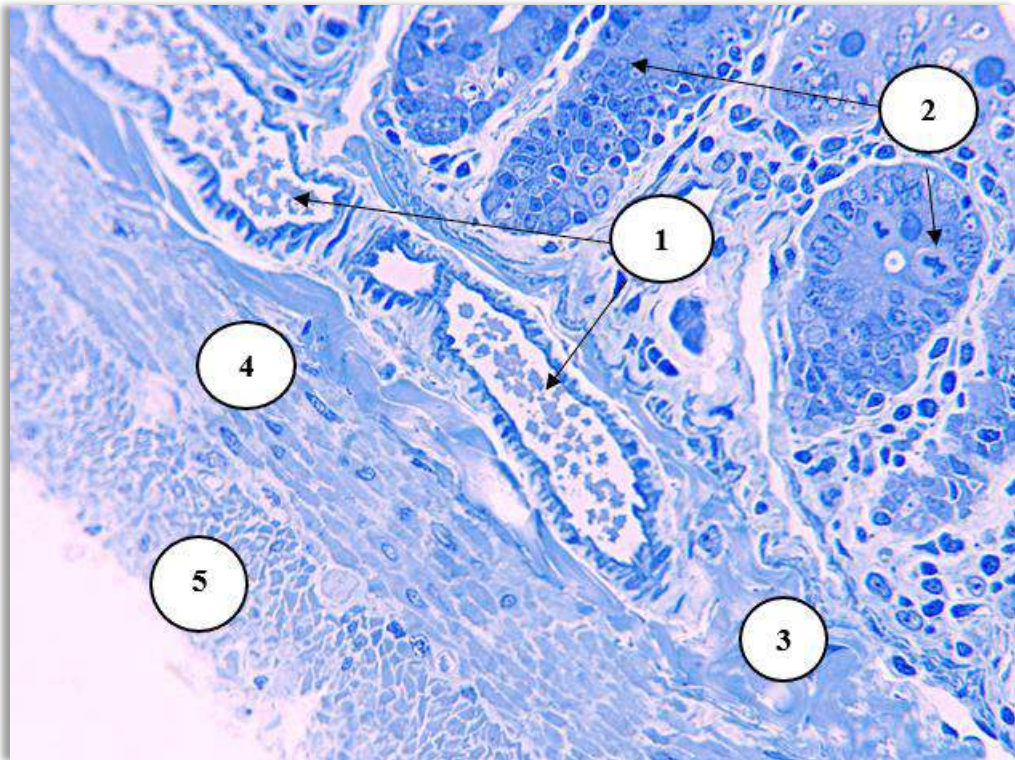
На світлооптичному рівні венули визначалися як судини з нерівномірним, часто деформованим просвітом і відносно тонкою стінкою. Їх внутрішня оболонка була утворена ендотеліальними клітинами, розташованими на базальній мембрані, при цьому внутрішня еластична мембрана була відсутня або слабо виражена. На відміну від артеріол, для венул характерним є домінування зовнішньої оболонки, яка утворена пухкою волокнистою сполучною тканиною з добре розвиненим волокнистим компонентом. У судинах більшого калібру виявлявся тонкий, місцями переривчастий шар гладких міоцитів.

Ультраструктурно ендотеліоцити венул характеризувалися відносно великою площею цитоплазми, наявністю великих ядер і менш вираженою системою піноцитозних везикул. Міжклітинні контакти були менш щільними, а міжклітинні щілини ширшими порівняно з капілярами, що створює умови для трансендотеліальної міграції формених елементів крові. Базальна мембрана часто мала нерівномірну товщину, місцями виглядала подвоєною або фрагментованою.

Зовні судини оточували перицити та периваскулярна сполучна тканина, в якій визначалися фібробласти, нервові волокна та колагенові структури. Наявність адгезійних молекул на поверхні ендотелію забезпечує прикріплення лейкоцитів і їх подальшу міграцію у тканини.

Зазначені морфологічні та ультраструктурні особливості венул зумовлюють їх високу функціональну активність у системі гемомікроциркуляції. Підвищена проникність ендотеліального шару, розширені міжклітинні щілини та структурна варіабельність базальної мембрани створюють сприятливі умови

для обміну рідини, макромолекул і клітинних елементів між кров'ю та навколишніми тканинами (рис. 3. 12).



Умовні позначки: 1 – венула підслизової оболонки заповнена форменими елементами крові; 2 – крипти Ліберкюна; 3 – підслизова оболонка; 4 – м'язова оболонка; 5 – серозна оболонка.

Рисунок 3. 12 – Елементи ємнісної ланки клубової кишки щурів контрольної групи. Напівтонкий епоксидний зріз. Забарвлення: метиленовий синій.

Зб.: ок.: 10; об.: 40.

Таким чином, гемомікроциркуляторне русло клубової кишки щурів характеризується чіткою структурно-функціональною організацією, у якій кожна ланка – артеріоли, капіляри та венули – виконує специфічну роль у забезпеченні тканинного гомеостазу. Артеріоли як резистивна ланка регулюють об'єм кровотоку шляхом зміни тонуусу м'язової стінки, капіляри забезпечують ефективний обмін газів, поживних речовин і метаболітів, тоді як венули виконують ємнісну функцію, беруть участь у депонуванні крові та реалізації імунних і запальних реакцій. Виявлені морфологічні та ультраструктурні

особливості судин, зокрема варіабельність просвіту, товщини стінки та ступеня розвитку міжклітинних контактів, свідчать про високу функціональну пластичність гемомікроциркуляторного русла. Це забезпечує його здатність швидко реагувати на дію різних чинників шляхом перебудови кровотоку, проникності судинної стінки та інтенсивності транскапілярного обміну.

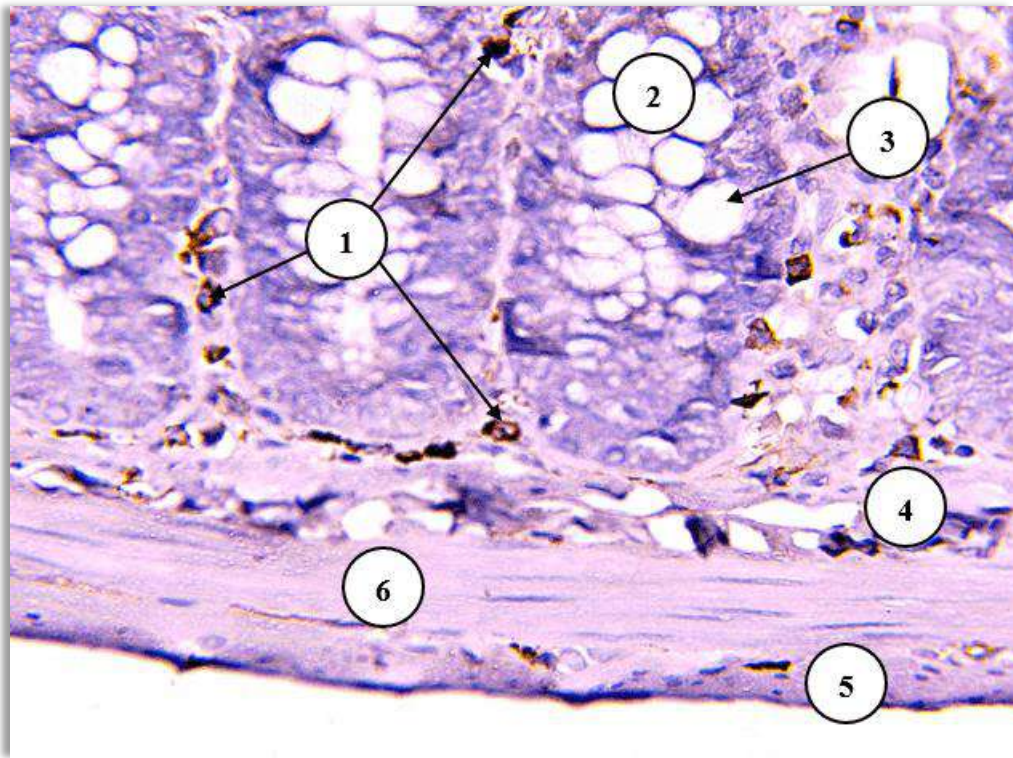
3.4 Імуногістохімічна характеристика структурних компонентів клубової кишки білих лабораторних щурів контрольної групи

Імуногістохімічне дослідження є одним із провідних методів оцінки клітинного складу СОКК, що дозволяє здійснювати ідентифікацію окремих популяцій імунокомпетентних клітин із використанням специфічних маркерів. Важливе значення серед них мають CD4, CD8, CD20 та CD68, що відображають стан клітинної і гуморальної ланок імунної відповіді, а також маркер проліферативної активності Ki-67. Застосування даного підходу забезпечує можливість комплексної оцінки імуноморфологічних змін СОКК, які виникають на тлі впливу екзогенних чинників.

CD4 є специфічним маркером Т-хелперних лімфоцитів, що відіграють провідну роль у регуляції імунної відповіді шляхом активації та координації функціональної активності інших імунокомпетентних клітин. У слизовій оболонці клубової кишки CD4⁺ клітини забезпечують підтримання локального імунного гомеостазу та беруть участь у формуванні адекватної імунної реакції на антигенні стимули.

У контрольній групі CD4-позитивні клітини визначаються переважно у власній пластинці слизової оболонки, де вони розташовуються дифузно між елементами пухкої сполучної тканини. Найбільша їх концентрація відмічається у перикрипталних зонах, а також у безпосередній близькості до судин мікроциркуляторного русла, що свідчить про їх активну участь у формуванні локальних імунних реакцій. Окремі CD4⁺ клітини виявляються під епітеліальним шаром, формуючи субепітеліальні скупчення та забезпечуючи імунний контроль на межі з просвітом кишки.

Імунопозитивна реакція проявляється у вигляді чіткого коричневого забарвлення цитоплазми клітин різної інтенсивності, що дозволяє достовірно ідентифікувати CD4⁺ лімфоцити (рис. 3. 13).



Умовні позначки: 1 – Т-хелпери; 2 – крипти Ліберкюна; 3 – келихоподібні клітини; 4 – підслизова оболонка; 5 – серозна оболонка; 6 – м'язова оболонка.

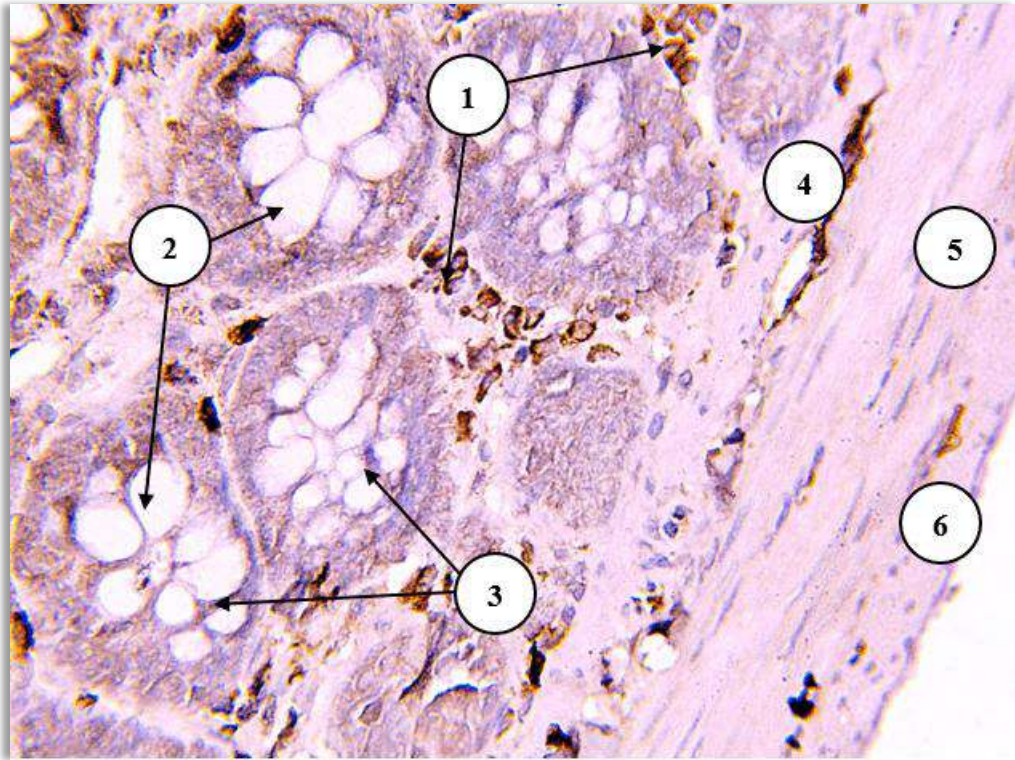
Рисунок 3. 13 – Розподіл CD4⁺-імунореактивних структур у клубовій кишці щурів контрольної групи. Парафіновий зріз. Забарвлення: імуногістохімічна реакція з CD4-позитивним антигеном із дозabarвленням гематоксилином

Майєра. Зб.: ок.: 10; об.: 40.

CD8 є маркером цитотоксичних Т-лімфоцитів, які забезпечують елімінацію інфікованих і пошкоджених клітин, а також відіграють важливу роль у реалізації клітинної імунної відповіді. У слизовій оболонці клубової кишки CD8⁺ клітини беруть участь у підтриманні бар'єрної функції епітелію та контролі імунологічної толерантності.

У контрольній групі CD8⁺-імунореактивні клітини визначаються переважно у власній пластинці слизової оболонки, де вони розташовуються дифузно між клітинними елементами сполучної тканини. Водночас відзначається їх більш виражена локалізація у перикрипталних ділянках із формуванням скупчень навколо кишкових крипт. Окремі CD8⁺ клітини

виявляються у безпосередній близькості до базальної мембрани епітелію, що свідчить про їх участь у забезпеченні локального імунного нагляду. Також поодинокі імунопозитивні клітини визначаються у периваскулярних зонах. Імунопозитивна реакція проявляється у вигляді інтенсивного коричневого забарвлення цитоплазми клітин (рис. 3. 14).



Умовні позначки: 1 – цитотоксичні Т-лімфоцити; 2 – крипти Ліберкюна; 3 – келихоподібні клітини; 4 – підслизова оболонка; 5 – м'язова оболонка; 6 – серозна оболонка.

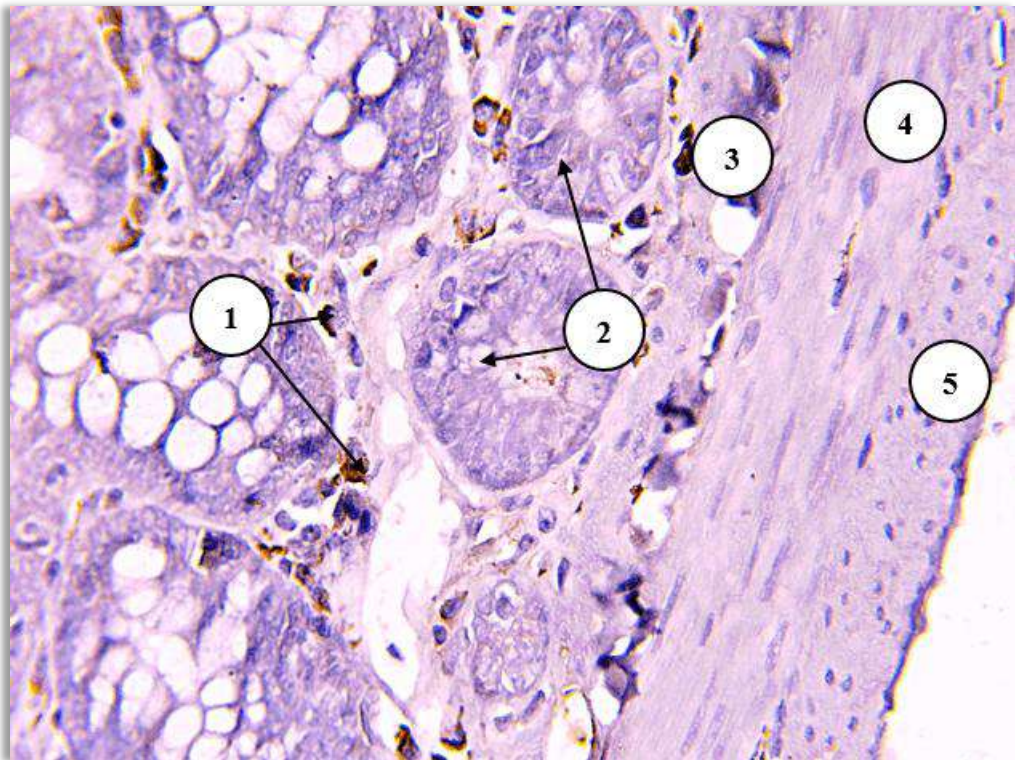
Рисунок 3. 14 – Розподіл CD8⁺-імунореактивних структур у клубовій кишці щурів контрольної групи. Парафіновий зріз. Забарвлення: імуногістохімічна реакція з CD8-позитивним антигеном із дозabarвленням гематоксилином

Майєра. Зб.: ок.: 10; об.: 40.

CD20 є специфічним маркером В-лімфоцитів, які забезпечують гуморальну ланку імунної відповіді шляхом диференціювання у плазматичні клітини та продукції антитіл. У слизовій оболонці клубової кишки CD20⁺

клітини беруть участь у формуванні локального імунітету, зокрема у відповідях на антигени, що надходять із просвіту кишки.

У контрольній групі CD20⁺-імунореактивні клітини локалізуються переважно у власній пластинці слизової оболонки, де вони розташовуються як поодинокі, так і у вигляді невеликих скупчень серед клітинних елементів пухкої сполучної тканини. Найбільш виражена їх концентрація відмічається у перикрипталних ділянках, а також у зонах, прилеглих до судин мікроциркуляторного русла. Окремі CD20⁺ клітини формують обмежені осередки клітинної інфільтрації, що відповідає фізіологічному рівню імунної активності слизової оболонки. Імунопозитивна реакція проявляється у вигляді коричневого забарвлення цитоплазми клітин різної інтенсивності (рис. 3. 15).



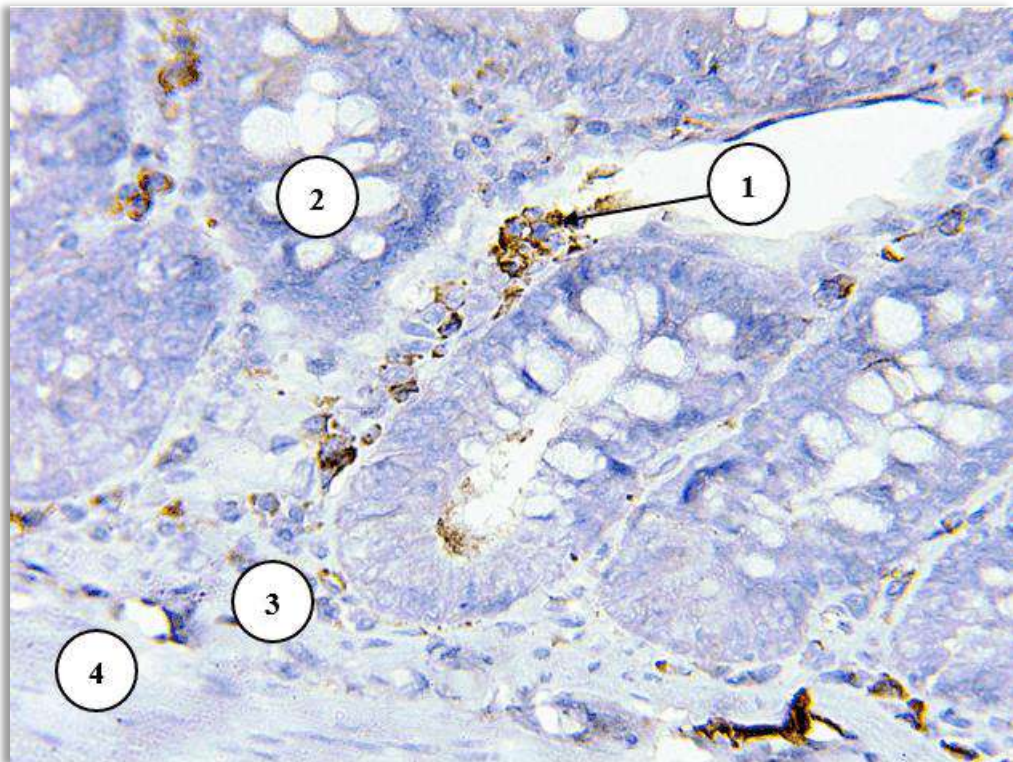
Умовні позначки: 1 – В-лімфоцити; 2 – крипти Ліберкюна; 3 – підслизова оболонка; 4 – м'язова оболонка; 5 – серозна оболонка.

Рисунок 3. 15 – Розподіл CD20⁺-імунореактивних структур у клубовій кишці щурів контрольної групи. Парафіновий зріз. Забарвлення: імуногістохімічна реакція з CD20-позитивним антигеном із дозabarвленням гематоксиліном

Майєра. Зб.: ок.: 10; об.: 40.

CD68 є маркером макрофагів, які належать до системи мононуклеарних фагоцитів і відіграють важливу роль у процесах фагоцитозу, презентації антигенів та регуляції запальної відповіді. У слизовій оболонці клубової кишки CD68⁺ клітини забезпечують елімінацію чужорідних агентів і клітинного детриту, а також підтримання тканинного гомеостазу.

У контрольній групі CD68⁺-імунореактивні клітини локалізуються переважно у власній пластинці слизової оболонки, розташовуючись нерівномірно серед клітинних елементів пухкої сполучної тканини. Найбільша кількість відмічається у перикрипталних ділянках, а також у зонах, прилеглих до судин мікроциркуляторного русла. Окремі CD68⁺ клітини виявляються у субепітеліальних відділах (рис. 3. 16).



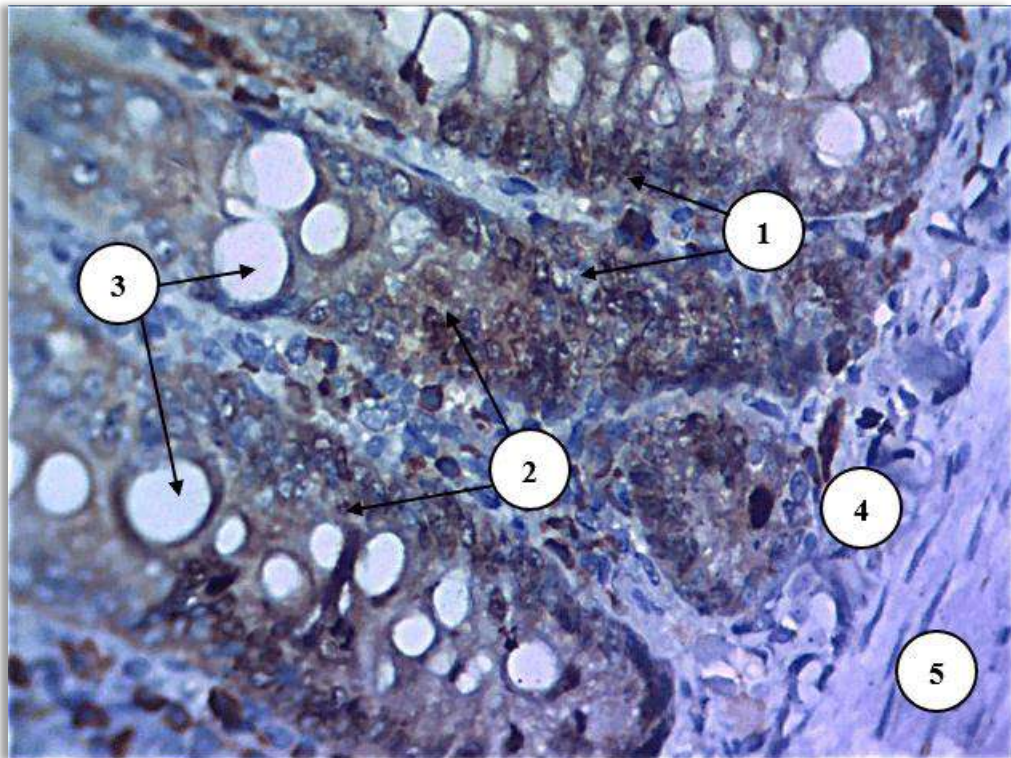
Умовні позначки: 1 – макрофаги; 2 – крипти Ліберкюна; 3 – підслизова оболонка; 4 – м'язова оболонка.

Рисунок 3. 16 – Розподіл CD68⁺-імунореактивних структур у клубовій кишці щурів контрольної групи. Парафіновий зріз. Забарвлення: імуногістохімічна реакція з CD68-позитивним антигеном із дозабарвленням гематоксиліном

Майєра. Зб.: ок.: 10; об.: 40.

Макрофаги характеризуються більшою кількістю цитоплазми порівняно з лімфоцитами та нерідко мають неправильної форми контури. Імунопозитивна реакція проявляється у вигляді інтенсивного коричневого забарвлення цитоплазми, яке може мати зернистий характер, що відповідає внутрішньоклітинному накопиченню фагоцитованого матеріалу. Розподіл CD68⁺ клітин має осередковий характер без формування масивних інфільтратів.

Ki-67 є маркером проліферативної активності клітин, який експресується у фазах клітинного циклу G1, S, G2 та M і відсутній у стані спокою (G0). Визначення Ki-67 дозволяє оцінити інтенсивність клітинного оновлення та регенераторні процеси у тканинах (рис. 3. 17).



Умовні позначки: 1 – Ki67- позитивні структури; 2 – крипти Ліберкюна; 3 – спустошені келихоподібні клітини; 4 – підслизова оболонка; 5 – м'язова оболонка.

Рисунок 3. 17 – Розподіл Ki67-імуноореактивних структур у клубовій кишці щурів контрольної групи. Парафіновий зріз. Забарвлення: імуногістохімічна реакція з Ki67-позитивним антигеном із дозabarвленням гематоксиліном

Майєра. Зб.: ок.: 10; об.: 40.

У контрольній групі Ki-67⁺-імунореактивні клітини локалізуються переважно в епітелії крипт слизової оболонки клубової кишки. Найбільш виражена експресія маркера спостерігається у базальних та супрабазальних відділах крипт, де зосереджені проліферуючі клітини. У напрямку до поверхневого епітелію кількість Ki-67⁺ клітин поступово зменшується, що відповідає фізіологічній зональності процесів проліферації та диференціювання епітеліоцитів. Імунопозитивна реакція має ядерну локалізацію та проявляється у вигляді коричневого забарвлення ядер різної інтенсивності. Розподіл Ki-67⁺ клітин є впорядкованим і обмежується переважно проліферативними зонами крипт без ознак патологічного поширення у поверхневі відділи слизової оболонки.

З метою кількісної оцінки клітинного складу слизової оболонки клубової кишки проведено морфометричне дослідження CD4⁺, CD8⁺, CD20⁺ та CD68⁺ клітин, а також клітин із експресією Ki-67 (табл. 3. 4).

Таблиця 3. 4

Середня кількість імунореактивних клітин клубової кишки лабораторних тварин контрольної групи (середня у 10 полях зору)

Показник	Контрольна група
CD4 ⁺ імунопозитивні клітини	24,81 ± 0,34
CD8 ⁺ імунопозитивні клітини	40,63 ± 0,69
CD20 ⁺ імунопозитивні клітини	28,73 ± 0,54
CD68 ⁺ імунопозитивні клітини	26,44 ± 0,25
Ki-67 імунопозитивні клітини	31,09 ± 0,74

Узагальнюючи результати імуногістохімічного дослідження, слід зазначити, що розподіл та кількісні показники CD4⁺, CD8⁺, CD20⁺ та CD68⁺ клітин, а також рівень експресії Ki-67 у слизовій оболонці клубової кишки тварин контрольної групи відповідають фізіологічним показникам. Просторова організація імунокомпетентних клітин характеризується типовою локалізацією

у власній пластинці слизової оболонки з переважанням перикрипталного, субепітеліального та периваскулярного розміщення. Виявлені особливості розподілу CD4⁺ і CD8⁺ лімфоцитів свідчать про збережений баланс клітинної ланки імунітету, тоді як наявність CD20⁺ клітин підтверджує фізіологічний стан гуморальної імунної відповіді. Рівень CD68⁺ макрофагів відображає адекватну фагоцитарну активність, а характер експресії Ki-67 відповідає нормальним процесам проліферації епітелію крипт. Отримані дані свідчать про збережений імунний гомеостаз слизової оболонки клубової кишки за відсутності ознак патологічних змін.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Клубова кишка є структурно та функціонально спеціалізованим відділом тонкої кишки з характерними анатомічними особливостями будови та топографії. Особливості її кровопостачання, зокрема наявність розгалуженої судинної мережі та анастомозів, забезпечують адекватну трофіку і функціонування кишкової стінки.

2. Стінка клубової кишки щурів контрольної групи характеризується складною структурною організацією, що включає епітеліальні, сполучнотканинні та м'язові компоненти, які забезпечують реалізацію травної, всмоктувальної, бар'єрної та імунної функцій. У її будові виділяють слизову, підслизову, м'язову та серозну оболонки. Слизова оболонка має характерну будову з наявністю ворсинок і крипт. Результати мікроскопічного дослідження свідчать про відсутність істотних відмінностей у будові клубової кишки щурів порівняно з аналогічним відділом тонкої кишки людини.

3. Середня загальна товщина стінки клубової кишки щурів контрольної групи становила $(462,68 \pm 9,43)$ мкм; при цьому товщина слизової оболонки дорівнювала $(344,56 \pm 7,99)$ мкм, підслизової – $(30,33 \pm 2,62)$ мкм, м'язової – $(52,59 \pm 1,74)$ мкм, а серозної – $(10,3 \pm 0,91)$ мкм.

4. При морфометричному дослідженні кількості основних клітинних елементів кишкових ворсинок встановлено, що середня кількість (у 10 полях

зору) стовпчастих епітеліоцитів з облямівкою становила $(39,18 \pm 0,23)$; келихоподібних клітин – $(27,21 \pm 0,18)$. При підрахунку клітин у криптах Ліберкюна визначено, що середня кількість стовпчастих епітеліоцитів з облямівкою складала $(19,32 \pm 0,23)$, келихоподібних клітин – $(15,73 \pm 0,11)$, клітин Панета – $(5,23 \pm 0,06)$, а стовпчастих епітеліоцитів без облямівки – $(30,16 \pm 0,16)$.

5. Структурно ГМЦР клубової кишки було утворено резистивною (артеріоли), обмінною (капіляри) та ємнісною (венули) ланками, що визначалися у складі слизової і підслизової оболонки.

6. Артеріоли належали до початкової ланки гемомікроциркуляторного русла та виконували провідну роль у регуляції кровопостачання клубової кишки. Вони виявлялися як у слизовій, так і в підслизовій оболонках. У підслизовій оболонці середній загальний діаметр артеріол у тварин контрольної групи становив $(13,14 \pm 0,29)$ мкм, середній діаметр їх просвіту – $(9,25 \pm 0,17)$ мкм, тоді як середня товщина судинної стінки дорівнювала $(3,89 \pm 0,11)$ мкм. У слизовій оболонці ці морфометричні показники становили $(11,29 \pm 0,34)$ мкм, $(8,24 \pm 0,23)$ мкм та $(3,05 \pm 0,09)$ мкм відповідно.

7. Капіляри слизової та підслизової оболонки клубової кишки виконували обмінну функцію. У тварин контрольної групи в підслизовій основі середній загальний діаметр капілярів становив $(5,16 \pm 0,05)$ мкм, середній діаметр їх просвіту – $(4,65 \pm 0,04)$ мкм, тоді як середня товщина стінки дорівнювала $(0,51 \pm 0,02)$ мкм. У слизовій оболонці аналогічні морфометричні показники становили $(4,86 \pm 0,04)$ мкм, $(4,41 \pm 0,05)$ мкм та $(0,45 \pm 0,02)$ мкм відповідно.

8. Венули клубової кишки відігравали важливу роль у депонуванні крові та брали участь у запальних та імунних реакціях. Морфометричний аналіз показав, що у підслизовій оболонці їх середній загальний діаметр становив $(19,08 \pm 0,38)$ мкм, середній діаметр просвіту – $(16,79 \pm 0,33)$ мкм, а середня товщина стінки – $(2,29 \pm 0,02)$ мкм, тоді як у слизовій оболонці ці показники складала $(16,14 \pm 0,29)$ мкм, $(14,52 \pm 0,21)$ мкм та $(1,62 \pm 0,02)$ мкм відповідно.

9. Результати імуногістохімічного дослідження показали, що розподіл та кількісні показники CD4⁺, CD8⁺, CD20⁺ та CD68⁺ клітин, а також рівень експресії

Ki-67 у слизовій оболонці клубової кишки тварин контрольної групи відповідають фізіологічним показникам. Середня кількість імунопорективних клітин (у 10 полях зору) становила: CD4⁺ – (24,81±0,34), CD8⁺ – (40,63±0,69), CD20⁺ – (28,73±0,54), CD68⁺ – (26,44±0,25), а Ki-67 – (31,09±0,74). Отримані дані свідчили про збережений імунний гомеостаз слизової оболонки клубової кишки за відсутності ознак патологічних змін.

Результати розділу викладені у наступних публікаціях автора:

[238] Oliinichenko YaO, Bilash SM. Structural organisation of the rat ileum in a comparative species context. *Bulletin of Problems in Biology and Medicine*. 2025;3(178):403-410. DOI: 10.29254/2077-4214-2025-3-178-403-410.

[239] Олійніченко ЯО. Метричні зміни стінки клубової кишки щурів при дії комплексу харчових хімічних добавок на ранніх термінах експерименту. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2024;24(2(86)):131-136. DOI: 10.31718/2077-1096.24.2.131.

[240] Bilash SM, Oliinichenko YaO, Pronina OM, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, Donchenko SV, et al. Characteristics of metric parameters of the ileum wall in rats under long-term complex influence of chemical food additives. *World of Medicine and Biology*. 2024;3(89):203-207. DOI: 10.267224/2079-8334-2024-3-89-203-207.

[241] Bilash SM, Oliinichenko YaO, Pronina OM, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, Donchenko SV, et al. Reaction of the capacitive link of the hemomicrocirculatory bed of the ileum under oxidative stress caused by the introduction of a complex of chemical food additives. *World of Medicine and Biology*. 2025;1(91):145-149. DOI: 10.26724/2079-8334-2025-1-91-145-149.

[242] Oliinichenko YaO, Bilash SM, Pronina OM, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, Donchenko SV, et al. Morphological and functional changes in the exchange vessels of the rat ileal mucosa under nitrite accumulation induced by combined administration of monosodium glutamate, sodium nitrite, and Ponceau 4R.

World of Medicine and Biology. 2025;3(93):188-192. DOI: 10.26724/2079-8334-2025-3-93-188-192.

[243] Bilash SM, Oliinichenko YaO, 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. Reports of Morphology. 2025;31(4):12-21. DOI: 10.31393/morphology-journal-2025-31(4)-02.

[244] Олійніченко ЯО, Білаш СМ. Comparative morphology of the ileum. Мат. науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини; 2022 Жовт 11-12; Полтава. Полтава: ПДМУ; 2022. с. 142-143.

[245] Олійніченко ЯО, Білаш СМ. Structural organisation of the rats' ileum. Збірник тез та статей науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини; 2023 Жовт 19-20; Полтава. Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс»; 2023. с. 192-193.

РОЗДІЛ 4

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОЦЕСІВ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СТРУКТУРНИХ КОМПОНЕНТІВ КЛУБОВОЇ КИШКИ БЛИХ ЛАБОРАТОРНИХ ЩУРІВ НА ТЛІ КОРОТКОЧАСНОГО КОМБІНОВАНОГО ВПЛИВУ ХІМІЧНИХ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК

Сучасна морфологія та експериментальна медицина приділяють значну увагу вивченню структурно-функціональних змін органів і тканин за умов впливу екзогенних чинників, зокрема хімічних харчових добавок. У сучасних умовах якість харчових продуктів та їх склад набувають особливої актуальності, оскільки значна кількість споживаних речовин має потенційну біологічну активність і може впливати на метаболічні процеси в організмі. Особливий інтерес становлять органи травної системи, які першими контактують із компонентами їжі та забезпечують їх перетравлення і всмоктування.

Встановлено, що вплив харчових добавок супроводжується розвитком комплексу морфологічних і біохімічних змін у тканинах, які можуть виникати вже на початкових етапах дії та спричиняти порушення структурної організації, зміни мікроциркуляції та дисбаланс клітинних процесів. Серед ключових механізмів розвитку зазначених змін важливу роль відіграє активація оксидативного стресу, що характеризується надмірним утворенням активних форм кисню та пошкодженням клітинних структур. Це, у свою чергу, впливає на проліферативну активність клітин, процеси апоптозу та стан імунної відповіді.

Особливої уваги потребує вивчення морфофункціонального стану клубової кишки, яка виконує важливу роль у забезпеченні бар'єрної, імунної та транспортної функцій. Зміни її структурної організації під впливом харчових добавок можуть формуватися вже на ранніх етапах впливу та мати суттєве значення для подальшого порушення гомеостазу організму. У зв'язку з цим актуальним є проведення комплексних морфологічних та імуногістохімічних

досліджень, спрямованих на виявлення закономірностей перебудови тканин клубової кишки за умов дії хімічних харчових речовин.

4. 1 Перебудова структурних компонентів стінки клубової кишки білих лабораторних щурів на ранніх термінах експериментального дослідження

Встановлено, що зміни морфометричних показників загальної товщини кишкової стінки та її окремих оболонок залежать від тривалості введення комплексу хімічних харчових добавок.

Після 1 тижня експерименту показник середньої загальної товщини кишкової стінки статистично достовірно зріс у 1,52 рази ($p < 0,05$) відносно контрольної групи. Після 4 тижня даний показник залишався вищим за контроль у 1,22 рази, проте знижувався у 1,25 рази відносно попереднього терміну спостереження ($p < 0,05$). Після 8 тижня відзначалося повторне зростання показника – у 1,41 рази порівняно з контролем та у 1,16 рази відносно попереднього терміну (рис. 4. 1).

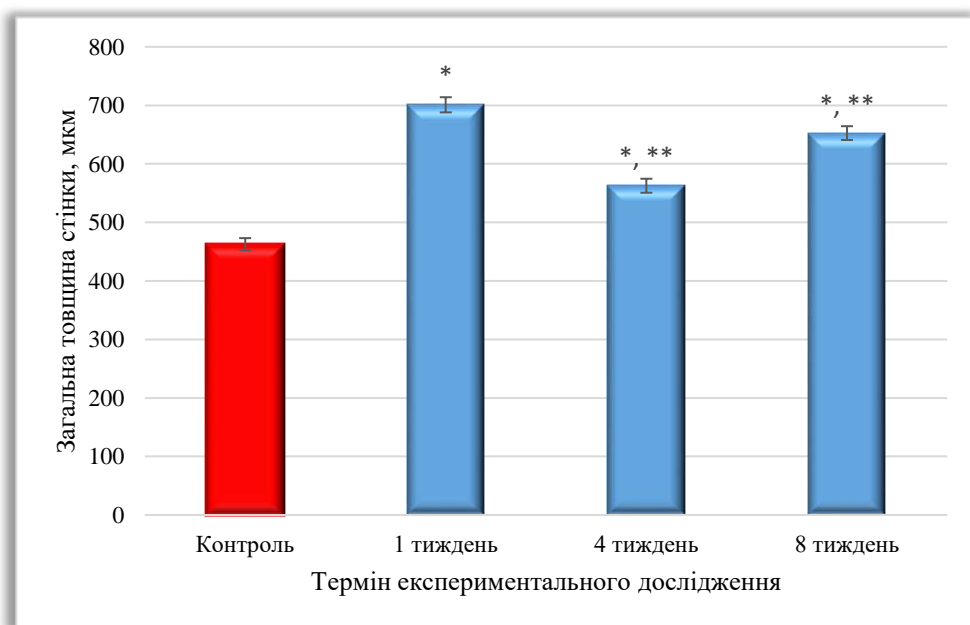


Рисунок 4. 1 – Динаміка змін середніх значень загальної товщини стінки клубової кишки щурів на ранніх етапах введення хімічних харчових добавок.

Оцінюючи змін середньої товщини слизової оболонки встановлено, що після 1 тижня експериментального дослідження даний показник статистично достовірно зріс у 1,67 рази ($p < 0,05$) порівняно з контролем. Після 4 тижня він залишався вищим за контроль у 1,35 рази, однак знижувався у 1,24 рази відносно попереднього терміну спостереження. Після 8 тижня відзначалося повторне підвищення показника – у 1,40 рази порівняно з контролем ($p < 0,05$) та у 1,03 рази відносно попереднього терміну, що не було статистично достовірно при $p < 0,05$ (рис. 4. 2).

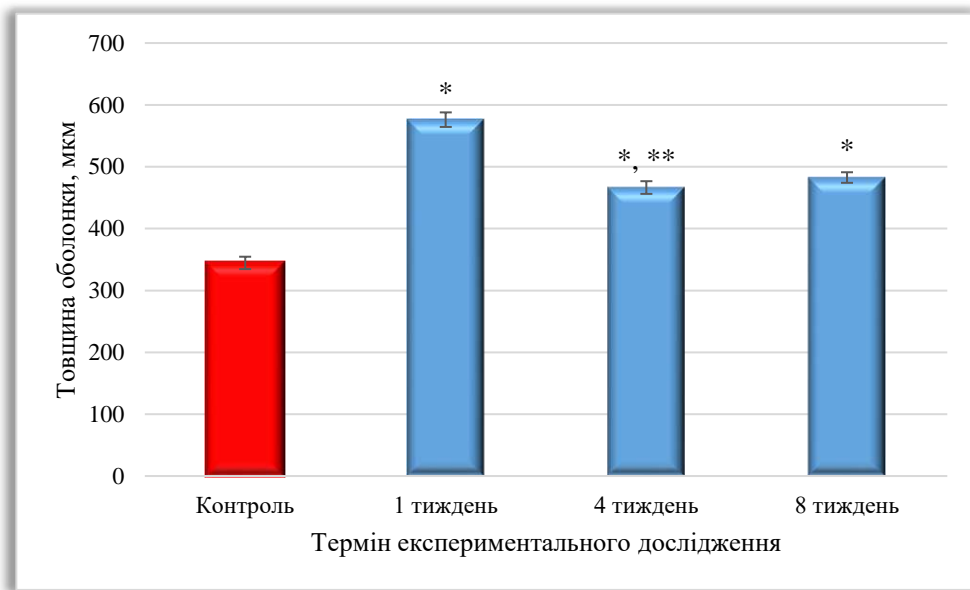


Рисунок 4. 2 – Динаміка змін середніх значень товщини слизової оболонки клубової кишки щурів на ранніх етапах введення хімічних харчових добавок.

Аналізуючи середні показники динаміки товщини підслизової оболонки клубової кишки щурів контрольної та експериментальної груп, встановлено, що після 1 тижня введення комплексу ХХД цей показник був у 1,13 рази нижчим порівняно з контролем. Після 4 тижня, порівняно як із контрольною групою, так і з попереднім терміном дослідження, відзначалося його зростання у 1,21 та 1,34 рази відповідно ($p < 0,05$). Після 8 тижня відмічено зворотню динаміку, що характеризувалася зниженням показника у 1,07 рази відносно контролю та у 1,29 рази щодо попереднього терміну (рис. 4. 3).

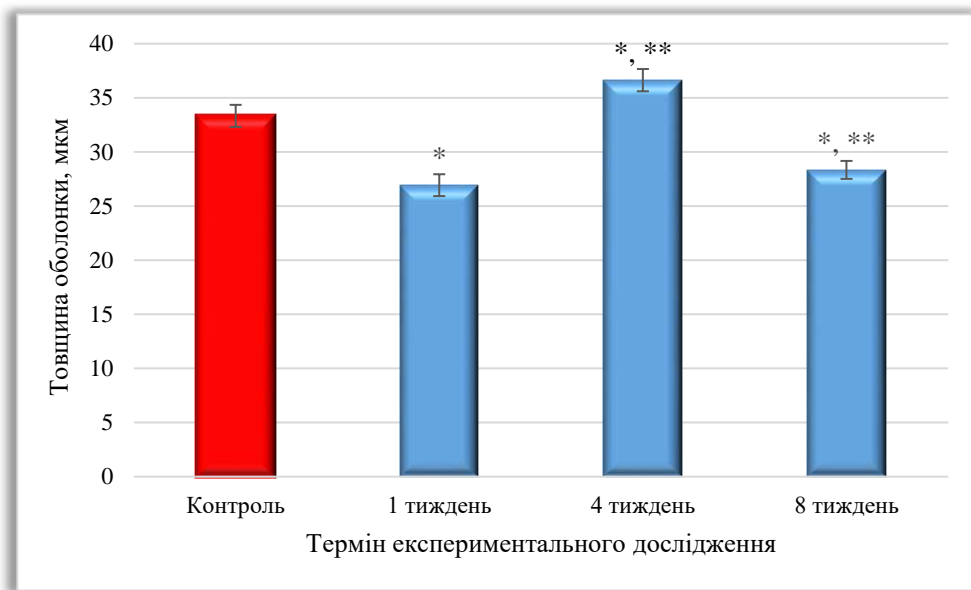


Рисунок 4. 3 – Динаміка змін середніх значень товщини підслизової оболонки клубової кишки щурів на ранніх етапах введення хімічних харчових добавок.

Зміни середньої товщини м'язової оболонки мали наступний характер. Після 1 тижня показник перевищував контрольні значення у 1,53 раза ($p < 0,05$). Після 4 тижня він залишався вищим за контроль у 1,34 раза, проте зменшувався у 1,14 раза відносно попереднього терміну спостереження. Після 8 тижня спостерігалось його повторне підвищення – у 1,46 раза порівняно з контролем та у 1,08 раза відносно 4 тижня (рис. 4.4).

Щодо середніх показників товщини серозної оболонки стінки клубової кишки визначено, що після 1 тижня показник був вищим у 1,44 рази порівняно з контрольною групою. Підвищення показника зберігалось і після 4 тижня – у 1,58 рази відносно контролю та у 1,10 рази щодо попереднього терміну спостереження ($p < 0,05$). Після 8 тижня показник залишався вищим за контроль у 1,11 рази, однак знижувався у 1,44 рази порівняно з попереднім терміном (рис. 4. 5).

Таким чином, на ранніх етапах впливу комплексу харчових добавок у стінці клубової кишки розвиваються виражені морфометричні зміни, що зберігаються у динаміці експерименту та свідчать про активацію компенсаторно-приспосувальних процесів у відповідь на дію екзогенних чинників.

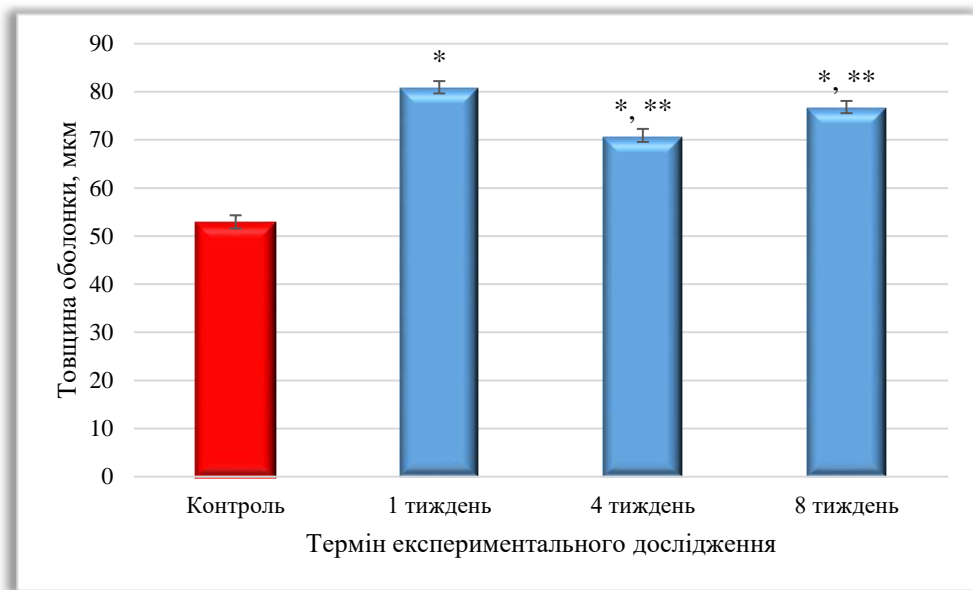


Рисунок 4. 4 – Динаміка змін середніх значень товщини м'язової оболонки клубової кишки щурів на ранніх етапах введення хімічних харчових добавок.

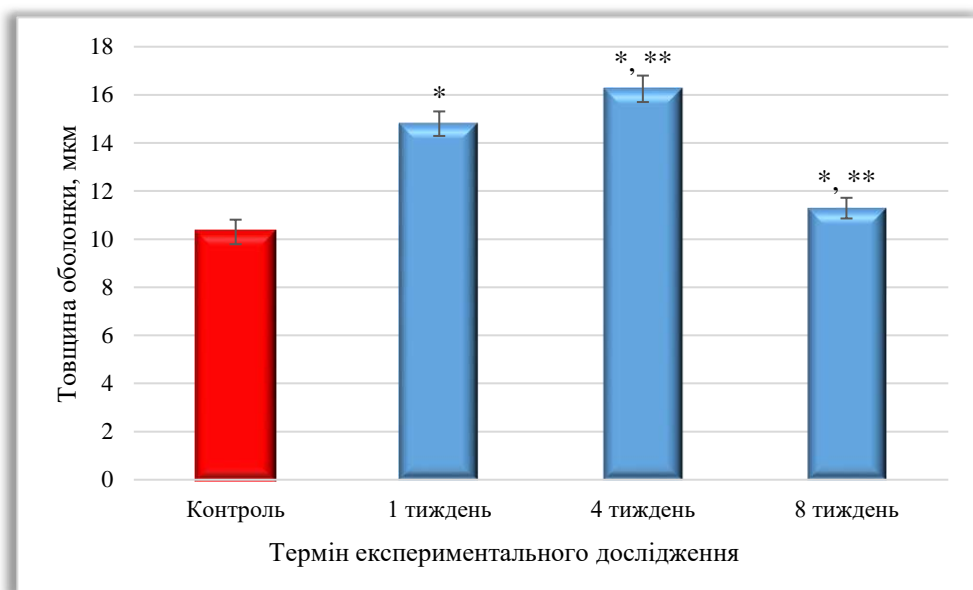
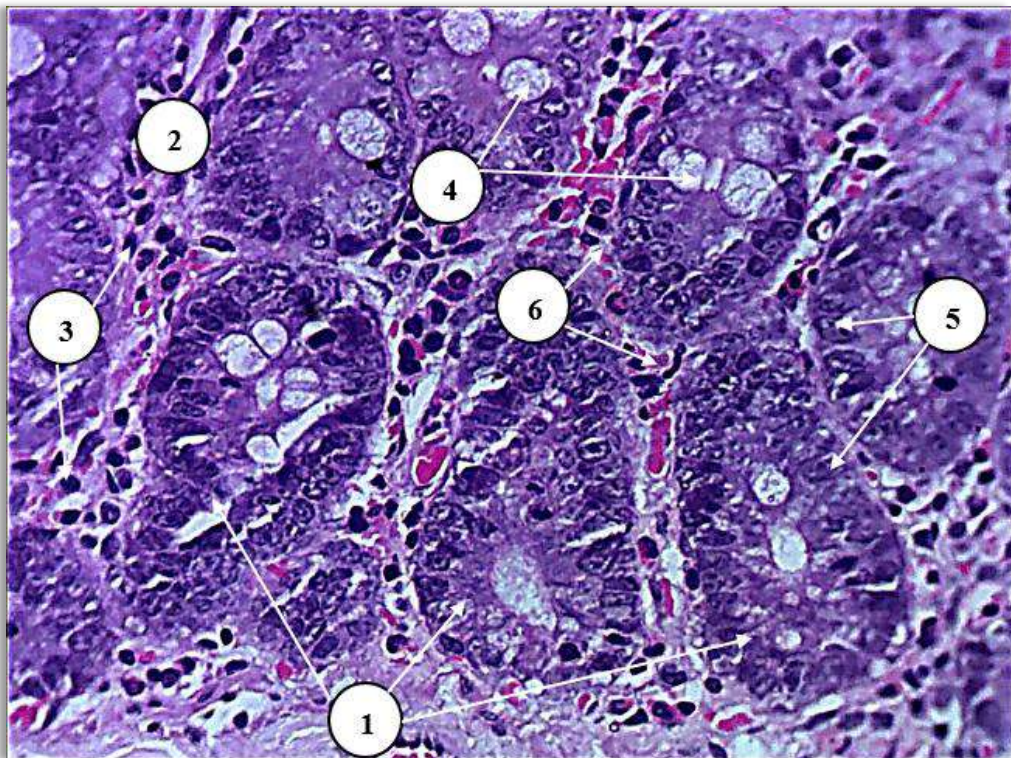


Рисунок 4. 5 – Динаміка змін середніх значень товщини серозної оболонки клубової кишки щурів на ранніх етапах введення хімічних харчових добавок.

На світлооптичному рівні після 1 тижня експериментального дослідження визначалися ознаки перицелюлярного набряку клітинних структур та периваскулярного набряку мікросудин. Судини гемомікроциркуляторного русла були щільно заповнені форменими елементами крові, що свідчило про явища

повнокров'я. Відзначалося зменшення просвіту крипт. Стовпчасті епітеліоцити з облямівкою набували більш округлої форми та щільно прилягали один до одного. Спостерігалось зменшення середньої кількості келихоподібних клітин (у 10 полях зору), які перебували на різних стадіях секреторного циклу, переважно у стані екструзії секрету. У власній пластинці слизової оболонки відзначалося збільшення кількості плазмоцитів, що свідчить про активацію гуморальної ланки імунної відповіді (рис. 4. 6).



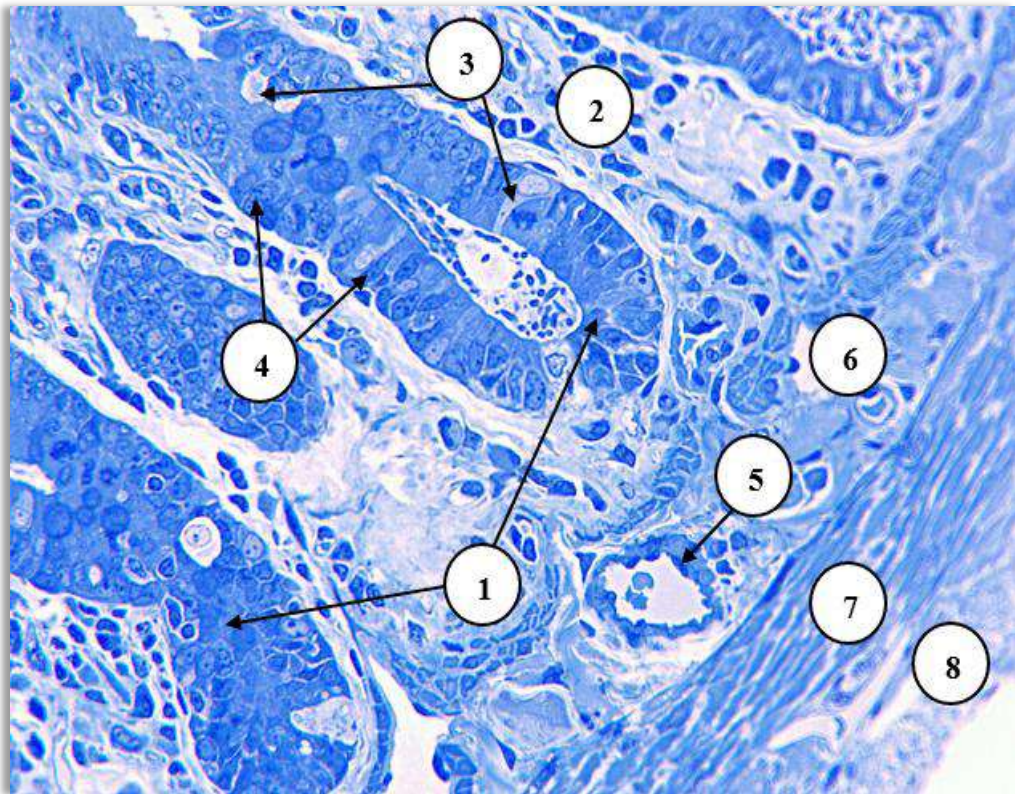
Умовні позначки: 1 – крипти Ліберкюна; 2 – власна пластинка; 3 – плазмоцити; 4 – келихоподібні клітини; 5 – стовпчасті епітеліоцити з облямівкою; 6 – капіляри заповнені форменими елементами крові.

Рисунок 4. 6 – Структурні компоненти слизової оболонки клубової кишки щурів після 1 тижня експерименту. Парафіновий зріз. Забарвлення гематоксилін і еозин. Зб.: ок.: 10; об.: 40.

Після четвертого тижня експериментального дослідження крипти, як структурно-функціональні одиниці, мали видовжену форму із розширеним просвітом, у якому візуалізувалися середні лімфоцити.

Келихоподібні клітини характеризувалися різними стадіями секреторного циклу – від накопичення до виведення секрету. Стовпчасті епітеліоцити з облямівкою набували видовженої форми з центрально розташованим ядром та невираженими ознаками альтеративних змін.

У власній пластинці слизової оболонки визначалися ознаки гіпергідратації та помірної лімфоцитарної інфільтрації. Також простежувалася тенденція до незначних деструктивних змін епітелію ворсинок (рис. 4. 7).

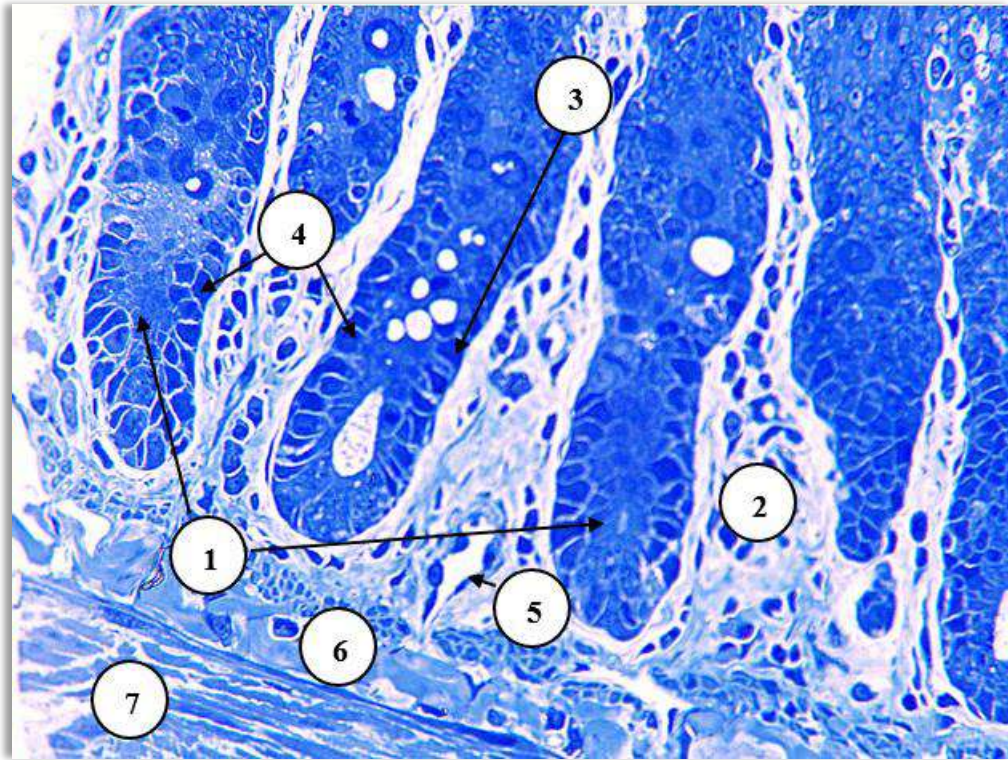


Умовні позначки: 1 – крипти Ліберкюна; 2 – власна пластинка 3 – келихоподібні клітини; 4 – стовпчасті епітеліоцити з облямівкою; 5 – артеріола; 6 – підслизова оболонка; 7 – м’язова оболонка; 8 – серозна оболонка.

Рисунок 4. 7 – Структурна організація крип слизової оболонки клубової кишки щурів після 4 тижня експерименту. Напівтонкий епоксидний зріз. Забарвлення: метиленовий синій. Зб.: ок.: 10; об.: 40.

Після восьмого тижня дослідження крипти мали витягнуто-овальну форму, їх просвіти візуалізувались звуженими, а деякі повністю наповнені секретом. Наявні ознаки дезорганізації епітеліального шару. Визначається

вакуолізація цитоплазми та порушення чіткості клітинних контурів в стовпчастих епітеліоцитах з облямівкою. Середня кількість келихоподібних клітин змінена (місцями зменшена і нерівномірно розподілена у складі ворсинок), що може свідчити про порушення секреторної активності слизової оболонки в цілому (рис. 4. 8).

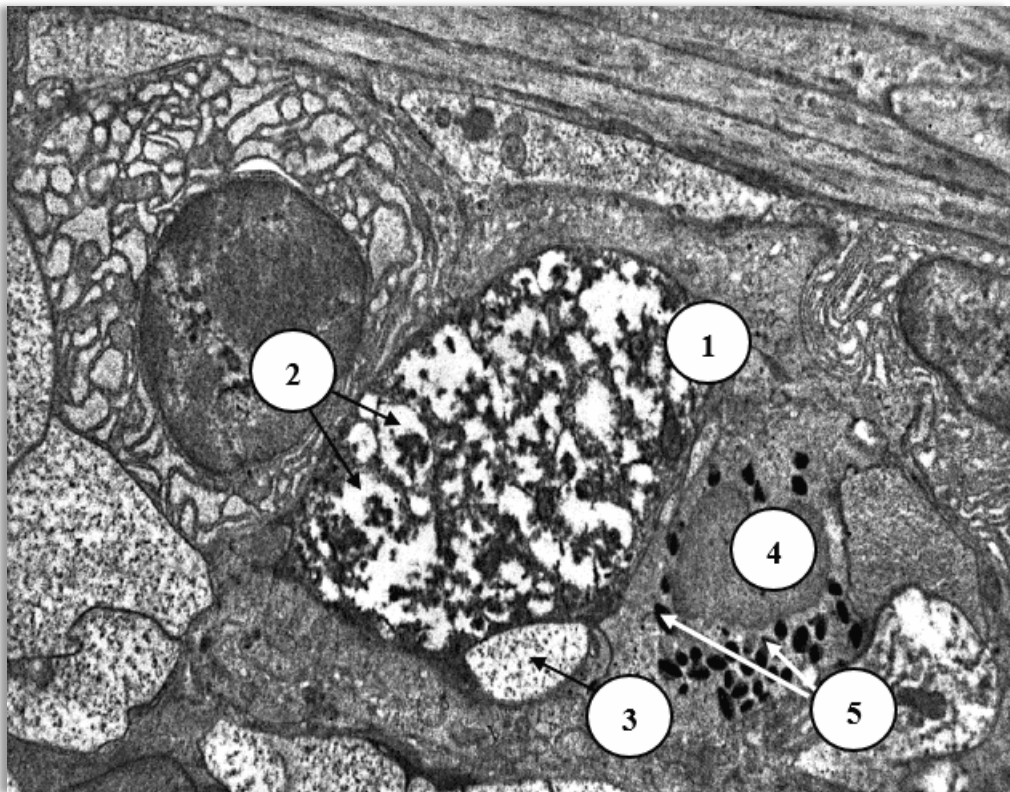


Умовні позначки: 1 – крипти Ліберкюна; 2 – власна пластинка 3 – келихоподібні клітини; 4 – стовпчасти епітеліоцити з облямівкою; 5 – венула; 6 – підслизова оболонка; 7 – м'язова оболонка.

Рисунок 4. 8 – Структурна організація слизової оболонки клубової кишки щурів після 8 тижня експерименту. Напівтонкий епоксидний зріз. Забарвлення: метиленовий синій. Зб.: ок.: 10; об.: 40.

Власна пластинка слизової оболонки мала ознаки помірного набряку, з розширеними міжклітинними просторами. Відзначається інфільтрація лімфоцитами та поодинокими плазматичними клітинами у сполучнотканинних перетинках. Судини гемомікроциркуляторного русла знаходились у стані дилатації, з ознаками повнокров'я.

На ультрамікроскопічному рівні виявлено клітини з вираженими ознаками функціональної активності. Цитоплазма містить значну кількість розширених цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки. Серед епітеліоцитів з облямівкою виявляються клітини на стадії апоптозу, їх цитоплазма візуалізується з ознаками деструкції синтетичного апарату з початковим формуванням апоптичних пухирців. Їх ядра притиснуті до базального відділу ворсинки, не містять хроматину, що свідчить про деструктивні зміни шляхом апоптозу (рис. 4. 9).



Умовні позначки: 1 – деструктивно змінений епітеліоцит з облямівкою; 2 – формування апоптичних пухирців; 3 – ядро малодиференційованого епітеліоциту; 4 – ендокриноцит; 5 – гранули ендокриноциту.

Рисунок 4. 9 – Ультраструктурна організація поверхні кишкової ворсинки клубової кишки щурів після 8 тижня експериментального дослідження.

Електроннограма. Зб.: 14000.

Слід зазначити, що серед епітеліоцитів виявляються активно функціонуючі ендокриноцити, за морфологічними ознаками це ECL-клітини

дифузної ендокринної системи травної трубки, що містять великі, осмієфільні, електронно-щільні гранули.

З огляду на виявлені на світлооптичному рівні зміни клітинного складу слизової оболонки клубової кишки, наступним етапом дослідження було проведення морфометричного аналізу клітинних елементів.

Стовпчасті епітеліоцити з облямівкою є основними функціональними клітинами, що забезпечують процеси всмоктування. Вони визначалися як у складі кишкових ворсинок, так і у складі крипт Ліберкюна, проте їх середня кількість у ворсинках була вищою. У зв'язку з цим морфометричне дослідження даних клітин проводилося паралельно в обох структурних компонентах.

Так, після 1 тижня дослідження середня кількість цих клітин статистично достовірно ($p < 0,05$) зменшувалася як у ворсинках, так і у криптах – у 1,58 та 1,41 рази відповідно. Після 4 тижня дослідження показник у ворсинках залишався нижчим за контроль у 1,38 рази, проте перевищував значення попереднього терміну у 1,15 рази. Аналогічна динаміка спостерігалася і у криптах Ліберкюна: на даному етапі середня кількість стовпчастих епітеліоцитів з облямівкою була нижчою за контроль у 1,35 рази, однак у 1,04 рази вищою порівняно з показником після 1 тижня експерименту, але на відміну від ворсинок, цей показник не був статистично достовірним при $p < 0,05$ і коливався в межах статистичної помилки. Після 8 тижня відзначалося повторне статистично достовірне ($p < 0,05$) зниження досліджуваного показника: у ворсинках – у 1,62 рази порівняно з контролем та у 1,17 рази відносно попереднього терміну; у криптах Ліберкюна – відповідно у 1,58 та 1,17 рази.

Окрім морфометричних коливань середньої кількості стовпчастих епітеліоцитів з облямівкою, виявлені зміни їх гістологічної будови як на світлооптичному, так і на ультрамікроскопічному рівнях можуть свідчити про порушення їх функціональних властивостей, зокрема процесів всмоктування, які виникають у клубовій кишці білих лабораторних щурів уже на ранніх етапах введення комплексу ХХД (рис. 4. 10).

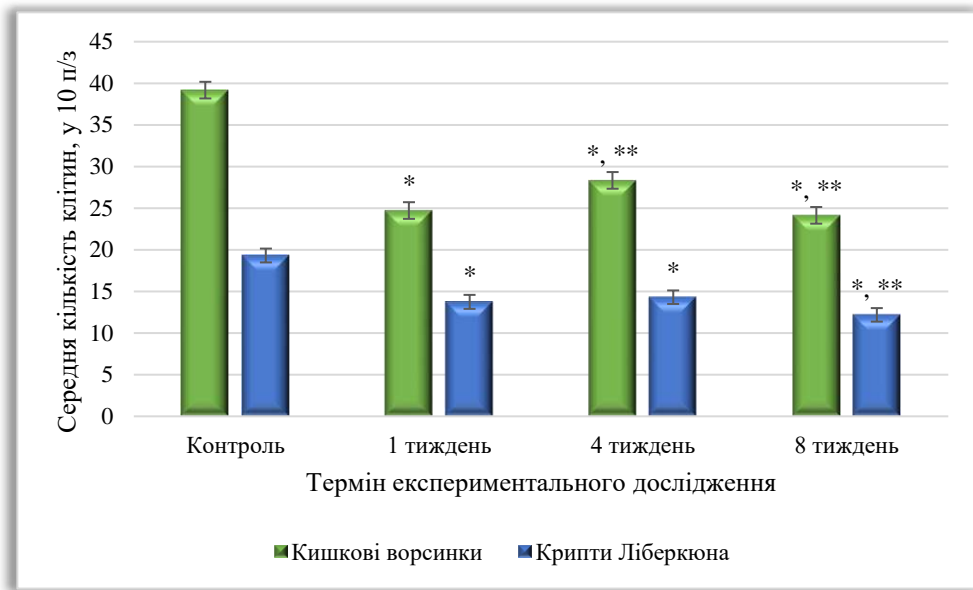


Рисунок 4. 10 – Динаміка змін показників середньої кількості стовпчастих епітеліоцитів з облямівкою клубової кишки щурів на ранніх етапах введення комплексу хімічних харчових добавок.

Оскільки келихоподібні клітини також визначаються як у складі кишкових ворсинок, так і у криптах Ліберкюна, їх морфометричне дослідження проводилося паралельно.

Так, після 1 тижня дослідження середня кількість цих клітин статистично достовірно зменшувалася ($p < 0,05$) як у ворсинках, так і у криптах – у 1,98 та 1,65 рази відповідно. Після 4 тижня дослідження показник у ворсинках залишався нижчим за контроль у 1,62 рази, проте перевищував значення попереднього терміну у 1,23 рази. Аналогічна динаміка спостерігалася і у криптах Ліберкюна: на даному етапі середня кількість келихоподібних клітин була нижчою за контроль у 1,44 рази, однак у 1,51 рази вищою порівняно з показником після 1 тижня експерименту ($p < 0,05$). Після 8 тижня відзначалося повторне зниження досліджуваного показника: у ворсинках – у 1,77 рази порівняно з контролем та у 1,11 рази відносно попереднього терміну; у криптах Ліберкюна – відповідно у 1,71 та 1,19 рази.

Наявність морфометричних коливань середньої кількості келихоподібних клітин у поєднанні зі змінами їх гістологічної будови як на світлооптичному, так

і на ультрамікроскопічному рівнях може свідчити про порушення їх секреторної функції, що виникають уже на ранніх етапах введення комплексу ХХД (рис. 4. 11).

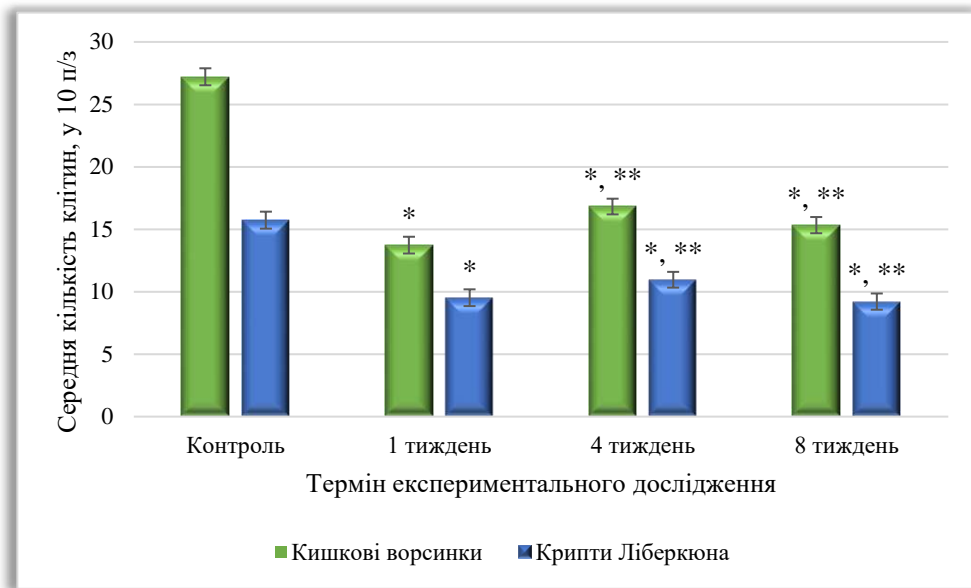


Рисунок 4. 11 – Динаміка змін показників середньої кількості келихоподібних клітин клубової кишки щурів на ранніх етапах введення комплексу хімічних харчових добавок.

Важливим у функціональному плані було морфометричне визначення кількості стовпчастих епітеліоцитів без облямівки у складі крипт Ліберкюна, де відбуваються процеси проліферації та диференціації епітелію слизової оболонки клубової кишки. Встановлено, що після 1 тижня дослідження показник зменшувався у 1,11 рази порівняно з контролем ($p < 0,05$). Після 4 тижня, навпаки, спостерігалось його зростання – у 1,21 рази щодо контрольної групи та у 1,33 рази відносно попереднього терміну. Проте після 8 тижня експерименту показник залишався вищим за контроль у 1,12 рази, але знижувався у 1,09 рази порівняно з попереднім терміном.

Коливання досліджуваного показника, ймовірно, зумовлені дисбалансом процесів проліферації та диференціації клітин епітелію крипт, що виникає у відповідь на дію харчових добавок та супроводжується активацією компенсаторних механізмів (рис. 4. 12).

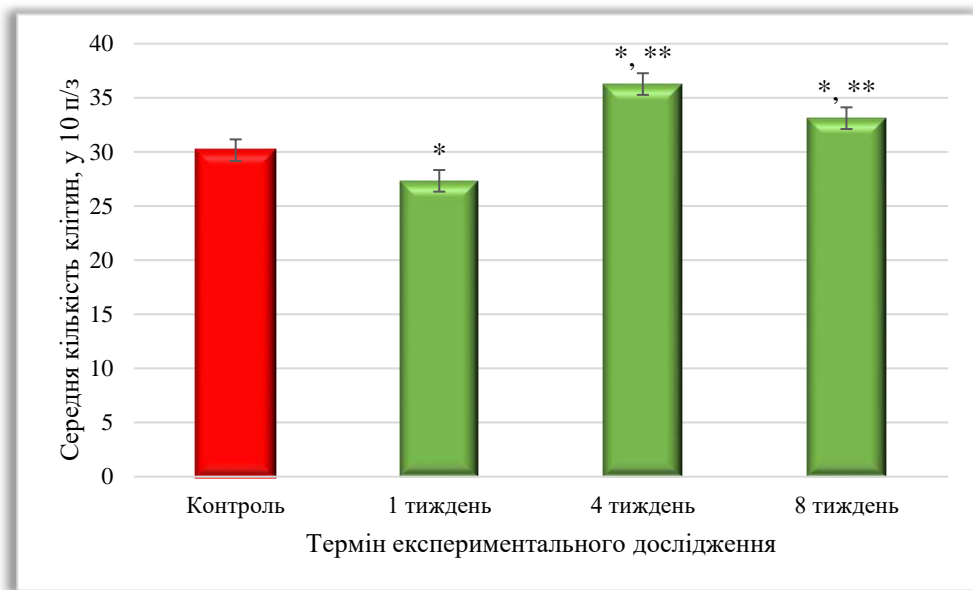


Рисунок 4. 12 – Динаміка змін показників середньої кількості стовпчастих епітеліоцитів без облямівки у складі крипт Ліберкюна клубової кишки щурів на ранніх етапах введення комплексу хімічних харчових добавок.

Клітини Панета є важливими складовими елементами крипт Ліберкюна, які відіграють ключову роль у забезпеченні місцевого імунного захисту слизової оболонки клубової кишки. Вони беруть участь у регуляції мікробіоценозу та підтриманні бар'єрної функції шляхом секреції антимікробних факторів. У зв'язку з цим їх морфометричне дослідження стало наступним етапом роботи. Встановлено, що після 1 тижня експериментального дослідження їх середня кількість зменшувалася у 1,09 рази порівняно з контролем. Після 4 тижня, навпаки, відзначалося зростання показника – у 1,17 рази щодо контрольної групи та у 1,28 рази відносно попереднього терміну. Після 8 тижня показник залишався вищим за контроль у 1,14 рази, проте знижувався у 1,03 рази порівняно з попереднім терміном, але цей показник не був статистично достовірним при $p < 0,05$ і коливався в межах статистичної помилки

Виявлені зміни кількості клітин Панета, ймовірно, пов'язані з порушенням місцевого імунного захисту та відображають розвиток адаптаційно-компенсаторних реакцій слизової оболонки у відповідь на комплексну дію ХХД (рис. 4. 13).

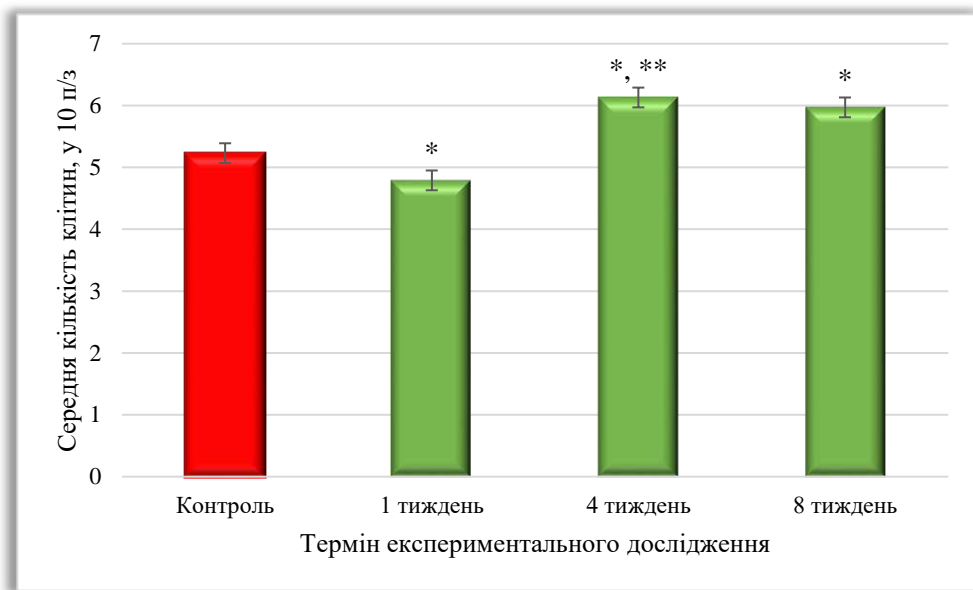


Рисунок 4. 13 – Динаміка змін показників середньої кількості клітин Панета у складі крипт Ліберкюна клубової кишки щурів на ранніх етапах введення комплексу хімічних харчових добавок.

Результати дослідження показали, що вже після 1 тижня введення комплексу ХХД у слизовій оболонці клубової кишки білих лабораторних щурів виникають ознаки локальних запальних змін, активації місцевої імунної відповіді, порушення бар'єрної функції внаслідок зниження секреції слизу, а також розладів мікроциркуляції. Вказані прояви можуть розглядатися як первинна реакція тканини на дію ушкоджуючих чинників.

Після 4 тижня експерименту визначаються ознаки часткової адаптації та активації відновних процесів, зокрема у вигляді збільшення кількості секретуючих келихоподібних клітин і епітеліоцитів. Водночас збереження гіпергідратації, помірної лімфоцитарної інфільтрації та тенденції до деструктивних змін свідчить про пролонгацію запального процесу та недостатній рівень регенерації.

Після 8 тижня комплексного впливу хімічних харчових добавок структурні зміни слизової оболонки клубової кишки набувають більш вираженого, хронічного характеру. Незважаючи на ознаки реактивного синтезу та часткового відновлення келихоподібних клітин і стовпчастих епітеліоцитів з облямівкою,

загальна регенеративна здатність слизової оболонки знижується, що підтверджується зменшенням кількості стовпчастих епітеліоцитів без облямівки у складі крипт Ліберкюна.

Таким чином, комплексне введення харчових добавок викликає ранні та прогресуючі морфофункціональні зміни клубової кишки, що супроводжуються порушенням бар'єрної, імунної та регенераторної функцій. Виявлені зміни мають тенденцію до хронізації та супроводжуються недостатністю компенсаторно-приспосувальних механізмів.

4. 2 Реакція ланок гемомікроциркуляторного русла клубової кишки білих щурів на введення комплексу хімічних харчових добавок на ранніх термінах експериментального дослідження

Гемомікроциркуляторне русло клубової кишки є складною структурно-функціональною системою, яка забезпечує адекватне кровопостачання, трофіку тканин, обмін речовин і підтримання гомеостазу слизової оболонки. Воно включає послідовно з'єднані ланки – резистивну, обмінну та ємнісну, які тісно взаємодіють між собою, забезпечуючи регуляцію кровотоку відповідно до функціональних потреб органа. Особливе значення в регуляції мікроциркуляції належить судинам резистивної ланки, насамперед артеріолам, які визначають рівень перфузії тканин та беруть участь у формуванні локальних гемодинамічних реакцій.

Артеріоли, як основні елементи резистивної ланки гемомікроциркуляторного русла, відіграють ключову роль у контролі судинного тону, розподілі крові між ділянками тканини та адаптації до змін функціонального стану слизової оболонки. Їх морфометричні параметри, зокрема загальний діаметр, є важливими показниками, що відображають ступінь функціонального навантаження та можливі адаптаційно-компенсаторні або патологічні зміни.

При морфометричному аналізі артеріол підслизової оболонки клубової кишки встановлено, що ці судини характеризуються відносно більшими розмірами порівняно з артеріолами слизової оболонки, що зумовлено їх провідною роллю у забезпеченні кровопостачання глибших шарів стінки кишки.

З метою підвищення наочності отриманих результатів однойменні морфометричні показники аналізували у паралельному зіставленні.

Оцінка середнього загального діаметру артеріол підслизової оболонки клубової кишки показала, що вже після 1 тижня експерименту він зменшувався у 1,31 рази порівняно з контрольним рівнем ($p < 0,05$). Після 4 тижня показник залишався нижчим за контроль – у 1,05 рази, проте зростав у 1,24 рази відносно

попереднього терміну. Після 8 тижня статистично значущих відмінностей від контрольних значень не виявлено, водночас відносно попереднього терміну показник підвищувався у 1,05 рази.

У слизовій оболонці спостерігався подібний характер змін зазначеного показника. Так, після 1 тижня він зменшувався у 1,32 рази порівняно з контролем. Після 4 тижня показник залишався нижчим за контрольний у 1,08 рази, однак перевищував значення попереднього терміну у 1,22 рази ($p < 0,05$). Після 8 тижня різниця між показниками експериментальної та контрольної груп перебувала в межах статистичної похибки, тоді як відносно попереднього терміну відзначалося його підвищення у 1,06 рази (рис. 4. 14).

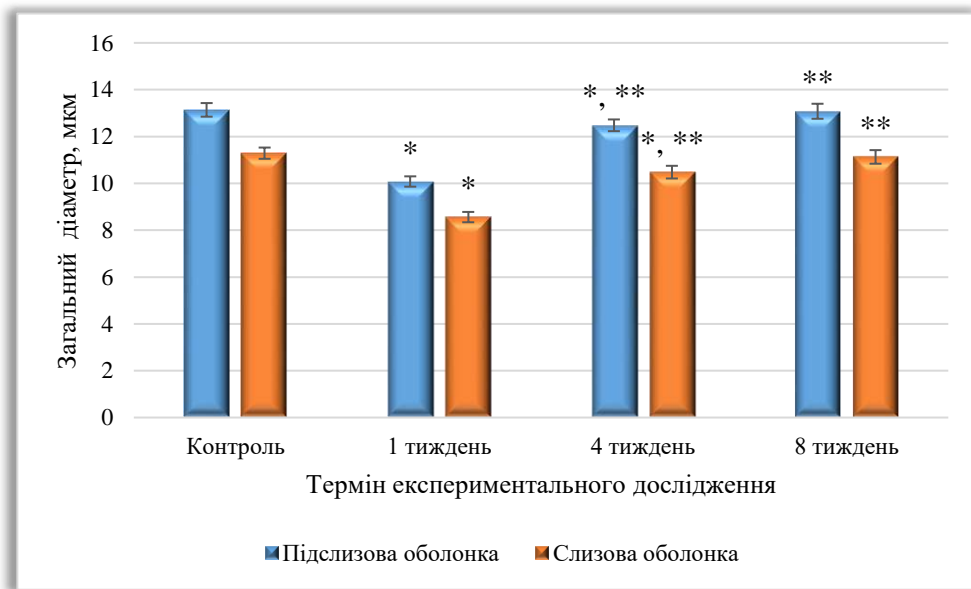


Рисунок 4. 14 – Динаміка змін середніх значень загального діаметру артеріол підслизової та слизової оболонок клубової кишки щурів на ранніх етапах введення комплексу хімічних харчових добавок.

Аналіз середнього діаметру просвіту артеріол підслизової оболонки показав, що вже після 1-го тижня дослідження даний показник був у 1,29 рази меншим порівняно з контролем. Після 4 тижня спостерігалось його зростання як відносно контрольних значень, так і попереднього терміну – у 1,03 та 1,33 рази відповідно ($p < 0,05$). Після 8 тижня показник продовжував збільшуватися,

перевищуючи контроль у 1,08 рази та значення попереднього терміну – у 1,05 рази.

У слизовій оболонці після 1 тижня експерименту середній діаметр просвіту артеріол зменшився у 1,64 рази відносно контрольних показників. Після 4 тижня він залишався нижчим за контроль у 1,17 рази, проте перевищував рівень попереднього терміну у 1,41 рази ($p < 0,05$). Після 8 тижня відзначалася аналогічна тенденція: показник залишався нижчим за контроль у 1,11 рази, однак був вищим за значення 4-го тижня у 1,05 рази, при цьому виявлені зміни не були статистично достовірними (рис. 4. 15).

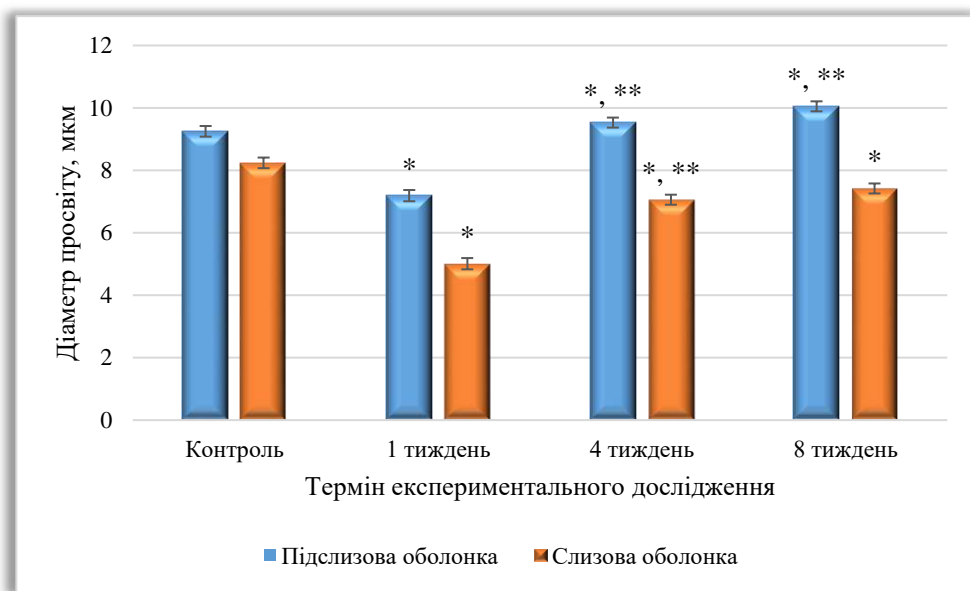


Рисунок 4. 15 – Динаміка змін середніх значень діаметру просвіту артеріол підслизової та слизової оболонок клубової кишки щурів на ранніх етапах введення комплексу хімічних харчових добавок.

Середня товщина судинної стінки артеріол підслизової оболонки після 1 тижня дослідження зменшилася у 1,35 рази порівняно з контролем ($p < 0,05$). Після 4 тижня показник залишався нижчим за контрольні значення у 1,32 рази, при цьому його зміни відносно попереднього терміну були незначними та перебували в межах статистичної похибки. Після 8 тижня середня товщина судинної стінки також залишалася меншою за контроль у 1,28 рази, хоча відзначалося незначне її зростання порівняно з попереднім терміном у 1,03 рази.

У слизовій оболонці, навпаки, після 1 тижня експерименту показник середньої товщини стінки артеріол збільшився у 1,16 рази ($p < 0,05$). Після 4 тижня він залишався вищим за контрольні значення у 1,12 рази, проте був дещо нижчим порівняно з попереднім терміном – у 1,04 рази. Після 8 тижня відзначалося подальше зростання показника як відносно контрольної групи, так і попереднього терміну – у 1,22 та 1,08 рази відповідно ($p < 0,05$) (рис. 4. 16).

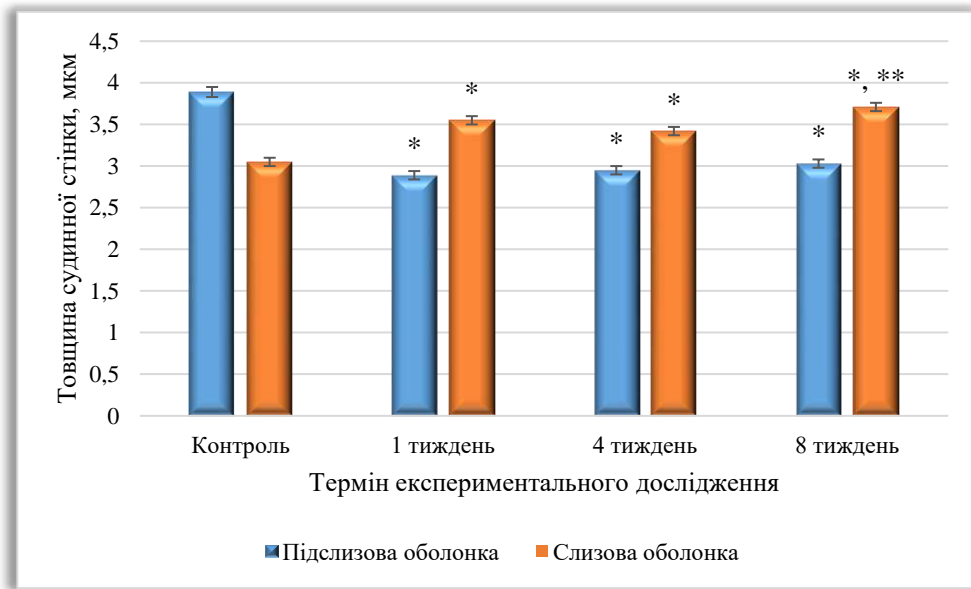
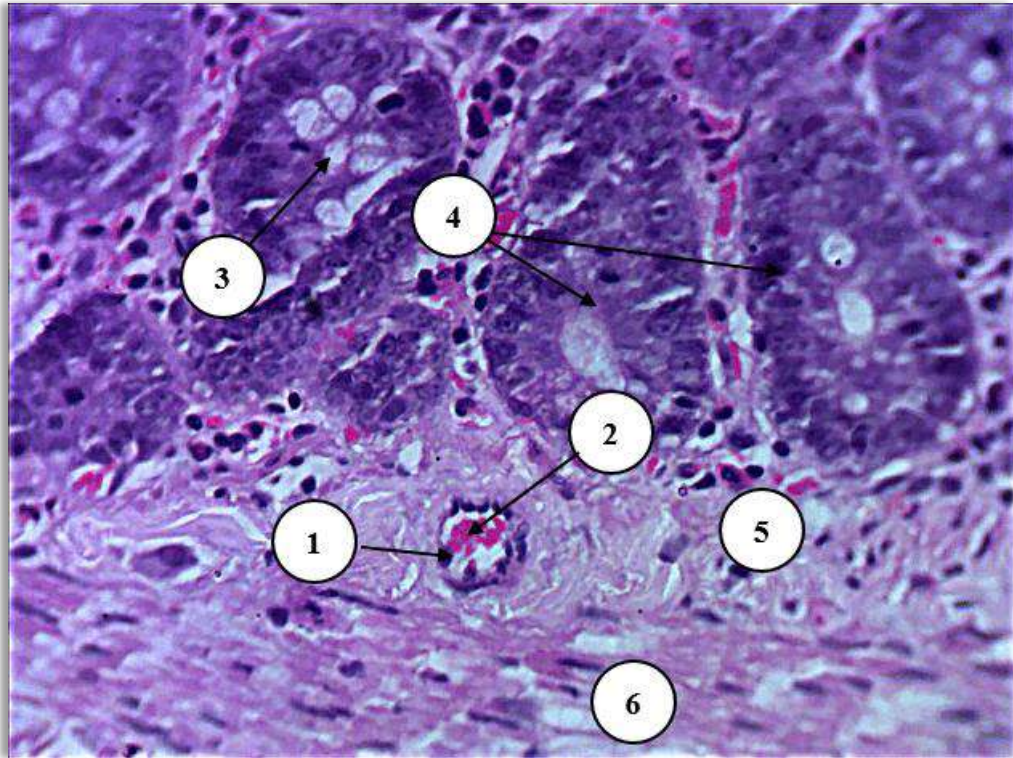


Рисунок 4. 16 – Динаміка змін середніх значень товщини судинної стінки артеріол підслизової та слизової оболонок клубової кишки щурів на ранніх етапах введення комплексу хімічних харчових добавок.

Світлооптичні зміни у судинах резистивної ланки гемомікроциркуляторного русла клубової кишки виявляються вже з першого тижня експерименту та характеризуються порушенням просвіту судин і структурною перебудовою їх стінки. У подальшому, після четвертого тижня, спостерігається часткова стабілізація показників із ознаками компенсаторно-приспосувальних реакцій. Після восьмого тижня експерименту структурні зміни зберігаються, що свідчать про неповне відновлення після ушкоджувального впливу. Артеріоли характеризуються відносно звуженим просвітом, нерівномірним кровонаповненням та наявністю формених елементів крові у

просвіті. Стінка судин залишається потовщеною, що зумовлено змінами м'язового шару (рис. 4. 17).



Умовні позначки: 1 – артеріола підслизової оболонки; 2 – форменні елементи крові, що заповнюють судинний простір; 3 – келихоподібні клітини; 4 – крипти Ліберкюна; 5 – підслизова оболонка; 6 – м'язова оболонка.

Рисунок 4. 17 – Артеріола підслизової оболонки клубової кишки щурів після 8 тижня експерименту: Парафіновий зріз. Забарвлення гематоксилін і еозин.

Зб.: ок.: 10; об.: 40.

Наступним етапом дослідження було проведення оцінки судин обмінної ланки гемомікроциркуляторного русла підслизової та слизової оболонок клубової кишки на ранніх термінах введення комплексу ХХД.

У підслизовій оболонці вже після 1 тижня експерименту відзначалося зменшення середнього загального діаметру капілярів у 1,05 рази порівняно з контролем. Після 4 тижня явища вазоконстрикції посилювалися: показник був нижчим за контроль у 1,25 рази та за попередній термін – у 1,19 рази ($p < 0,05$). Після 8 тижня зазначена динаміка зберігалася, і середній діаметр капілярів

залишався зменшеним – у 1,46 рази відносно контролю та у 1,17 рази порівняно з попереднім терміном.

У слизовій оболонці після 1 тижня також спостерігалось зниження показника – у 1,31 рази відносно контрольних значень. Після 4 тижня він залишався нижчим за контроль у 1,35 рази та незначно відрізнявся від попереднього терміну (у 1,03 рази). Після 8 тижня встановлено статистично достовірне зменшення показника порівняно з контролем – у 1,33 рази ($p < 0,05$), тоді як зміни відносно четвертого тижня перебували в межах стандартного відхилення (рис. 4. 18).

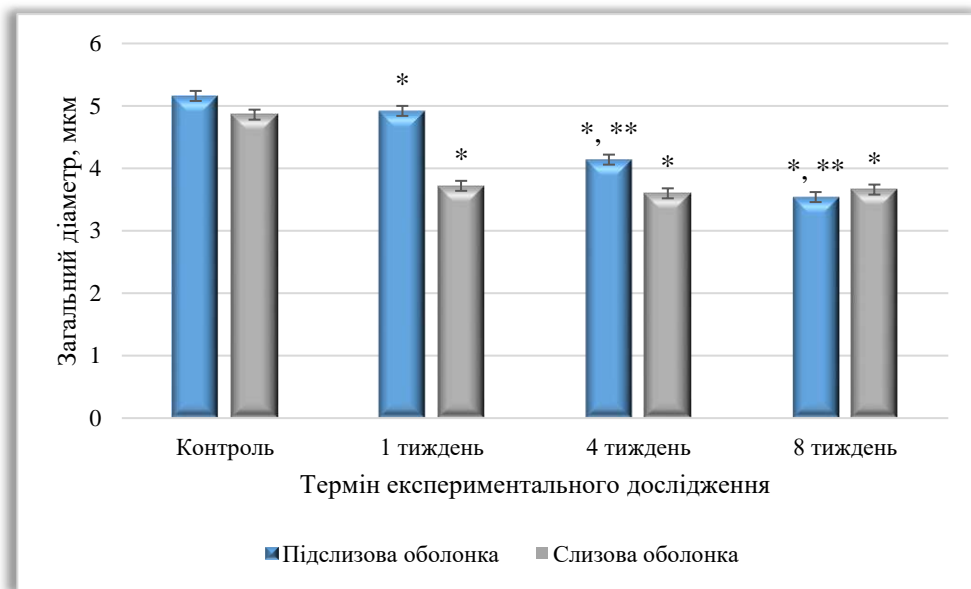


Рисунок 4. 18 – Динаміка змін середніх значень загального діаметру капілярів підслизової та слизової оболонок клубової кишки щурів на ранніх етапах введення комплексу хімічних харчових добавок.

Середній діаметр просвіту капілярів підслизової оболонки після 1 тижня експерименту був меншим у 1,09 рази порівняно з контролем. Після 4 тижня спостерігалось подальше його зниження – у 1,29 рази відносно контрольних значень та у 1,18 рази порівняно з попереднім терміном ($p < 0,05$). Після 8 тижня показник продовжував зменшуватися та був відповідно у 1,4 рази нижчим за контроль та у 1,08 рази – за значення четвертого тижня.

У слизовій оболонці також відзначалося зниження середнього діаметру просвіту капілярів: після 1 тижня – у 1,29 рази відносно контролю. Після 4 та 8 тижнів показник залишався нижчим за контрольні значення – у 1,32 та 1,3 рази відповідно ($p < 0,05$). При порівнянні з попередніми термінами на обох етапах дослідження зміни перебували в межах статистичної похибки (рис. 4. 19).

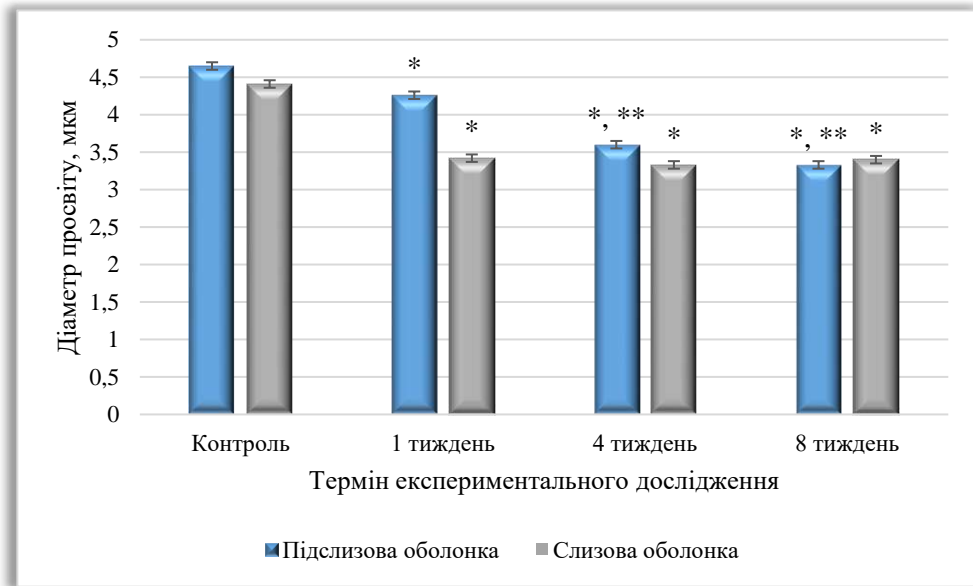


Рисунок 4. 19 – Динаміка змін середніх значень діаметру просвіту капілярів підслизової та слизової оболонок клубової кишки щурів на ранніх етапах введення комплексу хімічних харчових добавок.

Щодо товщини судинної стінки капілярів, на ранніх етапах дослідження відзначалися виражені зміни. Так, у підслизовій оболонці після 1 тижня показник зріс у 1,29 рази порівняно з контролем. Після 4 тижня статистично достовірної різниці з контрольними значеннями не виявлено, проте відносно попереднього терміну спостерігалось його зниження у 1,22 рази. Після 8 тижня визначалося значне зменшення товщини капілярної стінки як порівняно з контролем, так і з 4-м тижнем – у 2,31 та 2,57 рази відповідно ($p < 0,05$).

У слизовій оболонці спостерігалось поступове зниження показника відносно контрольних значень: після 1 тижня – у 1,5 рази, після 4 тижня – у 1,67 рази, а після 8 тижня – у 1,73 рази ($p < 0,05$). При порівнянні з попередніми термінами статистично достовірних відмінностей не встановлено (рис. 4. 20).

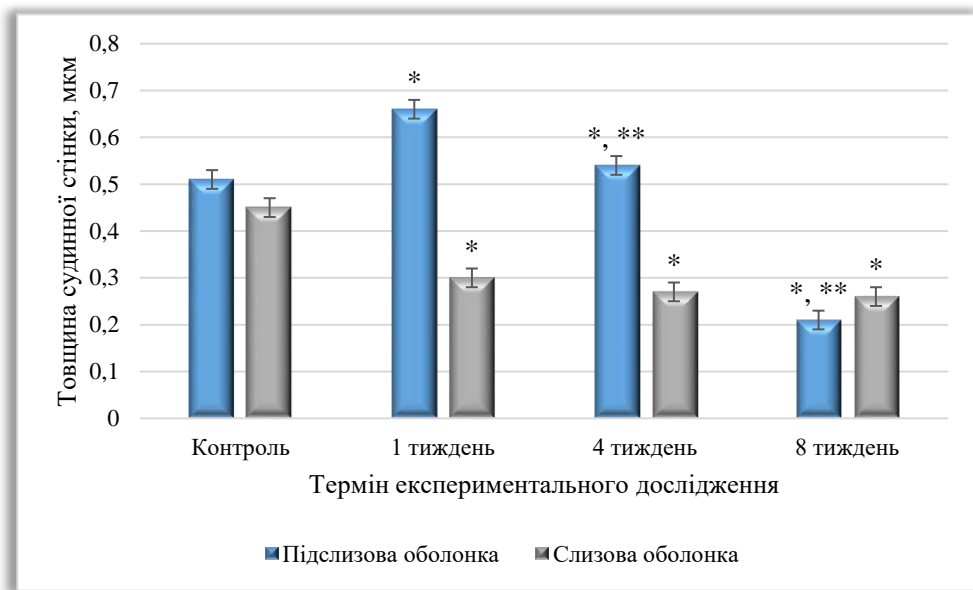
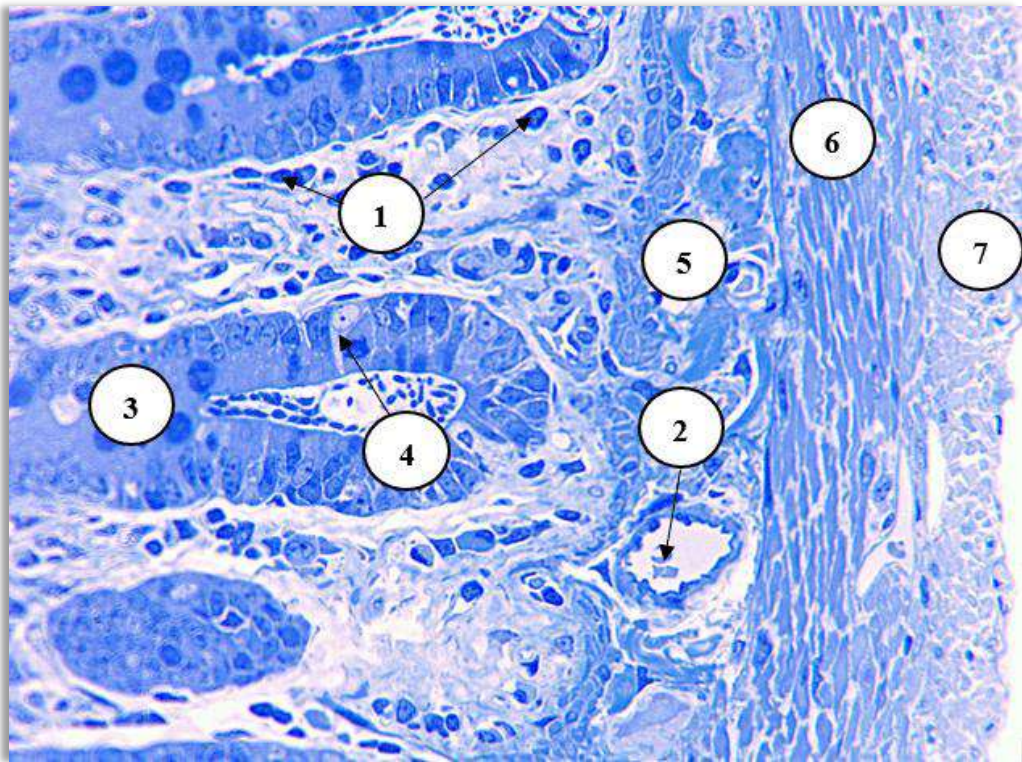


Рисунок 4. 20 – Динаміка змін середніх значень товщини мікросудинної стінки капілярів підслизової та слизової оболонок клубової кишки щурів на ранніх етапах введення комплексу хімічних харчових добавок.

Комплексний аналіз морфометричних показників і світлооптичних змін судин обмінної ланки гемомікроциркуляторного русла клубової кишки свідчить про формування стійких порушень мікроциркуляції у відповідь на вплив комплексу ХХД. Встановлено, що вже з першого тижня виникають ознаки вазоконстрикції, які характеризуються зменшенням середнього загального діаметру та просвіту капілярів. Після четвертого тижня ці порушення прогресують, що супроводжується подальшим звуженням капілярного русла та ознаками компенсаторно-приспосувальних реакцій.

Після восьмого тижня дослідження формується відносно стабілізований морфологічний стан, який поєднує ознаки часткової адаптації з вираженими залишковими змінами. Зокрема, зберігається зменшення просвіту капілярів на тлі істотного зниження товщини їх стінки, що може свідчити про виснаження компенсаторних можливостей судинної стінки. Виявлені зміни супроводжуються порушенням кровонаповнення, набряком сполучної тканини та клітинною інфільтрацією у перикапілярній зоні (рис. 4. 21).



Умовні позначки: 1 – капіляри; 2 – артеріола підслизової оболонки; 3 – крипти Ліберкюна; 4 – келихоподібні клітини; 5 – підслизова оболонка; 6 – м’язова оболонка; 7 – серозна оболонка.

Рисунок 4. 21 – Судини гемомікроциркуляторного русла підслизової оболонки клубової кишки щурів після 8 тижня експерименту: Напівтонкий епоксидний зріз. Забарвлення: метиленовий синій. Зб.: ок.: 10; об.: 40.

Морфометричні зміни виявлялися також у судинах ємнісної ланки гемомікроциркуляторного русла. Так, у підслизовій оболонці на всіх термінах дослідження відзначалося зниження середнього загального діаметру венул як порівняно з контролем, так і відносно попередніх термінів спостереження. Зокрема, відносно контрольних значень показник зменшувався після 1 тижня у 1,11 рази, після 4 тижня – у 1,22 рази, а після 8 тижня – у 1,64 рази. При порівнянні з попередніми термінами встановлено, що на 4 тижні показник був нижчим у 1,11 рази, а після 8 тижня – у 1,35 рази. Усі зміни були статистично достовірними, при $p < 0,05$.

Аналогічна динаміка спостерігалася і в ємнісних судинах слизової оболонки. Так, відносно контрольних значень середній загальний діаметр венул зменшувався після 1 тижня у 1,2 рази, після 4 тижня – у 1,34 рази, а після 8 тижня – у 1,53 рази. При порівнянні з попередніми термінами встановлено подібну тенденцію: після 4 тижня показник був нижчим у 1,11 рази, а після 8 тижня – у 1,15 рази (рис. 4. 22).

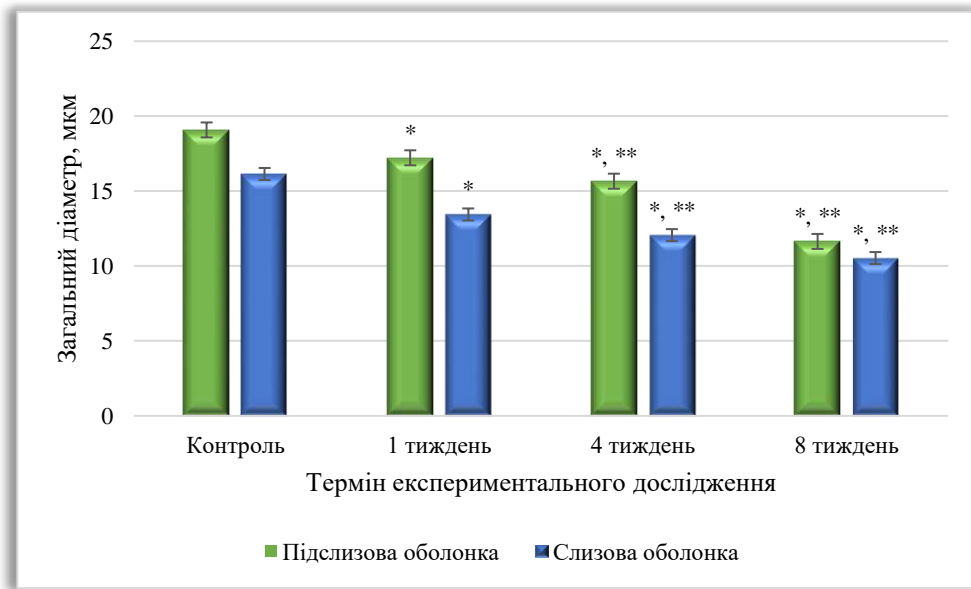


Рисунок 4. 22 – Динаміка змін середніх значень загального діаметру венул підслизової та слизової оболонок клубової кишки щурів на ранніх етапах введення комплексу хімічних харчових добавок.

Аналіз середнього діаметру просвіту венул підслизової та слизової оболонок клубової кишки показав його поступове зниження на всіх термінах дослідження. У підслизовій оболонці після 1 тижня показник був меншим у 1,11 рази порівняно з контролем. Після 4 тижня спостерігалася подальше його зменшення – у 1,22 рази відносно контрольних значень та у 1,10 рази порівняно з попереднім терміном. Після 8 тижня відзначалося більш виражене зниження середнього діаметру просвіту венул – у 1,81 рази порівняно з контролем та у 1,48 рази відносно четвертого тижня ($p < 0,05$).

У слизовій оболонці встановлено подібну тенденцію до зменшення показника. Так, після 1 тижня він був нижчим у 1,24 рази відносно контрольних

значень. Після 4 тижня відзначалося подальше зниження – у 1,45 рази порівняно з контролем та у 1,17 рази відносно попереднього терміну. Після 8 тижня показник залишався нижчим – у 1,76 рази порівняно з контролем та у 1,21 рази відносно четвертого тижня, при $p < 0,05$ (рис. 4. 23).

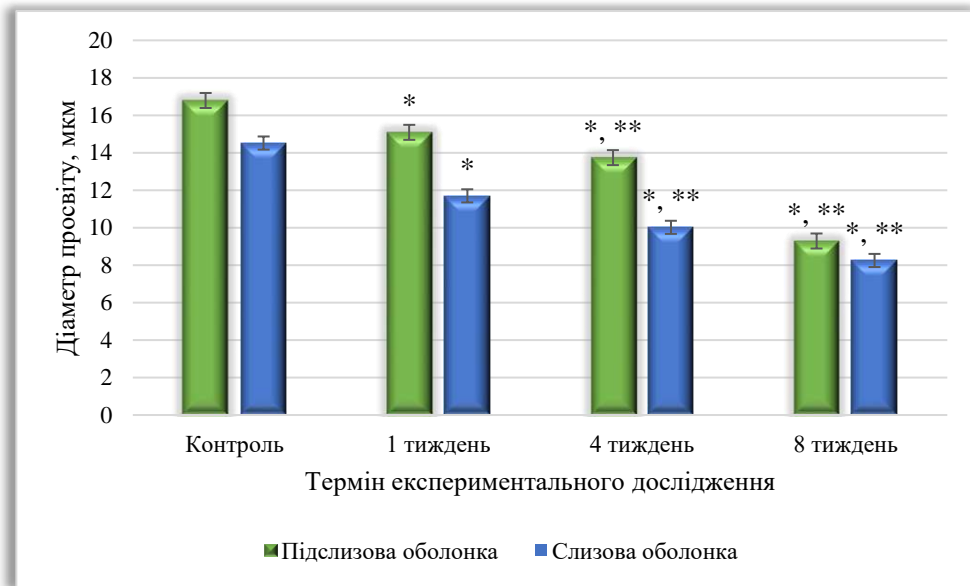


Рисунок 4. 23 – Динаміка змін середніх значень діаметру просвіту венул підслизової та слизової оболонок клубової кишки щурів на ранніх етапах введення комплексу хімічних харчових добавок.

Аналіз середньої товщини судинної стінки венул підслизової та слизової оболонок клубової кишки виявив різноспрямовану динаміку змін залежно від анатомічного шару. У підслизовій оболонці на ранніх етапах дослідження відзначалося зменшення показника: після 1 тижня – у 1,08 рази, а після 4 тижня – у 1,19 рази порівняно з контролем, із подальшим його незначним зниженням відносно попереднього терміну ($p < 0,05$). Водночас після 8 тижня спостерігалось збільшення товщини судинної стінки венул – у 1,03 рази порівняно з контролем та у 1,22 рази відносно 4-го тижня.

На відміну від цього, у слизовій оболонці встановлено поступове й стійке зростання показника на всіх термінах дослідження. Так, після 1 тижня товщина судинної стінки венул перевищувала контрольні значення у 1,07 рази, після 4

тижня – у 1,15 рази, а після 8 тижня – у 1,41 рази, із послідовним зростанням також відносно попередніх термінів, при $p < 0,05$ (рис. 4. 24).

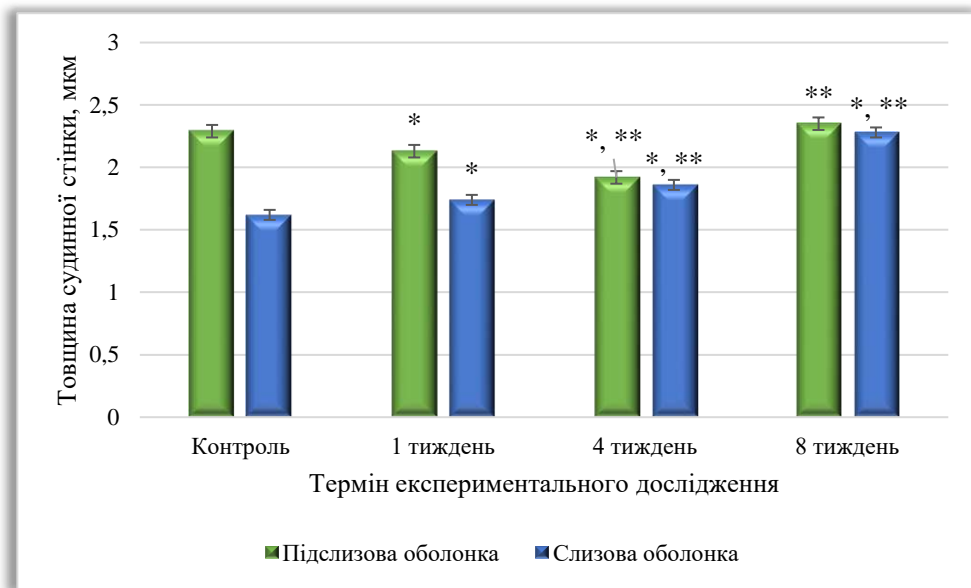
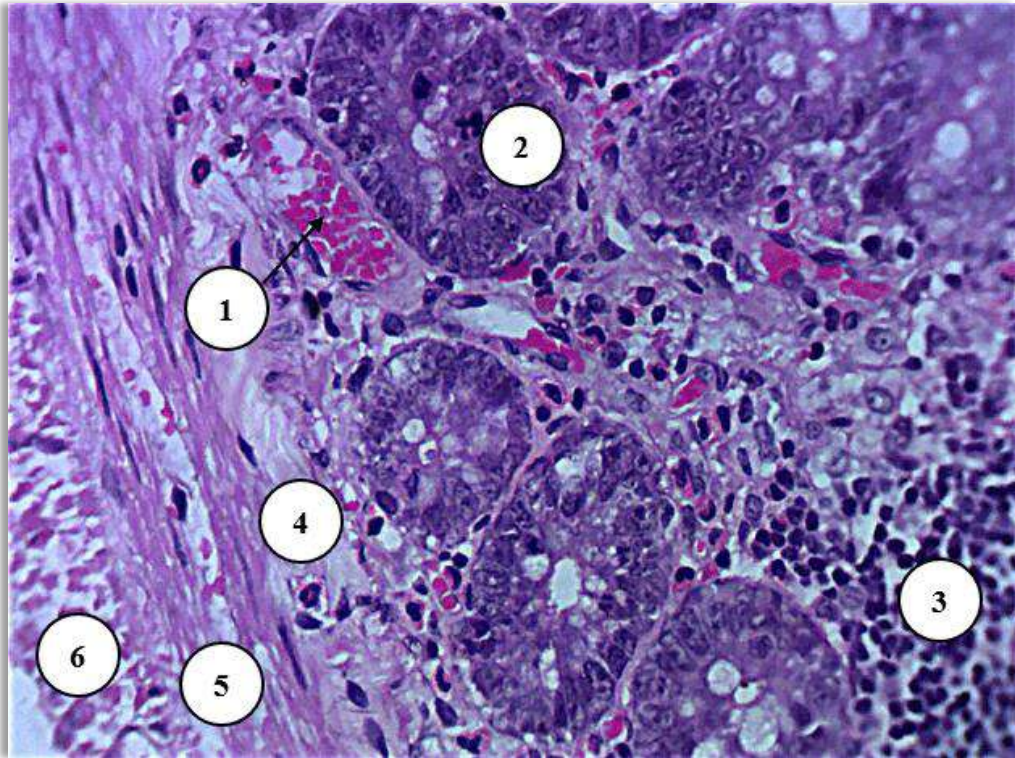


Рисунок 4. 24 – Динаміка змін середніх значень товщини судинної стінки венул підслизової та слизової оболонок клубової кишки щурів на ранніх термінах введення комплексу хімічних харчових добавок.

Гістологічне дослідження судин ємнісної ланки гемомікроциркуляторного русла клубової кишки виявило виражені структурні зміни, що прогресують із терміном експерименту. На початковому етапі дослідження спостерігається зменшення середнього діаметру просвіту венул, що супроводжується порушенням їх кровонаповнення. У подальшому ці зміни посилюються та поєднуються з перебудовою судинної стінки. У динаміці експерименту визначаються ознаки ремоделювання венозної стінки, що характеризуються зміною її товщини, нерівномірністю контурів та порушенням структурної організації. У периваскулярній зоні виявляється клітинна інфільтрація та набряк сполучної тканини. У просвіті венул візуалізуються формені елементи крові, що свідчить про порушення відтоку та розвиток венозного застою. Сукупність виявлених змін вказує на формування хронічних порушень венозного компонента мікроциркуляції, які супроводжуються ремоделюванням судинної стінки, поглибленням тканинної гіпоксії та створюють умови для розвитку

запальних і дистрофічних процесів у слизовій оболонці клубової кишки (рис. 4. 25).



Умовні позначки: 1 – венула підслизової оболонки, заповнена форменими елементами крові; 2 – крипти Ліберкюна; 3 – лейкоцитарний інфільтрат; 4 – підслизова оболонка; 5 – м'язова оболонка; 6 – серозна оболонка.

Рисунок 4. 25 – Венула підслизової оболонки клубової кишки щурів після 8 тижня експерименту: Парафіновий зріз. Забарвлення гематоксилін і еозин.

Зб.: ок.: 10; об.: 40.

Комплексний аналіз морфометричних показників і світлооптичних змін судин гемомікроциркуляторного русла клубової кишки на ранніх термінах експерименту свідчить про формування первинних порушень мікроциркуляції у відповідь на дію комплексу ХХД. Встановлено, що вже з першого тижня дослідження у судинах резистивної ланки виникають ознаки вазоконстрикції, які супроводжуються зменшенням просвіту артеріол і змінами товщини їх стінки.

У судинах обмінної ланки (капілярах) відзначається зменшення діаметру просвіту, що супроводжується порушенням процесів трансапілярного обміну та

створює передумови для розвитку тканинної гіпоксії. У ємнійсній ланці спостерігається зниження діаметру просвіту судин, що вказує на порушення венозного відтоку та початкові прояви застійних явищ.

У динаміці експерименту зазначені зміни набувають більш вираженого характеру: посилюється вазоконстрикція, зберігається звуження капілярного русла, а також прогресують порушення венозного компонента мікроциркуляції. Поряд із цим відзначаються ознаки початкових компенсаторно-приспосувальних реакцій судинної стінки.

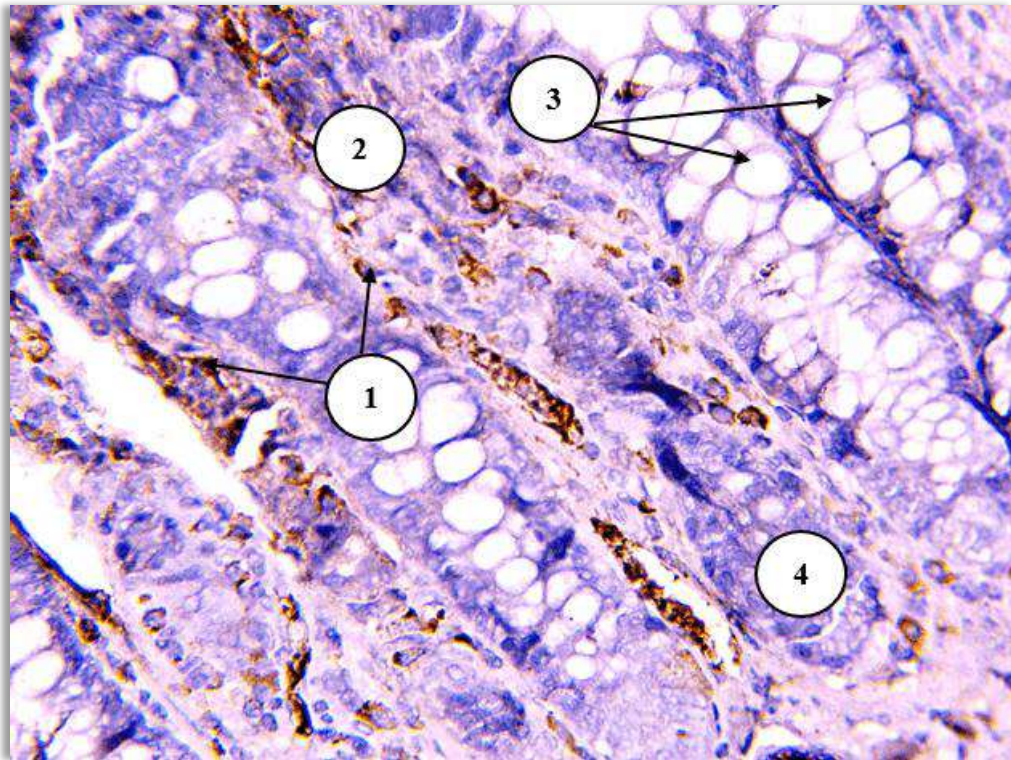
Таким чином, ранні терміни впливу комплексу хімічних харчових добавок характеризуються розвитком функціонально-структурних змін у всіх ланках гемомікроциркуляторного русла, що характеризуються порушенням кровоплину, зниженням ефективності обміну речовин та формуванням умов для подальшого розвитку гіпоксичних, запальних і дистрофічних процесів у тканинах клубової кишки.

4. 3 Імуногістохімічні зміни у структурних компонентах клубової кишки білих лабораторних щурів на ранніх термінах експериментального дослідження

Імуногістохімічне дослідження дозволяє об'єктивно оцінити функціональний стан клітинних популяцій та характер локальних тканинних реакцій на тлі впливу ушкоджувальних чинників. Особливої значущості така оцінка набуває у ранні терміни експерименту, коли морфологічні зміни ще можуть мати маловиражений або зворотний характер, проте вже відображаються на молекулярному рівні у вигляді змін експресії специфічних маркерів. Аналіз імуногістохімічних показників у цей період дає змогу виявити початкові порушення клітинної активності, оцінити ступінь залучення імунокомпетентних клітин та визначити ранні ознаки запальної відповіді, ремоделювання тканин і адаптаційно-компенсаторних процесів.

Гістологічне дослідження слизової оболонки клубової кишки з імуногістохімічним визначенням CD4 дозволило встановити особливості розподілу CD4-позитивних клітин (Т-хелперів) у динаміці експерименту. У тварин контрольної групи CD4-позитивні клітини визначаються у власній пластинці слизової оболонки, розташовуючись переважно дифузно між криптами та у периваскулярних ділянках. Після 1 тижня спостереження їх кількість візуально дещо зменшується, при цьому зберігається характерне міжкриптальне та периваскулярне розташування, що свідчить про початкові зміни клітинної ланки місцевого імунітету. Після 4 тижня експерименту CD4-позитивні клітини визначаються більш розсіяно у товщі власної пластинки, формуючи поодинокі скупчення, однак загальна щільність їх розподілу не зростає, що може вказувати на перерозподіл клітин без активаційного підвищення їх кількості. Після 8 тижня відмічається виражене зменшення кількості CD4-позитивних клітин, їх локалізація стає більш обмеженою, переважно у підепітеліальних та периваскулярних ділянках, що свідчить про

пригнічення клітинної імунної відповіді у слизовій оболонці клубової кишки (рис. 4. 26).



Умовні позначки: 1 – Т-хелпери; 2 – власна пластинка; 3 – келихоподібні клітини у стадії екструзії; 4 – крипти слизової оболонки.

Рисунок 4. 26 – Розподіл CD4⁺-імунореактивних структур у клубовій кишці щурів після 4 тижня експериментального дослідження. Парафіновий зріз.

Забарвлення: імуногістохімічна реакція з CD4-позитивним антигеном із дозабарвленням гематоксиліном Майєра. Зб.: ок.: 10; об.: 40.

Аналіз середньої кількості CD4-позитивних клітин у слизовій оболонці клубової кишки показав поступове зниження цього показника на всіх ранніх термінах дослідження. Після 1 тижня спостереження середня кількість CD4-позитивних клітин була меншою у 1,06 рази порівняно з контролем. Після 4 тижня відзначалося подальше незначне зниження показника – у 1,07 рази відносно контрольних значень та у 1,01 рази порівняно з попереднім терміном. Після 8 тижня встановлено більш виражене зменшення середньої кількості CD4-

позитивних клітин – у 1,59 рази порівняно з контролем та у 1,48 рази відносно 4-го тижня, при $p < 0,05$ (рис. 4. 27).

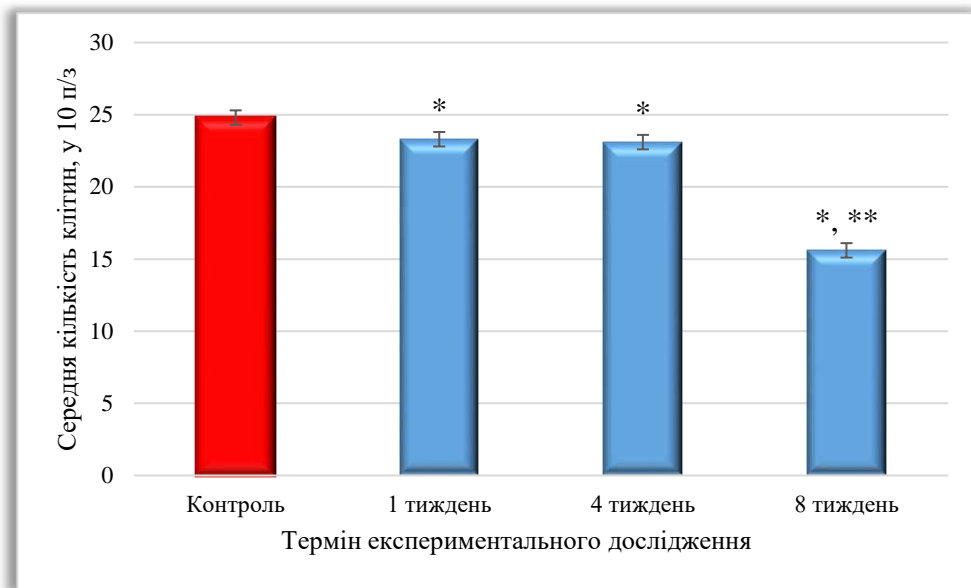
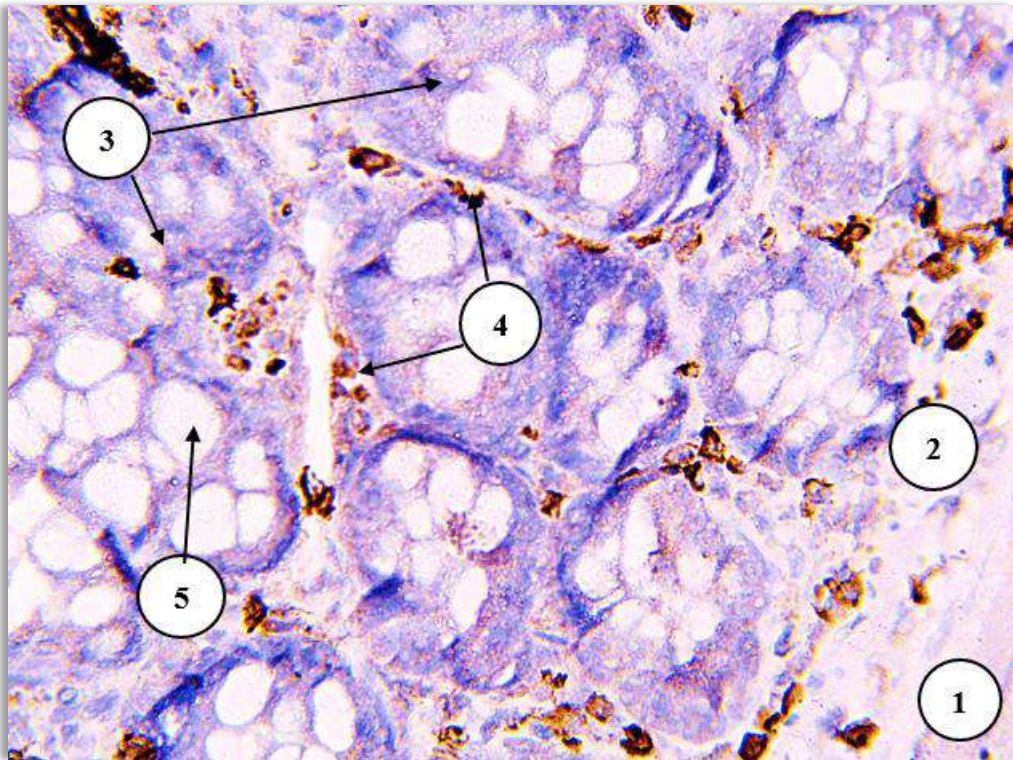


Рисунок 4. 27 – Динаміка змін середніх значень кількості CD4⁺-позитивних клітин клубової кишки щурів на ранніх етапах введення комплексу хімічних харчових добавок.

Гістологічне та імуногістохімічне дослідження слизової оболонки клубової кишки з визначенням експресії CD8 дозволило встановити особливості розподілу CD8-позитивних клітин у динаміці експерименту. У тварин контрольної групи CD8-позитивні клітини (цитотоксичні Т-лімфоцити) визначаються у власній пластинці слизової оболонки, розташовуючись дифузно між криптами та у периваскулярних ділянках.

Після 1 тижня спостереження відмічається зменшення кількості CD8-позитивних клітин, однак вони зберігають переважно міжкриптальне та периваскулярне розташування. Після 4 тижня експерименту визначається подальше зниження щільності CD8-позитивних клітин, їх розподіл стає менш рівномірним, із формуванням поодиноких осередків у товщі власної пластинки. Після 8 тижня експерименту кількість CD8-позитивних клітин залишається зниженою, їх локалізація має обмежений характер, переважно у підепітеліальних та периваскулярних ділянках, що свідчить про пригнічення

цитотоксичної ланки клітинного імунітету у слизовій оболонці клубової кишки (рис. 4. 28).



Умовні позначки: 1 – м'язова оболонка; 2 – підслизова оболонка; 3 – крипти слизової оболонки; 4 – цитотоксичні Т-лімфоцити; 5 – спустошені келихоподібні клітини.

Рисунок 4. 28 – Розподіл CD8⁺-імунореактивних структур у клубовій кишці щурів після 1 тижня експериментального дослідження. Парафіновий зріз.

Забарвлення: імуногістохімічна реакція з CD8-позитивним антигеном із дозбарвленням гематоксиліном Майєра. Зб.: ок.: 10; об.: 40.

Аналіз середньої кількості CD8-позитивних клітин у слизовій оболонці клубової кишки показав виражене зниження цього показника протягом ранніх термінів. Після 1 тижня спостереження середня кількість CD8-позитивних клітин була меншою у 1,16 рази порівняно з контролем. Після 4 тижня відзначалося подальше зниження показника – у 1,43 рази відносно контрольних значень та у 1,24 рази порівняно з попереднім терміном, при $p < 0,05$. Після 8

тижня встановлено збереження зниженого рівня CD8-позитивних клітин – у 1,43 рази порівняно з контролем, без суттєвих змін відносно 4-го тижня (рис. 4. 29).

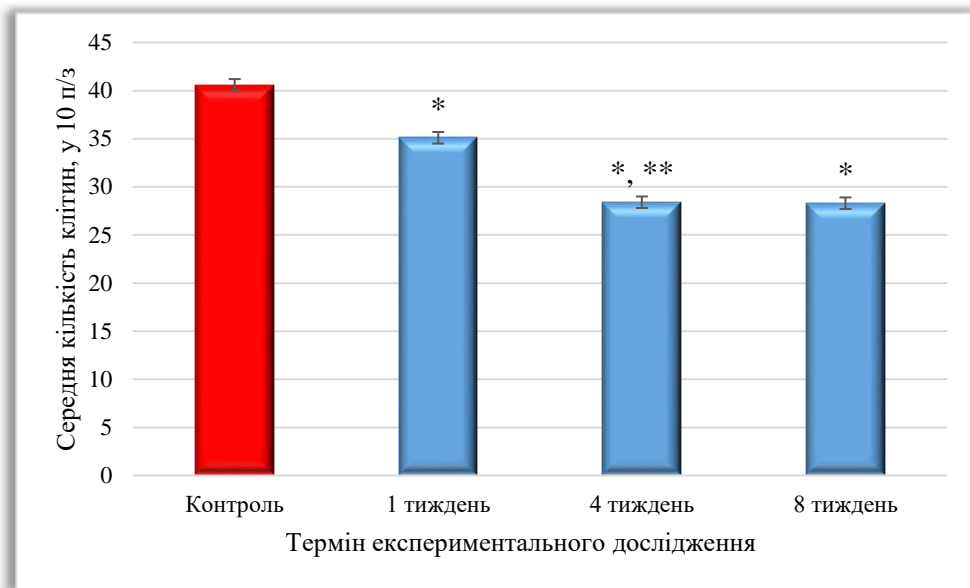
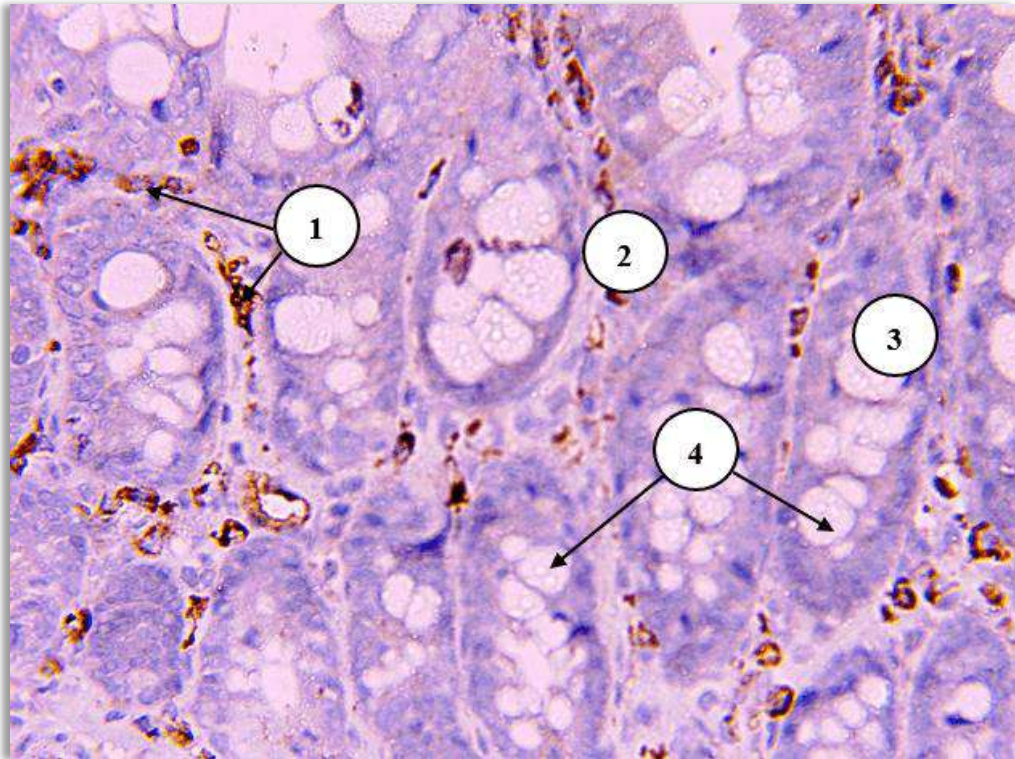


Рисунок 4. 29 – Динаміка змін середніх значень кількості CD8⁺-позитивних клітин клубової кишки щурів на ранніх етапах введення комплексу хімічних харчових добавок.

Гістологічне та імуногістохімічне дослідження слизової оболонки клубової кишки з визначенням експресії CD20 дозволило встановити особливості розподілу CD20-позитивних клітин (В-лімфоцити) у динаміці експерименту. У тварин контрольної групи CD20-позитивні клітини визначаються у власній пластинці слизової оболонки, розташовуючись переважно дифузно між криптами та у периваскулярних ділянках. Після 1 тижня спостереження відмічається збільшення кількості CD20-позитивних клітин, вони розташовуються більш щільно, формуючи виражені скупчення у товщі власної пластинки, що свідчить про активацію гуморальної ланки імунної відповіді. Після 4 тижня експерименту кількість CD20-позитивних клітин зменшується порівняно з попереднім терміном, їх розподіл стає менш щільним, із переважно дифузною локалізацією між криптами. Після 8 тижня спостереження кількість CD20-позитивних клітин наближається до контрольного рівня, їх розташування має обмежений характер, переважно у

підепітеліальних та периваскулярних ділянках, що може свідчити про зниження активності гуморальної імунної відповіді та стабілізацію тканинних реакцій (рис. 4. 30).



Умовні позначки: 1 – В-лімфоцити; 2 – власна пластинка; 3 – крипти слизової оболонки; 4 – келихоподібні клітини у стадії екструзії.

Рисунок 4. 30 – Розподіл CD20⁺-імунореактивних структур у клубовій кишці щурів після 1 тижня експериментального дослідження. Парафіновий зріз.

Забарвлення: імуногістохімічна реакція з CD20-позитивним антигеном із дозбарвленням гематоксиліном Майєра. Зб.: ок.: 10; об.: 40.

Аналіз середньої кількості CD20-позитивних клітин у слизовій оболонці клубової кишки показав хвилеподібний характер змін цього показника протягом експерименту. Після 1 тижня спостереження середня кількість CD20-позитивних клітин збільшилася у 1,39 рази порівняно з контролем, при $p < 0,05$. Після 4 тижня відзначалося зниження показника – до рівня, що був вище контрольного у 1,05 рази та меншим у 1,32 рази порівняно з попереднім терміном. Після 8 тижня встановлено подальше зменшення кількості CD20-позитивних клітин – до рівня,

що був меншим у 1,05 рази відносно контрольних значень та у 1,10 рази порівняно з 4-м тижнем (рис. 4. 31).

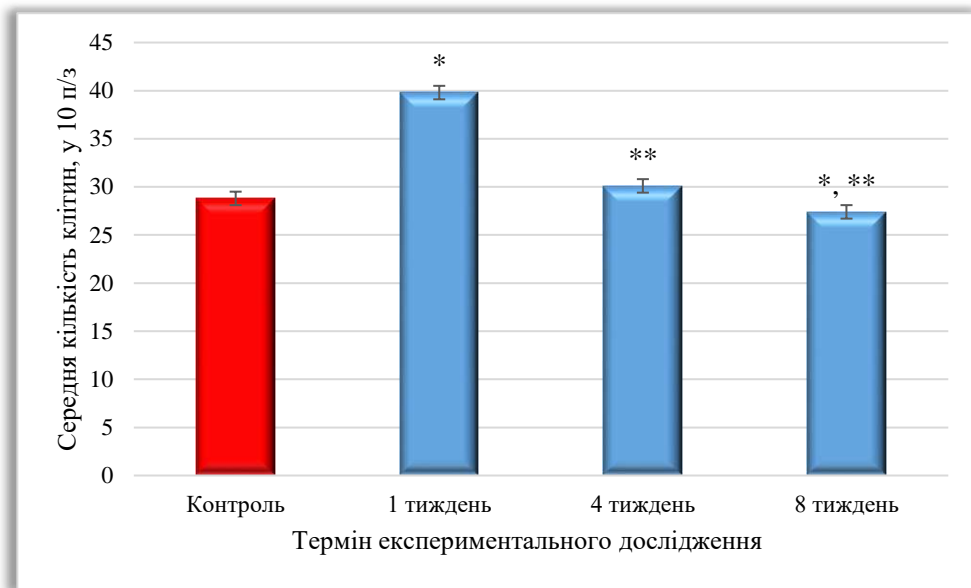
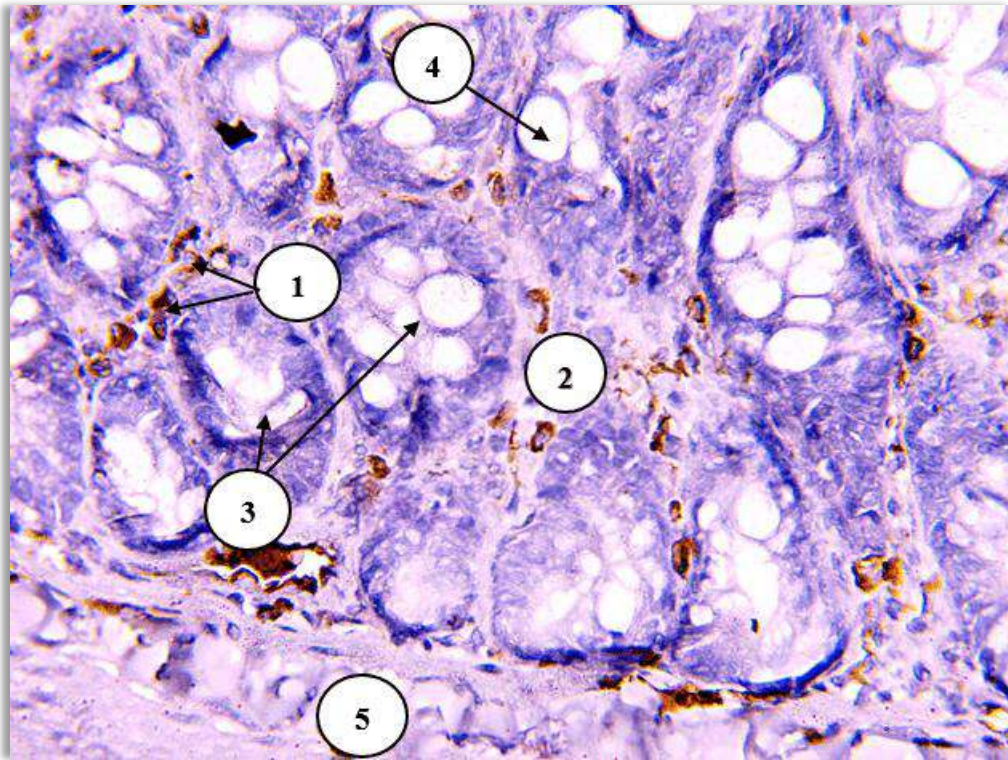


Рисунок 4. 31 – Динаміка змін середніх значень кількості CD20⁺-позитивних клітин клубової кишки щурів на ранніх етапах введення комплексу хімічних харчових добавок.

Гістологічне та імуногістохімічне дослідження слизової оболонки клубової кишки з визначенням експресії CD68 дозволило встановити особливості розподілу CD68-позитивних клітин у динаміці експерименту. У тварин контрольної групи CD68-позитивні клітини визначаються у власній пластинці слизової оболонки, розташовуючись переважно дифузно між криптами та у периваскулярних ділянках. Після 1 тижня спостереження відмічається збільшення кількості CD68-позитивних клітин, вони розташовуються більш щільно, формуючи виражені скупчення у товщі власної пластинки, що свідчить про активацію макрофагальної ланки імунної відповіді. Після 4 тижня експерименту кількість CD68-позитивних клітин зменшується порівняно з попереднім терміном, їх розподіл стає більш рівномірним і наближається до контрольного характеру. Після 8 тижня відмічається значне зменшення кількості CD68-позитивних клітин, їх локалізація стає обмеженою, переважно у підепітеліальних та периваскулярних ділянках, що свідчить про

пригнічення макрофагальної активності та виснаження клітинної ланки неспецифічного імунітету у слизовій оболонці клубової кишки (рис. 4. 32).



Умовні позначки: 1 – макрофаги; 2 – власна пластинка; 3 – крипти слизової оболонки; 4 – келихоподібні клітини; 5 – підслизова оболонка.

Рисунок 4. 32 – Розподіл CD68⁺-імунореактивних структур у клубовій кишці щурів після 1 тижня експериментального дослідження. Парафіновий зріз.

Забарвлення: імуногістохімічна реакція з CD68-позитивним антигеном із дозбарвленням гематоксиліном Майєра. Зб.: ок.: 10; об.: 40.

Аналіз середньої кількості CD68-позитивних клітин у слизовій оболонці клубової кишки показав хвилеподібний характер змін цього показника протягом експерименту. Після 1 тижня середня кількість CD68-позитивних клітин збільшилася у 1,34 рази порівняно з контролем, при $p < 0,05$. Після 4 тижня відзначалося зниження показника – до рівня, що був практично співставним із контрольним (у 0,99 рази відносно контролю) та меншим у 1,33 рази порівняно з попереднім терміном. Після 8 тижня встановлено різке зменшення кількості

CD68-позитивних клітин – у 1,92 рази порівняно з контролем та у 1,93 рази відносно 4-го тижня, при $p < 0,05$ (рис. 4. 33).

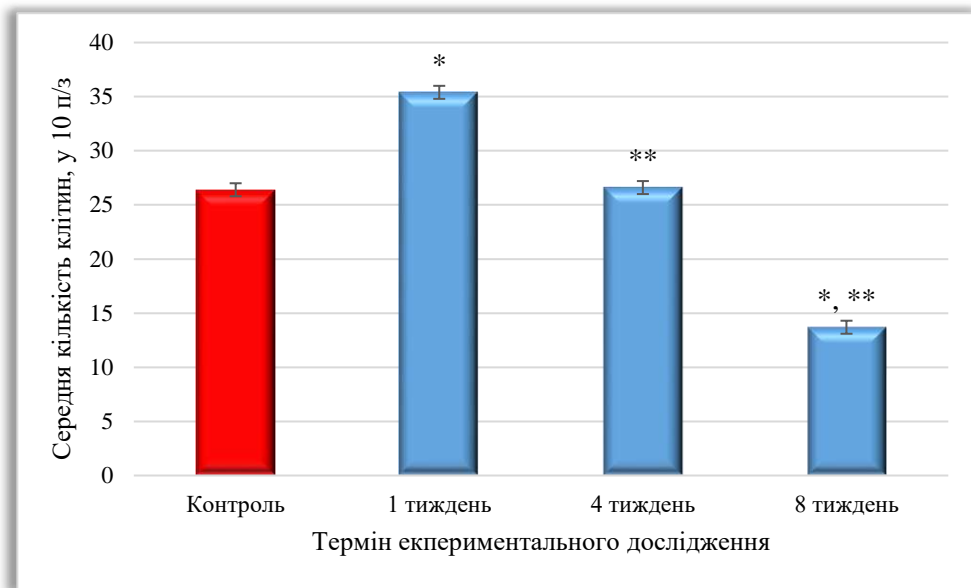
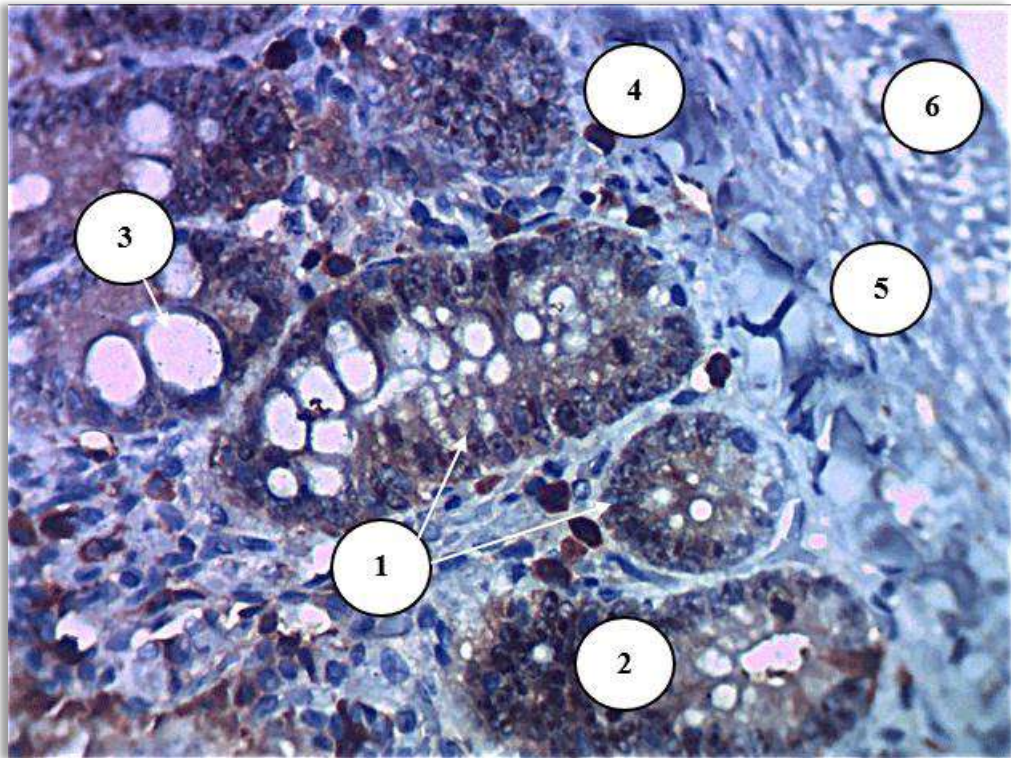


Рисунок 4. 33 – Динаміка змін середніх значень кількості С68⁺-позитивних клітин клубової кишки щурів на ранніх етапах введення комплексу хімічних харчових добавок.

Гістологічне та імуногістохімічне дослідження слизової оболонки клубової кишки з визначенням експресії Ki-67 дозволило оцінити проліферативну активність клітин у динаміці експерименту. У тварин контрольної групи Ki-67-позитивні клітини визначаються переважно у складі епітелію крипт, що відповідає зоні фізіологічної проліферації. Після 1 тижня відмічається зменшення кількості Ki-67-позитивних клітин, однак їх локалізація залишається переважно у криптах, що свідчить про початкове пригнічення проліферативної активності епітелію. Після 4 тижня експерименту відзначається подальше зниження кількості Ki-67-позитивних клітин (у 10 п/з), їх розподіл стає менш інтенсивним, що вказує на пригнічення процесів клітинного оновлення. Після 8 тижня кількість Ki-67-позитивних клітин значно зменшується, вони визначаються поодинокі, що свідчить про виражене зниження проліферативної активності епітелію слизової оболонки клубової кишки (рис. 4. 34).



Умовні позначки: 1 – Кі67- позитивні структури; 2 – крипти Ліберкюна; 3 – спустошені келихоподібні клітини; 4 – підслизова оболонка; 5 – м'язова оболонка; 6 – серозна оболонка.

Рисунок 4. 34 – Розподіл Кі67-імуннореактивних структур у клубовій кишці щурів після 1 тижня експериментального дослідження. Парафіновий зріз. Забарвлення: імунногістохімічна реакція з Кі67-позитивним антигеном із дозабарвленням гематоксилином Майєра. Зб.: ок.: 10; об.: 40.

Морфометричний аналіз середньої кількості Кі-67-позитивних клітин у слизовій оболонці клубової кишки показав поступове зниження цього показника на всіх термінах дослідження. Після 1 тижня спостереження середня кількість Кі-67-позитивних клітин була меншою у 1,16 рази порівняно з контролем. Після 4 тижня відзначалося подальше зниження показника – у 1,49 рази відносно контрольних значень та у 1,28 рази порівняно з попереднім терміном. Після 8 тижня встановлено більш виражене зменшення кількості Кі-67-позитивних клітин – у 2,14 рази порівняно з контролем та у 1,43 рази відносно 4-го тижня, при $p < 0,05$ (рис. 4. 35).

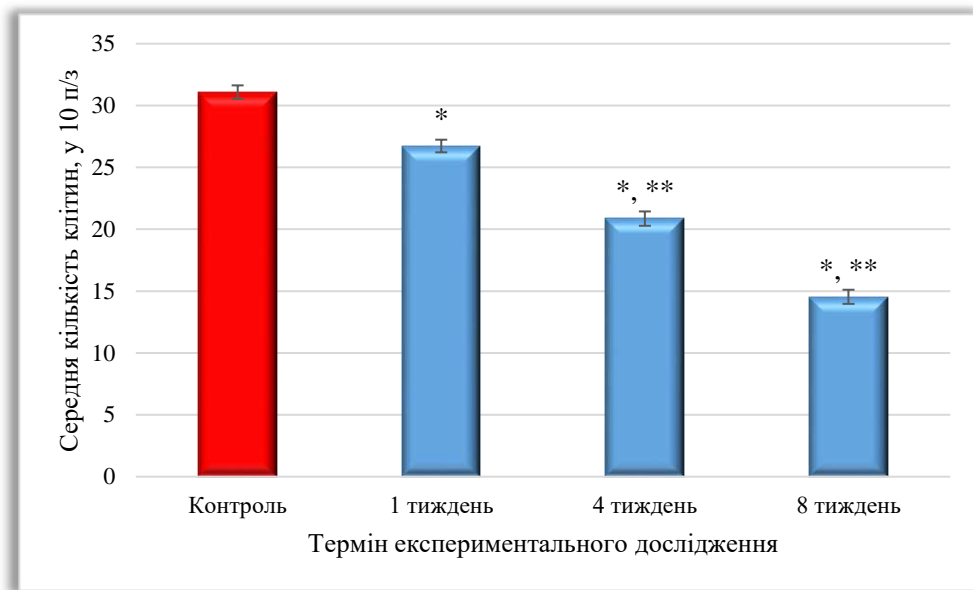


Рисунок 4. 35 – Динаміка змін середніх значень кількості Ki-67-позитивних клітин клубової кишки щурів на ранніх етапах введення комплексу хімічних харчових добавок.

Комплексний аналіз імуногістохімічних показників слизової оболонки клубової кишки свідчить про суттєву перебудову клітинних імунних реакцій та проліферативної активності у динаміці експерименту. Встановлено, що вже після 1 тижня спостереження відбувається активація окремих ланок імунної відповіді, зокрема підвищення кількості CD20- та CD68-позитивних клітин, що відображає залучення гуморального і макрофагального компонентів до розвитку локальних реакцій. Водночас відмічається тенденція до зниження кількості CD4- та CD8-позитивних клітин, що свідчить про початкове пригнічення клітинної ланки імунітету.

На подальших термінах експерименту (після 4 тижня) простежується зменшення активності гуморальної та макрофагальної відповіді з одночасним збереженням тенденції до зниження Т-клітинного компоненту.

Після 8 тижня спостереження встановлено виражене пригнічення всіх досліджуваних імунокомпетентних клітинних популяцій, що характеризується зменшенням кількості CD4-, CD8-, CD20- та CD68-позитивних клітин, а також

значним зниженням проліферативної активності епітелію, про що свідчить зменшення експресії Ki-67.

Виявлені зміни вказують на формування імунодепресивного стану у слизовій оболонці клубової кишки вже на ранніх термінах експерименту, що супроводжується виснаженням клітинних резервів та порушенням процесів регенерації, підтверджуючи ушкоджувальний вплив хімічних харчових добавок на імунну функцію клубової кишки.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 4

1. Встановлено, що короткочасний вплив комплексу хімічних харчових добавок супроводжується вираженими морфометричними змінами стінки клубової кишки, які характеризуються збільшенням її середньої загальної товщини вже після 1 тижня у 1,52 рази ($p < 0,05$) з подальшими хвилеподібними коливаннями показника після 4 (у 1,22 рази) та 8 (у 1,41 рази) тижнів, що свідчить про активацію компенсаторно-приспосувальних процесів.

2. Доведено, що слизова оболонка зазнає ранніх альтеративно-запальних змін, які супроводжуються достовірним збільшенням її середньої товщини у 1,67 рази після 1 тижня з подальшим частковим зниженням після 4 тижня (1,35 рази) та повторним зростанням після 8 тижня (1,40 рази), що відображає поєднання ушкодження та адаптації тканини.

3. Встановлено, що у підслизовій оболонці зміни мають різноспрямований характер: після 1 тижня її товщина зменшується у 1,13 рази, тоді як після 4 тижня збільшується у 1,21 рази, що свідчить про перебудову структурних компонентів та залучення компенсаторних механізмів.

4. Доведено, що зміни клітинного складу у ворсинках слизової оболонки характеризуються зниженням середньої кількості стовпчастих епітеліоцитів з облямівкою (у 1,58 рази після 1 тижня та у 1,62 рази після 8 тижнів) і келихоподібних клітин (у 1,98 рази після 1 тижня, при $p < 0,05$). Подібна динаміка

відбувалася і у криптах, що свідчить про порушення всмоктувальної та секреторної функцій кишки.

5. Встановлено, що у криптах Ліберкюна спостерігається дисбаланс проліферативних процесів, який характеризується коливанням середньої кількості епітеліоцитів без облямівки (зростання у 1,21 рази після 4 тижня з подальшим зниженням) та клітин Панета (зростання у 1,17 рази з наступною стабілізацією; $p < 0,05$), що відображає напруження регенераторних і імунних механізмів.

6. Доведено, що на світлооптичному рівні у слизовій оболонці клубової кишки ранні ознаки альтеративно-запальних змін супроводжуються набряком, клітинною інфільтрацією, змінами епітеліального шару та порушенням структурної організації крипт, що веде до зниження бар'єрної функції.

7. Доведено, що у судинах резистивної ланки гемомікроциркуляторного русла розвивається вазоконстрикція, що характеризується зменшенням середнього загального діаметру артеріол у 1,31 (підслизова оболонка) та у 1,32 (слизова оболонка) рази та середнього діаметру просвіту, особливо у слизовій оболонці (у 1,64 рази; $p < 0,05$) після 1 тижня із подальшою частковою нормалізацією показників.

8. Встановлено, що у судинах обмінної ланки формується стійке звуження капілярного русла: середній загальний діаметр капілярів зменшується у 1,46 рази, а просвіт – у 1,4 рази, що супроводжується вираженим зниженням середньої товщини їх стінки до 2,31 раза після 8 тижня ($p < 0,05$) у судинах підслизової оболонки. У слизовій оболонці виявлено подібну динаміку, що свідчить про розвиток тканинної гіпоксії та виснаження компенсаторних можливостей.

9. Доведено, що у судинах ємнісної ланки відзначається прогресуюче порушення венозного відтоку, яке підтверджується зменшенням середнього загального діаметру венул у 1,64 рази та їх просвіту у 1,81 рази після 8 тижня ($p < 0,05$) у підслизовій оболонці. Подібні зміни відбувалися і у венулах слизової

оболонки. Це створює передумови для розвитку застійних явищ і посилення гіпоксичних змін.

10. Встановлено, що для CD4⁺-клітин та CD8⁺-клітин імуногістохімічні зміни були найбільш вираженими після 8 тижня дослідження, зокрема, зниження їх середньої кількості у 1,59 та 1,43 рази відповідно, при порівнянні з контрольними значеннями. Для CD20⁺-лімфоцитів характерним була хвилеподібна динаміка (зростання у 1,39 рази з подальшим зниженням), а для CD68⁺-клітин – виражене зменшення у 1,92 рази (p<0,05), що свідчить про пригнічення клітинної та неспецифічної імунної відповіді. Зниження середньої кількості Ki-67-позитивних клітин свідчить про порушення проліферативної здатності епітелію.

11. Обґрунтовано, що сукупність виявлених змін має фазний характер (рання активація, часткова адаптація та початкове виснаження), що відображає порушення бар'єрної, імунної та регенераторної функцій клубової кишки й створює передумови для подальшої хронізації патологічного процесу.

Результати розділу викладені у наступних публікаціях автора:

[239] Олійніченко ЯО. Метричні зміни стінки клубової кишки щурів при дії комплексу харчових хімічних добавок на ранніх термінах експерименту. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2024;24(2(86)):131-136. DOI: 10.31718/2077-1096.24.2.131.

[240] Bilash SM, Oliinichenko YaO, Pronina OM, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, Donchenko SV, et al. Characteristics of metric parameters of the ileum wall in rats under long-term complex influence of chemical food additives. *World of Medicine and Biology*. 2024;3(89):203-207. DOI: 10.267224/2079-8334-2024-3-89-203-207.

[241] Bilash SM, Oliinichenko YaO, Pronina OM, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, Donchenko SV, et al. Reaction of the capacitive link of the hemomicrocirculatory bed of the ileum under oxidative stress caused by the

introduction of a complex of chemical food additives. *World of Medicine and Biology*. 2025;1(91):145-149. DOI: 10.26724/2079-8334-2025-1-91-145-149.

[242] Oliinichenko YaO, Bilash SM, Pronina OM, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, Donchenko SV, et al. Morphological and functional changes in the exchange vessels of the rat ileal mucosa under nitrite accumulation induced by combined administration of monosodium glutamate, sodium nitrite, and Ponceau 4R. *World of Medicine and Biology*. 2025;3(93):188-192. DOI: 10.26724/2079-8334-2025-3-93-188-192.

[243] Bilash SM, Oliinichenko YaO, 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. *Reports of Morphology*. 2025;31(4):12-21. DOI: 10.31393/morphology-journal-2025-31(4)-02.

[246] Oliinichenko YaO, Bilash SM. Morphological characteristics of the wall of rat's ileum when using a food additives complex. *Bulletin of Problems in Biology and Medicine*. 2023;2(169)(addition):8-9.

[247] Олійніченко ЯО. Морфологічні зміни стінки клубової кишки щурів при дії комплексу харчових добавок. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2023;2(138):129.

[248] Oliinichenko YaO, Bilash SM, Pronina OM, Oliinichenko MO, Donchenko SV. Morphostructural changes of rats' ileum during the early consumption periods of food additives complex. *Mat. Akademik Zərifə Əliyevanın 100 İllik Yubileyinə Nəsr Olunmuş Elmi-Praktiki Konfransın*; 2023 June 9; Baki. Baki: Əziz Əliyev Adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu; 2023; p. 261-262.

[249] Олійніченко ЯО, Білаш СМ. Remodelling of structural components of the mucosa of the rat's ileum after a single short-term administration of a complex of chemical food additives. *Мат. Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю Морфогенез та регенерація (IV Жутаєвські читання)*; 2024 Квіт 18-19; Полтава. Полтава: ПДМУ; 2024. с. 114-116.

[250] Олійніченко ЯО, Білаш СМ, Гавор НМ. Динаміка змін середнього загального діаметру артеріол підслизової оболонки клубової кишки щурів на тлі вживання комплексу хімічних харчових добавок. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених Медична наука – 2024; 2024 Груд 5; Полтава. Полтава: ПДМУ; 2024. с. 65-67.

[251] Oliinichenko YaO, Bilash SM, Pronina OM, Oliinichenko MO, Suplichenko KM, Sharma D. Assessment of the changes in mean diameter of arteriolar lumen of the submucosa of rats' ileum against the background of monosodium glutamate, sodium nitrite and ponceau 4R administration in combination. Mat. Əziz Məmmədkərim Oğlu Əliyevin Doğum Gününə Həsər Olunmuş Elmi-Praktiki Konfransın Məcmuəsi; 2025; Bakı. Bakı: Əziz Əliyev Adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu; 2025. p. 251-253.

[252] Oliinichenko Ya O, Sharma D. Morphofunctional changes in the vessel walls of the resistive component of the ileal submucosa in rats following exposure to a combination of chemical food additives. Ukrainian scientific medical youth journal. 2025;2(155)(Supplement):256-257.

[253] Олійніченко ЯО, Білаш СМ, Олійніченко МО. Зміни макрофагальної відповіді у клубовій кишці щурів під впливом хімічних харчових добавок. Матеріали Дев'ятої Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю Теорія та практика сучасної морфології; 2025 Лист 6-7; Дніпро. Дніпро: ДДМУ; 2025. с. 149-150.

РОЗДІЛ 5

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОЦЕСІВ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СТРУКТУРНИХ КОМПОНЕНТІВ КЛУБОВОЇ КИШКИ БЛИХ ЛАБОРАТОРНИХ ЩУРІВ НА ТЛІ ТРИВАЛОГО КОМБІНОВАНОГО ВПЛИВУ ХІМІЧНИХ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК

Зважаючи на сучасний стиль харчування, споживання продуктів, що містять різноманітні хімічні харчові добавки, має систематичний і тривалий характер, що обумовлює необхідність вивчення їх кумулятивного впливу на організм. Встановлено, що пролонговане надходження таких речовин може вести до поступового порушення структурно-функціонального стану органів травної системи, зокрема слизової оболонки тонкої кишки.

Виявлено, що тривалий вплив харчових добавок асоціюється зі змінами складу та функціональної активності кишкового мікробіому, що супроводжується порушенням бар'єрної функції епітелію, підвищенням його проникності та активацією локальних запальних процесів. Поряд із цим відбувається дисбаланс імунної відповіді, що характеризується змінами клітинного складу слизової оболонки та зниженням ефективності захисних механізмів. Додатковим ушкоджувальним чинником виступає індукція оксидативного стресу, який призводить до пошкодження клітинних структур і порушення процесів регенерації. Сукупність зазначених змін може зумовлювати розвиток морфологічних перебудов у тканинах тонкої кишки, що підкреслює важливість дослідження впливу тривалого введення хімічних харчових добавок на слизову оболонку клубової кишки. Важливо зазначити, що такі зміни формуються поступово та можуть тривалий час залишатися субклінічними, проявляючись переважно на мікроструктурному рівні. При цьому кумулятивний ефект дії харчових добавок здатний посилювати негативний вплив окремих чинників, що зумовлює більш глибокі порушення тканинного гомеостазу.

Порушення взаємодії між епітеліальними клітинами, імунною системою та мікробіотою створює передумови для хронізації патологічних процесів. У зв'язку з цим дослідження морфологічних та імуногістохімічних змін слизової оболонки клубової кишки за умов тривалого впливу харчових добавок є актуальним та патогенетично обґрунтованим.

5.1 Перебудова структурних компонентів стінки клубової кишки білих лабораторних щурів на пізніх термінах експериментального дослідження

Було проведено морфометричне дослідження загальної товщини стінки клубової кишки та її окремих оболонок за умов тривалого введення комплексу ХХД (12, 16 та 20 тижнів експерименту).

Аналіз середньої загальної товщини стінки клубової кишки показав хвилеподібний характер змін цього показника за умов тривалого введення комплексу хімічних харчових добавок. Після 12 тижня експерименту встановлено збільшення середньої загальної товщини стінки кишки – у 1,17 рази порівняно з контролем. Після 16 тижня відзначалося зниження показника – до рівня, що був більшим за контрольний у 1,13 рази та меншим у 1,03 рази порівняно з попереднім терміном, що було у межах статистичної помилки. Після 20 тижня спостереження встановлено подальше зменшення загальної товщини стінки клубової кишки – до рівня, що був меншим у 1,08 рази відносно контрольних значень та у 1,22 рази порівняно з 16 тижнем, при $p < 0,05$ (рис. 5. 1).

Щодо середньої товщини слизової оболонки клубової кишки, то показник теж мав хвилеподібний характер змін. Після 12 тижня експерименту встановлено збільшення середньої товщини слизової оболонки – у 1,32 рази порівняно з контролем ($p < 0,05$). Після 16 тижня відзначалося зниження показника – до рівня, що був вище контрольного у 1,12 рази, але нижче у 1,18 рази порівняно з попереднім терміном. Після 20 тижня спостереження встановлено подальше

зменшення товщини слизової оболонки – до рівня, що був меншим у 1,03 рази відносно контрольних значень та у 1,16 рази порівняно з 16 тижнем (рис. 5. 2).

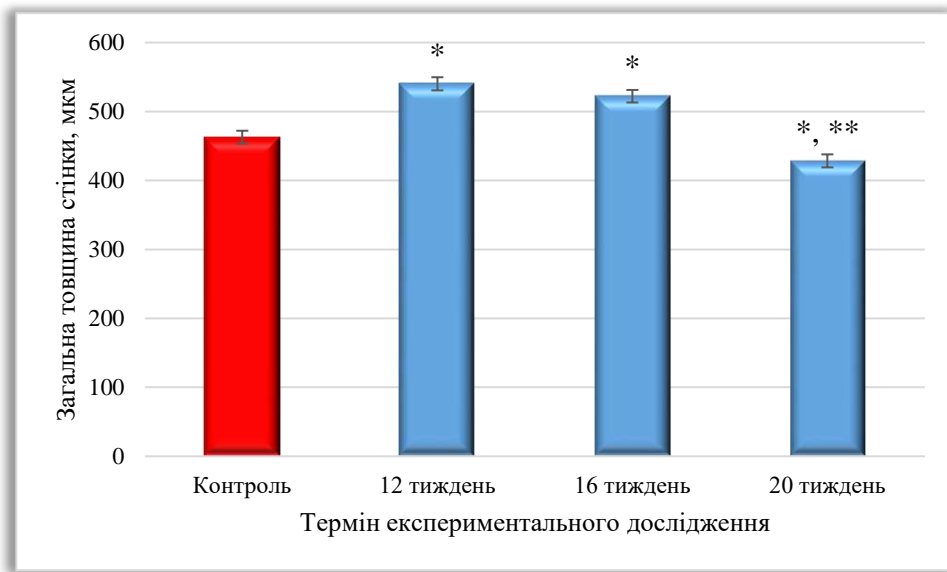


Рисунок 5. 1 – Динаміка змін середніх значень загальної товщини стінки клубової кишки щурів на пізніх термінах введення харчових хімічних добавок.

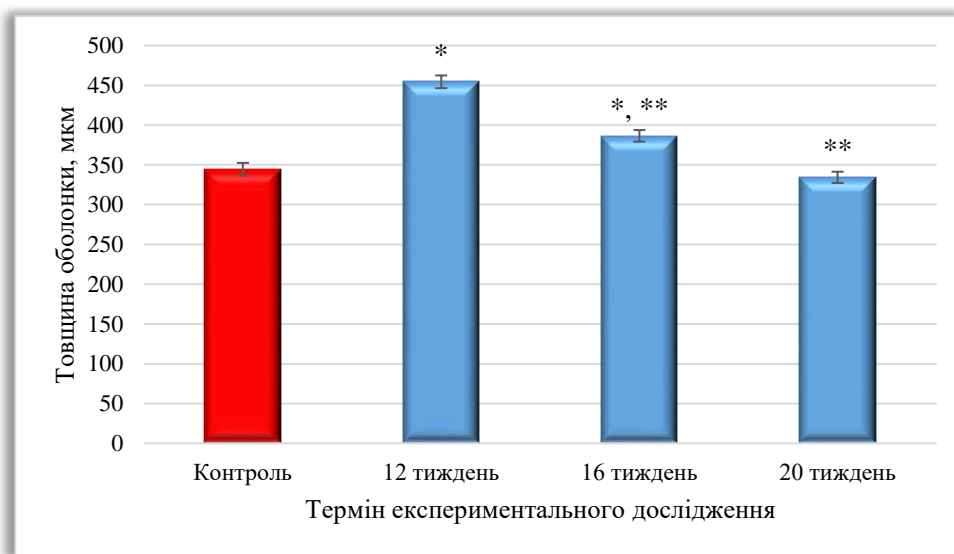


Рисунок 5. 2 – Динаміка змін середніх значень слизової оболонки стінки клубової кишки щурів на пізніх термінах введення харчових хімічних добавок.

Дослідження середньої товщини підслизової оболонки клубової кишки після 12 тижня показало незначне збільшення показника щодо контрольного у межах статистичної помилки. Після 16 тижня встановлено зменшення показника

– до рівня, що був меншим у 1,07 рази відносно контрольних значень та у 1,14 рази порівняно з попереднім терміном. Після 20 тижня спостереження відзначалося подальше зниження середньої товщини підслизової оболонки – у 1,23 рази порівняно з контролем та у 1,15 рази відносно 16-го тижня, при $p < 0,05$ (рис. 5. 3).

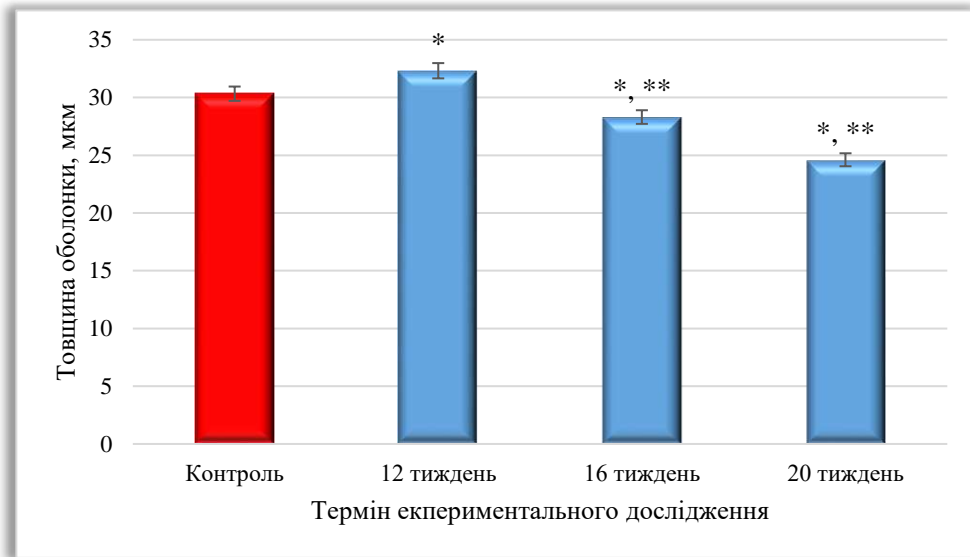


Рисунок 5. 3 – Динаміка змін середніх значень підслизової оболонки стінки клубової кишки щурів на пізніх термінах введення харчових хімічних добавок.

Оцінка середньої товщини м'язової оболонки клубової кишки продемонструвала виражені зміни цього показника у динаміці експерименту. Після 12 тижня встановлено значне його збільшення – у 1,65 рази порівняно з контролем. Після 16 тижня відзначалося зниження показника – до рівня, що був вищим за контрольний у 1,30 рази та нижчим у 1,27 рази порівняно з попереднім терміном. Після 20 тижня спостереження встановлено подальше зменшення середньої товщини м'язової оболонки – до рівня, що був меншим у 1,09 рази відносно контрольних значень та у 1,41 рази порівняно з 16 тижнем. Слід зазначити, зміни показників були статистично достовірними при $p < 0,05$ (рис. 5. 4).

Щодо товщини серозної оболонки, то після 12 тижня експерименту встановлено збільшення показника у 1,40 рази порівняно з контролем. Після 16

тижня відзначалося подальше незначне зростання показника – до рівня, що був більшим за контрольний у 1,46 рази та у 1,04 рази порівняно з попереднім терміном. Після 20 тижня спостереження встановлено зменшення товщини серозної оболонки – до рівня, що був більшим за контрольний у 1,11 рази та меншим у 1,32 рази відносно 16-го тижня ($p < 0,05$), (рис. 5. 5).

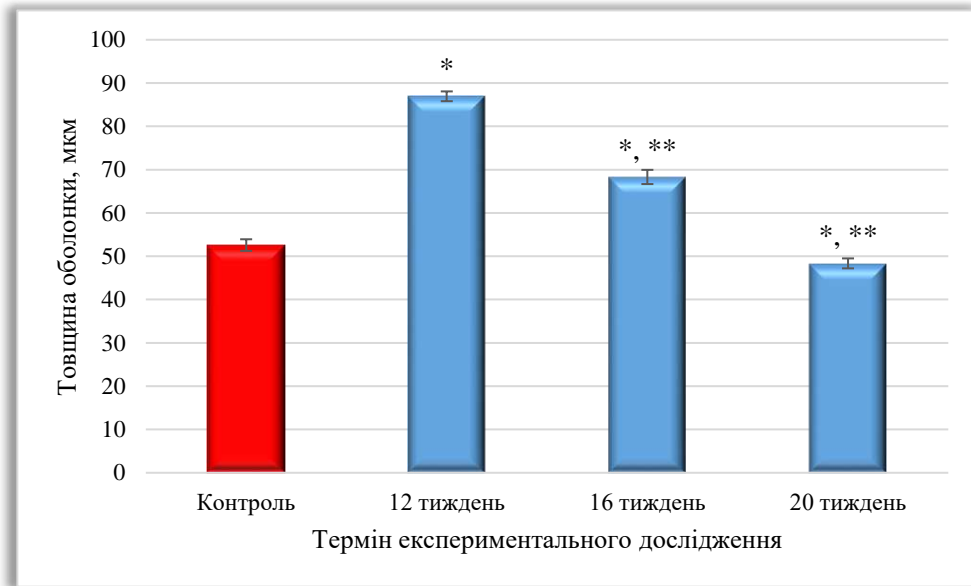


Рисунок 5. 4 – Динаміка змін середніх значень м'язової оболонки стінки клубової кишки щурів на пізніх термінах введення харчових хімічних добавок.

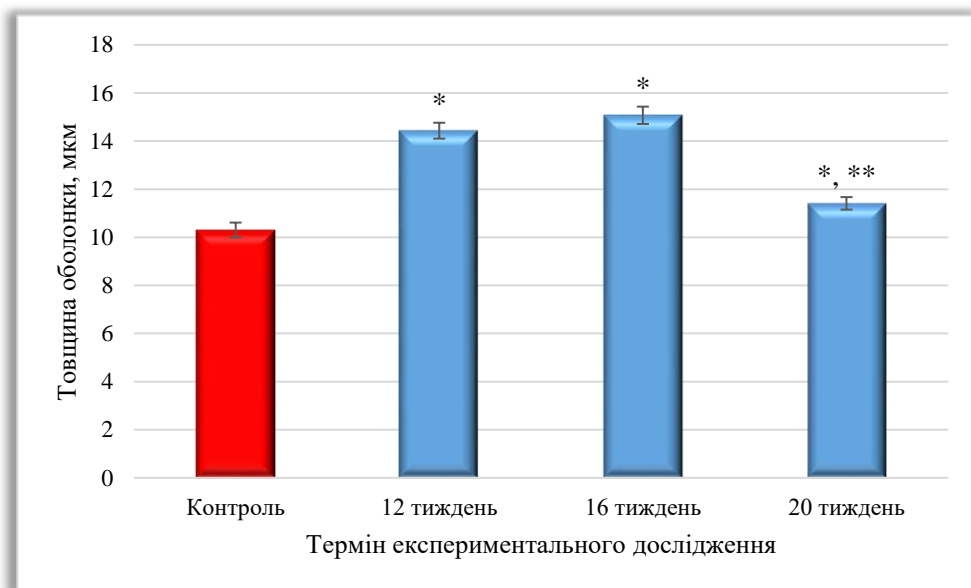
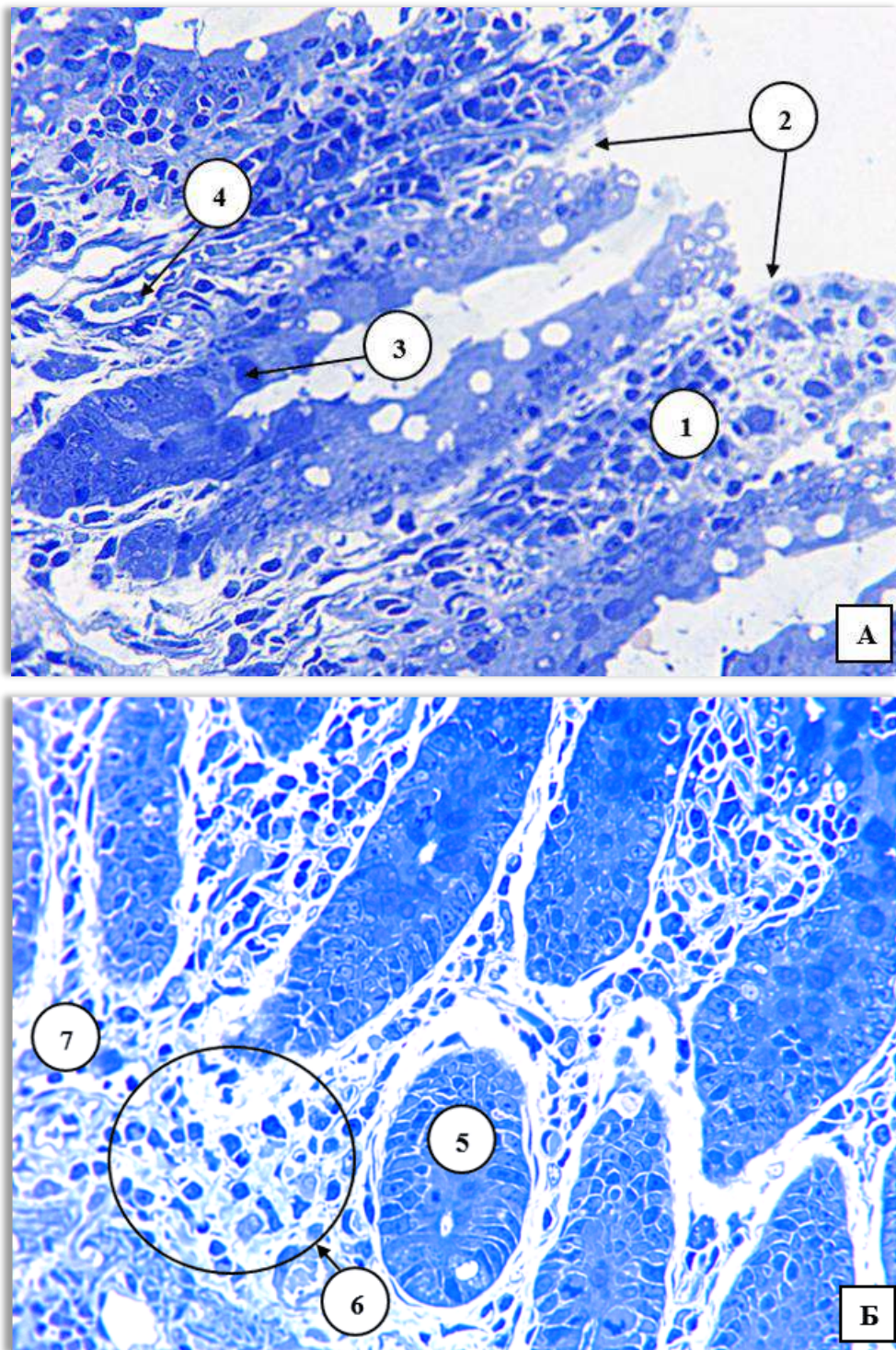


Рисунок 5. 5 – Динаміка змін середніх значень серозної оболонки стінки клубової кишки щурів на пізніх термінах введення харчових хімічних добавок.

Таким чином, морфометричний аналіз стінки клубової кишки за умов тривалого введення комплексу хімічних харчових добавок виявив хвилеподібний характер змін її структурних компонентів. Після 12 тижня відзначалося збільшення загальної товщини стінки кишки, що було зумовлено переважно потовщенням слизової та м'язової оболонок. Після 16 тижня простежувалася тенденція до часткового зниження більшості показників, тоді як після 20 тижня встановлено зменшення товщини як окремих оболонок, так і стінки кишки в цілому, що свідчить про розвиток дистрофічних змін. Виявлені морфометричні особливості відображають фазовість перебігу структурних перебудов та можуть бути наслідком виснаження компенсаторно-приспосувальних механізмів у відповідь на тривалий вплив хімічних харчових добавок.

Для підтвердження цих змін було проведено аналіз гістологічних препаратів на світлооптичному та ультраструктурному рівнях.

Після 12 тижня експериментального дослідження ворсинки візуалізувались деформованими, з нерівномірним випинанням у просвіт кишки, що свідчить про розвиток дистрофічно-дегенеративних процесів у її структурних компонентах. У більшості стовпчастих епітеліоцитів з облямівкою відзначається виражена вакуолізація цитоплазми, візуалізувались ядра з ознаками пікнозу, порушення чіткості клітинних меж. Середня кількість келихоподібних клітин зменшувалась, деякі з них виглядали «порожніми», що свідчить про порушення процесів слизоутворення. Власна пластинка слизової оболонки візуалізувалась з ознаками набряку волокнистого компонента сполучної тканини, з широкими міжклітинними просторами та вираженою клітинною інфільтрацією, яка була представлена переважно лімфоцитами, плазматичними клітинами та поодинокими макрофагами. У деяких клітинах визначалися ознаки мітозу. Судини мікроциркуляторного русла визначались у вазодилатаційному стані, повнокровні, місцями можна було спостерігати явища стазу (рис. 5. 6 А, Б).

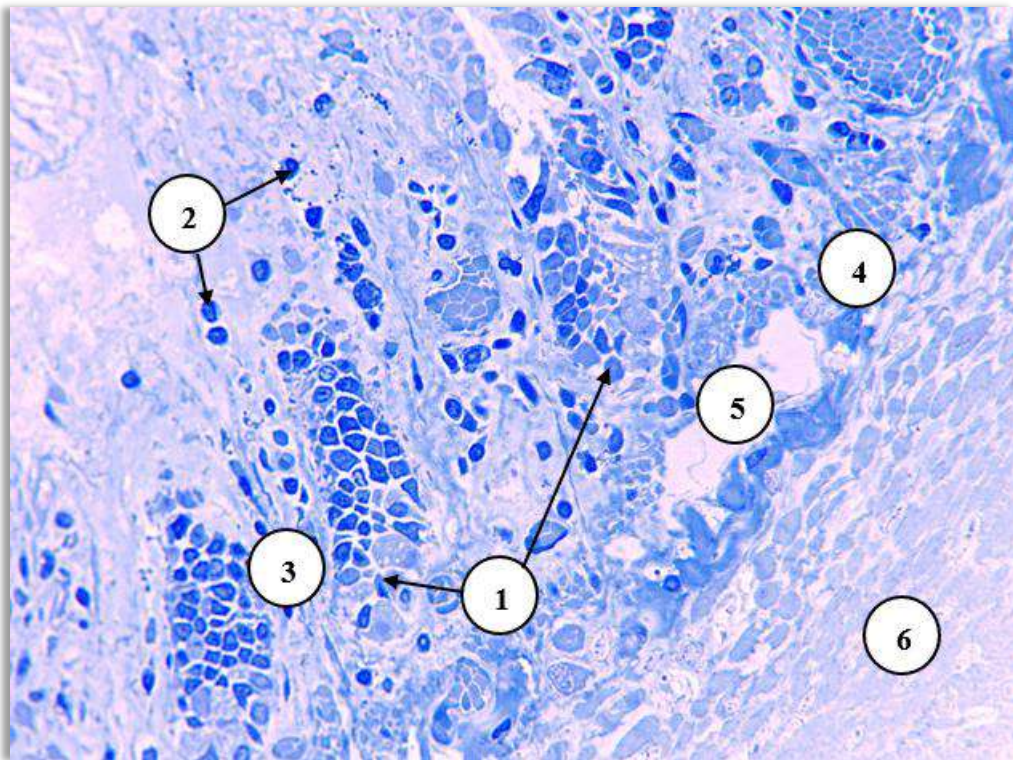


Умовні позначки: 1 – ворсинки; 2 – дегенеративно-дистрофічні зміни епітеліального пласту; 3 – келихоподібні клітини; 4 – венула; 5 – крипта; 6 – інфільтрація власної пластинки; 7 – власна пластинка.

Рисунок 5. 6 – Структурна організація слизової оболонки клубової кишки щурів після 12 тижня експерименту: А – ворсинка; Б – крипти. Напівтонкий епоксидний зріз. Забарвлення: метиленовий синій. Зб.: ок.: 10; об.: 40.

Після 16 тижня комплексного введення ХХД на світлооптичному рівні визначалися виражені ознаки деструкції клітинних елементів епітеліальної пластинки слизової оболонки клубової кишки. Стовпчасті епітеліоцити з облямівкою характеризувалися поліморфізмом, спостерігалися ознаки пікнозу ядер, що свідчить про розвиток дистрофічних і дегенеративних змін.

Виявлялися також ділянки дезорганізації епітеліального шару та порушення міжклітинних контактів. Встановлено ознаки значного зменшення кількості секрету в келихоподібних клітинах, що може вказувати на зниження їх функціональної активності та порушення бар'єрної функції слизової оболонки (рис. 5. 7).



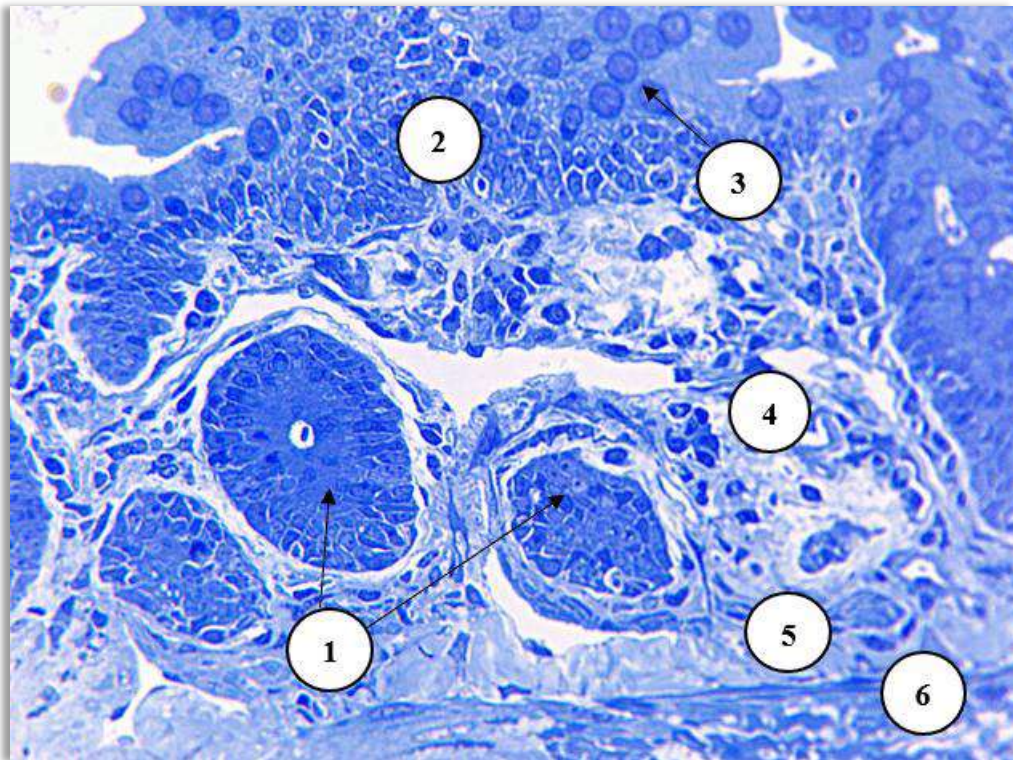
Умовні позначки: 1 – крипти Ліберкюна; 2 – келихоподібні клітини; 3 – власна пластинка; 4 – підслизова оболонка; 5 – гіпергідратація підслизової основи; 6 – м'язова оболонка.

Рисунок 5. 7 – Структурна організація слизової оболонки клубової кишки щурів після 16 тижня експерименту. Напівтонкий епоксидний зріз.

Забарвлення: метиленовий синій. Зб.: ок.: 10; об.: 40.

Власна пластинка слизової оболонки була ущільненою, з ознаками клітинної інфільтрації та зменшенням об'єму міжклітинної речовини, що свідчить про розвиток запально-дистрофічних змін у сполучнотканинному компоненті. Виявлені морфологічні зміни відображають прогресування ушкоджувального впливу досліджуваного комплексу харчових добавок та порушення структурно-функціональної організації слизової оболонки клубової кишки.

Найсуттєвіші зміни було встановлено після 20 тижня комплексного введення глютаму натрію, нітриту натрію та понсо 4R. На світлооптичному рівні визначаються виражені дистрофічно-дегенеративні зміни слизової оболонки клубової кишки (рис. 5. 8).



Умовні позначки: 1 крипти Ліберкюна; 2 – кишкова ворсинка; 3 – келихоподібні клітини; 4 – власна пластинка; 5 – підслизова оболонка; 6 – м'язова оболонка.

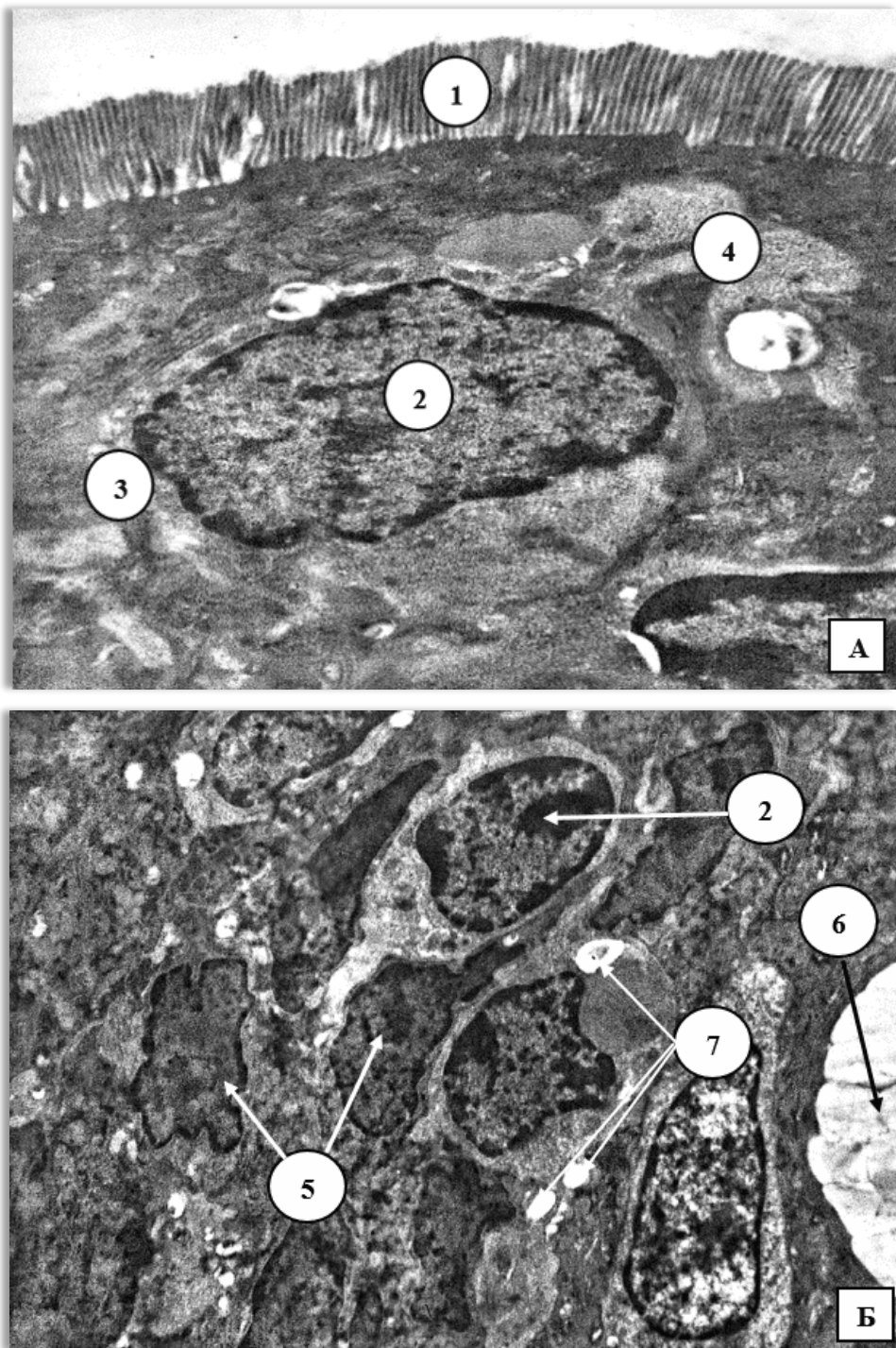
Рисунок 5. 8 – Структурна організація слизової оболонки клубової кишки щурів після 20 тижня експерименту. Напівтонкий епоксидний зріз.

Забарвлення: метиленовий синій. Зб.: ок.: 10; об.: 40.

Епітеліальна пластинка дезорганізована, стовпчасті епітеліоцити мають ознаки структурної перебудови, спостерігається порушення їх полярності та міжклітинних контактів. У цитоплазмі клітин відмічається вакуолізація, ядра мають нерівномірну форму, місцями з ознаками пікнозу. Кількість келихоподібних клітин знижена, їх секреторна активність пригнічена, що характеризується зменшенням вмісту муцину. Власна пластинка слизової оболонки нерівномірно ущільнена, місцями з ознаками набряку та дезорганізації волокнистих структур, що супроводжується помірною клітинною інфільтрацією. У криптах відзначаються ознаки порушення архітекτονіки, їх просвіти нерівномірно розширені або деформовані.

На ультраструктурному рівні виявлялися виражені ознаки дегенерації епітеліальних клітин слизової оболонки клубової кишки. У цитоплазмі стовпчастих епітеліоцитів з облямівкою візуалізувалися численні вакуолізовані структури, що є проявом внутрішньоклітинної деградації. Ядра клітин мали витягнуту овальну форму, при цьому синтетичний апарат був відмежований від ядра вузькою світлою зоною, що може свідчити про порушення внутрішньоклітинної організації та зниження функціональної активності клітин (рис. 5. 9 А). Мікрворсинки апікальної поверхні епітеліоцитів були дезорганізованими, частково втрачали зв'язок із плазмолемою, що вказує на порушення всмоктувальної функції слизової оболонки. Частина клітин характеризувалася деформацією ядер, відмічалися явища їх фрагментації, що свідчить про розвиток деструктивних процесів (рис. 5. 9 Б). Камбіальні стовпчасті епітеліоцити без облямівки практично не визначалися, що вказує на порушення процесів клітинного оновлення.

Отримані дані свідчать про прогресування дистрофічно-дегенеративних змін слизової оболонки клубової кишки за умов тривалого введення комплексу хімічних харчових добавок. Сукупність виявлених змін вказує на пригнічення регенераторних процесів і порушення бар'єрної та всмоктувальної функцій слизової оболонки.



Умовні позначки: 1 – мікрворсинки; 2 – ядро; 3 – навколядерна світлооптична смужка; 4 – ділянка вакуолізації цитоплазми; 5 – дефрагментація ядер стовпчастих епітеліоцитів з облямівкою; 6 – секреторні гранули келехоподібних клітин; 7 – вакуолізація перичелюлярного простору.

Рисунок 5. 9 А, Б – Ультраструктурна організація поверхні кишкової ворсинки клубової кишки шурів після 20 тижня експериментального дослідження.

Електроннограма. Зб.: 14000.

Виявлені при світлооптичному аналізі зміни кількісного складу клітинних елементів зумовили необхідність проведення морфометричного аналізу основних представників клітинного пулу структурних компонентів слизової оболонки клубової кишки за умов тривалого введення комплексу ХХД.

Як і на ранніх термінах експерименту, для забезпечення наочності кількість стовпчастих епітеліоцитів з облямівкою та келихоподібних клітин у кишкових ворсинках і криптах Ліберкюна оцінювали паралельно.

Аналіз середньої кількості стовпчастих епітеліоцитів з облямівкою у кишкових ворсинках і криптах Ліберкюна показав виражене та прогресуюче зниження цього показника за умов тривалого введення комплексу ХХД. У ворсинках після 12 тижня експерименту середня кількість клітин була меншою у 1,51 рази порівняно з контролем, після 16 тижня – у 1,66 рази та у 1,10 рази порівняно з попереднім терміном, а після 20 тижня – у 1,85 рази щодо контролю та у 1,11 рази відносно 16 тижня, при $p < 0,05$ (рис. 5. 10).

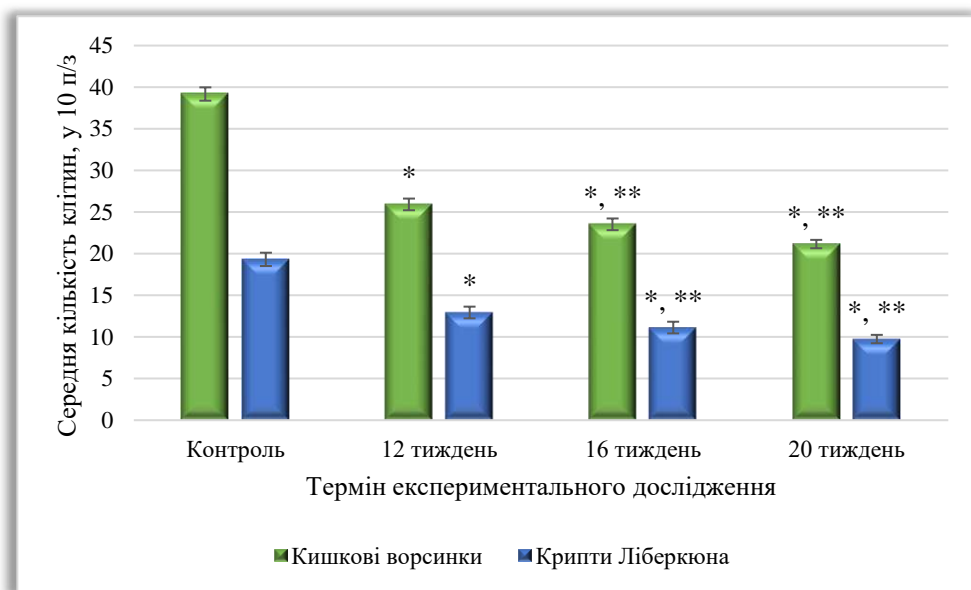


Рисунок 5. 10 – Динаміка змін середніх значень кількості стовпчастих епітеліоцитів з облямівкою клубової кишки щурів на пізніх етапах введення комплексу хімічних харчових добавок.

Аналогічна тенденція спостерігалася і в криптах Ліберкюна: після 12 тижня середня кількість стовпчастих епітеліоцитів з облямівкою зменшилася у

1,49 рази порівняно з контролем, після 16 тижня – у 1,74 рази та у 1,16 рази порівняно з попереднім терміном, а після 20 тижня – у 1,98 рази відносно контрольних значень та у 1,14 рази порівняно з 16 тижнем, при $p < 0,05$.

Отримані дані свідчать про поступове виснаження епітеліального покриву як у ворсинках, так і в криптах, що супроводжується порушенням функціональної активності слизової оболонки клубової кишки.

Оцінюючи келихоподібні клітини у кишкових ворсинках і криптах Ліберкюна визначено виражене та прогресуюче зниження цього показника при тривалому введенні комплексу ХХД. У ворсинках після 12 тижня експерименту середня кількість келихоподібних клітин була меншою у 1,85 рази порівняно з контролем, після 16 тижня – у 2,44 рази та у 1,32 рази порівняно з попереднім терміном, а після 20 тижня – у 2,91 рази відносно контрольних значень та у 1,19 рази порівняно з 16 тижнем ($p < 0,05$). Аналогічна тенденція спостерігалася і в криптах Ліберкюна: після 12 тижня середня кількість келихоподібних клітин зменшилася у 1,79 рази порівняно з контролем, після 16 тижня – у 2,21 рази та у 1,23 рази порівняно з попереднім терміном, а після 20 тижня – у 2,37 рази щодо контрольних значень ($p < 0,05$) та у 1,07 рази відносно з 16 тижня (рис. 5. 11).

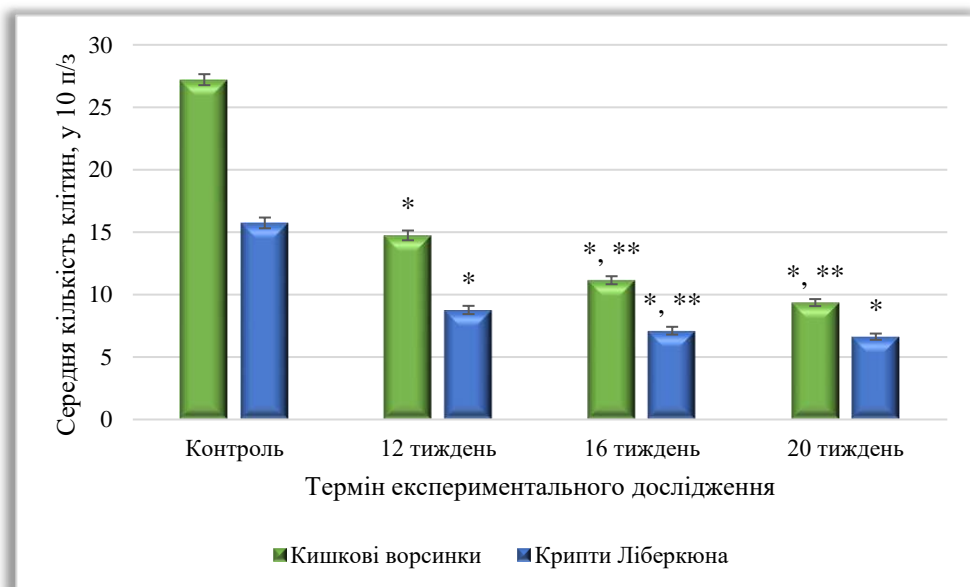


Рисунок 5. 11 – Динаміка змін середніх значень кількості келихоподібних клітин клубової кишки щурів на пізніх етапах введення комплексу хімічних харчових добавок.

Отримані дані свідчать про поступове виснаження секреторного апарату слизової оболонки клубової кишки, що супроводжується зниженням продукції слизу та порушенням бар'єрної функції епітелію за умов тривалого впливу досліджуваних чинників.

Стовпчасті епітеліоцити без облямівки розглядаються як один із ключових індикаторів проліферативної активності епітелію, тому аналіз динаміки їх морфометричних змін дозволяє оцінити регенераторний потенціал слизової оболонки клубової кишки за умов тривалого впливу екзогенного чинника. З огляду на це було проведено кількісну оцінку зазначених клітин у криптах Ліберкюна. Встановлено виражене та прогресуюче зниження їх середньої кількості протягом експерименту: після 12 тижня показник був меншим у 1,37 рази порівняно з контролем, після 16 тижня – у 1,84 рази та у 1,34 рази відносно попереднього терміну, а після 20 тижня – у 3,29 рази порівняно з контролем та у 1,78 рази відносно 16-го тижня, при $p < 0,05$ (рис. 5. 12).

Отримані результати свідчать про поступове пригнічення проліферативної активності епітелію та суттєве зниження регенераторного потенціалу слизової оболонки клубової кишки за умов тривалого впливу досліджуваних чинників.

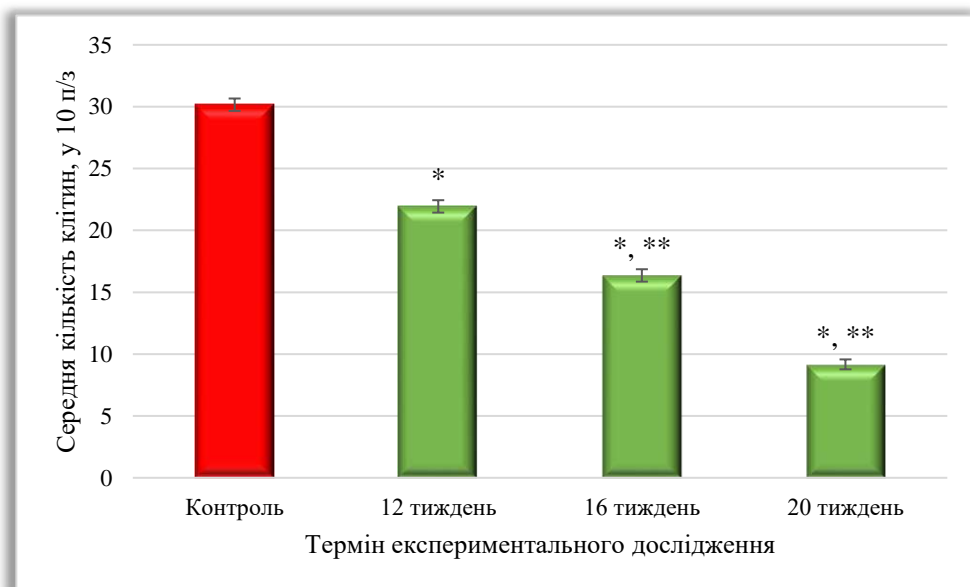


Рисунок 5. 12 – Динаміка змін середніх значень кількості стовпчастих епітеліоцитів без облямівки у складі крипт Ліберкюна клубової кишки щурів на пізніх етапах введення комплексу хімічних харчових добавок.

Аналіз середньої кількості клітин Панета у криптах Ліберкюна показав поступове зростання цього показника за умов тривалого введення комплексу ХХД. Після 12 тижня експерименту їх середня кількість була більшою у 1,24 рази порівняно з контролем. Після 16 тижня відзначалося подальше збільшення показника – у 1,32 рази відносно контрольних значень та у 1,07 рази порівняно з попереднім терміном. Після 20 тижня спостереження встановлено подальше зростання середньої кількості клітин Панета – у 1,42 рази порівняно з контролем та у 1,07 рази відносно 16 тижня, при $p < 0,05$ (рис. 5. 13).

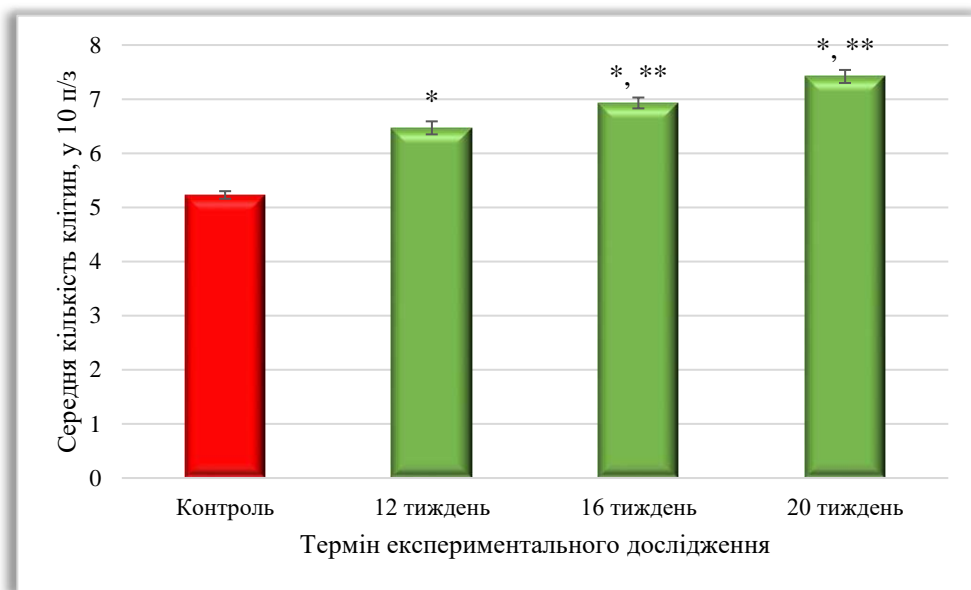


Рисунок 5. 13 – Динаміка змін середніх значень кількості клітин Панета у складі крипт Ліберкюна клубової кишки щурів на пізніх етапах введення комплексу хімічних харчових добавок.

Отримані дані можуть свідчити про активацію місцевих захисних механізмів слизової оболонки клубової кишки у відповідь на тривалий вплив досліджуваних чинників, що проявляється підвищенням функціональної активності клітин вродженого імунітету.

Таким чином, тривале введення комплексу хімічних харчових добавок супроводжується вираженою перебудовою структурної організації стінки клубової кишки.

Морфометричний аналіз виявив хвилеподібний характер змін із початковим збільшенням товщини стінки та окремих її оболонок, що змінювалося подальшим їх зменшенням на завершальних термінах, що свідчить про розвиток дистрофічних процесів.

На світлооптичному рівні встановлено прогресування деструктивних змін епітеліального шару, зниження секреторної активності келихоподібних клітин, порушення архітекtonіки крипт та ущільнення власної пластинки слизової оболонки, що узгоджується з даними ультраструктурного дослідження, які підтверджують глибоку деградацію стовпчастих епітеліоцитів з облямівкою, вакуолізацію цитоплазми та ушкодження мікроворсинок.

Морфометричний аналіз клітинного складу показав прогресуюче зниження кількості стовпчастих епітеліоцитів з облямівкою та без неї, а також келихоподібних клітин, що вказує на пригнічення процесів проліферації та порушення бар'єрної функції слизової оболонки. Водночас відзначалося збільшення кількості клітин Панета, що може розглядатися як компенсаторна реакція вродженого імунітету у відповідь на тривалий вплив ушкоджувального чинника.

Сукупність визначених змін свідчить про виснаження регенераторного потенціалу слизової оболонки клубової кишки та формування структурно-функціональної недостатності кишечника за умов тривалого надходження комплексу хімічних харчових добавок.

5. 2 Реакція ланок гемомікроциркуляторного русла клубової кишки білих щурів на введення комплексу хімічних харчових добавок на пізніх термінах експериментального дослідження

Гемомікроциркуляторне русло клубової кишки є чутливою ланкою, що швидко реагує на дію екзогенних чинників, відображаючи ранні та віддалені прояви структурно-функціональних порушень. За умов тривалого введення комплексу хімічних харчових добавок у мікросудинах можуть виникати зміни їх просвіту, товщини стінки та стану клітинного компоненту, що супроводжується порушенням місцевої гемодинаміки. Такі зміни здатні поглиблювати дистрофічні процеси у тканинах та впливати на перебіг регенераторних реакцій. У зв'язку з цим було проведено дослідження морфологічних особливостей гемомікроциркуляторного русла клубової кишки за умов тривалого впливу комплексу хімічних харчових добавок.

З метою забезпечення наочності, аналогічно раннім термінам експерименту, морфометричну оцінку проводили паралельно за однойменними показниками судин підслизової та слизової оболонки.

Аналіз середнього загального діаметру артеріол підслизової оболонки клубової кишки показав різноспрямований характер змін цього показника за умов тривалого введення комплексу хімічних харчових добавок. Після 12 тижня експерименту встановлено збільшення середнього загального діаметру артеріол – у 1,21 рази порівняно з контролем. Після 16 тижня відзначалося подальше незначне зростання показника – до рівня, що був більшим за контрольний у 1,24 рази та у 1,03 рази порівняно з попереднім терміном. Після 20 тижня спостереження встановлено зменшення середнього загального діаметру артеріол – до рівня, що був меншим у 1,07 рази відносно контрольних значень та у 1,33 рази порівняно з 16 тижнем ($p < 0,05$).

Аналізуючи середній загальний діаметр артеріол слизової оболонки клубової кишки помітили подібну динаміку. Після 12 тижня експерименту встановлено збільшення середнього діаметру артеріол – у 1,21 рази порівняно з

контролем. Після 16 тижня відзначалося подальше зростання показника – до рівня, що був більшим за контрольний у 1,30 рази та у 1,07 рази порівняно з попереднім терміном. Після 20 тижня спостереження встановлено зменшення середнього загального діаметру артеріол – до рівня, що був меншим у 1,09 рази відносно контрольних значень та у 1,41 рази щодо з 16 тижня, при $p < 0,05$ (рис. 5. 14).

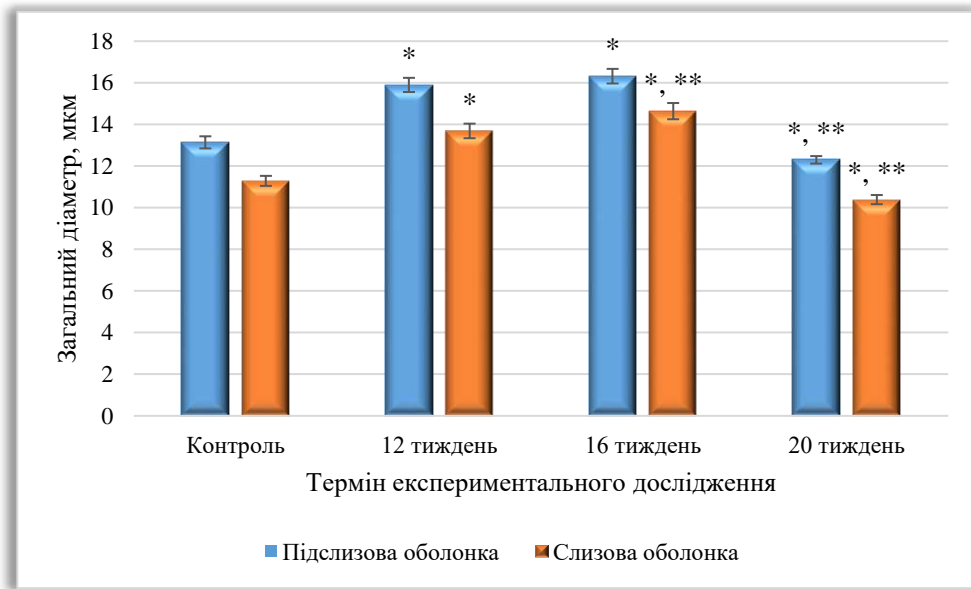


Рисунок 5. 14 – Динаміка змін середніх значень загального діаметру артеріол підслизової та слизової оболонок клубової кишки щурів на пізніх етапах введення комплексу хімічних харчових добавок.

Вивчення середнього діаметру просвіту артеріол підслизової оболонки клубової кишки продемонструвало різноспрямовану динаміку цього показника за умов тривалого введення комплексу хімічних харчових добавок. Після 12 тижня експерименту встановлено збільшення середнього діаметру просвіту артеріол у 1,20 рази порівняно з контролем. Після 16 тижня відзначалося подальше зростання показника – до рівня, що був більшим за контрольний у 1,34 рази та у 1,12 рази порівняно з попереднім терміном. Після 20 тижня спостереження встановлено зменшення середнього діаметру просвіту артеріол – до рівня, що був меншим у 1,17 рази порівняно з контрольними значеннями та у 1,57 рази відносно 16 тижня ($p < 0,05$).

Оцінка діаметру просвіту артеріол слизової оболонки клубової кишки також виявила різноспрямований характер змін цього показника. Так, після 12 тижня експерименту встановлено збільшення просвіту артеріол у 1,10 рази порівняно з контролем. Після 16 тижня відзначалося подальше зростання показника – до рівня, що був більшим за контрольний у 1,32 рази та у 1,20 рази порівняно з попереднім терміном. Після 20 тижня спостереження встановлено зменшення середнього діаметру просвіту артеріол – до рівня, що був меншим у 1,20 рази контрольних значень та у 1,59 рази показників на 16 тижні, при $p < 0,05$ (рис. 5. 15).

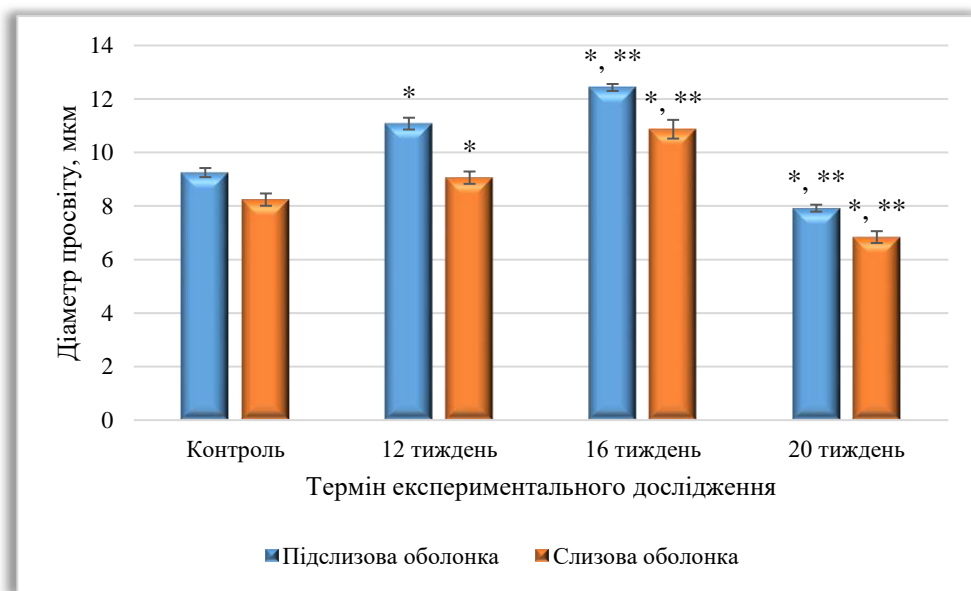


Рисунок 5. 15 – Динаміка змін середніх значень діаметру просвіту артеріол підслизової та слизової оболонок клубової кишки щурів на пізніх етапах введення комплексу хімічних харчових добавок.

Аналіз товщини стінки артеріол підслизової оболонки клубової кишки виявив хвилеподібний характер змін цього показника за умов тривалого введення комплексу ХХД. Після 12 тижня експерименту встановлено збільшення середньої товщини стінки артеріол у 1,24 рази порівняно з контролем. Після 16 тижня показник зменшувався до рівня, співставного з контрольним, та був меншим у 1,24 рази порівняно з попереднім терміном.

Після 20 тижня спостереження відзначалося повторне збільшення середньої товщини стінки артеріол у 1,13 рази щодо контролю та у 1,13 рази порівняно з 16 тижнем ($p < 0,05$).

Оцінка середньої товщини стінки артеріол слизової оболонки клубової кишки показала хвилеподібну динаміку змін цього показника за умов тривалого введення комплексу ХХД. Після 12 тижня експерименту встановлено виражене збільшення середньої товщини стінки артеріол у 1,52 рази порівняно з контролем. Після 16 тижня відзначалося зниження показника – до рівня, що був більшим за контрольний у 1,24 рази та меншим у 1,23 рази порівняно з попереднім терміном.

Після 20 тижнів спостереження встановлено подальше незначне зменшення середньої товщини стінки артеріол – до рівня, що був більшим за контрольний у 1,16 рази та меншим у 1,06 рази відносно 16-го тижня, при $p < 0,05$ (рис. 5. 16).

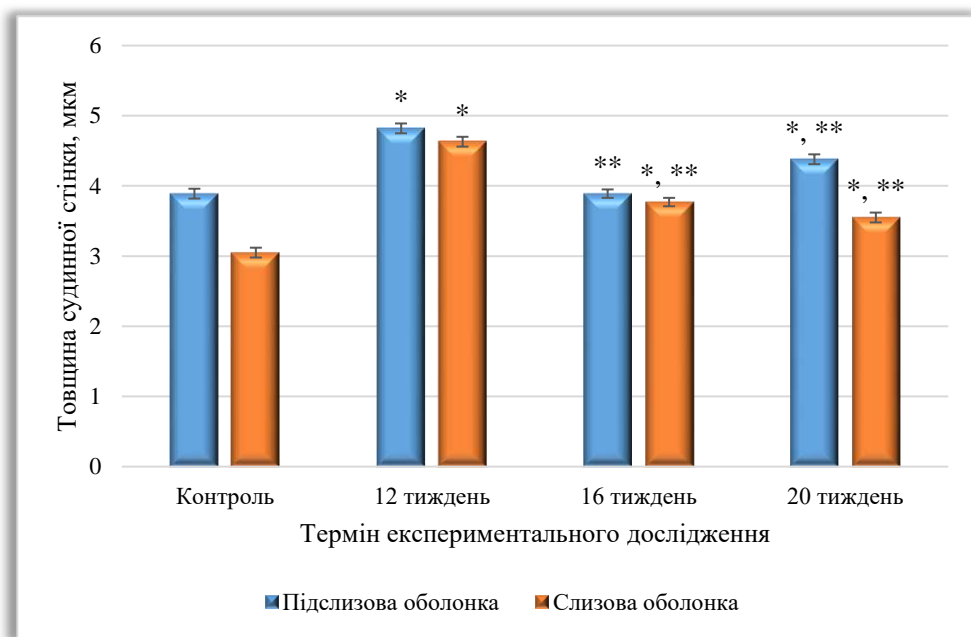
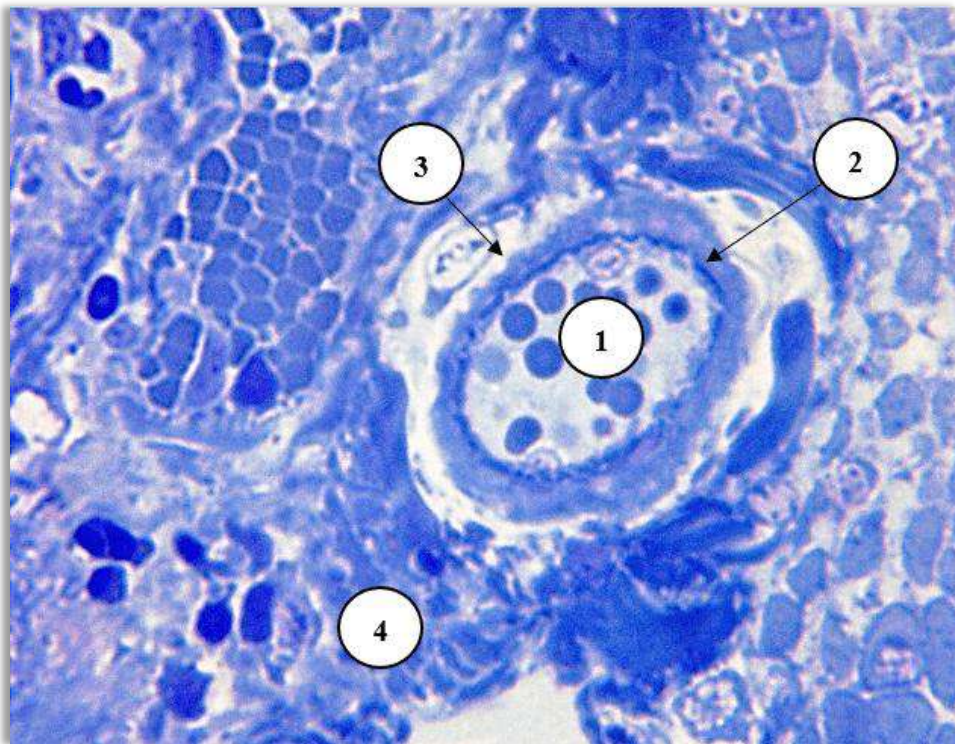


Рисунок 5. 16 – Динаміка змін середніх значень товщини судинної стінки артеріол підслизової та слизової оболонок клубової кишки щурів на пізніх етапах введення комплексу хімічних харчових добавок.

Світлооптично, на пізніх термінах експерименту у підслизовій та слизовій оболонках клубової кишки виявлялися виражені морфологічні зміни артеріол, що свідчили про перебудову гемомікроциркуляторного русла за умов тривалого введення комплексу хімічних харчових добавок. Артеріоли мали переважно округлу форму, їх просвіт був нерівномірним, місцями розширеним або звуженим, і містив формені елементи крові. Стінка судин виглядала потовщеною, з добре вираженим м'язовим шаром, що вказує на розвиток гіпертрофічних змін гладком'язових клітин. Ендотеліоцити були нерівномірно розташованими, подекуди з ознаками дистрофічних змін.

У периваскулярній сполучній тканині відмічалася її ущільнення, місцями з ознаками набряку, що супроводжувалося помірною клітинною інфільтрацією (рис. 5. 17).



Умовні позначки: 1 – артеріола підслизової оболонки клубової кишки, заповнена форменими елементами крові; 2 – стінка артеріоли; 3 – периваскулярна сполучна тканина; 4 – підслизова оболонка.

Рисунок 5. 17 – Артеріола підслизової оболонки клубової кишки щурів після 16 тижня експерименту: Напівтонкий епоксидний зріз. Забарвлення: метиленовий синій. Зб.: ок.: 10; об.: 100.

Виявлені зміни свідчать про порушення тону судинної стінки артеріол та локальної гемодинаміки, що може бути наслідком тривалого впливу досліджуваного комплексу харчових добавок і сприяти поглибленню дистрофічних процесів у тканинах клубової кишки.

Аналіз середнього загального діаметру капілярів підслизової оболонки клубової кишки показав поступове зниження цього показника за умов тривалого введення комплексу ХХД. Після 12 тижня експерименту встановлено зменшення середнього загального діаметру капілярів у 1,08 рази порівняно з контролем. Після 16 тижня відзначалося подальше зниження показника – у 1,13 рази відносно контрольних значень та у 1,05 рази порівняно з попереднім терміном. Після 20 тижня спостереження встановлено більш виражене зменшення середнього загального діаметру капілярів – у 1,25 рази порівняно з контролем та у 1,10 рази щодо 16-го тижня ($p < 0,05$) (рис. 5. 18).

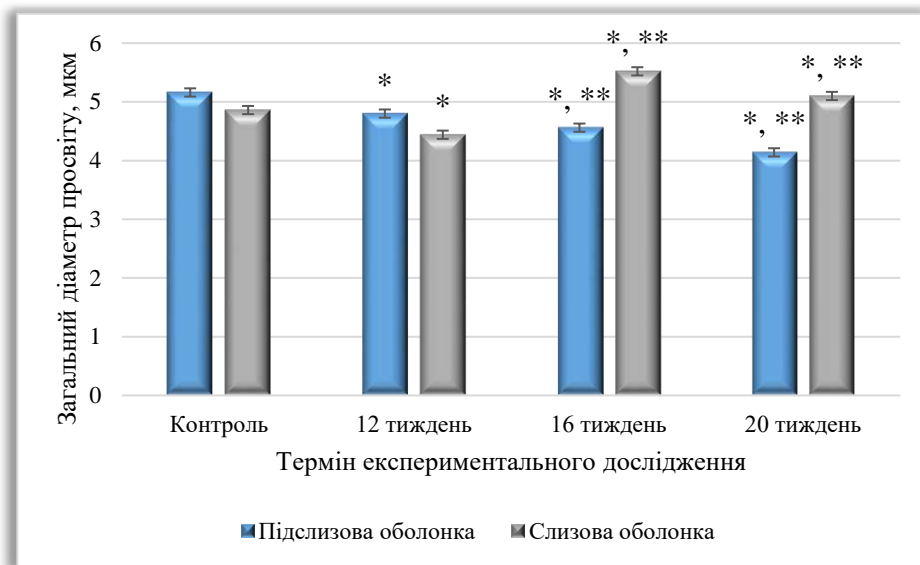


Рисунок 5. 18 – Динаміка змін середніх значень загального діаметру капілярів підслизової та слизової оболонок клубової кишки щурів на пізніх етапах введення комплексу хімічних харчових добавок.

У слизовій оболонці зміни мали різноспрямований характер. Після 12 тижня експерименту встановлено зменшення середнього загального діаметру капілярів у 1,09 рази порівняно з контролем. Після 16 тижня відзначалося

збільшення показника – до рівня, що був більшим за контрольний у 1,14 рази та у 1,24 рази порівняно з попереднім терміном. Після 20 тижня спостереження встановлено незначне зниження середнього загального діаметру капілярів – до рівня, що був вище контрольного у 1,05 рази, але нижчим у 1,08 рази відносно 16-го тижня, при $p < 0,05$.

Оцінка середнього діаметру просвіту капілярів підслизової оболонки клубової кишки показала поступове зниження цього показника при тривалому введенні комплексу ХХД. Після 12 тижня експерименту встановлено зменшення діаметру просвіту капілярів у 1,06 рази порівняно з контролем. Після 16 тижня відзначалося подальше зниження показника – у 1,17 рази відносно контрольних значень та у 1,10 рази порівняно з попереднім терміном. Після 20 тижня спостереження виявлено більш виражене зменшення діаметру просвіту капілярів – у 1,27 рази порівняно з контролем та у 1,09 рази щодо 16-го тижня ($p < 0,05$) (рис. 5. 19).

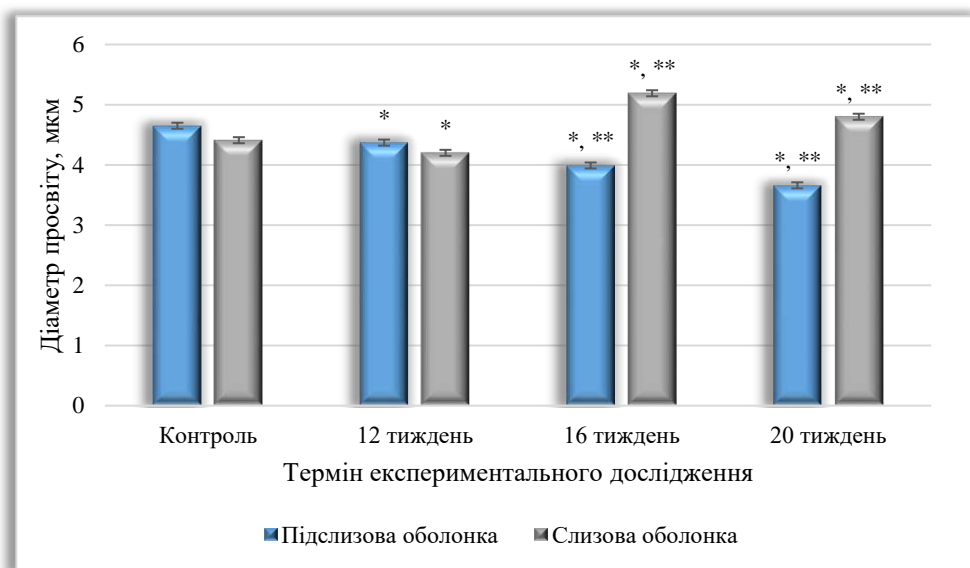


Рисунок 5. 19 – Динаміка змін середніх значень діаметру просвіту капілярів підслизової та слизової оболонок клубової кишки щурів на пізніх етапах введення комплексу хімічних харчових добавок.

Вивчення середнього діаметру просвіту капілярів слизової оболонки клубової кишки виявило різноспрямований характер змін. Після 12 тижня

експерименту встановлено незначне його зменшення – у 1,05 рази порівняно з контролем. Після 16 тижня відзначалося збільшення показника – до рівня, що був вище контрольного у 1,18 рази та у 1,24 рази порівняно з попереднім терміном. Після 20 тижня спостереження визначено зниження середнього діаметру просвіту капілярів – до рівня, що був вище контрольного у 1,09 рази та нижче у 1,08 рази щодо попереднього терміну, при $p < 0,05$.

Характер змін середньої товщини стінки капілярів підслизової оболонки клубової кишки за умов тривалого введення комплексу ХХД був нерівномірним. Після 12 тижня експерименту встановлено її зменшення у 1,19 рази порівняно з контролем. Після 16 тижня відмічалось збільшення показника – у 1,12 рази щодо контролю та у 1,33 рази порівняно з попереднім терміном. Після 20 тижня спостереження виявлено повторне зниження середньої товщини стінки капілярів – у 1,06 рази щодо контрольних значень та у 1,19 рази відносно 16 тижня ($p < 0,05$) (рис. 5. 20).

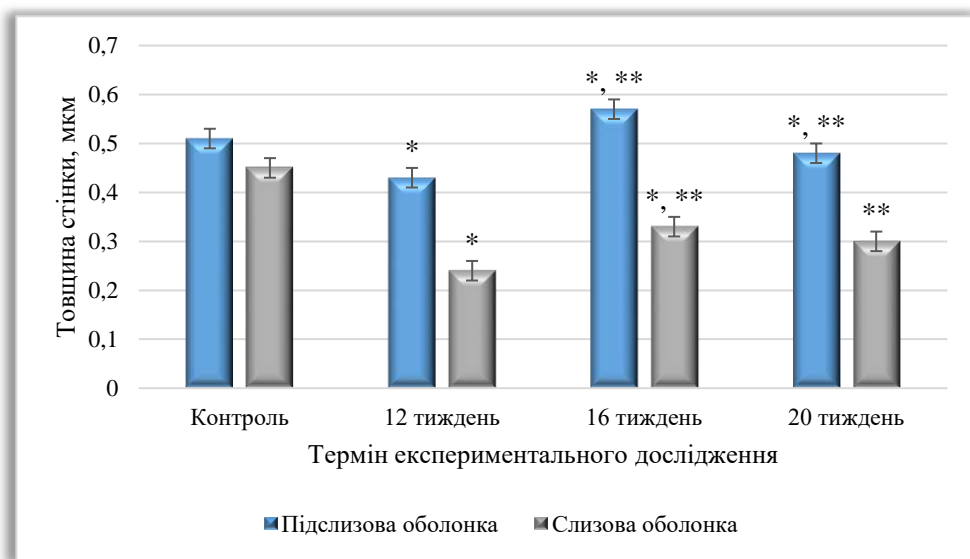


Рисунок 5. 20 – Динаміка змін середніх значень товщини мікросудинної стінки капілярів підслизової та слизової оболонок клубової кишки щурів на пізніх етапах введення комплексу хімічних харчових добавок.

Оцінка середньої товщини стінки капілярів слизової оболонки клубової кишки виявила виражені коливання цього показника. Після 12 тижня

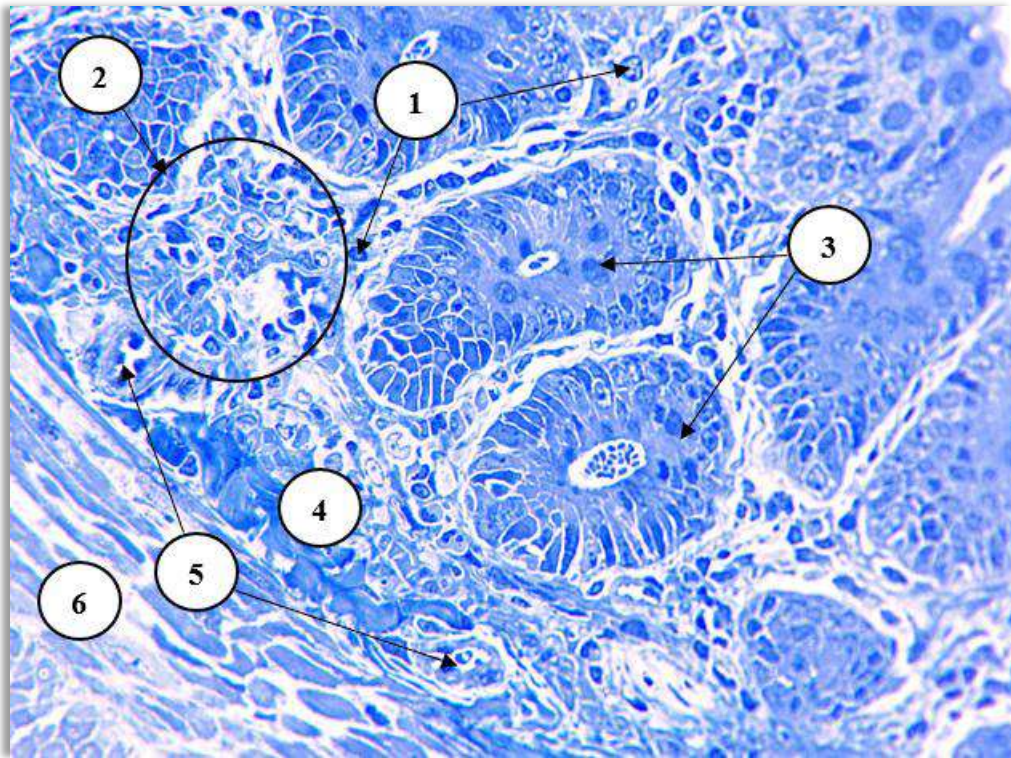
експерименту встановлено значне її зменшення – у 1,88 рази порівняно з контролем. Після 16 тижня відзначалося підвищення показника – до рівня, що був меншим за контрольний у 1,36 рази, але більшим у 1,38 рази порівняно з попереднім терміном. Після 20 тижня спостереження встановлено повторне зниження товщини стінки капілярів – у 1,50 рази щодо контролю ($p < 0,05$) та у 1,10 рази відносно 16 тижня.

Таким чином, на пізніх термінах експерименту (12-20 тижнів) у гемомікроциркуляторному руслі клубової кишки виявлялися виражені зміни судин обмінної ланки, які мали різний характер у слизовій та підслизовій оболонках.

У підслизовій оболонці морфометрично відзначалося поступове та стабільне зменшення загального діаметру капілярів і їх просвіту, що супроводжувалося гістологічно звуженням судин, нерівномірністю їх контурів та ущільненням периваскулярної сполучної тканини.

У слизовій оболонці зміни мали хвилеподібний характер: після початкового зменшення показників спостерігалось їх тимчасове підвищення з подальшим зниженням, що узгоджувалося з морфологічною картиною нестійкості судинного тону.

Капіляри власної пластинки мали нерівномірний, місцями сплющений або звужений просвіт, подекуди з нечіткими контурами, що може свідчити про дистрофічні зміни ендотелію. Товщина стінки капілярів у підслизовій оболонці змінювалася нерівномірно, тоді як у слизовій оболонці відзначалося її переважне зменшення, що супроводжувалося зниженням структурної чіткості судинної стінки. Описані зміни поєднувалися з ущільненням власної пластинки, зближенням клітинних елементів та порушенням архітектоніки крипт, що в сукупності свідчить про прогресуюче порушення мікроциркуляції, розвиток тканинної гіпоксії та поглиблення дистрофічних процесів у слизовій оболонці клубової кишки за умов тривалого впливу комплексу хімічних харчових добавок (рис. 5. 21).



Умовні позначки: 1 – капіляри; 2 – ущільнення власної пластинки; 3 – крипти Ліберкюна; 4 – підслизова оболонка; 5 – артеріоли підслизової оболонки; 6 – м'язова оболонка.

Рисунок 5. 21 – Судини гемомікроциркуляторного русла підслизової оболонки клубової кишки щурів після 20 тижня експерименту: Напівтонкий епоксидний зріз. Забарвлення: метиленовий синій. Зб.: ок.: 10; об.: 40.

Наступним етапом було проведення аналізу морфометричних показників судин ємнісної ланки гемомікроциркуляторного русла підслизової та слизової оболонок клубової кишки щурів.

Так, оцінюючи середній загальний діаметр венул підслизової оболонки клубової кишки встановлено, що після 12 тижня експерименту відбувалося зменшення показника у 1,23 рази порівняно з контролем. Після 16 тижня відзначалося різке збільшення показника – у 1,73 рази щодо контрольних даних та у 2,13 рази порівняно з попереднім терміном. Після 20 тижня спостереження відмічено зниження середнього загального діаметру венул – до рівня, що був

більшим за контрольний у 1,04 рази, але меншим у 1,65 рази щодо 16 тижня ($p < 0,05$).

Аналіз вищезначеного показника судин слизової оболонки клубової кишки також показав виражену хвилеподібну динаміку за умов тривалого введення комплексу ХХД. Після 12 тижня експерименту встановлено зменшення середнього загального діаметру венул – у 1,31 рази порівняно з контролем. Після 16 тижня відмічено різке збільшення показника як щодо контрольного, так і щодо попереднього терміну – у 1,68 рази та у 2,19 рази відповідно. Після 20 тижня дослідження встановлено повторне зменшення середнього загального діаметру венул – до рівня, що був меншим у 1,31 рази порівняно з контролем та у 2,19 рази відносно 16 тижня, при $p < 0,05$ (рис. 5. 22).

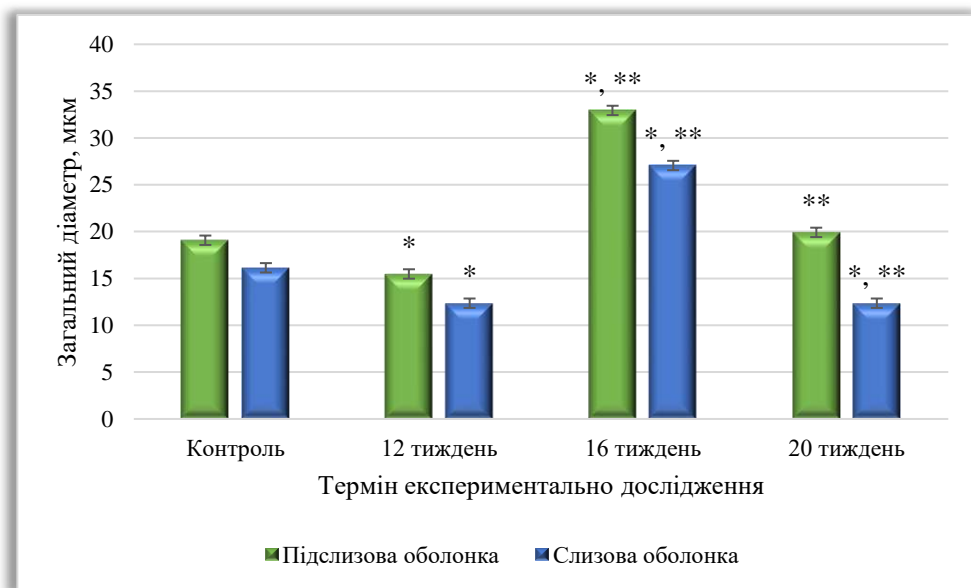


Рисунок 5. 22 – Динаміка змін середніх значень загального діаметру венул підслизової та слизової оболонок клубової кишки щурів на пізніх етапах введення комплексу хімічних харчових добавок.

Щодо середнього діаметру просвіту венул підслизової оболонки клубової кишки, то показник мав виражену хвилеподібну динаміку. Після 12 тижня експерименту встановлено його зменшення у 1,31 рази порівняно з контролем. Після 16 тижня відзнено різке збільшення показника – у 1,78 рази щодо контрольного та у 2,33 рази порівняно з попереднім терміном ($p < 0,05$). Після 20

тижня дослідження відбулося повторне зниження середнього діаметру просвіту венул – у межах статистичної помилки щодо контролю, але у 1,74 рази відносно 16-го тижня.

Оцінка середнього діаметру просвіту венул слизової оболонки клубової кишки також виявила виражений хвилеподібний характер змін цього показника при тривалому введенні комплексу ХХД. Після 12 тижня експерименту встановлено його зменшення у 1,42 рази порівняно з контролем. Після 16 тижня відзначалося різке збільшення показника, а саме, у 1,70 рази порівняно з контрольною групою та у 2,41 рази щодо з попереднього терміну. Після 20 тижня дослідження спостерігалось повторне зниження середнього діаметру просвіту венул – у 1,36 рази відносно контрольних значень та у 2,31 рази порівняно з 16 тижнем, при $p < 0,05$ (рис. 5. 23).

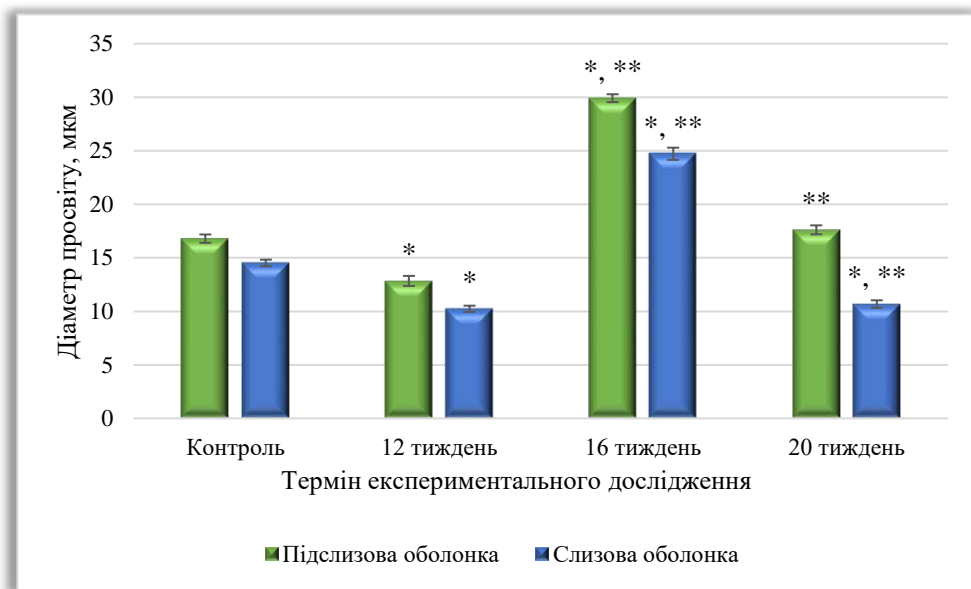


Рисунок 5. 23 – Динаміка змін середніх значень діаметру просвіту венул підслизової та слизової оболонок клубової кишки щурів на пізніх етапах введення комплексу хімічних харчових добавок.

Аналіз середньої товщини стінки венул підслизової оболонки клубової кишки показав поступове збільшення цього показника з подальшим його зниженням на пізніх термінах дослідження. Після 12 тижня експерименту встановлено збільшення показника у 1,15 рази порівняно з контролем. Після 16

тижня відмічено подальше зростання середньої товщини стінки венул, а саме, у 1,32 рази щодо контролю та у 1,15 рази порівняно з попереднім терміном. Після 20 тижня визначено зниження досліджуваного показника. При цьому він був вище за контрольний у 1,21 рази, але нижче у 1,10 рази відносно 16 тижня ($p < 0,05$).

Подібні зміни виявлено і у судинах слизової оболонки. Так, після 12 тижня експерименту відмічено збільшення середньої товщини стінки венул у 1,31 рази порівняно з контролем. Після 16 тижня відзначалося подальше зростання показника – у 1,44 рази відносно контролю та у 1,10 рази порівняно з попереднім терміном ($p < 0,05$). Після 20 тижня показник знизився до рівня, що був більшим за контрольний у 1,04 рази, але меншим у 1,39 рази у порівнянні з 16 тижнем (рис. 5. 24).

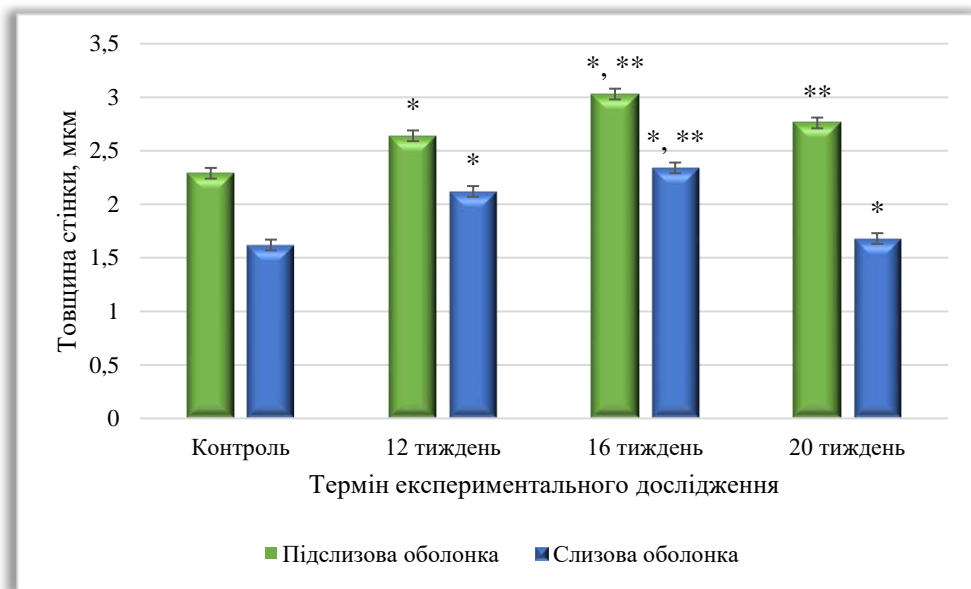
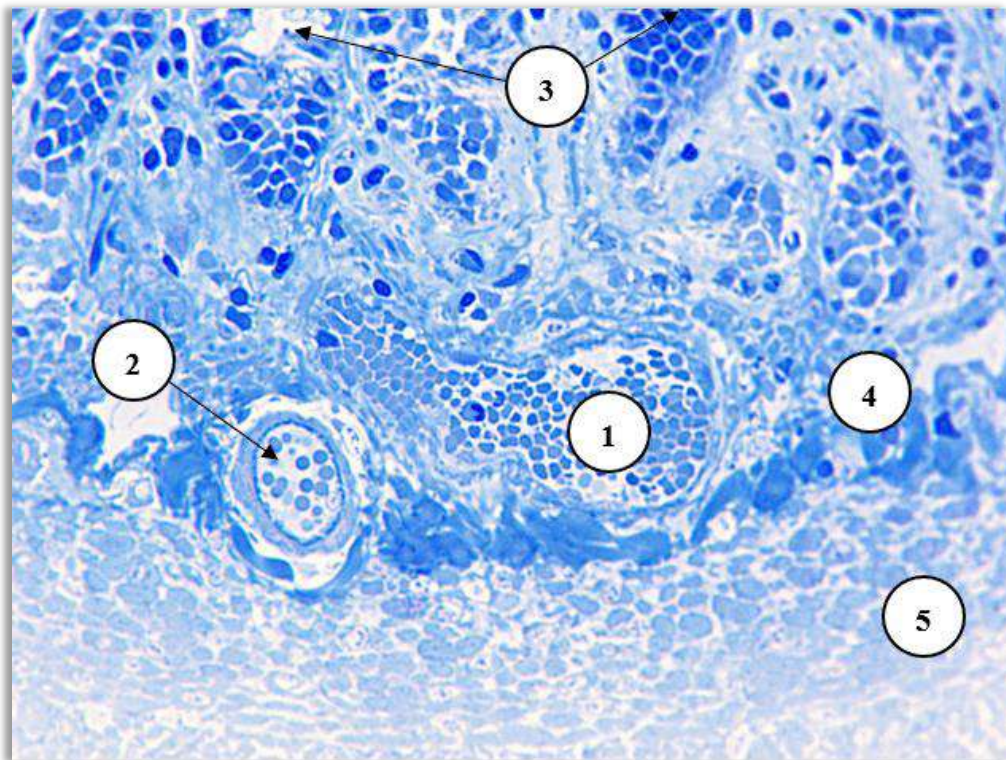


Рисунок 5. 24 – Динаміка змін середніх значень товщини судинної стінки венул підслизової та слизової оболонок клубової кишки щурів на пізніх етапах введення комплексу хімічних харчових добавок.

На пізніх термінах комплексного введення глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R (12-20 тижнів) у слизовій та підслизовій оболонках клубової кишки виявлялися виражені зміни ємнісної ланки гемомікроциркуляторного русла. Венули характеризувалися нерівномірно розширеним просвітом, який був

щільно заповнений форменими елементами крові, що свідчить про розвиток венозного повнокров'я та застійних явищ. Судини мали деформовану форму, їх стінка виглядала стоншеною, місцями нерівномірною. У периваскулярній сполучній тканині відмічалось її ущільнення, зменшення міжклітинних просторів та зближення клітинних елементів. Виявлені гістологічні зміни узгоджуються з морфометричними даними, які свідчать про значне збільшення діаметру венул і їх просвіту на 16-му тижні з подальшим зниженням показників, що вказує на нестабільність судинного тонуусу та прогресування порушень мікроциркуляції за умов тривалого введення ушкоджуючого екзогенного чинника (рис. 5. 25).



Умовні позначки: 1 – венула підслизової оболонки, заповнена форменими елементами крові; 2 – артеріола підслизової оболонки; 3 – крипти Ліберкюна; 4 – підслизова оболонка; 5 – м'язова оболонка.

Рисунок 5. 25 – Судини гемомікроциркуляторного русла підслизової оболонки клубової кишки щурів після 20 тижня експерименту: Напівтонкий епоксидний зріз. Забарвлення: метиленовий синій. Зб.: ок.: 10; об.: 40.

Таким чином, тривале введення комплексу ХХД супроводжується глибокою перебудовою всіх ланок гемомікроциркуляторного русла клубової кишки, що має комплексний та стадійний характер.

У резистивній ланці (артеріоли) відзначаються коливання показників із початковим розширенням судин та подальшим їх звуженням, що свідчить про порушення механізмів регуляції судинного тону. У обмінній ланці (капіляри) виявляється переважно зменшення їх діаметру та просвіту, особливо у підслизовій оболонці, що супроводжується звуженням судин, ущільненням периваскулярної тканини та ознаками дистрофічних змін ендотелію, створюючи умови для розвитку тканинної гіпоксії. У слизовій оболонці капілярна мережа демонструє більш нестабільну, хвилеподібну динаміку, що може відображати напруження компенсаторно-приспосувальних механізмів. У ємнісній ланці (венули) встановлено різке розширення просвіту судин на окремих етапах із їх переповненням форменими елементами крові та подальшим зниженням показників, що вказує на розвиток венозного застою та порушення відтоку крові.

Виявлені морфометричні зміни узгоджуються з гістологічною картиною, яка характеризується деформацією судин, нерівномірністю їх стінок, ущільненням периваскулярної сполучної тканини та порушенням архітекtonіки тканин.

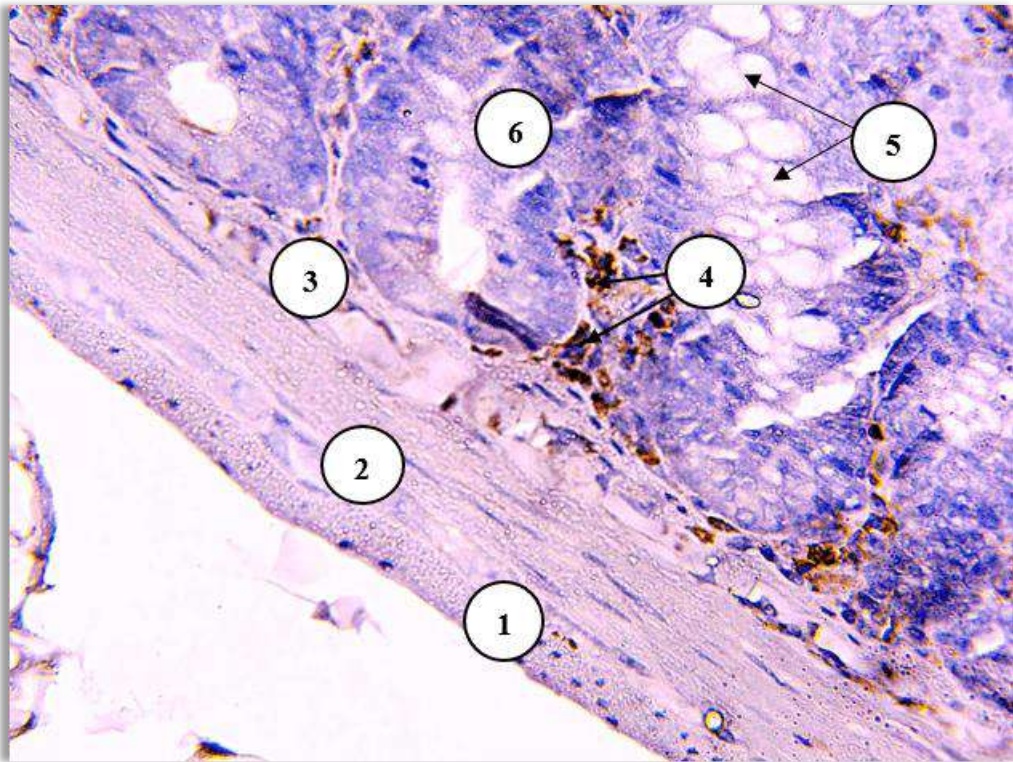
Сукупність цих змін свідчить про прогресуюче порушення мікроциркуляції, розвиток ішемічно-гіпоксичних процесів і поглиблення дистрофічних змін у слизовій оболонці клубової кишки за умов тривалого впливу досліджуваних чинників.

5.3 Імуногістохімічні зміни у структурних компонентах клубової кишки білих лабораторних щурів на пізніх термінах експериментального дослідження

Оскільки клубова кишка відіграє важливу роль у формуванні місцевого імунітету та забезпеченні бар'єрної функції травного тракту, тривалий вплив хімічних харчових добавок може супроводжуватися змінами її імунологічної реактивності. Порухення взаємодії між епітеліальними клітинами та імунокомпетентними елементами може вести до дисбалансу клітинних популяцій імунної системи слизової оболонки. З огляду на це, для оцінки характеру імунних змін на пізніх термінах експерименту було проведено імуногістохімічне дослідження основних клітинних маркерів, що характеризують стан клітинної та гуморальної ланок імунітету.

Після 12 тижня експерименту у слизовій оболонці клубової кишки CD4-позитивні клітини (Т-хелпери) визначалися у вигляді поодиноких клітин із переважною локалізацією у прошарках пухкої сполучної тканини між кишковими ворсинками, а також їх базальних відділах. Їх розподіл мав нерівномірний характер із тенденцією до зменшення щільності клітинного інфільтрату. На подальших термінах спостереження (16-20 тиждень) CD4-позитивні клітини візуалізувалися переважно біля основи крипт та серед волокнистого компонента пухкої сполучної тканини, що їх оточує. При оцінці кількості імунопозитивних клітин у 10 полях зору їх кількість залишалася зниженою порівняно з контрольними гістологічними препаратами, проте відзначалася певна тенденція до їх перерозподілу та часткового відновлення. У власній пластинці слизової оболонки відмічалася помірне ущільнення сполучнотканинних елементів та зближення клітинних структур, що супроводжувалося зменшенням міжклітинних просторів. Місцями спостерігалася зниження вираженості клітинної інфільтрації, що свідчить про пригнічення місцевої імунної відповіді. Келихоподібні клітини розташовувалися групами, їх цитоплазма зберігала оксифільні властивості, що свідчить про

активну екструзію секрету та напруження секреторної функції слизової оболонки (рис. 5. 26).



Умовні позначки: 1 – серозна оболонка; 2 – м’язова оболонка; 3 – підслизова оболонка; 4 – Т-хелпери; 5 – келихоподібні клітини у стадії екструзії; 6 – крипти слизової оболонки.

Рисунок 5. 26 – Розподіл CD4⁺-імунореактивних структур у клубовій кишці щурів після 20 тижня експериментального дослідження. Парафіновий зріз.

Забарвлення: імуногістохімічна реакція з CD4-позитивним антигеном із дозбарвленням гематоксилином Майєра. Зб.: ок.: 10; об.: 40.

Аналіз середньої кількості CD4-позитивних клітин у слизовій оболонці клубової кишки показав коливання рівня цього показника на пізніх термінах експерименту. Після 12 тижня спостереження їх середня кількість була меншою у 2,53 рази порівняно з контролем. Після 16 тижня відзначалося збереження тенденції до зниження – у 2,58 рази відносно контрольних значень, морфометрична різниця щодо попереднього терміну була у межах статистичної помилки. Після 20 тижня експерименту встановлено часткове підвищення

середньої кількості CD4-позитивних клітин. Хоча показник був нижче у 1,57 рази щодо контролю, він зріс у 1,64 рази відносно 16 тижня, при $p < 0,05$ (рис. 5. 27).

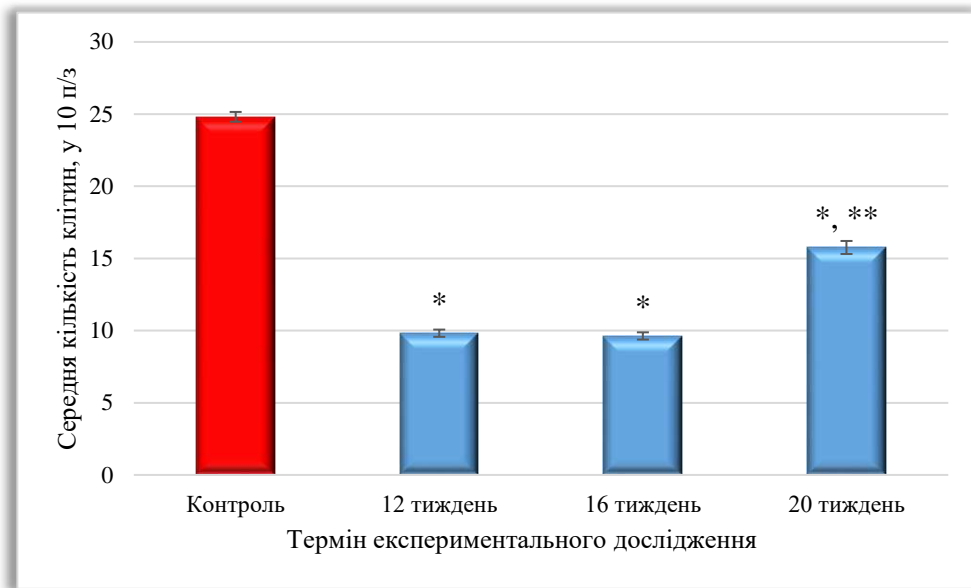
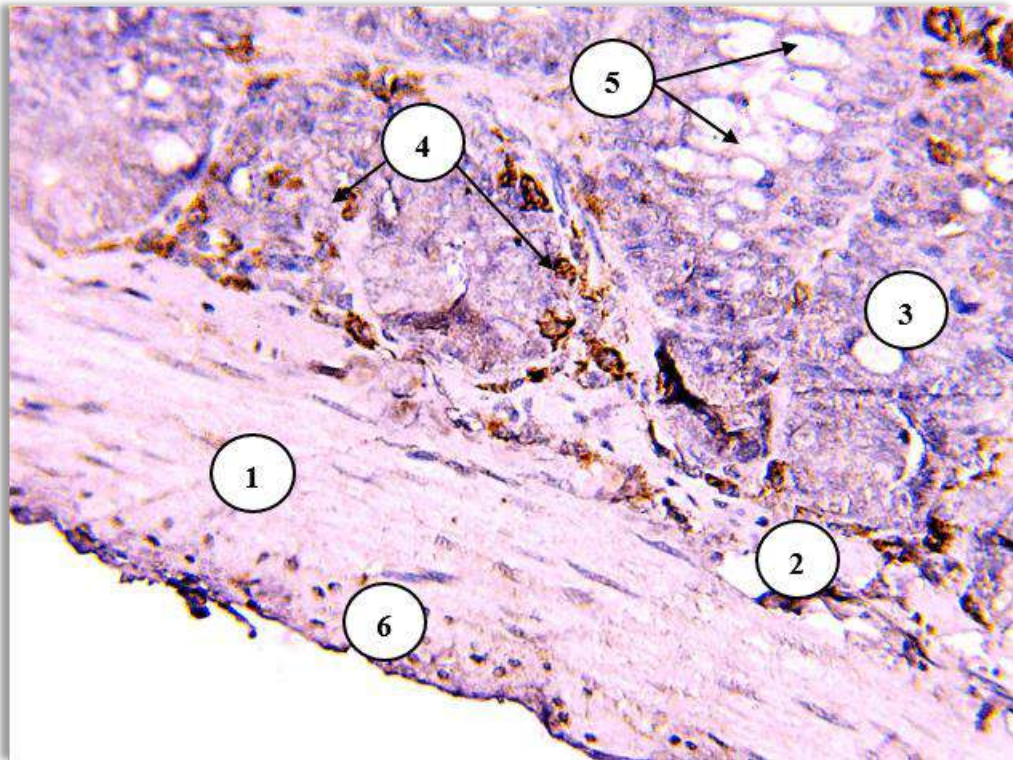


Рисунок 5. 27 – Динаміка змін середніх значень кількості CD4-позитивних клітин клубової кишки щурів на пізніх етапах введення комплексу хімічних харчових добавок.

Після 12 тижня експерименту у слизовій оболонці клубової кишки CD8-позитивні клітини (цитотоксичні Т-лімфоцити) виявлялися у вигляді поодиноких та невеликих груп клітин із переважною локалізацією у власній пластинці слизової оболонки, між криптами та навколо них. Їх розподіл був нерівномірним, із тенденцією до зменшення щільності клітинного інфільтрату порівняно з контрольними гістологічними препаратами. На подальших термінах спостереження CD8-позитивні клітини частіше локалізувалися у перикрипталних ділянках та серед волокнистих структур пухкої сполучної тканини, що свідчить про їх перерозподіл у межах слизової оболонки. У деяких ділянках відзначалося зменшення інтенсивності імуногістохімічного забарвлення, що може вказувати на зниження функціональної активності клітин. У власній пластинці слизової оболонки спостерігалось ущільнення сполучнотканинних елементів та зближення клітинних структур, що

супроводжувалося зменшенням міжклітинних просторів. Подекуди відзначалося зниження вираженості клітинної інфільтрації, що відображає пригнічення місцевої клітинної імунної відповіді на тлі тривалого впливу досліджуваних чинників (рис. 5. 28).



Умовні позначки: 1 – м'язова оболонка; 2 – підслизова оболонка; 3 – крипти слизової оболонки; 4 – цитотоксичні Т-лімфоцити; 5 – спустошені келихоподібні клітини; 6 – серозна оболонка.

Рисунок 5. 28 – Розподіл CD8⁺-імунореактивних структур у клубовій кишці щурів після 20 тижня експериментального дослідження. Парафіновий зріз.

Забарвлення: імуногістохімічна реакція з CD8-позитивним антигеном із дозабарвленням гематоксиліном Майєра. Зб.: ок.: 10; об.: 40.

При морфометричному аналізі середньої кількості CD8-позитивних клітин у слизовій оболонці клубової кишки встановлено, що після 12 тижня спостереження їх середня кількість була меншою у 1,16 рази порівняно з контролем. Після 16 тижня відмічено подальшу тенденцію до зниження показника – у 1,46 рази відносно контрольних значень та у 1,27 рази порівняно з

попереднім терміном ($p < 0,05$). Після 20 тижня експерименту встановлено незначне підвищення середньої кількості CD8-позитивних клітин. Хоча показник був меншим у 1,38 рази порівняно з контролем, щодо 16 тижня він зріс 1,06 рази (рис. 5. 29).

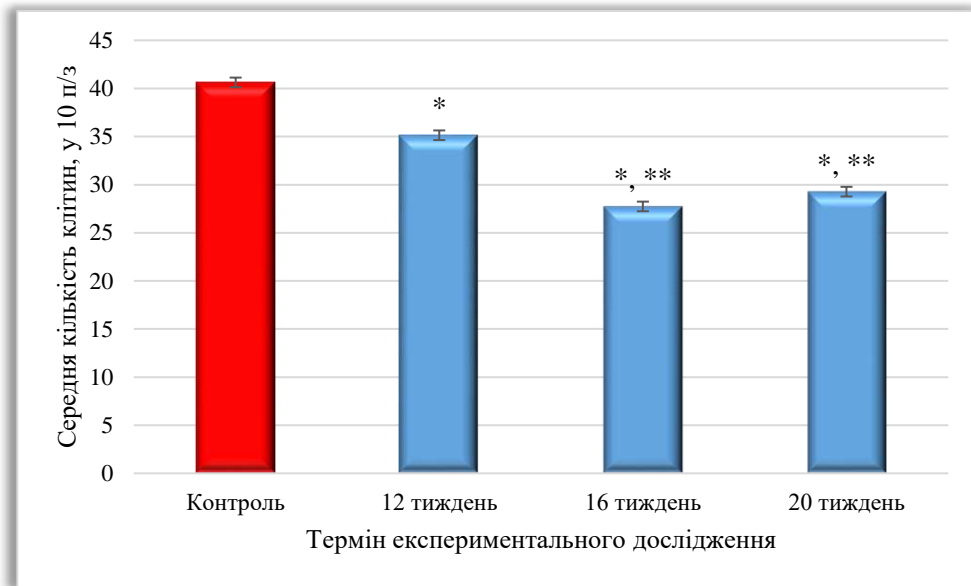
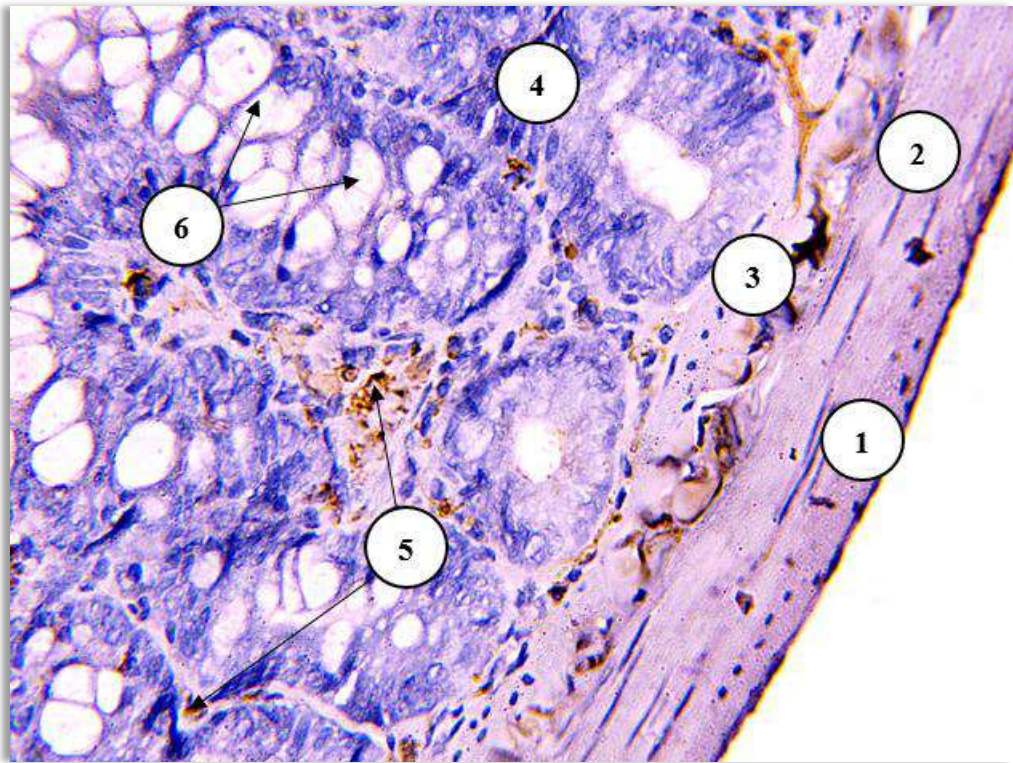


Рисунок 5. 29 – Динаміка змін середніх значень кількості CD8-позитивних клітин клубової кишки щурів на пізніх етапах введення комплексу хімічних харчових добавок.

Після 12 тижня експерименту у слизовій оболонці клубової кишки CD20-позитивні клітини (В-лімфоцити) визначалися переважно у перикрипталних ділянках, локалізуючись навколо крипт Ліберкюна та серед волокнистого компонента пухкої сполучної тканини. Їх розподіл мав нерівномірний характер із тенденцією до зменшення щільності клітинного інфільтрату на пізніх термінах спостереження. Після 20 тижня відзначалося зниження кількості В-лімфоцитів, що супроводжувалося зміною їх просторової організації у власній пластинці слизової оболонки. Крипти Ліберкюна мали видовжену форму, їх просвіт був розширений, що свідчить про порушення архітекtonіки слизової оболонки. У власній пластинці відмічалось ущільнення сполучнотканинних елементів та зменшення міжклітинних просторів. Келихоподібні клітини розташовувалися групами, їх цитоплазма зберігала оксифільні властивості, що свідчить про

продовження процесу секреції та напруження секреторної активності епітелію, хоча сама кількість клітин була відносно зниженою, при їх оцінці у 10 полях зору та порівнянні з гістологічними препаратами контрольної групи (рис. 5. 30).



Умовні позначки: 1 – серозна оболонка; 2 – м’язова оболонка; 3 – підслизова оболонка; 4 – крипти слизової оболонки; 5 – В-лімфоцити; 6 – келихоподібні клітини у стадії екструзії.

Рисунок 5. 30 – Розподіл CD20⁺-імунореактивних структур у клубовій кишці щурів після 20 тижня експериментального дослідження. Парафіновий зріз.

Забарвлення: імуногістохімічна реакція з CD20-позитивним антигеном із дозбарвленням гематоксиліном Майєра. Зб.: ок.: 10; об.: 40.

Аналіз середньої кількості CD20-позитивних клітин у слизовій оболонці клубової кишки показав різноспрямовану динаміку змін цього показника на пізніх термінах дослідження. Після 12 тижня спостереження відзначалося збільшення їх середньої кількості – у 1,15 рази порівняно з контролем. Після 16 тижня встановлено зниження показника – у 1,30 рази відносно контрольних значень та у 1,49 рази порівняно з попереднім терміном ($p < 0,05$). Після 20 тижня

експерименту спостерігалось незначне підвищення середньої кількості CD20-позитивних клітин – до рівня, що був меншим у 1,24 рази порівняно з контролем та більшим у 1,05 рази відносно 16 тижня (рис. 5. 31).

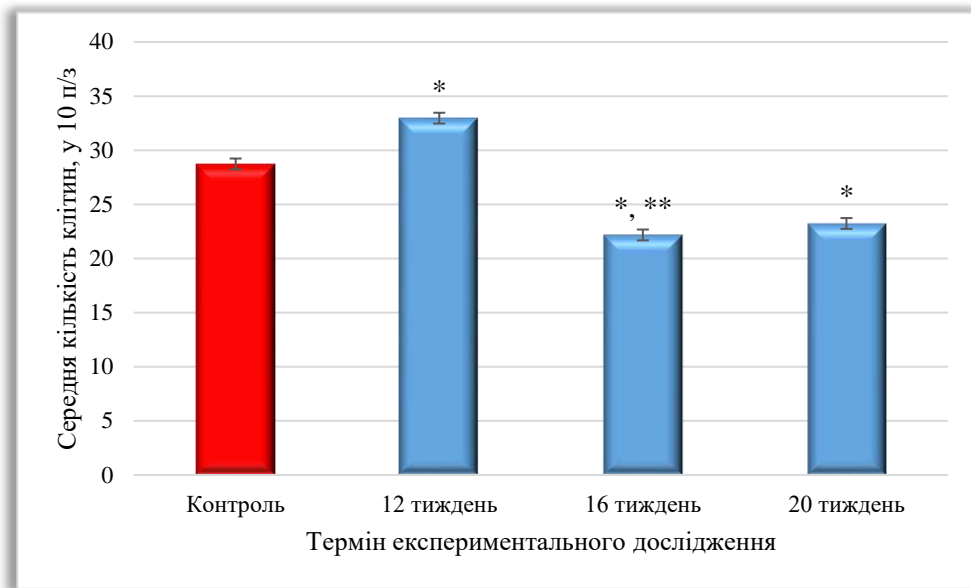
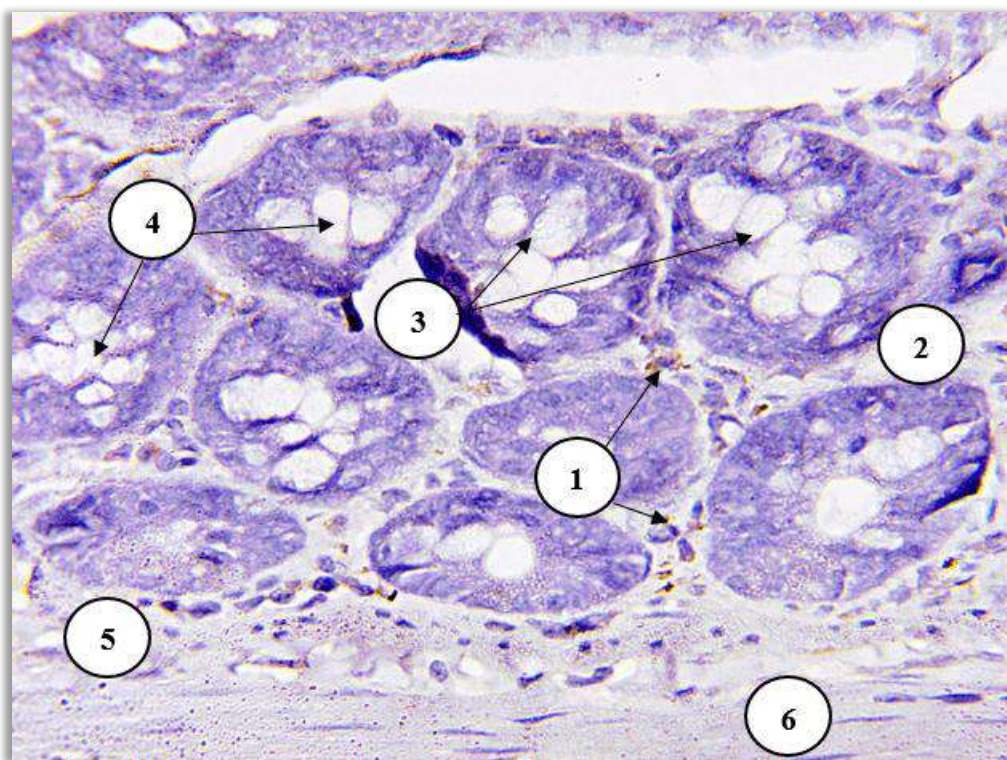


Рисунок 4. 31 – Динаміка змін середніх значень кількості С20-позитивних клітин клубової кишки щурів на пізніх етапах введення комплексу хімічних харчових добавок.

На пізніх термінах експерименту (12-20 тижнів) у слизовій оболонці клубової кишки CD68-позитивні клітини (макрофаги) визначалися у вигляді поодиноких клітин із переважною локалізацією у власній пластинці слизової оболонки, між криптами та навколо них. Після 12 тижня їх розподіл мав нерівномірний характер із тенденцією до зменшення щільності клітинного інфільтрату. Після 16 тижні спостереження кількість CD68-позитивних клітин була мінімальною, вони візуалізувалися поодинокі, переважно у перикрипталних ділянках та серед волокнистого компонента пухкої сполучної тканини. На подальшому терміні відмічено поява більшої кількості імунопозитивних клітин порівняно з попереднім періодом, однак їх щільність залишалася зниженою при порівнянні з контрольними гістологічними препаратами. У власній пластинці слизової оболонки виявлено ущільнення сполучнотканинних елементів, зменшення міжклітинних просторів та

зближення клітинних структур. Подекуди відзначалося зниження вираженості клітинної інфільтрації, що може свідчити про пригнічення фагоцитарної активності та виснаження макрофагальної ланки місцевого імунітету за умов тривалого впливу досліджуваних чинників (рис. 5. 32.)



Умовні позначки: 1 – макрофаги; 2 – власна пластинка; 3 – крипти слизової оболонки; 4 – келихоподібні клітини; 5 – підслизова оболонка; 6 – м’язова оболонка.

Рисунок 5. 32 – Розподіл CD68⁺-імунореактивних структур у клубовій кишці щурів після 16 тижня експериментального дослідження. Парафіновий зріз. Забарвлення: імуногістохімічна реакція з CD68-позитивним антигеном із дозабарвленням гематоксиліном Майєра. Зб.: ок.: 10; об.: 40.

Аналіз середньої кількості CD68-позитивних клітин у слизовій оболонці клубової кишки після 12 тижня показав їх зменшення у 1,91 рази порівняно з контролем. Після 16 тижня відмічено найбільш виражене зниження показника – у 3,17 рази відносно контрольних значень та у 1,66 рази порівняно з попереднім терміном ($p < 0,05$). Після 20 тижня експерименту встановлено часткове

підвищення вищезначеного показника – до рівня, що був меншим у 2,22 рази порівняно з контролем та більшим у 1,43 рази відносно 16 тижня (рис. 5. 33).

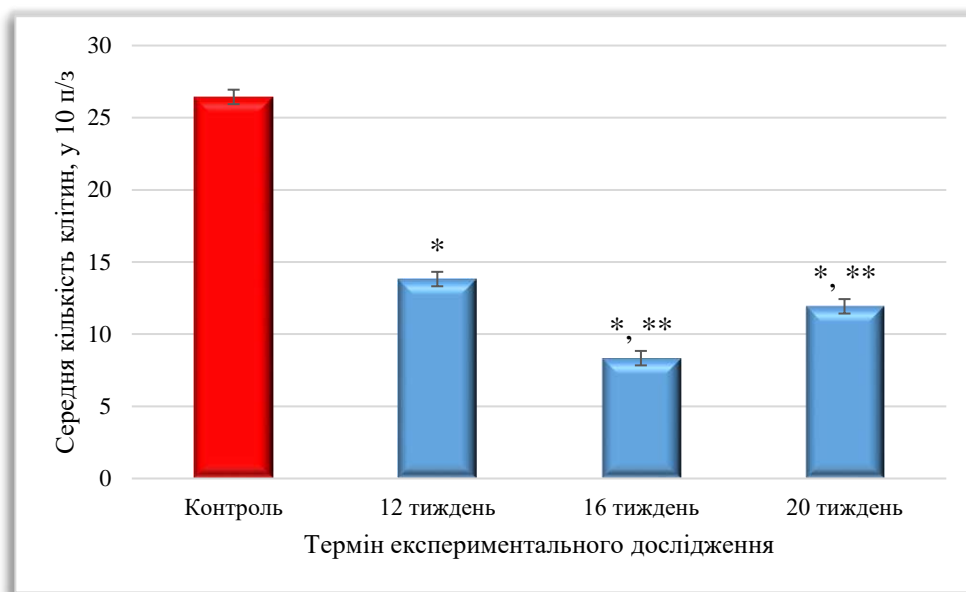
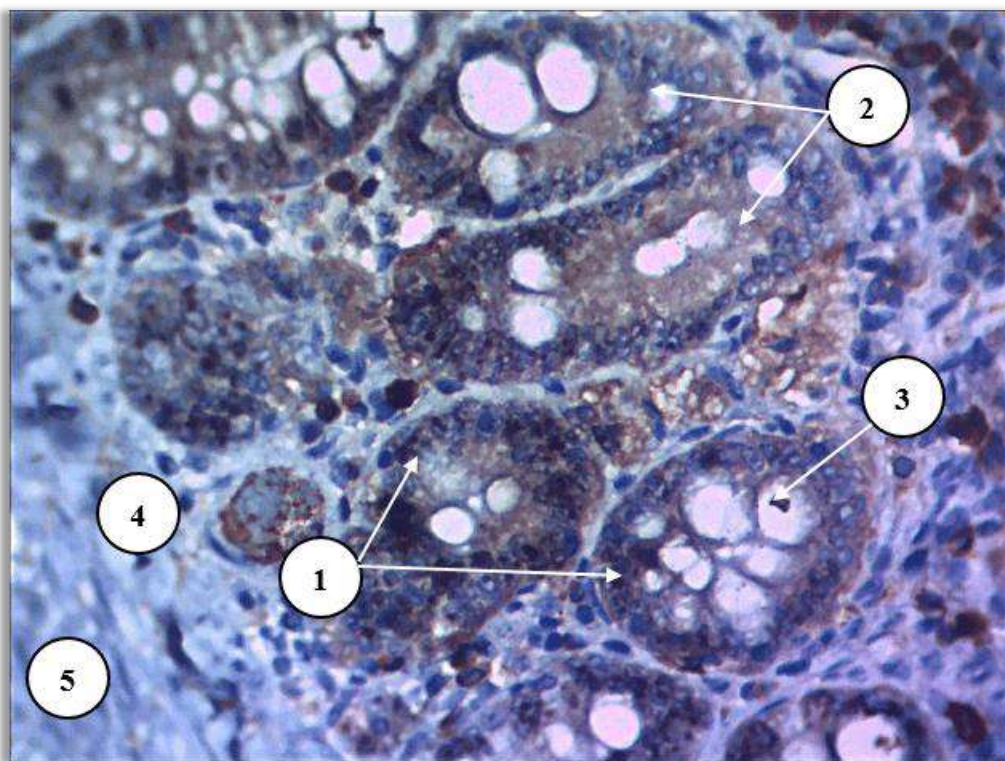


Рисунок 5. 33 – Динаміка змін середніх значень кількості CD68-позитивних клітин клубової кишки щурів на пізніх етапах введення комплексу хімічних харчових добавок.

На пізніх термінах експерименту (12-20 тижнів) у слизовій оболонці клубової кишки Кі67-позитивні клітини визначалися переважно у базальних відділах крипт Ліберкюна, що відповідає зоні проліферації епітелію. Їх розподіл мав нерівномірний характер із тенденцією до зменшення щільності клітин, що активно проліферують. Після 12 та 16 тижнів спостерігалось зниження кількості імунопозитивних ядер, які локалізувалися поодинокі або невеликими групами у перикрипталних ділянках. Після 20 тижня відмічено появу більшої кількості Кі67-позитивних клітин порівняно з попереднім терміном, однак їх щільність залишалася зниженою відносно гістологічних препаратів контрольної групи. Проліферуючі клітини зберігали переважну локалізацію у криптах, тоді як у ворсинках вони практично не визначалися. Крипти мали дещо деформовану та видовжену форму, із розширеним просвітом, що свідчить про порушення процесів оновлення епітелію. У власній пластинці слизової оболонки

відмічалось ущільнення сполучнотканинних елементів та зменшення міжклітинних просторів (рис. 5. 34).



Умовні позначки: 1 – Кі67- позитивні структури; 2 – крипти Ліберкюна; 3 – спустошені келихоподібні клітини; 4 – підслизова оболонка; 5 – м'язова оболонка.

Рисунок 5. 34 – Розподіл Кі67-імуннореактивних структур у клубовій кишці щурів після 20 тижня експериментального дослідження. Парафіновий зріз.

Забарвлення: імунногістохімічна реакція з Кі67-позитивним антигеном із дозабарвленням гематоксилином Майєра. Зб.: ок.: 10; об.: 40.

Морфометрично визначено, що середня кількість Кі67-позитивних клітин у слизовій оболонці клубової кишки після 12 тижня спостереження була меншою у 2,03 рази порівняно з контролем. Після 16 тижні зберігалася тенденція до зниження, а саме, у 2,16 рази щодо контрольних значень та у 1,06 рази відносно попереднього терміну. Після 20 тижня експерименту встановлено часткове підвищення середньої кількості Кі67-позитивних клітин – до рівня, що був

нижче у 1,70 рази порівняно з контрольною групою, але вище у 1,27 рази відносно 16-го тижня, при $p < 0,05$ (рис. 5. 35).

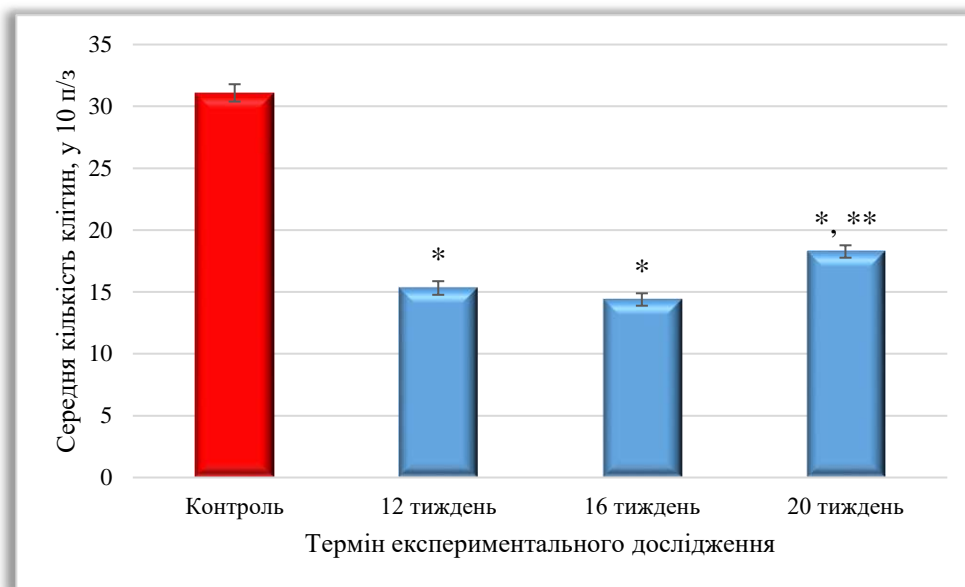


Рисунок 5. 35 – Динаміка змін середніх значень кількості Кі-67-позитивних клітин клубової кишки щурів на пізніх етапах введення комплексу хімічних харчових добавок.

Таким чином, результати імуногістохімічного дослідження свідчать про виражені порушення як клітинної, так і гуморальної ланок імунітету слизової оболонки клубової кишки за умов тривалого введення комплексу хімічних харчових добавок. Встановлено зниження кількості CD4- та CD8-позитивних клітин, що вказує на пригнічення Т-клітинної імунної відповіді та порушення регуляції імунних реакцій. Зміни кількості CD20-позитивних клітин мали різноспрямований характер, що свідчить про дисбаланс гуморальної ланки імунітету. Виражене зменшення CD68-позитивних клітин, особливо на окремих етапах експерименту, вказує на пригнічення макрофагальної активності та зниження фагоцитарного потенціалу тканин.

Поряд із цим встановлено суттєве зниження кількості Кі67-позитивних клітин, що свідчить про пригнічення проліферативної активності епітелію та зниження регенераторного потенціалу слизової оболонки. Виявлені імуногістохімічні зміни узгоджуються з морфологічними та морфометричними

порушеннями структури слизової оболонки, зокрема деструктивними змінами епітелію, перебудовою крипт та порушенням мікроциркуляції. Сукупність отриманих даних свідчить про формування стану імунної недостатності місцевого характеру, що супроводжується зниженням бар'єрної функції слизової оболонки та створює передумови для розвитку дистрофічних і запальних процесів у клубовій кишці за умов тривалого впливу досліджуваних чинників.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 5

1. Встановлено, що тривале введення комплексу ХХД супроводжується вираженою перебудовою стінки клубової кишки, що має хвилеподібний характер: після 12 тижня спостерігається збільшення її товщини (у 1,17 рази; $p < 0,05$), тоді як після 20 тижня відмічається її зниження нижче контрольного рівня (у 1,08 рази), що свідчить про розвиток дистрофічних процесів.

2. Доведено, що слизова оболонка зазнає прогресуючих структурних змін, які характеризуються початковим потовщенням (у 1,32 рази; $p < 0,05$) з подальшим зменшенням показника нижче контрольного рівня, що відображає перехід від компенсаторної реакції до виснаження тканини.

3. Встановлено, що у підслизовій та м'язовій оболонках формуються ознаки ремоделювання із початковим збільшенням товщини (м'язова оболонка – у 1,65 рази; $p < 0,05$) та подальшим її зменшенням на завершальних термінах, що свідчить про розвиток дистрофічно-дегенеративних змін.

4. Доведено, що у слизовій оболонці прогресують деструктивні зміни епітеліального шару, які характеризуються вакуолізацією цитоплазми, пікнозом ядер, порушенням міжклітинних контактів та дезорганізацією ворсинок, що супроводжується зниженням функціональної активності стовпчастих епітеліоцитів з облямівкою.

5. Встановлено, що секреторний апарат слизової оболонки має ознаки вираженого виснаження, що підтверджується прогресуючим зменшенням

кількості келихоподібних клітин (у 2,91 рази у ворсинках; $p < 0,05$) та зниженням продукції муцину, що веде до порушення бар'єрної функції кишки.

6. Доведено, що проліферативна активність епітелію істотно пригнічується, що характеризується зменшенням кількості стовпчастих епітеліоцитів без облямівки у 3,29 рази ($p < 0,05$), що свідчить про виснаження регенераторного потенціалу слизової оболонки.

7. Встановлено, що кількість стовпчастих епітеліоцитів з облямівкою прогресивно знижується (у 1,85-1,98 рази; $p < 0,05$), що супроводжується порушенням всмоктувальної функції та деградацією мікрворсинок.

8. Доведено, що збільшення кількості клітин Панета (у 1,42 рази; $p < 0,05$) відображає активацію механізмів вродженого імунітету у відповідь на тривалий вплив ушкоджувального чинника, що має компенсаторний характер.

9. Встановлено, що у гемомікроциркуляторному руслі відбувається комплексна перебудова всіх його ланок: у артеріолах відзначаються коливання тонузу з подальшим звуженням (зменшення у 1,07-1,09 рази), у капілярах – переважне зменшення середнього загального діаметру та діаметру просвіту (у 1,25-1,27 рази; $p < 0,05$), що супроводжується розвитком тканинної гіпоксії.

10. Доведено, що у судинах ємнісної ланки формуються ознаки венозного застою, які підтверджується різким розширенням венул на окремих етапах (у 1,73 рази) з подальшими коливаннями показників, що свідчить про порушення венозного відтоку та нестабільність судинного тонузу.

11. Встановлено, що імуногістохімічні зміни характеризуються пригніченням клітинної ланки імунітету (зниження $CD4^+$ у 2,53 рази та $CD8^+$ у 1,46 рази; $p < 0,05$) з частковим відновленням на пізніх етапах, що свідчить про виснаження імунної відповіді з елементами адаптації.

12. Обґрунтовано, що сукупність морфологічних, мікроциркуляторних та імуногістохімічних змін має стадійний характер (гіперфункція → часткова компенсація → виснаження) та відображає формування структурно-функціональної недостатності клубової кишки за умов тривалого впливу комплексу хімічних харчових добавок.

Результати розділу викладені у наступних публікаціях автора:

[240] Bilash SM, Oliinichenko YaO, Pronina OM, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, Donchenko SV, et al. Characteristics of metric parameters of the ileum wall in rats under long-term complex influence of chemical food additives. *World of Medicine and Biology*. 2024;3(89):203-207. DOI: 10.267224/2079-8334-2024-3-89-203-207.

[241] Bilash SM, Oliinichenko YaO, Pronina OM, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, Donchenko SV, et al. Reaction of the capacitive link of the hemomicrocirculatory bed of the ileum under oxidative stress caused by the introduction of a complex of chemical food additives. *World of Medicine and Biology*. 2025;1(91):145-149. DOI: 10.26724/2079-8334-2025-1-91-145-149.

[242] Oliinichenko YaO, Bilash SM, Pronina OM, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, Donchenko SV, et al. Morphological and functional changes in the exchange vessels of the rat ileal mucosa under nitrite accumulation induced by combined administration of monosodium glutamate, sodium nitrite, and Ponceau 4R. *World of Medicine and Biology*. 2025;3(93):188-192. DOI: 10.26724/2079-8334-2025-3-93-188-192.

[243] Bilash SM, Oliinichenko YaO, 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. *Reports of Morphology*. 2025;31(4):12-21. DOI: 10.31393/morphology-journal-2025-31(4)-02.

[250] Олійніченко ЯО, Білаш СМ, Гавор НМ. Динаміка змін середнього загального діаметру артеріол підслизової оболонки клубової кишки щурів на тлі вживання комплексу хімічних харчових добавок. *Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених Медична наука – 2024; 2024 Груд 5; Полтава. Полтава: ПДМУ; 2024. с. 65-67.*

[251] Oliinichenko YaO, Bilash SM, Pronina OM, Oliinichenko MO, Suplichenko KM, Sharma D. Assessment of the changes in mean diameter of arteriolar lumen of the submucosa of rats' ileum against the background of monosodium

glutamate, sodium nitrite and ponceau 4R administration in combination. Mat. Əziz Məmmədkərim Oğlu Əliyevin Doğum Gününə Həsər Olunmuş Elmi-Praktiki Konfransın Məcmuəsi; 2025; Bakı. Bakı: Əziz Əliyev Adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu; 2025. p. 251-253.

[252] Oliinichenko Ya O, Sharma D. Morphofunctional changes in the vessel walls of the resistive component of the ileal submucosa in rats following exposure to a combination of chemical food additives. Ukrainian scientific medical youth journal. 2025;2(155)(Supplement):256-257.

[253] Олійніченко ЯО, Білаш СМ, Олійніченко МО. Зміни макрофагальної відповіді у клубовій кишці щурів під впливом хімічних харчових добавок. Матеріали Дев'ятої Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю Теорія та практика сучасної морфології; 2025 Лист 6-7; Дніпро. Дніпро: ДДМУ; 2025. с. 149-150.

РОЗДІЛ 6

ОЦІНКА ПОКАЗНИКІВ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО БАЛАНСУ У КЛУБОВІЙ КИШЦІ ПРИ ВВЕДЕННІ КОМПЛЕКСУ ХІМІЧНИХ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК

З огляду на виявлені морфологічні, морфометричні та імуногістохімічні зміни слизової оболонки клубової кишки, доцільним є дослідження метаболічних процесів, що можуть лежати в основі встановлених структурних порушень. Відомо, що одним із провідних механізмів ушкодження клітин за умов тривалого впливу екзогенних чинників є розвиток оксидативного стресу, який супроводжується активацією процесів вільнорадикального окиснення та виснаженням систем антиоксидантного захисту. Порушення рівноваги між прооксидантними та антиоксидантними компонентами призводить до ушкодження клітинних мембран, змін функціональної активності клітин та зниження їх регенераторного потенціалу.

У зв'язку з цим наступним етапом дослідження було проведено оцінку показників прооксидантно-антиоксидантної системи, зокрема активності супероксиддисмутази та каталази, вмісту малонового діальдегіду, а також рівня нітритів, що дозволяє комплексно охарактеризувати інтенсивність процесів пероксидації ліпідів та стан антиоксидантного захисту у тканинах клубової кишки за умов тривалого впливу хімічних харчових добавок.

Визначення динамічних коливань вищезначених показників проводили у гомогенаті клубової кишки щурів контрольної та експериментальних груп.

Рівень малонового діальдегіду у тканинах клубової кишки у контрольній групі становив $(8,11 \pm 0,14)$ мкмоль/г. Встановлено, що за умов введення комплексу хімічних харчових добавок відбувалося підвищення концентрації МДА на всіх термінах спостереження, що свідчить про активацію процесів вільнорадикального окиснення. Після 1 тижня експерименту показник зростав у 1,52 рази порівняно з контролем. Після 4 та 8 тижнів, при порівнянні з

контролем, показник залишався підвищеним – у 1,28 та 1,25 рази відповідно. Щодо попереднього терміну, то після 4 тижня відмічено зниження концентрації МДА у 1,19 порівняно з 1 тижнем. Після 8 тижня відбулося повторне незначне зниження щодо попереднього етапу експерименту, проте зміни знаходилися у межах статистичної помилки. Такі коливання вказують на збереження інтенсивності пероксидаційних процесів. Після 12 тижня концентрація МДА знову зростала – у 1,41 рази відносно контрольних значень та у 1,12 рази порівняно з 8 тижнем, що може свідчити про посилення оксидативного навантаження на тканини. Найбільш виражене підвищення рівня МДА відзначалося на 16 та 20 тижнях експерименту – у 1,82 та 2,06 рази відповідно щодо контролю, а також у 1,29 та 1,13 рази відносно попередніх термінів, при $p < 0,05$ (рис. 6. 1).

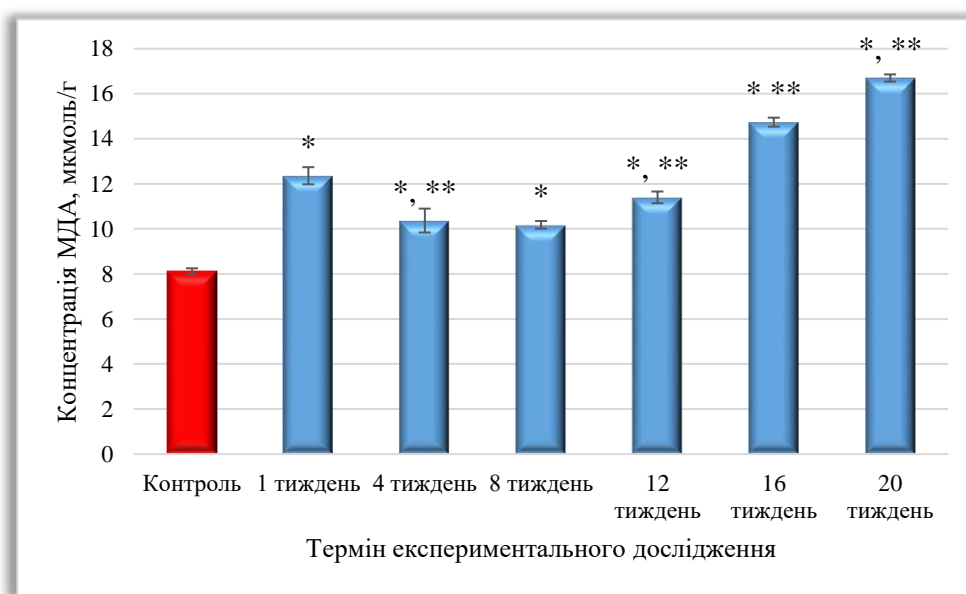


Рисунок 6. 1 – Динаміка змін середніх значень концентрації малонового діальдегіду в клубовій кишці білих лабораторних щурів на різних етапах введення комплексу хімічних харчових добавок.

Така динаміка свідчить про прогресуюче накопичення продуктів пероксидації ліпідів у тканинах клубової кишки за умов тривалого впливу досліджуваних чинників. Підвищення рівня МДА відображає інтенсифікацію

процесів ушкодження клітинних мембран, що супроводжується порушенням їх структурної цілісності та функціональної активності.

Отримані результати узгоджуються з виявленими морфологічними та імуногістохімічними змінами, зокрема деструкцією епітеліального шару, порушенням мікроциркуляції та зниженням проліферативної активності клітин. Сукупність цих змін вказує на провідну роль оксидативного стресу у формуванні структурно-функціональних порушень слизової оболонки клубової кишки за умов тривалого введення комплексу хімічних харчових добавок.

Рівень нітритів у тканинах клубової кишки у контрольній групі становив $(0,017 \pm 0,001)$ нмоль/г. Встановлено, що за умов введення комплексу ХХД відбувалося підвищення концентрації нітритів на всіх термінах спостереження, що свідчить про активацію процесів нітрозативного стресу (рис. 6. 2).

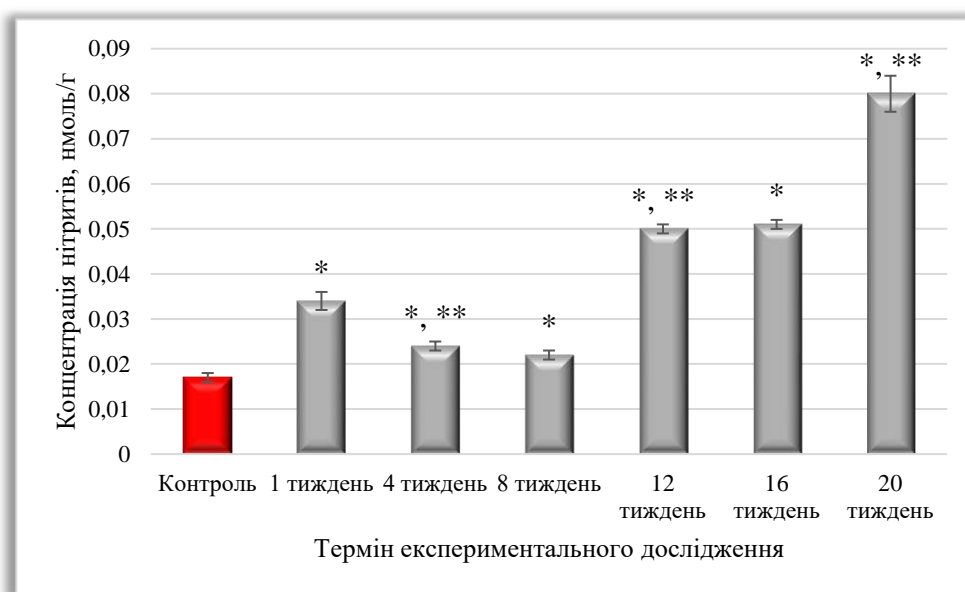


Рисунок 6. 2 – Динаміка змін середніх значень концентрації нітритів в клубовій кишці білих лабораторних щурів на різних етапах введення комплексу хімічних харчових добавок.

Після 1 тижня експерименту показник зростав у 2,00 рази порівняно з контролем. Після 4 та 8 він залишався підвищеним відносно контролю у 1,41 та 1,29 рази, відповідно. При порівнянні з попереднім терміном встановлено, що рівень нітритів після 4 тижня був нижче у 1,42 рази, а після 8 тижня – у 1,09 рази,

проте залишався підвищеним, що вказує на збереження напруження метаболічних процесів. Після 12 та 16 тижнів експерименту спостерігалось повторне підвищення концентрації нітритів – у 2,94 та 3,00 рази відповідно – порівняно з контрольними значеннями, а також у 2,27 та 1,02 рази відносно попередніх термінів. Найбільш виражене зростання показника встановлено на 20 тижні – у 4,71 рази порівняно з контролем та у 1,57 рази відносно 16 тижня ($p < 0,05$).

Виявлена динаміка свідчить про накопичення продуктів метаболізму оксиду азоту у тканинах клубової кишки прогресуючого характеру.

Підвищення рівня нітритів може відображати активацію NO-залежних механізмів, що супроводжується змінами судинного тону, підвищенням проникності судинної стінки та порушенням мікроциркуляції. Отримані результати узгоджуються з виявленими морфологічними змінами гемомікроциркуляторного русла, зокрема розширенням венул, нерівномірністю просвіту судин та розвитком застійних явищ. Сукупність цих змін свідчить про важливу роль нітрозативного стресу у формуванні структурно-функціональних порушень слизової оболонки клубової кишки за умов тривалого впливу харчових добавок хімічного походження.

Підвищення інтенсивності прооксидантних процесів зумовило необхідність оцінки стану ферментативної ланки антиоксидантного захисту.

Активність супероксиддисмутази у тканинах клубової кишки у контрольній групі становила $(6,92 \pm 0,14)$ у.о. Встановлено, що за умов введення комплексу ХХД активність ферменту зазнавала різноспрямованих змін із загальною тенденцією до зниження на окремих термінах спостереження. Після 1 тижня експерименту активність СОД знижувалася у 1,50 рази порівняно з контролем. Після 4 тижня відзначено незначне підвищення показника у 1,07 рази відносно попереднього терміну, проте він був меншим за контрольний у 1,39 рази. Після 8 тижня спостерігалось подальше зростання активності ферменту – до рівня, що був нижчим за контрольний у 1,13 рази, але вище у 1,23 рази порівняно з 4 тижнем, що може свідчити про тимчасову активацію

антиоксидантних механізмів. Після 12 тижня експерименту активність СОД знову знижувалася – у 1,62 рази порівняно з контролем та у 1,43 рази відносно попереднього терміну ($p < 0,05$), що вказує на виснаження ферментативної ланки антиоксидантного захисту. Після 16 та 20 тижнів встановлено часткове відновлення активності ферменту – до рівня, що був нижчий за контрольний у 1,33 та 1,30 рази відповідно, але вище у 1,21 та 1,03 рази порівняно з попередніми термінами (рис. 6. 3).

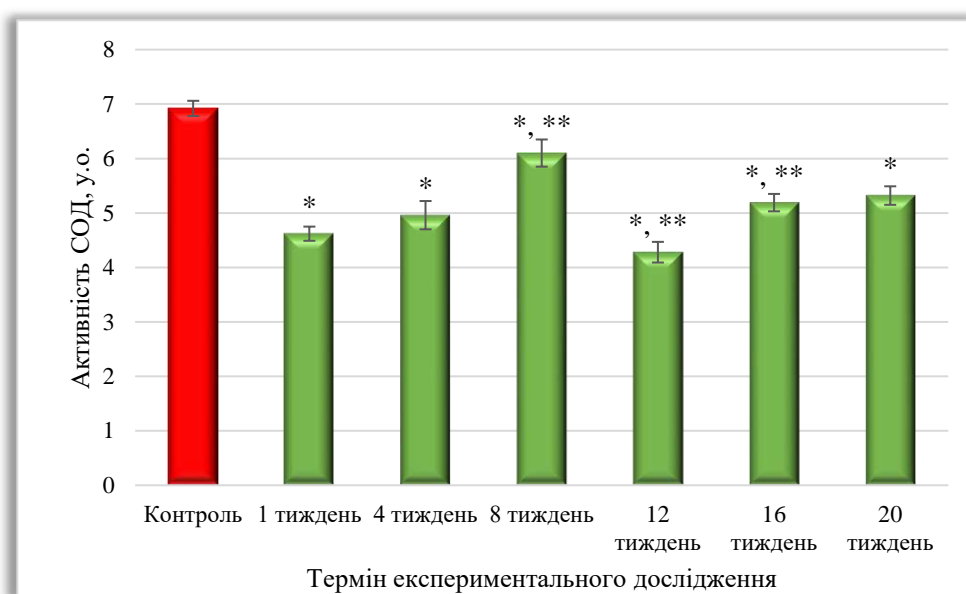


Рисунок 6. 3 – Динаміка змін середніх значень активності супероксиддисмутази в клубовій кишці білих лабораторних щурів на різних етапах введення комплексу хімічних харчових добавок.

Отримані результати свідчать про напруження та нестабільність антиоксидантної системи у тканинах клубової кишки за умов тривалого впливу досліджуваних чинників. Зниження активності СОД на окремих етапах експерименту може призводити до накопичення супероксидних радикалів, що, у свою чергу, сприяє інтенсифікації процесів пероксидації ліпідів, що підтверджується підвищенням рівня МДА.

Активність каталази у тканинах клубової кишки у контрольній групі становила $(0,33 \pm 0,005)$ мккат/г. Встановлено, що за умов введення комплексу хімічних харчових добавок активність ферменту зазнавала різноспрямованих

змін із переважною тенденцією до зниження на окремих етапах експерименту. Після 1 тижня спостереження активність каталази зменшувалася у 1,43 рази порівняно з контролем. Після 4 тижня відмінено підвищення показника св до рівня, що був нижче контрольного у 1,14 рази, але також вище у 1,26 рази порівняно з попереднім терміном. Після 8 тижня спостерігалось подальше зростання активності ферменту – до рівня, що був близьким до контрольного та більшим у 1,07 рази відносно 4-го тижня. Після 12 тижня експерименту встановлено найбільш виражене зниження активності каталази – у 1,83 рази порівняно з контролем та у 1,72 рази відносно попереднього терміну, що свідчить про виснаження антиоксидантного захисту. Після 16 та 20 тижнів відзначалося часткове відновлення активності ферменту – до рівня, що був нижчим за контрольний у 1,43 та 1,18 рази відповідно, а також вищим у 1,28 та 1,22 рази порівняно з попередніми термінами, при $p < 0,05$ (рис. 6. 4).

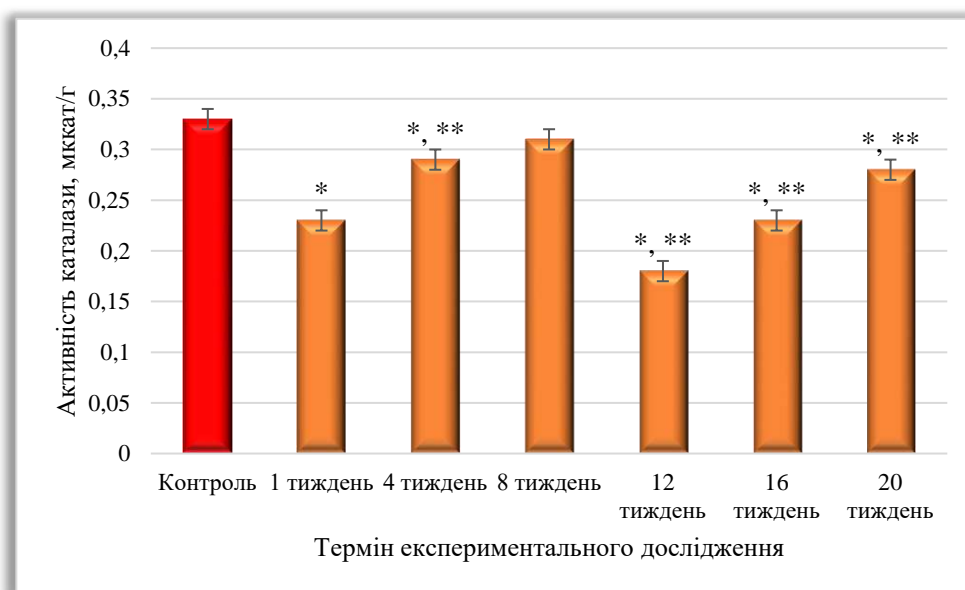


Рисунок 6. 4 – Динаміка змін середніх значень активності каталази в клубовій кишці білих лабораторних щурів на різних етапах введення комплексу хімічних харчових добавок.

Отримані результати свідчать про напруження ферментативної ланки антиоксидантного захисту у тканинах клубової кишки за умов тривалого впливу досліджуваних чинників. Зниження активності каталази на окремих етапах

експерименту може призводити до накопичення перекису водню, що посилює оксидативне ушкодження клітинних структур та поглиблює процеси пероксидації ліпідів.

Таким чином, результати дослідження показників прооксидантно-антиоксидантної системи свідчать про формування вираженого оксидативного та нітрозативного стресу у тканинах клубової кишки за умов тривалого введення комплексу хімічних харчових добавок, що має стадійний характер розвитку.

На ранніх етапах експерименту відзначається швидка активація процесів пероксидації ліпідів та накопичення метаболітів оксиду азоту, що є типовою відповіддю тканин на дію ушкоджувального чинника. Одночасно з цим спостерігається зниження активності основних антиоксидантних ферментів, що свідчить про їх швидке залучення у процеси нейтралізації вільних радикалів і початкове напруження системи антиоксидантного захисту.

На проміжних термінах спостереження відзначається певна стабілізація окремих показників, що може бути пов'язано з активацією компенсаторно-приспосувальних механізмів, спрямованих на обмеження інтенсивності вільнорадикальних процесів. Часткове відновлення активності ферментів антиоксидантного захисту на цьому етапі, ймовірно, відображає адаптаційні можливості тканин у відповідь на хронічне навантаження. Проте ці механізми виявляються недостатніми для повного відновлення прооксидантно-антиоксидантного балансу.

На пізніх термінах експерименту спостерігається повторне та більш виражене зростання рівня продуктів пероксидації ліпідів і метаболітів оксиду азоту, що супроводжується зниженням активності антиоксидантних ферментів або їх нестабільною динамікою. Така картина свідчить про виснаження антиоксидантної системи та втрату здатності тканин ефективно протидіяти оксидативному ушкодженню. Порушення ферментативної детоксикації активних форм кисню та азоту призводить до їх накопичення, що сприяє ушкодженню клітинних мембран, білків та нуклеїнових кислот.

Отримані біохімічні зміни узгоджуються з виявленими морфологічними та імуногістохімічними порушеннями, зокрема деструкцією епітеліального шару, пригніченням проліферативної активності клітин, дисбалансом імунної відповіді та порушенням мікроциркуляції. Зокрема, підвищення рівня нітритів може бути пов'язане з розвитком ендотеліальної дисфункції та змінами судинного тонуусу, тоді як накопичення продуктів пероксидації ліпідів сприяє ушкодженню клітинних мембран і поглибленню дистрофічних процесів.

Сукупність отриманих результатів свідчить про те, що оксидативний стрес є одним із ключових патогенетичних механізмів ушкодження слизової оболонки клубової кишки за умов тривалого впливу комплексу хімічних харчових добавок, що призводить до формування структурно-функціональної недостатності тканин та зниження їх адаптаційного потенціалу.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 6

1. Встановлено, що тривале введення піддослідним тваринам комплексу ХХД супроводжується розвитком оксидативного стресу у тканинах клубової кишки, що підтверджується стійким підвищенням концентрації малонового діальдегіду у динаміці експерименту з максимальною вираженістю на пізніх термінах спостереження.

2. Доведено, що нітрозативні процеси у тканинах клубової кишки мають прогресуючий характер, що підтверджується зростанням рівня нітритів на всіх термінах експерименту та досягненням найбільш високих значень на пізніх етапах, що свідчить про активацію NO-залежних механізмів ушкодження.

3. Встановлено, що активність ферментативної ланки антиоксидантного захисту зазнає різноспрямованих змін, що характеризується зниженням активності супероксиддисмутази на ранніх і окремих пізніх термінах із частковою її стабілізацією на проміжних етапах, що відображає напруження та нестабільність антиоксидантної системи.

4. Доведено, що активність каталази у тканинах клубової кишки також має фазний характер змін, із її зниженням на ранніх та пізніх термінах експерименту

та частковим відновленням на проміжних етапах, що свідчить про виснаження ферментативних механізмів детоксикації активних форм кисню.

5. Обґрунтовано фазний характер змін показників прооксидантно-антиоксидантної системи (рання активація вільнорадикальних процесів, відносна компенсація на проміжних термінах та декомпенсація на пізніх етапах), що відображає поступове виснаження антиоксидантно-детоксикаційних механізмів за умов тривалого впливу комплексу хімічних харчових добавок.

6. Встановлено, що дисбаланс між процесами ліпопероксидації та активністю антиоксидантних ферментів призводить до накопичення продуктів оксидативного та нітрозативного стресу, що може бути одним із провідних механізмів ушкодження клітинних структур клубової кишки.

Результати розділу викладені у наступних публікаціях автора:

[241] Bilash SM, Oliinichenko YaO, Pronina OM, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, Donchenko SV, et al. Reaction of the capacitive link of the hemomicrocirculatory bed of the ileum under oxidative stress caused by the introduction of a complex of chemical food additives. *World of Medicine and Biology*. 2025;1(91):145-149. DOI: 10.26724/2079-8334-2025-1-91-145-149.

[242] Oliinichenko YaO, Bilash SM, Pronina OM, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, Donchenko SV, et al. Morphological and functional changes in the exchange vessels of the rat ileal mucosa under nitrite accumulation induced by combined administration of monosodium glutamate, sodium nitrite, and Ponceau 4R. *World of Medicine and Biology*. 2025;3(93):188-192. DOI: 10.26724/2079-8334-2025-3-93-188-192.

[243] Bilash SM, Oliinichenko YaO, 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. *Reports of Morphology*. 2025;31(4):12-21. DOI: 10.31393/morphology-journal-2025-31(4)-02.

[254] Oliinichenko YaO, Bilash SM, Mamai OV. Changes in the activity of superoxide dismutase and catalase in the organs of the digestive and haematopoietic systems in the early stages of administration of chemical food additives in the complex. Матеріали Восьмої Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю Теорія та практика сучасної морфології; 2024 Лист 6-8; Дніпро. Дніпро: ДДМУ; 2024. с. 107-109.

[255] Олійніченко ЯО, Білаш СМ, Оснач АП. Зміни концентрації малонового діальдегіду та нітритів у клубовій кишці щурів на ранньому терміні введення комплексу хімічних харчових добавок. Матеріали Міжнародної міждисциплінарної науково-практичної Internet-конференції до Всесвітнього дня анатомії Медичні та біологічні науки: міждисциплінарний аспект; 2024 Жовт 17; Харків. Харків: СГ НТМ «Новий курс»; 2024. с. 82-84.

РОЗДІЛ 7

ОЦІНКА ПОВЕДІНКОВИХ РЕАКЦІЙ І КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ БІЛИХ ЛАБОРАТОРНИХ ЩУРІВ ПРИ ВВЕДЕННІ КОМПЛЕКСУ ХІМІЧНИХ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК

Відомо, що тонка і товста кишки та головний мозок перебувають у тісній взаємодії в межах осі «кишечник–мозок», а порушення бар'єрної функції кишки, зміни мікроциркуляції, розвиток оксидативного стресу та імунна дисрегуляція можуть впливати на нейрофізіологічні процеси.

Активація процесів вільнорадикального окиснення, підвищення рівня метаболітів оксиду азоту та виснаження антиоксидантного захисту здатні спричиняти ушкодження нейрональних структур, змінювати нейромедіаторний баланс і порушувати когнітивні функції. Крім того, зміни у складі імунокомпетентних клітин та стані місцевого імунітету можуть опосередковано впливати на функціонування центральної нервової системи через системні запальні механізми.

У зв'язку з цим наступним етапом дослідження було проведено оцінку поведінкових реакцій, когнітивних функцій та умовнорефлекторної діяльності експериментальних тварин з метою визначення функціональних наслідків тривалого впливу комплексу хімічних харчових добавок.

Проведення оцінки формування харчодобувного рефлексу та визначення поведінкових реакцій було проведено згідно методики, яка описана у розділі «Матеріали і методи дослідження».

Оцінку ознак формування умовного рефлексу проводили, починаючи з 5-го дня експерименту, оскільки результати, отримані протягом перших 1-4 діб, не виявили суттєвих міжгрупових відмінностей. Латентний час виходу із стартового відсіку у контрольній групі становив $(16,6 \pm 0,89)$ с.

Встановлено, що на ранніх термінах спостереження (1-8 тижнів) суттєвих змін досліджуваного показника не відзначалося: латентний час виходу

залишався близьким до контрольних значень із незначними коливаннями, що не мали статистично значущого характеру. Після 4 тижня спостерігалася тенденція до незначного зменшення показника, тоді як після 8 тижня він практично не відрізнявся від контрольного рівня (рис. 7. 1).

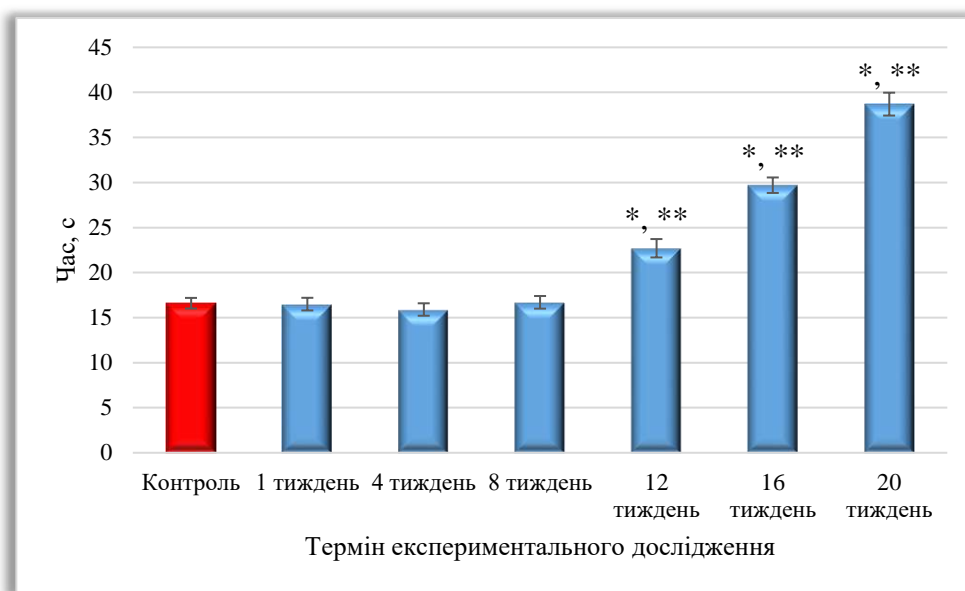


Рисунок 7. 1 – Час виходу із стартового відсіку в динаміці експерименту.

На подальших термінах експерименту відзначалася виражена негативна динаміка, що характеризувалася поступовим збільшенням латентного часу виходу із стартового відсіку. Уже після 12 тижня цей показник зростав у 1,37 рази порівняно з контролем та у 1,36 рази відносно попереднього терміну, що свідчить про уповільнення формування умовного рефлексу. Після 16 тижня спостерігалася подальше погіршення показника – у 1,78 рази порівняно з контролем та у 1,30 рази відносно 12-го тижня. Найбільш виражені зміни встановлено після 20 тижня експерименту, коли латентний час виходу досягав максимальних значень – у 2,33 рази більше порівняно з контролем та у 1,31 рази відносно 16-го тижня ($p < 0,05$).

Оцінка латентного періоду захоплення підкріплення показала, що у контрольній групі цей показник становив $(125,2 \pm 1,58)$ с. Встановлено, що на ранніх термінах експерименту (1-8 тижнів) спостерігалася відносно стабільна динаміка із тенденцією до незначного зменшення часу реакції. Після 1 тижня

суттєвих відмінностей від контрольного рівня не відзначалося. Після 4 тижня латентний період зменшувався у 1,02 рази порівняно з контролем, а після 8 тижня досягав мінімальних значень – у 1,06 рази менше відносно контрольних показників, що може свідчити про тимчасову адаптацію та покращення виконання умовнорефлекторного завдання.

На подальших термінах експерименту відзначалася виражена негативна динаміка. Уже після 12 тижня латентний період захоплення підкріплення зростав у 1,06 рази порівняно з контролем та у 1,12 рази відносно попереднього терміну. Після 16 тижня спостерігалось подальше погіршення показника – у 1,24 рази порівняно з контролем та у 1,16 рази відносно 12-го тижня. Найбільш виражені зміни встановлено після 20 тижня експерименту, коли латентний період досягав максимальних значень – у 1,36 рази більше порівняно з контролем та у 1,10 рази відносно попереднього терміну, при $p < 0,05$ (рис. 7. 2).

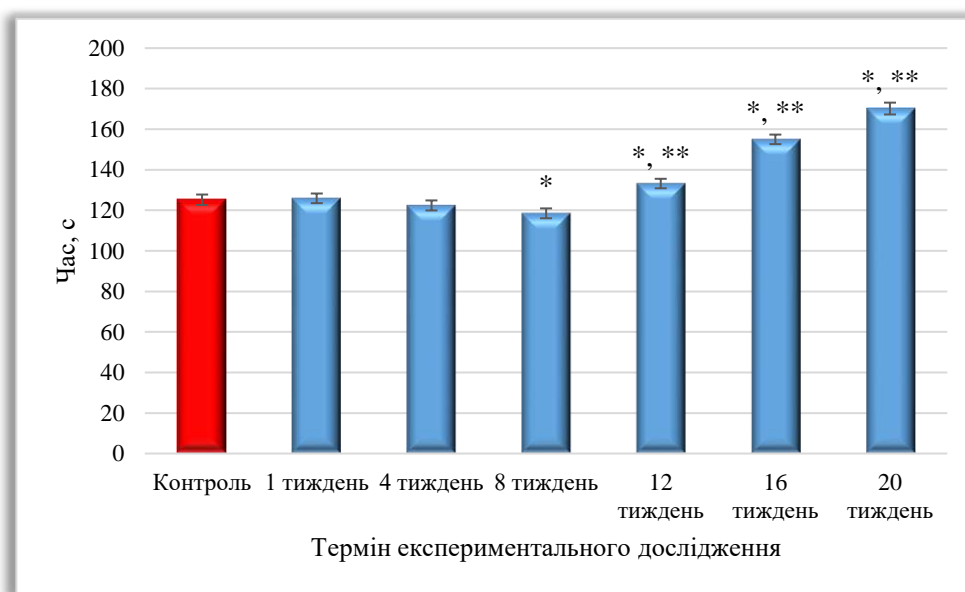


Рисунок 7. 2 – Латентний період захоплення підкріплення в динаміці експерименту.

Оцінка орієнтувальних функцій показала, що у контрольній групі кількість виконаних функцій становила $(9,7 \pm 0,83)$, кількість помилок – $(6,2 \pm 0,33)$, а кількість повернень до попереднього відсіку – $(4,4 \pm 0,45)$. Встановлено, що на ранніх етапах експерименту спостерігалася відносно позитивна динаміка

досліджуваних показників. Зокрема, після 4 тижня відзначалося зменшення кількості помилок та повернень – у 1,20 та 1,23 рази відповідно порівняно з контролем, що свідчить про покращення орієнтувальної діяльності. Після 8 тижня експерименту встановлено максимальне підвищення кількості виконаних функцій – у 1,25 рази порівняно з контрольними значеннями, що може відображати тимчасову адаптацію та підвищення ефективності поведінкових реакцій (рис. 7. 3).

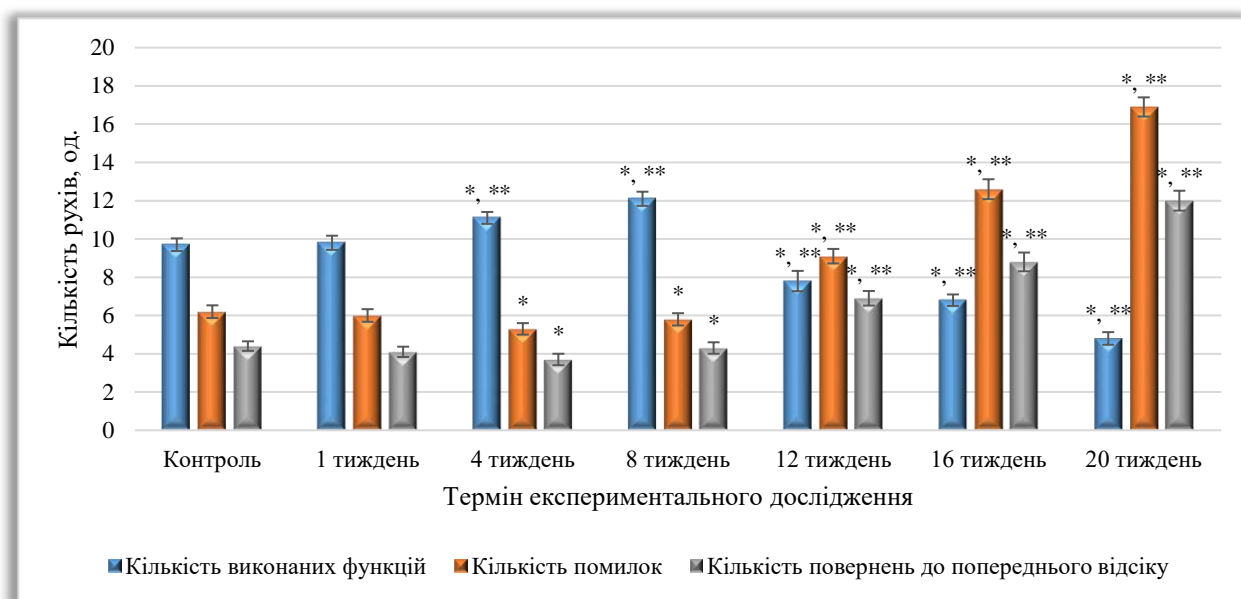


Рисунок 7. 3 – Оцінка орієнтувальних функцій шурів в складному лабіринті.

На подальших термінах експерименту відзначалося прогресуюче погіршення орієнтувальних функцій. Найбільш виражені зміни встановлено на 20 тижні, коли кількість виконаних функцій знижувалася у 2,02 рази порівняно з контролем. Одночасно спостерігалось значне збільшення кількості помилок – у 2,73 рази, а також кількості повернень до попереднього відсіку – у 2,73 рази відносно контрольних значень ($p < 0,05$).

Таким чином, тривале введення комплексу хімічних харчових добавок супроводжується поступовим порушенням когнітивних функцій та умовнорефлекторної діяльності експериментальних тварин. На ранніх етапах спостереження відзначаються ознаки тимчасової адаптації, що проявляються стабілізацією або незначним покращенням окремих показників. Водночас на

пізніх термінах експерименту встановлено виражене погіршення процесів навчання, зниження швидкості реакції та порушення орієнтувальної діяльності, що свідчить про пригнічення функціонального стану центральної нервової системи за умов тривалого впливу досліджуваних чинників.

Оцінка когнітивних функцій щурів в умовах стресу з використанням установки «Екстраполяційне позбавлення» показала, що у контрольній групі латентний період початку аверсивних реакцій становив $(5,9 \pm 0,38)$ с, а латентний період піднирювання – $(18,8 \pm 0,49)$ с. Встановлено, що на ранніх етапах експерименту (1-8 тижнів) спостерігалася позитивна динаміка, яка проявлялася скороченням часу виникнення досліджуваних реакцій. Зокрема, після 8 тижня латентний період початку аверсивних реакцій зменшувався у 1,27 рази порівняно з контролем, а латентний період піднирювання – у 1,06 рази, що свідчить про тимчасове підвищення адаптаційних можливостей та ефективності поведінкових реакцій в умовах стресу.

На подальших термінах експерименту відзначалося прогресуюче погіршення показників. Уже після 12 тижні латентний період піднирювання зростав у 1,13 рази порівняно з контролем та у 1,19 рази відносно попереднього терміну, тоді як латентний період початку аверсивних реакцій також збільшувався, що вказує на уповільнення формування адаптивної відповіді. Після 16 тижня негативна динаміка зростала: латентний період піднирювання збільшувався у 1,27 рази порівняно з контролем, а латентний період початку аверсивних реакцій – у 1,61 рази.

Найбільш виражені зміни встановлено після 20 тижня експерименту, коли латентний період піднирювання досягав максимальних значень – у 1,40 рази більше порівняно з контролем та у 1,11 рази відносно попереднього терміну. Латентний період початку аверсивних реакцій зростав найбільш суттєво – у 1,86 рази порівняно з контролем та у 1,16 рази відносно 16-го тижня, при $p < 0,05$ (рис. 7. 4, рис. 7. 5).

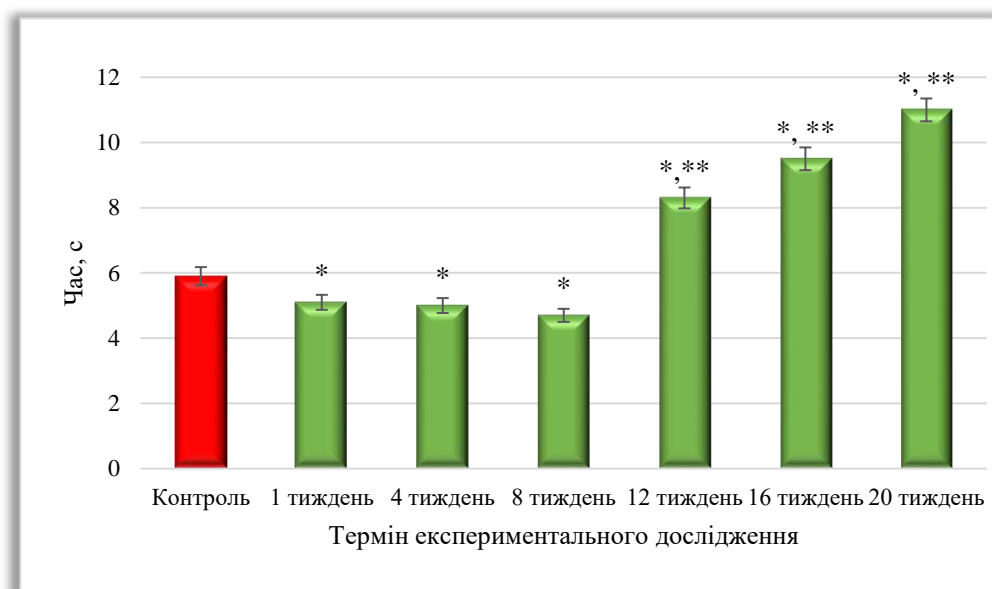


Рисунок 7. 4 – Час реєстрації латентного періоду початку аверсивних реакцій після посадки піддослідних тварин до установки.

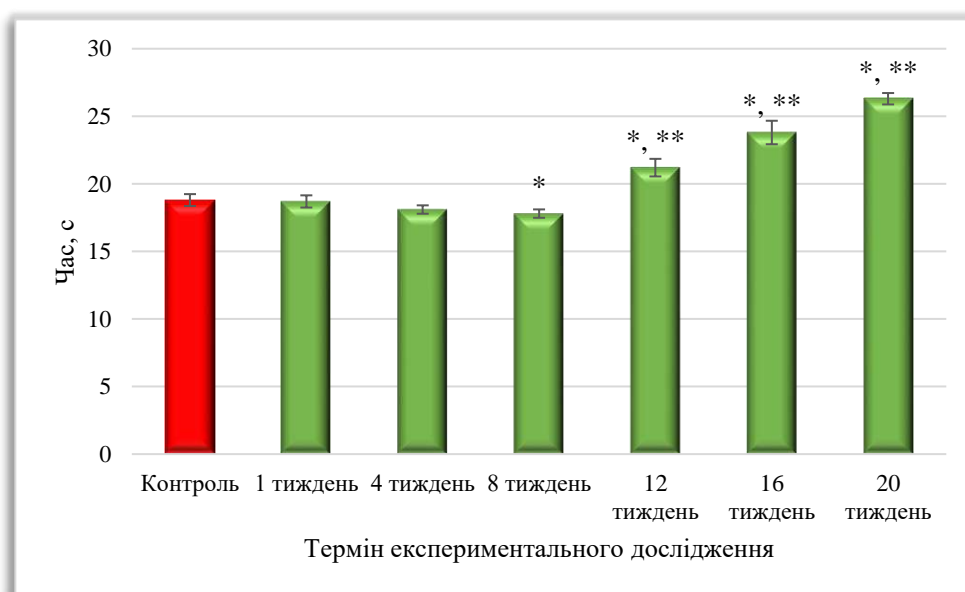


Рисунок 7. 5 – Час реєстрації латентного періоду піднирювання після посадки піддослідних тварин до установки.

Оцінка кількості стрибків щурів протягом тестового періоду показала, що у контрольній групі цей показник становив $(3,8 \pm 0,25)$ од. Встановлено, що на ранніх етапах експерименту спостерігалася позитивна динаміка, яка проявлялася збільшенням кількості стрибків. Максимальні значення

відзначалися після 8 тижня, коли кількість стрибків зростала у 1,47 рази порівняно з контролем, що може свідчити про підвищення орієнтувальної активності та мобілізацію поведінкових реакцій у відповідь на нову ситуацію.

Починаючи з 12 тижня експерименту, відзначалося поступове зниження досліджуваного показника. Найбільш виражені зміни встановлено після 20 тижня, коли кількість стрибків зменшувалася у 1,73 рази порівняно з контролем та у 2,55 рази відносно 8-го тижня, при $p < 0,05$ (рис. 7. 6).

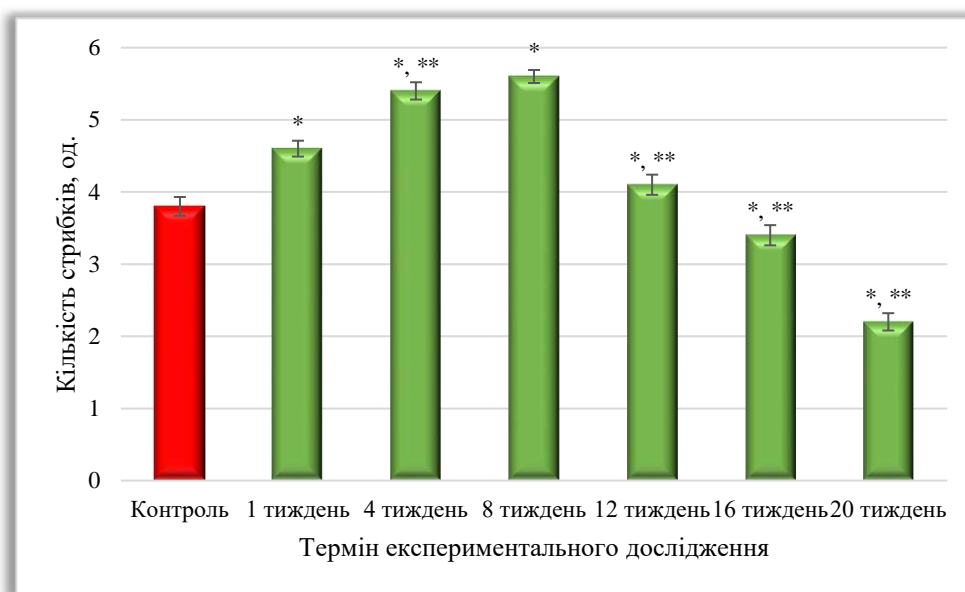


Рисунок 7. 6 – Кількість стрибків щурів протягом тестового періоду.

Таким чином, тривале введення комплексу хімічних харчових добавок супроводжується змінами поведінкових реакцій експериментальних тварин, що мають фазний характер. На ранніх етапах спостерігається підвищення орієнтувальної та рухової активності, що відображає мобілізацію адаптаційних механізмів. Водночас на пізніх термінах експерименту відзначається зниження поведінкової активності, що свідчить про виснаження компенсаторних можливостей організму та порушення адекватної реакції на зовнішні подразники.

Результати дослідження свідчать про виражений негативний вплив тривалого введення комплексу ХХД на когнітивні функції експериментальних тварин. Встановлено, що зміни мають стадійний характер: на початкових етапах

спостерігається відносна стабілізація або навіть тимчасове покращення окремих показників, що може бути пов'язано з активацією адаптаційно-компенсаторних механізмів.

На проміжних термінах експерименту ці процеси частково зберігаються, однак поступово втрачають свою ефективність. На пізніх етапах дослідження відзначається чітке погіршення когнітивних показників, що проявляється збільшенням латентних періодів реакцій, зниженням швидкості виконання умовнорефлекторних завдань, погіршенням орієнтувальної діяльності та зростанням кількості помилок.

В умовах стресового навантаження ці порушення стають більш вираженими, що свідчить про зниження адаптаційних можливостей центральної нервової системи та порушення механізмів формування адекватної поведінкової відповіді. Виявлені зміни вказують на пригнічення процесів навчання, пам'яті та сенсомоторної інтеграції.

Сукупність отриманих результатів дозволяє зробити висновок, що тривалий вплив комплексу хімічних харчових добавок веде до поступового виснаження нейрофункціональних резервів, що супроводжується порушенням когнітивної діяльності та зниженням ефективності поведінкових реакцій експериментальних тварин.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 7

1. Встановлено, що тривале введення піддослідним тваринам комплексу ХХД супроводжується порушенням формування умовнорефлекторної діяльності, що характеризується збільшенням латентного часу виходу із стартового відсіку на пізніх термінах експерименту.

2. Доведено, що швидкість сенсомоторної реакції зазнає негативних змін у динаміці експерименту, що характеризується збільшенням латентного періоду захоплення підкріплення після початкового етапу відносної стабілізації показників.

3. Встановлено, що орієнтувальна діяльність експериментальних тварин має фазний характер змін, що проявляється тимчасовим покращенням показників на ранніх етапах із подальшим їх прогресуючим погіршенням, зокрема зменшенням кількості виконаних функцій та збільшенням кількості помилок і повернень до попереднього відсіку.

4. Доведено, що в умовах аверсивного тесту спостерігається порушення адаптаційних механізмів поведінки, що підтверджується збільшенням латентних періодів початку аверсивних реакцій і піднирвання на пізніх термінах експерименту.

5. Встановлено, що рухова та орієнтувальна активність тварин зазнає змін із початковим підвищенням кількості рухів і стрибків на ранніх етапах експерименту та подальшим їх зниженням на пізніх термінах, що свідчить про виснаження функціональних резервів організму.

6. Обґрунтовано фазний характер змін когнітивних функцій (рання активація та адаптація, відносна стабілізація на проміжних термінах і виражене погіршення на пізніх етапах), що відображає поступове виснаження адаптаційно-компенсаторних механізмів центральної нервової системи за умов тривалого впливу комплексу хімічних харчових добавок.

7. Встановлено, що сукупність змін поведінкових реакцій і когнітивних показників свідчить про пригнічення процесів навчання, пам'яті та сенсомоторної інтеграції, що характеризується зниженням ефективності виконання умовнорефлекторних завдань та порушенням орієнтувальної діяльності експериментальних тварин.

Результати розділу викладені у наступних публікаціях автора:

[256] Bilash SM, Oliinichenko YaO, Pronina OM, Donchenko SV, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, 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. DOI: 10.34921/amj.2024.1.021.

[257] Bilash SM, Oliinichenko YaO, Pronina OM, Donchenko SV, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, 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. DOI: 10.34921/amj.2024.3.004.

РОЗДІЛ 8

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Інтерпретація результатів експериментального дослідження, присвяченого оцінці впливу комплексу хімічних харчових добавок на клубову кишку, потребує багаторівневого аналізу, що виходить за межі суто описового підходу. У цьому контексті ключового значення набуває інтеграція змін, виявлених на різних рівнях організації тканини – від структурного до функціонально-регуляторного.

З морфологічної точки зору оцінці підлягають стан епітеліального шару, особливості організації власної пластинки слизової оболонки, підслизової та м'язової оболонок. Одночасно необхідним є аналіз мікросудинного компоненту, який визначає адекватність гемоперфузії, рівень трофічного забезпечення тканин і ступінь проникності судинної стінки. Не менш важливим є клітинний рівень, що охоплює оцінку популяційного складу клітин, їх функціональної активності та співвідношення між вродженими і адаптивними механізмами імунної відповіді. Завершальним компонентом є регуляторний рівень, що охоплює процеси клітинного оновлення, апоптозу, ремоделювання позаклітинного матриксу та міжклітинної сигнальної взаємодії. Саме комплексне врахування цих складових дозволяє перейти від фіксації морфологічних змін до встановлення їх патогенетичного значення.

Емпірична основа проведеного дослідження сформована на основі порівняльного аналізу показників у контрольній та експериментальних групах лабораторних тварин, що дало змогу простежити динаміку змін у часі та визначити їх фазний характер. Нами встановлено, що поєднання морфологічних, морфометричних, імуногістохімічних і біохімічних даних створює передумови для цілісного розуміння процесів, що відбуваються у тканинах клубової кишки.

З позицій патогенезу отримані результати доцільно розглядати крізь призму сукупного впливу ксенобіотичних факторів, дія яких реалізується через декілька взаємопов'язаних шляхів. До них належать безпосередній вплив на

слизову оболонку, що проявляється контактною токсичністю, системним ефектом, що зумовлений процесами всмоктування та метаболічної трансформації компонентів харчових добавок, а також опосередкований вплив, пов'язаний зі змінами мікробіоти та формуванням системного запального фону. Нами доведено, що кожен із зазначених механізмів може домінувати на окремих етапах експерименту, проте кінцевий морфофункціональний результат формується внаслідок їх взаємодії та взаємного потенціювання.

Слід підкреслити, що окремі ланки патогенезу, зокрема локальні медіаторні реакції, рівень цитокінів або склад кишкової мікробіоти, не можуть бути безпосередньо оцінені у межах даного дослідження. Водночас нами обґрунтовано, що сукупність отриманих морфологічних і функціональних показників є достатньою для реконструкції основних механізмів розвитку патологічного процесу. Це дозволяє не лише встановити фазність змін, але й сформувавши узгоджену патогенетичну модель, яка пояснює виявлені структурні та функціональні порушення.

У цьому контексті подальший аналіз отриманих результатів дозволяє перейти від загальних методологічних підходів до безпосередньої характеристики виявлених морфофункціональних змін.

Отримані результати експериментального дослідження дають можливість розглядати вплив комплексу хімічних харчових добавок на клубову кишку як багатокомпонентний процес, що реалізується на рівні морфологічних, мікроциркуляторних, імунних та метаболічних змін. Виявлені особливості динаміки показників свідчать про наявність послідовних етапів перебігу патологічного процесу, які відображають зміну адаптаційних реакцій тканини та їх подальшу трансформацію в більш виражені порушення структурної організації.

Клубова кишка виконує не лише функції завершального етапу травлення і всмоктування, але й є важливим елементом імунного захисту та бар'єрної системи організму [62]. Відомо, що її слизова оболонка є складною інтегрованою структурою, яка забезпечує селективну проникність, імунологічний контроль та

взаємодію з мікробіотою [58, 63]. У зв'язку з цим будь-які порушення її структурної організації можуть мати не лише локальні, але й системні наслідки.

За даними сучасної наукової літератури, хімічні харчові добавки, зокрема глутамат натрію, нітрити та синтетичні барвники, здатні індукувати розвиток оксидативного та нітрозативного стресу, порушувати функцію епітеліального бар'єра та змінювати імунну реактивність тонкої та товстої кишок [213, 215, 216].

Реалізація цих ефектів пов'язана з активацією процесів вільнорадикального окиснення, надмірним утворенням реактивних форм кисню і азоту, що призводить до пероксидації ліпідів, окисної модифікації білків і пошкодження нуклеїнових кислот [6]. Наслідком цього є дестабілізація клітинних мембран, порушення функціонального стану ентероцитів та дисрегуляція міжклітинних контактів, зокрема структур типу tight junctions, що супроводжується підвищенням проникності епітеліального бар'єра [7, 72, 126].

Крім того, активація редокс-чутливих сигнальних шляхів, зокрема NF- κ B, сприяє підвищенню експресії прозапальних цитокінів і формуванню стійкого запального фону в стінці кишки. На цьому тлі відбувається перебудова місцевої імунної відповіді, яка характеризується зміною співвідношення популяцій імунокомпетентних клітин, порушенням функціональної активності макрофагів і Т-лімфоцитів, а також зниженням ефективності імунного контролю. Додатково встановлено, що зазначені процеси можуть супроводжуватися змінами кишкової мікробіоти, що посилює ушкодження бар'єрної функції за принципом «gut-barrier axis» [37, 46, 47, 49].

Отримані у проведеному дослідженні результати підтверджують провідну роль зазначених механізмів у формуванні структурно-функціональних змін клубової кишки.

Встановлено, що вже на ранніх термінах експерименту формуються початкові морфологічні зміни, які мають характер адаптаційної відповіді та проявляються збільшенням товщини слизової оболонки і активацією клітинних

елементів, що можна розглядати як компенсаторну реакцію тканини на дію ушкоджувального чинника.

Водночас встановлено, що вже на цьому етапі формуються передумови для подальшого розвитку патологічного процесу. Зниження кількості стовпчастих епітеліоцитів з облямівкою веде до порушення процесів всмоктування, тоді як зменшення кількості келихоподібних клітин і зміни їх секреторної активності зумовлюють дефіцит слизового шару. Це, у свою чергу, сприяє підвищенню проникності слизової оболонки для токсичних речовин і мікроорганізмів [65].

Порушення бар'єрної функції розглядається як одна з ключових ланок патогенезу, оскільки створює умови для транслокації бактеріальних метаболітів і активації місцевої імунної відповіді [72]. Це узгоджується з концепцією «leaky gut», відповідно до якої підвищення проникності кишкової стінки є важливим пусковим фактором розвитку запальних та системних порушень [66, 70].

На пізніх термінах експерименту нами відмічено прогресування структурних змін, які набувають ознак незворотного ушкодження. Виявлені вакуолізація цитоплазми, пікноз ядер, порушення міжклітинних контактів та дезорганізація ворсинок і крипт свідчать про розвиток виражених дистрофічно-дегенеративних процесів.

Особливого значення набуває встановлене нами зниження середньої кількості камбіальних клітин (стовпчастих епітеліоцитів без облямівки), що обмежує можливості фізіологічної регенерації епітелію. Це свідчить про перехід від компенсаторних реакцій до стадії функціонального виснаження, що є одним із ключових механізмів хронізації патологічного процесу.

Встановлене збільшення середньої кількості клітин Панета слід розглядати як компенсаторну реакцію вродженого імунітету слизової оболонки, спрямовану на підтримання антимікробного захисту в умовах порушення епітеліального бар'єра. Відомо, що клітини Панета є джерелом антимікробних пептидів, зокрема дефензинів і лізоциму, та відіграють ключову роль у регуляції складу кишкової мікробіоти [68, 69]. Їх активація в умовах зменшення кількості келихоподібних клітин і порушення цілісності епітелію свідчить про

напруження локальних захисних механізмів і спрямована на обмеження бактеріальної транслокації. Однак за умов тривалого впливу ушкоджувального чинника компенсаторна активація клітин Панета не забезпечує повноцінного відновлення бар'єрної функції, що сприяє подальшому прогресуванню патологічного процесу.

Важливою складовою патогенезу виявлених змін є порушення гемомікроциркуляторного русла, яке формується вже на ранніх етапах експерименту та прогресує в динаміці дослідження. На нашу думку, первинні зміни судинного тонузу реалізуються через дисбаланс вазоактивних факторів, зокрема порушення регуляції оксиду азоту, що веде до неузгодженості процесів вазоконстрикції та вазодилатації. Це супроводжується зниженням ефективної перфузії тканин і формуванням локальної тканинної гіпоксії.

Умови гіпоксії ініціюють перебудову клітинного метаболізму, що характеризується переходом до анаеробного гліколізу, зниженням продукції АТФ та накопиченням кислих метаболітів, що, у свою чергу, сприяє розвитку метаболічного ацидозу і поглибленню клітинної дисфункції [51]. Одночасно обмеження транскапілярного обміну, зумовлене звуженням капілярного русла, є причиною недостатнього надходження кисню і поживних речовин та затримки продуктів метаболізму, що створює умови для формування ендогенної інтоксикації та подальшого ушкодження клітинних структур [258].

На пізніх термінах експерименту до артеріолярно-капілярних змін приєднується венозний компонент порушень, який характеризується дилатацією венул, нерівномірністю їх просвіту та розвитком застійних явищ. Підвищення гідростатичного тиску у мікросудинах сприяє екстравазації плазми, формуванню інтерстиціального набряку та подальшому погіршенню дифузії газів, що потенціює гіпоксичне ушкодження тканин [53].

Таким чином, формується патогенетично значиме замкнене коло: первинна гіпоксія → метаболічні порушення → структурні зміни судинної стінки → поглиблення гіпоксії. Порушення мікроциркуляції набувають самопідтримуючого характеру та взаємно потенціюють один одного, що, на

нашу думку, є одним із пускових механізмів розвитку морфологічних та функціональних змін у клубовій кишці.

Встановлено, що імуногістохімічні зміни відіграють важливу роль у формуванні патологічного процесу та мають чітко виражений фазний характер. Відомо, що клітинний склад слизової оболонки кишки характеризується складною системою імунокомпетентних клітин, серед яких $CD4^+$ Т-хелпери виконують регуляторну функцію, координуючи імунну відповідь, $CD8^+$ Т-лімфоцити забезпечують цитотоксичний контроль та елімінацію ушкоджених клітин, $CD20^+$ клітини відображають гуморальну ланку імунітету, а $CD68^+$ макрофаги є ключовими ефекторними клітинами вродженого імунітету, відповідальними за фагоцитоз, презентацію антигену та регуляцію запальної відповіді [259]. Водночас експресія Ki-67 є маркером проліферативної активності клітин і відображає регенераторний потенціал слизової оболонки [260].

Отримані результати свідчать про те, що на ранніх етапах експерименту відбувається активація імунної відповіді, яка з часом змінюється її виснаженням. Доведено, що зниження середньої кількості $CD4^+$ та $CD8^+$ клітин свідчить про порушення клітинної ланки імунітету та дисбаланс регуляторних механізмів імунної відповіді. Це веде до зниження ефективності імунного контролю та сприяє персистенції запального процесу у слизовій оболонці [93].

Зменшення середньої кількості $CD68^+$ клітин відображає пригнічення макрофагальної активності, що супроводжується порушенням процесів фагоцитозу, презентації антигенів та кліренсу ушкоджених клітин. Це створює умови для накопичення продуктів тканинного розпаду, підтримання запальної реакції та пролонгації ушкодження тканин.

Водночас хвилеподібна динаміка $CD20^+$ клітин свідчить про активацію гуморальної ланки імунітету як компенсаторної відповіді на пригнічення клітинної. Проте ці зміни не є достатніми для відновлення імунного гомеостазу, оскільки відсутня адекватна координація між клітинними та гуморальними механізмами імунної відповіді.

Особливого значення набуває встановлене зниження експресії Ki-67, що свідчить про пригнічення проліферативної активності клітин і безпосередньо пов'язане зі зниженням регенераторного потенціалу слизової оболонки. Поєднання імунної дисрегуляції та пригнічення проліферації створює умови для хронізації патологічного процесу та незворотності структурних змін [260].

Згідно з літературними даними, подібні зміни характерні для хронічних запальних процесів у тонкій та товстій кишках, де тривала антигенна стимуляція призводить до виснаження імунної системи та порушення механізмів імунного гомеостазу [24, 38].

Отримані біохімічні результати суттєво доповнюють морфологічні та імуногістохімічні зміни, дозволяючи розкрити глибинні механізми розвитку виявлених порушень. Встановлено, що тривале введення комплексу хімічних харчових добавок супроводжується формуванням вираженого оксидативного та нітрозативного стресу, що є, на нашу думку, ключовою ланкою патогенезу структурних ушкоджень слизової оболонки клубової кишки.

Підвищення рівня малонового діальдегіду відображає інтенсифікацію процесів пероксидації ліпідів, що спричиняє ушкодження фосфоліпідного шару клітинних мембран. Це супроводжується порушенням їхньої проникності, іонного гомеостазу та функціональної активності клітин. Ураження мембран стовпчастих епітеліоцитів з облямівкою сприяє дезорганізації мікрроворсинок, що безпосередньо пов'язано зі зниженням всмоктувальної здатності клубової кишки.

Крім того, як ми вже зазначали, продукти пероксидації ліпідів здатні модифікувати білки та нуклеїнові кислоти, викликаючи структурні та функціональні зміни клітин. Це може пояснювати виявлені морфологічні ознаки дистрофії, зокрема вакуолізацію цитоплазми та пікноз ядер.

Зростання рівня нітритів свідчить про активацію метаболізму оксиду азоту та розвиток нітрозативного стресу. Надлишок NO та його реактивних форм, зокрема пероксинітриту, спричиняє ушкодження білків, ліпідів і ДНК, що посилює цитотоксичний ефект оксидативного стресу [9, 188]. Крім того, NO

відіграє важливу роль у регуляції судинного тону, тому його надлишок може вести до дисбалансу вазоконстрикції та вазодилатації, що узгоджується з виявленими змінами гемомікроциркуляції [53, 58].

Порушення антиоксидантного захисту, що характеризується зниженням активності супероксиддисмутази та каталази, є критичним фактором прогресування ушкодження. СОД відповідає за інактивацію супероксидних радикалів, тоді як каталаза забезпечує розщеплення пероксиду водню. Зниження їх активності веде до накопичення реактивних форм кисню, що формує так званий «оксидативний каскад».

Особливо важливим є те, що антиоксидантна система на ранніх етапах демонструє ознаки компенсації, однак у подальшому її резерви виснажуються. Це узгоджується з концепцією «оксидативного вибуху» та подальшого виснаження антиоксидантних механізмів, описаною у ряді досліджень [7, 21, 100].

Взаємодія оксидативного та нітрозативного стресу формує єдиний патологічний комплекс, який веде до ушкодження клітинних структур, активації запальних процесів і порушення функціональної активності тканин. Саме цей комплекс можна розглядати як центральну ланку патогенезу, що об'єднує морфологічні, судинні та імунні зміни.

Оксидативний стрес безпосередньо впливає на клітинний склад слизової оболонки. Зниження кількості стовпчастих епітеліоцитів з облямівкою та келихоподібних клітин може бути пов'язане з індукцією апоптозу під дією вільних радикалів. Одночасно з цим пригнічення проліферації клітин (зниження Ki-67) свідчить про порушення регенераторних процесів.

Імунна система також зазнає впливу оксидативного стресу. Реактивні форми кисню можуть змінювати функціональну активність імунних клітин, що супроводжується виснаженням їх пулу. Це пояснює зниження кількості CD4⁺ та CD8⁺ клітин і порушення імунного балансу.

Таким чином, оксидативний стрес виступає не лише як наслідок ушкодження, але і як активний учасник патологічного процесу, що підтримує і посилює структурні зміни.

Особливу увагу привертає виявлений вплив на когнітивні функції експериментальних тварин. Встановлено, що на ранніх етапах спостерігається тимчасова активація поведінкових реакцій, що може бути пов'язано зі стресовою мобілізацією організму.

Проте на пізніх термінах відзначається виражене погіршення когнітивних функцій, що характеризується порушенням умовнорефлекторної діяльності, зниженням швидкості реакції та орієнтувальної активності.

Ці зміни можуть бути пояснені через механізми осі «кишечник–мозок». Порушення бар'єрної функції кишки веде до проникнення бактеріальних метаболітів і токсинів у системний кровотік, що може викликати системне запалення та впливати на центральну нервову систему [7, 145].

Крім того, оксидативний стрес і нітрозативні процеси можуть безпосередньо ушкоджувати нейрональні структури, змінювати баланс нейромедіаторів та порушувати синаптичну передачу. Це узгоджується з даними про роль вільних радикалів у розвитку когнітивних порушень [142, 182, 192].

Нами встановлено, що патогенез виявлених змін у клубовій кишці за умов тривалого введення комплексу хімічних харчових добавок має послідовний каскадний характер і реалізується через низку взаємопов'язаних ланок: первинний вплив компонентів харчових добавок → активація оксидативного та нітрозативного стресу → ушкодження клітинних мембран і порушення бар'єрної функції слизової оболонки → зміни мікроциркуляції (вазоконстрикція, зниження перфузії, венозний застій) → розвиток тканинної гіпоксії → активація з подальшим виснаженням імунної відповіді → пригнічення проліферації та регенерації епітелію → формування структурно-функціональної недостатності клубової кишки.

На основі узагальнення результатів проведеного дослідження нами запропоновано патогенетичну модель розвитку структурно-функціональних

змін клубової кишки за умов тривалого впливу комплексу хімічних харчових добавок (рис. 8. 1).

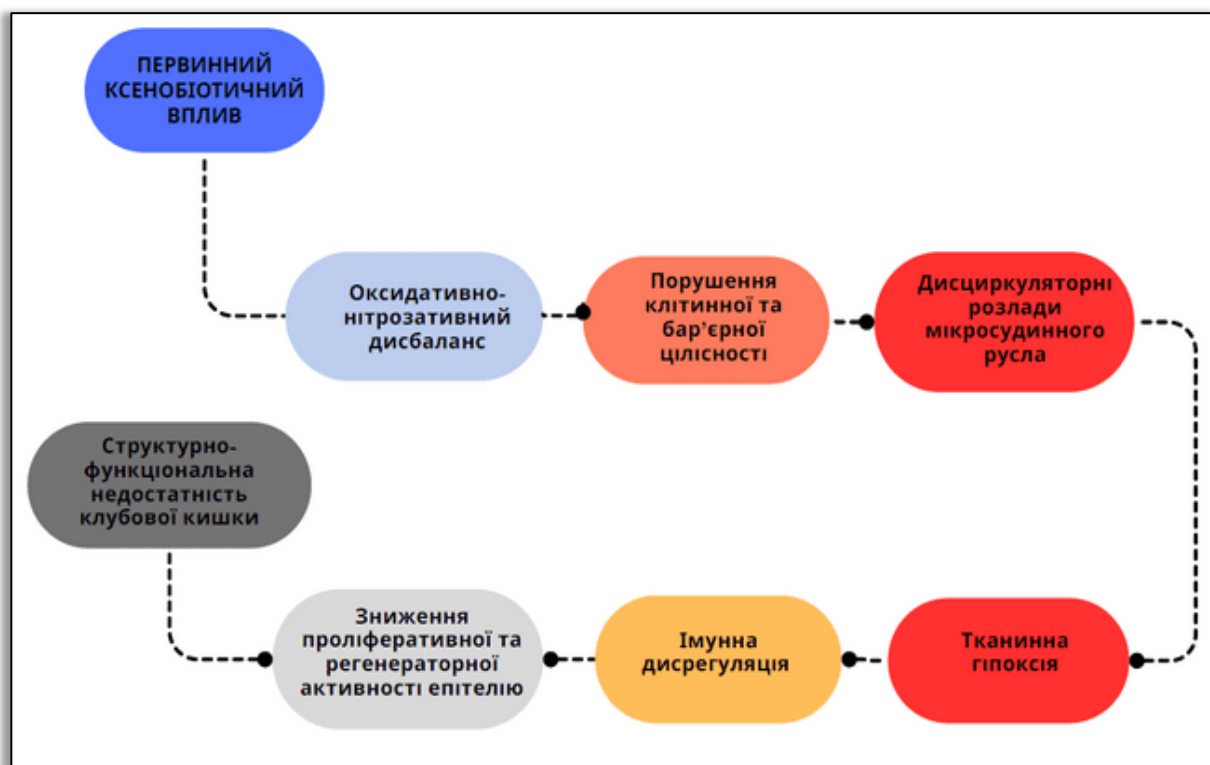


Рисунок 8. 1 – Узагальнена схема патогенетичних механізмів розвитку морфофункціональних змін клубової кишки за умов тривалого впливу комплексу хімічних харчових добавок.

Таким чином, проведений комплексний аналіз морфологічних, морфометричних, імуногістохімічних та біохімічних показників дозволив встановити, що тривале введення комплексу хімічних харчових добавок викликає розвиток системних структурно-функціональних змін у клубовій кишці, які мають чітко виражений стадійний характер і охоплюють усі рівні організації тканини – від клітинного до мікросудинного та метаболічного.

Встановлено, що на ранніх етапах експерименту переважають адаптаційно-компенсаторні реакції, які характеризуються активацією клітинних елементів, перебудовою слизового бар'єра та напруженням мікроциркуляторних механізмів.

Подальше прогресування патологічного процесу супроводжується формуванням взаємопов'язаного комплексу порушень, що включає активацію оксидативного та нітрозативного стресу, дисбаланс вазоактивних механізмів і розвиток мікроциркуляторних розладів із формуванням тканинної гіпоксії, а також перебудову імунної відповіді з поступовим виснаженням її клітинної та гуморальної ланок. Одночасно встановлено пригнічення проліферативної активності епітелію, що веде до зниження регенераторного потенціалу слизової оболонки та порушення її бар'єрної функції.

Доведено, що зазначені патогенетичні механізми не існують ізольовано, а формують єдиний взаємопов'язаний континуум, у якому оксидативно-нітрозативні процеси, мікроциркуляторні порушення, імунна дисрегуляція та метаболічні зрушення взаємно потенціюють один одного, підтримуючи прогресування ушкодження тканин. У результаті цього відбувається послідовний перехід від компенсаторно-приспосувальних реакцій до стану функціонального виснаження, що характеризується розвитком виражених дистрофічно-дегенеративних змін, порушенням структурної організації слизової оболонки та формуванням її структурно-функціональної недостатності на пізніх етапах експерименту.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та запропоновано нове вирішення наукового завдання, що полягає у встановленні закономірностей структурної перебудови та морфофункціональних змін клубової кишки, визначенні ступеня адаптивних, дистрофічно-дегенеративних змін, а також оцінці компенсаторно-приспосувальних реакцій організму білих лабораторних щурів за умов тривалого комплексного впливу хімічних харчових добавок (глутамату натрію, нітриту натрію, Понсо 4R) в експерименті.

До завдання 1.

1.1 Встановлено, що стінка клубової кишки білих лабораторних щурів контрольної групи має типову гістоархітектоніку з чіткою диференціацією слизової, підслизової, м'язової та серозної оболонок. За результатами морфометричного аналізу встановлено, що середня загальна товщина стінки становила $(462,68 \pm 9,43)$ мкм; середня товщина слизової оболонки дорівнювала $(344,56 \pm 7,99)$ мкм, підслизової – $(30,33 \pm 2,62)$ мкм, м'язової – $(52,59 \pm 1,74)$ мкм, а серозної – $(10,3 \pm 0,91)$ мкм.

1.2 Слизова оболонка має характерну будову з наявністю ворсинок і крипт. Морфометрично встановлено, що у кишкових ворсинках середня кількість (у 10 полях зору) стовпчастих епітеліоцитів з облямівкою становила $(39,18 \pm 0,23)$; келихоподібних клітин – $(27,21 \pm 0,18)$. При підрахунку клітин у криптах Ліберкюна визначено, що середня кількість стовпчастих епітеліоцитів з облямівкою складала $(19,32 \pm 0,23)$, келихоподібних клітин – $(15,73 \pm 0,11)$, клітин Панета – $(5,23 \pm 0,06)$, а стовпчастих епітеліоцитів без облямівки – $(30,16 \pm 0,16)$.

1.3 Параметри ланок ГМЦР у підслизовій та слизовій оболонках були референтними. Артеріоли підслизової оболонки: середній загальний діаметр становив $(13,14 \pm 0,29)$ мкм, середній діаметр їх просвіту – $(9,25 \pm 0,17)$ мкм, товщина судинної стінки – $(3,89 \pm 0,11)$ мкм; у слизовій оболонці ці морфометричні показники становили $(11,29 \pm 0,34)$ мкм, $(8,24 \pm 0,23)$ мкм та

($3,05 \pm 0,09$) мкм відповідно. Капіляри підслизової оболонки: загальний діаметр становив ($5,16 \pm 0,05$) мкм, середній діаметр їх просвіту – ($4,65 \pm 0,04$) мкм, середня товщина стінки – ($0,51 \pm 0,02$) мкм; у слизовій оболонці аналогічні морфометричні показники становили ($4,86 \pm 0,04$) мкм, ($4,41 \pm 0,05$) мкм та ($0,45 \pm 0,02$) мкм відповідно. Вени підслизової оболонки: середній загальний діаметр становив ($19,08 \pm 0,38$) мкм, середній діаметр просвіту – ($16,79 \pm 0,33$) мкм, середня товщина стінки – ($2,29 \pm 0,02$) мкм, тоді як у слизовій оболонці ці показники склали ($16,14 \pm 0,29$) мкм, ($14,52 \pm 0,21$) мкм та ($1,62 \pm 0,02$) мкм відповідно.

1.4 Результати імуногістохімічного дослідження показали, що розподіл та кількісні показники CD4⁺, CD8⁺, CD20⁺ та CD68⁺ клітин, а також рівень експресії Ki-67 у слизовій оболонці клубової кишки тварин контрольної групи відповідають варіанту фізіологічної норми. Середня кількість імунопореактивних клітин (у 10 полях зору) становила: CD4⁺ – ($24,81 \pm 0,34$), CD8⁺ – ($40,63 \pm 0,69$), CD20⁺ – ($28,73 \pm 0,54$), CD68⁺ – ($26,44 \pm 0,25$), а Ki-67 – ($31,09 \pm 0,74$).

До завдання 2.

2.1 Визначено, що після 1 тижня комплексного введення глютаму натрію, нітриту натрію та Понсо 4R середня загальна товщина кишкової стінки достовірно зростає у 1,52 рази порівняно з контролем, що супроводжується збільшенням середньої товщини слизової оболонки у 1,67 рази, м'язової – у 1,53 рази та серозної – у 1,44 рази, тоді як середня товщина підслизової оболонки зменшується у 1,13 рази ($p < 0,05$). Вказані зміни поєднуються з ознаками перицелюлярного та периваскулярного набряку, повнокров'ям, зменшенням просвіту крипт, зниженням середньої кількості келихоподібних клітин (у 1,98 рази у ворсинках та у 1,65 рази у криптах) та стовпчастих епітеліоцитів з облямівкою (у 1,58 та 1,41 рази відповідно). Кількість стовпчастих епітеліоцитів та клітин Панета знижується у 1,11 та 1,09 рази відповідно ($p < 0,05$).

2.2 Встановлено, що після 4 тижня експерименту виникає часткова стабілізація показників: середня загальна товщина кишкової стінки перевищує

контроль у 1,22 рази, слизова оболонка – у 1,35 рази, підслизова оболонка – у 1,21 рази, м'язова – у 1,34 рази, серозна – у 1,58 рази ($p < 0,05$). Морфологічно це супроводжується видовженням крипт, помірною лімфоцитарною інфільтрацією та частковим відновленням середньої кількості келихоподібних клітин (збільшення у 1,23 рази у ворсинках та у 1,51 рази у криптах порівняно з попереднім терміном; $p < 0,05$), що свідчить про активацію компенсаторно-приспосувальних процесів.

2.3 Визначено, що після 8 тижня експериментального дослідження відбувається повторне зростання середньої загальної товщини кишкової стінки у 1,41 рази порівняно з контролем, слизової оболонки – у 1,40 рази, м'язової – у 1,46 рази, при зниженні середньої товщини підслизової оболонки у 1,07 рази та серозної – у 1,11 рази відносно контрольних значень. Встановлено прогресування деструктивних змін, що характеризується дезорганізацією епітеліального шару, вакуолізацією цитоплазми, порушенням міжклітинних контактів, повторним зниженням середньої кількості стовпчастих епітеліоцитів з облямівкою (у 1,62 рази у ворсинках та у 1,58 рази у криптах) і келихоподібних клітин (у 1,77 та 1,71 рази відповідно; $p < 0,05$), а також ознаками апоптозу клітин епітелію.

До завдання 3.

3.1 Встановлено, що на пізніх термінах експериментального дослідження (12-20 тижнів) при тривалому введенні комплексу хімічних харчових добавок у стінці клубової кишки розвиваються прогресуючі дистрофічно-дегенеративні зміни, що мають хвилеподібний характер із подальшим виснаженням регенераторних процесів. На світлооптичному рівні встановлено прогресування деструктивних змін епітеліального шару, зниження секреторної активності келихоподібних клітин, порушення архітектоніки крипт та ущільнення власної пластинки слизової оболонки, що узгоджується з даними ультраструктурного дослідження, які підтверджують глибоку деградацію ентероцитів, вакуолізацію цитоплазми та ушкодження мікрворсинок.

3.2 З'ясовано, що після 12 тижня експерименту відбувається збільшення середньої загальної товщини кишкової стінки у 1,17 рази, слизової оболонки – у 1,32 рази, м'язової – у 1,65 рази, серозної – у 1,40 рази порівняно з контролем ($p < 0,05$). Виявлено зниження кількості стовпчастих епітеліоцитів з облямівкою у ворсинках у 1,51 рази та у криптах – у 1,49 рази, келихоподібних клітин – у 1,85 та 1,79 рази відповідно, а також зменшення кількості стовпчастих епітеліоцитів без облямівки у 1,37 рази при одночасному збільшенні кількості клітин Панета у 1,24 рази ($p < 0,05$).

3.3 Встановлено, що після 16 тижня відмічається зниження більшості морфометричних показників, хоча вони були перевищували контроль: середня загальна товщина стінки – у 1,13 рази, слизова оболонка – у 1,12 рази, м'язова – у 1,30 рази ($p < 0,05$). Встановлено подальше зменшення кількості епітеліальних клітин: стовпчастих з облямівкою у ворсинках у 1,66 рази та у криптах у 1,74 рази, келихоподібних – у 2,44 та 2,21 рази відповідно, клітин без облямівки – у 1,84 рази, тоді як кількість клітин Панета зростає у 1,32 рази ($p < 0,05$).

3.4 Визначено, що після 20 тижня відбувається подальше зниження середньої загальної товщини стінки кишки (у 1,08 рази менше контролю) та окремих оболонок (слизової – у 1,03 рази, підслизової – у 1,23 рази, м'язової – у 1,09 рази; $p < 0,05$). Виявлено максимальне зниження кількості стовпчастих епітеліоцитів з облямівкою (у 1,85 рази у ворсинках та у 1,98 рази у криптах), келихоподібних клітин (у 2,91 та 2,37 рази відповідно) та клітин без облямівки (у 3,29 рази) при подальшому зростанні кількості клітин Панета у 1,42 рази ($p < 0,05$).

До завдання 4.

4.1 Встановлено, що вже після 1 тижня введення комплексу ХХД у судинах резистивної ланки спостерігається звуження артеріол: середній загальний діаметр зменшується у 1,31 (підслизова оболонка) та 1,32 (слизова оболонка) рази, при $p < 0,05$. У судинах обмінної ланки встановлено зменшення середнього загального діаметру капілярів: у підслизовій оболонці – у 1,05 рази, у слизовій – у 1,31 рази, при $p < 0,05$. При цьому товщина капілярної стінки зростає у

підслизовій оболонці у 1,29 рази, тоді як у слизовій зменшується у 1,5 рази. У судинах ємнісної ланки також відмічено звуження венул – середній загальний діаметр зменшується у 1,11 рази у підслизовій та у 1,2 рази у слизовій оболонці порівняно з контролем ($p < 0,05$).

4.2 Визначено, що після 4 тижня дослідження спостерігається часткова компенсація змін у резистивній ланці: середній загальний діаметр артеріол збільшується відносно попереднього терміну у 1,22 рази у підслизовій оболонці та у 1,24 рази у слизовій оболонці, проте залишається нижчим за контроль. У капілярах, навпаки, відмічається посилення вазоконстрикції: середній загальний діаметр зменшується у 1,25 (підслизова оболонка) та у 1,35 (слизова оболонка) рази. У венулах зберігається тенденція до зменшення середнього загального діаметра у судинах як підслизової так і слизової оболонок, а саме у 1,22 та 1,34 рази щодо контрольного показника ($p < 0,05$).

4.3 Встановлено, що після 8 тижня експериментального дослідження мікроциркуляторні порушення прогресують. У судинах обмінної ланки середній загальний діаметр капілярів зменшується у 1,46 рази у підслизовій та у 1,33 рази у слизовій оболонці ($p < 0,05$). Товщина капілярної стінки різко знижується у підслизовій оболонці у 2,31 рази та у слизовій – у 1,73 рази. У венулах відзначається найбільш виражене звуження – середній загальний діаметр зменшується у 1,64 рази у підслизовій та у 1,53 рази у слизовій оболонці ($p < 0,05$) порівняно з контролем. При цьому товщина судинної стінки у слизовій оболонці зростає у 1,41 рази, що свідчить про розвиток ремоделювання венозної стінки.

До завдання 5.

5.1 Визначено, що після 12 тижня експерименту відбувається розширення артеріол підслизової та слизової оболонок: їх середній загальний діаметр збільшується у 1,21 рази, середня товщина судинної стінки – у 1,24 та 1,52 рази відповідно ($p < 0,05$), при порівнянні з відповідними показниками контрольної групи. У капілярах підслизової та слизової оболонок встановлено зменшення середнього загального діаметра у 1,08 та 1,06 рази, а також середньої товщини мікросудинної стінки у 1,19 та 1,88 рази відповідно ($p < 0,05$). Щодо середнього

загального діаметру венул, то у відповідних оболонках він зменшується у 1,23 та 1,31 рази ($p < 0,05$).

5.2 Виявлено, що після 16 тижня відбувається максимальна дилатація судин підслизової та слизової оболонок: середній загальний діаметр артеріол зростає у 1,24 та 1,30 рази ($p < 0,05$). У венулах підслизової та слизової оболонок встановлено різке збільшення середнього загального діаметру у 1,73 та 1,68 рази ($p < 0,05$). Капіляри слизової оболонки демонструють тимчасове розширення, що свідчить про напруження компенсаторних механізмів.

5.3 Встановлено, що після 20 тижня експерименту відбувається повторне звуження судин підслизової та слизової оболонок: середній загальний діаметр артеріол зменшується у 1,07 та 1,09 рази щодо контролю ($p < 0,05$). У капілярах підслизової оболонки відмічається зменшення середнього загального діаметру у 1,25 рази; у слизовій оболонці середній загальний діаметр зріс у 1,05 рази порівняно з контрольними значеннями ($p < 0,05$). Середній загальний діаметр венул підслизової оболонки знижується у 1,65 рази порівняно з попереднім терміном. У слизовій оболонці відповідний показник судин ємнісної ланки був у 2,19 рази нижче у порівнянні з попереднім етапом дослідження ($p < 0,05$).

5.4 Визначено, що на пізніх термінах відбувається перехід від компенсаторної вазодилатації до виражених порушень мікроциркуляції із розвитком венозного застою, звуженням капілярного русла та формуванням тканинної гіпоксії.

До завдання 6.

6.1 Встановлено, що після 1 тижня експерименту середня кількість $CD4^+$ клітин зменшується у 1,06 рази, $CD8^+$ – у 1,16 рази порівняно з контролем, тоді як кількість $CD20^+$ клітин зростає у 1,38 рази, а $CD68^+$ – у 1,34 рази ($p < 0,05$). Проліферативна активність епітелію за показником Ki-67 знижується у 1,16 рази.

6.2 Визначено, що після 4 тижня експерименту відбувається подальше зниження показників клітинного імунітету: середня кількість $CD4^+$ клітин зменшується у 1,07 рази, $CD8^+$ – у 1,43 рази, тоді як рівень $CD20^+$ клітин залишається близьким до контрольного (зменшення у 1,05 рази), а кількість

CD68⁺ клітин практично не змінюється. При цьому проліферативна активність знижується більш виражено – у 1,49 рази порівняно з контролем ($p < 0,05$).

6.3 Встановлено, що після 8 тижня експериментального дослідження з'являються ознаки значного пригнічення імунної відповіді: середня кількість CD4⁺ клітин зменшується у 1,59 рази, CD8⁺ – у 1,43 рази, CD20⁺ – у 1,05 рази, а CD68⁺ клітин – у 1,92 рази порівняно з контролем ($p < 0,05$). Проліферативна активність епітелію за показником Ki-67 знижується у 2,14 рази, що свідчить про суттєве пригнічення процесів клітинного оновлення.

До завдання 7.

7.1 Встановлено, що після 12 тижня експерименту відбувається зниження середньої кількості CD4⁺ клітин у 2,53 рази, CD8⁺ клітин – у 1,16, CD68⁺ клітин – у 1,91 рази, при підвищенні CD20⁺ клітин у 1,15 рази порівняно з контролем ($p < 0,05$). Проліферативна активність епітелію за показником Ki-67 знижується у 2,03 рази щодо контрольних значень ($p < 0,05$). Характерним було зменшення щільності клітинного інфільтрату та його нерівномірний розподіл у власній пластинці слизової оболонки.

7.2 Визначено, що після 16 тижня зберігається тенденція до пригнічення клітинного імунітету: середня кількість CD4⁺ клітин зменшується у 2,58 рази, CD8⁺ – у 1,46 рази ($p < 0,05$). Одночасно відбувається зменшення середньої кількості CD20⁺ у 1,30 рази, а CD68⁺ – у 3,17 рази ($p < 0,05$). Проліферативна активність епітелію за показником Ki-67 знижується у 2,17 рази у порівнянні з контролем. Виявлено ознаки дезорганізації клітинного інфільтрату та зниження функціональної активності імунокомпетентних клітин.

7.3 Виявлено, що після 20 тижня відбувається часткове підвищення кількості CD4⁺ клітин щодо попереднього терміну, хоча показник був у 1,57 рази нижче контрольного та CD8⁺ клітин, при зниженні у 1,38 рази щодо контролю, що свідчить про перебудову імунної відповіді ($p < 0,05$). Водночас зберігається зниження кількості CD20⁺ клітин (у 1,24 рази) та CD68⁺ (у 2,2 рази) у порівнянні з контрольними значеннями ($p < 0,05$). Незважаючи на підвищення показника Ki-67 відносно 16 тижня, він був нижче у 1,70 рази порівняно з контрольною

групою. При аналізі гістологічних препаратів виявлено загальну редукція клітинної інфільтрації.

До завдання 8.

8.1 Визначено, що рівень малонового діальдегіду у контрольній групі становить $(8,11 \pm 0,14)$ мкмоль/г. Після 1 тижня експерименту його концентрація підвищується у 1,52 рази. Після 4 та 8 тижнів показник залишається підвищеним – у 1,28 та 1,25 рази відповідно ($p < 0,05$). Після 12 тижня встановлено повторне зростання рівня МДА у 1,41 рази, а на 16 та 20 тижнях – у 1,82 та 2,06 рази відповідно порівняно з контролем ($p < 0,05$), що свідчить про прогресуюче накопичення продуктів пероксидації ліпідів.

8.2 Встановлено, що рівень нітритів у контрольній групі становить $(0,017 \pm 0,001)$ нмоль/г. Після 1 тижня експерименту він зростає у 2,00 рази. Після 4 та 8 тижнів показник залишається підвищеним – у 1,41 та 1,29 рази відповідно. На пізніх термінах відзначається різке підвищення: після 12 та 16 тижнів – у 2,94 та 3,00 рази, а після 20 тижня – у 4,71 рази порівняно з контролем ($p < 0,05$), що свідчить про прогресуюче накопичення метаболітів оксиду азоту.

8.3 Визначено, що активність супероксиддисмутази у контрольній групі становить $(6,92 \pm 0,14)$ у.о., при цьому після 1 тижня вона знижується у 1,50 рази ($p < 0,05$). Після 4 та 8 тижнів спостерігається часткове підвищення активності ферменту, проте показник залишається нижчим за контроль у 1,39 та 1,13 рази відповідно ($p < 0,05$). Після 12 тижня встановлено найбільш виражене зниження активності СОД – у 1,62 рази, з подальшим частковим відновленням після 16 та 20 тижнів до рівня, що залишається нижчим за контроль у 1,33 та 1,30 рази.

8.4 Встановлено, що активність каталази у контрольній групі становить $(0,33 \pm 0,005)$ мккат/г. Після 1 тижня експерименту вона знижується у 1,43 рази. Після 4 та 8 тижнів спостерігається часткове відновлення активності ферменту, проте вона залишається нижчою за контроль у 1,14 рази та наближається до нього на 8 тижні. Після 12 тижня встановлено найбільш виражене зниження активності каталази – у 1,83 рази, з подальшим частковим підвищенням після 16

та 20 тижнів, проте показник залишається нижчим за контроль у 1,43 та 1,18 рази відповідно ($p < 0,05$).

8.5 Встановлено, що зміни показників прооксидантно-антиоксидантної системи мають фазний характер і характеризуються ранньою активацією процесів пероксидації ліпідів та нітрозативного стресу, відносною стабілізацією на проміжних етапах і подальшим виснаженням антиоксидантного захисту на пізніх термінах експерименту.

До завдання 9.

9.1 Встановлено, що тривале введення комплексу хімічних харчових добавок супроводжується порушенням формування умовнорефлекторної діяльності, що характеризується збільшенням латентного часу виходу із стартового відсіку на пізніх термінах експерименту – у 2,33 рази порівняно з контролем, що свідчить про уповільнення процесів навчання.

9.2 Виявлено, що швидкість сенсомоторної реакції зазнає фазних змін: на ранніх етапах спостерігається незначне скорочення латентного періоду захоплення підкріплення (до 1,06 рази менше контролю), тоді як на пізніх термінах відзначається його збільшення до 1,36 рази, що свідчить про погіршення виконання умовнорефлекторних завдань.

9.3 Встановлено, що орієнтувальна діяльність має фазний характер змін: після 8 тижня кількість виконаних функцій зростає у 1,25 рази, тоді як після 20 тижня зменшується у 2,02 рази порівняно з контролем. Одночасно кількість помилок та повернень до попереднього відсіку збільшується до 2,73 рази, що свідчить про порушення просторової орієнтації та ефективності поведінкових реакцій.

9.4 Виявлено, що в умовах аверсивного тесту відбувається порушення адаптаційних механізмів: латентний період початку аверсивних реакцій зростає у 1,86 рази, а латентний період піднирвання – у 1,40 рази порівняно з контролем. Одночасно кількість стрибків після початкового підвищення (у 1,47 рази) знижується у 1,73 рази, що свідчить про виснаження поведінкової активності.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

З урахуванням встановлених у ході дослідження закономірностей структурно-функціональної перебудови клубової кишки за умов тривалого впливу комплексу хімічних харчових добавок обґрунтовано доцільність удосконалення профілактичних, діагностичних та регуляторних підходів, спрямованих на обмеження негативного впливу ксенобіотичних чинників на слизову оболонку клубової кишки. Виявлені зміни мікроциркуляторного русла, імунної реактивності та прооксидантно-антиоксидантного балансу дозволяють розглядати дану проблему як багаторівневу, що потребує міждисциплінарного підходу до її вирішення. У зв'язку з цим пропонуються такі практичні рекомендації:

1. Доцільно на рівні нормативно-правового регулювання впроваджувати підходи до оцінки безпечності харчових добавок із урахуванням їх потенційної кумулятивної та синергічної дії, зокрема щодо впливу на бар'єрну функцію клубової кишки, стан мікроциркуляції та імунні механізми слизової оболонки.

2. Доцільно розширити напрями епідеміологічного та лабораторного моніторингу з метою оцінки тривалого впливу харчових добавок на організм, включаючи вивчення показників оксидативного стресу, функціонального стану клубової кишки та імунної реактивності, що дозволить своєчасно виявляти групи підвищеного ризику.

3. У клінічній практиці, зокрема лікарям загальної практики, гастроентерологам, педіатрам і дієтологам, рекомендовано враховувати можливу роль харчових добавок як чинника, що потенційно сприяє порушенню бар'єрної функції клубової кишки, розвитку мікроциркуляторних змін та хронічних запальних процесів, з подальшим включенням дієтологічної корекції до комплексних лікувально-профілактичних заходів.

4. При розробленні та оптимізації харчових продуктів доцільно застосовувати принцип мінімізації комбінованого впливу добавок, зокрема обмеження одночасного використання речовин із потенційно прооксидантною

або подразнювальною дією, що можуть впливати на морфофункціональний стан слизової оболонки клубової кишки.

5. Важливим є удосконалення підходів до інформування споживачів, зокрема шляхом деталізації маркування харчових продуктів та підвищення доступності інформації щодо можливих наслідків тривалого споживання продуктів із вмістом хімічних харчових добавок, що сприятиме формуванню усвідомленої харчової поведінки.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Aramburu A, Alvarado-Gamarra G, Cornejo R, Curi-Quinto K, Díaz-Parra CDP, Rojas-Limache G, et al. Ultra-processed foods consumption and health-related outcomes: a systematic review of randomized controlled trials. *Front Nutr.* 2024;11:1421728. DOI: 10.3389/fnut.2024.1421728.
2. Erickson A, Bellampalli S and Beyder A. Edible evolution: the significance of food additives in shaping human health. *Front. Nutr.* 2026;12:1717352. DOI: 10.3389/fnut.2025.1717352.
3. European Union. Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on food additives. Strasbourg: European Union; 2008. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32008R1333>.
4. FAO/WHO Codex Alimentarius Commission. General Standard for Food Additives (GSFA). Rome: FAO/WHO; 2019. 570 p.
5. Udom GJ, Abdulyekeen BR, Osakwe MO, Ezejiofor AN, Orish CN, Orish FC, et al. Reconsideration of the health effects of monosodium glutamate: from bench to bedside evidence. *J Environ Sci Health C Toxicol Carcinog.* 2025;43(1):51-81. DOI: 10.1080/26896583.2024.2415202.
6. Chimezie J, Omeiza NA, Ogunyemi OM, Ajayi AM, Abeje JI, Abdullahi NO, et al. Bromelain mitigates monosodium glutamate-induced neurobehavioral impairment in mice by modulating AChE-MAO-GAD and oxido-inflammatory pathways: Experimental and computational insights. *Neurotoxicol Teratol.* 2026;114:107586. DOI: 10.1016/j.ntt.2026.107586.
7. Kesharwani R, Bhoumik S, Kumar R, Rizvi SI. Monosodium Glutamate Even at Low Dose May Affect Oxidative Stress, Inflammation and Neurodegeneration in Rats. *Indian J Clin Biochem.* 2024;39(1):101-109. DOI: 10.1007/s12291-022-01077-1.
8. Smędra A, Wochna K, Lisowski M, Skulska-Birgiel A, Suchan M, Berent J. Double Fatal Sodium Nitrite Poisoning-Double Homicide, Extended Suicide, or

- Suicide and Accident? *Int J Mol Sci.* 2025;27(1):218. DOI: 10.3390/ijms27010218.
9. Sannanigaiah D, Shivaiah A, Kengaiyah J, Srinivasa C, Nandish SKM, Ramachandraiah C, et al. Sorghum Protein Extract Protects RBC from Sodium Nitrite-Induced Oxidative Stress and Exhibits Anticoagulant and Antiplatelet Activity. *Folia Med (Plovdiv).* 2021;63(6):884-894. DOI: 10.3897/folmed.63.e57713.
 10. Feketea G, Tsabouri S. Common food colorants and allergic reactions in children: Myth or reality? *Food Chem.* 2017;230:578-588. DOI: 10.1016/j.foodchem.2017.03.043.
 11. 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. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1671022.
 12. Rahman MM, Afroz S, Arthur S, Sundaram U. Mast Cell Mediated Regulation of Small Intestinal Chloride Malabsorption in SAMP1/YitFc Mouse Model of Spontaneous Chronic Ileitis. *Cells.* 2021;10(3):697. DOI: 10.3390/cells10030697.
 13. Kodama E, Kawata Y, Yamazaki S, Igarashi T, Kojima Y, Tominaga K, et al. Diagnosis and resolution of olmesartan-associated sprue-like enteropathy confirmed by capsule endoscopy: a case report and literature review. *Clin J Gastroenterol.* 2024;17(5):891-898. DOI: 10.1007/s12328-024-02023-9.
 14. Wang Y, Huang Y, Chase RC, Li T, Ramai D, Li S, et al. Global Burden of Digestive Diseases: A Systematic Analysis of the Global Burden of Diseases Study, 1990 to 2019. *Gastroenterology.* 2023;165:773-783. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.05.050.
 15. Литвинова ОН, Крилова ГО. Аналіз особливостей поширеності та захворюваності хвороб органів травлення серед дітей. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України.* 2023;4(98):12-22.
 16. Волошин КВ, Ковалівська СО, Крутенко НВ, Цюра ОМ, Шлеєнкова ГО. Аналіз структури патології органів шлунково-кишкового тракту у дітей. *Актуальні проблеми сучасної медицини.* 2021;8:22-31.

17. Степанов ЮМ, Скирда ІЮ, Петішко ОП. Хвороби органів травлення – актуальна проблема клінічної медицини. Гастроентерологія. 2019;53(1):1-6.
18. Кривич ІП, Чумак ІЮІ, Гусєва ГМ. Сучасний стан здоров'я населення України. Довкілля та здоров'я. 2021;3:4-12. DOI: 10.32402/dovkil2021.03.004.
19. Danpanichkul P, Pang Y, Tothanasungroj P, Dejvajara D, Kim D, Saokhieo P, et al. Gastrointestinal cancer statistics in 2022 and projection to 2050: GLOBOCAN estimates across 185 countries. *Cancer*. 2026;132(1):e70245. DOI: 10.1002/cncr.70245.
20. Danpanichkul P, Suparan K, Diaz LA, Fallon MB, Chen VL, Namsathimaphorn K, et al. The Rising Global Burden of MASLD and Other Metabolic Diseases (2000-2021). *United European Gastroenterol J*. 2025;13(7):1141-1154. DOI: 10.1002/ueg2.70072.
21. He K, Ye S, Kou Y, Du S, Yuan W, Ge L, et al. Global trends and future predictions of gastrointestinal ulcers in youth. *Front Public Health*. 2025;13:1511050. DOI: 10.3389/fpubh.2025.1511050.
22. Danpanichkul P, Suparan K, Arayakarnkul S, Jaroenlapnopparat A, Polpichai N, Fangsaard P, et al. Global Epidemiology and Burden of Elderly-Onset Inflammatory Bowel Disease: A Decade in Review. *J Clin Med*. 2023;12(15):5142. DOI: 10.3390/jcm12155142.
23. Washabau RJ, Day MJ. *Canine and Feline Gastroenterology*. Amsterdam: Elsevier; 2013. Chapter 57, Small Intestine; p. 651-728.
24. Heydari K, Rahnavard M, Ghahramani S, Hoseini A, Alizadeh-Navaei R, Rafati S, et al. Global prevalence and incidence of inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2025;18(2):132-146. DOI: 10.22037/ghfbb.v18i2.3105.
25. Caron B, Honap S, Peyrin-Biroulet L. Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease across the Ages in the Era of Advanced Therapies. *J Crohns Colitis*. 2024;18(2):ii3-ii15. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjae082.

26. Kurppa K, Mulder CJ, Stordal K, Kaukinen K. Celiac Disease Affects 1% of Global Population: Who Will Manage All These Patients? *Gastroenterology*. 2024;167(1):148-158. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.12.026.
27. World Health Organization. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision (ICD-10)*. Geneva: WHO; 2016. Available from: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/XI>.
28. Enache I, Nedelcu IC, Balaban M, Balaban DV, Popp A, Jinga M. Diagnostic Challenges in Enteropathies: A Histopathological Review. *Diagnostics (Basel)*. 2025;15(12):1511. DOI: 10.3390/diagnostics15121511.
29. Rao S, Schultz M, Lesmana E, Oglesbee D, Absah I, Grover M. Clinical Insights Into Disaccharidase Deficiency: Prevalence, Intestinal Histology, and Outcomes. *Mayo Clin Proc*. 2025;100(12):2267-2270. DOI: 10.1016/j.mayocp.2025.07.023.
30. Viswanathan L, Rao SS. Intestinal Disaccharidase Deficiency in Adults: Evaluation and Treatment. *Curr Gastroenterol Rep*. 2023;25(6):134-139. DOI: 10.1007/s11894-023-00870-z.
31. AlMajed G, Alateeq R, Bubshait S, Barnawi M, Almadani R, Awadalla A, et al. Histopathological Correlation in Suspected Celiac Disease: Linking Clinical, Serological, and Endoscopic Findings. *F1000Res*. 2025;14:1372. DOI: 10.12688/f1000research.173342.1.
32. Husby S, Murray JA, Katzka DA. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease-Changing Utility of Serology and Histologic Measures: Expert Review. *Gastroenterology*. 2019;156(4):885-889. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.010.
33. Gómez-Aguililla S, Farrais S, López-Palacios N, Arau B, Senosiain C, Infante-Menéndez J, et al. Acute gluten-induced inflammatory response highlights CCL20 as a potential biomarker for celiac disease. *Front Immunol*. 2026;16:1745890. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1745890.
34. Li Y, Li R, Pan Y, Zhou W, Wang X, Dong L, et al. Enterokinase deficiency associated with novel TMPRSS15 gene mutations: a case report. *Front Pediatr*. 2025;13:1484208. DOI: 10.3389/fped.2025.1484208.

35. Mi K, Cao S, Adams D. Non-celiac Enteropathies. *Curr Gastroenterol Rep.* 2025;27(1):27. DOI: 10.1007/s11894-025-00979-3.
36. Shivakumar N, Morrison DJ, Hegde SG, Kurpad AV, Kelly P. Is there dietary macronutrient malabsorption in children with environmental enteropathy? *Eur J Clin Nutr.* 2025;79(3):181-194. DOI: 10.1038/s41430-024-01510-z.
37. San-Martin MI, Chamizo-Ampudia A, Sanchiz Á, Ferrero MÁ, Martínez-Blanco H, Rodríguez-Aparicio LB, et al. Microbiome Markers in Gastrointestinal Disorders: Inflammatory Bowel Disease, Colorectal Cancer, and Celiac Disease. *Int J Mol Sci.* 2025;26(10):4818. DOI: 10.3390/ijms26104818.
38. Bernardi F, Ungaro F, D'Amico F, Zilli A, Parigi TL, Massimino L, et al. The Role of Viruses in the Pathogenesis of Immune-Mediated Gastro-Intestinal Diseases. *Int J Mol Sci.* 2024;25(15):8301. DOI: 10.3390/ijms25158301.
39. Daga P, Puri AS, Lipi L, Bhatia S, Sud R. The etiological profile of chronic organic non-bloody diarrhea in India: Emergence of inflammatory bowel disease as a dominant cause. *Indian J Gastroenterol.* 2025;44(2):181-187. DOI: 10.1007/s12664-024-01649-4.
40. Tian C, Ranasinghe IR, Hsu R. Crohn Disease. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436021/>.
41. Agrawal H, Gupta N. Comparative analysis of the pathogenesis in Crohn's disease and ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2025;31(29):109892. DOI: 10.3748/wjg.v31.i29.109892.
42. Yang QH, Zhang CN. Comparative study on the pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2025;31(19):106406. DOI: 10.3748/wjg.v31.i19.106406.
43. Cui Y, Lu SY, Xu J, Peng YS, Miao Q, Wang XQ, Chen XY, Ran ZH. Microscopic features of small bowel mucosa of patients with Crohn's disease. *BMC Gastroenterol.* 2019;19(1):232. DOI: 10.1186/s12876-019-1138-2.
44. Kodama M, Kobayashi D, Abe K, Sahara R, Yamana T, Furukawa S, et al. Epithelioid Cell Granulomas in Crohn's Disease Are Differentially Associated

- With Blood Vessels and Lymphatic Vessels: A Sequential Double Immunostaining Study. *J Histochem Cytochem.* 2020;68(8):553-560. DOI: 10.1369/0022155420939535.
45. Mao R, Kurada S, Gordon IO, Baker ME, Gandhi N, McDonald C, et al. The Mesenteric Fat and Intestinal Muscle Interface: Creeping Fat Influencing Stricture Formation in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(3):421-426. DOI: 10.1093/ibd/izy331.
 46. Lu G, Zhang S, Wang R, Wu X, Chen Y, Wen Q, et al. Fecal microbiota transplantation improves bile acid malabsorption in patients with inflammatory bowel disease: results of microbiota and metabolites from two cohort studies. *BMC Med.* 2025;23(1):511. DOI: 10.1186/s12916-025-04353-y.
 47. Hoteit M, Hellani M, Karaja M, Zayour N, Sadek Z, Hotayt B, et al. Evaluating the Efficacy of Probiotics on Disease Progression, Quality of Life, and Nutritional Status Among Patients with Crohn's Disease: A Multicenter, Randomized, Single-Blinded Controlled Trial. *Nutrients.* 2025;17(4):708. DOI: 10.3390/nu17040708.
 48. Zermeño-Ruiz M, Gutierrez-Gutierrez F, Anaya-Ambriz EJ, Peña-Durán E, García-Galindo JJ, Huerta-Huerta A, et al. Enteric Infections, Dysbiosis, and Metabolic Dysfunction: The Role of Diarrheagenic Pathogens in Insulin Resistance. *Int J Mol Sci.* 2026;27(3):1610. DOI: 10.3390/ijms27031610.
 49. Yu S, Zhang M, Dou Z, Tian B, Lu J. Gut microbiota metabolites in the immunoregulation of enteritis: research progress. *Front Immunol.* 2025;16:1706472. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1706472.
 50. Ziegler AL, Caldwell ML, Craig SE, Hellstrom EA, Sheridan AE, Touvron MS, et al. Enteric glial cell network function is required for epithelial barrier restitution following intestinal ischemic injury in the early postnatal period. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2024;326(3):G228-G246. DOI: 10.1152/ajpgi.00216.2022.
 51. Pereira TTA, Mendes CE, Souza RF, Caetano MAF, Magalhães HIR, de Paulo CB, et al. Changes in the Pannexin Channel in Ileum Myenteric Plexus and Intestinal

- Motility Following Ischemia and Reperfusion. *Neurogastroenterol Motil.* 2025;37(4):e14996. DOI: 10.1111/nmo.14996.
52. Bistoletti M, Bosi A, Caon I, Chiaravalli AM, Moretto P, Genoni A, et al. Involvement of hyaluronan in the adaptive changes of the rat small intestine neuromuscular function after ischemia/reperfusion injury. *Sci Rep.* 2020;10(1):11521. DOI: 10.1038/s41598-020-67876-9.
53. Jiang ZX, Yuan LW, Peng LX, Yang LC, Zhang YW, Wu Q, et al. Idiopathic myointimal hyperplasia of the mesenteric veins affecting the small intestine alone: A case report and review of literature. *World J Gastroenterol.* 2025;31(18):103778. DOI: 10.3748/wjg.v31.i18.103778.
54. Sadler TW. *Langman's Medical Embryology.* 15th ed. Alphen aan den Rijn: Wolters Kluwer; 2023. 472 p.
55. Persaud TVN, Torchia MG. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology.* 12 ed. Amsterdam: Elsevier; 2024. 522 p.
56. Ueda Y, Yamada S, Uwabe C, Kose K, Takakuwa T. Intestinal Rotation and Physiological Umbilical Herniation During the Embryonic Period. *Anat Rec (Hoboken).* 2016;299(2):197-206. DOI: 10.1002/ar.23296.
57. Антонюк ОП, Банул БЮ, Кавун МП, Федонюк ЛЯ. Ембріотопографічні особливості клубово-сліпокишкового сегмента. Клінічна та експериментальна патологія. 2025;24(1(91)):3-7.
58. Sumigray KD, Terwilliger M, Lechler T. Morphogenesis and Compartmentalization of the Intestinal Crypt. *Dev Cell.* 2018;45(2):183-197.e5. DOI: 10.1016/j.devcel.2018.03.024.
59. Malone JC, Arbor TC, Shah AB. *Embryology, Midgut.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553156/>.
60. Kruepunga N, Hikspoors JPJM, Hülsman CJM, Mommen GMC, Köhler SE, Lamers WH. Development of extrinsic innervation in the abdominal intestines of human embryos. *J Anat.* 2020;237(4):655-671. DOI: 10.1111/joa.13230.

61. Sydorenko MI. Structural organization of the ileum of laboratory animals in normal and in a comparative view aspect. *Rep. of Morph.* 2019;25(2):72-7.
62. Nigam Y, Knight J, Williams N. Gastrointestinal tract 4: anatomy and role of the jejunum and ileum. *Nursing Times.* 2019;115(9):43-46.
63. Шепітько КВ. Характеристика структурних компонентів тонкої кишки інтактних та контрольних щурів. *Актуальні проблеми сучасної медицини.* 2019;19(4):105-9.
64. Ricard C, Vacca B, Weber P. Three-dimensional imaging of small intestine morphology using non-linear optical microscopy and endogenous signals. *J Anat.* 2012;221(3):279-83. DOI: 10.1111/j.1469-7580.2012.01529.x.
65. Crawley SW, Mooseker MS, Tyska MJ. Shaping the intestinal brush border. *J Cell Biol.* 2014;207(4):441-51. DOI: 10.1083/jcb.201407015.
66. Ginoski V, Cortés Sánchez JL, Kahlert S, Schulze Holthausen J, Grześkowiak Ł, Zentek J, et al. Goblet Cells and Mucus Composition in Jejunum and Ileum Containing Peyer's Patches and in Colon: A Study in Pigs. *Animals (Basel).* 2025;15(19):2852. DOI: 10.3390/ani15192852.
67. Ross MH, Pawlina W. *Histology: A Text and Atlas: With Correlated Cell and Molecular Biology.* 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2015. 984 p.
68. Nakamura K, Yokoi Y, Fukaya R, Ohira S, Shinozaki R, Nishida T, et al. Expression and Localization of Paneth Cells and Their α -Defensins in the Small Intestine of Adult Mouse. *Front Immunol.* 2020;11:570296. DOI: 10.3389/fimmu.2020.570296.
69. Castillo PA, Nonnecke EB, Ossorio DT, Tran MTN, Goley SM, Lönnerdal B, et al. An Experimental Approach to Rigorously Assess Paneth Cell α -Defensin (Defa) mRNA Expression in C57BL/6 Mice. *Sci Rep.* 2019;9(1):13115. DOI: 10.1038/s41598-019-49471-9.
70. Thompson CA, DeLaForest A, Battle MA. Patterning the gastrointestinal epithelium to confer regional-specific functions. *Dev Biol.* 2018;435(2):97-108. DOI: 10.1016/j.ydbio.2018.01.006.

71. Mentrup HL, Hartman A, Thames EL, Basheer WA, Matesic LE. The ubiquitin ligase ITCH coordinates small intestinal epithelial homeostasis by modulating cell proliferation, differentiation, and migration. *Differentiation*. 2018;99:51-61. DOI: 10.1016/j.diff.2017.12.003.
72. Demehri FR, Barrett M, Ralls MW, Miyasaka EA, Feng Y, Teitelbaum DH. Intestinal epithelial cell apoptosis and loss of barrier function in the setting of altered microbiota with enteral nutrient deprivation. *Front Cell Infect Microbiol*. 2013;3:105. DOI: 10.3389/fcimb.2013.00105.
73. Momoh M, Adeniran F, Ramos C, DelGiorno KE, Seno H, Roland JT, et al. Acute tuft cell ablation in mice induces malabsorption and alterations in secretory and immune cell lineages in the small intestine. *Physiol Rep*. 2025;13(5):e70264. DOI: 10.14814/phy2.70264.
74. Subramanian S, Bu HF, Chou PM, Wang X, Geng H, Akhtar S, et al. Scattered Crypt Intestinal Epithelial Cell Apoptosis Induces Necrotizing Enterocolitis Via Intricate Mechanisms. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2024;18(3):101364. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2024.05.012.
75. Hryn VH, Kostylenko YP, Bilash VP, Ryabushko OB. Microscopic structure of albino rats' small intestine. *Wiad Lek*. 2019;72(5 cz 1):733-738.
76. Hryn V, Kostylenko Yu, Maksymenko O, Svintsytska N, Tykhonova O, Tarasenko Ya, Prysyazhnyi D. General characteristics of lymphoid tissue associated with the mucous membranes of the digestive system. *East Ukr Med J*. 2025;13(2):385-396.
77. Hryn V. Internal structure of the lymphoid nodules of the Peyer's patches of small intestine in albino rats. *Georgian Med News*. 2019;(296):122-126.
78. Wang D, Lim S, van de Wetering WJ, Lopez-Iglesias C, Okura Y, Teranishi-Ikawa Y, et al. Human gut M cells resemble dendritic cells and present gluten antigen. *Nature*. 2026;650(8100):251-260. DOI: 10.1038/s41586-025-09829-8.
79. Hryn VH, Kostylenko YP, Bilash VP, Tarasenko YA. Features of angioarchitecture of the albino rats stomach and small intestine. *Wiad Lek*. 2019;72(3):311-317.

80. Wang X, Zhang W, Wang H, Zhao Y, Wang P, Wang R, et al. Dietary Modulation of the Enteric Nervous System: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Applications. *Nutrients*. 2025;17(22):3519. DOI: 10.3390/nu17223519.
81. Kigata T, Lu X, Koyama T, Shibata H. Myenteric plexus morphology of the small intestine in the rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *J Vet Med Sci*. 2025;87(6):685-689. DOI: 10.1292/jvms.25-0069.
82. Durcan C, Hossain M, Chagnon G, Perić D, Girard E. Mechanical experimentation of the gastrointestinal tract: a systematic review. *Biomech Model Mechanobiol*. 2024;23(1):23-59. DOI: 10.1007/s10237-023-01773-8.
83. Parsons SP, Huizinga JD. Modulation of contractions in the small intestine indicate desynchronization via supercritical Andronov-Hopf bifurcation. *Sci Rep*. 2020;10(1):15099. DOI: 10.1038/s41598-020-71999-4.
84. Пайдаркіна АП, Куш ОГ. Ремоделювання очеревини і зміни її лімфоїдного компонента при експериментальному моделюванні спайкової хвороби у щурів. *ScienceRise: Biological Science*. 2024;1(38):10-16.
85. Білаш СМ, Проніна ОМ, Кобеньяк ММ, Сидоренко МІ. Особливості кровопостачання середнього відділу травної системи у порівняльно – видовому аспекті. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019;4.2(154):294-297.
86. Gao X, Yang C, Feng Z, Liu P, Liu Z. The signature of the small intestinal epithelial and immune cells in health and diseases. *Chin Med J (Engl)*. 2025;138(11):1288-1300. DOI: 10.1097/CM9.0000000000003615.
87. Schneider LCL, do Nascimento JCP, Trevizan AR, Góis MB, Borges SC, Beraldi EJ, et al. *Toxoplasma gondii* promotes changes in VIPergic submucosal neurons, mucosal intraepithelial lymphocytes, and goblet cells during acute infection in the ileum of rats. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(5):e13264. DOI: 10.1111/nmo.13264.
88. Aguiar A, Menezes de Brito ASS, Santos AGAD, Watanabe PDS, Cuman RKN, Trevizan AR, et al. Mastocytosis and intraepithelial lymphocytosis in the ileum

- and colon characterize chronic *Toxoplasma gondii* infection in mice. *Tissue Cell*. 2024;91:102533. DOI: 10.1016/j.tice.2024.102533.
89. Engevik MA, Banks LD, Engevik KA, Chang-Graham AL, Perry JL, Hutchinson DS, et al. Rotavirus infection induces glycan availability to promote ileum-specific changes in the microbiome aiding rotavirus virulence. *Gut Microbes*. 2020;11(5):1324-1347. DOI: 10.1080/19490976.2020.1754714.
90. Souza KD, Fernandes EPA, Dos Santos AGA, de Lima LL, Gonzaga WFKM, Xander P, et al. Infection by *Leishmania (Leishmania) infantum* chagasi causes intestinal changes B-1 cells dependent. *Parasite Immunol*. 2019;41(9):e12661. DOI: 10.1111/pim.12661.
91. Barbosa da Luz B, de Oliveira NMT, França Dos Santos IW, Paza LZ, Braga LLVM, Platner FDS, et al. An overview of the gut side of the SARS-CoV-2 infection. *Intest Res*. 2021;19(4):379-385. DOI: 10.5217/ir.2020.00087.
92. Xu J, Song J, Zhang Y, Wang Y, Yang L, Sha Y, et al. Jinzhi protects lipopolysaccharide-treated mice against mortality by repairing intestinal mucosal barrier damage and intestinal microecology. *Biomed Pharmacother*. 2020;123:109749. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109749.
93. Jaeger N, Gamini R, Cella M, Schettini JL, Bugatti M, Zhao S, et al. Single-cell analyses of Crohn's disease tissues reveal intestinal intraepithelial T cells heterogeneity and altered subset distributions. *Nat Commun*. 2021;12(1):1921. DOI: 10.1038/s41467-021-22164-6.
94. Ribeiro NV, Anwar S, Withoff S, Jonkers IH. Shared Genetics in Celiac Disease and Inflammatory Bowel Disease Specify a Greater Role for Intestinal Epithelial Cells. *Int J Mol Sci*. 2025;26(7):2982. DOI: 10.3390/ijms26072982.
95. Richard N, Savoye G, Leboutte M, Amamou A, Ghosh S, Marion-Letellier R. Crohn's disease: Why the ileum? *World J Gastroenterol*. 2023;29(21):3222-3240. DOI: 10.3748/wjg.v29.i21.3222.
96. Li J, Simmons AJ, Hawkins CV, Chiron S, Ramirez-Solano MA, Tasneem N, et al. Identification and multimodal characterization of a specialized epithelial cell type

- associated with Crohn's disease. *Nat Commun.* 2024;15(1):7204. DOI: 10.1038/s41467-024-51580-7.
97. Paulraj RS, Afroz S, Palaniappan B, Murughiyan U, Singh S, Arthur S, et al. Intestinal Epithelial Cell Brush Border Membrane Cl:HCO₃ Exchanger Regulation by Mast Cells in Chronic Ileitis. *Int J Mol Sci.* 2024;25(20):11208. DOI: 10.3390/ijms252011208.
98. Su D, Cao R, Han J, Li C, Gao C, Li Y, et al. Detection Rate, Risk Factors, and Outcomes of Isolated Terminal Ileal Ulcers. *Br J Hosp Med (Lond).* 2026;87(1):50392. DOI: 10.31083/BJHM50392.
99. He X, Chen Y, Zhou X, Lu C. Clinical Course and Prognosis of Isolated Terminal Ileal Ulcers. *Arch Iran Med.* 2023;26(8):434-438. DOI: 10.34172/aim.2023.66.
100. Wen W, Xu Y, Qian W, Huang L, Gong J, Li Y, et al. PUFAs add fuel to Crohn's disease-associated AIEC-induced enteritis by exacerbating intestinal epithelial lipid peroxidation. *Gut Microbes.* 2023;15(2):2265578. DOI: 10.1080/19490976.2023.2265578.
101. Melis M, Tang XH, Mai K, Gudas LJ, Trasino SE. Fenretinide Reduces Intestinal Mucin-2-Positive Goblet Cells in Chronic Alcohol Abuse. *Pharmacology.* 2022;107(7-8):406-416. DOI: 10.1159/000524386.
102. Breton J, Le Clère K, Daniel C, Sauty M, Nakab L, Chassat T, et al. Chronic ingestion of cadmium and lead alters the bioavailability of essential and heavy metals, gene expression pathways and genotoxicity in mouse intestine. *Arch Toxicol.* 2013;87:1787-1795. DOI: 10.1007/s00204-013-1032-6.
103. Gokulan K, Williams K, Orr S, Khare S. Human Intestinal Tissue Explant Exposure to Silver Nanoparticles Reveals Sex Dependent Alterations in Inflammatory Responses and Epithelial Cell Permeability. *Int J Mol Sci.* 2020;22(1):9. DOI: 10.3390/ijms22010009.
104. Orr SE, Gokulan K, Boudreau M, Cerniglia CE, Khare S. Alteration in the mRNA expression of genes associated with gastrointestinal permeability and ileal TNF- α secretion due to the exposure of silver nanoparticles in Sprague-Dawley rats. *J Nanobiotechnology.* 2019;17(1):63. DOI: 10.1186/s12951-019-0499-6.

105. Sukhotnik I, Moati D, Shaoul R, Loberman B, Pollak Y, Schwartz B. Quercetin prevents small intestinal damage and enhances intestinal recovery during methotrexate-induced intestinal mucositis of rats. *Food Nutr Res.* 2018;62:1327. DOI: 10.29219/fnr.v62.1327.
106. Fornai M, Antonioli L, Colucci R, Pellegrini C, Giustarini G, Testai L, et al. NSAID-induced enteropathy: are the currently available selective COX-2 inhibitors all the same? *J Pharmacol Exp Ther.* 2014;348(1):86-95. DOI: 10.1124/jpet.113.207118.
107. Mayo SA, Song YK, Cruz MR, Phan TM, Singh KV, Garsin DA, et al. Indomethacin injury to the rat small intestine is dependent upon biliary secretion and is associated with overgrowth of enterococci. *Physiol Rep.* 2016;4(6):e12725. DOI: 10.14814/phy2.12725.
108. Жеребят'єв ОС, Камишний ОМ. Вплив симвастатину та антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 на експресію Аріл-гідрокарбонових рецепторів (АНР) в умовах експериментального гострого ілеїту. *Гастроентерологія.* 2015;1(55):42-45.
109. Savage AK, Liang HE, Locksley RM. The development of steady-state activation hubs between adult LT α ILC3s and primed macrophages in small intestine. *J Immunol.* 2017;199(5):1912-1922. DOI: 10.4049/jimmunol.1700155.
110. Линчак ОВ, Харчук ІВ, Карпезо НО, Островська ГВ, Рибальченко ВК. Морфо-функціональний стан органів шлунково-кишкового тракту після впливу похідного малеїміду МІ-1 протягом місяця. *Сучасні проблеми токсикології.* 2011;1-2:52-55.
111. Варенюк І, Шевчук Н, Рослова Н, Держинський М. Вплив ранкового та вечірнього введення мелатоніну на стан слизової оболонки та крипт тонкої кишки у щурів з ожирінням. *Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка.* 2019;78:50-53.
112. Hryn VH, Svintsytska NL, Ustenko RL, Piliuhin AV, Maksymenko OS, Fedorchenko IL, et al. Neogenesis of lymphoid nodules of small intestine of white

- rats induced by a broad-spectrum antibiotic. *Azerbaijan Medical Journal*. 2024;2:148-155.
113. Романюк СП, Білінський П, Кіндратів ЕО, Попович ЮІ, Федорак ВМ, Іванців ОР, та ін. Морфофункціональна перебудова стінки тонкої кишки щурів при експериментальному цукровому діабеті в умовах стресу. *Буковинський медичний вісник*. 2022;26.1(101):29-36.
114. Ліснянська НВ, Бучко ПІ, Мусієнко ВА. Морфометрична характеристика тонкої кишки щурів із хронічним ентероколітом на тлі стрептозотоцинового діабету. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2019;1:30-34.
115. Pereira JNB, Murata GM, Sato FT, Marosti AR, Carvalho CRO, Curi R. Small intestine remodeling in male Goto–Kakizaki rats. *Physiol Rep*. 2021;9(3):e14755. DOI: 10.14814/phy2.14755.
116. Деген АС, Камишний ОМ. Вплив експериментального цукрового діабету на експресію транскрипційних факторів T-bet та GATA3 в лімфоїдних структурах клубової кишки щурів. *Вісник проблем біології і медицини*. 2013;4.1(104):120-125.
117. Вервега БМ. Гістологічне дослідження тонкої кишки у щурів при експериментальному моделюванні гострого поширеного перитоніту на фоні стрептозотоциніндукованого цукрового діабету. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2021;2(8):11-15.
118. Шепітько КВ. Характеристика морфометричних параметрів стінки клубової кишки при одноразовому введенні кріоконсервованої плаценти та асептичному запаленні. *Світ медицини та біології*. 2014;4(46):174-178.
119. Soares A, Beraldi EJ, Ferreira PE, Bazotte RB, Buttow NC. Intestinal and neuronal myenteric adaptations in the small intestine induced by a high-fat diet in mice. *BMC Gastroenterol*. 2015;15:3. DOI: 10.1186/s12876-015-0228-z.
120. Najman K, Leontowicz H, Leontowicz M. The Influence of Plants from the Alliaceae Family on Morphological Parameters of the Intestine in Atherogenic Rats. *Nutrients*. 2021;13(11):3876. DOI: 10.3390/nu13113876.

121. Копаниця ОМ, Орел ЮМ, Шумеляк АМ, Марущак МІ. Морфологічні зміни тканин тонкої кишки, печінки і серця при застосуванні карагінану в експерименті. Вісник наукових досліджень. 2018;1:133-135.
122. Nakadate K, Motojima K, Hirakawa T, Tanaka-Nakadate S. Progressive Depletion of Rough Endoplasmic Reticulum in Epithelial Cells of the Small Intestine in Monosodium Glutamate Mice Model of Obesity. *Biomed Res Int*. 2016;2016:5251738. DOI: 10.1155/2016/5251738.
123. Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, Gasbarrini A, Mele MC. Food Additives, Gut Microbiota, and Irritable Bowel Syndrome: A Hidden Track. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(23):8816. DOI: 10.3390/ijerph17238816.
124. Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, Lopetuso LR, Scaldaferri F, Pulcini G, et al. Food Components and Dietary Habits: Keys for a Healthy Gut Microbiota Composition. *Nutrients*. 2019;11(10):2393. DOI: 10.3390/nu11102393.
125. Todorovic D, Stojanovic M, Scepanovic L, Mitrovic D, Scepanovic V, Scepanovic R, et al. Effects of subchronic methionine stimulation on oxidative status and morphological changes in the rat ileum. *Gen Physiol Biophys*. 2019;38(6):535-544. DOI: 10.4149/gpb_2019033.
126. Guan P, Yu H, Wang S, Sun J, Chai X, Sun X, et al. Dietary rutin alleviated the damage by cold stress on inflammation reaction, tight junction protein and intestinal microbial flora in the mice intestine. *J Nutr Biochem*. 2024;130:109658. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2024.109658.
127. Ghanbarzadeh A, Farhood B, Noodeh FA, Mosaed R, Hassanzadeh G, Bagheri H, et al. *Curr Radiopharm*. Histopathological Evaluation of Nanocurcumin for Mitigation of Radiation-Induced Small Intestine Injury. 2023;16(1):57-63. DOI: 10.2174/1874471015666220901142858.
128. Valuckaite V, Zaborina O, Long J, Hauer-Jensen M, Wang J, Holbrook C, et al. Oral PEG 15–20 protects the intestine against radiation: role of lipid rafts. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009;297(6):G1041-52.

129. Shim S, Jang HS, Myung HW, Myung JK, Kang JK, Kim MJ, et al. Rebamipide ameliorates radiation-induced intestinal injury in a mouse model. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2017;329:40-47. DOI: 10.1016/j.taap.2017.05.012.
130. Kosharniy VV, Abdul – Ogly LV, Kushnaryova KA, Kozlovska GO. Peculiarities of blood supply and structure of the small intestine and its role in blast injury. *Вісник проблем біології і медицини.* 2025;4(179):317-325.
131. Козлов СВ, Кошарний АВ, Кошарний ВВ, Бондаренко НС, Живодьор ІА. Ультрaструктура тонкого кишечнику при баротравмі. *Вісник проблем біології і медицини.* 2021;1(159):216-219.
132. Шульгай АГ, Татарчук ЛВ, Гнатюк МС. Стан слизової оболонки клубової кишки при резекціях різних об'ємів печінки. *Вісник наукових досліджень.* 2018;3:138-141.
133. Татарчук ЛВ, Гнатюк МС. Морфометричний аналіз особливостей структурної перебудови артерій клубової кишки при пострезекційній портальній гіпертензії. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* 2018;2:116-121.
134. Kanauchi M, Kanauchi K. The World Health Organization's Healthy Diet Indicator and its associated factors: A cross-sectional study in central Kinki, Japan. *Prev Med Rep.* 2018;12:198-202. DOI: 10.1016/j.pmedr.2018.09.011.
135. World Health Organization. WHO global strategy for food safety 2022-2030: towards stronger food safety systems and global cooperation. Geneva: World Health Organization; 2022. 86 p.
136. World Health Organization. Food additives. Geneva: WHO; 2023. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/food-additives>.
137. Mammadov H, Gulamova A. Effects of foreign substances in food products on the human body. *Ver. Dir.* 2025;22(2):e223481.
138. Ghany TMA. Safe food additives: a review. *J. Biol. Chem. Research.* 2015;32(1):402-437.
139. Lagouri VS. Food Additives - From Chemistry to Safety. London: IntechOpen; 2024. 188 p.

140. Chazelas E, Deschasaux M, Srour B, Kesse-Guyot E, Julia C, Alles B, et al. Food additives: distribution and co-occurrence in 126,000 food products of the French market. *Sci Rep.* 2020;10(1):3980. DOI: 10.1038/s41598-020-60948-w.
141. Urrutia-Pereira M, Fogelbach GG, Chong-Neto HJ, Solé D. Food additives and their impact on human health. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2025;53(2):26-31. DOI: 10.15586/aei.v53i2.1149.
142. Bala J, Sukhoi O, Newson JJ, Machado PP, Lawrence M and Thiagarajan TC. Estimation of the nature and magnitude of mental distress in the population associated with ultra-processed food consumption. *Front. Nutr.* 2025;12:1562286.
143. Hasenböhler A, Javaux G, Payen de la Garanderie M, Szabo de Edelenyi F, Bourhis L, Agaësse C, et al. Associations between preservative food additives and type 2 diabetes incidence in the NutriNet-Santé prospective cohort. *Nat Commun.* 2026;16(1):11199. DOI: 10.1038/s41467-025-67360-w.
144. Aldabayan YS. *Medicina (Kaunas)*. Effect of Artificial Food Additives on Lung Health—An Overview. 2025;61(4):684. DOI: 10.3390/medicina61040684.
145. Haghghatdoost F, Feizi A, Hajhashemi P, Ani A, Roohafza H, Adibi P. The Association Between Ultra-Processed Foods Consumption and Disorders of Gut-Brain Interaction: The Isfahan Functional Disorders (ISFUN) Study. *Neurogastroenterol Motil.* 2025;37(11):e70071. DOI: 10.1111/nmo.70071.
146. Berni Canani R, Carucci L, Coppola S, D'Auria E, O'Mahony L, Roth-Walter F, et al. Ultra-processed foods, allergy outcomes and underlying mechanisms in children: An EAACI task force report. *Pediatr Allergy Immunol.* 2024;35(9):e14231. DOI: 10.1111/pai.14231.
147. Alcaire F, Giménez A, Ares G. Additives in foods marketed to children in Uruguay, an emerging Latin American country. *J Nutr Sci.* 2025;14:e6. DOI: 10.1017/jns.2024.98.
148. ANS, Mortensen A, Aguilar F, Crebelli R, Di Domenico A, Dusemund B, et al. Re-evaluation of glutamic acid (E 620), sodium glutamate (E 621), potassium glutamate (E 622), calcium glutamate (E 623), ammonium glutamate (E 624) and

- magnesium glutamate (E 625) as food additives. *EFSA Journal*. 2017;15(7):4910. DOI: 10.2903/j.efsa.2017.4910.
149. Niaz K, Zaplatic E, Spoor J. Extensive use of monosodium glutamate: A threat to public health? *EXCLI J*. 2018;17:273-278. DOI: 10.17179/excli2018-1092.
150. Katrancı Y, Aydemir A, Kızılkaya B, Baştemur GY, Ozkorucuklu SP. Investigation of monosodium glutamate content in flavors, seasonings, and sauces from local markets in Turkey. *Food Sci Nutr*. 2024;12(10):7806-7813. DOI: 10.1002/fsn3.4406.
151. Yu H, Wang R, Zhao Y, Song Y, Sui H, Wu Y, et al. Monosodium Glutamate Intake and Risk Assessment in China Nationwide, and a Comparative Analysis Worldwide. *Nutrients*. 2023;15(11):2444. DOI: 10.3390/nu15112444.
152. Bachmanov AA, Inoue M, Ji H, Murata Y, Tordoff MG, Beauchamp GK. Glutamate taste and appetite in laboratory mice: physiologic and genetic analyses. *Am J Clin Nutr*. 2009;90:756-63.
153. Jebreen A, Khairi AN. Exploring the Monosodium Glutamate (MSG) and Its Role to Consumption Behaviors Regarding Food Safety. *Journal of Agri-Food Science and Technology*. 2025;6(2):129-140.
154. Bachmanov AA, Bosak NP, Glendinning JI, Inoue M, Li X, Manita S, et al. Genetics of Amino Acid Taste and Appetite. *Adv Nutr*. 2016;7(4):806S-22S. DOI: 10.3945/an.115.011270.
155. 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. DOI: 10.3390/foods13233981.
156. Ebong NO, Adikwu E, Julius E. Protective effect of silymarin on monosodium glutamate-induced liver toxicity in rats. *Biol. Biomed. J*. 2025;3(1):62-69.
157. Abushikha MAA, Karagac MS, Yesilkent EN, Ceylan H. Investigation of the effects of monosodium glutamate and tannic acid on the glutathione and thioredoxin systems in the liver of rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2025;398(11):15873-15883. DOI: 10.1007/s00210-025-04279-5.

158. Faraj RK, Abdulhadi HL. The Role of Quercetin in Mitigating the Oxidative Stress and Hepatotoxicity Induced by Monosodium Glutamate (MSG) in Male Albino Rats. *Babcock Univ. Med. J.* 2025;8(2):105-14.
159. Abdulrahman AS, Abdulqadir SZ, Mustafa IA. Protective Roles of Green Extract Zinc Oxide Nanoparticles on Monosodium Glutamate-Induced Hepatotoxicity and Nephrotoxicity in Female Rats. *EDUSJ.* 2025;34(1):45-56.
160. Abdou HM, El-Gendy AH, Aly RG, Abouzied MM, Eltahir HM, Al Thagfan SS, et al. Evaluation of the Effects of Monosodium Glutamate Overconsumption on the Functions of the Liver, Kidney, and Heart of Male Rats: The Involvement of Dyslipidemia, Oxidative Stress, and Inflammatory Responses. *J Xenobiot.* 2025;15(3):64. DOI: 10.3390/jox15030064.
161. Ershadifar E, Golbashirzadeh M, Moradzadegan A. Coenzyme Q10 mitigates monosodium glutamate-induced hepatic damage: Enzymatic and histological insights from a rat model. *Endocrine and Metabolic Science.* 2026;20:100287. DOI: 10.1016/j.endmts.2025.100287
162. Aliyu AS, Kasham AS, Hassan NA, Musa MM, Tela IA, Gudaji A, et al. *Allium sativum* bulb aqueous extract: a natural protector against monosodium glutamate-induced renal toxicity in guinea pigs. *Biomed & App Sci FUD.* 2024;3:1-9.
163. Shaheen NF, ELwakeel EE, Zaki MZ. Structural Changes in Renal Cortex of Adult Male Albino Rats Treated with Monosodium Glutamate and the Alleviating Effects of Curcumin and Hesperidin: A Biochemical, Histological and Immunohistochemical Study. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine.* 2025;101:4829-4840.
164. Гутнік ОМ, Костенко ВО. Вплив глютамаму натрію на продукцію активних форм оксигена та нітрогену в тканинах нирок щурів за умов гострого десинхронозу та ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. *Актуальні проблеми сучасної медицини.* 2024;24(3):108-12.
165. Oyebamiji BO, Folawiyo MA, Owolabi BT, Ajayi AF. Beetroot Fruit Powder Attenuates Cardiotoxicity Induced by Monosodium Glutamate via Inhibition of

- Oxidative Stress and Inflammation in Rats. *Australian Journal of Biomedical Research*. 2025;1(2):aubm011.
166. Oyabambi AO, Oyakojo BC, Oguntebi EE, Oyabambi AA, Ajayi OA. L-arginine attenuates downregulated SERCA2a activity via enhanced PI3K/ VEGF signalling in monosodium glutamate-induced cardiac toxicity of male Wistar rats. *Next Research*. 2026;5:101362. DOI: 10.1016/j.nexres.2026.101362.
167. Banerjee A, Mukherjee S, Maji BK. Monosodium glutamate causes hepato-cardiac derangement in male rats. *Hum Exp Toxicol*. 2021;40(12):S359-S369. DOI: 10.1177/09603271211049550.
168. Batool Z, Ahmed S, Ahmad Z, Khan M, Maqbool M, Nawaz A, et al. Impact of 1.5% monosodium glutamate solution on lipid biomarkers of albino rats (*Rattus norvegicus*). *FMHR*. 2025;3(7):549-58.
169. Ati UB, Atangwho IJ, Itam EH. Effect of Monosodium Glutamate on Selected Tissue Lipids and Haematology of Neonatal and Adult Wistar Rats. *J Biochem Technol*. 2025;16(1):1-8. DOI: 10.51847/88vnUSGDHJ.
170. Banerjee A, Das D, Manna K, Roy J, Mukherjee S, Maji BK. An intricate role of Ang II/AT1 in the modulation of monosodium glutamate-induced pulmonary fibrosis by TGF- β /Smad through quercetin. *Sci Rep*. 2025;15(1):21112. DOI: 10.1038/s41598-025-05781-9.
171. Єрошенко ГА, Донець ІМ, Шевченко КВ, Григоренко АС, Кінаш ОВ, Лисаченко ОД. Вплив глутамату натрію на органи дихальної системи у щурів. *Вісник проблем біології і медицини*. 2021;3(161):31-34.
172. Umoru GU, Atangwho IJ, David-Oku E, Uti DE, De Campos OC, Udeozor PA, et al. Modulation of Lipogenesis by *Tetracarpidium conophorum* Nuts via SREBP-1/ACCA-1/FASN Inhibition in Monosodium-Glutamate-Induced Obesity in Rats. *Natural Product Communications*. 2025;20(5):1-19. DOI: 10.1177/1934578X251344035.
173. Hernández Bautista RJ, Mahmoud AM, Königsberg M, López Díaz Guerrero NE. Obesity: Pathophysiology, monosodium glutamate-induced model and

- antiobesity medicinal plants. *Biomed Pharmacother.* 2019;111:503-516. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.12.108.
174. 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. DOI: 10.1016/j.toxrep.2021.04.009.
175. Kahe K, Laferrère B, Castellanos FX, Zhang Y, Mozaffarian D. Monosodium glutamate: A hidden risk factor for obesity? *Obes Rev.* 2025;26(6):e13903. DOI: 10.1111/obr.13903.
176. Savcheniuk OA, Virchenko OV, Falalyeyeva TM, Beregova TV, Babenko LP, Lazarenko LM, et al. The efficacy of probiotics for monosodium glutamate-induced obesity: dietology concerns and opportunities for prevention. *EPMA J.* 2014;5(1):2. DOI: 10.1186/1878-5085-5-2.
177. Zhao L, Zhu X, Xia M, Li J, Guo AY, Zhu Y, et al. Quercetin Ameliorates Gut Microbiota Dysbiosis That Drives Hypothalamic Damage and Hepatic Lipogenesis in Monosodium Glutamate-Induced Abdominal Obesity *Front Nutr.* 2021;8:671353. DOI: 10.3389/fnut.2021.671353.
178. Волкова О, Костенко В. Вплив NF- κ B на інтенсивність оксидативного стресу у великих півкулях головного мозку щурів при поєднанні зміни циклу «світло-темрява» і системної запальної відповіді та введення глутамату натрію. *Актуальні проблеми сучасної медицини.* 2024;24(3):104-7.
179. Волкова ОА, Акімов ОЄ, Костенко ВО. Вплив глутамату натрію на розвиток оксидативно-нітрозативного стресу у великих півкулях головного мозку щурів при поєднанні зміни циклу «світло – темрява» та системної запальної відповіді. *Сучасні медичні технології.* 2024;16(2(61)):115-121.
180. Folawiyo MA, Adefisayo MA, Anifowose OF, Oni TM, Ajayi AF. Camel Milk Mitigates Monosodium Glutamate-Induced Neurotoxicity Through Antioxidant and Anti-Inflammatory Mechanisms in Rats. *IJT.* 2026;20(1):44-52.

181. Bölükbaş F, Öznurlu Y. Evaluation of the effects of monosodium glutamate on the development of the cerebellum in chicken embryos. *J Mol Histol.* 2025;56:236. DOI: 10.1007/s10735-025-10522-3.
182. Erkartal HŞ, Toy S, Secgin S, Secgin Yu. Histopathological and biochemical evaluation of the effects of monosodium glutamate on cognitive memory and brain functions in rats. *Eur Food Res Technol.* 2025;251:1617-1627. DOI: 10.1007/s00217-025-04723-z.
183. Ogunro OB, Asejeje FO, Hamzat ZO. Monosodium glutamate exacerbated the lipopolysaccharide-induced reproductive toxicity of male Wistar rats. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2025;26(1):140. DOI: 10.1186/s40360-025-00982-4.
184. Oluwole DT, Ebiwonjumi OS, Ajayi LO, Alabi OD, Amos V, Akanbi G, et al. Disruptive consequences of monosodium glutamate on male reproductive function: A review. *Curr Res Toxicol.* 2024;6:100148. DOI: 10.1016/j.crttox.2024.100148.
185. 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.
186. Ezeuko VC, Iyoha OJ. Uterotoxicity of Monosodium Glutamate Exposure in Wistar Rats: Protective Role of Alpha-Tocopherol. *DUJOPAS.* 2025;11(2d):180-189.
187. ANS, Mortensen A, Aguilar F, Crebelli R, Di Domenico A, Dusemund B, et al. Re-evaluation of sodium nitrate (E251) and potassium nitrate (E252) as a food additives. *EFSA Journal.* 2017;15(6):4787. DOI: 10.2903/j.efsa.2017.4787.
188. Karwowska M, Kononiuk A. Nitrates/Nitrites in Food - Risk for Nitrosative Stress and Benefits. *Antioxidant.* 2020;9:241. DOI: 10.3390/antiox9030241.
189. Lavado G, Higuero N, León-Camacho M, Cava R. Formation of Lipid and Protein Oxidation Products during In Vitro Gastrointestinal Digestion of Dry-Cured Loins with Different Contents of Nitrate/Nitrite Added. *Foods.* 2021;10:1748. DOI: 10.3390/foods10081748.

190. Adewale OO, Samuel ES, Manubolu M, Pathakoti K. Curcumin protects sodium nitrite-induced hepatotoxicity in Wistar rats. *Toxicology Reports*. 2019;6:1006-1011. DOI: 10.1016/j.toxrep.2019.09.003.
191. Ansari FA, Ali SN, Arif H, Khan AA, Mahmood R. Acute oral dose of sodium nitrite induces redox imbalance, DNA damage, metabolic and histological changes in rat intestine. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175196. DOI: 10.1371/journal.pone.0175196.
192. García-Jaramillo M, Beaver LM, Truong L, Axton ER, Keller RM, Prater MC, et al. Nitrate and nitrite exposure leads to mild anxiogenic-like behavior and alters brain metabolomic profile in zebrafish. *PLoS One*. 2020;15(12):e0240070. DOI: 10.1371/journal.pone.0240070.
193. 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.
194. Cvetkovic D, Zivkovic V, Lukic V, Nikolic S. Sodium nitrite food poisoning in one family. *Forensic Sci Med Pathol*. 2019;15(1):102-105. DOI: 10.1007/s12024-018-0036-1.
195. Said Abasse K, Essien EE, Abbas M, Yu X, Xie W, Sun J, et al. Association between Dietary Nitrate, Nitrite Intake, and Site-Specific Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2022;14(3):666. DOI: 10.3390/nu14030666.
196. Chazelas E, Pierre F, Druesne-Pecollo N, Esseddik Y, Szabo de Edelenyi F, Agaesse C, et al. Nitrites and nitrates from food additives and natural sources and cancer risk: results from the NutriNet-Sante cohort. *Int J Epidemiol*. 2022;51(4):1106-1119. DOI: 10.1093/ije/dyac046.
197. Sødring M, Oostindjer M, Egelanddal B, Paulsen JE. Effects of Hemin and Nitrite on Intestinal Tumorigenesis in the A/J Min/+ Mouse Model. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122880. DOI: 10.1371/journal.pone.0122880.

198. EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP); Villa RE, Azimonti G, Bonos E, Christensen H, Durjava M, et al. Safety and efficacy of a feed additive consisting of ponceau 4R for its use in baits for freshwater fish (GIFAP). *EFSA J.* 2024;22(11):e9072. DOI: 10.2903/j.efsa.2024.9072.
199. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food. Scientific Opinion on the re-evaluation of Ponceau 4R (E 124) as a food additive on request from the European Commission. *EFSA Journal* 2009;7(11):1328. DOI: 10.2903/j.efsa.2009.1328.
200. EFSA (European Food Safety Authority). Refined exposure assessment for Ponceau 4R (E 124). *EFSA Journal.* 2015;13(4):4073. DOI: 10.2903/j.efsa.2015.4073.
201. Shokri S, Shariatifar N, Molaei-Aghaei E, Khaniki GJ, 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. DOI: 10.1016/j.fochx.2024.101856.
202. Bazin I, Hassine AIH, Mnif W, Gonzalez C. YES as a Tool for Detecting Estrogenic Activity of Some Food Additives Compounds: E 104, E 122, E 124, E 132 and E 171. *J Ecosys Ecograph.* 2013;3:128.
203. Novais C, Molina AK, Abreu RMV, Santo-Buelga C, Ferreira ICFR, Pereira C, et al. Natural Food Colorants and Preservatives: A Review, a Demand, and a Challenge. *J Agric Food Chem.* 2022;70(9):2789-2805. DOI: 10.1021/acs.jafc.1c07533.
204. Synenko VA, Yeroshenko GA, Shevchenko KV, Grygorenko AS, Sokolenko VM, 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.

205. Ячмінь АІ, Єрошенко ГА, Білаш СМ, Шевченко КВ, Лисаченко ОД, Ваценко АВ, та ін. Вплив консервантів та азобарвників на органи шлунково-кишкового тракту. Вісник проблем біології і медицини. 2022;1(163):75-80.
206. Єрошенко ГА, Кінаш ОВ, Лисаченко ОД, Григоренко АС, Донець ІМ, Рябушко ОБ, та ін. Вплив харчового барвника Понсо 4R на організм людини та тварин: огляд літератури. Вісник проблем біології і медицини. 2022;1(163):29-32.
207. Bilash SM, Oleksiienko VV, Pronina OM, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, Donchenko SV, et al. Remodelling of morphological and functional parameters of the gums under the influence of food additives complex. *World of Medicine and Biology*. 2025;4(94):156-160.
208. Yeroshenko GA, Shevchenko KV, Bieliaiev IS, Gryhorenko AS, Sokolenko VM, Onipko VV, et al. Reactive changes in the vessels of the hemomicrocirculatory bed in the lobules of the submandibular salivary glands of rats under the influence of a complex of food additives. *World of Medicine and Biology*. 2025;2(92):174-178.
209. Кока ВМ, Старченко ІІ, Ройко НВ, Мустафіна ГМ, Филенко БМ. Морфометрична характеристика м'язів язика за умов комбінованого впливу харчових добавок в експерименті. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2021;21(4):148-52. DOI: 10.31718/2077-1096.21.4.148.
210. Yachmin AI, Bilash VP, Yeroshenko GA, Bilash SM, Shevchenko KV, Ryabushko OB, et al. Remodeling of the rat gastric wall components under the effect of complex food additives. *World of Medicine and Biology*. 2021;1(75):235-238. DOI: 10.26724/2079-8334-2021-1-75-235-238.
211. Yeroshenko GA, Yachmin AI, Shevchenko KV, Lysachenko OD, Ryabushko OB, Sokolenko VM, et al. Morphological and metric changes of the glandular apparatus of the rat stomach fundus under the effect of a complex of food additives. *World of Medicine and Biology*. 2022;1(79):189-194.
212. Yachmin AI, Yeroshenko GA, Shevchenko KV, Hapon SV, Vatsenko AV, Ulanovska-Tsyba NA, et al. 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.
213. 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.
214. Shevchenko KV, Yeroshenko GA, Gryhorenko AS, Klepets OV, Riabushko OB, Sokolenko VM, et al. Morphological features of the submucosal glands of the rat duodenum under the effect of the complex of food additives. *Clinical and Preventive Medicine*. 2025;2(40):80-85.
215. Kinash OV, Yeroshenko GA, Shevchenko KV, Slipchenko LB, Vatsenko AV, Riabushko OB, et al. Metrical indices of the cecum wall in areas of gut-associated lymphoid tissue localisation under the influence of food additive complex. *World of Medicine and Biology*. 2023;1(83):203-208.
216. Kinash OV, Yeroshenko GA, Shevchenko KV, Perederii NA, Riabushko OB, Onipko VV, et al. Reactive changes in the vessels of the rat's caecum wall mucosa and submucous membrane in response to the effect of complex food additives. *World of Medicine and Biology*. 2024;3(89):235-240.
217. Mustafina HM, Starchenko II, Fylenko BM, Koka VM, Cherniak VV, Roiko NV, et al. Morphological features of the liver parenchyma in the experimental supplementation of ration with the food additives. *Wiad Lek*. 2022;75(6):1525-1528. DOI: 10.36740/WLek202206117.
218. Mustafina HM, Starchenko II, Koka VM, Fylenko BM, Roiko NV, Cherniak VV, et al. 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.
219. Shevchenko KV, Yeroshenko GA, Donets IM, Grygorenko AS, Klepets OV, Sokolenko VM, 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. DOI: 10.26724/2079-8334-2024-1-87-246-251.

220. Shevchenko KV, Yeroshenko GA, Donets IM, Grygorenko AS, Vatsenko AV, Ulanovska-Tsyba NA, et al. Peculiarities of ultrastructural remodeling of the respiratory portion of rat lungs caused by consumption of complex of food additives. *Wiad Lek.* 2025;78(8):1593-1601. DOI: 10.36740/WLek/209512.
221. Donchenko SV, Bilash SM, Koptev MM, Pronina OM, Oliinichenko YaO, Pirog-Zakaznikova AV, et al. 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. *Reports of Morphology.* 2024;30(3):44-51. DOI: 10.31393/morphology-journal-2024-30(3)-05.
222. Bilash SM, Donchenko SV, Pronina OM, Koptev MM, Oliinichenko YaO, Onipko VV, et al. Morphometric features of the elements of the hemomicrocirculatory bed in the cortex of the adrenal glands influenced by the food additives complex. *Wiadomości Lekarskie.* 2022;75(6):1558-1563. DOI: 10.36740/WLek202206124.
223. Mamai OV, Bilash SM, Pronina OM, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, Oliinichenko YaO, et al. 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.
224. Bilash SM, Mamai OV, Pronina OM, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, Oliinichenko YaO, et al. State of antioxidant defence of the spleen parenchyma of rats under the influence of a complex of chemical food additives. *World of Medicine and Biology.* 2025;2(92):155-159.
225. Kononov B, Bilash S, Tretiak I, Kononova M, Pronina O, Koptev M, et al. Structural changes in the ganglionic layer of the rat cerebellar cortex due to the use of monosodium glutamate and sodium nitrite in combination. *Tissue Cell.* 2025;93:102760. DOI: 10.1016/j.tice.2025.102760.
226. Bilash S, Kononov B, Pronina O, Koptev M, Hryn V. Alterations of the intensity of NEUN-immunoreactivity reactions in the cerebellar structural components of

- rats under influence of the food additives complex. *Georgian Med News*. 2022;(322):145-149.
227. Yachmin AI, Kononov BS, Yeroshenko GA, Bilash SM, Bilash VP. A measure of the effect of complex food additives on rat's adaptive responses *World of Medicine and Biology*. 2020;1:232-235. DOI: 10.26724/2079-8334-2020-1-71-232-235.
228. Білаш СМ, Проніна ОМ, Олійніченко ЯО. Ремоделювання структурних компонентів тонкого кишечника під дією екзогенних та ендогенних чинників. *Мат. Науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю Морфологічні аспекти сучасної медицини та стоматології, присвяченої 85-річчю з дня народження професора М.С.Скрипнікова; 2021 Трав 19-20; Полтава. Полтава: ПДМУ; 2021. с. 16-17.*
229. Олійніченко ЯО, Білаш СМ, Проніна ОМ, Коптев ММ, Олійніченко МО, Безега ОВ, 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. DOI: 10.29254/2077-4214-2021-3-161-65-70.
230. Верховна Рада України. Закон України № 3447-IV Про захист тварин від жорстокого поводження. Київ: Верховна Рада України; 2006. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15#Text>.
231. Council of Europe. European convention for protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg: Council of Europe; 1986. 52 p.
232. Горальський ЛП, Хомич ВТ, Кононський ОІ. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджен у нормі при патології. Житомир: «Полісся»; 2015. 286 с.
233. Багрій ММ, Діброва ВА, Попадинець ОГ, Гришук МІ. Методика морфологічних досліджень: монографія. Вінниця: Нова книга; 2016. 328 с.

234. Lynn J. Rapid toluidine blue staining of Epon-embedded and mounted “adjacent” sections. *Am. J. Clin. Path.* 2005;44:57-8.
235. Humphrey ChD. A simple methylene blue-azure II – basic Fuchsin stain for epoxy-embedded tissue sections. *Stain Technol.* 2004;49(1):9-14.
236. Варенюк ІМ, Держинський МЕ. Методи цито-гістологічної діагностики: навчальний посібник. Київ: Інтерсервіс; 2019. 256 с.
237. Акімов ОО, Костенко ВО. Окислювально-нітрозативний стрес та методи його дослідження. Львів: Магнолія; 2021. 152 с.
238. Oliinichenko YaO, Bilash SM. Structural organisation of the rat ileum in a comparative species context. *Bulletin of Problems in Biology and Medicine.* 2025;3(178):403-410. DOI: 10.29254/2077-4214-2025-3-178-403-410.
239. Олійніченко ЯО. Метричні зміни стінки клубової кишки щурів при дії комплексу харчових хімічних добавок на ранніх термінах експерименту. *Актуальні проблеми сучасної медицини.* 2024;24(2(86)):131-136. DOI: 10.31718/2077-1096.24.2.131.
240. Bilash SM, Oliinichenko YaO, Pronina OM, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, Donchenko SV, et al. Characteristics of metric parameters of the ileum wall in rats under long-term complex influence of chemical food additives. *World of Medicine and Biology.* 2024;3(89):203-207. DOI: 10.267224/2079-8334-2024-3-89-203-207.
241. Bilash SM, Oliinichenko YaO, Pronina OM, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, Donchenko SV, et al. Reaction of the capacitive link of the hemomicrocirculatory bed of the ileum under oxidative stress caused by the introduction of a complex of chemical food additives. *World of Medicine and Biology.* 2025;1(91):145-149. DOI: 10.26724/2079-8334-2025-1-91-145-149.
242. Oliinichenko YaO, Bilash SM, Pronina OM, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, Donchenko SV, et al. Morphological and functional changes in the exchange vessels of the rat ileal mucosa under nitrite accumulation induced by combined administration of monosodium glutamate, sodium nitrite, and Ponceau 4R. *World*

- of Medicine and Biology. 2025;3(93):188-192. DOI: 10.26724/2079-8334-2025-3-93-188-192.
243. Bilash SM, Oliinichenko YaO, 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. *Reports of Morphology*. 2025;31(4):12-21. DOI: 10.31393/morphology-journal-2025-31(4)-02.
244. Олійніченко ЯО, Білаш СМ. Comparative morphology of the ileum. *Мат. науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини; 2022 Жовт 11-12; Полтава. Полтава: ПДМУ; 2022. с. 142-143.*
245. Олійніченко ЯО, Білаш СМ. Structural organisation of the rats' ileum. *Збірник тез та статей науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини; 2023 Жовт 19-20; Полтава. Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс»; 2023. с. 192-193.*
246. Oliinichenko YaO, Bilash SM. Morphological characteristics of the wall of rat's ileum when using a food additives complex. *Bulletin of Problems in Biology and Medicine*. 2023;2(169)(addition):8-9.
247. Олійніченко ЯО. Морфологічні зміни стінки клубової кишки щурів при дії комплексу харчових добавок. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2023;2(138):129.
248. Oliinichenko YaO, Bilash SM, Pronina OM, Oliinichenko MO, Donchenko SV. Morphostructural changes of rats' ileum during the early consumption periods of food additives complex. *Mat. Akademik Zərifə Əliyevanın 100 İllik Yubileyinə Nəsr Olunmuş Elmi-Praktiki Konfransın; 2023 June 9; Bakı. Bakı: Əziz Əliyev Adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu; 2023; p. 261-262.*
249. Олійніченко ЯО, Білаш СМ. Remodelling of structural components of the mucosa of the rat's ileum after a single short-term administration of a complex of chemical food additives. *Мат. Всеукраїнської науково-практичної конференції*

- з міжнародною участю Морфогенез та регенерація (IV Жутаєвські читання); 2024 Квіт 18-19; Полтава. Полтава: ПДМУ; 2024. с. 114-116.
250. Олійніченко ЯО, Білаш СМ, Гавор НМ. Динаміка змін середнього загального діаметру артеріол підслизової оболонки клубової кишки щурів на тлі вживання комплексу хімічних харчових добавок. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених Медична наука – 2024; 2024 Груд 5; Полтава. Полтава: ПДМУ; 2024. с. 65-67.
251. Oliinichenko YaO, Bilash SM, Pronina OM, Oliinichenko MO, Suplichenko KM, Sharma D. Assessment of the changes in mean diameter of arteriolar lumen of the submucosa of rats' ileum against the background of monosodium glutamate, sodium nitrite and ponceau 4R administration in combination. Mat. Əziz Məmmədkərim Oğlu Əliyevin Doğum Gününə Həsər Olunmuş Elmi-Praktiki Konfransın Məcmuəsi; 2025; Bakı. Bakı: Əziz Əliyev Adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu; 2025. p. 251-253.
252. Oliinichenko Ya O, Sharma D. Morphofunctional changes in the vessel walls of the resistive component of the ileal submucosa in rats following exposure to a combination of chemical food additives. Ukrainian scientific medical youth journal. 2025;2(155)(Supplement):256-257.
253. Олійніченко ЯО, Білаш СМ, Олійніченко МО. Зміни макрофагальної відповіді у клубовій кишці щурів під впливом хімічних харчових добавок. Матеріали Дев'ятої Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю Теорія та практика сучасної морфології; 2025 Лист 6-7; Дніпро. Дніпро: ДДМУ; 2025. с. 149-150.
254. Oliinichenko YaO, Bilash SM, Mamai OV. Changes in the activity of superoxide dismutase and catalase in the organs of the digestive and haematopoietic systems in the early stages of administration of chemical food additives in the complex. Матеріали Восьмої Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю Теорія та практика сучасної морфології; 2024 Лист 6-8; Дніпро. Дніпро: ДДМУ; 2024. с. 107-109.

255. Олійніченко ЯО, Білаш СМ, Оснач АП. Зміни концентрації малонового діальдегіду та нітритів у клубовій кишці щурів на ранньому терміні введення комплексу хімічних харчових добавок. Матеріали Міжнародної міждисциплінарної науково-практичної Internet-конференції до Всесвітнього дня анатомії Медичні та біологічні науки: міждисциплінарний аспект; 2024 Жовт 17; Харків. Харків: СГ НТМ «Новий курс»; 2024. с. 82-84.
256. Bilash SM, Oliinichenko YaO, Pronina OM, Donchenko SV, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, 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. DOI: 10.34921/amj.2024.1.021.
257. Bilash SM, Oliinichenko YaO, Pronina OM, Donchenko SV, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, 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. DOI: 10.34921/amj.2024.3.004.
258. Aksu U, Yavuz-Aksu B, Goswami N. Microcirculation: Current Perspective in Diagnostics, Imaging, and Clinical Applications. *J Clin Med*. 2024;13(22):6762. DOI: 10.3390/jcm13226762.
259. Lin YH, Duong HG, Limary AE, Kim ES, Hsu P, et al. (2023). Small intestine and colon tissue-resident memory CD8⁺ T cells exhibit molecular heterogeneity and differential dependence on Eomes. *Immunity*. 2023;56(1):207-223.e8. DOI: 10.1016/j.immuni.2022.12.007.
260. Karlovits S, Manz A, Allenspach K, Walter I, Kummer S, Tichy A, et al. Ki-67/CD3 ratio in the diagnosis of chronic inflammatory enteropathy in dogs. *J Vet Intern Med*. 2020;34(1):92-97. DOI: 10.1111/jvim.15680.

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Олійніченко ЯО, Білаш СМ, Проніна ОМ, Коптев ММ, Олійніченко МО, Безега ОВ, 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. DOI: [10.29254/2077-4214-2021-3-161-65-70](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-3-161-65-70).

2. Bilash SM, Oliinichenko YaO, Pronina OM, Donchenko SV, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, 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. DOI: [10.34921/amj.2024.1.021](https://doi.org/10.34921/amj.2024.1.021).

3. Олійніченко ЯО. Метричні зміни стінки клубової кишки щурів при дії комплексу харчових хімічних добавок на ранніх термінах експерименту. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2024;24(2(86)):131-136. DOI: [10.31718/2077-1096.24.2.131](https://doi.org/10.31718/2077-1096.24.2.131).

4. Bilash SM, Oliinichenko YaO, Pronina OM, Donchenko SV, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, 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. DOI: [10.34921/amj.2024.3.004](https://doi.org/10.34921/amj.2024.3.004).

5. Bilash SM, Oliinichenko YaO, Pronina OM, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, Donchenko SV, et al. Characteristics of metric parameters of the ileum wall in rats under long-term complex influence of chemical food additives. World of Medicine and Biology. 2024;3(89):203-207. DOI: [10.267224/2079-8334-2024-3-89-203-207](https://doi.org/10.267224/2079-8334-2024-3-89-203-207).

6. Bilash SM, Oliinichenko YaO, Pronina OM, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, Donchenko SV, et al. Reaction of the capacitive link of the hemomicrocirculatory bed of the ileum under oxidative stress caused by the introduction of a complex of

chemical food additives. *World of Medicine and Biology*. 2025;1(91):145-149. DOI: [10.26724/2079-8334-2025-1-91-145-149](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2025-1-91-145-149).

7. Oliinichenko YaO, Bilash SM, Pronina OM, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, Donchenko SV, et al. Morphological and functional changes in the exchange vessels of the rat ileal mucosa under nitrite accumulation induced by combined administration of monosodium glutamate, sodium nitrite, and Ponceau 4R. *World of Medicine and Biology*. 2025;3(93):188-192. DOI: [10.26724/2079-8334-2025-3-93-188-192](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2025-3-93-188-192).

8. Oliinichenko YaO, Bilash SM. Structural organisation of the rat ileum in a comparative species context. *Bulletin of Problems in Biology and Medicine*. 2025;3(178):403-410. DOI: [10.29254/2077-4214-2025-3-178-403-410](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2025-3-178-403-410).

9. Bilash SM, Oliinichenko YaO, 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. *Reports of Morphology*. 2025;31(4):12-21. DOI: [10.31393/morphology-journal-2025-31\(4\)-02](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2025-31(4)-02).

10. Білаш СМ, Проніна ОМ, Олійніченко ЯО. Ремодельовання структурних компонентів тонкого кишечника під дією екзогенних та ендогенних чинників. *Мат. Науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю Морфологічні аспекти сучасної медицини та стоматології, присвяченої 85-річчю з дня народження професора М.С.Скрипнікова; 2021 Трав 19-20; Полтава. Полтава: ПДМУ; 2021. с. 16-17.*

11. Олійніченко ЯО, Білаш СМ. Comparative morphology of the ileum. *Мат. науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини; 2022 Жовт 11-12; Полтава. Полтава: ПДМУ; 2022. с. 142-143.*

12. Oliinichenko YaO, Bilash SM. Morphological characteristics of the wall of rat's ileum when using a food additives complex. *Bulletin of Problems in Biology and Medicine*. 2023;2(169)(addition):8-9.

13. Олійніченко ЯО. Морфологічні зміни стінки клубової кишки щурів при дії комплексу харчових добавок. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2023;2(138):129.

14. Oliinichenko YaO, Bilash SM, Pronina OM, Oliinichenko MO, Donchenko SV. Morphostructural changes of rats` ileum during the early consumption periods of food additives complex. Mat. Akademik Zərifə Əliyevanın 100 İllik Yubileyinə Nəsr Olunmuş Elmi-Praktiki Konfransın; 2023 June 9; Baki. Baki: Əziz Əliyev Adina Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu; 2023; p. 261-262.

15. Олійніченко ЯО, Білаш СМ. Structural organisation of the rats' ileum. Збірник тез та статей науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини; 2023 Жовт 19-20; Полтава. Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс»; 2023. с. 192-193.

16. Олійніченко ЯО, Білаш СМ. Remodelling of structural components of the mucosa of the rat's ileum after a single short-term administration of a complex of chemical food additives. Mat. Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю Морфогенез та регенерація (IV Жутаєвські читання); 2024 Квіт 18-19; Полтава. Полтава: ПДМУ; 2024. с. 114-116.

17. Oliinichenko YaO, Bilash SM, Mamai OV. Changes in the activity of superoxide dismutase and catalase in the organs of the digestive and haematopoietic systems in the early stages of administration of chemical food additives in the complex. Матеріали Восьмої Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю Теорія та практика сучасної морфології; 2024 Лист 6-8; Дніпро. Дніпро: ДДМУ; 2024. с. 107-109.

18. Олійніченко ЯО, Білаш СМ, Оснач АП. Зміни концентрації малонового діальдегіду та нітритів у клубовій кишці щурів на ранньому терміні введення комплексу хімічних харчових добавок. Матеріали Міжнародної міждисциплінарної науково-практичної Internet-конференції до Всесвітнього дня анатомії Медичні та біологічні науки: міждисциплінарний аспект; 2024 Жовт 17; Харків. Харків: СГ НТМ «Новий курс»; 2024. с. 82-84.

19. Олійніченко ЯО, Білаш СМ, Гавор НМ. Динаміка змін середнього загального діаметру артеріол підслизової оболонки клубової кишки щурів на тлі вживання комплексу хімічних харчових добавок. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених Медична наука – 2024; 2024 Груд 5; Полтава. Полтава: ПДМУ; 2024. с. 65-67.

20. Oliinichenko YaO, Bilash SM, Pronina OM, Oliinichenko MO, Suplichenko KM, Sharma D. Assessment of the changes in mean diameter of arteriolar lumen of the submucosa of rats' ileum against the background of monosodium glutamate, sodium nitrite and ponceau 4R administration in combination. Mat. Əziz Məmmədkərim Oğlu Əliyevin Doğum Gününə Həsər Olunmuş Elmi-Praktiki Konfransın Məcmuəsi; 2025; Bakı. Bakı: Əziz Əliyev Adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu; 2025. p. 251-253.

21. Oliinichenko YaO, Sharma D. Morphofunctional changes in the vessel walls of the resistive component of the ileal submucosa in rats following exposure to a combination of chemical food additives. Ukrainian scientific medical youth journal. 2025;2(155)(Supplement):256-257.

22. Олійніченко ЯО, Білаш СМ, Олійніченко МО. Зміни макрофагальної відповіді у клубовій кишці щурів під впливом хімічних харчових добавок. Матеріали Дев'ятої Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю Теорія та практика сучасної морфології; 2025 Лист 6-7; Дніпро. Дніпро: ДДМУ; 2025. с. 149-150.

23. Bilash SM, Oliinichenko YaO, Pronina OM, Donchenko SV, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, et al. The effect of a complex of food additives on cognitive functions and the speed of conditioned reflex formation. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 128784. 2024 Серп 1.

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Основні наукові положення та матеріали дисертаційної роботи було представлено та обговорено на:

- Науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Морфологічні аспекти сучасної медицини та стоматології», присвяченої 85-річчю з дня народження професора М.С.Скрипнікова (19-20 травня 2021 року, Полтава), *онлайн участь з доповіддю*;

- Науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини» (11-12 жовтня 2022 року, Полтава), *офлайн участь з доповіддю*

- II Міжнародному морфологічному симпозіумі «Новітні досягнення клінічної анатомії і оперативної хірургії в розвитку сучасної медицини і стоматології» (22-23 червня 2023 року, Полтава), *офлайн участь з доповіддю*

- Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Тканинні реакції в нормі, експерименті та клініці», присвяченої пам'яті члена-кореспондента НАМН України, д.мед.н., професора Ю.Б. Чайковського (8-9 червня 2023 року, Київ), *онлайн участь з доповіддю*;

- Науково-практичній конференції до 100-річчя від дня народження академіка Заріфи Алієвої (9 червня 2023 року, Баку, Азербайджан), *онлайн участь з доповіддю*;

- Науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини»; (19-20 жовтня 2023 року, Полтава), *офлайн участь з доповіддю*

- Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Морфогенез та регенерація (IV Жутаєвські читання)» (18-19 квітня 2024 року, Полтава), *офлайн участь з доповіддю*

- Восьмій Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (6-8 листопада 2024 року, Дніпро), *онлайн участь з доповіддю*;

- Міжнародній міждисциплінарній науково-практичній Internet-конференції до Всесвітнього дня анатомії «Медичні та біологічні науки: міждисциплінарний аспект» (17 жовтня 2024 року, Харків), *онлайн участь із стендовою доповіддю*;

- Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука – 2024» (5 грудня 2024 року, Полтава), *офлайн участь з доповіддю*

- Науково-практичній конференції, присвяченої дню народження Азіза Мамедкаріма оглу Алієва (17 січня 2025 року, Баку, Азербайджан), *онлайн участь з доповіддю*;

- Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Тканинні реакції в нормі, експерименті та клініці – 2025», присвяченої 95-річчю професора А.К. Коломійцева (29-30 травня 2025 року, Київ), *онлайн участь з доповіддю*;

- Дев'ятій Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (6-7 листопада 2025 Дніпро), *онлайн участь із стендовою доповіддю*.

УКРАЇНА



СВІДОЦТВО

про реєстрацію авторського права на твір

№ 128784

Науковий твір «The effect of a complex of food additives on cognitive functions and the speed of conditioned reflex formation»

(вид, назва твору)

Автор (співавтори) Білаш Сергій Михайлович, Олійніченко Ярина Олександрівна, Проніна Олена Миколаївна, Донченко Світлана Владиславівна, Коптев Михайло Миколайович, Пирог-Заказникова Ангеліна Валеріївна, Давидова Оксана Володимирівна, Олійніченко Марина Олександрівна, Безега Олена Вікторівна, Мамай Олександр Володимирович, Коштько Назар Сергійович

(прізвище, ім'я, по батькові (за наявності), псевдонім (за наявності))

Авторські майнові права належать спільно Білаш Сергій Михайлович, вул. Раїси Кириченко, 56-В, кв. 3, м. Полтава, Полтавська обл., 36024; Олійніченко Ярина Олександрівна, пров. Світанковий, 18, м. Полтава, 36000; Проніна Олена Миколаївна, вул. Алмазна, 14, кв. 9, м. Полтава, 36023; Донченко Світлана Владиславівна, вул. Ярослава Мудрого, 23, м. Кобеляки, Полтавська обл., 39200; Коптев Михайло Миколайович, вул. Полтавська, 3-А, кв. 9, с. Білики, Полтавська обл., 39221; Пирог-Заказникова Ангеліна Валеріївна, вул. Леваневського, 6/12, корп. 2, кв. 9, м. Полтава, 36000; Давидова Оксана Володимирівна, вул. Лікаря Парретти, 6, кв. 133, м. Кременчук, 39626; Олійніченко Марина Олександрівна, пров. Роменський, 10, с. Кушніри, Сумська обл., 36000; Безега Олена Вікторівна, пров. Світанковий, 18, м. Полтава, 36000; Мамай Олександр Володимирович, пров. Світанковий, 18, м. Полтава, 36000; Коштько Назар Сергійович, вул. Кузьми Скрябіна, 3-А, м. Полтава, 36034

(прізвище, ім'я, по батькові (за наявності) фізичної особи / найменування юридичної особи, адреса)

Дата реєстрації 1 серпня 2024 р.

Директор Державної організації
«Український національний
офіс інтелектуальної власності
та інновацій»


Олена ОРЛЮК



«Затверджено»

проректор з науково – педагогічної роботи
Одеського національного
медичного університету,

к.мед.н., доцент *Едуард БУРЯЖКІВСЬКИЙ*

« 5 »

2025 р.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

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

1. **Пропозиція для впровадження:** морфофункціональна характеристика клубової кишки при дії комплексу харчових добавок.
2. **Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна); аспірант кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією Олійніченко Ярина Олександрівна.
3. **Джерела інформації:**
 - Bilash SM, Oliinichenko YaO, Pronina OM, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, Donchenko SV, et al. Characteristics of metric parameters of the ileum wall in rats under long-term complex influence of chemical food additives. World of Medicine and Biology. 2024;3(89):203-207.
 - Oliinichenko YaO, Bilash SM, Pronina OM, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, Donchenko SV, et al. Morphological and functional changes in the exchange vessels of the rat ileal mucosa under nitrite accumulation induced by combined administration of monosodium glutamate, sodium nitrite, and Ponceau 4R. World of Medicine and Biology. 2025;3(93):188-192. DOI: 10.26724/2079-8334-2025-3-93-188-192.
 - Bilash SM, Oliinichenko YaO, 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. Reports of Morphology. 2025;31(4):12-21.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини Одеського національного медичного університету
5. **Термін впровадження:** грудень 2025 року – січень 2026 року
6. **Форма впровадження:** у навчальну роботу кафедри анатомії людини, в матеріали лекцій та практичних занять (у матеріали лекції – “Анатомія травної системи”, у матеріали практичних занять – “Тонка кишка. Товста кишка”)
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3):** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо детального вивчення морфологічних особливостей структури клубової кишки.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.
9. **Обговорено та затверджено на засіданні кафедри:** протокол № 4 від 4 грудня 2025

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

Олена АППЕЛЬХАНС



АКТ

**впровадження (використання) результатів науково-дослідної роботи (етапу
 НДР) дисертаційної роботи у навчальний процес**

Морфофункціональна характеристика клубової кишки при дії комплексу харчових добавок, яка виконана в період з вересня 2022 р. по листопад 2025 р.

Розроблено морфофункціональну характеристику клубової кишки при дії комплексу харчових добавок.

Здобувач - аспірант Олійніченко Ярина Олександрівна, Полтавський державний медичний університет, кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією.

Комісія в складі:

Голова комісії: голова ради з якості ННМІ Вікторія ПЕТРАШЕНКО
 (посала) (ім'я та ПРІЗВИЩЕ)

Члени комісії: гарант освітньої програми
222 «Медицина», І2 «Медицина» (магістр) Людмила ПРИСТУПА
 (посала) (ім'я та ПРІЗВИЩЕ)
222 «Медицина», І2 «Медицина» (доктор філософії) Ірина НІКІТІНА
 (посала) (ім'я та ПРІЗВИЩЕ)
завідувач кафедри морфології Валентина БУМЕЙСТЕР
 (посала) (ім'я та ПРІЗВИЩЕ)

Встановила, що результати науково-дослідної роботи використовується в навчальному та науковому процесах за освітньою програмою Медицина, освітнього ступеня: магістр, доктор філософії, спеціальності 222 «Медицина», І2 «Медицина» шляхом реалізації наступного: при викладанні дисципліни «Анатомія людини», модуль «Спланхнологія» дозволяє розширити знання студентів щодо морфологічних особливостей клубової кишки та у науковій роботі кафедри.

«28» січня 2026 р.

Голова комісії: _____
 (підпис)

Вікторія ПЕТРАШЕНКО
 (ім'я та ПРІЗВИЩЕ)

Члени комісії: _____
 (підпис)

Людмила ПРИСТУПА
 (ім'я та ПРІЗВИЩЕ)

 (підпис)

Ірина НІКІТІНА
 (ім'я та ПРІЗВИЩЕ)

 (підпис)

Валентина БУМЕЙСТЕР
 (ім'я та ПРІЗВИЩЕ)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 проректор з науково-педагогічної роботи
 Тернопільського національного медичного
 університету імені І. Я. Горбачевського
 МОЗ України
 професор **Ірина ШУЛЬГАЙ**
 «січня» 2026 року

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

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

1. Пропозиція для впровадження: морфофункціональна характеристика клубової кишки при дії комплексу харчових добавок.

2. Установа-розробник: Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна); аспірант кафедри анатомії з клінічної анатомією та оперативною хірургією Олійніченко Ярина Олександрівна.

3. Джерела інформації:

- Bilash SM, Oliinichenko YaO, Pronina OM, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, Donchenko SV, et al. Characteristics of metric parameters of the ileum wall in rats under long-term complex influence of chemical food additives. World of Medicine and Biology. 2024;3(89):203-207.

- Oliinichenko YaO, Bilash SM, Pronina OM, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, Donchenko SV, et al. Morphological and functional changes in the exchange vessels of the rat ileal mucosa under nitrite accumulation induced by combined administration of monosodium glutamate, sodium nitrite, and Ponceau 4R. World of Medicine and Biology. 2025;3(93):188-192. DOI: 10.26724/2079-8334-2025-3-93-188-192.

- Bilash SM, Oliinichenko YaO, 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. Reports of Morphology. 2025;31(4):12-21.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра анатомії людини Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

5. Термін впровадження: грудень 2025 року – січень 2026 року

6. Форма впровадження: у навчальну роботу кафедри анатомії людини, в матеріали лекцій та практичних занять.

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

8. Зауваження, пропозиції: не вносилися.

9. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри, протокол № 1 від 19.01.2026 р.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри анатомії людини
 Тернопільського національного медичного університету
 імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
 д. мед. н., професор



Ілля ГЕРАСИМЮК

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

проректор

з науково-педагогічної роботи

Тернопільського національного медичного університету

імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

професор **Аркадій ШУЛЬГАЙ**

2026 року

**АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ**

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

1. **Пропозиція для впровадження:** морфофункціональна характеристика клубової кишки при дії комплексу харчових добавок.

2. **Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна); аспірант кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією Олійніченко Ярина Олександрівна.

3. **Джерела інформації:**

- Bilash SM, Oliinichenko YaO, Pronina OM, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, Donchenko SV, et al. Characteristics of metric parameters of the ileum wall in rats under long-term complex influence of chemical food additives. World of Medicine and Biology. 2024;3(89):203-207.
- Oliinichenko YaO, Bilash SM, Pronina OM, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, Donchenko SV, et al. Morphological and functional changes in the exchange vessels of the rat ileal mucosa under nitrite accumulation induced by combined administration of monosodium glutamate, sodium nitrite, and Ponceau 4R. World of Medicine and Biology. 2025;3(93):188-192. DOI: 10.26724/2079-8334-2025-3-93-188-192.
- Bilash SM, Oliinichenko YaO, 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. Reports of Morphology. 2025;31(4):12-21.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра оперативної хірургії та клінічної анатомії людини Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

5. **Термін впровадження:** грудень 2025 року – січень 2026 року

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

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

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

9. **Обговорено та затверджено на засіданні кафедри, протокол № 2 від 26.01.26 року.**

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри оперативної хірургії та клінічної анатомії

Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

д. мед. н., професор

Михайло ГНАТЮК

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Перший проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Полтавського державного медичного університету
професор **Валентин ДВОРНИК**
2026 року

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

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

1. **Пропозиція для впровадження:** морфофункціональна характеристика клубової кишки при дії комплексу харчових добавок.
2. **Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна); аспірант кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією Олійніченко Ярина Олександрівна.
3. **Джерела інформації:**
 - Bilash SM, Oliinichenko YaO, Pronina OM, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, Donchenko SV, et al. Characteristics of metric parameters of the ileum wall in rats under long-term complex influence of chemical food additives. World of Medicine and Biology. 2024;3(89):203-207.
 - Oliinichenko YaO, Bilash SM, Pronina OM, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, Donchenko SV, et al. Morphological and functional changes in the exchange vessels of the rat ileal mucosa under nitrite accumulation induced by combined administration of monosodium glutamate, sodium nitrite, and Ponceau 4R. World of Medicine and Biology. 2025;3(93):188-192.
 - Bilash SM, Oliinichenko YaO, 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. Reports of Morphology. 2025;31(4):12-21.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини Полтавського державного медичного університету
5. **Термін впровадження:** грудень 2025 року – січень 2026 року
6. **Форма впровадження:** у навчальну роботу кафедри анатомії людини, в матеріали лекцій та практичних занять.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3):** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо детального вивчення морфологічних особливостей структури клубової кишки.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.
9. **Обговорено та затверджено на засіданні кафедри, протокол № 5 від 26.12.2025 року.**

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


Володимир ГРИНЬ

ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ
Начальник відділу кадрів
З. Г. Бойко


 «ЗАТВЕРДЖУЮ»
 проректор з наукової роботи
 Дніпровського державного медичного університету
 професор Олександр ГУДАР'ЯН
 «20» січня 2026 року

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

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

1. **Пропозиція для впровадження:** морфологічна характеристика клубової кишки при дії комплексу харчових добавок.
2. **Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна); аспірант кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією Олійніченко Ярина Олександрівна.
3. **Джерела інформації:**
 - Bilash SM, Oliinichenko YaO, Pronina OM, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, Donchenko SV, et al. Characteristics of metric parameters of the ileum wall in rats under long-term complex influence of chemical food additives. World of Medicine and Biology. 2024;3(89):203-207.
 - Oliinichenko YaO, Bilash SM, Pronina OM, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, Donchenko SV, et al. Morphological and functional changes in the exchange vessels of the rat ileal mucosa under nitrite accumulation induced by combined administration of monosodium glutamate, sodium nitrite, and Ponceau 4R. World of Medicine and Biology. 2025;3(93):188-192. DOI: 10.26724/2079-8334-2025-3-93-188-192.
 - Bilash SM, Oliinichenko YaO, 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. Reports of Morphology. 2025;31(4):12-21.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії Дніпровського державного медичного університету
5. **Термін впровадження:** грудень 2025 року – січень 2026 року
6. **Форма впровадження:** у наукову і навчальну роботу кафедри анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії, в матеріали лекцій та практичних занять.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3):** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо детального вивчення морфологічних особливостей структури клубової кишки.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.
9. **Обговорено та затверджено на засіданні кафедри, протокол № 11 від 19/02/26 року.**

Відповідальний за впровадження:

В.о.завідувача кафедри анатомії людини,
 клінічної анатомії та оперативної хірургії

Дніпровського державного медичного університету
 д. мед. н., професор



Володимир КОШАРНИЙ



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

1. **Пропозиція для впровадження:** морфофункціональна характеристика клубової кишки при дії комплексу харчових добавок.
2. **Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна); аспірант кафедри анатомії з клінічного анатомією та оперативною хірургією Олійніченко Ярина Олександрівна.
3. **Джерела інформації:**
 - Bilash SM, Oliinichenko YaO, Pronina OM, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, Donchenko SV, et al. Characteristics of metric parameters of the ileum wall in rats under long-term complex influence of chemical food additives. World of Medicine and Biology. 2024;3(89):203-207.
 - Oliinichenko YaO, Bilash SM, Pronina OM, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, Donchenko SV, et al. Morphological and functional changes in the exchange vessels of the rat ileal mucosa under nitrite accumulation induced by combined administration of monosodium glutamate, sodium nitrite, and Ponceau 4R. World of Medicine and Biology. 2025;3(93):188-192. DOI: 10.26724/2079-8334-2025-3-93-188-192.
 - Bilash SM, Oliinichenko YaO, 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. Reports of Morphology. 2025;31(4):12-21.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра оперативної хірургії з топографічною анатомією ДНП Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
5. **Термін впровадження:** грудень 2025 року – січень 2026 року
6. **Форма впровадження:** у наукову роботу кафедри оперативної хірургії з топографічною анатомією.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3):** використання результатів наукових досліджень дозволяє розширити знання щодо морфологічних особливостей структури клубової кишки.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.
9. **Обговорено та затверджено на засіданні кафедри, протокол № 6 від 14 січня 2026 року.**

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

Зоряна МАСНА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Перший заступник директора з науково-педагогічної та наукової роботи
ДНП «Львівський національний медичний університет імені
Данила Галицького»
Ірина СОЛОНИНКО
«27» січня 2026 року



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

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

1. **Пропозиція для впровадження:** морфофункціональна характеристика клубової кишки при дії комплексу харчових добавок.
2. **Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна); аспірант кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією Олійніченко Ярина Олександрівна.
3. **Джерела інформації:**
 - Bilash SM, Oliinichenko YaO, Pronina OM, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, Donchenko SV, et al. Characteristics of metric parameters of the ileum wall in rats under long-term complex influence of chemical food additives. World of Medicine and Biology. 2024;3(89):203-207.
 - Oliinichenko YaO, Bilash SM, Pronina OM, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, Donchenko SV, et al. Morphological and functional changes in the exchange vessels of the rat ileal mucosa under nitrite accumulation induced by combined administration of monosodium glutamate, sodium nitrite, and Ponceau 4R. World of Medicine and Biology. 2025;3(93):188-192. DOI: 10.26724/2079-8334-2025-3-93-188-192.
 - Bilash SM, Oliinichenko YaO, 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. Reports of Morphology. 2025;31(4):12-21.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра нормальної анатомії ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»
5. **Термін впровадження:** грудень 2025 року – січень 2026 року
6. **Форма впровадження:** у навчальну роботу кафедри нормальної анатомії, в матеріали лекцій та практичних занять.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3):** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо детального вивчення морфологічних особливостей структури клубової кишки.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.
9. **Обговорено та затверджено на засіданні кафедри, протокол № 10 від 26.01.26 року.**

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри нормальної анатомії
ДНП «Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького»
д. мед. н., професор

 — Леся МАТЕШУК-ВАЦЕБА

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного
медичного університету
імені І. Я. Горбачевського
Міністерства охорони здоров'я України
д. м. н., проф. Аркадій ШУЛЬГАЙ
2026 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали дисертаційної роботи «Морфофункціональна характеристика клубової кишки при дії комплексу харчових добавок».
2. **Установа розробника, автор:** Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна); аспірант кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією Олійніченко Ярина Олександрівна.
3. **Джерела інформації:**
 1. Bilash SM, Oliinichenko YaO, Pronina OM, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, Donchenko SV, et al. Characteristics of metric parameters of the ileum wall in rats under long-term complex influence of chemical food additives. World of Medicine and Biology. 2024;3(89):203-207
 2. Oliinichenko YaO, Bilash SM, Pronina OM, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, Donchenko SV, et al. Morphological and functional changes in the exchange vessels of the rat ileal mucosa under nitrite accumulation induced by combined administration of monosodium glutamate, sodium nitrite, and Ponceau 4R. World of Medicine and Biology. 2025;3(93):188-192. DOI: 10.26724/2079-8334-2025-3-93-188-192.
 3. Bilash SM, Oliinichenko YaO, 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. Reports of Morphology. 2025;31(4):12-21.
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:** грудень 2025 року – січень 2026 року.
7. **Зауваження та пропозиції:** немає.
8. **Протокол засідання кафедри № 11 від 22 грудня 2025 р.**

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



Зоя НЕБЕСНА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 проректор
 Івано-Франківського національного медичного університету
 професор **Сергій ГЕРАЩЕНКО**



2026 року

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

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

1. **Пропозиція для впровадження:** морфофункціональна характеристика клубової кишки при дії комплексу харчових добавок.

2. **Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна); аспірант кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією Олійніченко Ярина Олександрівна.

3. **Джерела інформації:**

- Bilash SM, Oliinichenko YaO, Pronina OM, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, Donchenko SV, et al. Characteristics of metric parameters of the ileum wall in rats under long-term complex influence of chemical food additives. World of Medicine and Biology. 2024;3(89):203-207.
- Oliinichenko YaO, Bilash SM, Pronina OM, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, Donchenko SV, et al. Morphological and functional changes in the exchange vessels of the rat ileal mucosa under nitrite accumulation induced by combined administration of monosodium glutamate, sodium nitrite, and Ponceau 4R. World of Medicine and Biology. 2025;3(93):188-192. DOI: 10.26724/2079-8334-2025-3-93-188-192.
- Bilash SM, Oliinichenko YaO, 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. Reports of Morphology. 2025;31(4):12-21.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини Івано-Франківського національного медичного університету

5. **Термін впровадження:** грудень 2025 року – січень 2026 року

6. **Форма впровадження:** у наукову роботу кафедри анатомії людини, в матеріали лекцій та практичних занять.

7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3):** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо детального вивчення морфологічних особливостей структури клубової кишки; є підґрунтям морфологічного вивчення впливів на клубову кишку в експерименті.

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

9. **Обговорено та затверджено на засіданні кафедри, протокол № 7 від**
8 січня 2026 року.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри анатомії людини

Івано-Франківського національного медичного університету

д. мед. н., професор

Оксана ПОПАДИНЦЬ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор закладу вищої освіти
 та науково-педагогічної роботи
 Полтавського державного медичного університету
 професор **Валентин ДВОРНИК**
 04 2026 року

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

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

1. **Пропозиція для впровадження:** морфофункціональна характеристика клубової кишки при дії комплексу харчових добавок.
2. **Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна); аспірант кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією Олійніченко Ярина Олександрівна.
3. **Джерела інформації:**
 - Bilash SM, Oliinichenko YaO, Pronina OM, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, Donchenko SV, et al. Characteristics of metric parameters of the ileum wall in rats under long-term complex influence of chemical food additives. World of Medicine and Biology. 2024;3(89):203-207.
 - Oliinichenko YaO, Bilash SM, Pronina OM, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, Donchenko SV, et al. Morphological and functional changes in the exchange vessels of the rat ileal mucosa under nitrite accumulation induced by combined administration of monosodium glutamate, sodium nitrite, and Ponceau 4R. World of Medicine and Biology. 2025;3(93):188-192.
 - Bilash SM, Oliinichenko YaO, 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. Reports of Morphology. 2025;31(4):12-21.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної анатомії та судової медицини Полтавського державного медичного університету
5. **Термін впровадження:** грудень 2025 року – січень 2026 року
6. **Форма впровадження:** у навчальну роботу кафедри патологічної анатомії та судової медицини, в матеріали лекцій та практичних занять.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3):** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо детального вивчення морфологічних особливостей структури клубової кишки.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.
9. **Обговорено та затверджено на засіданні кафедри, протокол № 11 від 05.02.2026 року.**

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри патологічної анатомії
 та судової медицини
 Полтавського державного медичного університету
 к. мед. н., доцент

Олексій ПРИЛУЦЬКИЙ

ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ
 Начальник відділу кадрів
 З. Г. Бойко

ЗАТВЕРЖУЮ

Проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи Буковинського державного медичного університету, дотест


Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ

«02» 02 2025 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Морфофункціональна характеристика клубової кишки при дії комплексу харчових добавок.
2. **Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна).
Розроблювач: аспірант кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією Олійніченко Ярина Олександрівна.
3. **Джерела інформації:**
 - Bilash SM, Oliinichenko YaO, Pronina OM, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, Donchenko SV, et al. Characteristics of metric parameters of the ileum wall in rats under long-term complex influence of chemical food additives. World of Medicine and Biology. 2024;3(89):203-207.
 - Oliinichenko YaO, Bilash SM, Pronina OM, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, Donchenko SV, et al. Morphological and functional changes in the exchange vessels of the rat ileal mucosa under nitrite accumulation induced by combined administration of monosodium glutamate, sodium nitrite, and Ponceau 4R. World of Medicine and Biology. 2025;3(93):188-192. DOI: 10.26724/2079-8334-2025-3-93-188-192.
 - Bilash SM, Oliinichenko YaO, 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. Reports of Morphology. 2025;31(4):12-21.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії Буковинського державного медичного університету.
5. **Термін впровадження:** 2025-2026 навчальний рік.
6. **Форми впровадження:** у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії, а також у наукову роботу кафедри.

Затверджено на засіданні кафедри (протокол № 10 від «16» грудня 2025 р.).

Завідувач кафедри анатомії,
клінічної анатомії та оперативної хірургії
Буковинського державного медичного університету,
доктор медичних наук,
професор



Олександр СЛОБОДЯН

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Перший проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Полтавського державного медичного університету
професор Валентин ДВОРНИК
«06» 2026 року

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

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

1. **Пропозиція для впровадження:** морфофункціональна характеристика клубової кишки при дії комплексу харчових добавок.
2. **Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна); аспірант кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією Олійніченко Ярина Олександрівна.
3. **Джерела інформації:**
 - Bilash SM, Oliinichenko YaO, Pronina OM, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, Donchenko SV, et al. Characteristics of metric parameters of the ileum wall in rats under long-term complex influence of chemical food additives. World of Medicine and Biology. 2024;3(89):203-207.
 - Oliinichenko YaO, Bilash SM, Pronina OM, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, Donchenko SV, et al. Morphological and functional changes in the exchange vessels of the rat ileal mucosa under nitrite accumulation induced by combined administration of monosodium glutamate, sodium nitrite, and Ponceau 4R. World of Medicine and Biology. 2025;3(93):188-192.
 - Bilash SM, Oliinichenko YaO, 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. Reports of Morphology. 2025;31(4):12-21.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра гістології, цитології та ембріології Полтавського державного медичного університету
5. **Термін впровадження:** грудень 2025 року – січень 2026 року
6. **Форма впровадження:** у навчальну роботу кафедри гістології, цитології та ембріології, в матеріали лекцій та практичних занять.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3):** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо детального вивчення морфологічних особливостей структури клубової кишки.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.
9. **Обговорено та затверджено на засіданні кафедри, протокол № 11 від 20.01.2026 року.**

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

Свген СТЕЦУК

ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ
Начальник відділу кадрів
З. Г. Бойко