

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

*Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису*

ДОНЧЕНКО СВІТЛАНА ВЛАДИСЛАВІВНА

УДК: 611.45+612.45]:613.29

**ДИСЕРТАЦІЯ
МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ ПРИ ДІЇ
КОМПЛЕКСУ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК**

22 – «Охорона здоров'я» ; спеціальність 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.

_____ **С. В. Донченко**
(підпис)

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

Полтава – 2025

АНОТАЦІЯ

Донченко С. В. Морфофункціональний стан надниркових залоз при дії комплексу харчових добавок – 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, 2025.

Кваліфікаційна наукова праця присвячена дослідженню структурної перебудови та морфофункціональних змін надниркових залоз та встановлення ступеню адаптивних змін організму білих щурів за умов комплексного впливу хімічних харчових добавок (ХХД) в експерименті.

Надниркові залози, які є не лише важливими елементами гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, але й ендокринними залозами, без виключення піддаються впливу ХХД. До сих пір діагностика та лікування надниркових залоз залишається важливою медико-соціальною проблемою. Підтвердженням цьому є дослідження науковців наслідків впливу ХХД на інші органи в експерименті, які вказують на їх безпосередній негативний вплив, а в останні роки захворювання надниркових залоз стають все більш поширеними.

Зважаючи на вищеперераховані фактори про вплив ХХД на гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову та ендокринну систему, дане дослідження є актуальним і перспективним як для теоретичної, так і клінічної медицини. Тому метою нашого експериментального дослідження стало визначення динаміки структурно-функціональних змін кіркової і мозкової речовини надниркових залоз за умов дії комплексу ХХД.

Для реалізації поставленої мети, у своєму експериментальному дослідженні ми використали 84 білих лабораторних щурів у якості піддослідних лабораторних тварин. Об'єктом дослідження слугували надниркові залози білих щурів та її структурна організація, а предметом дослідження стали пристосувально-компенсаторні та регенераторні процеси структурних

компонентів надниркових залоз білих щурів за умов впливу на організм комплексу ХХД (глутамату натрію, нітриту натрію, понсо 4R). При проведенні дослідження використовувався адекватний до поставленої мети і завдань комплекс методів, які безпосередньо обґрунтовані для використання у дисертаційній роботі.

При проведенні дослідженні ми чітко дотримувались міжнародних правил та принципів Європейської конвенції «Про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та в інших наукових цілях» (Страсбург, 1986), і «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001) та Закону України №3447 «Про захист тварин від жорстокого поводження» IV від 21.02.2006 року зі змінами.

Робота виконана в рамках планової науково-дослідної теми «Закономірності морфогенезу органів, тканин та судинно-нервових утворів у нормі, при патології та під впливом зовнішніх чинників», № 0118U004457. Здобувачка є співвиконавцем представленої науково-дослідної роботи.

За результатами проведеного дослідження сформульовано та обґрунтовано наукові положення та висновки, зокрема, щодо встановлення подібності надниркових залоз людини і білих лабораторних щурів на макроскопічному, мікроскопічному, ультраструктурному рівнях з метою послідувочої інтерпретації отриманих результатів на організм людини при пошуку методів і засобів корекції негативного впливу ХХД у комплексі і вперше визначена їх морфометрична характеристика та імуногістохімічний профіль їх організації. Вперше встановлені морфологічні та морфометричні компенсаторно-приспосувальні та деструктивно-дегенеративні зміни структурних компонентів надниркових залоз при введенні лабораторним тваринам комплексу ХХД.

Наукова новизна виражається у наукових висновках і практичних рекомендаціях, серед яких найбільш вагомими є такі: встановлено, що у білих статевозрілих лабораторних щурів, у відсотковому співвідношенні клубочкова

зона займає 8,56 %, пучкова зона – 68,89 %, а сітчаста зона становить 22,55 %; визначена морфологічна перебудова структурних компонентів клубочкової зони кіркової речовини при тривалому вживанні ХХД у комплексі, створює підґрунтя для розвитку гіпотези про порушення синтезу мінералкортикоїдів; встановлені процеси морфологічної перебудови пучкової зони при тривалому комплексному надходженні в організм ХХД, призводить до деструктивно-дегенеративних змін у структурних компонентах пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз, що у свою чергу порушує гомеостаз синтезу глюкокортикоїдів і впливає на обмін вуглеводів, ліпогенез, синтез білків, розвитку алергічних реакцій та апоптоз лімфоцитів; з'ясовано негативний, деструктивно-дегенеративний розвиток морфологічних змін у сітчастій зоні кіркової речовини, при тривалому вживанні ХХД у комплексі, який безпосередньо впливає на порушення синтезу статевих гормонів; визначена структурно-функціональна перебудова, пристосувально-компенсаторні і деструктивно-дегенеративні зміни мозкової речовини надниркових залоз при дії ХХД у комплексі, що безпосередньо може бути пов'язано з порушеннями синтезу катехоламінів, як гормонів стресу, контролю процесів глікогенолізу і ліполізу, стимуляції серцевих скорочень та вазоконстрикційних процесів в елементах ГМЦР; встановлені механізми і клітинні елементи, які беруть участь у реалізації компенсаторно-пристосувальних реакцій та відновлювальних процесів при регенерації кіркової і мозкової речовини надниркових залоз при дії ХХД у комплексі.

Також отримало подальший розвиток: вивчення компенсаторно-пристосувальних реакцій елементів ГМЦР кіркової і мозкової речовини надниркових залоз у відповідь на дію ХХД у комплексі; визначення механізму розвитку деструктивно-дегенеративних змін у відповідь на ушкоджувальний агент, в залежності від терміну вживання ХХД у комплексі; створено передумови для пошуку способів і засобів по зниженню негативного впливу ХХД; створено передумови для перегляду нормативно-правової бази у частині

зниження, або повної заборони використання у харчових продуктах вмісту і поєднання ХХД у комплексі, враховуючи Європейські та Національні надбання.

Потребують модернізації і оптимізації комплексні підходи у системі харчування населення України та створено теоретичні передумови для пошуку способів і засобів по зниженню негативного впливу ХХД. Створено науково обґрунтовану базу для розвитку просвітницької роботи за допомогою медіа впливу серед населення України з метою роз'яснення негативного впливу ХХД і у відповідь ведення здорового способу харчування і життя.

Особливу увагу фахівців медичного профілю звертати на осіб, які вживають в їжу харчові продукти, що містять у своєму складі ХХД, які, як правило, виробниками застосовуються у комплексі, періодично контролювати рівень електролітів і показники артеріального тиску. Враховувати можливе зниження продукції кортизону, кортизолу, кортикостерону, що у свою чергу може призводити до порушень обміну вуглеводів (у тому числі і глюконеогенезу), ліпогенезу, синтезу білків і безпосередньо колагену, розвитку алергічних реакцій і апоптоз лімфоцитів. Проводити періодичний контроль рівня тестостерону і естрогенів у зв'язку можливими порушеннями їх співвідношення як у чоловіків, так і у жінок. Ретельно і періодично контролювати рівень глюкози та інсулінорезистентність, частоту серцевих скорочень, процесів кровонаповнення та крововідтоку органів у зв'язку з дегенеративно-дистрофічними змінами у мозковій речовині надниркових залоз.

В дисертаційній роботі визначено, що на мікроскопічному рівні надниркові залози щурів складались з сполучнотканинної капсули, кіркової речовини, яка побудована з 3 зон: клубочкової (середня товщина становила $(44,27 \pm 2,02)$ мкм), пучкової (середня товщина становила $(401,87 \pm 12,26)$ мкм), сітчастої (середня товщина становила $(131,56 \pm 4,38)$ мкм) та мозкової речовини (середня товщина становила $(382,22 \pm 13,03)$ мкм).

Визначено, що клубочкова зона надниркових залоз щурів була представлена дрібними, призматичної форми адренкортикоцитами (середня їх

площа становила складала $(152,12 \pm 5,42)$ мкм²), а епітеліальні тяжі, які пронизували клубочкову зону утворювали аркади, які за формою і напрямком на гістологічних препаратах нагадували своєрідні клубочки. Пучкова зона, яка була утворена спонгіоцитами (середня їх площа становила $(126,18 \pm 3,42)$ мкм²), що розташовувались своєрідними тяжами, які були орієнтовані паралельно один до одного і радіально до мозкової речовини наднирників. Сітчаста зона містила адренкортикоцити полігональної форми (середня їх площа становила $(126,18 \pm 3,02)$ мкм²) та центрально розташоване ядро, яке мало округлу форму з декількома ядерецями. Цитоплазма цих ендокриноцитів була оксифільною і містила у своєму складі невелику кількість ліпідних включень та ліпофусцинові гранули.

Мозкова речовина, яка відмежовувалась від кіркової речовини сполучнотканинною смужкою з перервними отворами, у якій візуалізувались колагенові волокна, фібробласти та поодинокі фіброцити. Паренхіма була утворена хромафіноцитами поліморфної та полігональної форми з базофільною цитоплазмою. Між хромафіноцитами візуалізувались стромальні сполучнотканинні елементи та капіляри.

Ремоделювання структурних компонентів клубочкової зони кіркової речовини, на ранніх термінах експерименту, проявлялись у компресійному тиску з боку периферійних структур наднирників, характеризувались дезорганізацією кортикоцитів в межах адренкортикоцитарних клубочків, втратою та деструкцією ліпідних включень, гіпергідратацією сполучнотканинних смужок, які оточували клубочки, пікнотичними змінами ядер кортикоцитів і появою в цитоплазмі останніх спочатку мієлоподібних, а потім апоптичних тілець.

Пучкова зона кіркової речовини реагувала на різних термінах, ремоделюванням на мікроскопічному і субмікроскопічному рівнях спонгіоцитів. Визначалось зменшення в їх цитоплазмі ліпідних включень та

гранул ліпофусцину, що в свою чергу призводило до зниження секреторної активності.

Основні процеси ремоделювання у сітчастій зоні проявлялись активним накопиченням в оксифільних кортикоцитах секреторних гранул. Відбувалось збільшення середньої площі вищезазначених ендокриноцитів, а після 4 тижня в оксифільних кортикоцитах візуалізується піноподібний стан цитоплазми, що свідчить про їх функціональний стан, який пов'язаний з виведенням секреторних гранул, а у базифільних кортикоцитах секреторні гранули зливались і підлягали подальшій деструкції з утворенням порожнин, які були заповнені дрібнозернистим осмієфільним вмістом.

Мозкова речовина на ранніх термінах експериментального дослідження реагувала на введення ХХД по-різному. На ранніх термінах деструкції зазнавали світлі хромафіноцити і частина з яких відновлювали свою структуру до 4 тижня. Темні хромафіноцити навпаки зазнавали деструктивних змін після 4 тижня експерименту, а на пізніх термінах зазнавали деструктивних змін.

Введення лабораторним тваринам комплексу ХХД на різних термінах експерименту викликає мікросудинні порушення кровообігу, кровозабезпечення, кровообміну та крововідтоку, які проявлялись у вигляді судинних та позасудинних розладів у чіткій відповідності до терміну експериментального дослідження та місця локалізації мікросудин.

Ключові слова дисертації: щури, морфологія, надниркові залози, мозкова речовина, кіркова речовина, кровонесне гемомікроциркуляторне русло, морфометрія, мікроскопічні зміни, ультраструктурні зміни, ендокриноцити, нітрит натрію, глутамат натрію, Понсо 4R, Ki-67, CD68+.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Білаш СМ, Донченко СВ. Морфофункціональний стан наднирників при дії комплексу харчових добавок (огляд літератури). Вісник проблем біології і медицини. 2020;3(157):13-19. DOI: 10.29254/2077-4214-2020-3-157-13-19 *(Донченко С.В. було проаналізовано літературу, аналіз літературних джерел, підготовлені узагальнюючі висновки, підготовлено матеріали до друку).*

2. Donchenko SV, Bilash SM. Structural organization of rats adrenal glands in normal state. Bulletin of Problems in Biology and Medicine. 2022;4(164):291-295. DOI: 10.29254/2077-4214-2022-4-167-291-295 *(Донченко С.В. було проаналізовано літературу, проведено експериментальне моделювання даної патології, виконано забір матеріалу, проведені основні методики дослідження, статистичну обробку і аналіз результатів, підготовлено матеріали до друку).*

3. Bilash SM, Donchenko SV, Pronina OM, Koptev MM, Oliinichenko YaO, Onipko VV, et all. 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 *(Донченко С.В. було проаналізовано літературу, проведено експериментальне моделювання даної патології, виконано забір матеріалу, виконані експериментальні методологічні прийоми, проведено статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено матеріали до друку) Scopus.*

4. Donchenko SV, Bilash SM. Structural organization of the adrenal glands medulla of rats in normal and after influence of food additive complex. Bulletin of Problems in Biology and Medicine. 2023;2(169):381-386. DOI: 10.29254/2077-4214-2022-4-167-291-295 *(Донченко С.В. було проаналізовано літературу, проведено експериментальне моделювання даної патології, виконано забір матеріалу, проведено гістологічні і ультрамікроскопічні дослідження, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено матеріали до друку).*

5. Donchenko SV, Bilash SM. Immunohistochemical characteristics of structural changes in the cortex and medulla of the adrenal glands under the influence of a food additive complex. Bulletin of Problems in Biology and Medicine. 2023;3(170):402-406. DOI: 10.29254/2077-4214-2023-3-170-402-406 (*Донченко С.В. було проаналізовано літературу, проведено експериментальне моделювання даної патології, виконано забір матеріалу, виконано дослідження відповідно до методик, поставлених у завданні, проведено статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено матеріали до друку*).

6. Bilash SM, Oliinichenko YaO, Pronina OM, Donchenko SV, Koptev MM, Pirog-zakaznikova AV, Davydova OV, Oliinichenko MO, Bezeha OV, Mamai OV, Kopytko NS. 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 (*Донченко С.В. було проаналізовано літературу, проведено експериментальне моделювання даної патології, виконано забір матеріалу, виконано дослідження відповідно до методик, поставлених у завданні, проведено статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено матеріали до друку*). **Scopus.**

7. Donchenko SV, Bilash SM, Koptev MM, Pronina OM, Oliinichenko YaO, Pirog-Zakaznikova AV, Oleksiienko VV, Mamai OV. 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 (*Донченко С.В. було проаналізовано літературу, проведено експериментальне моделювання даної патології, виконано забір матеріалу, виконано дослідження відповідно до методик, поставлених у завданні, проведено статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено матеріали до друку*). **Scopus.**

8. Bilash SM, Oliinichenko YaO, Pronina OM, Donchenko SV, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, Onipko VV, Oliinichenko MO, Bezeha OV, Mamai OV.

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 *(Донченко С.В. було проаналізовано літературу, проведено експериментальне моделювання даної патології, виконано забір матеріалу, виконано дослідження відповідно до методик, поставлених у завданні, проведено статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено матеріали до друку).* **Scopus**.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

9. Донченко СВ, Білаш СМ. Морфологія надниркових залоз у щурів. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених "Медична наука в практику охорони здоров'я"; 2019 Лист 22; Полтава. Полтава: УМСА; 2019. с. 46-47. *(Донченко С.В. було особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів дослідження і підготовлено матеріали до друку).*

10. Білаш СМ, Донченко СВ. Морфологія наднирників щурів. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми морфології людини», присвяченої 80-річчю професора С.Ю. Масловського; 2020 Вер 23-25; Харків; 2020. с. 89-91. *(Донченко С.В. було особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів дослідження і підготовлено матеріали до друку).*

11. Донченко СВ, Білаш СМ, Северин ЮМ. Вплив найпоширеніших харчових добавок на здоров'я людини. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини»; 2020 Жовт 22-23; Полтава. Полтава: Астроя; 2020. с. 23–25. *(Донченко С.В. було особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів дослідження і підготовлено матеріали до друку).*

12. Білаш СМ, Донченко СВ. Порівняльна морфологія надниркових залоз. Матеріали Всеукраїнської конференції з міжнародною участю «Медико-біологічні аспекти та мультидисциплінарна інтеграція в концепції здоров'я людини»; 2020 Квіт 9-11; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ; 2020. с. 64-67. *(Донченко С.В. було особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів дослідження і підготовлено матеріали до друку).*

13. Донченко СВ, Білаш СМ. Порівняльна морфологія надниркових залоз у щурів. Науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю «Морфологічні аспекти сучасної медицини та стоматології» присвячена 85-річчю з дня народження професора М.С. Скрипнікова; 2021 Трав 19-20; Полтава. Полтава: ПДМУ; 2021. с. 41-42. *(Донченко С.В. було особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів дослідження і підготовлено матеріали до друку).*

14. Donchenko SV, Bilash SM, Oliinichenko YaO. Morphological changes in the adrenal glands medulla under the action of a food supplement complex. The 3rd International scientific and practical conference «Modern research in world science»; 2022 June 12-14; Lviv; 2022. p. 139-140. *(Донченко С.В. було особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів дослідження і підготовлено матеріали до друку).*

15. Donchenko S, Kumar JS, Upasona R. Structural and functional changes in the internal rat's organs under the influence of a food additive complex. The 2nd International scientific and practical conference. International Journal for Research Trends and Innovation. 2022;7(8):1162-1164. *(Донченко С.В. було особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів дослідження і підготовлено матеріали до друку).*

16. Donchenko SV, Bilash SM. Morphological changes in the structural components of the cortical substance of adrenal glands of rats under the action of exogenous pollutants in the complex. The 2nd International scientific and practical

conference «Scientific progress: innovations, achievements and prospects»; 2022 Nov 6-8; Munich, Germany; 2022. p. 40-42. *(Донченко С.В. було особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів дослідження і підготовлено матеріали до друку).*

17. Донченко СВ, Білаш СМ. Морфологічні зміни структурних компонентів кіркової речовини надниркових залоз щурів при дії екзогенних поліютантів у комплексі. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука - 2022»; 2022 Груд 2; Полтава. Полтава: ПДМУ; 2022. с. 32-33. *(Донченко С.В. було особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів дослідження і підготовлено матеріали до друку).*

18. Donchenko SV, Mishra S. Morphological and functional state of the adrenal glands of rats in normal conditions and changes in the diameters of the cortical substance and medulla after exposure of a food additive complex. Bulletin of problems biology and medicine. 2023;2(169 addition):7. 10.29254/2523-4110-2023-2-169/addition-7 *(Донченко С.В. було особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів дослідження і підготовлено матеріали до друку).*

19. Donchenko SV, Kumar JS. Morphometric changes in the wall thickness of medullas arterioles of the rats adrenal glands after the influence of a food additive complex. Bulletin of problems biology and medicine. 2023;2(169 addition):6. DOI 10.29254/2523-4110-2023-2-169/addition-6 *(Донченко С.В. було особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів дослідження і підготовлено матеріали до друку).*

20. Donchenko SV, Bilash SM, Koptev MM, Pronina OM, Oliinichenko YaO. Morphometric features of the arteriolas of the hemomicrocirculatory bed in the medulla of the adrenal glands influenced by the food additives complex. Materials of the specialized scientific and practical conference for the 100th anniversary of Academician Zarifa Aliyeva; 2023 March 18; Azerbaijan: Baku; 2023. с. 88-89.

(Донченко С.В. було особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів дослідження і підготовлено матеріали до друку).

21. Донченко СВ, Білаш СМ. Морфометричні зміни діаметра просвіту артеріол кіркової речовини при надходженні в організм комплексу харчових добавок. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Тканинні реакції в нормі, експерименті та клініці», присвячена пам'яті члена-кореспондента НАМН України, д.мед.н., професора Ю. Б. Чайковського; 2023 Черв 8-9; Київ. Київ: НМУ; 2023. с. 113-114. *(Донченко С.В. було особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів дослідження і підготовлено матеріали до друку).*

22. Donchenko SV, Bilash SM. Immunohistochemical characteristics of structural changes in the cortex and medulla of the adrenal glands under the influence of a food additive complex. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини»; 2023 Жовт 19-20; Полтава: тов нвп «Укрпромторгсервіс». Полтава: ПДМУ; 2023. с. 189-191. *(Донченко С.В. було особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів дослідження і підготовлено матеріали до друку).*

23. Донченко СВ, Білаш СМ, Олійніченко ЯО, Олексієнко ВВ, Мамай ОВ. Імуногістохімічна характеристика надниркових залоз білих щурів контрольної групи тварин. Теорія та практика сучасної морфології : матеріали Восьмої Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (м. Дніпро, 6-8 листопада 2024 року) / Дніпровський державний медичний університет. – Дніпро: ДДМУ, 2024. С. 46-47 *(Донченко С.В. було проаналізовано літературу, проведено експериментальне моделювання даної патології,*

виконано забір матеріалу, проведено статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено матеріали до друку).

ANNOTATION

Donchenko S. V. Morphofunctional state of the adrenal glands under the influence of a complex of food additives – qualifying scientific work on the rights of the manuscript. Thesis for the degree of Doctor of Philosophy (speciality 222 Medicine, field of knowledge 22 Health Care) – Poltava State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Poltava, 2025.

This qualifying scientific work is devoted to studying the structural reorganisation and morphofunctional changes in the adrenal glands, as well as determining the degree of adaptive responses in the bodies of white rats under conditions of combined exposure to chemical food additives (CFAs) in an experimental setting.

The adrenal glands, which are not only key components of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis but also independent endocrine organs, are inevitably affected by CFAs. To date, the diagnosis and treatment of adrenal gland disorders remain important medical and social challenges. This is supported by experimental studies on the effects of CFAs on other organs, which demonstrate their direct negative impact. Moreover, in recent years, diseases of the adrenal glands have become increasingly prevalent.

Considering the above factors regarding the effects of CFAs on the hypothalamic–pituitary–adrenal and endocrine systems, this study is both relevant and promising for theoretical and clinical medicine. Therefore, the aim of this experimental study was to determine the dynamics of structural and functional changes in the cortical and medullary substances of the adrenal glands under the influence of the CFA complex.

To achieve this goal, 84 outbred white rats were used as experimental laboratory animals. The object of the study was the adrenal glands of white rats and their structural organisation, while the subject of the study was the adaptive–compensatory and regenerative processes of the structural components of the adrenal glands under the influence of the CFA complex (monosodium glutamate, sodium nitrite, Ponceau 4R). A set of methods appropriate to the objectives and tasks of the study was employed, all of which are directly justified for use in this thesis.

When conducting the study, we strictly adhered to the international rules and principles of 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 the Protection of Animals from Cruel Treatment” of 21 February 2006, as amended.

The research was carried out within the framework of the planned scientific topic “Patterns of morphogenesis of organs, tissues, and vascular–nervous structures under normal conditions, in pathology, and under the influence of external factors” (state registration number 0118U004457). The PhD student is a co-author of the presented research work.

Based on the results of the study, scientific propositions and conclusions were formulated and substantiated, in particular regarding the identification of similarities between the adrenal glands of humans and white laboratory rats at the macroscopic, microscopic, and ultrastructural levels, with the aim of subsequently interpreting the results obtained in relation to the human body in the search for methods and means of correcting the negative effects of CFA complex. For the first time, the morphometric characteristics and immunohistochemical profile of their organisation were determined. Furthermore, for the first time, morphological and morphometric compensatory–adaptive and destructive–degenerative changes in the structural components of the adrenal glands were identified following the administration of a complex of CFAs to laboratory animals.

The scientific novelty is reflected in the scientific conclusions and practical recommendations, the most significant of which are as follows: it has been established that, in percentage terms, the glomerular zone occupies 8.56 %, the fascicular zone 68.89 %, and the reticular zone 22.55 %. Therefore, the most functionally active zone in the cortical substance is the fascicular zone, and accordingly, this structure undergoes the greatest destructive and degenerative changes, although other structural units and complexes of the adrenal glands are also involved in this process. The morphological reorganisation of the structural components of the glomerular zone of the cortical substance, with prolonged combined administration of CFAs, indicates a disruption of mineralocorticoid synthesis, which in turn leads to impaired ion reabsorption in the distal convoluted tubules of the nephron. The established processes of morphological reorganisation of the fascicular zone during long-term combined intake of CFAs lead to destructive–degenerative changes in the structural components of the adrenal cortex, which in turn disrupt the homeostasis of glucocorticoid synthesis and affect carbohydrate metabolism, lipogenesis, protein synthesis, the development of allergic reactions, and lymphocyte apoptosis. Negative destructive–degenerative development of morphological changes in the reticular zone of the cortical substance has been identified with prolonged combined use of CFAs, directly affecting the synthesis of sex hormones, which are precursors of testosterone and oestrogen, thereby leading to reproductive dysfunction. Structural and functional reorganisation, adaptive–compensatory, and destructive–degenerative changes have been revealed in the medullary substance of the adrenal glands under the combined influence of CFAs, which are directly associated with disturbances in the synthesis of catecholamines (stress hormones), the regulation of glycogenolysis and lipolysis processes, the stimulation of cardiac contractions, and vasoconstrictive processes within the elements of the haemomicrocirculatory bed. The mechanisms and cellular elements involved in the implementation of compensatory–adaptive reactions and restorative processes during the regeneration of the cortical and medullary substances of the

adrenal glands under combined CFA exposure have also been established.

Further developments were also achieved, including: the study of compensatory and adaptive reactions of the elements of the haemomicrocirculatory bed in the cortical and medullary substances of the adrenal glands in response to combined exposure to CFAs; the determination of the mechanisms underlying the development of destructive–degenerative changes in response to a damaging agent, depending on the duration of combined CFA administration; the creation of prerequisites for identifying ways and means to mitigate the negative impact of CFAs; and the formulation of prerequisites for revising the DSTU regarding the reduction or complete prohibition of the use and combination of CFAs in food products, taking into account both European and national achievements.

Comprehensive approaches to the nutrition system of the Ukrainian population require modernisation and optimisation, and theoretical prerequisites have been established for identifying ways and means to reduce the adverse effects of CFAs. The necessity of educational and informational work through the media among the Ukrainian population is being reinforced, with the aim of explaining the harmful effects of CFAs and, consequently, promoting healthy nutrition and lifestyle practices.

Medical professionals should pay particular attention to individuals who consume foods containing CFAs, which are typically used by manufacturers in combination, and should periodically monitor electrolyte levels and blood pressure. They should also consider the possible decrease in the production of cortisone, cortisol, and corticosterone, which in turn may lead to disturbances in carbohydrate metabolism (including gluconeogenesis), lipogenesis, protein and collagen synthesis, the development of allergic reactions, and lymphocyte apoptosis. Periodic monitoring of testosterone and oestrogen levels is recommended due to possible disturbances in their ratio in both men and women. Glucose levels, insulin resistance, heart rate, and blood flow to and from organs should also be carefully and regularly monitored, given the potential degenerative-dystrophic changes in the medullary substance of the adrenal glands.

The thesis establishes that, at the microscopic level, the adrenal glands of rats consist of a connective tissue capsule, cortical substance comprising three zones – glomerular (mean thickness $(44.27 \pm 2.02) \mu\text{m}$), fascicular ($401.87 \pm 12.26 \mu\text{m}$), and reticular ($131.56 \pm 4.38 \mu\text{m}$) – as well as the medullary substance ($382.22 \pm 13.03 \mu\text{m}$).

It was found that the glomerular zone of the rat adrenal glands is composed of small, prism-shaped adrenocorticocytes (mean area $(152.12 \pm 5.42) \mu\text{m}^2$). The epithelial cords penetrating the glomerular zone form arcades, which, in their shape and orientation, resemble distinctive glomeruli on histological preparations. The fascicular zone is formed by spongiocytes (mean area $(126.18 \pm 3.42) \mu\text{m}^2$), arranged in characteristic cords oriented parallel to each other and radially towards the adrenal medulla. The reticular zone contains polygonal adrenocortical cells (mean area $(126.18 \pm 3.02) \mu\text{m}^2$) with a centrally located, round nucleus containing several nucleoli. The cytoplasm of these endocrine cells is oxyphilic and contains small amounts of lipid inclusions and lipofuscin granules.

The medullary substance was separated from the cortical tissue by a connective tissue band containing intermittent openings, within which collagen fibres, fibroblasts, and isolated fibrocytes were visualised. The parenchyma was composed of chromaffinocytes of polymorphic and polygonal shapes, with basophilic cytoplasm. Between the chromaffinocytes, stromal connective tissue elements and capillaries were observed.

Remodelling of the structural components of the glomerular zone of the cortical substance at the early stages of the experiment manifested as compressive pressure from the peripheral structures of the adrenal glands. This was characterised by disorganisation of corticosytes within the adrenocortical glomeruli, loss and destruction of lipid inclusions, hyperhydration of the connective tissue bands surrounding the glomeruli, pyknotic changes in the nuclei of corticosytes, and the appearance in their cytoplasm first of myeloid, and subsequently of apoptotic bodies.

The cortical zone responded at different times, undergoing remodelling at both microscopic and submicroscopic levels of spongiocytes. A decrease in lipid inclusions

and lipofuscin granules in their cytoplasm was observed, which in turn led to a reduction in secretory activity.

The main remodelling processes in the reticular zone were manifested by the active accumulation of secretory granules in oxyphilic corticocytes. An increase in the mean area of these endocrine cells was observed, and after four weeks, a foamy appearance of the cytoplasm was visualised in oxyphilic corticocytes, indicating a functional state associated with the release of secretory granules. In basophilic corticocytes, the secretory granules fused and subsequently underwent destruction, resulting in cavities filled with fine-grained osmiophilic content.

In the early stages of the experimental study, the medullary substance of the adrenal glands responded differently to the administration of CFAs. Light chromaffinocytes underwent destruction during the initial stages, with some restoring their structure by week 4. In contrast, dark chromaffinocytes exhibited destructive changes after week 4, which persisted in the later stages of the experiment.

Administration of the CFA complex to laboratory animals at different stages of the study induced microvascular disturbances in blood supply, circulation, and flow. These manifested as vascular and extravascular alterations, clearly correlated with both the duration of the experiment and the localisation of the microvessels.

Key words of the thesis: rats, morphology, adrenal glands, medullary substance, cortical substance, blood haemomicrocirculatory bed, morphometry, microscopic changes, ultrastructural changes, endocrinocytes, sodium nitrite, monosodium glutamate, Ponceau 4R, Ki-67, CD68+.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЇ	2
ЗМІСТ	20
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ	26
ВСТУП	27
РОЗДІЛ 1. АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	38
1.1 Захворювання органів ендокринної системи – важлива медико-соціальна проблема	38
1.2 Структурна організація наднирників в нормі та при дії екзогенних та ендогенних чинників	45
1.3 Вплив та механізм дії хімічних харчових добавок на структурну організацію органів та систем органів	53
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	70
2.1 Загальна модель та дизайн експериментального дослідження	70
2.2 Методика експериментального моделювання впливу комплексу харчових добавок на організм експериментальних тварин	72
2.3 Методика проведення оцінки когнітивних функцій щурів та швидкості утворення умовного рефлексу контрольних та експериментальних тварин	74
2.4 Методика забору надниркових залоз у щурів контрольної та експериментальних груп	75
2.5 Методи дослідження та їх обґрунтування	78
2.5.1 Морфометрія кровоносних судин та структурних компонентів надниркових залоз білих щурів.	79
2.5.2 Гістологічне дослідження надниркових залоз білих щурів контрольної і експериментальної груп	80

2.5.3 Імуногістохімічні методи дослідження надниркових залоз білих щурів контрольної і експериментальної груп	83
2.5.4 Електронномікроскопічне дослідження надниркових залоз білих щурів контрольної і експериментальної груп	84
2.5.5 Реконструктивні методи дослідження надниркових залоз білих щурів контрольних і експериментальних груп	86
2.5.6 Статистичне оцінювання результатів експериментального дослідження	87
РОЗДІЛ 3. ТОПОГРАФОАНАТОМІЧНІ ТА СТРУКТУРНІ ОСОБЛИВОСТІ БУДОВИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ БІЛИХ ЩУРІВ КОНТРОЛЬНОЇ ГРУПИ ТВАРИН	90
3.1 Топографоанатомічні особливості надниркових залоз білих щурів контрольної групи тварин	91
3.2 Особливості гемодинаміки надниркових залоз білих щурів контрольної групи тварин	93
3.3 Структурна організація надниркових залоз білих щурів контрольної групи тварин	94
3.4 Імуногістохімічна характеристика надниркових залоз білих щурів контрольної групи тварин	113
РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ ПРОЦЕСІВ РЕМОДЕЛЮВАННЯ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ БІЛИХ ЩУРІВ ПІСЛЯ КОРОТКОЧАСНОГО КОМБІНОВАНОГО ВПЛИВУ ХІМІЧНИХ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК	122
4. 1 Реакція елементів гемомікроциркуляторного русла кіркової і мозкової речовини надниркових залоз білих	

щурів на введення комплексу хімічних харчових добавок	123
4. 1. 1 Реакція елементів гемомікроциркуляторного русла клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз лабораторних тварин на ранніх термінах експериментального дослідження	123
4. 1. 2 Реакція елементів гемомікроциркуляторного русла пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз лабораторних тварин на ранніх термінах експериментального дослідження	138
4. 1. 3 Реакція елементів гемомікроциркуляторного русла сітчастої зони кіркової речовини надниркових залоз лабораторних тварин на ранніх термінах експериментального дослідження	151
4. 1. 4 Реакція елементів гемомікроциркуляторного русла мозкової речовини надниркових залоз лабораторних тварин на ранніх термінах експериментального дослідження	159
4. 2 Структурна перебудова капсули та кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на ранніх термінах експериментального дослідження	169
4. 2. 1 Ремодельовання структурних компонентів клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів в динаміці експериментального дослідження на ранніх термінах спостереження	172
4. 2. 2 Структурна перебудова пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів в динаміці експериментального дослідження на ранніх термінах спостереження	178

4. 2. 3 Морфофункціональні особливості структурної організації сітчастої зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів в динаміці експериментального дослідження на ранніх термінах спостереження	182
4. 2. 4 Структурна перебудова мозкової речовини надниркових залоз білих щурів в динаміці експериментального дослідження на ранніх термінах спостереження	186
4. 3 Імуногістохімічні зміни кіркової і мозкової речовини надниркових залоз білих щурів на ранніх термінах експериментального дослідження	192
РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ ПРОЦЕСІВ РЕМОДЕЛЮВАННЯ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ БІЛИХ ЩУРІВ ПІСЛЯ ТРИВАЛОГО КОМБІНОВАНОГО ВПЛИВУ ХІМІЧНИХ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК	204
5. 1 Реакція елементів гемомікроциркуляторного русла кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на пізніх термінах експериментального дослідження	204
5. 1. 1 Реакція елементів гемомікроциркуляторного русла клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз лабораторних тварин на пізніх термінах експериментального дослідження	205
5. 1. 2 Реакція елементів гемомікроциркуляторного русла пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз лабораторних тварин на пізніх термінах експериментального дослідження	217
5. 1. 3 Реакція елементів гемомікроциркуляторного русла сітчастої зони кіркової речовини надниркових	

залоз лабораторних тварин на пізніх термінах експериментального дослідження	230
5. 1. 4 Реакція елементів гемомікроциркуляторного русла мозкової речовини надниркових залоз лабораторних тварин на пізніх термінах експериментального дослідження	239
5. 2 Структурна перебудова кіркової та мозкової речовини надниркових залоз білих щурів на пізніх термінах експериментального дослідження	248
5. 2. 1 Ремоделювання структурних компонентів капсули та клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на пізніх термінах експериментального дослідження	248
5. 2. 2 Структурна перебудова пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на пізніх термінах експериментального дослідження	256
5. 2. 3 Морфофункціональні особливості структурної організації сітчастої зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на пізніх термінах експериментального дослідження	262
5. 2. 4 Структурна перебудова мозкової речовини надниркових залоз білих щурів на пізніх термінах експериментального дослідження	267
5. 3 Імуногістохімічні зміни кіркової і мозкової речовини надниркових залоз білих щурів на пізніх термінах експериментального дослідження	274
РОЗДІЛ 6. ОЦІНКА ЗМІН КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ ЩУРІВ КОНТРОЛЬНИХ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ГРУП ТВАРИН	284

РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	
ДОСЛІДЖЕННЯ	294
ВИСНОВКИ	306
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	313
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	315
ДОДАТКИ	342

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ

ГМЦР – гемомікроциркуляторне русло;

***** – 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;

гЕПС – гладка ендоплазматична сітка;

ХХД – хімічні харчові добавки в комплексі;

Ki67 – імуногістохімічний маркер проліферативної активності;

CD68 – імуногістохімічний маркер макрофагів;

БНЛЩ – білі нелінійні лабораторні щури;

ВСТУП

Актуальність та обґрунтування вибору теми дослідження. Із зростанням чисельності населення, темпу життя та вибагливості до їжі збільшився попит харчової промисловості на задоволення потреб суспільства. Щодня людина вживає в невеликій кількості харчові добавки разом із їжею, навіть не підозрюючи про їх наявність [1]. Смачна, але не корисна їжа стала поширеною і доступною, що важко знайти продукти, які б не містили харчових добавок [2].

Виробництво харчових добавок стало потужнішим в кінці XX століття. У країнах Європи виробництво та вживання харчових добавок збільшилося на 2%, у США на 4%, у країнах Азії – на 15% [3]. Особливо зростає виробництво підсолоджувачів, кожного року близько на 7%, а загальна кількість харчових добавок перевищує 1500 найменувань, в Україні – 221. Окрім того у країнах Європи дозволено застосовувати у харчовому виробництві більш ніж 400 найменувань ароматизаторів, посилювачів смаку та консервантів [4].

Наявність в продуктах харчових добавок позначена індексом «Е» (Europe) та трьох-, чотирьохзначним номером, що підтверджує перевірку на безпечність даної речовини, встановлені характеристики чистоти та гігієнічна норма у харчових продуктах, в рамках Європейського співтовариства, ідентифікованих згідно до Міжнародної системи класифікації (INS) [5].

Санітарними нормами та правилами використання дозволених харчових добавок ратифіковано Регламентом Європейського парламенту І ради (ЄС) № 1333/2008 від 16 грудня 2008 року (стаття 5, додаток). До небезпечних в Україні добавок відносять E102, E104, E110, E122, E124, E129, заборонені лише три – E121, E123 та E240. Добавки E102, E110, E122 та E124 включені до «Саутгемптонського переліку» та заборонені в Європі, але в Україні широко використовуються [6-7].

Одними із найпоширеніших харчових добавок, які звернули нашу увагу, є глутамат натрію (E621), нітрит натрію (E250) та Понсо 4R (E124). Ці добавки викликають нудоту, різкий біль у животі та грудях, головний біль, підвищення температури тіла, тахікардію, мігрень, алергічні захворювання, епілепсію, депресію, хворобу Альцгеймера, Паркінсона, синдром дефіциту уваги, гіперреактивність у дитячому віці, діабет II типу, що має численні підтвердження у наукових статтях [8-9].

Надниркові залози, які є не лише важливими елементами гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковій системі, але й ендокринними залозами, без виключення піддаються впливу харчових добавок [10]. До сих пір діагностика та лікування надниркових залоз залишається важливою медико-соціальною проблемою. Підтвердженням цьому є дослідження науковців наслідків впливу харчових добавок на надниркові залози щурів: спостерігалася гіпертрофія надниркових залоз, ожиріння за кушингоїдним типом, онкологічні захворювання [11]. Останні роки захворювання надниркових залоз стають все більш поширеними [12].

Зважаючи на вищеперераховані фактори про вплив харчових добавок на гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову та ендокринну систему дане дослідження є актуальним і перспективним як для теоретичної, так і клінічної практики.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана відповідно до плану Полтавського державного медичного університету і є фрагментом науково-дослідницької роботи Полтавського державного медичного університету «Закономірності морфогенезу органів, тканин та судинно-нервових утворів у нормі, при патології та під впливом екзогенних чинників» (№ держреєстрації 0118U004457). У рамках цієї роботи автором проведено дослідження структурної організації та морфометричних показників мозочка щурів за умов дії комплексу харчових добавок.

Мета дослідження: визначити динаміку структурно-функціональних змін кіркової і мозкової речовини надниркових залоз за умов дії комплексу хімічних харчових добавок.

Завдання дослідження:

1. Встановити топографоанатомічні особливості надниркових залоз білих щурів контрольної групи тварин на органному рівні та особливості їх кровозабезпечення;
2. Визначити мікроскопічну, ультраструктурну, морфометричну та імуногістохімічну організацію кіркової і мозкової речовини надниркових залоз білих щурів контрольної групи;
3. Простежити морфологічні зміни пошарової будови надниркових залоз білих щурів при впливі комплексу харчових добавок у ранніх термінах експериментального дослідження;
4. Дослідити особливості морфологічних, морфометричних та електронномікроскопічних змін структурних компонентів надниркових залоз білих щурів на пізніх термінах експериментального дослідження;
5. Визначити вплив комплексу хімічних харчових добавок на морфологічні та морфометричні компенсаторно-приспосувальні зміни елементів ГМЦР надниркових залоз щурів на ранніх термінах експериментального дослідження;
6. Встановити вплив комплексу хімічних харчових добавок на морфологічні та морфометричні компенсаторно-приспосувальні зміни елементів ГМЦР надниркових залоз щурів на пізніх термінах експериментального дослідження;

Об'єкт дослідження – надниркові залози білих щурів та їх структурна організація.

Предмет дослідження – пристосувально-компенсаторні та регенераторні процеси структурних компонентів надниркових залоз білих щурів за умов

впливу на організм комплексу хімічних харчових добавок (глутамату натрію, нітриту натрію, Понсо 4R).

Методи дослідження:

- ін'єкція кровоносного судинного русла білих щурів туш-желатиновою масою – для визначення та візуалізації кровопостачання органу;
- морфометричний метод – для аналізу кількісних змін структурних компонентів надниркових залоз та визначення гемодинамічних змін кровоносних судин;
- гістологічний метод – для визначення на мікроскопічному рівні загальної морфології та процесів структурно-функціональної перебудови надниркових залоз білих щурів контрольної і експериментальних груп;
- електронномікроскопічний метод – для визначення на субмікроскопічному рівні загальної морфології та процесів структурно-функціональної перебудови надниркових залоз білих щурів контрольної і експериментальних груп;
- імуногістохімічний метод – для виявлення структурних елементів, продуктів синтезу клітин та їх рецепторів;
- реконструктивний метод – для візуалізації форми, розмірів і взаємного розташування складових частин надниркових залоз на мікроскопічному рівні;
- статистичний метод – для аналізу достовірності кількісних результатів дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів. Наукова новизна одержаних результатів полягає у тому, що здійснено, за допомогою комплексного підходу, з використанням сучасного методологічного підходу і методів, визначення динаміки структурно-функціональних змін надниркових залоз за умов дії комплексу хімічних харчових добавок, а також їх вплив на адаптивні можливості організму в цілому.

За результатами проведеного дослідження сформульовано та обґрунтовано наукові положення та висновки, зокрема, щодо встановлення подібності надниркових залоз людини і білих лабораторних щурів на макроскопічному, мікроскопічному, ультраструктурному рівнях, з метою послідувочої інтерпретації отриманих результатів на організм людини при пошуку методів і засобів корекції негативного впливу харчових добавок у комплексі, і вперше визначена їх морфометрична характеристика та імуногістохімічний профіль їх організації.

Вперше встановлені морфологічні та морфометричні компенсаторно-пристосувальні та деструктивно-дегенеративні зміни структурних компонентів надниркових залоз при введенні лабораторним тваринам комплексу хімічних харчових добавок.

Наукова новизна виражається у наукових висновках і практичних рекомендаціях, серед яких найбільш вагомими є такі:

уперше:

- встановлено, що у статевозрілих білих лабораторних щурів в відсотковому співвідношенні клубочкова зона займає 8,56 %, пучкова зона – 68,89 %, а сітчаста зона становить 22,55 %;
- визначена морфологічна перебудова структурних компонентів клубочкової зони кіркової речовини, при тривалому вживанні хімічних харчових добавок у комплексі, вказує на можливе порушення синтезу мінералкортикоїдів;
- встановлені процеси морфологічної перебудови пучкової зони при тривалому комплексному надходженні в організм хімічних харчових добавок призводить до деструктивно-дегенеративних змін у структурних компонентах пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз, що у свою чергу може порушувати гомеостаз синтезу глюкокортикоїдів;
- з'ясовано негативний, деструктивно-дегенеративний розвиток морфологічних змін у сітчастій зоні кіркової речовини, при тривалому вживанні

хімічних харчових добавок у комплексі, який може опосередковано вказувати на порушення синтезу статевих гормонів;

- визначена структурно-функціональна перебудова, пристосувально-компенсаторні і деструктивно-дегенеративні зміни мозкової речовини надниркових залоз при дії хімічних харчових добавок у комплексі, що безпосередньо пов'язано з порушеннями синтезу катехоламінів, як гормонів стресу, контролю процесів глікогенолізу і ліполізу, стимуляції серцевих скорочень та вазоконстрикційних процесів в елементах ГМЦР;
- встановлені механізми і клітинні елементи, які беруть участь у реалізації компенсаторно-пристосувальних реакцій та відновлювальних процесів при регенерації кіркової і мозкової речовини надниркових залоз при дії хімічних харчових добавок у комплексі.

дістало подальший розвиток:

- вивчення компенсаторно-пристосувальних реакцій елементів ГМЦР кіркової і мозкової речовини надниркових залоз у відповідь на дію хімічних харчових добавок у комплексі;
- визначення механізму розвитку деструктивно-дегенеративних змін у відповідь на ушкоджувальний агент у в залежності від терміну вживання хімічних харчових добавок у комплексі;
- створено передумови для пошуку способів і засобів по зниженню негативного впливу хімічних харчових добавок;

Практичне значення одержаних результатів. У дисертаційній роботі створено передумови для перегляду Національної нормативно-правової бази у частині зниження, або повної заборони використання у харчових продуктах вмісту і поєднання хімічних харчових добавок у комплексі.

Потребують модернізації і оптимізації комплекси підходи у системі харчування населення України та створено теоретичні передумови для пошуку способів і засобів по зниженню негативного впливу хімічних харчових добавок.

Створено науково обґрунтоване підґрунтя для просвітницької роботи за допомогою медіа впливу серед населення України з метою роз'яснення негативного впливу хімічних харчових добавок і у відповідь ведення здорового способу харчування і життя.

Слід особливу увагу фахівців медичного профілю звертати на осіб, які вживають в їжу харчові продукти, що містять у своєму складі харчові добавки, які як правило виробниками застосовуються у комплексі, періодично контролювати рівень електролітів і показники артеріального тиску, у зв'язку з доведеним в експерименті розвитком деструктивно-дегенеративних змін структурних компонентів клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз, які беруть участь у синтезі мінералкортикоїдів.

Враховувати можливе зниження продукції кортизону, кортизолу, кортикостерону, що у свою чергу може призводити до порушень обміну вуглеводів (у тому числі і глюконеогенезу), ліпогенезу, синтезу білків і безпосередньо колагену, розвитку алергічних реакцій і апоптоз лімфоцитів, що призводить до зниження імунних процесів у зв'язку з дегенеративно-дистрофічними змінами у пучковій зоні кіркової речовини надниркових залоз.

Особливу увагу приділяти контролю рівня тестостерону і естрогенів, у зв'язку можливими порушеннями їх співвідношення, як у чоловіків, так і у жінок, у зв'язку з дегенеративно-дистрофічними змінами у сітчастій зоні кіркової речовини надниркових залоз.

Ретельно і періодично контролювати рівень глюкози та інсулінорезистентність, частоту серцевих скорочень, процесів кровонаповнення та крововідтоку органів у зв'язку з дегенеративно-дистрофічними змінами у мозковій речовині надниркових залоз.

Основні результати дисертаційної роботи впроваджені до навчального процесу та науково-дослідну роботу на кафедрах вищих навчальних закладів України:

- кафедра морфології Сумського державного університету (затв. 10.11.2023);
- кафедра оперативної хірургії з топографічною анатомією Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (затв. 19.10.2023);
- кафедра оперативної хірургії та клінічної анатомії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (затв. 21.11.2023);
- кафедра анатомії людини Харківського національного медичного університету (затв. 24.10.2023);
- кафедра нормальної анатомії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (затв. 10.10.2023);
- кафедра анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії Дніпровського державного медичного університету (затв. 26.10.2023);
- кафедра анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії Буковинського державного медичного університету (затв. 31.10.2023);
- кафедра оперативної хірургії та клінічної анатомії Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського (затв. 03.11.2023);
- кафедра гістології та ембріології Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського (затв. 09.11.2023);
- кафедра анатомії людини Івано-Франківського національного медичного університету (затв. 06.11.2023);
- кафедра анатомії людини Одеського національного медичного університету (затв. 31.05.2024);
- кафедра анатомії людини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (затв. 27.12.2023);

Всього 12 актів упровадження результатів дисертаційного дослідження.

Особистий внесок здобувача. Наукова кваліфікаційна робота є власною науковою працею здобувача, де самостійно була проаналізовано наукові

джерела по даній темі, здійснено патентно-інформаційний пошук, визначено мету, завдання та предмет дослідження, проведено експеримент і забір матеріалу для морфометричних, гістологічних, імуногістохімічних, електронно-мікроскопічних досліджень. Здобувачем було зроблено фотографування гістологічних препаратів та їх опис з метою дослідження змін структурних компонентів надниркових залоз щурів після впливу комплексу харчових добавок, здійснено морфометричний і статистичний аналіз результатів та оформлення розділів дисертації. Внесок співавторів спільних публікацій полягає в науковому консультуванні, обговоренні методик експериментального дослідження, обговоренні та технічній допомозі в підготовці публікацій за результатами досліджень. Практичні рекомендації та головні висновки були сформовані разом із науковим керівником, який на кожному етапі дослідження надавав консультативну допомогу. У наукових працях, що були опубліковані у співавторстві, використано весь матеріал автора та його участь є ключовою і визначальною.

Апробація результатів дисертації. Наукові положення дисертаційної роботи оприлюднені на:

- Восьмій Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (6-8 листопада 2024 року, Дніпро);
- 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 «Тканинні реакції в нормі, експерименті та клініці», присвячена пам'яті члена-кореспондента НАМН України, д.мед.н., професора Ю.Б. Чайковського (8-9 червня 2023 року, Київ);

- Другому Міжнародному морфологічному симпозіумі (**2 роботи**) «Bulletin of problems biology and medicine». 2023;2(169 addition):6, 7 (20 червня, 2023 року);
- Науково-практичній конференції до 100-річчя від дня народження академіка Заріфи Алієвої (18 березня 2023 року, Азербайджан, Баку);
- Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука – 2022» (2 грудня 2022, Полтава);
- Другій Міжнародній науково-практичній конференції «Науковий прогрес: інновації, досягнення та перспективи» (6-8 листопада 2022 року Мюнхен, Німеччина);
- The 2nd International scientific and practical conference. International Journal for Research Trends and Innovation. 2022;7(8):1162-1164 (серпень 2022 року);
- Третій Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні дослідження у світовій науці» (12-14 червня 2022, Львів);
- 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);
- Всеукраїнській конференції з міжнародною участю «Медико-біологічні аспекти та мультидисциплінарна інтеграція в концепції здоров'я людини» (9-11 квітня 2020, Тернопіль);
- Міжнародній науково-практичній конференції «Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини» (22-23 жовтень 2020);
- Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми морфології людини», присвяченої 80-річчю професора С.Ю. Масловського (2020 Вер 23-25 вересня 2020 року, Харків);

- Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених "Медична наука в практику охорони здоров'я" (22 листопада 2019 року, Полтава).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 23 наукові праці, із них 4 публікації, внесених до переліку наукових виданнях, на дату опублікування включених до переліку наукових фахових видань України категорії Б; 4 публікації у періодичних наукових виданнях, проіндексованих у базі даних Scopus; 15 робіт у збірниках матеріалів конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій, як національного так і міжнародного рівнів.

Структура та обсяг дисертаційної роботи. Дисертаційна робота побудована за класичним принципом і викладена державною мовою на 358 сторінках друкованого тексту, основний заліковий текст становить 274 сторінки. Дисертаційна робота включає: анотації (українською та англійською мовами), зміст, перелік умовних скорочень, вступ, аналітичний огляд літератури, розділ з описом матеріалів та методів дослідження, чотири розділи результатів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів досліджень, висновки, список використаних джерел і додатки. Дисертація ілюстрована 166 рисунками, 6 формулами, 4 таблицями. Список цитованої літератури налічує – 202 джерел.

РОЗДІЛ 1

АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Захворювання надниркових залоз – важлива медико-соціальна проблема

Надниркові залози давно є об'єктами наукового інтересу. Це пов'язано із її неоднорідною структурою, великою кількістю гормонів, складною іннервацією та численними функціями [13]. Надниркові залози є яскравим прикладом паракринних взаємодій між кірковою та мозковою речовиною як гістогенетично різних тканин. Надниркові залози – не лише важливі елементи у структурі гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, але й ендокринні залози, які є джерелом стовбурових клітин, що здатні до відновлення кіркової речовини [14, 15]. Вони забезпечують реакції адаптації та всі процеси обміну в організмі людини, також слугують головною стрес-реалізуючою системою. Лікування і діагностика хвороб надниркових залоз залишається актуальною медико-соціальною проблемою.

Завдяки широкому використанню новітніх методів візуалізації виявлення захворювань надниркових залоз стає все більш поширеним та можливим на ранніх стадіях [16]. Першим вибором визначення захворювання слугує магнітно-резонансна томографія, яка дає змогу визначити злоякісність чи доброякісність захворювання, уникнення зайвих хірургічних маніпуляцій та раннє виявлення захворювання, навіть до появи скарг. Широке застосування сцинтиграфії та ангіографії дозволяє виявити навіть функціонально неактивні пухлини (інциденталоми), кількість яких за останні роки значно знизилася саме через раннє їх виявлення.

Хронічний стрес, нераціональне, неякісне харчування безпосередньо впливає на ланку гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, а особливо на надниркові залози як органів, що відповідають на адаптацію організму до стресу

[17]. Кора надниркових залоз відповідає за синтез глюкокортикоїдів та мінералортикоїдів та є додатковим джерелом андрогенів естрогенів [18]. Мозкова речовина відповідає за синтез катехоламінів, які відіграють роль у збудженні та формуванні пам'яті.

Кортикостероїди кори надниркових залоз контролюються гормоном передньої частки гіпофізу – адренокортикотропним гормоном (АКТГ). АКТГ стимулює секрецію кортикостероїдів, що відповідає за розмноження клітин надниркових залоз, підтримує їх функцію та морфологічну структуру [19]. Гіпоталамус, продукуючи кортиколіберин, регулює адренокортикотропну функцію гіпофізу. Кортиколіберин надходить до гіпофізу та стимулює секрецію кортикотропіну, який відповідальний за перетворення холестерину у прегненалон [20]. Також велику роль у продукції кортикостероїдів відіграє ренін-ангіотензинова система. Ренін синтезується нирками та відповідає за перетворення ангіотензиногену в ангіотензин I, з якого утворюється в крові ангіотензин II, що є стимулятором секреції мінералортикоїдних гормонів [21].

Попередник стероїдних гормонів – холестерин, концентрація якого знаходиться під контролем АКТГ. Змінюючи метаболізм холестерину, АКТГ регулює стероїдогенез у надниркових залозах та його перерозподіл в середині клітин і мітохондріях [22]. Синтез АКТГ, як і кортизолу має циркадний ритм і максимальна концентрація їх спостерігається зранку.

Синтез і метаболізм кортикостероїдів є складним та важливим механізмом і включає в себе реакції гідроксилування за участю цитохрому Р-450. Наявність великої кількості ліпідів, ненасичених жирних кислот є передумовою до перекисного окиснення ліпідів. Продукти вільнорадикального окиснення діють негативно на внутрішньоклітинні структури. Фермент надниркових залоз глутатіон відіграє надважливу роль у захисті клітин.

У надниркових залоз гормони не накопичуються, а лише синтезуються. Секреція та виділення кортикостероїдів не є постійною, а підвищується під час стресових ситуацій [23].

Мінералокортикоїди синтезує клубочкова зона надниркових залоз. Основним мінералокортикоїдом є альдостерон, синтез і секрецію якого стимулюють ангіотензин II, АКТГ, високі концентрації K^+ і Na^+ .

Мінералокортикоїди стимулюють реабсорбцію Na^+ , Cl^- і HCO_3^- у дистальних канальцях нирок та виведення K^+ , H^+ і NH_4^+ . Альдостерон утворює єдину систему ренін-ангіотензин-альдостерон, яка регулює артеріальний тиск та водно-електролітний баланс. Під час стресових реакцій він підвищує реабсорбцію води, що збільшує об'єм циркулюючої крові [24].

Глюкокортикоїди регулюють майже всі процеси в організмі. Основна їх дія спрямована на регуляцію вуглеводного обміну, що проявляється підвищеним рівнем глюкози крові, стимулюючи процеси глюконеогенезу в печінці, вивільнення субстратів глюконеогенезу із периферичних тканин. Це відбувається під час голодування та дефіциті інсуліну. Глюкокортикоїди стимулюють синтез ліпідів у печінці та розпад їх у жировій тканині [25]. Значно підвищують витривалість організму до факторів стресу (оперативне втручання, інфекційні захворювання, тривале голодування). У високих концентраціях глюкокортикоїди гальмують майже всі фази запалення. Вони знижують утворення антитіл та стимулюють гемопоез.

Гіпофункція пучкової кори надниркових залоз призводить до Аддісонової хвороби, а гіперфункція – до хвороби Іценко-Кушинга.

Гідрокортизон (кортизол) та кортикостерон складають приблизно 80% від загальної кількості кортикостероїдів, які надходять до кров'яного русла. Кортизол є протизапальним гормоном, що займає важливе місце в розвитку адаптаційного синдрому, коли організм менш сприятливий до будь-яких стресових чинників. Він не лише вмикає стрес-лімітуючий механізм, але і є стимулятором синтезу ліпокортину в печінці – інгібітора фосфоліпази A_2 , отже гальмується синтез простагландинів та розвиток реакції запалення. Кортизол стимулює синтез білків та нуклеїнових кислот у печінці та гальмує і стимулює розпад цих структур у м'язах, лімфоїдній тканині, жировій тканині та кістках.

Даний гормон знижує кількість циркулюючих базофілів в крові, що знижує прояви алергічних реакцій, пригнічує вихід гістаміну і серотоніну, зменшуючи проникність судинної стінки, що протидіє набрякам. Також вони пригнічують утворення інтерлейкіну², гальмуючи проліферацію лімфоцитів, що застосовується у практиці попередження реакції відторгнення трансплантата.

У клінічній практиці кортизол та його похідні використовують як протизапальні, протиалергічні препарати. Але слід пам'ятати, що високі дози екзогенних глюкокортикоїдів пригнічують секрецію АКТГ за принципом негативного зворотного зв'язку, і навіть після відміни препаратів, синтез глюкокортикоїдів знижується.

Кортизол підвищує вплив катехоламінів та стінки кровоносних судин, у зворотньому випадку виникає гіпотензія. Глюкокортикоїди проходять через гематоенцефалічний бар'єр. Їх дефіцит викликає депресію, емоційну лабільність, дратівливість, а також надлишок викликає схожі симптоми.

Статеві гормони синтезуються у сітчастій зоні та в меншій мірі у пучковій зоні – андрогени. Вони є життєво важливими для правильної роботи чоловічої та жіночої репродуктивної системи, емоційного стану, росту, розвитку, підтримання м'язової та кісткової тканини [26]. Андрогени відповідають за статеве дозрівання та набуття первинних і вторинних статевих ознак, прискорюють згортання крові. Андрогени є попередниками естрогенів. Естрогени регулюють менструальний цикл, розвиток жіночих вторинних статевих ознак, забезпечують нормальне функціонування репродуктивної системи, підтримують вагітність та лактацію, покращують стан кісткової тканини, підтримують метаболізм та жировий обмін.

Захворювання надниркових залоз часто призводять до тяжких станів, початкові прояви яких не мають чіткої клінічної симптоматики та можуть проходити атипово для кожного індивіда, що є наслідком невчасного діагностування патології [27]. Не дивлячись на значні успіхи у діагностуванні та лікуванні таких хворих, основне питання проблеми пухлин надниркових залоз є

невирішеним. У пацієнтів, які лікуються у терапевтичних відділеннях з приводу артеріальної гіпертензії, причиною даної патології може бути феохромоцитома, занедбані форми раку надниркових залоз, що часто метастазують у легені.

Використаємо Міжнародну статистичну класифікацію хвороб надниркових залоз за МКБ-10 [28]:

374. Злоякісне новоутворення наднирникової залози

374.0 Коркової речовини наднирникової залози

374.9 Наднирникової залози неуточнене

375 Злоякісне новоутворення інших ендокринних залоз і родинних структур

375.5 Аортального гломуса й іншого параганглія

379.7 Вторинне злоякісне новоутворення наднирникової залози

D35 Доброякісне новоутворення наднирникової залози

E24 Синдром Іценко-Кушинга

E24.0 Хвороба Іценко-Кушинга, гіперадренокортицизм, гіпофізарного походження

E24.3 Ектопічний АКТГ-синдром

E24.8 Інші стани, які характеризуються кушингоїдним синдромом

E24.9 Синдром Іценко-Кушинга неуточнений

E26 Гіперальдостеронізм

E26.0 Первинний гіперальдостеронізм

E27 Інші порушення надниркових залоз

E27.0 Інші види гіперсекреції коркової речовини надниркових залоз

E27.8 Інші уточнені порушення наднирникової залози

Порушення функції кіркової речовини надниркових залоз проявляється гіпо- або гіперфункцією. Гіпофункція первинна – ураження самої кори надниркових залоз (хвороба Аддісона), вторинна – ураження гіпофізу.

Кіркова і мозкова речовина надниркових залоз під час ембріонального розвитку походять відповідно із мезодерми та клітин нервового гребеня. Не

дивлячись на різне походження ці дві речовини тісно пов'язані. Оскільки надниркові залози є життєво важливими органами, порушення їх формування може призводити до тяжких патологій, таких як недорозвиток надниркових залоз, недостатній синтез гормонів або ж навпаки надмірний синтез. Вплив шкідливих речовин під час вагітності на ранніх стадіях формування надниркових залоз може призвести до тяжких ендокринних розладів.

Дефіцит гормонів надниркових залоз викликає порушення обмінних процесів та функціонального стану органів і систем. Через недостатність глюкокортикоїдів виникають порушення вуглеводного та білкового обміну, виникнення гіпоглікемії, зниження синтезу альбумінів, пригнічення еритро- та лейкопоезу [29, 30]. Зниження адаптаційних процесів до стресових ситуацій та реакцій на інфекційні захворювання. Недостатній синтез мінералортикоїдів призводить до втрати води і натрію, зниження артеріального тиску, оскільки порушується ренін-ангіотензин-альдостероновий механізм, що є причиною порушення мікроциркуляції та утилізації кисню тканинами. Порушення у продукуванні андрогенів призводить до порушення статевої функції і зниження процесів анаболізму, які проявляються стратою маси тіла, м'язовою атрофією.

Первинна недостатність кори надниркових залоз (хвороба Аддісона) проявляється в основному дефіцитом кортизолу. Причинами можуть бути аутоімунізація, інфекційні захворювання, новоутворення, порушення метаболізму, вроджені порушення, вплив медичних препаратів. Найкласичнішим проявом даного захворювання є гіперпігментація шкіри у ділянках, які піддаються інсоляції або постійному стисненні одягом, що є причиною надлишкового синтезу АКТГ та меланотропіну (МТГ), оскільки їх секреція не гальмується кортизолом [29-31]. При цьому хворий відчуває постійну слабкість, погану переносимість фізичного навантаження, втрату ваги, біль у м'язах і суглобах.

Вторинна недостатність кори надниркових залоз (вторинний гіпокортицизм) є причиною довготривалої недостатності гормонів кори

надниркових залоз як наслідок низької концентрації АКТГ [31-32]. Клінічно симптоми є тотожними таким при хворобі Аддісона, але проявляються повільніше і виражені слабше [31]. Основною відмінністю є гіпопигментація шкіри як наслідок дефіциту АКТГ та МТГ.

Синдром Іценка-Кушинга виникає внаслідок надлишкової секреції глюкокортикоїдних гормонів, в основному кортизолу. Ендогенний викликається внаслідок надлишкової секреції глюкокортикоїдів наднирковими залозами та екзогенний, що спричинений перевищенням лікувальних доз замісної терапії [33]. Симптоми є досить характерними: ожиріння за центральним типом, «місяцеподібне» обличчя, атрофія м'язів кінцівок і тулуба, стрії на животі, стегнах, гіперпигментація шкіри, артеріальна гіпертензія.

Хвороба Іценко-Кушинга зумовлена порушенням регуляції гіпаталамо-гіпофізарно-надниркової системи із надлишком продукції адренокортикотропного гормону, що спричиняє вторинну гіперплазію і гіперфункцію надниркових залоз [34]. Клінічно захворювання супроводжується картиною синдрому гіперкортицизму, обумовленого тривалою дією надмірної концентрації кортикостероїдів.

Гіперфункція надниркових залоз поділяється на первинну і вторинну. Первинний гіперальдостеронізм (синдром Конна) є наслідком пухлин клубочкової зони. Характеризується надмірною продукцією альдостерону, що може спричинити: затримку води і натрію, збільшивши об'єм крові та викликати гіпертонію; гіпокаліємію, яка може стати причиною м'язової слабкості, судом, парестезій, аритмії; метаболічний алкалоз, може бути наслідком підвищеної екскреції іонів водню [35].

Феохромоцитома відноситься до APUD-ом, може синтезувати серотонін, кортикотропін, кальцитонін, соматостатин, ВІП, вазоконстриктор (нейропептид V), але найчастіше пухлина секретує адреналін і норадреналін [36]. Часто її перебіг безсимптомний, проте може проявлятися інсультом, інфарктом міокарда, кровотечею шлунково-кишкового тракту, гіпертонічним кризом.

Беручи до уваги таку кількість захворювань надниркових залоз та впливу цих порушень на організм людини, є необхідність більш досконалого дослідження дії на них різних патологічних чинників та звертати увагу на вивчення цієї проблеми.

1.2 Структурна організація надниркових залоз в нормі та при дії екзогенних чинників.

Знання структурної будови надниркових залоз дозволяє застосовувати ці знання під час навчання здобувачів з курсу анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії, а також інших курсів у медичних закладах України.

Надниркові залози розвиваються із мезотеліальних клітин мезодермального походження, які розміщуються між коренем брижі та уrogenітальними валиками [22-25]. Мезодермальні клітини проникають у глибоко розташовану мезенхіму та формують велике скупчення із еозинофільних клітин, яке згодом перетвориться на функціональну фетальну кору. Потім друга частина клітин, що виходить із мезотелію задньої черевної стінки, огортає перше скупчення клітин [24]. Відносно маси тіла надниркова залоза набуває своєї максимальної маси приблизно на 4-му тижні вагітності. Згодом надниркові залози за масою та розміром стають такими, як і в дорослої людини. Вони синтезують 100-200 мг стероїдних гормонів на день, це у два рази більше, ніж такі у дорослого.

Поверхнево надниркові залози схожі із такими з дорослою людиною. Більша частина надниркової залози у III триместрі вагітності формується із тяжів еозинофільних клітин. Цю частину залози називають фетальна кора або фетальна зона. Інша частина залози складається із периферійного шару маленьких клітин, де мало цитоплазми [37]. Постійна кора утворюється в результаті вторинного скупчення клітин мезодерми. Дана кора стає схожою на клубочкову зону. У цій зоні клітини розташовуються дугоподібними групами,

що формуються у короткі тяжі, з'єднуючись із тяжами у фетальній зоні, що знаходиться дещо нижче. У клітинах постійної кори відмічаються дрібні мітохондрії із кристами, велика кількість рибосом і цистерн комплексу Гольджі. Клітини фетальної зони великого розміру, мають неправильну та різну форму, розміщені у вигляді тяжів. У них знаходяться мітохондрії із кристами, дрібні краплі ліпідів, розвинена гладка ендоплазматична сітка та комплекс Гольджі. Дані характеристики притаманні клітинам, що продукують стероїди.

Надниркові залози плода не мають чітко сформованої мозкової речовини. Хромафінні клітини виявляються, проте розкидані хаотично у клітинах фетальної зони. Вони розвиваються із нервового гребеня та надходять до фетальної в період її формування [38]. Кровопостачання постійної кори і фетальної зони відбувається за допомогою синусоїдних капілярів. У паренхімі надниркових залоз плода артеріоли відсутні, на відміну від таких у новонародженого. Надниркова залоза плода разом із плацентою утворюють плодо-плацентарну одиницю, стимулюючи один одного.

Фетальна кора після народження зазнає швидких інволюційних змін, внаслідок чого у перший місяць життя надниркова залоза значно зменшується [39]. Постійна кора росте, дозріває, утворюючи три зони кіркової речовини. Клітини фетальної зони зникають, натомість хромафінні клітини скупчуються, утворюючи мозкову речовину надниркових залоз.

Надниркові залози розташовуються в заочеревинному просторі, на верхньому полюсі нирок та оточені жировою клітковиною. Залози секретують стероїдні гормони та катехоламіни. Вони складаються із двох зон; кіркової та мозкової. Кіркову речовину поділяють на три зони: клубочкова, пучкова, сітчаста [40].

Клубочкова зона містить клітини, які розташовані щільними скупченнями овоїдної форми, які зв'язані із тяжами клітин пучкової зони. Ці клітини невеликого розміру, ядра сферичної форми щільно розташовані та інтенсивно забарвлені [23, 24]. Кожна з цих груп клітин оточена фенестрованими

синусоїдними капілярами. Клітини містять розгалужену гладку ендоплазматичну сітку, велику кількість комплексів Гольджі, мітохондрії із кристами, рибосоми та цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки, поодинокі ліпідні краплі. Клубочкова зона є місцем синтезу альдостерону, який регулює артеріальний тиск [25]. Альдостерон має прямий вплив на головні клітини дистальних ниркових трубочок, слизової шлунка, потових та слинних залоз. Ренін-ангіотензин-альдостеронова система має контроль над клубочковою зоною за допомогою механізму зворотного зв'язку.

Пучкова зона містить великі та багатогранні клітини. Вони розташовуються у вигляді тяжів, що утворені 1-2 клітинами та розділені за допомогою синусоїдних капілярів. Клітини мають слабо забарвлене ядро, спостерігаються двоядерні клітини. Вони містять розвинену гладку ендоплазматичну сітку та мітохондрії [41]. Клітини цієї зони мають розвинений комплекс Гольджі та багато цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки. Клітини пучкової зони синтезують глюкокортикоїди (кортизол та кортикостерон) та невелику кількість гонадокортикоїдів.

Сітчаста зона має клітини менші за розміром, ніж клітини пучкової зони. Клітини групуються у тяжі, що розділені фенестрованими капілярами. Цитоплазма містить не багато ліпідних включень, добре розвинену гладку ендоплазматичну сітку та багато мітохондрій, проте невелику кількість цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки [42]. Продуктом секреції сітчастої зони є гонадокортикоїди, що впливають на розвиток вторинних статевих ознак.

Мозкова речовина – центральна частина надниркових залоз, складається із великих епітеліоїдних клітин – хромафінних клітин, які є модифікованими нейронами. Хромафінні клітини розташовуються у вигляді скупчень овоїдної форми та коротких взаємопов'язаних тяжів. До секреторних клітин дуже близько підходять кровоносні капіляри. Хромафінні клітини містять велику кількість гранул, гранулярну ендоплазматичну сітку та розвинений комплекс

Гольджі. Норадреналін продукується клітинами з великими пухирцями, адреналін – клітинами із меншими пухирцями.

Кровопостачання надниркових залоз здійснюється верхньою, середньою та нижньою наднирковими артеріями та дренуються наднирковими венами. Артерії розгалужуються на багато дрібних та пронизують капсулу. У капсулі артерії розгалужуються, утворюючи капсульні капіляри; фенестровані кіркові синусоїдні капіляри (кровопостачають кіркову речовину та переходять у фенестровані синусоїдні капіляри мозкової речовини) та артеріоли мозкової речовини, що проходять через кіркову речовину і несуть кров до синусоїдних капілярів мозкової речовини. Вenuли, що утворилися із кіркових та мозкових синусоїдних капілярів, стають малими збірними венами та впадають у центральну вену. Далі центральна вена із правої надниркової залози впадає у нижню порожнисту вену, із лівої – у ліву ниркову вену.

Лімфатичні судини знаходяться в капсулі, навколо великих судин залози та в мозковій речовині.

Деякі дослідники проводили експериментальні дослідження, що стосувалися впливу екзогенних та ендогенних чинників на надниркові залози. Було доведено негативний вплив різноманітних хімічних речовин на надниркові залози [43]. У сільському господарстві часто пестициди та інсектициди, що містять речовини, які впливають на всі органи і системи, зокрема на ендокринну систему та надниркові залози. Зокрема органофосфати пригнічують активність ферментів, що необхідні для синтезу стероїдних гормонів, що в свою чергу призводить до зниження концентрації кортизолу та альдостерону, ДДТ та його похідні викликають гіпертрофію кори надниркових залоз [44]. Фталати і бісфенол А, що застосовуються у масовому виробництві пластмаси, знижують рівень кортизолу та призводять до розвитку метаболічних захворювань [45]. Важкі метали: свинець, ртуть, кадмій викликають атрофію кори надниркових залоз, знижують продукування кортикостероїдів, таким чином послаблюють

здатність організму боротися із стресом [46]. Кадмій призводить до гіпертрофії надниркових залоз, стимулюючи надмірне утворення альдостерону [47].

У літературі були наявні дані про стан надниркових залоз нащадків щурів, що були виношеними в умовах пасивного куріння батьків. Було виявлено, що в нащадків таких пасивних курців виникли зміни кіркової речовини за рахунок збільшення розмірів сітчастої зони [48]. У пучковій зоні спостерігався цитоліз губчастих кортикостероцитів, а отже зменшення їх кількості.

Під час експериментального пошкодження однієї надниркової залози із збереженням іншої, було відмічено регенераційну гіпертрофію ушкодженої залози та компенсаторну гіпертрофію неушкодженої. Компенсаторна гіпертрофія кіркової речовини надниркової залози відбувалася за рахунок кортикостероцитів капсули, а мозкова – за рахунок неушкоджених ендокриноцитів [49].

Вплив на надниркові залози екстремальних факторів, таких як гіпертермія та надмірні фізичні навантаження, викликає дефекти організації ендокриноцитів та деструкцію клітин загалом [50]. При термічному опіку спостерігалися виражені дисметаболічні розлади мозкової речовини [51, 52].

Під час моделювання експериментального стрептозоцинового цукрового діабету уже на ранніх термінах виникають патологічні зміни, такі як потовщення пучкової зони та зменшення розміру ендокриноцитів [53]. На 14 добу даного експерименту зросла активність кори надниркових залоз, із збільшення площі ендокриноцитів клубочкової пучкової та сітчастої зон, а також збільшення їхніх ядер та підвищення рівня кортизолу в крові [54].

Зміни надниркових залоз при комбінованій алкогольно-наркотичній інтоксикації проявляються ознаками підвищеної активності клітин, що характерно реакції стресу [55]. Окрім цього спостерігалися зміни гемодинаміки мікроциркуляторного русла та компенсаторні зміни в кірковій та мозковій речовині, а саме розширення гемокапілярів, набряк ендокриноцитів та

хромафіноцитів. Були виявлені явища сладжу, крововиливів, втрата правильної структури ендокриноцитів клубочкової зони.

Під час дослідження впливу гіпотермії на надниркові залози, уже із 1 доби були чітко виражені реактивно-набрякові явища у стінках судин та паренхіми надниркових залоз із спазмованими ділянками артерій та дилатації вен [56]. Спостерігались підвищення концентрації адреналіну та кортизолу в крові. Із 3 по 7 добу визначалися деструктивні зміни із неповним руйнуванням клітинних структур та компенсаторні зміни у вигляді гіпертрофії пучкової зони. Із 14 по 30 добу експериментального дослідження спостерігалися компенсаторно-відновлювальні механізми: архітектоніка органу поступово почала відновлюватися, як і прискорилися процеси регенерації у паренхімі надниркових залоз та стінках судин.

Після експериментальної термічної травми у надниркових залозах спостерігалось збільшення кіркової та мозкової речовини за рахунок інтрацелюлярного набряку [50-52]. Це свідчить про наростання проявів деструктивних та дистрофічних процесів. Спостерігалися ендокриноцити з ознаками цитоплазматичного набряку, гіперхромія ядер, вазодилатація мікросудин, ділянки некрозування та розростання сполучної тканини [51, 52].

За умов тривалого стиснення уже після 1-ї доби спостерігалися зміни у гемомікроциркуляторному руслі [57]. Судини були розширеними та повнокровними із сладж-ефектом еритроцитів. У клубочковій зоні спостерігалися клітини із ознаками вакуольної дистрофії та некротизації. У пучковій та сітчастій зонах спостерігалися деструктивні клітини. У мозковій речовині було виявлено деструкцію хромафіноцитів та набряком тканин. Епінефроцити кількісно переважали над норепінефроцитами, що вказує на посилення продукції адреналіну.

На фоні термічного опіку у мозковій речовині надниркових залоз спостерігалися метаболічні порушення, що характеризувалися продукцією вторинних продуктів перекисного окислення, які спричинюють вторинну

деструкцію клітини. У тканині мозкової речовини було помічено високий рівень білка, що може вказувати на розвиток компенсаторних змін під час стресу.

Під час моделювання експериментальної гіперглікемії на надниркові залози було спостерігалися як адаптаційно-компенсаторні, так і деструктивні ремоделювання стінок судин [53, 54]. Вони були кровонаповнені, набряклі, середня оболонка потовщена, сполучнотканинні структури адвентиції були дезорганізованими, а також розвинувся склероз та периваскулярний набряк. Після 60 діб вплив гіперглікемії спричинив ще більш виражені деструктивні зміни. Зокрема, було виявлено значну кількість деструктивних гемокапілярів, деструкція та десквамация ендотеліоцитів, а також виражений периваскулярний набряк, що охоплював як мікросудини, так і стінки артеріол і венул. Спостерігалися також інфільтрація судинних стінок, наявність тромбозу, ділянки діapedезу, що свідчило про серйозне порушення кровопостачання надниркових залоз [54].

Експериментальні дослідження вчених спрямовані також на вивчення впливу харчових добавок на надниркові залози. Одним із найпоширеніших є аспартам (E951). Це харчовий підсолоджувач, що часто використовується для надання смаку низькокалорійним напоям [58]. В межах рекомендованих доз його вважають безпечним, проте часте вживання призводить до впливу на ендокринну систему, в тому числі на надниркові залози. Одним із компонентів аспартamu є фенілаланін [59]. Він впливає на концентрацію нейротрансмітерів у нервовій системі, що безпосередньо впливає на гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову систему [60]. Це може провокувати надмірний синтез кортизолу. Процес розпаду аспартamu супроводжується утворенням метанолу. Оксидативний стрес пошкоджує клітини, в тому числі клітини надниркових залоз, що призводить до порушення секреції гормонів [61]. Довготривале вживання аспартamu впливає на концентрацію глюкози в крові, що може викликати надмірну продукцію кортизолу [62].

Поширеним консервантом також є бензоат натрію (E211), що застосовується для запобігання росту бактерій у продуктах. Бензоат натрію викликає утворення вільних радикалів, що призводить до оксидативного стресу [63]. У високих концентраціях консервант здатен до пошкодження клітин органів, включаючи надниркові залози. Після експериментального впливу бензоату натрію на щурах спостерігалися набряк, порушення структури клітин надниркових залоз та зниження продукції гормонів [64].

Згідно висновкам дослідників, надниркові залози є мішенями для шкідливих речовин.

На жаль, під час огляду літератури не були наукові експериментальні дослідження про вплив комплексу харчових добавок, а саме глютамату натрію (E621), нітриту натрію (E250) та понсо 4R (E124) на структурні компоненти надниркових залоз.

Були знайдені роботи, коли дослідники вивчали лише дію однієї харчової добавки на надниркові залози та організм в цілому. Вплив харчових добавок може викликати як короткострокові, так і довгострокові наслідки, адже вони впливають на ендокринну систему шляхом стимуляції або зниження продукції гормонів. Харчові добавки підвищують концентрацію кортизолу, що впливає на рівень глюкози. Це в свою чергу призводить до затримки жиру в організмі та підвищення апетиту, що призводить до надмірної ваги та розвитку метаболічного синдрому [65]. Зміни в роботі гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи можуть підвищувати ризик розвитку хронічних захворювань: цукровий діабет 2-го типу, серцево-судинні захворювання [66].

Тривале вживання харчових добавок може викликати синдром дефіциту уваги та гіперактивності (СДУГ) дітей. Гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова система регулює рівні кортизолу в організмі та впливає на нейропсихічні процеси, зокрема увагу, імпульсивність та гіперактивність [67, 68]. Надниркові залози продукують кортизол, що впливає на когнітивні функції та регулює енергетичний баланс. Порушення синтезу кортизолу може спричинити

зниження уваги, емоційну лабільність та підвищену імпульсивність [69]. Високий або низький рівень кортизолу може мати різні наслідки: хронічний стрес або знижена реакція на стрес можуть як погіршувати симптоми СДУГ, так і впливати на загальний стан здоров'я [70].

1.3. Механізм дії харчових добавок на структурну організацію органів та систем органів.

Смак відіграє важливу роль в житті кожного і формує не лише харчові вподобання, але й впливає на емоційний стан та якість життя людини. Це важливий сенсорний механізм, який допомагає людині розрізняти корисне від шкідливого та придатність продуктів [71]. Однак із розвитком харчової індустрії значення смакових відчуттів змінюється: виробники стали активно створювати продукти харчування із інтенсивними, насиченими смаками, що сприяє формуванню звички до переїдання та вживання нездорової їжі. Часто продукти, як лежать на полицях магазинів, містять штучні підсолоджувачі, підсилювачі смаку та ароматизатори, що стимулюють споживача знову і знову повертатися до таких покупок.

Сьогодні харчова промисловість активно використовує різноманітні смаки для приваблення споживачів, додаючи синтетичні підсилювачі смаку, які збуджують апетит і формують харчову залежність [72]. Це часто призводить до переїдання, погіршення здоров'я, а також до розвитку таких захворювань, як ожиріння, серцево-судинні та шлунково-кишкові розлади. Водночас, здорова їжа, яка може потребувати багато часу на приготування та не містить підсилювачів смаку, все більше втрачає популярність, адже не викликає таких яскравих смакових вражень [73].

Щодня людина споживає їжу, що містить харчові добавки та консерванти, однак не поспішає від неї відмовлятися, попри загальновідомий факт про її шкоду [74]. Смачна, але не корисна їжа стала настільки звичною і доступною,

що втриматися від спокуси скуштувати хоча б трохи стає дедалі важче для кожного.

Харчові добавки – це синтетичні та природні речовини, що додаються до продовольчої сировини, напівфабрикатів чи готових продуктів для покращення смаку, аромату, кольору та текстури [75]. Наприкінці ХХ століття виробництво харчових добавок стало надзвичайно потужною індустрією. У Європі їх використання і виробництво зросло на 2%, у США – на 4,4%, а в Азії – на 10-15%. Особливо швидко збільшується виробництво підсолоджувачів (щороку на 7%) [76]. У світі застосовується близько 500 найменувань харчових добавок, тоді як у США їх понад 1500, у країнах ЄС – близько 1200, а в Україні – 221. Крім того, в ЄС дозволено використання понад 400 ароматизаторів і смакових добавок [77]. Покращені смакові характеристики продуктів сприяють відбору, споживанню та ефективному засвоєнню їжі [78].

У сучасній літературі описано наслідки вживання окремих харчових добавок, проте практично відсутні дослідження про їхній вплив на організм при одночасному надходженні декількох хімічних сполук. Це робить дослідження потенційних патологічних змін в організмі при щоденному споживанні харчових добавок, навіть у межах допустимих норм, особливо актуальним.

Відповідно до визначення ВООЗ, харчові добавки – це речовини, які додають до продуктів для підвищення їх безпечності, подовження терміну зберігання, поліпшення смакових характеристик, консистенції та зовнішнього вигляду [79, 80]. Їх використання обумовлене потребами харчової промисловості, оскільки масове виробництво продуктів значно відрізняється від домашнього приготування. Харчові добавки необхідні для збереження товарного вигляду продукції, однак вони не повинні вводити покупців в оману щодо складу продуктів. Сьогодні в харчовій промисловості застосовується кілька тисяч добавок, про наявність яких споживач може навіть не здогадуватись [81].

Вміст харчових добавок у продуктах повинна позначатися індексом «Е» відповідно до стандартів Європейського Союзу та згідно з Міжнародною системою класифікації (INS) [82]. Серед найпоширеніших добавок, які будуть розглянуті, – глутамат натрію (Е 621), нітрит натрію (Е 250) та Понсо 4R (Е 124) [83].

Глутамат натрію (Е621) – це одна із найбільш розповсюджених амінокислот у природі, яка також синтезується в організмі людини та є основною складовою білків і пептидів у тканинах [84]. Вона грає важливу роль у метаболізмі. Глутамат натрію, як харчову добавку, відкрив у 1908 році японський вчений Кікунае Ікеда [85]. Він уперше виділив цю сполуку з морських водоростей та визначив її властивість посилювати смак, назвавши цей новий смаковий відтінок «умамі» - п'ятий базовий смак поряд із солодким, кислим, солоним та гірким [86]. Вчений запатентував метод виробництва відкритої речовини, і вже незабаром компанія «Ajinomoto» розпочала виробництво глутамату натрію, що швидко набрав популярності у всьому світі.

У промисловості для отримання глутамату натрію використовують цукровий буряк, цукрову тростину, патоку, які ферментують за допомогою дріжджових бактерій [87]. Глутамат сам по собі не впливає на смак їжі, поки не зв'яжеться з білком. Він стимулює рецептори умамі на язичці, що робить смак їжі більш насиченим [88, 89]. Під час процесів ферментації, старіння або теплової обробки, як-от у сирах, м'ясних бульйонах, морепродуктах, вільний глутамат стає активним смаковим компонентом, який додає стравам насиченості [90].

Багато продуктів, таких як морські водорості, рибний і соєвий соуси, ферментовані соєві боби та помідори, природно містять високий рівень вільної глутамінової кислоти, яка підсилює смакові якості в своїй L-конфігурації. Цікаво, що глутамат натрію також може стимулювати апетит, що іноді пов'язують із проблемою надмірної ваги [74].

Глутамат в харчових продуктах виконує не лише роль підсилювача смаку, а й виступає побічним продуктом гідролізованих рослинних білків (HVP), що

широко використовується як приправа та ароматизатор у консервованих продуктах, сухих сумішах, соусах та інших виробах [88].

Додавання глютамату до страв активує оросенсорні рецептори, посилюючи смакові якості їжі [86]. Проте глютамат виконує значно більше функцій, ніж просто підсилення смаку. Близько 95% глютамату є джерелом енергії для ентероцитів кишечника [91]. Також глютамат натрію слугує попередником для синтезу важливих амінокислот, таких як аргінін і пролін, та антиоксидантного трипептиду глутатіону. Крім цього, глютамат відіграє роль збудливого нейромедіатора в нервовій системі [92].

Дослідження на щурах показали, що пероральне, шлункове та кишкове введення глютамату натрію викликає активацію аферентної та еферентної активності блукаючого нерва [93]. Це свідчить про можливу наявність рецепторів до глютамату в шлунково-кишковому тракті.

Із 1959 року Управління з контролю за продуктами та ліками США визнало глютамат натрію загальноновизнаною і безпечною речовиною. Протягом наступних років проводилися дослідження, які виявляли різні реакції на глютамат, що викликало певні занепокоєння щодо його споживання. Однак, переконливих доказів про шкоду здоров'ю не було [94].

Рекомендована добова норма споживання глютамату натрію для дорослих не повинна перевищувати 1,5 г, а для підлітків – 0,5 г [95]. Дітям до трьох років взагалі не рекомендується вживати продукти, що містять глютамат натрію. Летальна доза (LD50) для 50% щурів та мишей становить 15 000-18 000 мг/кг маси тіла. За оцінками експертів, середня добова доза для людини в розвинених країнах варіюється від 0,3 до 1,0 г, залежно від вмісту глютамату в продуктах харчування та індивідуальних смакових уподобань [96].

В Україні глютамат натрію став дозволеною харчовою добавкою із 2000 року після прийняття Постанови Кабінету Міністрів України від 17 лютого № 342, яка включила його до переліку дозволених харчових добавок. Найчастіше глютамат натрію використовується для покращення смаку і аромату в

виробництві сухих супів, бульйонів, продуктів швидкого приготування, чіпсів, крекерів, соусів, майонезів, кетчупів, м'ясопродуктів та консервованих морепродуктів [10].

Питання безпеки споживання глютамату натрію виникли в 1968 році після публікації в англійському медичному журналі інформації про те, що натрієва сіль глютамінової кислоти може бути причиною низки хвороб [97]. Симптоми цих захворювань об'єднали під назвою "синдром китайського ресторану", до яких належать різкий біль у шлунку, грудях чи головний біль, почервоніння обличчя, підвищення температури і посилене потовиділення. Ці публікації спричинили тривалі дискусії, які тривають і досі [98]. Протягом майже 50 років проведено численні дослідження як на здорових добровольцях, так і на тих, хто вважає себе чутливим до глютамату натрію.

В помірних кількостях глютамат натрію (E621) вважається безпечним. Проте дослідження на тему його безпеки чи шкідливості для організму дають різні результати, проте це не заважає широкому використанню цієї добавки в таких продуктах, як чіпси, сухарики, напівфабрикати, соуси, бульйонні кубики та інші [90-98].

Окрім застосування в харчовій промисловості, глютамат натрію використовують також у медицині. Він є складовою препаратів для поліпшення смаку лікарських засобів [99].

Глютамат натрію також занесено до списку харчових тригерів мігрені, однак наукові докази його зв'язку з мігренозними головними болями залишаються суперечливими [100]. Існують три основні теорії. По-перше, головний біль розглядають як частину "симптомокомплексу мононатрієвого глютамату" [101]. По-друге, деякі пацієнти з мігренню зазначають, що напад головного болю починається після вживання глютамату [102]. По-третє, можливу вазоактивну дію глютамату вивчали в дослідженні 1990 року, яке показало, що високі концентрації цієї речовини можуть викликати спазм артерій [103]. Це може пояснювати головний біль, спричинений глютаматом [100-103].

В експериментальних дослідженнях на щурах було виявлено, що глутамат натрію спричиняє метаболічні зміни, зокрема підвищення здатності адипоцитів до транспортування глюкози та синтезу ліпідів, що в свою чергу збільшує чутливість до інсуліну [104]. Є припущення, що вплив глутамату на центральну нервову систему може порушити гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковий зв'язок, що призводить до надмірної секреції гормонів наднирковими залозами [105]. Дослідження також підтвердили, що глутамат натрію здатний викликати пошкодження ядер довгастого мозку. В експериментах спостерігалися такі порушення, як тривожність, шизофренія, епілепсія, депресія, а також дегенеративні захворювання, зокрема хвороба Паркінсона та хвороба Альцгеймера [106].

Більш того, було встановлено, що добавка Е621 індукує дегенерацію яєчок [107], аномалії сперматозоїдів [108] і знижує функціональність простати [109], спричиняючи також дегенеративні та атрофічні зміни в яйцеклітинах [110, 111]. Глутамат натрію викликає дегенерацію та атрофічні зміни у фундальній частині шлунка [112], а також в брунерівських залозах дванадцятипалої кишки [113]. Відповідно до висновків Г. А. Єрошенко та співавторів, введення комплексу харчових добавок, до складу яких входить глутамат натрію, призводить до розвитку дистрофічних змін у слизовій оболонці дванадцятипалої кишки [113, 114]. Це супроводжується її запаленням, набряком та змінами в діаметрі судин мікроциркуляторного русла (МЦР). У печінці відзначено запалення та некроз гепатоцитів [115]. Крім того, у легенях зафіксовані зміни, такі як гіпертрофія епітеліальних клітин бронхіол [116], деформація пневмоцитів І типу і часткова втрата цитоплазматичних органел у пневмоцитах ІІ типу [117].

Е621 викликає суперечливі оцінки. Якщо виробник використовує цю добавку для маскування фальсифікації чи для створення залежності від шкідливих для здоров'я продуктів, вона стає інструментом недобросовісного виробництва та становить загрозу для здоров'я та життя споживачів [118].

У щурів, яким вводили великі дози глутамату натрію, спостерігалися порушення паралельного розташування клітин пучкової зони, що призводило до їх нерівномірного розподілу [12, 13]. Більшість клітин мали темно забарвлені ядра, а цитоплазма була надмірною та блідою, із численними ліпідними включеннями. Виявлено розширення та переповнення капілярів, а також наявність великої кількості макрофагів, які вистеляли синусоїди. У деяких клітинах спостерігалися стиснуті апоптичні ядра, а їх цитоплазма містила мітохондрії та ліпідні включення. Макрофаги мали велику кількість лізосом.

Морфометричний аналіз показав значне зменшення товщини кори в порівнянні з контрольною групою. Окислювальний стрес сприяв перекисному окисленню ліпідів, що призвело до втрати цілісності мембрани і дегенерації клітин. Аналіз оксидативного стресу сперматозоїдів [119] виявив зміни в структурі білків, що вплинуло на рецепторні функції, ферменти, антитіла та транспортні білки, а також викликало мутації в ДНК.

Пофарбовані сріблом ділянки показали збільшення кількості ретикулярних волокон у групі, обробленій E621 [120]. Ці зміни були пов'язані із пошкодженням тканин, що супроводжувалося складними клітинними та гуморальними реакціями, спрямованими на видалення або нейтралізацію шкідливих агентів, усунення пошкодженої тканини і сприяння загоєнню.

Було відзначено, що при окислювальному стресі у щурів із експериментально індукованим діабетом спостерігається збільшення кількості ретикулярних волокон [121]. Одним із важливих механізмів токсичності у корі надниркових залоз є порушення стероїдогенезу [12]. Цей процес пов'язаний із пригніченням біосинтезу холестерину та метаболічних процесів, а також із дисфункцією ферменту цитохрому P-450. У результаті, ці механізми призводять до накопичення цитоплазматичних ліпідів у вигляді дискретних крапель [122].

Також було встановлено, що глутамат натрію має прямий токсичний ефект на клітини, який зумовлений головним чином дисбалансом гомеостазу цистеїну, попередника глутатіону [123]. Це призводить до виснаження

внутрішньоклітинного глутатіону і зниження здатності клітин до захисту від окислювальних процесів і пошкоджень. Таким чином, окислювальний стрес і накопичення вільних радикалів є основними факторами токсичності глутамату натрію [124].

Згідно з даними, лікування глутаматом натрію спричиняє ендокринні порушення та зміни в імунних реакціях, зокрема дисфункцію лімфоцитів і макрофагів [125]. Крім того, цитокіни, які виділяються макрофагами, зокрема фактор некрозу пухлини (TNF)- α , інтерлейкін (IL)-1 та IL-6, можуть впливати на адренкортикальний стероїдогенез через катехоламіни мозкової речовини [126].

Гістоморфометричне дослідження, проведене з використанням окулярного мікрометра на тканинах нирок контрольної та експериментальної групи, виявило значні відмінності в клубочках, включаючи збільшення довжини і розміру капсули Боумена, а також розширення простору Боумена [121, 127]. Однак порівняти розмір ниркових каналців у контрольній та експериментальній групах було неможливо, оскільки клітини каналців досліджуваної групи зазнали значних пошкоджень і деформацій [128].

Це дослідження виявило, що токсичний вплив глутамату натрію на клубочки нирок має осередковий та сегментарний характер. Спостерігалось стиснення клубочків, посилення клітинної проліферації, ексудація вмісту капілярів з їх подальшою облітерацією та ймовірною гіалінізацією [129]. В ниркових каналцях було зафіксовано набряки з плямистими помутніннями, причому клітини демонстрували ознаки некрозу, включаючи каріолізис ядер і наявність клітинних уламків у просвіті каналців. Морфометричні вимірювання (збільшення розмірів клубочків, капсули Боумена та простору Боумена) в експериментальній групі значно відрізнялися від контрольних даних [130]. Крім того, було виявлено, що проксимальні звивисті каналці зазнали більш виражених ушкоджень у порівнянні з іншими каналцями, супроводжуваних запальною інфільтрацією та вогнищевими геморагічними ділянками [131].

Виявлення широкої вакуолізації клітин пучкової зони у поєднанні з розширеними та переповненими синусоїдами вказує на гіперактивність клітин. Співвідношення ширини пучкової зони до клубочкової зони було збільшено у щурів, оброблених глютамом натрію [132].

У щурів, які отримували обробку глютамом натрію, спостерігалися характерні зміни, такі як затримка росту, ожиріння, а також в деяких випадках ампутація хвоста [133]. Щури мали низький зріст, центральне ожиріння, і всі тварини старше 65 тижнів мали діагностовану катаракту, що є поширеним ускладненням діабету; в групі щурів віком 32 тижні катаракти не було [134]. Щури, оброблені глютамом натрію, мали коротше тіло та затримку росту в порівнянні з контрольними. У загальному, вага самок, що отримували глютамом натрію, була на 20% більшою ($P < 0,05$) у віці 32 тижнів порівняно з контрольними щурами; однак, суттєвих відмінностей у вазі самців не спостерігалось [135]. У віці 44, 61 та 65 тижнів не було значних відмінностей між вагою тварин у контрольній групі та групах, оброблених глютамом натрію. Вага матки та яєчників була знижена на 63% і 49% ($P < 0,01$ та $P < 0,01$) відповідно.

Глютамом натрію є нейротоксином [136], потенційно шкідливим для всіх людей, навіть для тих, хто не демонструє таких побічних ефектів, як головний біль, мігрень, астма, нудота, блювота, втома, дезорієнтація та депресія [137]. Ураження гіпоталамуса, спричинені неонатальним введенням глютаму натрію щурам, проявлялися у преоптичних та дугоподібних ядрах гіпоталамуса [138], що призводило до розвитку ожиріння за кушингоїдним типом, затримки росту, млявості та стерильності [139]. Одне з досліджень показало, що крім ожиріння, важливим морфологічним результатом було збільшення обох надниркових залоз порівняно з контролем [140]. Мікроскопічно кора надниркових залоз була розширена, складалася переважно з клітин пучкової зони з великими ядрами та численними внутрішньоцитоплазматичними ліпідними краплями, що створювали мікровезикулярний малюнок [141]. Таким чином, автори дослідження підтверджують, що лікування глютамом натрію у

новонароджених спричиняє комплексні порушення в гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковій системі [142].

Тварини, які отримували обробку, були млявими та мали помітно знижену кількість підшкірного жиру, порівняно з контрольними [143]. Ожиріння в області обличчя, шиї, тулуба, живота та тонких кінцівок за типом Кушинга [144], а також асоціація з стеатозом печінки, ліпоматозом підшлункової залози і атрофією селезінки [131, 145]. Макроскопічно надниркові залози у оброблених щурів були збільшені та мали округлі краї [146, 147]. Мікроскопічно відзначалася дифузна кортикальна гіпертрофія: кіркова зона надниркових залоз була значно розширена [12, 16, 20, 148].

У своєму дослідженні впливу глутамату натрію на підшлункову залозу Ю. Литвак (2023) встановила, що сполучна тканина, яка покриває залозу, була місцями розшарована, біля септ спостерігався набряк [149]. Подекуди в ацинарних клітинах спостерігалось заповнення проток еозинофільним вмістом, повнокрів'я судин. Острівці Лангерганса були різноманітної форми, бета-клітини були низької щільності із пікнотичними та лізисними ядрами, зменшення кількості секреторних гранул бета- та альфа-ендокриноцитах. Деякі ендокриноцити мали некротичні зміни, мітохондрії набряклі, із зруйнованими кристами, відзначалася велика кількість фібробластів та лімфоцитів.

Харчова добавка E250 (нітрит натрію) є сіллю азотної кислоти, яка широко використовується як антиокислювач у харчовій промисловості [150]. Вона сприяє збереженню апетитного рожевого кольору м'ясних виробів, таких як ковбаси, сосиски та сардельки. Окрім естетичного ефекту, нітрит натрію також має антибактеріальні властивості, запобігаючи розмноженню бактерій *Clostridium botulinum* – збудника ботулізму [151]. Це захворювання може викликати важку харчову інтоксикацію через ботулінічний токсин, який вражає нервову систему.

Коли нітрит натрію додається до м'ясних продуктів, він взаємодіє із міоглобіном, утворюючи нітрозоміоглобін, що і надає їм характерний рожевий

відтінок [152]. Однак важливо відзначити, що у високих концентраціях нітрит натрію є токсичним. Для людини, що важить близько 65 кг, летальна доза становить 4,6 г. Однак у м'ясних продуктах вміст цієї добавки зазвичай не перевищує 50 мг на 1 кг, що робить її використання безпечним [153].

Нітрит натрію відіграє важливу роль у харчовій промисловості, зокрема у виробництві деяких видів сиру та інших молочних продуктів, де він зберігає стабільність та текстуру продуктів. В таких випадках його застосування регулюється строгими стандартами безпеки для того, щоб забезпечити мінімальні ризики для здоров'я споживачів [154].

Нітрит натрію при вживанні у високих концентраціях може спричинити серйозне отруєння з утворенням метгемоглобіну, що в свою чергу порушує транспорт кисню до органів і тканин [155]. Це може призвести до паралічу судинорухового центру та навіть до летальних наслідків. Оскільки гемоглобін дітей особливо чутливий до цієї речовини, продукти з добавкою E250 не рекомендуються їм до вживання [154-156].

Загалом, нітрит натрію є досить токсичним. Хоча він не є канцерогеном сам по собі, при певних умовах він може вступати в реакцію з амінокислотами, утворюючи нітрозаміни та нітрозаміди, багато з яких мають канцерогенні властивості [155]. Важливо зазначити, що нітрит натрію присутній також у багатьох овочах і питній воді, зокрема колодязній, тому загальний рівень його споживання з різними продуктами та водою є актуальним питанням для оцінки безпеки.

Вживання продуктів з E250 може призвести до сильної спраги. Не рекомендується сильно нагрівати ці продукти, оскільки процес теплової обробки може призвести до утворення канцерогенних нітрозамінів. Проте додавання аскорбінової або ізоаскорбінової кислоти під час виробництва значно зменшує утворення цих небезпечних сполук [150-156].

Продукти, що містять нітрит натрію, можуть викликати зниження тону м'язів та артеріального тиску, а також подразнення шкіри та слизових оболонок

[157]. При тривалому контакті з нітритом натрію можуть спостерігатися набряки кінцівок, зниження зору, зміни з боку нервової системи, крові та печінки [158]. Крім того, зафіксовано зв'язок між вживанням цієї речовини та мігренями [159, 160].

У щурів, які отримували нітрит натрію, проксимальні та дистальні звивисті каналці нирок були значно розширені, з наявністю змінених клітин, а також спостерігалось значне збільшення клубочків [12, 13, 40, 160]. Постійна вазодилатація та накопичення апоптичних клітин призводять до клітинної гіпоксії і смерті, що може супроводжуватися розвитком фіброзу. Нітрит натрію здатний проникати через плазматичну мембрану клітин, значно впливаючи на мембранні ферменти, активність та гальмуючи енергетичний метаболізм клітин, що веде до пошкодження цілісності клітинної мембрани [14, 160].

В експерименті на новонароджених щурах, матері яких отримували нітрит натрію під час вагітності, в нирках спостерігалось хаотичне розміщення каналців, а в деяких випадках – злушення клітин [12, 13, 40]. Прийом нітриту натрію самками впливав на динаміку активності NO-синтетази в нирках: спочатку її рівень перевищував контрольні значення, а потім швидко знижувався [13]. У експериментальних тварин спостерігалось збільшення кількості стромы і візуальне зменшення клубочків [13, 40, 162]. Існує припущення, що надлишок нітриту натрію може прискорювати процеси диференціювання і дозрівання нирок.

Понсо 4R, або E124, є синтетичним барвником червоного кольору, що утворює різноманітні відтінки при змішуванні з іншими добавками. Назва "Понсо" походить від французького слова, що означає «маковий цвіт», і є загальним терміном для групи азо-барвників. Понсо 4R – це полунично-червоний барвник, який широко використовується у харчовій промисловості для створення різних кольорів, таких як коричневий (при додаванні оранжевого або жовтого барвників, таких як E110, E102 або E104) або фіолетовий (при змішуванні з синіми барвниками) [163].

Цей барвник зазвичай синтезують хімічним шляхом із ароматичних вуглеводнів. За своєю хімічною природою E124 – це натрієва сіль, що має вигляд гранул або порошку червоного кольору і добре розчиняється у воді. Він стійкий до впливу світла, тепла, кислот і заморожування, що робить його універсальним для різних застосувань. Однак він втрачає свій колір при контакті із аскорбіновою кислотою.

E124 активно використовується в кондитерській промисловості для надання привабливого вигляду тортам, печиву та іншим виробам. Також барвник додають до м'ясних продуктів, зокрема консервів, щоб зробити їх зовнішній вигляд більш яскравим. Застосовують його і для фарбування оброблених фруктів, наприклад, консервованих, відновлюючи їх колір, що втрачається в процесі термічної та хімічної обробки. Інші сфери використання E124 включають виробництво рідких миючих засобів (шампунів, піни для ванни, рідкого мила), текстильну промисловість (для фарбування шовку і вовни) та косметологію (для фарбування косметичних продуктів).

Понсо 4R дозволений до використання в Україні, а також у деяких країнах Євросоюзу, Азії та Австралії. Однак у США, Норвегії, Фінляндії цей барвник заборонений через потенційну канцерогенність, оскільки здатний сприяти розвитку ракових захворювань. Наукові дослідження вказують на зв'язок між вживанням Понсо 4R і появою пухлин у лабораторних тварин. Крім того, процес його виробництва може призводити до утворення ароматичних амінів, які мають негативний вплив на організм, зокрема спричиняють онкологічні захворювання [163].

Понсо 4R також є потенційним алергеном, здатним викликати анафілактичний шок або напади астми, особливо у людей, що мають непереносимість аспірину або схильність до астми [164]. Крім того, цей барвник входить до списку речовин, які можуть спричиняти гіперактивність у дітей. У педіатричній практиці часто зустрічаються сиропи та деякі інші лікарські препарати, забарвлені Понсо 4R для привабливішого вигляду. Наявність

барвника у препаратах антибіотиків може призвести до алергічних проявів або загострення уже наявної алергії у дитини [165]. Проте, не дивлячись на побічну дію, за допомогою Понсо 4R продовжують підфарбовувати вітамінні препарати.

У вересні 2009 року Європейське агентство безпеки харчових продуктів (EFSA) ухвалило рішення про зниження допустимого добового надходження барвника E124 з 4 мг/кг до 0,7 мг/кг маси тіла на день [166]. Водночас, барвник Понсо 4R, хоча і заборонений для використання в фармацевтичній галузі та в фарбуванні лікарських засобів, все ж дозволений у харчовій промисловості. Проте багато незалежних досліджень вказують на потенційну шкоду та небезпеку цього барвника.

Хімічний склад Понсо 4R забезпечує стабільність фарбування, що робить його популярним серед виробників харчових продуктів, які прагнуть зберегти економічну ефективність та знизити витрати на виробництво, не поспішаючи відмовлятися від цього дешевшого інгредієнта.

Під час ентерального введення Понсо 4R, він розщеплюється мікрофлорою шлунково-кишкового тракту, а розщеплені метаболіти адсорбуються в кишечнику. Було підтверджено, що цей барвник може призводити до міграції ядерної ДНК у клітинах шлунка, сечового міхура, товстої кишки, при цьому загальна цитотоксичність відсутня. Не дивлячись на ці властивості Понсо 4R не вважають канцерогеном.

Хутро оброблених тварин Понсо 4R було пофарбоване в рожевий колір, рожевий колір мав також шлунково-кишковий тракт. Іноді спостерігалися зміни, такі як наявність крапкоподібних включень у печінці та тимусі, утворення ниркових каменів та збільшення сліпої кишки. У деяких поколіннях щурів печінка та надниркові залози мали низьку вагу.

Було проаналізовано вплив комплексу харчових добавок (глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R) на різні структури організму. Зокрема у своєму дослідженні структури епітелію язика В. Кока (2022) підкреслює, що спостерігалися потовщення слизової оболонки язика, значне потовщення

рогового шару, тобто спостерігався процес кератогіаліноутворення та гіперкератоз [168]. Була втрачена чітка межа між епітеліоцитами та порушений порядок розташування клітин та відмічені явища гідропічної дистрофії та акантозу.

Дослідження Н. Mustafina (2022), спрямоване на вивчення впливу харчових добавок на печінку, підкреслює, що патологічні процеси призводять до зміни розмірів клітин печінки, зниження концентрації в них глікогену та збільшення кількості альтерованих гепатоцитів [169].

У своєму дослідженні впливу комплексу харчових добавок на мозочок Б. Кононов (2021) спостерігав зміну товщини шарів сірої та білої речовини [167, 170]. Навколо нейроцитів спостерігався набряк, а на останніх тижнях експериментального дослідження – явища деструктивних змін та апоптозу нейроцитів. Судини були заповнені форменими елементами крові та спостерігався сладж-синдром. Відмічено компенсаторні явища відновлення нейронів сірої речовини, шляхом зміни кількості клітин астроцитарної глії [170].

А. Григоренко (2021) у своєму дослідженні впливу комплексу харчових добавок на дванадцятипалу кишку встановила, що на ранніх етапах спостерігався набряк сполучної тканини, далі з'явилися ознаки дистрофічних змін із атрофією стінки із зменшенням товщини стінки та появою механізмів адаптації, що не призводили до відновлення структури [113, 114].

Харчові добавки дозволяють підвищити якість продуктів, зберігати їх свіжість та привабливість [171], що є важливим для сучасної економіки та задоволення потреб людства [172]. З іншого ж боку, деякі харчові добавки мають шкідливий вплив на здоров'я населення [173]. У багатьох країнах давно тривають суперечки про їх безпеку, особливо таких як глютамат натрію, що може спричиняти алергічні реакції та головний біль у осіб із підвищеною чутливістю. Барвники та консерванти, хоч і створені для збереження привабливості продуктів, можуть накопичуватися в організмі, викликаючи різноманітні побічні ефекти [174].

Важливим аспектом є ефект синергії, який виникає при комбінації двох і більше різних харчових добавок [175]. Окремо кожна добавка може бути безпечною, але їхнє одночасне споживання може призводити до непередбачуваних наслідків [176]. Особливо це стосується дітей [177], літніх людей та осіб із алергічними реакціями, організм яких може атипово реагувати на комбінації цих речовин [178]. Для таких груп населення варто обмежити або зовсім заборонити споживання продуктів із великою кількістю харчових добавок, щоб уникнути ризиків для здоров'я [179, 180].

Проблема впливу харчових добавок гостро потребує у глибоких експериментально-клінічних дослідженнях. Важливо не тільки вивчити дію кожної добавки, але й врахувати індивідуальні особливості організму, такі як генетична схильність до алергій чи наявність хронічних захворювань [181].

Науковий світ ще не має єдиної думки про безпеку багатьох хімічних речовин, оскільки їхні наслідки можуть бути довготривалими, що потребує багато часу для вивчення [182]. Органи харчової інспекції повинні посилити контроль за використанням та концентраціями харчових добавок та сприяти подальшим дослідженням їхньої безпеки, щоб запобігти появі нових ризиків [183, 184].

Отже, харчові добавки уже давно стали невід'ємною частиною нашого життя, і хоч вони були створені на підвищені потреби людства [185, 186], їхній вплив на здоров'я все ще залишається темою обговорення. Важливо не лише регулювати їхню кількість у продуктах [187, 188], але й забезпечувати інформування населення про потенційні ризики та повідомляти про наявність харчових добавок на етикетках продуктів [189]. Обмеження споживання харчових добавок, особливо для вразливих груп [190], є запорукою збереження здоров'я і профілактики негативних наслідків від тривалого їхнього вживання [191].

Що стосується впливу комплексу харчових добавок, а саме глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R, під час огляду літератури відсутні

дослідження або наукові праці, які б вивчали вплив комплексу цих речовин на надниркові залози.

Висновки до розділу 1 «Аналітичний огляд літератури»:

1. Проаналізувавши значну кількість наукових джерел було визначено, що харчові добавки мають негативний вплив на організм людини. Була визначена дія кожної добавки окремо, але їх дія у комплексі на органи та системи до сих пір маловідома.

2. Було визначено, що харчові добавки, які ми вивчаємо заборонені або суттєво обмежені в країнах Європейського союзу, проте в Україні вони дозволені і дуже поширені.

3. У результаті аналізу великої кількості літературних джерел, відсутні дані про вплив харчових добавок на морфофункціональні властивості надниркових залоз, тому дане дослідження є актуальним.

Результати розділу викладені в наступних наукових публікаціях автора:

[3]. Донченко СВ, Білаш СМ, Северин ЮМ. Вплив найпоширеніших харчових добавок на здоров'я людини. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини»; 2020 жовт. 22-23; Полтава: Астроя; 2020, с. 23–25.
<http://dspace.pnpu.edu.ua/handle/123456789/15827>

[10]. Білаш СМ, Донченко СВ. Морфофункціональний стан наднирників при дії комплексу харчових добавок (огляд літератури). Вісник проблем біології і медицини. 2020;3(157):13-19. DOI 10.29254/2077-4214-2020-3-157-13-19

Також результати даного розділу використовувались в усіх без винятку друкованих працях при описі актуальності цієї проблеми та аналізі, обговоренні і узагальненні результатів.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Загальна характеристика матеріалу експериментального дослідження.

Відповідно до поставлених цілей дисертаційного дослідження для вивчення процесів морфофункціональних змін структури надниркових залоз під впливом комплексу харчових добавок, які активно застосовують під час виготовлення, зберігання та подовження терміну придатності харчових продуктів, ми використали 84 безпорідних щура у якості піддослідних лабораторних тварин, середня маса яких складала ($0,350 \pm 0,15$) кг на початку експерименту.

У цьому дослідженні ми дотримувались міжнародних правил та принципів Європейської конвенції «Про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та в інших наукових цілях» (Страсбург, 1986), і «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001) та Закону України №3447 «Про захист тварин від жорстокого поводження» IV від 21.02.2006 року зі змінами [192].

Комісією з питань біоетики Полтавського державного медичного університету порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не було виявлено (протокол № 236 від 20.03.2025 р.).

Робота виконана в рамках планової науково-дослідної теми 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», № державної реєстрації 0118U004457, керівником роботи

є професор С. М. Білаш. Здобувач є співвиконавцем представленої науково-дослідної роботи.

Матеріал для дослідження представлений препаратами надниркових залоз білих щурів, ущільнених в парафін та епоксидну смолу, а також гістотопографічними епоксидними шліфами.

Обираючи модель тварин для дослідження, ми враховували, що білі щури є оптимальним об'єктом для групових експериментів, оскільки на них можна отримати однотипні видові зміни.

Із експерименту тварин виводили шляхом передозування тіопенталу натрію під ефірним наркозом, відповідно до встановлених термінів на 1-й, 4-й, 8-й, 12-й і 16-й тиждень від початку експериментального дослідження (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Розподіл експериментальних тварин відповідно до термінів спостереження

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

Примітка: n – кількість тварин у кожній групі

Тварини усіх груп утримувалися на стандартному раціоні віварію Полтавського державного медичного університету. Під час щоденного огляду

контролювали їх загальний стан, поведінкові відхилення, ступені прояву та наявність місцевих змін, масу тіла та летальність білих щурів.

Експеримент та відбір тварин проводили поетапно: спершу проводили огляд щурів, оцінюючи стан шкіри, рухову активність та масу тіла, після чого тварин витримували тиждень у карантині перед початком експерименту. Потім визначали контрольні рівні досліджуваних показників, відбраковуючи тварин із значеннями, які суттєво відхилялися від норми.

Об'єктами нашого дослідження були надниркові залози щурів: контрольних та експериментальних, із введенням комплексу харчових добавок. Частини надниркових залоз експериментальних тварин поміщали до відповідних фіксуючих розчинів, в залежності від запланованих методів досліджень.

2.2. Методика моделювання впливу комплексу харчових добавок на організм експериментальних тварин.

Для проведення експерименту ми використовували білих щурів, яких утримували у віварії Полтавського державного медичного університету із забезпеченням стандартних умов харчування та освітлення. Відбір і дослідження тварин проводили поетапно: спочатку здійснювали огляд, оцінюючи стан шкіри, рухову активність та масу тіла, після чого тварин тримали тиждень у карантині перед початком експерименту. Потім визначали контрольні рівні досліджуваних показників і вилучали тварин, показники яких суттєво відрізнялися від норми.

На підготовчому етапі з 110 запланованих для експерименту тварин 26 були вилучені через невідповідність за масою, ушкодження шкіри, надмірну рухову активність або агресивну поведінку. Після завершення відбору в контрольній та експериментальній групах залишилося 84 тварини, які згодом були розподілені по визначених групах.

Тварини, відібрані до контрольної групи (всього 14 особин), протягом усього експерименту отримували перорально фізіологічний розчин у той самий час, коли тварини з експериментальної групи споживали комплекс харчових добавок. Контрольні особини мали вільний доступ до питної води та їжі. Відбір біологічного матеріалу у тварин контрольної групи проводився після завершення експериментального дослідження.

Експериментальним тваринам протягом 1-16 тижнів вводили комплекс харчових добавок, забезпечуючи при цьому вільний доступ до питної води та стандартного раціону віварію. Розчин готували безпосередньо перед введенням. Кожній тварині вранці перед основним годуванням перорально давали 0,5 мл розчину, що містив 0,6 мг/кг нітриту натрію, 20 мг/кг глютамату натрію та 5 мг/кг Понсо 4R.

Варто зазначити, що дана концентрація компонентів була вдвічі нижчою за допустимий рівень, дозволений у харчовій промисловості згідно з Державним стандартом України, розробленим відповідно до чинного законодавства. Цей стандарт, затверджений уповноваженим органом відповідно до Закону України «Про стандартизацію», встановлює правила, загальні принципи та характеристики для загального й багаторазового застосування, з метою забезпечення високого рівня впорядкованості на основі консенсусу [193].

Тваринам із експериментальних груп розчин із комплексом харчових добавок вводили щодня відповідно до тривалості експерименту. Зокрема, тварини 1-ї групи отримували розчин протягом 1 тижня, тварини 2-ї групи – протягом 4 тижнів, 3-ї групи – протягом 8 тижнів, 4-ї групи – протягом 12 тижнів, а 5-ї групи – протягом 16 тижнів.

Варто зазначити, що основні правові норми щодо використання харчових добавок у продуктах для споживання людиною визначені у Директиві Ради Європи від 21 грудня 1988 року «Про гармонізацію законів держав-членів щодо харчових добавок, дозволених у продуктах харчування для людини»

(89/107/ЄЕС) та у Директиві 95/2/ЄС Європейського Парламенту і Ради від 20 лютого 1995 року.

Ці документи обмежують або забороняють використання нітриту натрію, глютамату натрію та Понсо 4R у країнах ЄС. Проте в українському ДСТУ такі обмеження не передбачені.

2.3. Методика проведення оцінки когнітивних функцій щурів та швидкості утворення умовного рефлексу контрольних та експериментальних тварин.

Когнітивні функції щурів визначали шляхом оцінювання швидкості формування умовного харчового рефлексу в умовах складного лабіринту [150]. Вироблення цього рефлексу дозволяє нам оцінити пам'ять, здатність до навчання та швидкість утворення умовного рефлексу.

Наш лабіринт був складною квадратною структурою, розділеною на п'ять перегородок та шість коридорів. Кожна перегородка мала отвір у вигляді прямокутника, що зміщений відносно отворів у сусідніх перегородках. Харчова приманка розміщувалася у найвіддаленішому коридорі.

Перед експериментом щурів утримували від їжі протягом 24 годин. Вперше щур був переміщений до лабіринту на 30 хвилин, таким чином він адаптувався та формувалася орієнтовно-пошукова реакція. Потім щурів, перед виведенням із експерименту, переміщали до лабіринту п'ять разів поспіль по три хвилини кожен раз.

Час виходу щура зі стартового відсіку фіксувався (латентний час виходу), час реакції (латентний період знаходження харчової приманки), кількість зафіксованих реакцій (кількість випадків, коли щури знаходили харчову приманку за три хвилини перебування у лабіринті), кількість помилок (кількість відхилень від траєкторії руху, коли тварина пройшовши певний шлях до

харчової приманки, повертала назад) і кількість повернень щура до попереднього відсіку.

2.4. Методика забору надниркових залоз щурів контрольної та експериментальних груп.

Забір біологічного матеріалу надниркових залоз щурів для експериментального дослідження проводили в умовах операційної кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією Полтавського державного медичного університету.

Для проведення евтаназії експериментальних тварин використовували передозування ефірним наркозом. Після загальної анестезії тварин, проводили підготовку операційного поля. Ділянку операційного доступу звільнили від шерстяного покриву за допомогою леза, який був зафіксований затискачем Кохера. Потім зафіксували тварину хірургічною ниркою за лапи на малому операційному столі (рис. 2.1).



Рисунок 2.1 – Підготовка та фіксація щура перед забором надниркових залоз для експериментального дослідження.

Згодом розсікали шкіру вздовж середньої лінії живота, *linea alba*, від мечоподібного відростка, *processus xiphoideus*, до лобкової кістки; підшкірну жирову клітковину (рис. 2.2).

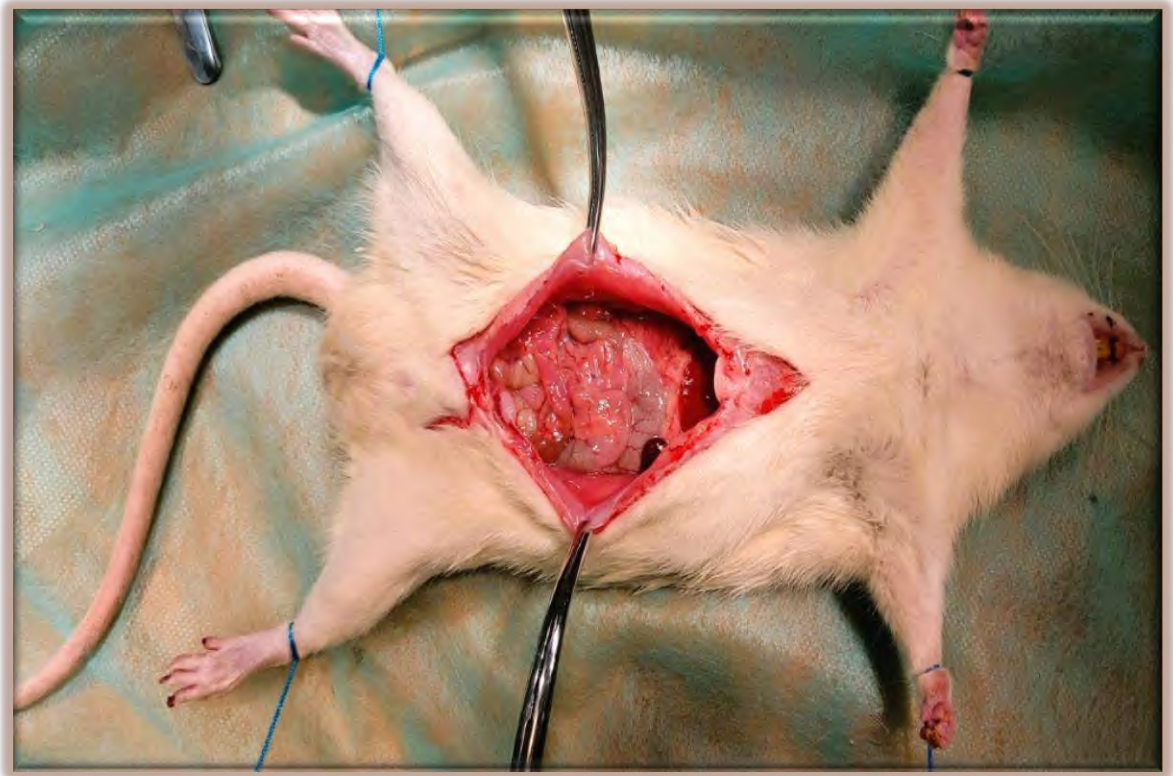


Рисунок 2.2 – Розсічення передньої черевної стінки.

Розсікли косо вниз і вперед зовнішній косий м'яз живота, *musculus obliquus externus abdominis*, уздовж ходу волокон. Далі косо вгору і вперед розсікли внутрішній косий м'яз живота, *musculus obliquus internus abdominis*, та поперечний м'яз живота, *musculus transversus abdominis*.

Після розтину розкрилася фасція поперечного м'яза, *fascia transversalis*. Після розсічення м'язів, обережно розрізали гострокінцевими ножицями очеревину, щоб не пошкодити внутрішні органи.

Згодом виявили надниркові залози, *glandulae suprarenales*, які були розташовані на верхньому полюсі обох нирок. У щурів залози мали вигляд невеликих округлих структур, оточених жировою капсулою. Обережно відсікли жирову тканину, щоб візуалізувати надниркові залози (рис. 2. 3 А, Б).

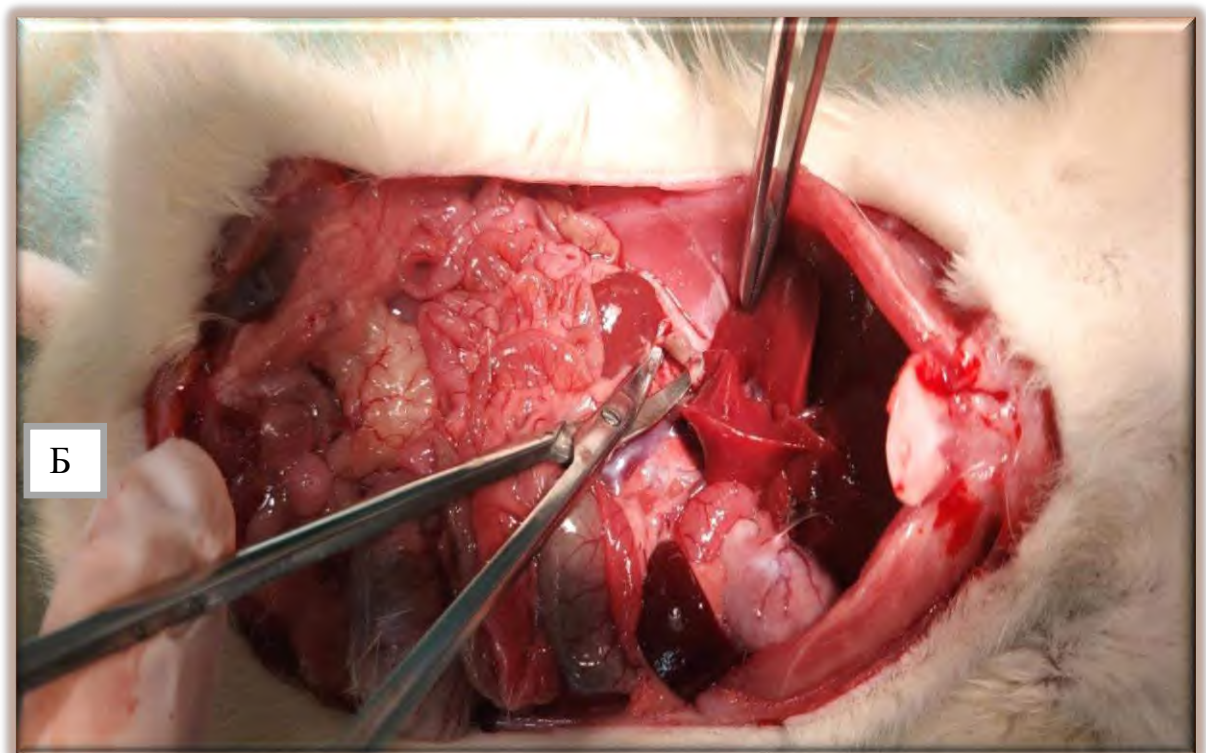
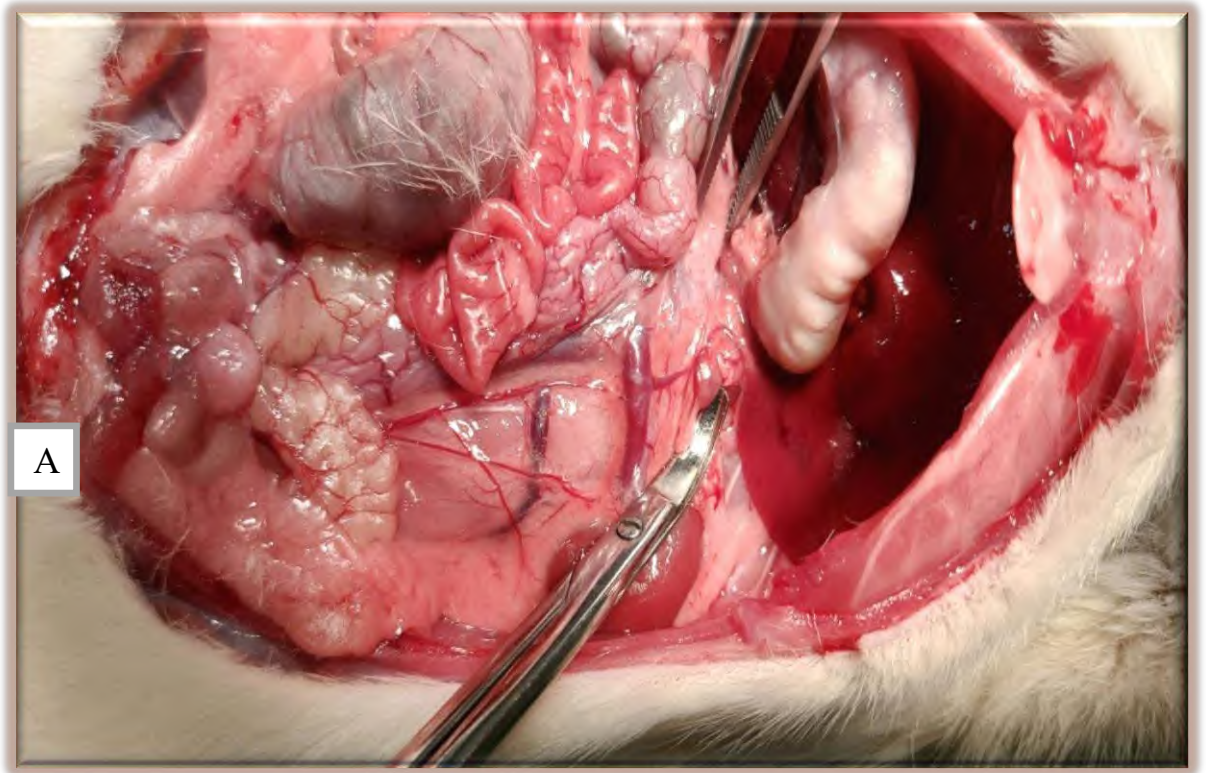


Рисунок 2. 3 – Візуалізація надниркових залоз щура у черевній порожнині (А, Б).

Після цих маніпуляцій ми змогли мобілізувати неушкоджені препарати надниркових залоз для наступної їх фіксації у відповідні розчини з залежності від наступних методів експериментального дослідження (рис. 2. 4).

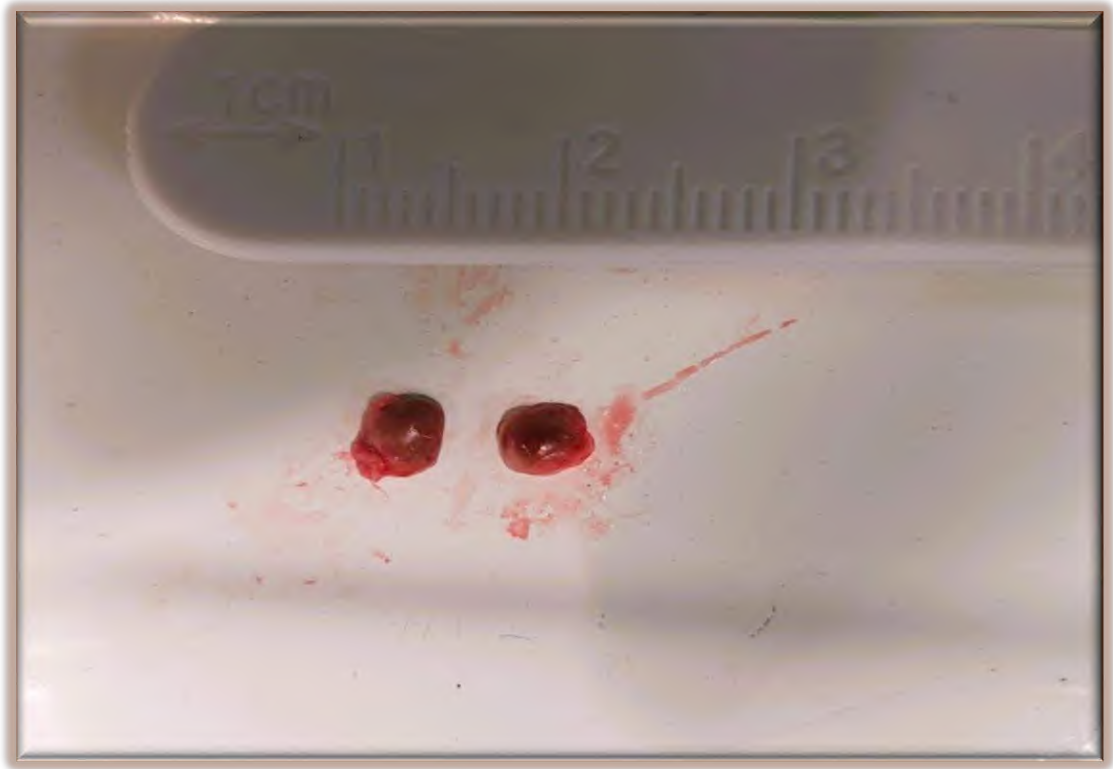


Рисунок 2. 4 – Ізольовані препарати надниркових залоз щурів.

2.5 Методи дослідження.

Під час виконання дисертаційного дослідження ми використали такі методи дослідження:

- 1) експериментальний – використовувався під час створення моделі дії харчових добавок;
- 2) морфометричний метод;
- 3) гістологічне дослідження надниркових залоз білих щурів (тонкі та напівтонкі зрізи, із застосуванням декількох методів забарвлення, відповідно до наших цілей дослідження);
- 4) електронномікроскопічне дослідження структури надниркових залоз білих щурів;

- 5) імуногістохімічний метод дослідження надниркових залоз щурів;
- 6) реконструктивний метод дослідження надниркових залоз білих щурів;
- 7) метод спостереження та вивчення когнітивних реакцій білих щурів у складному лабіринті;
- 8) статистичне опрацювання отриманих результатів за допомогою пакету програми Excel.

2.5.1. Морфометрія кровоносних судин надниркових залоз білих щурів.

Під час дослідження судин гемомікроциркуляторного русла ми здійснювали виміри загального діаметра судин, діаметра просвіту та товщини стінок артеріол, венул, капілярів.

Загальний діаметр судин, діаметр просвіту, товщину стінки визначали за допомогою окулярної лінійки. Дійсний діаметр (D) судин встановлювали використовуючи окуляр-мікрометр при збільшенні мікроскопа: об'єтив - 20, окуляр - 8 та об'єтив - 10, окуляр - 8, враховуючи ціну поділки (K), використовуючи формулу:

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

де D - дійсний діаметр судин;

d - замірний діаметр;

K - коефіцієнт окулярної мірної лінійки.

В окулярі-мікрометрі (K) ціну поділки ми визначили за сіткою камери Горяєва. Довжина сторони малого квадрата камери, згідно з паспортом, 50 мкм. Об'єтив - 20 при збільшенні, окуляр - 8, ціна поділки (K) - 100 мкм (0,1 мм), а під час збільшення об'єтив - 20, окуляр - 8, ціна поділки (K) складала 50 мкм (0,05 мм).

Вимірювальний аналіз судин проводили шляхом лінійного інтегрування. Окуляр-мікрометр розташовували перпендикулярно до поздовжньої осі судини

та зробили виміри хорд пересічення судин. Питомий об'єм судин розраховували за формулою:

$$V_v^i = \frac{\sum d_i \times l}{L}, \quad (2.2)$$

де d - середня сума хорд пересічення із лінійкою окуляра;

l - ціна ділення лінійки;

L - довжина лінійки;

V_v^i - питомий об'єм судин.

Питому площу судинної поверхні визначили за формулою:

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

де V_v^i - питомий об'єм судин;

D_i - середній діаметр судин;

S - питома площа поверхні судин.

2.5.2. Гістологічне дослідження надниркових залоз білих щурів контрольної та експериментальної груп.

Матеріали для мікроскопічного дослідження відбирали після евтаназії щурів, згідно із термінами експериментального дослідження, попередньо провівши зважування тварин кожної групи. Після видалення надниркових залоз, їх промили фізіологічним розчином із подальшою фіксацією у 10% розчині формаліну протягом 24-48 годин у щільному посуді, що не пропускав повітря. Цей фіксує тканини розчин запобігає аутолізу клітин та стабілізує їх і тканини для подальшого дослідження та забарвлення.

Біоптати надниркових залоз ущільнювали в парафін та виготовляли зрізи товщиною (3-5) мкм на мікротомі МС-2, що забарвлювали гематоксиліном та еозином, гематоксиліном Майєра і проводили імпрегнацію сріблом за Грімеліусом.

Препарати згодом вивчали за допомогою світлового мікроскопа із цифровою мікрофотонасадкою фірми Olympus C 3040-ADU з адаптованими для таких досліджень програмами (Olympus DP - Soft, ліцензія № VJ285302, VT310403, 1AV4U13B26802).

Морфологію надниркових залоз визначали на епоксидних шліфах. Методика пластинації та виготовлення епоксидних шліфів для мікроскопії дає змогу побачити структуру органів із великою оглядовою поверхнею. Метод заключається в тому, що біоптат поміщують до епоксидної смоли Епон 812, потім з них виготовляли шліфи із виключенням постфіксації, що передбачає дегідратацію тканин із подальшим ущільненням її до епоксидної смоли та полімеризацією [194].

Потім біоптати ущільнювали в епоксидну смолу. Біологічний матеріал гострим лезом різали на невеличкі сегменти, що фіксували у 2,5 % розчин глютарового альдегіду на 4 доби при температурі 4 °C. Після промивки в чотирьох порціях 0,1 М фосфатного буфера протягом 2 годин, шматки занурювали в розчин чотириокису осмію на 0,1 М фосфатному буфері із рН 7,4: 6,71 % NaH_2PO_4 - 6,3 мл, 2,52 % NaOH - 3,8 мл, 5,4 % глюкоза - 2,5 мл, 2 % розчин осмієвої кислоти - 12,3 мл, 1% CaCl_2 - 0,05 мл (із розрахунку на 25 отриманих зразків) на 2 год при 4 °C.

Після фіксації шматочки тканин відмивали від фіксатора у 0,1 М фосфатним буфером рН 7,3 протягом 1 год (4 порції по 15 хв) із подальшим зневодненням у етиловому спирті різної міцності (50⁰, 60⁰, 70⁰, 80⁰, 90⁰, 96⁰) по 30 хвилин із трьохразовою заміною у кожній порції.

Згодом ущільнення продовжували у суміші спирту з ацетоном (3:1, 1:1, 1:3) та три рази у чистому ацетоні по 15 хв. Матеріал ущільнювали шляхом занурення у суміш ацетону із епоксидною смолою у співвідношеннях 3:1, 1:1, 1:3 по 30 хв та 1 год отриманий матеріал просочували у чистій смолі при 35 °C у термостаті. Після шматочки помістили до желатинових капсул та залили

смолою із подальшою полімеризацією на 3 доби при 35 °С, 45 °С та 60 °С відповідно.

На ультрамікроскопі Сумського ВО “Selmi” УМТП-7 (серійний номер 8–31.4, ТУ 25-7401 0063-91) отримали напівтонкі зрізи.

За допомогою стереоскопічного мікроскопу оцінили якість зрізів. Якісні на вигляд зрізи (1-2) мкм знімали зі спинки сухого леза тонким пінцетом, потім зріз переносили на краплі 10 % розчину ацетону на дистильованій воді, попередньо нанесені на предметні стекла, це забезпечувало розправлення та фіксацію зразків до поверхні предметного скла.

Для послідовності розподілу напівтонких зрізів використали трафаретну розкладку по 18 штук з одного кінця предметного скла. Втрата зрізів становила не більше (3-4) % (рис. 2. 5).

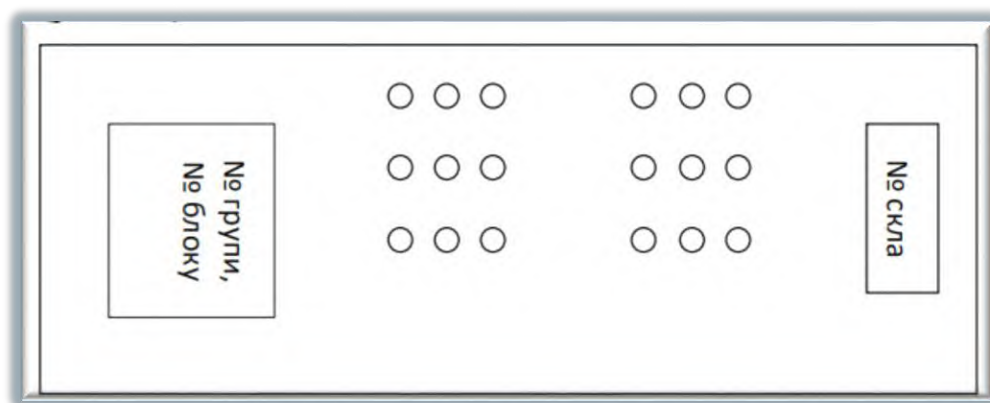


Рисунок 2. 5 – Порядок трафаретного розміщення напівтонких зрізів на предметному склі.

Перед тим, як забарвити, предметні стекла зі зрізами зберігали у термостаті впродовж доби при (45-50) °С для хорошого закріплення зрізів до поверхні.

Барвники були свіжеприготовленими та двічі відфільтрованими: 1 % розчин метиленового синього за Lynn J.A. [195] або поліхромний барвник у модифікації [196].

Поліхромний барвник складався із двох колорантів:

- розчин А: метиленовий синій - 130 мг, азур II - 20 мг, гліцерин - 10 мг, метанол - 10 мг, 0,15 М фосфатний буфер рН 6,9 - 30 мл, дистильована вода - 50 мл;

- розчин Б: базовий розчин - 100 мг фуксину, що розчинений у 10 мл 50⁰ етанолу. До 3 мл базового розчину додали 57 мл дистильованої води.

Забарвлення у розчині А відбувалося протягом (1-3) хв при 65 °С, потім зразки промили у дистильованій воді. У розчині Б забарвлення відбувалося за кімнатної температури близько (20-30) с.

Зрізи промивали та фіксували під покривні стекла в полістирол та після полімеризації зразки вивчали під світловим мікроскопом [194-196].

2.5.3. Імуногістохімічний метод дослідження надниркових залоз щурів.

Імуногістохімічне дослідження проводилося на тонких формаліново-парафінових зрізах надниркових залоз щурів. Для визначення клітинної проліферації ми використали рекомбінантні кролячі моноклональні первинні антитіла Anti-Ki-67 (Cat. No. ab16667, Abcam, США). Виявлення CD68⁺ клітин проводилося з використанням рекомбінантних кролячих мультиклональних первинних антитіл Anti-CD68 (Cat. No. ab303565, Abcam, США). Визначення антитіл здійснювали із використанням полімерної системи Mouse/Rabbit PolyVue™ HRP/DAB (Diagnostic BioSystems, США). Зрізи дозабарвлювали гематоксиліном М (Biognost, Хорватія).

Результати імуногістохімічного дослідження оцінювали шляхом підрахунку кількості позитивно забарвлених ділянок. Інтенсивність Ki-67 та CD68⁺ оцінювали за імуногістохімічною реакцією напівкількісним методом, який дозволяв оцінити відсутність, наявність та інтенсивність забарвлення клітин із відповідним біомаркером. Кількість мічених клітин із Ki-67 та CD68⁺ визначали у відсотках, відсоток клітин із біомаркером підраховували у десяти полях по 100 клітин, визначали середній відсоток і його показник

інтерпретували як індекс мічення (IM%). Досліджені білки Ki-67 та CD68⁺ оцінювали у клітинах кіркової (клубочкова, пучкова, сітчаста зони) та мозкової речовини надниркових залоз щурів. При оцінці експресії Ki-67 позитивною реакцією вважали як таку у кірковій та мозковій речовині надниркових залоз щурів. При оцінці імуногістохімічного фарбування позитивна реакція з Ki-67 та CD68⁺ була представлена коричневим фарбуванням ядер клітин різного ступеня інтенсивності. Інтенсивність експресії оцінювали напівкількісним методом на основі вираженості і цілісності забарвлення патологічних змін. Щурів, що не вживали харчових добавок використовували в якості контролю.

Визначення рівня експресії білка Ki-67 дозволяє оцінити проліферативну активність клітин надниркових залоз щурів після вживання комплексу харчових добавок. А визначення CD68⁺ дозволяє визначити наявність макрофагів та їх кількості у досліджуваних зразках.

Мікроскопію проводили за допомогою світлового мікроскопа фірми «Olympus C 3040-ADU із вбудованими для таких досліджень програмами (Olympus DP – Soft, ліцензія № VJ285302, VT310403, 1AV4U13B26802)» та з використанням об'єктивів $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$, $\times 100$. Достовірність відмінностей між дослідними групами оцінювали за критерієм Стюдента t , вважаючи відмінності достовірними при $p < 0,05$, що є загальноприйнятим для біологічних та медичних досліджень. Числові дані отриманих результатів були представлені у вигляді $M \pm m$ (середнє арифметичне $\pm$ стандартна похибка середнього).

2.5.4. Електронномікроскопічне дослідження надниркових залоз білих щурів.

Забір біологічного матеріалу проводили дотримуючись загальноприйнятих правил.

Матеріал розрізали гострим лезом на дрібні сегменти розміром близько 1 см та фіксували у 2,5 % розчині глютаральдегіду з рН (7,3-7,4), приготовленому на фосфатному буфері Міллоніга [195, 196].

Через (50-60) хвилин фіксації зразки переносили у свіжий буферний розчин і промивали протягом (20-30) хвилин. Подальшу постфіксацію виконували у 1 % розчині чотириокису осмію на буфері Міллоніга впродовж 60 хвилин.

Після цього проводили дегідrataцію зразків у спиртах та ацетоні, а потім заливали їх у суміш епоксидних смол. Ультратонкі зрізи, отримані за допомогою ультрамікротома LKB-3, фарбували 1% водним розчином уранілацетату, після чого додатково контрастували цитратом свинцю за методом Рейнольдса. Подальші дослідження здійснювали на електронному мікроскопі ПЕМ-125К (серійний № 38-76, ТУ 25-07-871-70) при прискорюючій напрузі (50-75) кВт.

Морфометричні дослідження проводили із застосуванням системи візуального аналізу гістологічних препаратів. Зображення з мікроскопа Olympus C 3040-ADU з адаптованими для таких досліджень програмами (Olympus DP - Soft, ліцензія № VJ285302, VT310403, 1AV4U13B26802) виводили на монітор персонального комп'ютера. Обробку даних здійснювали з використанням програмного забезпечення «ВидеоТест-5.0», «КААРА Image Base» та Microsoft Excel.

Аналіз виконували у визначені терміни досліду на препаратах, забарвлених гематоксиліном та еозином.

Необхідність визначення кількісних показників зумовлена тим, що саме вони забезпечують отримання об'єктивних і стандартизованих морфологічних параметрів.

На їх основі можна сформувати базу даних для оцінки не лише окремих структурних компонентів органів і систем, а й функціонального стану біологічної системи в цілому.

2.5.5. Реконструктивні методи дослідження надниркових залоз.

Визначення розмірів, візуалізація форми та просторових взаємовідношень структурних компонентів надниркових залоз на мікроскопічному рівні здійснюється завдяки застосуванню реконструктивних методів на основі серійних зрізів (гістологічних, напівтонких та ультратонких) [197]. Для збереження адекватних розмірів і топологічних характеристик об'єкта товщина зрізів повинна у 20-30 разів поступатися його розмірам. Напівтонкі зрізи виготовляли завтовшки (1-2) мкм, а при підготовці ультратонких зрізів прагнули отримати товщину не більше 500 нм.

Подальший аналіз здійснювали шляхом послідовного мікрофотографування серійних зрізів із використанням цифрового мікроскопа Olympus C 3040-ADU у поєднанні зі спеціалізованими програмами (Olympus DP-Soft, ліцензія № VJ285302, VT310403, 1AV4U13B26802), адаптованими для проведення таких досліджень.

Мікрофотокарти, створені на основі отриманих мікрофотографій, формували з використанням програмного забезпечення Photoshop 7.0 та Photoshop CS. Для цього окремі знімки переносили на базовий шар, суміщаючи їх спочатку вручну, а згодом - покроковим методом. Межі фрагментів робили напівпрозорими, що забезпечувало плавні переходи між окремими ділянками зображення. Після друку фотокарт у форматі A3 проводили їх детальне вивчення.

Створення таких фотокарт дозволяє суттєво розширити площу досліджуваного зрізу органа або тканини на збільшенні, яке займає проміжне положення між світловою та електронною мікроскопією. Це зумовлено як товщиною зрізу (близько 1 мкм $\approx$ 1000 нм), так і розмірами реконструкції (у середньому 50×100 см). Отримані фотореконструкції забезпечують цілісне уявлення про об'єкт дослідження, слугують основою для ідентифікації меж окремих клітинних компонентів надниркових залоз, структур судин

гемомікроциркуляторного русла та визначення ділянок для подальшого поглибленого аналізу.

Для морфометричних досліджень тканинного та клітинного складу надниркових залоз щурів на світлооптичному рівні використовували вибірки серійних напівтонких зрізів. Із ущільнених фрагментів методом випадкових чисел відбирали по десять блоків, з яких готували серії зрізів, що монтували на предметні скельця за трафаретною методикою для збереження послідовності їх розташування. Додаткові підрахунки виконували також на парафінових зрізах і епоксидних шліфах.

У щурів інтактної та експериментальних груп для кожного терміну спостереження отримували близько 200 зрізів товщиною (1-2) мкм, які забарвлювали в стандартизованих умовах за однакової експозиції.

2.5.6. Статистичне оцінювання результатів дослідження.

Статистичний аналіз отриманих результатів здійснювали з використанням пакета прикладних програм для медико-біологічних та епідеміологічних досліджень *InStat*. Даний програмний комплекс забезпечує проведення статистичної обробки даних і надає можливість отримати прогнозовані значення, необхідні для подальшої інтерпретації результатів:

M - середнє значення;

σ - стандартне відхилення;

m - стандартна похибка середнього значення.

Порівняльний аналіз проводили за допомогою t -тесту (критерію Стюдента), оцінюючи доцільність застосування методу та статистичну вірогідність отриманих результатів у зіставленні з суміжними показниками.

P - ($T \leq t$) одностороннє - ймовірність того, що середні значення співпадають (***) - найменша, ** - дуже мала, * - мала, xxx - велика) t критичне - критерій Стюдента, що розраховується за таблицями та повинно бути $>$ за T .

Результати обчислень були представлені у графічній формі у вигляді гістограм за допомогою програм Microsoft Office Excel, із вказанням достовірних інтервалів при рівні достовірності 95 % ($P=0,95$).

Якщо параметр, який ми хочемо дослідити, підлягає нормальному розподілу (Гауса), то для вибірки $x_1, x_2, \dots, x_n$ інтервальну оцінку математичного сподівання отримуємо за формулою:

$$M = \frac{1}{n} (x_1 + x_2 + \dots + x_n) \quad (2.4)$$

Стандартне відхилення вибірки розраховуємо за формулою:

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{n-1} ((x_1 - M)^2 + (x_2 - M)^2 + \dots + (x_n - M)^2)} \quad (2.5)$$

Для побудови межі похибки при рівні значущості $p = 1 - P = 0,05$ за таблицями t-розподілу Стюдента знаходимо критичне значення

$t_{\frac{p}{2}}$, при $n-1$ ступенях вільності. Межа похибки має вигляд

$$m = t_{\frac{p}{2}} \times \frac{\sigma}{\sqrt{n}}, \text{ а довірчий інтервал } M \pm m.$$

Порівнюючи дві вибірки ми маємо гіпотези:

H_0 : $M_1 = M_2$ - співпадіння середніх значень.

H_1 : $M_1 \neq M_2$ - відрізняються середні значення.

Для даного рівня достовірності знайшли критичне значення $t_{кр}$ при $2n-2$ ступенях вільності.

t знаходимо за формулою:

$$t = \frac{|M_1 - M_2|}{\sqrt{\sigma_1^2 + \sigma_2^2}} \sqrt{n(n-1)}, \quad (2.6)$$

де M_1, M_2 - середні значення вибірки.

σ - дисперсії вибірок (D).

Коли $t < t_{кр}$, то приймається гіпотеза про рівність середніх значень.

Перевірку статистичних гіпотез щодо рівності середніх величин проводили при рівнях значущості $P=0,95$ та $P=0,99$.

ВИСНОВОК ДО РОЗДІЛУ 2

Застосовані методичні підходи дозволили здійснити комплексне вивчення структурної організації та морфофункціональних трансформацій надниркових залоз, визначити послідовність розвитку деструктивних і репаративно-регенераторних процесів, а також простежити динаміку показників під впливом комплексу харчових добавок.

Результати розділу викладені в наступних наукових публікаціях автора:

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

РОЗДІЛ 3

ТОПОГРАФОАНАТОМІЧНІ ТА СТРУКТУРНІ ОСОБЛИВОСТІ БУДОВИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ БІЛИХ ЩУРІВ КОНТРОЛЬНОЇ ГРУПИ ТВАРИН

Загальновідомо, що ендокринна система організму людини та вищих ссавців це складна організаційна структура і своєрідний механізм, який представлений залозами внутрішньої секреції та дифузною ендокринною системою. Серед ендокринних залоз внутрішньої секреції, відповідно до Міжнародної анатомічної номенклатури, виділяються самі залози, серед яких і надниркові залози, органи з ендокринною тканиною, та органи, які містять у своєму складі ендокринні клітини.

Самі надниркові залози та їх певні структурні компоненти продукують цілий ряд гормонів такі, як кортизон – гормон стресу, адреналін – гормон який входить до групи біологічно-активних речовин катехоламінів, норадреналін – гормон, який теж належить до біогенних амінів і теж у свою чергу входить до групи катехоламінів, але за функціональною дією ці гормони забезпечують адаптивні реакції організму до стресових ситуацій, беруть участь у регуляції артеріального тиску, безпосередньо регулюють роботу серця, впливають на обмін глюкози у крові та інші життєво важливі функції організму людини.

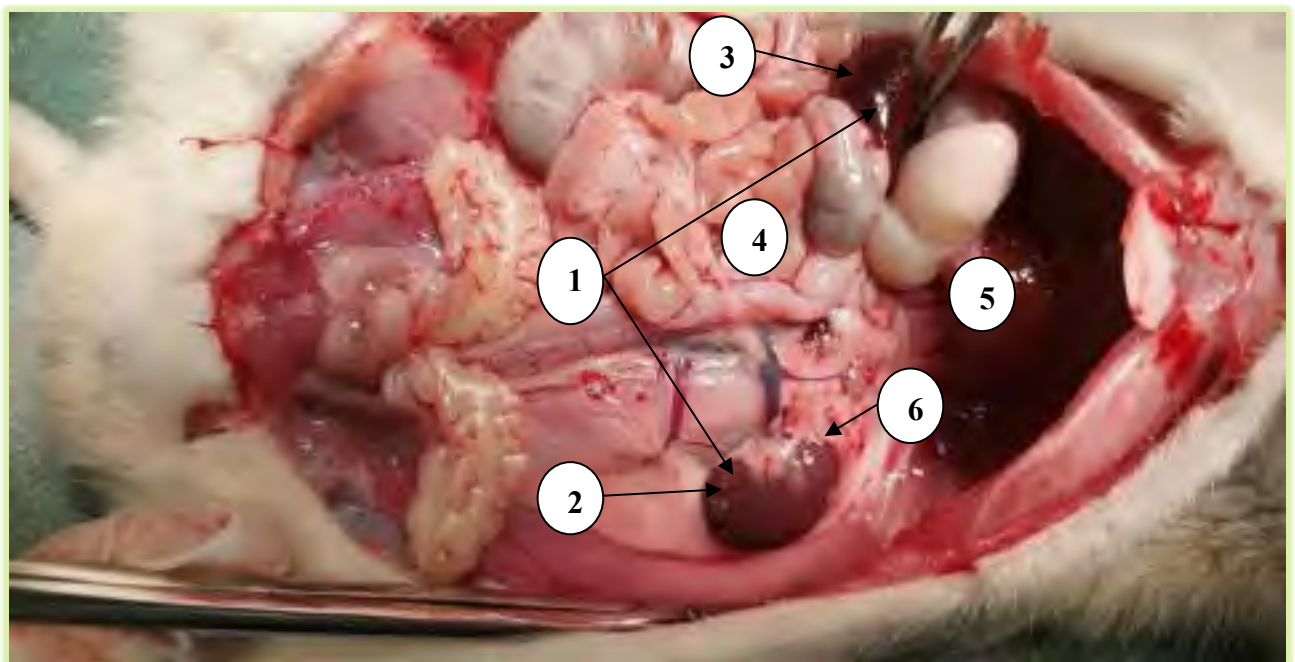
Зважаючи на складну морфологію надниркових залоз, існують відомості, щодо участі певних його структур у продукуванні певних гормонів. Так кіркова речовина наднирників продукує групу кортикостероїдних гормонів, а саме: мінералокортикоїди, глюкокортикоїди та андрогени та мозкова речовина наднирників, які продукують гормони з групи катехоламінів, а саме: адреналін і норадреналін.

Ці гормони також є медіаторами, які відіграють трансмітерну роль у синапсах центральної та периферичної нервової системи, а враховуючи, що

хімічні харчові добавки безпосередньо впливають структурні компоненти нервової системи, а наднирники регулюються безпосередньо центральною нервовою системою то виникає взаємозв'язок між фізіологічною роллю надниркових залоз при системному надходженні в організм хімічних харчових добавок.

3.1 Топографоанатомічні особливості надниркових залоз білих щурів контрольної групи тварин

Нами встановлено, що у щурів, які були використані у якості лабораторних тварин, надниркові залози розташовувались над верхніми полюсами нирок. Наднирники у щурів топографоанатомічно розміщувались у нирковому ложі і безпосередньо у капсулі, яка утворена смужкою жирової тканини нирки (рис. 3.1).



Умовні позначки: 1 – нирки; 2 – ліва нирка; 3 – права нирка; 4 – кишечник; 5 – позаочеревинна ділянка; 6 – лівий наднирник.

Рисунок 3. 1 – Топографоанатомічні взаємовідносини наднирникових залоз щурів з ниркою та органами поперекової ділянки і заочеревинного простору.

На відміну від топографії надниркових залоз людини (лівий наднирник зміщений до воріт нирки більше ніж правий, хоча права нирка розташована нижче лівої) у щурів такого зміщення не встановлено і ліва та права надниркові залози розташовувались на одному рівні. Це на нашу думку, пов'язано з тим, що людина розташовується у просторі вертикально, а щури спираються відразу на задні і передні лапки і розташовуються у просторі горизонтально. У надниркових залозах щурів виділяють вентральну та дорсальну поверхні, латеральний і медіальний краї.

Слід зазначити, що нами визначено, що у щурів надниркові залози до нирки безпосередньо не прилягають, але мають спільну з нею жирову капсулу, а також візуально визначено, що зазвичай у самок надниркові залози більші, ніж у самців.

Паралельно з цим встановлено, що у щурів, як і у людини, на передній поверхні надниркових залоз візуалізується заглибина у вигляді борозни, яку ми ідентифікували, як ворота надниркових залоз.

Через цю структуру в паренхіму органу заходили надниркові артерії, а виходили надниркові вени. При анатомічному препаруванні і відборі матеріалу для подальших досліджень визначено, що права надниркова залоза у щурів спереду тісно була пов'язана з позаочеревинною ділянкою печінки, знизу тісніше прилягала до правої нирки, а у медіальному напрямку безпосередньо контактувала зі стінкою заднього (у людини нижнього) відділу порожнистої вени.

На відміну від правої надниркової залози передня поверхня лівого наднирника була вкрита очеревиною, яка відходила від задньої стінки сальникової сумки. Знизу візуалізувався верхній кінець нирки, а у медіальному напрямку ліва надниркова залоза наближалась до черевної частини аорти.

Також визначено, що знизу край лівої надниркової залози наближався до хвостової частини підшлункової залози поруч з якою візуалізувались селезінкові артерії та вени.

3.2 Особливості гемодинаміки надниркових залоз білих щурів контрольної групи тварин

Встановлено, що у кровопостачанні надниркових залоз щурів беруть участь декілька магістральних судин. Нами визначено, що у щурів, це головним чином три основних джерел кровопостачання: передня надниркова артерія (у людини верхня надниркова артерія), яка відходила від задньої діафрагмальної артерії (у людини від нижньої діафрагмальної артерії); середня надниркова артерія, яка відгалужувалась від стовбура черевної аорти; задня надниркова артерія (у людини нижня надниркова артерія), яка відгалужувалась від ниркової артерії. Таким чином слід зауважити, що кровопостачання наднирників є вельми потужним, що забезпечує виконання цим органом ряду важливих функцій.

Встановлено, що у щурів крововідтік від надниркових залоз забезпечувався за рахунок венозних судин, які виходили від воріт наднирника і ідентифіковані нами, за аналогією з аналогічними структурами у людини, як надниркові вени. Нами визначено, що у щурів магістральна вена, яка відходить від правої надниркової залози впадає у порожнисту вену, а вена, яка відходить від лівої надниркової залози впадає у ліву ниркову вену.

Таким чином кровонаповнення та крововідтік надниркових залоз є специфічним і номенклатурно новим. Ці дані є оригінальними і знайшли своє відображення у підручниках при вивченні анатомії людини і лабораторних тварин у порівняльно-видовому аспекті.

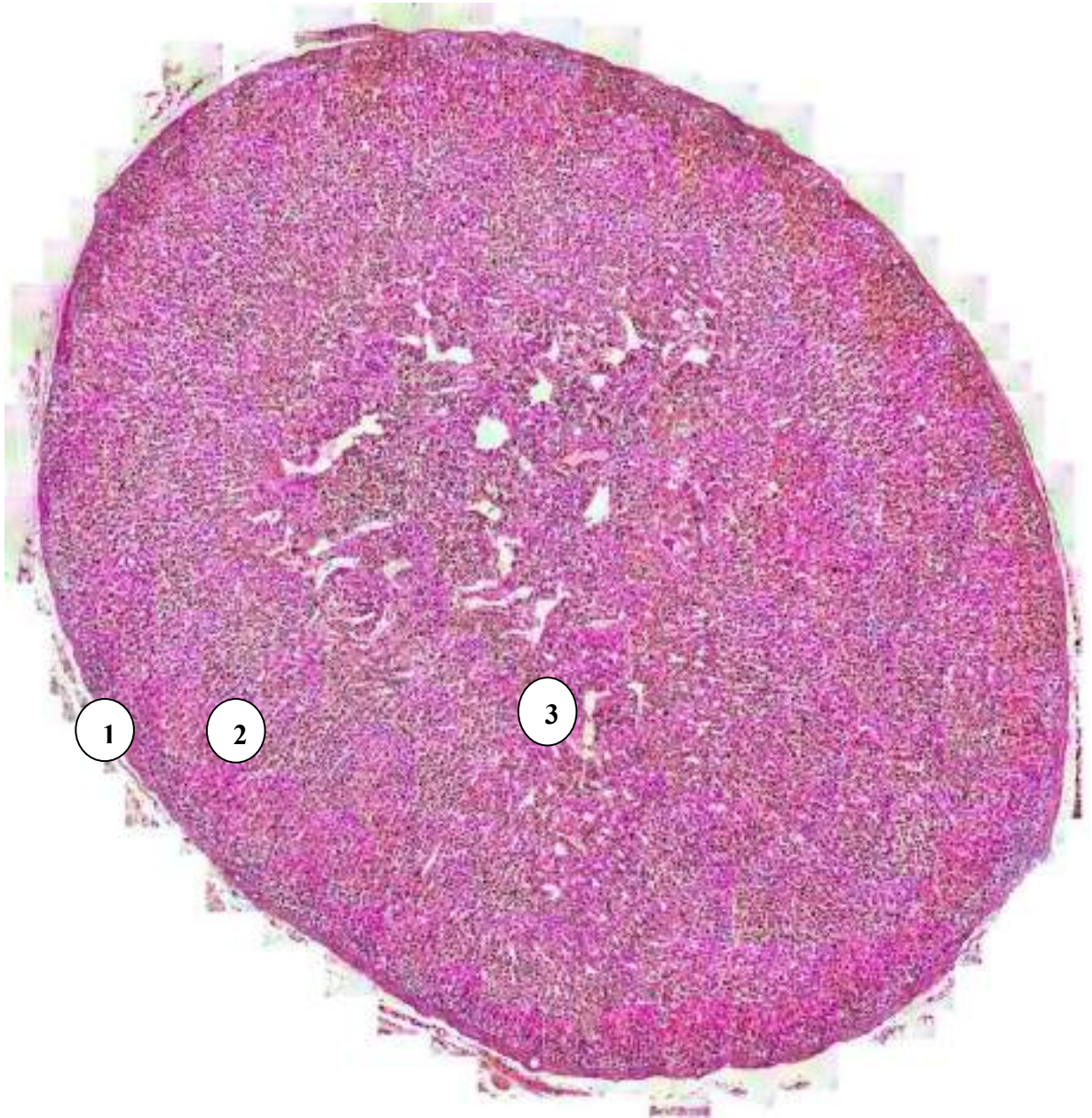
При заповненні надниркових залоз туш-желатиновою сумішшю, нами встановлено, що у щурів є певні особливості кровопостачання. Так нами визначено, що враховуючи мікроскопічну будову (поділ на кіркову і мозкову речовини) кровопостачання забезпечується по різному. В капсулі надниркових залоз щурів візуалізувались артерії I порядку, від яких відгалужувались артерії II від яких, окремо відгалужувались артерії III порядку, які кровопостачали кіркову та мозкову речовини надниркових залоз.

Особливістю у кровопостачанні мозкової речовини нами встановлено, що артерії IV порядку проходили через кіркову речовину і не віддавали гілочок у кірковій речовині, а у глибоких шарах мозкової речовини наднирників переходили у артеріоли, потім у капіляри, а потім у медулярні вени і зливаючись у центральну вену виходили з воріт надниркових залоз. У кірковій речовині надниркових залоз артерії IV порядку починали розгалужуватись вже у клубочковій зоні переходячи в артеріоли, а потім у адренокортикальні капіляри, які у свою чергу у сітчастій зоні переходили у адреномедулярні венули, а ті у свою чергу зливаючись утворювали адренокортикальні збірні вени утворювали вени, які впадали теж у медулярну центральну вену. Паралельно з цим нами на гістологічних препаратах виявлені у кірковій речовині надниркових залоз щурів капіляри фенестрованого типу, а у мозковій речовині наднирників венозні синуси, які мали широкі порожнини.

3.3 Структурна організація надниркових залоз білих щурів контрольної групи тварин

Структурно надниркові залози щурів це паренхіматозні органи, які ззовні були вкриті сполучнотканинною капсулою, у якій поверхнево візуалізувалась жирова клітковина, дрібні судини та пучки нервових волокон, кіркової та мозкової речовини (рис. 3. 2). У середину надниркових залоз від капсули у напрямку до мозкової речовини відходили сполучнотканинні перегородки, які у своєму складі містили дрібні судини та нерви. Останні у кірковій речовині були товщими і поступово стонщувались до мозкової речовини надниркових залоз. Паралельно з цим нами на гістологічних препаратах у складі капсули визначались клітини фібробластичного диферону, які розташовувались між колагеновими та ретикулярними волокна з невеликою кількістю поодинокі розташованими гладкими міоцитами. Морфометрично визначено, що середня товщини капсули наднирників у групі контролю становила $(33,53 \pm 2,11)$ мкм.

Безпосередньо під капсулою розташовувалась кіркова речовина надниркових залоз, яка за клітинним складом розрізнялась, як і у надниркових залозах людини на поверхнево розташовану клубочкову зону, під нею візуалізувалась пучкова зона і найглибше сітчаста зона, яка безпосередньо контактувала з мозковою речовиною надниркових залоз.



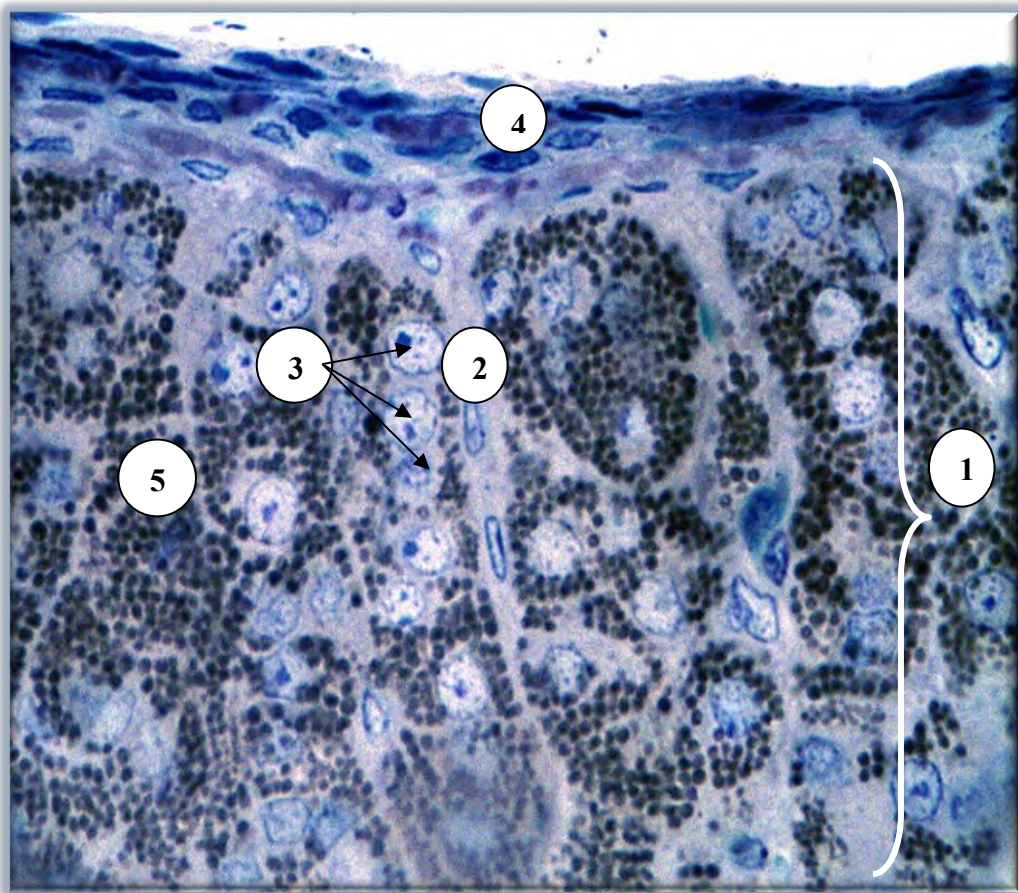
Умовні позначки: 1 – капсула; 2- кіркова речовина; 3 – мозкова речовина.

Рисунок 3. 2 – Двовимірні реконструкції мікроскопічної будови надниркової залози білого щура контрольної групи з парафінових зрізів

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

Поверхнево розташована клубочкова зона надниркових залоз щурів була представлена дрібними, призматичної форми клітинами, а епітеліальні тяжі які пронизували клубочкову зону утворювали аркади, які за формою і напрямком на гістологічних препаратах нагадували своєрідні клубочки.

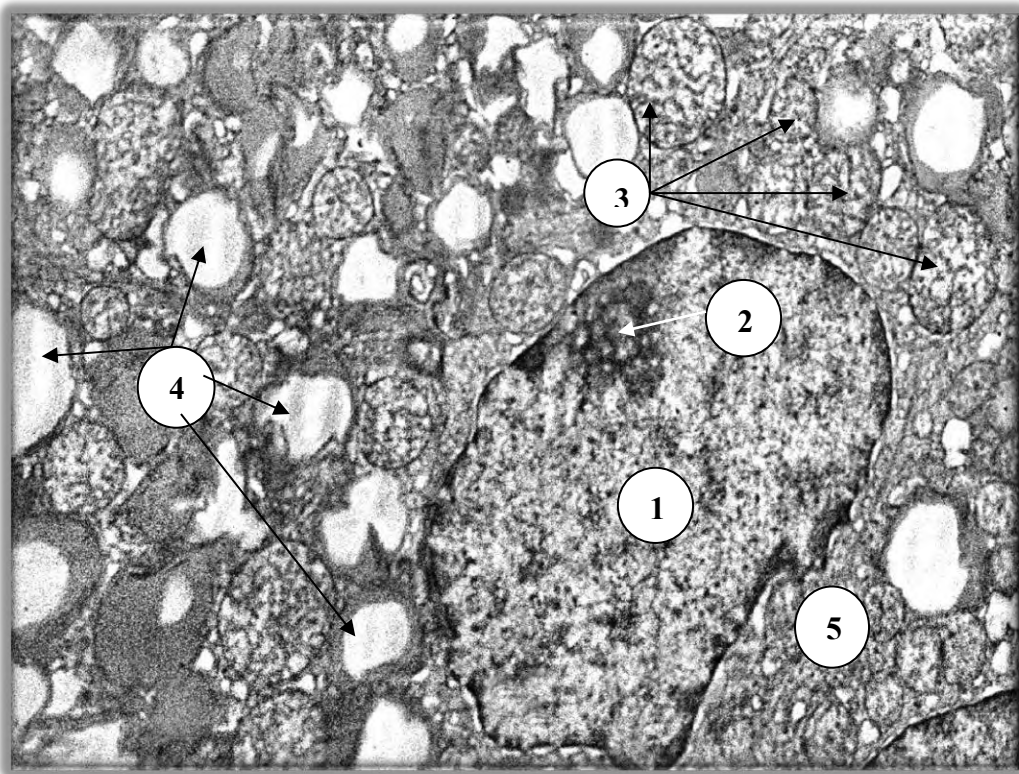
На світлооптичному рівні, при забарвленні гістологічних препаратів метиленовим синім ендокриноцити клубочкової зони мали оксифільну цитоплазму, у якій містилось ядро з ядерцем. У цитоплазмі ендокриноцитів клубочкової зони візуалізувались ліпідні включення (рис. 3. 3).



Умовні позначки: 1 – клубочкова зона надниркової залози; 2 – сполучнотканинні перегородки; 3 – ядра адренокортикоцитів клубочкової зони; 4 – сполучнотканинна капсула з колагеновими і ретикулярними волокнами та клітинами фібробластичного ряду; 5 – ліпідні включення

Рисунок 3. 3 – Мікроскопічна будова клубочкової зони кіркової речовини надниркової залози білого щура контрольної групи. Напівтонкий епоксидний зріз. Забарвлення: метиленовим синім. Зб.: ок.:10; об.:40.

На ультрамікроскопічному рівні адренокортикоцити клубочкової зони надниркових залоз щурів контрольної групи, візуалізувались, як клітини з одним ядром у каріоплазмі, яких визначались дрібні грудочки гетерохроматину і ексцентрично розташоване ядерце. Каріолема мала нерівні контури та містила у своєму складі чисельні ядерні пори. У оптичносвітлій цитоплазмі візуалізувались чисельні мітохондрії округлої форми з добре розвинутими криптами. Навколо ядра визначались каналні гладкої ендоплазматичної сітки та ліпідні включення, які були рівномірно розсіяні по усій площі цитоплазми адренокортикоцитів клубочкової зони (рис. 3. 4).



Умовні позначки: 1 – ядро; 2 – ядерце; 3 – мітохондрії; 4 – ліпідні включення; 5 – каналні гладкої ендоплазматичної сітки.

Рисунок 3. 4 – Субмікроскопічна будова кортикоцитів клубочкової зони кіркової речовини надниркової залози тварин контрольної групи.

Електронограма. Збільшення x 12000.

При морфометричному дослідженні адренокортикоцитів клубочкової зони кіркової речовини надниркової залози тварин контрольної групи

встановлено, що середня їх площа становила складала $(152,12 \pm 5,42)$ мкм², середня площа ядра складала $(25,12 \pm 1,04)$ мкм², відповідно середня площа цитоплазми становила $(127,01 \pm 4,26)$ мкм². Відповідно до отриманих даних розраховане ядерно-цитоплазматичне співвідношення становило $0,198 \pm 0,004$, яке свідчить про високий рівень метаболічних процесів у цього виду ендокриноцитів.

Провівши морфометричне дослідження зі встановлення середньої товщини клубочкової зони кіркової речовини надниркової залози тварин контрольної групи нами визначено, що цей середній показник становив $(44,27 \pm 2,02)$ мкм.

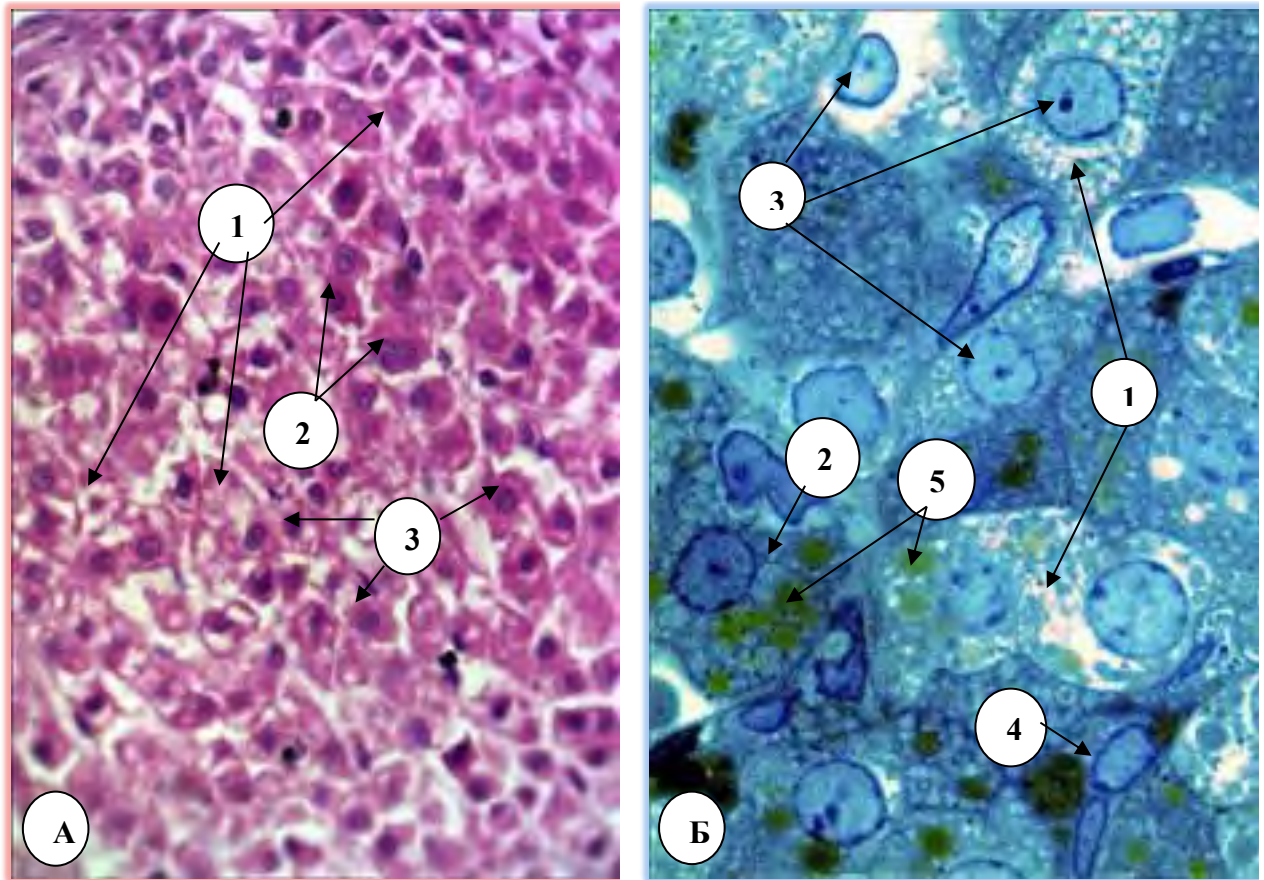
Безпосередньо клубочкова зона кіркової речовини надниркових залоз щурів переходила у пучкову зону, яка була утворена кортикоцитами (спонгіоцитами), що розташовувались своєрідними тяжами, які були орієнтовані паралельно один до одного і радіально до мозкової речовини наднирників.

У проміжках між сполучнотканинними тяжами, на гістологічних препаратах, візуалізувалась велика кількість гемокапілярів, які у свою чергу обплітали густою мереживною сіткою групи спонгіоцитів. Спонгіоцити візуалізувались, як клітини кубічної або призматичної форми з центрально, або ексцентрично розміщеним ядром у якому чітко візуалізувались одне, або два ядерця.

Цитоплазма спонгіоцитів була оксифільною і у ній візуалізувались чисельні ліпідні включення. Серед оксифільних спонгіоцитів, які займали більшу частину пучкової зони візуалізувались і базофільні кортикоцити, але візуально їх кількість значно менша ніж оксифільних спонгіоцитів.

Таке розподілення спонгіоцитів, на нашу думку, свідчить про їх різну функціональну активність. Так, базофільні спонгіоцити візуалізувались у стадії накопичення кортикостероїдів і розташовувались в глибині тяжів, а по мірі дозрівання і виведення стероїдного секрету вони перетворювались в оксифільні

і розташовувались по периферії тяжів поруч з мікросудинами, куди цей секрет і надходив (рис. 3. 5).

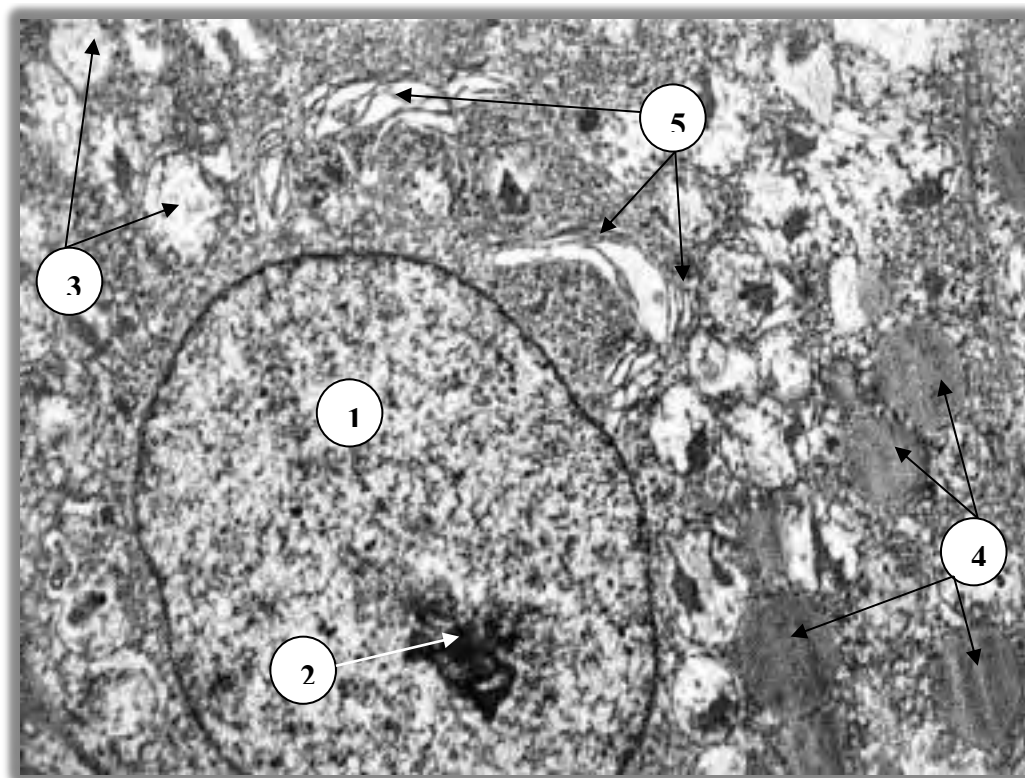


Умовні позначки: 1 – оксифільні спонгіоцити; 2 – базофільні спонгіоцити; 3 – ядра спонгіоцитів; 4 – капіляри; 5 – ліпідні включення

Рисунок 3. 5 – Мікроскопічна будова клубочкової зони кіркової речовини надниркової залози білого щура контрольної групи. Парафіновий зріз (А), напівтонкий епоксидний зріз (Б), . Забарвлення: гематоксилін і еозин (А), суданом III (Б). Зб.: ок.:10; об.:40 (А), ок.:10; об.:100 (Б).

Звертає на себе увагу, що ендокриноцити пучкової зони у своїй цитоплазмі мали чисельні ліпідні включення. На гістологічних препаратах, які забарвлювали гематоксиліном і еозином вони мали темно-сірий колір, при забарвлення метиленовим синім – коричневий колір, а при забарвленні суданом III набували помаранчевих відтінків. Така варіабельність відтінків означає, що ліпідні включення мають різний хімічний склад.

На ультрамікроскопічному рівні визначалось, що у цитоплазмі спонгіоцитів візуалізується велика кількість цистерн гладкої ендоплазматичної сітки, а також мітохондрій, внутрішня мембрана, яких утворювала чисельні тубуловезикулярні кристи та везикули, які у своєму складі містили ліпідні включення (рис. 3. 6).



Умовні позначки: 1 – ядро; 2 – ядерце; 3 – мітохондрії; 4 – ліпідні включення; 5 – каналі глаткої ендоплазматичної сітки.

Рисунок 3. 6 – Субмікроскопічна будова спонгіоцитів пучкової зони кіркової речовини надниркової залози щурів контрольної групи.

Електронограма. Збільшення $\times 12000$.

При морфометричному дослідженні нами визначено, що показник середньої товщини пучкової зони становив $(401,87 \pm 12,26)$ мкм², що у 9,07 разів більше у порівнянні з аналогічним показником клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз щурів контрольної групи тварин. Оксифільні спонгіоцити, які займають основний пул ендокриноцитів пучкової зони мали середню площу $(126,18 \pm 3,42)$ мкм², середня площа ядра становила

($20,02 \pm 0,64$) мкм^2 , а середня площа цитоплазми визначалась на рівні ($105,64 \pm 6,08$) мкм^2 та відповідним чином розраховане ядерно-цитоплазматичне співвідношення становило $0,189 \pm 0,002$, яке свідчить про високий рівень метаболічних процесів у кортикоцитах пучкової зони наднирників.

Мікроскопічно, на світлооптичному рівні, нами визначено, що пучкова зона без різкої межі переходила у сітчасту зону кіркової речовини надниркових залоз. Суттєвою різницею у будові цих зон є клітинний склад, якій розрізнявся, як за формами кортикоцитів, так і за мікросудинним малюнком.

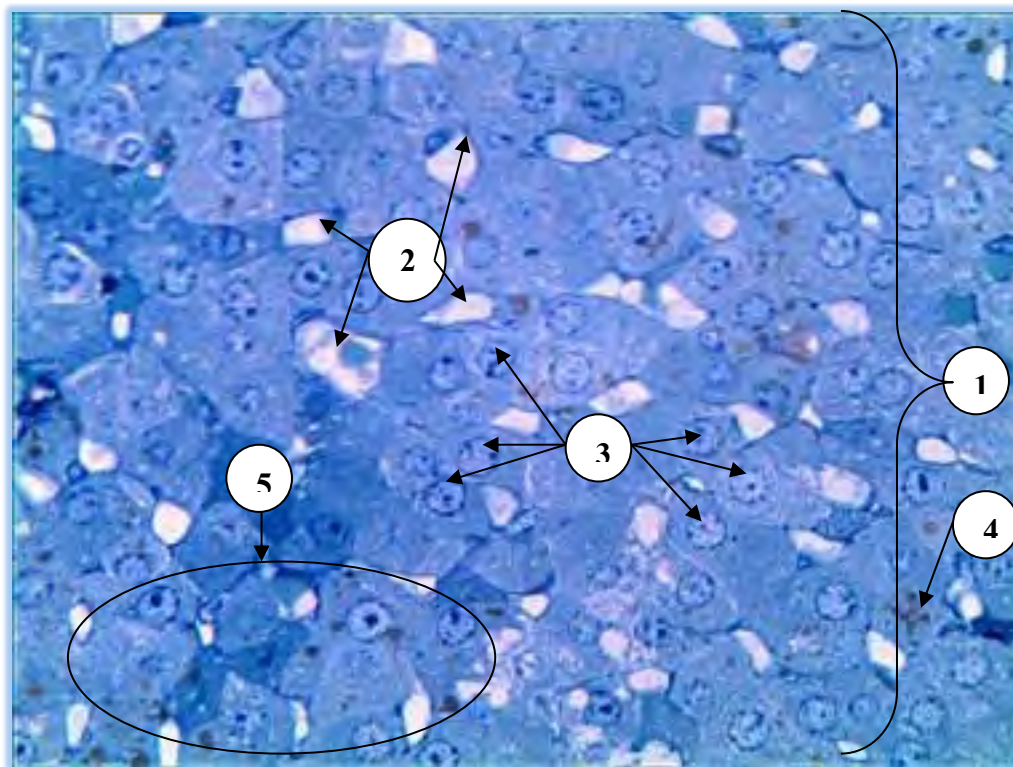
Адренкортикоцити сітчастої зони кори наднирників контрольної групи щурів мали невеликі розміри у порівнянні з ендокриноцитами клубочкової і пучкової зон. Ці кортикоцити утворювали своєрідні тяжі, а між собою утворювали чисельні анастомози, і на гістологічних препаратах візуалізувались у вигляді своєрідної сітки.

Кортикоцити сітчастої зони мали полігональну форму і, як правило, центрально розташоване ядро, яке мало округлу форму з декількома ядерцями. Цитоплазма цих ендокриноцитів була оксифільною і містила у своєму складі невелику кількість ліпідних включень. Звертало на себе увагу, що в цитоплазмі кортикоцитів пучкової зони візуалізувались поодинокі ліпофусцинові гранули.

На гістологічних препаратах сітчастої зони кори наднирників між кортикоцитами візуалізувались чисельні капіляри, які забезпечували надходження статевих стероїдів, що синтезували кортикоцити сітчастої зони безпосередньо у гемомікроциркуляторне русло. Визначалось, що капіляри тісно контактували з кортикоцитами сітчастої зони і таким чином забезпечуючи вищезначений обмін.

Морфометрично визначено, що середня товщина сітчастої зони кори наднирників щурів контрольної групи становила ($131,56 \pm 4,38$) мкм^2 . Кортикоцити сітчастої зони мали середню площу ($126,18 \pm 3,02$) мкм^2 , середня площа ядра становила ($22,08 \pm 0,62$) мкм^2 , а середня площа цитоплазми визначалась на рівні ($82,04 \pm 2,72$) мкм^2 та відповідним чином розраховане

ядерно-цитоплазматичне співвідношення становило $0,269 \pm 0,006$, що є найбільшим серед ендокриноцитів кіркової речовини надниркових залоз і свідчить про найвищий рівень їх функціональної активності та метаболічних процесів (рис. 3. 7) .

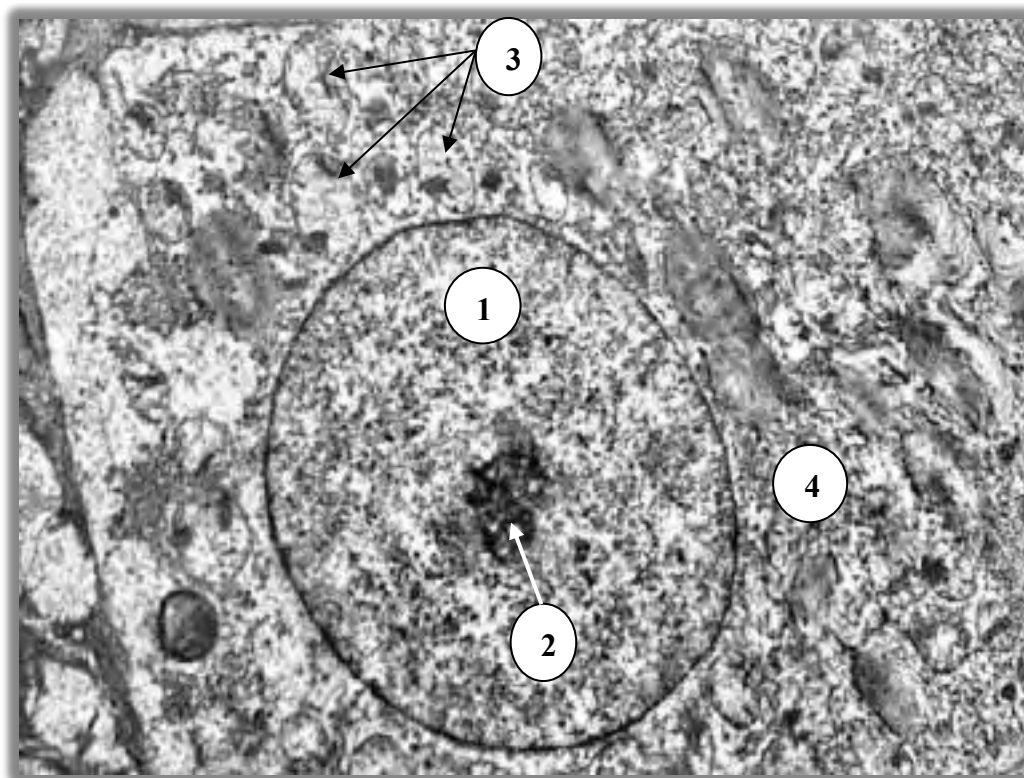


Умовні позначки: 1 – сітчаста зона надниркової залози; 2 – капіляри; 3 – ядра адренкортикоцитів сітчастої зони; 4 – ліпофусцинові гранули; 5 – ліпідні включення

Рисунок 3. 7 – Мікроскопічна будова сітчастої зони кіркової речовини надниркової залози білого щура контрольної групи. Напівтонкий епоксидний зріз. Забарвлення: метиленовим синім. Зб.: ок.:10; об.:40.

Враховуючи, що середня товщина кори наднирників у щурів контрольної групи тварин становила $(583,31 \pm 14,11)$ мкм то у відсотковому співвідношенні клубочкова зона займала 8,56 %, пучкова зона – 68,89 %, а сітчаста зона становила 22,55 %. Таким чином визначається, що у кірковій речовині надниркових залоз най товщою є пучкова зона, а найтоншою є клубочкова зона.

На ультрамікроскопічному рівні кортикоцити сітчастої зони кіркової речовини щурів контрольної групи тварин характеризувались, як ендокриноцити в цитоплазмі яких візуалізувались добре розвита гладка ендоплазматична сітка та чисельні мітохондрії з тубуло-везикулярними випинаннями внутрішньої мембрани (рис. 3. 8).



Умовні позначки: 1 – ядро; 2 – ядерце; 3 – мітохондрії з тубуло-везикулярними кристами; 4 – канальні гладкої ендоплазматичної сітки.

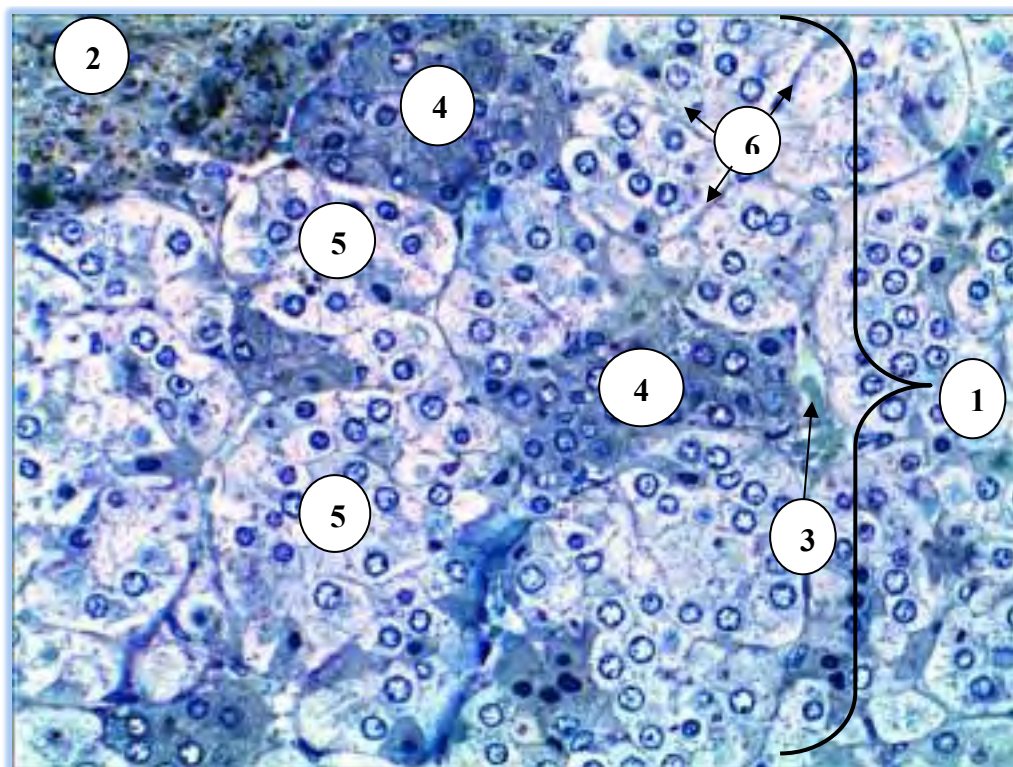
Рисунок 3. 8 – Ультрамікроскопічна будова кортикоцитів сітчастої зони кіркової речовини надниркової залози щурів контрольної групи.

Електроннограма. Збільшення x 12000.

Таким чином кіркова речовина надниркових залоз щурів є активним у функціональному плані шаром, який виконує ендокринну функцію, а різні адренокортикоцити синтезують різного виду кортикостероїди.

В глибину надниркових залоз, під кірковою речовиною, розташовується мозкова речовина, яка відмежовується від останньої сполучнотканинною смужкою з перервними отворами у якій візуалізувались колагенові волокна,

фіброblastи та поодинокі фіброцити. Сама мозкова речовина розташовувалась центрально, а її паренхіма була утворена хромафіноцитами, які на гістологічних препаратах візуалізувались, як поліморфні клітини полігональної форми з базофільною цитоплазмою. Між хромафіноцитами візуалізувались стромальні сполучнотканинні елементи та капіляри соматичного та синусоїдного типів. Окремо слід зазначити, що серед пулу хромафіноцитів визначались світлі та темні клітини (рис. 3. 9).



Умовні позначки: 1 – мозкова речовина надниркової залози; 2 – сітчаста зона кіркової речовини; 3 – синусоїдний капіляр; 4 – темні хромафіноцити; 5 – світлі хромафіноцити; 6 – стромальні сполучнотканинні елементи.

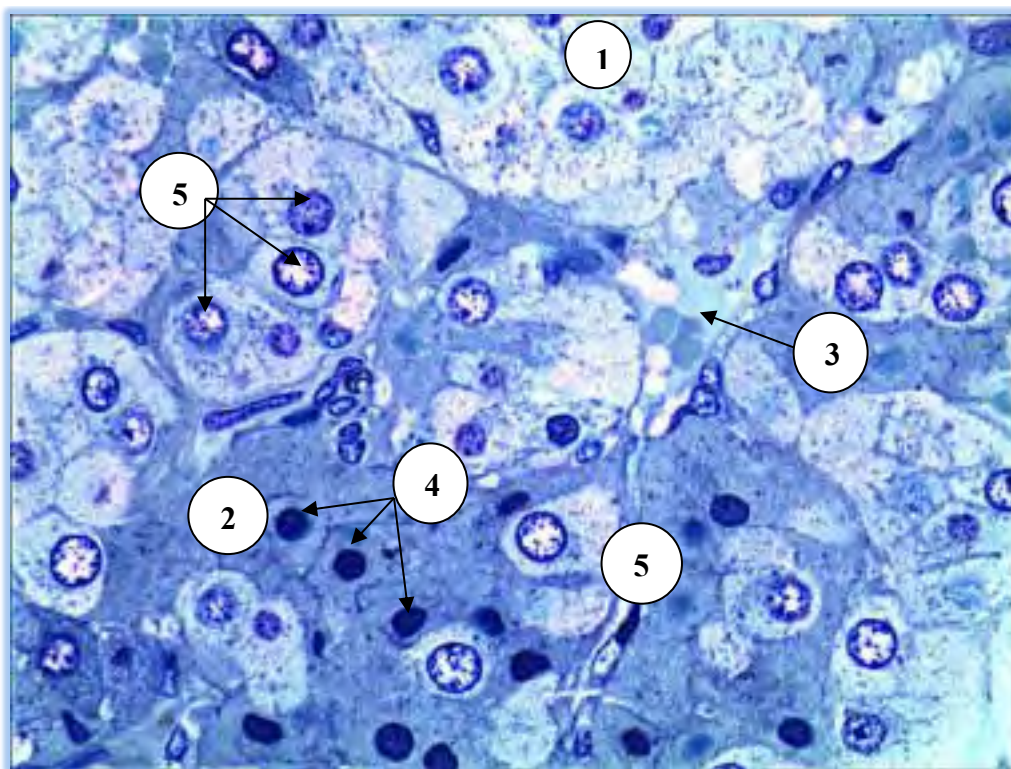
Рисунок 3. 9 – Мікроскопічна будова мозкової речовини надниркової залози білого щура контрольної групи. Напівтонкий епоксидний зріз.

Забарвлення: метиленовим синім. Зб.: ок.:10; об.:40.

За мікроскопічними та субмікроскопічними морфологічними ознаками світлі хромафіноцити ми відносили до групи епінєфроцитів, а темні хромафіноцити до групи норепінєфроцитів.

Слід зауважити, що чисельність клітинної популяції епінефроцитів значущо переважає над клітинною популяцією норепінефроцитів. Основною морфологічною ознакою для ідентифікації епінефроцитів і норепінефроцитів слугували щільність і особливості будови секреторних гранул та особливості накопичення цитоплазмою основного барвника.

Так, на світлооптичному рівні у епінефроцитах визначалась просвітлена цитоплазма, яка містила центрально розташоване ядро і розсіяні по усій площі цитоплазми секреторними гранулами, а норепінефроцити характеризувались інтенсивним забарвлення цитоплазми з щільно упакованими секреторними гранулами та ексцентрично розміщеним ядром (рис. 3. 10).



Умовні позначки: 1 – епінефроцити; 2 – норепінефроцити; 3 – капіляр синусоїдного типу; 4 – ядра темних хромафіноцитів; 5 – ядра світлих хромафіноцитів; 6 – стромальні сполучнотканинні елементи.

Рисунок 3. 10 – Мікроскопічні особливості будови хромафіноцитів мозкової речовини надниркової залози білого щура контрольної групи.

Напівтонкий епоксидний зріз. Забарвлення: метиленовим синім. Зб.: ок.:10;
об.:100.

Паралельно з вищеописаними структурними компонентами у паренхімі мозкової речовини надниркових залоз щурів контрольної групи нами візуалізовані симпатичні гангліонарні нейрони, які регулювали активність кортикоцитів та безпосередньо впливали на соматичні та синусоїдні капіляри. Морфометрично визначено, що середня товщина мозкової речовини надниркових залоз у щурів контрольної групи становила $(382,22 \pm 13,03)$ мкм.

Невід'ємною ланкою у цілісному розумінні мікроскопічної будови надниркових залоз, є встановлення закономірностей і особливостей будови та топографії ланок гемомікроциркуляторного русла (ГМЦР). Важливим моментом у розумінні розвитку компенсаторно-приспосувальних реакцій є визначення реакції елементів ГМЦР, а особливо враховуючи особливості кровопостачання, кровообміну та крововідтоку надниркових залоз. Особливості топографії та розгалуження магістральних судин описані вище у підрозділі 3. 2, тому, на нашу думку, слід звернути особливу увагу на мікроскопічну та субмікроскопічну будову та особливості топографії елементів ГМЦР надниркових залоз у щурів контрольної групи тварин.

На гістологічних препаратах визначено, що надниркові залози мають дуже інтенсивно та активно працююче гемомікроциркуляторне русло, яке представлене артеріолам, капілярами, синусоїдними капілярами та венулами.

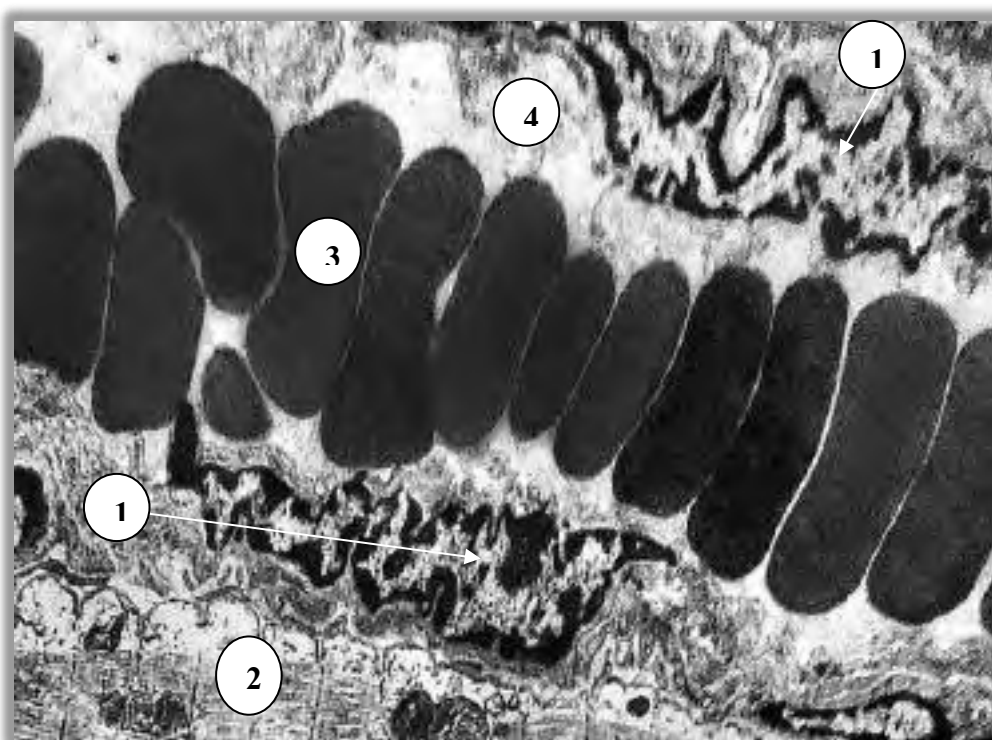
Нами візуалізовано чисельні мікросудини вже у капсулі надниркових залоз, які потім опускались глибше і вже у складі клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз розташовувались за напрямком розташування стромальних сполучнотканинних прошарків і візуалізовувались, як прекапіляри та капіляри та у клубочковій зоні тісно обплітали скупчення кортикоцитів. Окрім мікросудин обмінної ланки, нами візуалізовані і елементи ГМЦР резистивної та ємнісної ланок.

Стінка артеріол, елементи резистивної ланки, складалась з трьох оболонок, У їх середній оболонці визначалась незначна кількість гладких міоцитів, які розміщувались в один ряд. Зовнішня оболонка артеріол

визначалась у вигляді тонкої смужки, до складу якої входили адвентиційні клітини та елементи пухкої волокнистої сполучної тканини.

На субмікроскопічному рівні встановлено, що гладком'язові клітини середньої оболонки мікросудин резистивної ланки кіркової речовини надниркових залоз лабораторних тварин контрольної групи щільно приєднуються одна до одної, утворюючи перфорації внутрішньої еластичної мембрани за допомогою своїх апікальних і базальних полюсів.

Також визначено, що базальні полюси гладких міоцитів безпосередньо контактували з ендотеліальними клітинами внутрішньої поверхні артеріол (рис. 3. 11).



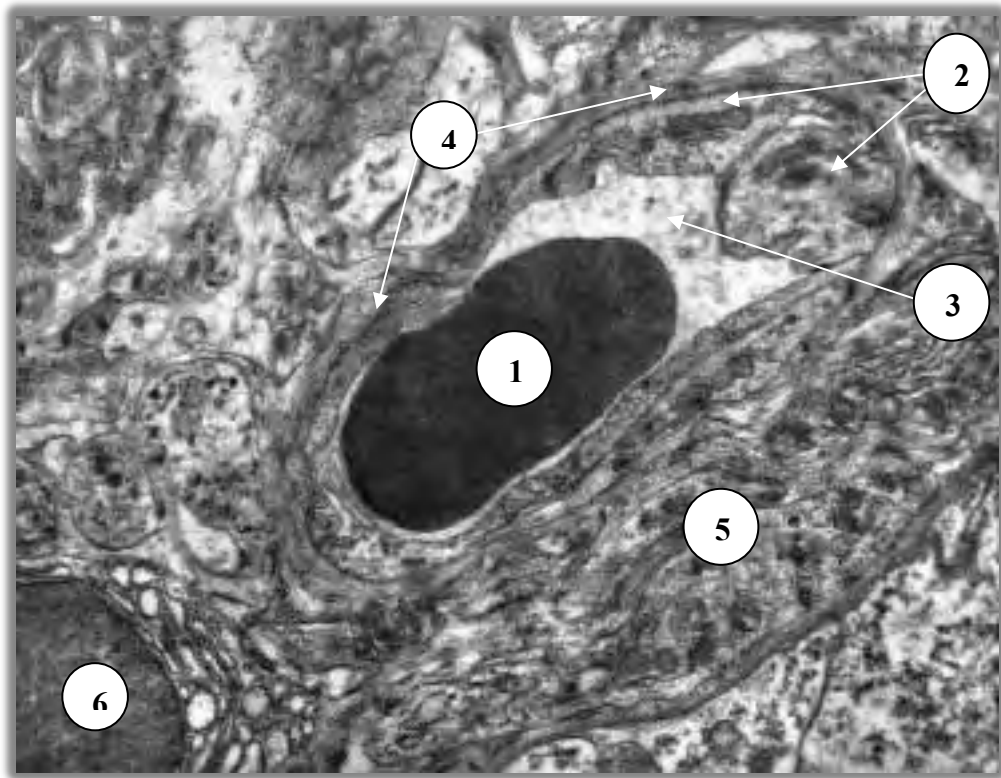
Умовні позначки: 1 – ядро ендотеліоциту; 2 – базальні полюси гладком'язових клітин; 3 – еритроцити в просвіті артеріоли; 4 – оптично світлий вміст артеріоли.

Рисунок 3. 11 – Резистивна мікросудина у складі кіркової речовини надниркових залоз щурів контрольної групи.

Електронограма. Збільшення 10000.

Паралельно з цим визначено, що артеріоли клубочкової, пучкової та сітчастої зон кіркової речовини, а також артеріоли мозкової речовини принципових відмінностей на ультрамікроскопічному рівні не мали. Морфометрично встановлено, що у щурів контрольної групи артеріоли клубочкової зони мали наступні показники: їх середній загальний діаметр становив $(28,86 \pm 0,11)$ мкм; середній діаметр просвітів складав $(22,41 \pm 0,11)$ мкм; середня товщина судинної стінки визначалась на рівні $(2,1 \pm 0,02)$ мкм. Артеріоли пучкової зони мали наступні показники: їх середній загальний діаметр становив $(8,04 \pm 0,01)$ мкм; середній діаметр просвітів складав $(6,78 \pm 0,02)$ мкм; середня товщина судинної стінки визначалась на рівні $(1,26 \pm 0,01)$ мкм. Артеріоли сітчастої зони мали наступні показники: їх середній загальний діаметр становив $(14,03 \pm 0,12)$ мкм; середній діаметр просвітів складав $(12,74 \pm 0,11)$ мкм; середня товщина судинної стінки визначалась на рівні $(1,29 \pm 0,02)$ мкм. Артеріоли мозкової речовини мали наступні показники: їх середній загальний діаметр становив $(7,03 \pm 0,02)$ мкм; середній діаметр просвітів складав $(5,47 \pm 0,02)$ мкм; середня товщина судинної стінки визначалась на рівні $(1,54 \pm 0,01)$ мкм. На субмікроскопічному рівні визначено, що обмінні мікросудини клубочкової, пучкової та верхньої частини сітчастої зон кіркової речовини надниркових залоз визначались, як мікросудини у стінці яких візуалізувались ендотеліоцити, які щільно контактували між собою, та боковою поверхнею щільно прилягали до базальної мембрани.

Ендотеліальні клітини у складі капілярів візуалізувались, як клітини неправильної поліморфної форми та обплітали капіляри, повторюючи форму останніх. Ендотеліоцити, за рахунок якірних філаментів, тісно контактували з базальною мембраною. Поліморфізм ендотеліоцитів у складі стінки капілярів досягався за рахунок відмінностей у будові апікальної та базальної частин. Базальні відділи ендотеліоцитів візуалізувались набагато ширшими, ніж апікальні. Капіляри розташовувались у стромальних сполучнотканинних прошарках, які розмежовували групи кортикоцитів та визначалось, що у просвіті капілярів візуалізувались формені елементи крові та світлооптичний матрикс (рис. 3. 12).

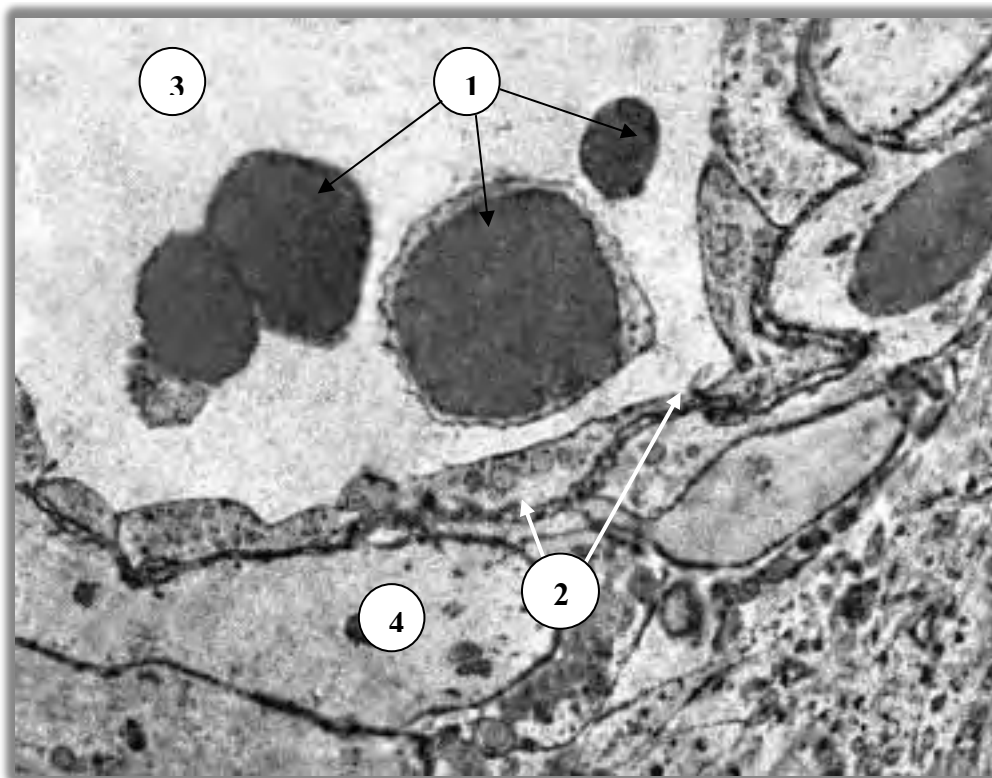


Умовні позначки: 1 – еритроцит у просвіті капіляра; 2 – ендотеліальні клітини; 3 – світлооптичний матрикс у просвіті капіляра; 4 – базальна мембрана; 5 – елементи сполучнотканинного прошарку; 6 – ядро спонгіоциту пучкової зони кіркової речовини.

Рисунок 3. 12 – Капіляр у складі стромального сполучнотканинного прошарку пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз щурів контрольної групи. Електронограма. Збільшення 12000.

Морфометрично встановлено, що у щурів контрольної групи капіляри клубочкової зони мали наступні показники: їх середній загальний діаметр становив $(7,14 \pm 0,01)$ мкм; середній діаметр просвітів складав $(5,67 \pm 0,02)$ мкм; середня товщина судинної стінки визначалась на рівні $(1,55 \pm 0,03)$ мкм. Капіляри пучкової зони мали наступні показники: їх середній загальний діаметр становив $(5,67 \pm 0,01)$ мкм; середній діаметр просвітів складав $(5,04 \pm 0,01)$ мкм; середня товщина судинної стінки визначалась на рівні $(0,66 \pm 0,01)$ мкм. Капіляри верхньої частини сітчастої зони мали слідуючі показники: їх середній загальний діаметр становив $(6,82 \pm 0,01)$ мкм; середній діаметр просвітів складав $(5,25 \pm 0,02)$

мкм; середня товщина судинної стінки визначалась на рівні $(1,57 \pm 0,01)$ мкм. Встановлено, що капіляри нижньої частини сітчастої зони та мозкової речовини зливались і утворювали синусоїди то їх реальний достовірний розмір встановити не вдалось тому, що величина середньої похибки (m) виходила за межі достовірності вимірювань (M). Ємнісні елементи ГМЦР на ультрамікроскопічному рівні візуалізувались як мікросудини з тонкою стінкою та з великим просвітом, Серед структурних особливостей слід відмітити, що внутрішня еластична мембрана була майже відсутня, і у її складі візуалізувались перицити, а сам просвіт мав неправильну форму. У венулах найтовщою візуалізувалась зовнішня оболонка, яка складалась із пухкої сполучної тканини з високим вмістом волокнистого компонента (рис. 3. 13).



Умовні позначки: 1 – формені елементи крові у просвіті венули; 2 – внутрішня еластична мембрана; 3 – світлооптичний вміст венули ; 4 – перицити.

Рисунок 3. 13 – Субмікроскопічна організація венул у складі пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз щурів контрольної групи.

Електронограма. Збільшення 12000.

Морфометрично визначено, що у щурів контрольної групи венули клубочкової зони мали наступні показники: їх середній загальний діаметр становив $(21,61 \pm 0,12)$ мкм; середній діаметр просвітів складав $(19,31 \pm 0,11)$ мкм; середня товщина судинної стінки визначалась на рівні $(2,1 \pm 0,02)$ мкм. Венули пучкової зони мали слідуєчі показники: їх середній загальний діаметр становив $(7,14 \pm 0,02)$ мкм; середній діаметр просвітів складав $(5,59 \pm 0,02)$ мкм; середня товщина судинної стінки визначалась на рівні $(1,55 \pm 0,02)$ мкм. Венули сітчастої зони мали слідуєчі показники: їх середній загальний діаметр становив $(10,29 \pm 0,02)$ мкм; середній діаметр просвітів складав $(8,04 \pm 0,01)$ мкм; середня товщина судинної стінки визначалась на рівні $(2,25 \pm 0,08)$ мкм.

Встановлено, що венули у мозковій речовині зливались, то їх реальний достовірний розмір встановити не вдалось тому, що величина середньої похибки (m) виходила за межі достовірності вимірювань (M).

Зведені дані щодо морфометричної характеристики елементів ГМЦР в залежності від їх топографії наведені у таблицях 3. 1, 3. 2, 3. 3.

Таблиця 3. 1 – Морфометричні показники **артеріол** надниркових залоз лабораторних тварин контрольної групи в залежності від їх топографії

	Кіркова речовина			Мозкова речовина
	Клубочкова зона	Пучкова зона	Сітчаста зона	
Середній загальний діаметр	$28,86 \pm 0,11$	$8,04 \pm 0,01$	$14,03 \pm 0,12$	$7,03 \pm 0,02$
Середній діаметр просвіту	$22,41 \pm 0,11$	$6,78 \pm 0,02$	$12,74 \pm 0,11$	$5,47 \pm 0,02$
Середня товщина судинної стінки	$7,01 \pm 0,02$	$1,26 \pm 0,01$	$1,29 \pm 0,02$	$1,54 \pm 0,01$

Таблиця 3. 2 – Морфометричні показники **капілярів** надниркових залоз лабораторних тварин контрольної групи в залежності від їх топографії

	Кіркова речовина		
	Клубочкова зона	Пучкова зона	Верхня частина сітчастої зона
Середній загальний діаметр	7,14±0,01	5,67±0,01	6,82±0,01
Середній діаметр просвіту	5,67±0,02	5,04±0,01	5,25±0,02
Середня товщина судинної стінки	1,55±0,03	0,66±0,01	1,57±0,01

Таблиця 3. 3 – Морфометричні показники **венул** надниркових залоз лабораторних тварин контрольної групи в залежності від їх топографії

	Кіркова речовина		
	Клубочкова зона	Пучкова зона	Сітчаста зона
Середній загальний діаметр	21,61±0,12	7,14±0,02	10,29±0,02
Середній діаметр просвіту	19,31±0,11	5,59±0,02	8,04±0,01
Середня товщина судинної стінки	2,1±0,02	1,55±0,02	2,25±0,08

Таким чином після проведеного макроскопічного, мікроскопічного, та ультрамікроскопічного дослідження встановлено, що надниркові залози щурів не мають принципової різниці у будові, у порівнянні з наднирковими залозами людини за винятком морфометричних показників та особливостей кровопостачання даного органу.

3.4 Імуногістохімічна характеристика надниркових залоз білих щурів контрольної групи тварин

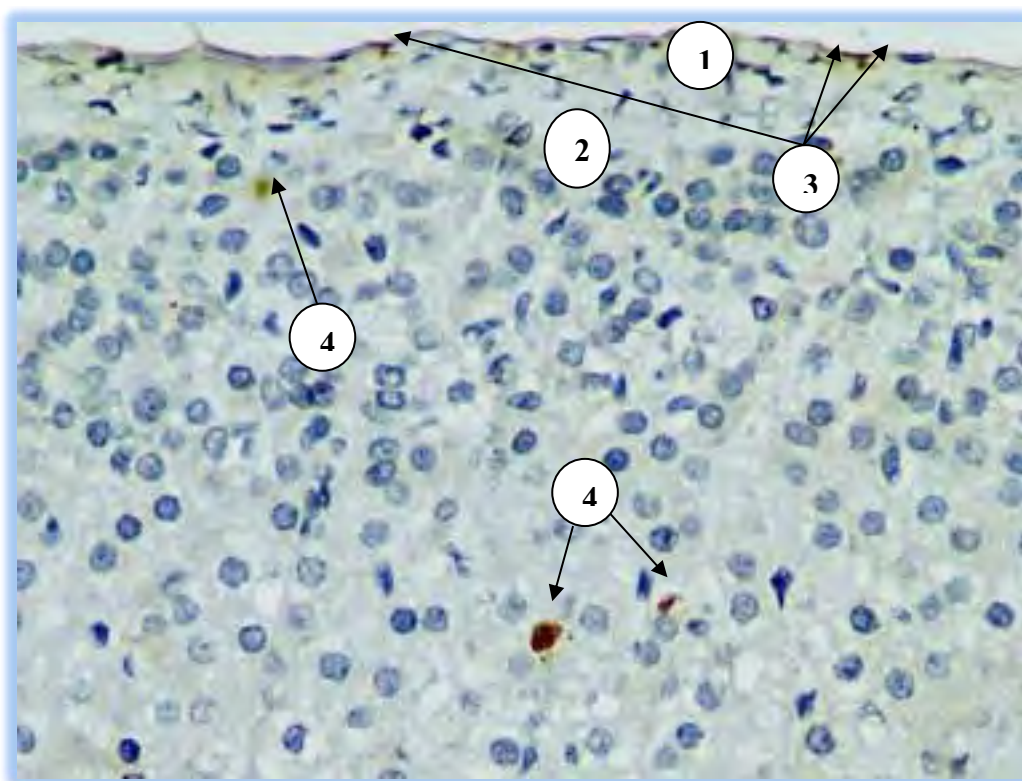
Визначення змін імуногістохімічного профілю структурних компонентів надниркових залоз є сучасним патоморфологічним методом, який за допомогою спеціальних реактивів, забезпечує більш точне і специфічне визначення ступеня морфологічної перебудови клітинних елементів та особливостей реакції тих чи інших структур у відповідь на введення комплексу хімічних харчових добавок, у порівнянні з використанням звичайних гістологічних методик забарвлення.

Слід відмітити, що імуногістохімічні методи є дорого вартісними і не завжди доступними, враховуючи порушення логістичних зв'язків з їх придбанням та доставкою, у зв'язку з тим, що наша держава зазнала військової агресії з боку країни-окупантки і введенням військового часу на теренах нашої Держави виникла необхідність зміни завдань дисертаційного дослідження.

При виконанні даного експериментального дослідження нам вдалось виконати та проаналізувати ступінь імуногістохімічних змін надниркових залоз при введенні комплексу хімічних харчових добавок з використанням маркерів Ki67 та CD68+, хоча при плануванні нашої роботи були завдання пов'язані з визначення рівня і ступеня імуногістохімічних змін використовуючи маркери CD3 (зрілі Т-лімфоцити), CD4 (Т-лімфоцити-хелпери), CD20 (В-лімфоцити), CD8 (Т-кілери), як клітинні елементи клітинного та гуморального імунітету та Anti-p53 – для визначення апоптозу, та змін у регуляції клітинного циклу і Anti-TGF beta 1 – для візуалізації процесів фіброзу.

Після проведення імуногістохімічних реакцій з використанням маркеру Ki-67, антитіла, якого виявляють проліферувальні клітини, що знаходяться у різних фазах мітотичного циклу [198]. За даними науковців це найбільш надійний і чіткий маркер проліферації. Антиген Ki-67, що виявляється відповідними моноклональними антитілами, є протеїном з коротким циклом існування, тому антитіла доKi-67 виявляють тільки клітини, що діляться. У точці

G₀ клітинного циклу білок не виявляється, як і на початок G₁-фази. Ki-67-позитивні клітини з'являється наприкінці фази G₁, його рівень поступово наростає протягом S-фази і досягає максимуму під час мітозу [199, 200], визначено, що на гістологічних препаратах Ki-67-позитивні клітини у надниркових залозах щурів контрольної групи позитивно візуалізуються у капсулі серед стромальних компонентів сполучної тканини. Паралельно з цим визначено, що Ki-67-позитивні клітини поодинокі візуалізуються серед адренокортикоцитів клубочкової і пучкової зон кіркової речовини надниркових залоз. Також незначна Ki-67-позитивність визначалась на ендотеліоцитах мікросудин кіркової речовини (рис. 3. 14).

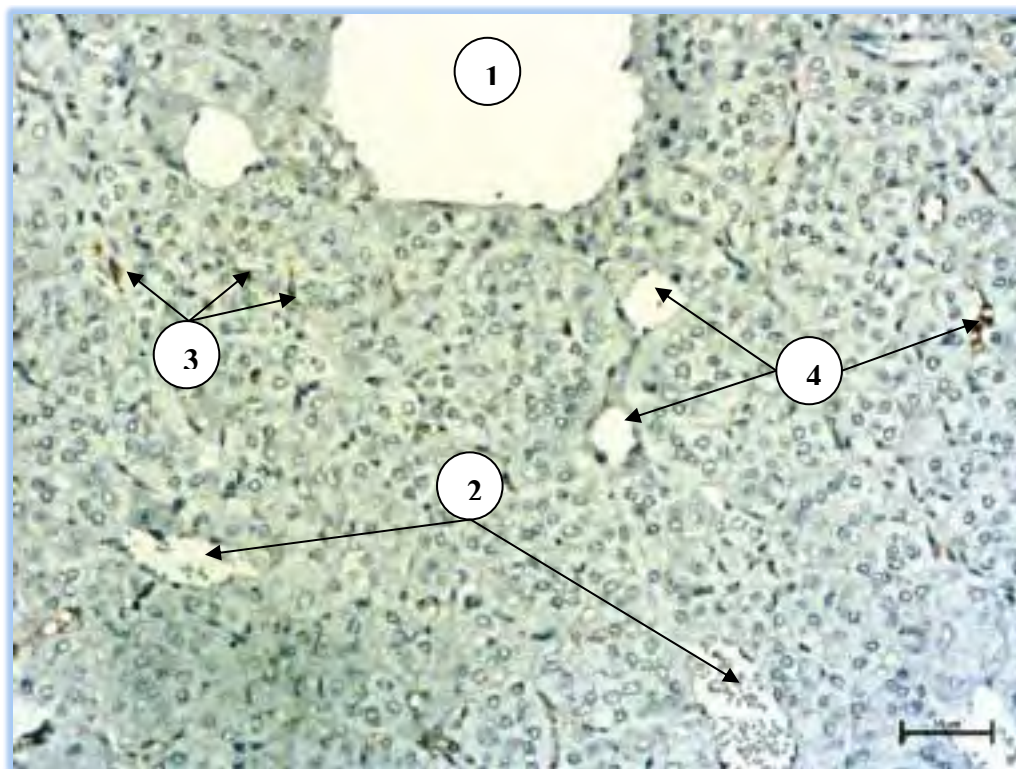


Умовні позначки: 1 – сполучнотканинна капсула наднирника; 2 – клубочкова зона кори наднирника; 3 – Ki-67-позитивні структури сполучнотканинної капсули; 4 – Ki-67-позитивні структури кори наднирника.

Рисунок 3. 14 – Розподіл Ki-67-імунореактивних структур у кірковій речовині надниркових залоз щурів контрольної групи. Парафіновий зріз.

Забарвлення: імуногістохімічна реакція з Ki-67-позитивним антигеном із дозабарвленням гематоксиліном Майєра. Зб.: ок.10, об.40.

У мозковій речовині надниркових залоз щурів контрольної групи, на гістологічних препаратах, також поодинокі візуалізувалися Кі-67-позитивні структури серед хромафіноцитів і виявлялась слабка імуногістохімічна реакція на ендотеліоцитах елементів ГМЦР та синусоїдних капілярах (рис. 3. 15).



Умовні позначки: 1 – центральна вена у мозковій речовині наднирника; 2 – мозкові венозні синуси; 3 – Кі-67- позитивні структури серед хромафіноцитів; 4 – Кі-67-позитивна капілярна сітка мозкової речовини наднирника.

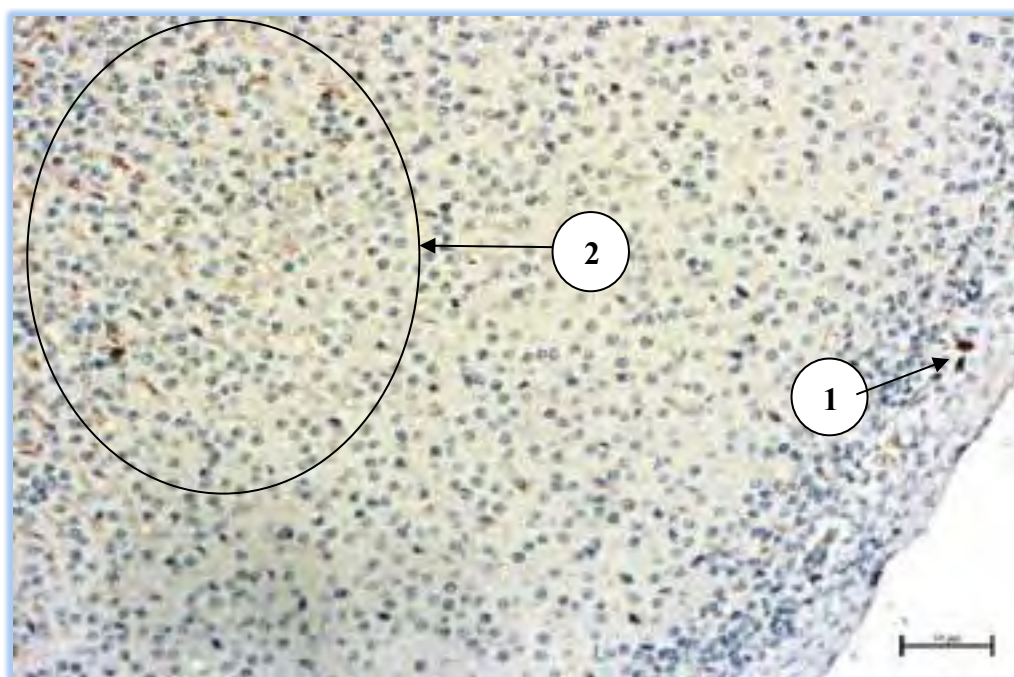
Рисунок 3. 15 – Розподіл Кі-67-імунореактивних структур у мозковій речовині надниркових залоз щурів контрольної групи. Парафіновий зріз. Забарвлення: імуногістохімічна реакція з Кі-67-позитивним антигеном із дозabarвленням гематоксиліном Майєра. Зб.: ок.10, об.10.

Таким чином у надниркових залозах щурів контрольної групи мітотична активність виявляється як у кірковій, так і мозковій речовинах у вигляді Кі-67-імунореактивних структур і візуалізується поодинокі серед кортикоцитів і хромафіноцитів та не значно на ендотеліоцитах артеріол, капілярах, венулах та

синусоїдних капілярах, що свідчить про фізіологічність процесів з утворення нових ендокриноцитів та постійним оновленням мікросудинної стінки.

Важливим аспектом експериментального дослідження стало проведення імуногістохімічних реакцій з використанням маркеру CD68+ – кластеру диференціювання 68, макросиаліну, а саме глікопротеїну з родини LAMP, який широко використовується для візуалізації макрофагів безпосередньо при визначенні фагоцитарної активності тканинних макрофагів [201, 202].

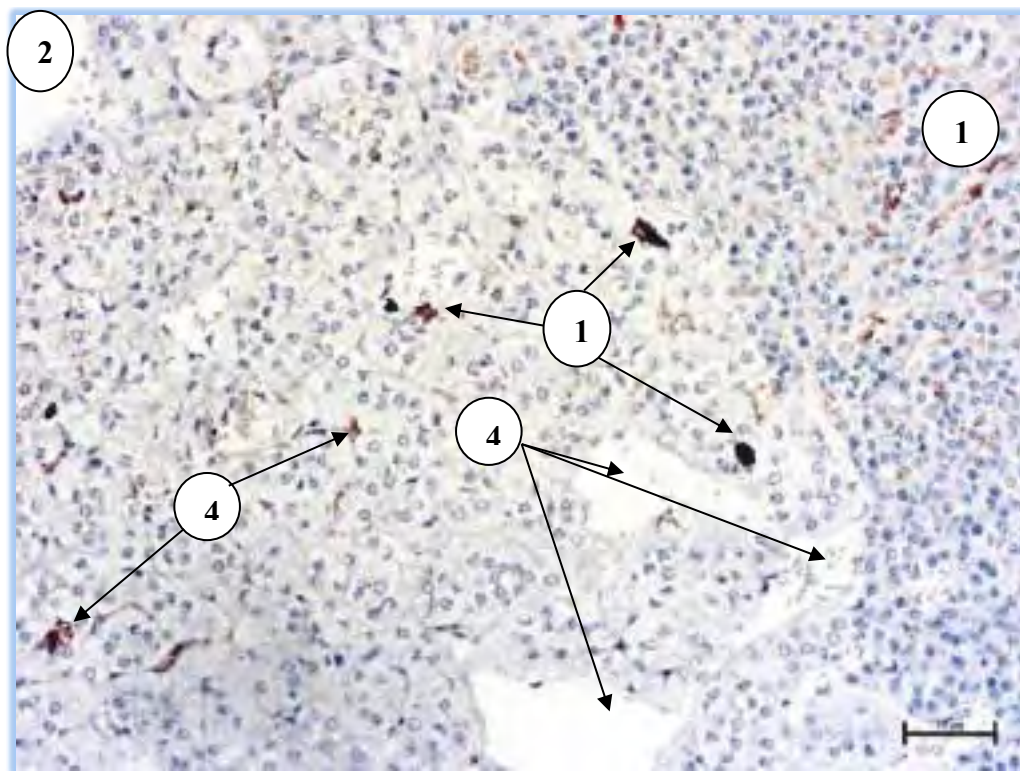
Після проведення імуногістохімічних реакцій з використанням вищезазначеного маркеру встановлено, що на гістологічних препаратах лабораторних тварин контрольної групи тканинні макрофаги у кірковій речовині поодинокі візуалізувались під сполучнотканинною капсулою та клубочковою зоною. У пучковій та сітчастій зонах тканинні макрофаги візуалізувались по ходу сполучнотканинних тяжів (рис. 3. 16).



Умовні позначки: 1 – підкапсульні тканинні макрофаги; 2 – CD68+- позитивні структури серед кортикоцитів пучкової та сітчастої зон.

Рисунок 3. 16 – Розподіл CD68+-імунореактивних структур у кірковій речовині надниркових залоз щурів контрольної групи. Парафіновий зріз. Забарвлення: імуногістохімічна реакція з CD68+ маркером із дозобарвленням гематоксиліном Майєра. Зб.: ок.10, об.10.

У мозковій речовині надниркових залоз щурів контрольної групи тварин тканинні макрофаги, на гістологічних препаратах, візуалізувались, як більш чисельна популяція, у порівнянні з кірковою речовиною. CD68+-імунореактивні структури розташовувались по усій паренхімі мозкової речовини надниркових залоз, розсіяно серед хромафіноцитів (рис. 3. 17).



Умовні позначки: 1 – сітчаста зона кори наднирників з розташуванням CD68+-імунореактивних структур між сполучнотканинними тяжами; 2 – центральна вена у мозковій речовині наднирника; 3 – мозкові венозні синуси; 4. – тканинні макрофаги серед хромафіноцитів.

Рисунок 3. 17 – Розподіл CD68+-імунореактивних структур у мозковій речовині надниркових залоз щурів контрольної групи. Парафіновий зріз. Забарвлення: імуногістохімічна реакція з CD68+ маркером із дозабарвленням гематоксиліном Майєра. Зб.: ок.10, об.10.

Таким чином у щурів контрольної групи тварин тканинні макрофаги виявлялись як у кірковій, так і мозковій речовинах у вигляді CD68+-імунореактивних структур та візуалізувались поодинокі під

сполучнотканинною капсулою, поодинокі серед адренокортикоцитів і у складі сполучнотканинних тяжів кіркової речовини. У мозковій речовині наднирника CD68+-імунореактивні структури візуалізувались у більшій кількості серед хромафіноцитів.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3.

1. Надниркові залози білих лабораторних щурів принципово не мають різниці у порівнянні з наднирковими залозами людини на макроскопічному, мікроскопічному та субмікроскопічному рівнях.

2. На відміну від топографії надниркових залоз людини (лівий наднирник зміщений до воріт нирки більше, ніж правий, хоча права нирка розташована нижче лівої) у щурів такого зміщення не встановлено і ліва та права надниркові залози розташовувались на одному рівні.

3. Визначено, що у щурів надниркові залози до нирки безпосередньо не прилягають, але мають спільну з нею жирову капсулу, а також візуально визначено, що зазвичай у самок надниркові залози більші, ніж у самців.

4. Встановлено, що у щурів у лівій наднирковій залозі передня поверхня була вкрита очеревиною, яка відходила від задньої стінки сальникової сумки, а знизу візуалізувався верхній кінець нирки, а у медіальному напрямку ліва надниркова залоза наближалась до черевної частини аорти. Знизу край лівої надниркової залози наближався до хвостової частини підшлункової залози поруч з якою візуалізувались селезінкові артерії та вени.

5. Визначено, що у кровопостачанні надниркових залоз щурів беруть участь декілька магістральних судин: передня надниркова артерія, яка відходила від задньої діафрагмальної артерії; середня надниркова артерія, яка відгалужувалась від стовбура черевної аорти; задня надниркова артерія, яка відгалужувалась від ниркової артерії.

6. Встановлено, що кровонаповнення та крововідтік надниркових залоз білих лабораторних щурів є специфічним і номенклатурно новим, що

безпосередньо пов'язано з тим, що щури спираються відразу на задні і передні лапки і розташовуються у просторі горизонтально на відміну від людини.

7. На мікроскопічному рівні надниркові залози щурів складаються з сполучнотканинної капсули, кіркової та мозкової речовини. Кіркова речовина побудована з 3 зон: клубочкової, пучкової, сітчастої.

8. Клубочкова зона надниркових залоз щурів була представлена дрібними, призматичної форми адренокортикоцитами, а епітеліальні тяжі які пронизували клубочкову зону утворювали аркади, які за формою і напрямком на гістологічних препаратах нагадували своєрідні клубочки.

9. Пучкова зона, яка була утворена адренокортикоцитами (спонгіоцитами), що розташовувались своєрідними тяжами, які були орієнтовані паралельно один до одного і радіально до мозкової речовини наднирників.

10. Сітчаста зона містила адренокортикоцити полігональної форми та центрально розташоване ядро, яке мало округлу форму з декількома ядерецями. Цитоплазма цих ендокриноцитів була оксифільною і містила у своєму складі невелику кількість ліпідних включень та ліпофусцинові гранули. Цитотопографічно ці адренокортикоцити утворювали своєрідні тяжі, а між собою утворювали чисельні анастомози у вигляді своєрідної сітки.

11. Під кірковою речовиною, центрально розташовувалась мозкова речовина, яка відмежовувалась від останньої сполучнотканинною смужкою з перервними отворами, у якій візуалізувались колагенові волокна, фібробласти та поодинокі фіброцити. Паренхіма була утворена хромафіноцитами поліморфної та полігональної форми з базофільною цитоплазмою. Між хромафіноцитами візуалізувались стромальні сполучнотканинні елементи та капіляри соматичного та синусоїдного типів.

12. Встановлено, що у надниркових залозах щурів контрольної групи мітотична активність виявляється як у кірковій, так і мозковій речовинах у вигляді Ki67-імунореактивних структур і візуалізується поодинокі серед

кортикоцитів і хромафіноцитів та не значно на ендотеліюцитах артеріол, капілярах, венулах та синусоїдних капілярах.

13. Тканинні макрофаги виявлялись як у кірковій, так і мозковій речовинах у вигляді CD68+-імунореактивних структур і візуалізувались поодинокі під сполучнотканинною капсулою, поодинокі серед кортикоцитів і у складі сполучнотканинних тяжів кіркової речовини. У мозковій речовині наднирника CD68+-імунореактивні структури візуалізувались серед хромафіноцитів.

Результати розділу викладені у наступних публікаціях автора:

[2] Donchenko SV, Bilash SM. Structural organization of rats adrenal glands in normal state. Bulletin of Problems in Biology and Medicine. 2022;4(164):291-295. DOI: 10.29254/2077-4214-2022-4-167-291-295;

[10] Білаш СМ, Донченко СВ. Морфофункціональний стан наднирників при дії комплексу харчових добавок (огляд літератури). Вісник проблем біології і медицини. 2020;3(157):13-19. DOI: 10.29254/2077-4214-2020-3-157-13-19;

[60] Bilash SM, Donchenko SV, Pronina OM, Koptev MM, Oliinichenko YaO, Onipko VV, et all. 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;

[138] Donchenko SV, Bilash SM. Immunohistochemical characteristics of structural changes in the cortex and medulla of the adrenal glands under the influence of a food additive complex. Bulletin of Problems in Biology and Medicine. 2023;3(170):402-406. DOI: 10.29254/2077-4214-2023-3-170-402-406;

[175] Bilash SM, Oliinichenko YaO, Pronina OM, Donchenko SV, Koptev MM, Pirog-zakaznikova AV, Davydova OV, Oliinichenko MO, Bezeha OV, Mamai OV, Kopytko NS. 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;

[179] Donchenko SV, Bilash SM. Structural organization of the adrenal glands medulla of rats in normal and after influence of food additive complex. Bulletin of Problems in Biology and Medicine. 2023;2(169):381-386. DOI: 10.29254/2077-4214-2022-4-167-291-295

[147] Donchenko SV, Bilash SM, Koptev MM, Pronina OM, Oliinichenko YaO, Pirog-Zakaznikova AV, Oleksiienko VV, Mamai OV. 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;

[178] Bilash SM, Oliinichenko YaO, Pronina OM, Donchenko SV, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, Onipko VV, Oliinichenko MO, Bezeha OV, Mamai OV. 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 4

ОСОБЛИВОСТІ ПРОЦЕСІВ РЕМОДЕЛЮВАННЯ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ БІЛИХ ЩУРІВ ПІСЛЯ КОРОТКОЧАСНОГО КОМБІНОВАНОГО ВПЛИВУ ХІМІЧНИХ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК

Вивчення структурної перебудови органів та систем органів під дією екзогенних чинників є актуальним завданням світової морфологічної науки. Науковцями доведено той факт, що причиною ранньої інвалідизації та смертності є саме спосіб життя та спосіб харчування людини, як у молодому так і похилому віці. Людина, як правило, соціалізована постать і не може бути відокремленою від досягнень людства у науково-технічних сферах, а враховуючи, що останнім часом проходить бурхливий розвиток харчових технологій то можливо констатувати, що протягом свого життя вживає значну кількість шкідливих речовин, як безпосередньо надходять як з повітря та води, так і з їжею. Особливого значення, в останній час, стало використання у харчовій промисловості, на заміну натуральним інгредієнтам, хімічних харчових добавок. Широкого розповсюдження, така тенденція, набула у східних країнах, а європейські країни підходили до цього процесу більш виважено і стримано, створюючи у своїх нормативних документах, які стосуються приготування їжі, певних перепон задля обмеження використання хімічних харчових добавок та домішок.

В нашій Державі, враховуючи, що ми є Нацією, яка вже понад 10 років знаходиться у стані війни та проходить етап адаптації державних стандартів до європейських та світових, не можливо стверджувати про повну біологічну безпеку харчових продуктів, особливо спираючись на недоброчесність окремих виробників харчових продуктів та недостатність контролю державних органів за цим процесом та враховуючи застарілі норми. Тому, на нашу думку, і потрібно подальше вивчення впливу харчових добавок, а особливо у комплексі.

4. 1 Реакція елементів гемомікроциркуляторного русла кіркової і мозкової речовини надниркових залоз білих щурів на введення комплексу хімічних харчових добавок на ранніх термінах експериментального дослідження

4. 1. 1 Реакція елементів гемомікроциркуляторного русла клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз лабораторних тварин на ранніх термінах експериментального дослідження

Найважливішим, на нашу думку, у процесі вивчення структурної перебудови органів та безпосередньо надниркових залоз у відповідь на введення лабораторним білим щурам комплексу хімічних харчових добавок є встановлення процесів, які відбуваються з кровозабезпеченням, кровонаповненням та крововідтоком, що пов'язано з гемомікроциркуляторним руслом. Як встановлено у розділі 3 дисертаційної роботи, основні елементи ГМЦР надниркових залоз білих лабораторних щурів представлені артеріолами, як резистивною ланкою ГМЦР, капілярами соматичного та синусоїдного типів, як обмінною ланка ГМЦР та венулами, як ємнісною ланкою ГМЦР.

Так, після 1 тижня введення лабораторним тваринам комплексу харчових добавок нами встановлено, що артеріоли, як резистивна ланка ГМЦР, клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз реагували явищами незначної вазоконстрикції. Їх середній загальний діаметр статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,03 рази у порівнянні з контрольними показниками.

Після 4 тижня експериментального дослідження показник середнього загального діаметру артеріол статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,05 рази у порівнянні з контрольними показниками, та у порівнянні з попереднім терміном спостереження відбувалось аналогічна динаміка і вищезначений показник при $p < 0,05$ теж збільшувався у 1,06 рази.

Таким чином артеріоли клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз на ранніх термінах експериментального дослідження реагували на введення комплексу хімічних харчових добавок після 1 тижня явищами вазоконстрикції, а після 4 тижня експерименту – явищами вазодилатації, що свідчить про безпосередній вплив на резистивну ланку ГМЦР екзогенних чинників: глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R у комплексі (рис. 4. 1).

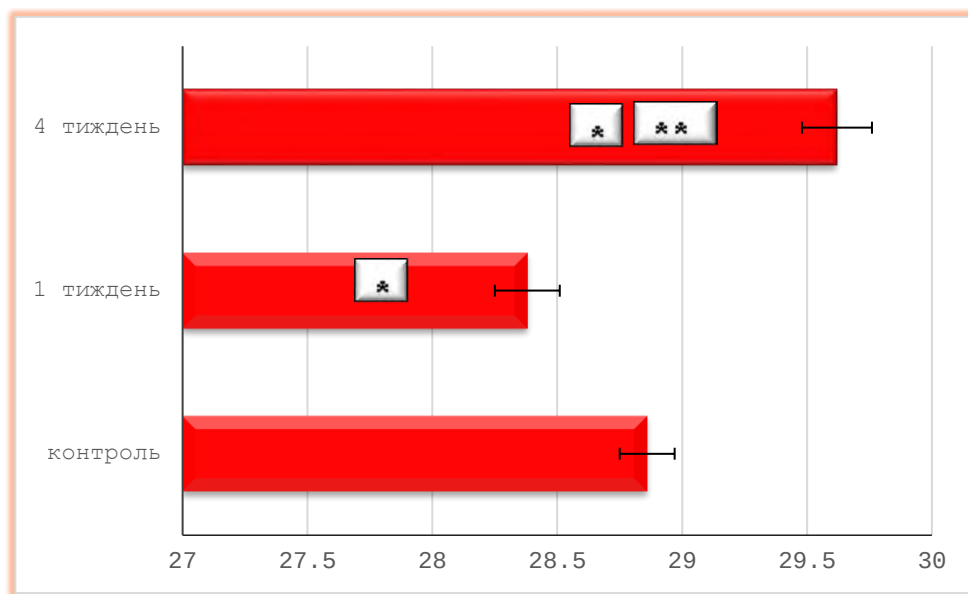


Рисунок 4. 1 – Морфометрична характеристика змін середніх загальних діаметрів артеріол клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на ранніх термінах експериментального дослідження.

Для визначення, за рахунок яких процесів відбуваються розлади мікроциркуляції, нами встановлені дані щодо динаміки змін показників середніх діаметрів просвітів артеріол клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз. Так, після 1 тижня експериментального дослідження їх середній діаметр просвіту статистично достовірно при $p < 0,05$, зменшувався у 1,02 рази у порівнянні з контрольними показниками.

Після 4 тижня експериментального дослідження показник середнього діаметру просвіту артеріол, статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,05 рази у порівнянні з контрольними показниками, та у порівнянні з попереднім

терміном спостереження спостерігалась аналогічна динаміка і вищезначений показник при $p < 0,05$ теж збільшувався у 1,06 рази (рис. 4. 2).

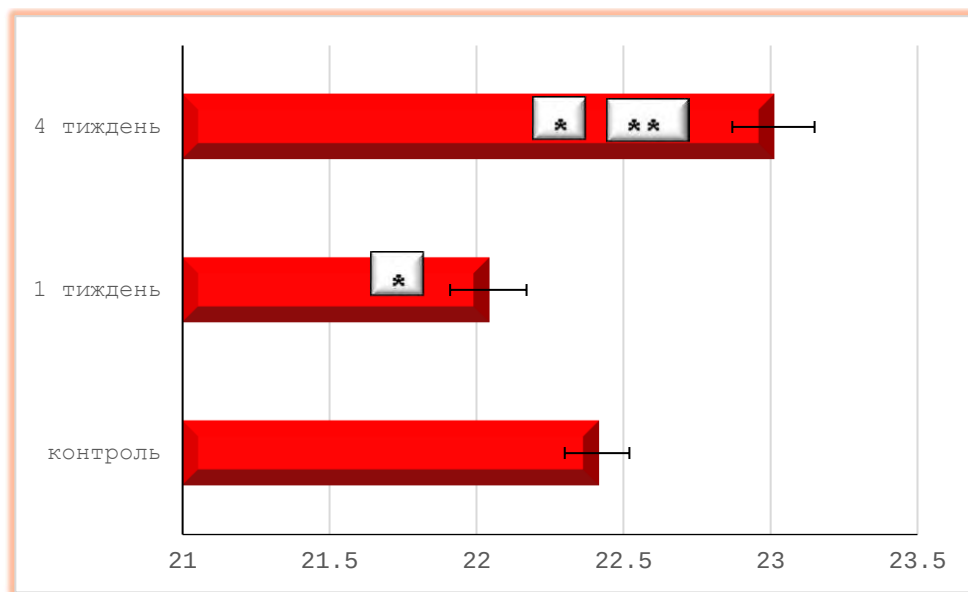


Рисунок 4. 2 – Морфометрична характеристика змін середніх показників діаметру просвітів артеріол клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на ранніх термінах експериментального дослідження.

Паралельно з вищезначеними показниками нами визначена динаміка морфометричних змін середньої товщини стінки артеріол клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз лабораторних тварин.

Встановлено, що після 1 тижня експериментального дослідження середній показник товщини судинної стінки артеріол статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,14 рази у порівнянні з контрольними показниками.

Після 4 тижня експериментального дослідження показник середній показник товщини судинної стінки артеріол статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,03 рази у порівнянні з контрольними показниками, та у порівнянні з попереднім терміном спостереження спостерігалась аналогічна динаміка і вищезначений показник при $p < 0,05$ теж збільшувався у 1,04 рази (рис. 4. 3).

Таким чином, після проведення морфометричного і статистичного аналізів, можливо стверджувати, що явища вазоконстрикції артеріол

клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз після 1 тижня експерименту і вазодилатації після 4 тижня дослідження пов'язані зі змінами гемодинамічних умов організму лабораторних тварин і залежать від змін паренхіми надниркових залоз.

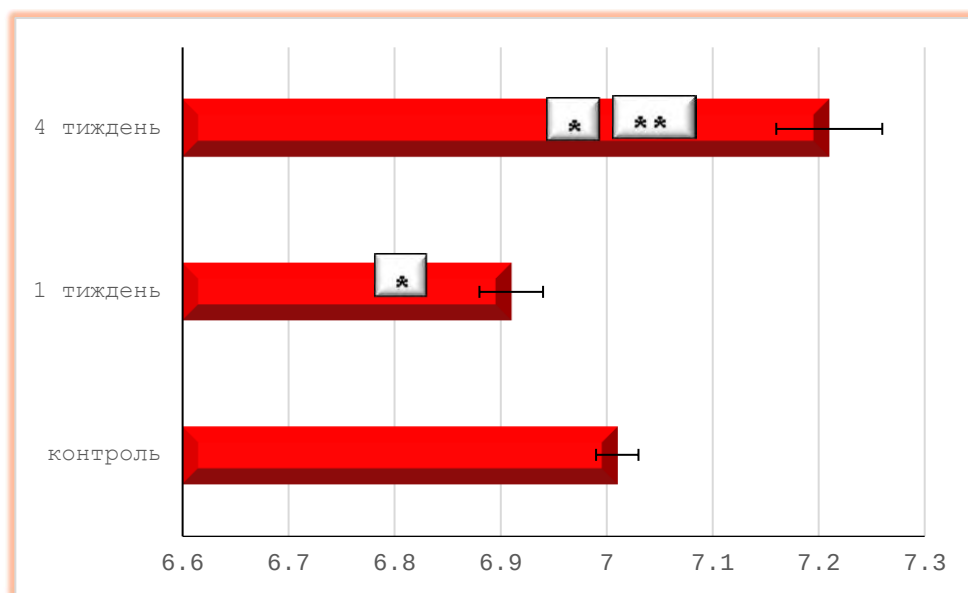
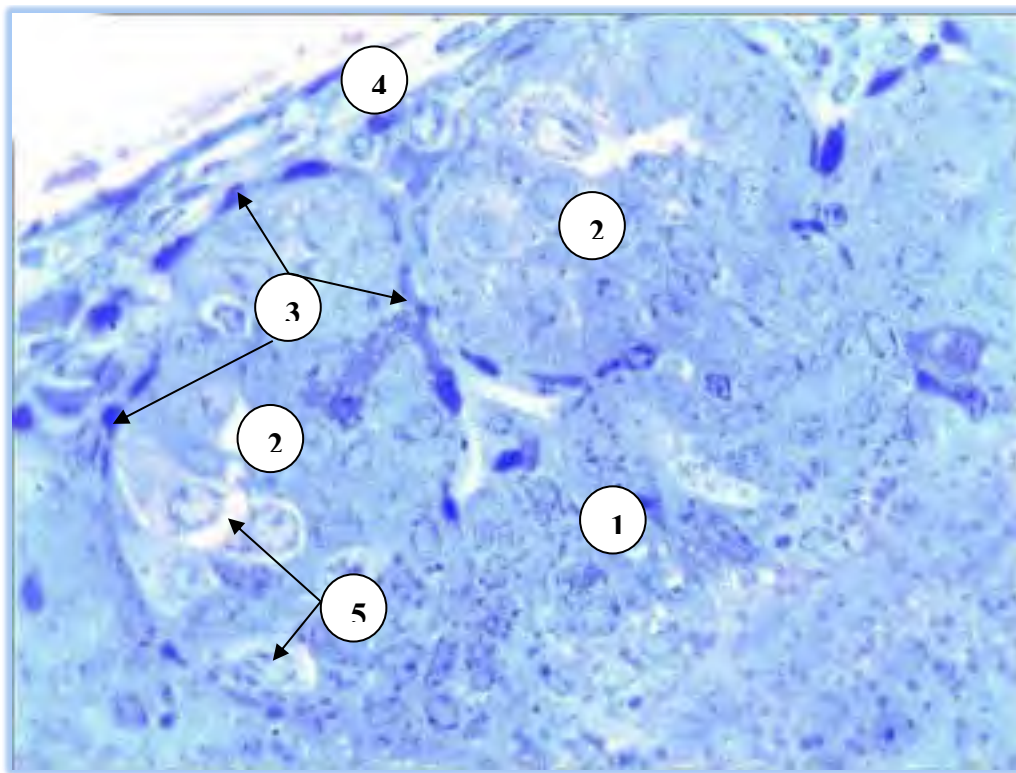


Рисунок 4. 3 – Морфометрична характеристика змін середніх показників товщини судинної стінки артеріол клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на ранніх термінах експериментального дослідження.

Паралельно з проведеним морфометричним дослідженням, нами на світлооптичному рівні визначено, що артеріоли клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів після 1 тижня введення їм до раціону комплексу харчових добавок дійсно візуалізувались утиснутими клубочками з адренокортикоцитів. Це відбувалось за рахунок гіпергідратації паренхіми клубочкової зони і накопичення зайвої рідини саме у клубочках та оточуючої їх сполучнотканинної перетинки.

Вищезначені мікросудини на гістологічних препаратах після 1 тижня дії комплексу хімічних харчових добавок візуалізувались з щільно заповненими форменими елементами крові просвітами, що свідчить про суттєве погіршення реологічних властивостей останньої і внутрішньосудинними розладами

мікроциркуляції. Також на гістологічних препаратах у складі клубочків виявлялись кортикоцити з ознаками перичелюлярного набряку, і в результаті чого артеріоли зазнавали явищ вазоконстрикції (рис. 4. 4).



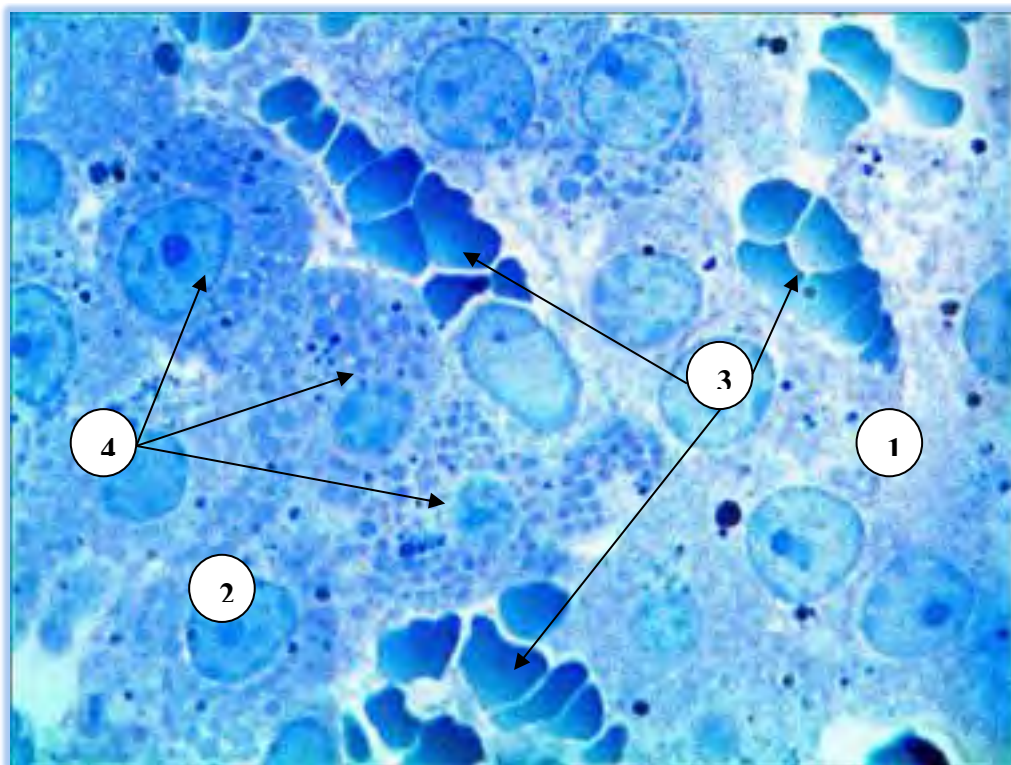
Умовні позначки: 1 – клубочкова зона кіркової речовини; 2 – адренокортикоцитарні клубочки; 3 – артеріоло-клубочкові петлі; 4 – сполучнотканинна капсула надниркової залози; 5 – кортикоцити з ознаками перичелюлярного набряку.

Рисунок 4. 4 – Зміни резистивної ланки ГМЦР клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів після 1 тижня експериментального дослідження. Напівтонкий зріз. Забарвлення: метиленовим синім.

Зб.: ок.10, об. 40.

Після 4 тижня експериментального дослідження, на світлооптичному рівні, визначено, що за рахунок компенсаторно-приспосувальних реакцій, у відповідь на введення лабораторними тваринам комплексу харчових добавок, відбуваються структурно-функціональні зміни резистивної ланки ГМЦР клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз. Визначено, що

артеріальні клубочкові петлі були розширеними, а формені елементи крові, які заповнювали їх просвіт, відновлювали свої реологічні властивості. Адренокортикоцити клубочків втрачали ознаки перичелюлярного набряку і знаходились на різних стадіях секреторного циклу (рис. 4. 5).



Умовні позначки: 1 – клубочкова зона кіркової речовини; 2 – фрагмент адренокортикоцитарного клубочка; 3 – артеріоло-клубочкові петлі; 4 – кортикоцити на різних стадіях секреторного циклу.

Рисунок 4. 5 – Зміни резистивної ланки ГМЦР клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів після 4 тижня експериментального дослідження. Напівтонкий зріз. Забарвлення: метиленовим синім.

Зб.: ок.10, об. 100.

Таким чином визначено на світлооптичному рівні, що резистивна ланка ГМЦР клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз лабораторних тварин на ранніх термінах експерименту зазнає внутрішньосудинних розладів мікроциркуляції з явищами вазоконстрикції після 1 тижня експерименту та явищ вазодилатації після 4 тижня експерименту, а також компенсаторно-

приспосувальних змін кортикоцитів у вигляді гіпергідратації паренхіми та перицелюлярного набряку самих ендокриноцитів.

Проаналізувавши результати експериментального дослідження стосовно обмінної ланки ГМЦР на ранніх термінах спостереження, визначено, що капіляри клубочкової зони теж зазнавали гемодинамічних змін. Так, після 1 тижня введення лабораторним тваринам комплексу харчових добавок нами встановлено, що соматичні капіляри, клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз реагували спазматичними явищами. Їх середній загальний діаметр статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,27 рази у порівнянні з контрольними показниками.

Після 4 тижня експериментального дослідження показник середнього загального діаметру капілярів статистично достовірно при $p < 0,05$ розширювався у 1,62 рази у порівнянні з контрольними показниками, та у порівнянні з попереднім терміном спостереження відбувались більш значущі явища вазодилатації і вищезначений показник при $p < 0,05$ збільшувався у 1,06 рази (рис. 4. 6).

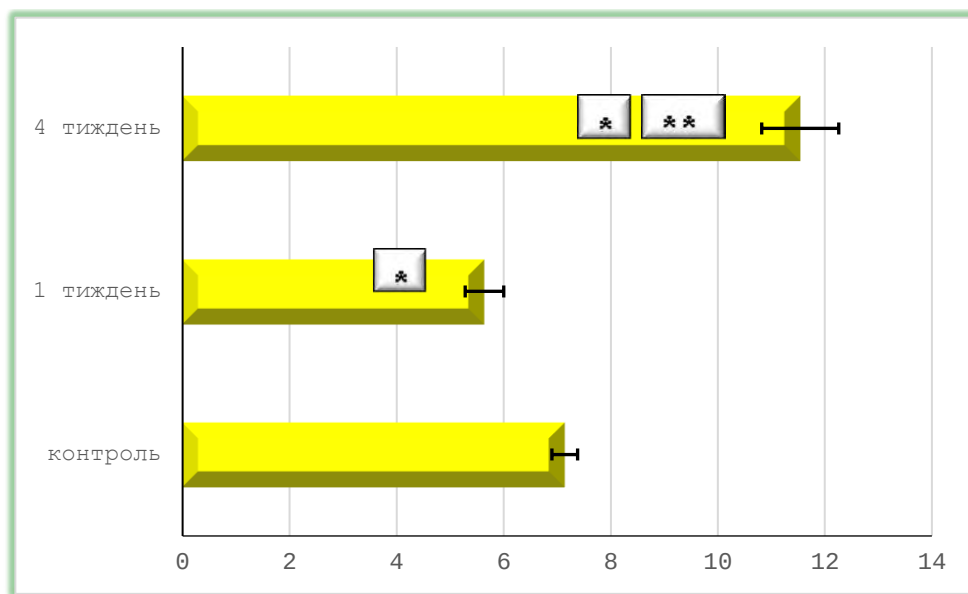


Рисунок 4. 6 – Морфометрична характеристика змін середніх показників загального діаметру соматичних капілярів клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на ранніх термінах експериментального дослідження.

Також нами встановлені дані, щодо динаміки змін показників середніх діаметрів просвітів капілярів клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз. Так, після 1 тижня експериментального дослідження їх середній діаметр просвіту статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,08 рази у порівнянні з контрольними показниками.

Після 4 тижня експериментального дослідження показник середнього діаметру просвіту капілярів статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,62 рази у порівнянні з контрольними показниками, та у порівнянні з попереднім терміном спостереження спостерігалась аналогічна динаміка і вищезначений показник при $p < 0,05$ значно збільшувався у 1,74 рази (рис. 4. 7).

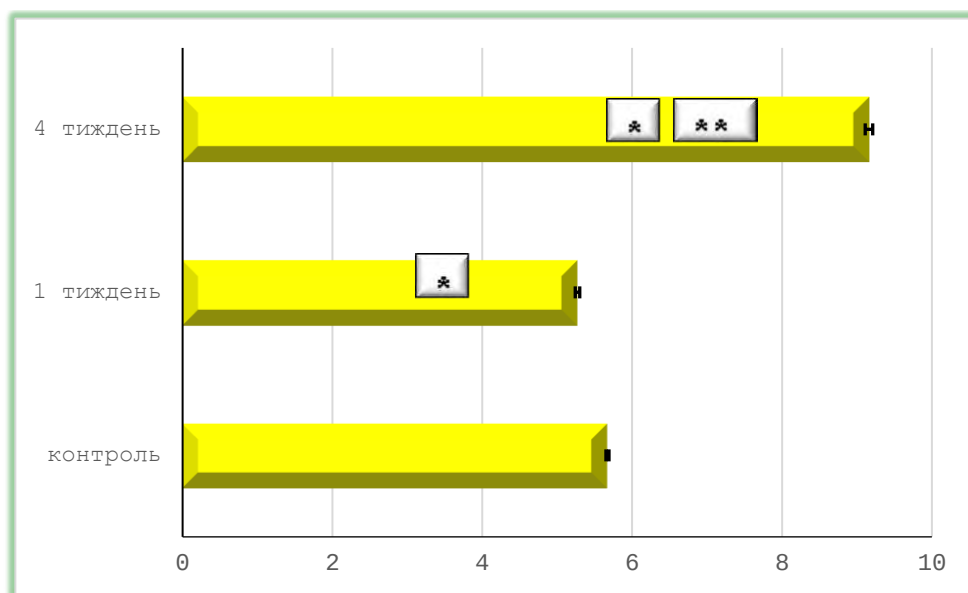


Рисунок 4. 7 – Морфометрична характеристика змін показників середніх діаметрів просвітів соматичних капілярів клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на ранніх термінах експериментального дослідження.

Проаналізувавши морфометричні зміни середньої товщини стінки соматичних капілярів клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз нами встановлено, що після 1 тижня експериментального дослідження середній показник товщини судинної стінки капілярів статистично недостовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,07 рази у порівнянні з контрольними показниками та після

4 тижня експерименту середній показник товщини судинної стінки капілярів статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,62 рази у порівнянні з контрольними показниками, та у порівнянні з попереднім терміном спостереження спостерігалось теж явища вазодилатації і вищезначений показник при $p < 0,05$ теж збільшувався у 1,74 рази (рис. 4. 8).

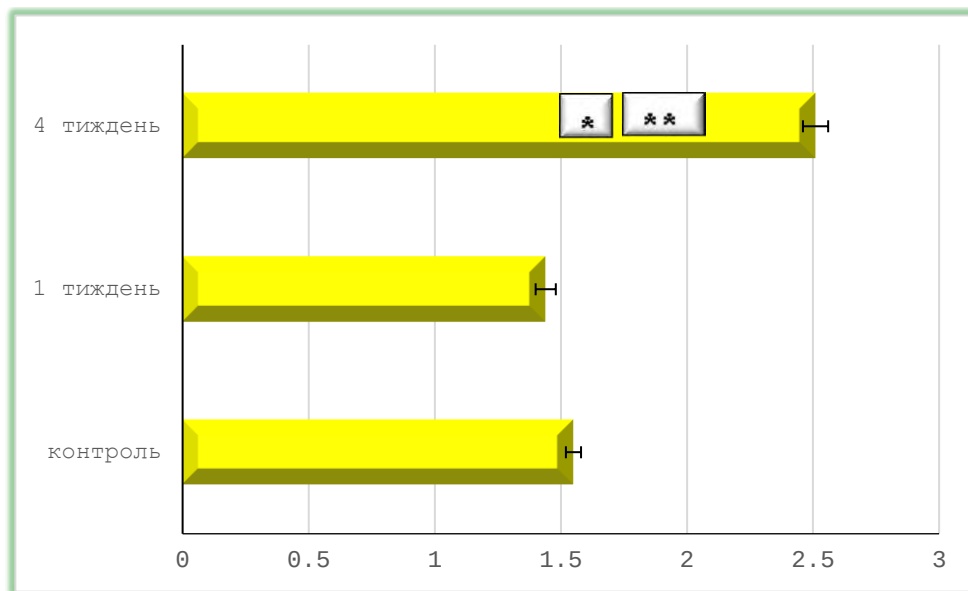
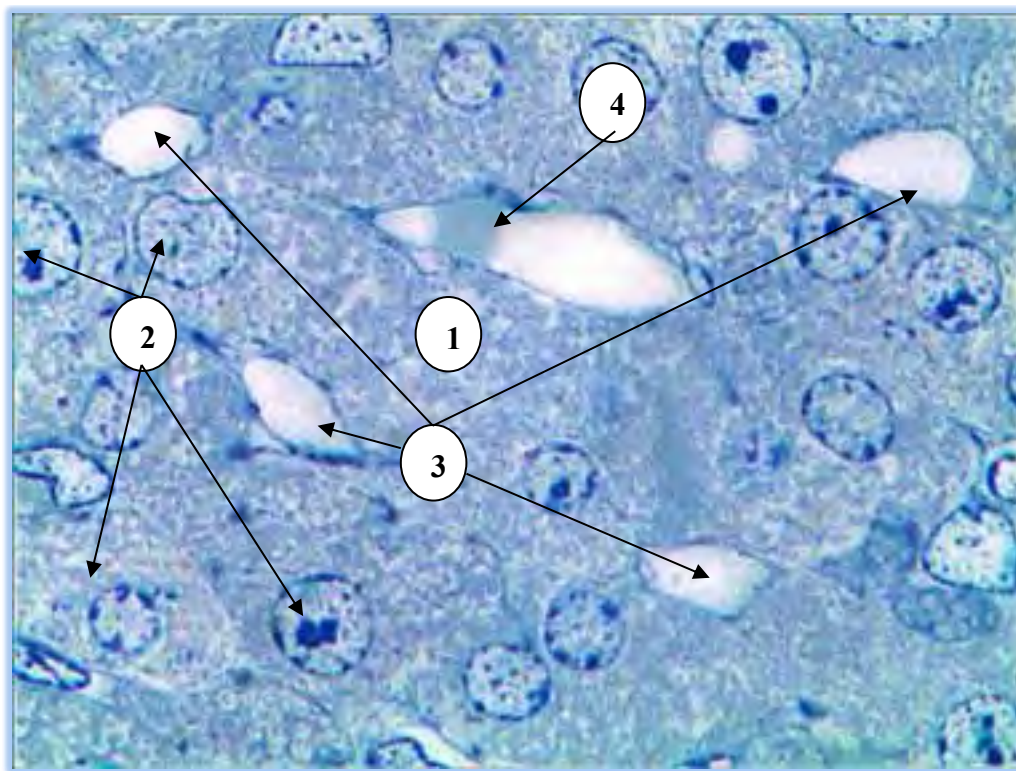


Рисунок 4. 8 – Морфометрична характеристика змін показників середньої товщини мікросудинної стінки соматичних капілярів клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на ранніх термінах експериментального дослідження.

Таким чином мікросудинна стінка соматичних капілярів суттєво не реагує на введення лабораторним тваринам комплексу хімічних харчових добавок, а явища вазодилатації і вазоконстрикції пояснюються набряком і зменшенням гіпергідратації паренхіми, що підтверджується на і світлооптичному рівні.

Так, на світлооптичному рівні визначено, що на гістологічних препаратах клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів після 1 тижня введення лабораторним тваринам комплексу хімічних харчових добавок, навколо клубочків адренкортикоцитів капілярна сітка візуалізувалась дещо сплющеною, а їх просвіти, в основному були спустошеними і в них не виявлялись формені елементи крові. У поодиноких капілярах, на їх поперечних

перерізах, містився світлооптичний вміст без формених елементів крові. Оточуючи адренокортикоцити візуалізувались у стадії деструкції, їх цитолема не мала чітких контурів, а цитоплазма секреторних гранул та була різко оксифільною, що свідчить про зниження їх функціональної активності (рис. 4. 9).



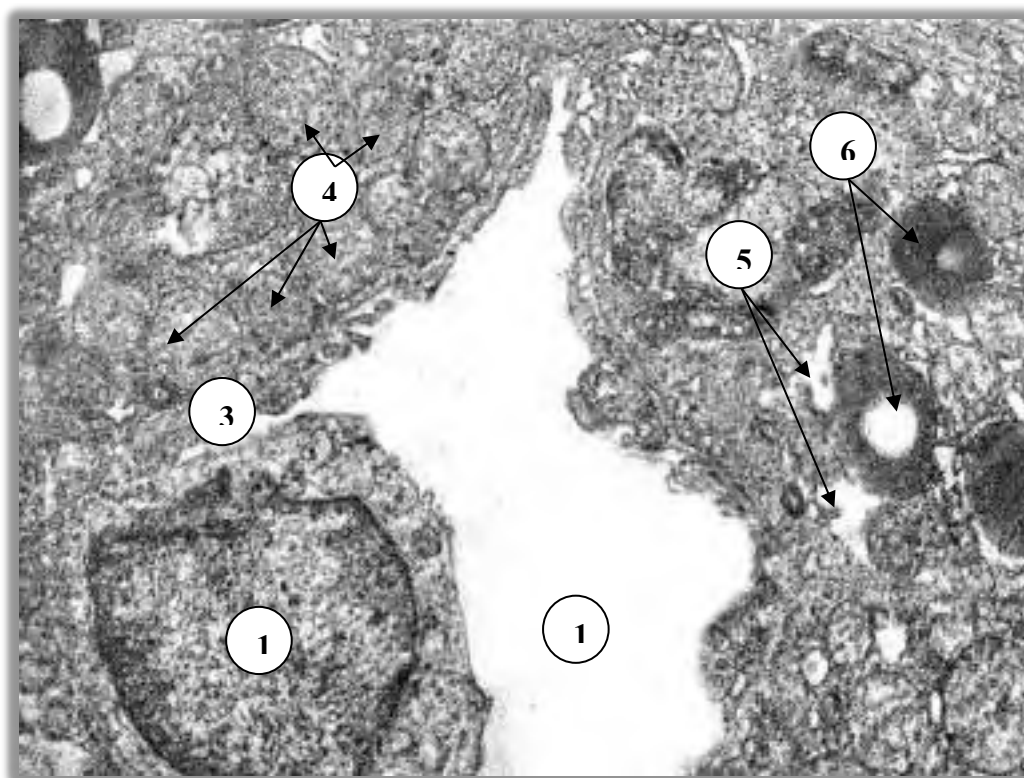
Умовні позначки: 1 – клубочкова зона кіркової речовини; 2 – кортикоцити адренокортикоцитарного клубочка; 3 – спустошені капіляри; 4 – капіляри з оксифільним вмістом.

Рисунок 4. 9 – Зміни об'ємної ланки ГМЦР клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів після 1 тижня експериментального дослідження. Напівтонкий зріз. Забарвлення: метиленовим синім.

Зб.: ок.10, об. 100.

Найбільш вичерпні результати, які пояснюють компенсаторно-приспосувальні обмінної ланки ГМЦР клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз лабораторних тварин, на вищезначений термін спостереження за лабораторними тваринами, нами отримані після проведення

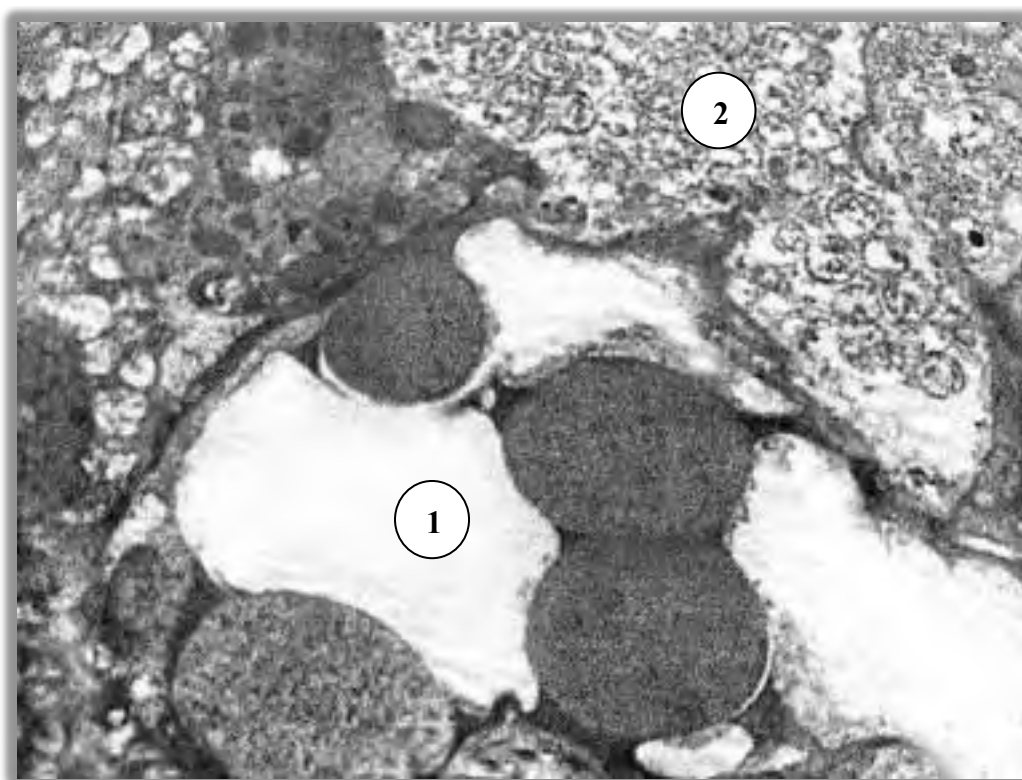
електронномікроскопічного дослідження. На ультраструктурному рівні визначено, що капіляри дійсно стискались кортикоцитами, які випинались безпосередньо у їх просвіт. В цитоплазмі адренкортикоцитів візуалізувались округлі мітохондрії з везикулотубулярними кристами та секреторними гранулами у стадії деструкції, які не виходили у судинний простір за рахунок ділянок гіпергідратації паренхіми оточуючої капіляри. Мікросудинна стінка капілярів візуалізувалась частково дезорганізованою і окремі її компоненти починали набухати і відлущуватись у просвіт (рис. 4. 10).



Умовні позначки: 1 – ядро адренкортикоцита; 2 – просвіт капіляра; 3 – мікросудинна стінка; 4 – мітохондрії з везикулотубулярними кристами у цитоплазмі адренкортикоцита; 5 – ділянки гіпергідратації паренхіми, яка оточує капіляри; 6 – секреторні гранули у стадії деструкції, які не виходили у судинний простір

Рисунок 4. 10 – Ультраструктурні зміни об'ємної ланки ГМЦР клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів після 1 тижня експериментального дослідження. Електронограма. Збільшення: 8000

Після 4 тижня експериментального дослідження на ультрамікроскопічному рівні встановлено, що за рахунок компенсаторно-приспосувальних реакцій у відповідь на дію комплексу хімічних харчових добавок, капіляри візуалізувались розширеними, а ділянки гіпергідратація паренхіми клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз зникала. Скупчення мітохондрій в цитоплазмі адренкортикоцитів зникали, а натомість візуалізувались оксифільні секреторні гранули, які безпосередньо були наближеними до капілярів, а їх секрет міг безперешкодно надходити до мікросудин. Мікросудинна стінка капілярів відновлювала свою структуру і візуалізувалась у вигляді чіткої осмієфільної смужки. У просвіті капілярів, на цей термін спостереження, візуалізуються округлої форми еритроцити, але звертає увагу, що у капілярах починали розвиватись внутрішньосудинні розлади мікроциркуляції, які проявлялись у вигляді аглютинації еритроцитів з утворенням місточків склеювання (рис. 4. 11).



Умовні позначки: 1- просвіт капіляра; 2 – кортикоцит з секреторними гранулами.

Рисунок 4. 11 – Ультраструктурні зміни об'ємної ланки ГМЦР клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів після 4 тижня експериментального дослідження. Електронограма. Збільшення: 8000

Таким чином, обмінна ланка клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів, на ранніх термінах експериментального дослідження зазнавала структурних і функціональних змін, які після 1 тижня спостереження проявлялись явищами вазоконстрикції, з дезорганізацією мікросудинної стінки та малокрів'ям, а після 4 тижня – явищами вазодилатації, відновленням мікросудинної стінки та внутрішньосудинними розладами мікроциркуляції з початком аглютинації еритроцитів.

Проаналізувавши результати експериментального дослідження, нами визначені зміни, які стосуються ємнісної ланки ГМЦР клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів у ранні його строки. Визначено, що венули реагували явищами вазодилатації та вазоконстрикції у порівнянні з попередніми термінами спостережень. Паралельно з цим нами визначені як внутрішньосудинні, так і позасудинні розлади у обмінних процесах, які проявлялись як функціональними, так і структурними змінами.

Так, після 1 тижня введення лабораторним тваринам комплексу харчових добавок нами встановлено, що венули, як обмінна ланка ГМЦР, клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз реагували явищами незначної вазоконстрикції. Їх середній загальний діаметр статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,05 рази у порівнянні з контрольними показниками. Після 4 тижня експериментального дослідження показник середнього загального діаметру венул статистично достовірно при $p < 0,05$ теж був меншим у 1,02 рази у порівнянні з контрольними показниками тобто венули, на відміну від артеріол і капілярів, продовжували знаходитись у стані вазоконстрикції. Але звертає на себе увагу, що середній показник загального діаметру мікросудин обмінної ланки статистично достовірно при $p < 0,05$ у порівнянні з попереднім терміном спостереження збільшувався у 1,03 рази (рис. 4. 12.).

Проаналізувавши зміни показників середніх діаметрів просвітів венул клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз, нами визначено, що після 1 тижня експериментального дослідження їх середній діаметр просвіту

статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,06 рази у порівнянні з контрольними показниками. Після 4 тижня експериментального дослідження показник середнього діаметру просвіту венул при $p < 0,05$ був меншим у 1,02 рази у порівнянні з контролем, а у порівнянні з попереднім терміном спостереження вищезначений показник збільшувався у 1,03 рази (рис. 4. 13).

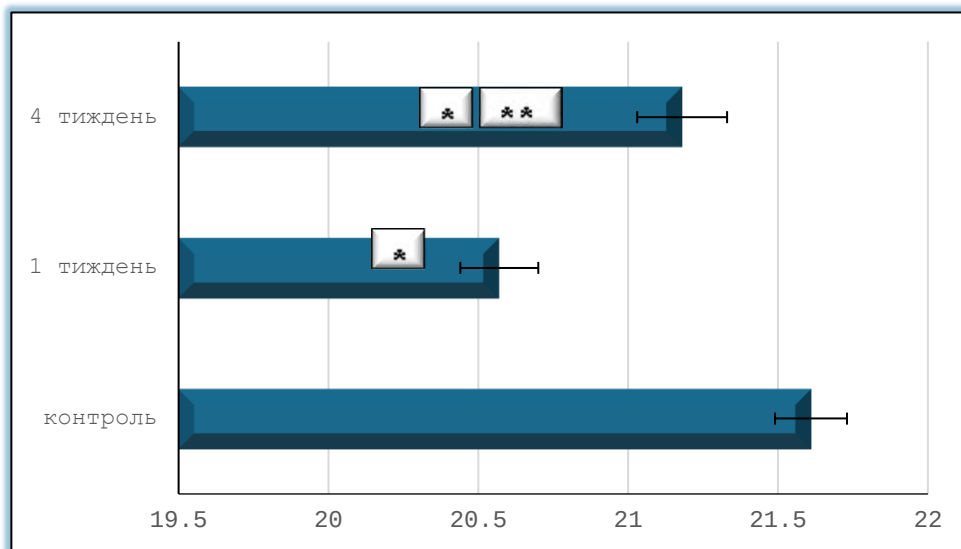


Рисунок 4. 12 – Морфометрична характеристика змін середніх загальних діаметрів венул клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на ранніх термінах експериментального дослідження.

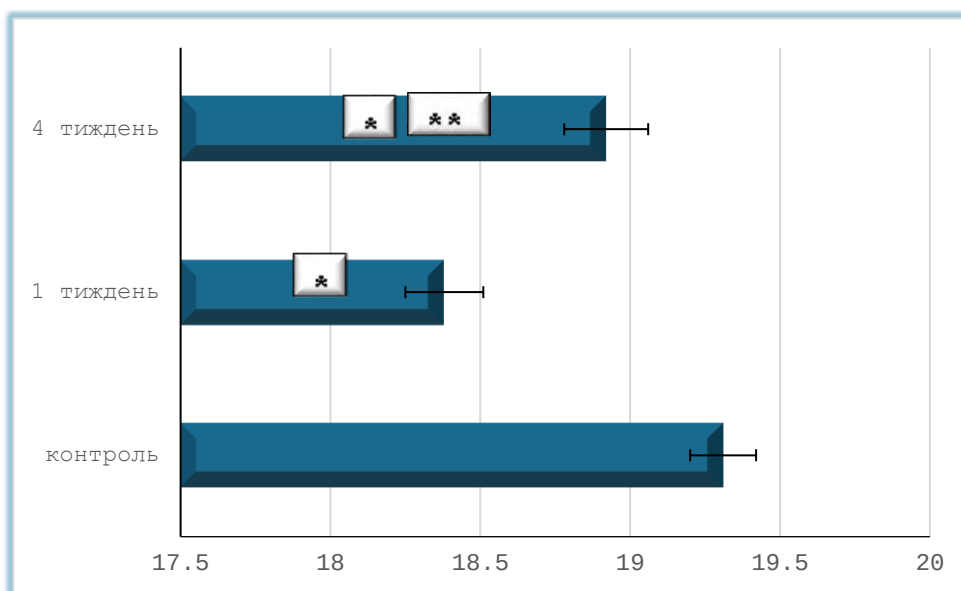


Рисунок 4. 13 – Морфометрична характеристика змін середніх показників діаметру просвітів венул клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на ранніх термінах експериментального дослідження.

Також зі зміною вищезначених показників нами визначена динаміка морфометричних змін середньої товщини стінки венул клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз лабораторних тварин.

Встановлено, що після 1 тижня експериментального дослідження середній показник товщини судинної стінки венул статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,05 рази у порівнянні з контрольними показниками.

Після 4 тижня експериментального дослідження середній показник товщини судинної стінки венул статистично достовірно при $p < 0,05$ був меншим у 1,02 рази у порівнянні з контролем, а у порівнянні з попереднім терміном спостереження вищезначений показник статистично не достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,03 рази (рис. 4. 14).

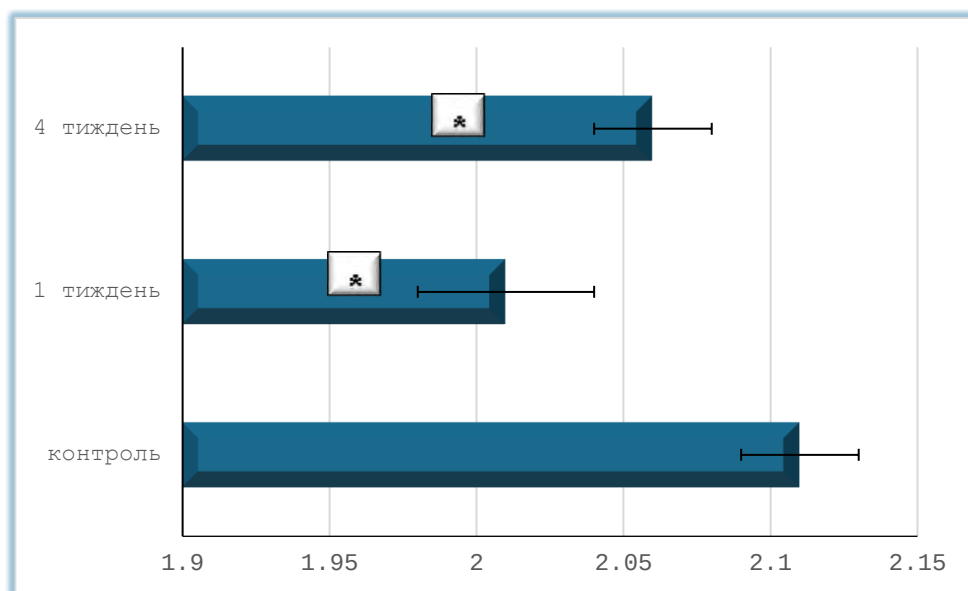


Рисунок 4. 14 – Морфометрична характеристика змін середніх показників товщини мікросудинної стінки венул клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на ранніх термінах експериментального дослідження.

Таким чином, після проведення морфометричного аналізу змін ємнісної ланки ГМЦР, нами визначено, що мікросудини знаходились у стані вазоконстрикції порівняно з контрольними показниками та після 4 тижня експерименту вони поступово розширювались, але статистично достовірно

відрізнялись від аналогічних показників попереднього терміну спостереження за лабораторними тваринами.

4. 1. 2 Реакція елементів гемомікроциркуляторного русла пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз лабораторних тварин на ранніх термінах експериментального дослідження

Реакція елементів ГМЦР пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз лабораторних тварин на ранніх термінах експериментального визначалась різними судинними та позасудинними розладами.

Так, після 1 тижня введення лабораторним тваринам комплексу харчових добавок нами встановлено, що артеріоли, як резистивна ланка ГМЦР, пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз реагували явищами незначної вазоконстрикції. Їх середній загальний діаметр статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,02 рази у порівнянні з контрольними показниками, що свідчить про безпосередню дію комплексу хімічних харчових добавок на кровозабезпечення пучкової зони, які виражались явищем вазоконстрикції артеріол і призводило до гемодинамічних порушень.

Після 4 тижня експериментального дослідження показник середнього загального діаметру артеріол статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,03 рази у порівнянні з контрольними показниками, та у порівнянні з попереднім терміном спостереження спостерігалась аналогічна динаміка і вищезначений показник при $p < 0,05$ теж збільшувався у 1,04 рази. Такі зміни, на нашу думку, свідчать про початок процесів пристосувально-компенсаторних змін у відповідь на надходження до організму лабораторних тварин хімічних харчових добавок.

Таким чином артеріоли пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз на ранні терміни експериментального дослідження реагували на введення комплексу хімічних харчових добавок після 1 тижня – явищами вазоконстрикції, а після 4 тижня експерименту – явищами вазодилатації, що свідчить про

безпосередній вплив на резистивну ланку ГМЦР екзогенних чинників: глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R у комплексі (рис. 4. 15).

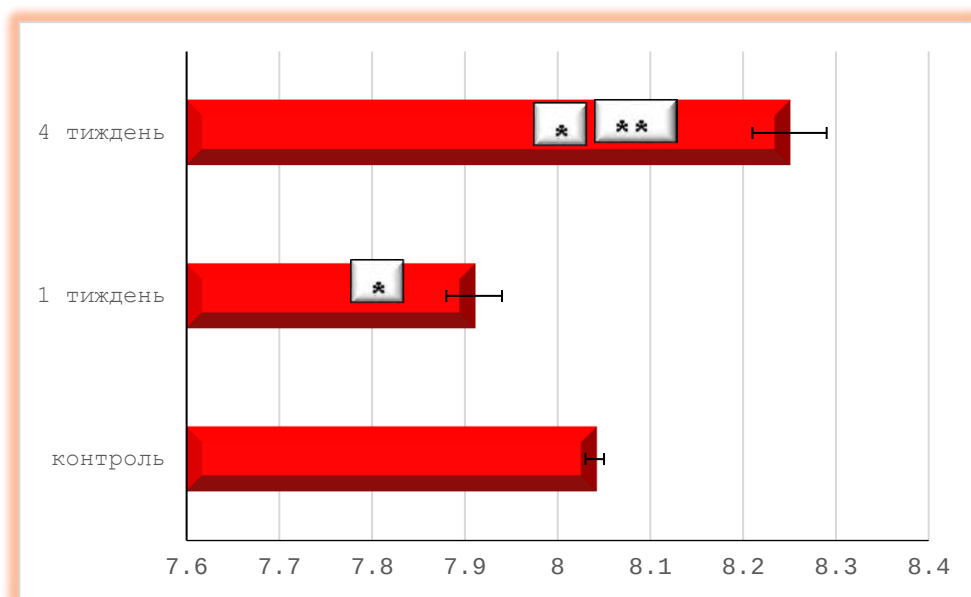


Рисунок 4. 15 – Морфометрична характеристика змін середніх загальних діаметрів артеріол пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на ранніх термінах експериментального дослідження.

Не можливо робити певних висновків щодо судинних порушень гемодинаміки резистивної ланки ГМЦР без аналізу середніх показників просвітів артеріол пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз.

Так, після 1 тижня експериментального дослідження їх середній діаметр просвіту статистично достовірно при $p < 0,05$, зменшувався у 1,03 рази у порівнянні з контрольними показниками. Такі отримані дані морфометричного дослідження свідчать про стискання артеріол паренхімою пучкової зони і, як наслідок, порушеннях у кровопостачання даної зони.

Після 4 тижня експериментального дослідження показник середнього діаметру просвіту артеріол, статистично достовірно при $p < 0,05$, збільшувався у 1,04 рази у порівнянні з контрольними показниками, та у порівнянні з попереднім терміном спостереження спостерігалась аналогічна динаміка і вищезначений показник статистично достовірно при $p < 0,05$ теж збільшувався у 1,05 рази. Отримані дані підтверджують ознаки почату процесів пристосувально-

компенсаторних змін мікросудин резистивної ланки пучкової зони кіркової речовини наднирників у відповідь на надходження до організму лабораторних тварин хімічних харчових добавок (рис. 4. 16).

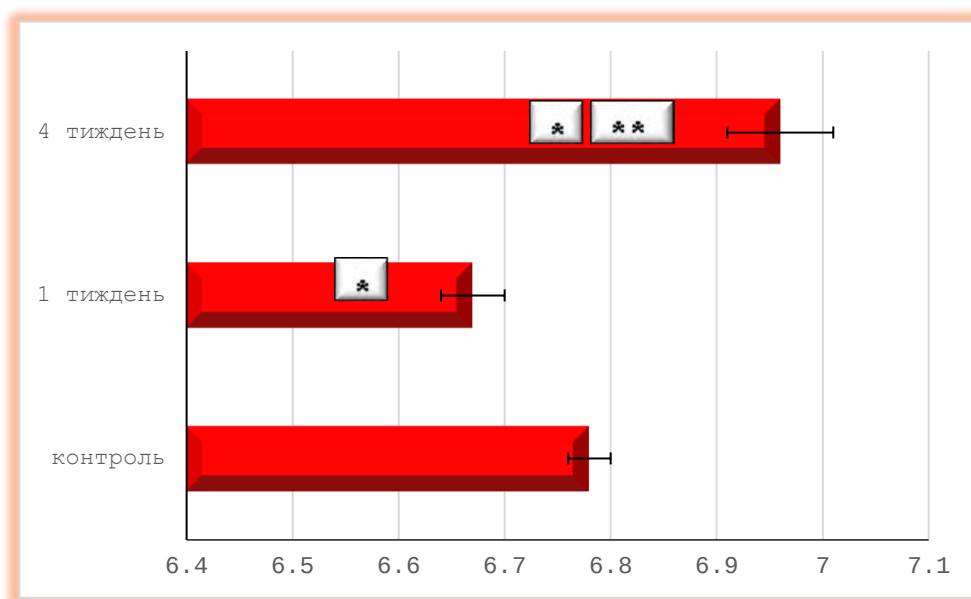


Рисунок 4. 16 – Морфометрична характеристика змін середніх показників діаметру просвітів артеріол пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на ранніх термінах експериментального дослідження.

Враховуючи, що артеріоли це структура, судинна стінка яких побудована з трьох шарів і містить у своєму складі сполучну тканину, нами встановлено, що на ранніх термінах експериментального дослідження стінка артеріол зазнавала певних змін і її товщина змінювалась відповідно до терміну введення комплексу хімічних харчових добавок.

Встановлено, що після 1 тижня експериментального дослідження середній показник товщини судинної стінки артеріол статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,05 рази у порівнянні з контрольними показниками.

Після 4 тижня нашого експериментального дослідження середній показник товщини судинної стінки артеріол, статистично достовірно при $p < 0,05$, збільшувався у 1,08 рази у порівнянні з контрольними показниками, та у порівнянні з попереднім терміном спостереження спостерігалась аналогічна

динаміка і вищезначений показник статистично достовірно при $p < 0,05$ теж збільшувався у 1,07 рази (рис. 4. 17).

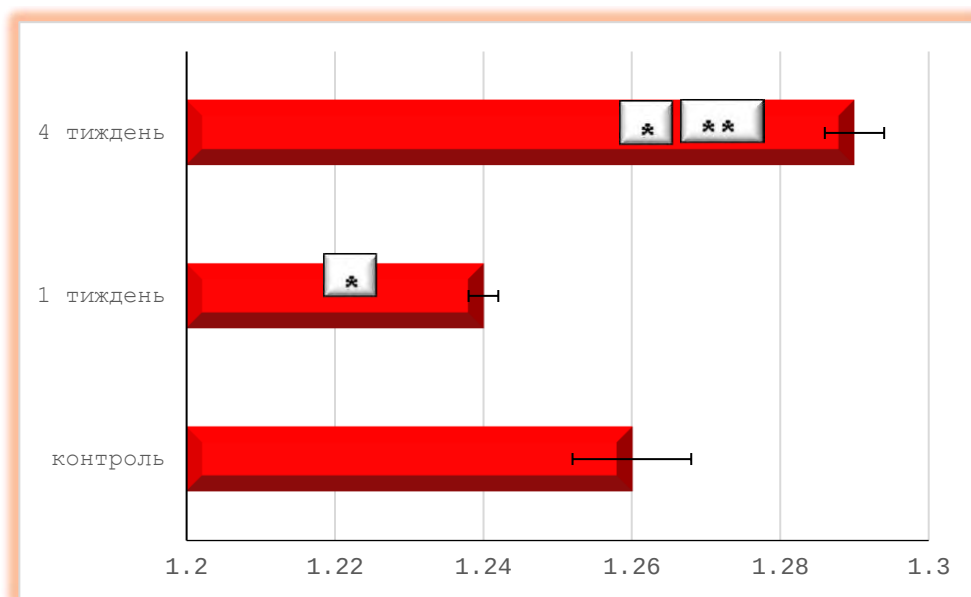


Рисунок 4. 17 – Морфометрична характеристика змін середніх показників товщини судинної стінки артеріол пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на ранніх термінах експериментального дослідження.

Таким чином, після проведення морфометричного аналізу з використання статистичних методів, можна стверджувати, що явища вазоконстрикції артеріол клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз після 1 тижня експерименту і вазодилатації після 4 тижня дослідження пов'язані зі змінами гемодинамічних умов організму лабораторних тварин та залежать від розвитку адаптаційно-приспосувальних змін паренхіми надниркових залоз та мікросудинної стінки.

Проаналізувавши результати експериментального дослідження стосовно обмінної ланки ГМЦР на ранніх термінах спостереження, визначено, що соматичні капіляри пучкової зони теж зазнавали гемодинамічних змін. Так, після 1 тижня введення лабораторним тваринам комплексу харчових добавок нами встановлено, що соматичні капіляри пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз реагували спазматичними явищами. Їх середній загальний

діаметр статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,05 рази у порівнянні з контрольними показниками.

Після 4 тижня експериментального дослідження показник середнього загального діаметру капілярів статистично достовірно при $p < 0,05$ розширювався у 1,64 рази у порівнянні з контрольними показниками, та у порівнянні з попереднім терміном спостереження відбувались більш значущі явища вазодилатації і вищезначений показник при $p < 0,05$ збільшувався у 1,74 рази (рис. 4. 18).

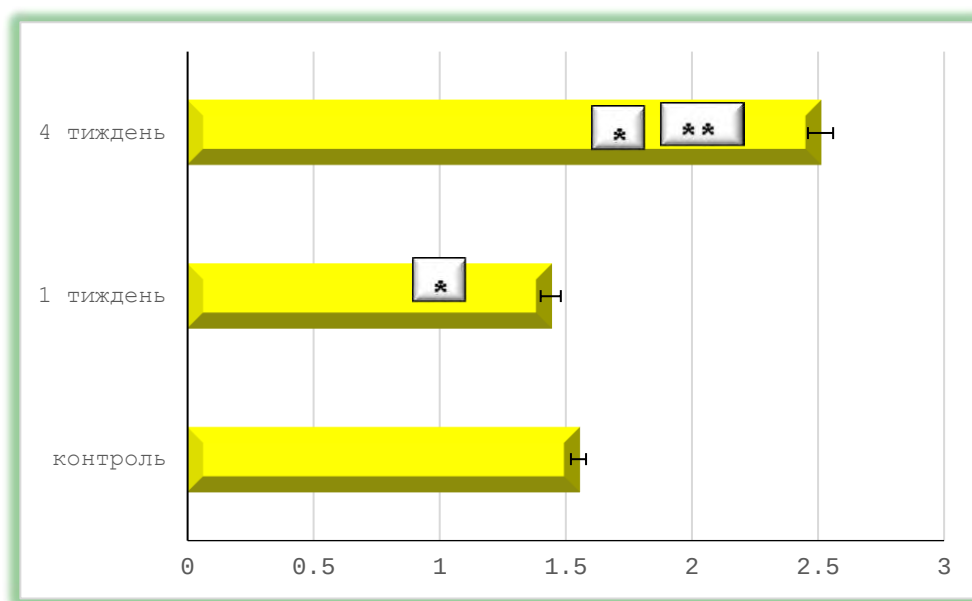
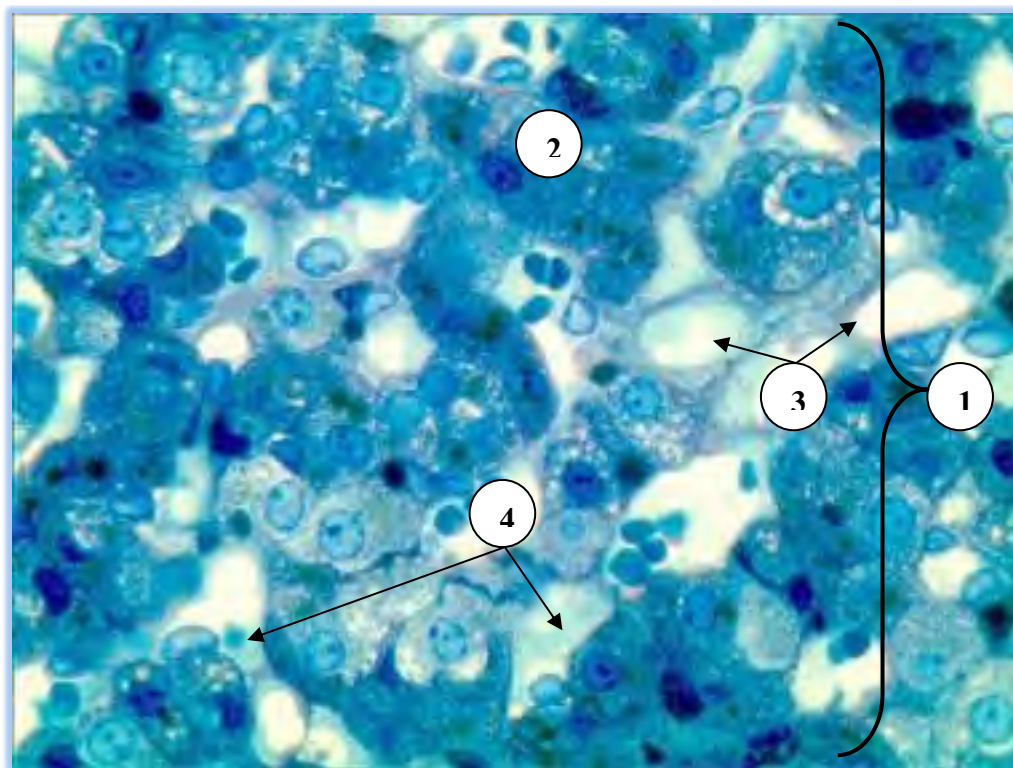


Рисунок 4. 18 – Морфометрична характеристика змін середніх показників загального діаметру капілярів пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на ранніх термінах експериментального дослідження.

При проведенні гістологічного дослідження, на світлооптичному рівні, визначено, що капіляри пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз на ранніх термінах експериментального дослідження, а саме після 1 тижня введення комплексу хімічних харчових добавок, частково зазнавали впливу вазоконстрикційних явищ, за рахунок послаблення кровонаповнення, що спричиняло у свою чергу їх звуження.

На гістологічних препаратах візуалізувалось, що у просвітах капілярів спостерігається знижене кровонаповнення і подекуди відсутність формених елементів крові. Такі явища у свою чергу призводили до виникнення судинних

реакцій і у подальшому викликали порушення в обмінній ланці ГМЦР призводячи до погіршення газообміну в оточуючих капіляри паренхіми пучкової зони (рис. 4. 19).



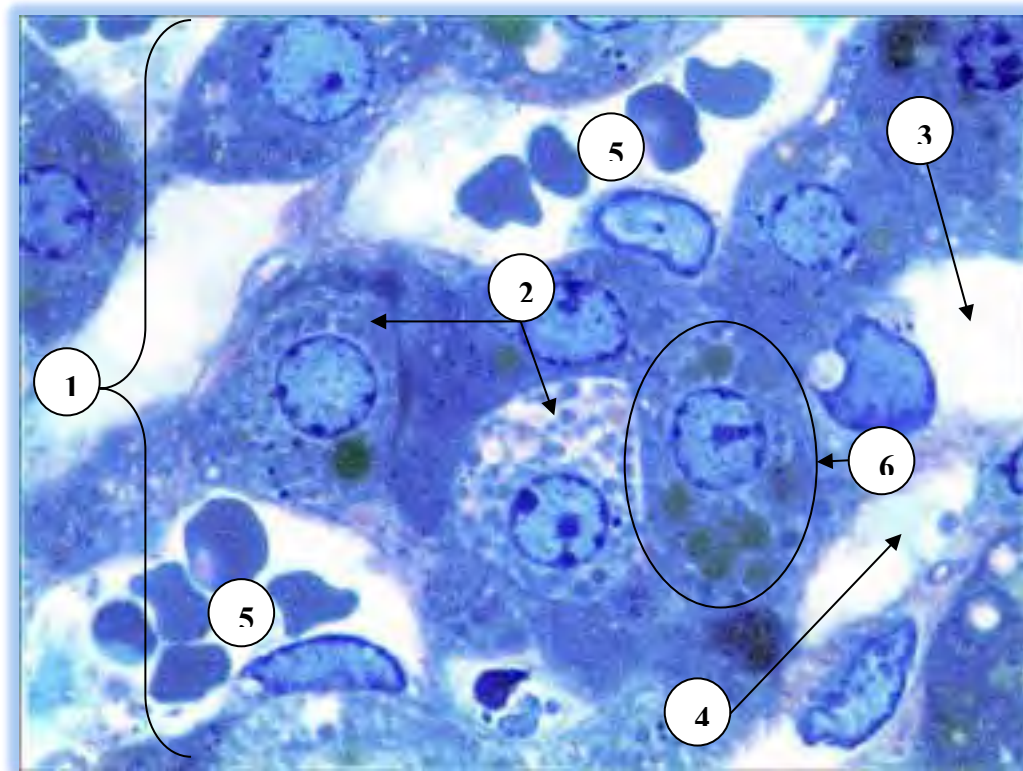
Умовні позначки: 1 – пучкова зона кіркової речовини; 2 – адренокортикоцити пучкової зони; 3 – спустошені капіляри; 4 – капіляри з оксифільним вмістом.

Рисунок 4. 19 – Вазоконстрикційні зміни об'ємної ланки ГМЦР пучкової зони надниркових залоз білих щурів після 1 тижня експериментального дослідження. Напівтонкий зріз. Забарвлення: метиленовим синім.

Зб.: ок.10, об. 40.

Після 4 тижня введення лабораторним тваринам комплексу хімічних харчових добавок на гістологічних препаратах візуалізувались капіляри з ознаками вазодилатації у порівнянні з гістологічними препаратами як контрольної групи тварин, так і у порівнянні з попереднім терміном спостереження. Серед губчастих кортикостероцитів визначались спустошені

капіляри з оксифільним вмістом та капіляри, які були заповнені форменими елементами крові без ознак аглютинації (рис. 4. 20).



Умовні позначки: 1 – пучкова зона кіркової речовини; 2 – губчасті кортикостероцити пучкової зони на різних стадіях секреторного циклу; 3 – спустошені капіляри; 4 – капіляри з оксифільним вмістом; 5 – формені елементи крові у просвіті капілярів; 6 – ліпідні включення в цитоплазмі спонгіоцитів.

Рисунок 4. 20 – Вазодилатаційні зміни об'ємної ланки ГМЦР пучкової зони надниркових залоз білих щурів після 4 тижня експериментального дослідження. Напівтонкий зріз. Забарвлення: толуїдиновим синім.

Зб.: ок.10, об. 100.

Паралельно з цим нами встановлені дані щодо динаміки змін показників середніх діаметрів просвітів капілярів пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз. Так, після 1 тижня експериментального дослідження їх середній діаметр просвіту статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,29 рази у порівнянні з контрольними показниками. Після 4 тижня експериментального дослідження показник середнього діаметру просвіту

капілярів статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,25 рази у порівнянні з контрольними показниками, та у порівнянні з попереднім терміном спостереження спостерігалась аналогічна динаміка і вищезначений показник при $p < 0,05$ значно збільшувався у 1,62 рази (рис. 4. 21).

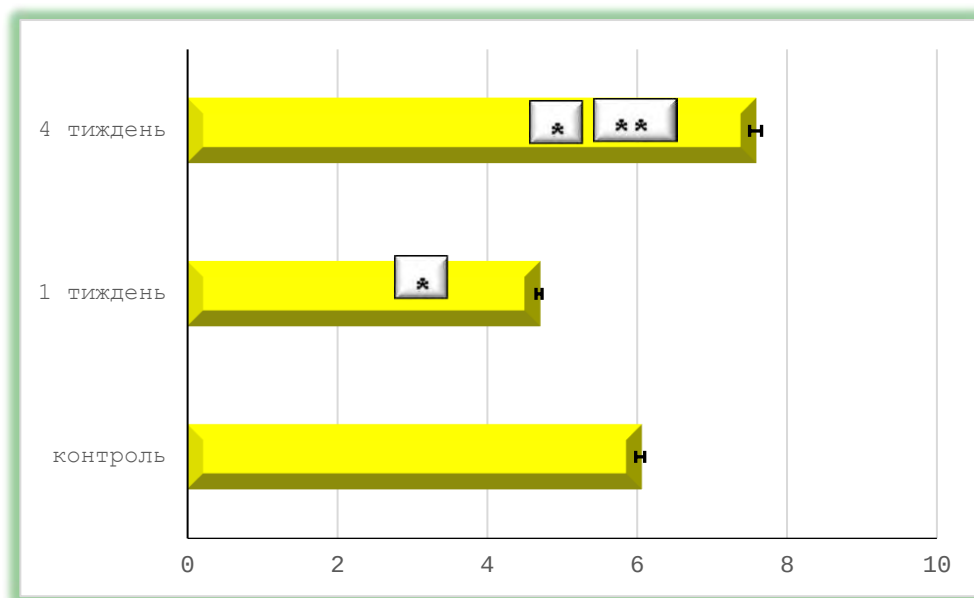


Рисунок 4. 21 – Морфометрична характеристика змін показників середніх діаметрів просвітів капілярів пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на ранніх термінах експериментального дослідження.

Провівши аналіз морфометричних змін середньої товщини стінки капілярів пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз нами встановлено, що після 1 тижня експериментального дослідження середній показник товщини судинної стінки капілярів, статистично недостовірно при $p < 0,05$, зменшувався у 1,08 рази у порівнянні з показниками контрольної групи тварин.

Після 4 тижня експерименту середній показник товщини судинної стінки капілярів статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,62 рази у порівнянні з контрольними показниками, та у порівнянні з попереднім терміном спостереження спостерігалось теж явища розширення мікросудинної стінки і вищезначений показник при $p < 0,05$ теж збільшувався у 1,75 рази, що свідчить про явища набухання клітинних елементів мікросудинної стінки (рис. 4. 22).

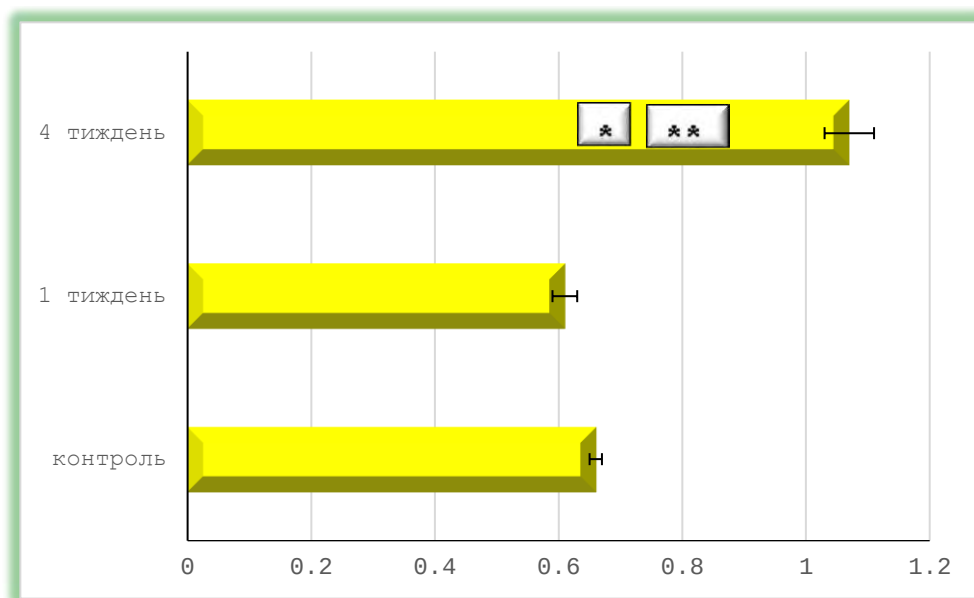
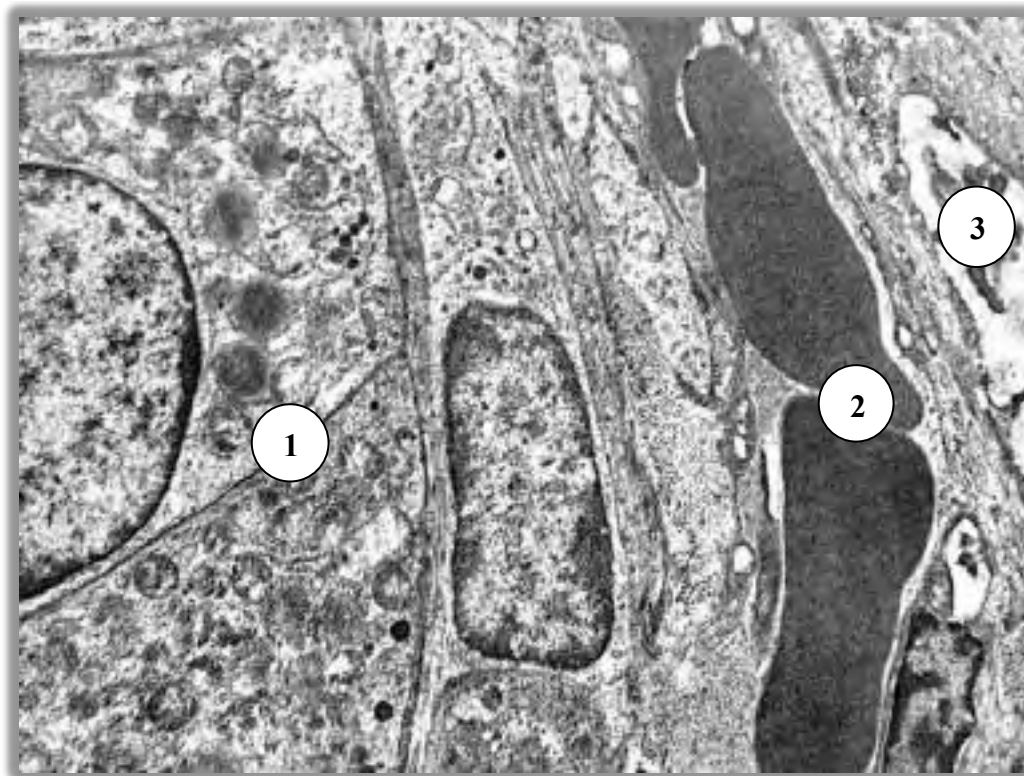


Рисунок 4. 22 – Морфометрична характеристика змін показників середньої товщини мікросудинної стінки капілярів пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на ранніх термінах експериментального дослідження.

Дані морфометричного аналізу щодо потовщення стінки капілярів після 8 тижня введення комплексу хімічних харчових добавок підтверджуються даними електронномікроскопічного дослідження. На ультрамікроскопічному рівні встановлено, що стінка капілярів пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз щурів на цей термін експериментального дослідження набувала ознак едоваскулярного набряку клітинних елементів мікросудинної стінки, а сам просвіт капілярів був заповнений форменими елементами крові.

Ендотеліальні клітини у складі стінки капілярів візуалізувались, як клітини призматичної форми і обплітали капіляри, повторюючи форму останніх. Ендотеліоцити, за рахнок якірних філаментів тісно контактували з базальною мембраною, але слід відмітити, що між ними утворювалась світла ділянка, яка була заповнена дрібними осмієфільними включеннями. Базальна мембрана за рахунок утворюваного едоваскулярного прошарку візуалізувалась тісно притиснутою до оточуючих капіляри спонгіоцитів, а на протилежних боках спостерігалась аналогічна картина, що свідчить про внутрішньосудинні розлади

мікроциркуляції, які задіявали і безпосередньо структури мікросудинної стінки (рис. 4. 23).



Умовні позначки: 1- спонгіоцити з ліпідними включеннями; 2 – еритроцити у просвіті капіляру; 3 – ендovasкулярний прошарок з дрібними осмієфільними включеннями.

Рисунок 4. 23 – Ультраструктурні зміни стінки об’ємної ланки ГМЦР пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів після 4 тижня експериментального дослідження. Електроннограма. Збільшення: 6000

Провівши аналіз результатів експериментального дослідження нами визначені зміни, які стосуються ємнісної ланки ГМЦР пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів у ранні його строки. Визначено, що венули реагували явищами вазодилатації та вазоконстрикції, у порівнянні з попередніми термінами спостережень.

Паралельно з цим нами також визначені як внутрішньосудинні, так і позасудинні розлади у обмінних процесах, які проявлялись як функціональними, так і структурними змінами.

Так, після 1 тижня введення лабораторним тваринам комплексу харчових добавок нами встановлено, що венули, як обмінна ланка ГМЦР, пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз реагували явищами незначної вазоконстрикції. Їх середній загальний діаметр, статистично достовірно при $p < 0,05$, зменшувався у 1,05 рази у порівнянні з контрольними показниками.

Після 4 тижня експериментального дослідження показник середнього загального діаметру венул статистично достовірно при $p < 0,05$ теж був меншим у 1,02 рази у порівнянні з контрольними показниками, тобто венули, на відміну від артеріол і капілярів, продовжували знаходитись у стані вазоконстрикції.

Але звертає на себе увагу, що середній показник загального діаметру мікросудин обмінної ланки статистично достовірно при $p < 0,05$ у порівнянні з попереднім терміном спостереження збільшувався у 1,04 рази (рис. 4. 24.).

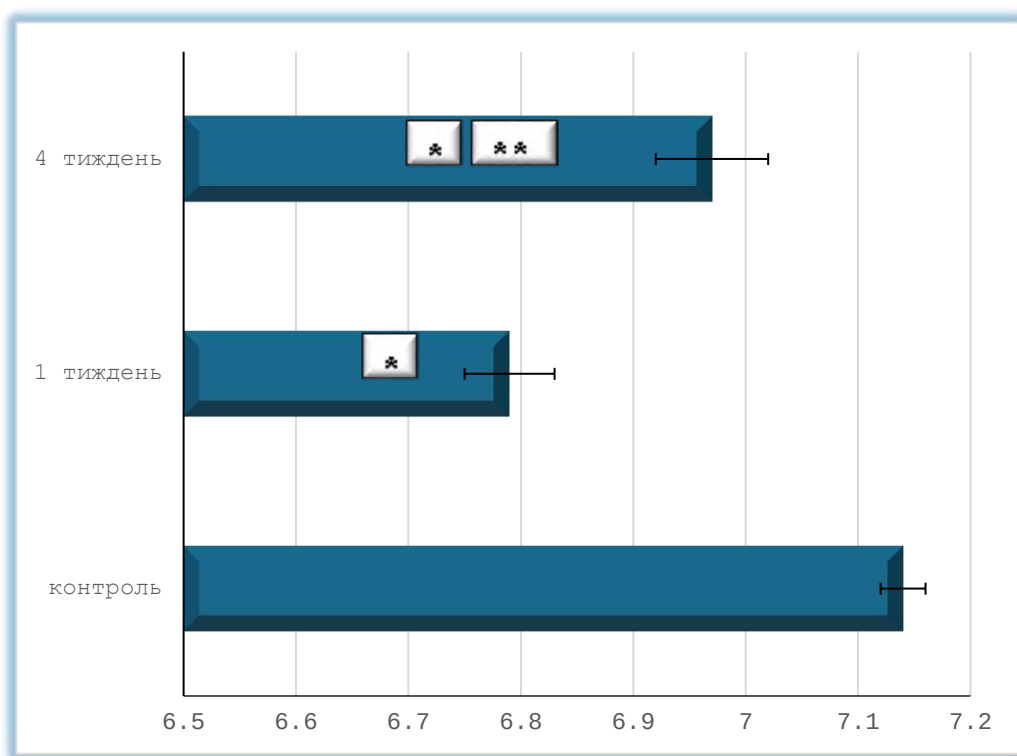


Рисунок 4. 24 – Морфометрична характеристика змін середніх загальних діаметрів венул пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на ранніх термінах експериментального дослідження.

Проаналізувавши зміни показників середніх діаметрів просвітів венул пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз нами визначено, що після 1 тижня експериментального дослідження їх середній діаметр просвіту статистично недостовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,01 рази у порівнянні з контрольними показниками. Після 4 тижня експериментального дослідження показник середнього діаметру просвіту венул при $p < 0,05$ був більшим у 1,05 рази у порівнянні з контролем, а у порівнянні з попереднім терміном спостереження вищезначений показник теж збільшувався у 1,04 рази (рис. 4. 25).

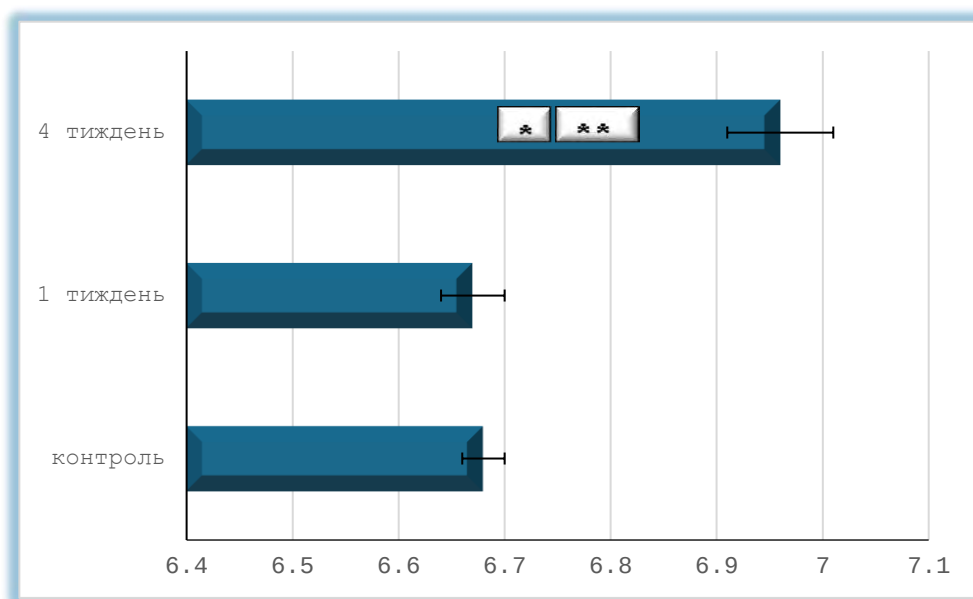


Рисунок 4. 25 – Морфометрична характеристика змін середніх показників діаметру просвітів венул пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на ранніх термінах експериментального дослідження.

Також зі зміною вищезначених показників нами визначена динаміка морфометричних змін середньої товщини стінки венул пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз лабораторних тварин.

Встановлено, що після 1 тижня експериментального дослідження середній показник товщини судинної стінки венул статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,17 рази у порівнянні з контрольними показниками.

Після 4 тижня експериментального дослідження середній показник товщини судинної стінки венул статистично достовірно при $p < 0,05$ був більшим

у 1,21 рази у порівнянні з контролем, а у порівнянні з попереднім терміном спостереження вищезначений показник статистично не достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,03 рази (рис. 4. 26).

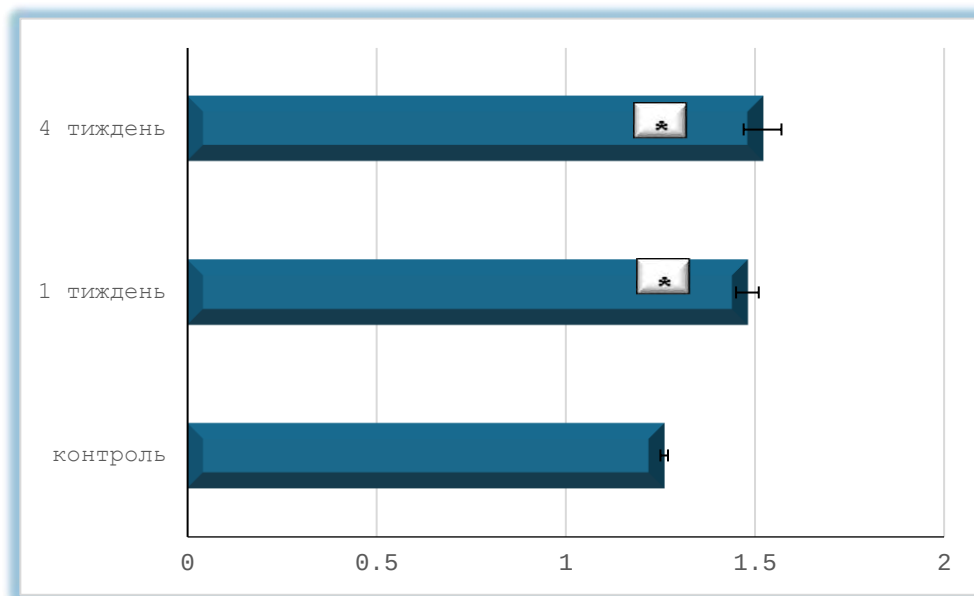


Рисунок 4. 26 – Морфометрична характеристика змін середніх показників товщини мікросудинної стінки венул пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на ранніх термінах експериментального дослідження.

Таким чином, після проведення морфометричного аналізу змін ємнісної ланки ГМЦР пучкової зони, нами визначено, що мікросудини знаходились у стані вазоконстрикції порівняно з контрольними показниками після 1 тижня введення хімічних харчових добавок, та після 4 тижня експерименту вони поступово розширювались, але статистично достовірно відрізнялись від аналогічних показників попереднього терміну спостереження за лабораторними тваринами.

4. 1. 3 Реакція елементів гемомікроциркуляторного русла сітчастої зони кіркової речовини надниркових залоз лабораторних тварин на ранніх термінах експериментального дослідження

Провівши гістологічне, електронномікроскопічне та морфометричне дослідження стосовно реакції елементів ГМЦР сітчастої зони кіркової речовини на введення лабораторним тваринам комплексу хімічних харчових добавок нами встановлені однотипові компенсаторно-пристосувальні механізми, які направлені, на ранніх термінах експериментального дослідження, на компенсаторну реакцію мікросудин з усунення внутрішньосудинних та позасудинних розладів мікроциркуляції.

Так, після 1 тижня введення експериментального нами встановлено, що артеріоли, як резистивна ланка ГМЦР, сітчастої зони кіркової речовини надниркових залоз реагували явищами вазоконстрикції. Їх середній загальний діаметр статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,02 рази у порівнянні з контрольними показниками. Після 4 тижня експериментального дослідження показник середнього загального діаметру артеріол статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,03 рази у порівнянні з контрольними показниками, та у порівнянні з попереднім терміном спостереження спостерігалась аналогічна динаміка і вищезначений показник при $p < 0,05$ теж збільшувався у 1,04 рази (рис. 4. 27).

Виявлена динаміка змін показників середніх діаметрів просвітів артеріол клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз свідчить, що після 1 тижня експериментального дослідження їх середній діаметр просвіту, статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,02 рази у порівнянні з контрольними показниками. Після 4 тижня експериментального дослідження показник середнього діаметру просвіту артеріол статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,03 рази у порівнянні з контрольними показниками, та у порівнянні з попереднім терміном спостереження спостерігалась аналогічна

динаміка і вищезначений показник при $p < 0,05$ теж збільшувався у 1,05 рази (рис. 4. 28).

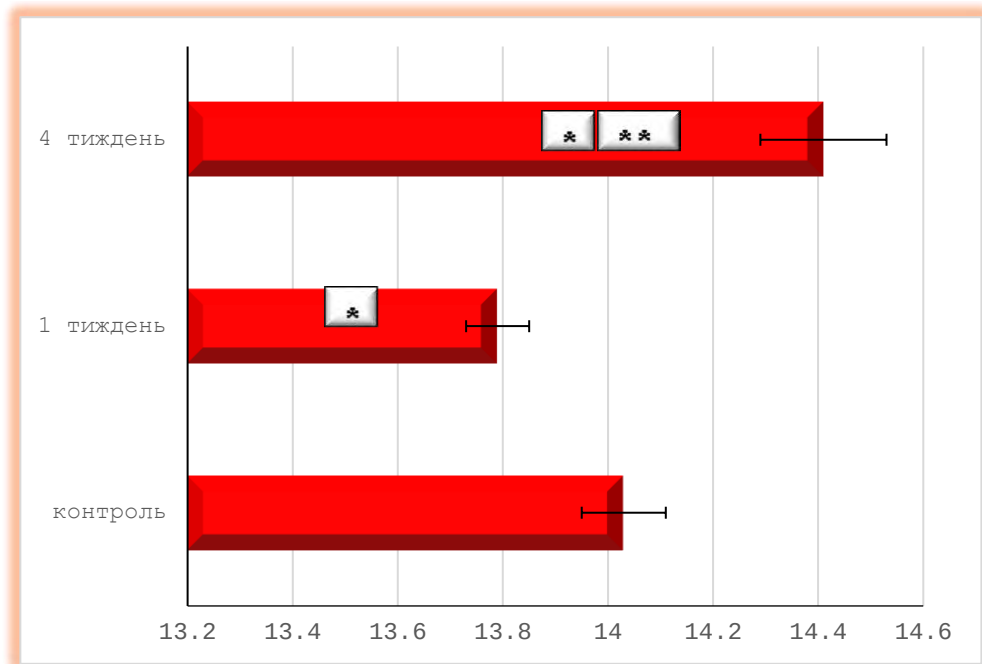


Рисунок 4. 27 – Морфометрична характеристика змін середніх загальних діаметрів артеріол сітчастої зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на ранніх термінах експериментального дослідження.

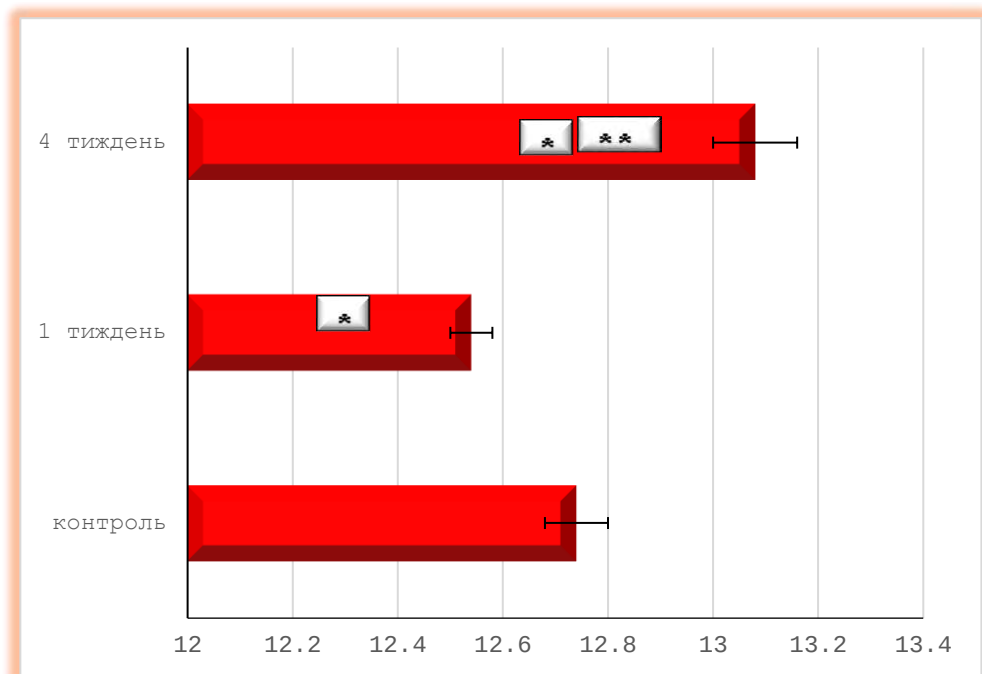


Рисунок 4. 28 – Морфометрична характеристика змін середніх показників діаметру просвітів артеріол клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на ранніх термінах експериментального дослідження.

Паралельно з вищезначеними показниками нами визначена динаміка морфометричних змін середньої товщини стінки артеріол сітчастої зони кіркової речовини надниркових залоз лабораторних тварин. Встановлено, що після 1 тижня експериментального дослідження середній показник товщини судинної стінки артеріол статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,11 рази у порівнянні з контрольними показниками. Після 4 тижня експериментального дослідження показник середній показник товщини судинної стінки артеріол статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,02 рази у порівнянні з контрольними показниками, та у порівнянні з попереднім терміном спостереження спостерігалась аналогічна динаміка і вищезначений показник при $p < 0,05$ теж збільшувався у 1,14 рази (рис. 4. 29).

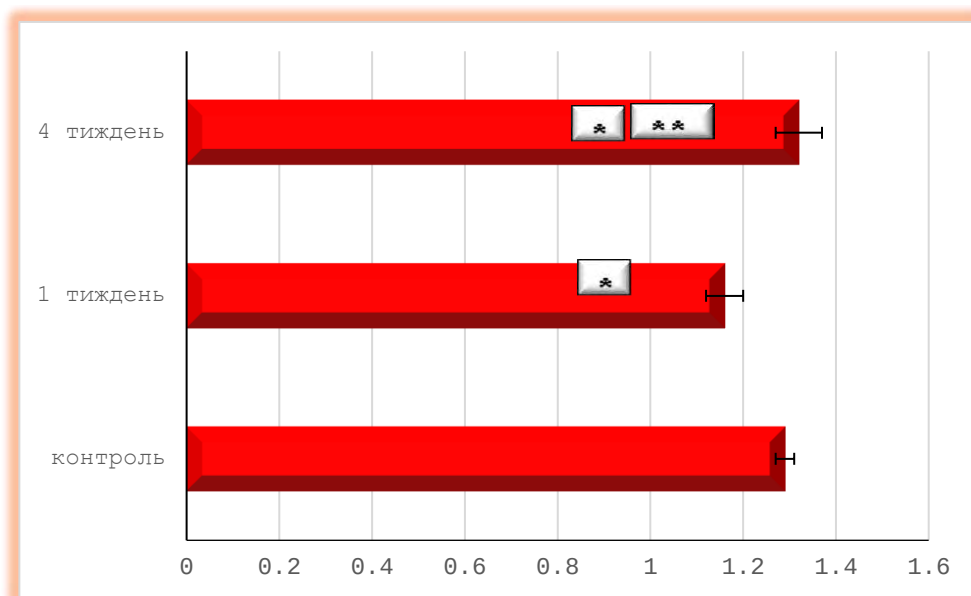


Рисунок 4. 29 – Морфометрична характеристика змін середніх показників товщини судинної стінки артеріол сітчастої зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на ранніх термінах експериментального дослідження.

Таким чином, після проведення морфометричного і статистичного аналізів, можливо стверджувати, що явища вазоконстрикції артеріол сітчастої зони кіркової речовини надниркових залоз після 1 тижня експерименту і вазодилатації після 4 тижня дослідження пов'язані зі змінами гемодинамічних

умов організму лабораторних тварин і залежать від змін паренхіми надниркових залоз та терміну введення тваринам комплексу хімічних харчових добавок.

Проаналізувавши результати експериментального дослідження стосовно обмінної ланки ГМЦР, на ранніх термінах спостереження, визначено, що капіляри сітчастої зони реагували внутрішньосудинними та позасудинними розладами мікроциркуляції.

Так, після 1 тижня введення лабораторним тваринам комплексу харчових добавок нами встановлено, що капіляри, сітчастої зони кіркової речовини надниркових залоз реагували спазматичними явищами. Їх середній загальний діаметр статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,23 рази у порівнянні з контрольними показниками.

Після 4 тижня експериментального дослідження показник середнього загального діаметру капілярів, статистично достовірно при $p < 0,05$, розширювався у 1,41 рази у порівнянні з контрольними показниками, та у порівнянні з попереднім терміном спостереження відбувались більш значущі явища вазодилатації і вищезначений показник при $p < 0,05$ збільшувався у 1,42 рази (рис. 4. 30).

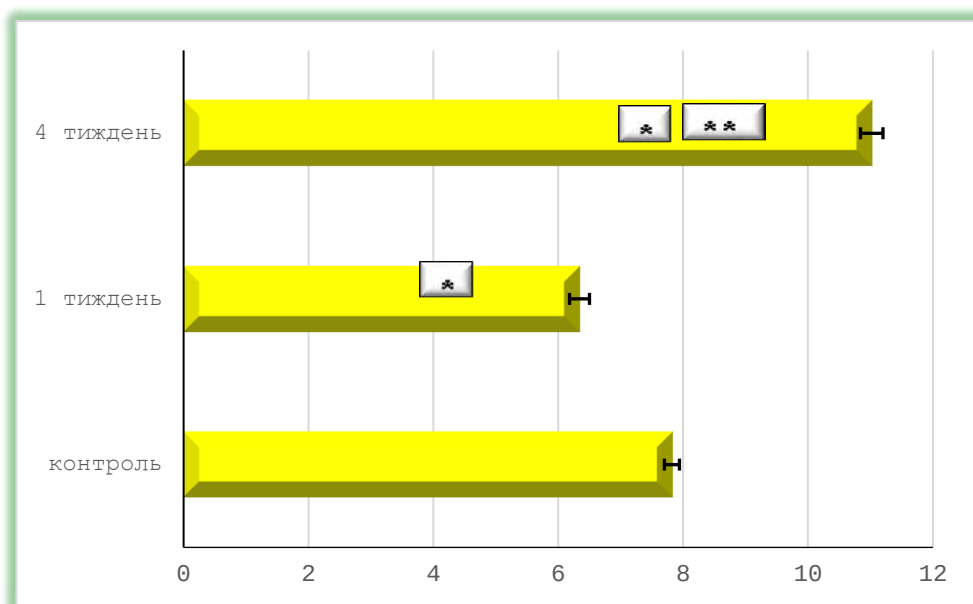


Рисунок 4. 30 – Морфометрична характеристика змін середніх показників загального діаметру капілярів сітчастої зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на ранніх термінах експериментального дослідження.

Також нами встановлені дані щодо динаміки змін показників середніх діаметрів просвітів капілярів сітчастої зони кіркової речовини надниркових залоз. Так, після 1 тижня експериментального дослідження їх середній діаметр просвіту статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,28 рази, у порівнянні з контрольними показниками. Після 4 тижня експериментального дослідження показник середнього діаметру просвіту капілярів статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,34 рази у порівнянні з контрольними показниками, та у порівнянні з попереднім терміном спостереження спостерігалась аналогічна динаміка і вищезначений показник при $p < 0,05$ значно збільшувався у 1,72 рази (рис. 4. 31).

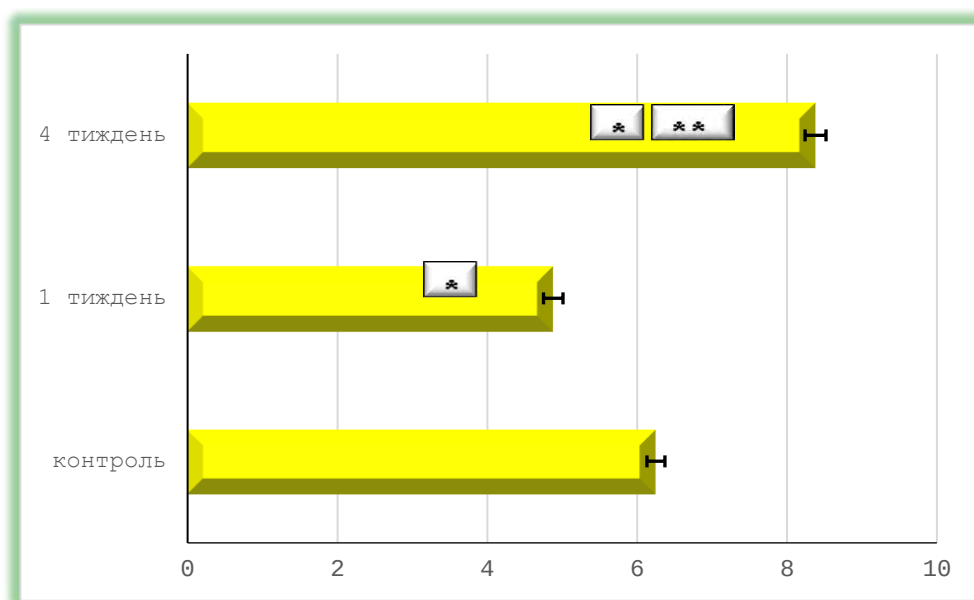


Рисунок 4. 31 – Морфометрична характеристика змін показників середніх діаметрів просвітів капілярів сітчастої зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на ранніх термінах експериментального дослідження.

Проаналізувавши морфометричні зміни середньої товщини стінки капілярів сітчастої зони кіркової речовини надниркових залоз нами встановлено, що після 1 тижня експериментального дослідження середній показник товщини судинної стінки капілярів статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,25 рази у порівнянні з контрольними показниками та після 4 тижня експерименту середній показник товщини судинної стінки капілярів статистично достовірно

при $p < 0,05$ збільшувався у 1,39 рази у порівнянні з контрольними показниками, та у порівнянні з попереднім терміном спостереження спостерігалось теж явища вазодилатації і вищезначений показник при $p < 0,05$ теж збільшувався у 1,72 рази (рис. 4. 32).

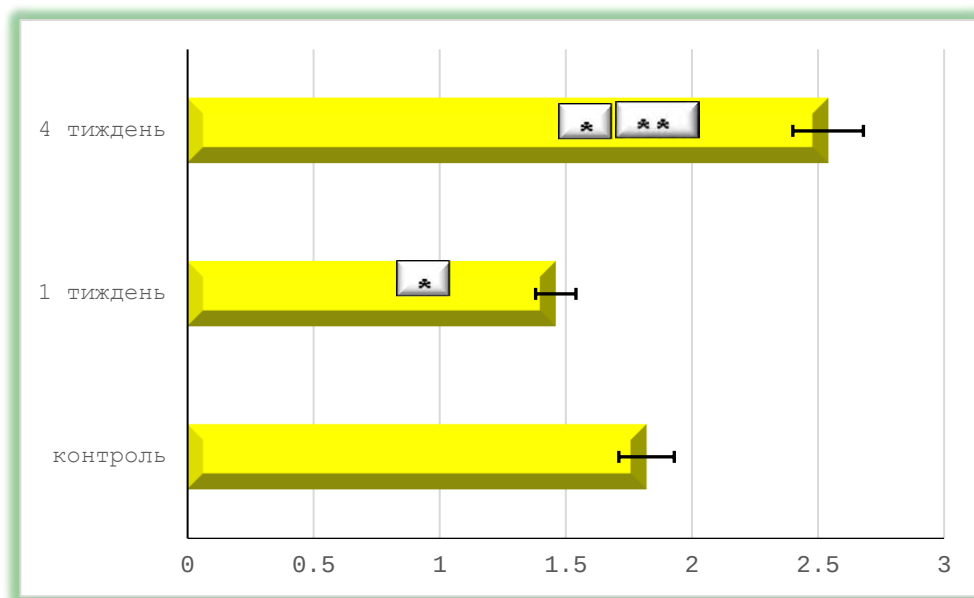


Рисунок 4. 32 – Морфометрична характеристика змін показників середньої товщини мікросудинної стінки капілярів сітчастої зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на ранніх термінах експериментального дослідження.

Таким чином, обмінна ланка сітчастої зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів, на ранніх термінах експериментального дослідження зазнавала структурних і функціональних змін, які після 1 тижня спостереження проявлялись явищами вазоконстрикції з дезорганізацією мікросудинної стінки та малокрів'ям, а після 4 тижня – явищами вазодилатації, відновленням мікросудинної стінки та внутрішньосудинними розладами мікроциркуляції з початком аглютинації еритроцитів.

Проаналізувавши результати експериментального дослідження нами визначені зміни, які стосуються ємнісної ланки ГМЦР сітчастої зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів у ранні його строки. Визначено, що венули реагували явищами вазодилатації та вазоконстрикції у порівнянні з

попередніми термінами спостережень. Також визначені як внутрішньосудинні, так і позасудинні розлади у обмінних процесах, які проявлялись як функціональними, так і структурними змінами.

Так, після 1 тижня введення лабораторним тваринам комплексу харчових добавок нами встановлено, що венули, як обмінна ланка ГМЦР, сітчастої зони кіркової речовини надниркових залоз реагували явищами незначної вазоконстрикції. Їх середній загальний діаметр статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,05 рази у порівнянні з контрольними показниками. Після 4 тижня експериментального дослідження показник середнього загального діаметру венул статистично достовірно при $p < 0,05$ теж був меншим у 1,03 рази у порівнянні з контрольними показниками тобто венули, на відміну від артеріол і капілярів, продовжували знаходитись у стані вазоконстрикції. Але звертає на себе увагу, що середній показник загального діаметру мікросудин обмінної ланки статистично достовірно при $p < 0,05$ у порівнянні з попереднім терміном спостереження збільшувався у 1,04 рази (рис. 4. 33).

Визначивши зміни показників середніх діаметрів просвітів венул сітчастої зони кіркової речовини надниркових залоз нами визначено, що після 1 тижня експериментального дослідження їх середній діаметр просвіту статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,05 рази у порівнянні з контрольними показниками. Після 4 тижня експериментального дослідження показник середнього діаметру просвіту венул при $p < 0,05$ був меншим у 1,03 рази у порівнянні з контролем, а у порівнянні з попереднім терміном спостереження вищезначений показник збільшувався у 1,04 рази (рис. 4. 34).

Також зі зміною вищезначених показників нами визначена динаміка морфометричних змін середньої товщини стінки венул сітчастої зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів. Встановлено, що після 1 тижня експериментального дослідження середній показник товщини судинної стінки венул статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,05 рази у порівнянні з контрольними показниками. Після 4 тижня експериментального дослідження

середній показник товщини судинної стінки венул статистично недостовірно при $p < 0,05$ був меншим у 1,02 рази у порівнянні з контролем, а у порівнянні з попереднім терміном спостереження вищезначений показник статистично не достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,03 рази (рис. 4. 35).

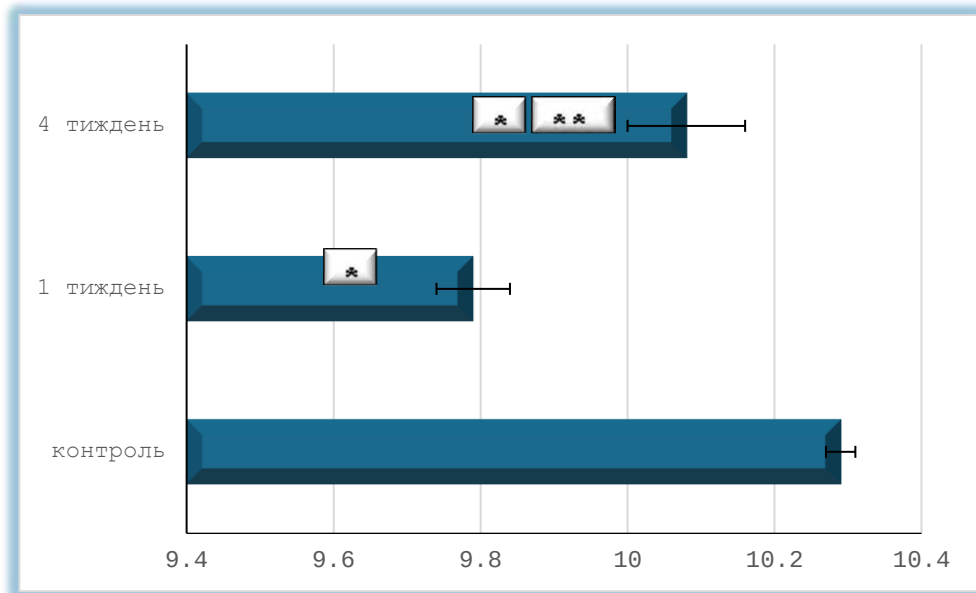


Рисунок 4. 33 – Морфометрична характеристика змін середніх загальних діаметрів венул сітчастої зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на ранніх термінах експериментального дослідження.

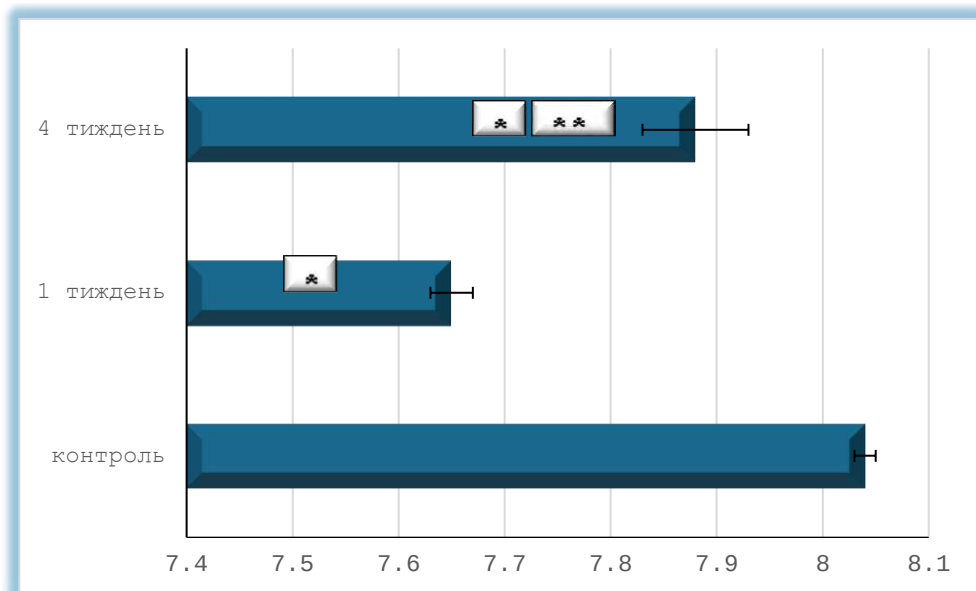


Рисунок 4. 34 – Морфометрична характеристика змін середніх показників діаметру просвітів венул сітчастої зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на ранніх термінах експериментального дослідження.

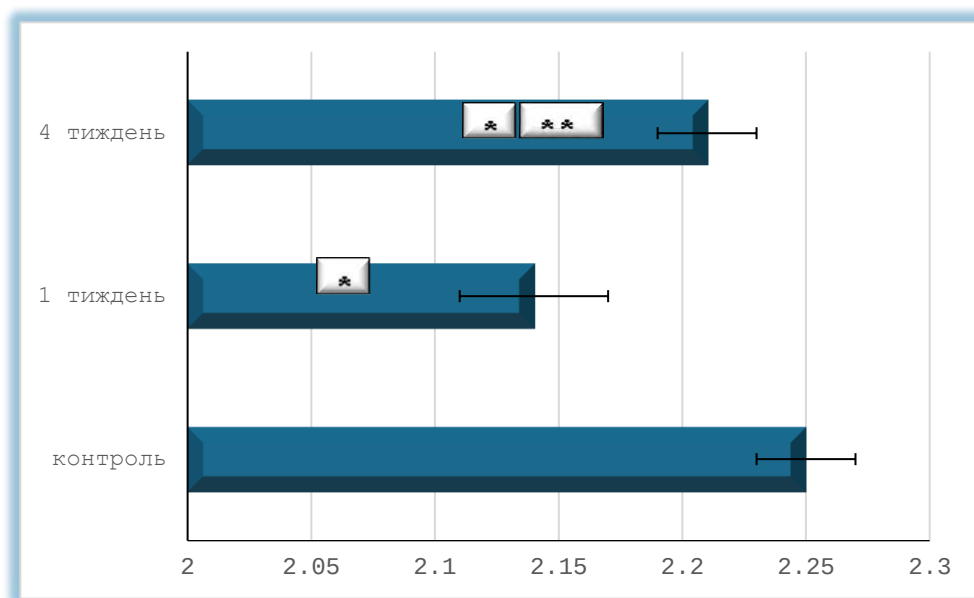


Рисунок 4. 35 – Морфометрична характеристика змін середніх показників товщини мікросудинної стінки венул сітчастої зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на ранніх термінах експериментального дослідження.

Таким чином, після проведення морфометричного аналізу змін ємнісної ланки ГМЦР нами визначено, що мікросудини знаходились у стані вазоконстрикції порівняно з контрольними показниками та після 4 тижня експерименту вони поступово розширювались, але статистично достовірно відрізнялись від аналогічних показників попереднього терміну спостереження за лабораторними тваринами.

4. 1. 4 Реакція елементів гемомікроциркуляторного русла мозкової речовини надниркових залоз лабораторних тварин на ранніх термінах експериментального дослідження

Детально встановивши структурні і морфометричні зміни середніх показників загального діаметру, діаметрів просвітів, товщини мікросудинної стінки артеріол, капілярів та венул кіркової речовини надниркових залоз лабораторних тварин на ранніх терміни експериментального дослідження, нами

встановлено і аналогічні показники мозкової речовини наднирників в динаміці експериментального дослідження.

Так, після 1 тижня введення лабораторним тваринам комплексу харчових добавок нами встановлено, що артеріоли, як резистивна ланка ГМЦР, мозкової речовини надниркових залоз реагували явищами вазоконстрикції. Їх середній загальний діаметр статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,02 рази у порівнянні з контрольними показниками. Після 4 тижня експериментального дослідження показник середнього загального діаметру артеріол статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,03 рази у порівнянні з контрольними показниками, та у порівнянні з попереднім терміном спостереження спостерігалась аналогічна динаміка і вищезначений показник при $p < 0,05$ теж збільшувався у 1,03 рази (рис. 4. 36).

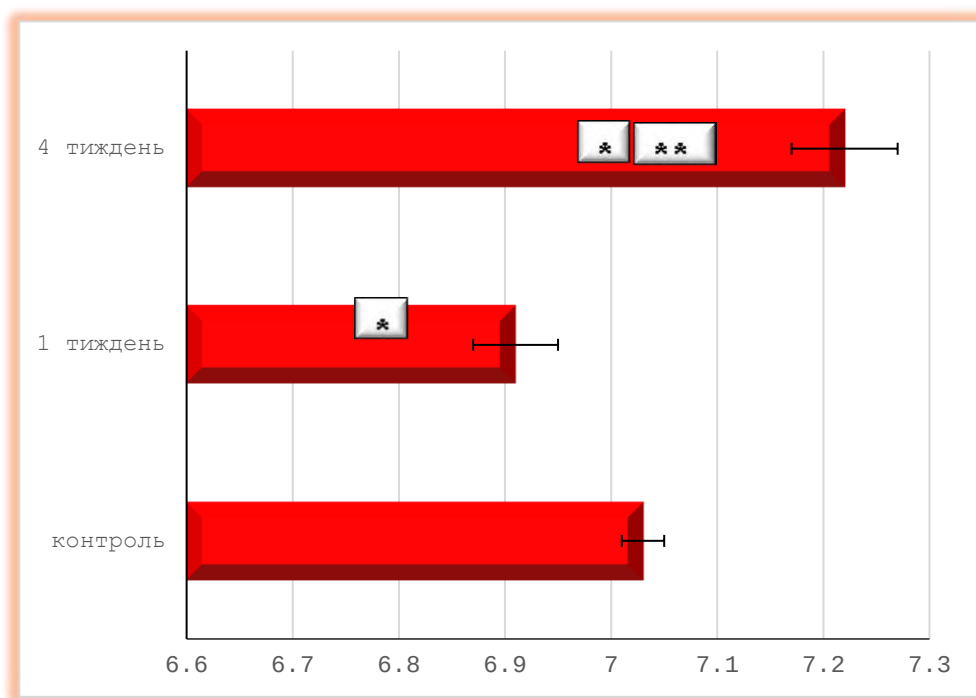


Рисунок 4. 36 – Морфометрична характеристика змін середніх загальних діаметрів артеріол мозкової речовини надниркових залоз білих щурів на ранніх термінах експериментального дослідження.

Таким чином артеріоли мозкової речовини надниркових залоз на ранніх термінах експериментального дослідження реагували на введення комплексу

хімічних харчових добавок після 1 тижня явищами вазоконстрикції, а після 4 тижня експерименту – явищами вазодилатації, що свідчить про безпосередній вплив на резистивну ланку ГМЦР екзогенних чинників: глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R у комплексі.

Введення ХХД у комплексі призводять до розладів мікроциркуляції вже на ранніх термінах експериментального дослідження. Нами встановлені дані щодо динаміки змін показників середніх діаметрів просвітів артеріол мозкової речовини надниркових залоз. Так, після 1 тижня експериментального дослідження їх середній діаметр просвіту статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,08 рази у порівнянні з контрольними показниками.

Після 4 тижня експериментального дослідження показник середнього діаметру просвіту артеріол, статистично достовірно при $p < 0,05$, зменшувався у 1,06 рази у порівнянні з контрольними показниками, а у порівнянні з попереднім терміном спостереження вищезначений показник статистично достовірно при $p < 0,05$ теж збільшувався у 1,06 рази (рис. 4. 37).

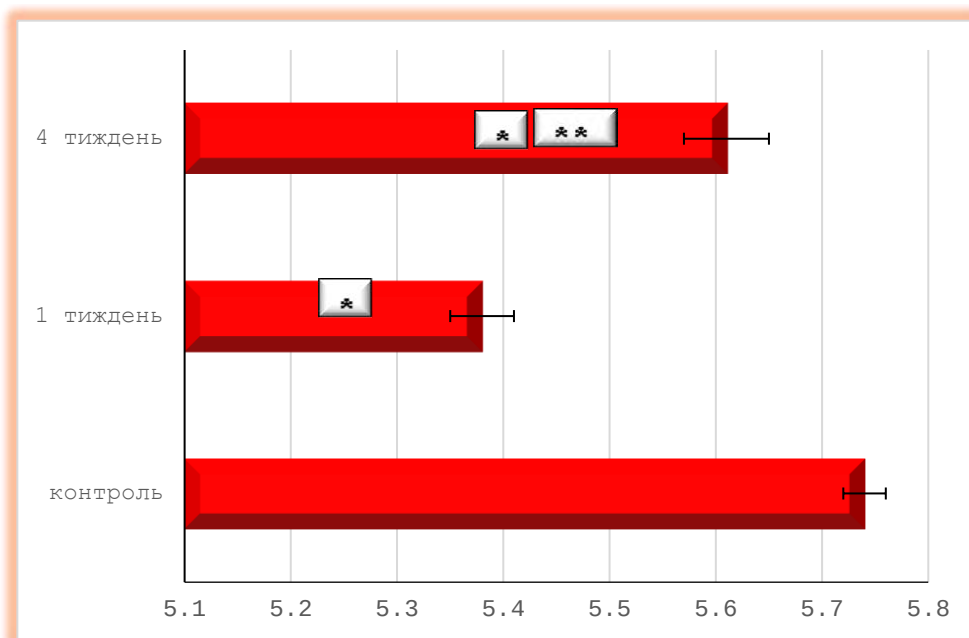


Рисунок 4. 37 – Морфометрична характеристика змін середніх показників діаметру просвітів артеріол мозкової речовини надниркових залоз білих щурів на ранніх термінах експериментального дослідження.

Паралельно з вищезначеними показниками нами визначена динаміка морфометричних змін середньої товщини стінки артеріол мозкової речовини надниркових залоз лабораторних тварин.

Встановлено, що після 1 тижня експериментального дослідження середній показник товщини судинної стінки артеріол, статистично достовірно при $p < 0,05$, зменшувався у 1,05 рази у порівнянні з контрольними показниками.

Після 4 тижня експериментального дослідження середній показник товщини судинної стінки артеріол статистично недостовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,07 рази у порівнянні з контрольними показниками, та у порівнянні з попереднім терміном спостереження спостерігалась аналогічна динаміка і вищезначений показник при $p < 0,05$ теж збільшувався у 1,07 рази (рис. 4. 38).

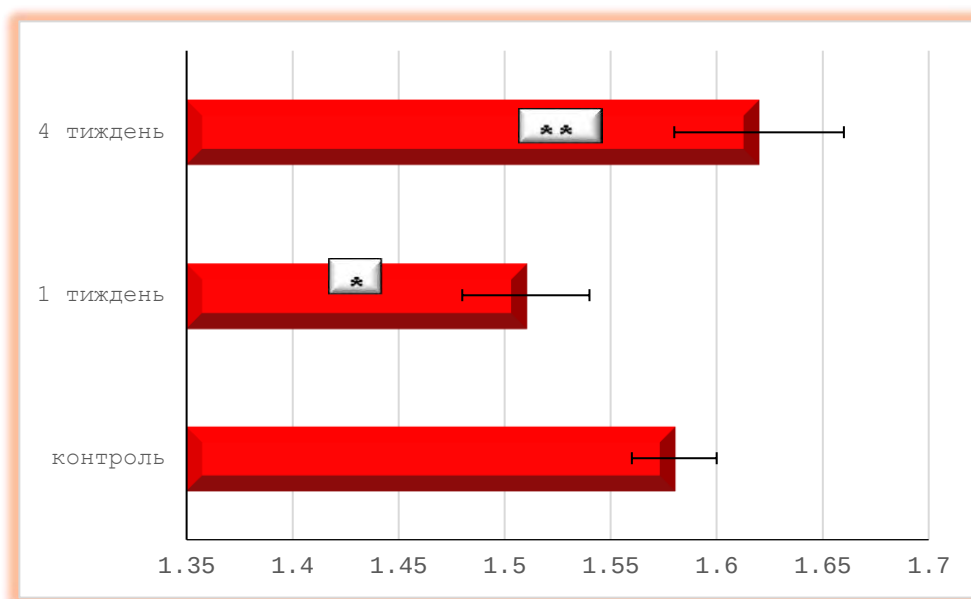
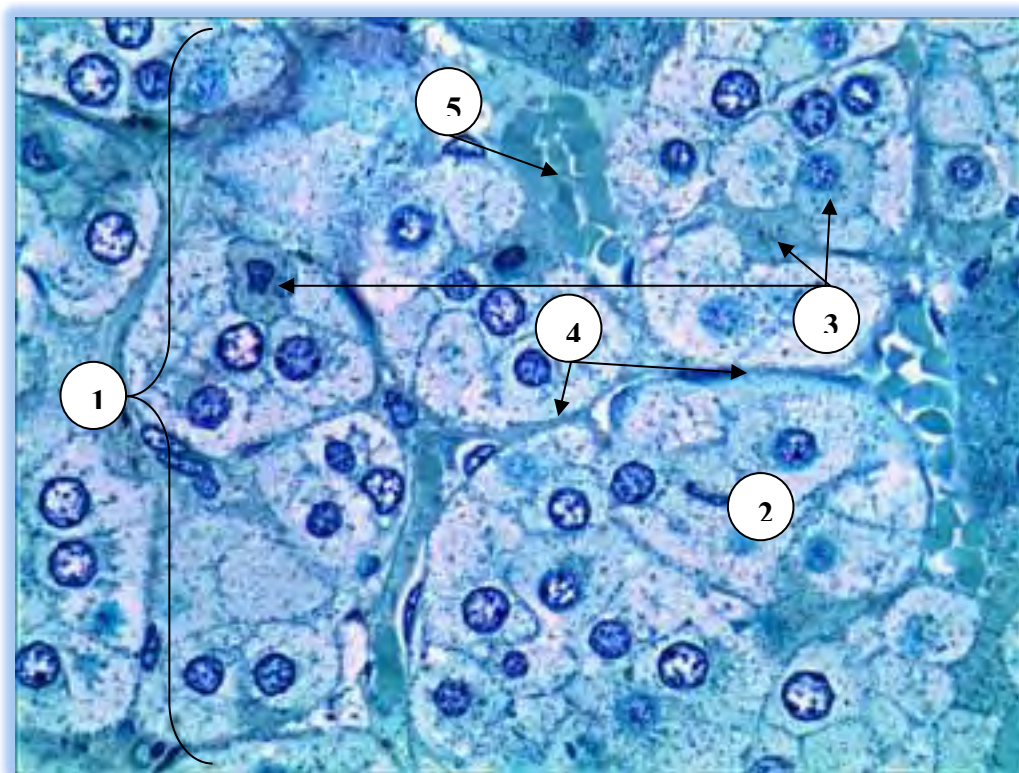


Рисунок 4. 38 – Морфометрична характеристика змін середніх показників товщини судинної стінки артеріол мозкової речовини надниркових залоз білих щурів на ранніх термінах експериментального дослідження.

Таким чином, після проведення морфометричного і статистичного аналізів, можливо стверджувати, що явища вазоконстрикції артеріол мозкової речовини надниркових залоз після 1 тижня експерименту та вазодилатації після 4 тижня дослідження пов'язані зі змінами гемодинамічних умов організму

лабораторних тварин і залежать від змін паренхіми надниркових залоз та терміну введення лабораторним тваринам комплексу хімічних харчових добавок.

На гістологічних препаратах мозкової речовини надниркових залоз після 1 тижня експериментального дослідження артеріоли візуалізувались затиснутими за рахунок перивезикулярного набряку між хромафіноцитами. Однак явищ перичелюлярного набряку світлих та темних епінефроцитів нами не встановлено, що свідчить про розвиток на ранніх термінах експериментального дослідження позасудинних розладів мікроциркуляції резистивної ланки ГМЦР мозкової речовини надниркових залоз (рис. 4. 39).



Умовні позначки: 1 – мозкова речовина; 2 – світлі епінефроцити; 3 – темні епінефроцити; 4 – сполучнотканинні перетинки; 5 – артеріоли з ознаками вазоконстрикції та периваскулярного набряку.

Рисунок 4. 39 – Зміни резистивної ланки ГМЦР мозкової речовини надниркових залоз білих щурів після 1 тижня експериментального дослідження. Напівтонкий зріз. Забарвлення: метиленовим синім.

Зб.: ок.10, об. 40.

Проаналізувавши результати експериментального дослідження стосовно обмінної ланки ГМЦР мозкової речовини надниркових залоз, на ранніх термінах спостереження, визначено, що капіляри теж зазнавали гемодинамічних змін. Так, після 1 тижня введення лабораторним тваринам комплексу харчових добавок нами встановлено, що капіляри мозкової речовини надниркових залоз реагували спазматичними явищами. Їх середній загальний діаметр статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,23 рази у порівнянні з контрольними показниками.

Після 4 тижня експериментального дослідження показник середнього загального діаметру капілярів статистично достовірно при $p < 0,05$ розширювався у 1,41 рази у порівнянні з контрольними показниками, та у порівнянні з попереднім терміном спостереження відбувались більш значущі явища вазодилатації і вищезначений показник при $p < 0,05$ збільшувався у 1,74 рази (рис. 4. 40).

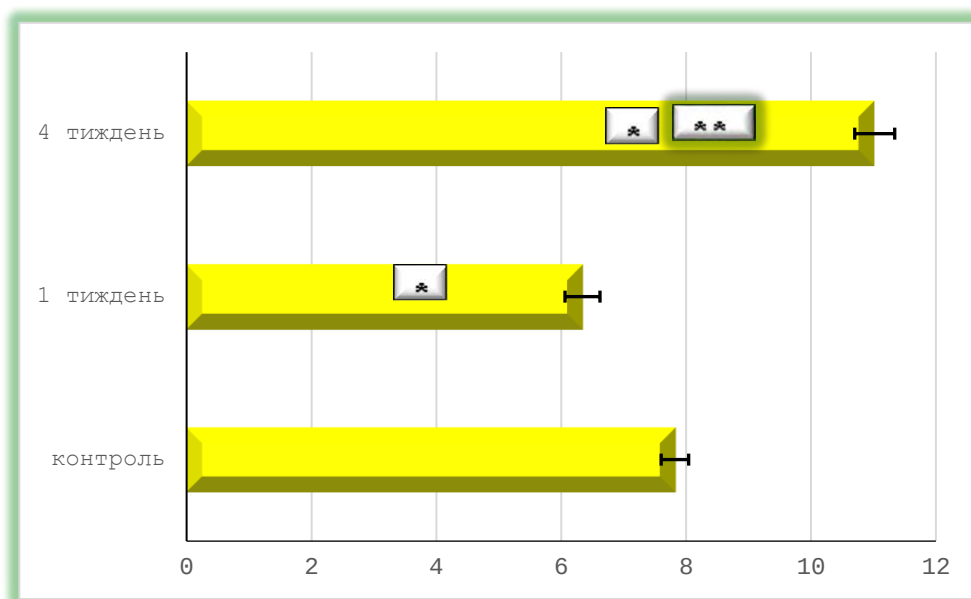


Рисунок 4. 40 – Морфометрична характеристика змін середніх показників загального діаметру капілярів мозкової речовини надниркових залоз білих щурів на ранніх термінах експериментального дослідження.

Також нами встановлені дані щодо динаміки змін показників середніх діаметрів просвітів капілярів мозкової речовини надниркових залоз. Так, після 1 тижня експериментального дослідження їх середній діаметр просвіту

статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,28 рази у порівнянні з контрольними показниками.

Після 4 тижня експериментального дослідження показник середнього діаметру просвіту капілярів статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,34 рази у порівнянні з контрольними показниками, та у порівнянні з попереднім терміном спостереження спостерігалась аналогічна динаміка і вищезначений показник при $p < 0,05$ значно збільшувався у 1,71 рази (рис. 4. 41).

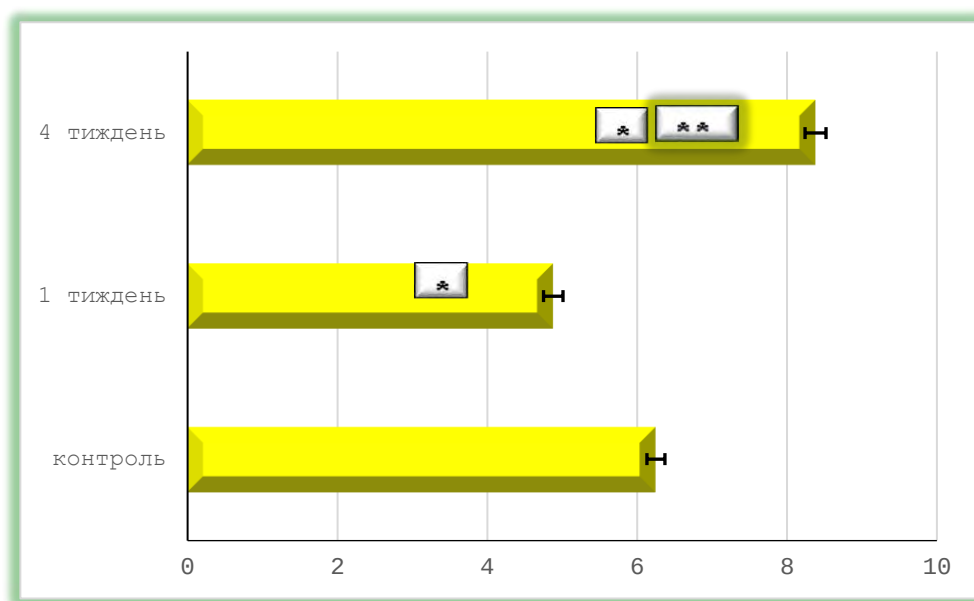


Рисунок 4. 41 – Морфометрична характеристика змін показників середніх діаметрів просвітів капілярів мозкової речовини надниркових залоз білих щурів на ранніх термінах експериментального дослідження.

Проаналізувавши морфометричні зміни середньої товщини стінки капілярів мозкової речовини надниркових залоз нами встановлено, що після 1 тижня експериментального дослідження середній показник товщини судинної стінки капілярів статистично недостовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,25 рази у порівнянні з контрольними показниками та після 4 тижня експерименту середній показник товщини судинної стінки капілярів статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,39 рази у порівнянні з контрольними показниками, та у порівнянні з попереднім терміном спостереження спостерігалось теж явища

вазодилатації і вищезначений показник при $p < 0,05$ теж збільшувався у 1,74 рази (рис. 4. 42).

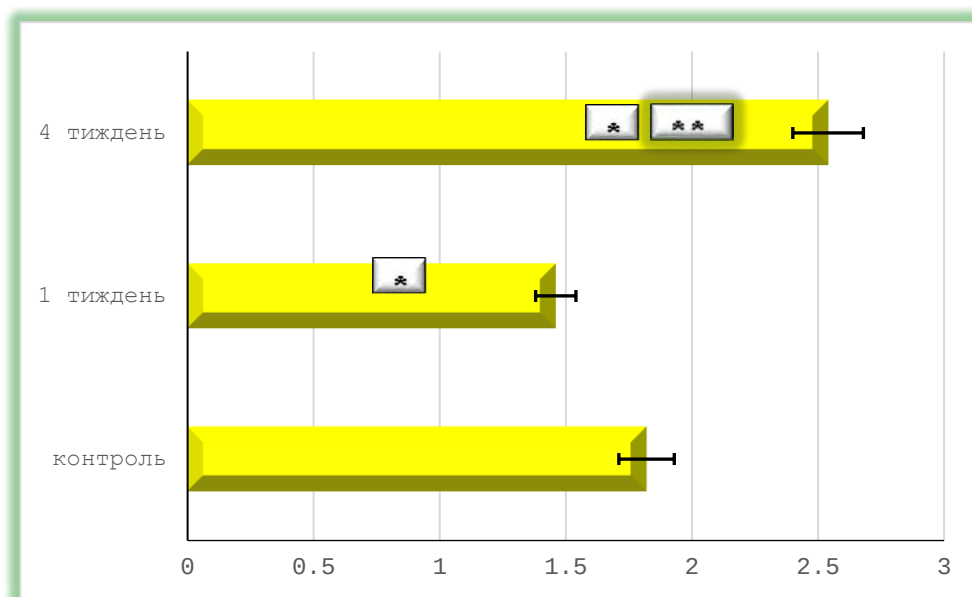
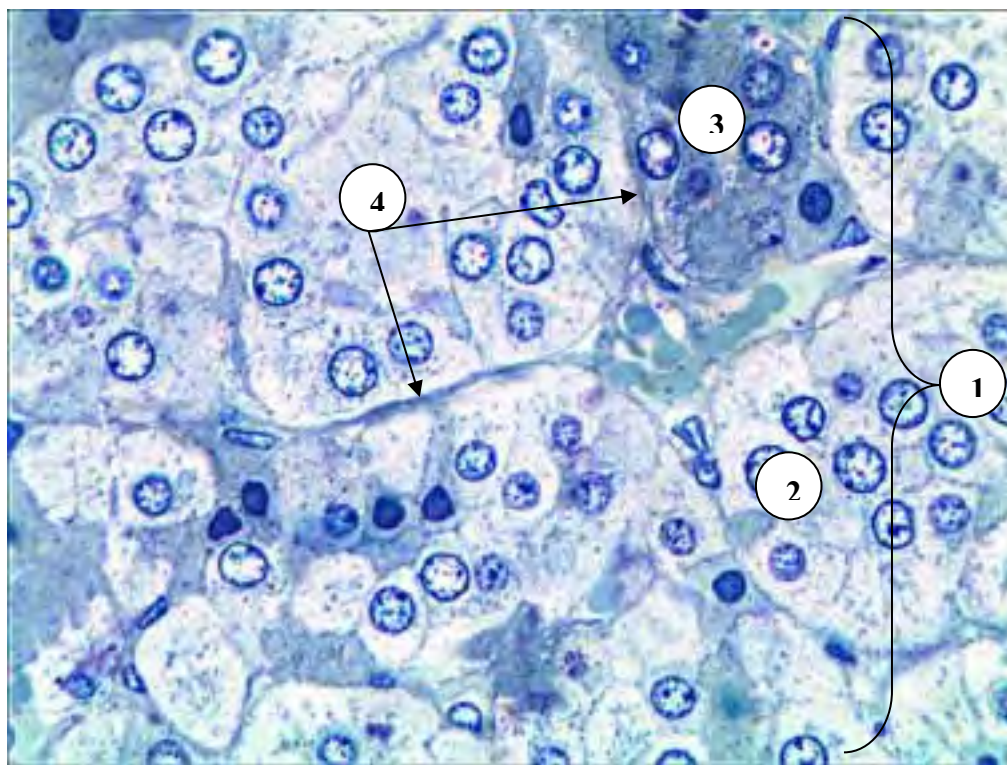


Рисунок 4. 42 – Морфометрична характеристика змін показників середньої товщини мікросудинної стінки капілярів мозкової речовини надниркових залоз білих щурів на ранніх термінах експериментального дослідження.

Таким чином мікросудинна стінка капілярів мозкової речовини суттєво реагує на введення лабораторним тваринам комплексу хімічних харчових добавок, а явища вазодилатації і вазоконстрикції пояснюються набряком і зменшенням гіпергідратації паренхіми, що підтверджується на світлооптичному рівні.

Так, на гістологічних препаратах мозкової речовини надниркових залоз білих щурів після 1 тижня введення лабораторним тваринам комплексу хімічних харчових добавок, капіляри візуалізувались між світлими і темними епінефроцитами. На тому боці, де капіляри безпосередньо контактували зі світлими хромафіноцитами, спостерігалось накопичення формених елементів крові, а на протилежному боці, де капіляри контактували з темними хромафіноцитами, візуалізувався у їх просвіті світлооптичний вміст. Це, на нашу думку, пов'язано з різним функціональним значенням вищеписаних хромафіноцитів і є безпосереднім підтвердженням внутрішньо судинних

розладів мікроциркуляції обмінної ланки ГМЦР мозкової речовини надниркових залоз після 1 тижня введення лабораторним тваринам комплексу хімічних харчових добавок (рис. 4. 43).



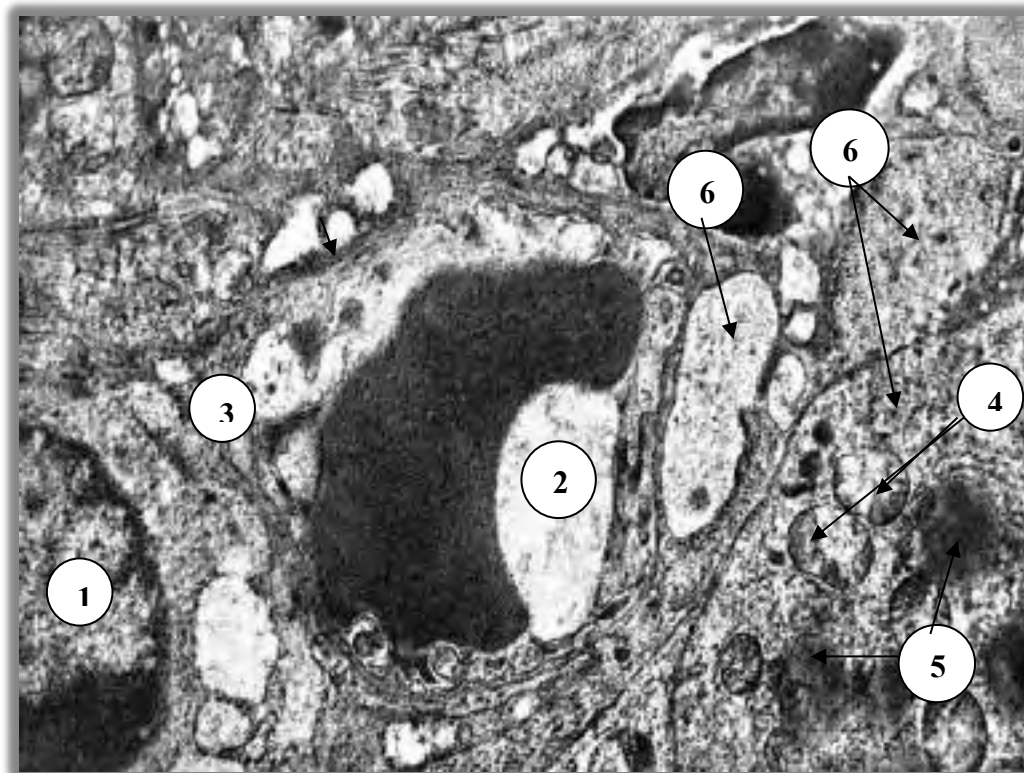
Умовні позначки: 1 – мозкова речовина надниркових залоз; 2 – світлі епінефроцити; 3 – темні епінефроцити; 3 – капіляри з форменими елементами крові та світлооптичним вмістом; 4 – сполучнотканинні перетинки.

Рисунок 4. 43 – Зміни об'ємної ланки ГМЦР мозкової речовини надниркових залоз білих щурів після 1 тижня експериментального дослідження. Напівтонкий зріз.

Забарвлення: метиленовим синім. Зб.: ок.10, об. 40.

Найбільш вичерпні результати, які пояснюють компенсаторну функцію обмінної ланки ГМЦР мозкової речовини надниркових залоз лабораторних тварин після 4 тижня спостереження за лабораторними тваринами, нами отримані після проведення електронномікроскопічного дослідження. На ультраструктурному рівні визначено, що капіляри дійсно зазнавали явищ вазодилатації за рахунок утворення поза їх стінкою світлих порожнин, які були

заповнені дрібнозернистим осмієфільним вмістом. В цитоплазмі оточуючих капіляри хромафіноцитів візуалізувались округлі мітохондрії з везикулотубулярними кристами та ліпідними включеннями. Мікросудинна стінка капілярів візуалізувалась частково розшарованою і окремі її компоненти починали набухати і випинатись у їх просвіт (рис. 4. 44).



Умовні позначки: 1 – ядро хромафіноциту; 2 – просвіт капіляра; 3 – мікросудинна стінка з інвагінацією у просвіт; 4 – мітохондрії з везикулотубулярними кристами у цитоплазмі епінефроцитів; 5 – ліпідні включення; 6 – світлі порожнини, заповнені дрібнозернистим осмієфільним вмістом.

Рисунок 4. 44 – Ультраструктурні зміни об'ємної ланки ГМЦР мозкової речовини надниркових залоз білих щурів після 4 тижня експериментального дослідження. Електронограма. Збільшення: 6000

Таким чином дані морфометричного дослідження підтверджуються результатами гістологічного і електронномікроскопічного дослідження, щодо

процесів внутрішньосудинних розладів мікроциркуляції обмінної ланки ГМЦР мозкової речовини надниркових залоз.

Таким чином, провівши експериментальне дослідження та проаналізувавши отримані результати стосовно реакції елементів ГМЦР надниркових залоз білих щурів, нами встановлено, що ступінь внутрішньосудинних та позасудинних розладів мікроциркуляції надниркових залоз в цілому безпосередньо залежить від терміну введення хімічних харчових добавок, і на ранніх термінах спостереження проявляється явищами вазодилатації та вазоконстрикції внаслідок розвитку пристосувально-компенсаторних реакцій на дію ушкоджуючого чинника. Паралельно з цим в паренхімі залоз спостерігались явища гіпергідратації, які теж призводили до порушень мікрогемодинаміки.

4. 2 Структурна перебудова кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на ранніх термінах експериментального дослідження

Проведені морфологічні дослідження з використанням низки методик показали, що на ранніх термінах експериментального дослідження відбувались процеси ремоделювання структурних компонентів кіркової речовини надниркових залоз у відповідь на введення лабораторним тваринам комплексу хімічних харчових добавок.

Капсула надниркових залоз, згідно отриманих даних морфометричного дослідження, в динаміці експерименту, на його ранніх термінах, зазнавала певних динамічних змін.

Після 1 тижня експериментального дослідження показник середньої товщини сполучнотканинної капсули статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 2,17 рази у порівнянні з контрольними показниками.

Після 4 тижня спостережень за лабораторними тваринами вищезначений показник збільшувався при $p < 0,05$, у порівнянні з попереднім терміном 1,32

рази, що свідчить про початок компенсаторних реакцій у відповідь на введення лабораторним тваринам комплексу хімічних харчових добавок, але у порівнянні з контрольними показниками він був меншим у 1,65 рази (рис. 4. 45).

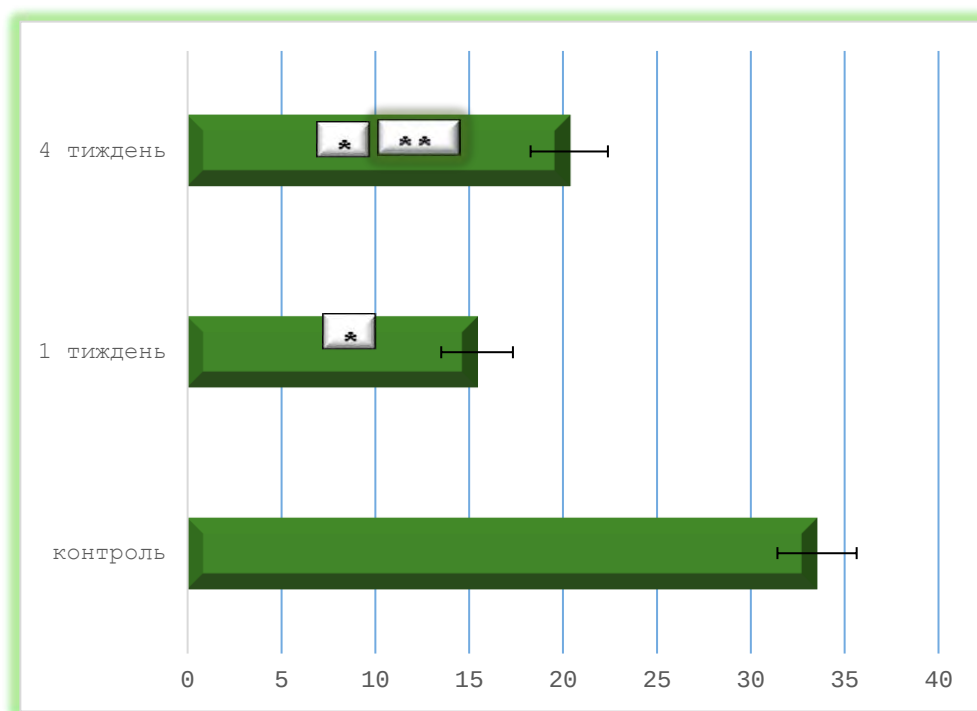
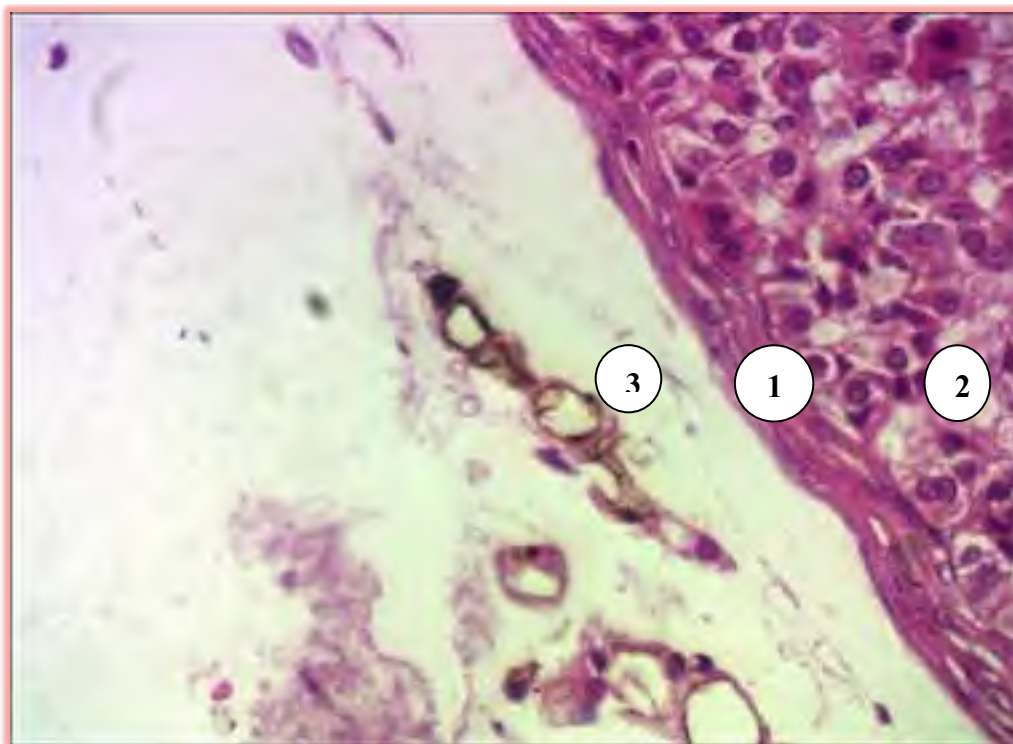


Рисунок 4. 45 – Морфометрична характеристика змін показників середньої товщини сполучнотканинної капсули надниркових залоз білих щурів на ранніх термінах експериментального дослідження.

На гістологічних препаратах, при вивченні їх на світлооптичному рівні, нами визначено, що після 1 тижня експерименту сполучнотканинна капсула зазнавала компресійної дії за рахунок гіпергідратації оточуючої наднирник жирової клітковини та помірного набряку стінок артеріол, та венул, які в ній розташовувались.

Волокнистий компонент сполучнотканинної капсули візуалізувався стиснутим між собою, але слід відмітити, що серед волокон спостерігались витягнутої форми проміжки, що створювало картину розволокнення останнього. Серед волокнистого компоненту сполучнотканинної капсули визначалась велика кількість фібробластів витягнутої форми, які візуалізувались за ходом волокон з базофільними ядрами та ознаками компресійної дії (рис. 4. 46).



Умовні позначки: 1 – капсула; 2 – клубочкова зона; 3 – жирова тканина.

Рисунок 4. 46 – Ремоделювання сполучнотканинної капсули після 1 тижня експериментального дослідження. Парафіновий зріз. Забарвлення: гематоксилін і еозин. Зб.: ок.10, об. 40.

В цілому, після проведеного морфометричного дослідження, кіркова речовина надниркових залоз як функціональний шар реагувала зменшенням середнього показника своєї товщини.

Так після 1 тижня експериментального дослідження середній показник товщини кіркової речовини надниркових залоз статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,26 рази.

Після 4 тижня експериментального дослідження вищезначений показник продовжував статистично достовірно при $p < 0,05$ знижуватись у 1,68 разів у порівнянні з групою контролю та у 1,33 рази у порівнянні з попереднім терміном експерименту (рис. 4. 47).

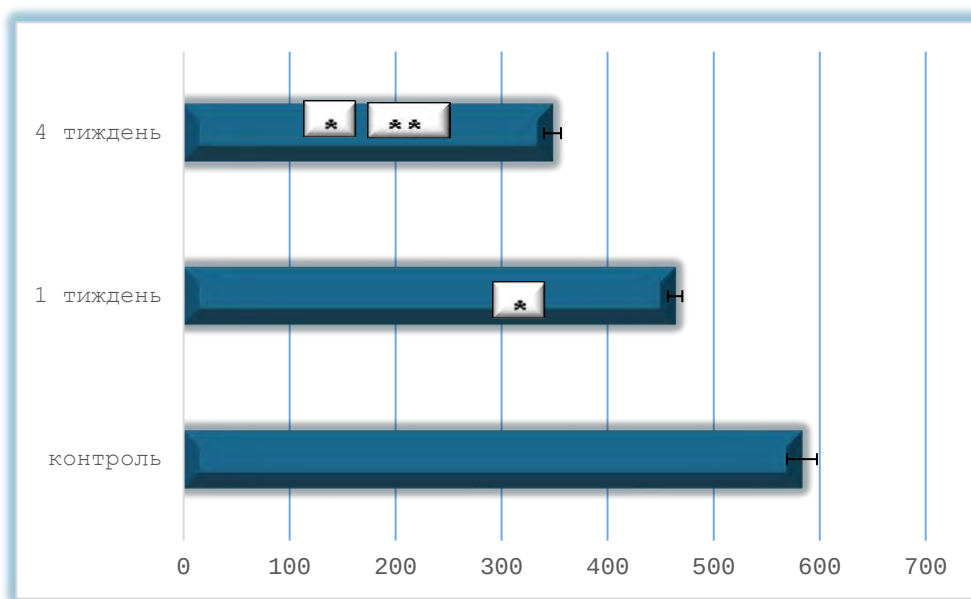


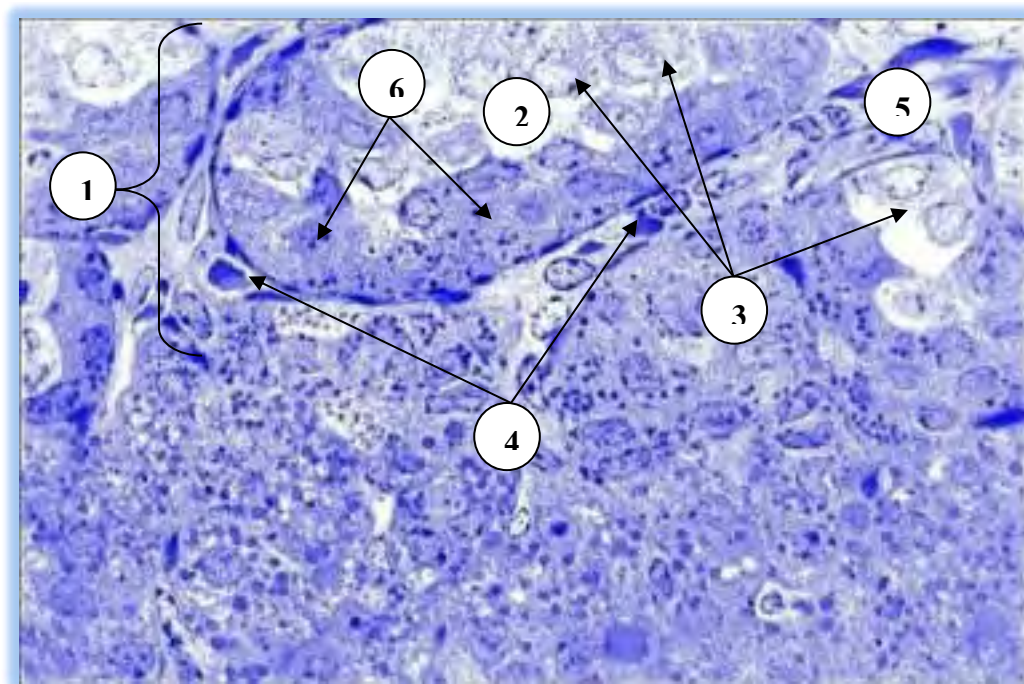
Рисунок 4. 47 – Морфометрична характеристика змін показників середньої товщини кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на ранніх термінах експериментального дослідження.

4. 2. 1 Ремодельовання структурних компонентів клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів в динаміці експериментального дослідження на ранніх термінах спостереження

Структурні компоненти клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів в динаміці експериментального дослідження реагували пристосувально-компенсаторними реакціями, в залежності від терміну введення комплексу хімічних харчових добавок.

На світлооптичному рівні, після 1 тижня експериментального дослідження, при вивченні напівтонких зрізів, нами встановлено, що мінералкортикоцити, які локалізувались у адренкортикоцитарних клубочках мали ознаки компресійного утискання за рахунок стоншення клубочкової зони в цілому. Більш поверхневі адренкортикоцитарні клубочки мали сплющену форму, а сполучнотканинні перетинки, які відмежовували клубочки один від одного були гіпергідратованими. В цих ділянках візуалізувались

адренокортикоцити на різних стадіях секреторного циклу, але звертає на себе увагу, що оксифільні кортикоцити переважали базофільні, а їх ядра були з ознаками каріопікнозу, що є початком апоптичної загибелі останніх. Серед невеликої кількості базофільних кортикоцитів у складі адренокортикоцитарних клубочків у їх цитоплазмі візуалізувались ліпідні включення, а у цитоплазмі оксифільних кортикоцитів ліпідні включення втрачались, що призводило у подальшому до зниження або до повної втрати їх функціональної активності. Мікросудинні петлі, які щільно оточували адренокортикоцитарні клубочки, візуалізувались щільно заповненими форменими елементами крові, що у подальшому, на нашу думку, призводило до розладів мікроциркуляції і порушення трофіки вищезначених структур (рис. 4. 48).

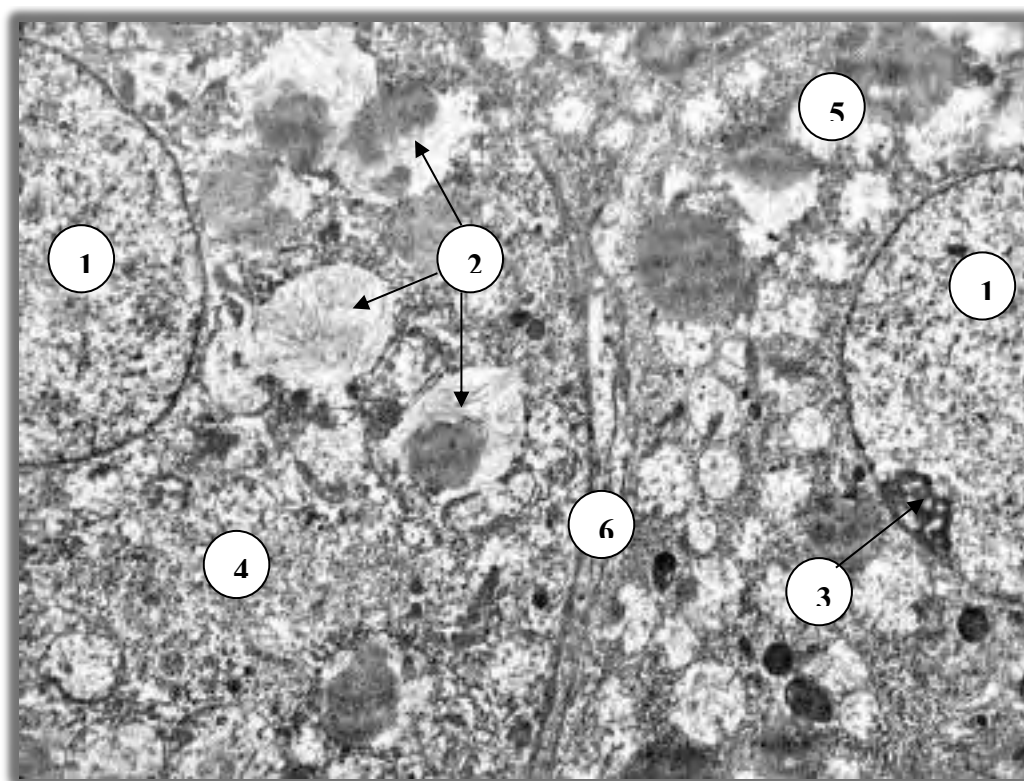


Умовні позначки: 1 – поверхнева частина клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз; 2 – адренокортикоцитарні клубочки; 3 – оксифільні кортикоцити; 4 – мікросудинні петлі; 5 – сполучнотканинні перетинки; 6 – базофільні кортикоцити.

Рисунок 4. 48 – Ремоделювання клубочкової зони надниркових залоз білих щурів після 1 тижня експериментального дослідження. Напівтонкий зріз.

Забарвлення: толуїдиновим синім. Зб.: ок.10, об. 40.

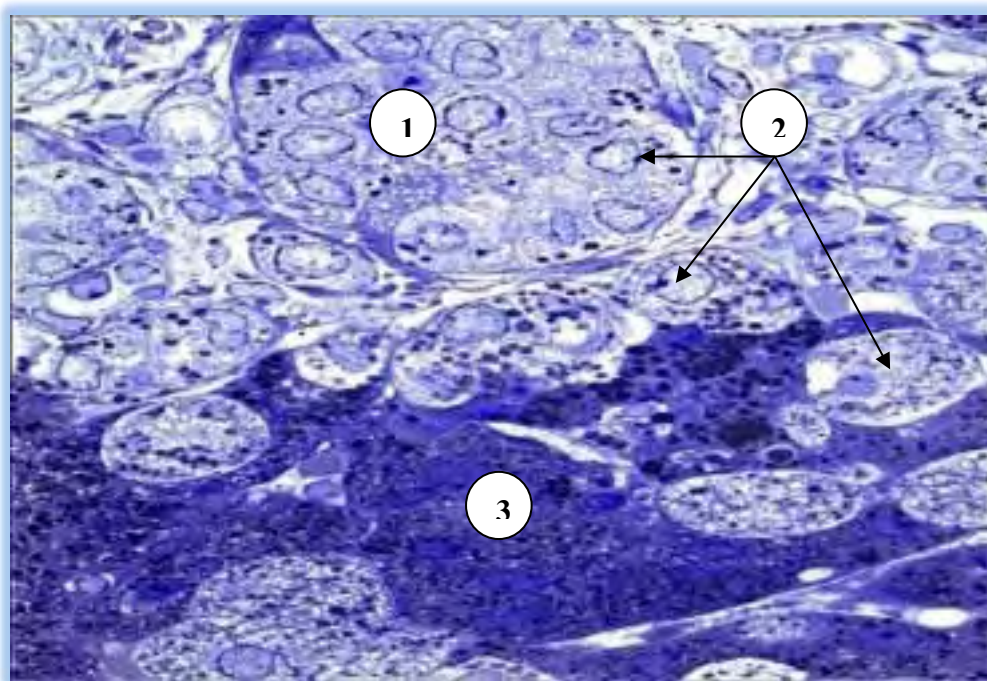
На субмікроскопічному рівні нами встановлено, що вже після 1 тижня введення лабораторним тваринам комплексу хімічних харчових добавок адренокортикоцити клубочкової зони зазнавали певних деструктивних змін. Ядра кортикоцитів візуалізувались оптично світлими, з незначною кількістю дрібнозернистого хроматину, який розташовувався по усій площі ядер, а ядерця були щільно притиснутими до нуклеолеми, яка візуалізувалась у вигляді тонкої смужки. В цитоплазмі окремих кортикоцитів не візуалізувались мітохондрії, на томість спостерігались мієлоподібні тільця, які на нашу думку, безпосередньо пов'язані з деструкцією мітохондрій та різким зменшенням середньої кількості ліпідних включень (рис. 4. 49)



Умовні позначки: 1 – ядра кортикоцитів; 2 – мієлоподібні тільця; 3 – пікнотичне ядерце; 4 – ділянки цитоплазми з деструктивно зміненими мембранними органелами; 5 – деструктивні ліпідні включення; 6 – розширений перицелюлярний простір.

Рисунок 4. 49 – Ультраструктурні зміни кортикоцитів клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів після 1 тижня експериментального дослідження. Електронограма. Збільшення: 10000

Після 4 тижня експериментального дослідження на світлооптичному рівні, нами визначено продовження процесу дезорганізації пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів у відповідь на дію комплексу хімічних харчових добавок. На гістологічних препаратах візуалізувалось, що адреноркортикоцитарні клубочки продовжували зазнавати компресійного утискання за рахунок продовження стоншення кіркової речовини наднирників та за рахунок гіпергідратованої сполучнотканинної смужки, яка оточувала клубочки кортикоцитів. Серед популяції кортикоцитів у клубочках переважали оксифільні ендокриноцити з поодинокими базофільними кортикоцитами. Слід відмітити, що світлі кортикоцити, як правило, мали пікнотичні ядра, а у їх цитоплазмі визначалось різке зменшення ліпідних включень. Звертає на себе увагу, що базофільні кортикоцити клубочкової зони візуалізувались неправильної форми, різко притиснутими, оксифільними (рис. 4. 50).

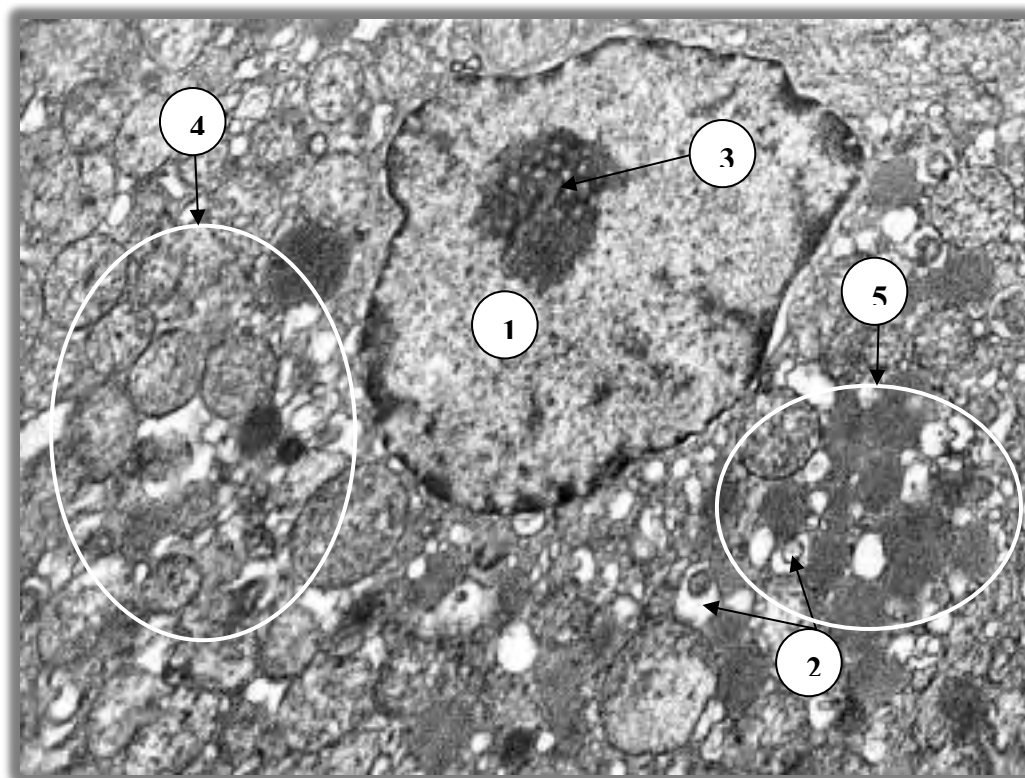


Умовні позначки: 1 – адреноркортикоцитарні клубочки; 2 – оксифільні кортикоцити; 3 – базофільні кортикоцити.

Рисунок 4. 50 – Ремоделювання клубочкової зони надниркових залоз білих щурів після 4 тижня експериментального дослідження. Напівтонкий зріз.

Забарвлення: толуїдиновим синім. Зб.: ок.10, об. 40.

На субмікроскопічному рівні нами встановлено, що після 4 тижня експериментального дослідження продовжується морфофункціональна дезорганізація мембранних органел, пікнотичні зміни ядер, гіпергідратація перицелюлярних просторів, дезорганізація ліпідних включень та утворення апоптичних тілець (рис. 4. 51).



Умовні позначки: 1 – ядро кортикоцитів; 2 – апоптичні тільця; 3 – пікнотичне ядро; 4 – ділянки цитоплазми з деструктивно зміненими мембранними органелами; 5 – деструктивні ліпідні включення.

Рисунок 4. 51 – Морфофункціональні зміни кортикоцитів клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів після 4 тижня експериментального дослідження. Електронограма. Збільшення: 12000

Отримані дані морфологічного дослідження підтверджуються отриманими даними морфометричного дослідження. Так, на ранніх етапах експериментального дослідження нами встановлено, що клубочкова зона кіркової речовини надниркових залоз стоншувалась і після 1 тижня експериментального дослідження середній показник товщини клубочкової зони

у порівнянні з контрольними показниками статистично достовірно при $p < 0,05$ був меншим у 1,16 рази. Після 4 тижня експерименту як у порівнянні з попереднім терміном спостереження, так і у порівнянні з групою контролю, зберігалась вищезначена тенденція, але слід відмітити, що у порівнянні з контрольними показниками середній показник товщини клубочкової зони статистично достовірно при $p < 0,05$ був меншим у 1,23 рази, а у порівнянні з попереднім терміном спостереження вищезначений показник статистично недостовірно при $p < 0,05$ (у межах статистичної похибки) був меншим у 1,06 рази (рис. 4. 52).

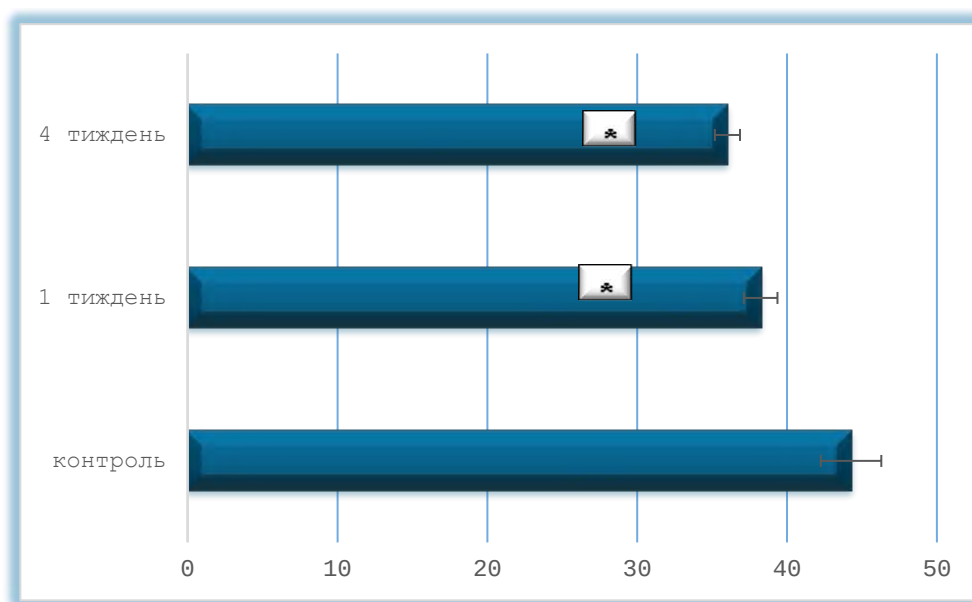


Рисунок 4. 52 – Морфометрична характеристика змін показників середньої товщини клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на ранніх термінах експериментального дослідження.

Таким чином після аналізу отриманих мікроскопічних, електронномікроскопічних, морфометричних та статистичних методів дослідження слід зазначити, що клубочкова зона кіркової речовини надниркових залоз на ранніх термінах експериментального дослідження зазнає компресійного тиску з боку периферійних структур наднирників, проявляється дезорганізацією кортикоцитів в межах адренокортикоцитарних клубочків, втратою та деструкцією ліпідних включень, гіпергідратацією

сполучнотканинних смужок, які оточували клубочки, пікнотичними змінами ядер кортикоцитів і появою в цитоплазмі останніх спочатку мітлоподібних, а потім апоптичних тілець.

4.2.2 Структурна перебудова пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів в динаміці експериментального дослідження на ранніх термінах спостереження

Після аналізу морфометричних змін пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз на ранніх термінах експерименту, нами відмічено, що після 1 тижня спостережень середній показник товщини пучкової зони статистично достовірно при $p < 0,05$ у порівнянні з контрольними показниками зменшувався у 2,02 рази. Після 4 тижня вищезначений показник статистично достовірно при $p < 0,05$ у порівнянні з контрольними показниками був меншим у 1,17 рази, а у порівнянні з попереднім терміном спостереження, він навпаки статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,73 рази, що свідчить про початок відновлення пучкової зони, як активного функціонального шару (рис. 4. 53).

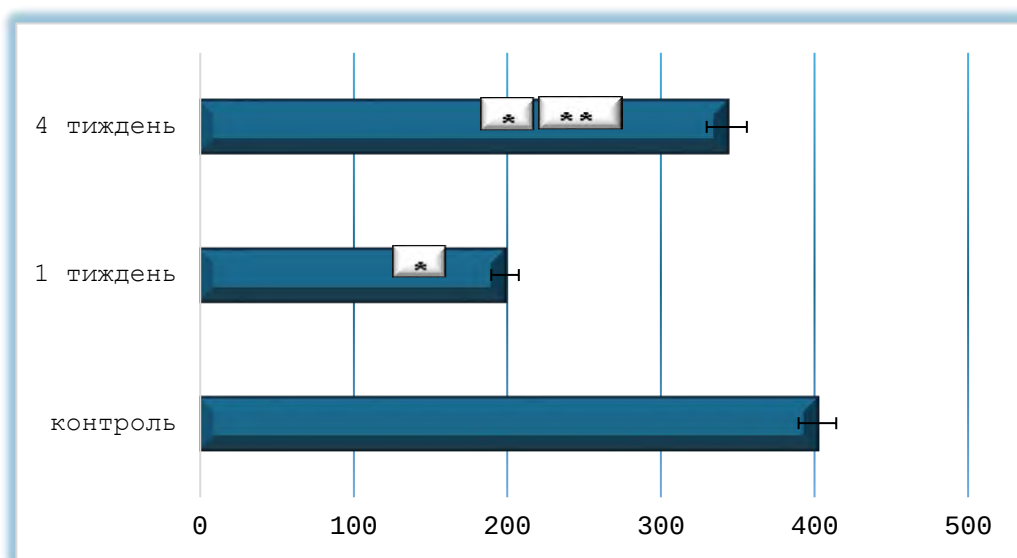
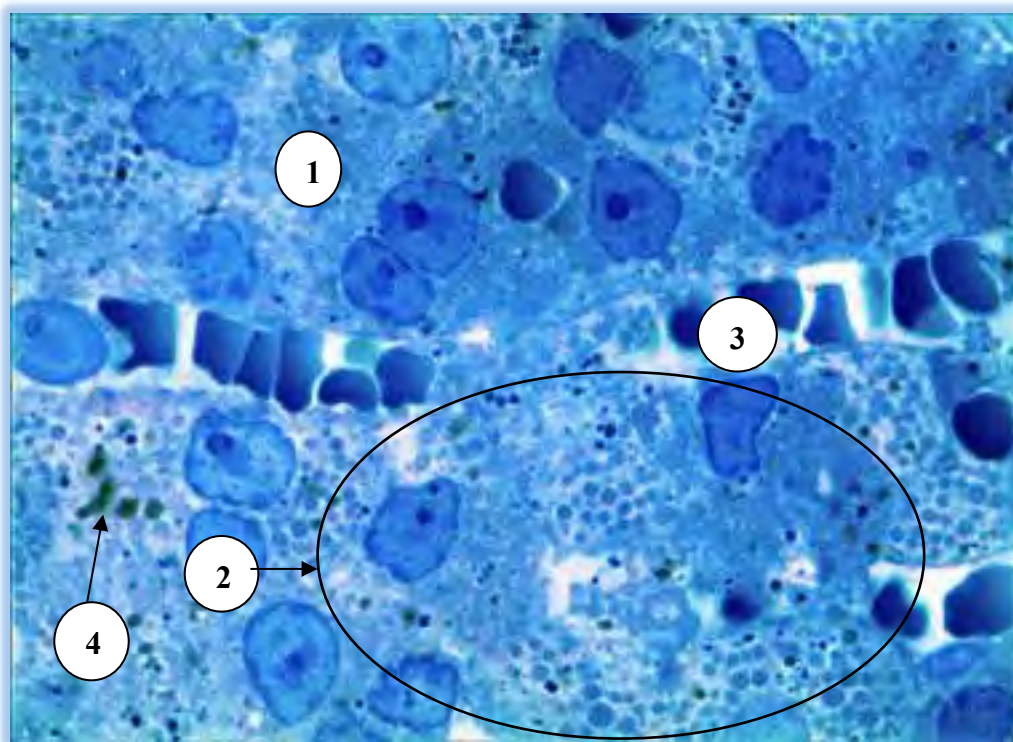


Рисунок 4. 53 – Морфометрична характеристика змін показників середньої товщини пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на ранніх термінах експериментального дослідження.

При аналізі гістологічних препаратів, на світлооптичному рівні нами визначено, що спонгіоцити після 1 тижня експериментального дослідження зазнавали деструктивних змін, як і адренокортикоцити клубочкової зони. На напівтонких зрізах візуалізувалось, що цитолема спонгіоцитів втрачала свою чіткість і контрастність контурів, а самі губчасті кортикостероцити були щільно притиснутими до капілярної сітки, у просвітах якої візуалізувались внутрішньосудинні розлади мікроциркуляції у вигляді початкової аглютинації еритроцитів. В цитоплазмі спонгіоцитів визначалось зменшення ліпідних включень та гранул ліпофусцину, що в свою чергу призводить до зниження секреторної активності останніх. Звертає на себе увагу, що серед пулу спонгіоцитів визначається велика кількість губчастих кортикостероцитів зі зміненими ядрами, які мали нерівні контури (рис. 4. 54).

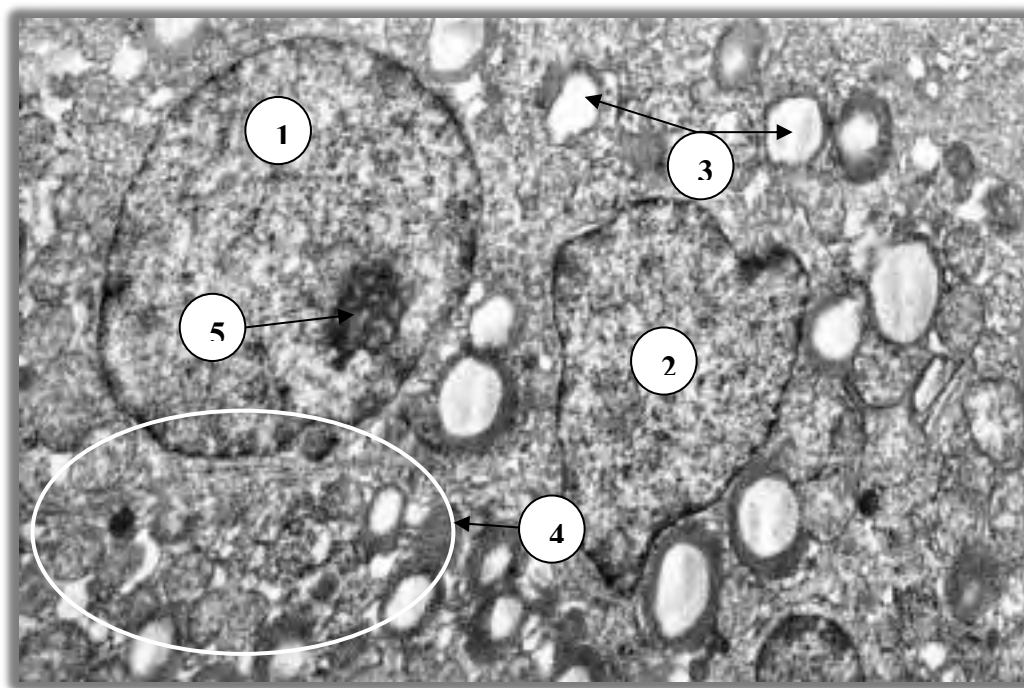


Умовні позначки: 1 – спонгіоцити; 2 – ділянка деструктивних спонгіоцитів зі зморщеними ядрами; 3 – мікросудинна сітка; 4 – гранули ліпофусцину.

Рисунок 4. 54 – Ремоделювання пучкової зони надниркових залоз білих щурів після 1 тижня експериментального дослідження. Напівтонкий зріз.

Забарвлення: метиленовим синім. Зб.: ок.10, об. 100.

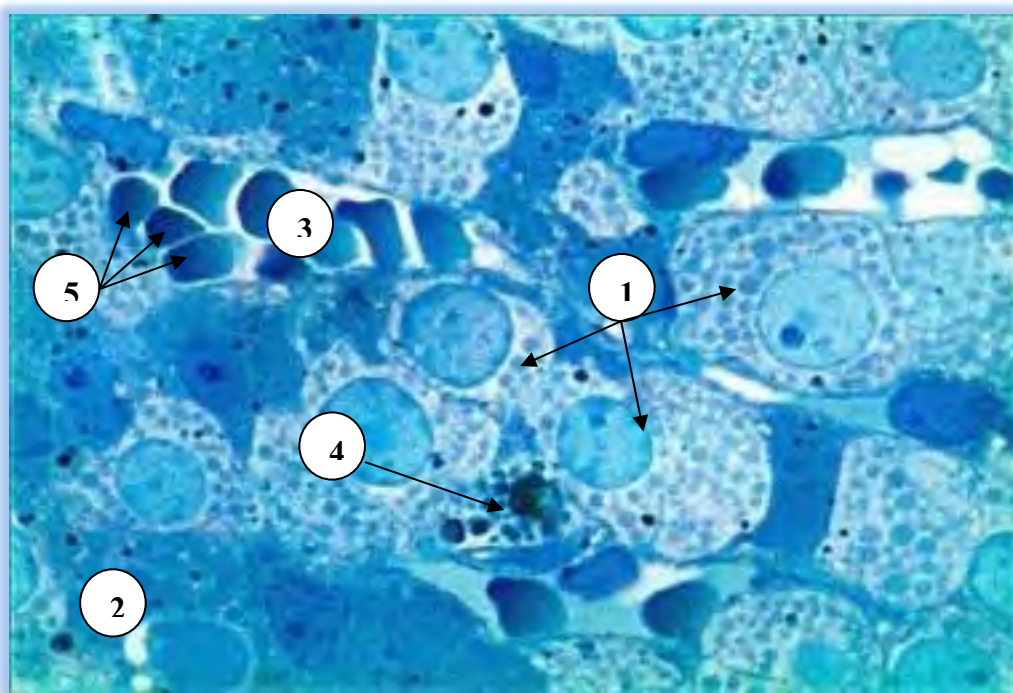
На субмікроскопічному рівні візуалізовано, що спонгіоцити візуалізуються без чітких меж каріолеми, а в їх цитоплазмі визначаються спустошені ліпідні включені. Ядра окремих губчастих кортикостероцитів мають ознаки пікнотичних змін з редукованими ядерцями, а їх каріолема заповнена дрібнозернистим осмієфільним вмістом. Паралельно з цим, поруч з активно функціонуючими ядрами спонгіоцитів, у їх цитоплазмі спостерігаються ділянки з ознаками деструкції мітохондрій та цистерни гладкої ендоплазматичної сітки, що у майбутньому, на нашу думку, призведе до початку апоптичної загибелі губчастих кортикостероцитів і зниження в цілому функціональності пучкової зони. Враховуючи, що ліпідні включення відіграють важливу роль в процесах енергетичного обміну то ми прогнозуємо, що спонгіоцити втрачають свою функціональну активність (рис. 4. 55).



Умовні позначки: 1 – не змінене ядро спонгіоциту; 2 – пікнотично змінене ядро спонгіоциту; 3 – спустошені ліпідні включення; 4 – ділянки цитоплазми з деструктивно зміненими мембранними органелами; 5 – ядерце.

Рисунок 4. 55 – Субмікроскопічні зміни спонгіоцитів пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів після 1 тижня експериментального дослідження. Електронограма. Збільшення: 12000.

Після 4 тижня експериментального дослідження, на відміну від клубочкової зони, у пучковій зоні кіркової речовини надниркових залоз нами визначається початок процесу пристосувально-компенсаторних реакцій. Так, на світлооптичному рівні при аналізі напівтонких зрізів, нами встановлено, що відбувається відновлення клітинних стінок спонгіоцитів, в цитоплазмі яких спостерігається активний процес накопичення секреторних гранул. В окремих губчастих кортикостероцитах візуалізується процес нагромадження гранул ліпофусцину, що у подальшому призведе до урівноваження енергетичного обміну. Ядра спонгіоцитів на вищезначений термін набувають рівних контурів з темними ядерцями, а у просвітах мікросудинної сітки зникають явища аглютинації еритроцитів (рис. 4. 56).



Умовні позначки: 1 – спонгіоцити на стадії накопичення секреторних гранул; 2 – залишки деструктивних спонгіоцитів зі зморщеними ядрами; 3 – мікросудинна сітка; 4 – гранули ліпофусцину; 5 – формені елементи крові.

Рисунок 4. 56 – Компенсаторно-пристосувальна перебудова структурних компонентів пучкової зони надниркових залоз білих щурів після 4 тижня експериментального дослідження. Напівтонкий зріз. Забарвлення:

метиленовим синім. Зб.: ок.10, об. 100.

4.2.3 Морфофункціональні особливості структурної організації сітчастої зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів в динаміці експериментального дослідження на ранніх термінах спостереження

Після аналізі морфометричних змін сітчастої зони кіркової речовини надниркових залоз на ранніх термінах експерименту, нами відмічено, що після 1 тижня введення лабораторним тваринам комплексу хімічних харчових добавок середній показник товщини сітчастої зони на статистично достовірно при $p < 0,05$ у порівнянні з контрольними показниками збільшувався у 1,79 рази. Після 4 тижня вищезначених показник статистично достовірно при $p < 0,05$ у порівнянні з контрольними показниками був меншим у 1,41 рази, а у порівнянні з попереднім терміном спостереження він навпаки статистично достовірно при $p < 0,05$ значно зменшувався у 2,51 рази, що свідчить про дезорганізаційні та деструктивні зміни у сітчастому шарі кіркової речовини надниркових залоз, на відміну від пучкової зони, у якій після 4 тижня експерименту навпаки починались компенсаторні процеси, що, на нашу думку, пов'язано з різним функціональним навантаженням цих зон (рис. 4. 57).

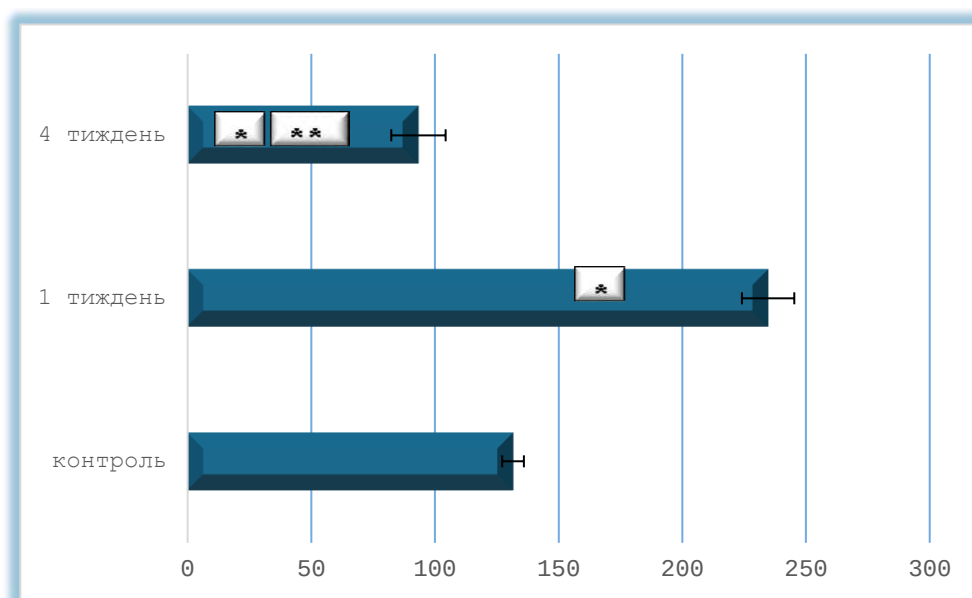
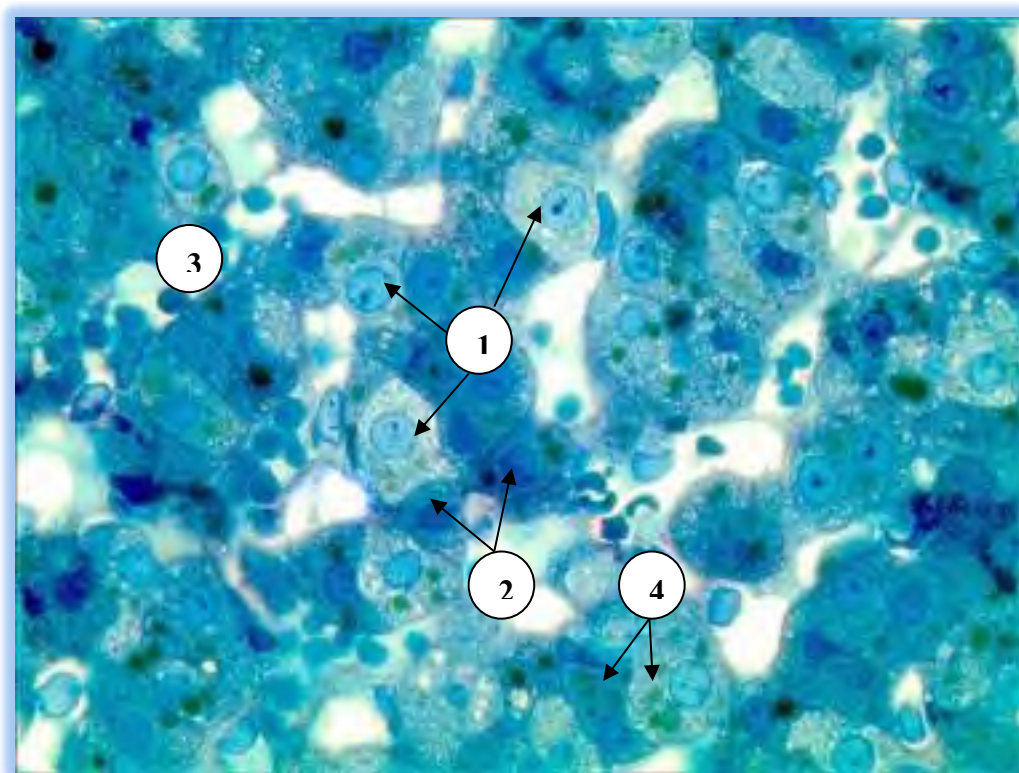


Рисунок 4. 57 – Морфометрична характеристика змін показників середньої товщини сітчастої зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на ранніх термінах експериментального дослідження.

При проведенні мікроскопічних досліджень сітчастої зони кіркової речовини надниркових залоз після 1 тижня експериментального дослідження нами встановлено, що за рахунок активного накопичення в оксифільних кортикоцитах секреторних гранул, відбувається збільшення середньої площі вищезазначених ендокриноцитів, що в свою чергу призводить до значного розширення клітинних тяжів сітчастої зони. Серед світлих, оксифільних кортикоцитів візуалізуються темні базофільні клітини, які стискалися останніми і мали витягнуту, плоску, полігональну форму. Паралельно з цим визначаються капіляри, які помірно були заповнені форменими елементами крові, а окремі – спустошеними (рис. 4. 58).



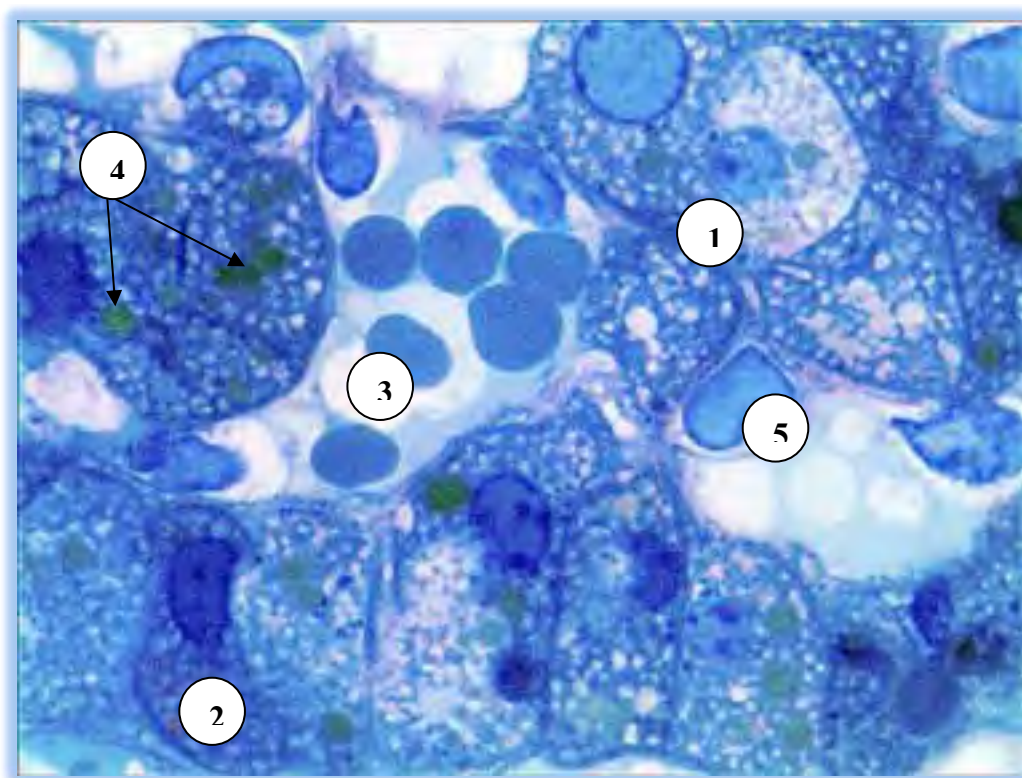
Умовні позначки: 1 – оксифільні кортикоцити на стадії накопичення секреторних гранул; 2 – базофільні кортикоцити з ознаками компресії; 3 – капіляри з форменими елементами крові; 4 – гранули ліпофусцину.

Рисунок 4. 58 – Морфофункціональна перебудова структурних компонентів сітчастої зони надниркових залоз білих щурів після 1 тижня

експериментального дослідження. Напівтонкий зріз. Забарвлення:

метиленовим синім. Зб.: ок.10, об. 40.

Після 4 тижня експериментального дослідження нами на світлооптичному рівні визначались деструктивні зміни як самих кортикоцитів, так і клітинних тяжів, які вони утворювали. В цитоплазмі оксифільних кортикоцитів візуалізується піноподібний стан цитоплазми, що свідчить про їх функціональний стан, який пов'язаний з виведенням секреторних гранул. Поруч з оксифільними кортикоцитами візуалізуються поодинокі темні кортикоцити з різко базофільними ядрами неправильної витягнутої форми з ознаками пікнотичних процесів. Також відмічалось, що в цитоплазмі оксифільних кортикоцитів ще візуалізуються невелика кількість ліпофусцинових гранул (рис. 4. 59).



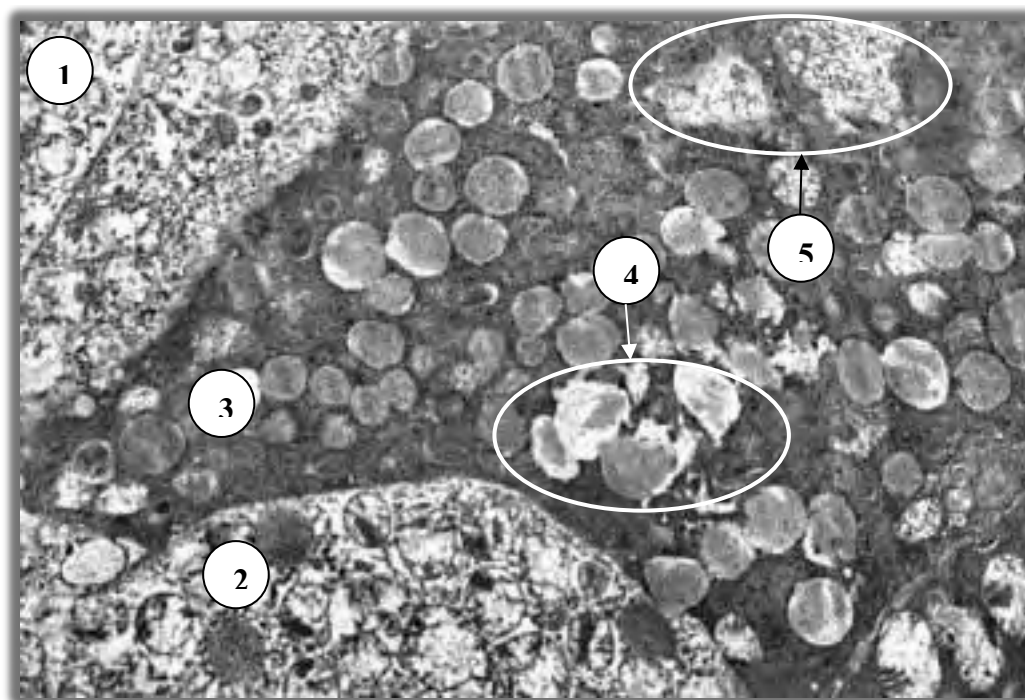
Умовні позначки: 1 – оксифільні кортикоцити на стадії деструкції секреторних гранул; 2 – базофільні кортикоцити з ознаками компресії та пікнотичним ядром; 3 – капіляри з форменими елементами крові; 4 – гранули ліпофусцину; 5 – спустошені капіляри.

Рисунок 4. 59 – Морфофункціональна перебудова структурних компонентів сітчастої зони надниркових залоз білих щурів після 4 тижня

експериментального дослідження. Напівтонкий зріз. Забарвлення:

толуїдиновим синім. Зб.: ок.10, об. 100.

На субмікроскопічному рівні після 4 тижня експериментального дослідження визначено, що базофільні кортикоцити сітчастої зони у своїй цитоплазмі містили секреторні гранули, які були заповнені осмієфільним секретом, але звертає на себе увагу що вищеописані ендокриноцити втрачали контакт з капілярами за рахунок компресійного тиску світлооптичних кортикоцитів і тому виведення їх секрету ставало неможливим. Внаслідок такого процесу секреторні їх гранули зливались і підлягали подальшій деструкції з утворенням порожнин, які були заповнені дрібнозернистим секретом. Форма оптично темних кортикоцитів мала неправильну форму і своїми своєрідними виступами розшаровувала функціонально активні оптичносвітлі кортикоцити (рис. 4. 60).



Умовні позначки: 1 – ядро оптичносвітлого кортикоциту; 2 – цитоплазма оптичносвітлого кортикоциту; 3 – виступи оптичнотемних кортикоцитів; 4 – ділянка злиття секреторних гранул; 5 – запустілі порожнини на місці злиття секреторних гранул.

Рисунок 4. 60 – Морфофункціональні зміни кортикоцитів сітчастої зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів після 4 тижня експериментального дослідження. Електронограма. Збільшення: 12000.

Таким чином сітчаста зона кіркової речовини надниркових залоз на ранніх термінах експериментального дослідження реагує потовщенням після 1 тижня і навпаки стоншенням після 4 тижня.

Основні процеси ремоделювання проявлялись вже після 1 тижня експериментального дослідження і нами визначено, що за рахунок активного накопичення в оксифільних кортикоцитах секреторних гранул відбувається збільшення середньої площі вищезазначених ендокриноцитів, а після 4 тижня в оксифільних кортикоцитах візуалізується піноподібний стан цитоплазми, що свідчить про їх функціональний стан, який пов'язаний з виведенням секреторних гранул, а у базифільних кортикоцитах секреторні гранули зливались і підлягали подальшій деструкції з утворенням порожнин, які були заповнені дрібнозернистим осмієфільним вмістом.

4. 2. 4 Структурна перебудова мозкової речовини надниркових залоз білих щурів в динаміці експериментального дослідження на ранніх термінах спостереження.

Після аналізу морфометричних змін мозкової речовини надниркових залоз на ранніх термінах експерименту, нами відмічено, що після 1 тижня введення лабораторним тваринам комплексу хімічних харчових добавок середній показник товщини мозкової речовини статистично достовірно при $p < 0,05$ у порівнянні з контрольними показниками збільшувався у 1,56 рази.

Після 4 тижня вищезазначений показник статистично достовірно при $p < 0,05$ у порівнянні з контрольними показниками був теж більшим у 1,35 рази, а у порівнянні з попереднім терміном спостереження він статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,16 рази, що свідчить про початок компенсаторно-приспосувальних реакцій у мозковій речовині надниркових залоз на відміну від зон кіркової речовини, у якій після 4 тижня експерименту відбувались різнонаправлені

процеси, які характеризували відповідь на введення комплексу хімічних харчових добавок (рис. 4. 61).

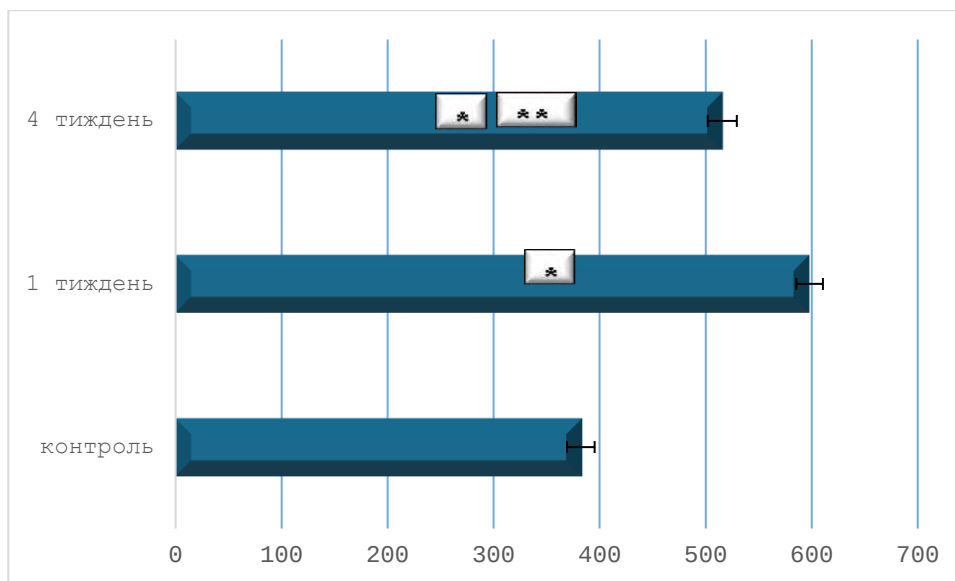
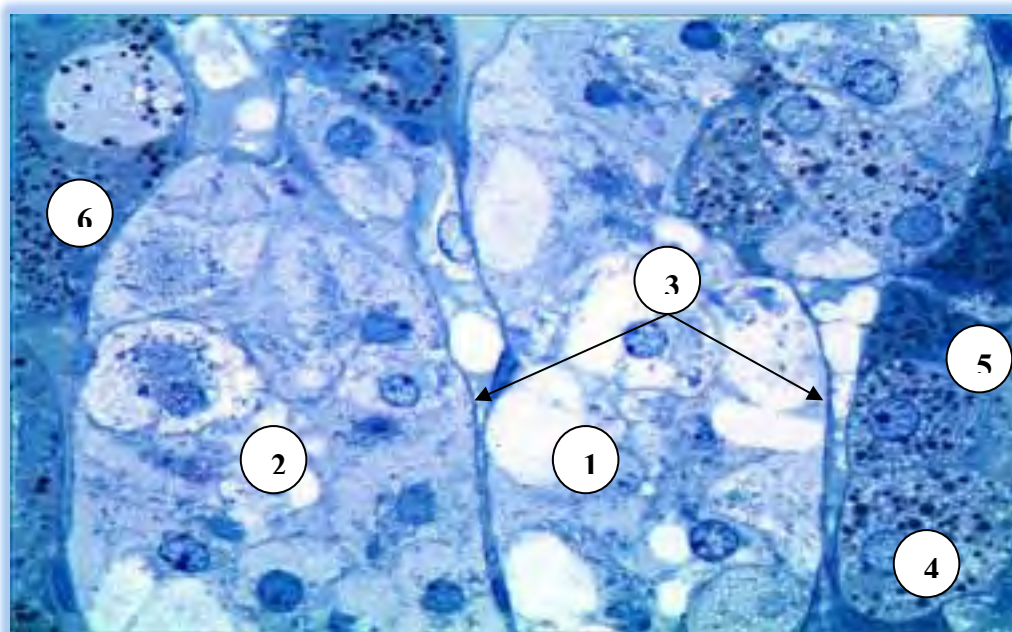


Рисунок 4. 61 – Морфометрична характеристика змін показників середньої товщини мозкової речовини надниркових залоз білих щурів на ранніх термінах експериментального дослідження.

При вивченні гістологічних препаратів мозкової речовини надниркових залоз на світлооптичному рівні після 1 тижня введення лабораторним тваринам комплексу хімічних харчових добавок встановлено, що світлі хромафіноцити візуалізувались з ознаками запусріння своєї цитоплазми, що свідчить про екструзію секреторних гранул і зниження їх функціональної активності. Іншою особливістю після вищезначеного терміну експериментального дослідження є розподіл епінєфроцитів на клітини, які ще мають у своєму складі оксифільну цитоплазму та клітини, в цитоплазмі яких відсутній ядерний апарат та візуалізуються порожнини, які частково заповнені цитоплазматичним матриксом, що свідчить про їх диференціювання, в залежності від спроможності синтезувати біологічно-активний секрет, у даному випадку адреналін. Звертає на себе увагу, що лише окремі і поодинокі епінєфроцити містять у складі цитоплазми ліпідні включення, що, на нашу думку, порушує енергетичний обмін у світлих хромафіноцитах. Також нами візуалізовано, що навколо груп

епінефроцитів утворювались гіпергідратовані порожнини, які містили вакуолеподібний оксифільний конкремент.

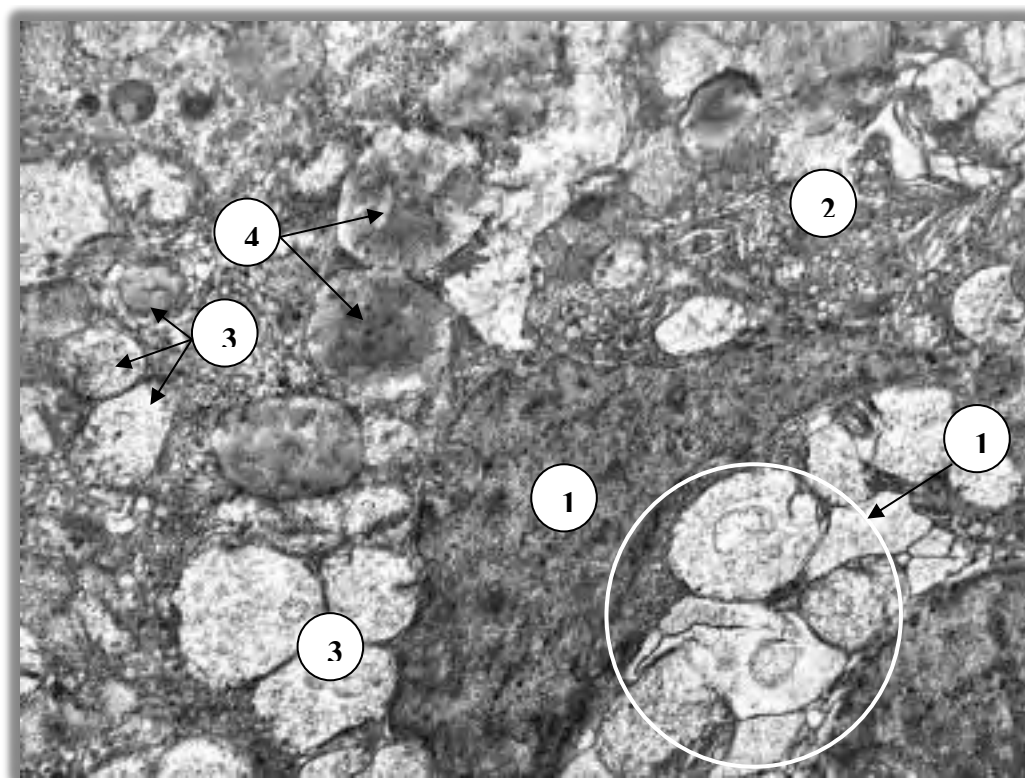
Серед темних хромафіноцитів спостерігались як базофільні, так і різко базофільні норепінефроцити, що свідчить про їх різну синтетичну активність. Одна група норепінефроцитів знаходилась на стадії накопичення секреторних гранул, а інша на стадії формування, і містили у своїй цитоплазмі велику кількість ліпідних включень. Але звертає на себе увагу, що в окремих норепінефроцитах візуалізувались округлої форми порожнини, які були заповнені оксифільним вмістом, що на нашу думку пов'язано з їх деструкцією, але в меншій мірі у порівнянні зі світлими хромафіноцитами (рис. 4. 62).



Умовні позначки: 1 – світлі хромафіноцити на стадії деструкції; 2 – світлі хромафіноцити на стадії повної екструзії секреторних гранул; 3 – гіпергідратовані порожнини; 4 – базофільні норепінефроцити; 5 – різкобазофільні норепінефроцити; 6 – норепінефроцити з округлими порожнинами.

Рисунок 4. 62 – Морфофункціональна перебудова структурних компонентів мозкової речовини надниркових залоз білих щурів після 1 тижня експериментального дослідження. Напівтонкий зріз. Забарвлення: метиленовим синім. Зб.: ок.10, об. 40.

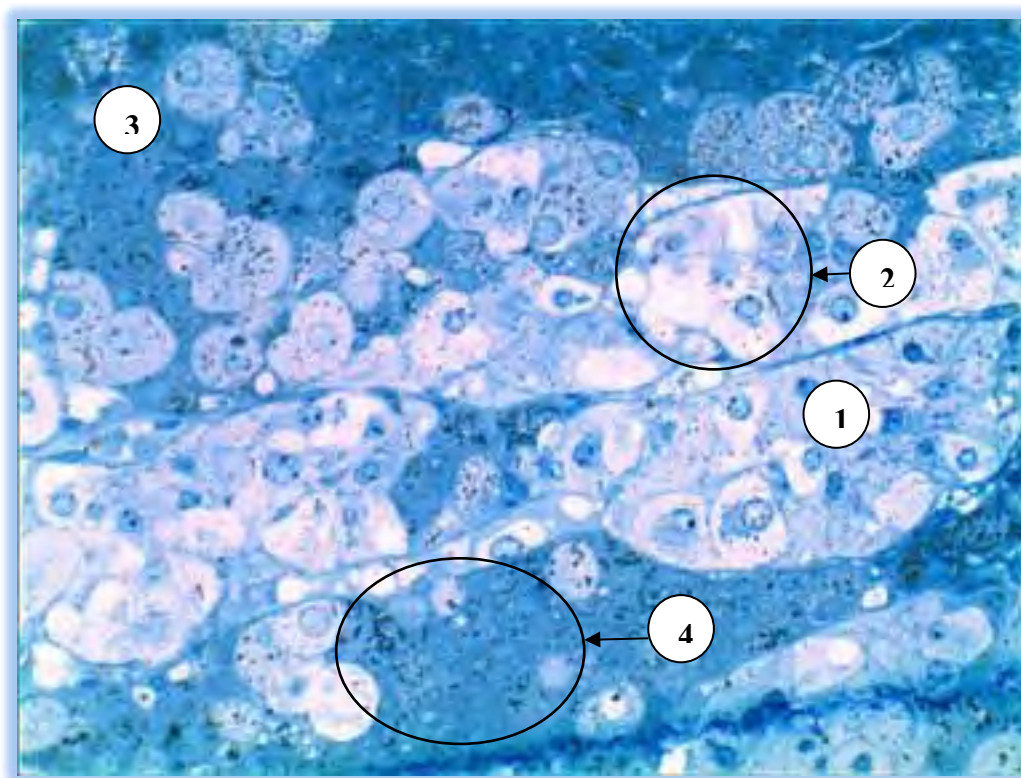
На субмікроскопічному рівні, після 1 тижня експериментального дослідження нами визначені процеси ремоделювання структурних компонентів як цитолеми, так і каріолеми. Світлі хромафіноцити візуалізувались на електронограмах, як клітини з деструктивно зміненими ядрами, які мали невизначену відростчасту форму. Безпосередньо біля ядра розташовувались цистерни гладкої ендоплазматичної сітки (гЕПС), яка не мала характерної для даного виду мембранних органел чіткого упорядкування, а між цистернами утворювались апоптичні тільця. В цитоплазмі навколо ядра візуалізувались повністю спустошені світлооптичні секреторні гранули, але слід зауважити, що окремі секреторні гранули, ще містили у своєму складі певні залишки секрету (рис. 4. 63).



Умовні позначки: 1 – ядро епінефроциту; 2 – гЕПС з апоптичними тільцями; 3 – спустошені оптичносвітлі секреторні гранули; 4 – секреторні гранули із залишками секрету; 5 – ділянки злиття екструдованих секреторних гранул.

Рисунок 4. 63 – Морфофункціональні зміни світлих хромафіноцитів мозкової речовини надниркових залоз білих щурів після 1 тижня експериментального дослідження. Електронограма. Збільшення: 12000.

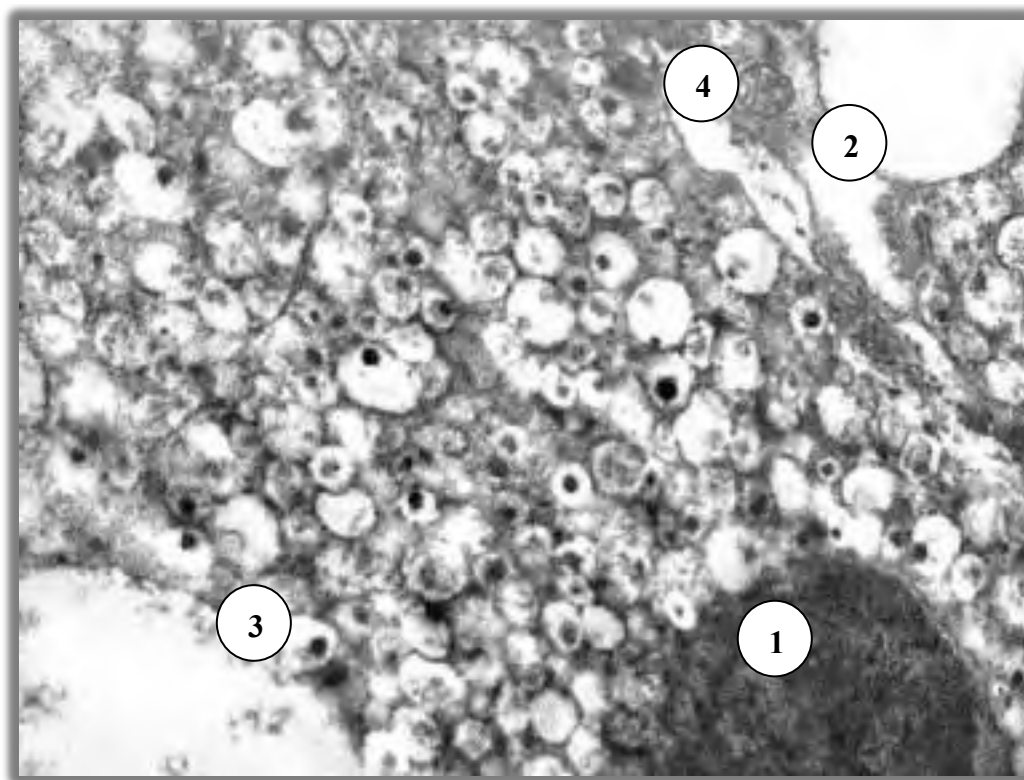
Після 4 тижня експериментального дослідження нами визначено, що на світлооптичному та електронномікроскопічному рівнях відбувались компенсаторно-приспосувальні реакції, направлені на нівелювання впливу екзогенних речовин, які вводились. Більша частина світлих хромафіноцитів відновлювала свою структуру і знаходились на різних стадіях секреторного циклу, а у їх цитоплазмі візуалізувалась значна кількість ліпідних включень. Але слід відмітити, що невелика частина епінефроцитів все ж таки візуалізувалась дезорганізованою. Слід звернути увагу, що навпаки норепінефроцити зазнавали деструктивних змін, які проявлялись втратою ліпідних включень, вакуолізацією цитоплазми та втратою чіткості контурів цитолеми (рис. 4. 64).



Умовні позначки: 1 – світлі хромафіноцити на різних стадіях секреторного циклу; 2 – світлі хромафіноцити на стадії деструкції; 3 – норепінефроцити; 4 – норепінефроцити з ознаками вакуолізації цитоплазми.

Рисунок 4. 64 – Морфофункціональна перебудова структурних компонентів мозкової речовини надниркових залоз білих щурів після 4 тижня експериментального дослідження. Напівтонкий зріз. Забарвлення: метиленовим синім. Зб.: ок.10, об. 20.

На субмікроскопічному рівні визначено, що після 4 тижнів введення лабораторним тваринам комплексу хімічних харчових добавок визначено, що темні хромафіноцити зазнавали більш деструктивних змін, порівняно з епінефроцитами, які проявлялись деструктивними змінами каріолеми, а в каріоплазмі візуалізувався деконденсований хроматин, який розташовувався біля ядерної оболонки. В цитоплазмі, за рахунок злиття спустошених секреторних гранул утворювались вакуолізовані порожнини (рис. 4. 65).



Умовні позначки: 1 – ядро норепінефроциту; 2 – вакуолізовані простори цитоплазми; 3 – ділянки злиття секреторних гранул; 4 – мітохондрії.

Рисунок 4. 65 – Морфофункціональні зміни темних хромафіноцитів мозкової речовини надниркових залоз білих щурів після 4 тижня експериментального дослідження. Електронограма. Збільшення: 12000

Таким чином мозкова речовина на ранніх термінах експериментального дослідження реагувала на введення хімічних харчових добавок по-різному. Після 1 тижня деструкції зазнавали світлі хромафіноцити і частина з яких відновлювали свою структуру до 4 тижня. Темні хромафіноцити навпаки

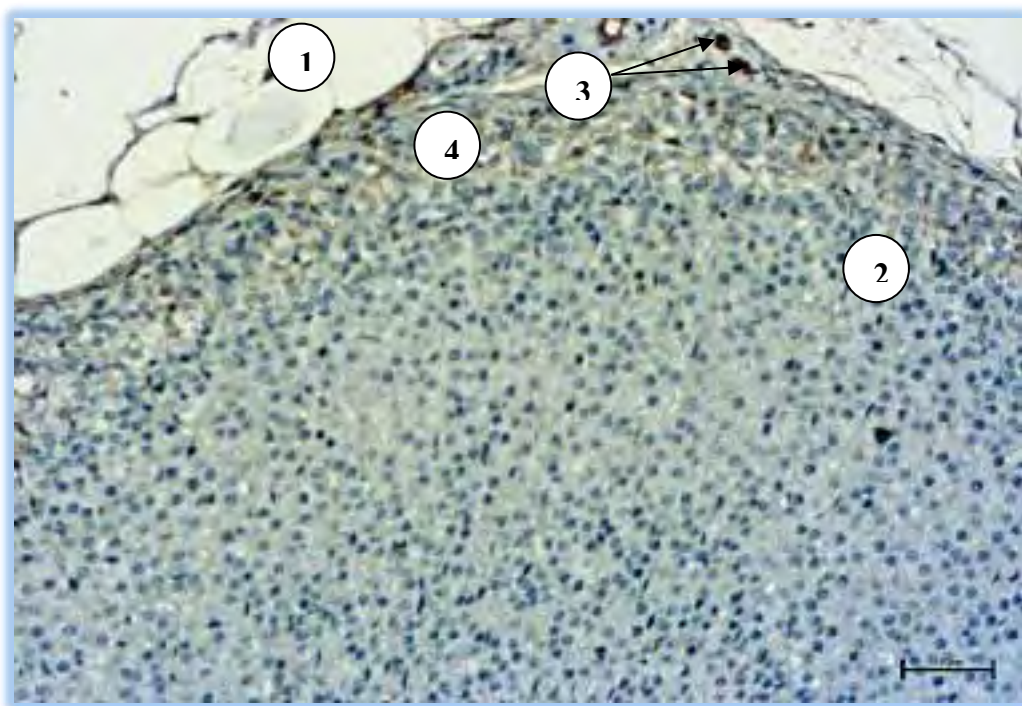
зазнавали деструктивних змін після 4 тижня експерименту, а після 1 тижня активно функціонували і зберігали свою структуру.

4.3 Імуногістохімічні зміни кіркової і мозкової речовини надниркових залоз білих щурів на ранніх термінах експериментального дослідження

Провівши імуногістохімічні реакції з використанням імунологічних маркерів Ki-67 та CD68+ нами встановлено, що динаміка експресії вищезазначених маркерів безпосередньо залежить від терміну введення лабораторним тваринам комплексу хімічних харчових добавок. Як зазначено у розділі 2 дисертаційного дослідження при інтерпретації результатів імуногістохімічного дослідження з використанням маркеру Ki-67 виконувався підрахунок забарвлених у коричневий колір вищезазначеним маркером ядер кортикоцитів, хромафіноцитів та підкапсульних клітинних структур, а також визначалась позаядерна імуногістохімічна реакція, яка візуалізувалась в стінці мікросудин. Враховувалось співвідношення забарвлених до незабарвлених ядер на 100 клітинних структур у 10 репрезентованих полях зору на парафінових зрізах, додатково забарвлених гематоксиліном Майєра, при збільшенні: окуляр 10, об'єктив 40.

Так, після 1 тижня експериментального дослідження експресія маркеру проліферативної активності Ki-67 визначалось посилення імуногістохімічного малюнка у капсульній щільній неоформленій волокнистій сполучній тканині та тонкому прошарку пухкої волокнистої сполучної тканини, у якій розташовувались судинні і нервові утворення. Паралельно з цим ядра Ki-67-позитивна реакція визначалась на незначній кількості адренкортикоцитів клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз, але візуалізована їх кількість перевищувала аналогічний показник у лабораторних тварин контрольної групи. Ki-67-позитивні адренкортицити найбільше візуалізувались у поверхневих відділах клубочкової зони та поодинокі у більш

глибокому її просторі. Візуалізація Ki-67-позитивних адренокортикоцитів у глибше розташованих шарах клубочкової зони відповідала фізіологічній і у порівнянні з групою контролю відмінностей не мала. Така імуногістохімічна картина свідчить, що на вищезначений термін Ki-67-позитивна активність характерна для поверхневих відділів клубочкової зони та підкапсульних клітинних структур, що свідчить про проліферативну активність цих клітинних структур, починаючи з групи тварин, яким вводили комплекс хімічних харчових добавок протягом 1 тижня (рис. 4. 66).

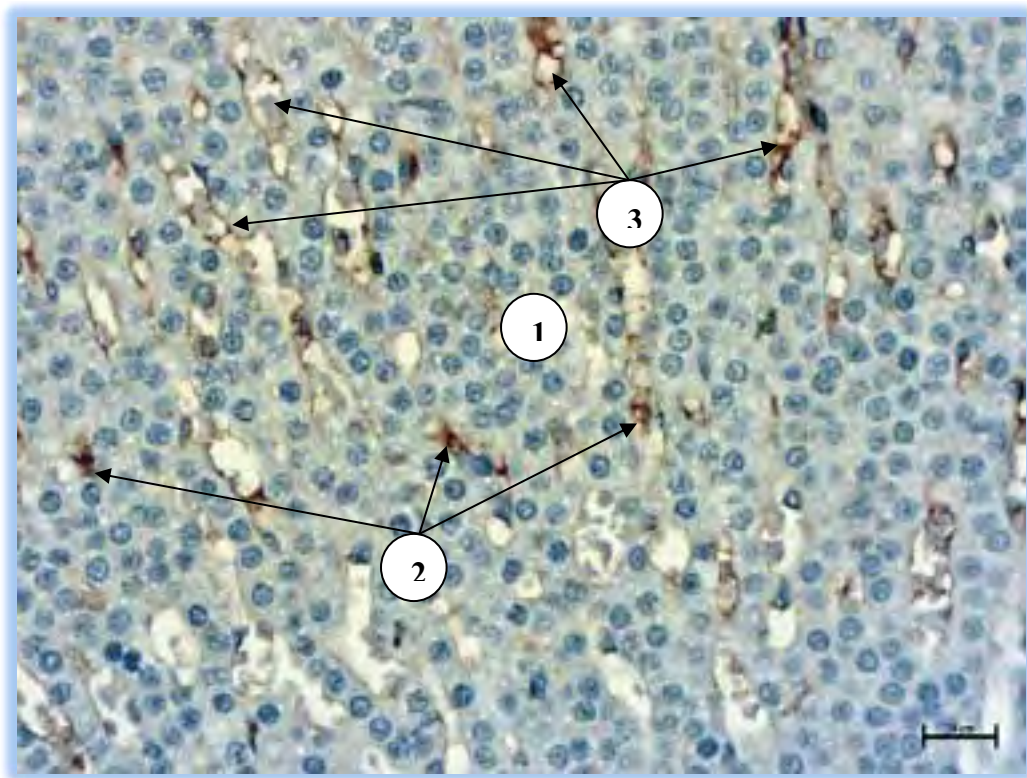


Умовні позначки: 1 – жирова надкапсульна тканина наднирника; 2 – клубочкова зона кори наднирника; 3 – Ki-67-позитивні структури сполучнотканинної капсули; 4 – Ki-67-позитивні мінералкортикоцити поверхневого шару клубочкової зони кори наднирника.

Рисунок 4. 66 – Розподіл Ki-67-імунореактивних структур у кірковій речовині надниркових залоз щурів після 1 тижня експериментального дослідження. Парафіновий зріз. Забарвлення: імуногістохімічна реакція з Ki-67-позитивним антигеном із дозабарвленням гематоксилином Майєра.

Зб.: ок.10, об.20.

У пучковій зоні кіркової речовини надниркових залоз після 1 тижня експериментального дослідження визначено, що окрім збільшеної кількості (у порівнянні з групою контролю) Ki-67-позитивних губчастих кортикостероцитів, візуалізувалась Ki-67-позитивна реакція на клітинних структурах мікросудинної стінки, які мали різко позитивне коричневе забарвлення. Таким чином можливо дійти висновку, що клітинні елементи мікросудинної стінки перебувають в активній фазі перебудови вже після 1 тижня експериментального дослідження та слід зазначити, що мікросудини пучкової зони кори наднирників більш активно, у порівнянні з групою контролю залучаються до відновлення трофіки вищезначеної зони (рис. 4. 67).

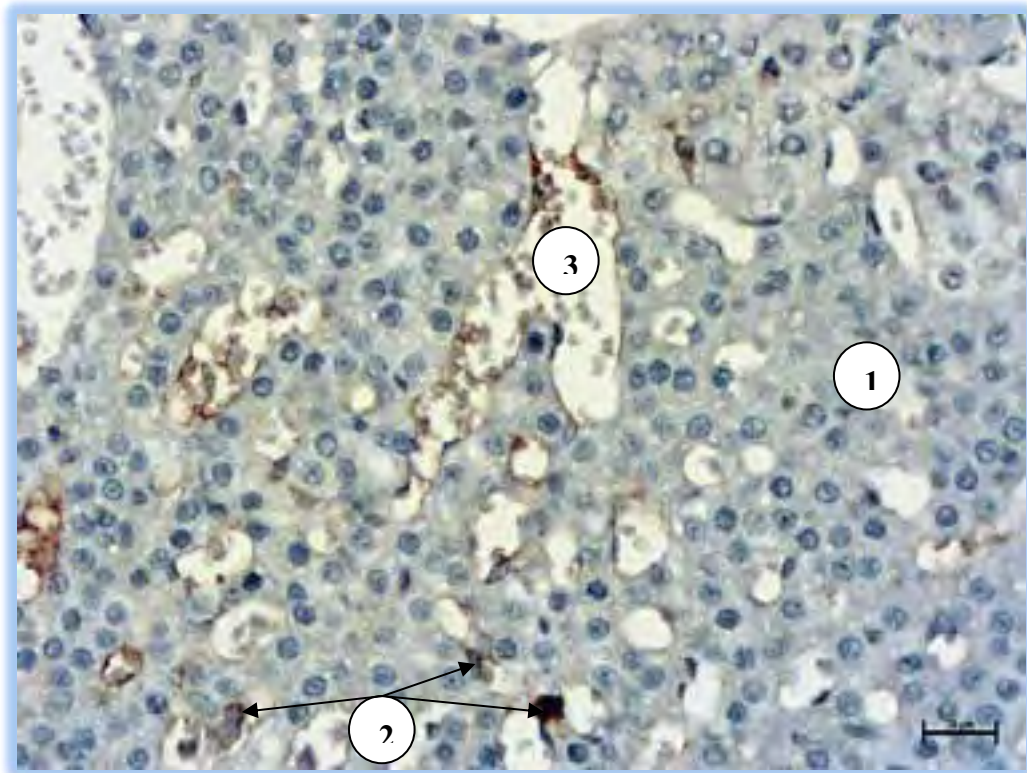


Умовні позначки: 1 – пучкова зона кіркової речовини надниркових залоз; 2 – Ki-67-позитивні губчасті кортикостероцити; 3 – Ki-67-позитивні структури мікросудинної стінки пучкової зони кори наднирника.

Рисунок 4. 67 – Розподіл Ki-67-імунореактивних структур у кірковій речовині надниркових залоз щурів після 1 тижня експериментального дослідження.

Парафіновий зріз. Забарвлення: імуногістохімічна реакція з Ki-67-позитивним антигеном із дозabarвленням гематоксилином Майєра. Зб.: ок.10, об.40.

У сітчастій зоні кіркової речовини надниркових залоз, після 1 тижня експерименту визначалось, що Ki-67-позитивні адренкортикоцити візуалізувались поодинокі і відповідали контрольній групі тварин, а Ki-67-позитивна реакція на клітинних структурах мікросудинної стінки була помірною (рис. 4. 68).



Умовні позначки: 1 – сітчаста зона кіркової речовини надниркових залоз; 2 – Ki-67-позитивні адренкортикоцити; 3 – помірно Ki-67-позитивні структури мікросудинної стінки пучкової зони кори наднирника.

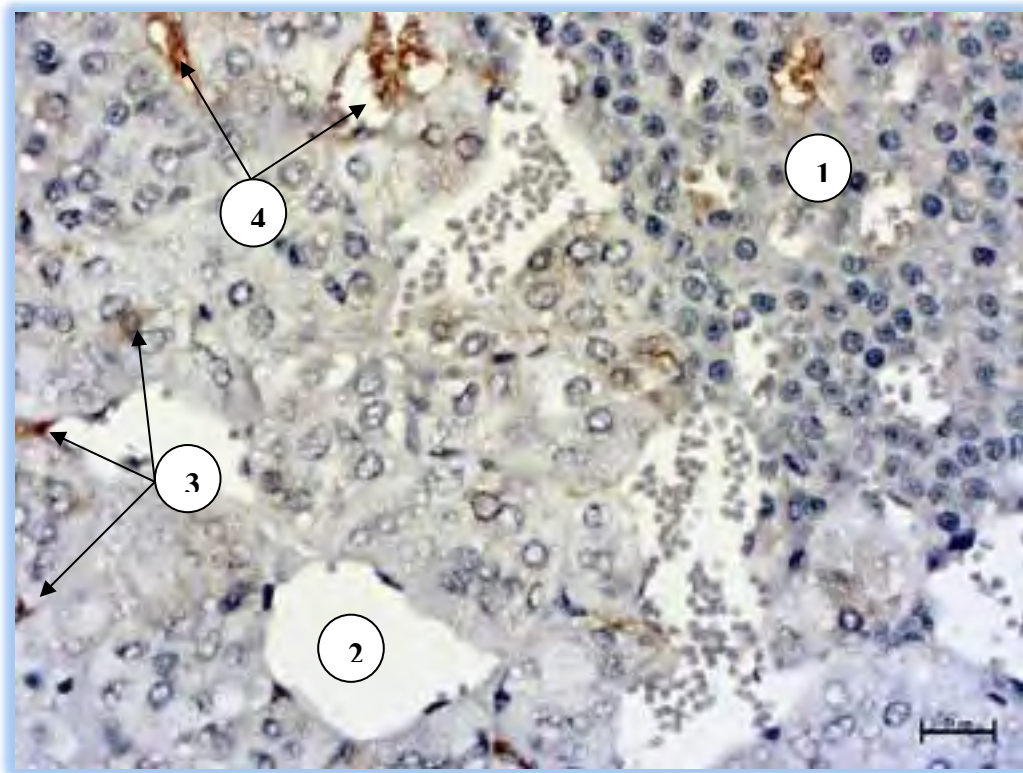
Рисунок 4. 68 – Розподіл Ki-67-імунореактивних структур у сітчастій зоні кіркової речовини надниркових залоз щурів після 1 тижня експериментального дослідження. Парафіновий зріз. Забарвлення: імуногістохімічна реакція з

Ki-67-позитивним антигеном із дозобарвленням гематоксиліном Майєра.

Зб.: ок.10, об.40.

Проаналізувавши результати імуногістохімічного дослідження після 1 тижня введення лабораторним тваринам комплексу хімічних харчових добавок нами визначено, що структурні компоненти мозкової речовини надниркових

залоз активно змінювали свій імуногістохімічний профіль. Кі-67-позитивні хромафіноцити візуалізувались помірно серед паренхіми, але звертає на себе увагу, що ці позитивні структури в основному локалізувались у безпосередньому контакті з стінкою фенестрованих капілярів. Паралельно з цим визначалась Кі-67-позитивна реакція на клітинних структурах мікросудинної стінки, але слід зауважити, що така реакція визначалась на мікросудинах, які знаходились у безпосередній близькості з сітчастою зоною кіркової речовини (рис. 4. 69).



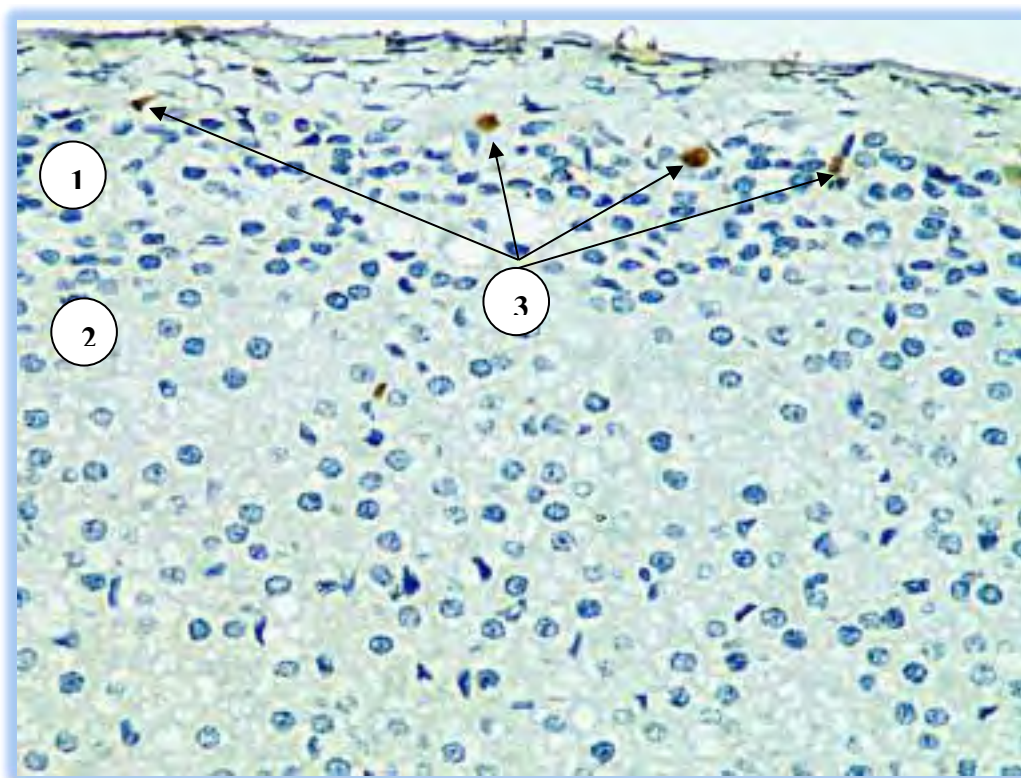
Умовні позначки: 1 – сітчаста зона кіркової речовини надниркових залоз; 2 – мозкова речовина надниркових залоз; 3 – Кі-67-позитивні адренокортикоцити; 4 – Кі-67-позитивні структури мікросудинної стінки пучкової зони кори наднирника.

Рисунок 4. 69 – Розподіл Кі-67-імунореактивних структур у мозковій речовині надниркових залоз щурів після 1 тижня експериментального дослідження. Парафіновий зріз. Зabarвлення: імуногістохімічна реакція з Кі-67-позитивним антигеном із дозabarвленням гематоксиліном Майєра.

Зб.: ок.10, об.40.

Після 4 тижня експериментального дослідження нами встановлено, що Кі-67-імуногістохімічний профіль на структурних компонентах надниркових залоз змінювався по-різному, в залежності від зон кіркової речовини та центральних чи периферійних ділянок мозкової речовини.

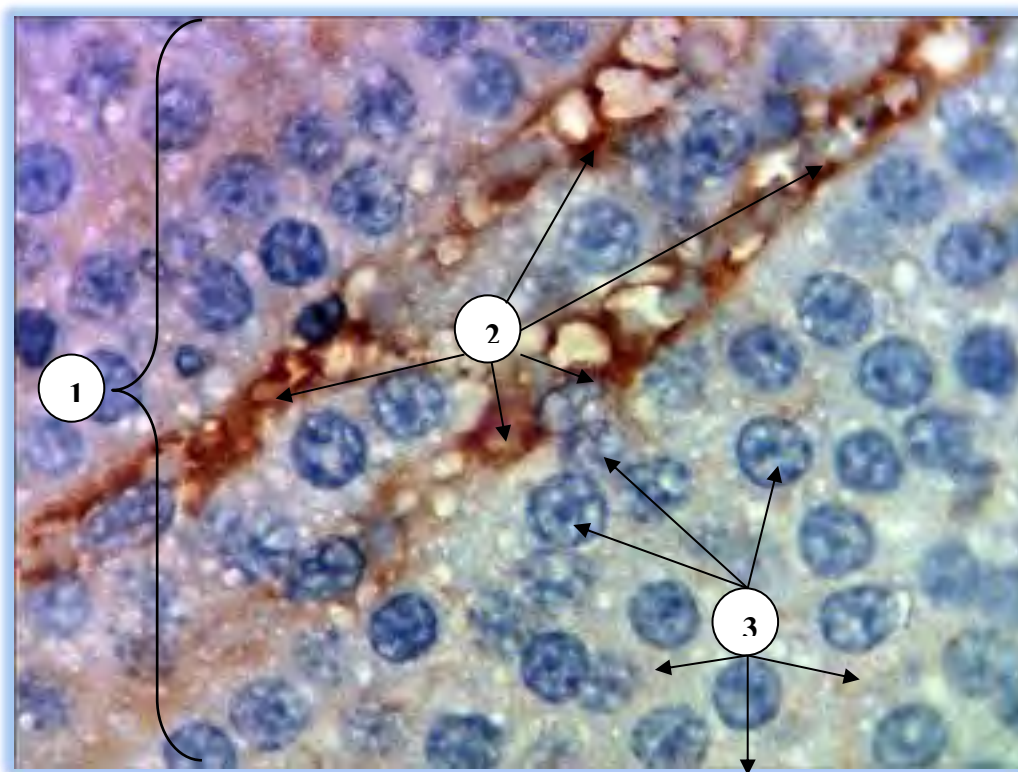
Так, нами візуалізовано, на вищезначений термін, що підкапсульна Кі-67-позитивна активність зникає, але натомість з'являється посилена Кі-67-позитивна ядерна активність адренокортикоцитів у периферійній ділянці клубочкової зони. В більш глибоких ділянках клубочкової зони Кі-67-позитивна ядерна активність адренокортикоцитів не візуалізувалась (рис. 4. 70).



Умовні позначки: 1 – клубочкова зона кіркової речовини надниркових залоз; 2 – сильна ядерна реакція адренокортикоцитів у периферійному відділі клубочкової зони; 3 – глибокі ділянки клубочкової зони.

Рисунок 4. 70 – Розподіл Кі-67-імунореактивних структур у клубочковій зоні кіркової речовини надниркових залоз щурів після 4 тижня експериментального дослідження. Парафіновий зріз. Забарвлення: імуногістохімічна реакція з Кі-67-позитивним антигеном із дозabarвленням гематоксиліном Майєра. Зб.: ок.10, об.40.

У пучковій зоні кіркової речовини надниркових залоз, після 4 тижня експериментального дослідження визначається дуже сильна Ki-67-позитивна реакція на структурних компонентах мікросудинної капілярної стінці, яка охоплювала, як структурні компоненти самої мікросудинної стінки, так і вміст, яким був заповнений просвіт мікросудин, що свідчить про активну перебудову останньої у відповідь на введення лабораторним тваринам комплексу ХХД (рис. 4. 71).

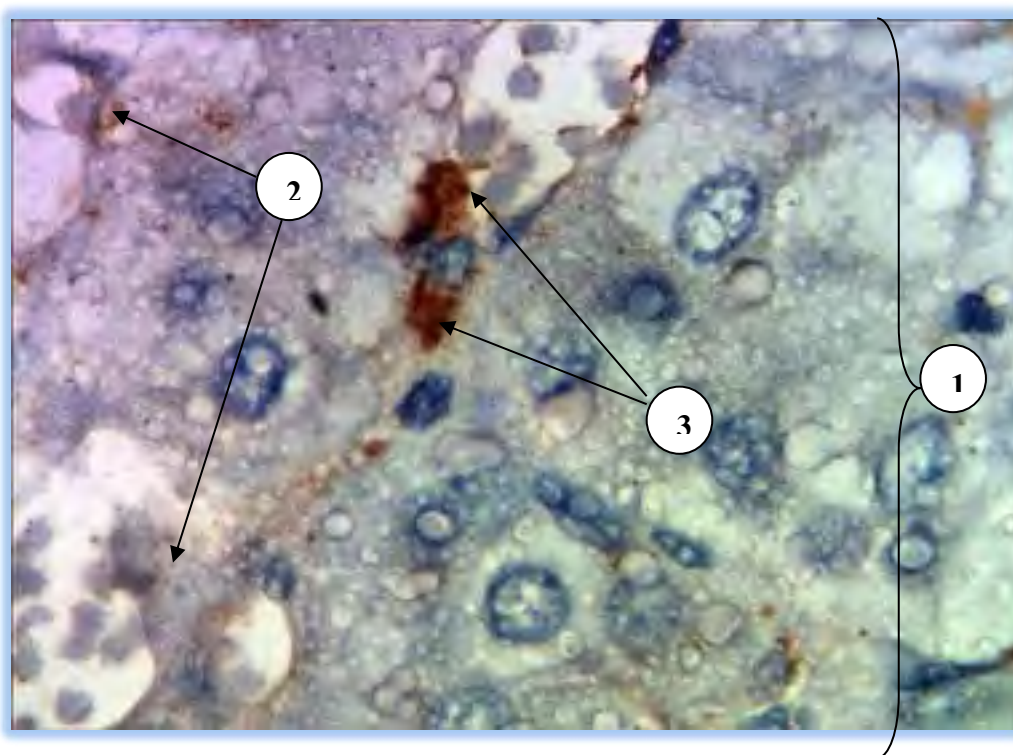


Умовні позначки: 1 – пучкова зона кіркової речовини надниркових залоз; 2 – дуже сильна Ki-67-позитивна реакція на структурних компонентах мікросудинної капілярної стінці пучкової зони; 3 – ядра спогіоцитів без змін Ki-67 імунологічного профілю.

Рисунок 4. 71 – Розподіл Ki-67-імунореактивних структур у структурних компонентах мікросудинної капілярної стінці пучкової зоні кіркової речовині надниркових залоз щурів після 4 тижня експериментального дослідження. Парафіновий зріз. Забарвлення: імуногістохімічна реакція з Ki-67-позитивним антигеном

із дозabarвленням гематоксиліном Майєра. Зб.: ок.10, об.100.

Такі дані імуногістохімічного дослідження узгоджуються з отриманими даними на мікроскопічному та субмікроскопічному рівнях, які описані вище. Звертає на себе увагу, що зміни Ki-67-імунологічного профілю у мозковій речовині і сітчастій зоні кіркової речовини відбувались саме на їх межі. В цих граничних ділянках на окремих адренокортикоцитах візуалізовано дуже сильна Ki-67-позитивна ядерна реакція. У епінефроцитах візуалізується атипова слабка Ki-67-позитивна реакція на структурних компонентах цитоплазми світлих хромафіноцитах. Слабка Ki-67-позитивна реакція візуалізовано нами і на структурних компонентах мікросудинної стінки мозкової речовини (рис. 4. 72).



Умовні позначки: 1 – сітчаста зона кіркової речовини надниркових залоз; 2 – слабка Ki-67-позитивна реакція на структурних компонентах мікросудинної капілярної стінки; 3 – дуже сильна Ki-67-позитивна ядерна реакція.

Рисунок 4. 72 – Розподіл Ki-67-імунореактивних структур у структурних компонентах сітчастої зони кіркової речовини та мозкової речовини надниркових залоз щурів після 4 тижня експерименту. Парафіновий зріз. Забарвлення: імуногістохімічна реакція з Ki-67-позитивним антигеном із дозобарвленням гематоксиліном Майєра. Зб.: ок.10, об.100.

Таким чином після проведення імуногістохімічного дослідження нами визначено, що зміни імунологічного профілю структурних компонентів надниркових залоз, залежить від терміну введення харчових добавок у комплексі, зони розташування цих структур у наднирнику і проявлялись Кі-67-позитивними реакціями різної інтенсивності ядерного характеру та Кі-67-позитивними реакціями різної інтенсивності на структурних компонентах мікросудинної стінки.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 4.

1. Введення лабораторним тваринам комплексу хімічних харчових добавок викликає мікросудинні порушення кровозабезпечення, кровообміну та крововідтоку, які проявлялись у вигляді судинних та позасудинних розладів у чіткій відповідності до терміну експериментального дослідження та місця локалізації мікросудин.

2. Гемодинамічні розлади мікроциркуляції проявлялись явищами вазоконстрикції та вазодилатації, структурному ремоделюванню компонентів мікросудинної стінки в залежності від термінів експериментального дослідження.

3. Позасудинні розлади мікроциркуляції проявлялись явищами периваскулярного набряку з послідуною гіпергідратацією оточуючої їх паренхіми надниркових залоз.

4. Ремоделювання структурних компонентів клубочкової зони кіркової речовини проявлялись у компресійному тиску з боку периферійних структур наднирників, характеризувались дезорганізацією кортикоцитів в межах адренокортикоцитарних клубочків, втратою та деструкцією ліпідних включень, гіпергідратацією сполучнотканинних смужок, які оточували клубочки, пікнотичними змінами ядер кортикоцитів і появою в цитоплазмі останніх спочатку мієлоподібних, а потім апоптичних тілець.

5. Пучкова зона кіркової речовини реагувала на ранніх термінах, ремоделюванням на мікроскопічному і субмікроскопічному рівнях спонгіоцитів. Визначалось зменшення в їх цитоплазмі ліпідних включень та гранул ліпофусцину, що в свою чергу призводило до зниження секреторної активності.

6. Основні процеси ремоделювання у сітчастій зоні проявлялись активним накопиченням в оксифільних кортикоцитах секреторних гранул. Відбувалось збільшення середньої площі вищезазначених ендокриноцитів, а після 4 тижня в оксифільних кортикоцитах візуалізується піноподібний стан цитоплазми, що свідчить про їх функціональний стан, який пов'язаний з виведенням секреторних гранул, а у базофільних кортикоцитах секреторні гранули зливалися і підлягали подальшій деструкції з утворенням порожнин, які були заповнені дрібнозернистим осміфільним вмістом.

7. Мозкова речовина на ранніх термінах експериментального дослідження реагувала на введення хімічних харчових добавок по різному. Після 1 тижня деструкції зазнавали світлі хромафіноцити і частина з яких відновлювали свою структуру до 4 тижня. Темні хромафіноцити навпаки зазнавали деструктивних змін після 4 тижня експерименту, а після 1 тижня активно функціонували і зберігали свою структуру.

8. Після проведення імуногістохімічного дослідження нами визначено, що зміни імунологічного профілю структурних компонентів надниркових залоз, залежить від терміну введення харчових добавок у комплексі, зони розташування цих структур у наднирнику і проявлялись Ki-67-позитивними реакціями різної інтенсивності ядерного характеру та Ki-67-позитивними реакціями різної інтенсивності на структурних компонентах мікросудинної стінки.

Результати розділу викладені у наступних публікаціях автора:

[60]. Bilash SM, Donchenko SV, Pronina OM, Koptev MM, Oliinichenko YaO, Onipko VV, et all. 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
- [179]. Donchenko SV, Bilash SM. Structural organization of the adrenal glands medulla of rats in normal and after influence of food additive complex. Bulletin of Problems in Biology and Medicine. 2023;2(169):381-386. DOI: 10.29254/2077-4214-2022-4-167-291-295
- [84]. Donchenko SV, Bilash SM, Oliinichenko YaO. Morphological changes in the adrenal glands medulla under the action of a food supplement complex. The 3rd International scientific and practical conference «Modern research in world science»; 2022 June 12-14; Lviv; 2022. p. 139-140.
- [12]. Donchenko SV, Bilash SM. Morphological changes in the structural components of the cortical substance of adrenal glands of rats under the action of exogenous pollutants in the complex. The 2nd International scientific and practical conference «Scientific progress: innovations, achievements and prospects»; 2022 Nov 6-8; Munich, Germany; 2022. p. 40-42.
- [121]. Donchenko SV, Mishra S. Morphological and functional state of the adrenal glands of rats in normal conditions and changes in the diameters of the cortical substance and medulla after exposure of a food additive complex. Bulletin of problems biology and medicine. 2023;2(169 addition):7. [10.29254/2523-4110-2023-2-169/addition-7](https://doi.org/10.29254/2523-4110-2023-2-169/addition-7)
- [123]. Donchenko SV, Kumar JS. Morphometric changes in the wall thickness of medullas arterioles of the rats adrenal glands after the influence of a food additive complex. Bulletin of problems biology and medicine. 2023;2(169 addition):6.
- [156]. Донченко СВ, Білаш СМ. Морфометричні зміни діаметра просвіту артеріол кіркової речовини при надходженні в організм комплексу харчових добавок. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Тканинні реакції в нормі, експерименті та клініці», присвячена пам'яті члена-кореспондента НАМН України, д.мед.н., професора Ю. Б. Чайковського; 2023 Черв 8-9; Київ. Київ: НМУ; 2023. с. 90-92.

[71]. Donchenko SV, Bilash SM. Immunohistochemical characteristics of structural changes in the cortex and medulla of the adrenal glands under the influence of a food additive complex. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини»; 2023 Жовт 19-20; Полтава: тов нвп «Укрпромторгсервіс». Полтава: ПДМУ; 2023. с. 189-191.

[138]. Donchenko SV, Bilash SM. Immunohistochemical characteristics of structural changes in the cortex and medulla of the adrenal glands under the influence of a food additive complex. Bulletin of Problems in Biology and Medicine. 2023;3(170):402-406. DOI: [10.29254/2077-4214-2023-3-170-402-406](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2023-3-170-402-406)

[137]. Донченко СВ, Білаш СМ, Олійніченко ЯО, Олексієнко ВВ, Мамай ОВ. Імуногістохімічна характеристика надниркових залоз білих щурів контрольної групи тварин. Теорія та практика сучасної морфології : матеріали Восьмої Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (м. Дніпро, 6-8 листопада 2024 року) / Дніпровський державний медичний університет. – Дніпро: ДДМУ, 2024. С. 46-47

РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ ПРОЦЕСІВ РЕМОДЕЛЮВАННЯ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ БІЛИХ ЩУРІВ ПІСЛЯ ТРИВАЛОГО КОМБІНОВАНОГО ВПЛИВУ ХІМІЧНИХ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК

5. 1 Реакція елементів гемомікроциркуляторного русла кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на пізніх термінах експериментального дослідження

Під час аналізу результатів експериментального дослідження на пізніх термінах (після 8, 12, 16 тижнів введення лабораторним тваринам комплексу хімічних харчових добавок: глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R) нами визначено, що основні елементи ГМЦР, як єдина система мікроциркуляції надниркових залоз, реагували на експериментальний вплив вищезазначених речовин, які вводились у комплексі, судинними та позасудинними розладами.

Такі розлади мікроциркуляції були схожими на такі, які описані та проаналізовані у розділі 4 на ранніх термінах експериментального дослідження і прямо пропорційно залежали від терміну введення лабораторним тваринам комплексу хімічних харчових добавок і проявлялись, як компенсаторно-відновлювальними процесами окремих ланок ГМЦР, так і дегенеративно-компенсаторними реакціями.

Враховуючи, порівняльну характеристику ембріонального розвитку щурів та людини з використанням індексу Гелашвілі, згідно з яким співвідношення числа місяців життя людини до днів життя щура дорівнює 1,7, то один день життя щура прирівнюється до 52 днів життя людини, відповідно один тиждень життя щура відповідатиме одному року життя людини і відповідно 16 тижнів експерименту відповідає 16 рокам життя людини, тому запроектоване нами

дослідження є тривалим, як в інтерпретації результатів дослідження для людини, так і для лабораторних тварин.

5. 1. 1 Реакція елементів гемомікроциркуляторного русла клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз лабораторних тварин на пізніх термінах експериментального дослідження

При аналізі показників елементів ГМЦР клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз лабораторних тварин на пізніх термінах експериментального дослідження нами визначено, що артеріоли, як резистивна ланка, після 8 тижня експерименту середній показник загального діаметру артеріол у порівнянні з контрольними показниками статистично недостовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,01 рази, після 12 тижня спостережень за лабораторними тваринами вищезначений показник навпаки статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,09 рази, і після 16 тижня експерименту цей показник статистично достовірно при $p < 0,05$ теж збільшувався у 1,12 рази і до кінця експерименту не набував значень контрольної групи тварин, а артеріоли знаходились у стані вазодилатації.

У порівнянні з попередніми термінами експериментального дослідження, на пізніх його термінах, нами морфометрично визначено та статистично підтверджено, що після 12 тижня резистивна ланка клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз статистично достовірно при $p < 0,05$ зазнавала значного розширення у 1,11 рази, після 16 тижня визначалась аналогічна тенденція і середній показник загального діаметру артеріол статистично достовірно при $p < 0,05$ був більшим за аналогічний показник після 12 тижня експериментального дослідження у 1,03 рази.

Таким чином артеріоли клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз при тривалому введенні комплексу хімічних харчових добавок глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R після 8 тижня піддавались компенсаторно-

відновлювальним процесам та знаходились у стані незначної вазоконстрикції, а після 12 тижня, включаючи термін після 16 тижня експерименту, елементи резистивної ланки ГМЦР зазнавали дії дегенеративно-компенсаторних реакцій та знаходились у стані вазодилатації до кінця терміну експериментального дослідження (рис. 5. 1).

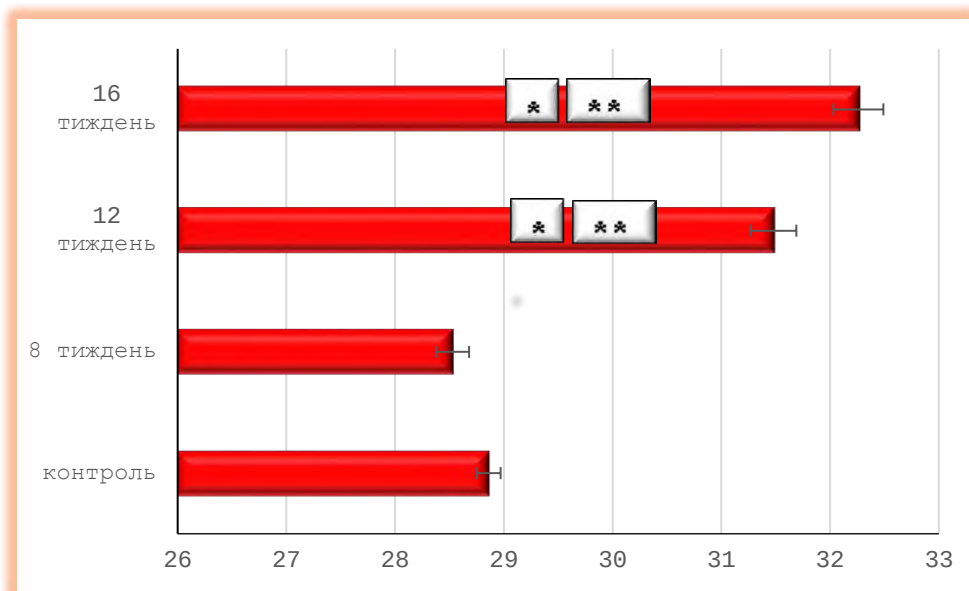


Рисунок 5. 1 – Морфометрична характеристика змін середніх показників загальних діаметрів артеріол клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на пізніх термінах експериментального дослідження.

Проаналізувавши зміни середніх показників діаметрів просвітів артеріол клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз на пізніх термінах експериментального дослідження нами визначено, що після 8 тижня експерименту, у порівнянні з групою контролю, вищезначений показник статистично достовірно при $p < 0,05$ не відрізнявся і знаходився у межах статистичної похибки. Після 12 тижня експерименту цей показник статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,41 рази і після 16 тижня вищезначений показник теж був статистично достовірно при $p < 0,05$ більшим у 1,44 рази.

Провівши морфометричний і статистичний аналіз, у порівнянні з попередніми термінами спостережень, нами визначено, що з 12 тижня експериментального дослідження просвіт артеріол статистично достовірно при

$p < 0,05$ розширювався у 1,42 рази, а після 16 тижня спостережень за лабораторними тваринами вищезначений показник продовжував змінюватись і статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,02 рази (рис. 5. 2).

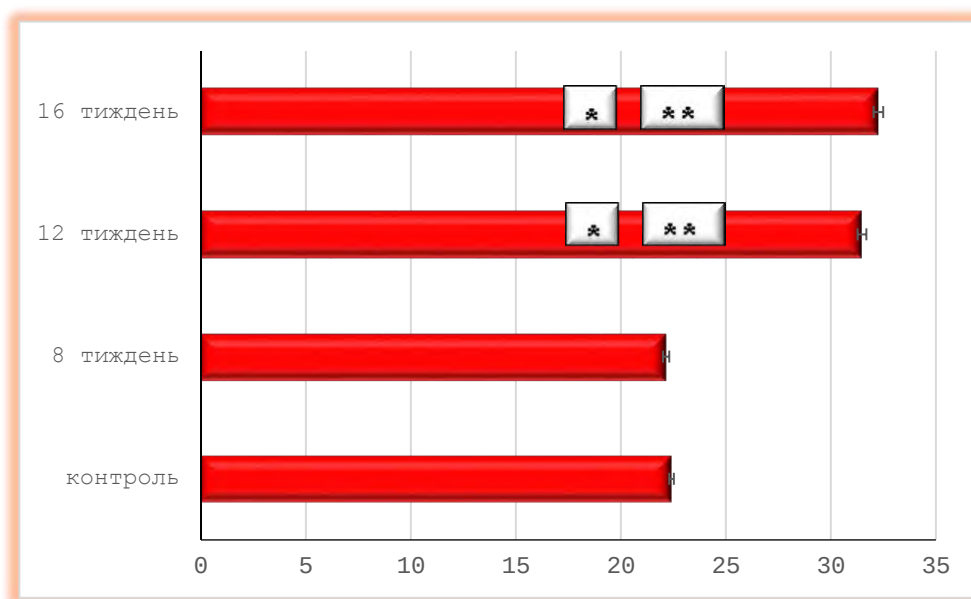


Рисунок 5. 2 – Морфометрична характеристика змін показників середніх діаметрів просвітів артеріол клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на пізніх термінах експериментального дослідження

На нашу думку, неможливо зробити конкретних висновків щодо розладів мікроциркуляторного кровозабезпечення без морфометричного і статистично підтвердженого аналізу змін мікросудинної стінки судин опору.

Так, у порівнянні з групою контролю, після 8 тижня експерименту середній показник товщини резистивної ланки ГМЦР статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,16 рази, що свідчить про значну деструкцію судинної стінки на вищезначений термін. Після 12 тижня експерименту, у порівнянні з групою контролю, цей показник відновлювався і статистично достовірно при $p < 0,05$ не відрізнявся від контрольних і знаходився у межах статистичної похибки. Після 16 тижня експериментального дослідження мікросудинна стінка артеріол статистично достовірно при $p < 0,05$ розширювалась у 1,12 рази. У порівнянні з попередніми термінами спостережень нами визначено, що із 12 тижня експериментального дослідження показник середньої товщини мікросудинної

стілки артеріол статистично достовірно при $p < 0,05$ розширювався у 1,17 рази, а після 16 тижня спостережень за лабораторними тваринами вищезначений показник продовжував змінюватись і статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,11 рази (рис. 5. 3).

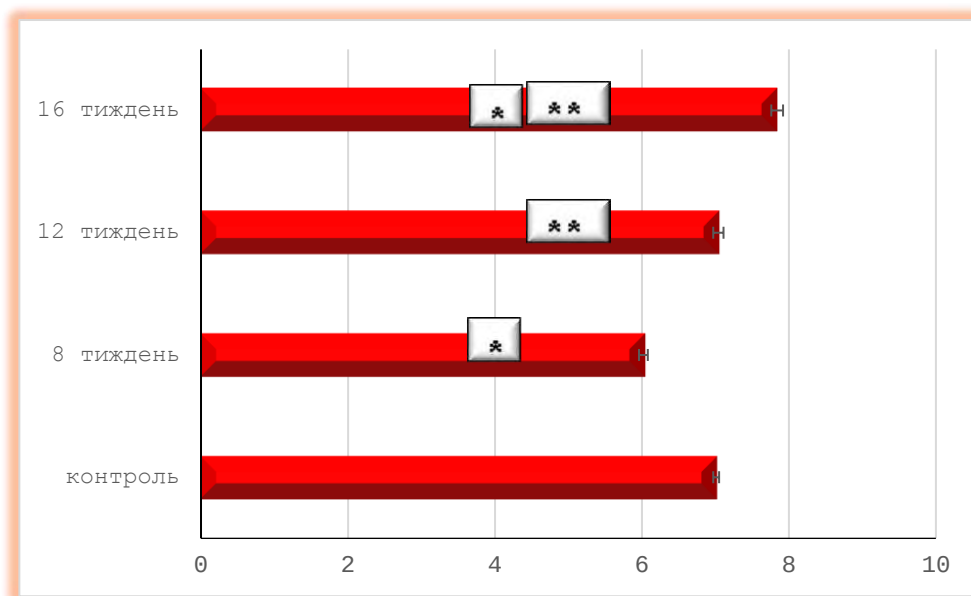
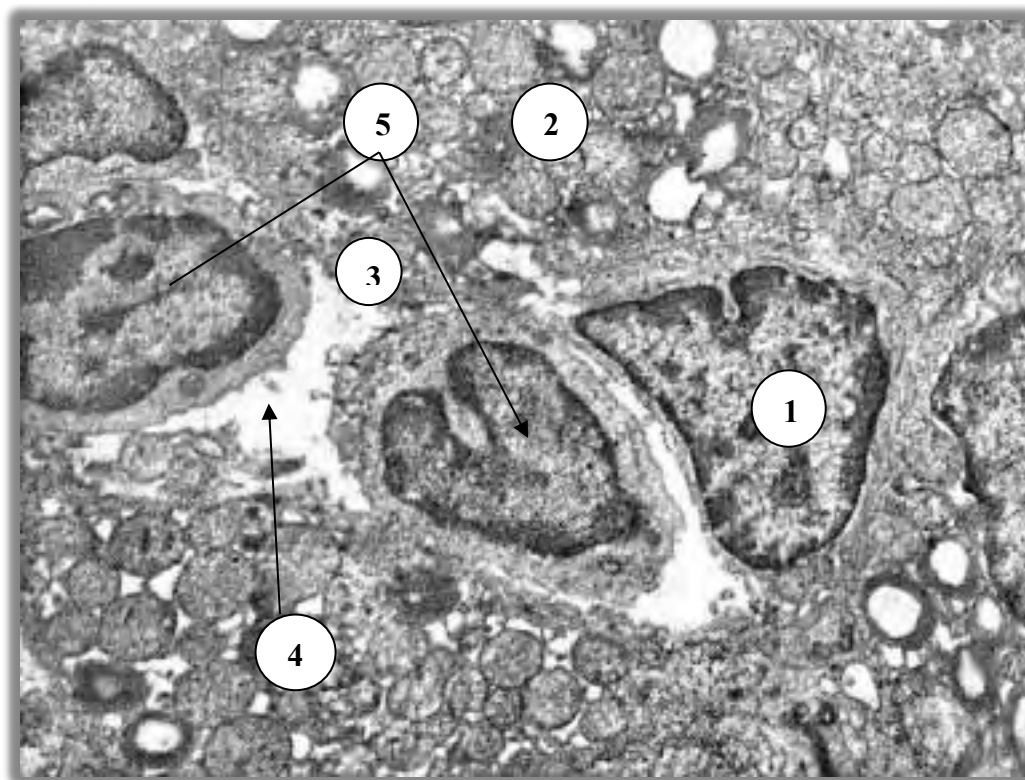


Рисунок 5. 3 – Морфометрична характеристика змін середніх показників товщини мікросудинної стінки артеріол клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на пізніх термінах експериментального дослідження

Після проведення морфометричного дослідження з обґрунтованим статистичним аналізом звертає на себе увагу стоншення і деструктивні зміни мікросудинної стінки артеріол після 8 тижня експериментального дослідження.

Так, на субмікроскопічному рівні нами визначено, що структурні компоненти судинної стінки артеріол зазнавали суттєвих деструктивних змін. У порівнянні з електронограмами контрольної групи тварин чітко візуалізувалось, що просвіт артеріол був заповнений клітинами крові лейкоцитарного ряду, а трьохшарова їх організація втрачала свою структуру. Визначалось, в середній оболонці незначна кількість гладких міоцитів, які розміщувались хаотично. Зовнішня оболонка артеріол визначалась у вигляді перервної смужки, а адвентиційні клітини та елементи пухкої волокнистої сполучної тканини

візуалізувались з ознаками деструкції. Гладком'язові клітини середньої оболонки мікросудин резистивної ланки нещільно приєднувались одна до одної утворюючи широкі просвіти внутрішньої еластичної мембрани. Також визначено, що базальні полюси гладких міоцитів безпосередньо контактували з ендотеліальними клітинами внутрішньої поверхні артеріол, а їх ядра набували ознак пікнозу (рис. 5. 4).



Умовні позначки: 1 – ядро ендотеліоциту; 2 – адренокортикоцити клубочкової зони; 3 – мікросудинна стінка з ознаками деструкції; 4 – оптично світлий вміст артеріоли; 5 – клітини крові лейкоцитарного ряду.

Рисунок 5. 4 – Деструктивні зміни мікросудинної стінки резистивних мікросудин у складі клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів після 8 тижня експериментального дослідження. Електронограма. Збільшення 8000.

Паралельно з реакцією резистивних мікросудин, нами була встановлена реакція обмінних мікросудин клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз на пізніх термінах експериментального дослідження. Морфометрично

встановлено та статистично підтверджено, що середній показник загального діаметру капілярів клубочкової зони після 8 тижня експерименту у порівнянні з контрольними показниками статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,18 рази, після 12 тижня експерименту вищезначений показник теж статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,12 рази, і після 16 тижня експериментального дослідження середній показник загального діаметру капілярів теж був статистично достовірно при $p < 0,05$ меншим у 1,06 рази у порівнянні з контролем. У порівнянні з попередніми термінами експериментального дослідження, на пізніх його термінах, нами морфометрично визначено та статистично підтверджено, що після 12 тижня обмінна ланка клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз статистично достовірно при $p < 0,05$ зазнавала розширення у 1,05 рази, а після 16 тижня визначалась аналогічна тенденція і середній показник загального діаметру капілярів статистично достовірно при $p < 0,05$ був більшим за аналогічний показник після 12 тижня експериментального дослідження у 1,06 рази (рис. 5. 5).

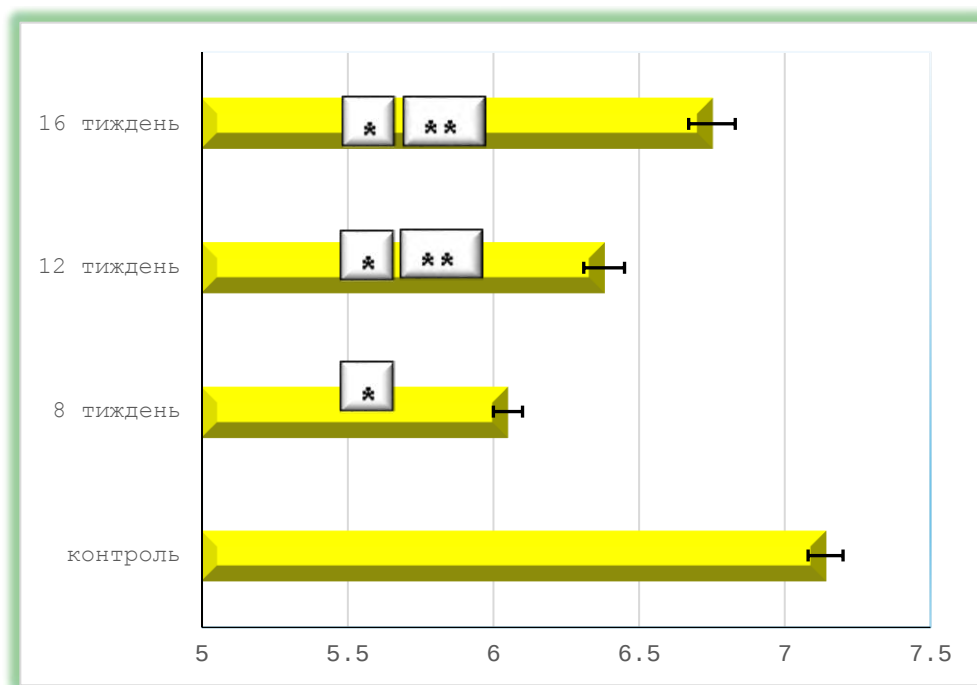


Рисунок 5. 5 – Морфометрична характеристика змін середніх показників загальних діаметрів капілярів клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на пізніх термінах експериментального дослідження

Провівши аналіз змін середніх показників діаметрів просвітів капілярів клубочком зони кіркової речовини надниркових залоз на пізніх термінах експериментального дослідження нами визначено, що після 8 тижня експерименту у порівнянні з групою контролю вищезначений показник статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,17 рази. Після 12 тижня експерименту цей показник статистично достовірно при $p < 0,05$ теж був меншим у 1,11 рази і після 16 тижня вищезначений показник теж був статистично достовірно при $p < 0,05$ меншим у 1,05 рази.

Провівши морфометричний і статистичний аналіз у порівнянні з попередніми термінами спостережень нами визначено, що 12 тижня експериментального дослідження просвіт капілярів статистично достовірно при $p < 0,05$ розширювався у 1,06 рази, а після 16 тижня спостережень за лабораторними тваринами вищезначений показник продовжував змінюватись і статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався теж у 1,06 рази (рис. 5. 6).

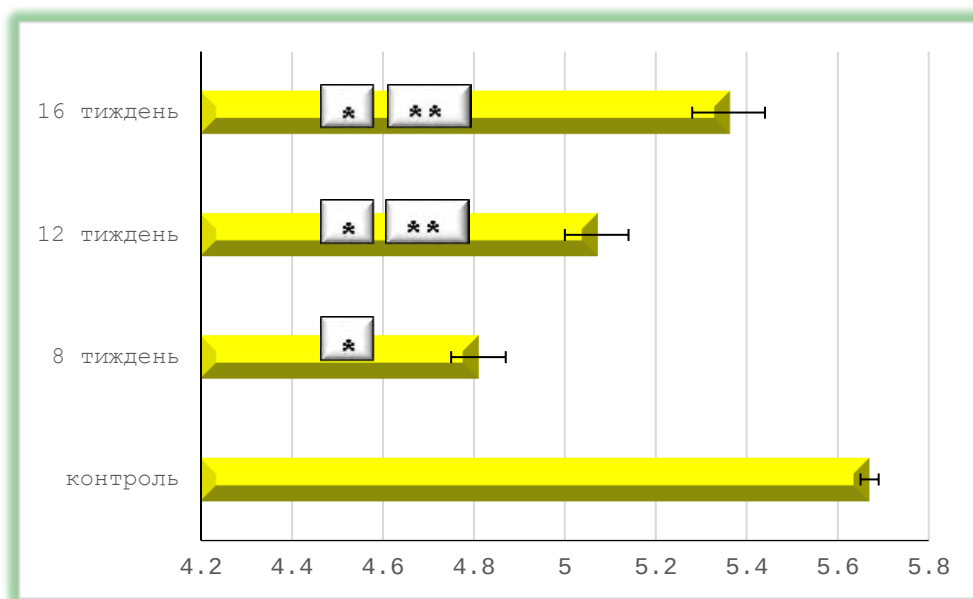


Рисунок 5. 6 – Морфометрична характеристика змін показників середніх діаметрів просвітів капілярів клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на пізніх термінах експериментального дослідження

Провівши аналіз морфометричних змін мікросудинної стінки капілярів клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на пізніх

термінах експериментального дослідження нами визначено і статистично підтверджено, що у порівнянні з групою контролю після 8 тижня спостережень за лабораторними тваринами середній показник мікросудинної стінки обмінної ланки статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,18 рази та після 12 тижня експерименту спостерігалась аналогічна тенденція і вищезначений показник теж статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,12 рази. Після 16 тижня спостереження цей показник відновлювався і статистично достовірно при $p < 0,05$ не відрізнявся від контрольних і знаходився у межах статистичної похибки таким чином на кінець експериментального дослідження вищезначений показник наближався до показників контрольної групи тварин.

У порівнянні з попередніми термінами експериментального дослідження, на пізніх його термінах, нами морфометрично визначено та статистично підтверджено, що показник середньої товщини мікросудинної стінки статистично достовірно при $p < 0,05$ не відрізнявся від попередніх і знаходився у межах статистичної похибки (рис. 5. 7).

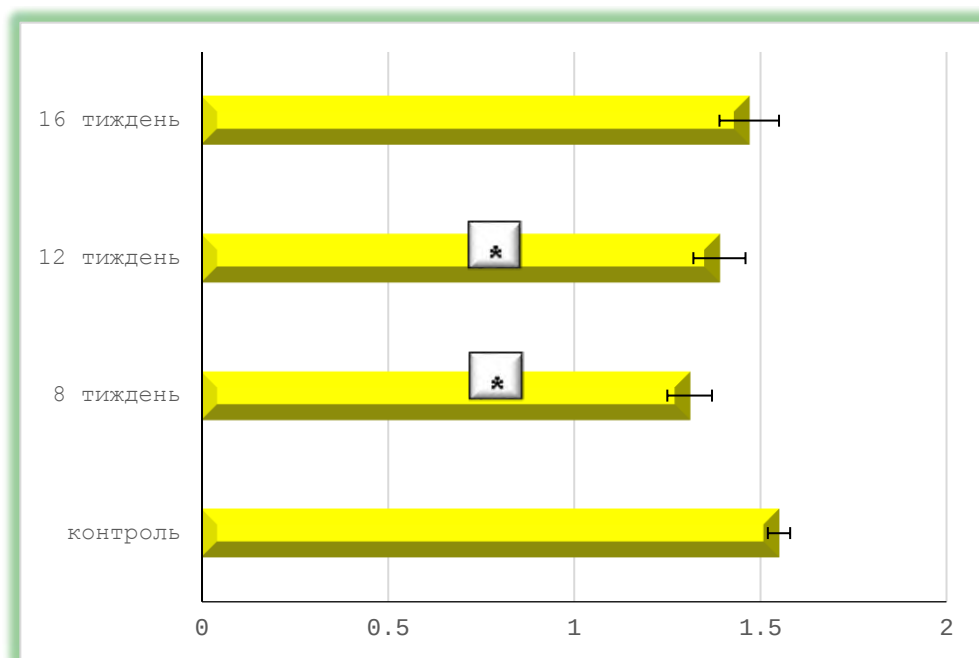
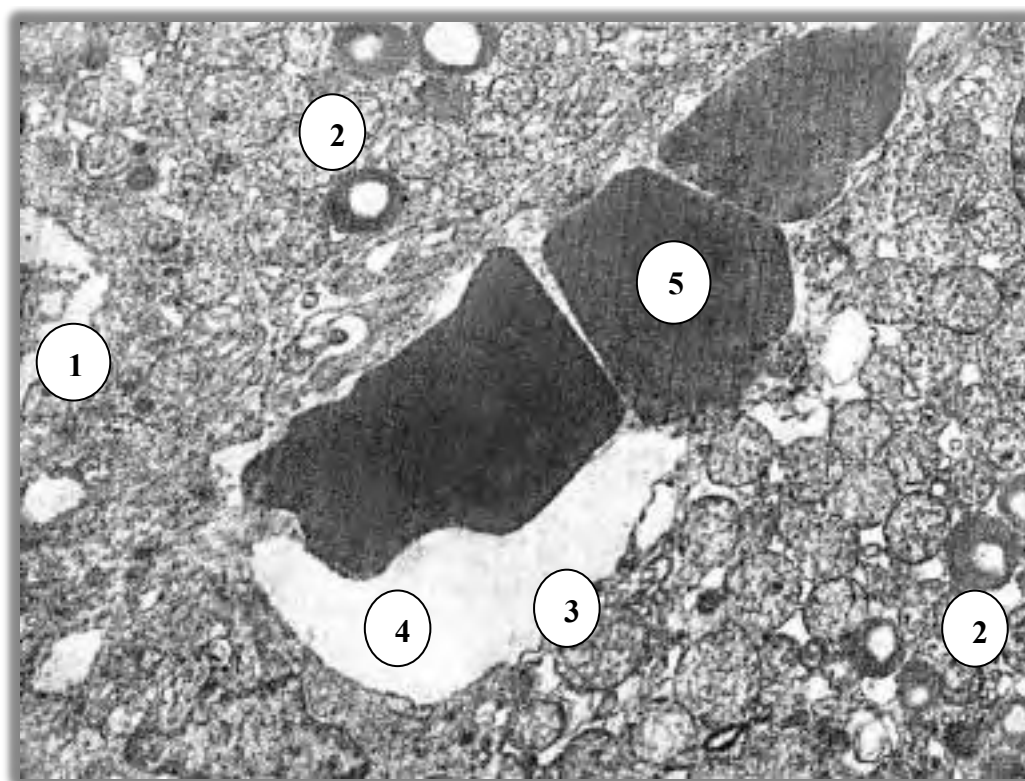


Рисунок 5. 7 – Морфометрична характеристика змін середніх показників товщини мікросудинної стінки капілярів клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на пізніх термінах експериментального дослідження

Проаналізувавши стан обмінних мікросудин клубочкової зони на субмікроскопічному рівні нами визначено, що найбільш значущих змін капіляри клубочкової зони кіркової речовини зазнавали після 8 тижня експериментального дослідження. Візуалізовано, що їх простір був заповнений форменими елементами крові без ознак аглютинації еритроцитів навколо яких спостерігалась тонка світла смужка. Але слід зазначити, що просвіт капілярів був неправильної форми, а їх оболонка зазнавала деструктивних змін у вигляді відшарувань внутрішньої оболонки у просвіт. Оточуюча їх паренхіма візуалізувалась з ознаками порушень гемодинаміки та з ознаками Фареуса–Ліндквіста феномену (рис. 5. 8).



Умовні позначки: 1 – клубочкова зона; 2 – цитоплазма адренокортикоцитів клубочкової зони; 3 – мікросудинна стінка з ознаками деструкції; 4 – оптично світлий вміст капілярів; 5 – формені елементи крові.

Рисунок 5. 8 – Морфофункціональні зміни мікросудинної стінки обмінних мікросудин у складі клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів після 8 тижня експериментального дослідження.

Електронограма. Збільшення 10000.

Венули, як ємнісна ланка ГМЦР клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз, на пізніх термінах експериментального дослідження реагували дещо по-іншому та спостерігались як явища вазоконстрикції, так і явища вазодилатації в залежності від терміну введення лабораторним тваринам комплексу ХХД.

Морфометрично визначено і статистично підтверджено, що після 8 тижня експерименту у порівнянні з контрольними показниками середній показник загального діаметру венул статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,16 рази. Після 12 тижня введення ХХД у порівнянні з групою контролю вищезначений показник статистично достовірно при $p < 0,05$ незначно збільшувався у 1,02 рази, а у порівнянні з попереднім терміном експериментального дослідження навпаки статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,14 рази. Після 16 тижня експерименту у порівнянні з групою контролю вищезначений показник статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,19 рази, і у порівнянні з попереднім терміном експериментального дослідження статистично достовірно при $p < 0,05$ теж збільшувався у 1,14 рази (рис. 5. 9).

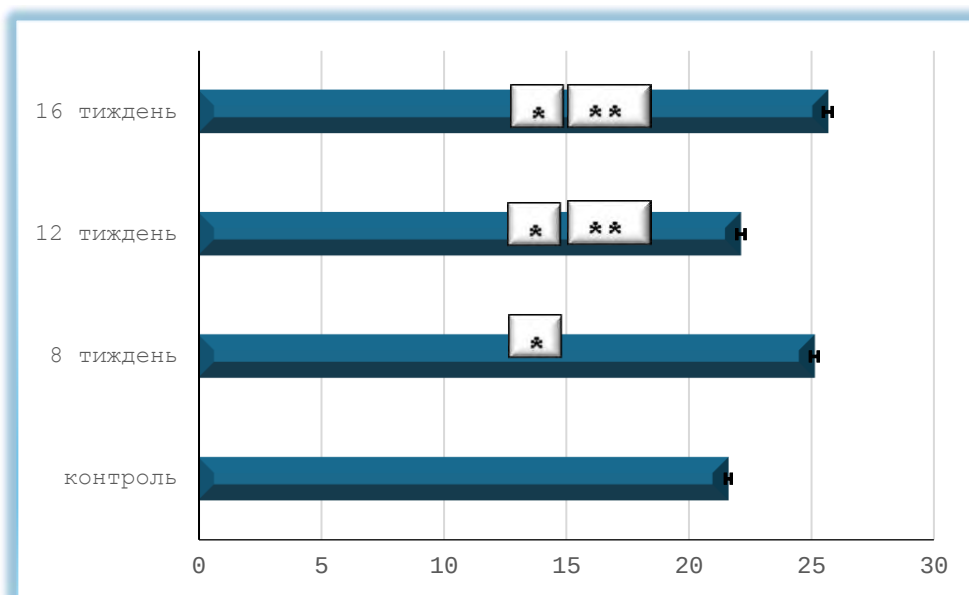


Рисунок 5. 9 – Морфометрична характеристика змін середніх показників загальних діаметрів венул клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на пізніх термінах експериментального дослідження

Подібні зміни спостерігались і з показниками середнього діаметру просвітів ємнісних мікросудин у клубочковій зоні кіркової речовини надниркових залоз на пізніх термінах експериментального дослідження.

Морфометрично визначено і статистично підтверджено, що після 8 тижня експерименту, у порівнянні з контрольними показниками, середній показник загального діаметру венул статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,15 рази. Після 12 тижня введення ХХД у порівнянні з групою контролю вищезначений показник статистично достовірно при $p < 0,05$ незначно збільшувався у 1,03 рази, а у порівнянні з попереднім терміном експериментального дослідження навпаки статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,13 рази.

Після 16 тижня експерименту у порівнянні з групою контролю вищезначений показник статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,18 рази, і у порівнянні з попереднім терміном експериментального дослідження статистично достовірно при $p < 0,05$ теж збільшувався у 1,15 рази (рис. 5. 10).

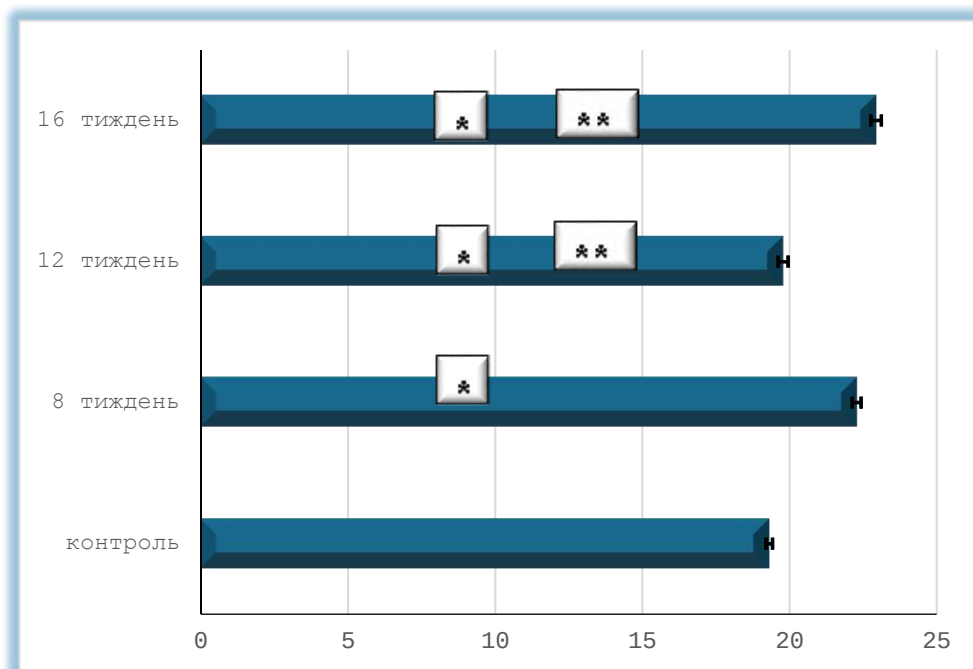


Рисунок 5. 10 – Морфометрична характеристика змін середніх показників діаметрів просвітів венул клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на пізніх термінах експериментального дослідження

Аналізуючи отримані дані, щодо морфометричних змін показників середньої товщини судинної стінки ємнісних мікросудин встановлено, що після 8 тижня експерименту у порівнянні з контрольними показниками середній показник загального діаметру венул статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,15 рази. Після 12 тижня введення ХХД у порівнянні з групою контролю вищезначений показник статистично недостовірно у межах статистичної похибки при $p < 0,05$ незначно збільшувався у 1,02 рази, а у порівнянні з попереднім терміном експериментального дослідження навпаки статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,13 рази. Після 16 тижня експерименту у порівнянні з групою контролю вищезначений показник статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,21 рази, і у порівнянні з попереднім терміном експериментального дослідження статистично достовірно при $p < 0,05$ теж збільшувався у 1,18 рази (рис. 5. 11).

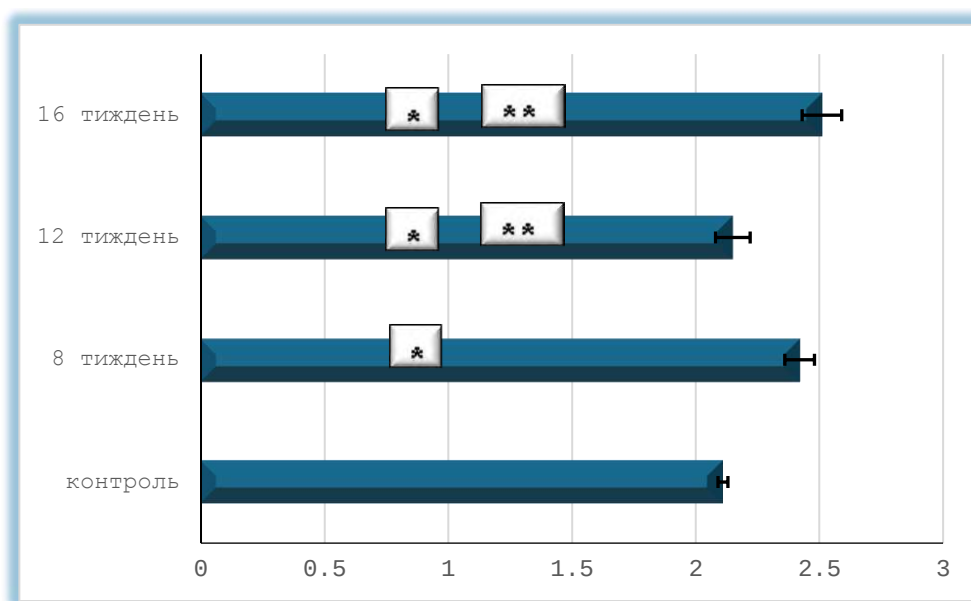


Рисунок 5. 11 – Морфометрична характеристика змін середніх показників товщини мікросудинної стінки венул клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на пізніх термінах експериментального дослідження

Таким чином після проведеного експериментального дослідження нами встановлено, що на пізніх термінах спостереження за лабораторними тваринами

реакція елементів ГМЦР клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз проявлялась у вигляді судинних та позасудинних порушень мікроциркуляції. Після 8 тижня експерименту артеріоли, як резистивна ланка ГМЦР, реагували явищами вазоконстрикції з суттєвими деструктивними змінами мікросудинної стінки, капіляри, як обмінна ланка, реагували теж явищами вазоконстрикції з візуалізованими деструктивними змінами мікросудинної стінки у вигляді відшарування внутрішньої оболонки у просвіт, венули, як ємнісна ланка, навпаки реагували явищами вазодилатації з ознаками сладж-синдрому та розволокненням сполучнотканинного компонента внутрішнього шару мікросудинної стінки.

Після 12 тижня експериментального дослідження артеріоли і капіляри реагували явищами вазодилатації з формуванням у своїх просвітах внутрішньосудинних розладів мікроциркуляції у вигляді формування сладж синдрому, а венули візуалізувались з ознаками вазоконстрикційних явищ.

Після 16 тижня спостереження за лабораторними тваринами встановлено, що артеріоли реагували ще більшим розширенням як у порівнянні з групою контролю, так і у порівнянні з попереднім терміном спостереження, капіляри зазнавали вазодилатаційних ознак у порівнянні з попереднім терміном спостережень, але у порівнянні з групою контролю набували вазоконстрикційних ознак, венули знаходились у стані вазодилатації.

5. 1. 2 Реакція елементів гемомікроциркуляторного русла пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз лабораторних тварин на пізніх термінах експериментального дослідження

Пучкова зона кіркової речовини надниркових залоз, як описано у розділі 3 є найтовщою зоною кіркової речовини, а елементи ГМЦР реагували по-різному відповідно до терміну введення лабораторним тваринам комплексу ХХД. Артеріоли після 8 тижня експерименту змінювали середній показник загального

діаметру у порівнянні з контрольними показниками статистично недостовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,02 рази, після 12 тижня спостережень за лабораторними тваринами вищезначений показник навпаки статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,11 рази, і після 16 тижня експерименту цей показник статистично достовірно при $p < 0,05$ теж збільшувався у 1,13 рази і до кінця експерименту не набував значень контрольної групи тварин, а артеріоли знаходились у стані вазодилатації.

У порівнянні з попередніми термінами експериментального дослідження, на пізніх його термінах, нами морфометрично визначено та статистично підтверджено, що після 12 тижня резистивна ланка пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз статистично достовірно при $p < 0,05$ зазнавала значного розширення у 1,12 рази.

Після 16 тижня визначалась аналогічна тенденція і середній показник загального діаметру артеріол статистично достовірно при $p < 0,05$ був більшим за аналогічний показник після 12 тижня експериментального дослідження у 1,04 рази (рис. 5. 12).

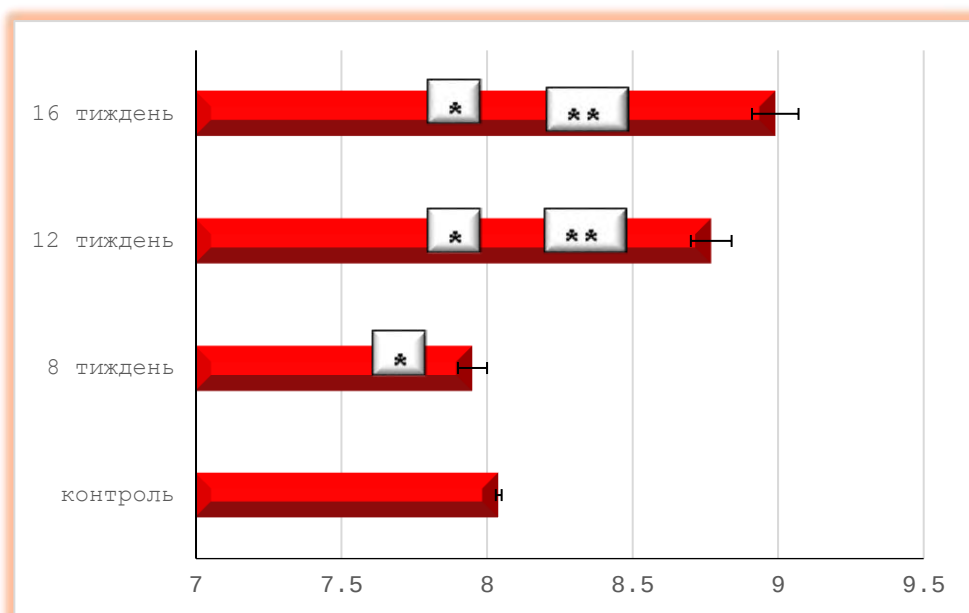


Рисунок 5. 12 – Морфометрична характеристика змін середніх показників загальних діаметрів артеріол пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на пізніх термінах експериментального дослідження.

Проаналізувавши зміни середніх показників діаметрів просвітів артеріол пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз, на пізніх термінах експериментального дослідження, нами визначено, що після 8 тижня експерименту у порівнянні з групою контролю вищезначений показник статистично достовірно при $p < 0,05$ не відрізнявся і знаходився у межах статистичної похибки. Після 12 тижня експерименту цей показник статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,11 рази і після 16 тижня вищезначений показник теж був статистично достовірно при $p < 0,05$ більшим у 1,13 рази.

Провівши морфометричний і статистичний аналіз у порівнянні з попередніми термінами спостережень нами визначено, що після 12 тижня експериментального дослідження просвіт артеріол статистично достовірно при $p < 0,05$ розширювався у 1,11 рази, а після 16 тижня спостережень за лабораторними тваринами вищезначений показник продовжував змінюватись і статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,03 рази (рис. 5. 13).

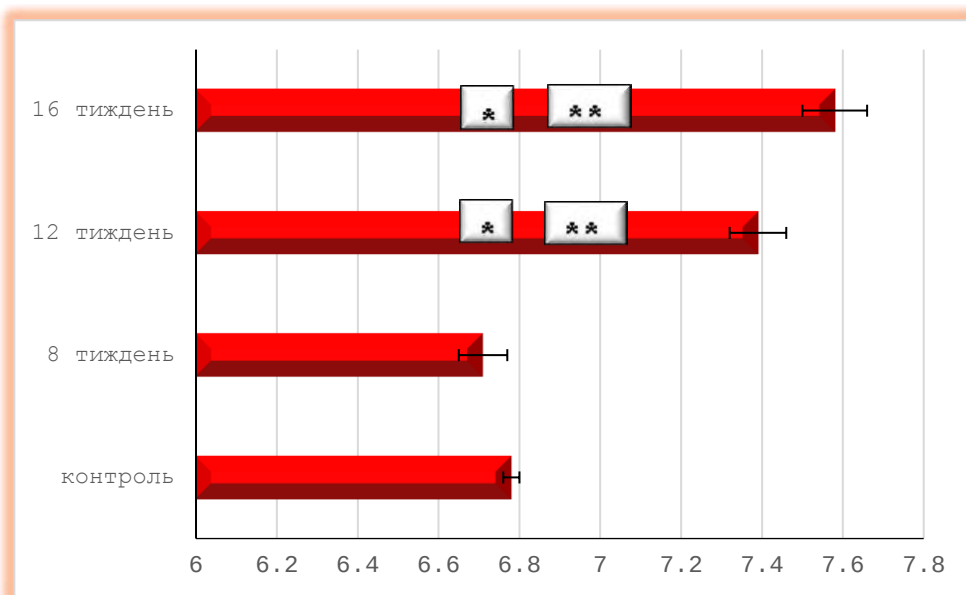


Рисунок 5. 13 – Морфометрична характеристика змін показників середніх діаметрів просвітів артеріол пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на пізніх термінах експериментального дослідження

Проаналізувавши динаміку змін товщини мікросудинної стінки артеріол пучкової зони нами встановлено, що у порівнянні з групою контролю після 8

тижня експерименту, вищезначений показник статистично достовірно при $p < 0,05$ не відрізнявся від групи контролю і знаходився у межах статистичної похибки. Після 12 тижня експерименту, у порівнянні з групою контролю, цей показник збільшувався і статистично достовірно при $p < 0,05$ був більшим у 1,09 рази. Після 16 тижня експериментального дослідження мікросудинна стінка артеріол статистично достовірно при $p < 0,05$ розширювалась у 1,12 рази.

У порівнянні з попередніми термінами спостережень нами визначено, що після 12 тижня експериментального дослідження показник середньої товщини мікросудинної стінки артеріол статистично достовірно при $p < 0,05$ розширювався у 1,11 рази, а після 16 тижня спостережень за лабораторними тваринами вищезначений показник продовжував змінюватись, але статистично недостовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,03 рази (рис. 5. 14).

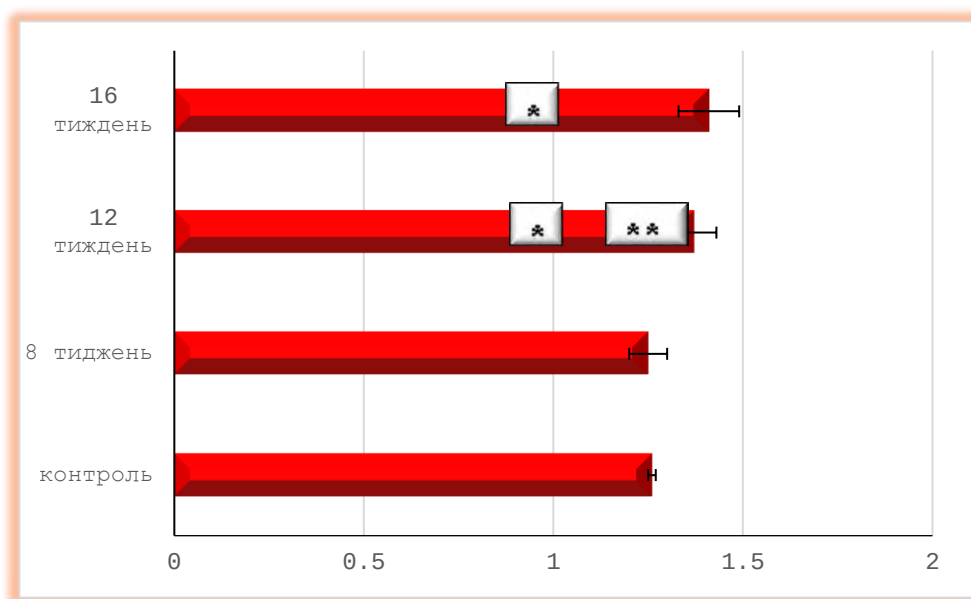
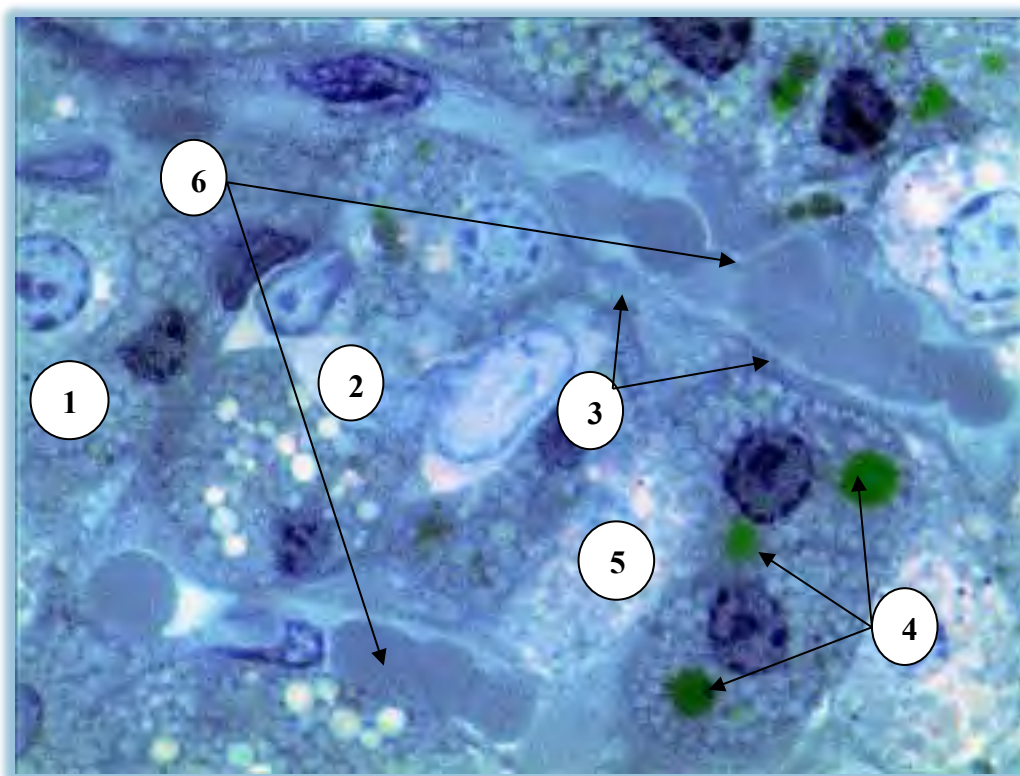


Рисунок 5. 14 – Морфометрична характеристика змін середніх показників товщини мікросудинної стінки артеріол пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на пізніх термінах експериментального дослідження

На світлооптичному рівні нами визначено, що резистивна ланка пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз на пізніх термінах експериментального дослідження зазнавала деструктивних змін. Мікросудинна

стінка візуалізувалась розширеною, а у їх просвітах визначались внутрішньосудинні розлади мікроциркуляції з формуванням декстранових складжів.

Таким чином сформований складж-феномен вже після 16 тижня експерименту призводить до закупорювання мікросудин резистивної ланки та відокремлення плазми крові від її формених елементів, що у подальшому призводить до повної зупинки опірності судин і, внаслідок порушення трофічної функції оточуючої їх паренхіми, до некрозу (рис. 5. 15).



Умовні позначки: 1 – пучкова зона кіркової речовини; 2 – спонгіоцити; 3 – мікросудинна стінка з ознаками розшарування; 4 – гранули ліпофусцину; 5 – губчасті кортикостероцити з ознаками повної дегрануляції секреторних гранул; 6 – сформований декстрановий складж-феномен.

Рисунок 5. 15 – Зміни резистивної ланки ГМЦР пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів після 16 тижня експериментального дослідження.

Напівтонкий зріз. Забарвлення: метиленовим синім.

Зб.: ок.10, об. 100.

Враховуючи, що ГМЦР надниркових залоз в цілому є єдиною системою мікросудин, нами проведений аналіз змін обмінної ланки мікросудинної мережі пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз на пізніх термінах експериментального дослідження. Так, середній показник загального діаметру капілярів після 8 тижня експерименту у порівнянні з контрольними показниками статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,18 рази, після 12 тижня експерименту вищезначений показник теж статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,12 рази, і після 16 тижня експериментального дослідження середній показник загального діаметру капілярів теж був статистично достовірно при $p < 0,05$ меншим у 1,06 рази, у порівнянні з контролем. У порівнянні з попередніми термінами експериментального дослідження, на пізніх його термінах, нами морфометрично визначено та статистично підтверджено, що після 12 тижня обмінна ланка пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз статистично достовірно при $p < 0,05$ зазнавала розширення у 1,06 рази. Після 16 тижня визначалась аналогічна тенденція і середній показник загального діаметру капілярів статистично достовірно при $p < 0,05$ був більшим за аналогічний показник після 12 тижня експериментального дослідження у 1,05 рази (рис. 5. 16).

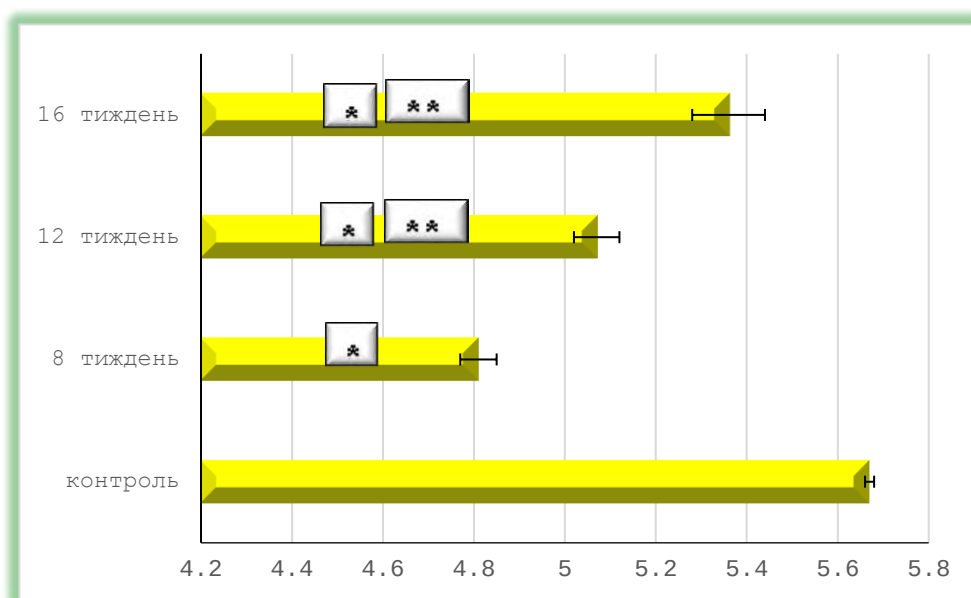


Рисунок 5. 16 – Морфометрична характеристика змін середніх показників загальних діаметрів капілярів пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на пізніх термінах експериментального дослідження

Провівши аналіз змін середніх показників діаметрів просвітів капілярів пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз на пізніх термінах експериментального дослідження нами визначено, що після 8 тижня експерименту, у порівнянні з групою контролю, вищезначений показник статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,18 рази. Після 12 тижня експерименту цей показник статистично достовірно при $p < 0,05$ теж був меншим у 1,12 рази, і після 16 тижня вищезначений показник теж був статистично достовірно при $p < 0,05$ меншим у 1,07 рази.

Провівши морфометричний і статистичний аналіз у порівнянні з попередніми термінами спостереження нами визначено, що із 12 тижня експериментального дослідження просвіт капілярів статистично достовірно при $p < 0,05$ розширювався у 1,07 рази, а після 16 тижня спостережень за лабораторними тваринами вищезначений показник продовжував змінюватись і статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,06 рази (рис. 5. 17).

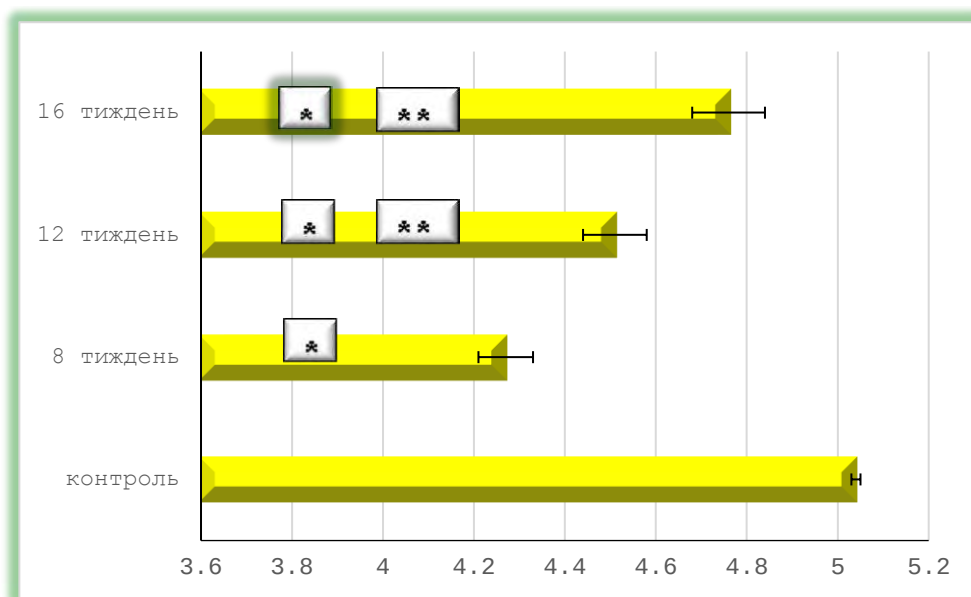


Рисунок 5. 17 – Морфометрична характеристика змін показників середніх діаметрів просвітів капілярів пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на пізніх термінах експериментального дослідження

Провівши аналіз морфометричних змін мікросудинної стінки капілярів пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на пізніх

термінах експериментального дослідження, нами визначено і статистично підтверджено, що як у порівнянні з контрольними показниками, так і у порівнянні з попередніми термінами експериментального дослідження на пізніх термінах спостереження середній показник товщини мікросудинної стінки обмінних мікросудин статистично достовірно при $p < 0,05$ не змінювався і знаходився у межах статистичної похибки (рис. 5. 18).

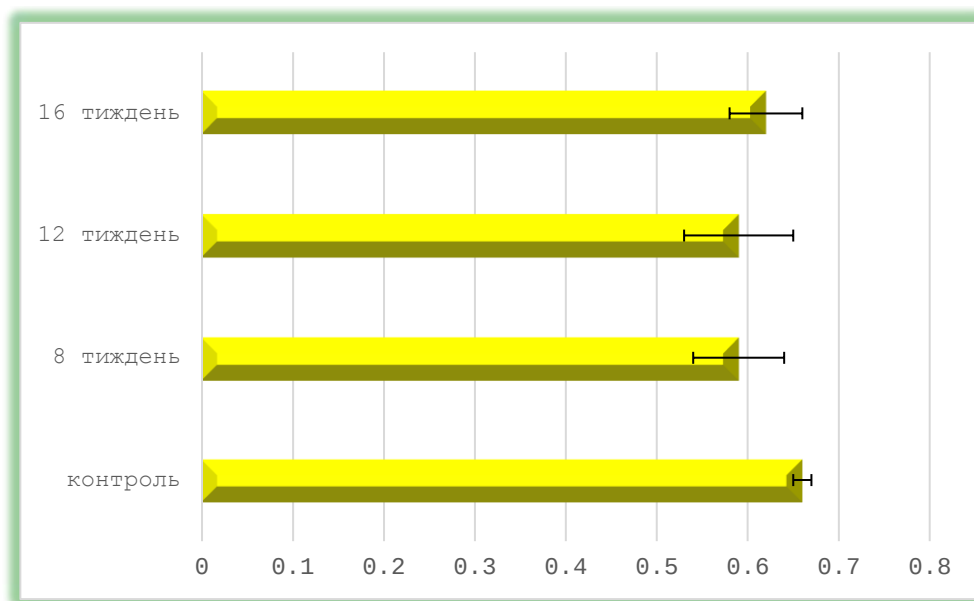
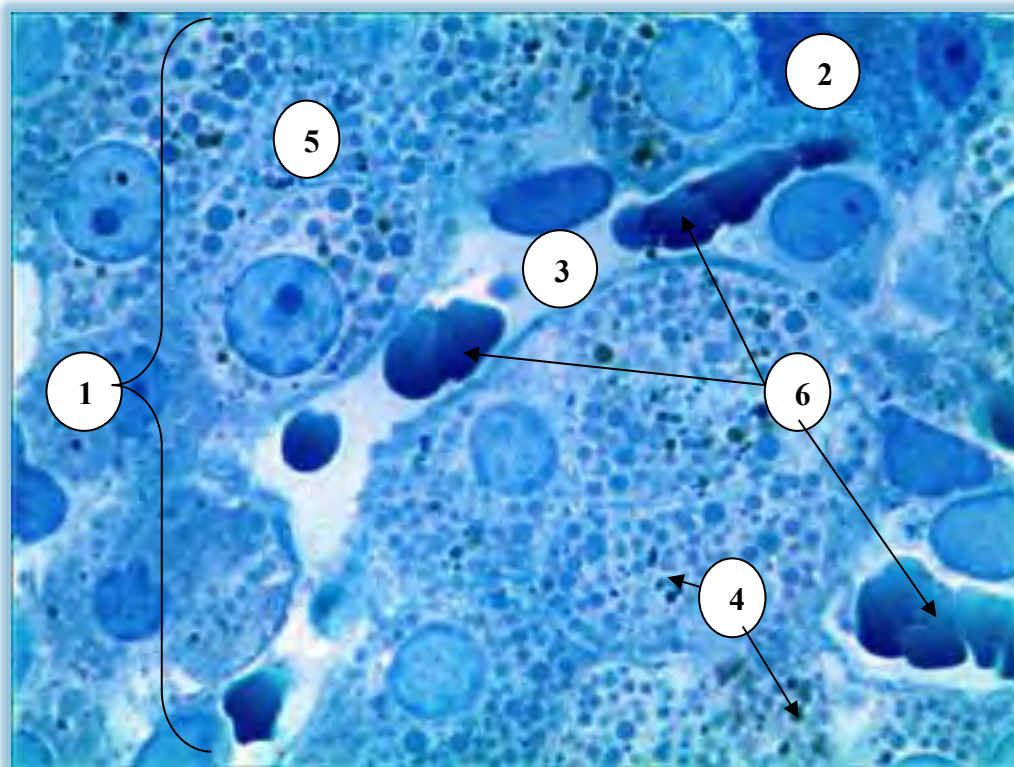


Рисунок 5. 18 – Морфометрична характеристика змін середніх показників товщини мікросудинної стінки капілярів пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на пізніх термінах експериментального дослідження

На світлооптичному рівні нами визначено, що після 8 тижня експериментального дослідження обмінні капіляри пучкової зони надниркових залоз розмішувались між групами спонгіоцитів і безпосередньо контактували з ними. За рахунок активного накопичення в цитоплазмі губчастих кортикостероцитів у своїй цитоплазмі секреторних гранул, їх ядерно-цитоплазматичне співвідношення збільшувалось (спонгіоцити у активному функціональному стані) і групи цих кортикоцитів стискали обмінні капіляри.

Паралельно з цим нами зафіксовано зміни реологічних властивостей крові за рахунок феномену Фареуса-Ліндквіста, який встановлює, що чим менше

просвіт капілярів тим менше в'язкість крові в результаті чого утворюється сладж-синдром. Зміни гемодинамічних умов, на нашу думку, призводять до часткового, або повного тромбування просвіту обмінних капілярів пучкової зони, що призводить до різкого сповільненню руху крові та відокремленням формених елементів від плазми (рис. 5. 19).



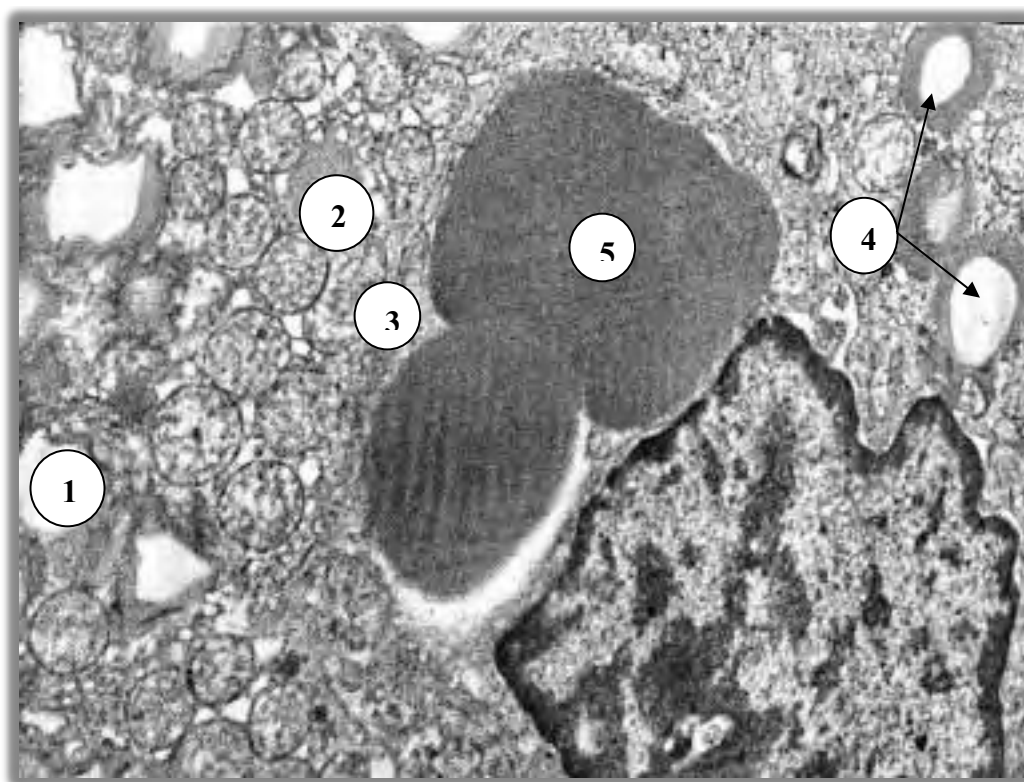
Умовні позначки: 1 – пучкова зона кіркової речовини; 2 – спонгіоцити; 3 – просвіт обмінних капілярів; 4 – жирові включення; 5 – губчасті кортикостероцити з ознаками накопичення секреторних гранул; 6 – сформований декстрановий сладж-феномен.

Рисунок 5. 19 – Зміни обмінної ланки ГМЦР пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів після 8 тижня експериментального дослідження. Напівтонкий зріз. Забарвлення: метиленовим синім.

Зб.: ок.10, об. 100.

Суттєво доповнюючи матеріали, отримані нами при вивченні структурних змін обмінних капілярів пучкової зони на субмікроскопічному рівні після 16 тижня експериментального дослідження, нами визначено, що стінка обмінних

мікросудин піддавалась дезорганізації її основних компонентів або зовсім не візуалізувались, або визначились окремі фрагментовані ділянки у вигляді тонкої осмієфільної смужки. Капіляри знаходились у тісному контакті з пікнотичними ядрами спонгіоцитів, а цитоплазма їх була заповнена спустошеними секреторними гранулами, на місці яких візуалізувались оптичносвітлі порожнисті утворення. Просвіт обмінних капілярів був щільно закупорений декстриновими сладжами (рис. 5. 20).



Умовні позначки: 1 – пучкова зона; 2 – цитоплазма спонгіоцитів; 3 – мікросудинна стінка з ознаками деструкції; 4 – порожні секреторні гранули; 5 – декстрановий сладж у просвіті.

Рисунок 5. 20 – Морфофункціональні зміни мікросудинної стінки обмінних мікросудин у складі пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів після 16 тижня експериментального дослідження. Електронограма.

Збільшення 10000.

Венули пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз на пізніх термінах експериментального дослідження реагували на введення комплексу

ХХД по-іншому, на відміну від резистивних та обмінних мікросудин. Так, після 8 тижня експерименту, у порівнянні з контрольними показниками, середній показник загального діаметру венул статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,15 рази.

Після 12 тижня введення ХХД, у порівнянні з групою контролю, вищезначений показник статистично достовірно при $p < 0,05$ незначно збільшувався у 1,02 рази, а у порівнянні з попереднім терміном експериментального дослідження навпаки статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,13 рази.

Після 16 тижня експерименту, у порівнянні з групою контролю, вищезначений показник статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,19 рази, і у порівнянні з попереднім терміном експериментального дослідження статистично достовірно при $p < 0,05$ теж збільшувався у 1,16 рази (рис. 5. 21).

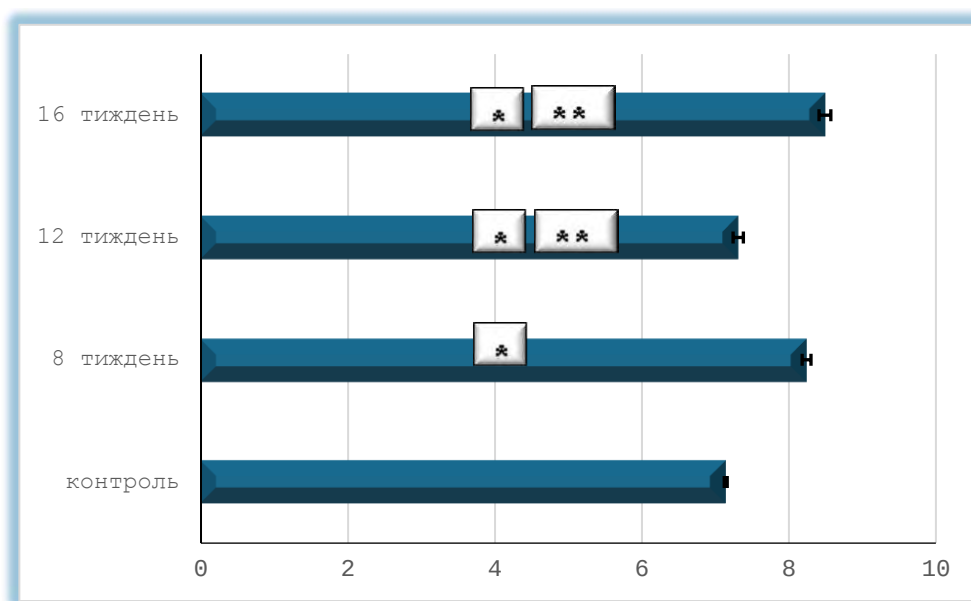


Рисунок 5. 21 – Морфометрична характеристика змін середніх показників загальних діаметрів венул пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на пізніх термінах експериментального дослідження

Подібні зміни спостерігались і з показниками середнього діаметру просвітів ємнісних мікросудин у клубочковій зоні кіркової речовини надниркових залоз на пізніх термінах експериментального дослідження.

Морфометрично визначено і статистично підтверджено, що після 8 тижня експерименту, у порівнянні з контрольними показниками, середній показник загального діаметру венул статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,15 рази.

Після 12 тижня введення ХХД, у порівнянні з групою контролю, вищезначений показник статистично достовірно при $p < 0,05$ незначно збільшувався у 1,04 рази, а у порівнянні з попереднім терміном експериментального дослідження навпаки статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,12 рази.

Після 16 тижня експерименту, у порівнянні з групою контролю, вищезначений показник статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,18 рази, і у порівнянні з попереднім терміном експериментального дослідження статистично достовірно при $p < 0,05$ теж збільшувався у 1,15 рази (рис. 5. 22).

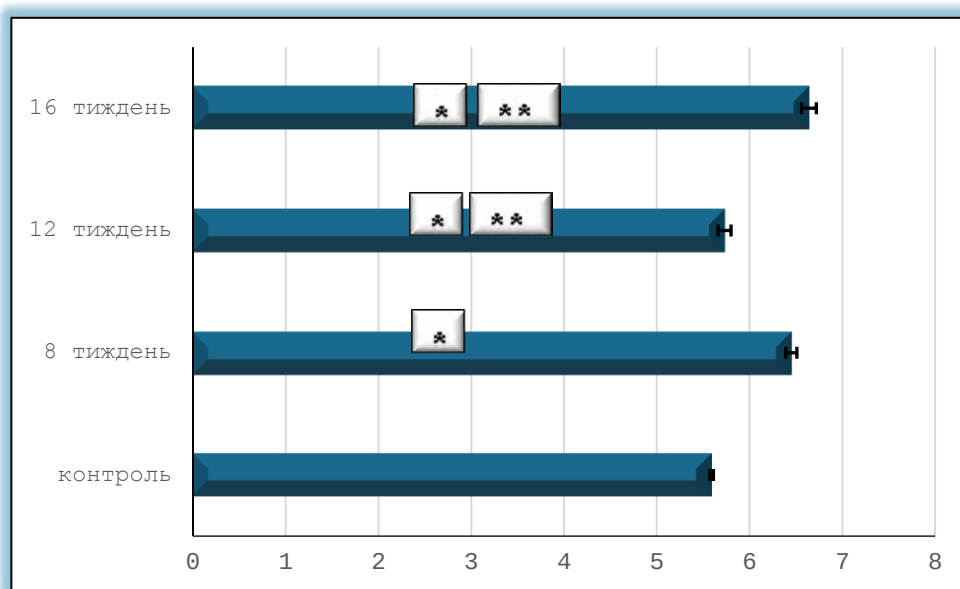


Рисунок 5. 22 – Морфометрична характеристика змін середніх показників діаметрів просвітів венул пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на пізніх термінах експериментального дослідження

Аналізуючи отримані дані щодо морфометричних змін показників середньої товщини судинної стінки ємнісних мікросудин встановлено, що після 8 тижня експерименту, у порівнянні з контрольними показниками, середній

показник загального діаметру венул статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,14 рази.

Після 12 тижня введення ХХД, у порівнянні з групою контролю, вищезначений показник статистично недостовірно у межах статистичної похибки при $p < 0,05$ незначно збільшувався у 1,06 рази, а у порівнянні з попереднім терміном експериментального дослідження навпаки статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,13 рази.

Після 16 тижня експерименту, у порівнянні з групою контролю, вищезначений показник статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,19 рази, і у порівнянні з попереднім терміном експериментального дослідження статистично достовірно при $p < 0,05$ теж збільшувався у 1,16 рази (рис. 5. 23).

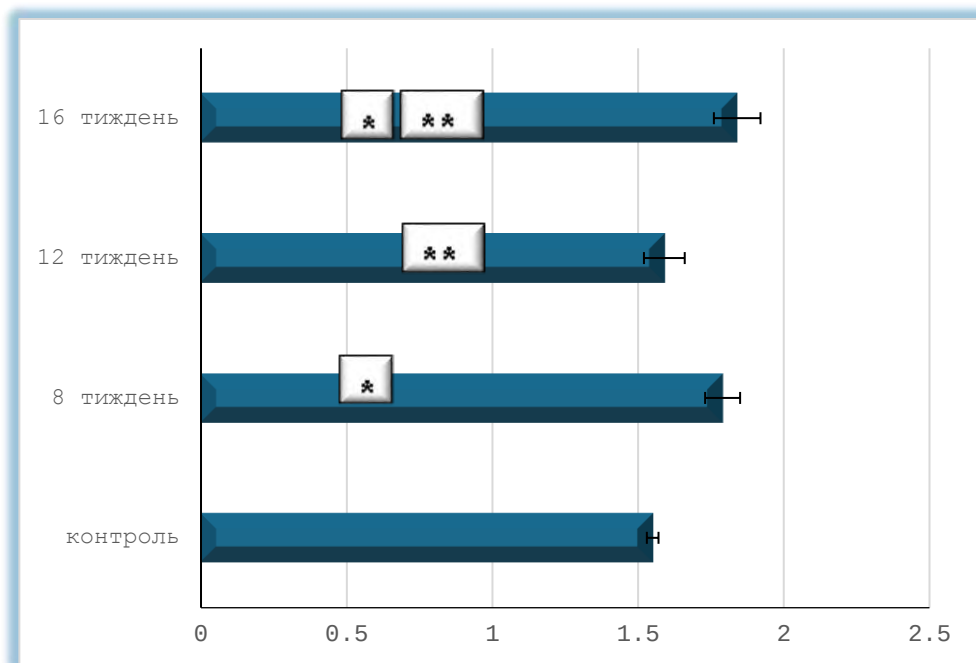


Рисунок 5. 23 – Морфометрична характеристика змін середніх показників товщини мікросудинної стінки венул пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на пізніх термінах експериментального дослідження

Таким чином, зміни мікросудинного русла пучкової зони подібні до реакції артеріол, капілярів і венул клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз.

5. 1. 3 Реакція елементів гемомікроциркуляторного русла сітчастої зони кіркової речовини надниркових залоз лабораторних тварин на пізніх термінах експериментального дослідження

Сітчаста зона кіркової речовини є найглибшою зоною і безпосередньо контактує з мозковою речовиною. Резистивна ланка ГМЦР сітчастої зони на пізніх термінах введення комплексу ХХД, після 8 тижня експерименту, середній показник загального діаметру артеріол у порівнянні з контрольними показниками статистично недостовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,02 рази, після 12 тижня спостережень за лабораторними тваринами вищезначений показник навпаки статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,09 рази, і після 16 тижня експерименту цей показник статистично достовірно при $p < 0,05$ теж збільшувався у 1,12 рази і до кінця експерименту не набував значень контрольної групи тварин, а артеріоли знаходились у стані вазодилатації.

У порівнянні з попередніми термінами експериментального дослідження, на пізніх його термінах, нами морфометрично визначено та статистично підтверджено, що після 12 тижня резистивна ланка сітчастої зони кіркової речовини надниркових залоз статистично достовірно при $p < 0,05$ зазнавала значного розширення у 1,11 рази, після 16 тижня визначалась аналогічна тенденція і середній показник загального діаметру артеріол статистично недостовірно при $p < 0,05$ був більшим за аналогічний показник після 12 тижня експериментального дослідження у 1,03 рази (рис. 5. 24).

Проаналізувавши зміни середніх показників діаметрів просвітів артеріол сітчастої зони кіркової речовини надниркових залоз на пізніх термінах експериментального дослідження, нами визначено, що після 8 тижня експерименту, у порівнянні з групою контролю, вищезначений показник статистично достовірно при $p < 0,05$ не відрізнявся і знаходився у межах статистичної похибки. Після 12 тижня експерименту цей показник статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,09 рази і після 16 тижня вищезначений

показник теж був статистично достовірно при $p < 0,05$ більшим у 1,11 рази. Провівши морфометричний і статистичний аналіз, у порівнянні з попередніми термінами спостережень, нами визначено, що з 12 тижня експериментального дослідження просвіт артеріол статистично достовірно при $p < 0,05$ розширювався у 1,11 рази, а після 16 тижня спостережень за лабораторними тваринами вищезначений показник продовжував змінюватись але статистично недостовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,02 рази (рис. 5. 25).

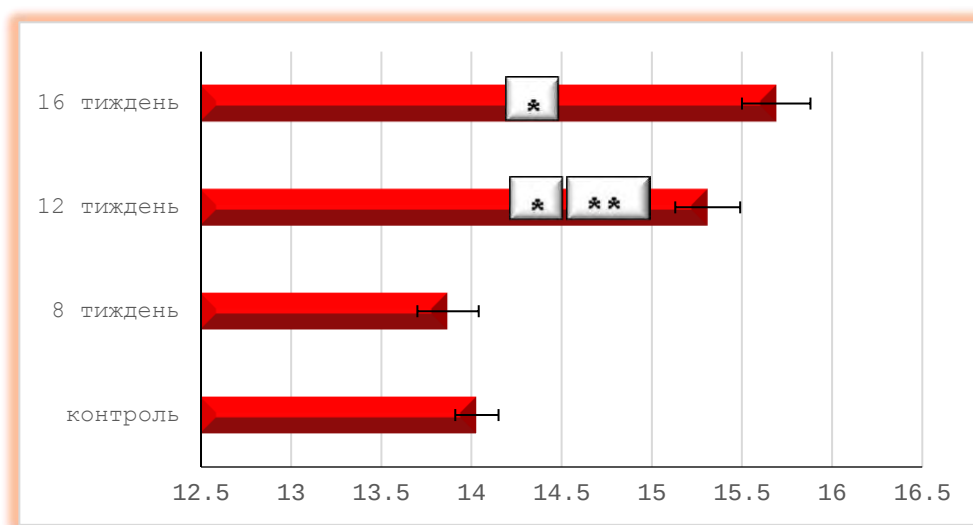


Рисунок 5. 24 – Морфометрична характеристика змін середніх показників загальних діаметрів артеріол сітчастої зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на пізніх термінах експериментального дослідження.

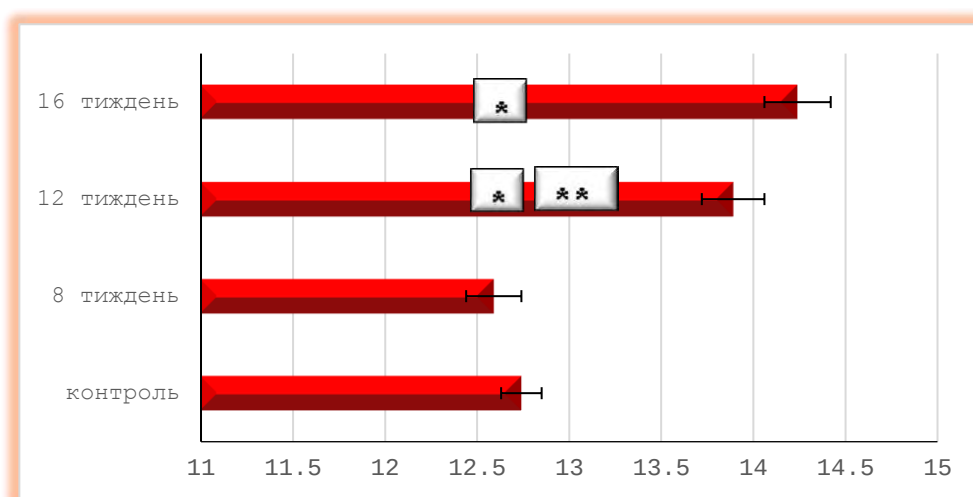


Рисунок 5. 25 – Морфометрична характеристика змін показників середніх діаметрів просвітів артеріол сітчастої зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на пізніх термінах експериментального дослідження

Морфометричні і статистичні дослідження підтвердили важливість аналізу змін мікросудинної стінки судин опору. Так, у порівнянні з групою контролю, після 8 тижня експерименту середній показник товщини резистивної ланки ГМЦР статистично недостовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,01 рази. Після 12 тижня експерименту у порівнянні з групою контролю цей показник відновлювався і статистично достовірно при $p < 0,05$ був більшим у 1,08 рази. Після 16 тижня експериментального дослідження мікросудинна стінка артеріол статистично достовірно при $p < 0,05$ розширювалась у 1,11 рази. У порівнянні з попередніми термінами спостережень нами визначено, що з 12 тижня експериментального дослідження показник середньої товщини мікросудинної стінки артеріол статистично достовірно при $p < 0,05$ розширювався у 1,11 рази, а після 16 тижня спостережень за лабораторними тваринами вищезначений показник продовжував змінюватись і статистично недостовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,02 рази (рис. 5. 26).

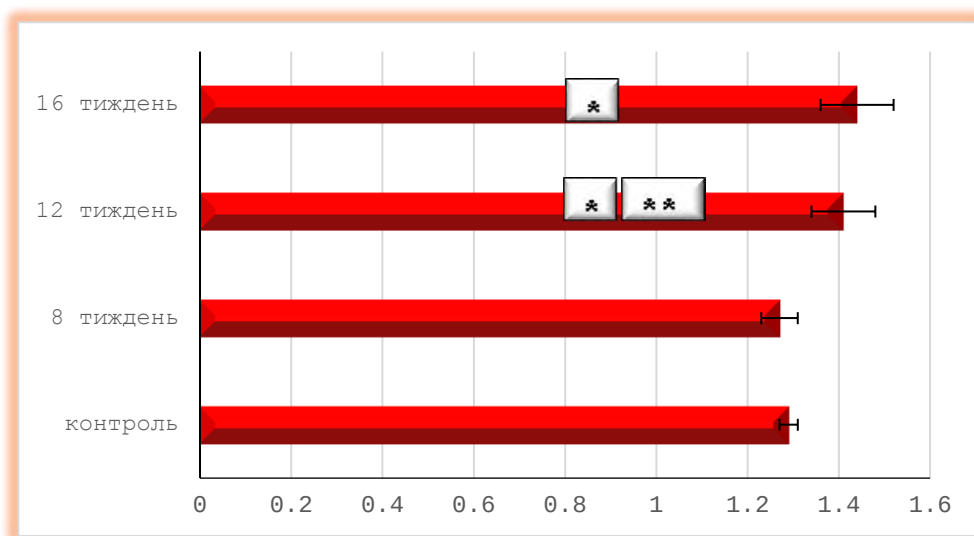


Рисунок 5. 26 – Морфометрична характеристика змін середніх показників товщини мікросудинної стінки артеріол сітчастої зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на пізніх термінах експериментального дослідження

Аналіз гемодинамічних та структурних змін обмінних мікросудин встановив, що середній показник загального діаметру капілярів сітчастої зони

після 8 тижня експерименту, у порівнянні з контрольними показниками, статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,19 рази, після 12 тижня експерименту вищезначений показник теж статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,12 рази, і після 16 тижня експериментального дослідження середній показник загального діаметру капілярів теж був статистично достовірно при $p < 0,05$ меншим у 1,06 рази у порівнянні з контролем.

У порівнянні з попередніми термінами експериментального дослідження, на пізніх його термінах, нами морфометрично визначено та статистично підтверджено, що після 12 тижня обмінна ланка сітчастої зони кіркової речовини надниркових залоз статистично достовірно при $p < 0,05$ зазнавала розширення у 1,07 рази, а після 16 тижня визначалась аналогічна тенденція і середній показник загального діаметру капілярів статистично достовірно при $p < 0,05$ був більшим за аналогічний показник після 12 тижня експериментального дослідження у 1,06 рази (рис. 5. 27).

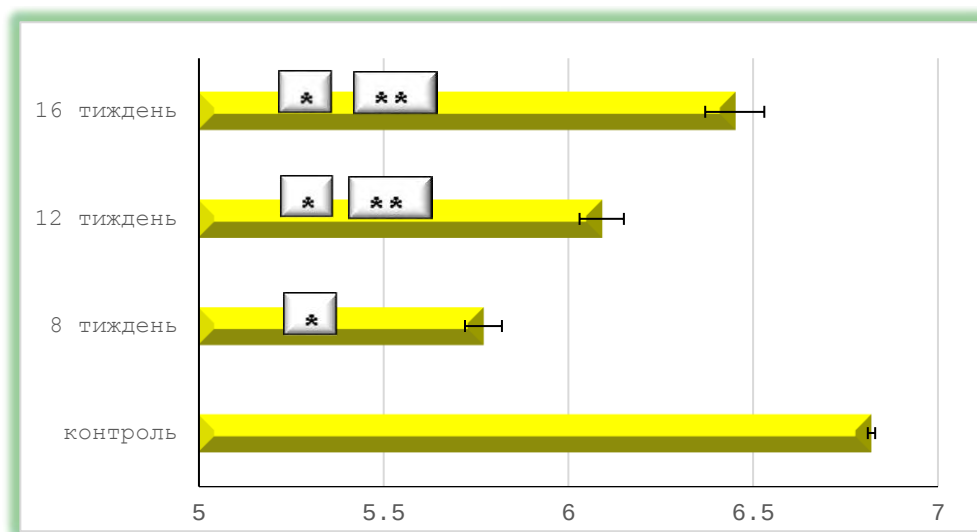


Рисунок 5. 27 – Морфометрична характеристика змін середніх показників загальних діаметрів капілярів сітчастої зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на пізніх термінах експериментального дослідження

Провівши аналіз змін середніх показників діаметрів просвітів капілярів сітчастої зони кіркової речовини надниркових залоз на пізніх термінах експериментального дослідження, нами визначено, що після 8 тижня

експерименту, у порівнянні з групою контролю, вищезначений показник статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,18 рази. Після 12 тижня експерименту цей показник статистично достовірно при $p < 0,05$ теж був меншим у 1,12 рази і після 16 тижня вищезначений показник теж був статистично достовірно при $p < 0,05$ меншим у 1,58 рази.

Провівши морфометричний і статистичний аналіз, у порівнянні з попередніми термінами спостереження, нами визначено, що після 12 тижня експериментального дослідження просвіт капілярів статистично достовірно при $p < 0,05$ розширювався у 1,05 рази, а після 16 тижня спостережень за лабораторними тваринами вищезначений показник продовжував змінюватись і статистично достовірно при $p < 0,05$ значно зменшувався у 1,41 рази (рис. 5. 28).

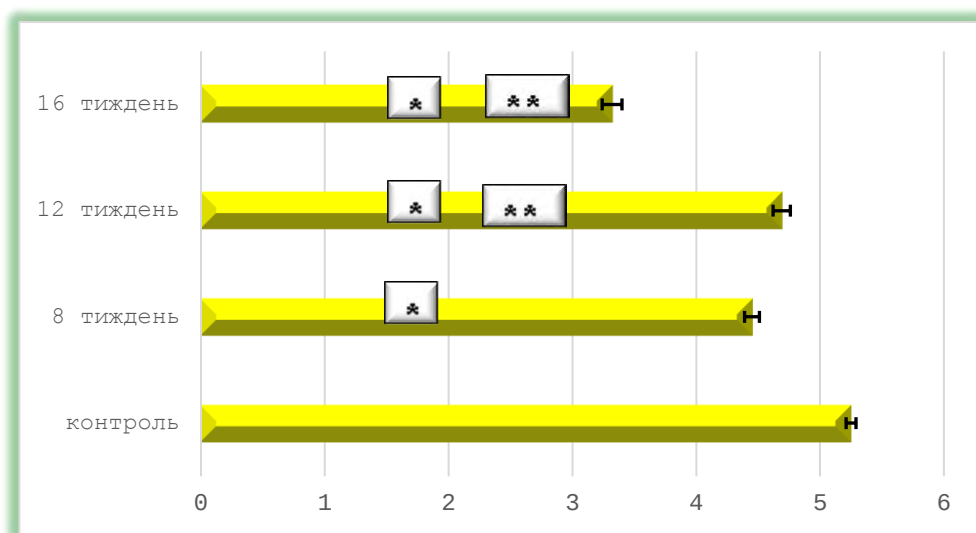


Рисунок 5. 28 – Морфометрична характеристика змін показників середніх діаметрів просвітів капілярів сітчастої зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на пізніх термінах експериментального дослідження

Провівши аналіз морфометричних змін мікросудинної стінки капілярів сітчастої зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на пізніх термінах експериментального дослідження, нами визначено і статистично підтверджено, що у порівнянні з групою контролю, після 8 тижня спостережень за лабораторними тваринами, середній показник мікросудинної стінки обмінної ланки статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,18 рази та після 12

тижня експерименту спостерігалась аналогічна тенденція і вищезначений показник теж статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,11 рази. Після 16 тижня спостережень цей показник відновлювався і статистично достовірно при $p < 0,05$ не відрізнявся від контрольних і знаходився у межах статистичної похибки таким чином на кінець експериментального дослідження вищезначений показник наближався до аналогічного показника контрольної групи тварин.

У порівнянні з попередніми термінами експериментального дослідження, на пізніх його термінах, нами морфометрично визначено та статистично підтверджено, що показник середньої товщини мікросудинної стінки статистично достовірно при $p < 0,05$ не відрізнявся від попередніх і знаходився у межах статистичної похибки (рис. 5. 29).

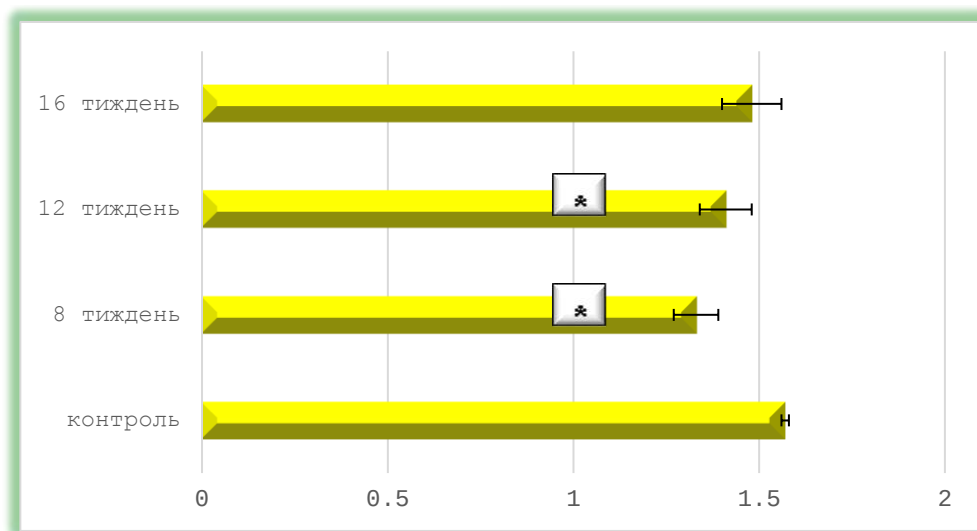
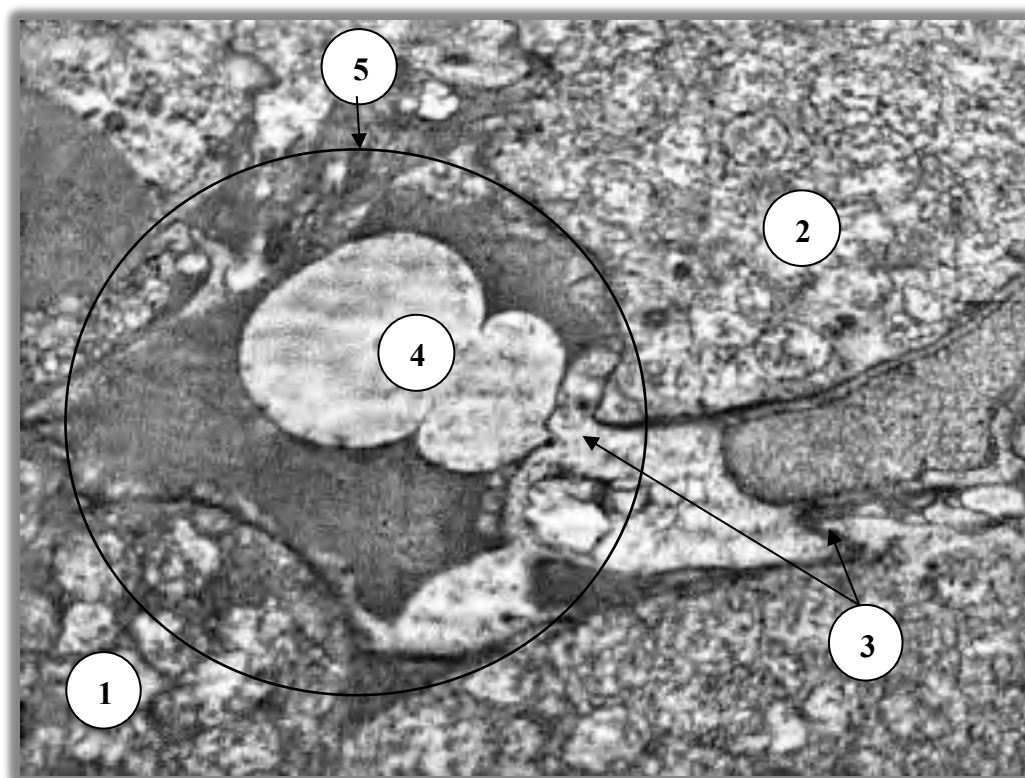


Рисунок 5. 29 – Морфометрична характеристика змін середніх показників товщини мікросудинної стінки капілярів сітчастої зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на пізніх термінах експериментального дослідження

При проведенні електронномікроскопічного дослідження та аналізу отриманих електроннограм, нами визначено, що після 16 тижня експериментального дослідження мікросудинна стінка капілярів зазнавала суттєвих змін за рахунок утворення інвагінацій у просвіт капілярів та компресійних змін за рахунок утворення світлооптичних вакуолей та ділянок,

заповнених осмієфільним вмістом поза межами мікросудин, що за патологічними ознаками виявлялось як мікровилив у паренхіму сітчастої зони, розмежовуючи спонгіоцити один від одного, що у подальшому призводить до некротичних процесів у ділянці мікровиливу (рис. 5. 30).



Умовні позначки: 1 – спонгіоцити сітчастої зони; 2 – цитоплазма спонгіоцитів зі спустошеними секреторними гранулами; 3 – мікросудинна стінка з ознаками деструкції; 4 – вакуолізації некротичної ділянки; 5 – ділянка мікровиливу.

Рисунок 5. 30 – Деструктивні зміни мікросудинної стінки обмінних мікросудин з мікровиливами у паренхіму у складі сітчастої зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів після 16 тижня експериментального дослідження. Електроннограма. Збільшення 10000.

Таким чином у сітчастій зоні кіркової речовини надниркових залоз після 16 тижня введення лабораторним тваринам комплексу ХХД візуалізувалися незворотні зміни у обмінних процесах, які призводили до вакуолізації та некротизації окремих ділянок сітчастої зони, що безпосередньо буде впливати

на функціональну активність її клітинних структур в аспекті забезпечення і синтезу статевих гормонів.

Паралельно з цими нами визначена реакція ємнісної ланки сітчастої зони на пізніх термінах експерименту. Морфометрично визначено і статистично підтверджено, що після 8 тижня експерименту, у порівнянні з контрольними показниками, середній показник загального діаметру венул статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,13 рази.

Після 12 тижня введення комплексу ХХД у порівнянні з групою контролю вищезначений показник статистично достовірно при $p < 0,05$ незначно збільшувався у 1,02 рази, а у порівнянні з попереднім терміном експериментального дослідження навпаки статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,13 рази. Після 16 тижня експерименту, у порівнянні з групою контролю, вищезначений показник статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,19 рази, і у порівнянні з попереднім терміном експериментального дослідження статистично достовірно при $p < 0,05$ теж збільшувався у 1,16 рази (рис. 5. 31).

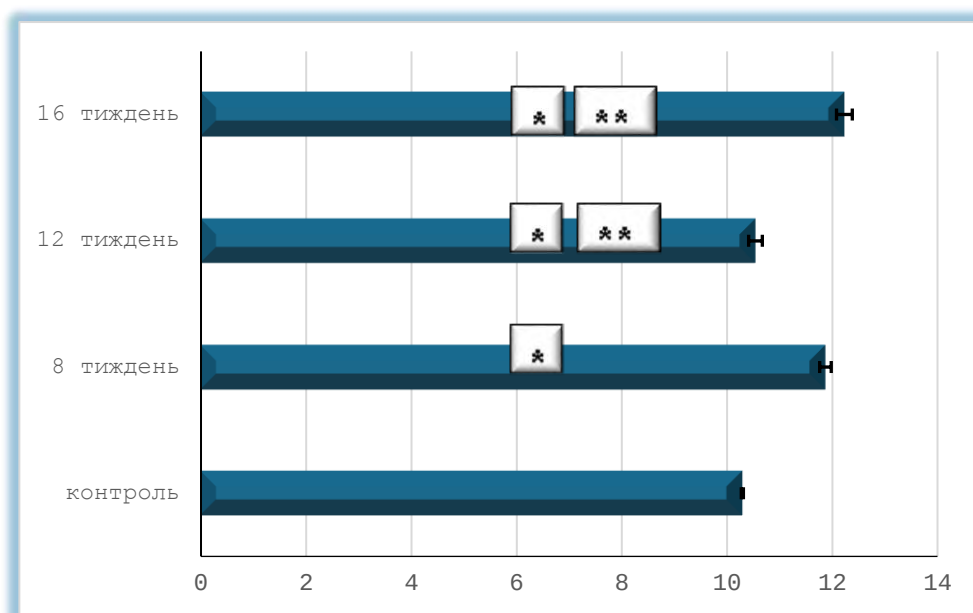


Рисунок 5. 31 – Морфометрична характеристика змін середніх показників загальних діаметрів венул сітчастої зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на пізніх термінах експериментального дослідження

Подібні зміни спостерігались і з показниками середнього діаметру просвітів ємнісних мікросудин у сітчастій зоні кіркової речовини надниркових залоз на пізніх термінах експериментального дослідження.

Морфометрично визначено і статистично підтверджено, що після 8 тижня експерименту, у порівнянні з контрольними показниками, середній показник загального діаметру венул статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,16 рази. Після 12 тижня введення ХХД у порівнянні з групою контролю вищезначений показник статистично достовірно при $p < 0,05$ незначно збільшувався у 1,03 рази, а у порівнянні з попереднім терміном експериментального дослідження навпаки статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,13 рази. Після 16 тижня експерименту, у порівнянні з групою контролю, вищезначений показник статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,19 рази, і у порівнянні з попереднім терміном експериментального дослідження статистично достовірно при $p < 0,05$ теж збільшувався у 1,17 рази (рис. 5. 32).

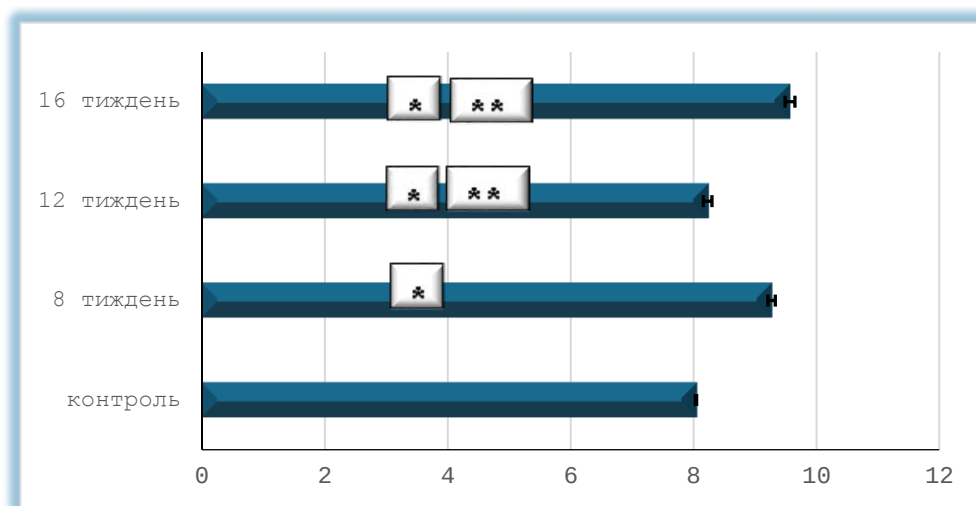


Рисунок 5. 32 – Морфометрична характеристика змін середніх показників діаметрів просвітів венул сітчастої зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на пізніх термінах експериментального дослідження

Аналізуючи отримані дані щодо морфометричних змін показників середньої товщини судинної стінки ємнісних мікросудин встановлено, що після 8 тижня

експерименту, у порівнянні з контрольними показниками, середній показник загального діаметру венул статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,15 рази. Після 12 тижня введення ХХД, у порівнянні з групою контролю, вищезначений показник статистично недостовірно у межах статистичної похибки при $p < 0,05$ незначно збільшувався у 1,03 рази, а у порівнянні з попереднім терміном експериментального дослідження навпаки статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,12 рази. Після 16 тижня експерименту, у порівнянні з групою контролю, вищезначений показник статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,18 рази, і у порівнянні з попереднім терміном експериментального дослідження статистично достовірно при $p < 0,05$ теж збільшувався у 1,16 рази (рис. 5. 33).

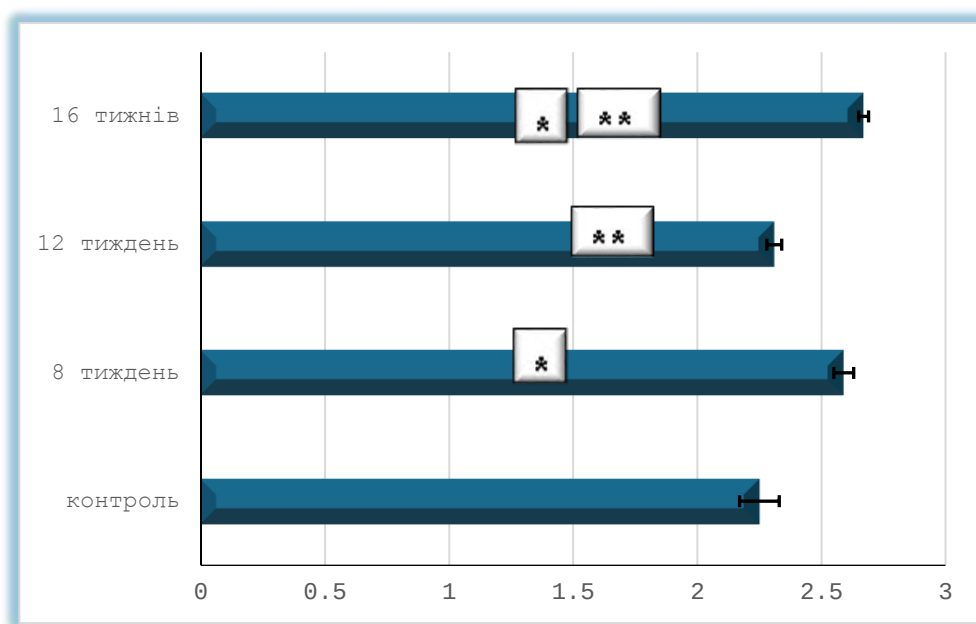


Рисунок 5. 33 – Морфометрична характеристика змін середніх показників товщини мікросудинної стінки венул сітчастої зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на пізніх термінах експериментального дослідження

5. 1. 4 Реакція елементів гемомікроциркуляторного русла мозкової речовини надниркових залоз лабораторних тварин на пізніх термінах експериментального дослідження

Після 8 тижня введення лабораторним тваринам комплексу ХХД нами встановлено, що артеріоли, як резистивна ланка ГМЦР мозкової речовини надниркових залоз, реагували явищами незначної вазоконстрикції. Їх середній загальний діаметр, статистично недостовірно при $p < 0,05$, зменшувався у 1,02 рази у порівнянні з контрольними показниками. Після 12 тижня експериментального дослідження показник середнього загального діаметру артеріол, статистично достовірно при $p < 0,05$, збільшувався у 1,09 рази у порівнянні з контрольними показниками та у порівнянні з попереднім терміном спостереження спостерігалась аналогічна динаміка і вищезначений показник при $p < 0,05$ теж збільшувався у 1,11 рази. Після 16 тижня введення лабораторним тваринам комплексу ХХД вищезначений показник статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався, як у порівнянні з контролем та і у порівнянні з попереднім терміном спостереження відповідно у 1,12 та 1,03 рази (рис. 5. 34).

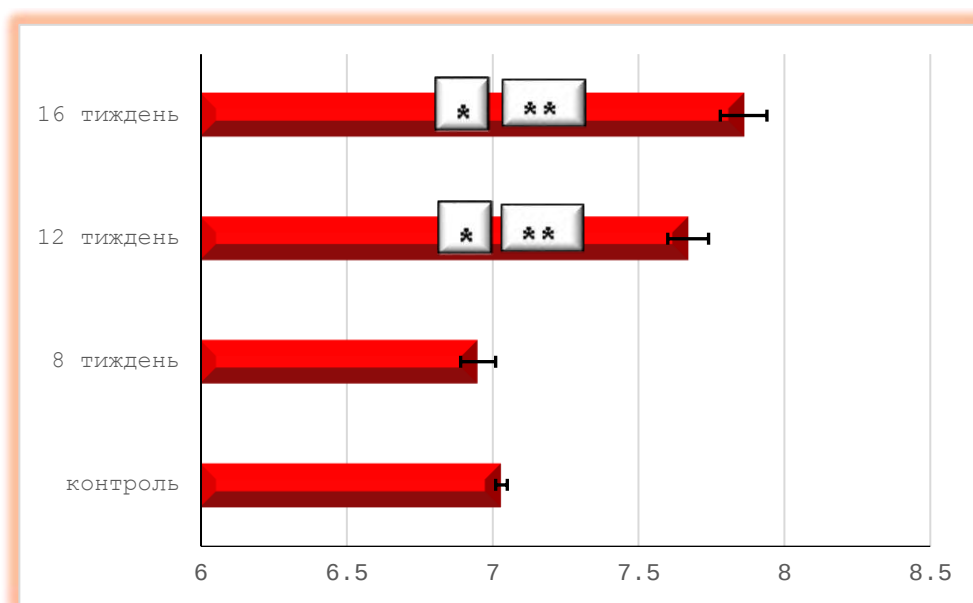


Рисунок 5. 34 – Морфометрична характеристика змін середніх показників загальних діаметрів артеріол мозкової речовини надниркових залоз білих щурів на пізніх термінах експериментального дослідження

Нами встановлені дані щодо динаміки змін показників середніх діаметрів просвітів артеріол мозкової речовини надниркових залоз на пізніх термінах експерименту. Так, після 8 тижня експериментального дослідження їх середній

діаметр просвіту, статистично недостовірно при $p < 0,05$, збільшувався у 1,01 рази у порівнянні з контрольними показниками.

Після 12 тижня експериментального дослідження показник середнього діаметру просвіту артеріол, статистично достовірно при $p < 0,05$, збільшувався у 1,09 рази у порівнянні з контрольними показниками, а у порівнянні з попереднім терміном спостереження вищезначений показник статистично достовірно при $p < 0,05$ теж збільшувався у 1,08 рази.

Після 16 тижня спостережень за лабораторними тваринами нами встановлено, що вищезначений показник статистично достовірно при $p < 0,05$, збільшувався у 1,12 рази у порівнянні з контрольними показниками, а у порівнянні з попереднім терміном спостереження показник середнього діаметру просвіту артеріол статистично достовірно при $p < 0,05$ теж збільшувався у 1,04 рази (рис. 5. 35).

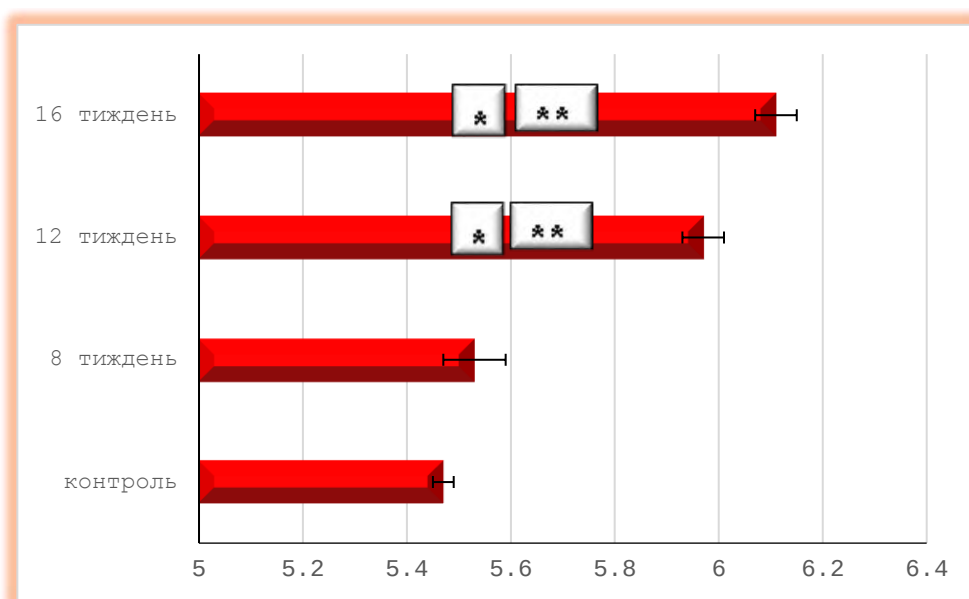


Рисунок 5. 35 – Морфометрична характеристика змін показників середніх діаметрів просвітів артеріол мозкової речовини надниркових залоз білих щурів на пізніх термінах експериментального дослідження

Паралельно з вищезначеними показниками нами визначена динаміка морфометричних змін середньої товщини стінки артеріол мозкової речовини надниркових залоз лабораторних тварин. Встановлено, що після 8 тижня

експериментального дослідження середній показник товщини судинної стінки артеріол, у порівнянні з контрольними показниками при $p < 0,05$, не відрізнявся і знаходився у межах статистичної похибки. Після 12 тижня експериментального дослідження середній показник товщини судинної стінки артеріол, статистично достовірно при $p < 0,05$, збільшувався у 1,09 рази у порівнянні з контрольними показниками, та у порівнянні з попереднім терміном спостереження спостерігалась аналогічна динаміка і вищезначений показник при $p < 0,05$ теж збільшувався у 1,11 рази. Після 16 тижня експерименту середній показник товщини судинної стінки артеріол, статистично достовірно при $p < 0,05$, збільшувався у 1,12 рази у порівнянні з контрольними показниками, та у порівнянні з попереднім терміном спостереження спостерігалась аналогічна динаміка і вищезначений показник при $p < 0,05$ теж збільшувався у 1,02 рази, але знаходився у межах статистичної похибки (рис. 5. 36).

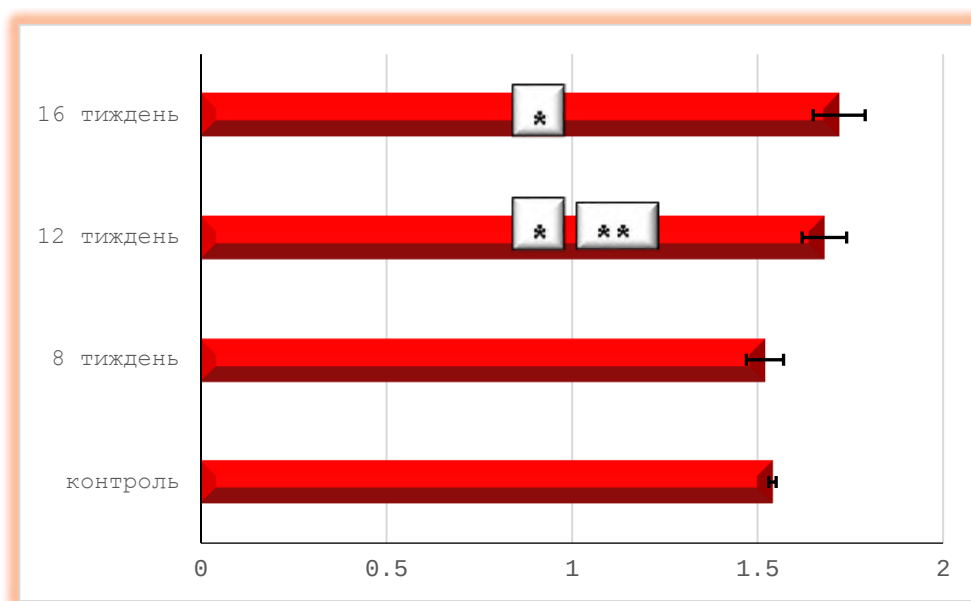


Рисунок 5. 36 – Морфометрична характеристика змін середніх показників товщини мікросудинної стінки артеріол мозкової речовини надниркових залоз білих щурів на пізніх термінах експериментального дослідження

Морфометрично встановлено та статистично підтверджено, що середній показник загального діаметру капілярів мозкової речовини після 8 тижня експерименту у порівнянні з контрольними показниками статистично

достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,18 рази, після 12 тижня експерименту вищезначений показник теж при $p < 0,05$ зменшувався у 1,12 рази, і після 16 тижня експериментального дослідження середній показник загального діаметру капілярів теж був при $p < 0,05$ меншим у 1,06 рази у порівнянні з контролем. У порівнянні з попередніми термінами експериментального дослідження, нами морфометрично визначено та статистично підтверджено, що після 12 тижня обмінна ланка мозкової речовини надниркових залоз статистично достовірно при $p < 0,05$ зазнавала розширення у 1,06 рази, а після 16 тижня визначалась аналогічна тенденція і середній показник загального діаметру капілярів статистично достовірно при $p < 0,05$ був більшим за аналогічний показник після 12 тижня експериментального дослідження у 1,06 рази (рис. 5. 37).

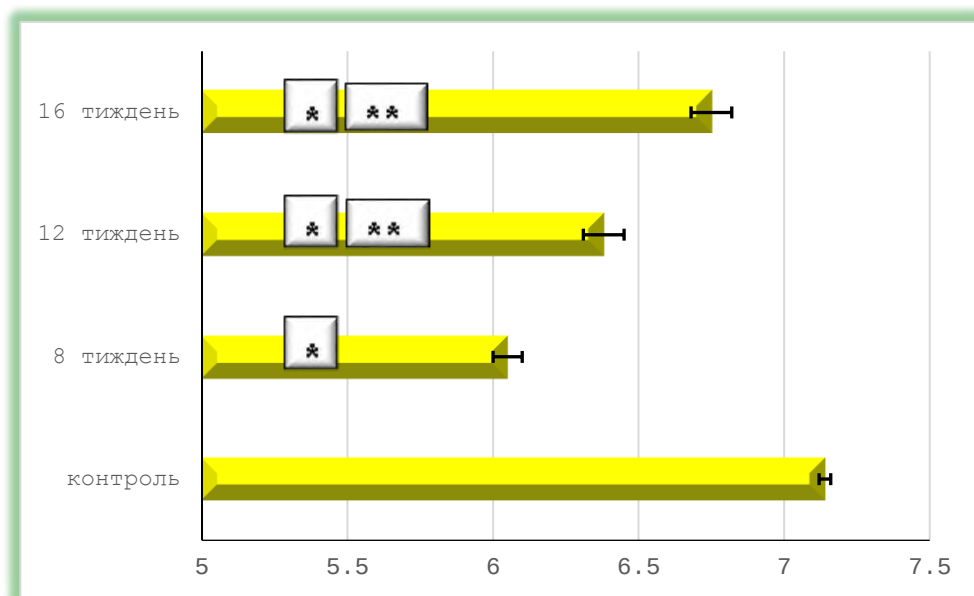


Рисунок 5. 37 – Морфометрична характеристика змін середніх показників загальних діаметрів капілярів мозкової речовини надниркових залоз білих щурів на пізніх термінах експериментального дослідження

Провівши аналіз змін середніх показників діаметрів просвітів капілярів мозкової речовини надниркових залоз на пізніх термінах експериментального дослідження, нами визначено, що після 8 тижня експерименту у порівнянні з групою контролю вищезначений показник статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,19 рази. Після 12 тижня експерименту цей показник статистично

достовірно при $p < 0,05$ теж був меншим у 1,12 рази і після 16 тижня вищезначений показник теж був статистично достовірно при $p < 0,05$ меншим у 1,06 рази. Морфометричний і статистичний аналіз у порівнянні з попередніми термінами спостережень свідчив, що після 12 тижня експериментального дослідження просвіт капілярів статистично достовірно при $p < 0,05$ розширювався у 1,05 рази, а після 16 тижня спостережень за лабораторними тваринами вищезначений показник продовжував змінюватись і статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався теж у 1,06 рази (рис. 5. 38).

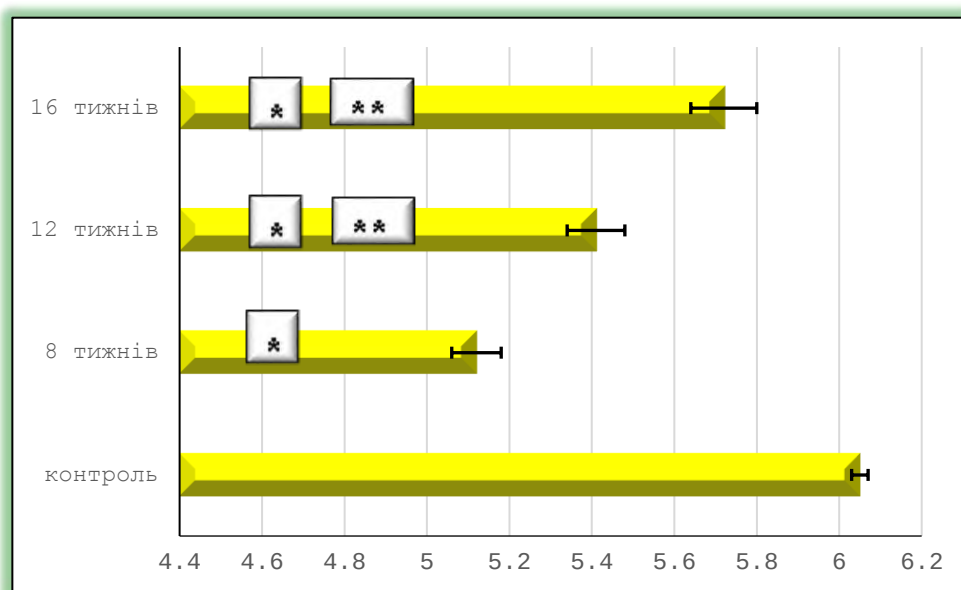


Рисунок 5. 38 – Морфометрична характеристика змін показників середніх діаметрів просвітів капілярів мозкової речовини надниркових залоз білих щурів на пізніх термінах експериментального дослідження

Провівши аналіз морфометричних змін мікросудинної стінки капілярів мозкової речовини надниркових залоз білих щурів на пізніх термінах експериментального дослідження, нами визначено і статистично підтверджено, що, у порівнянні з групою контролю, після 8 тижня спостережень за лабораторними тваринами середній показник мікросудинної стінки обмінної ланки статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,17 рази та після 12 тижня експерименту спостерігалась аналогічна тенденція, і вищезначений показник теж статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,11 рази.

Після 16 тижня спостережень цей показник статистично достовірно при $p < 0,05$ не відрізнявся від контрольних і знаходився у межах статистичної похибки, але був збільшений у 1,06 рази. У порівнянні з попередніми термінами експериментального дослідження, на пізніх його термінах, нами морфометрично визначено та статистично підтверджено, що показник середньої товщини мікросудинної стінки статистично достовірно при $p < 0,05$ не відрізнявся від попередніх і знаходився у межах статистичної похибки (рис. 5. 39).

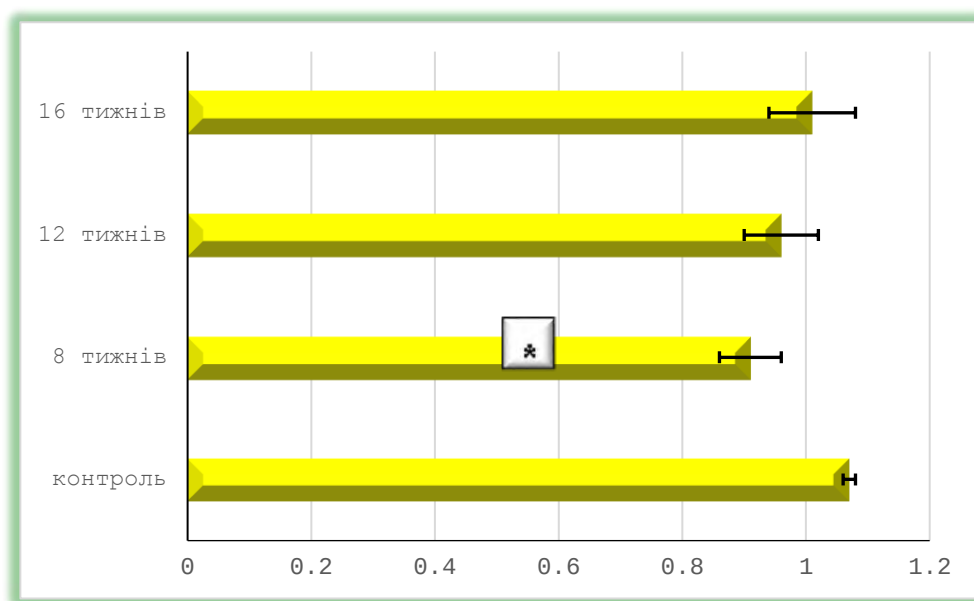
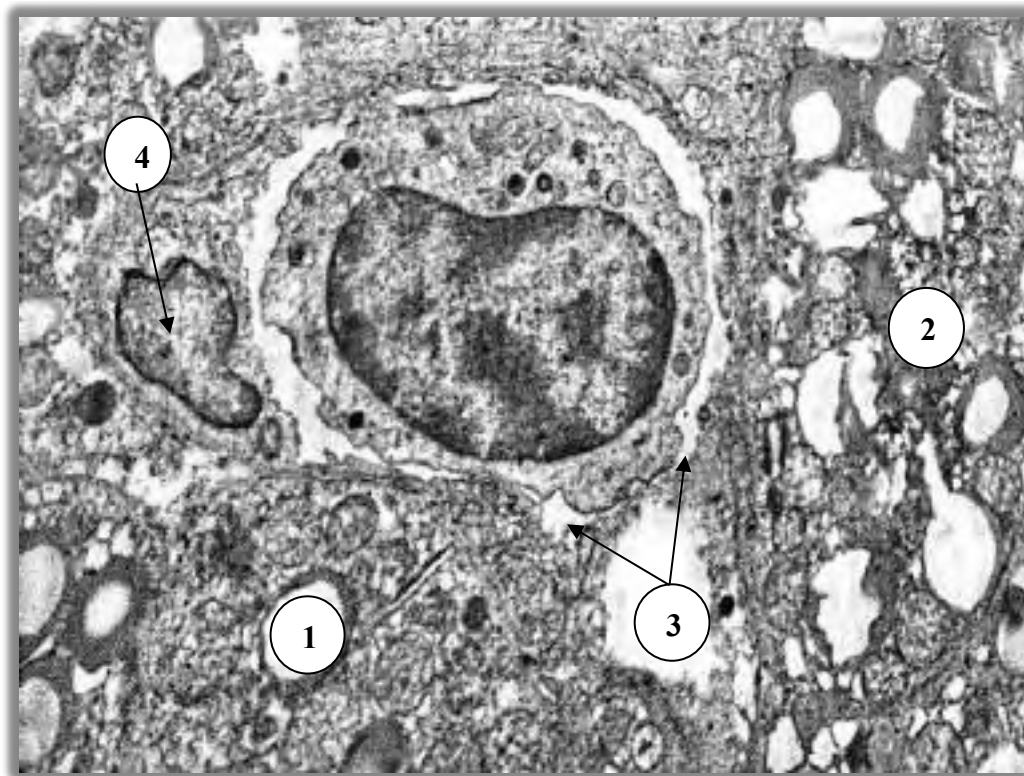


Рисунок 5. 39 – Морфометрична характеристика змін середніх показників товщини мікросудинної стінки капілярів клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на пізніх термінах експериментального дослідження

При вивченні електронограм мозкової речовини надниркових залоз на пізніх термінах експериментального дослідження, нами встановлено, що після 8 тижня введення лабораторним тваринам комплексу ХХД капіляри були з ознаками компресійного стискання оточуючої їх паренхіми мозкової речовини. Їх мікросудинна стінка візуалізувалась не контрастованою і майже весь їх просвіт займали формені елементи крові, а на окремих ділянках стінка обмінних мікросудин була деструктованою та мала нерівний хід. Звертає на себе увагу, що

ендотеліальні клітини у складі мікросудинної стінки мали пікнотичне ядро, що свідчить про дезорганізацію стінки обмінних мікросудин в цілому (рис. 5. 40).

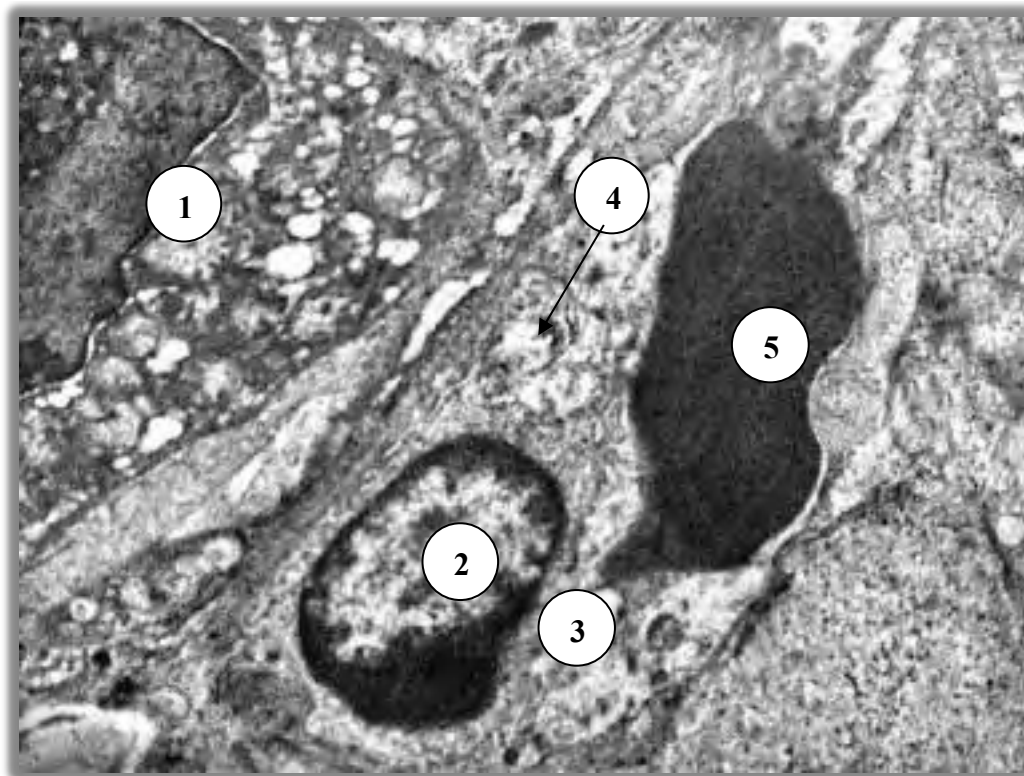


Умовні позначки: 1 – хромафіноцити; 2 – цитоплазма хромафіноцитів зі спустошеними секреторними гранулами; 3 – мікросудинна стінка з ознаками деструкції; 4 – ядро ендотеліоциту з ознаками пікнозу ядерного компоненту.

Рисунок 5. 40 – Деструктивні зміни мікросудинної стінки обмінних мікросудин мозкової речовини надниркових залоз білих щурів після 8 тижня експериментального дослідження. Електронограма. Збільшення 10000.

Проаналізувавши результати електронномікроскопічного дослідження після 16 тижня експериментального дослідження, нами визначені значущі дегенеративні зміни у гемодинаміці обмінних процесів мозкової речовини надниркових залоз. Деструктивні зміни мікросудинної стінки візуалізувались більш значущо, просвіт капілярів, в основному, був заповнений форменими елементами невизначеного ряду. Ядра ендотеліоцитів піддавались апоптичним змінам, а на їх місці формувались апоптичні тільця. Навколо обмінних мікросудин візуалізувались ділянки, які були заповнені осмієфільним вмістом,

що за морфологічними ознаками стверджувалось, як вихід плазми крові у паренхіму мозкової речовини (рис. 5. 41).



Умовні позначки: 1 – темні хромафіноцити; 2 – формені елементи крові у просвіті капілярів; 3 – мікросудинна стінка з ознаками деструкції; 4 – несформоване апоптичні тільце на місці ендотеліоциту; 5 – периваскулярний мікровилив.

Рисунок 5. 41 – Деструктивні зміни мікросудинної стінки обмінних мікросудин мозкової речовини надниркових залоз білих щурів після 8 тижня експериментального дослідження. Електронограма. Збільшення 10000.

Морфометричні дослідження ємнісної ланки ГМЦР мозкової речовини надниркових залоз не надали нам достовірних результатів через поліморфність цих елементів, так як наведено у розділі 3, у мозковій речовині венули зливались і утворювали збірні вени, що унеможливлювало провести морфометричні дослідження через велику статистичну похибку при проведенні вимірів і відсутності статистично значущої різниці при $p < 0,05$.

5. 2 Структурна перебудова кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на пізніх термінах експериментального дослідження

5. 2. 1 Ремоделювання структурних компонентів капсули та клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на пізніх термінах експериментального дослідження

Морфометрично визначено та статистично підтверджено, що сполучнотканинна капсула надниркових залоз на пізніх термінах експериментального дослідження зазнавала дегенеративних змін, стонщувалась та, за рахунок таких перетворень, частково не виконувала своїх функцій. Після 8 тижня експерименту показник середньої товщини сполучнотканинної капсули статистично достовірно, при $p < 0,05$ зменшувався у 1,78 рази у порівнянні з контрольними показниками. Після 12 тижня спостережень за лабораторними тваринами вищезначений показник статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 2,48 рази, у порівнянні з контрольними показниками, і у порівнянні з попереднім терміном спостереження статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,39 рази, що свідчить про продовження дегенеративних змін сполучнотканинної капсули у відповідь на введення лабораторним тваринам комплексу ХХД. Після 16 тижня експериментального дослідження середній показник товщини сполучнотканинної капсули надниркових залоз статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,29 рази у порівнянні з контрольними показниками, а у порівнянні з попереднім терміном спостереження статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,93 рази, що свідчить про продовження дегенеративних змін сполучнотканинної капсули у відповідь на введення лабораторним тваринам комплексу ХХД, але слід зазначити, що вищезначений показник не наближався до показників контрольної групи тварин до кінця спостережень за лабораторними тваринами (рис. 5. 42).

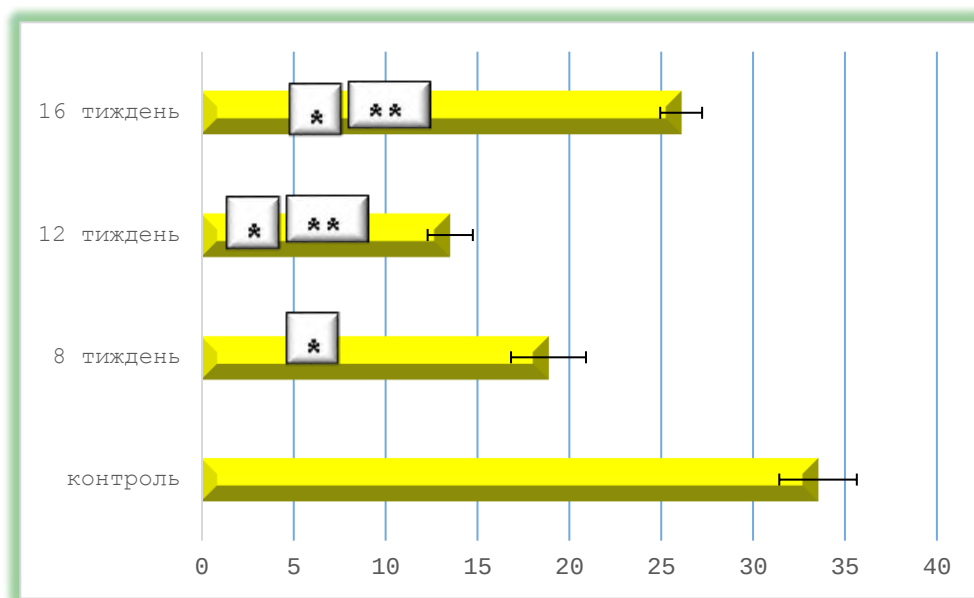
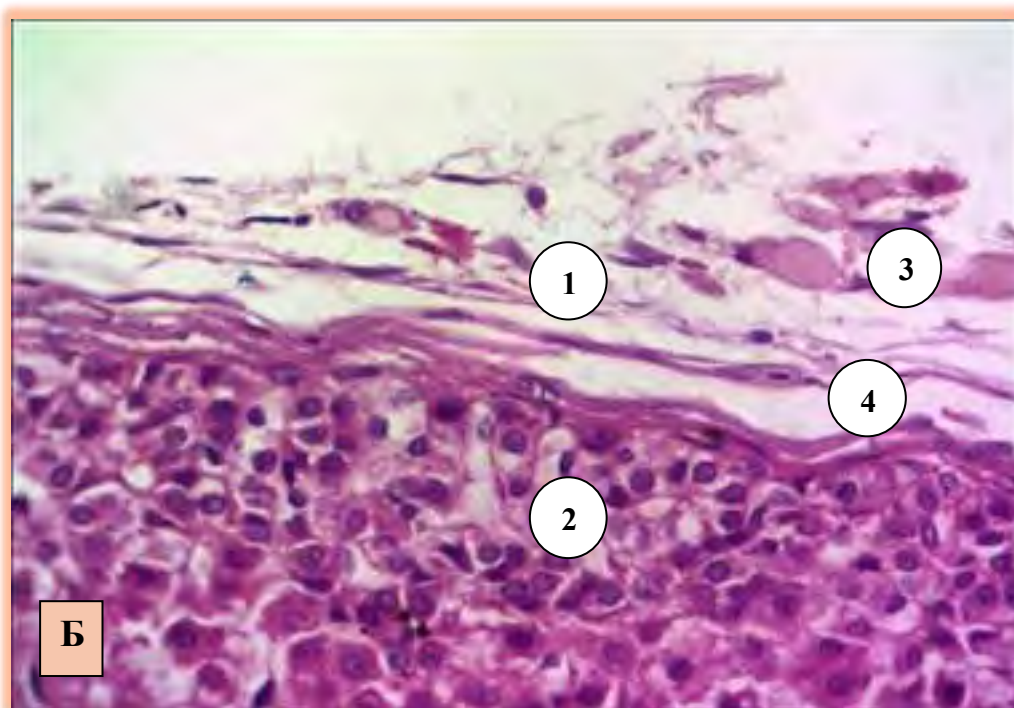
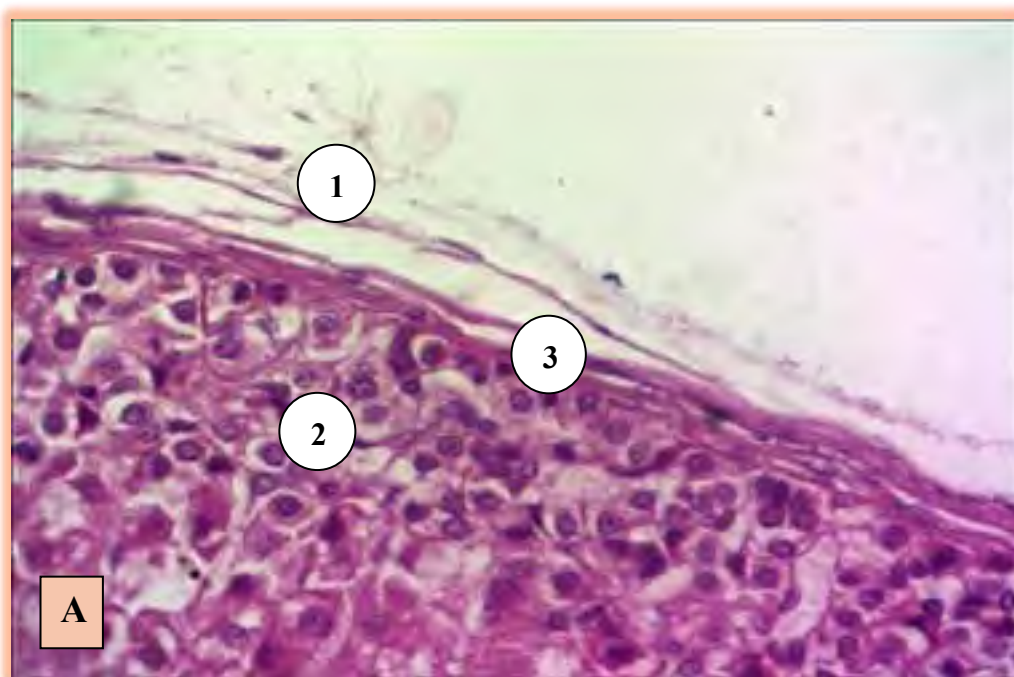


Рисунок 5. 42 – Морфометрична характеристика змін показників середньої товщини сполучнотканинної капсули надниркових залоз білих щурів на пізніх термінах експериментального дослідження.

На світлооптичному рівні нами при аналізі гістологічних препаратів після 8 тижня експериментального дослідження визначено, що значне стоншення сполучнотканинної капсули пов'язано з дистрофією жирової тканини, яка є структурним елементом капсули надниркових залоз у щурів контрольної групи. Паралельно з цим визначено, що у складі капсули знижувалась кількість клітин фібробластичного диферону, які розташовувались між колагеновими та ретикулярними волокнами, а останні мали ознаки дезорганізації та хаотичності розташування (рис. 5. 43 А). Звертає на себе увагу, що після 16 тижня експерименту визначається відновлення жирової тканини у складі капсули, але не у повному об'ємі, у порівнянні з гістологічними препаратами контрольної групи, але кількість клітин фібробластичного диферону все рівно була значно зменшеною. Колагенові та ретикулярні волокна у складі сполучнотканинної капсули набували ознаки гіпергідратації і були орієнтовані хаотично, що візуально створювало ознаки її розширення, але структурно сполучнотканинна капсула мала ознаки деструкції (рис. 5. 43 Б)



Умовні позначки: 1 – сполучнотканинна капсула; 2 – клубочкова зона; 3 – елементи відновленої жирової тканини; 4 – волокнистий компонент капсули.

Рисунок 5. 43 А, Б – Ремоделювання структурних компонентів сполучнотканинної капсули на пізніх термінах: А – після 8; Б – після 16 тижня експериментального дослідження. Парафіновий зріз. Забарвлення: гематоксилін і еозин. Зб.: ок.10, об. 40.

В цілому кіркова речовина надниркових залоз на пізніх термінах експериментального дослідження, при аналізі морфометричних показників середньої її товщини, вказує на деструктивні процеси, що підтверджується даними статистичного аналізу. Після 8 тижня експерименту показник середньої товщини кіркової речовини статистично достовірно, при $p < 0,05$ зменшувався у 1,27 рази, у порівнянні з контрольними показниками. Після 12 тижня спостережень за лабораторними тваринами вищезначений показник статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,51 рази, у порівнянні з контрольними показниками, і, у порівнянні з попереднім терміном спостереження при $p < 0,05$, зменшувався у 1,18 рази. Після 16 тижня експериментального дослідження середній показник товщини кіркової речовини статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,54 рази, у порівнянні з контрольними показниками, а у порівнянні з попереднім терміном спостереження при $p < 0,05$ статистично недостовірно теж зменшувався у 1,93 рази і до кінця експерименту залишався у 1,54 разів меншим у порівнянні з групою контролю, що свідчить про значні структурні порушення, які у подальшому викликатимуть функціональні порушення (рис. 5. 44).

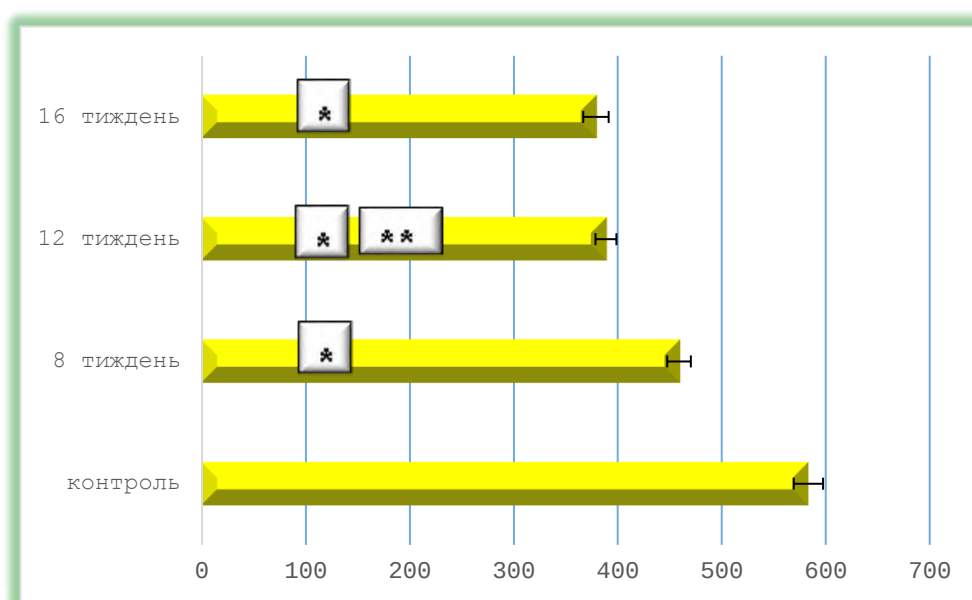


Рисунок 5. 44 – Морфометрична характеристика змін показників середньої товщини кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на пізніх термінах експериментального дослідження.

Морфометрично визначено та статистично підтверджено, що клубочкова зона кіркової речовини надниркових залоз теж зазнавала певних деградаційних змін. Після 8 тижня експерименту показник середньої товщини клубочкової зони кіркової речовини статистично достовірно, при $p < 0,05$ збільшувався у 1,55 рази, у порівнянні з контрольними показниками. Після 12 тижня спостережень за лабораторними тваринами вищезначений показник статистично достовірно при $p < 0,05$ теж збільшувався у 1,34 рази, у порівнянні з контрольними показниками, а у порівнянні з попереднім терміном спостереження статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,15 рази. Після 16 тижня експериментального дослідження середній показник товщини клубочкової зони кіркової речовини статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,39 рази у порівнянні з контрольними показниками, а у порівнянні з попереднім терміном спостереження при $p < 0,05$ статистично недостовірно теж збільшувався у 1,93 рази і до кінця експерименту залишався у 1,39 разів більшим у порівнянні з групою контролю, що свідчить про значні структурні зміни, які направлені на компенсаторні реакції у відповідь на введення лабораторним тваринам комплексу ХХД (рис. 5. 45).

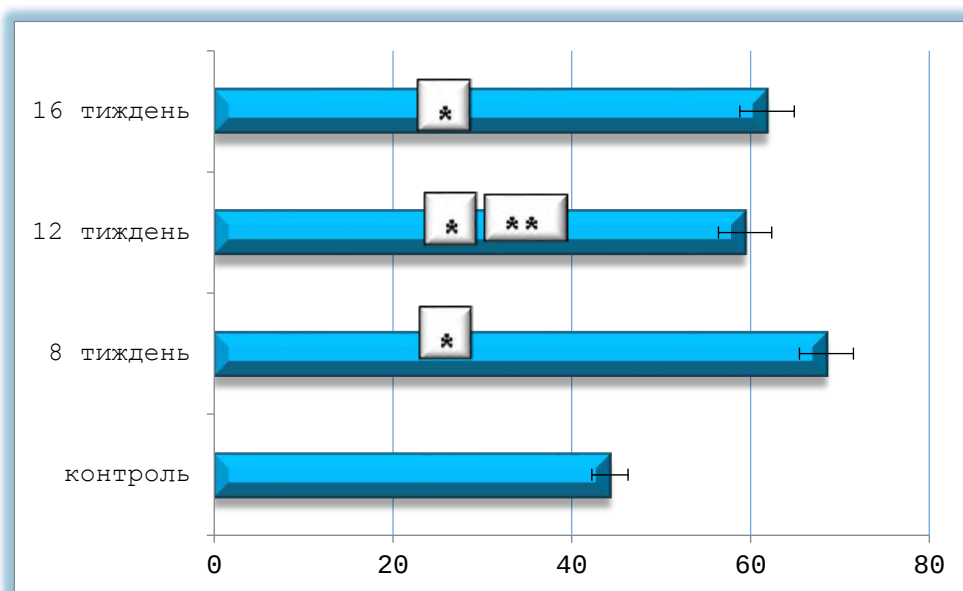
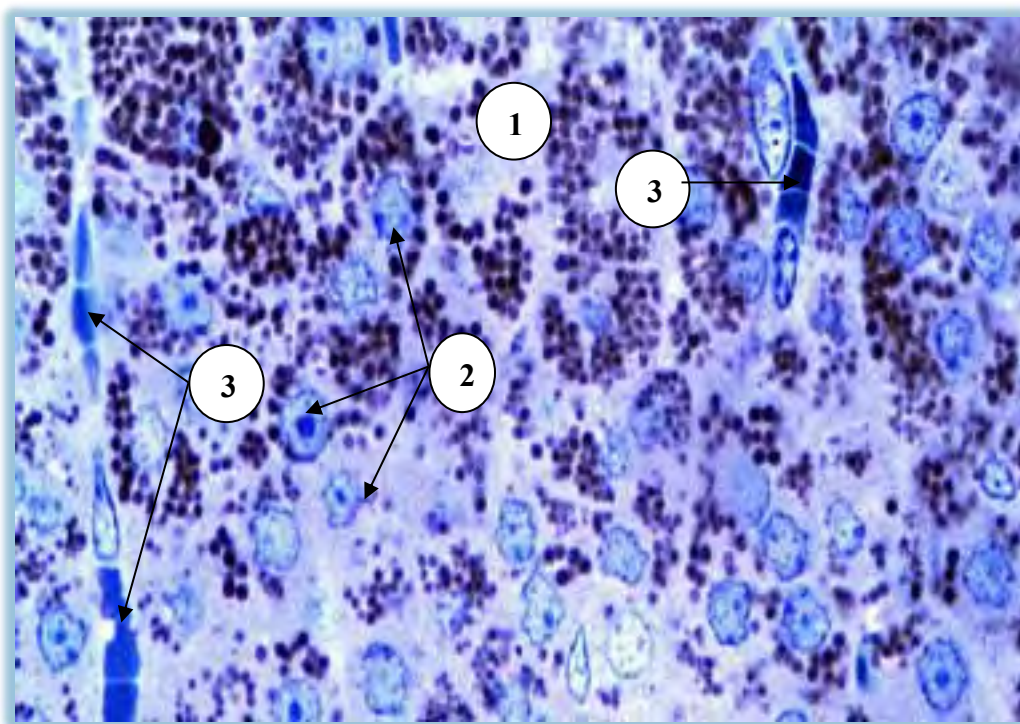


Рисунок 5. 45 – Морфометрична характеристика змін показників середньої товщини клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на пізніх термінах експериментального дослідження

На світлооптичному рівні, при аналізі гістологічних препаратів клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз нами визначено, що після 8 тижня введення лабораторним тваринам комплексу ХХД в цитоплазмі кортикоцитів візуалізується активне накопичення ліпідних включень, а середня кількість світлих ендокриноцитів значно перевищувала темні. Але слід зазначити, що ядра світлих кортикоцитів визначались з явищами пікнозу. Мікросудинні петлі навколо клубочків візуалізувались з ознаками сладж-синдрому (рис. 5.46).



Умовні позначки: 1 – поверхнева частина клубочкової зони кіркової речовини; 2 – оксифільні кортикоцити; 3 – мікросудинні петлі.

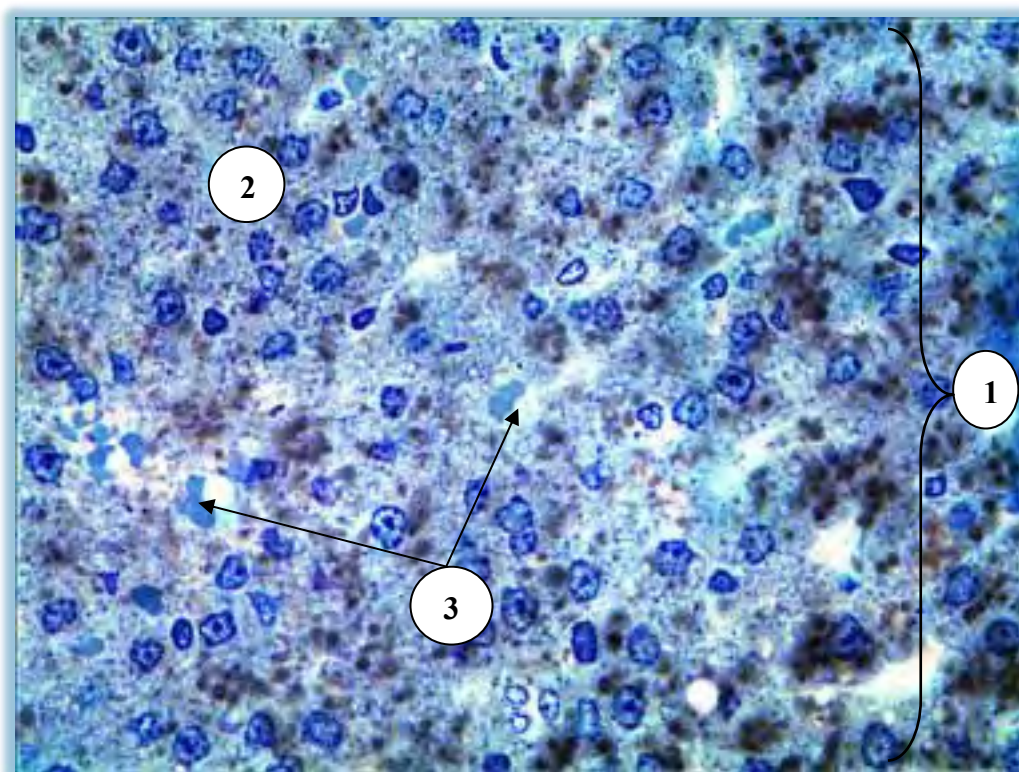
Рисунок 5. 46 – Ремодельовання структурних компонентів клубочкової зони надниркових залоз білих щурів після 8 тижня експериментального дослідження. Напівтонкий зріз. Забарвлення: толуїдиновим синім.

Зб.: ок.10, об. 40.

Такі морфологічні зміни свідчать про компенсаторно-пристосувальні процеси на мікроскопічному рівні у відповідь на тривале введення комплексу ХХД та посилення їх функціональної активності з активним синтезом

альдостерону і відповідною дією на дистальні звивисті трубочки нефрону та посилення виведення ушкоджуючого чинника з організму через нирки.

Після 16 тижня експериментального дослідження нами визначено, що середня кількість секреторних гранул у цитоплазмі світлих кортикоцитів різко зменшувалась і їх цитолема не контрастувала на фоні паренхіми клубочкової зони. Темні кортикоцити візуалізувались поодинокі. Ліпідні включення втрачали свою контрастність, що свідчить про їх спустошення, а мікросудини визначались з ознаками периваскулярного набряку (рис. 5. 47).



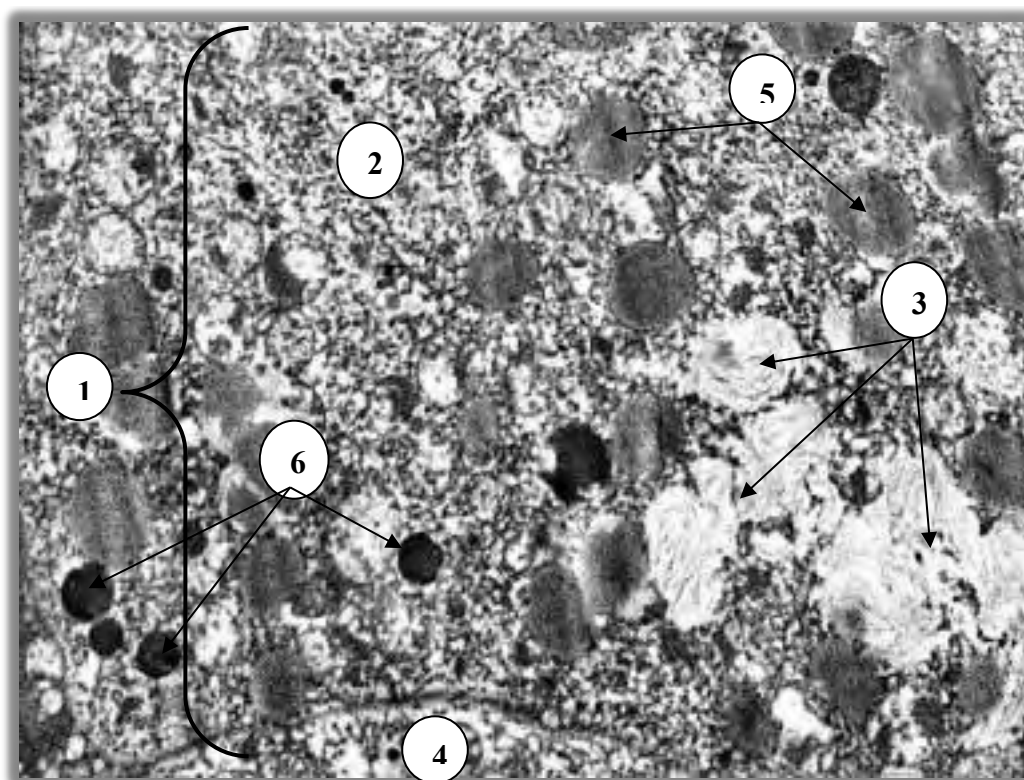
Умовні позначки: 1 – клубочкова зона кіркової речовини; 2 – кортикоцити клубочкової зони; 3 – мікросудинні петлі з ознаками периваскулярного набряку.

Рисунок 5. 47 – Ремодельовання структурних компонентів клубочкової зони надниркових залоз білих щурів після 16 тижня експериментального дослідження. Напівтонкий зріз. Забарвлення: толуїдиновим синім.

Зб.: ок.10, об. 40.

При аналізі електронोगрам на ультрамікроскопічному рівні, після 16 тижня експериментального дослідження нами визначені значні субклітинні дегенеративні

зміни. Так, у цитоплазмі кортикоцитів клубочкової зони на місці візуалізувались зруйновані цистерни гЕПС, а на місці мітохондрій (у порівнянні з електронограмами контрольної групи тварин) визначались мієлоподібні тільця, що свідчить про апоптичні процеси в цитоплазмі кортикоцитів клубочкової зони. Ліпідні включення, які забезпечували енергетичний обмін кортикоцитів візуалізувались спустошеними, і лише незначна їх частина контрастувала на тлі цитоплазми з дрібнозернистим осмієфільним вмістом (рис. 5. 48).



Умовні позначки: 1 – клубочкова зона; 2 – цитоплазма адренокортикоцитів клубочкової зони; 3 – апоптичні перетворення синтетичних органел; 4 – ядро кортикоциту; 5 – спустошені ліпідні включення; 6 – ліпідні включення з накопиченим вмістом.

Рисунок 5. 48 – Субклітинні зміни цитоплазми кортикоцитів у складі клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів після 16 тижня експериментального дослідження. Електронограма. Збільшення 14000.

Таким чином на вищезначений термін експериментального дослідження визначалось, що синтетичний апарат кортикоцитів клубочкової зони зазнавав

суттєвих дегенеративних змін, що призводить до зниження або повної відсутності їх функціональної активності.

5. 2. 2 Структурна перебудова пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на пізніх термінах експериментального дослідження.

Морфометрично визначено та статистично підтверджено, що пучкова зона кіркової речовини надниркових залоз теж зазнавала певних деградаційних змін і, на відміну від клубочкової, показувала динаміку до стоншення або потовщення, в залежності від термінів експериментального дослідження.

Після 8 тижня експерименту показник середньої товщини пучкової зони кіркової речовини статистично достовірно, при $p < 0,05$ зменшувався у 1,19 рази, у порівнянні з контрольними показниками.

Після 12 тижня спостережень за лабораторними тваринами вищезначений показник статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,14 рази, у порівнянні з контрольними показниками, а у порівнянні з попереднім терміном спостереження статистично достовірно при $p < 0,05$ теж збільшувався у 1,14 рази.

Після 16 тижня експериментального дослідження середній показник товщини пучкової зони кіркової речовини статистично достовірно при $p < 0,05$ навпаки зменшувався у 1,21 рази, у порівнянні з контрольними показниками, і у порівнянні з попереднім терміном спостереження статистично достовірно при $p < 0,05$ теж зменшувався у 1,93 рази і до кінця експерименту залишався у 1,21 разів меншим, у порівнянні з групою контролю.

Такі морфометричні зміни свідчать про значні структурні зміни, які направлені на компенсаторні реакції у відповідь на введення лабораторним тваринам комплексу ХХД та визначено, що після 8 тижня експерименту

визначається збільшення функціональної активності кортикоцитів пучкової зони (рис. 5. 49).

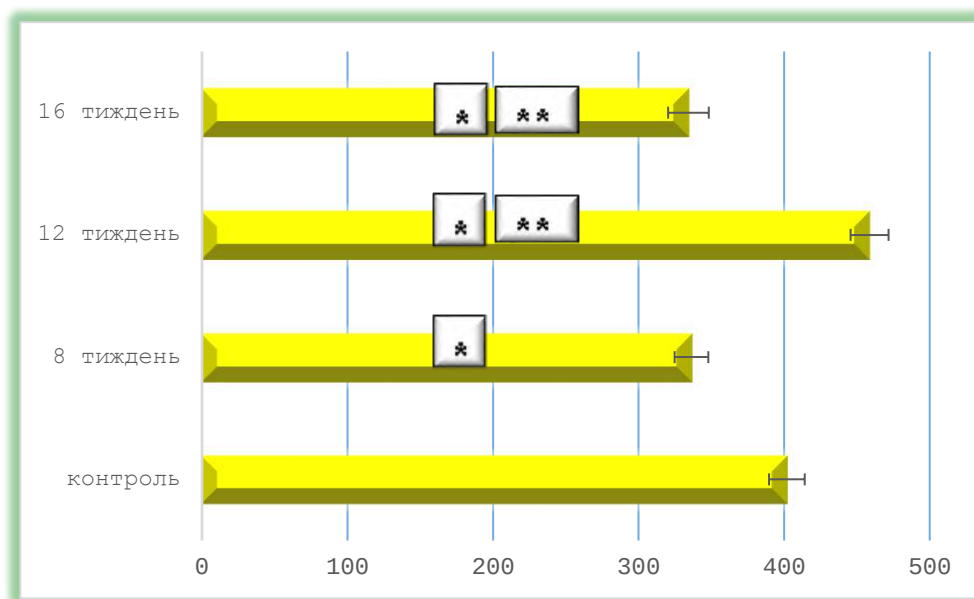
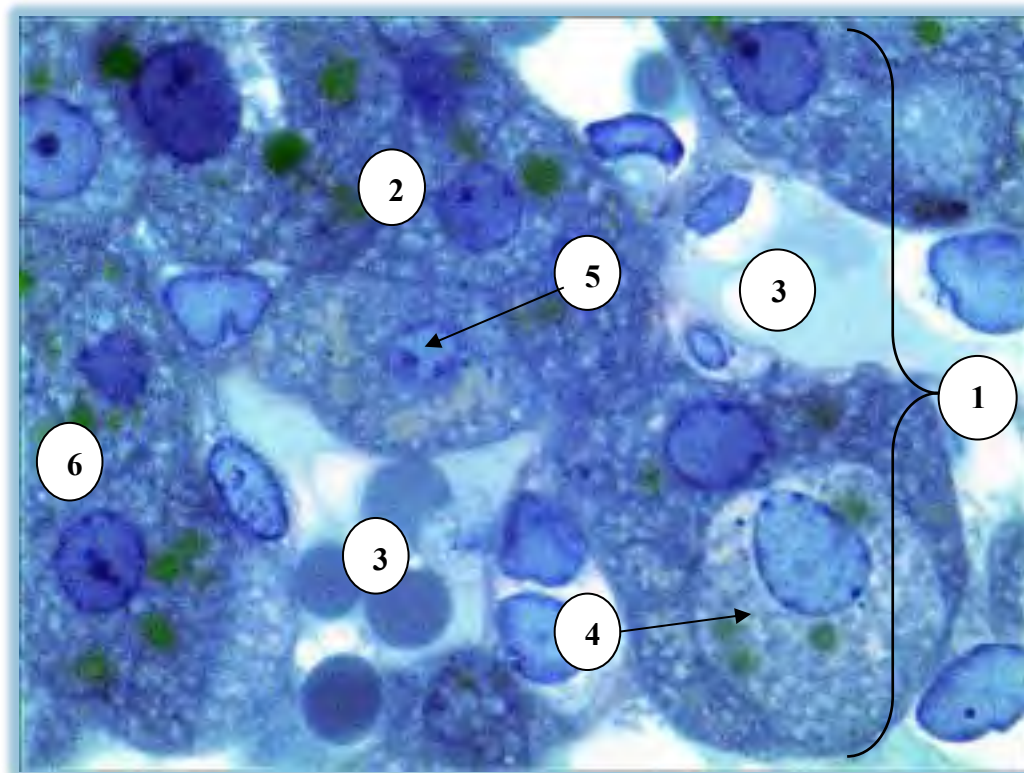


Рисунок 5. 49 – Морфометрична характеристика змін показників середньої товщини пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на пізніх термінах експериментального дослідження

На мікроскопічному рівні після 8 тижня введення лабораторним тваринам комплексу ХХД, при аналізі гістологічних препаратів і порівнянні їх з групою контролю, нами визначено значні дегенеративні зміни паренхіми пучкової зони та зміни на світлооптичному рівні цитоплазми та ядер губчастих кортикостероцитів.

На вищезначених гістологічних препаратах візуалізовано, що серед загального пулу губчастих кортикостероцитів візуалізувались як базофільні, так і оксифільні спонгіоцити. У цитоплазмі оксифільних спонгіоцитів у однієї групи визначались заповнені ліпофусцинові гранули, а у іншій групі оксифільних спонгіоцитів на місці ліпофусцинових гранул спостерігались спустошені вакуолізовані утворення, які зливаючись утворювали ділянки запустіння цитоплазми оксифільних губчастих кортикостероцитів. Звертає на себе увагу, що, як правило, ядра оксифільних спонгіоцитів не мали у своїй каріоплазмі ядерець, але їх каріолема все ж таки контрастувала на тлі цитоплазми, а деякі

ядра візуалізувались з пікнотичними змінами. Базофільні спонгіоцити навпаки візуалізувались з накопиченими у своїй цитоплазмі секреторними гранулами і безпосередньо контактували з елементами ГМЦР пучкової зони і містили базофільні ядра з центрально розташованими ядерцями, що свідчить про їх функціональну активність (рис. 5. 50).



Умовні позначки: 1 – пучкова зона кіркової речовини; 2 – спонгіоцити пучкової зони; 3 – елементи ГМЦР; 4 – оксифільні спонгіоцити; 5 – оксифільні спонгіоцити з редукцією ліпофусцинових гранул; 6 – базофільні спонгіоцити.

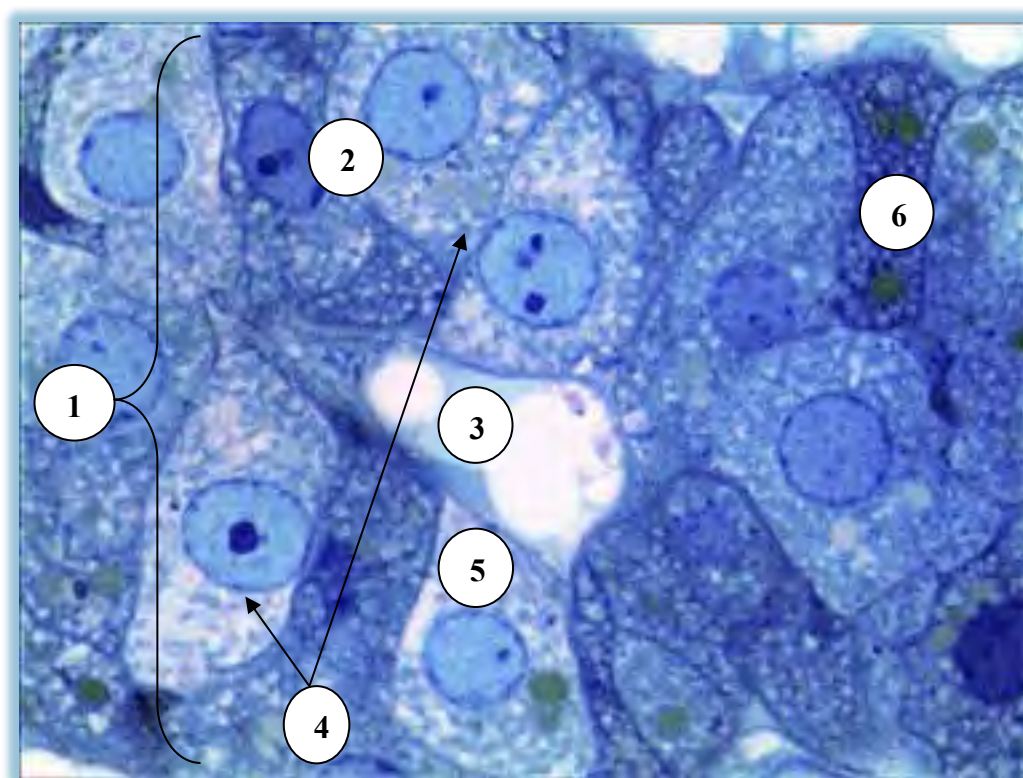
Рисунок 5. 50 – Ремоделювання структурних компонентів пучкової зони надниркових залоз білих щурів після 8 тижня експериментального дослідження. Напівтонкий зріз. Забарвлення: толуїдиновим синім.

Зб.: ок.10, об. 100.

На мікроскопічному рівні після 12 тижня введення лабораторним тваринам комплексу ХХД, при аналізі гістологічних препаратів і порівнянні їх з групою контролю, нами визначено, що внаслідок розвитку компенсаторно-відновлювальних реакцій, як оксифільні, так і базофільні спонгіоцити

структурно відновлювались. Цитоплазма оксифільних спонгіоцитів містила велику кількість секреторних гранул, які знаходились на різних стадіях секреторного циклу: виведення та накопичення. Ті оксифільні спонгіоцити, які знаходились на стадії накопичення секреторних гранул містили у своїй цитоплазмі ліпофусцинові гранули.

Базофільні спонгіоцити теж містили у своїй цитоплазмі гранули ліпофусцину, але звертає на себе увагу, що їх ядра зазнавали деструктивних змін. Паралельно з цим визначалось, що обмінні мікросудин візуалізувались з ознаками малокрів'я і відсутності в їх просвітах формених елементів крові (рис. 5. 51).



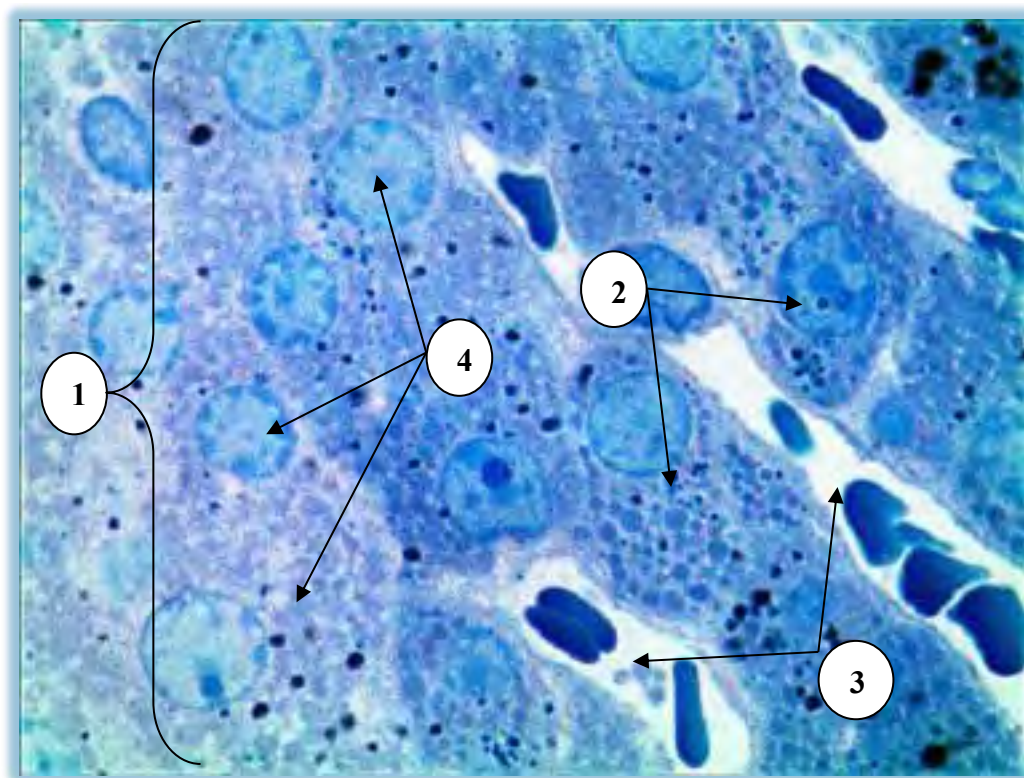
Умовні позначки: 1 –пучкова зона кіркової речовини; 2 – спонгіоцити пучкової зони; 3 – елементи ГМЦР; 4 – оксифільні спонгіоцити; 5 – оксифільні спонгіоцити з ліпофусциновими гранулами; 6 – базофільні спонгіоцити.

Рисунок 5. 51 – Ремодельовання структурних компонентів пучкової зони надниркових залоз білих щурів після 12 тижня експериментального дослідження. Напівтонкий зріз. Забарвлення: толуїдиновим синім.

Зб.: ок.10, об. 100.

Визначено, що після 16 тижня експериментального дослідження у пучковій зоні надниркових залоз визначається нарощування інтенсивності дегенеративних змін, які проявлялись повною відсутністю на гістологічних препаратах базофільних спонгіоцитів, а оксифільні губчасті кортикостероцити візуалізувались без чіткої контрастованої цитолемі, а в їх цитоплазмі візуалізувались ділянки запусіння на місці секреторних гранул.

Але слід відзначити, що окремі оксифільні спонгіоцити все ж таки візуалізувались структурно збереженими, що свідчить про продовження функціональної активності кортикоцитів пучкової зони, але зі зменшеною функціональністю (рис. 5. 52).



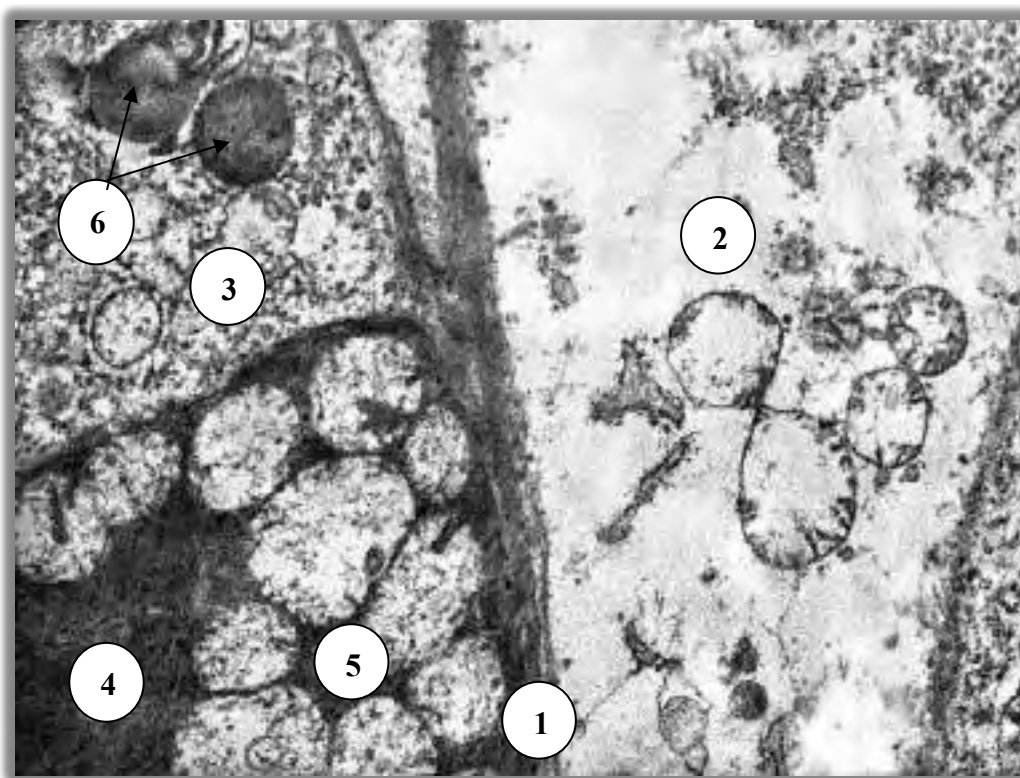
Умовні позначки: 1 – пучкова зона кіркової речовини; 2 – спонгіоцити пучкової зони зі збереженою структурою; 3 – елементи ГМЦР; 4 – оксифільні спонгіоцити з ознаками деструкції.

Рисунок 5. 52 – Ремодельовання структурних компонентів пучкової зони надниркових залоз білих щурів після 16 тижня експериментального дослідження. Напівтонкий зріз. Забарвлення: толуїдиновим синім.

Зб.: ок.10, об. 100.

На субмікроскопічному рівні після 16 тижня експериментального дослідження на електронограмах нами визначено, що цитоплазма губчастих кортикостероцитів піддавалась повній деструкції з утворенням на місці запустінь вакуолеподібних утворень.

За рахунок поодиноких осмієфільних спонгіоцитів все ж таки зберігалась структура, але слід відмітити, що їх ядра візуалізувались з ознаками пікнозу, а ліпідні включення були спустошеними, лише окремі вищеозначені структури, які забезпечували енергетичний обмін зберігали свою форму і вміст, що свідчить про продовження їх функціонування (рис. 5. 53).



Умовні позначки: 1 – пучкова зона; 2 – дезорганізована цитоплазма губчастих кортикостероцитів; 3 – ділянки цитоплазми з редукованими синтетичними органелами; 4 – пікнотичне ядро осмієфільного спонгіоциту; 5 – спустошені ліпідні включення; 6 – ліпідні включення з накопиченим вмістом.

Рисунок 5. 53 – Субклітинні зміни цитоплазми губчастих кортикостероцитів у складі пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів після 16 тижня експериментального дослідження.

Електронограма. Збільшення 14000.

Таким чином деструктивні зміни у паренхімі пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз після 16 тижня експериментального дослідження охоплюють, як мікроскопічні так і субмікроскопічні рівні і свідчать про значну структурну перебудову, які призводять до значного порушення синтезу глюкокортикоїдів, що у подальшому запускає механізми змін у регулюванні обміну вуглеводів, синтезу білків, у тому числі і колагену, зниження рівня протизапальних та антиалергенних реакцій.

5. 2. 3 Морфофункціональні особливості структурної організації сітчастої зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на пізніх термінах експериментального дослідження

Морфометрично визначено та статистично підтверджено, що сітчаста зона кіркової речовини надниркових залоз теж зазнавала певних структурних змін відповідно до термінів експериментального дослідження, але слід зазначити, що вони були менш реактивними у порівнянні з пучковою та клубочковою зонами.

Після 8 тижня експерименту показник середньої товщини сітчастої зони кіркової речовини статистично достовірно, при $p < 0,05$ збільшувався у 1,12 рази у порівнянні з контрольними показниками.

Після 12 тижня спостережень за лабораторними тваринами вищезначений показник статистично недостовірно при $p < 0,05$ в межах статистичної помилки зменшувався у 1,05 рази у порівнянні з контрольними показниками, і, у порівнянні з попереднім терміном спостереження, статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,17 рази.

Після 16 тижня експериментального дослідження середній показник товщини сітчастої зони кіркової речовини статистично недостовірно в межах статистичної помилки при $p < 0,05$ збільшувався у 1,02 рази у порівнянні з контрольними показниками, і у порівнянні з попереднім терміном спостереження при $p < 0,05$ статистично недостовірно теж збільшувався у 1,06

рази і до кінця експерименту залишався у діапазоні статистичної помилки у порівнянні з групою контролю, що підтверджує про менш реактивні структурні зміни, які направлені на компенсаторні реакції у відповідь на введення лабораторним тваринам комплексу ХХД (рис. 5. 54).

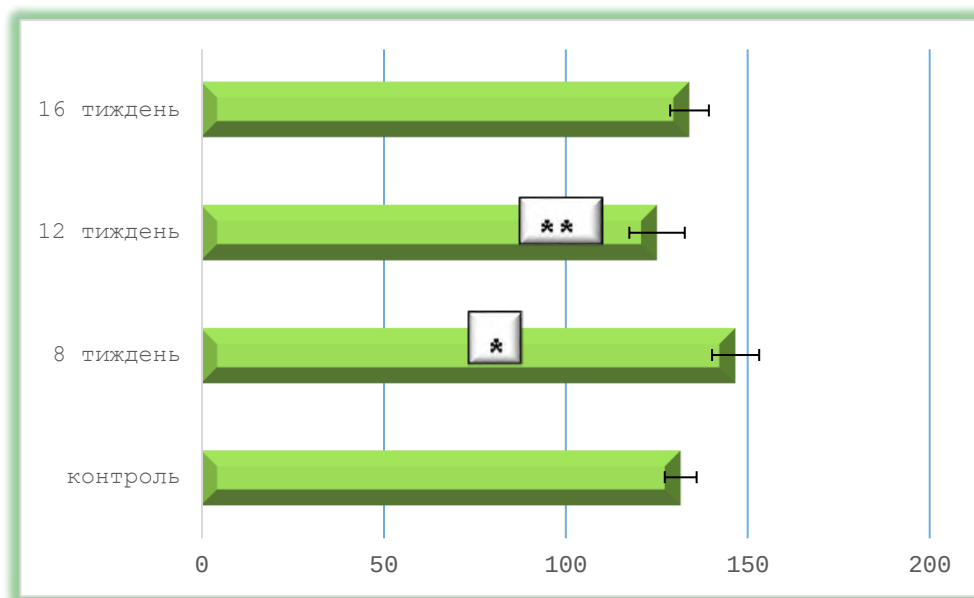
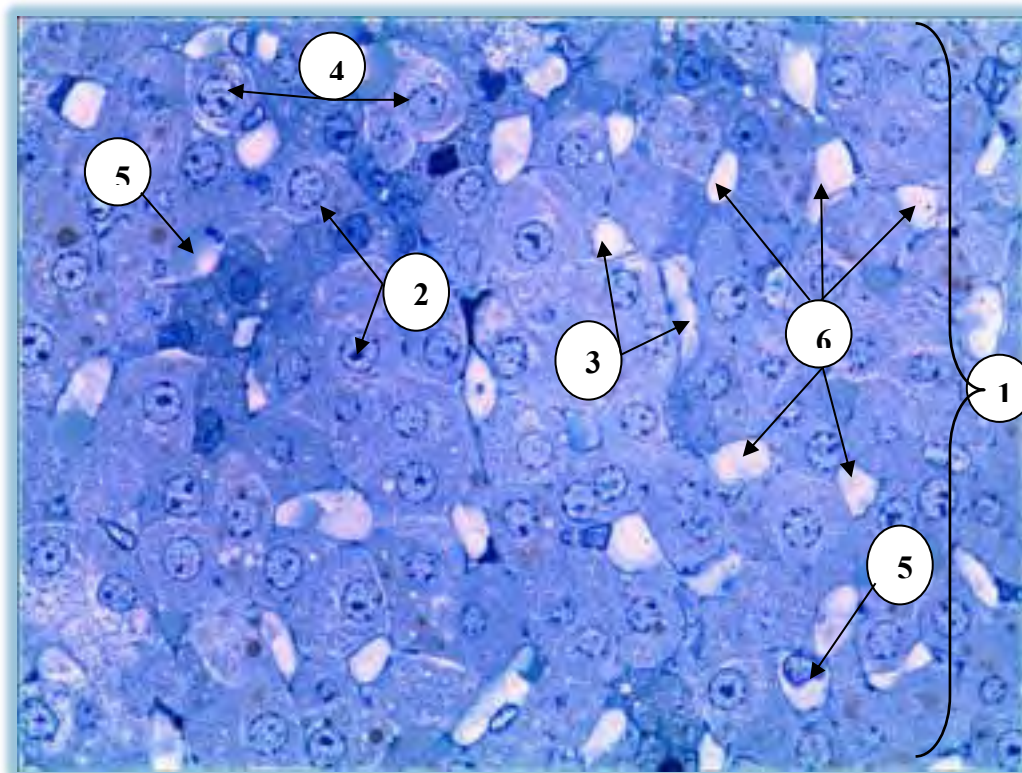


Рисунок 5. 54 – Морфометрична характеристика змін показників середньої товщини сітчастої зони кіркової речовини надниркових залоз білих щурів на пізніх термінах експериментального дослідження

На мікроскопічному рівні після 8 тижня введення лабораторним тваринам комплексу ХХД, при аналізі гістологічних препаратів і порівнянні їх з групою контролю нами встановлено менш реактивні зміни паренхіми сітчастої зони та змін на світлооптичному рівні цитоплазми та ядерного апарату ендокриноцитів вищезначеної зони.

Ендокриноцити сітчастої зони, на відміну від попереднього терміну спостереження, змінювали топографію розміщення ядерного апарату: ядро розташовувалось центрально і містило по 1-2 ядерця, а в нуклеоплазмі візуалізувався деконденсований хроматин. Але поряд з тим візуалізувались деструктивні адренкортикоцити, у цитоплазмі яких визначались оксифільні вакуолі, а ядерний апарат цих ендокриноцитів візуалізувався мало функціональним з відсутнім хроматином. Слід відмітити, що в цитоплазмі

незмінених ендокриноцитів візуалізувались процеси накопичення секреторних гранул, але поруч розташовані капіляри були спустошеними, що свідчить про зниження процесу надходження до елементів ГМЦР статевих стероїдів, які є попередниками синтезу тестостерону та естрогенів, що може свідчити про пригнічення статевої активності (рис. 5. 55).



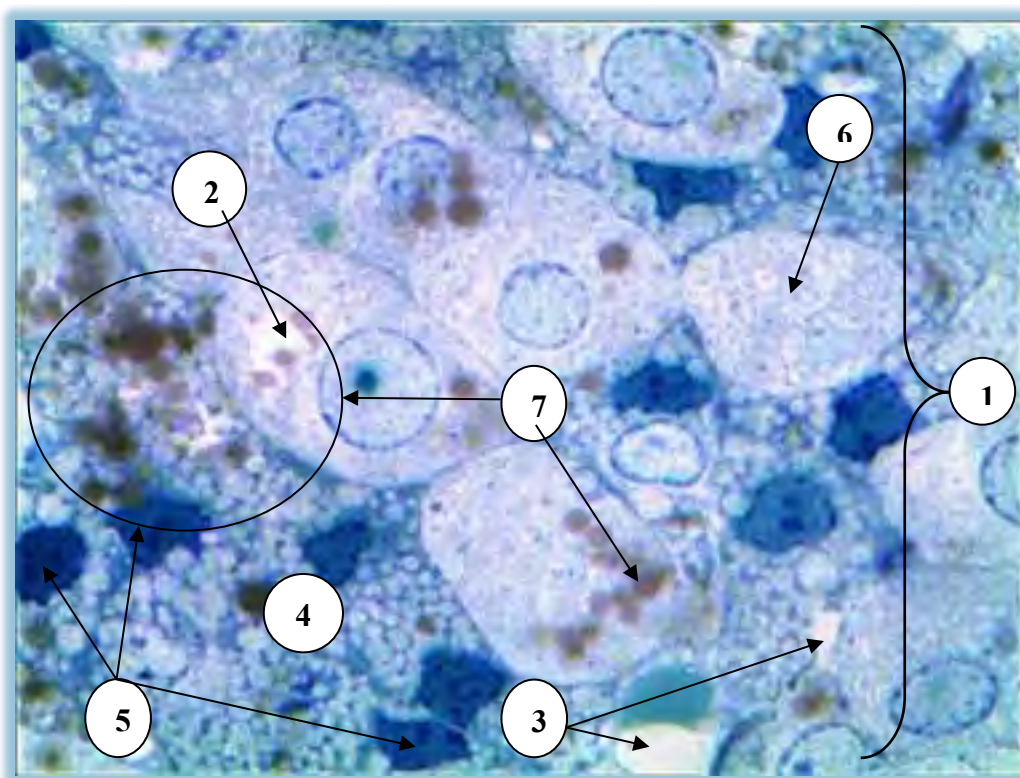
Умовні позначки: 1 – сітчаста зона кіркової речовини; 2 – адренокортикоцити сітчастої зони зі збереженою структурою; 3 – елементи ГМЦР; 4 – оксифільні ендокриноцити з ознаками деструкції; 5 – капіляри з форменими елементами крові; 6 – спустошені капіляри.

Рисунок 5. 55 – Ремоделювання структурних компонентів сітчастої зони надниркових залоз білих щурів після 8 тижня експериментального дослідження. Напівтонкий зріз. Забарвлення: толуїдиновим синім.

Зб.: ок.10, об. 40.

Після 12 тижня експериментального дослідження на світлооптичному рівні візуалізується більша кількість деструктивно змінених кортикоцитів, які візуалізувались з ознаками компресійного тиску з боку незмінених

ендокриноцитів, ядра яких мали неправильну відросчасту форму та запінену цитоплазму. Але слід зазначити, що у цитоплазмі окремих незмінених ендокриноцитів спостерігались вакуолізовані ділянки запустіння. В цей термін експериментального дослідження на гістологічних препаратах визначається накопичення ліпофусцинових гранул, що, на нашу думку, вказує на «зношення» кортикоцитів при компенсаторно-приспосувальних реакціях, направлених на ушкоджуючу дію комплексу ХХД (рис. 5. 56).



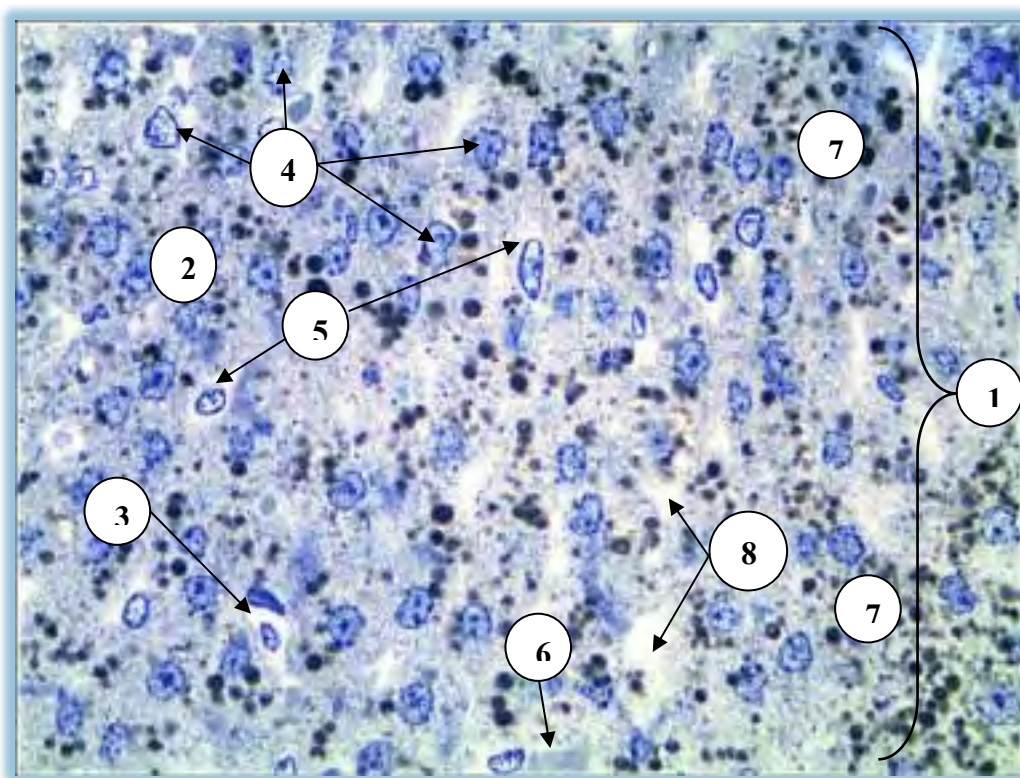
Умовні позначки: 1 – сітчаста зона кіркової речовини; 2 – адренокортикоцити сітчастої зони з вакуолізованими проміжками; 3 – елементи ГМЦР; 4 – ендокриноцити з ознаками деструкції; 5 – деструктивно змінені ядра ендокриноцитів; 6 – без’ядерні ендокриноцити; 7 – ліпофусцинові гранули.

Рисунок 5. 56 – Морфофункціональні зміни сітчастої зони надниркових залоз білих щурів після 12 тижня експериментального дослідження. Напівтонкий зріз. Забарвлення: толуїдиновим синім. Зб.: ок.10, об. 100.

Після 16 тижня експериментального дослідження кортикоцити сітчастої зони на гістологічних препаратах були деструктивно зміненими, а їх цитолема

не мала чітких меж, як на гістологічних препаратах групи контролю. Звертало на себе увагу, що окремі ядра кортикоцитів сітчастої зони мали морфологічну варіабельність і візуалізувались зморщеними, а їх каріолема мала випини і заглиблення.

Цитоплазма ендокриноцитів мала переважно ознаки базофілії, на відміну від оксифільної цитоплазми ендокриноцитів сітчастої зони контрольної групи. Але головною морфологічною ознакою протікання компенсаторно-пристосувальних реакцій у сітчастій зоні кіркової речовини надниркових залоз є візуалізація великої кількості ліпідних включень поліморфної форми (рис. 5. 57).



Умовні позначки: 1 – сітчаста зона кіркової речовини; 2 – адренокортикоти сітчастої зони з ознаками базофілії; 3 – елементи ГМЦР; 4 – ендокриноцити з деструктивними ядрами; 5 – оксифільні ендокриноцити; 6 – капіляри з форменими елементами крові; 7 – поліморфні ліпідні включення; 8 – ділянки запусріння сітчастої зони.

Рисунок 5. 57 – Морфофункціональні зміни сітчастої зони надниркових залоз білих щурів після 16 тижня експериментального дослідження. Напівтонкий зріз. Забарвлення: толуїдиновим синім. Зб.: ок.10, об. 40.

Накопичення ліпідних включень, на нашу думку, у подальшому будуть слугувати енергетичним джерелом розвитку захисних механізмів, частково виконуватимуть структурну і регуляторну функцію та братимуть участь у пластичних процесах, утворюючи ліпопротеїди, які надалі будуть відновлювати цитолеми ушкоджених ендокриноцитів.

5. 2. 4 Структурна перебудова мозкової речовини надниркових залоз білих щурів на пізніх термінах експериментального дослідження

Паралельно зі змінами кіркової речовини надниркових залоз нами встановлені і визначені процеси ремоделювання структурних компонентів мозкової речовини.

Морфометрично визначено та статистично підтверджено, що мозкова речовина надниркових залоз теж зазнавала певних структурних змін у відповідь на введення лабораторним тваринам комплексу ХХД.

Після 8 тижня експерименту показник середньої товщини мозкової речовини статистично достовірно, при $p < 0,05$ збільшувався у 1,09 рази, у порівнянні з контрольними показниками. Після 12 тижня спостережень за лабораторними тваринами вищезначений показник статистично достовірно при $p < 0,05$ теж збільшувався у 1,41 рази у, порівнянні з контрольними показниками, і у порівнянні з попереднім терміном спостереження статистично достовірно при $p < 0,05$ теж збільшувався у 1,39 рази. Після 16 тижня експериментального дослідження середній показник товщини мозкової речовини статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,34 рази, у порівнянні з контрольними показниками, а у порівнянні з попереднім терміном спостереження при $p < 0,05$ статистично достовірно навпаки зменшувався у 1,14 рази і до кінця експерименту залишався більшим, у порівнянні з групою контролю, що свідчить про продовження процесів ремоделювання структурних компонентів мозкової

речовини, які направлені на компенсаторні реакції у відповідь на введення лабораторним тваринам комплексу ХХД (рис. 5. 58).

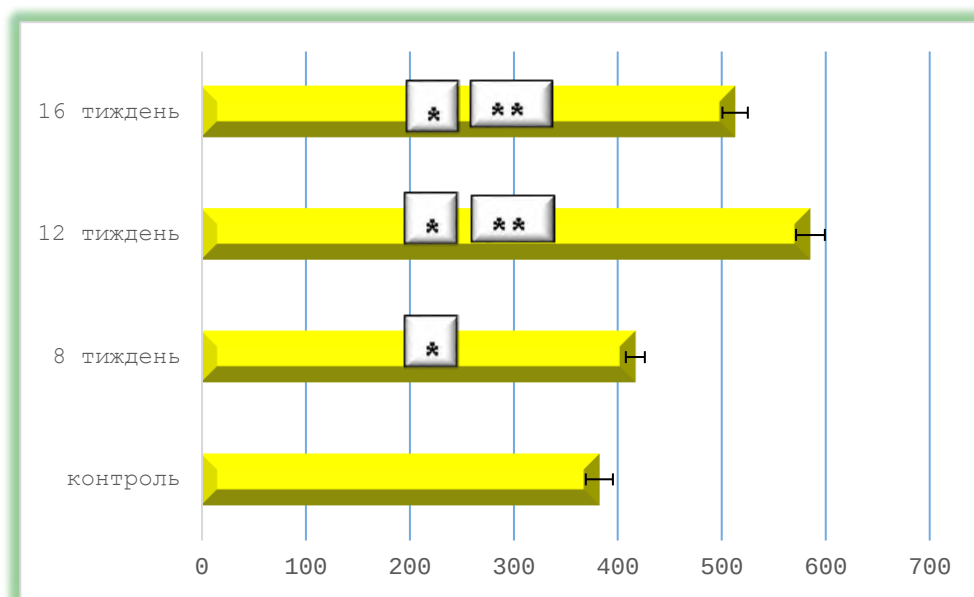
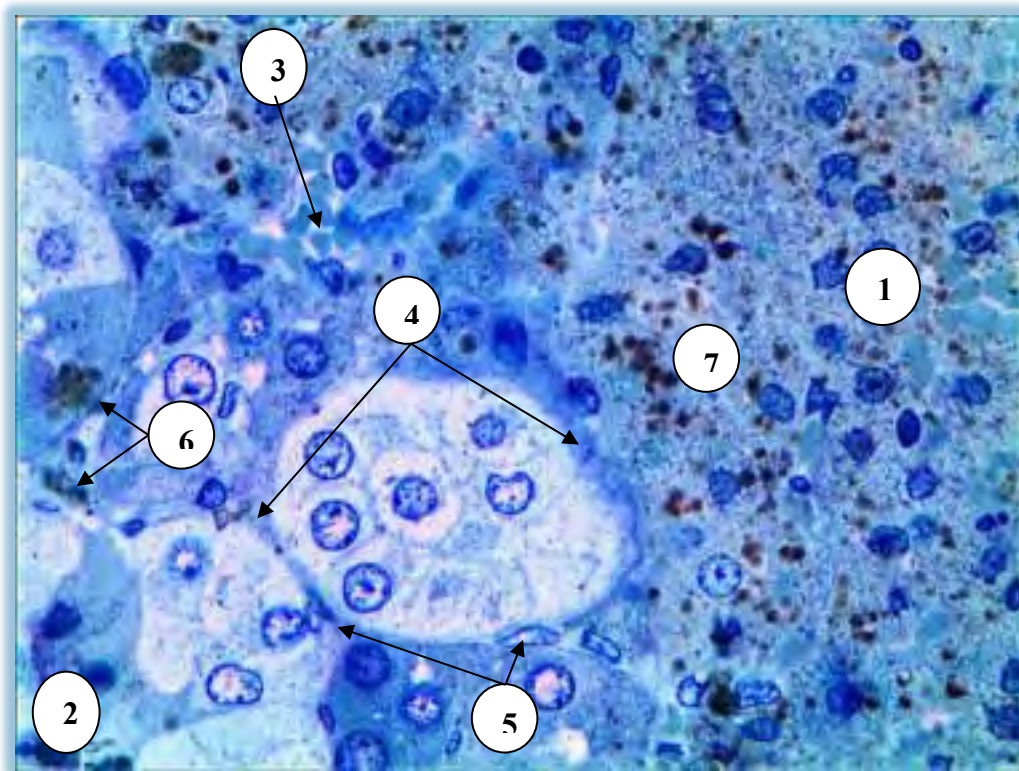


Рисунок 5. 58 – Морфометрична характеристика змін показників середньої товщини мозкової речовини надниркових залоз білих щурів на пізніх термінах експериментального дослідження

На світлооптичному рівні, на напівтонких зрізах нами встановлено, що хромафіноцити мозкової речовини надниркових залоз після 8 тижня введення лабораторним тваринам комплексу ХХД візуалізувались гіпергідратовані тонкі сполучнотканинні смужки, що оточували групи як світлих, так і темних хромафіноцитів, у складі яких визначались набухлі фібробласти. На значну увагу заслуговує і той факт, що у межуючої з мозковою речовиною сітчастої зони кіркової речовини, як описано вище, візуалізується велика кількість поліморфних ліпідних включень, але, на відміну від сітчастої зони, у мозковій речовині після 8 тижня експериментального дослідження, ліпідні включення візуалізувались у цитоплазмі темних хромафіноцитів, що безпосередньо пов'язано з підвищенням синтезу норадреналіну і є морфофункціональним підтвердженням останнього. Групи світлих епінефроцитів, навпаки мали просвітлену цитоплазму, а їх цитолема на окремих ділянках слабо контрастувала. Слід відзначити що у групах світлих хромафіноцитів визначались епінефроцити з чітко оконтурованими і центрально розміщеними ядрами, а інша частина епінефроцитів візуалізувалась без'ядерними з сильно

оксифільною цитоплазмою, що є морфологічною ознакою пригнічення процесів синтезу адреналіну, що призводило до вазоконстрикції елементів ГМЦР (рис. 5. 59).



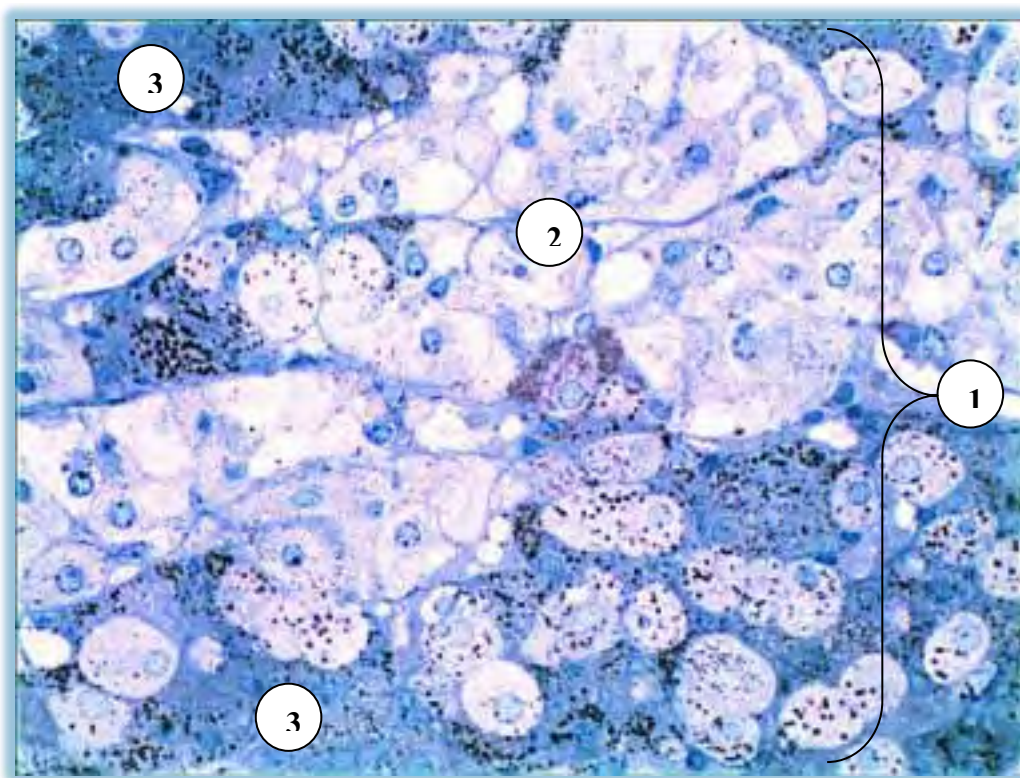
Умовні позначки: 1 – сітчаста зона кіркової речовини; 2 – мозкова речовина; 3 – посткапілярна венула у стані вазоконстрикції; 4 – гіпергідратовані сполучнотканинні перетинки; 5 – набухлі фіброblastи у складі сполучнотканинної перетинки; 6 – ліпідні включення у цитоплазмі темних хромафіноцитів 7 – поліморфні ліпідні включення у сітчастій зоні кіркової речовини.

Рисунок 5. 59 – Ремодельовання структурних компонентів мозкової речовини надниркових залоз білих щурів після 8 тижня експериментального дослідження. Напівтонкий зріз. Забарвлення: толуїдиновим синім.

Зб.: ок.10, об. 100.

Після 12 тижня експериментального дослідження нами встановлені більш значущі морфофункціональні зміни у мозковій речовині надниркових залоз, як на мікроскопічному, так і на субмікроскопічному рівнях. На фоні загальної гіпергідратації мозкової речовини, сполучнотканинна строма, а особливо її волокнистий компонент, розшаровувався з утворенням вакуолеподібних порожнин,

між якими візуалізувались групи епінефроцитів. На відміну від попереднього терміну спостереження, ці групи візуалізувались не округлої, а видовжено овальної форми, що свідчить про значний компресійний тиск з боку гіпергідратованого оточення. Цитолема світлих хромафіноцитів мала не чіткі контури, а ядра в їх цитоплазмі розташовувались хаотично: одні візуалізувались притиснутими до базальної частини, а інші до апікальної по відношенню до групового їх розташування. В цитоплазмі окремих епінефроцитів, які контактували з темними хромафіноцитами містились ліпідні включення. Слід зазначити, що епінефроцити змінювали свою цитотопографію, і їх значна кількість розташовувалась поодинокі серед норепінефроцитів (рис. 5. 60).

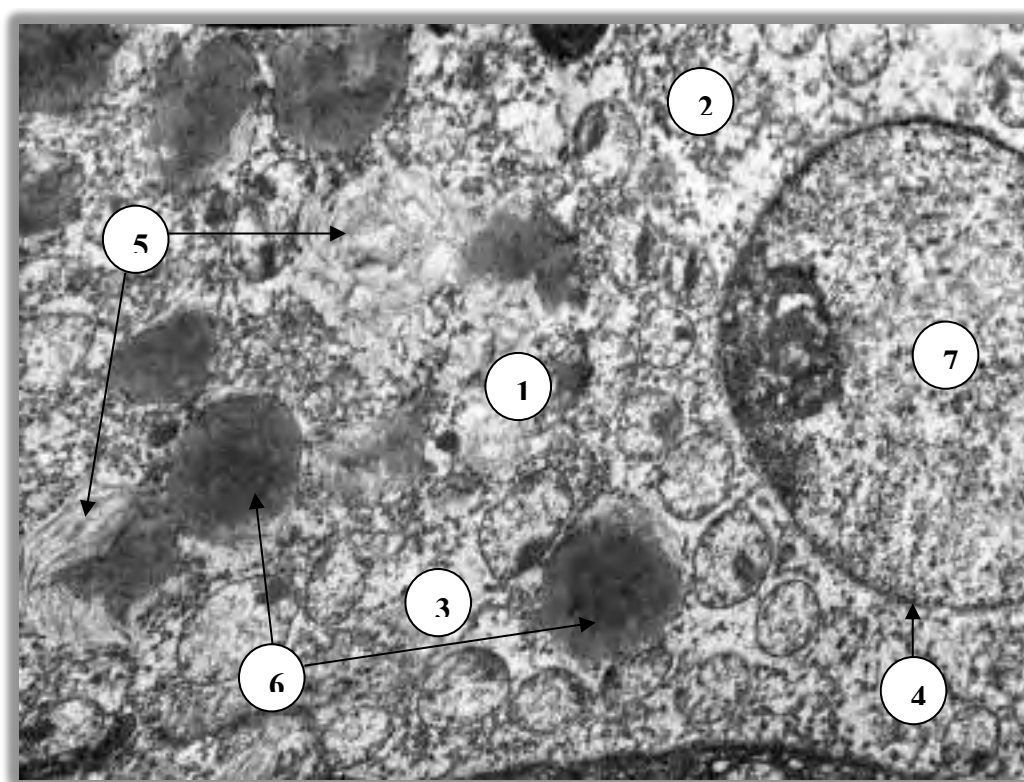


Умовні позначки: 1 – мозкова речовина; 2 – епінефроцити; 3 – норепінефроцити; 4 – ліпідні включення.

Рисунок 5. 60 – Ремодельовання структурних компонентів мозкової речовини надниркових залоз білих щурів після 12 тижня експериментального дослідження. Напівтонкий зріз. Забарвлення: толуїдиновим синім.

Зб.: ок.10, об. 100.

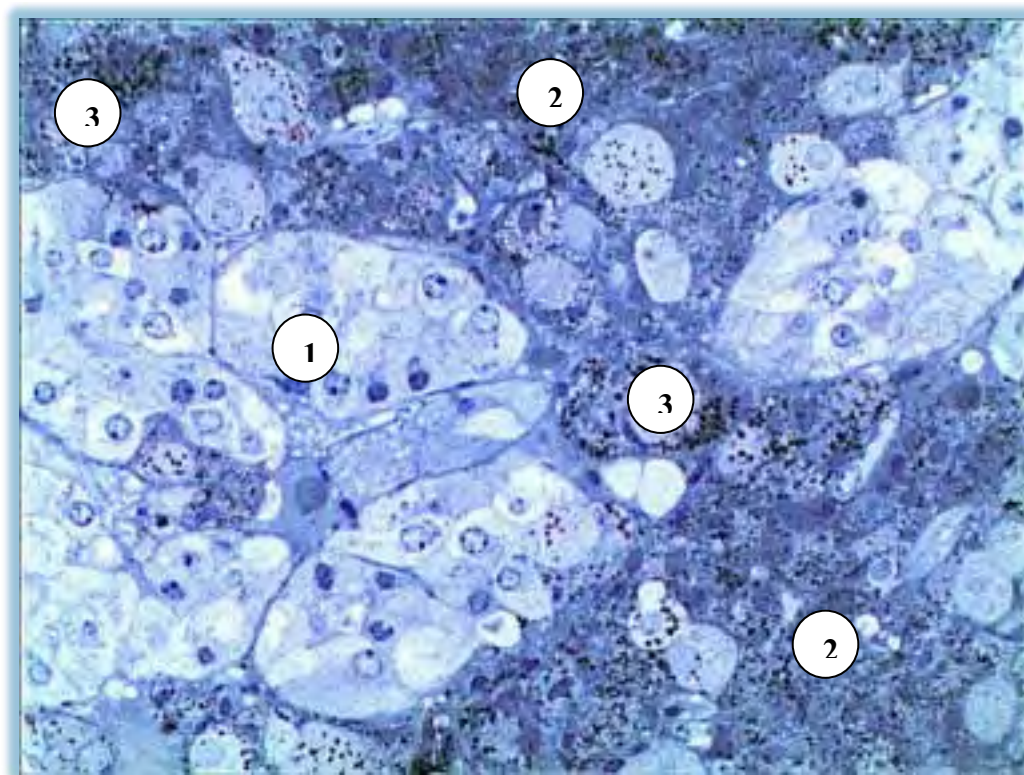
На ультрамікроскопічному рівні, після 12 тижня введення лабораторним тваринам комплексу ХХД, нами встановлено, що переважна більшість епінефроцитів мала деструктивно змінений синтетичний апарат, ядра, хоча і зберігали осмієфільну каріолему, але в їх каріоплазмі візуалізувались ядерця, щільно притиснуті до останньої. В окремих епінефроцитах спостерігались ліпідні включення, але поряд з цим візуалізувались мієліноподібні включення, що в окремих випадках безпосередньо свідчить про прогресуюче старіння епінефроцитів, а в нашому випадку – про дегенеративні незворотні зміни та загибель окремих світлих хромафіноцитів (рис. 5. 61).



Умовні позначки: 1 – мозкова речовина; 2 – дезорганізована цитоплазма світлих хромафіноцитів; 3 – ділянки цитоплазми з редукованими синтетичними органелами; 4 – ядро світлого хромафіноцита; 5 – мієліноподібні включення; 6 – ліпідні включення з накопиченим вмістом; 7 – каріоплазма світлого хромафіноцита.

Рисунок 5. 61 – Субклітинні зміни світлих хромафіноцитів у складі мозкової речовини надниркових залоз білих щурів після 12 тижня експериментального дослідження. Електронограма. Збільшення 10000.

Після 16 тижня експериментального дослідження у мозковій речовині надниркових залоз білих щурів на світлооптичному рівні визначалось зменшення процесів гіпергідратації, але слід зазначити, що дегенеративні зміни, як клітинного, так і позаклітинного матриксу мозкової речовини, незворотно продовжувались. Так, на напівтонких зрізах візуалізувалось часткове зменшення гідростатичного тиску на окремі групи епінефроцитів і вони набували округлої форми, але поряд з округлими групами світлих хромафіноцитів визначались групи епінефроцитів витягнутих, гідростатично стиснутих світлих епінефроцитів, цитоплазма яких візуалізувалась спустошеною, а окремі – без'ядерними. Поодинокі епінефроцити, які розмішувались серед норепінефроцитів накопичували ліпідні включення (рис. 5. 62).

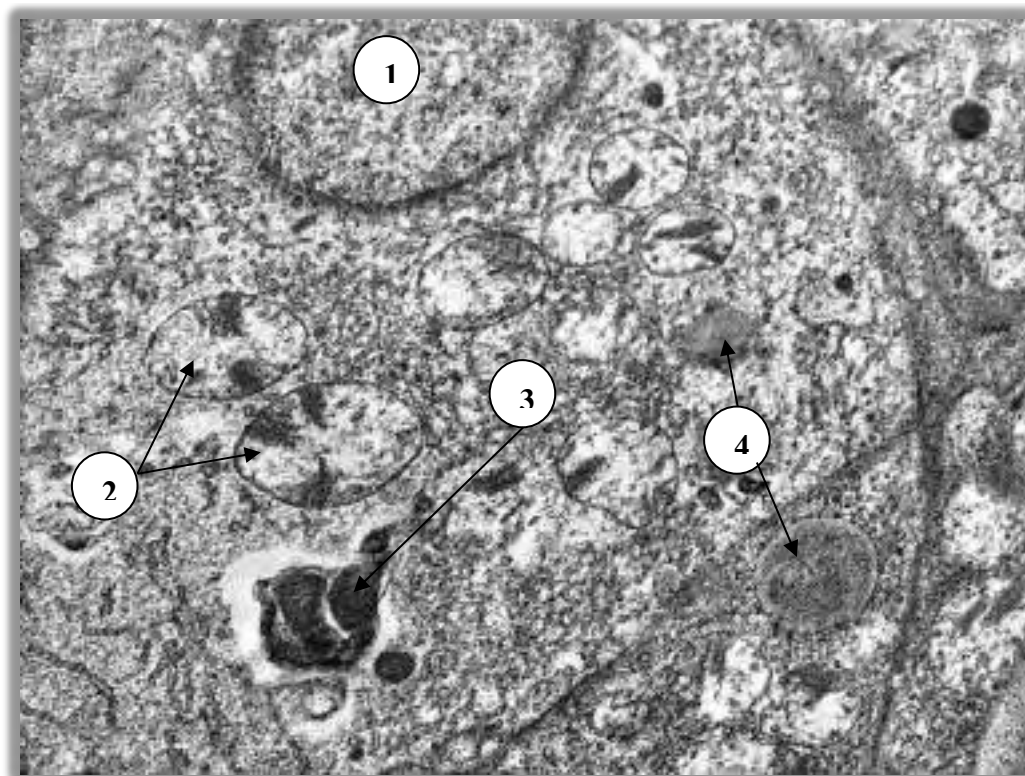


Умовні позначки: 1 – епінефроцити; 2 – норепінефроцити. 3 – ліп. включення.

Рисунок 5. 62 – Ремодельовання структурних компонентів мозкової речовини надниркових залоз білих щурів після 16 тижня експериментального дослідження. Напівтонкий зріз. Забарвлення: толуюдиновим синім.

Зб.: ок.10, об. 100.

На ультраструктурному рівні встановлено, що епінефроцити на даний період експериментального дослідження, зазнають незворотних дегенеративних змін: ядра не мали ядерця, а їх каріолема містила розширені ядерні пори; у цитоплазмі візуалізувались мітохондрії з ушкодженими кристами, осмієфільні мієліноподібні тільця (рис. 5. 63).



Умовні позначки: 1 – ядро епінефроцита; 2 – дегенеративно змінені мітохондрії з руйнуванням внутрішньої мембрани; 3 – мієліноподібні тільця; 4 – одиночні ліпідні включення.

Рисунок 5. 63 – Субклітинні зміни світлих хромафіноцитів у складі мозкової речовини надниркових залоз білих щурів після 16 тижня експериментального дослідження. Електроннограма. Збільшення 10000.

Таким чином, після 16 тижнів введення експериментальним тваринам комплексу ХХД, відбуваються незворотні, дегенеративні зміни світлих хромафіноцитів, які проявлялись руйнуванням їх ядерного і синтетичного апарату, утворенню значної кількості мієліноподібних включень, що в результаті призводило до їх загибелі і, як наслідок, зменшення синтезу адреналіну. Темні

хромафіноцити навпаки збільшували свою популяцію і проявляли підвищену синтезуючу активність та накопичували у своїй цитоплазмі значну, у порівнянні з групою контролю, кількість ліпідних включень.

5. 3 Імуногістохімічні зміни кіркової і мозкової речовини надниркових залоз білих щурів на пізніх термінах експериментального дослідження

Зміни імуногістохімічного профілю на структурних компонентах надниркових залоз білих щурів з використанням маркеру Ki-67 показав різного ступеня імуногістохімічні реакції, які візуалізувались, як у ядрах адренкортикоцитів та хромафіноцитів, так і атипово у цитоплазмі цих клітинних структур. Паралельно з цим Ki-67-позитивна реакція візуалізувалась на структурних компонентах елементів ГМЦР та їх вмісті.

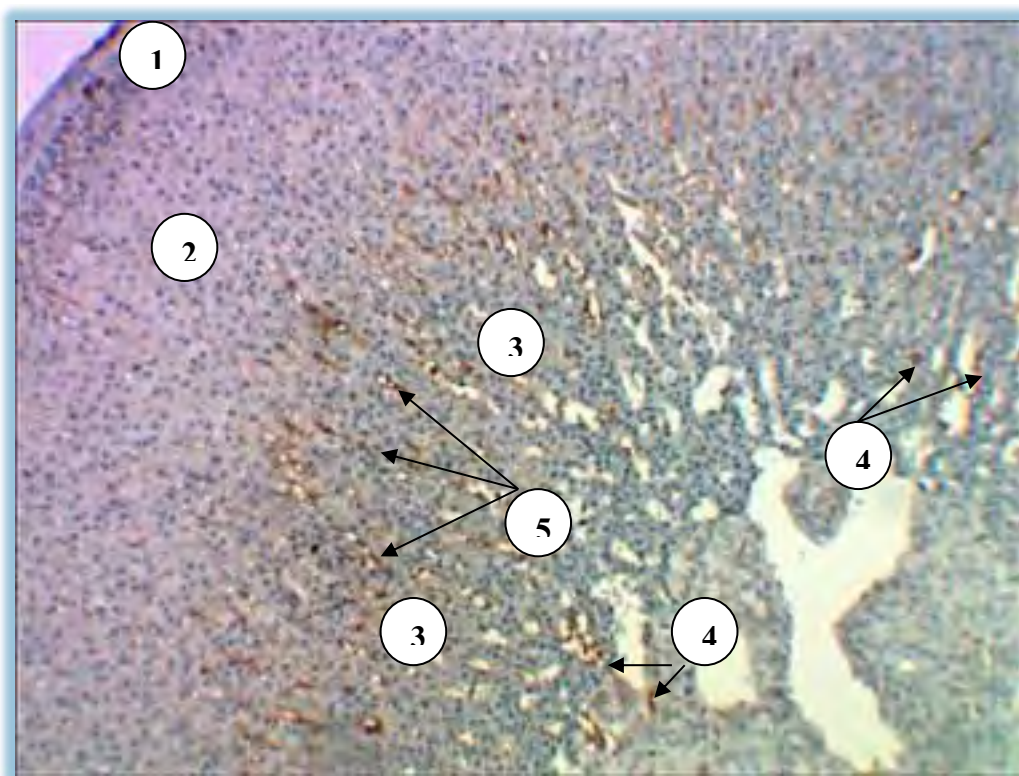
Після 8 тижня експериментального дослідження нами визначалось, що Ki-67-позитивна реакція на структурних компонентах надниркових залоз була вищою за групу контролю на клітинних елементах серед волокнистого компоненту сполучнотканинної капсули. Також спостерігалась ядерна помірна Ki-67-позитивна реакція серед адренкортикоцитів клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз.

Слід зазначити, що у пучковій зоні, на вищезначений термін експериментального дослідження, типова, ядерна реакція на візуалізувалась, а атипова спостерігалась у цитоплазмі окремих кортикоцитів.

На відміну від пучкової зони, у сітчастій зоні візуалізувалась сильна Ki-67-позитивна ядерна реакція на спонгіоцитах, які розташовувались дифузно та поодинокі серед негативних Ki-67 адренкортикоцитів сітчастої зони надниркових залоз.

У сітчастій зоні, на гістологічних препаратах, візуалізувалась сильна Ki-67-позитивна реакція на клітинних елементах мікросудинної стінки капілярів, які розташовувались між тяжами кортикоцитів, а також ядерна сильна Ki-67-

позитивна реакція на ендокриноцитах цієї зони, але слід зазначити, що їх кількість була незначною. У мозковій речовині після 8 тижня введення лабораторним тваринам комплексу ХХД візуалізувались поодинокі Кі-67-позитивні хромафіноцити, а їх більша кількість розташовувалась поверхнево мозкової речовини, яка контактувала з сітчастою зоною кіркової речовини надниркових залоз, а також звертає на себе увагу, що стінка ємнісних мікросудин візуалізувалась Кі-67-негативною (рис. 5. 64).

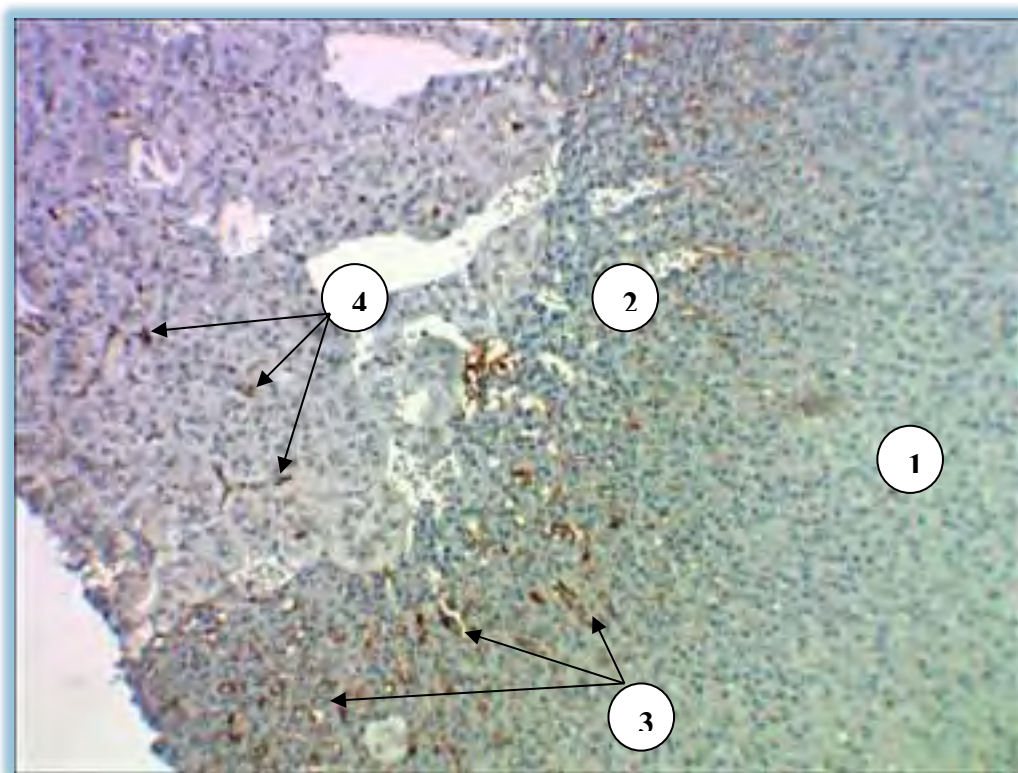


Умовні позначки: 1 – клубочкова зона кіркової речовини надниркових залоз; 2 – пучкова зона; 3 – Кі-67-позитивні структури сітчастої зони; 4 – Кі-67-позитивні структури мозкової речовини; 5 – капіляри між тяжами кортикоцитів сітчастої зони з сильною Кі-67-позитивною реакцією.

Рисунок 5. 64 – Розподіл Кі-67-імунореактивних структур у кірковій та мозковій речовині надниркових залоз щурів після 8 тижня експериментального дослідження. Парафіновий зріз. Забарвлення: імуногістохімічна реакція з Кі-67-позитивним антигеном із дозabarвленням гематоксилином Майєра. Зб.: ок.10, об.10.

Після 12 тижня експериментального дослідження звертає на себе увагу, що Ki-67-позитивні структури візуалізувались у сітчастій зоні кіркової речовини, як у вигляді сильної ядерної Ki-67-позитивної реакції, так і на клітинних елементах мікросудинної стінки капілярів, які розташовувались між тяжами кортикоцитів.

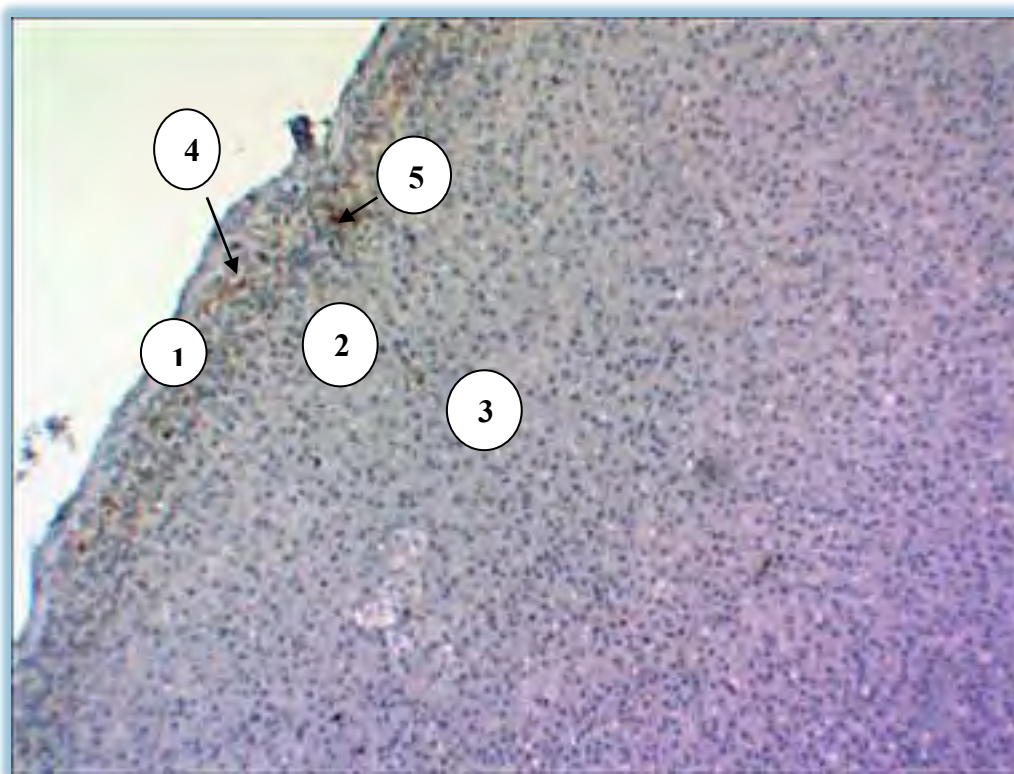
Звертає на себе увагу, що у клубочковій, пучковій зоні кіркової речовини ядерна Ki-67-позитивна реакція адренкортикоцитів візуалізувалась на 1-2 клітинах у 10 полях зору, що свідчить про низьку камбіальну активність структурних компонентів вищезначених зон кіркової речовини надниркових залоз (рис. 5. 65).



Умовні позначки: 1 – пучкова зона; 2 – сітчаста зона; 3 – Ki-67-позитивні структури сітчастої зони; 4 – Ki-67-позитивні структури мозкової речовини.

Рисунок 5. 65 – Розподіл Ki-67-імунореактивних структур у кірковій та мозковій речовині надниркових залоз щурів після 12 тижня експериментального дослідження. Парафіновий зріз. Забарвлення: імуногістохімічна реакція з Ki-67-позитивним антигеном із дозabarвленням гематоксиліном Майєра. Зб.: ок.10, об.10.

Після 16 тижня експериментального дослідження Ki-67-позитивні структури навпаки візуалізувались у клубочковій зоні кіркової речовини у вигляді сильної ядерної Ki-67-позитивної реакції кортикоцитів. У пучковій зоні кіркової речовини ядерна Ki-67-позитивна реакція адренокортикоцитів візуалізувалась на 3-4 клітинах у 10 полях зору, а у сітчастій зоні була відсутньою (рис. 5. 66).



Умовні позначки: 1 – клубочкова зона; 2 – пучкова зона; 3 – сітчаста зона; 4 – Ki-67-позитивні структури клубочкової зони; 5 – поодинокі Ki-67-позитивні структури пучкової зони.

Рисунок 5. 66 – Розподіл Ki-67-імунореактивних структур у кірковій та мозковій речовині надниркових залоз щурів після 16 тижня експериментального дослідження. Парафіновий зріз. Забарвлення: імуногістохімічна реакція з Ki-67-позитивним антигеном із дозабарвленням гематоксиліном Майєра. Зб.: ок.10, об.10.

Таким чином, при аналізі камбіальної активності за допомогою імуногістохімічного маркера Ki-67 нами визначено, що проліферативну

активність структурних елементів кіркової і мозкової речовини надниркових залоз безпосередньо залежить від терміну експериментального дослідження і проходить поетапно у різних ділянках надниркових залоз.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 5.

1. Введення лабораторним тваринам комплексу ХХД викликає мікросудинні порушення кровозабезпечення, кровообміну та крововідтоку, які проявлялись у вигляді судинних та позасудинних розладів на пізніх термінах експериментального дослідження та місцях локалізації мікросудин. Гемодинамічні розлади мікроциркуляції проявлялись явищами вазоконстрикції та вазодилатації, структурному ремоделюванні компонентів мікросудинної стінки. Позасудинні розлади мікроциркуляції проявлялись явищами периваскулярного набряку з послідуною гіпергідратацією оточуючої їх паренхіми надниркових залоз.

2. В клубочковій зоні резистивна ланка зазнавала вазодилатаційних змін і після 16 тижня мікросудини були значно статистично достовірно при $p < 0,05$, у порівнянні з контролем розширеними у 1,12 рази, а ядра їх ендотеліоцитів візуалізувались пікнотичними. Обмінні мікросудини знаходились у стані вазоконстрикції і у порівнянні з контрольними показниками, звужувались на кінець експерименту у 1,08 рази, а їх внутрішня оболонка відшаровувалась у просвіт та визначався Фареуса-Ліндквіста феномен. Ємнісні мікросудини на кінець експерименту знаходились у вазодилатаційному стані і були розширеними, у порівнянні з контролем у 1,18 рази.

3. Зміни гемодинаміки у пучковій зоні засвідчили, що артеріоли на кінець експерименту знаходились у стані вазодилатації (розширені у 1,16 рази у порівнянні з контролем), а їх стінка розшаровувалась а у просвітах візуалізувався сформовані декстранові складжі. Капіляри на кінець експерименту знаходились у стані вазоконстрикції (звужені у 1,06 рази у порівнянні з контролем), а у їх просвітах візуалізувались сформовані складжі, що порушувало гемодинаміку, а їх

стінка була фрагментованою. Вenuли зазнавали вазодилатаційних змін і на кінець експерименту у порівнянні з контролем були розширеними у 1,19 рази.

4. У сітчастій зоні резистивна ланка зазнавала вазодилатаційних змін і після 16 тижня діаметр мікросудин був статистично достовірно при $p < 0,05$ у порівнянні з контролем розширеними у 1,11 рази. Обмінні мікросудини знаходились у стані вазоконстрикції і, у порівнянні з контрольними показниками, звужувались на кінець експерименту у 1,06 рази, а їх внутрішня оболонка утворювала чисельні інвагінації, за рахунок чого візуалізовувались мікровиливи у оточуючу паренхіму. Ємнісні мікросудини на кінець експерименту знаходились у вазодилатаційному стані і були розширеними у порівнянні з контролем у 1,19 рази.

5. Зміни гемодинаміки у мозковій речовині засвідчили, що артеріоли на кінець експерименту знаходились у стані вазодилатації і були розширені у 1,12 рази у порівнянні з контролем. Капіляри на кінець експерименту знаходились у стані вазоконстрикції (звужені у 1,06 рази у порівнянні з контролем), їх мікросудинна стінка візуалізувалась неконтрастованою, а ендотеліоцити були з пікнотичними ядрами, навколо цих мікросудин візуалізовані мікровиливи. Морфометричні дослідження ємнісної ланки мозкової речовини надниркових залоз не надали нам достовірних результатів, через поліморфність цих елементів, так як у мозковій речовині вени зливались і утворювали збірні вени, що унеможливило провести морфометричні дослідження через велику статистичну похибку при проведенні вимірів і відсутності статистично значущої різниці при $p < 0,05$.

6. Зміни структурної організації клубочкової зони кіркової речовини свідчать, що у відповідь на дію комплексу ХХД на пізніх термінах експериментального дослідження у цитоплазмі кортикоцитів візуалізується активне накопичення ліпідних включень, а середня кількість світлих ендокриноцитів значно у 2,1 рази перевищувала темні. Кількість секреторних гранул у цитоплазмі світлих кортикоцитів різко зменшувалась, і їх цитолема не контрастувала на фоні паренхіми клубочкової зони. Ліпідні включення втрачали

свою контрастність, що свідчить про їх спустошення, а на місці зруйнованих цистерн гЕПС і мітохондрій утворювались мієлоподібні тільця, що свідчить про апоптичні процеси в цитоплазмі кортикоцитів клубочкової зони. Ліпідні включення, які забезпечували енергетичний обмін кортикоцитів спустошувались.

7. Визначено значні дегенеративні зміни структурних компонентів пучкової зони з нарощуванням інтенсивності дегенеративних змін, які проявлялись повною відсутністю базofilних спонгіоцитів, а оксифільні губчасті кортикостероцити візуалізувались без чіткої контрастованої цитолемі. В їх цитоплазмі візуалізувались ділянки запусітіння, на місці секреторних гранул. На субмікроскопічному рівні визначено, що цитоплазма губчастих кортикостероцитів піддавалась повній деструкції з утворенням на місці запусітінь вакуолеподібних утворень, які призводять до значного порушення синтезу глюкокортикоїдів, що у подальшому запускає механізми змін у регулюванні обміну вуглеводів, синтезу білків у тому числі і колагену, зниження рівня протизапальних та антиалергенних реакцій.

8. Встановлено, що в сітчастій зоні більшість адренкортикоцитів зазнавали деструктивних змін, і у їх цитоплазмі визначались оксифільні вакуолі, а ядерний апарат цих ендокриноцитів був мало функціональним, з відсутнім хроматином. В цитоплазмі незмінених ендокриноцитів візуалізувались процеси накопичення секреторних гранул, але поруч розташовані капіляри були спустошеними, що свідчить про зниження процесу надходження до елементів ГМЦР статевих стероїдів, які є попередниками синтезу тестостерону та естрогенів, що може свідчити про пригнічення статевої активності.

9. Встановлено, що у мозковій речовині на пізніх термінах експерименту прогресують деструктивні зміни, а у групах світлих хромафіноцитів визначались епінефроцити з чітко оконтурованими і центрально розміщеними ядрами, а інша частина епінефроцитів візуалізувалась без'ядерними, з сильно оксифільною цитоплазмою, що є морфологічною ознакою пригнічення процесів синтезу адреналіну, що призводило до вазоконстрикції елементів ГМЦР. Світлі

хромафіноцити зазнавали суттєвих дегенеративних змін, які проявлялись руйнуванням їх ядерного і синтетичного апарату, утворенню значної кількості мієліноподібних включень, що в результаті призводило до їх загибелі і, як наслідок, зменшення синтезу адреналіну. Темні хромафіноцити навпаки збільшували свою популяцію і проявляли підвищену синтезуючу активність та накопичували у своїй цитоплазмі значну, у порівнянні з групою контролю, кількість ліпідних включень.

10. Відновлення структурних компонентів на пізніх термінах експерименту відбувається у клубочковій зоні кіркової речовини, що підтверджується сильною ядерною Ki-67-позитивною реакцією кортикоцитів. У пучковій зоні кіркової речовини ядерна Ki-67-позитивна реакція адренокортикоцитів візуалізувалась на 3-4 клітинах у 10 полях зору, а у сітчастій зоні була відсутньою.

Результати розділу викладені у наступних публікаціях автора:

- [60]. Bilash SM, Donchenko SV, Pronina OM, Koptev MM, Oliinichenko YaO, Onipko VV, et all. 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
- [179]. Donchenko SV, Bilash SM. Structural organization of the adrenal glands medulla of rats in normal and after influence of food additive complex. *Bulletin of Problems in Biology and Medicine*. 2023;2(169):381-386. DOI: 10.29254/2077-4214-2022-4-167-291-295
- [147]. Donchenko SV, Bilash SM, Koptev MM, Pronina OM, Oliinichenko YaO, Pirog-Zakaznikova AV, Oleksiienko VV, Mamai OV. 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

[27]. Донченко СВ, Білаш СМ. Морфологічні зміни структурних компонентів кіркової речовини надниркових залоз щурів при дії екзогенних політантив у комплексі. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука - 2022»; 2022 Груд 2; Полтава. Полтава: ПДМУ; 2022. с. 32-33.

[121]. Donchenko SV, Mishra S. Morphological and functional state of the adrenal glands of rats in normal conditions and changes in the diameters of the cortical substance and medulla after exposure of a food additive complex. Bulletin of problems biology and medicine. 2023;2(169 addition):7. [10.29254/2523-4110-2023-2-169/addition-7](https://doi.org/10.29254/2523-4110-2023-2-169/addition-7)

[123]. Donchenko SV, Kumar JS. Morphometric changes in the wall thickness of medullas arterioles of the rats adrenal glands after the influence of a food additive complex. Bulletin of problems biology and medicine. 2023;2(169 addition):6.

[165]. Donchenko SV, Bilash SM, Koptev MM, Pronina OM, Oliinichenko YaO. Morphometric features of the arteriolas of the hemomicrocirculatory bed in the medulla of the adrenal glands influenced by the food additives complex. Materials of the specialized scientific and practical conference for the 100th anniversary of Academician Zarifa Aliyeva; 2023 March 18; Azerbaijan: Baku; 2023. с. 88-89.

[156]. Донченко СВ, Білаш СМ. Морфометричні зміни діаметра просвіту артеріол кіркової речовини при надходженні в організм комплексу харчових добавок. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Тканинні реакції в нормі, експерименті та клініці», присвячена пам'яті члена-кореспондента НАМН України, д.мед.н., професора Ю. Б. Чайковського; 2023 Черв 8-9; Київ. Київ: НМУ; 2023. с. 90-92.

[71]. Donchenko SV, Bilash SM. Immunohistochemical characteristics of structural changes in the cortex and medulla of the adrenal glands under the influence of a food additive complex. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів

здоров'я людини»; 2023 Жовт 19-20; Полтава: тов нвп «Укрпромторгсервіс». Полтава: ПДМУ; 2023. с. 189-191.

[138]. Donchenko SV, Bilash SM. Immunohistochemical characteristics of structural changes in the cortex and medulla of the adrenal glands under the influence of a food additive complex. Bulletin of Problems in Biology and Medicine. 2023;3(170):402-406. DOI: [10.29254/2077-4214-2023-3-170-402-406](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2023-3-170-402-406)

РОЗДІЛ 6

ОЦІНКА ЗМІН КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ ЩУРІВ КОНТРОЛЬНИХ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ГРУП ТВАРИН

Харчові добавки - це ті зовнішні чинники з якими ми зустрічаємося кожного дня, вживаємо в їжу та не знаємо і навіть не задумуємося про їх вплив на наш організм в майбутньому. Особливо комбінація глутамату натрію, нітриту натрію та барвника Понсо 4R має пряму дію на когнітивні функції. Це значить, що відбувається порушення основних психічних процесів: запам'ятовування, формування умовних рефлексів та загальмовується швидкість реакції на стресові чинники.

У нашому експериментальному дослідженні ми поставили за мету визначити, як змінюється поведінка тварин після вживання комплексу глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R. Нервова система щурів подібна до людської. У них кора головного мозку менш розвинена, проте вона має шари з типово розподіленими пірамідальними та зернистими нейронами, як і у людини. Кора виконує у більш спрощеному вигляді ті ж самі функції, що і людська: сенсорну інтеграцію, моторне планування, асоціативну обробку. У щурів, як і в людей функціонують ті самі нейротрансмітери (глутамат, ГАМК, допамін, серотонін, ацетилхолін), а також ідентичні рецептори до них. Це забезпечує подібні механізми синаптичної передачі й нейропластичності, які лежать в основі ключових процесів навчання та запам'ятовування. Тому спостереження за щурами дає можливість визначити потенційні ризики для людини.

Поведінкові реакції досліджували за допомогою створення умовного рефлексу добування їжі в умовах складного лабіринту. Така установка є інформативним інструментом дослідження когнітивних функцій щурів в умовах гострого стресу. Окрім того дозволяє оцінити не тільки загальні показники зміни у когнітивних показниках, але й виявити індивідуальні відмінності у поведінці

тварин під час вирішення певного завдання. Основна увага була зосереджена на здатності щурів знайти вихід із складного лабіринту в умовах стресу та подальшої адаптації.

Вироблення умовного харчодобувного рефлексу у лабіринті є частиною експериментального підходу до вивчення когнітивних функцій тварин та умов дії комплексу харчових добавок. Використання лабіринту із ускладненими ходами дозволяє створити ситуацію, що вимагає від експериментальних тварин навичок орієнтації, пошуку оптимального шляху до пошуку харчової приманки та адаптації до змінних умов середовища.

Експеримент передбачав багаторазове проходження лабіринту, що дозволяло визначити здатність щурів запам'ятовувати ходи лабіринту. Результати оцінювали за скороченням часу проходження, зменшення кількості “помилки” під час поворотів та ефективність використання постійно підкріпленої інформації для досягнення фінальної мети. Навчання щурів оцінювалося за темпами оволодіння алгоритмом поведінки у лабіринті. Експеримент дозволив зафіксувати, як швидко тварина виробляє зв'язок між певним маршрутом та винагородою (харчовим стимулом). Це показник ефективності когнітивної діяльності та мотиваційної складової поведінки. Додатково можна оцінити емоційно-поведінкову реакцію щурів, що дозволить проаналізувати, яким чином тварини справляються із емоційними реакціями.

Складний лабіринт був побудований у вигляді конструкції квадратної форми, поділеної на шість коридорів п'ятьма перегородками, кожна з яких мала прямокутний отвір, зміщений відносно отворів у сусідніх перегородках, що створило додаткові ускладнення для орієнтації тварин. У кінці коридорів розміщували харчову приманку, як стимул для щурів.

Перед початком експериментального дослідження щури піддавалися 24-годинній депривації їжі для посилення мотивації. Перший контакт із лабіринтом тривав 30 хвилин та мав адаптаційний характер, коли почала формуватися

орієнтовно-пошукова реакція, яка потрібна для проходження лабіринту (рис. 6. 1).



Рисунок 6. 1 – Модель експериментального лабіринту.

Основна частина експериментального дослідження полягала у щоденному поміщенні щурів до лабіринту п'ять разів поспіль, із тривалістю кожної спроби 3 хвилини. Під час тесту ми реєстрували латентний час виходу із стартового відсіку (час, що був витрачений щуром на початок руху), латентний період захоплення їжі (час досягнення харчової приманки), кількість успішних спроб (кількість разів, коли щури знаходили їжу за 3 хвилини), кількість “помилки” (кількість відхилень від траєкторії, коли щури пересувалися “неправильними” напрямками), кількість повернень до попереднього відсіку (повторне потрапляння до уже пройдених ділянок лабіринту).

Експериментальне дослідження тривало п'ять днів, протягом яких відслідковувалася динаміка навчання, адаптації та ефективності проходження лабіринту. Цей підхід дозволив оцінити зміни когнітивних функцій щурів,

здатність до навчання та поведінкові реакції в умовах стресових факторів та впливу харчових добавок.

Оцінку формування умовного рефлексу здійснювали на п'ятий день експерименту, адже результати перших чотирьох днів не виявили суттєвих відмінностей. У динаміці експериментального дослідження спостерігалось поступове збільшення латентного часу виходу із стартового відсіку.

Після вживання комплексу харчових добавок протягом першого тижня показники між експериментальною та контрольною групами суттєво не відрізнялися (рис. 6. 2).

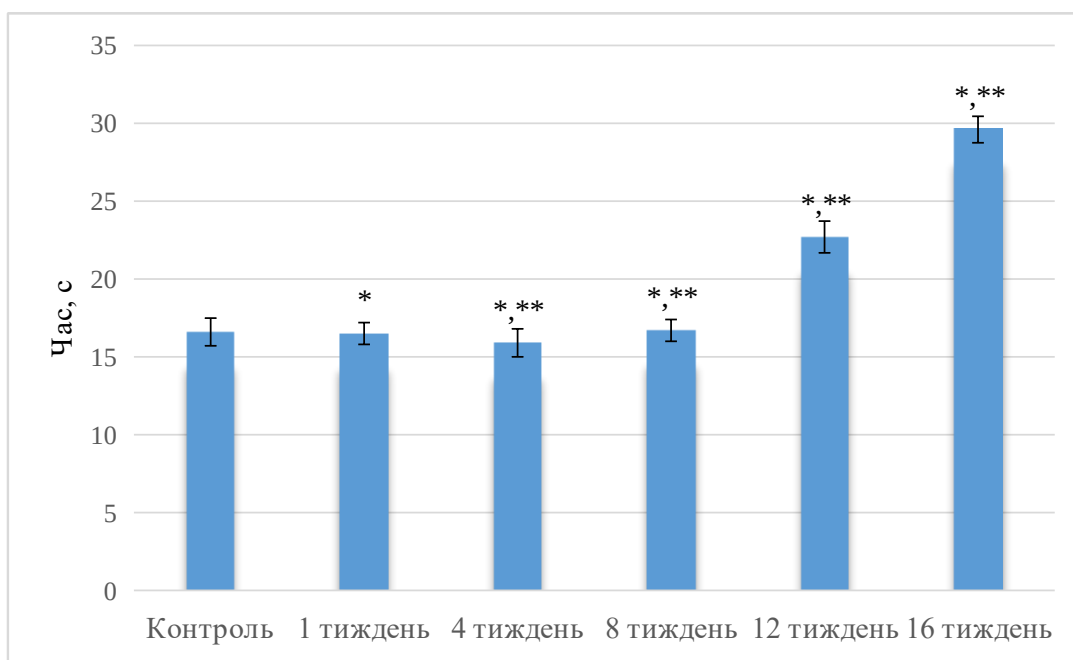


Рисунок 6. 2 – Час виходу щурів із стартового відсіку в динаміці експериментального дослідження.

У контрольній групі середній латентний час становив $16,6 \pm 0,89$ с, а після першого тижня – $16,5 \pm 0,7$ с. Через чотири тижні експериментального дослідження латентний час виходу зменшився до $15,9 \pm 0,9$ с, що на 4,22% нижче, ніж у контрольній групі. Після восьми тижнів латентний час виходу становив $16,7 \pm 0,7$ с, що на 5,03% більше за попередній термін спостереження. Після дванадцятого тижня була зафіксована негативна динаміка: різко збільшився латентний час виходу до $22,7 \pm 1,02$ с, що на 26,43% збільшився в порівнянні із

попереднім тижнем, а також на 26,87% у порівнянні із контрольним показником. Після шістнадцятого тижня латентний час виходу зріс до $29,6 \pm 0,85$ с, це на 30,4% більше у порівнянні із попереднім тижнем та на 43,92% вище за значення контролю.

Отримані результати свідчать про поступове погіршення когнітивних функцій щурів при тривалому введенні комплексу харчових добавок. Збільшення латентного часу виходу із стартового відсіку вказує на накопичувальний негативний вплив екзогенних чинників на здатність до орієнтації, прийняття рішень та швидкість реакції.

Після вживання комплексу харчових добавок спостерігалось подовження латентного періоду захоплення їжі (час реакції), що відображало вплив добавок на когнітивні функції (рис. 6. 3).

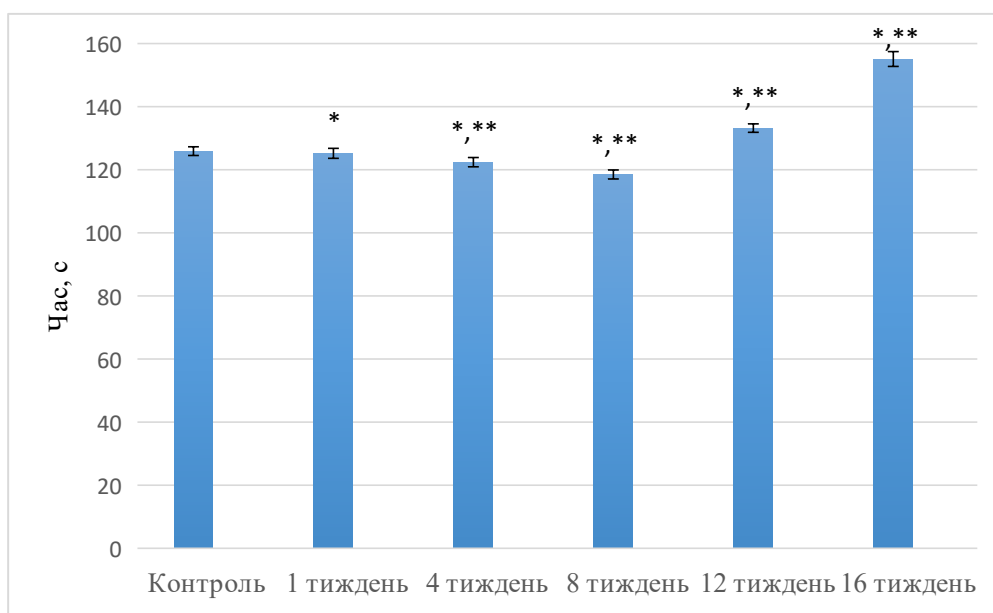


Рисунок 6. 3 – Латентний період захоплення підкріплення щурами під час експериментального дослідження.

Після першого тижня експериментального дослідження різниця між показниками експериментальної групи та контрольної була незначною і становила 0,56%, $125,9 \pm 1,38$ с та $125,2 \pm 1,58$ с відповідно. Після чотирьох тижнів ми спостерігали позитивну динаміку, а саме зменшився латентний період до

122,4±1,47 с, що на 2,29% нижче за контроль. Найнижчий, а отже найкращий показник був після восьмого тижня експериментального дослідження, де час реакції становив 118,5±1,43 с, що на 4,8% нижче, порівнюючи із контролем. Після дванадцяти тижнів ми спостерігали негативну динаміку.

Латентний період захоплення харчової приманки збільшився до 133,2±1,34 с, це на 6,01% перевищило значення контролю та на 10,20% вище за попередні показники. Найгірший результат був зафіксований після шістнадцятого тижня експериментального дослідження. Час реакції становив 155,1±2,35 с, що на 16,37% вище за попередній тиждень та на 23,8% вище за контрольні значення.

Спочатку харчові добавки мали не суттєвий вплив на когнітивні функції експериментальних тварин, адже організм ще перебуває на етапі адаптації та не встиг виробити певну відповідь. Скорочення латентного періоду із 4 по 8 тижні свідчить про покращення когнітивних функцій щурів, а саме уваги, процесів навчання та пам'яті.

Харчові добавки на цих етапах почали діяти як активатори нервової системи, прискорюючи обмінні процеси. Щури починали швидше орієнтуватися та знаходити харчову приманку. Із 12 тижня ми спостерігали негативну динаміку, коли латентний період став збільшуватися.

Це можна пояснити перевантаженням тварин або виснаженням механізмів адаптації, а також зниженням когнітивних функцій, що є наслідком метаболічних змін, початкових ознак стресу та токсичного ефекту від вживання комплексу харчових добавок. Найповільнішою є реакція після 16 тижня дослідження, коли ми спостерігали виражене погіршення когнітивних функцій, зокрема уваги, пам'яті, координації.

Під час проведення дослідження ми спостерігали прогресуюче погіршення орієнтувальних функцій щурів, що проявлялося у зменшенні кількості виконаних завдань та збільшенні кількості “помилки” та повернень до попередніх відсіків лабіринту (рис. 6. 4).

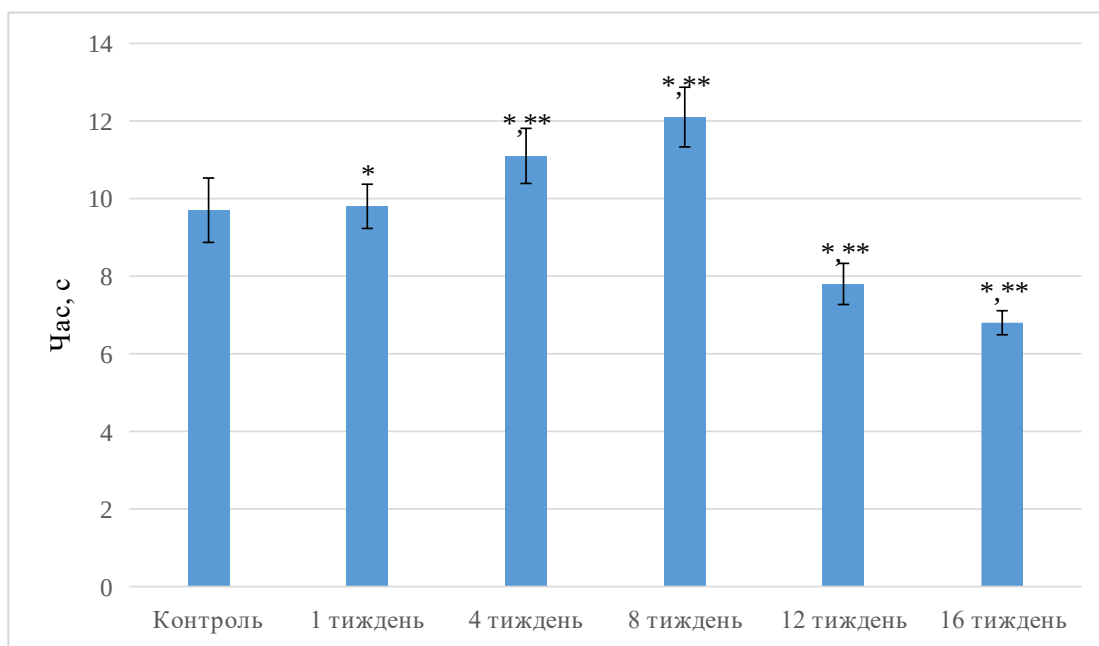


Рисунок 6. 4 – Кількість виконаних щурами функцій під час експериментального дослідження.

Для контрольної групи кількість “помилки” і повернень становила $6,2 \pm 0,33$ (рис. 6. 5). Протягом усього дослідження непогані показники були зафіксовані після 4 тижнів експерименту, де кількість зафіксованих “помилки” була $5,3 \pm 0,3$, що на 16,98% нижче, в порівнянні із контролем (рис. 6. 5).

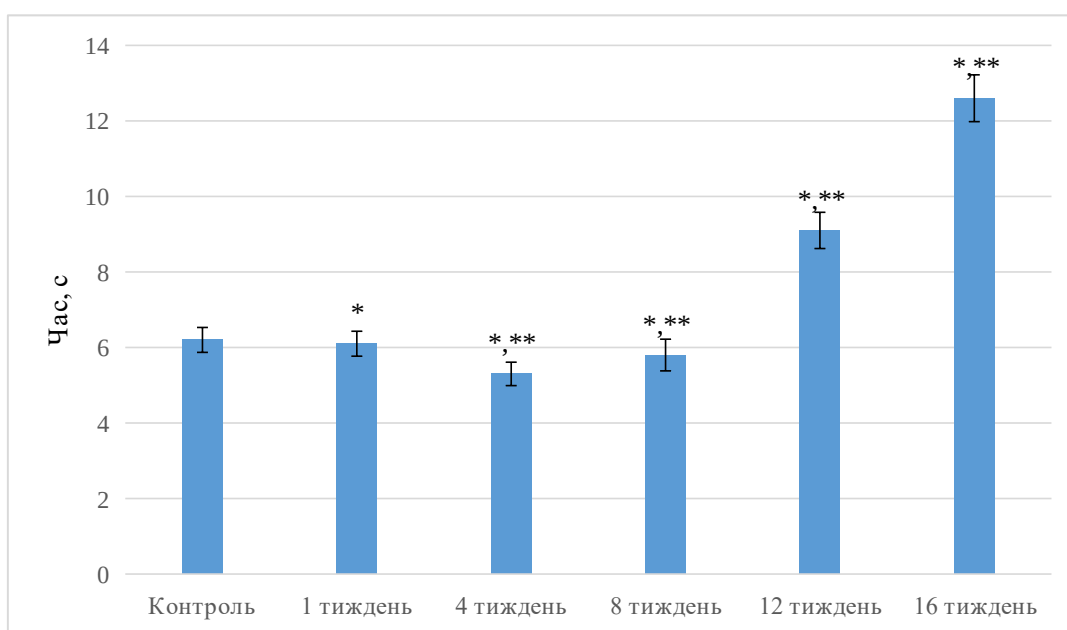


Рисунок 6. 5 – Кількість виконаних щурами “помилки” під час експериментального дослідження.

Найбільша кількість виконаних функцій була зафіксована після восьми тижнів. Тут показник становив $12,1 \pm 0,77$, що на 24,74% вище за контрольні значення. Найгірші результати ми спостерігали після 16 тижнів дослідження, коли кількість виконаних завдань знизилася у 2,02 рази у порівнянні із контролем. Водночас зросла кількість “помилки” $16,9 \pm 0,6$, що перевищило значення контрольної групи на 63,31%.

Кількість повернень до попередніх відсіків контрольної групи становило $4,4 \pm 0,45$. Після 4 тижня введення експериментальним тваринам комплексу харчових добавок становила $3,7 \pm 0,3$, що на 18,92% нижче, ніж у контрольної групи (рис. 6. 6).

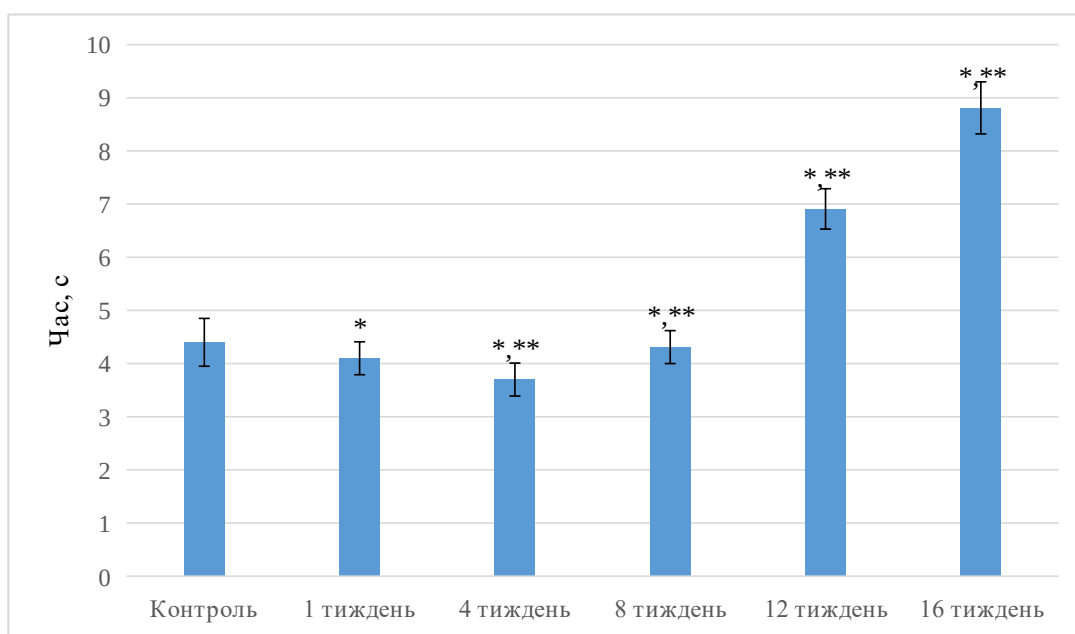


Рисунок 6. 6 – Кількість виконаних щурами повернень під час експериментального дослідження.

Зменшення кількості повернень може свідчити про пригнічення орієнтувально-дослідницької поведінки. Це може означати пригнічення когнітивних функцій щурів зниження зацікавленості у приманці або початковий стрес як адаптаційну реакцію на введення харчових добавок. Найгірші орієнтувальні показники були встановлені після 16 тижня експерименту. Кількість повернень збільшилася у 2,002 рази в порівнянні із контрольною

групою, що можна пояснити гіперактивністю щурів, наявністю хаотичної поведінки, яка не була направлена на пошук харчової приманки, а на дискоординацію, що спричинена виснаженням адаптаційних механізмів через тривале вживання харчових добавок.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 6

1. Отримані дані свідчать про суттєвий вплив комплексу харчових добавок на когнітивно-орієнтувальні функції щурів.
2. На початкових етапах експериментального дослідження ми відзначали короткочасний стимулюючий ефект на щурів, який проявлявся скороченням латентного періоду реакції, зменшенням кількості помилок та повернень, що свідчило про тимчасове покращення просторової орієнтації та орієнтувально-дослідницької активності.
3. Тривале вживання харчових добавок призвело до погіршення когнітивних функцій, збільшення латентного періоду, кількості повернень до попередніх відсіків та кількості помилок. Це відображає виснаження адаптивних процесів центральної нервової системи та дисбаланс нейромедіаторів.
4. Особливо виражені негативні реакції ми спостерігали після 16 тижня дослідження, що свідчить про їх кумуляцію в організмі та тривалий вплив на здатність реакції та орієнтації в просторі.

Результати розділу викладені у наступних публікаціях автора:

- [175]. Bilash SM, Oliinichenko YaO, Pronina OM, Donchenko SV, Koptev MM, Pirog-zakaznikova AV, Davydova OV, Oliinichenko MO, Bezeha OV, Mamai OV, Kopytko NS. 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
- [178]. Bilash SM, Oliinichenko YaO, Pronina OM, Donchenko SV, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, Onipko VV, Oliinichenko MO, Bezeha OV, Mamai OV.

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 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Безумовно та безсумнівно харчові добавки стали невід'ємною частиною сучасного харчування. Їх додають до продуктів з метою покращення смаку, продовження терміну зберігання, збереження зовнішнього вигляду або посилення поживної цінності. Проте вплив цих речовин на організм людини залишається предметом активного вивчення та обговорення. Багато харчових добавок, таких як консерванти, барвники, підсилювачі смаку та штучні підсолоджувачі, викликають питання щодо їхньої безпечності та можливого впливу на здоров'я. Хоча більшість з них визнані безпечними у дозволених кількостях, надмірне вживання або накопичення в організмі може мати негативні наслідки, а особливо якщо ці речовини надходять в комплексі, що спостерігається у сучасній харчовій промисловості і підтверджується науковими працями [1-4].

У цьому контексті важливо розглянути, як харчові добавки впливають на фізіологічні процеси, які ризики вони становлять і які заходи можуть допомогти мінімізувати їх негативний вплив. Розуміння цієї теми сприяє формуванню свідомого підходу до вибору продуктів і збереження здоров'я в умовах сучасного світу.

Харчові добавки, які входять до складу багатьох сучасних продуктів, можуть чинити вплив на ендокринну систему – складну мережу залоз, відповідальну за регуляцію гормонального балансу в організмі. Ця система надзвичайно чутлива до різних хімічних сполук, і деякі добавки можуть без сумніву впливати на її функціонування, а дія хімічних харчових добавок у комплексі невідома взагалі, а деякі роботи [24, 41, 70-74] не вирішують проблеми комплексного вивчення впливу комплексу ХХД на нейро-ендокринну систему.

У сучасному світі споживання продуктів із харчовими добавками стає дедалі поширенішим через їхню доступність, довший термін зберігання та привабливий зовнішній вигляд [1-7]. Проте питання впливу цих добавок на здоров'я залишається вкрай актуальним, особливо з огляду на те, що люди рідко споживають одну харчову добавку ізольовано. В реальному житті організм стикається із комбінацією різних добавок, і їхній сумарний вплив досі залишається недостатньо вивченим.

Серед основних аспектів актуальності розробки проблеми впливу хімічних харчових добавок у комплексі слід зупинитись, на нашу думку, на основних аспектах:

- зростання споживання оброблених продуктів, так як у глобальному масштабі спостерігається збільшення вживання ультраоброблених продуктів, що містять велику кількість добавок: консервантів, барвників, підсилювачів смаку, стабілізаторів тощо. Це особливо помітно у великих містах, де темп життя сприяє споживанню готової їжі;
- кумулятивний ефект тому, що багато харчових добавок мають властивість накопичуватись в організмі або чинити вплив у поєднанні з іншими хімічними сполуками. Наприклад, деякі консерванти в комбінації зі штучними барвниками можуть викликати посилений токсичний або алергічний ефект;
- ризики для вразливих груп населення, так як діти, вагітні, люди з хронічними захворюваннями та літні люди є найбільш вразливими до впливу харчових добавок. Вивчення їхнього комбінованого впливу на ці групи є надзвичайно важливим для формування рекомендацій з харчування та способів корекції негативних наслідків дії харчових добавок у комплексі;
- окрему увагу слід приділити на відсутність досліджень комплексного впливу, так як більшість досліджень спрямовані на вивчення впливу окремих добавок, проте реальний сценарій полягає у споживанні їх у поєднанні. Важливо зрозуміти, як різні добавки взаємодіють одна з одною, впливаючи на метаболізм, імунітет, ендокринну та нервову системи;

- зв'язок із хронічними захворюваннями тому що існує дедалі більше доказів того, що харчові добавки можуть бути пов'язані з розвитком таких захворювань, як ожиріння, діабет, алергії, порушення роботи ендокринної системи, аутоімунні розлади та навіть онкологічні процеси.
- розвиток харчової індустрії, так як зростаючий тиск на харчову промисловість щодо створення "безпечних" та "натуральних" продуктів потребує наукового обґрунтування. Вивчення комбінованого впливу добавок сприяє формуванню нових стандартів харчової безпеки.
- важливість для суспільства, так як результати таких досліджень мають потенціал: забезпечити розробку більш безпечних харчових технологій; допомогти регулювати використання харчових добавок на законодавчому рівні; інформувати споживачів про ризики та способи їх мінімізації; сприяти розвитку профілактичних програм з охорони здоров'я.

Таким чином, дослідження впливу харчових добавок у комплексі є важливим не лише з наукової точки зору, але й для покращення якості життя та здоров'я людей, на що вказують науковці [8-12], а актуальність теми дисертаційного дослідження не може викликати сумнівів.

Наднирники є важливими парними органами ендокринної системи, розташованими над верхнім полюсом кожної нирки. Вони виконують ключову роль у підтриманні гормонального балансу, забезпеченні адаптації до стресу та регуляції основних фізіологічних процесів, що підтверджується науковими працями [31, 34, 39, 47, 52, 54, 57].

Визначивши анатомічні, топографоанатомічні і морфологічні особливості надниркових залоз білих лабораторних щурів нами встановлено, що вони принципово не мають різниці у порівнянні з наднирковими залозами людини на макроскопічному, мікроскопічному та субмікроскопічному рівнях, а такі отримані наукові результати перегукуються з науковими дослідженнями [47, 50, 52, 55].

На відміну від топографії надниркових залоз людини (лівий наднирник зміщений до воріт нирки більше ніж правий, хоча права нирка розташована нижче лівої) у щурів такого зміщення не встановлено і ліва та права надниркові залози розташовувались на одному рівні.

Встановлено, що у щурів від правої надниркової залози передня поверхня лівого наднирника була вкрита очеревиною, яка відходила від задньої стінки сальникової сумки. Знизу візуалізувався верхній кінець нирки, а у медіальному напрямку ліва надниркова залоза наближалась до черевної частини аорти. Знизу край лівої надниркової залози наближався до хвостової частини підшлункової залози, поруч з якою візуалізувались селезінкові артерії та вени.

Визначено, що у кровопостачанні надниркових залоз щурів беруть участь декілька магістральних судин: передня надниркова артерія, яка відходила від задньої діафрагмальної артерії; середня надниркова артерія, яка відгалужувалась від стовбура черевної аорти; задня надниркова артерія, яка відгалужувалась від ниркової артерії.

Встановлено, що кровонаповнення та крововідтік надниркових залоз білих лабораторних щурів є специфічним і номенклатурно новим, що безпосередньо пов'язано з тим, що щури спираються відразу на задні і передні лапки і розташовуються у просторі горизонтально на відміну від людини.

На мікроскопічному рівні надниркові залози щурів складаються з сполучнотканинної капсули, кіркової та мозкової речовини. Кіркова речовина побудована з 3 зон: клубочкової, пучкової, сітчастої. Отримані нами результати підтверджуються роботами [50, 52, 55].

Клубочкова зона надниркових залоз щурів була представлена дрібними, призматичної форми адренкортикоцитами, а епітеліальні тяжі які пронизували клубочкову зону утворювали аркади, які за формою і напрямком на гістологічних препаратах нагадували своєрідні клубочки.

Пучкова зона, яка була утворена адренокортикоцитами (спонгіоцитами), що розташовувались своєрідними тяжами, які були орієнтовані паралельно один до одного і радіально до мозкової речовини наднирників.

Сітчаста зона містила адренокортикоцити полігональної форми та центрально розташоване ядро, яке мало округлу форму з декількома ядерцями. Цитоплазма цих ендокриноцитів була оксифільною і містила у своєму складі невелику кількість ліпідних включень та ліпофусцинові гранули. Цитотопографічно ці адренокортикоцити утворювали своєрідні тяжі, а між собою утворювали чисельні анастомози у вигляді своєрідної сітки.

Під кірковою речовиною, центрально розташовувалась мозкова речовина, яка відмежовувалась від останньої сполучнотканинною смужкою з перервними отворами у якій візуалізувались колагенові волокна, фібробласти та поодинокі фіброцити. Паренхіма була утворена хромафіноцитами поліморфної та полігональної форми з базофільною цитоплазмою. Між хромафіноцитами візуалізувались стромальні сполучнотканинні елементи та капіляри соматичного та синусоїдного типів.

Встановлено, що у надниркових залозах щурів контрольної групи мітотична активність виявляється, як у кірковій так і мозковій речовинах у вигляді Ki-67-імунореактивних структур і візуалізується поодинокі серед кортикоцитів і хромафіноцитів та не значно на ендотеліоцитах артеріол, капілярах, венулах та синусоїдних капілярах.

Тканинні макрофаги виявлялись як у кірковій, так і мозковій речовинах у вигляді CD68⁺-імунореактивних структур і візуалізувались поодинокі під сполучнотканинною капсулою, поодинокі серед кортикоцитів і у складі сполучнотканинних тяжів кіркової речовини. У мозковій речовині наднирника CD68⁺-імунореактивні структури візуалізувались серед хромафіноцитів.

При проведенні експериментального дослідження нами визначено, що введення щурам комплексу харчових добавок призводить до постійного зростання середніх показників концентрації нітритів у біоптатах надниркових

залоз, які, як відомо, мають сильно токсичну, ушкоджувальну і канцерогенну дію. Так, після 1 тижня концентрація нітритів зросла на 86,67%, порівняно з контрольною групою, після 4 тижня – на 60%, після 8 тижня показник був вище контрольного на 40%, після 12 – на 213 %, а після 16 тижня – на 226 %, причому щурам вводилась вдвічі менша за допустиму ДСТУ доза нітриту натрію, глютамату натрію та Понсо 4 Р.

Після проведеного морфометричного дослідження, клубочкова зона реагувала зменшенням на ранніх термінах експерименту середнього показника своєї товщини. Так, після 1 тижня експериментального дослідження цей показник статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,26 рази, а після 4 тижня вищезначений показник продовжував знижуватись у 1,68 разів, у порівнянні з групою контролю, та у 1,33 рази, у порівнянні з попереднім терміном експерименту. На світлооптичному рівні, вже після 1 тижня експерименту нами встановлено, що мінералкортикоцити мали ознаки компресійного утискання за рахунок стоншення клубочкової зони в цілому. Більш поверхневі адренкортикоцитарні клубочки мали сплюснену форму, а сполучнотканинні перетинки, які відмежовували клубочки один від одного візуалізувались гіпергідратованими. На субмікроскопічному рівні адренкортикоцити клубочкової зони зазнавали певних деструктивних змін. Ядра кортикоцитів візуалізувались оптично світлими з незначною кількістю дрібнозернистого хроматину, який розташовувався по усій площі ядер, а ядерця були щільно притиснутими до нуклеолеми, яка візуалізувалась у вигляді тонкої смужки. В цитоплазмі окремих кортикоцитів не візуалізувались мітохондрії, натомість спостерігались мієлоподібні тільця, які на нашу думку, безпосередньо пов'язані з деструкцією мітохондрій та різким зменшенням середньої кількості ліпідних включень.

Морфометрично визначено, що після 8 тижня експерименту показник середньої товщини клубочкової зони кіркової речовини статистично достовірно, при $p < 0,05$ збільшувався у 1,55 рази у порівнянні з контрольними показниками.

Після 12 тижня теж збільшувався у 1,34 рази, у порівнянні з контролем, а у порівнянні з попереднім терміном спостереження, зменшувався у 1,15 рази. Після 16 тижня цей показник збільшувався у 1,39 рази, у порівнянні з контрольними показниками, і у порівнянні з попереднім терміном спостереження, теж збільшувався у 1,93 рази і до кінця експерименту залишався у 1,39 разів більшим, у порівнянні з групою контролю, що свідчить про значні структурні зміни, які направлені на розвиток компенсаторних реакцій. На світлооптичному рівні у клубочковій зоні нами визначено, що після 8 тижня в цитоплазмі кортикоцитів візуалізується активне накопичення ліпідних включень, а середня кількість світлих ендокриноцитів значно перевищувала темні. Але слід зазначити, що ядра світлих кортикоцитів визначались з явищами пікнозу ядер. Після 16 тижня нами визначено, що середня кількість секреторних гранул у цитоплазмі світлих кортикоцитів різко зменшувалась і їх цитолема не контрастувала на фоні паренхіми клубочкової зони. Темні кортикоцити візуалізувались поодинокі. Ліпідні включення втрачали свою контрастність, що свідчить про їх спустошення.

На ультрамікроскопічному рівні, після 16 тижня експерименту нами визначені значні субклітинні дегенеративні зміни. Так, у цитоплазмі кортикоцитів візуалізувались зруйновані цистерни гЕПС, а на місці мітохондрій визначались мієлоподібні тільця, що свідчить про апоптичні процеси в цитоплазмі кортикоцитів. Ліпідні включення, які забезпечували енергетичний обмін кортикоцитів, візуалізувались спустошеними, і лише незначна їх частина контрастувала на тлі цитоплазми з дрібнозернистим осмієфільним вмістом.

Нами відмічено, що після 1 тижня спостережень середній показник товщини пучкової зони статистично достовірно при $p < 0,05$, у порівнянні з контрольними показниками, зменшувався у 2,02 рази. Після 4 тижня вищезначений показник, у порівнянні з контролем, був меншим у 1,17 рази, а, у порівнянні з попереднім терміном спостереження, він навпаки збільшувався у 1,73 рази, що свідчить про початок відновлення пучкової зони, як активного

функціонального шару на цей термін. В цитоплазмі спонгіоцитів визначалось зменшення ліпідних включень та гранул ліпофусцину, що в свою чергу призводить до зниження секреторної активності останніх. Звертає на себе увагу, що серед пулу спонгіоцитів визначається велика кількість губчастих кортикостероцитів зі зміненими ядрами, які мали нерівні контури.

На субмікроскопічному рівні візуалізовано, що спонгіоцити візуалізуються без чітких меж каріолеми, а в їх цитоплазмі визначаються спустошені ліпідні включені. Ядра окремих губчастих кортикостероцитів мають ознаки пікнотичних змін з редукованими ядерцями, а їх каріолема заповнена дрібнозернистим осмієфільним вмістом. У цитоплазмі спонгіоцитів спостерігаються ділянки з ознаками деструкції мітохондрій та цистерни гладкої ендоплазматичної сітки, що у подальшому призведе до початку апоптичної загибелі губчастих кортикостероцитів і зниження в цілому функціональності пучкової зони.

Морфометрично встановлено, що після 8 тижня експерименту показник середньої товщини пучкової зони статистично достовірно, при $p < 0,05$ зменшувалась у 1,19 рази, у порівнянні з контролем. Після 12 тижня вищезначений показник збільшувався у 1,14 рази, у порівнянні з контрольними показниками, а у порівнянні з попереднім терміном спостереження теж збільшувався у 1,14 рази. Після 16 тижня експерименту цей показник навпаки зменшувався у 1,21 рази, у порівнянні з контрольними показниками, і, у порівнянні з попереднім терміном спостереження, теж зменшувався у 1,93 рази і до кінця експерименту залишався у 1,21 разів меншим, у порівнянні з групою контролю. Звертає на себе увагу, що, як правило, ядра оксифільних спонгіоцитів не мали у своїй каріоплазмі ядерця, але їх каріолема все ж таки контрастувала на тлі цитоплазми, а деякі ядра візуалізувались з пікнотичними змінами. Базофільні спонгіоцити навпаки візуалізувались з накопиченими у своїй цитоплазмі секреторними гранулами і безпосередньо контактували з елементами ГМЦР пучкової зони і містили базофільні ядра з центрально розташованими

ядерцями, що свідчить про їх функціональну активність. Визначено, що після 16 тижня експерименту у пучковій зоні визначається нарощування інтенсивності дегенеративних змін, які проявлялись повною відсутністю на гістологічних препаратах базofilьних спонгіоцитів, а оксифільні губчасті кортикостероцити візуалізувались без чіткої контрастованої цитолемі, а в їх цитоплазмі візуалізувались ділянки запусіння, на місці секреторних гранул.

На субмікроскопічному рівні після 16 тижня нами визначено, що цитоплазма губчастих кортикостероцитів піддавалась повній деструкції з утворенням на місці запусінь вакуолеподібних утворень. За рахунок поодиноких осмієфільних спонгіоцитів все ж таки зберігалась структура, але слід відмітити, що їх ядра візуалізувались з ознаками пікнозу, а ліпідні включення були спустошеними, лише окремі вищезначені структури, які забезпечували енергетичний обмін зберігали свою форму і вміст, що свідчить про продовження їх функціонування.

Після 1 тижня експерименту середній показник товщини сітчастої зони на статистично достовірно при $p < 0,05$ у порівнянні з контрольними показниками збільшувався у 1,79 рази. Після 4 тижня вищезначений показник, у порівнянні з контрольними показниками, був меншим у 1,41 рази, а у порівнянні з попереднім терміном спостереження він навпаки значно зменшувався у 2,51 рази, що свідчить про дезорганізаційні та деструктивні зміни у сітчастому шарі вже на ранніх термінах. Встановлено, що за рахунок активного накопичення в оксифільних кортикоцитах секреторних гранул відбувається збільшення середньої площі вищезазначених ендокриноцитів, що в свою чергу призводить до значного розширення клітинних тяжів сітчастої зони. Серед світлих, оксифільних кортикоцитів візуалізуються темні базofilьні клітини, які стискалися останніми і мали витягнуту, плоску, полігональну форму. В цитоплазмі оксифільних кортикоцитів візуалізується піноподібний стан цитоплазми, що свідчить про їх функціональний стан, який пов'язаний з виведенням секреторних гранул.

Після 8 тижня експерименту показник середньої товщини сітчастої зони кіркової речовини статистично достовірно, при $p < 0,05$ збільшувався у 1,12 рази у порівнянні з контрольними показниками. Після 12 тижня спостережень за лабораторними тваринами вищезначений показник статистично недостовірно при $p < 0,05$ в межах статистичної помилки зменшувався у 1,05 рази, у порівнянні з контрольними показниками, і, у порівнянні з попереднім терміном спостереження, статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,17 рази. Візуалізувались деструктивні адренкортикоцити, у цитоплазмі яких визначались оксифільні вакуолі, а ядерний апарат цих ендокриноцитів візуалізувався мало функціональним з відсутнім хроматином. Слід відмітити, що в цитоплазмі незмінених ендокриноцитів візуалізувались процеси накопичення секреторних гранул, але поруч розташовані капіляри були спустошеними, що свідчить про зниження процесу надходження до елементів ГМЦР статевих стероїдів, які є попередниками синтезу тестостерону та естрогенів, що може свідчити про пригнічення статевої активності.

Після аналізу морфометричних змін мозкової речовини надниркових залоз на ранніх термінах експерименту, нами відмічено, що після 1 тижня середній показник товщини мозкової речовини статистично достовірно при $p < 0,05$ у порівнянні з контролем збільшувався у 1,56 рази. Після 4 тижня вищезначений показник статистично, у порівнянні з контролем, теж був більшим у 1,35 рази, а у порівнянні з попереднім терміном спостереження він у 1,16 рази, що свідчить про початок компенсаторно-приспосувальних реакцій у мозковій речовині. Встановлено, що світлі хромафіноцити візуалізувались з ознаками запусіння своєї цитоплазми, що свідчить про екструзію секреторних гранул і зниження їх функціональної активності. Іншою особливістю після вищезначеного терміну є розподіл епінефроцитів на клітини, які ще мають у своєму складі оксифільну цитоплазму та клітини, в цитоплазмі яких відсутній ядерний апарат та візуалізуються порожнини, які частково заповнені цитоплазматичним матриксом, що свідчить про їх диференціювання в залежності від спроможності

синтезувати біологічно-активний секрет, у даному випадку адреналін. Серед темних хромафіноцитів спостерігались як базofilьні, так і різко базofilьні норепінефроцити, що свідчить про їх різну синтетичну активність. Одна група норепінефроцитів знаходилась на стадії накопичення секреторних гранул, а інша - на стадії формування і містили у своїй цитоплазмі велику кількість ліпідних включень.

Морфометричні дослідження свідчать про продовження процесів ремоделювання структурних компонентів мозкової речовини, які направлені на компенсаторні реакції у відповідь екзогенний чинник. Не менш особливої уваги заслуговує і той факт, що у межуючої з мозковою речовиною сітчастої зони кіркової речовини, візуалізується велика кількість поліморфних ліпідних включень, але, на відміну від сітчастої зони, у мозковій речовині після 8 тижня експерименту ліпідні включення візуалізувались у цитоплазмі темних хромафіноцитів, що безпосередньо пов'язано з підвищенням синтезу норадреналіну і є морфофункціональним підтвердженням останнього. Групи світлих епінефроцитів, навпаки мали просвітлену цитоплазму, а їх цитолема на окремих ділянках слабо контрастувала. У групах світлих хромафіноцитів визначались епінефроцити з чітко оконтурованими і центрально розміщеними ядрами, а інша частина епінефроцитів візуалізувалась без'ядерними з сильно оксифільною цитоплазмою, що є морфологічною ознакою пригнічення процесів синтезу адреналіну, що призводило до вазоконстрикції елементів ГМЦР.

Введення лабораторним тваринам комплексу хімічних харчових добавок викликає мікросудинні порушення кровозабезпечення, кровообміну та крововідтоку, які проявлялись у вигляді судинних та позасудинних розладів у чіткій відповідності до терміну експериментального дослідження та місця локалізації мікросудин. Резистивна ланка реагувала на ранніх термінах експерименту явищами вазодилатації, а на пізніх термінах навпаки явищами вазоконстрикції і чітко визначався Фареуса-Ліндквіста феномен. Обмінна ланка навпаки спазмувала на ранніх термінах і розширювалась на пізніх. Ємнісні

мікросудини на кінець експерименту знаходились у вазодилатаційному стані і були розширеними, але на ранніх стадіях різко звужувались і спостерігалось явище вазоконстрикції.

Отримані дані свідчать про суттєвий вплив комплексу харчових добавок на когнітивно-орієнтувальні функції щурів. На початкових етапах експериментального дослідження ми відзначали короточасний стимулюючий ефект на щурів, який проявлявся скороченням латентного періоду реакції, зменшенням кількості помилок та повернень, що свідчило про тимчасове покращення просторової орієнтації та орієнтувально-дослідницької активності. Тривале вживання харчових добавок призвело до погіршення когнітивних функцій, збільшення латентного періоду, кількості повернень до попередніх відсіків та кількості помилок. Це відображає виснаження адаптивних процесів центральної нервової системи та дисбаланс нейромедіаторів. Особливо виражені негативні реакції ми спостерігали після 16 тижня дослідження, що свідчить про їх кумуляцію в організмі та тривалий вплив на здатність реакції та орієнтації в просторі.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання, яке полягає у визначенні особливостей структурної перебудови і морфофункціональних змін надниркових залоз та встановлення ступеня адаптивних змін організму білих щурів за умов комплексного впливу хімічних харчових добавок (глутамату натрію, нітриту натрію, Понсо 4R), в експерименті.

До завдання 1.

1.1 Визначено, що на відміну від топографії надниркових залоз людини, ліва та права надниркові залози у щурів розташовувались на одному рівні. Надниркові залози щурів до нирки безпосередньо не прилягають, але мають спільну з нею жирову капсулу. Встановлено, що у щурів від правої надниркової залози передня поверхня лівого наднирника була вкрита очеревиною, яка відходила від задньої стінки сальникової сумки. Знизу візуалізувався верхній кінець нирки, а у медіальному напрямку ліва надниркова залоза наближалась до черевної частини аорти. Знизу край лівої надниркової залози наближався до хвостової частини підшлункової залози поруч з якою візуалізувались селезінкові артерії та вени.

1.2 Визначено, що у кровопостачанні надниркових залоз щурів беруть участь декілька магістральних судин: передня надниркова артерія, яка відходила від задньої діафрагмальної артерії; середня надниркова артерія, яка відгалужувалась від стовбура черевної аорти; задня надниркова артерія, яка відгалужувалась від ниркової артерії.

До завдання 2.

2.1 На мікроскопічному рівні надниркові залози щурів складались з сполучнотканинної капсули (середня товщина складала $33 \pm 2,11$) мкм, кіркової речовини, яка побудована з 3 зон: клубочкової (середня товщина становила $(44,27 \pm 2,02)$ мкм), пучкової (середня товщина становила $(401,87 \pm 12,26)$ мкм),

сітчастої (середня товщина становила $(131,56 \pm 4,38)$ мкм) та мозкової речовини (середня товщина становила $(382,22 \pm 13,03)$ мкм).

2.2 Враховуючи, що середня товщина кори наднирників у щурів контрольної групи тварин становила $(583,31 \pm 14,11)$ мкм, то у відсотковому співвідношенні клубочкова зона займала 8,56 %, пучкова зона – 68,89 %, а сітчаста зона становила 22,55 %. Таким чином визначається, що у кірковій речовині надниркових залоз найтовщою є пучкова зона, а найтоншою є клубочкова зона, що і відображається їх функціональною активністю.

2.3 Мікроскопічно і субмікроскопічно визначено, що клубочкова зона надниркових залоз щурів була представлена дрібними, призматичної форми адренокортикоцитами (середня їх площа становила складала $(152,12 \pm 5,42)$ мкм²), а епітеліальні тяжі, які пронизували клубочкову зону утворювали аркади, які за формою і напрямком на гістологічних препаратах нагадували своєрідні клубочки. Пучкова зона, яка була утворена спонгіоцитами (середня їх площа становила $(126,18 \pm 3,42)$ мкм²), що розташовувались своєрідними тяжами, які були орієнтовані паралельно один до одного і радіально до мозкової речовини наднирників. Сітчаста зона містила адренокортикцити полігональної форми (середня їх площа становила $(126,18 \pm 3,02)$ мкм²) та центрально розташоване ядро, яке мало округлу форму з декількома ядерцями. Цитоплазма цих ендокриноцитів була оксифільною і містила у своєму складі невелику кількість ліпідних включень та ліпофусцинові гранули.

2.4 Мозкова речовина, яка відмежовувалась від кіркової речовини сполучнотканинною смужкою з перервними отворами у якій візуалізувались колагенові волокна, фібробласти та поодинокі фіброцити. Паренхіма була утворена хромафіноцитами поліморфної та полігональної форми з базофільною цитоплазмою. Між хромафіноцитами візуалізувались стромальні сполучнотканинні елементи та капіляри соматичного та синусоїдного типів.

2.5 Встановлено, що у надниркових залозах щурів контрольної групи мітотична активність виявляється як у кірковій, так і мозковій речовинах у

вигляді Ki-67-імунореактивних структур і візуалізується поодинокі серед кортикоцитів і хромафіноцитів та не значно на ендотеліоцитах артерійол, капілярах, венулах.

2.6 Тканинні макрофаги виявлялись як у кірковій, так і мозковій речовинах у вигляді CD68+-імунореактивних структур і візуалізувались поодинокі під сполучнотканинною капсулою, поодинокі серед кортикоцитів і у складі сполучнотканинних тяжів кіркової речовини. У мозковій речовині наднирника CD68+-імунореактивні структури візуалізувались серед хромафіноцитів.

До завдання 3.

3.1 Ремоделювання структурних компонентів клубочкової зони кіркової речовини, на ранніх термінах експерименту, проявлялись у компресійному тиску з боку периферійних структур наднирників, характеризувались дезорганізацією кортикоцитів в межах адренокортикоцитарних клубочків, втратою та деструкцією ліпідних включень, гіпергідратацією сполучнотканинних смужок, які оточували клубочки, пікнотичними змінами ядер кортикоцитів і появою в цитоплазмі останніх спочатку мієлоподібних, а потім апоптичних тілець.

3.2 Пучкова зона кіркової речовини реагувала на ранніх термінах, ремоделюванням на мікроскопічному і субмікроскопічному рівнях спонгіоцитів. Визначалось зменшення в їх цитоплазмі ліпідних включень та гранул ліпофусцину, що в свою чергу призводило до зниження секреторної активності.

3.3 Основні процеси ремоделювання у сітчастій зоні проявлялись активним накопиченням в оксифільних кортикоцитах секреторних гранул. Відбувалось збільшення середньої площі вищезазначених ендокриноцитів, а після 4 тижня в оксифільних кортикоцитах візуалізується піноподібний стан цитоплазми, що свідчить про їх функціональний стан, який пов'язаний з виведенням секреторних гранул, а у базофільних кортикоцитах секреторні

гранули зливались і підлягали подальшій деструкції з утворенням порожнин, які були заповнені дрібнозернистим осмієфільним вмістом.

3.4 Мозкова речовина на ранніх термінах експериментального дослідження реагувала на введення хімічних харчових добавок по-різному. Після 1 тижня деструкції зазнавали світлі хромафіноцити, і частина з яких відновлювали свою структуру до 4 тижня. Темні хромафіноцити навпаки зазнавали деструктивних змін після 4 тижня експерименту, а після 1 тижня активно функціонували і зберігали свою структуру.

До завдання 4.

4.1 Зміни структурної організації клубочкової зони кіркової речовини свідчать, що у відповідь на дію комплексу ХХД на пізніх термінах експериментального дослідження у цитоплазмі кортикоцитів візуалізується активне накопичення ліпідних включень, а середня кількість світлих ендокриноцитів значно у 2,1 рази перевищувала темні. Кількість секреторних гранул у цитоплазмі світлих кортикоцитів різко зменшувалась і їх цитолема не контрастувала на фоні паренхіми клубочкової зони. Ліпідні включення втрачали свою контрастність, що свідчить про їх спустошення, а на місці зруйнованих цистерни гЕПС і мітохондрій утворювались мієлоподібні тільця, що свідчить про апоптичні процеси в цитоплазмі кортикоцитів клубочкової зони. Ліпідні включення, які забезпечували енергетичний обмін кортикоцитів спустошувались.

4.2 Визначено значні дегенеративні зміни структурних компонентів пучкової зони з нарощуванням інтенсивності дегенеративних змін, які проявлялись повною відсутністю базофільних спонгіоцитів, а оксифільні губчасті кортикостероцити візуалізувались без чіткої контрастованої цитолеми. В їх цитоплазмі візуалізувались ділянки запустіння, на місці секреторних гранул. На субмікроскопічному рівні визначено, що цитоплазма губчастих кортикостероцитів піддавалась повній деструкції з утворенням на місці запустінь вакуолеподібних утворень, які призводять до значного порушення синтезу глюкокортикоїдів, що у подальшому запускає механізми змін у

регулюванні обміну вуглеводів, синтезу білків у тому числі і колагену, зниження рівня протизапальних та антиалергенних реакцій.

4.3 Встановлено, що в сітчастій зоні більшість адренкортикоцитів зазнавали деструктивних змін і у їх цитоплазмі визначались оксифільні вакуолі, а ядерний апарат цих ендокриноцитів був мало функціональним з відсутнім хроматином. В цитоплазмі незмінених ендокриноцитів візуалізувались процеси накопичення секреторних гранул, але поруч розташовані капіляри були спустошеними, що свідчить про зниження процесу надходження до елементів ГМЦР статевих стероїдів, які є попередниками синтезу тестостерону та естрогенів, що може свідчити про пригнічення статевої активності.

4.4 Встановлено, що у мозковій речовині на пізніх термінах експерименту прогресують деструктивні зміни, а у групах світлих хромафіноцитів визначались епінефроцити з чітко контурованими і центрально розміщеними ядрами, а інша частина епінефроцитів візуалізувалась без'ядерними, з сильно оксифільною цитоплазмою, що є морфологічною ознакою пригнічення процесів синтезу адреналіну, що призводило до вазоконстрикції елементів ГМЦР. Світлі хромафіноцити зазнавали суттєвих дегенеративних змін, які проявлялись руйнуванням їх ядерного і синтетичного апарату, утворенню значної кількості мієліноподібних включень, що в результаті призводило до їх загибелі і, як наслідок, зменшення синтезу адреналіну. Темні хромафіноцити навпаки збільшували свою популяцію і проявляли підвищену синтезуючу активність та накопичували у своїй цитоплазмі значну, у порівнянні з групою контролю, кількість ліпідних включень.

До завдання 5.

5.1 Введення лабораторним тваринам комплексу хімічних харчових добавок на ранніх термінах експериментального дослідження викликає мікросудинні порушення кровозабезпечення, кровообміну та крововідтоку, які

проявлялись у вигляді судинних та позасудинних розладів у чіткій відповідності до терміну експериментального дослідження та місця локалізації мікросудин.

5.2 Гемодинамічні розлади мікроциркуляції на ранніх термінах експериментального дослідження проявлялись явищами вазоконстрикції та вазодилатації, структурному ремоделюванню компонентів мікросудинної стінки і не носили критичного характеру, а характеризувались розвитком компенсаторно-приспосувальних реакцій.

5.3 Позасудинні розлади мікроциркуляції на ранніх термінах експериментального дослідження проявлялись явищами периваскулярного набряку з послідуною гіпергідратацією оточуючої їх паренхіми надниркових залоз, але не мали деструктивного характеру.

До завдання 6.

6.1 В клубочковій зоні резистивна ланка зазнавала вазодилатаційних змін і після 16 тижня мікросудини були значно статистично достовірно при $p < 0,05$ у порівнянні з контролем розширеними у 1,12 рази, а ядра їх ендотеліоцитів візуалізувались пікнотичними. Обмінні мікросудини знаходились у стані вазоконстрикції і у порівнянні з контрольними показниками звужувались, на кінець експерименту у 1,08 рази, а їх внутрішня оболонка відшаровувалась у просвіт та визначався Фареуса-Ліндквіста феномен. Ємнісні мікросудини на кінець експерименту знаходились у вазодилатаційному стані і були розширеними у порівнянні з контролем у 1,18 рази.

6.1 Зміни гемодинаміки у пучковій зоні засвідчили, що артеріоли на кінець експерименту знаходились у стані вазодилатації (розширені у 1,16 рази у порівнянні з контролем), а їх стінка розшаровувалась, а у просвітах візуалізувались сформовані декстранові складжі. Капіляри на кінець експерименту знаходились у стані вазоконстрикції (звужені у 1,06 рази у порівнянні з контролем), а у їх просвітах візуалізувались сформовані складжі, що порушувало гемодинаміку, а їх

стінка була фрагментованою. Вени зазнавали вазодилатаційних змін і на кінець експерименту, у порівнянні з контролем, були розширеними у 1,19 рази.

6.2 У сітчастій зоні резистивна ланка зазнавала вазодилатаційних змін і уже після 16 тижня мікросудини були значно статистично достовірно при $p < 0,05$, у порівнянні з контролем, розширеними у 1,11 рази. Обмінні мікросудини знаходились у стані вазоконстрикції і, у порівнянні з контрольними показниками, звужувались на кінець експерименту у 1,06 рази, а їх внутрішня оболонка утворювала чисельні інвагінації, за рахунок чого візуалізовувались мікровиливи у оточуючу паренхіму. Ємнісні мікросудини на кінець експерименту знаходились у вазодилатаційному стані і були розширеними, у порівнянні з контролем у 1,19 рази.

6.3 Зміни гемодинаміки у мозковій речовині засвідчили, що артеріоли на кінець експерименту знаходились у стані вазодилатації і були розширені у 1,12 рази у порівнянні з контролем. Капіляри на кінець експерименту знаходились у стані вазоконстрикції (звужені у 1,06 рази, у порівнянні з контролем), їх мікросудинна стінка візуалізувалась неконтрастованою, а ендотеліоцити були з пікнотичними ядрами, навколо цих мікросудин візуалізовані мікровиливи. Морфометричні дослідження ємнісної ланки мозкової речовини надниркових залоз не надали нам достовірних результатів, через поліморфність цих елементів, так як у мозковій речовині вени зливались і утворювали збірні вени, що унеможливило провести морфометричні дослідження через велику статистичну похибку при проведенні вимірів і відсутності статистично значущої різниці при $p < 0,05$.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Особам, які вживають в їжу харчові продукти, що містять у своєму складі харчові добавки, які як правило виробниками застосовуються у комплексі, слід ретельно контролювати рівень електролітів і показники артеріального тиску, у зв'язку з доведеним в експерименті розвитком деструктивно-дегенеративних змін структурних компонентів клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз, які беруть участь у синтезі мінералкортикоїдів.

2. Особам, які вживають в їжу харчові продукти, що містять у своєму складі харчові добавки, слід враховувати можливе зниження продукції кортизону, кортизолу, кортикостерону, що у свою чергу може призводити до порушень обміну вуглеводів (у тому числі і глюконеогенезу), ліпогенезу, синтезу білків і безпосередньо колагену, розвитку алергічних реакцій і апоптоз лімфоцитів, що призводить до зниження імунних процесів, у зв'язку з дегенеративно-дистрофічними змінами у пучковій зоні кіркової речовини надниркових залоз.

3. При вживанні в їжу продуктів, які містять у своєму складі хімічні харчові добавки у комплексі, слід особливу увагу приділяти контролю рівня тестостерону і естрогенів, у зв'язку можливими порушеннями їх співвідношення як у чоловіків, так і у жінок, так як цей дисбаланс у подальшому призводить до порушення репродуктивних функцій організму і зниженню лібідо, у зв'язку з дегенеративно-дистрофічними змінами у сітчастій зоні кіркової речовини надниркових залоз.

4. Особам, які вживають в їжу харчові продукти, що містять у своєму складі харчові добавки, які як правило виробниками застосовуються у комплексі, слід ретельно контролювати рівень глюкози та інсулінорезистентність, частоту серцевих скорочень, процесів кровонаповнення та крововідтоку органів у зв'язку з дегенеративно-дистрофічними змінами у мозковій речовині надниркових залоз.

5. Створено передумови для пошуку способів і засобів по зниженню негативного впливу хімічних харчових добавок.

6. Створено передумови для перегляду нормативно-правової бази у частині зниження або повної заборони використання у харчових продуктах вмісту і поєднання хімічних харчових добавок у комплексі враховуючи Європейські та Національні надбання.

7. Потребують модернізації і оптимізації комплексні підходи у системі харчування населення України.

8. Посилити вимоги до просвітницької роботи за допомогою медіа впливу серед населення України, з метою роз'яснення негативного впливу хімічних харчових добавок і відповідь ведення здорового способу харчування і життя.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Butnariu M, Sarac I. What is sodium glutamate and what effects it has on health. *Journal of Applied Biotechnology and Bioengineering*. 2019;6(5):223-6.
2. Кінаш ОВ, Єрошенко ГА, Шевченко КВ, Лисаченко ОД, Донець ІМ, Кінаш ПМ, та ін. Вплив глутамату натрію на організм людини і тварин. *Вісник проблем біології і медицини*. 2021;3(161):49-52.
3. Донченко СВ, Білаш СМ, Северин ЮМ. Вплив найпоширеніших харчових добавок на здоров'я людини. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини»; 2020 жовт. 22-23; Полтава: Астроя; 2020, с. 23–25.
4. Food safety fact sheet [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2014 [cited 2023 Nov 26]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs399/en/>.
5. Chazelas E, Pierre F, Druessne-Pecollo N, Esseddik Y, de Edelenyi FS, Agaesse C, et al. Nitrites and nitrates from food additives and natural sources and cancer risk: results from the NutriNet-Sante cohort. *International Journal of Epidemiology*. 2022;51(4):1106-1119.
6. МОЗ: Де насправді містяться нітрати і як захистити себе. Міністерство охорони здоров'я України [опубліковано 08 серпня 2018 р.] Урядовий портал. Доступно: <https://www.kmu.gov.ua/news/moz-de-naspravdi-mistyatsya-nitrati-i-yak-zahistiti-sebe>.
7. Nitrate and Methemoglobinemia [Internet]. Minnesota Department of Health. November 2018. <https://www.health.state.mn.us/communities/environment/water/docs/contaminants/nitratmethemog.pdf>.
8. Millan S, Satish L, Bera K, Sahoo H. Binding and inhibitory effect of the food colorants Sunset Yellow and Ponceau 4R on amyloid fibrillation of lysozyme. *New Journal of Chemistry*. 2019;9:3956-68.

9. Pronina OM, Koptev MM, Bilash SM, Yeroshenko GA. Response of hemomicrocirculatory bed of internal organs on various external factors exposure based on the morphological research data. *World of medicine and biology*. 2018;1(63):153-7.
10. Білаш СМ, Донченко СВ. Морфофункціональний стан наднирників при дії комплексу харчових добавок (огляд літератури). *Вісник проблем біології і медицини*. 2020;3(157):13-19.
11. Донченко СВ, Білаш СМ. Морфологія надниркових залоз у щурів. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених "Медична наука в практику охорони здоров'я"; 2019 Лист. 22; Полтава: УМСА; 2019, с. 46-47.
12. Donchenko SV, Bilash SM. Morphological changes in the structural components of the cortical substance of adrenal glands of rats under the action of exogenous pollutants in the complex. The 2nd International scientific and practical conference "Scientific progress: innovations, achievements and prospects"; 2022 Nov 6-8; Munich; 2022, p. 40-42.
13. Donchenko SV, Bilash SM. Structural organization of rats adrenal glands in normal state. *Bulletin of problems in biology and medicine*. 2022;4(167):291-295.
14. Білаш СМ, Донченко СВ. Морфологія наднирників щурів. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми морфології людини», присвяченої 80-річчю професора С.Ю. Масловського; 2020 вер. 23-25; Харків; 2020, с. 89-91.
15. Донченко СВ, Білаш СМ. Порівняльна морфологія надниркових залоз у щурів. Науково–практична інтернет-конференція з міжнародною участю «Морфологічні аспекти сучасної медицини та стоматології» присвячена 85-річчю з дня народження професора М. С. Скрипнікова; 2021 трав. 19-20; Полтава: ПДМУ; 2021, с. 41-42.

16. Tovkay O. Diagnostic and treatment algorithm of comprehensive surgical management of patients with adrenal tumors. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2019;15(8):603-9. DOI <https://doi.org/10.22141/2224-0721.15.8.2019.191682>
17. Yachmin AI, Kononov BS, Yeroshenko GA, Bilash SM, Bilash VP. A measure of the effect of complex food additives on rats' adaptive responses. *World of Medicine and Biology*. 2020;1(71):232-235.
18. Донченко СВ, Білаш СМ. Морфологічні зміни структурних компонентів кіркової речовини надниркових залоз щурів при дії екзогенних поллютантів у комплексі. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука»; 2022 груд. 2; Полтава: ПДМУ; 2022, с. 32-33.
19. Луцик ОД, Чайковський ЮБ. Гістологія. Цитологія. Ембріологія. Вінниця: Нова Книга; 2018. 591 с.
20. Kanczkowski W, Gaba WH, Krone N, Varga Z, Beuschlein F, Hantel C, et al. Adrenal Gland Function and Dysfunction During COVID-19. 2022;54(08):532-539. DOI: 10.1055/a-1873-2150
21. Kann RB, Romeo RD. Pubertal changes in the pituitary and adrenal glands of male and female rats: Relevance to stress reactivity. 2022;18:100457. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2022.100457>
22. Lutsyk OD, Chaykovs'kyu YuB. Histolohiya, tsytolohiya, embriolohiya. Vinnytsya: Nova knyha; 2018. 591 s.
23. Wojciech P, Michael HR. A Text and Atlas: With Correlated Cell and Molecular Biology. 8th ed. USA: Wolters Kluwer Health Inc.; 2020. 606 p.
24. Єрошенко ГА, Білаш СМ, Проніна ОМ, Коптев ММ, Ячмінь АІ. Структурні зміни нирок щурів при гострому іммобілізаційному стресі та їх корекція. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019;3(152):294-297.
25. Луцик ОД, Іванова АЙ, Кабак КС, Чайковський ЮБ. Гістологія людини. Київ: Книга-плюс; 2010. 582 с.

26. Донченко СВ, Білаш СМ. Морфологічні зміни структурних компонентів кіркової речовини надниркових залоз щурів при дії екзогенних поллютантів у комплексі. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука - 2022»; 2022 Груд 2; Полтава. Полтава: ПДМУ; 2022. с. 32-33

27. Ляшук ПМ, Ляшук РП. Артеріальна гіпертензія при патології надниркових залоз: клінічні випадки. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2022;18(6):374-377. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.6.2022.1209>

28. Міністерство охорони здоров'я України. Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я. Київ: МОЗ України; 2021. 1670 с.

29. Журавльова ЛВ. Основи діагностики, лікування та профілактики основних ендокринних захворювань: навчальний посібник. ЛВ Журавльова, ОМ Кривоносова. Київ: Видавничий дім Медкнига; 2024. 444 с.

30. Кравчун НО, Пчельнікова ОЮ, Романова ІП, Дорош ОГ, Мірошніченко ОС, Буряковська ОО та ін. Рідкісний клінічний випадок гіперплазії кори надниркових залоз. Проблеми ендокринної патології. 2024;2:84-88. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2024.2.11>

31. Stokland A-EM, Ueland G, Lima K, Grønning K, Finnes TE, Svendsen M, et al. Autoimmune Thyroid Disorders in Autoimmune Addison Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2022;107(6):e2331-e2338. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac089>

32. Carsote M, Nistor C. Addison's Disease: Diagnosis and Management Strategies. *International Journal of General Medicine*. 2023;16:2187-2210. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S390793>

33. Savas M, Mehta S, Agrawal NA, van Rossum EFC, Feelders RA. Approach to the Patient: Diagnosis of Cushing Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2022;107(11):3162-3174. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac492>

34. Bancos I, Prete A. Approach to the Patient With Adrenal Incidentaloma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021;106(11):3331-3353. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab512>
35. Athimulam S, Grebe S, Bancos I. Steroid profiling in the diagnosis of mild and overt Cushing's syndrome. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021;35(1):101488. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101488>.
36. Ляшук ПМ, Ляшук РП. Артеріальна гіпертензія за рідкісної ендокринної патології: Спостереження з практики. *Буковинський медичний вісник*. 2021;25(4(100)):107-111. DOI: 10.24061/2413- 0737.XXV.4.100.2021.18
37. Chena Y, Yanga J, Zhangb Y, Zhanga X, Wang X. Age-related morphometrics of normal adrenal glands based on deep learning-aided segmentation. *Heliyon*. 2023;9(6):e16810. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e16810>
38. Tezuka Y, Atsumi N, Blinder AR, Rege J, Giordano TJ, Rainey WE, et al. The Age-Dependent Changes of the Human Adrenal Cortical Zones Are Not Congruent. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021;106(5):1389-1397. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab007>
39. Skotarenko TA, Shepitko VI, Stetsuk EV, Boruta NV. Changes in corticosterocytes of the zona reticularis and chromaffin cells of the adrenal gland in rats during the inhibition of testosterone synthesis. *World of Medicine and Biology*. 2022;4(82):241-245. DOI 10 26724/2079-8334-2022-4-82-241-245
40. 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. *Wiadomosci Lekarskie*. 2022;75(6):1558-1563.
41. Chen Y, Duan F, Liu L, Chen G, He Z, Huang H, et al. Sex differences and heritability of adrenal steroidogenesis in offspring rats induced by prenatal nicotine exposure. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2022;221. doi:10.1016/j.jsbmb.2022.106102.

42. Gehrand AL, Phillips J, Malott K, Raff H. Corticosterone, adrenal, and the pituitary-gonadal axis in neonatal rats: Effect of maternal separation and hypoxia. *Endocrinology (United States)*. 2021;161(7):1-14. doi:10.1210/ENDOCR/BQAA085.
43. Яворський ОП, Андрусишина ІМ, Рябовол ВМ. Особливості розподілу титану та срібла у внутрішніх органах лабораторних щурів та мишей, експонованих високими дозами наночастинок діоксиду титану та його композиту з наносріблом. *Медичні перспективи*. 2023;28(1):173-178. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.1.276213>
44. Рильський ОФ, Петруша ЮЮ, Домбровський КО, Охріменко СГ. Вплив гумінових та фульвових кислот на живі організми та перспективи їх застосування. *Агроєкологічний журнал*. 2023;3:143-153. DOI: <https://doi.org/10.33730/2077-4893.3.2023.287774>
45. Димань ТМ. Ксеноестрогени антропогенного походження в харчових продуктах та їх вплив на здоров'я людини. *Технологія виробництва і переробки продукції тваринництва*. 2023;2:116-126.
46. Кліщ ІМ, Довбуш АВ, Тупол ЛД, Андріїшин ОП, Гаврилюк-Скиба ГО. Мікроскопічні зміни судин підшлункової та надниркових залоз за умов іммобілізаційного стресу на тлі гіпотиреозу. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2022;3(13):18-23. DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2022.3.13153
47. Гринцова НБ, Романюк АМ, Линдін МС, Рябенко ТВ. Морфофункціональні перебудови кіркової речовини наднирників статевозрілих щурів за умов експериментального мікроелементозу. *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна*. 2020;34:141-150. DOI: 10.26565/2075-5457-2020-34-15
48. Romanyuk AM, Hryntsova NB, Karpenko LI. et al. The long-term effect of the complex of heavy metal salts on the morphofunctional changes in the structural components of the intermediate lobe of the mature rat's pituitary gland-the female. *Problems of Endocrine Pathology*. 2019;2: 98-103. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2019.2.14>

49. Hryntsova NB, Tymakova OO, Romaniuk AM. Morphofunctional reconstructions of the epiphysal-parathyroide a xis structural components of rats in the period of readaptation after prolonged exposure to heavy metals. Problems of Endocrine Pathology. 2020;74(4):106-114. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2020.4.14>

50. Кульбіцька ВВ, Небесна ЗМ, Шутурма ОЯ. Гістологічні зміни надниркових залоз у пізні терміни після експериментальної термічної травми та застосування подрібненого субстрату ліофілізованої ксеношкіри. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2021;2(8):40-44. DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2021.2.12337

51. Kulbitska VV, Nebesna ZM. Microscopic and morphometric changes of the adrenal gland in dynamics after experimental thermal injury. Bulletin of problems in biology and medicine. 2024;3(174):325-332. DOI 10.29254/2077-4214-2024-3-174-325-332

52. Титаренко ВМ, Пастухова ВА. Зміни метаболічних показників мозкової речовини надниркової залози при термічному опіку та їх корекція. Вісник проблем біології і медицини. 2019;2.1(150):212-216. DOI 10.29254/2077-4214-2019-2-1-150-212-216

53. Bumeister VI, Sikora VZ, Yarmolenko OS, Prykhodko O. Morphological changes of the adrenal gland in rats under conditions of experimental chronic hyperglycemia. Bulletin of problems in biology and medicine. 2022;3(166):350-355. doi: 10.29254/2077-4214-2022-3-166-350-355

54. Жураківська ОЯ, Жураківський ВМ, Дутчак УМ, Кулинич ГБ, Ткачук ЮЛ. Морфофункціональні зміни надниркових залоз у ранні терміни розвитку стрептозотоцинового цукрового діабету. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2018;2:82-88. DOI: 10.24061/1727-0847.18.2.2019.16

55. Біловицький ОВ. Морфологічні зміни надниркових залоз при алкогольно-наркотичній інтоксикації в експерименті та у людини. Таврійський медико-біологічний вісник. 2009;12(4(48)):214-218. <http://dspace.nbuv.gov.ua/handle/123456789/25386>

56. Князевич-Чорна ТВ, Михайлюк ІО, Рудяк ОМ, Тарасевич НР. Функціональний стан надниркових залоз в поєднанні з їх морфологічною перебудовою на різних етапах постгіпотермічного періоду. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2019;23(1):41-45. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(1)-06
57. Юрик ЯІ, Юрик ІІ. Морфологічні особливості ремоделювання надниркових залоз у ранньому посткомпресійному періоді синдрому тривалого стиснення. Вісник проблем біології і медицини. 2024;3(174):325-332. DOI 10.29254/2077-4214-2024-3-174-325-332
58. Ярош ОК, Івчина НА, Ярош ОО. Зниження гіперглікемії за цукрового діабету 2 типу малими дозами глюкози й підсолоджувачів. Фармакологія та лікарська токсикологія. 2020;14(3):198-205. <https://doi.org/10.33250/14.03.198>
59. Міхеєнко ВМ, Матвієнко АП. Вивчення хімічного складу безалкогольних напоїв та їх вплив на організм людини. Збірник наукових праць ДонНАБА. 2029;3(17):34-41.
60. 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
61. Debras C, Chazelas E, Srouf B, Druesne-Pecollo N, Esseddik Y, de Edelenyi SF, et al. Artificial sweeteners and cancer risk: Results from the NutriNet-Santé population-based cohort study. *PLoS Med*. 2022;19: e1003950
62. Landrigan PJ, Straif K. Aspartame and cancer – new evidence for causation. *Environ Health*. 2021;20:42. <https://doi.org/10.1186/s12940-021-00725-y>
63. Czarnecka K, Pilarz A, Rogut A, Maj P, Szymańska J, Olejnik Ł, Szymański P. Aspartame-True or False? Narrative Review of Safety Analysis of

General Use in Products. Nutrients. 2021;13(6):1957.
<https://doi.org/10.3390/nu13061957>

64. Морозова Л. Харчова добавка натрій бензоат (e211): безпека застосування в харчовій промисловості та вплив на організм людини. Огляд літератури. Продовольчі ресурси. 2023;11(21):103-111.
<https://doi.org/10.31073/foodresources2023-21-10>

65. Zeghib K, Boutlelis DA. Food Additive (Sodium benzoate)-induced Damage on Renal Function and Glomerular Cells in Rats; Modulating Effect of Aqueous Extract of *Atriplex halimu* L.. Iran J Pharm Res. 2021;20(1):e124362.
<https://doi.org/10.22037/ijpr.2020.111634.13272>

66. Мустафіна ГМ, Старченко ІІ, Кока ВМ, Лукачіна ЄІ, Черняк ВВ. Сучасні уявлення про вплив окремих харчових добавок на організм людини. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2021;21(1):194-8. DOI: 10.31718/2077-1096.21.1.194.

67. Marion-Letellier R, Amamou A, Savoye G, Ghosh S. Inflammatory Bowel Diseases and Food Additives: To Add Fuel on the Flames!. Nutrients. 2019;11(5):1111. doi: 10.3390/nu11051111

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

69. James KA, Stromin JJ, Steenkamp N, Combrinck MI. Understanding the relationships between physiological and psychosocial stress, cortisol and cognition. Frontiers in Endocrinology. 2023;14. DOI=10.3389/fendo.2023.1085950

70. Henry M, Thomas KGF, Ross IL. Sleep, cognition and cortisol in addison's disease: A mechanistic relationship. Frontiers in Endocrinology. 2021;12:694046. doi: 10.3389/fendo.2021.694046

71. Donchenko SV, Bilash SM. Immunohistochemical characteristics of structural changes in the cortex and medulla of the adrenal glands under the influence of a food additive complex. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції

з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини»; 2023 Жовт 19-20; Полтава: тов нвп «Укрпромторгсервіс». Полтава: ПДМУ; 2023. с. 189-191.

72. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS); Mortensen A, Aguilar F, Crebelli R, Di Domenico A, Dusemund B, Frutos MJ, et al. Re-evaluation of glutamic acid (E620), sodium glutamate (E621), potassium glutamate (E622), calcium glutamate (E623), ammonium glutamate (E624) and magnesium glutamate (E625) as food additives. EFSA J. 2017;15(7):e04910. DOI: 10.2903/j.efsa.2017.4910

73. Ukwo SP, Udo II, Ndaeyo N. Food Additives: Overview of Related Safety Concerns. Food Sci Nutr Res. 2022;5(1):1-10.

74. Sarma S, Sockalingam S, Dash S. Obesity as a multisystem disease: Trends in obesity rates and obesity-related complications. Diabetes Obes Metab. 2021;23(Suppl 1):3-16. DOI: 10.1111/dom.14290

75. Fruh SM. Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management. J Am Assoc Nurse Pract. 2017;29(Suppl 1):S3-S14. DOI: 10.1002/2327-6924.1251.

76. Sellem L, Srouf B, Javaux G, Chazelas E, Chassaing B, Viennois E et al. Food additive emulsifiers and risk of cardiovascular disease in the NutriNet-Santé cohort: prospective cohort study. BMJ. 2023;382:e076058. doi:10.1136/bmj-2023-076058

77. Salame C, Javaux G, Sellem L, Viennois E, de Edelenyi FS, Agaësse C, et al. Food additive emulsifiers and the risk of type 2 diabetes: analysis of data from the NutriNet-Santé prospective cohort study. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2024;12(5):339-349.

78. Official Journal of the European Union. Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on food additives (Text with EEA relevance). Dec 16, 2008. <http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1333/oj/eng>

79. Cox S, Sandall A, Smith L, Rossi M, Whelan K. Food additive emulsifiers: a review of their role in foods, legislation and classifications, presence in food supply, dietary exposure, and safety assessment. *Nutr Rev.* 2021;79:726–41.
80. Chazelas E, Druesne-Pecollo N, Esseddik Y, et al. Exposure to food additive mixtures in 106,000 French adults from the NutriNet-Santé cohort. *Sci Rep.* 2021;11:19680.
81. Ahmed MA, Al-Khalifa AS, Al-Nouri DM, El-din MFS. Dietary intake of artificial food color additives containing food products by school-going children. *Saudi Journal of Biological Sciences.* 2021;28(1):27-34. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.08.025>
82. Бець МТ, Богут ЛІ, Георгіаді НГ, Гринько ТВ, Данько ТІ, Ємченко ІВ, та ін. Довідник товарознавця і споживача продовольчих товарів: навч. Посібник. Львів: Видавництво Львівської політехніки; 2021. 796 с.
83. Слащева АВ. Технологічні основи безпеки харчових продуктів. Кривий Ріг: ДонНУЕТ; 2023. 524 с.
84. Donchenko SV, Bilash SM, Oliinichenko YaO. Morphological changes in the adrenal glands medulla under the action of a food supplement complex. The 3rd International scientific and practical conference «Modern research in world science»; 2022 June 12-14; Lviv; 2022. p. 139-140.
85. 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
86. Wang W, Zhou X, Liu Y. Characterization and evaluation of umami taste: A review. *TrAC Trends in Analytical Chemistry.* 2020;127:115876. DOI: 10.1016/j.trac.2020.115876.
87. Morita R, Ohta M, Umeki Y, Nanri A, Tsuchihashi T, Hayabushi H. Effect of Monosodium Glutamate on Saltiness and Palatability Ratings of Low-Salt Solutions in Japanese Adults According to Their Early Salt Exposure or Salty Taste Preference. *Nutrients.* 2021;13(2):577. DOI: 10.3390/nu13020577

88. Tanaka S, Yoneoka D, Ishizuka A, Adachi M, Hayabuchi H, Nishimura T, et al. Modelling of salt intake reduction by incorporation of umami substances into Japanese foods: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2023;23(1):516. DOI: 10.1186/s12889-023-15322-6
89. Satoh-Kuriwada S, Shoji N, Miyake H, Watanabe C, Sasano T. Effects and Mechanisms of Tastants on the Gustatory-Salivary Reflex in Human Minor Salivary Glands. *Biomed Res Int*. 2018 Jan 31;2018:3847075. DOI: 10.1155/2018/3847075.
90. Akimov OY, Kostenko VO. Functioning of nitric oxide cycle in gastric mucosa of rats under excessive combined intake of sodium nitrate and fluoride. *Ukr Biochem J*. 2016;88(6):70-5. doi: 10.15407/ubj88.06.070
91. 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.
92. Chakraborty SP. Patho-physiological and toxicological aspects of monosodium glutamate. *Toxicol Mech Methods*. 2019;29(6):389-396. DOI: 10.1080/15376516.2018.1528649
93. Григоренко АС, Єрошенко ГА, Шевченко КВ, Донець ІМ, Ваценко АВ, Улановська-Циба НА. Вплив глутамату натрію на органи травної системи. *Вісник проблем біології і медицини*. 2021;1(159):254-7. DOI: 10.29254/2077-4214-2021-1-159-254-257.
94. Dong Y, Xuexiu J, Mengyuan D, Han F, Shi F, Tanikawa H, Hiroki T, et al. Life cycle assessment of cleaner production measures in monosodium glutamate production: A case study in China. *Journal of Cleaner Production*. 2020;270:122-126. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2020.122126>

95. Онопрієнко ОВ, Онопрієнко ОМ. Основи фізіології та гігієни харчування. М-во освіти і науки України, Черкас. держ. технол. ун-т. – Черкаси : ЧДТУ, 2021. 138 с.

96. Kochmar MYu, Golosh JuV, Hetsko OI. Effect of monosodium glutamate on organs of the digestive system in humans and rats. *Bulletin of problems in biology and medicine*. 2022;3(166):58-69. DOI 10.29254/2077-4214-2022-3-166-58-69

97. Ferrari A, Rustichelli C, Baraldi C. Glutamate receptor antagonists with the potential for migraine treatment. *Expert Opin Investig Drugs* 2017;26:1321-1330. DOI: 10.1080/13543784.2017.1395411

98. Harapko T, Mateshuk-Vatseba L. Effects of MSG on the lymph nodes of the albino rat: ultrastructural and morphometric studies. *Eur J Anat*. 2021;25(1):75-81.

99. Thongsepee N, Martviset P, Chantree P, Sornchuer P, Sangpairoj K, Prathaphan P, et al. Daily consumption of monosodium glutamate pronounced hypertension and altered renal excretory function in normotensive and hypertensive rats. *Heliyon*. 2022;8(10):10972. DOI: 10.1016/j.heliyon.2022. e10972

100. Fuchsberger T, Yuste R, Martinez-Bellver S, Blanco-Gandia MC, TorresCuevas I, Blasco-Serra A, et al. Oral monosodium glutamate administration causes early onset of Alzheimer's disease-like pathophysiology in APP/PS1 Mice. *J Alzheimers Dis*. 2019;72(3):957-975. DOI: 10.3233/JAD-190274

101. Baad-Hansen L, Cairns B, Ernberg M, Svensson P. Effect of systemic monosodium glutamate (MSG) on headache and pericranial muscle sensitivity. *Cephalalgia*. 2010;30(1):68-76. DOI 10.1111/j.1468-2982.2009.01881.x

102. Benbow T, Ekbatan MR, Wang GHY, Teja F, Exposto FG, Svensson P, et al. Systemic administration of monosodium glutamate induces sexually dimorphic headache- and nausea-like behaviours in rats. *PAIN*. 2022;163(9):1838-1853. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000002592

103. Benbow T, Teja F, Sheikhi A, Exposto, FG, Svensson, P, Cairns, B. E. Peripheral N-methyl-D-aspartate receptor activation contributes to monosodium

glutamate-induced headache but not nausea behaviours in rats. Scientific reports. 2022;12:13894. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-18290-w>

104. Othman SI, Jumah MB. Histomorphological Changes in Monosodium Glutamate Induced Hepato-renal Toxicity in Mice. *International Journal of Pharmacology*. 2019;15(4):449-456.

105. Magerowski G, Giacona G, Patriarca L, Papadopoulos K, Garza-Naveda P, Radziejowska J, et al. Neurocognitive effects of umami: association with eating behavior and foodchoice. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43(10):2009-2016.

106. Kouzuki M, Taniguchi M, Suzuki T, Nagano M, Nakamura S, Katsumata Y, et al. Effect of monosodium L-glutamate (umami substance) on cognitive function in people with dementia. *Eur J Clin Nutr*. 2019;73(2):266-275. DOI: 10.1038/s41430-018-0349-x

107. Oluwole DT, Oladipupo SE, Ajayi LO, Alabi OD, Amos V, Akanbi G, et al. Disruptive consequences of monosodium glutamate on male reproductive function: A review *Current Research in Toxicology*. 2024;6:100148. <https://doi.org/10.1016/j.crttox.2024.100148>.

108. Rahimi AF, Baradaran R, Ghandy N, Jalali M, Reza Nikravesht M, Soukhtanloo M. Effects of monosodium glutamate on apoptosis of germ cells in testicular tissue of adult rat: An experimental study. *Int J Reprod Biomed*. 2019;28;17(4):261-70. DOI: 10.18502/ijrm.v17i4.4551.

109. Kayode OT, Rotimi DE, Kayode AAA, Olaolu TD, Adeyemi OS. Monosodium Glutamate (MSG)-Induced Male Reproductive Dysfunction: A Mini Review. *Toxics*. 2020;8;7. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxics8010007>

110. Mondal M, Sarkar K, Nath PP, Paul G. Monosodium glutamate suppresses the female reproductive function by impairing the functions of ovary and uterus in rat. *Environ Toxicol*. 2018;33(2):198-208. DOI: 10.1002/tox.22508

111. Mahfoudh AM, Abdulghani SA, Sareh K, Mohammed AA. Effect of monosodium glutamate on serum sex hormones and uterine histology in female rats

along with its molecular docking and in-silico toxicity. 2022;8(10):e10967. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e10967>.

112. 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. Світ медицини та біології. 2022;2(80):252-255. DOI 10.26724/2079-8334-2022-2-80-252-255

113. Yeroshenko GA, Grygorenko AS, Shevchenko KV, Lysachenko OD, Maksymenko NT, Vatsenko AV, et al. The features of the normal ultrastructure of the rat duodenum and under the combined effect of the food additives complex. Wiad Lek. 2022;75(6):1466-1470. DOI: 10.36740/WLek202206107

114. 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. URI: http://repository.pdmu.edu.ua/bitstream/123456789/17315/1/remodeling_of_the_rat_duodenal.pdf

115. Kiani A, Yousefsani BS, Doroudian P, Seydi E, Pourahmad J. The mechanism of hepatotoxic effects of sodium nitrite on isolated rat hepatocytes. Toxicol Environ Health Sci. 2017;9(3):244-50. DOI: 10.1007/s13530-017-0327-z.

116. 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. DOI 10.29254/2077-4214-2021-3-161-31-34

117. Єрошенко ГА, Донець ІМ, Шевченко КВ, Григоренко АС, Кінаш ОВ, Лисаченко ОД. Біологічні ефекти глутамату натрію на органи дихальної системи. Вісник проблем біології і медицини. 2022;2(164)(додаток). DOI 10.29254/2077-4214-2022-2-164/addition-26

118. Wang CX, Zhang Y, Li QF, Sun HL, Chong HL, Jiang JX, et al. The Reproductive Toxicity of Monosodium Glutamate by Damaging GnRH Neurons

Cannot Be Relieved Spontaneously Over Time. *Drug Design, Development and Therapy*. 2021;15;3499–3508 <https://doi.org/10.2147/DDDT.S318223>

119. Haddad M, Esmail R, Khazali H. Reporting The Effects of Exposure to Monosodium Glutamate on The Regulatory Peptides of The Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis. *Int J Fertil Steril*. 2021;15(4):246-251. DOI: 10.22074/IJFS.2021.522615.1072.

120. Kayode O, Kayode A, Mgbojikwe I, Rotimi D. Effect of Ketogenic Diet on Monosodium Glutamate-Induced Uterine Fibroids in Female Wistar Rats. *J Babol Univ Med Sci*. 2021;23:1-8. URI: <http://localhost:8080/xmlui/handle/123456789/728>

121. Donchenko SV, Mishra S. Morphological and functional state of the adrenal glands of rats in normal conditions and changes in the diameters of the cortical substance and medulla after exposure of a food additive complex. *Bulletin of problems biology and medicine*. 2023;2(169 addition):7. 10.29254/2523-4110-2023-2-169/addition-7.

122. Содомора ОО. Глутамат натрію: механізми впливу і роль у розвитку структурних змін органів та систем (огляд літератури). 2022;7;2(36):40-48. DOI: 10.26693/jmbs07.02.040

123. Donchenko SV, Kumar JS. Morphometric changes in the wall thickness of medullas arterioles of the rats adrenal glands after the influence of a food additive complex. *Bulletin of problems biology and medicine*. 2023;2(169 addition):6. DOI 10.29254/2523-4110-2023-2-169/addition-6

124. Banerjee A, Mukherjee S, Maji BK. Efficacy of *Coccinia grandis* against monosodium glutamate induced hepatocardiac anomalies by inhibiting NF-kB and caspase 3 mediated signalling in rat model. *Hum Exp Toxicol*. 2021;40(11):1825-51. doi: 10.1177/09603271211010895

125. Kumar P, Kraal AZ, Prawdzik AM, Ringold AE, Ellingrod V. Dietary Glutamic Acid, Obesity, and Depressive Symptoms in Patients With Schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2021;11:620097. doi: 10.3389/fpsy.2020.620097

126. Морозова ЛП. Харчова добавка глутамат натрію (E621): Перспективи застосування в харчовій промисловості та вплив на організм людини. *Продовольчі ресурси*. 2023;11(20):61-71. <https://doi.org/10.31073/foodresources2023-20-07>
127. Rousseau E, Lau J, Kuo HT, Zhang Z, Merkens H, Hundal-Jabal N, et al. Monosodium glutamate reduces ⁶⁸Ga-PSMA-11 uptake in salivary glands and kidneys in a preclinical prostate cancer model. *J.Nucl.Med*. 2018;59(12):1865-1868. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.215350>.
128. Єрошенко ГА, Донець ІМ, Шевченко КВ, Григоренко АС, Рябушко ОБ, Клепець ОВ. Структурні особливості легень щурів та їх ремоделювання після дії різних екзогенних чинників. *Вісник проблем біології і медицини*. 2021;2(160):26-29. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-2-160-26-29>.
129. Nnadozie JO, Chijioke UO, Okafor OC, Olusina DB, Oli AN, Nwonu PC, et al. Chronic toxicity of low dose monosodium glutamate in albino Wistar rats. *BMC Res Notes*. 2019;12(1):593. DOI: 10.1186/s13104-019-4611-7.
130. Trent JS, Tassin S. A Case of Possible Monosodium Glutamate-Dependent, Exercise-Induced Anaphylaxis. *Cureus*. 2019;11(8):e5345. DOI: 10.7759/cureus.5345.
131. Eid RA, Al-Shraim M, Zaki MS, Kamar SS, Abdel Latif NS, Negm S, et al. Vitamin E protects against monosodium glutamate-induced acute liver injury and hepatocyte ultrastructural alterations in rats. *Ultrastruct Pathol*. 2019;43(4-5):199-208. <https://doi.org/10.1080/01913123.2019.1673860>.
132. Zanfirescu A, Ungurianu A, Tsatsakis AM, Nițulescu GM, Kouretas D, Veskoukis A. A review of the alleged health hazards of monosodium glutamate. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2019;18(4):1111-1134. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12433>.
133. Safaa Mohamed Elk, Dalia El-sayed El-ghazouly, Omnia A. The potential cytoprotective effect of Vitamin C and Vitamin E on monosodium glutamate-

induced testicular toxicity in rats. *Alexandria Journal of Medicine*. 2020;56:(1):134-147. DOI: 10.1080/20905068.2020.1804311

134. Bampidis V, Azimonti G, Bastos ML, Christensen H, Dusemund B, Kos Durjava M et al. EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP). Safety and efficacy of monosodium l-glutamate monohydrate produced by *Corynebacterium glutamicum* KCCM 80188 as a feed additive for all animal species. *EFSA J*. 2020;28;18(4):4-8. DOI: 10.2903/j.efsa.2020.6085

135. Motwadie ME, Hashem MM, Abo-El-Sooud K, Abd-Elhakim YM, El-Metwally AE, Ali HA. Modulation of immune functions, inflammatory response, and cytokine production following long-term oral exposure to three food additives; thiabendazole, monosodium glutamate, and brilliant blue in rats. *Int Immunopharmacol*. 2021;98:107902. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107902

136. Hernández Bautista RJ, Mahmoud AM, Königsberg M, López Díaz Guerrero NE. Obesity: Pathophysiology, monosodium glutamate induced model and anti-obesity medicinal plants. *Biomed Pharmacother*. 2019;111:503-16. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.12.108.

137. Донченко СВ, Білаш СМ, Олійніченко ЯО, Олексієнко ВВ, Мамай ОВ. Імуногістохімічна характеристика надниркових залоз білих щурів контрольної групи тварин. Теорія та практика сучасної морфології : матеріали Восьмої Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (м. Дніпро, 6-8 листопада 2024 року) / Дніпровський державний медичний університет. – Дніпро: ДДМУ, 2024. С. 46-47

138. Donchenko SV, Bilash SM. Immunohistochemical characteristics of structural changes in the cortex and medulla of the adrenal glands under the influence of a food additive complex. *Bulletin of Problems in Biology and Medicine*. 2023;3(170):402-406. DOI: 10.29254/2077-4214-2023-3-170-402-406

139. Salsinha AS, Rodríguez-Alcalá LM, Relvas JB, Pintado ME. Fatty acids role on obesity induced hypothalamus inflammation: From problem to solution - A

review. *Rts Trends Food Sci Technol.* 2021;112:592-607. DOI: 10.1016/j.tifs.2021.03.042

140. Żebrowska E, Maciejczyk M, Żendzian-Piotrowska M, Zalewska A, Chabowski A. High protein diet induces oxidative stress in rat cerebral cortex and hypothalamus. *Int J Mol Sci.* 2019;20(7):1547. DOI: 10.3390/ijms20071547

141. Elatrash AM, Abd El-Haleim SZ. Protective role of Ginkgo biloba on monosodium glutamate: Induced liver and kidney toxicity in rats. *Res J Pharm Biol Chem Sci.* 2015;6:1433-1441.

142. Sergi D, Williams LM. Potential Relationship between Dietary Long-Chain Saturated Fatty Acids and Hypothalamic Dysfunction in Obesity. *Nutr Rev.* 2020;78(4):261-277. DOI:10.1093/nutrit/nuz056

143. Lee CH, Kim HJ, Lee YS, Kang GM, Lim HS, Lee SH, et al. Hypothalamic Macrophage Inducible Nitric Oxide Synthase Mediates Obesity-Associated Hypothalamic Inflammation. *Cell Reports.* 2018;25(4):934-946.e5. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.09.070

144. Rosa SG, Chagas PM, Pesarico AP, Nogueira CW. Monosodium glutamate induced nociception and oxidative stress dependent on time of administration, age of rats and susceptibility of spinal cord and brain regions. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2018;351:64-73. DOI: 10.1016/j.taap.2018.05.019

145. Mateshuk-Vatseba L, Holovatskyi A, Harapko T, Foros A, Petrychko O, Kharkhalis I. Structural Changes of the Spleen Parenchyma Under the Action of Monosodium Glutamate and Their Correction by Melatonin. *J Morphol Sci.* 2023;40:139-145.

146. Sato Y, Nakanishi T, Takeda M, et al. Effects of supplementary mother liquor, by-product of monosodium glutamate, on in vitro ruminal fermentation characteristics. *Animal science journal.* 2019;90(1):90-97.doi: 10.1111/asj.13132

147. Donchenko SV, Bilash SM, Koptev MM, Pronina OM, Oliinichenko YaO, Pirog-Zakaznikova AV, Oleksiienko VV, Mamai OV. 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

148. Jinzhao Xu, Mengqi Tang, Yini Liu, Jinghan Xu, Xiaoxi Xu. Safety assessment of monosodium glutamate based on intestinal function and flora in mice. Food Science and Human Wellness. 2022;11:155-164. doi: 10.1016/j.fshw.2021.07.016

149. Литвак ЮВ. Токсичний вплив глутамату натрію на підшлункову залозу. Вісник проблем біології і медицини. 2023;1(168):315-324. DOI 10.29254/2077-4214-2023-1-168-315-324

150. Донець ІМ, Єрошенко ГА, Григоренко АС, Шевченко КВ, Кінаш ОВ. Особливості теоретичного обґрунтування та значення впливу нітриту натрію та понсо 4R на органи дихальної системи. Актуальні проблеми сучасної медицини.. 2021;21;4(76):173-177. DOI 10.31718/2077-1096.21.4.173

151. Sriboonyong T, Kawamatawong T, Sriwantana T, Srihirun S, Titapiwatanakun V, Vivithanaporn P, et al. Efficacy and safety of inhaled nebulized sodium nitrite in asthmatic patients. Pulm Pharmacol Ther. 2021;66:1-6. doi: 10.1016/j.pupt.2020.101984

152. 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. DOI 10.29254/2077-4214-2022-1-163-75-80

153. El-Nabarawy NA, Gouda AS, Khattab MA, Rashed LA. Effects of nitrite graded doses on hepatotoxicity and nephrotoxicity, histopathological alterations, and activation of apoptosis in adult rats. Environ Sci Pollut Res Int. 2020;27(12):14019-14032. DOI: 10.1007/s11356-020-07901-6.

154. Бабенко ВІ, Старченко ІІ, Филенко БМ, Ройко НВ, Проскурня СА. Морфологічні зміни в деяких органах під впливом харчових добавок. Актуальні

проблеми сучасної медицини. 2022;223-4(79-80):201-205. DOI 10.31718/2077–1096.22.3.4.201

155. Григоренко АС, Єрошенко ГА, Шевченко КВ, Лисаченко ОД, Улановська-Циба НА, та ін. Вплив комплексу харчових добавок на судини слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів. 2022;2(164):22. DOI 10.29254/2077-4214-2022-2-164/addition-22

156. Донченко СВ, Білаш СМ. Морфометричні зміни діаметра просвіту артеріол кіркової речовини при надходженні в організм комплексу харчових добавок. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Тканинні реакції в нормі, експерименті та клініці», присвячена пам'яті члена-кореспондента НАМН України, д.мед.н., професора Ю. Б. Чайковського; 2023 Черв 8-9; Київ. Київ: НМУ; 2023. с. 113-114

157. Yao D, Li J, Yoshida M, Sessle BJ. NMDA and purinergic processes modulate neck muscle activity evoked by noxious stimulation of dura. *J Oral Pathol Med.* 2020;49:547-554. DOI: 10.1111/jop.13072

158. 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. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2022; 19(21):13996. <https://doi.org/10.3390/ijerph192113996>

159. Barranco R, Frigiolini FME, Orcioni GF, Malandrino M, Salomone A, Ventura FA. Rare Case of Fatal Self-Poisoning with Sodium Nitrite: Autopsy and Toxicological Findings. *Am. J. Forensic Med. Pathol.* 2021;42:379-382. DOI: 10.1097/PAF.0000000000000697

160. Kim M, Kim S, Yang W, Sim J. Determination of nitrite and nitrate in postmortem whole blood samples of 10 sodium nitrite poisoning cases: The importance of nitrate in determining nitrite poisoning. *Forensic Sci. Int.* 2022;335:111279. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2022.111279>

161. Elsherbiny NM, Maysarah NM, El-Sherbiny M, Al-Gayyar MM. Renal protective effects of thymoquinone against sodium nitrite-induced chronic toxicity in

rats: Impact on inflammation and apoptosis. *Life Sci.* 2017;180:1-8. DOI: 10.1016/j.lfs.2017.05.005

162. Donchenko SV, Bilash SM, Koptev MM, Pronina OM, Oliinichenko YO, 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. *Rep. of Morph.* 2024;30(3):44-51. DOI: 10.31393/morphology-journal-2024-30(3)-05

163. Leulescu M, Lacobescu G, Bojan M, Rotaru P. Ponceau 4R azoic red dye. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry.* 2019;138:2091-2101.

164. Al-Dahhan MAH, AL-Samawy ERM, AL-Kaisei B, Jarad AS. Effect of synthetic colorants (Sunset yellow and Ponceau 4R) in some biochemical and histopathological parameters of albino rats. *AL-Qadisiyah Journal of Veterinary Medicine Sciences.* 2014;13(1):80-4. DOI: 10.29079/vol13iss1art282

165. Donchenko SV, Bilash SM, Koptev MM, Pronina OM, Oliinichenko YaO. Morphometric features of the arteriolas of the hemomicrocirculatory bed in the medulla of the adrenal glands influenced by the food additives complex. *Materials of the specialized scientific and practical conference for the 100th anniversary of Academician Zarifa Aliyeva; 2023 March 18; Azerbaijan: Baku; 2023. c. 88-89*

166. Sadighara P, Safta M, Limam I, Ghanati K, Nazari Z, Karami M, Abedini A. Association between food additives and prevalence of allergic reactions in children: a systematic review. *Reviews on environmental health.* 2022;38(1):181-186. <https://doi.org/10.1515/reveh-2021-0158>

167. Bilash SM, Kononov BS, Pronina OM, Kononova MM, Bilash VP, Shostya AM, et al. Particularities associated with the expression of glial acidic fibrillary protein on the structural components of cerebellum of the rats influenced by the food additives complex. *Wiadomosci Lekarskie.* 2021 June;74(6):1409-1413.

168. Koka VM, Starchenko II, Mustafina GM, Roiko NV, Filenko B.M. Proskurnia SA. Features of the structure of the epithelium of the mucous membrane of the tongue under the effect of complex of food additives in the experiment. *World*

of medicine and biology. 2022;1(79):200-204. DOI 10.26724/2079-8334-2022-1-79-200-204

169. Mustafina HM, Starchenko II, Fylenko BM, Koka VM, Cherniak VV, Roiko NV, Proskurnya SA. Morphological features of the liver parenchyma in the experimental supplementation of ration with the food additives. *Wiadomosci lekarskie* (Warsaw, Poland: 2022;75(6):1525-1528. <https://doi.org/10.36740/WLek202206117>

170. Кононов БС. Структурна організація мозочку лабораторних тварин в нормі та в порівняльно-видовому аспекті. *Вісник проблем біології і медицини*. 2020;4(158):272-276. DOI 10.29254/2077-4214-2020-4-158-272-276

171. Bawaskar HS, Bawaskar PH, Bawaskar PH. Chinese Restaurant Syndrome. *Indian J Crit Care Med*. 2017;21(1):49-50. DOI: 10.4103/0972-5229.198327

172. Al-Salmi FA, Hamza RZ, El-Shenawy NS. The Interaction of Zinc Oxide/Green Tea Extract Complex Nanoparticles and its Effect on Monosodium Glutamate Toxicity in Liver of Rats. *Curr Pharm Biotechnol*. 2019;20(6):465-75. DOI: 10.2174/13892010206661904081205 32.

173. Harapko T, Mateshuk-Vatseba L, Goncharuk-Khomyn M, Bekesevych A, Lytvak Y. Changes in the Structural Organization of Lymph Nodes and Biochemical Indicators of Blood Due to the Action of Sodium Glutamate. *Journal of International Dental and Medical Research*. 2020;13(4):1578-1584

174. Morrison SF, Nakamura K. Central Mechanisms for Thermoregulation. *Annu Rev Physiol*. 2019;81:285-308. DOI: 10.1146/annurev-physiol-020518-114546

175. Bilash SM, Oliinichenko YaO, Pronina OM, Donchenko SV, Koptev MM, Pirog-zakaznikova AV, Davydova OV, Oliinichenko MO, Bezeha OV, Mamai OV, Kopytko NS. 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

176. Blais A, Rochefort GY, Moreau M, Calvez J, Wu X, Matsumoto H, et al. Monosodium glutamate supplementation improves bone status in mice under

moderate protein restriction. *JBMR Plus*. 2019;3(10):e10224 DOI: 10.1002/jbm4.10224

177. Benbow T, Cairns BE. Dysregulation of the peripheral glutamatergic system: A key player in migraine pathogenesis? *Cephalalgia*. 2021;41(11-12):1249-1261. doi:10.1177/03331024211017882

178. Bilash SM, Oliinichenko YaO, Pronina OM, Donchenko SV, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, Onipko VV, Oliinichenko MO, Bezeha OV, Mamai OV. 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.

179. Donchenko SV, Bilash SM. Structural organization of the adrenal glands medulla of rats in normal and after influence of food additive complex. *Bulletin of Problems in Biology and Medicine*. 2023;2(169):381-386. DOI: 10.29254/2077-4214-2022-4-167-291-295

180. Shimada A, Baad-Hansen L, Castrillon E, Ghafouri B, Stensson N, Gerdle, B, et al. Differential effects of repetitive oral administration of monosodium glutamate on interstitial glutamate concentration and muscle pain sensitivity. *Nutrition*. 2015;31(2):315-323. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2014.07.011>

181. Ernstsén C, Christensen SL, Olesen J, Kristensen DM. No additive effect of combining sumatriptan and olcegepant in the GTN mouse model of migraine. *Cephalalgia*. 2021;41(3):329-339. DOI:10.1177/0333102420963857

182. Martami F, Holton KF. Targeting Glutamate Neurotoxicity through Dietary Manipulation: Potential Treatment for Migraine. *Nutrients*. 2023;15(18):3952. DOI: 10.3390/nu15183952.

183. Zänfirescu A, Ungurianu A, Tsatsakis AM, Nițulescu GM, Kouretas D, Veskoukis A, et al. A review of the alleged health hazards of monosodium glutamate. *Comprehensive reviews in food science and food safety*. 2020;18(4):1111-1134. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12448>

184. Hajihassani MM, Soheili V, Zirak MR, Sahebkar A, Shakeri A. Natural products as safeguards against monosodium glutamate-induced toxicity. *Iran J Basic Med Sci.* 2020;23(4):416-430. DOI: 10.22038/IJBMS.2020.43060.10123.
185. Steindler DA. Sugar substitutes and taste enhancers need more science, sensitivity- and allergy-guided labeling. *NPJ science of food.* 2023;7(1):64. <https://doi.org/10.1038/s41538-023-00240-z>
186. Andres-Hernando A, Cicerchi C, Kuwabara M, Orlicky DJ, Sanchez-Lozada LG, Nakagawa T, et al. Umami-induced obesity and metabolic syndrome is mediated by nucleotide degradation and uric acid generation. *Nat Metab.* 2021;3(9):1189-1201. <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00454-z>
187. Kayode OT, Bello JA, Oguntola JA, Abolanle A.A. Kayode AA, Olukoya DK. The interplay between monosodium glutamate (MSG) consumption and metabolic disorders. *Heliyon.* 2023;9(9):e19675. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e19675>
188. Airaodion AI, Ogbuagu EO, Osemwowa EU, Ogbuagu U, Esonu CE, Agunbiade AP, et al. Toxicological Effect of Monosodium Glutamate in Seasonings on Human Health. *Glob J Nutri Food Sci.* 2019;1(5):1-9. DOI: 10.33552/GJNFS.2019.01.000522.
189. Beyreuther K, Biesalski HK, Fernstrom JD, Grimm P, Hammes WP, Heinemann U, et al. Consensus meeting: monosodium glutamate - an update. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2017;61(3):304-313
190. Banerjee A, Mukherjee S, Maji BK. Worldwide flavor enhancer monosodium glutamate combined with high lipid diet provokes metabolic alterations and systemic anomalies: an overview. *Toxicology Reports.* 2021;8:938-961. DOI: 10.1016/j.toxrep.2021.04.009
191. 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. DOI: 10.3945/ajcn.2009.27462L

192. Закон України “Про захист тварин від жорстокого поводження” IV від 21.02.2006 р., № 3447.; Use of animals in research: [secretary general E. Banda]. European Science Foundation Policy briefing. 2000;9:1-6.

193. Закон України «Про стандартизацію». Відомості Верховної Ради (ВВР), 2014, № 31, ст.1058. Із змінами, внесеними згідно із Законами № 124-VIII від 15.01.2015, ВВР, 2015, № 14, ст.96, № 2581-VIII від 02.10.2018, ВВР, 2018, № 46, ст.371, № 2742-VIII від 06.06.2019, ВВР, 2019, № 29, ст.117, № 114-IX від 19.09.2019, ВВР, 2019, № 45, ст.289, № 199-IX від 17.10.2019, ВВР, 2019, № 51, ст.377, № 720-IX від 17.06.2020, ВВР, 2020, № 47, ст.408, № 850-IX від 02.09.2020, ВВР, 2021, № 14, ст.119, № 1089-IX від 16.12.2020, № 2026-IX від 27.01.2022

194. Багрій ММ, Діброва ВА, Попадинець ОГ, Грищук МІ. Методика морфологічних досліджень: монографія. Вінниця: Нова книга; 2016. 328 с.

195. Lynn J. Rapid toluidine blue staining of Epon-embedded and mounted “adjacent” sections. Am. J. Clin. Path. 2005;44:57-8.

196. Humphrey ChD. A simple methylene blue-azure II – basic Fuchsin stain for epoxy-embedded tissue sections. Stain Technol. 2004;49(1):9-14.

197. Казакова КС. Спосіб окрашування напівтонких зрізів. Свідectvo про раціоналізаторську пропозицію № 1880 видану Українською медичною стоматологічною академією 15.09.1999.

198. Придко О.С., Рішко М.Ф., Русин А.В. Значення експресії Ki-67 для прогнозування перебігу місцево-розповсюдженого гормонозалежного раку молочної залози. онкологія.- 2022.-Т. 24, № 2. DOI: 10.32471/oncology.26637928.t2422022g.10608

199. Menon SS, Guruvayoorappan C, Sakthivel KM, et al. (2019). Ki-67 protein as a tumour proliferation marker. Clin Chimica Acta; 491: 39–45. DOI: 10.1016/j.cca.2019.01.011.

200. Alco GUL, Bozdogan A, Selamoglu D, et al. Clinical and histopathological factors associated with Ki-67 expression in breast cancer patients. *Oncol letters* 2015; 9(3): 1046–54. DOI: 10.3892/ol.2015.2852.

201. Eskelinen E.L. Roles of LAMP-1 and LAMP-2 in lysosome biogenesis and autophagy (англ.) // *Mol. Aspects Med.* (англ.) рус. journal.- 2006.- Vol. 27, №. 5-6.- P. 495-502.- DOI:10.1016/j.mam.2006.08.005.- PMID 16973206

202. Holness C.L., Simmons D.L. Molecular cloning of CD68, a human macrophage marker related to lysosomal glycoproteins (англ.) // *Blood* (англ.) рус.: journal.- American Society of Hematology (англ.)рус., 1993.- March (vol. 81, №. 6).- P. 1607-1613.- PMID 7680921

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Білаш СМ, Донченко СВ. Морфофункціональний стан наднирників при дії комплексу харчових добавок (огляд літератури). Вісник проблем біології і медицини. 2020;3(157):13-19. DOI: 10.29254/2077-4214-2020-3-157-13-19;
2. Donchenko SV, Bilash SM. Structural organization of rats adrenal glands in normal state. Bulletin of Problems in Biology and Medicine. 2022;4(164):291-295. DOI: 10.29254/2077-4214-2022-4-167-291-295;
3. Bilash SM, Donchenko SV, Pronina OM, Koptev MM, Oliinichenko YaO, Onipko VV, et all. 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;
4. Donchenko SV, Bilash SM. Structural organization of the adrenal glands medulla of rats in normal and after influence of food additive complex. Bulletin of Problems in Biology and Medicine. 2023;2(169):381-386. DOI: 10.29254/2077-4214-2022-4-167-291-295;
5. Donchenko SV, Bilash SM. Immunohistochemical characteristics of structural changes in the cortex and medulla of the adrenal glands under the influence of a food additive complex. Bulletin of Problems in Biology and Medicine. 2023;3(170):402-406. DOI: 10.29254/2077-4214-2023-3-170-402-406;
6. Bilash SM, Oliinichenko YaO, Pronina OM, Donchenko SV, Koptev MM, Pirog-zakaznikova AV, Davydova OV, Oliinichenko MO, Bezeha OV, Mamai OV, Kopytko NS. 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;
7. Donchenko SV, Bilash SM, Koptev MM, Pronina OM, Oliinichenko YaO, Pirog-Zakaznikova AV, Oleksiienko VV, Mamai OV. 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;

8. Bilash SM, Oliinichenko YaO, Pronina OM, Donchenko SV, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, Onipko VV, Oliinichenko MO, Bezeha OV, Mamai OV. 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;

9. Донченко СВ, Білаш СМ. Морфологія надниркових залоз у щурів. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених "Медична наука в практику охорони здоров'я"; 2019 Лист 22; Полтава. Полтава: УМСА; 2019. с. 46-47;

10. Білаш СМ, Донченко СВ. Морфологія наднирників щурів. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми морфології людини», присвяченої 80-річчю професора С.Ю. Масловського; 2020 Вер 23-25; Харків; 2020. с. 89-91;

11. Донченко СВ, Білаш СМ, Северин ЮМ. Вплив найпоширеніших харчових добавок на здоров'я людини. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини»; 2020 Жовт 22-23; Полтава. Полтава: Астроя; 2020. с. 23–25;

12. Білаш СМ, Донченко СВ. Порівняльна морфологія надниркових залоз. Матеріали Всеукраїнської конференції з міжнародною участю «Медико-біологічні аспекти та мультидисциплінарна інтеграція в концепції здоров'я людини»; 2020 Квіт 9-11; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ; 2020. с. 64-67;

13. Донченко СВ, Білаш СМ. Порівняльна морфологія надниркових залоз у щурів. Науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю «Морфологічні аспекти сучасної медицини та стоматології» присвячена 85-річчю з дня народження професора М.С. Скрипнікова; 2021 Трав 19-20; Полтава. Полтава: ПДМУ; 2021. с. 41-42;

14. Donchenko SV, Bilash SM, Oliinichenko YaO. Morphological changes in the adrenal glands medulla under the action of a food supplement complex. The 3rd International scientific and practical conference «Modern research in world science»; 2022 June 12-14; Lviv; 2022. p. 139-140;

15. Donchenko S, Kumar JS, Upasona R. Structural and functional changes in the internal rat's organs under the influence of a food additive complex. The 2nd International scientific and practical conference. International Journal for Research Trends and Innovation. 2022;7(8):1162-1164;

16. Donchenko SV, Bilash SM. Morphological changes in the structural components of the cortical substance of adrenal glands of rats under the action of exogenous pollutants in the complex. The 2nd International scientific and practical conference «Scientific progress: innovations, achievements and prospects»; 2022 Nov 6-8; Munich, Germany; 2022. p. 40-42;

17. Донченко СВ, Білаш СМ. Морфологічні зміни структурних компонентів кіркової речовини надниркових залоз щурів при дії екзогенних поліютантів у комплексі. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука - 2022»; 2022 Груд 2; Полтава. Полтава: ПДМУ; 2022. с. 32-33;

18. Donchenko SV, Mishra S. Morphological and functional state of the adrenal glands of rats in normal conditions and changes in the diameters of the cortical substance and medulla after exposure of a food additive complex. Bulletin of problems biology and medicine. 2023;2(169 addition):7. 10.29254/2523-4110-2023-2-169/addition-7;

19. Donchenko SV, Kumar JS. Morphometric changes in the wall thickness of medullas arterioles of the rats adrenal glands after the influence of a food additive complex. Bulletin of problems biology and medicine. 2023;2(169 addition):6. DOI 10.29254/2523-4110-2023-2-169/addition-6;

20. Donchenko SV, Bilash SM, Koptev MM, Pronina OM, Oliinichenko YaO. Morphometric features of the arteriolas of the hemomicrocirculatory bed in the

medulla of the adrenal glands influenced by the food additives complex. Materials of the specialized scientific and practical conference for the 100th anniversary of Academician Zarifa Aliyeva; 2023 March 18; Azerbaijan: Baku; 2023. с. 88-89;

21. Донченко СВ, Білаш СМ. Морфометричні зміни діаметра просвіту артеріол кіркової речовини при надходженні в організм комплексу харчових добавок. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Тканинні реакції в нормі, експерименті та клініці», присвячена пам'яті члена-кореспондента НАМН України, д.мед.н., професора Ю. Б. Чайковського; 2023 Черв 8-9; Київ. Київ: НМУ; 2023. с. 113-114;

22. Donchenko SV, Bilash SM. Immunohistochemical characteristics of structural changes in the cortex and medulla of the adrenal glands under the influence of a food additive complex. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини»; 2023 Жовт 19-20; Полтава: тов нвп «Укрпромторгсервіс». Полтава: ПДМУ; 2023. с. 189-191;

23. Донченко СВ, Білаш СМ, Олійніченко ЯО, Олексієнко ВВ, Мамай ОВ. Імуногістохімічна характеристика надниркових залоз білих щурів контрольної групи тварин. Теорія та практика сучасної морфології : матеріали Восьмої Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (м. Дніпро, 6-8 листопада 2024 року) / Дніпровський державний медичний університет. – Дніпро: ДДМУ, 2024. С. 46-47;

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Матеріали дисертаційної роботи презентувались та обговорювались на:

- восьмій Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (6-8 листопада 2024 року, Дніпро), *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 «Тканинні реакції в нормі, експерименті та клініці», присвячена пам'яті члена-кореспондента НАМН України, д.мед.н., професора Ю.Б. Чайковського (8-9 червня 2023 року, Київ), *онлайн участь з доповіддю*;
- Другому Міжнародному морфологічному симпозіумі «Bulletin of problems biology and medicine». 2023;2(169 addition):6 (20 червня, 2023 року, Полтава) *офлайн участь з доповіддю*;
- Другому Міжнародному морфологічному симпозіумі «Bulletin of problems biology and medicine». 2023;2(169 addition):7 (20 червня, 2023 року, Полтава), *офлайн участь з доповіддю*;
- науково-практичній конференції до 100-річчя від дня народження академіка Заріфи Алієвої (18 березня 2023 року, Азербайджан, Баку), *онлайн участь з доповіддю*;
- Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука – 2022» (2 грудня 2022, Полтава), *офлайн участь з доповіддю*;
- другій Міжнародній науково-практичній конференції «Науковий прогрес: інновації, досягнення та перспективи» (6-8 листопада 2022 року Мюнхен, Німеччина), *онлайн участь з доповіддю*;

- the 2nd International scientific and practical conference. International Journal for Research Trends and Innovation. 2022;7(8):1162-1164 (серпень 2022 року), *онлайн участь з доповіддю*;
- третій Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні дослідження у світовій науці» (12-14 червня 2022, Львів), *офлайн участь з доповіддю*;
- 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), *офлайн участь з доповіддю*;
- Всеукраїнській конференції з міжнародною участю «Медико-біологічні аспекти та мультидисциплінарна інтеграція в концепції здоров'я людини» (9-11 квітня 2020, Тернопіль), *офлайн участь з доповіддю*;
- міжнародній науково-практичній конференції «Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини» (22-23 жовтень 2020, Полтава), *офлайн участь з доповіддю*;
- Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми морфології людини», присвяченої 80-річчю професора С.Ю. Масловського (2020 Вер 23-25 вересня 2020 року, Харків), *офлайн участь з доповіддю*;
- Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених "Медична наука в практику охорони здоров'я" (22 листопада 2019 року, Полтава) *офлайн участь з доповіддю*.



АКТ

про виконання (використання) результатів
науково-дослідної роботи (етипу ЦДР) / дисертаційної роботи у навчальний процес

Морфофункціональний стан наднирників при дії комбінації харчових добавок

(етипу науково-дослідної роботи ЦДР, за якою виконано, використано дані даної дисертації)

яка виконана в період з дистонда 2021 р. по дистонда 2023 р.

розроблено Морфофункціональний стан наднирників при дії комбінації харчових добавок
(анатомо-експериментальне дослідження)

(етипу науково-дослідної роботи ЦДР, за якою виконано, використано дані даної дисертації)

Здобувач – аспірант кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією

Полтавського державного медичного університету Донченко Світлана Владиславівна

(Керівник навчально-наукової роботи за кафедрою фінансово-економічного сектору)

Комісія в складі:

Голова комісії: голова ради з якості ННМІ

Вікторія ПЕТРАШЕНКО

(підпис ПЕТРАШЕНКО)

Члени комісії: гарант освітньої програми

222 «Медицина» (магістр)

Людмила ПРИСТУПА

(підпис ПРИСТУПА)

222 «Медицина» (доктор філософії)

Юрій АТАМАН

(підпис АТАМАН)

завідувачка кафедри морфології

Валентина БУМЕЙСТЕР

(підпис БУМЕЙСТЕР)

Встановила, що результати науково-дослідної роботи використовуються в навчальному процесі за
освітньою програмою Медицина

(назва програми)

освітнього ступеня: магістр, доктор філософії

спеціальності 222 «Медицина»

(спеціальність, магістр, доктор філософії)

(назва спеціальності)

згідно з реалізацією наступного: При викладанні дисциплін «Анатомія людини», модуль
«Спланхнологія» для розширення знань студентів щодо морфологічних особливостей надниркових
залоз та у науковій роботі кафедри

«10» дистонда 2023 р.

Голова комісії:

(підпис)

Вікторія ПЕТРАШЕНКО

(підпис ПЕТРАШЕНКО)

Члени комісії:

(підпис)

Людмила ПРИСТУПА

(підпис ПРИСТУПА)

(підпис)

Юрій АТАМАН

(підпис АТАМАН)

(підпис)

Валентина БУМЕЙСТЕР

(підпис БУМЕЙСТЕР)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор
з науково-педагогічної роботи
Львівського національного
медичного університету
ім. Данила Галицького

доцент І.І.Солонинко

«13» жовтня 2023 року

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

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

1. **Пропозиція для впровадження:** морфофункціональний стан наднирників при дії комплексу харчових добавок (анатомо-експериментальне дослідження)

2. **Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна) аспірант кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією Донченко Світлана Владиславівна

3. **Джерела інформації:**

- Morphometric features of the elements of the hemomicrocirculatory bed in the cortex of the adrenal glands influenced by the food additives complex / S.M.Bilash, S.V.Donchenko, O.M.Pronina, M.M.Koptev, Y.O.Olinichenko, V.V.Onipko, V.I.Ischenko // Wiadomości Lekarskie – 2022. – Vol. LXXV, issue 6. – P. 1558-1563.

- Structural organization of rats adrenal glands in normal state / S.V.Donchenko, S.M.Bilash // Вісник проблем біології і медицини – 2022. – Вип.4, т.164. – С. 291-295

- Structural organization of the adrenal glands medulla of rats in normal and after influence of food additive complex / S.V.Donchenko, S.M.Bilash // Вісник проблем біології і медицини – 2022. – Вип.2, т.169. – С. 210-216.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра оперативної хірургії з топографічною анатомією Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

5. **Термін впровадження:** вересень– жовтень 2023 року

6. **Форма впровадження:** у навчальну роботу кафедри оперативної хірургії з топографічною анатомією, в матеріали лекцій та практичних занять, у науково-дослідну роботу кафедри

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

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

9. **Обговорено та затверджено на засіданні кафедри, протокол № 3** від «19» жовтня 2023 року.

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

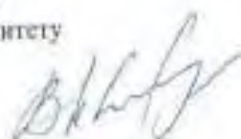
І.І. Мясна

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти з наукової роботи

Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова,
д. мед. н., професор Олександр В. БІЛАШ 2023 року**АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ****результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу та навчальний процес****1. Пропозиція для впровадження:** морфофункціональний стан наднирників при дії комплексу харчових добавок (анатомо-експериментальне дослідження).**2. Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна; аспірант кафедри анатомії та клінічної анатомії та оперативної хірургії Донченко Світлана Владиславівна.**3. Джерела інформації:**

- Morphometric features of the elements of the hemomicrocirculatory bed in the cortex of the adrenal glands influenced by the food additives complex / S.M.Bilash, S.V.Donchenko, O.M.Pronina, M.M.Koptev, Y.O.Olimichenko, V.V.Onipko, V.I.Ishchenko // Wiadomości Lekarskie. – 2022. – Vol. LXXV, issue 6. – P. 1558-1563.
- Structural organization of rats adrenal glands in normal state / S.V.Donchenko, S.M.Bilash // Вісник проблем біології і медицини. – 2022. – Вип.4, т.164. – С. 291-295.
- Structural organization of the adrenal glands medulla of rats in normal and after influence of food additive complex / S.V.Donchenko, S.M.Bilash // Вісник проблем біології і медицини. – 2022. – Вип.2, т.169. – С. 210-216.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра оперативної хірургії та клінічної анатомії Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова**5. Термін впровадження:** вересень 2023 року – жовтень 2023 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 надниркових залоз.**8. Зауваження, пропозиції:** не вносилися.**9. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри, протокол № 10 від «24» листопада 2023 року.**Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри оперативної хірургії
та клінічної анатомії Вінницького
національного медичного університету
імені М.І. Пирогова
д. мед. н., професор

Володимир. ПІВТОРАК



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: «Морфофункціональний стан наднирників при дії комплексу харчових добавок».
 2. Ким і коли запропонований: Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна); аспірант кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією Донченко Світлана Владиславівна, 2023 р.
 3. Джерела інформації: наукові роботи у вітчизняних та закордонних фахових виданнях:
 - 3.1 Morphometric features of the elements of the hemomicrocirculatory bed in the cortex of the adrenal glands influenced by the food additives complex / S.M.Bilash, S.V.Donchenko, O.M.Pronina, M.M.Koptev, Y.O.Olinichenko, V.V.Onipko, V.I.Ischenko // Wiadomości Lekarskie. – 2022. – Vol. LXXV, issue 6. – P. 1558-1563.
 - 3.2 Structural organization of rats adrenal glands in normal state / S.V.Donchenko, S.M.Bilash // Вісник проблем біології і медицини. – 2022. – Вип.4, т.164. – С. 291-295.
 - 3.3 Structural organization of the adrenal glands medulla of rats in normal and after influence of food additive complex / S.V.Donchenko, S.M.Bilash // Вісник проблем біології і медицини. – 2022. – Вип.2, т.169. – С. 210-216.
 4. Де і коли впроваджено: кафедра анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії Харківського національного медичного університету, завідувач кафедри д. мед. наук, проф. Вовк О.Ю., вересень-жовтень 2023 року.
 5. Результати застосування методу за період вересень-жовтень 2023 року. Впровадження у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії, а також у наукову роботу кафедри.
 6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3): використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо детального вивчення морфологічних особливостей структури надниркових залоз.
 7. Зауваження, пропозиції – немає.
- Обговорено та затверджено на засіданні кафедри (протокол 6 від «24» жовтня 2023 р.)

Відповідальний за впровадження
Завідувач кафедри анатомії людини
Харківського національного
медичного університету,
д. мед. н., проф. Вовк О.Ю.

24.10.2023

(дата)


(підпис)



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор
з наукової роботи
Львівського національного
медичного університету
імені Данила Галицького

Вікторія СЕРГІЄНКО

06.11.2023 року

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

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

1.Пропозиції для впровадження: морфофункціональний стан наднирників при дії комплексу харчових добавок (дизитомо-експериментальне дослідження).

2.Установа-розробник: Подільський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Поділля, Україна), аспірант кафедри анатомії та клінічної анатомії та оперативної хірургії Донченко Світлана Володимирівна.

3.Джерела інформації:

- Morphometric features of the elements of the hemomicrocirculatory bed in the cortex of the adrenal glands influenced by the food additives complex / S.M.Bilash, S.V.Donchenko, O.M.Pronina, M.M.Koptev, Y.O.Olinichenko, V.V.Ornitsky, V.I.Ischenko // Wiadomości Lekarskie. – 2022. – Vol. LXXV, issue 6. – P. 1558-1563.
- Structural organization of rats adrenal glands in normal state / S.V.Donchenko, S.M.Bilash // Вісник проблем біології і медицини. – 2022. – Вип.4, т.164. – С. 291-295.
- Structural organization of the adrenal glands medulla of rats in normal and after influence of food additive complex / S.V.Donchenko, S.M.Bilash // Вісник проблем біології і медицини. – 2022. – Вип.2, т.169. – С. 210-216.

4.Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра нормальної анатомії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

5.Термін впровадження: вересень 2023 року – жовтень 2023 року.

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

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

8.Зауваження, пропозиції: не вносилися.

9. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри, протокол №11 від «10» жовтня 2023 року:

Відповідальний за впровадження:

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

Леся МЕТЕШУК-ВАЦЕБА

«Затверджую»
 Професор з наукової роботи
 Дніпровського державного
 медичного університету
 Олександр ГУДАР'ЯН

професор



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

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

1. **Пропозиція для впровадження:** морфофункціональний стан наднирників (при дії комплексу харчових добавок (анатомо-експериментальне дослідження).
2. **Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна); аспірант кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією Донченко Світлана Владиславівна.
3. **Джерела інформації:**
 - Morphometric features of the elements of the hemomicrocirculatory bed in the cortex of the adrenal glands: influenced by the food additives complex / S.M.Bilash, S.V.Donchenko, O.M.Pronina, M.M.Koptev, Y.O.Olinichenko, V.V.Gnypko, V.I.Ischenko // Wiadomości Lekarskie, – 2022. – Vol. LXXV, issue 6. – P. 1558-1563.
 - Structural organization of rats adrenal glands in normal state / S.V.Donchenko, S.M.Bilash // Вісник проблем біології і медицини. – 2022. – Вип.4, т.164. – С. 291-295.
 - Structural organization of the adrenal glands medulla of rats in normal and after influence of food additive complex / S.V.Donchenko, S.M.Bilash // Вісник проблем біології і медицини. – 2022. – Вип.2, т.169. – С. 210-216.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії Дніпровського державного медичного університету.
5. **Термін впровадження:** вересень 2023 року – жовтень 2023 року.
6. **Форма впровадження:** у навчальну роботу кафедри анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії, в матеріали лекцій та практичних занять, у науково-дослідну роботу кафедри.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3):** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо детального вивчення морфологічних особливостей надниркових залоз.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.
9. **Обговорено та затверджено на засіданні кафедри, протокол № 2 від 14.10.2023 року.**

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

Олена НЕФЬОДОВА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Професор закладу вищої освіти
 Буковинського державного медичного університету,
 Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ
 11 2023 р.

доцент



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Морфофункціональний стан наднирників при дії комплексу харчових добавок (анатомо-експериментальне дослідження).

2. Установа-розробник: Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна).

Розроблювач, аспірант кафедри анатомії та клінічної анатомії та оперативної хірургії Донченко Світлана Владиславівна.

3. Джерела інформації:

Morphometric features of the elements of the hemomicrocirculatory bed in the cortex of the adrenal glands influenced by the food additives complex / S.M.Bilash, S.V.Donchenko, O.M.Pronina, M.M.Koptev, Y.O.Olinichenko, V.V.Onipko, V.I.Ischenko // Wiadomości Lekarskie. – 2022. – Vol. LXXV, issue 6 – P. 1558-1563.

Structural organization of rats adrenal glands in normal state / S.V.Donchenko, S.M.Bilash // Вісник проблем біології і медицини. – 2022. – Вип.4, т.164 – С. 291-295.

Structural organization of the adrenal glands medulla of rats in normal and after influence of food additive complex / S.V.Donchenko, S.M.Bilash // Вісник проблем біології і медицини. – 2022. – Вип.2, т.169. – С. 210-216.

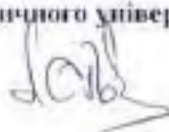
4. Базова установа, яка проводить впровадження: Буковинський державний медичний університет, кафедра анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії.

5. Термін впровадження: вересень – жовтень 2023 року та продовжує впроваджуватися.

6. Форми впровадження: у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії, а також у наукову роботу кафедри.

Затверджено на засіданні кафедри (протокол № 6 від «31» жовтня 2023 р.).

Завідувач кафедри
 анатомії, клінічної анатомії
 та оперативної хірургії
 Буковинського державного медичного університету,
 доктор медичних наук,
 професор



Олександр СЛОБОДАН

ЗАТВЕРДЖЕНО
Проректор з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного
медичного університету
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
д. м. н., проф. Аркадій Шульгай
в. 9 листопада 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** морфофункціональний стан наднирників при дії комплексу харчових домішок (анатомо-експериментальне дослідження).

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

3. **Джерела інформації:**

- Morphometric features of the elements of the hemomicrocirculatory bed in the cortex of the adrenal glands influenced by the food additives complex / S.M.Bilash, S.V.Donchenko, O.M.Pronina, M.M.Korpev, Y.O.Olinichenko, V.V.Onipko, V.I.Ischenko // Wiadomości Lekarskie. – 2022. – Vol. LXXV, issue 6. – P. 1558-1563.

- Structural organization of rats adrenal glands in normal state / S.V.Donchenko, S.M.Bilash // Вісник проблем біології і медицини. – 2022. – Вип.4, т.164. – С. 291-295.

- Structural organization of the adrenal glands medulla of rats in normal and after influence of food additive complex / S.V.Donchenko, S.M.Bilash // Вісник проблем біології і медицини. – 2022. – Вип.2, т.169. – С. 210-216.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра гістології та ембріології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я.Горбачевського МОЗ України.

5. **Форма впровадження:** у навчальну роботу кафедри гістології та ембріології, в матеріали лекцій та практичних занять, у науково-дослідну роботу кафедри.

6. **Термін впровадження:** вересень 2023 року – жовтень 2023 року.

7. **Зауваження та пропозиції:** немає.

8. **Протокол засідання кафедри № 7 від 29 серпня 2023 р.**

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



Зоя Небесна



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

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

1. **Пропозиція для впровадження:** морфофункціональний стан наднирників при дії комплексу харчових добавок (анатомо-експериментальне дослідження).
2. **Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна); аспірант кафедри анатомії та клінічної анатомією та оперативною хірургією Донченко Світлана Владиславівна.
3. **Джерела інформації:**
 - Morphometric features of the elements of the hemomicrocirculatory bed in the cortex of the adrenal glands influenced by the food additives complex / S.M.Bilash, S.V.Donchenko, O.M.Pronina, M.M.Kopitev, Y.O.Olinichenko, V.V.Omipko, V.Lischenko // Wiadomości Lekarskie. – 2022. – Vol. LXXV, issue 6. – P. 1558-1563.
 - Structural organization of rats adrenal glands in normal state / S.V.Donchenko, S.M.Bilash // Вісник проблем біології і медицини. – 2022. – Вип.4, т.164. – С. 291-295.
 - Structural organization of the adrenal glands medulla of rats in normal and after influence of food additive complex / S.V.Donchenko, S.M.Bilash // Вісник проблем біології і медицини. – 2022. – Вип.2, т.169. – С. 210-216.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини Івано-Франківського національного медичного університету
5. **Термін впровадження:** вересень 2023 року – жовтень 2023 року
6. **Форма впровадження:** у наукову роботу кафедри анатомії людини, в матеріалі лекцій та практичних занять.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 3):** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання здобувачів щодо детального вивчення морфологічних особливостей структури надниркових залоз.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.
9. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри, протокол № 3 від « 6 » к/ 2023 року.

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

О. Г. Попаданець



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

1. **Пропозиція для впровадження:** морфофункціональний стан надниркових залоз 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 Доноченко Світлана Владиславівна.

3. **Джерела інформації:**

- Morphometric features of the elements of the hemomicrocirculatory bed in the cortex of the adrenal glands influenced by the food additives complex / S.M.Bilash, S.V.Donchenko, O.M.Pronina, M.M.Koptev, Y.O.Olinichenko, V.V.Onipko, V.I.Ischenko // Wiadomości Lekarskie. – 2022. – Vol. LXXV, issue 6. – P. 1558-1563.
- Structural organization of rats adrenal glands in normal state / S.V.Donchenko, S.M.Bilash // Вісник проблем біології і медицини. – 2022. – Вип.4, т.164. – С. 291-295.
- Structural organization of the adrenal glands medulla of rats in normal and after influence of food additive complex / S.V.Donchenko, S.M.Bilash // Вісник проблем біології і медицини. – 2022. – Вип.2, т.169. – С. 210-216.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини Одеського національного медичного університету.

5. **Термін впровадження:** вересень 2023 року – жовтень 2023 року

6. **Форма впровадження:** у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії людини, а також у наукову роботу кафедри.

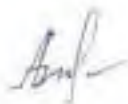
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3):** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо детального вивчення морфологічних особливостей структури надниркових залоз.

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

9. **Обговорено та затверджено на засіданні кафедри.**

протокол № 5 від «31» січня 2024 року.

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

 Олена АПЕЛЬХАНС



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

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

1. **Пропозиція для впровадження:** морфометризований стан гістологічних препаратів надиркових залоз (анатоміко-експериментальне дослідження).
2. **Установа-розробник:** Національний державний медичний університет імені Шейненка, 23, 36011, м. Вінниця, Україна; департамент кафедри анатомії та клінічної анатомії та оперативної хірургії Дніпропетровського національного університету.
3. **Джерела інформації:**
 - Morphometric features of the elements of the hemomicrocirculatory bed in the cortex of the adrenal glands influenced by the food additives complex / S.M. Bilash, S.V. Donchenko, O.M. Pronina, M.M. Koptev, Y.O. Ofirichenko, V.Y. Onipko, V.I. Ischenko // *Winnitskiy Lekarskiy*. – 2022. – Vol. LXXV, Issue 6. – P. 1558-1561.
 - Structural organization of rats adrenal glands in normal state / S.V. Donchenko, S.M. Bilash // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2022. – Вип.4, т.164. – С. 291-295.
 - Structural organization of the adrenal glands medulla of rats in normal and after influence of food additive complex / S.V. Donchenko, S.M. Bilash // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2022. – Вип.2, т.169. – С. 210-216.
4. **База установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.
5. **Термін впровадження:** березень 2023 року – жовтень 2023 року.
6. **Форма впровадження:** у навчальну роботу кафедри анатомії людини, в матеріали лекцій та практичних занять, у науково-дослідну роботу кафедри.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3):** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо детального вивчення морфологічних особливостей надиркових залоз.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.
9. **Обговорено та затверджено на засіданні кафедри, протокол № 7 від** 14.06.2023 12 2023 року.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри анатомії людини
Вінницького національного
медичного університету ім. М.І. Пирогова
д. мед. н., професор

ВІСЛАВ ТИХОМАЗ