

УДК 616.316:599.323.41:615.24
№ держреєстрації: 0121U108234

Міністерство охорони здоров'я України
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
36024, м. Полтава, вул. Шевченка 23, тел. (05322)77417, факс (05322) 77417

«Затверджую»
Проректор ЗВО з наукової роботи
Полтавського державного
медичного університету
д.мед.н., професор І.П. Кайдашев

«_____» _____ 2024 р.

**ЗВІТ
ПРО НАУКОВО-ДОСЛІДНУ РОБОТУ**

**«СТРУКТУРНА ПЕРЕБУДОВА ОРГАНІВ ІМУННОЇ, ДИХАЛЬНОЇ ТА
ВИДІЛЬНОЇ СИСТЕМ ПІД ВПЛИВОМ РІЗНИХ ЕКЗОГЕННИХ ЧИННИКІВ
(ГЛУТАМАТУ НАТРІЮ, НІТРИТУ НАТРІЮ, ЕТАНОЛУ, МЕТАКРИЛАТУ)»
(проміжний)**

Керівник НДР,
д.мед.н., професор

Г.А.Єрошенко

2024. 12.30

Рукопис закінчено 24 грудня 2024

СПИСОК АВТОРІВ

Керівник роботи:
завідувач кафедри
біології

Г.А.Єрошенко
(анотація, розділ 3.1, 3.2, 3.3, 3.4)

Відповідальний виконавець:
доцент кафедри біології

Н.А.Улановська-Циба
(розділ 1, 2, 3.4)

Виконавці:

Доцент кафедри біології

А.В.Ваценко
(розділ 1, 2, 3.2)

Доцент кафедри біології

Н.О.Передерій
(розділ 1, 2, 3.3)

Доцент кафедри біології

О.Б.Рябушко
(розділ 1, 2, 3.3)

Доцент кафедри біології

О.В.Клепець
(розділ 1, 2, 3.1)

Доцент кафедри біології

К.В.Шевченко
(розділ 3.2, 3.3, 3.4)

Ст. викладач кафедри біології

О.В.Кінаш
(розділ 3.3)

Викладач кафедри біології,

А.С.Григоренко
(розділ 1, 3.1, 3.2)

Аспірант кафедри біології

І.М.Донець
(розділ 3.1. 3.4)

Аспірант кафедри біології

І.С. Бєляєв
(розділ 3.1. 3.2)

Заочний аспірант кафедри біології

В.А. Синенко
(розділ 1, 2)

РЕФЕРАТ

Звіт по НДР

Упродовж останніх років структурна організація та нейромедіаторна природа нейронів, різних відділів кори головного мозку щурів, дають основу для подальшого вивчення і дозволяють екстраполювати на людину отримані експериментальні дані в тих аспектах, які не пов'язані з другою сигнальною системою, унікальною для людини. Сучасні методи дослідження розширили можливості для дослідів, тому інтерес до вивчення структурної організації кори головного мозку не вщухає і сьогодні. Кора великих півкуль головного мозку – вищий відділ центральної нервової системи. Вона являє собою найбільш молодий філогенетично і найбільш складний по морфофункціональній організації відділ головного мозку. Це місце вищого аналізу та синтезу всієї інформації, що надходить у мозок. Тут відбувається інтеграція складних форм поведінки. Кора мозку відповідає за свідомість, мислення, пам'ять, «евристичну діяльність» (здатність до узагальнення, відкриття). Структурна модель, заснована на систематичній варіації кори головного мозку, захоплює загальну ламінарну структуру областей мозку, шляхом поділу коркового архітектонічного континіуму на дискретні категорії (коркові типи), які можуть бути використані для перевірки гіпотез, про коркову організацію та функції, у різних видів, в тому числі і у людини. Дані архітектоніки, отримані на моделях тварин, дають безцінну можливість виявити складну взаємодію між структурою та функціями в мозку ссавців. Екстраполяція цих даних, від гризунів до людини, вимагає знань про подібності та відмінності між видами в анатомічних особливостях, та факторів, що сприяють функціональній зв'язаності. Гомологічні функціональні мережі порівнюються між видами, та розглядаються аспекти, такі як топографія глобального сигналу та взаємозв'язок між структурною та функціональною зв'язаністю.

Проведено дослідження впливу глутамату натрію на орган зору, зокрема на задній сегмент ока, та організм у цілому, а також те, як регулярне

споживання такої добавки може впливати на здоров'я з часом. Проведений аналіз наукових даних, щодо впливу глутамату натрію на сітківку ока, для кращого розуміння потенційних ризиків та механізмів дії цієї речовини. Особливу увагу приділено вивченню механізмів нейротоксичності глутамату натрію, його впливу на фоторецептори та гангліозні клітини сітківки, а також можливим довгостроковим наслідкам надмірного споживання цієї харчової добавки. У написанні статті використовувалися аналітичні методи дослідження. Проаналізовано та узагальнено дані літератури щодо використання глутамату натрію у харчових продуктах і його вплив на сітківку ока та організм у цілому. Визначення ступеня негативного впливу харчової добавки на сітківку дозволить своєчасно запобігти та виявити пошкодження сітківки, що, у свою чергу, допоможе уникнути втрати зору у пацієнта.

Проведено дослідження морфометричного та морфологічного дослідження респіраторного відділу легень щурів при комплексній дії харчових добавок. Встановлено, що вживання комплексу харчових добавок глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо-4R призводить до змін морфометричних показників альвеолярного апарату легень щурів та до порушень структурної організації компонентів респіраторного відділу легень, які характеризуються дистрофічно-деструктивними змінами в альвеолоцитах I та II типів, збільшенням кількості альвеолярних макрофагів, що супроводжуються розвитком інтерстиційного і альвеолярного набряків з послідовним розвитком алергічної реакції. Відновлення морфометричних показників внаслідок компенсаторно-відновлювальних реакцій не відбувається.

Досліджували вживання комплексу харчових добавок глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо-4R, який призводить до змін морфометричних показників кінцевих відділів піднижньощелепних слинних залоз щурів, і на ранніх стадіях експерименту виражається у достовірному зменшенні діаметру зовнішнього, діаметру внутрішнього та висоти епітеліоцитів. В подальшому протягом експерименту спостерігався хвилеподібний характер

змін морфометричних показників кінцевих відділів піднижньощелепних слинних залоз щурів, що вочевидь пов'язано з дією компенсаторно-відновлювальних реакцій організму, але повного відновлення не відбувалось, і на 8-му тижні спостерігалось достовірне збільшення всіх морфометричних параметрів, щодо показників у контрольній групі. Вочевидь, складові комплексу харчових добавок, призвели до змін секреторної активності серомукозних гландулоцитів протягом експерименту та постійної перебудови секреторного апарату, так як підвищення секреторної активності пов'язане із збільшенням об'єму трансмурального транспорту рідини із судин мікроциркуляторного русла в інтерстицій, таким чином збільшення морфометричних показників – є морфологічним підтвердженням підвищення функціональної активності серомукозних клітин кінцевих відділів слинних залоз. Так як, на кінець експерименту морфометричні показники діаметру зовнішнього та висоти епітеліоцитів залишались достовірно більші, за такі у контрольній групі, це призвело до зменшення діаметру внутрішнього та виражалось процесом постійної стимуляції серомукозних клітин, що гістологічно підтверджувалось зміною базofilії на користь білкового компоненту основної частини гландулоцитів кінцевих відділів, але були виявлені окремі ділянки, де спостерігалось явище ослизніння та перебудови секреторного апарату на користь вуглеводів.

Досліджували динаміку змін метричних параметрів судин слизової оболонки стінки сліпої кишки та підслизової оболонки щурів у відповідь на дію комплексних харчових добавок. Дослідження проводили на 84 статевозрілих самцях щурів. Щурам контрольної групи перорально вводили фізіологічний розчин. Щурам дослідної групи 1 раз на добу перорально вводили 0,6 мг/кг нітриту натрію, 20 мг/кг глутамату натрію та 5 мг/кг понсо 4R в 0,5 мл дистильованої води. Відбір зразків для гістологічного дослідження проводили на 1, 4, 8, 12 та 16 тижнях. Виявилось, що використання харчових добавок у комплексі призводить до структурної

перебудови судин слизової оболонки та підслизової оболонки сліпої кишки щурів.

Проводили лектинохімічне дослідження компонентів слизової оболонки залозистої зони твердого піднебіння щурів за допомогою α -галактозоспецифічного лектину насіння сої. Встановлено, що посилення експресії рецепторів до α -галактозоспецифічного лектину насіння сої визначено в шипуватому, зернистому шарах до сильного, в базальному шарі ступінь зв'язування залишився сталим, порівняно з 14-ою добою спостереження. З боку базальної мембрани, зі слабого посилювався до помірного. Реакція з боку мастоцитів залишилась сталою сильною. Отже, зміни які відбуваються під впливом дії 1 % розчину метилового ефіру метакрилової кислоти на слизовій оболонці твердого піднебіння мають свідчити про зміни структурних компонентів даної зони, що призводить до порушення функції малих слинних залоз та розвитку патологічного процесу. А α -галактозоспецифічний лектин насіння сої може виступати маркером цих процесів.

При дослідженні дії 1 % розчину метилового ефіру метакрилової кислоти на роговий шар епітелію, який мав посилену експресію рецепторів протягом всього терміну експерименту, встановили подразнюючу дію ефіру. Тоді, як рецептори зернистого, шипуватого та базального шару підвищили показники норми лише на 14 добу - що доводить компенсаторний механізм адаптації до дії метакрилату структурних компонентів епітелію слизової оболонки залозистої зони твердого піднебіння щурів. Власна пластинка мала зміни фібробластів і колагенових волокон, які характеризувалися посиленням ступеня кон'югації з рецепторами до лектину виноградного равлика.

ЗМІСТ

Вступ	8
1. Огляд літератури	11
2. Матеріали і методи	19
3.1. Структурна перебудова альвеолярного апарату легень щурів під впливом комплексу харчових добавок	22
3.2. Морфометричні особливості перебудови кінцевих відділів піднижньощелепних слинних залоз щурів під впливом комплексу харчових добавок	31
3.3. Реактивні зміни в судинах слизової стінки сліпої кишки та підслизової оболонки щурів під впливом комплексних харчових добавок	38
3.4. Лектинохімічна характеристика залозистої зони твердого піднебіння щурів при зондуванні лектином виноградного равлика за умов дії 1% ефіру метакрилової кислоти	47
4. Підсумок	54
5. Перелік посилань	57

ВСТУП

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи Полтавського державного медичного університету МОЗ України «Структурна перебудова органів імунної, дихальної та видільної систем під впливом різних екзогенних чинників (глутамату натрію, нітриту натрію, етанолу, метакрилату». (№ державної реєстрації 0119U102925).

Мета дослідження: встановити динаміку змін метричних показників та структурних елементів альвеолярного апарату легень, кінцевих відділів піднижньощелепних слинних залоз, підслизової основи слизової оболонки сліпої кишки щурів в нормі та при комплексній дії харчових добавок – глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо -4R та провести порівняльну характеристику змін у слизовій оболонці залозистої зони твердого піднебіння щурів при зондуванні лектином виноградного равлика (НРА) в нормі та за умов дії 1% розчину метилового ефіру метакрилової кислоти.

Завдання дослідження:

1. Вивчити особливості структурної пребудови елементів альвеолярного апарату легень, кінцевих відділів піднижньощелепних слинних залоз, підслизової основи слизової оболонки сліпої кишки щурів за умов фізіологічної норми.

2. Встановити динаміку змін метричних показників та структурних елементів альвеолярного апарату легень, кінцевих відділів піднижньощелепних слинних залоз, підслизової основи слизової оболонки сліпої кишки щурів при комплексній дії харчових добавок – глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо - 4R.

3. Порівняти зміни у слизовій оболонці залозистої зони твердого піднебіння щурів при зондуванні лектином виноградного равлика (НРА) в нормі та за умов дії 1% розчину метилового ефіру метакрилової кислоти.

Об'єкт дослідження – слині залози, тверде піднебіння, легені та сліпа кишка щурів.

4. *Предмет дослідження* – структурні компоненти альвеолярного апарату легень, кінцевих відділів піднижньощелепних слинних залоз, підслизової основи слизової оболонки сліпої кишки щурів після комплексної дії харчових добавок – глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо -4R, а також слизової оболонки залозистої зони твердого піднебіння щурів при зондуванні лектином виноградного равлика (НРА) за умов дії 1% розчину метилового ефіру метакрилової кислоти.

Методи дослідження:

гістологічний – для гістофункціональної характеристики структурних змін альвеолярного апарату легень, кінцевих відділів піднижньощелепних слинних залоз, підслизової основи слизової оболонки сліпої кишки щурів в нормі та після комплексної дії харчових добавок (глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо -4R);

метод серійних напівтонких зрізів – для отримання цілісної інформації про орган, що вивчається;

морфометричний – для визначення кількісних параметрів структурних змін альвеолярного апарату легень, кінцевих відділів піднижньощелепних слинних залоз, підслизової основи слизової оболонки сліпої кишки щурів в нормі та після комплексної дії харчових добавок (глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо -4R);

методи варіаційної статистики – для встановлення об'єктивності одержаних результатів і визначення розвитку основних тенденцій структурних змін альвеолярного апарату легень, кінцевих відділів піднижньощелепних слинних залоз, підслизової основи слизової оболонки сліпої кишки щурів в нормі та після комплексної дії харчових добавок (глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо -4R).

Наукова новизна одержаних результатів.

На підставі отриманих даних доведено, що під впливом комплексної дії харчових добавок (глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо -4R) на стан альвеолярного апарату легень відбуваються зміни морфометричних показників альвеолярного апарату легень щурів та порушень структурної організації компонентів респіраторного відділу легень, що супроводжуються розвитком інтерстиційного і внутрішньо альвеолярного набряків з послідовним розвитком алергічної реакції та астматичного статусу з розвитком емфізематозного розширення легень. Відновлення морфометричних показників внаслідок компенсаторно-відновлювальних реакцій не відбувається.

При дії комплексу харчових добавок на кінцеві відділи піднижньощелепних слинних залоз щурів відбувається зміни структурно-функціонального стану: зменшенням морфометричних параметрів діаметру зовнішнього, діаметру внутрішнього та висоти епітеліоцитів внаслідок первинної ендогенної дії складових комплексу харчових добавок зі збільшенням об'єму інтерстицію на ранніх стадіях експерименту, але в подальшому дія компенсаторно-відновлювальних реакцій організму не призвела до повного відновлення.

Дія харчових добавок у комплексі викликає судинну реакцію у судин слизової оболонки та підслизової оболонки сліпої кишки щурів. У слизовій оболонці артеріоли реагували дилатацією на протязом першого тижня спостереження, а на четвертий тиждень сформувався спазм; з дванадцятого тижня кровотік поступово відновлювався.

Дія 1% розчину метилового ефіру метакрилової кислоти на роговий шар епітелію викликала посилену експресію рецепторів протягом всього терміну експерименту, що засвідчує подразнюючу дію ефіру. Власна пластинка мала зміни фібробластів і колагенових волокон, які характеризувалися посиленням ступеня кон'югації з рецепторами до лектину виноградного равлика.

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Харчові добавки – це досить широкий спектр хімічних речовин або природних сполук, які в обмежених кількостях додають до харчових продуктів під час виробництва, пакування, транспортування чи зберігання для надання певних бажаних властивостей. Використання харчових добавок у продуктах дозволено за умови, що за наявними науковими даними їх використання не загрожує здоров'ю споживача, а також воно технологічно обґрунтоване і не вводить споживача в оману [1].

Використання дієтичних добавок було звичайною практикою протягом історії людства. Ще в доісторичні часи люди використовували в кулінарії ряд трав, оцет, кухонну сіль, перець та інші спеції. Тим не менш, у другій половині 20 століття введення харчових добавок стало більш методичним процесом у харчовій промисловості [2].

До 2019 року в Україні було дозволено до використання 300 харчових добавок. Наприклад, протягом одного року на українському ринку з'являється 3 тис. тон глютамату натрію [2]. Важко знайти напівфабрикати чи готові продукти, виготовлені промисловим способом, у яких не було б цієї добавки. Дані про використання харчових добавок свідчать про те що, добавку E621 в Україні застосовують частіше, ніж у країнах Європи [3].

У наш час харчування змінилося від натуральних продуктів до фастфуду, готових перекусів, солодких газованих і слабоалкогольних напоїв. Це відбулося через зручність, доступність та приємний смак таких продуктів.

Тому останнім часом набули поширення комплексні харчові добавки, які покращують смак продукту і є економічно ефективними під час технології виготовлення цих продуктів і в той же час являють собою комбінації добавок, що служать для однакових або різних технологічних цілей.

Глутамат натрію (E 621) – це сіль глютамінової кислоти, природної амінокислоти, яка зустрічається в багатьох продуктах харчування. Він є однією з найбільш поширених харчових добавок, що використовуються у харчовій промисловості для підсилення смаку.

Глутамат натрію, який в основному використовується для посилення природного смаку їжі, діє шляхом посилення чутливості рецепторів язика, завдяки чому смак стає більш виразним і привабливим [4]. Це не тільки покращує загальний смаковий профіль страви, але також дозволяє виробникам маскувати будь-які недоліки в сировині та відновлювати смаки, які могли бути втрачені під час зберігання або обробки [5]. Крім того, його стабільність під час приготування та висока розчинність у воді роблять його безцінним інгредієнтом у широкому спектрі продуктів [6].

Відкритий у 1908 році японським хіміком Кікунае Ікеда, цей підсилювач смаку швидко здобув популярність завдяки своїй здатності надавати стравам специфічний смак умами, який підвищує привабливість та смакові якості їжі [7].

У харчовій промисловості глутамат натрію використовується для покращення смаку продуктів. Він особливо популярний у продуктах, що потребують посилення смаку, таких як закуски, м'ясні вироби, готові супи, соуси та заморожені страви. Глутамат натрію допомагає підвищити привабливість низькокалорійних продуктів і продуктів з низьким вмістом жиру, роблячи їх смачнішими без додавання великої кількості солі або цукру.

Крім того, він використовується у виробництві спецій та приправ, які додають до різних страв для підсилення смаку. Його використання дозволяє виробникам знижувати вартість виробництва, оскільки менше дорогих інгредієнтів потрібно для досягнення бажаного смаку. Глутамат натрію також широко застосовується у фаст-фуді та перероблених продуктах, де необхідно зберігати стабільний смак і якість продукту протягом тривалого часу.

Однак, попри його широке використання, глутамат натрію викликає значні дискусії щодо потенційних впливів на здоров'я людини. Використання харчових добавок викликає значні суперечки як у науковому товаристві, так і в громадськості, в основному через відсутність ґрунтовних досліджень щодо їх впливу на організм людини, особливо в умовах їх поєднаної дії. Проведені дослідження не дають остаточної відповіді щодо різного ступеня

сприйнятливості людини до ефектів, що проявляються за умови комплексної дії харчових добавок [8], а дані про їх поєднаний вплив відсутні. Згідно проведеного нами аналізу вмісту харчових добавок у продуктах вітчизняного та закордонного виробництва глютамат натрію, нітрит натрію та Понсо- 4R є найбільш розповсюдженими [9].

Огляд ймовірної небезпеки глютамату натрію для здоров'я був здійснений міжнародною групою науковців. Хоча глютамат натрію загальноновизнаними органами, що регулюють безпеку харчових продуктів, вважають безпечним, кілька досліджень ставлять під сумнів його довгострокову безпеку. Доклінічні дослідження пов'язували прийом глютамату натрію із кардіотоксичністю, гепатотоксичністю, нейротоксичністю, запаленням низького ступеня, метаболічним розладом, передзлорякісними змінами та із поведінковими змінами. Більше того, повідомлялося про зв'язок між споживанням глютамату натрію та пухлинним процесом, підвищеним окислювальним стресом та апоптозом у тимоцитах, а також генотоксичним ефектом у лімфоцитах. Клінічні випробування були зосереджені головним чином на впливі глютамату натрію на споживання їжі та витрати енергії [10].

Нітрит натрію - це неорганічна сполука з хімічною формулою NaNO_2 . Це білий до легкого жовтуватого кристалічного порошку тверда речовина без запаху, яка дуже добре розчиняється у воді та є гігроскопічною. У людини нітрит натрію викликає розслаблення гладкої мускулатури, метгемоглобінемію та ціаноз [11].

У харчовій промисловості широко використовуються харчові барвники які дозволяють надати виробам необхідний колір або відтінок. Більшість барвників водорозчинні, не мають запаху і дають стійку забарвлення харчового продукту, тобто зв'язуються з ним, що створює нові алергенні комплекси. Крім того, барвники використовуються для забарвлення оболонок лікарських форм (таблетки, драже, капсули та ін). Барвники, потрапляючи в організм в якості гаптенів і зв'язуючись з протеїнами, такими як

сироватковий альбумін і іншими, стають повноцінними антигенами, до яких синтезуються антитіла. Дозволені санітарно-гігієнічні нормативні норми зазвичай перевищуються, що підсилює їх алергенність [12]. Є дані про різні ефекти харчових барвників іммунопатогенного характеру. Їх вживання в складі харчових продуктів і лікарських засобів індукує гіперчутливість, що розцінюється як побічна дія ліків або непереносимість харчових речовин [13]. Описано численні алергічні реакції на харчові добавки у вигляді кропивниць і набряків Квінке, ринітів, бронхітів, бронхіальної астми [14].

Відомо, що у функціонуванні легень беруть участь дві основні системи – повітреносні та кровоносні шляхи, що структурно поєднуються інтерстиційною стромою, яка пролягає по всій легені й об'єднує різні її частини. Сполучна тканина відіграє одну з провідних ролей у легенях. Вона зумовлює передачу рухів повітряного насоса, що характерно для дихального органу, є підтримкою двох інших систем, необхідних для регуляції респіраторної функції: лімфи та нервових зв'язків, слугує бар'єром між відділами легені, забезпечуючи, таким чином, метаболічний зв'язок між різними клітинами легеневої паренхіми. Для цих клітин вона є основним мікрооточенням. У легеневій стромі переважають елементи механічного функціонування – колагенові й еластичні волокна. Під час запалення, крім процесів розпаду, що характеризуються розщепленням вуглеводів, жирів, білків, деполімеризацією білково-полісахаридних комплексів і появою недоокиснених продуктів обміну речовин, починають посилюватися і процеси синтезу. В цьому процесі важливого значення набувають фібробласти, клітини сполучної тканини, що мають високу активність синтезу, та гістіоцити, які виконують захисну роль [15].

Експериментальне моделювання різноманітних захворювань на тваринах є одним із основних методів вивчення закономірностей розвитку патологічних процесів, що часто трапляються у клінічній практиці. Для об'єктивної порівняльної оцінки експериментальних даних та їх наступної

екстраполяції на людину важливо знати основні морфометричні параметри органів і тканин у нормі [16] та різних етіологічних станах [17].

Порожнина рота зволожується слиною, яка виробляється слинними залозами є дуже складною біологічною рідиною і поділяється на 2 типи: слина спокою та стимульована слина. У ротову порожнину відкриваються протоки 3-х пар великих слинних залоз, секрет кожної з яких неоднаковий: привушні залози секретують серозну слину, серомукозні клітини піднижньощелепних залоз секретують слизову слину, а під'язикові - в'язку слину, отже слина у ротовій порожнині за цих умов змішана [18].

Піднижньощелепні слинні залози щурів мають типову будову, та складаються із кінцевих відділів та вивідних проток, представлених системою трубочок, що приймають участь у кінцевих етапах модифікації слини [19].

Кінцеві відділи мають різноманітну форму, але частіш за все округлу, які складаються з групи клітин пірамідальної форми здатних змінювати тип секреції за різних умов, оточені базальною мембраною, яка формує складний каркас та сприяє підтриманню нормальної архітектоніки залози. Всередині кінцевих відділів утворений просвіт, що відкривається в систему вивідних проток. Між базальною мембраною та плазмолемою зазвичай розташовані міоепітеліальні клітини [20]. Таким чином вивчення впливу різноманітних чинників на структуру слинних залоз має велике значення, оскільки від них безпосередньо залежить стан ротової порожнини [21], що як відомо відображає не тільки стоматологічний стан, а й стан здоров'я організму взагалі.

У зв'язку з проблемами сьогодення, гостро стає питання вживання харчових добавок, оскільки виробники з метою приховати недоброякісну, або назовартісну сировину широко використовують їх, іноді навіть не дотримуючись вимог розроблених держстандартом України.

Проведений нами аналіз вмісту харчових добавок у складі продуктів вітчизняного та закордонного виробництв виявив, що найбільш

розповсюдженими є глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо -4R, тому вивчення дії цих хімічних речовин на морфофункціональний стан різноманітних органів та систем має велике практичне значення. За даними літературних джерел встановлена дія багатьох харчових добавок [15, 22, 23, 24, 25, 26, 27], але дані за їх поєднаний вплив відсутні, та виробники найчастіше використовують їх у комплексі.

Останнім часом все частіше піднімається питання про недопущення вільного продажу нітриту натрію. Отруєння цією речовиною призводить до розвитку метгемоглобінемії та летальних випадків [28]. Доведено, що вплив комплексу нітриту натрію та глутамату натрію викликає зміни в легенях вагітних самок щурів у вигляді запальних і некротичних процесів [29].

Комплекс дієтичних добавок нітрату натрію, нітриту калію, бензойної кислоти, сорбінової кислоти та глутамату натрію впливає на метаболізм заліза, що призводить до зменшення кількості еритроцитів, зниження гематокриту та гемоглобіну [30]. При пероральному введенні комплексу харчових барвників, що містить Понсо 4R вагітним самкам щурів, у їхніх нащадків виявляють зміни в структурі білків гіпокампу. Вміст Понсо 4R і тартразину в лікарських засобах, що застосовуються в педіатричній практиці, ймовірно, викликає часті алергічні реакції у дітей [31].

Секреторна активність слинних залоз має дуже важливу роль в забезпеченні мікробіоцинозу та гомеостазу порожнини рота. Слина забезпечує підтримку фізіологічного функціонування органів порожнини рота та всього травного каналу. Це впливає як на виникнення місцевої стоматологічної патології, так і загалом на соматичне здоров'я людини.

Функціонування слинних залози здійснюється по-різному. Великі слинні залози - секретують рефлекторно, при подразненні їжею чутливих нервових закінчень ротової порожнини або під впливом умовних подразників. Малі слинні залози - виділяють секрет постійно та зволожують слизову оболонку порожнини рота. Однією з головних причин недостатньої функції слинних залоз являється розбалансування регуляції нервовою

системою, насамперед — порушення вертебровісцеральних взаємостосунків, що, в першу чергу, підвищення тонуусу симпатичної нервової системи [32]. Розрізняють два типа слини: слина подразнення (виділяється при подразненні), її кількість складається 250-350 мл за добу та слина покою (постійно виділяється), її кількість - 350-450 мл. за добу [33].

Функції збереження цілісності тканин порожнини рота виконуються, насамперед, за рахунок, не стимульованої (у стані спокою) секреції слини. Функції слини, що пов'язані з травленням, виконуються стимульованою слиною [34, 35], що відіграє особливо цінну роль при станах, пов'язаних зі зниженням її продукції — гипосалівацією. [36] Її розвиток пов'язаний з ендогенними або екзогенними чинниками. Вона може бути різного походження: функціонального і органічного. Функціональна може бути зворотньою і незворотньою, яка обумовлена переродженням залозистих клітин або повною відсутністю слинних залоз і, в більшості випадків, вважають незворотньою. Розвитку такого стану також сприяє недостатня робота або зменшення кількості (стоншення слизової оболонки порожнини рота) малих слинних залоз [37].

За даними літератури [38, 39] після тривалого носіння знімного акрилового протезу гипосалівація пов'язана з недостатньою функцією малих слинних залоз. Базис протезу чинить тиск на слизову оболонку твердого піднебіння, призводячи до її стоншення, виникнення хронічного запалення та подальшому виникає атрофія слинних залоз. Слинні залози, що збереглися, частіше заміщуються сполучною або жировою тканиною. Після 5-річного носіння протеза практично не вдається отримати секрет, що виділяється малими слинними залозами в ділянці протезного ложа [40].

Акрилові пластмаси, які застосовуються для базису протезів, не можна вважати індиферентними для тканин порожнини рота. В основі акрилової пластмаси міститься вільний метиловий ефір метакрилової кислоти. Це є протоплазматична отрута, яка поступово, шляхом дифузії, виділяється і потрапляє в ротову порожнину. Причини виникнення патології в більшій

частині випадків обумовлені місцевими факторами. Це залежить безпосередньо від знімного протеза й матеріалу, з якого виготовлений базис. Більша кількість пацієнтів, що користуються знімними пластинковими протезами з акрилових пластмас, страждають на “протезний стоматит”. Але причини виникнення стоматитів різні: барвники, залишковий мономер, замутнювачі, пластифікатори [41, 42].

У роботі встановлено, що при дії 1% розчину метилового ефіру метакрилової кислоти роговий шар епітелію мав посилену експресію рецепторів протягом всього терміну експерименту, що засвідчує подразнюючу дію ефіру. Тоді, як рецептори зернистого, шипуватого та базального шару підвищили показники норми лише на 14 добу - що доводить компенсаторний механізм адаптації до дії метакрилату структурних компонентів епітелію слизової оболонки залозистої зони твердого піднебіння щурів. Власна пластинка мала зміни фібробластів і колагенових волокон, які характеризувалися посиленням ступеня кон’югації з рецепторами до лектину виноградного равлика.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

1. Матеріал та методи дослідження.

Робота проведена на 84 статевозрілих нелінійних щурах-самцях. Утримання тварин та експерименти з ними проводилися відповідно до "Загальних етичних правил проведення експериментів на тваринах", прийнятих I Національним конгресом з біоетики та вимогами міжнародних принципів "Європейської конвенції про захист тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей" [43].

Контрольна група, яку складали 14 щурів, вживала питну воду і отримувала перорально фізіологічний розчин. Щурам експериментальної групи, за умов вільного доступу до води вводили 0,6 мг/кг нітриту натрію, глютамат натрію в дозі 20 мг/кг, та в дозі 5 мг/кг Понсо 4R в 0,5 мл дистильованої води 1 раз на добу перорально. Дози харчових добавок вдвічі були меншими за допустиму норму у харчових продуктах. Тварин виводили з експерименту через 1, 4, 8, 12 та 16 тижнів шляхом передозування тіопенталового наркозу. Оцінку адаптивної поведінки щурів проводили за допомогою тесту відкрите поле [44].

Після евтаназії тварин, фрагменти легень фіксували у 2,5 % розчині глютарового альдегіду та 10 % розчині формаліну. Потім шматочки легень ущільнювали епон-812 та парафін за загальноприйнятою методикою [45]. Фрагменти піднижньощелепних слинних залоз фіксували у 10 % розчині формаліну. Потім шматочки піднижньощелепних слинних залоз ущільнювали у парафін за загальноприйнятою методикою [46]. Зрізи товщиною 5-10 мкм отримували за допомогою мікротома ARM 3600. Після забарвлення гематоксиліном та еозином зрізи розміщували у полістеролі і вивчали в світловому мікроскопі. За допомогою цифрового мікроскопу з цифровою мікрофотонасадкою Levenhuk D740T адаптованими для даних досліджень програмами, було проведене мікрофотографування та морфометричне дослідження. Статистичну обробку морфометричних даних проводили з використанням програми Excel [47, 48].

При дослідженні сліпої кишки щурів, після евтаназії, розтинали методом повної евісцерації. Сліпу кишку видаляли і фіксували 10% розчином нейтрального формаліну. Матеріал промивали і готували до заливки в парафін за стандартною методикою [28]. Зрізи товщиною 5-10 мкм отримували за допомогою ручного ротаційного мікротома HistoLine. Гістологічні зрізи забарвлювали гематоксиліном та еозином (ШИК). Серії фотомікрофотографій гістологічних препаратів з об'єктивів 4x і 10x були отримані за допомогою мікроскопа Levenhuk D740T, приєднаного до цифрової камери з роздільною здатністю 5,1 Мрх. Фотофіксацію та морфометрію проводили в програмному забезпеченні Levenhuk Lite. Дані представлені у вигляді середнього значення $\pm$ стандартна похибка середнього. Статистичну обробку морфометричних даних проводили за допомогою програми Excel з використанням параметричного t-критерію Стюдента. Дані представлені у вигляді середнього значення $\pm$ стандартна похибка середнього. При цьому статистично значущим вважали $p < 0,05$.

З метою визначення вуглеводних компонентів структурних елементів слизової оболонки залозистої зони твердого пінебіння використали метод лектиногістохімії. Лектинохімічне дослідження проведено на базі лабораторії «Лектинотест» Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького згідно договору про наукове співробітництво. Метод лектинового зондування за своєю чутливістю та селективністю виявлення вказаних молекулярних структур значно перевершує традиційні методи гістохімічної верифікації вуглеводів [34]. Для вивчення структурних компонентів слизової оболонки залозистої зони твердого пінебіння використовувалась панель лектинів, мічених пероксидазою. Для проведення дослідження матеріал після видалення фіксували у 10 % розчині нейтрального формаліну, ущільнювали в парафін, за загальноприйнятою методикою та виготовляли гістологічні зрізи завтовшки 5-6 мкм. Візуалізацію рецепторів лектинів здійснювали у системі 3,3 діамінобензидину тетрагідрохлориду в присутності H_2O_2 .

Для контролю специфічності гістохімічних реакцій було використано: 1) виключення лектин–пероксидазних кон'югатів з протоколу забарвлення; 2) перед нанесенням розчину лектину, з метою окислення вуглеводних детермінант глікополімерів, проводили преінкубацію гістологічних зрізів 60 хв в 1 % НІО₄ (Reanal, Budapest, Hungary). У першому випадку результати гістохімічної реакції були цілковито негативними, у другому – істотно редуковані. Результати лектинохімічних досліджень вносили у розроблені авторами карти обліку даних, які впроваджені в роботу морфологічних кафедр ПДМУ.

РОЗДІЛ 3

3.1. Структурна перебудова альвеолярного апарату легень щурів під впливом комплексу харчових добавок

При проведенні морфометричного дослідження альвеолярного апарату легень встановлено, що у щурів контрольної групи середні показники діаметру просвіту альвеол становили $41,51 \pm 1,99$ мкм, товщина альвеолярної стінки складала $6,01 \pm 0,41$ мкм та діаметр альвеолоцитів II типу дорівнював $7,78 \pm 0,27$ мкм. Середній показник товщини вісцеральної плеври склав $3,61 \pm 0,03$ мкм (табл. 1).

Таблиця 1

Складові альвеолярного апарату легень (мкм)

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

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

При мікроскопічному дослідженні тканини легень щурів було виявлено інтраальвеолярні макрофаги у середній кількості $0,3 \pm 0,03$ (табл. 2).

Таблиця 2

Кількісний склад лейкоцитів альвеол легенів (у полі зору)

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

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

При гістологічному дослідженні респіраторного відділу легень щурів контрольної групи встановлено, що альвеоли мали майже циліндричну, або полігональну форму, які зсередини вкриті альвеолоцитами 2-х типів з яких майже всю площу вистеляють альвеолоцити I типу, які були плоскої форми з паличкоподібними ядрами. Альвеолоцити II типу розміщувались поміж альвеолоцитів I типу, були округлої форми, зі слабобазофільним округлої форми ядром, розміщеним у центральній частині клітин. Цитоплазма проявляла оксифілію. Інтерстиційна тканина представлена пухкою

волокнистою неоформленою сполучною тканиною з великою кількістю судин мікроциркуляторного русла, переважну кількість яких формують капіляри. Серед клітинного представництва окрім фіброblastів наявні макрофаги, з яких переважна більшість локалізована у міжальвеолярних проміжках разом з поодинокими лімфоцитами та плазмоцитами, але також були виявлені й інтраальвеолярні макрофаги. У міжклітинній речовині були наявні колагенові волокна (рис. 1).

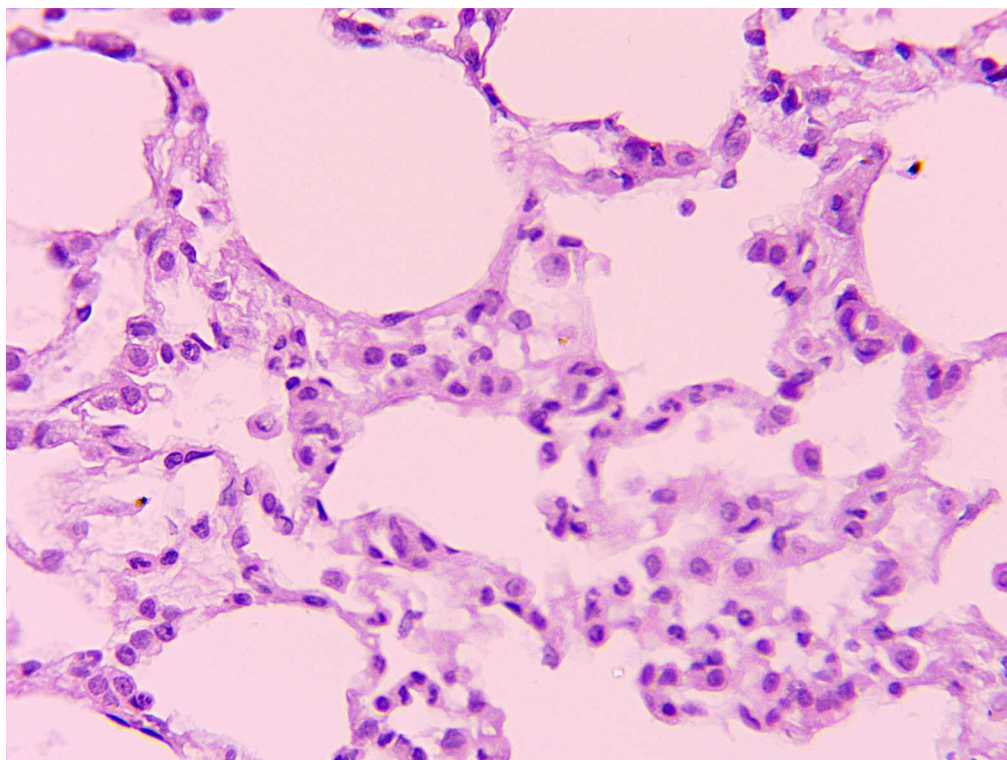


Рис. 1. Альвеолярний апарат легень щурів контрольної групи.

Забарвлення г.-е.. Зб.: ок.10, об.40.

Через тиждень вживання комплексу харчових добавок середні значення діаметру просвіту альвеол достовірно зменшились на 27,56 % та становили $30,07 \pm 1,29$ мкм ($p < 0,05$). Товщина альвеолярної стінки значуще зросла на 229,12 %, що складало $19,78 \pm 0,66$ мкм ($p < 0,05$). Діаметр альвеолоцитів II типу дорівнював $9,39 \pm 0,23$ мкм, що на 20,69 % було достовірно більшим за показники в контрольній групі тварин ($p < 0,05$). Середні показники товщини вісцеральної плеври були на 1-й тиждень на

3,88 % достовірно менші за її значення в контрольній групі ($p < 0,05$) (табл. 1). Мікроскопічне дослідження показало збільшення середньої кількості інтраальвеолярних макрофагів у 2,66 рази (166,67 %), що становило $0,8 \pm 0,05$ в п/з ($p < 0,05$), та появу сегментоядерних нейтрофілів у кількості $0,1 \pm 0,01$ в п/з (табл. 2).

Гістологічне дослідження респіраторного відділу легень виявило значне збільшення товщини міжальвеолярних перетинок, на тлі зменшення просвіту самих альвеол, які були овальної форми. Альвеолоцити I типу приймали більш об'ємну форму, ядра виступали у просвіті альвеол. Поодинокі альвеолоцити II типу слабо визначалися та приймали полігональну форму. У міжальвеолярній сполучній тканині збільшилися кількість представництва клітин лейкоцитарного ряду.

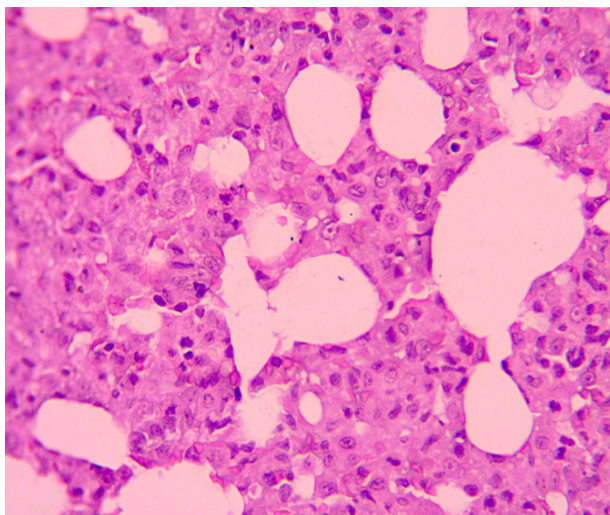


Рис. 2а. набряк міжальвеолярної сполучної тканини з явищами запустіння у судинах обмінної ланки на 1-й тиждень вживання комплексу харчових добавок. Забарвлення г.-е.. Зб.: ок.10, об.40.

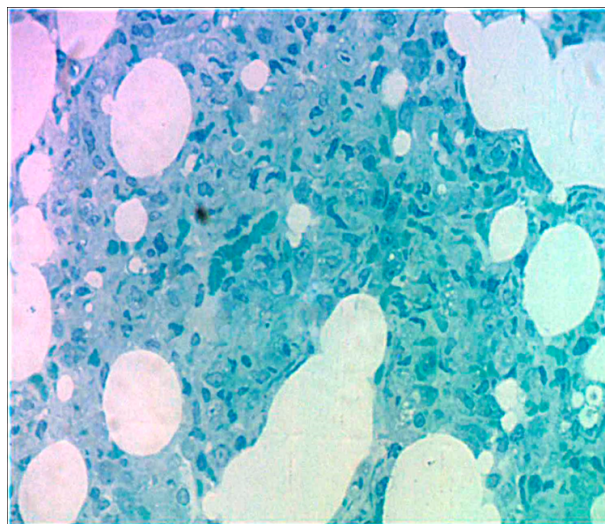


Рис. 2б. набряк інтерстиційної сполучної тканини з явищами повнокров'я у судинах обмінної ланки на 1-й тиждень вживання комплексу харчових добавок. Забарвлення метиленовим синім. Зб.: ок.10, об.40.

Серед судин мікроциркуляторного русла були наявні ознаки як запустіння (рис. 2а) так і кровонаповнення (рис. 2б). Колагенові волокна не визначались (рис. 2а) та (рис. 2б).

На 4-му тижні прийому комплексу глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо- 4R середні значення діаметру просвіту альвеол складали $79,65 \pm 4,13$ мкм, що на 164,88 % достовірно значуще перевищувало показники попереднього терміну дослідження, та також достовірно було на 91,88 % більшим за показники контрольної групи щурів ($p < 0,05$). Товщина альвеолярної стінки на 41,66 % достовірно була меншою за значення попереднього терміну експерименту, та становила $11,54 \pm 0,42$ мкм, але дані значення на 92,01 % були достовірно більшими за показники контрольної групи ($p < 0,05$). Альвеолоцити II типу на дію комплексу харчових добавок відреагували достовірним збільшенням діаметру з середнім значенням на 4-му тижні $12,61 \pm 0,40$ мкм, що було на 34,29 % більшим за показники на 1-й тиждень експерименту, так і на 64,27 % більшим від значень у контрольній групі ($p < 0,05$). Показники товщини вісцеральної плеври незначно підвищились на 0,29 % відносно значень попереднього терміну дослідження, але залишались достовірно меншими від значень у контрольній групі щурів на 3,60 % ($p < 0,05$) (табл. 1). При мікроскопічному дослідженні було виявлено збільшення кількості інтраальвеолярних макрофагів у 3,63 рази (262,50 %), порівняно з їх кількістю на 1-й тиждень експерименту, та у 9,67 рази (866,66 %) більше за кількість у контрольній групі, що дорівнювало $2,9 \pm 0,08$ в п/з, середня кількість сегментоядерних нейторофілів збільшилась у 6 разів (500 %), як у порівнянні з їх кількістю на 1-й тиждень експерименту, так і з контрольною групою, та становила $0,6 \pm 0,02$ в п/з ($p < 0,05$) (табл. 2).

На 8-му тижні експерименту при дії полютантів на легені щурів середні значення діаметру просвіту альвеол достовірно зменшились на 6,29 %, відносно показника на 4-му тижні, що дорівнювало $74,64 \pm 0,25$ мкм, але було достовірно більшим за їх значення в контрольній групі на 79,81 % ($p < 0,05$). Товщина альвеолярної стінки також зазнала достовірного зменшення, відносно показника попереднього терміну експерименту на 33,28 %, та була достовірно більша за контрольні значення на 28,12 % що становило $7,70 \pm 0,09$ мкм ($p < 0,05$). Діаметр альвеолоцитів II типу дорівнював $9,92 \pm 0,11$ мкм, що

було на 21,33 % достовірно меншим за значення на 4-й тиждень спостереження, але на 27,51 % більше за контрольні показники ($p < 0,05$). Середні значення товщини вісцеральної плеври на 8-й тиждень збільшились на 43,10 %, що складало $4,98 \pm 0,07$ мкм та також було достовірно більшим від контрольних показників на 37,95 % ($p < 0,05$) (табл. 1). Середня кількість інтраальвеолярних макрофагів знизилась у 1,14 рази (12,07 %) та становила $2,55 \pm 0,09$ в п/з, однак дані показники перевищували контрольні значення у 8,5 разів (750 %) ($p < 0,05$). Комплексна дія харчових добавок призвела до появи великої кількості еозинофілів, середній показник яких складав $47,66 \pm 0,60$ в п/з ($p < 0,05$) (табл. 2).

Комплексна дія глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо- 4R призвела до зменшення просвіту альвеол на 12 тижні експерименту на 3,56 %, відносно попереднього терміну експерименту, що складало $71,98 \pm 0,35$ мкм, та залишалось достовірно значуще більшим за контрольні показники на 73,40 % ($p < 0,05$). Середні значення товщини альвеолярної стінки достовірно збільшились, як відносно попередніх показників на 8-му тижні спостереження на 130,91 %, так і за значення у контрольній групі тварин на 195,84 %, що становило $17,78 \pm 0,19$ мкм ($p < 0,05$). Показники діаметру альвеолоцитів II типу складали $7,98 \pm 0,12$ мкм, що було на 19,56 % достовірно більшим за значення попереднього терміну експерименту та на 2,57 % перевищувало контрольні показники ($p < 0,05$). Товщина вісцеральної плеври збільшилась відносно значень на 8-й тиждень на 12,65 % і становила $5,61 \pm 0,08$ мкм, що було також достовірно більшим за значення контрольної групи щурів на 55,40 % ($p < 0,05$) (табл. 1). Середня кількість інтраальвеолярних макрофагів зменшилась відносно попереднього терміну експерименту у 2,28 рази (56,08 %), що дорівнювало $1,12 \pm 0,02$ в п/з, однак залишалось достовірно більшим за контрольні показники у 3,73 рази (273,33 %) ($p < 0,05$). Рівень еозинофілів знизився до $36,02 \pm 0,59$ в п/з, що було у 1,32 рази менше за значення попереднього терміну спостереження ($p < 0,05$) (табл. 2).

При гістологічному дослідженні в респіраторному відділі легень виявляються ділянки емфізематозного розширених альвеол. Альвеолоцити I типу були сплюснені з витягнутими паличкоподібними ядрами. У деяких місцях виявлені ознаки десквамації епітеліальної вистилки альвеол. У міжальвеолярній інтерстиційній тканині капіляри з ознаками запустіння на тлі збільшеного просвіту судин. Міжальвеолярні проміжки збільшені по товщини із наявною великою кількістю еозинофілів.

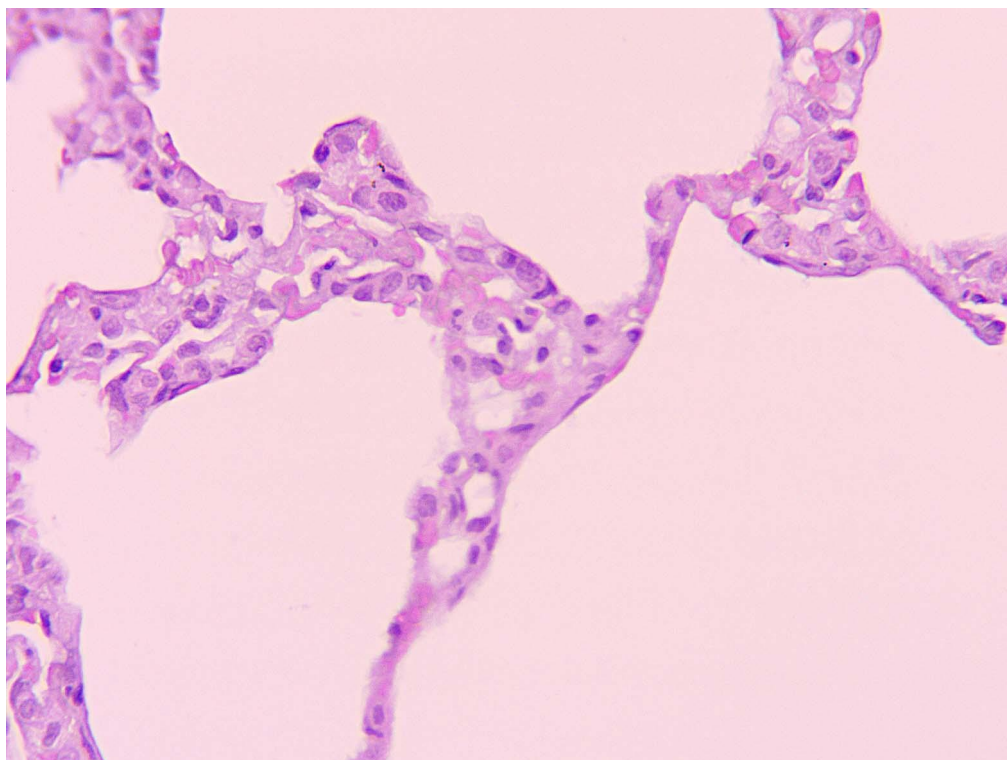


Рис. 3. Явища десквамації альвеолоцитів та емфізематозного розширення альвеол на фоні еозинофільної інфільтрації міжальвеолярного інтерстицію на 12-й тиждень вживання комплексу глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R. Забарвлення г.-е.. Зб.: ок.10, об.40.

На кінець експерименту дія комплексу харчових добавок призвела до зменшення діаметру просвіту альвеол на 3,79 %, відносно його значень на 12-й тиждень, що становило $69,25 \pm 0,63$ мкм, але ж дані показники були достовірно значуще на 66,83 % більші за значення у контрольній групі тварин ($p < 0,05$). Товщина альвеолярної стінки зменшилась відносно попереднього

терміну експерименту на 2,31 % і дорівнювала $17,37 \pm 0,41$ мкм, що також перевищувало контрольні показники на 189,02 % ($p < 0,05$). Середні значення діаметру альвеолоцитів II типу зменшились як відносно результатів на 12-й тиждень на 4,14 %, так і за показники у контрольній групі щурів на 1,67 % ($p < 0,05$). Зменшенням середніх значень відреагувала і товщина вісцеральної плеври, яка на 16-й тиждень дорівнювала $2,56 \pm 0,06$ мкм, що на 54,38 % було достовірно меншим за результати попереднього терміну спостереження, так і на 29,09 % було меншим за значення контрольної групи ($p < 0,05$) (табл. 1). Середня кількість інтраальвеолярних макрофагів становила на кінець експерименту $0,98 \pm 0,01$ в п/з, що у 1,14 рази (12,5 %) було достовірно меншим за показники попереднього терміну, але у 3,27 рази (226,67 %) перевищувало контрольні значення ($p < 0,05$). Кількість еозинофілів зменшилась відносно показника на 12-й тиждень у 1,38 рази (27,76) та становила $26,02 \pm 0,45$ ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таким чином, альвеолярний апарат легень щурів згідно гістологічного дослідження представлений респіраторними ходами та альвеолами вкритими альвеолоцитами 2 типів може бути використаний для об'єктивної порівняльної оцінки експериментальних даних та їх наступної екстраполяції на людину. Комплексна дія глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо- 4R на ранніх стадіях експерименту призвела до змін морфометричних показників альвеолярного апарату, що виражалось достовірним зменшенням діаметру просвіту альвеол, та значним збільшенням середніх показників товщини альвеолярної стінки. Дані зміни пов'язані з первинною ендогенною дією комплексу харчових добавок, які призвели до виникнення явищ гіпоксії у міжальвеолярній сполучній тканині з послідуєчим розвитком інтерстиційного набряку, що також супроводжувалося зменшенням товщини вісцеральної плеври і підтверджуються даними гістологічного дослідження рис. 2а та рис. 2б та ототожнюються з раніше проведеними експериментами пов'язаними з дією різних етіологічних чинників на органи та тканини [49]. На ранніх етапах експерименту спостерігається підвищення кількості

інтраальвеолярних макрофагів та появу сегментоядерних нейтрофілів, що говорить про розвиток ознак неспецифічного запалення. Про підвищення кількості інтраальвеолярних макрофагів при дії ендогенних чинників, які накопичуються в крові при різних станах вказують ряд авторів [50, 51], яку можна розглядати як первинну реакцію альвеолярних макрофагів у відповідь на альтерацію легеневої тканини та появу в альвеолярному просторі ендогенних чинників. Далі протягом експерименту внаслідок фагоцитарної активності макрофагів відбувається порушення структури компонентів аерогематичного бар'єру легень, що в свою чергу призводить до виходу плазми крові, що містить макромолекулярні сполуки і клітинні фрагменти із просвіту мікросудин в інтерстиційну тканину, а потім і в просвіт альвеол з розвитком інтерстиційного і внутрішньоальвеолярного набряку, що супроводжується суттєвим зниженням еластичності легень та підтверджується збільшенням середніх значень діаметру просвіту альвеол протягом експерименту, а в свою чергу наповнення альвеол рідиною призводить до руйнування сурфактанту та збільшення, внаслідок посиленої секреції діаметру альвеолоцитів 2 типу як наслідок на дефіцит сурфактанту. На 8-му тижні експерименту підвищення кількості еозинофілів говорить про розвиток алергічної реакції на середині експерименту [52] на дію комплексу харчових добавок, вочевидь в першу чергу на синтетичний барвник Понсо-4R, що підтверджується роботами закордонних вчених [53] і призводить до розвитку асмастичного статусу, про що при гістологічному дослідженні говорить поява емфізематозного розширення альвеол з явищами десквамації епітеліальної вистилки альвеол на 12-му тижні експерименту (рис. 3). Компенсаторно-відновлювальні реакції організму, які як відомо направлені на усунення альтеративного фактору не призводять до відновлення морфометричних показників альвеолярного апарату легень.

3.2. Морфометричні особливості перебудови кінцевих відділів піднижньощелепних слинних залоз щурів під впливом комплексу харчових добавок

Морфометричне дослідження кінцевих відділів піднижньощелепних слинних залоз щурів показало, що середні показники діаметру зовнішнього становили $33,23 \pm 0,25$ мкм, середні значення діаметру внутрішнього складала $4,58 \pm 0,09$ мкм, а середня величина висоти епітеліоцитів дорівнювала $14,11 \pm 0,09$ мкм (табл.3).

Таблиця 3

Морфометричні параметри кінцевих відділів піднижньощелепних слинних залоз щурів

Параметр и	Діаметр зовнішній (мкм)	Діаметр внутрішній (мкм)	Висота епітеліоцитів (мкм)
Контроль	$33,23 \pm 0,25$	$4,58 \pm 0,09$	$14,11 \pm 0,09$
1 тиждень	$22,04 \pm 0,20$ *	$2,76 \pm 0,08$ *	$9,02 \pm 0,14$ *
4 тижня	$27,61 \pm 0,18$ * **	$2,64 \pm 0,07$ *	$11,96 \pm 0,11$ * **
8 тижнів	$40,27 \pm 0,47$ * **	$4,05 \pm 0,06$ * **	$17,65 \pm 0,08$ * **
12 тижнів	$37,60 \pm 0,53$ * **	$1,54 \pm 0,02$ * **	$14,48 \pm 0,09$ * **
16 тижнів	$40,73 \pm 0,79$ * **	$2,92 \pm 0,03$ * **	$14,65 \pm 0,14$ *

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

При гістологічному дослідженні піднижньощелепні слинні залози щурів контрольної групи мали часточкову будову, альвеолярні кінцеві відділи були розмежовані тонкими прошарками інтерстиційної сполічної тканини з добре розвиненою сіткою судин мікроциркуляторного русла. Кінцеві відділи були утворені серомукозними екзокриноцитами, які мали пірамідальну форму, та розташованими у базальній частині клітин ядрами. В апікальній

частині клітин розташовані секреторні гранули, оптично світліші за цитоплазму, що свідчить про переважання у складі вуглеводного компоненту у стані харчового спокою. Просвіти кінцевих відділів були досить варіабельні за формою. У периферичній частині кінцевих відділів візуалізуються витягнутої форми ядра міоепітеліальних клітин, скорочення яких забезпечує виділення секрету та запобігає розтягненню кінцевих відділів при умові накопичення секрету (рис. 4).

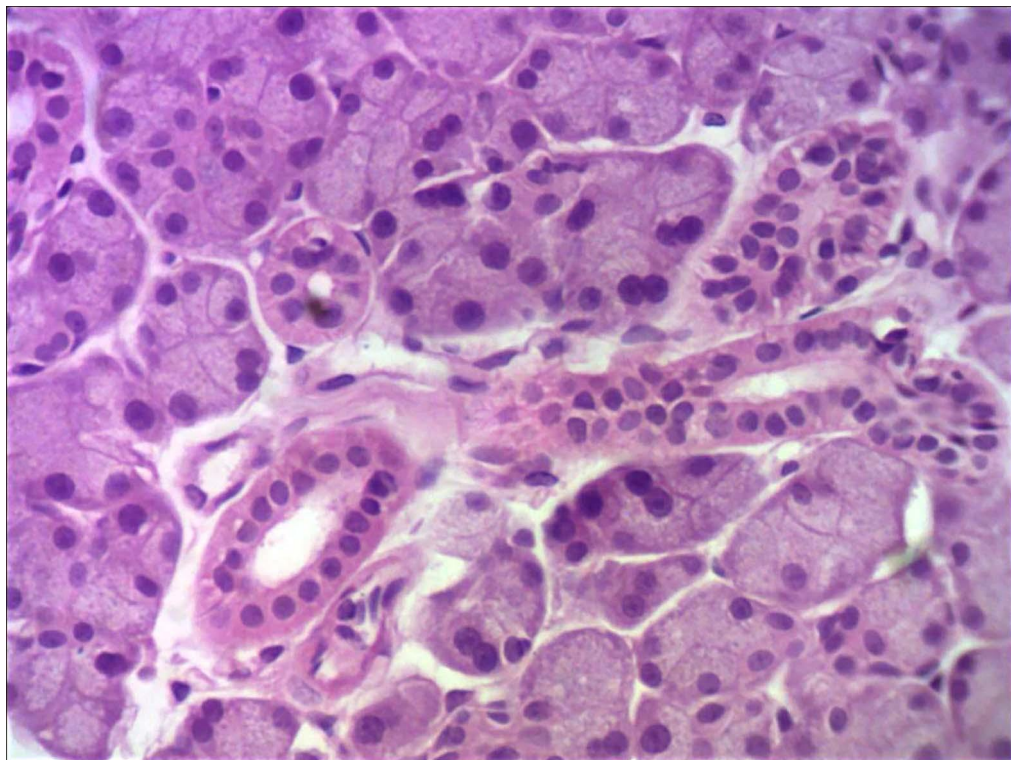


Рис. 4. Кінцеві відділи та вивідні протоки піднижньощелепних слинних залоз щурів контрольної групи . Заб.: г.-е. Зб.: ок. 10, об. 40

Через тиждень вживання комплексу харчових добавок середні значення діаметру зовнішнього достовірно зменшились на 33,67 %, що складало $22,04 \pm 0,20$ мкм, показники діаметру внутрішнього також достовірно були менші на 39,74 % за контрольні значення, та становили $2,76 \pm 0,08$ мкм ($p < 0,05$). Середні значення висоти епітеліоцитів достовірно зменшились, порівняно з результатами контрольної групи на 36,07 %, що дорівнювало $9,02 \pm 0,14$ мкм ($p < 0,05$).

Цитоплазма епітеліоцитів кінцевих відділів була неоднорідною, визначались секреторні гранули різної оптичної щільності, що обумовлене наявністю білкового і вуглеводного компонентів в їх складі. Візуалізувалось збільшення товщини прошарків інтерстиційної сполучної тканини та помітно виражені міжклітинні щілини. Кінцеві відділи та серосукозні клітини у їх складі набували полігональної форми. Ядра міоепітеліальних клітин були видовжені (рис. 5).

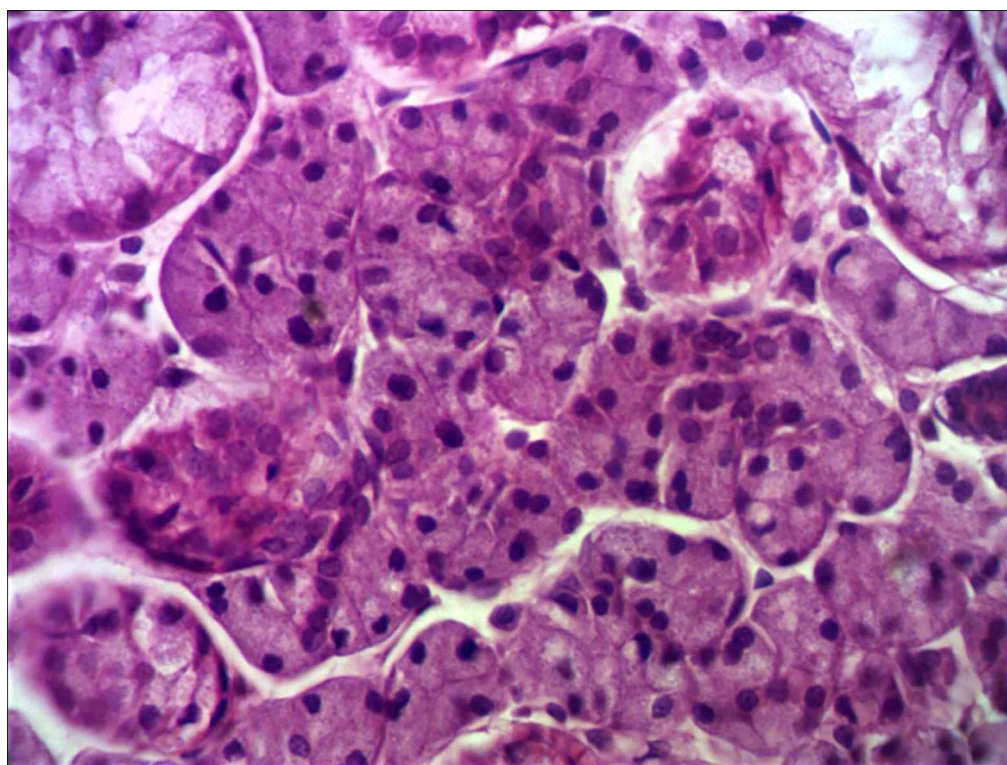


Рис. 5. Збільшення товщини прошарків інтерстиційної сполучної тканини на 1-й тиждень вживання комплексу харчових добавок. Заб.: г.-е. Зб.: ок. 10, об. 40

На 4-й тиждень вживання глютамаму натрію, нітриту натрію та Понсо 4R призвело до достовірного збільшення діаметру зовнішнього кінцевих відділів піднижньощелепних слинних залоз щурів відносно попереднього терміну експерименту на 25,27 %, що становило $27,61 \pm 0,18$ мкм, але на 16,91 % було достовірно меншим за показники контрольної групи ($p < 0,05$). Середні показники даметру внутрішнього становили $2,64 \pm 0,07$ мкм, що достовірно не

відрізнялось від значень на 1-й тиждень експерименту, та достовірно були значуще менші по відношенню до показників контрольної групи на 42,36 % ($p<0,05$). Середні значення висоти епітеліоцитів дорівнювали $11,96\pm0,11$ мкм, що на 32,59 % було достовірно більшим від значень 1-го тижня експерименту, та на 15,24 % достовірно було меншим за показники у контрольній групі тварин ($p<0,05$).

Внаслідок дії комплексу харчових добавок на 8-й тиждень середні значення діаметру зовнішнього достовірно збільшились на 45,85 %, порівняно з попереднім терміном експерименту, що складало $40,27\pm0,47$ мкм, та також на 21,19 % достовірно було більшим за значення у контрольній групі тварин ($p<0,05$). Середні показники діаметру внутрішнього кінцевих відділів піднижньощелепних слинних залоз щурів були також достовірно більшими від середніх значень морфометричних показників на 4-й тиждень експерименту на 53,41 % що становило $4,05\pm0,06$ мкм, але були достовірно меншим за їх величину у контрольній групі тварин на 11,57 % ($p<0,05$). Середні значення висоти епітеліоцитів достовірно збільшились від показників попереднього терміну експерименту на 47,58 % та дорівнювали $17,65\pm0,08$ мкм, що також на 25,09 % було достовірно більшим за контрольні показники ($p<0,05$).

На 12-й тиждень експерименту при вживанні комплексу хімічних речовин середні значення діаметру зовнішнього кінцевих відділів дорівнювали $37,60\pm0,53$ мкм, що на 6,63 % достовірно було меншим за показники на 8-й тиждень експерименту, але на 13,15 % достовірно було більшим від показників у контрольній групі тварин ($p<0,05$). Середні значення діаметру внутрішнього достовірно значуще зменшились відносно показників попереднього терміну експерименту на 61,98 % та становили $1,54\pm0,02$ мкм, що також на 66,38 % достовірно було меншим за показники контрольної групи щурів ($p<0,05$). Середні показники висоти епітеліоцитів достовірно зменшились на 17,96 % та дорівнювали $14,48\pm0,09$ мкм, але

достовірно були більшими на 2,62 % за показники в контрольній групі тварин ($p < 0,05$).

На 16-му тижні комплекс харчових добавок глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо- 4R призвів до достовірного збільшення середніх показників діаметру зовнішнього кінцевих відділів піднижньощелепних слинних залоз щурів на 8,32 %, стосовно попереднього терміну дослідження, що становило $40,73 \pm 0,79$ мкм, та також достовірно було більшим за показники контрольної групи на 22,57 % ($p < 0,05$). Середні значення діаметру внутрішнього достовірно значуще збільшились по відношенню до значень на 12-й тиждень на 89,61 %, та складала $2,92 \pm 0,03$ мкм, але достовірно були меншими, за середні показники в контрольній групі тварин на 36,24 % ($p < 0,05$). Середні показники висоти епітеліоцитів кінцевих відділів достовірно були більші на 1,18 % за значення попереднього терміну дослідження, що також було достовірно більшим від їх значень в контрольній групі тварин на 3,83 %, що складало $14,65 \pm 0,14$ мкм ($p < 0,05$).

При мікроскопічному дослідженні зрізів піднижньощелепних слинних залоз щурів було виявлено, що цитоплазма glanduloцитів виповнена секторними гранулами, що проявляли ознаки посилення базофілії, що на відміну від контрольної групи визначає продукцію білкового секрету. Ядра більшості серомукозних клітин переважно були розміщені в базальних частинах клітин, та мали як сплюснену так і округлу форму. Між тим на препаратах візуалізувались ділянки, у яких цитоплазма епітеліоцитів була заповнена оптично-світлими секреторними гранулами, зі зміненою формою кінцевих відділів до трубчастої конфігурації, збільшених за розмірами, циліндричною формою просвіту, що говорить про повне їх ослизніння, та перебудову секреторного апарату на користь вуглеводів (рис. 6).

Таким чином вживання комплексу харчових добавок глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо- 4R призводить до змін морфометричних показників кінцевих відділів піднижньощелепних слинних залоз щурів, і на ранніх

стадіях експерименту виражалось достовірним зменшенням діаметру зовнішнього, діаметру внутрішнього та висоти епітеліоцитів (рис. 7).

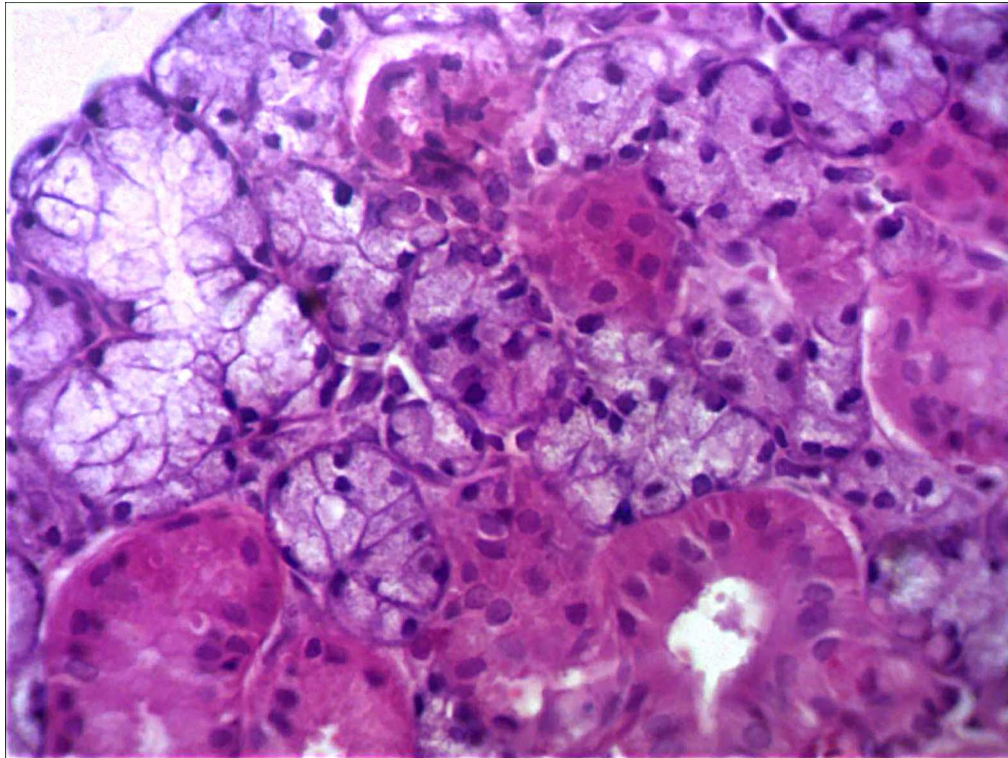


Рис. 6. Явища ослизніння кінцевих відділів піднижньощелепних слинних залоз на 16-й тиждень вживання комплексу глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо- 4R. Заб.: г.-е. Зб.: ок. 10, об. 40.

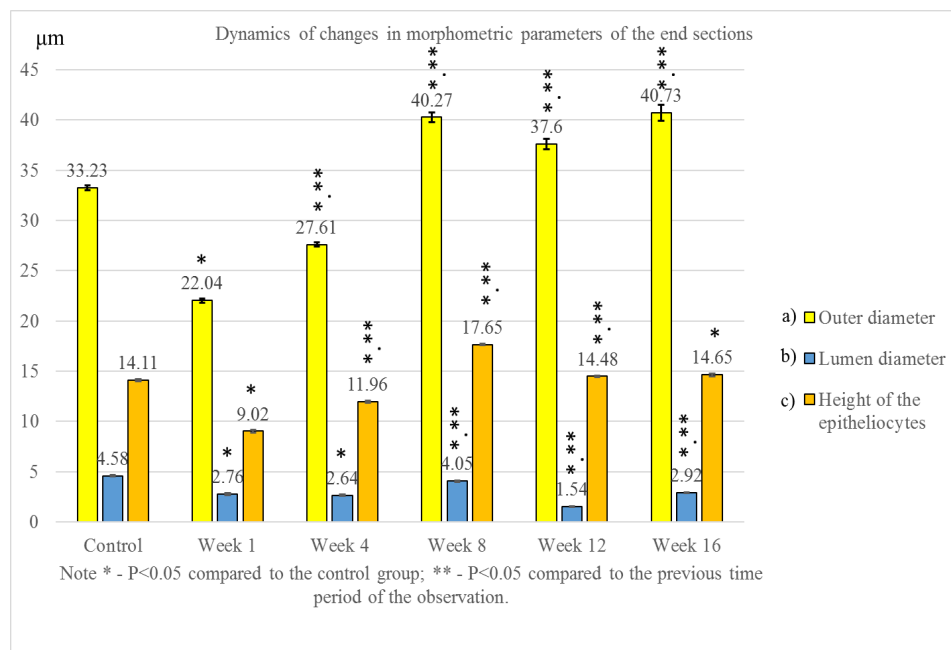


Рис. 7. Динаміка змін морфометричних показників піднижньощелепних слинних залоз щурів протягом експерименту: а – діаметр зовнішній, б – діаметр внутрішній, с – висота епітеліоцитів.

Дані зміни обумовлені первинною ендогенною дією комплексу хімічних речовин, складових харчових добавок, на стан інтерстиційної сподучної тканини, що говорить про початкові етапи розвитку явища гіпергідратації та підтверджувалось результатами гістологічного дослідження (рис. 5), що ототожнювалось також з показниками раніше проведених досліджень, щодо впливу екзогенних чинників на тканини та органи.

В подальшому протягом експерименту спостерігався хвилеподібний характер змін морфометричних показників кінцевих відділів піднижньощелепних слинних залоз щурів, що в очевидь пов'язано з дією компенсаторно-відновлювальних реакцій організму, але повного відновлення не відбувалось, і на 8-му тижні спостерігалось достовірне збільшення всіх морфометричних параметрів, щодо показників у контрольній групі. В очевидь, складові комплексу харчових добавок, призвели до змін секреторної активності серомукозних glanduloцитів протягом експерименту та постійної перебудови секреторного апарату, так як підвищення секреторної активності пов'язане із збільшенням об'єму трансмурального транспорту рідини із судин мікроциркуляторного русла в інтерстицій, таким чином збільшення морфометричних показників – є морфологічним підтвердженням підвищення функціональної активності серомукозних клітин кінцевих відділів слинних залоз.

Так як, на кінець експерименту морфометричні показники діаметру зовнішнього та висоти епітеліоцитів залишались достовірно більші, за такі у контрольній групі, це призвело до зменшення діаметру внутрішнього та виражалось процесом постійної стимуляції серомукозних клітин, що гістологічно підтверджувалось зміною базофілії на користь білкового компоненту основної частини glanduloцитів кінцевих відділів, але були

виявлені окремі ділянки, де спостерігалось явище ослизніння та перебудови секреторного апарату на користь вуглеводів.

3.3. Реактивні зміни в судинах слизової стінки сліпої кишки та підслизової оболонки щурів під впливом комплексних харчових добавок

За результатами морфометричних досліджень судин слизової оболонки сліпої кишки контрольної групи щурів встановлено, що діаметр просвіту артеріол становив $11.15 \pm 0.21 \mu\text{m}$, капілярів - $4.8 \pm 0.14 \mu\text{m}$, венул - $14.5 \pm 0.27 \mu\text{m}$. Морфометричними дослідженнями підслизової основи слизової оболонки сліпої кишки щурів встановлено, що діаметр просвіту артерій складав $24.85 \pm 0.56 \mu\text{m}$, артеріол - $12.03 \pm 0.32 \mu\text{m}$, капілярів - $4.77 \pm 0.19 \mu\text{m}$, венул - $16.3 \pm 0.87 \mu\text{m}$, та вен - $39.43 \pm 0.75 \mu\text{m}$ (табл. 4).

Таблиця 4

Морфометрична характеристика діаметру судин слизової оболонки сліпої кишки щурів ($M \pm m$)

Строк, тижні	Діаметр судин слизової оболонки, μm		
	Артеріоли	Капіляри	Венули
к	11.15 ± 0.21	4.8 ± 0.14	14.5 ± 0.27
1	$13.05 \pm 0.18^*$	$5.13 \pm 0.04^*$	$15.55 \pm 0.39^*$
4	$9.79 \pm 0.16^{*,**}$	$4.03 \pm 0.05^{*,**}$	$10.32 \pm 0.14^{*,**}$
8	$11.32 \pm 0.28^{**}$	$4.37 \pm 0.08^{*,**}$	$14.35 \pm 0.12^{**}$
12	$12.79 \pm 0.21^{*,**}$	4.14 ± 0.91	$13.48 \pm 0.2^{*,**}$
16	$12.59 \pm 0.16^*$	5.56 ± 0.66	$13.46 \pm 0.17^*$

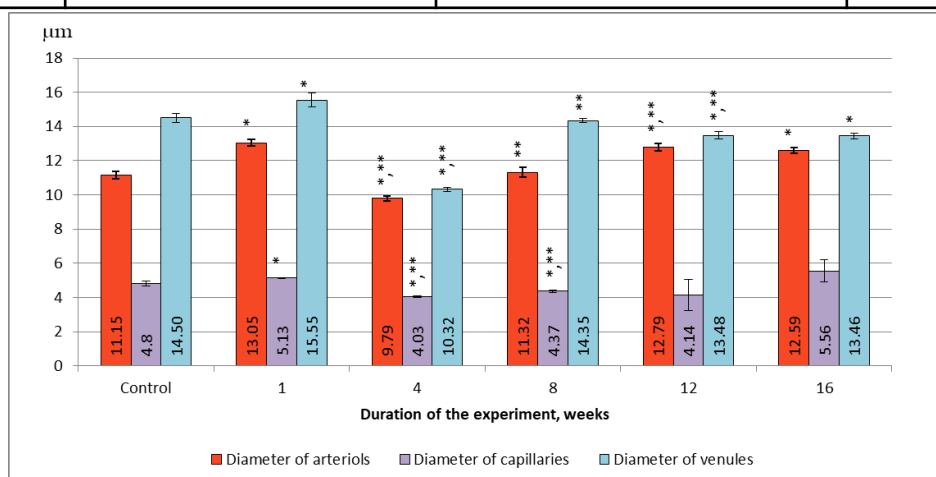


Рис. 8. Динаміка морфометричних характеристик діаметра судин слизової оболонки сліпої кишки щурів

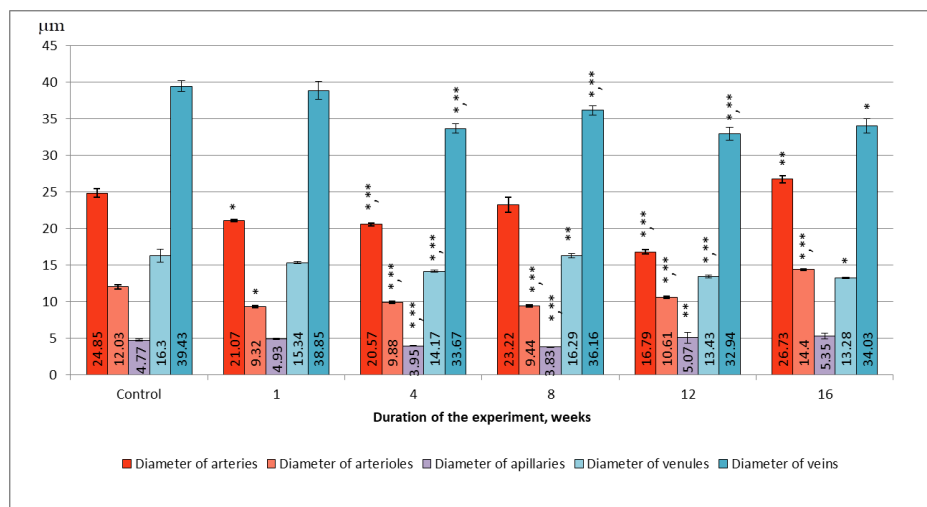


Рис. 9. Динаміка морфометричних характеристик діаметра судин підслизової основи сліпої кишки щурів

На **1-му тижні** експерименту діаметр просвіту артеріол слизової оболонки становив $13.05 \pm 0.18 \mu\text{m}$, такий результат був достовірно вищим за показники контролю на 13.47 %. Показник діаметру просвіту капілярів слизової оболонки склав $5.13 \pm 0.04 \mu\text{m}$, та був достовірно вищим за контрольні результати на 6,88 %. Діаметр просвіту венул слизової оболонки становив $15.55 \pm 0.39 \mu\text{m}$, на 7,24 % достовірно вище відносно контролю. Діаметр просвіту артерій підслизової основи кишки склав $21.07 \pm 0.17 \mu\text{m}$, такий показник був на 15,21 % достовірно нижчим у порівнянні з результатом контрольної групи. Діаметр просвіту артеріол підслизової основи становив $9.32 \pm 0.14 \mu\text{m}$, показник був достовірно меншим у порівнянні з контролем на 22,53 %. Величина діаметру капілярів - $4.93 \pm 0.1 \mu\text{m}$, венул - $15.34 \pm 0.16 \mu\text{m}$ та вен підслизової основи - $38.85 \pm 1.2 \mu\text{m}$. Дані показники достовірно не відрізнялися від результатів контрольної групи.

За результатами морфометричних досліджень слизової оболонки сліпої кишки щурів на **4-му тижні** експерименту встановлено, що діаметр просвіту артеріол складав $9.79 \pm 0.16 \mu\text{m}$. Даний показник був достовірно нижчим за результати контрольної групи та результати попереднього терміну

спостережень на 14,86 % та 24,98 % відповідно. Діаметр просвіту капілярів слизової оболонки становив $4.03 \pm 0.05 \mu\text{m}$, що на 16,04 % достовірно менше відносно контролю та на 21,44 % - відносно попереднього терміну спостережень. Діаметр просвіту венул слизової оболонки був достовірно меншим відносно показників контрольної групи та попереднього терміну спостережень на 28,83 % та 33,63 % відповідно становив $10.32 \pm 0.14 \mu\text{m}$. Діаметр просвіту артерій підслизової основи становив $20.57 \pm 0.2 \mu\text{m}$, що достовірно менше відносно показників контролю та результатів 1 тижня експерименту на 17,22 % та 2,37 % відповідно. Показник діаметру артеріол підслизової основи склав $9.88 \pm 0.15 \mu\text{m}$. Даний результат був на 17,87 % достовірно меншим відносно контролю та на 6,01 % більше відносно попереднього терміну спостережень. Діаметр капілярів підслизової основи становив $3.95 \pm 0.06 \mu\text{m}$, що було на 17,19 % менше відносно контролю, та на 20,28 % менше у порівнянні із результатами 1-го тижня спостережень. Показники діаметру венул підслизової основи перебували в межах $14.17 \pm 0.16 \mu\text{m}$ та були достовірно меншими за результати контролю та попереднього терміну спостережень - на 13,05 % та 7,62 % відповідно. Діаметр просвіту вен підслизової основи становив $33.67 \pm 0.62 \mu\text{m}$. Даний показник був достовірно нижчим відносно результатів контрольної групи на 14,61 % та одночасно достовірно вищим на 13,33 % відносно результатів 1-го тижня експерименту.

На **8-й тиждень** експерименту діаметр просвіту артеріол слизової оболонки становив $11.32 \pm 0.28 \mu\text{m}$, що було достовірно більше на 15,63 % відносно результатів попереднього терміну спостережень. Показники діаметру просвіту капілярів слизової оболонки становили $4.37 \pm 0.08 \mu\text{m}$. Дані показники були достовірно нижчими відносно контролю на 13,75 % та одночасно вищими за результати 4-го тижня експерименту. Діаметр просвіту венул слизової оболонки склав $14.35 \pm 0.12 \mu\text{m}$ та був достовірно вищим відносно попереднього терміну спостережень на 39,05 %. Показники

діаметру артерій підслизової основи перебували в межах $23.22 \pm 1.03 \text{ }\mu\text{m}$ та достовірно не відрізнялися від результатів контрольної групи та результатів попереднього терміну. Діаметр просвіту артеріол підслизової основи склав $9.44 \pm 0.13 \text{ }\mu\text{m}$, показник був достовірно меншим відносно результатів контролю та 4-го тижня експерименту на 21,53 % та 4,45 % відповідно. Показник діаметру просвіту капілярів підслизової основи становив $3.83 \pm 0.05 \text{ }\mu\text{m}$, даний результат був достовірно меншим на 19,71 % у порівнянні з контролем та на 3,04 % - відносно попереднього терміну спостережень. Діаметр просвіту венул підслизової основи становив $16.29 \pm 0.28 \text{ }\mu\text{m}$, що було достовірно більше у порівнянні з результатами 4-го тижня спостережень на 14,96 %. Величина діаметра просвіту вен підслизової основи склала $36.16 \pm 0.65 \text{ }\mu\text{m}$. Встановлено, що даний результат був на 8,29 % меншим відносно контролю, та на 7,4 % більшим відносно попереднього терміну спостережень.

За результатами морфометричних досліджень слизової оболонки сліпої кишки щурів на **12-му тижні** експерименту встановлено, що діаметр просвіту артеріол складав $12.79 \pm 0.21 \text{ }\mu\text{m}$. Такий результат був достовірно вищим за показники контролю та 8-го тижня спостережень на 8,7 %, та на 12,98 % відповідно. Величина діаметру просвіту капілярів слизової оболонки становила $4.14 \pm 0.91 \text{ }\mu\text{m}$ та достовірно не відрізнялася від результатів контролю та попереднього терміну спостережень.

Діаметр просвіту венул слизової оболонки перебував в межах $13.48 \pm 0.2 \text{ }\mu\text{m}$. Даний результат був достовірно нижчим у порівнянні з контролем та показниками 8-го тижня спостережень на 7,03 % та 6,06 % відповідно.

Діаметр просвіту артерій підслизової основи сліпої кишки щурів перебував у межах $16.79 \pm 0.28 \text{ }\mu\text{m}$. Результат був достовірно меншим порівняно з показниками контрольної групи та результатами попереднього терміну спостережень на 32,43 % та 27,69 % відповідно.

Діаметр просвіту артеріол підслизової основи склав $10.61 \pm 0.16 \mu\text{m}$ та був достовірно меншим у порівнянні з контролем на 11,8 %. Однак, на даному терміні відбулося збільшення діаметру артеріол підслизової основи відносно 8-го тижня спостережень на 12,39 %.

Діаметр просвіту капілярів підслизової основи перебував в межах $5.07 \pm 0.71 \mu\text{m}$. Даний результат був достовірно вищим за показники попереднього терміну спостережень на 32,38 %, однак, не мав достовірної різниці з контролем.

Діаметр просвіту венул підслизової основи склав $13.43 \pm 0.18 \mu\text{m}$. На даному строці діаметр просвіту венул підслизової основи був достовірно меншим відносно показників контролю та попереднього терміну спостережень на 17,61 % та 17,56 % відповідно. Показник діаметру вен підслизової основи перебував у межах $32.94 \pm 0.85 \mu\text{m}$. Результат був достовірно нижчим за результати контрольної групи на 16,46 %, а також відносно 8-го тижня спостережень – на 8,9 %.

На **16-й тиждень** експерименту діаметр просвіту артеріол слизової оболонки становив $12.59 \pm 0.16 \mu\text{m}$, показник був достовірно більшим порівняно з контролем на 12,91 %. Діаметр просвіту капілярів слизової оболонки сягав показників $5.56 \pm 0.66 \mu\text{m}$ та достовірно не відрізнявся від результатів контролю та 8-го тижня спостережень. Величина діаметра просвіту венул слизової оболонки складала $13.46 \pm 0.17 \mu\text{m}$ та була достовірно меншою у порівнянні з контролем на 7,17 %. Показник діаметру артерій підслизової основи склав $26.73 \pm 0.49 \mu\text{m}$, що було на 7,57 % більше відносно контролю. Даний показник суттєво зріс відносно 12-го тижня спостережень на 59,2 %.

Діаметр просвіту артеріол підслизової основи становив $14.4 \pm 0.08 \mu\text{m}$, даний результат був достовірно вищий за показники контролю та результати попереднього терміну спостережень на 19,7 % та 35,72 % відповідно. Величина діаметра просвіту капілярів підслизової основи складала 5.35 ± 0.39

μm та достовірно не відрізнялася від показників контролю та попереднього терміну спостережень. Показник діаметру венул підслизової основи становив $13.28 \pm 0.1 \mu\text{m}$ та достовірно знизився відносно контролю на 18,53 %. Діаметр просвіту вен підслизової основи становив $34.03 \pm 1.0 \mu\text{m}$, що було достовірно меншим за показники контролю на 13,7 %.

Таблиця 5

Morphometric characteristics діаметру судин підслизової основи сліпої кишки щурів ($M \pm m$)

Строк, тижні	Діаметр судин підслизової основи, μm				
	Артерії	Артеріоли	Капіляри	Венули	Вени
к	24.85 ± 0.56	12.03 ± 0.32	4.77 ± 0.19	16.3 ± 0.87	39.43 ± 0.75
1	$21.07 \pm 0.17^*$	$9.32 \pm 0.14^*$	4.93 ± 0.1	15.34 ± 0.16	38.85 ± 1.2
4	$20.57 \pm 0.2^{*,**}$	$9.88 \pm 0.15^{*,**}$	$3.95 \pm 0.06^{*,**}$	$14.17 \pm 0.16^{*,**}$	$33.67 \pm 0.62^{*,**}$
8	23.22 ± 1.03	$9.44 \pm 0.13^{*,**}$	$3.83 \pm 0.05^{*,**}$	$16.29 \pm 0.28^{**}$	$36.16 \pm 0.65^{*,**}$
12	$16.79 \pm 0.28^{*,**}$	$10.61 \pm 0.16^{*,**}$	$5.07 \pm 0.71^{**}$	$13.43 \pm 0.18^{*,**}$	$32.94 \pm 0.85^{*,**}$
16	$26.73 \pm 0.49^{*,**}$	$14.4 \pm 0.08^{*,**}$	5.35 ± 0.39	$13.28 \pm 0.1^*$	$34.03 \pm 1.0^*$

Стінка сліпої кишки, а зокрема, її слизова оболонка, має добре розвинену систему судин мікроциркуляторного русла. Така особливість обумовлена функціями слизової оболонки товстого кишечника – забезпечення абсорбції води та електролітів. Регуляція роботи МЦР сліпої кишки є комплексною. В стінках кровоносних судин сліпої кишки містяться рецептори ренін-ангіотензинової- системи (renin-angiotensin system), що забезпечує регуляцію транспорту води та натрію [53]. Встановлено, що репаративний ангіогенез слизової оболонки тонкого кишечника порушується за присутності запальних процесів та дисбактеріозу [54]. Результати морфометричних досліджень судин слизової оболонки та підслизової основи сліпої кишки щурів вказують на виражені зміни діаметру просвіту судин обмінної та резистивної ланок. Ряд авторів повідомляють про вплив харчових

добавок, таких як глутамат натрію, нітрит натрію та понсо 4R на кровоносні судини різного калібру. За умов введення глутамату натрію, нітрит натрію та понсо 4R в комплексі спостерігається порушення гемодинаміки в судинах мікроциркуляторного русла кори наднирників щурів [55]. Так, на 1-му тижні експерименту відбувається різке розширення артеріол слизової оболонки сліпої кишки, з наступним їх спазмуванням на 8-му тижні. Повторне розширення артеріол до показників, що були достовірно вищі відносно контрольних, відбувається на 16-му тижні спостереження. Результати досліджень узгоджуються з даними Nagihara GN et al. (2014). Було виявлено, що у щурів з ожирінням, індукованим глутаматом натрію, спостерігається дилатація мезентеріальних артерій внаслідок порушення взаємодії рецепторів ендотелію з ангіотензином II [56]. Нами було зареєстровано подібну реакцію капілярів слизової оболонки. На 1-му тижні споживання комплексу харчових добавок відбувається різке розширення просвіту капілярів слизової оболонки, надалі просвіт їх звужується з 4-го по 8-й тиждень. На 16-й тиждень експерименту просвіт капілярів збільшується до показників, які достовірно не відрізняються від показників контрольної групи. Аналогічно змінюється і діаметр просвіту венул слизової оболонки. На 1-му тижні експерименту відбувається збільшення просвіту венул, в подальшому – їх спазм на 4-му тижні спостережень. На 8-му тижні спостереження відбувається різке розширення просвіту венул, а потім його повторне звуження. Так, різке розширення та послідує з звуження просвіту судин обмінної ланки можна пояснити наростаючим запальним процесом та набряком, що також зумовлює розширення венул. Неповне відновлення показників діаметру просвіту судин до рівня показників контрольної групи на пізніх строках спостереження вірогідно відбувається за рахунок компенсаторно-приспосувальних механізмів у відповідь на дію альтеруючого фактору, в ролі якого виступає комплекс харчових добавок [57].

На 1-му та 4-му тижні спостереження відбувається спазмування артерій підслизової основи з подальшим розширенням до рівня контролю на 8-му

тижні експерименту. Різке спазмування просвіту артерій на 12-му тижні та повторне їх розширення спостерігається на 16-му тижні експерименту. Діаметр артеріол підслизової основи був достовірно меншим відносно контролю протягом 12-ти тижнів експерименту. Значна дилатація артеріол відносно контрольних показників відбувається на 16-й тиждень експерименту. Majewski M et al (2018) встановлено, що введення глютамату натрію змінює реакцію гладких м'язів судин, що також вірогідно викликає підвищення артеріального тиску у дослідних щурів у короткостроковому експерименті [58].

Можна зробити припущення, що спазм артерій та артеріол слизової оболонки зумовлений впливом глютамату натрію на гладкі міоцити судин. Подальше розширення артерій та артеріол підслизової основи можна інтерпретувати як компенсаторну реакцію або ж порушення взаємодії рецепторів ендотелію з ангіотензином II в умовах тривалого впливу харчових добавок [56].

Повідомляється, що у щурів, які отримували глютаMAT натрію у вигляді підшкірних ін'єкцій, спостерігалось зменшення співвідношення товщини стінки аорти до діаметра її просвіту [28]. Це знову підтверджує гіпотезу про зміну діаметру артерій та артеріол внаслідок взаємодії з глютаMATом натрію та скороченням гладких міоцитів судин. Виражена реакція капілярів підслизової основи у вигляді спазму спостерігається лише на 4 та 8 тижні експерименту. На 12-му тижні спостереження відбувається розширення просвіту капілярів відносно попереднього терміну спостережень. В той же час, показники останнього, 16-го тижня не мають достовірної різниці щодо контролю та результатів 12-го тижня експерименту. Nakadate K et al. (2015) також повідомляє, що споживання глютамату натрію щурами зумовлює дилатацію синусоїдних капілярів печінки [59].

Діаметр венул підслизової основи достовірно звужується, починаючи з 1-го тижня експерименту. На 8-му тижні спостережень реєстрували дилатацію венул, яка на 12-му тижні експерименту змінилася спазмом, що

зберігається до кінця експерименту. Діаметр просвіту вен підслизової основи на початку експерименту достовірно не змінюється у порівнянні з контролем. В подальшому відбувається послідовна дилатація та спазм вен підслизової основи на 8-му та 12-му тижнях спостереження відповідно. Наприкінці експерименту вени все ще перебувають у спазмованому стані, їх просвіт був достовірно меншим відносно показників контролю на 16-му тижні спостережень. Отже, безпосередній вплив комплексу харчових добавок зумовлює порушення гемодинаміки в судинах резистивної, ємнісної та обмінної ланок як слизової оболонки, так і підслизової основи. Розвиток запальної реакції та гіпоксії тканин запускає каскад компенсаторно-відновлювальних реакцій. Однак, повного відновлення не відбувається, оскільки продовжується дія альтеруючого чинника [60]

Кровоносні судини слизових оболонок є надзвичайно чутливими до дії різноманітних хімічних подразників. Ми припускаємо, що реакція судин мікроциркуляторного русла у відповідь на присутність альтеруючого фактора є універсальною. Так, за хронічної інтоксикації етанолом в судинах мікроциркуляторного русла слинних залоз також спостерігалася різка дилатація судин з подальшим звуженням та частковим відновленням показників діаметру наприкінці експерименту [61]. При цьому послідовно реагують судини як резистивної, та і ємнісної ланок [62].

3.4. Лектинохімічна характеристика залозистої зони твердого піднебіння щурів при зондуванні лектином виноградного равлика за умов дії 1% ефіру метакрилової кислоти

Інтенсивність маркування компонентів слизової оболонки твердого піднебіння щурів інтактної групи за допомогою α -галактозоспецифічного лектину виноградного равлика (НРА) встановлено помірний ступінь експресії з рецепторами рогових лусочок. Слабкою була реакція клітин зернистого, шипуватого, базального шарів та базальної мембрани (табл. 6).

Ступінь експресії рецепторів фібробластів і колагенових волокон у власній пластинці щурів інтактної групи була слабкою. Реакція рецепторів на ендотеліоцитах судин і базальній мембрані також була слабкою. Реакція з боку еластичних мембран артеріол була негативною.

Таблиця 6

**Лектинохімічна характеристика слизової оболонки залозистої зони
твердого піднебіння щурів при зондуванні лектином виноградного
равлика (НРА)**

Структурні компоненти			Інтактна група	14 доба	30 доба
епітелій	Роговий шар		2	3	3
	Зернистий шар		1	2	1
	Шипуватий шар		1	2	1
	Базальний шар		1	2	1
	Базальна мембрана		1	1	1
Власна пластинка	Фібробласти		1	3	2
	Колагенові волокна		1	3	2
	Судини	Ендотеліоцити	1	2	1
		Базальна мембрана	1	1	1
		Еластична мембрана	0	0	3
	Мігрантні клітини	Мастоцит	4	4	3
		Лімфоцити	1	1	0
		Макрофаги	1	1	0
Залози	Кінцеві відділи	Базальна мембрана	3	2	1
		Плазмолема	3	1	1
		Цитоплазма	1	1	1
		Міоепітеліоцити	2	3	1
	Вивідні протоки	Базальна мембрана	3	2	1
		Плазмолема	3	1	1

		Цитоплазма	1	1	1
		Міоепітеліоцит и	2	3	1

З боку макрофагів, лімфоцитів визначалось слабе експонування рецепторів, мастоцитів – дуже сильна реакція (рис. 10а).

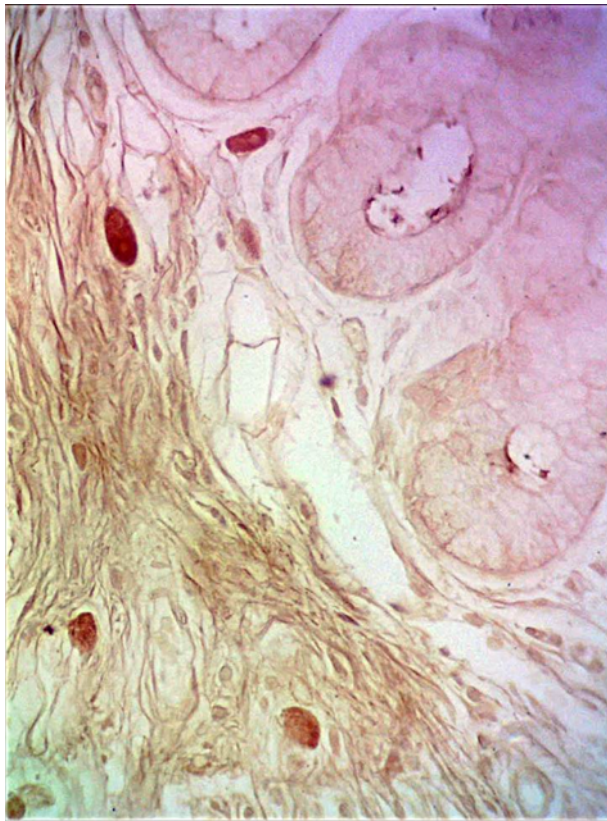


Рис. 10а. Дуже сильна експресія α -галактозоспецифічного лектину виноградного равлика на мастоцитах у власній пластинці залозистої зони твердого піднебіння щура інтактної групи. НРА маркування. Зб.: Об. x 100, Ок. x 10.

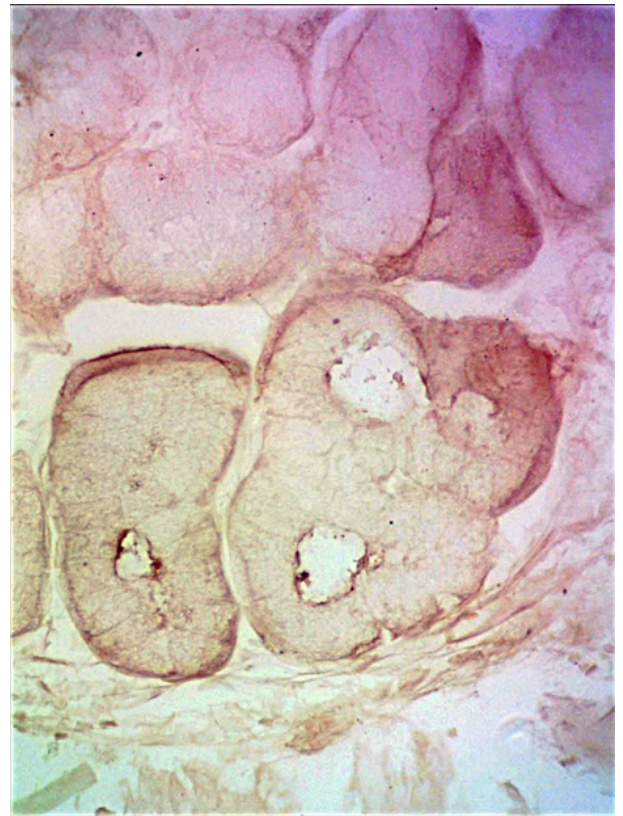


Рис. 10б. Сильна експресія α -галактозоспецифічного лектину виноградного равлика на міоепітеліоцитах та на апікальній плазмолемі епітеліоцитів кінцевих відділів слинних залоз залозистої зони твердого піднебіння щура інтактної групи. НРА маркування. Зб.: Об. x 100, Ок. x 10.

Спорідненість компонентів цитоплазми епітеліоцитів піднебінних залоз щурів інтактної групи до α -галактозоспецифічного лектину виноградного равлика була слабкою. До базальної мембрани і апікальної плазмолемі епітеліоцитів кінцевих відділів визначена сильна реакція в інтактній групі тварин (табл. 6).

Інтенсивність маркування клітинної поверхні і цитоплазми міоепітеліоцитів була помірною (рис. 10б).

Спорідненість базальної мембрани та плазмалемі протокових епітеліоцитів у щурів інтактної групи була сильною. Експресія рецепторів до α -галактози була слабкою з боку цитоплазми і помірною – з боку міоепітеліоцитів вивідних проток (табл.6).

До 14 – ої доби спостереження інтенсивність маркування рецепторів рогових лусочок до лектину виноградного равлика посилилась до сильної. Експресія рецепторів на клітинах зернистого, шипуватого, базального шарів посилилась зі слабкої до помірної, а базальної мембрани залишилась сталою на рівні слабкої (рис. 11а).

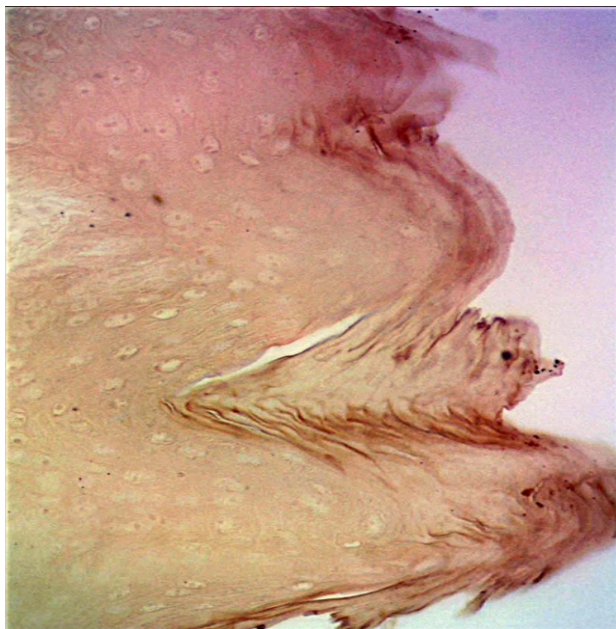


Рис. 11а. Посилення експресії α -галактозоспецифічного лектину виноградного слимака на кератиноцитах епітеліальної пластинки залозистої зони твердого

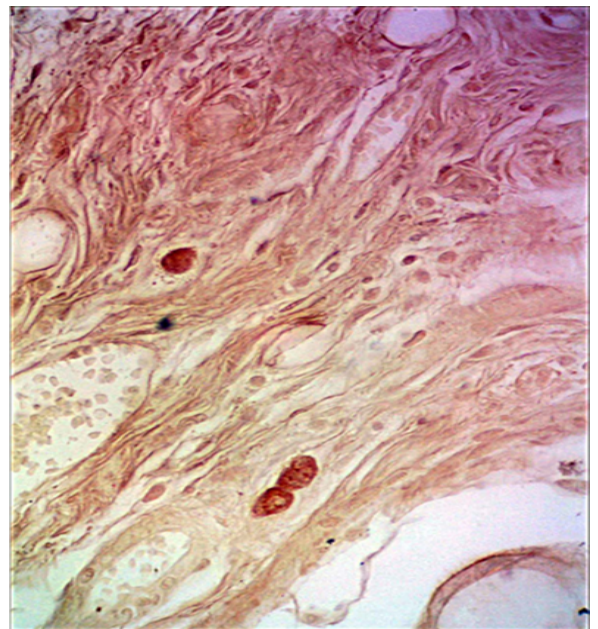


Рис. 11б. Посилення експресії до сильної з лектином виноградного равлика на колагенових волокнах і дуже сильна – на мастоцитах у власній

піднебіння щура на 14 добу пластинці залозистої зони твердого спостереження. НРА маркування. Зб.: піднебіння щура на 14 добу спостереження. НРА маркування. Об. х 100, Ок. х 10. Зб.: Об. х 100., Ок. х 10.

Дослідження специфічності зв'язування компонентів власної пластинки на 14 – ту добу спостереження встановило посилення експресії рецепторів до α -галактози з боку фібробластів та колагенових волокон зі слабкої до сильної.

Реакція з боку компонентів судинної стінки на 14 – ту добу експерименту залишалась сталою, за винятком посилення реакції з боку рецепторів на ендотеліоцитах зі слабкої до помірної (табл.6).

Спорідненість рецепторів до α -галактози мігрантних клітин сполучної тканини макрофагів (слабка), лімфоцитів (слабка) та мастоцитів (дуже сильна) залишилась на рівні інтактної групи (рис. 11б.). На 14 – ту добу експерименту визначено посилення експресії рецепторів до LABA на міоепітеліоцитах до сильної (помірна – в інтактній групі) (рис. 12а).

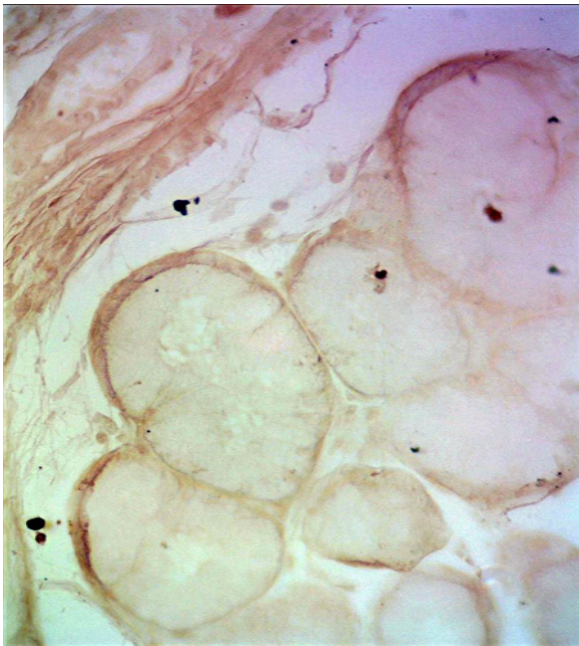


Рис. 12а. Посилення експресії до сильної α -галактозоспецифічного лектину виноградного равлика на міоепітеліоцитах кінцевих відділів піднебінних залоз щура на 14 добу спостереження. НРА маркування. Зб.: Об. х 100, Ок. х 10.

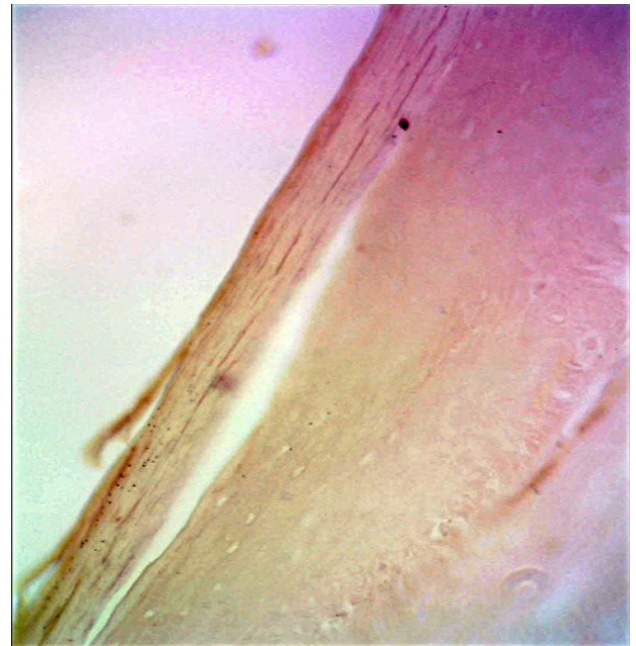


Рис. 12б. Зменшення інтенсивності маркування рецепторів до α -галактозоспецифічного лектину виноградного равлика на кератиноцитах зернистого, шипуватого і базального шарів епітеліальної пластинки залозистої зони твердого піднебіння щура на 30

добу спостереження. НРА
маркування. Зб.: Об. х 100, Ок. х 10.

Реакція з боку базальної мембрани кінцевих відділів знизилась з сильної до помірної, базальної плазмалеми – з сильної до слабкої, цитоплазми – залишилась сталою слабкою. Аналогічні зміни встановлені відносно структурних компонентів вивідних проток піднебінних залоз щурів на 14 – ту добу введення 1 % ефіру метакрилової кислоти (табл.6).

На 30 – ту добу спостереження в епітеліальній пластинці залозистої зони слизової оболонки твердого піднебіння щурів реакція з боку рогових лусочок залишилась сталою сильною, порівняно з попереднім терміном спостереження. Зниження ступеню зв'язування рецепторів до лектину виноградного равлика визначено в шипуватому, зернистому і базальному шарах до слабкого, порівняно з 14 – ої добою спостереження, реакція базальної мембрани залишалась сталою слабкою протягом всього терміну експерименту (рис. 12б.).

У власній пластинці залозистої зони твердого піднебіння щурів на 30 – ту добу спостереження експресія рецепторів до лектину виноградного равлика зменшилась до помірної в цитоплазмі фібробластів і колагенових волокнах. До слабкої зменшилась реакція рецепторів до НРА на ендотеліоцитах гемомікросудин, на базальній мембрані судин реакція залишилась сталою. З негативної до сильної змінилась реакція з боку внутрішніх еластичних мембран артеріол у власній пластинці.

Реакція з боку мастоцитів знизилась з дуже сильної до сильної, лімфоцити і макрофаги проявляли негативну реакцію (рис. 13а).

З боку кінцевих відділів піднебінних залоз на 30 – ту добу експерименту встановлено збереження слабкої інтенсивності експонування вуглеводних детермінант до лектину виноградного равлика в цитоплазмі епітеліоцитів. На базальній мембрані (сильна в інтактній групі та помірна на 14 – ту добу спостереження) відбулось зменшення експонування рецепторів до слабкої.

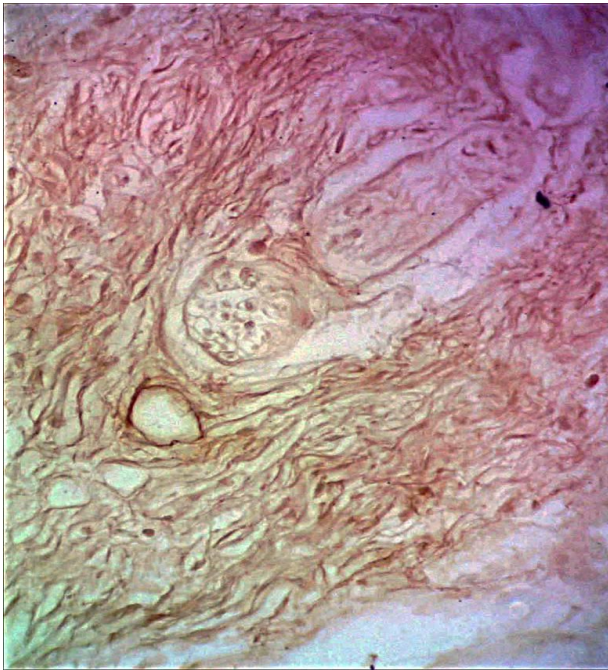


Рис. 13а. Посилення експресії до сильної α -галактозоспецифічного лектину виноградного равлика на еластичних мембранах артеріол та зменшення - на колагенових волокнах і фібробластах у власній пластинці залозистої зони твердого піднебіння щура на 30 добу спостереження. НРА маркування. 3б.: Об. х 100, Ок. х 10.

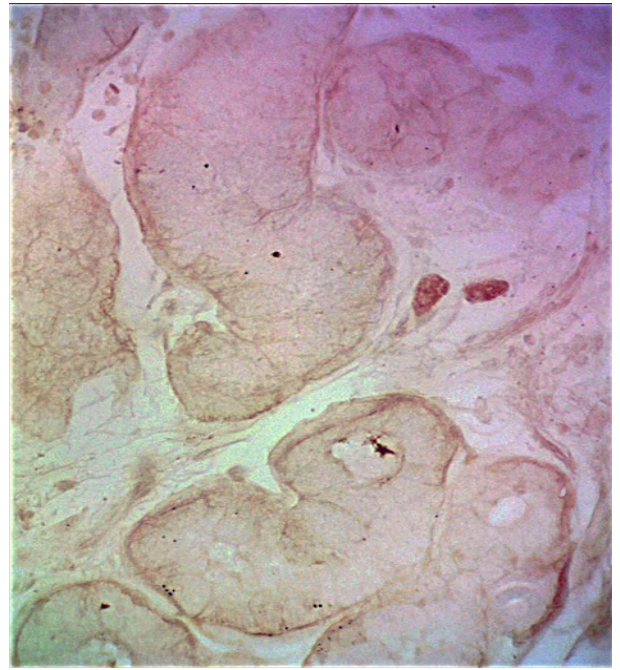


Рис. 13б. Зменшення експресії α -галактозоспецифічного лектину виноградного слимака на міоепітеліюцитах кінцевих відділів слинних залоз і мастоцитах у власній пластинці залозистої зони твердого піднебіння щура на 30 добу спостереження. НРА маркування. 3б.: Об. х 100, Ок. х 10.

Залишилась сталою, протягом експерименту, реакція на рівні слабкої в цитоплазмі епітеліюцитів кінцевих відділів, порівняно з попереднім терміном спостереження. З сильної до слабкої знизилась експресія рецепторів до лектину α -галактозоспецифічного лектину виноградного слимака на міоепітеліюцитах кінцевих відділів (рис. 13б).

Визначення специфічності зв'язування α -галактозоспецифічного лектину виноградного равлика з рецепторами структурних компонентів вивідних проток піднебінних залоз на 30 – ту добу спостереження визначило слабе маркування всіх вивчених компонентів – базальної мембрани, плазмолемми, цитоплазми міоепітеліоцитів та цитоплазми (табл.6).

Це свідчить про опосередковану дію метилового ефіру метакрилової кислоти на кінцеві відділи малих слинних залоз, динаміка експресії вуглеводних детермінант структурних компонентів яких мала низки показники під час всієї дії подразника, що спровокувало зміни в їх секреторної діяльності [40, 42].

Підсумок

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

Вживання комплексу харчових добавок призводить до зміни структурно-функціонального стану кінцевих відділів піднижньощелепних слинних залоз щурів, що виражалось достовірним зменшенням морфометричних параметрів діаметру зовнішнього, діаметру внутрішнього та висоти епітеліоцитів внаслідок первинної ендогенної дії складових комплексу харчових добавок зі збільшенням об'єму інтерстицію на ранніх стадіях експерименту, але в подальшому дія компенсаторно-відновлювальних реакцій

організму не призвела до повного відновлення, так як відбувалась постійна перебудова секреторного апарату серомукозних клітин, що підтверджувалось достовірним хвилеподібним збільшенням діаметру зовнішнього та висоти епітеліоцитів, на фоні зменшення діаметру просвіту. Активізація секретотворення пов'язана із реакцією піднижньощелепних слинних залоз на зміну характеру харчування, пов'язаного з присутністю харчових добавок та пербудовою основної частини секреторного апарату на користь білків, з появою окремих ділянок повного ослизніння, та є морфологічним підтвердженням переваги вуглеводного компоненту, і носить захисний характер по відношенню до дії складових комплексу харчових добавок на слизову оболонку як ротової порожнини, так і початкових відділів шлунково-кишкового тракту.

Застосування харчових добавок у комплексі викликає судинну реакцію судин слизової оболонки та підслизової оболонки сліпої кишки щурів та підслизової оболонки сліпої кишки щурів. У слизовій оболонці артеріоли реагували дилатацією на 13,47 % протягом першого тижня спостереження, а на четвертий тиждень сформувався спазм на 24,98 %. На 12-му тижні спостереження величина просвіту артеріол достовірно перевищувала контроль на 8,7 %, що було зумовлено розвитком компенсаторно-відновних процесів, спрямованих на відновлення перфузії крові в гемомікроциркуляторному руслі слизової оболонки. Метаболічна ланка в слизовій оболонки максимально зменшувала діаметр просвіту на четвертому-восьмому тижні на 16,04 % та 13,75 % достовірно та 13,75 % достовірно, що пов'язано з гіпергідратацією навколишньої сполучної тканини; з дванадцятого тижня кровотік поступово відновлювався. У венулах мінімальні значення характеризувалися четвертим тижнем експерименту, що знову ж таки пов'язано з гіпергідратацією в цей період експерименту. У підслизовому шарі зміни корелювали з тенденціями в слизовій оболонці. Значення діаметра просвіту були мінімальними на четвертому тижні

спостереження з подальшим відновленням до показників контрольної групи тварин.

При дії 1% розчину метилового ефіру метакрилової кислоти роговий шар епітелію мав посилену експресію рецепторів протягом всього терміну експерименту, що засвідчує подразнюючу дію ефіру. Тоді, як рецептори зернистого, шипуватого та базального шару підвищили показники норми лише на 14 добу - що доводить компенсаторний механізм адаптації до дії метакрилату структурних компонентів епітелію слизової оболонки залозистої зони твердого піднебіння щурів. Власна пластинка мала зміни фібробластів і колагенових волокон, які характеризувалися посиленням ступеня кон'югації з рецепторами до лектину виноградного равлика.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Donets IM, Yeroshenko H, Hryhorenko AS, Shevchenko KV, Kinash OV. Теоретичного обґрунтування та значення впливу нітриту натрію та понсо 4г на органи дихальної системи. Act. Probl. of the Modern Med. [інтернет]. 30, Грудень 2021 [цит. за 06, Червень 2024];21(4):173-7. доступний у: <https://visnyk-umsa.com.ua/index.php/journal/article/view/562>
2. Donchenko SV, Bilash SM, Severyn YuM. Vplyv naiposhyrenishykh kharchovykh dobavok na zdorovia liudyny. In: Pylypenko SV, redaktor. Biolohichni, medychni ta naukovopedahohichni aspekty zdorovia liudyny: materialy mizhnar. nauk.-prakt. konf. Poltava: Astraia, 2020. p. 23-5.
3. He K, Zhao L, Daviglus ML, Dyer AR, Van Horn L, Garside D, et al. Association of monosodium glutamate intake with overweight in Chinese adults: the INTERMAP Study. Obesity (Silver Spring). 2008;16(8):1875-80. doi:10.1038/oby.2008.274. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18535547/>
4. Beyreuther K, Biesalski HK, Fernstrom JD, Grimm P, Hammes WP, Heinemann U, et al. Consensus meeting: monosodium glutamate - an update. Eur J Clin Nutr. 2007 Mar;61(3):304-13. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602526. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17099425/>
5. Shi Z, Taylor AW, Wittert GA, Goldney RD, Gill TK, Farshid A, et al. Monosodium glutamate is not associated with obesity or a greater prevalence of weight gain over 5 years: findings from the North West Adelaide Health Study. Appetite. 2010 Aug;55(1):123-9. doi: 10.1016/j.appet.2010.05.012. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20470836/>
6. Gong L, Wang Z, Fan Y, Liu G, Wang L, Yang X, et al. High-dose monosodium glutamate exacerbates progression of atherosclerosis and induces arterial stiffness in rat. Sci Rep. 2017;7(1):4768. doi: 10.1038/s41598-017-04804-1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28642587/>

7. Fernstrom JD. MSG: A Scientific Overview. *Nutrition Today*. 2018;53(4):160-165. doi: 10.1097/NT.0000000000000288. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29958055/>
8. Yeroshenko G.A., Grygorenko A.S., Shevchenko K.V., Lysachenko O.D., Riabushko O.B., Pyvovar N.M., Klepets O.V. Influence of food additives complex on the morphology of villi of the rats' duodenum mucosa. *World of Medicine and Biology*. 2022;2(80):199-203.
9. Yeroshenko G.A., Yachmin A.I., Shevchenko K.V., Lysachenko O.D., Riabushko O.B., Sokolenko V.M., Sharlai N.M. Morphological and metric changes of the glandular apparatus of the rat stomach fundus under the effect of a complex of food additives. *World of Medicine and Biology*. 2022; 1 (79):189-194.
10. Zanziurescu A, Ungurianu A, Tsatsakis AM, Nițulescu GM, Kouretas D, Veskoukis A, Tsoukalas D, Engin AB, Aschner M, Margină D. A review of the alleged health hazards of monosodium glutamate. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2019;18(4):1111-34. doi: 10.1111/1541-4337.12448.
11. Wexler P., Editor. *Encyclopedia of Toxicology*. Reference Work. Third Edition. Academic Press; 2014. 5220 p.
12. Bousquet, Jeana, Bousquet J., Agache, Ioanad, et al. 2018. Differences in Reporting the Ragweed Pollen Season Using Google Trends across 15 Countries. *International Archives of Allergy and Immunology*. 176(3-4), 181-188
13. Aliakhnovich N, Shchurok I, Novikov D. The potential immunomodulatory activity of titanium dioxide and other food and drug dyes. *Allergy*; 74: 252-253
14. Lemoine A, Pauliat-Desbordes S, Challier P, Tounian P. Adverse reactions to food additives in children: A retrospective study and a prospective survey. *Arch Pediatr*. 2020;27(7):368-71.
15. Hordiienko LP, Neporada KS, Yeroshenko HA. Osoblyvosti morfolohichnykh zmin v slynnnykh zalozakh shchuriv za umov hlyutamatovoho ozhyrinnia. *Svit medytsyny ta biolohii*. 2015; 2(49): 93-96

16. Yeroshenko G.A., Koptev M.M., Bilash S.M., Shevchenko K.V, Yachmin A.I. Restructuring of rat lungs in acute immobilization stress and its correction. *World of Medicine and Biology*. 2019; 3(69):187-191
17. G. A. Yeroshenko, O. V. Vilkhova, D. R. Kramarenko O. S. Yakushko, A. I Yachmin. Remodeling of the duct system of the rat submandibular salivary glands in chronic ethanol intoxication. *Wiadomości Lekarskie* 2020; 73(1): 128-133
18. Min SN, Cong X, Zhang Y. Tricellulin Modulates Transport of Macromolecules in the Salivary Gland. *Journal of dental research*. 2019; Homep статьи: UNSP 0022034519896749
19. Blyshchak NB. Morfolohichni osoblyvosti budovy velykykh slynykh zaloz shchura v normi. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 32015; 2: 4(121): 233-5. [in Ukrainian].
20. Barchuk RR, Popadynets OH, Pastukh MB, Hryshchuk MI, Dubyna NM. Morfofunktsionalni osoblyvosti velykykh slynykh zaloz v umovakh normy ta patolohii. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2016; 2:1(128): 318-22. [in Ukrainian].
21. Roh S, Kim D, Black H. Association of xerostomia and ultrasonographic features of the major salivary glands after radioactive iodine ablation for papillary thyroid carcinoma. *American journal of roentgenology*. 2016; 207(5): 1077-1081.
22. Antakli S, Nejem L, Taftanaze R. Determination of food colorants (Ponceau 4R and brilliant black) by derivative spectrophotometry. *Res J Pharm Technol*. 2019; 12(12): 5937-5942. DOI: 10.5958/0974-360X.2019.01030.8
23. Budrewicz S, Banaszczyk M, Piotrowski J, Czerwińska M, Stachowska E. Allergens and food additives, including potentially harmful ones, present in food products that are preferred by children and adolescents. *Dev Period Med*. 2017; 21(2): 131-8.

24. Chakraborty SP. Patho-physiological and toxicological aspects of monosodium glutamate. *Toxicol Mech Methods*. 2019; 29(6): 389-396. doi: 10.1080/15376516.2018.1528649
25. 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].
26. 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
27. Oplatowska-Stachowiak M, Elliott CT. Food colors: Existing and emerging food safety concerns. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017; 57(3): 524-48. doi: 10.1080/10408398.2014.889652
28. Leão VF, Ferreira DM, Melo CM. Taurine supplementation prevents endothelial dysfunction and attenuates structural changes in aortas from hypothalamic obese rats. *Eur J Nutr*. 2019;58(2):551–563. doi:10.1007/s00394-018-1616-2
29. Althanoon SA, Taha AM. Histopathological changes on the pregnant rat's lung induced by sodium nitrite and monosodium glutamate. *Iraqi J Vet Sci*. 2022; 36(2): 419–424.
30. Sadowska J, Kuchlewska M. Effect of diet composition and mixture of selected food additives on the erythrocytic system and iron metabolism in peripheral blood of male rats. *Acta Sci Pol Technol Aliment*. 2011;10(4):497–506.
31. Nakama KA, Dos Santos RB, Serpa P. Organoleptic excipients used in pediatric antibiotics. *Arch Pediatr*. 2019 Oct;26(7):431–436. doi: 10.1016/j.arcped.2019.09.008.
32. Alhareb AO, Akil HBM, Ahmad ZAB. Poly (methyl methacrylate) denture base composites enhancement by various combinations of nitrile butadiene rubber/treated ceramic fillers. *J Thermopl Comp Mat*. 2017 Aug 1;30(8):1069-90.

33. Medeiros RJ, de Almeida OP, Leão JC, Gueiros LA. Lymphoepithelial infiltrate of palatal minor salivary glands: implications for diagnostic work-up. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2016 Dec;45(12):1626-9
34. Bilash VP, Grygorenko AS, Yeroshenko GA, Shevchenko KV, Tumoshenko YuV, Lysachenko OD, Zviaholska IM, Khilinska TV. The impact of the complex food additives on the glandular apparatus of the rat's duodenal mucosa. *World of medicine and biology*. 2021. Vol.78. № 4.P.196-202.
35. Fragoulis GE, Fragkioudaki S, Reilly JH, Kerr SC, McInnes IB, Moutsopoulos HM. Analysis of the cell populations composing the mononuclear cell infiltrates in the labial minor salivary glands from patients with rheumatoid arthritis and sicca syndrome. *J Autoimmun*. 2016 Sep;73:85-91
36. Dawes C, Pedersen AM, Villa A, Ekström J, Proctor GB, Vissink A, et al. The functions of human saliva: A review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Arch Oral Biol*. 2015 Jun; 60(6):863-74.
37. Cavalcante RB, Nonaka CF, Rabenhorst SH, da Costa Miguel MC, Pinto LP, de Souza LB. Pleomorphic adenoma and adenoid cystic carcinoma of salivary glands: E-cadherin immunoexpression and analysis of the CDH1-160C/A polymorphism. *Arch Oral Biol*. 2017 Jan;73:48-54.
38. Sliuna. Ee znachenye dlia zdorovia y rol pry zabolevaniakh [Ynternet]. Dostupno: <http://www.zubki.ru/index.php/2017/08/11/slyuna-ee-znachenie/>
39. Wang Z, Li W, Hong X, Su JZ, Hua H, Peng X, et al. Minor salivary glands function is decreased in hyposalivation-related diseases. *Arch Oral Biol*. 2016 Sep;69:63-70.
40. Yeroshenko G.A., Tymoshenko Yu.V. The dynamics of expression of the carbohydrate determinants of structural components of mucous membrane of glandular zone of hard palate in experimental hyposalivation. *World of medicine and biology*. 2018. Vol. 63, № 1. P. 123-126
41. Dvornyk VM, Kuz VS, Kuz GM. Characteristics of modern basic dental materials and their effect on the tissues of the oral cavity. *Actual. problem*

modern honey. Visn. Ukraine honey. stomatal Acad. 2014; 2(46):179-84.

42. Yeroshenko GA, Senchakovich YuV, Yeroshenko AI. Methacrylate-induced changes in metric parameters of rat palatine glands. Eur Int JSciTechn. 2015;4(3):132-5.

43. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and others scientific purposes/ Strasbourg: Council of Europe, 1986. No 123.52p.

44. 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.

45. Pronina OM, Koptev MM, SM Bilash SM, Yeroshenko GA. Response of hemomicrocirculatory bed of internal organs on various external factors exposure based on the morphological research data. World of Medicine and Biology. 2018; 1(63): 153-57.

46. Shpihelhalter D. Mystetstvo statystyky: Pryiniattia arhumentovanykh rishen na pidstavi danykh. TOV «Vydavnycha hrupa KM-BUKS»; 2023; 384 s. [in Ukrainian].

47. Kay R. Medical statistics. S. Karger Publishers Limited 2020; 108 p.

48. Shevchenko, K.V., Yeroshenko, G.A., Vilkhova, O.V., 2020. Remodeling of the duct system of the rat submandibular salivary glands in chronic ethanol intoxication. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*. 73 (1), 128-133.

49. Shkurupi V.A., Tsyrendorzhiev D.D., Saparbayev S.S. et al. Functionally state of lung macrophages after partial hepatectomy in mice // Bul. eksper. biol. med. 2008. 4, suppl. 1. 109–111.,

50. Basu RK. Kidney-lung cross-talk and acute kidney injury. *Pediatr Nephrol*. 2013;28(12):2239-48. doi: 10.1007/s00467-012-2386-3.

51. Bousquet, Jeana, Bousquet J., Agache, Ioanad, et al. 2018. Differences in Reporting the Ragweed Pollen Season Using Google Trends across 15 Countries. *International Archives of Allergy and Immunology*. 176(3-4), 181-188.

52. Valluzzi RL, Fierro V, Arasi S, Mennini M, Pecora V, Fiocchi A. Allergy to food additives. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019;19(3):256-262. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000528
53. Hirasawa K, Sato Y, Hosoda Y, Yamamoto T, Hanai H. Immunohistochemical localization of angiotensin II receptor and local renin-angiotensin system in human colonic mucosa. *J Histochem Cytochem*. 2002;50(2):275-282. doi:10.1177/002215540205000215
54. Khandagale A, Reinhardt C. Gut microbiota - architects of small intestinal capillaries. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2018;23(4):752-766. doi:10.2741/4614
55. Bilash SM, Donchenko SV, Pronina OM, Mykhailo M Koptev 1, Yaryna O Oliinichenko 1, Valentyna V Onipko 2, Volodymyr I Ischenko. Morphometric features of the elements of the hemomicrocirculatory bed in the cortex of the adrenal glands influenced by the food additives complex. *Wiad Lek*. 2022;75(6):1558-1563. doi:10.36740/WLek202206124
56. Hagihara GN, Lobato NS, Filgueira FP, et al. Upregulation of ERK1/2-eNOS via AT2 receptors decreases the contractile response to angiotensin II in resistance mesenteric arteries from obese rats. *PLoS One*. 2014;9(8):e106029. Published 2014 Aug 29. doi:10.1371/journal.pone.0106029
57. Reactive changes in the vessels of the rat's duodenal mucosa in response to the effect of complex food additives / Yeroshenko G.A., Grygorenko A.S., Shevchenko K.V., Lysachenko O.D., Sokolenko V.N., Khilinska T.V., Bilash V.P., Solod A.V. // *Світ медицини та біології*. - 2021. - № 2 (76). – С. 211-216.
58. Majewski M, Jurgoński A, Fotschki B, Juśkiewicz J. The toxic effects of monosodium glutamate (MSG) - The involvement of nitric oxide, prostanoids and potassium channels in the reactivity of thoracic arteries in MSG-obese rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2018;359:62-69. doi:10.1016/j.taap.2018.09.016
59. Nakadate K, Motojima K, Tanaka-Nakadate S. Dilatation of sinusoidal capillary and swelling of sinusoidal fenestration in obesity: an ultrastructural study. *Ultrastruct Pathol*. 2015;39(1):30-37. doi:10.3109/01913123.2014.947010

60. Remodeling of the gastric fundic vasculature under the effect of complex of monosodium glutamate, sodium nitrite and ponceau 4R / Ячмінъ А.І., Єрошенко Г.А., Шевченко К.В., Білаш С.М., Лисаченко О.Д., Соколенко В.М., Шарлай Н.М., Клепець О.В. // Світ медицини та біології. - 2021. - № 4 (78). – С. 255-261

61. Shevchenko KV, Yeroshenko GA, Yakushko OS, Kazakova KS, Kramarenko DR. Morphometric description of the exchange segment of microvasculature of rats' salivary glands in normal conditions and chronic ethanol intoxication. Wiad Lek. 2019;72(3):323-326.

62. Morphological and functional changes of the hepatic vascular bed under the conditions of modeling alcoholic hepatitis / Mykytenko A.O., Akimov O.Ye., Yeroshenko G.A., Neporada K.S. //Світ медицини та біології. - 2021. - № 3 (77). – С. 229-237

