

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)560823, факс (05322)560823

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

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

«_____» _____ 2023 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., прфесор

Г.А.Єрошенко

2023. 12.20

Рукопис закінчено 20 грудня 2023

СПИСОК АВТОРІВ

Керівник роботи:

завідувач кафедри
біології

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

Відповідальний виконавець:

доцент кафедри біології

Н.А.Улановська-Циба
(розділ 1, 2, 3.1)

Виконавці:

Доцент кафедри біології

А.В.Ваценко
(розділ 1, 2, 3.1)

Доцент кафедри біології

О.Б.Рябушко
(розділ 3.2, 3.3)

Доцент кафедри біології

Н.О.Передерій
(розділ 1, 2)

Ст. викладач кафедри біології

О.В.Кінаш
(розділ 3.1, 3.3)

Доцент кафедри біології

О.В.Клепець
(розділ 1, 3.1)

Доцент кафедри біології

К.В.Шевченко
(розділ 3.1, 3.2, 3.3)

Викладач кафедри біології,

А.С.Григоренко
(розділ 3.1, 3.3)

Аспірант кафедри біології

І.М.Донець
(розділ 3.2, 3.4)

Заочний аспірант кафедри біології

В.А. Синенко
(розділ 1, 2)

РЕФЕРАТ

Звіт по НДР

Проведено дослідження ультраструктурної організації слизової оболонки дванадцятипалої кишки, морфометричне дослідження діаметру просвіту судин великого та малого кола кровообігу легень, судин слизової стінки сліпої кишки та підслизової оболонки щурів в нормі та комплексної дії харчових добавок – глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо -4R.

При вивченні ультраструктурної організації слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів було встановлено, що дія комплексу харчових добавок призводить до загальних ультрамікроскопічних змін у слизовій оболонці дванадцятипалої кишки щурів, запустивши морфологічні механізми неспецифічного запалення у вигляді дистрофічних змін та розвиток апоптозу. На кінець експерименту адаптивно-пристосувальні механізми не призводять до повного відновлення, що на електронограмах проявлялось явищами диференціювання клітин з поруч розташованими клітинами на різних фазах апоптозу.

У роботі представлені результати морфометричного дослідження діаметру просвіту судин великого кола кровообігу, так і судин малого кола кровообігу легень щурів при комплексній дії харчових добавок. Встановлено, що вживання комплексу харчових добавок призводить до зміни морфометричних показників та на ранніх стадіях супроводжувалось спастичними реакціями легеневих судин малого та судин мікроциркуляторного русла великого кола кровообігу, що підтверджувалось зменшенням морфометричних показників діаметру просвіту. Протягом наступних термінів дослідження судини гемомікроциркуляторного русла великого кола кровообігу реагували збільшенням середніх значень морфометричних показників, причому всіх його ланок, як наслідок тривалої дії перш за все нітриту натрію на гладкі м'язи судин резистивної ланки та дії компенсаторно-відновлювальних механізмів у відповідь на підвищення тиску у легеневих судинах малого кола кровообігу на судини обмінної та

емнісної ланок великого кола кровообігу. На кінець експерименту повного відновлення морфометричних показників не відбувається, судини великого кола кровообігу залишились у декомпенсованому стані, що виражалось збільшенням середніх значень морфометричних показників діаметру просвіту судин.

У сучасних літературних джерелах недостатньо даних щодо впливу вживання харчових добавок на виникнення патологічних процесів в кишечнику. В експерименті використано 84 статевозрілих нелінійних щурів-самців. Щури контрольної групи споживали питну воду та перорально отримували фізіологічний розчин. Тварини дослідної групи отримували харчові добавки в наступних дозах: нітриту натрію (E250) - 0,6 мг/кг, глютамату натрію (E621) - 20 мг/кг, понсо 4R (E124) - 5 мг/кг. Відбір зразків для гістологічного дослідження проводили на 1, 4, 8, 12 та 16 тижднів. На ранніх строках спостереження було встановлено достовірне зменшення товщини стінки сліпої кишки тварин в ділянках локалізації асоційованої з кишечником лімфоїдної тканини. Реєстрували виражену реакцією лімфоїдної тканини у вигляді інтенсивної клітинної інфільтрації підслизової основи та слизової оболонки. Відбувалося порушення структури крипт та десквамація епітелію. На пізніх строках спостереження спостерігалось достовірне збільшення товщини стінки сліпої кишки в ділянках локалізації асоційованої з кишечником лімфоїдної тканини за рахунок набряку підслизової основи, часткового відновлення структур слизової оболонки.

ЗМІСТ

Вступ	6
1. Огляд літератури	9
2. Матеріали і методи	13
3.1. Особливості ультраструктурної організації стінки дванадцятипалої кишки щурів в нормі та при поєднаній дії комплексу харчових добавок	15
3.2. Структурна перебудова судинного русла легень щурів під впливом комплексу харчових добавок	26
3.3. Реактивні зміни в судинах слизової оболонки та підслизової основи стінки сліпої кишки щурів на вплив комплексу харчових добавок	35
4. Підсумок	45
5. Перелік посилань	47

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 0121U108234).

Мета дослідження: встановити динаміку змін метричних показників судини слизової та підслизової оболонки стінки сліпої кишки щурів у відповідь на дію комплексу харчових добавок, лімфоїдної тканини сліпої кишки в нормальних умовах та за комплексної дії харчових добавок, діаметру просвіту судин гемомікроциркуляторного русла великого кола кровообігу та легеневих судин малого кола кровообігу в нормі та при комплексній дії харчових добавок – глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо -4R. Дослідити ультраструктурних змін елементів слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів в нормі та при дії комплексу харчових добавок (глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R).

Завдання дослідження:

1. Вивчити особливості ультраструктурної організації дванадцятипалої кишки щурів в нормі та при поєднаній дії комплексу харчових добавок.
2. Визначити структурну перебудову судинного русла легень щурів під впливом комплексу харчових добавок.
3. Визначити реактивні зміни в судинах слизової стінки сліпої кишки та підслизової оболонки щурів на вплив комплексу харчових добавок.

Об'єкт дослідження – стінка дванадцятипалої кишки, легені та стінка сліпої кишки щурів.

Предмет дослідження – структурні компоненти стінки дванадцятипалої кишки щурів, судини слизової оболонки стінки сліпої кишки та судинного русла легень під впливом комплексу харчових добавок.

Методи дослідження:

гістологічний – для характеристики структурних змін судин слизової стінки сліпої кишки, судинного русла легень щурів в нормі та при поєднаній дії комплексу харчових добавок;

електрономікроскопічний – для гістофункціональної характеристики дванадцятипалої кишки щурів в нормі та при поєднаній дії комплексу харчових добавок;

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

морфометричний – для визначення кількісних параметрів структурних змін судин слизової стінки сліпої кишки, судинного русла легень щурів в нормі та при поєднаній дії комплексу харчових добавок;

методи варіаційної статистики – для встановлення об'єктивності одержаних результатів і визначення розвитку основних тенденцій структурних змін судин слизової стінки сліпої кишки, судинного русла легень щурів в нормі та при поєднаній дії комплексу харчових добавок.

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 крипт слизової оболонки 12-палої кишки щурів на ранніх термінах експерименту відбувається зменшення середніх значень морфометричних показників компонентів тіла крипт, зі зменшенням висоти епітеліоцитів, внаслідок безпосереднього впливу складових елементів харчових добавок, яке призводить до порушень мікроциркуляції у судинах гемомікроциркуляторного русла з наступним розвитком гіпоксії та виникненням запальної реакції внаслідок чого розвиваються наростаючі дистрофічні зміни у клітинах епітелію кишкових залоз яке призводить до зменшення середніх значень кількісного показника клітинного складу епітелію крипт.

Результатами власних досліджень за допомогою комплексної оцінки доведено, що вживання харчових добавок у комплексі 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 послідуєчим розвитком алергічної реакції та астматичного статусу з розвитком емфізематозного розширення легень.

Відновлення морфометричних показників внаслідок компенсаторно-відновлювальних реакцій не відбувається.

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Харчові добавки зазвичай не вважаються харчовим продуктом, але додаються до них з технологічною метою в процесі виробництва та у результаті стають невід'ємною їх частиною. Додавання таких сполук до продукції передбачено технологічним процесом. Однак, не всі харчові добавки є нешкідливими для здоров'я споживача. Мінімальну добову дозу споживання для більшості харчових добавок встановлено на рівні законодавства. Для проведення есперименту нами було обрано три харчові добавки, які мають різне призначення та найбільш часто комбінуються в продуктах харчування в якості консервантів, барвників та поліпшувачів смаку. Повідомляється про побічні реакції на харчові добавки у дітей [1-3, 16] та вплив харчових добавок, штучних підсолоджувачів на мікробіом кишечника людини та його здатність до ферментації волокон [2, 3, 17]. Згідно проведеного нами дослідження на вміст харчових добавок у продуктах вітчизняного та закордонного виробництва найбільш частіше використовуваними добавками були глутамат натрію, нітрит натрію та Понсо 4R. Аналіз літературних джерел свідчить про те, що більшість дозволених до використання харчових добавок спричиняють негативні ефекти на організм людини та тварин.

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 дії харчових добавок, а дані про їх поєднаний вплив відсутні [3, 14, 23].

Останнім часом зростає використання глутамату натрію, широко відомої харчової добавки (в тому числі для дитячого харчування) і складового компонента деяких вакцинних препаратів, викликає занепокоєння

у зв'язку з потенційним впливом на здоров'я людини [3, 4, 17]. Важко знайти напівфабрикати чи готові продукти, виготовлені промисловим способом, у яких не було б цієї добавки [3, 7, 24]. Критичний аналіз існуючої літератури показує, що багато з негативних наслідків вживання глютамату натрію для здоров'я є малоінформативними, оскільки засновані на надмірному дозуванні, яке не відповідає нормам, що зазвичай споживаються в харчових продуктах [7, 15]. Безпечність Е621 та вплив цієї речовини вимагає подальшого дослідження.

Групою українських науковців вивчалися структурно-функціональні зміни в стінці товстого кишечника щурів під дією глютамату натрію. В результаті досліджень встановлено, що тривале щодобове вживання глютамату натрію навіть у безпечних дозах призводить до виникнення морфологічних змін в стінці товстої кишки у вигляді вогнищевих запальних змін слизової оболонки, розладів кровообігу в стінці кишки, виникнення ерозивно-виразкових уражень, а також диспластичних змін [2, 7, 25].

В Україні харчову добавку Е-250 (нітрит натрію) широко використовують як фіксатор кольору при виготовленні м'ясних виробів [4, 5, 6, 19]. Хронічне навантаження нітритом натрію провокує розвиток окисного стресу (збільшення 2,3-бісфосфогліцерінової кислоти), запалення (підвищення рівня інтерлейкіну-1-бета, яке, в свою чергу, викликає різке збільшення активності iNOS), розвиток ендотеліальної дисфункції (збільшення фактора Вільбранда) [8, 12, 22]. Отруєння цією речовиною зумовлює розвиток метгемоглобінемії та летальні наслідки [8, 11, 22]. Нітрит натрію додається до м'ясних продуктів в якості консерванту, а також для поліпшення кольору та смаку [26, 30, 31]. Нітрит натрію має властивість приєднуватися до клітин крові і перешкоджати транспортуванню кисню, чинить шкідливий токсичний вплив на різні органи тіла [8, 27], обробка нітритом натрію значно збільшила маркери ниркової дисфункції, окисного стресу, запалення та апоптозу [3, 5, 28].

Доведено, що вплив комплексу нітриту натрію та глутамату натрію викликає зміни в легенях вагітних самок щурів у вигляді запальних та некротичних процесів [9, 32].

Понсо4R– барвник синтетичного походження, який має яскраво-червоний колір. Він відкриває цілу палітру відтінків: при додаванні жовтих або помаранчевих барвників отримуємо коричневий колір, а при змішуванні з синім барвником понсо дає фіолетове забарвлення [3, 13]. На даний час жодного природного барвника не спостерігалось, що демонструє проблему, яку слід дослідити в майбутньому. Важливо зазначити, що, хоча і є необхідними, ці речовини відповідальні за високу частоту алергічних реакцій [10, 13, 29].

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 норми зазвичай перевищуються, що підсилює їх алергенність [4].

Відомо, що у функціонуванні легень беруть участь дві основні системи – повітряносні та кровоносні шляхи, що структурно поєднуються інтерстиціальною стромою, яка пролягає по всій легеневій тканині та об'єднує різні її частини [1].

Кровообіг в легенях має систему, яка забезпечує газообмін (судини малого кола), та систему, що кровопостачає тканини повітряноносних шляхів і судин малого кола (судини великого кола кровообігу). Як відомо, в плані забезпечення дихання, гемодинаміку можна розглядати перш за все, починаючи з судин малого кола, однак значення його було оцінено лише після того коли кровообіг вивчається в цілому.

Комплекс харчових добавок нітрат натрію, нітрит калію, бензойна кислота, сорбінова кислота та глутамат натрію на метаболізм заліза, що зумовлює зниження кількості еритроцитів, зниження показників гематокриту та гемоглобіну [19]. При пероральному введенні комплексу харчових

барвників, що містить понсо 4R, вагітним самкам щурів, у їх нащадків виявляються зміни структури білків гіпокампу [19, 20]. Вміст барвників понсо 4R і тартразину в препаратах, що використовуються у педіатричній практиці. Вірогідно зумовлюють часті алергічні реакції у дітей [20, 31].

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

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота проведена на 84 статевозрілих нелінійних щурах-самцях. Контрольна група щурів вживала питну воду і отримувала перорально фізіологічний розчин. Щурам експериментальної групи, за умов вільного доступу до води, давали нітрит натрію (E250) - 0,6 мг/кг, глютамату натрію (E621) - 20 мг/кг, понсо 4R (E124) - 5 мг/кг в 0,5 мл дистильованої води 1 раз на добу перорально. Дози харчових добавок вдвічі були меншими за допустиму норму у харчових продуктах. Оцінку адаптивної поведінки щурів проводили за допомогою тесту відкрите поле [12].

Тварин виводили з експерименту через 1, 4, 8, 12 та 16 тижнів шляхом передозування тіопенталового наркозу. Після евтаназії тварин, фрагменти стінки 12-палої кишки фіксували у 2,5 % розчині глютарового альдегіду. Потім шматочки стінки 12-палої кишки ущільнювали епон-812 за загальноприйнятою методикою [21]. Електронномікроскопічне дослідження проводили на базі лабораторії електронної мікроскопії Інституту морфології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (директор інституту – д.мед.н., професор З.М. Небесна). Ультратонкі зрізи виготовляли на ультрамікротомі LKB-3 (Швеція). Контрастування зрізів проводили спочатку в 1 % розчині уранілацетату на метанолі, а потім – у цитратом свинцю за Reynolds [1]. Вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ – 125 К (серійний номер 38-76, ТУ 25-07-871-70) при прискорюючій напрузі (50 – 75) КВт.

При дослідженні судинного русла легень фрагменти легень фіксували у 10 % розчині формаліну. Потім шматочки легень ущільнювали у парафін за загальноприйнятою методикою [9]. 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 макрофотографування та морфометричне дослідження. Статистичну обробку морфометричних даних проводили з використанням програми Excel [2].

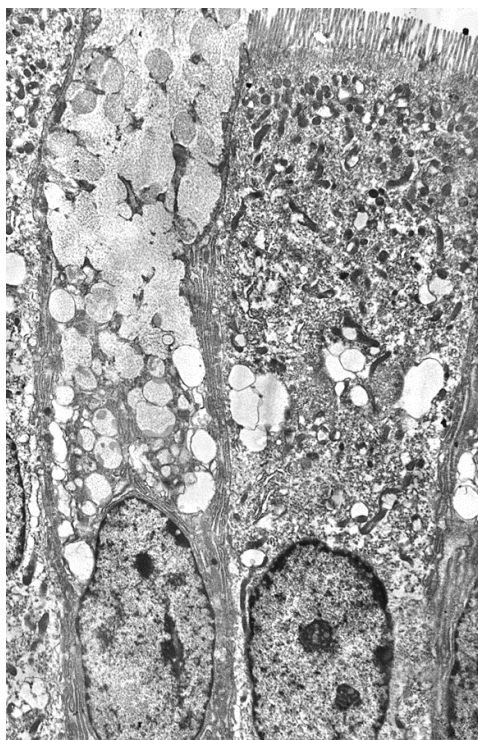
При дослідженні змін в судинах слизової стінки сліпої кишки сліпу кишку видаляли і фіксували 10% розчином нейтрального формаліну. Матеріал промивали та готували до парафінування за стандартною методикою [6, 8]. Зрізи товщиною 5-10 мкм отримували на ротаційному мікротомі HistoLine. Гістологічні зрізи забарвлювали гематоксиліном та еозином. Серія мікрофотографій гістологічного предметного скла з об'єктивів 4x і 10x була зроблена мікроскопом Levenhuk D740T, підключеним до цифрової камери комплексу 5,1 Мрх. Фотофіксацію та морфометрію проводили в програмному забезпеченні Levenhuk Lite. Дані були виражені як середнє значення $\pm$ стандартна похибка середнього. Статистичну обробку морфометричних даних проводили за допомогою програмного забезпечення Excel, які аналізували за допомогою параметричного t-критерію Стюдента. Крім того відмінності при $p < 0,05$ вважали статистично значущим.

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" [6].

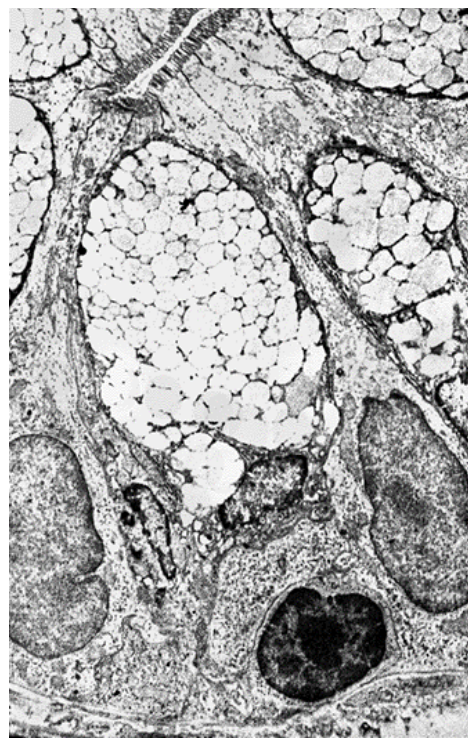
РОЗДІЛ 3

3.1. Особливості ультраструктурної організації стінки дванадцятипалої кишки щурів в нормі та при поєднаній дії комплексу харчових добавок

Електронно-мікроскопічне дослідження дванадцятипалої кишки щурів контрольної групи показало, що слизова оболонка у щурів має типову будову, утворює ворсини та крипти, поверхня яких вкрита одношаровим призматичним мікроворсинчастим епітелієм, з різним клітинним представництвом (Рис. 3.1а та 3.1б).



а



б

Рис. 3.1. Келихоподібні клітини, ендокриноцит та ентероцити з облямівкою у складі епітелію ворсин та крипт щурів контрольної групи. Електронограма. 3б. X 8000.

На поверхні мікроворсинок розміщувався глікокалікс, який був представлений глікопротеїдами та ліпопротеїдами. На бічній поверхні

апикальної частини клітин, за рахунок мікрофіламентів поєднаних з міжклітинними контактами, ентероцити з'єднувалися між собою, та закривали сполучення між просвітом кишки та міжклітинним простором. Епітеліальні клітини ворсин склалися в основному з ентероцитів з обляміркою та келихоподібних клітин.

Ентероцити мали призматичну форму в базальній частині яких знаходилися ядра, які, здебільшого, були овальної форми. В ядрах переважав еухроматин та візуалізувалось по декілька ядерець. Периферичний конденсований гетерохроматин виявлявся у вигляді глибок, розташованих кільцем по периферії ядра.

Біля ядра розташовувалась гранулярна ендоплазматична сітка. Комплекс Гольджі був розташований над ядром, причому його цистерни лежали вертикально по відношенню до ентероцита.

Велика кількість мітохондрій була розташована по всьому периметру клітини. Пухирці гладкої ендоплазматичної сітки, лізосоми та везикули були зміщені до апикальної частини клітинта локалізувалися біля їх термінальної частини.

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

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

У епітелії слизової оболонки дванадцятипалої кишки виявлялись ЕС, ECL та Р-клітини.

Потрібно зазначити, що ендокриноцити дванадцятипалої кишки при електронно-мікроскопічному дослідженні мали ряд загальних рис, що виражалось скупченням секреторних гранул в базальних відділах цитоплазми, розташовуванням апарату Гольджі у надядерній частині що, насамперед, і визначало морфологічну полярність ендокриноцитів. Ендокриноцити не досягали просвіту дванадцятипалої кишки. Вони розташовувались біля судин гемомікроциркуляторного русла, що визначало виділення секрету через базальну або базально-латеральну поверхню, який впливав на сусідні компоненти.

При вживанні комплексу харчових добавок глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R на 4-му тижні експерименту у криптах спостерігалися явища набряку, що призвело до розширення венул власної пластинки слизової оболонки, стінка яких була потоншена, у просвіті майже не визначались форменні елементи крові, ендотеліоцити приймали плоску форму, на адлюмінальній поверхні спостерігалось явище адгезії лейкоцитів до стінки судин, плазма крові утворювала електронно прозорі вакуолеподібні структури.

Просвіти капілярів також були розширені, з відсутніми форменними елементами крові. У криптах визначалась переважна більшість малодиференційованих екзокриноцитів, ядра яких були переважно овальної форми, іноді з попдинокими інвагінаціями.

Комплекс Гольджі слабо диференціювався, він був розташований над ядром, пристінково оточений лізосомами та секреторними везикулами, які зміщувалися ближче до ядра. Клітини знаходилися на стадії диференціювання у клітини Панета.

Клітини Панета були розташовані на дні крипти поодинокі, або групами.

Вони характеризувалася великим округлим ядром біля якого були розташовані мітохондрії, комплекс Гольджі зміщений в базальну частину клітини, цистерни ендоплазматичної сітки в базальних відділах клітини були розширені.

ЕС-клітини розташовані серед стовпчастих епітеліоцитів без облямівки у крипті. Ядро було округлої форми. Ендоплазматична сітка місцями мала розширення та розриви, тубули були розгалуженими. Комплекс Гольджі розташовувався пристінково. Гранули з ендокринним секретом були деформовані, різного діаметру, подекуди в деяких гранулах було незначне запусіння (Рис. 3.2).

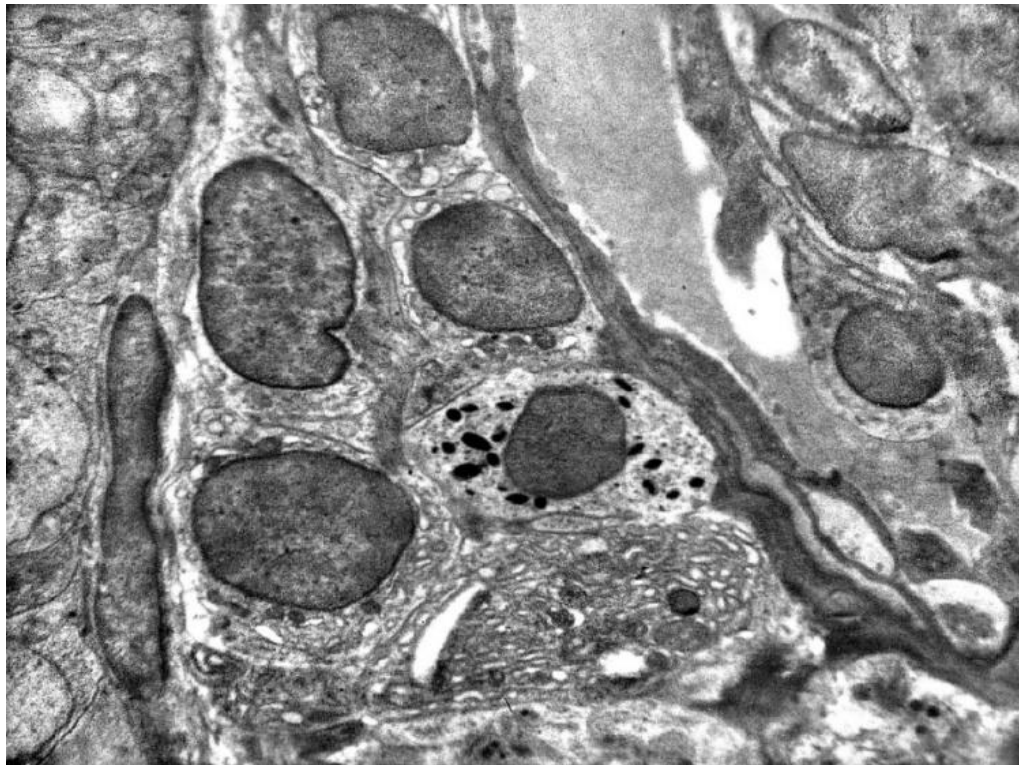


Рис. 3.2. Розвиток набряку у криптах слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів при вживанні комплексу харчових добавок. Електронограма. 3б. X 6000.

Протягом експерименту з 8 по 12 тиждень спостерігалася картина напруженості місцевого імунітету, що проявлялось появою великої кількості лімфоцитів (Рис. 3.3), макрофагів (Рис. 3.4) та еозинофілів (Рис. 3.5) серед

представництва клітин епітелію слизової оболонки дванадцятипалої кишки, для реалізації імунної відповіді та неспецифічних запальних реакцій.

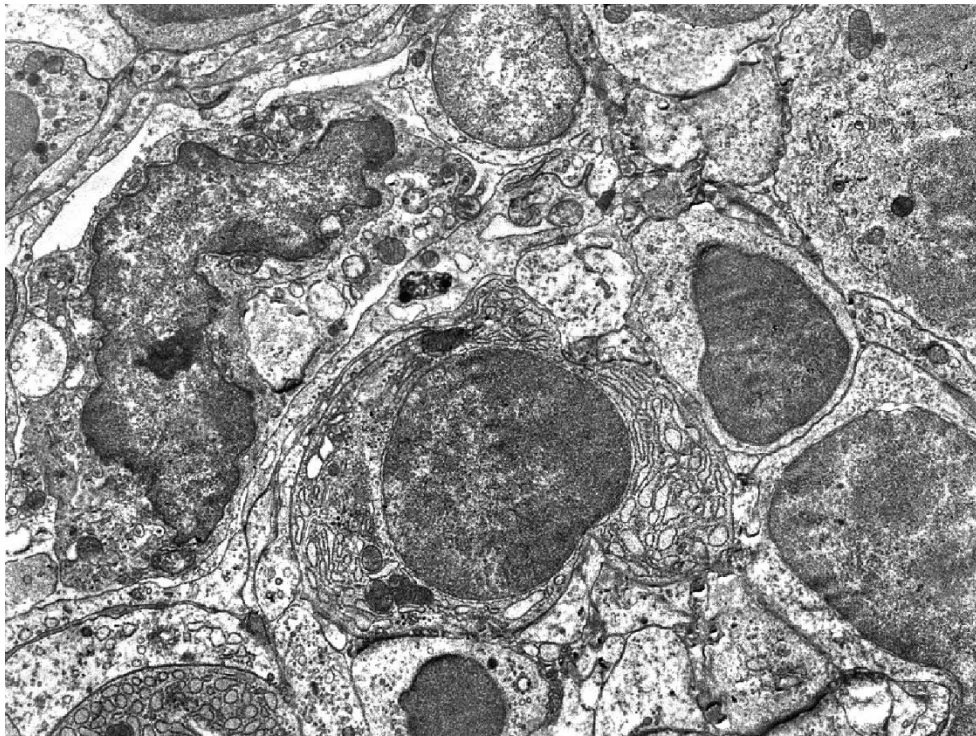


Рис. 3.3. Лімфоцит у складі епітелію крипт дванадцятипалої кишки щурів на 8 тиждень експерименту. Електроннограма. 36. X 6000.

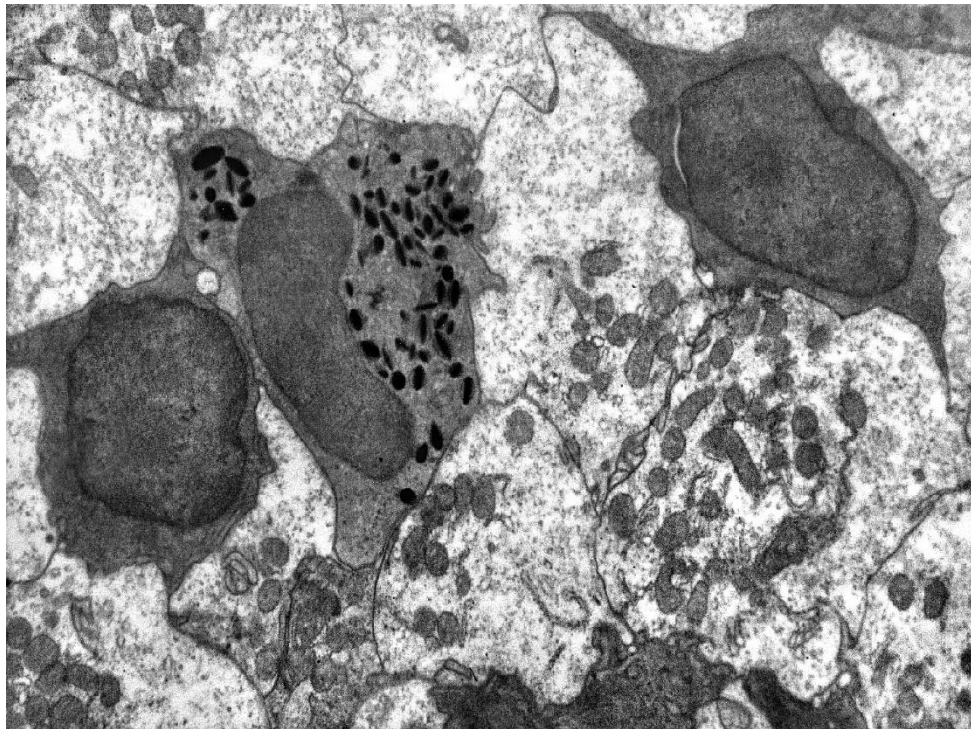


Рис. 3.4. Макрофаги та ЕС- клітина у криптах на 8 тиждень вживання глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R. Електроннограма. 3б. X 6000.

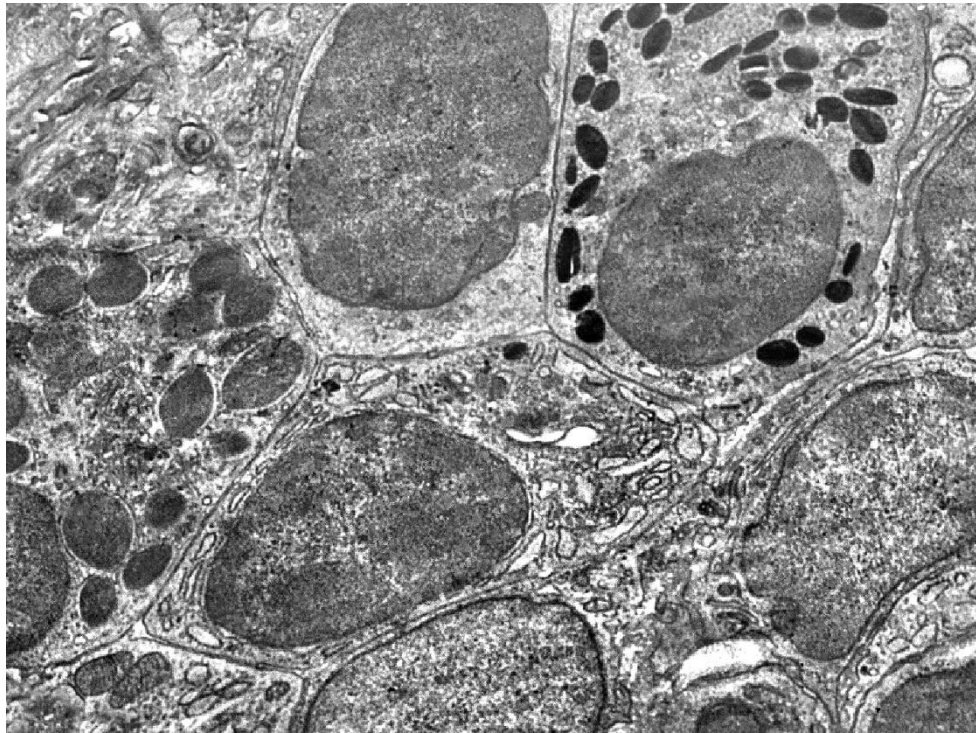


Рис. 3.5. Еозинофіл поруч із Р-клітиною у епітелії крипт на 8 тижні експерименту. Електроннограма. 3б. X 6000.

Серед клітин Панета, з незміненою структурою, з великим та округлим ядром, біля якого були розташовані мітохондрії, над ядром знаходився комплекс Гольджі, ендоплазматична сітка була не змінена та рівномірно оточувала ядро, знаходились також клітини Панета з явищами апоптозу. Ядра цих клітин були деформовані, s-образної форми, знаходились на різних стадіях каріопікнозу, глибини гетерохроматину великі та були розміщені по периферії ядра. В неоднорідній цитоплазмі відмічалась велика кількість вакуолей, спостерігалось розширення та руйнація цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки (див. рис. 3.3).

ЕС-клітини мали витягнуту форму. Їх ядра були темні, приймали бобоподібну форму і досягали базальної частини цитоплазми. Секреторні гранули були розташовані не рівномірно, утворювали скупчення та мали

різноманітну форму: від бобоподібної до видовженої овальної. Цитоплазма проявляла високу електронну щільність. По всім наявним показникам клітини знаходилися на стадії гіпертрофії, та стадії гіперсекреції, оскільки внаслідок негативної дії комплексу харчових добавок кишківник реагував виділенням великої кількості слизового секрету, як захисна реакція на пряму дію хімічних речовин на слизову оболонку, що відбувається під дією серотоніну, який виробляють ЕС-клітини. Екзокриноцити мали електронно прозору цитоплазму та виявляли відсутність гранул з секретом, мітохондрії були зменшені та розташовувалися групами (див. рис. 3.4).

На 12-му тижні при електронно мікроскопічному дослідженні у екзокриноцитах кишкових залоз простежувались явища апоптозу на різних стадіях прояву. Ядра були деформовані, у деяких клітинах спостерігалась сегментація ядер та зникнення ядерця. Цитоплазма зерниста, в ній виявлялась велика кількість електронно-прозорих вакуолей. Кількість мітохондій знижена, вони проявляли поліморфізм та були зменшені за розмірами (Рис. 3.6).

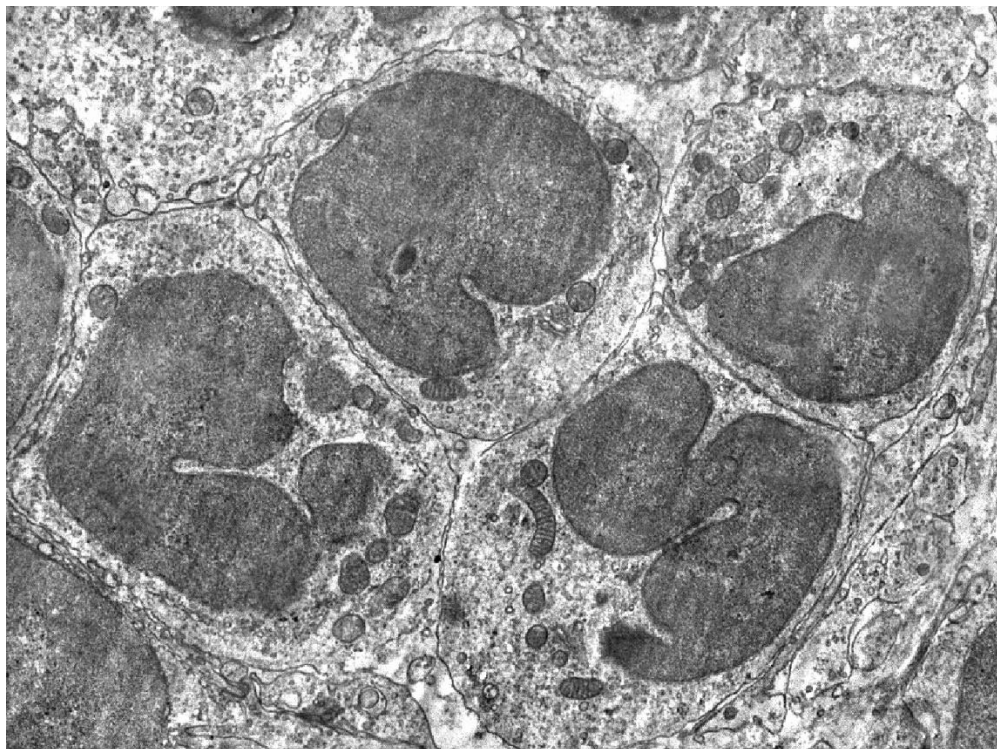


Рис. 3.6. Явища апоптозу та сегментація ядер у ентероцитах епітелію крипт дванадцятипалої кишки щурів на 12 тижень експерименту. Електроннограма. 3б. X 6000.

Протягом спостереження після 12-го тижня експерименту при електронно-мікроскопічному дослідженні було відмічено збільшення кількості Р-клітин серед клітинного представництва крипт 12-палої кишки щурів. Ці клітини являли собою популяцію з дрібними гранулами. В їх цитоплазмі ядра були видовженої форми, які займали майже увесь об'єм клітин. Гранулярна ендоплазматична сітка була добре розвинута, знаходилась в над'ядерній зоні поряд із комплексом Гольджі, з дуже малими цистернами. У цитоплазмі були наявні круглі гранули, дрібні, зі світлим обідком. Ці гранули містили в собі бомбезин, який, як відомо, в свою чергу впливав на секрецію та скорочення гладких міоцитів (Рис. 3.7).

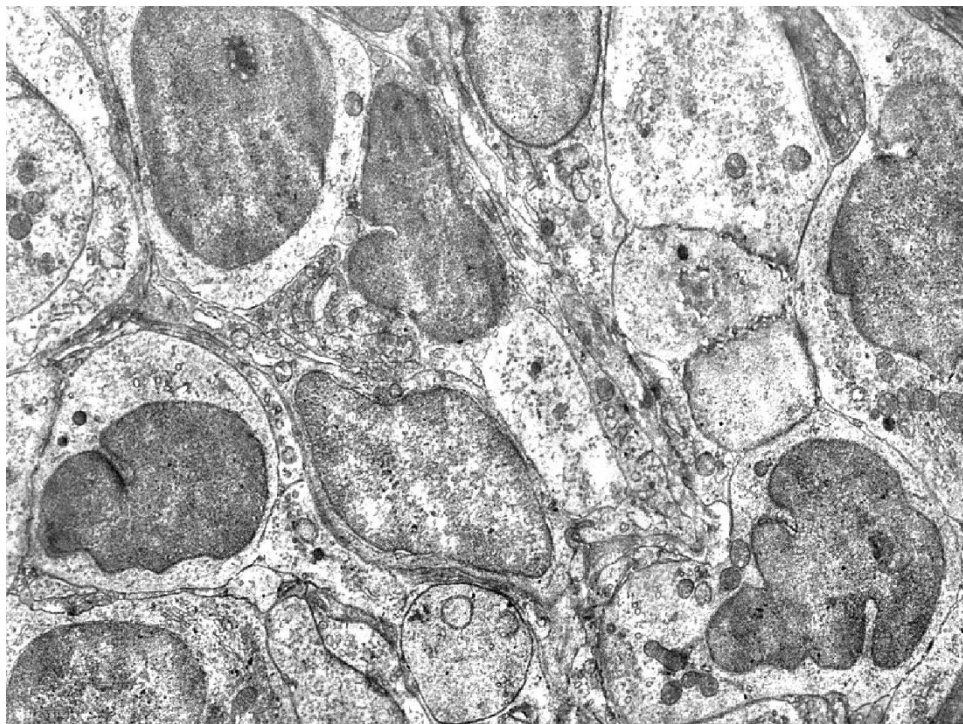


Рис. 3.7. Р-клітини поруч з ентероцитами з деформованими ядрами на 12 тижень вживання комплексу харчових добавок. Електроннограма. 3б. X 6000.

На кінець експерименту у клітинах епітелію слизової оболонки дванадцятипалої кишки було відмічене підвищення процесів диференціювання екзокриноцитів внаслідок компенсаторно-відновлювальних реакцій організму на дію альтеративних факторів. Клітини мали ядра округлої форми, але ще з переважанням у ядрі гетерохроматину, в цитоплазмі відмічалось збільшення чисельності мітохондрій, але вони мали невеликі розміри та розміщувалися групами. Лізосоми та невелика кількість секреторних гранул були розташовані навколо ядра. В цитоплазмі виявлялись полісоми, що свідчило про підвищення синтезу білку на побудову структурних компонентів клітин, цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки були розташовані в навколо ядерного просторі, дрібні, над ядром був розташований комплекс Гольджі. Слід відмітити, що на електонно-мікроскопічному рівні поряд з клітинами на стадії диференціювання були розташовані клітини з деформованими ядрами та ділянками запустіння в цитоплазмі, що свідчило про паралельні процеси дистрофічних змін клітин епітелію крипт та явищами апоптозу (Рис. 3.8).

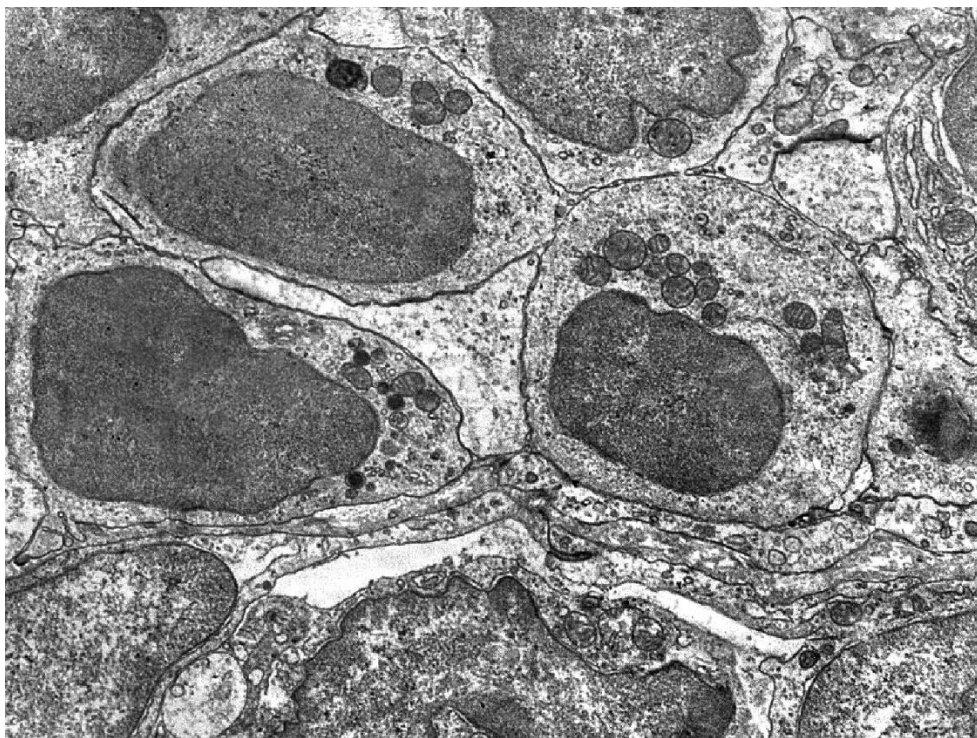


Рис. 3.8. Диференціювання екзокриноцитів епітелію крипт на 16 тиждень вживання глютаму натрію, нітриту натрію та Понсо 4R. Електронограма. 36. X 6000.

Таким чином, при вивченні ультраструктурної організації слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів було встановлено, що клітини епітелію ворсин складаються, у переважній більшості, з ентероцитів з облямівкою, які мали призматичну форму. На апікальній поверхні цих клітин була наявна посмугована облямівка з безліччю мікроворсинок. Келихоподібні клітини були розташовані поодинокі між стовпчастими епітеліоцитами з посмуговою облямівкою та без неї. Стовпчасті епітеліоцити без облямівки переважали у епітеліальному вистеленні крипт, на дні яких були розміщені клітини Панета. На всьому протязі кишкових залоз розташовані поодинокі ендокринні клітини: ЕС, ECL та Р-клітини, які мали низку загальних ознак: скупчення секреторних гранул в базальних відділах цитоплазми, комплекс Гольджі був розміщений в над'ядерній частині, що визначало морфологічну полярність ендокриноцитів. Ядра були світлі, овальної форми і досягали базальної частини цитоплазми. Секреторні гранули розташовувались рівномірно та мали різноманітну форму: від видовженої овальної до бобоподібної. Власна пластинка представлена пухкою волокнистою неоформленою сполучною тканиною, з судинами мікроциркуляторного русла – артеріолами, капілярами та венулами, що дає змогу зробити висновок, що слизова оболонка дванадцятипалої кишки щурів відповідає такій у людини та може бути використана у проведенні експерименту для отримання достовірних результатів. При вживанні комплексу харчових добавок внаслідок прямої безпосередньої дії хімічних речовин на ранніх стадіях експерименту відбувається спазм обмінної та резистивної ланок [15], на що слизова оболонка реагувала явищами неспецифічного запалення з послідуємим розвитком набряку та при

електронно-мікроскопічному дослідженні мало наступні ознаки: ядра епітеліоцитів з посмуговою облямівкою мали овальну, подекуди неправильну форму з інвагінаціями, ендоплазматична сітка візуалізувалась частково, зі слабо вираженим комплексом Гольджі. Секреторні гранули келихоподібних клітин мали запусіння і деформацію. Ядра були зміщені ближче до базальної мембрани, а апарат Гольджі був розташований між ядром та слизовим секретом, ендоплазматична сітка була ущільнена. Ядра ендокриноцитів були більш овальної форми та у переважної більшості деформовані. Комплекс Гольджі розташовувався ближче до базальної мембрани. Ендоплазматична сітка місцями мала розширення та розриви, з розгалудженими тубулами. Гранули з секретом були деформовані, в де яких було незначне запусіння.

Спостерігались зміни у судинах гемомікроциркуляторного русла, що проявлялось розширенням венул власної пластинки слизової оболонки, з явищами адгезії лейкоцитів до стінки судин, плазма крові утворювала електронно прозорі вакуолоподібні структури, просвіти капілярів також були розширені, з відсутніми форменими елементами крові.

Дані зміни свідчили про розвиток набряку, та запуску процесів підсилення місцевого захисного бар'єру, що на електронограмах підтверджувалось наявністю серед клітин епітелію макрофагів та лімфоцитів, а наявність еозинофілів (див. рис. 3.5) свідчила про неспецифічну алергічну імунну реакцію, вочевидь на присутність барвника Понсо 4R. В подальшому у клітинах епітелію слизової оболонки дванадцятипалої кишки були наявні ознаки дистрофічних змін, що проявлялось деструктуризацією цитоплазми клітин, деформацією ядер та наявністю різноманітних вакуолей. Явища каріопікнозу у клітинах Панета, та інвагінацій у ядрах стовпчастих епітеліоцитів свідчили про наявність апоптичних проявів. На кінець експерименту адаптивно-пристосувальні механізми не призводять до повного відновлення, що на електронограмах проявлялось явищами диференціювання клітин з поруч розташованими клітинами на різних фазах апоптозу.

3.2. Структурна перебудова судинного русла легень щурів під впливом комплексу харчових добавок

Морфометричне дослідження діаметру просвіту судин гемомікроциркуляторного русла великого кола кровообігу легень щурів показало, що у контрольній групі тварин діаметр просвіту артеріол становив 24.76 ± 0.29 мкм, діаметр просвіту капілярів дорівнював 4.11 ± 0.17 мкм, та у венул був 49.43 ± 0.27 мкм (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Морфометрична характеристика елементів ГМЦР великого кола кровообігу легень щурів

Параметри	Судини гемомікроциркуляторного русла		
	Діаметр просвіту артеріол	Діаметр просвіту капілярів	Діаметр просвіту венул
Контрольна група	24.76 ± 0.29	4.11 ± 0.17	49.43 ± 0.27
1 тиждень	22.89 ± 0.17 *	3.34 ± 0.11 *	49.42 ± 0.30
4 тиждень	13.87 ± 0.08 *.*	5.53 ± 0.13 *.*	39.82 ± 0.15 *.*
8 тиждень	24.05 ± 0.26 *.*	5.98 ± 0.11 *.*	42.64 ± 0.19 *.*
12 тиждень	26.17 ± 0.12 *.*	6.26 ± 0.16 *.*	42.07 ± 0.13 *.*
16 тиждень	25.33 ± 0.36 *.*	7.20 ± 0.08 *.*	50.51 ± 0.61 *.*

Примітки: * – $p < 0.05$ порівняно з контрольною групою; ** – $p < 0.05$ порівняно з попереднім терміном спостереження.

У інтерстиційній легеневій сполучній тканині визначались колагенові волокна та фібробласти.

Стінка артеріол побудована з трьох шарів, та складалась із внутрішнього шару ендотеліоцитів, розташованих на базальній мембрані, які мали видовжену

форму, внутрішня еластична мембрана відмежовувала середній шар з гладком'язових клітин. Зовні розміщувались адвентиційні клітини (рис. 3.9).

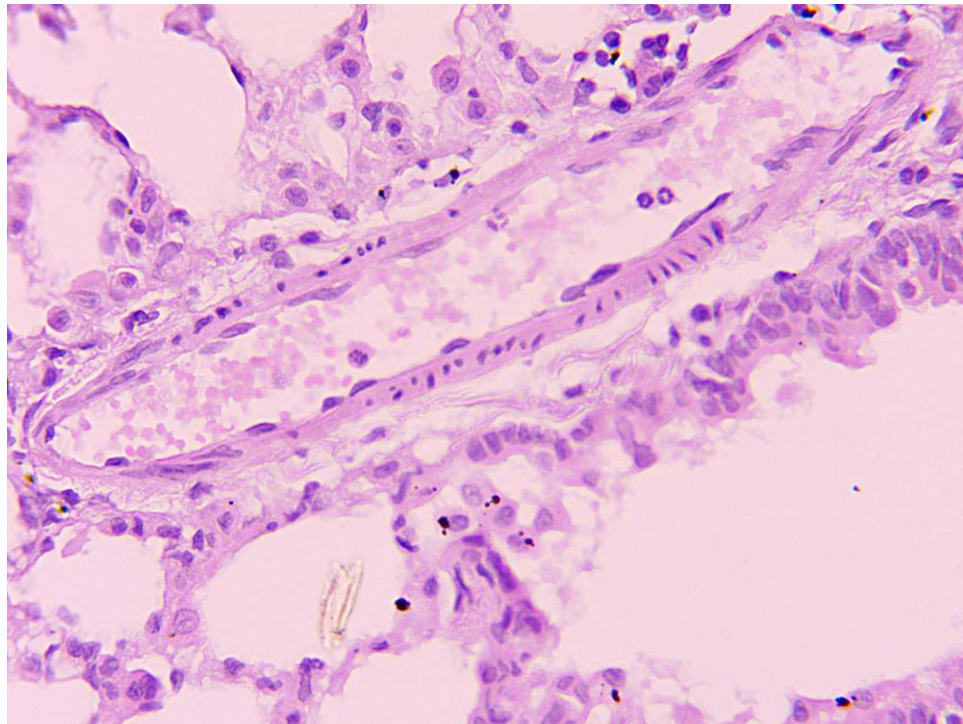


Рис. 3.9. Артеріола у інтерстиційній тканині легень щурів контрольної групи. Заб.: г.-е. Зб.: ок. 10, об. 40.

Вживання комплексу харчових добавок через 1 тиждень експерименту призвело до зменшення середніх значень діаметру просвіту артеріол на 7.55 %, що становило 22.89 ± 0.17 мкм, капілярів на 18.73 %, що складало 3.34 ± 0.11 мкм, але діаметр просвіту венул достовірно не відрізнявся від середніх значень у контрольній групі щурів, що складало 49.42 ± 0.30 мкм ($p < 0.05$) (див. табл. 3.1).

Через 4 тижні експерименту вживання глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R резистивна ланка реагувала достовірним зменшенням середніх значень діаметру просвіту на 39.41 % ($p < 0.05$), порівняно с попереднім терміном, які становили 13.87 ± 0.08 мкм, що також достовірно було значуще меншим і за значення в контрольній групі тварин на 43.98 % ($p < 0.05$).

Судини обмінної ланки реагували достовірним збільшенням просвіту на 65.57 %, у порівнянні з результатами на 1- й тиждень експерименту, що також на 34.55 % було більшим за показники контрольної групи ($p < 0.05$). Середні

значення діаметру просвіту капілярів на 4- й тиждень становили 5.53 ± 0.13 мкм. З боку ємнісної ланки відмічалось зменшення середніх значень до 39.82 ± 0.15 мкм, що достовірно на 19.43 % було меншим за показники попереднього терміну експерименту, та на 19.44 % було меншим за його значення в контрольній групі ($p < 0.05$) (див. табл. 3.1).

Просвіт артеріол був нерівномірним, внутрішня еластична мембрана мала звивистий хід, у середній оболонці визначались гладкі міоцити зі світлою цитоплазмою. Периваскулярно спостерігались явища набряку та лейкоцитарної інфільтрації з боку альвеолярної поверхні, капіляри з прилеглої лімфоїдної тканини були розширені, у просвіті відсутні форменні елементи крові, ендотеліоцити приймали сплющену форму (рис. 3.10).

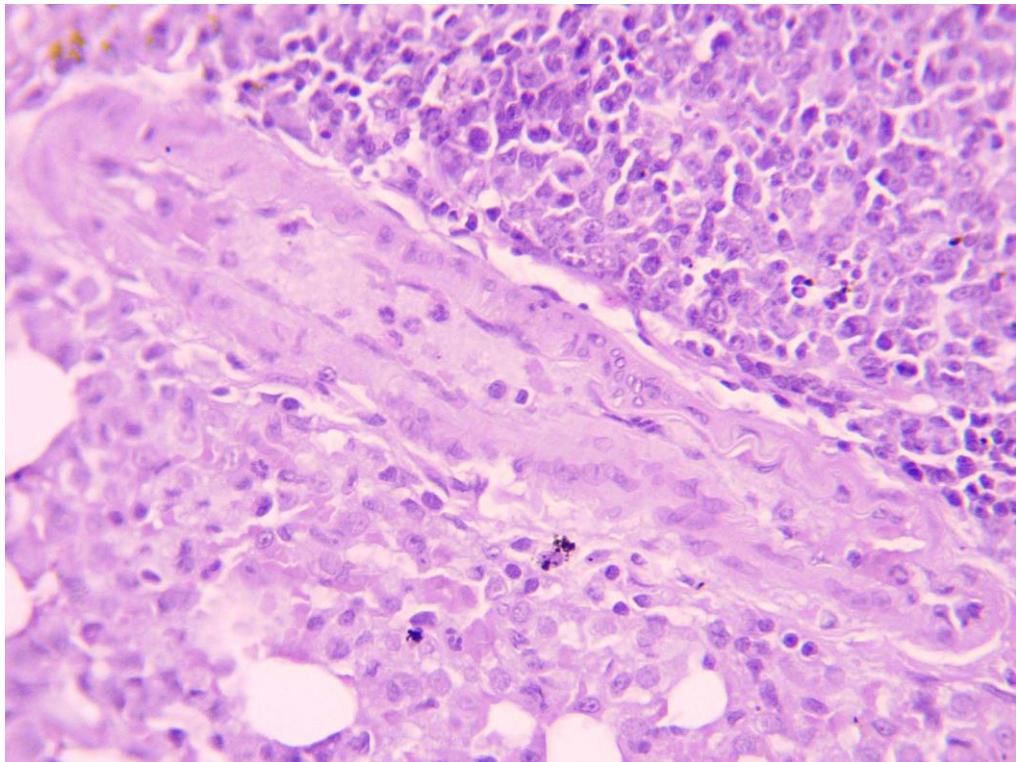


Рис. 3.10. Спазм артеріоли великого кола кровообігу легень щурів на 4- й тиждень вживання комплексу харчових добавок. Заб.: г.-е. Зб.: ок. 10, об. 40.

При комплексній дії харчових добавок на 8 тиждень відбулося достовірно значуще збільшення середніх значень діаметру просвіту артеріол на 73.40 %, порівняно з результатами отриманими на 4 тиждень, що було достовірно меншим за показники контрольної групи на 2.87 % ($p < 0.05$). Значення діаметру

просвіту артеріол на 8 тиждень становили $24.05 \pm 0.26 \text{ мкм}$ ($p < 0.05$). Морфометричні показники діаметру просвіту капілярів достовірно збільшились, як порівняно з попереднім терміном дослідження на 8.14 % ($p < 0.05$), так і у порівнянні з контрольною групою на 45.50 % ($p < 0.05$), що дорівнювало $5.98 \pm 0.11 \text{ мкм}$.

Венули на 8-й тиждень реагували розширенням просвіту судин, що підтверджується достовірним збільшенням його середніх значень на 7.08 % ($p < 0.05$), відносно попереднього терміну дослідження, але дані показники були на 13.74 % достовірно менші за значення у контрольній групі тварин, що складало $42.64 \pm 0.19 \text{ мкм}$ ($p < 0.05$) (див. табл. 3.1).

Внаслідок дії комплексу глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R на 12 тиждень морфометричні показники діаметру просвіту артеріол становили $26.17 \pm 0.12 \text{ мкм}$, що на 8.81 % було достовірно більшим за значення попереднього терміну експерименту, та на 5.69 % було більшим за показники у контрольній групі ($p < 0.05$).

Середні значення діаметру просвіту капілярів достовірно збільшились до $6.26 \pm 0.16 \text{ мкм}$. Дані показники були більшими від їх значень на 8-й тиждень експерименту на 4.68 %, що на 52.31 % було достовірно значуще більшим від показників контрольної групи щурів ($p < 0.05$). Діаметр просвіту венул достовірно зменшився на 1.34 %, при порівнянні з його значенням на 8-й тиждень, що також на 14.89 % було достовірно меншим за значення контрольної групи тварин ($p < 0.05$). Середні показники діаметру просвіту венул на 12-й тиждень становили $42.07 \pm 0.13 \text{ мкм}$ ($p < 0.05$) (див. табл. 3.1).

На кінець експерименту дія комплексу харчових добавок призвела до зменшення діаметру просвіту артеріол великого кола кровообігу легень щурів на 3.21 % ($p < 0.05$), що дорівнювало $25.33 \pm 0.36 \text{ мкм}$, але його середні значення достовірно були більші за показники контрольної групи на 2.30 % ($p < 0.05$). Значення просвіту судин обмінної ланки достовірно збільшились, порівняно з попереднім терміном експерименту на 15.02 %, що достовірно було значуще більшим на 75.18 % за показники контрольної групи щурів ($p < 0.05$). Діаметр

просвіту капілярів складав 7.20 ± 0.08 мкм. З боку судин ємнісної ланки спостерігалось стійке збільшення діаметру просвіту, з середніми значеннями 50.51 ± 0.61 мкм, що було достовірно більшим як за показники на 12- й тиждень експерименту на 20.06 %, так і за їх середні значення в контрольній групі тварин на 2.18 % ($p < 0.05$) (див. табл. 3.1).

При морфометричному дослідженні судин малого кола кровообігу легень щурів було встановлено, що у щурів контрольної групи діаметр просвіту артерій складав 235.20 ± 1.29 мкм, та середні значення діаметру просвіту вен дорівнювали 299.12 ± 0.51 мкм (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Морфометрична характеристика судин малого кола кровообігу легень щурів (мкм)

Параметри	Судини малого кола кровообігу	
	Діаметр просвіту артерій	Діаметр просвіту вен
Контрольна група	235.20 ± 1.29	299.12 ± 0.51
1 тиждень	131.92 ± 0.41 *	243.65 ± 0.53 *
4 тиждень	210.11 ± 0.81 *.*	262.44 ± 0.33 *.*
8 тиждень	213.60 ± 1.26 *.*	255.82 ± 1.09 *.*
12 тиждень	184.35 ± 0.30 *.*	244.91 ± 0.51 *.*
16 тиждень	212.84 ± 0.88 *.*	262.88 ± 1.06 *.*

Примітки: * – $p < 0.05$ порівняно з контрольною групою; ** – $p < 0.05$ порівняно з попереднім терміном спостереження.

На 1-му тижні експерименту відмічалось достовірне зменшення середніх показників діаметру просвіту артерій на 43.91 %, що становило 131.92 ± 0.41 мкм, та достовірне зменшення середніх значень діаметру просвіту з боку вен малого кола кровообігу на 18.54 %, який складав 243.65 ± 0.53 мкм ($p < 0.05$) (див. табл. 3.2).

Під дією комплексу харчових добавок діаметр просвіту артерій малого кола кровообігу на 4-й тиждень експерименту складав 210.11 ± 0.81 мкм, що на 59.27 % було достовірно значуще більшим за показники 1-го тижня дослідження, але на 10.67 % достовірно було меншим за результати у контрольній групі щурів ($p < 0.05$). Середні значення вен також достовірно збільшились на 7.71 % у порівнянні з попереднім терміном експерименту, що становило 262.44 ± 0.33 мкм, і, в той же час, було також достовірно меншим за показники контрольної групи на 12.26 % ($p < 0.05$) (див. табл. 3.2).

Середні значення діаметру просвіту артерій на 8-й тиждень вживання глютаму натрію, нітриту натрію та Понсо 4R дорівнювали 213.60 ± 1.26 мкм та були достовірно більшими за значення 4-го тижня експерименту на 1.66 %, однак це було достовірно меншим за показники контрольної групи на 9.18 % ($p < 0.05$). Діаметр просвіту вен також достовірно зменшився порівняно з результатами попереднього терміну експерименту на 2.52 %, та становив 255.82 ± 1.09 мкм, що достовірно було меншим від значень контрольної групи на 15.48 % ($p < 0.05$) (див. табл. 3.2).

На 12-й тиждень дії комплексу харчових добавок спостерігалось достовірне зменшення середніх показників діаметру просвіту артерій, значення яких становили 184.35 ± 0.30 мкм, що на 13.69 % було меншим за значення результатів на 8-й тиждень експерименту і на 21.62 % було меншим за результати контрольної групи тварин ($p < 0.05$). Вени реагували звуженням просвіту судин, з середніми значеннями 244.91 ± 0.51 мкм, які відповідно, були достовірно менші від показників попереднього терміну експерименту на 4.26 %, та достовірно меншими за значення в контрольній групі щурів на 18.12 % ($p < 0.05$) (див. табл. 3.2).

Вживання комплексу глютаму натрію, нітриту натрію та Понсо 4R на 16-й тиждень експерименту призвело до збільшення середніх значень діаметру просвіту артерій малого кола кровообігу легень щурів, які становили 212.84 ± 0.88 мкм, та достовірно були більші від значень попереднього терміну експерименту на 15.45 %, але залишились на 9.51 %

достовірно меншими від показників в контрольній групі ($p < 0.05$). Діаметр просвіту вен також збільшився у порівнянні з результатами на 12-й тиждень на 7.34 %, що залишилось достовірно меншим від значень у контрольній групі щурів на 12.12 % ($p < 0.05$), середні значення діаметру просвіту вен на 16-й тиждень складали 262.88 ± 1.06 мкм (див. табл. 3.2).

Підвищення тонуусу артеріальних судин супроводжувалося явищем складчастості та гофрованості внутрішньої еластичної мембрани, м'язева оболонка була потовщена з одночасним звуженням просвіту. Отримали розвиток набряки в структурних елементах стінок судин. Цитоплазма гладком'язових клітин виглядала просвітленою, відбувалось набухання ядер ендотелію та їх випинання у просвіт артерій адлюмінальний контур яких мав звивистий хід (рис. 3.11).

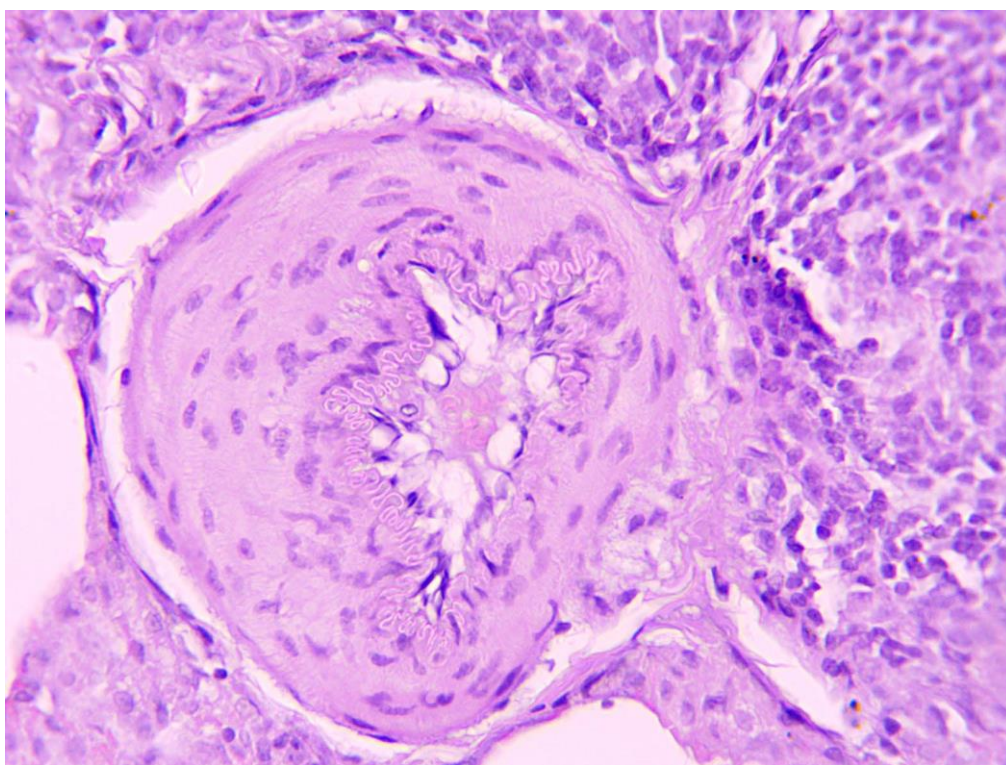


Рис. 3.11. Потовщення стінки артерій судин малого кола кровообігу легень щурів на 16-й тиждень вживання комплексу глютамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R. Заб.: г.-е. Зб.: ок. 10, об. 40.

Таким чином, потрібно зазначити, що зміни виникали одночасно як в судинах, що належать до великого кола кровообігу, так і в судинах малого

кола кровообігу, тобто структурна реакція судин мала неспецифічний характер.

Перебіг ранніх стадій вживання комплексу харчових добавок глютаму натрію, нітриту натрію та Понсо 4R супроводжувався спастичними реакціями легневих судин малого та судин мікроциркуляторного русла великого кола кровообігу, що підтверджувалось зменшенням морфометричних показників діаметру просвіту внаслідок дії хімічних складових комплексу харчових добавок. Найвні показники ототожнювались з даними раніше проведених досліджень з приводу первинного впливу екзогенних чинників на тканини та судини внутрішніх органів, що призводило до виникнення гіпоксії [9, 10]. Внаслідок цього активація тканинних мастоцитів призводила до підвищення проникності стінок судин з наступним формуванням набряків в інтерстиції та паравазальних просторах з боку судин гемомікроциркуляторного русла великого кола кровообігу та підвищенням тиску у легневих судинах малого кола кровообігу.

Протягом наступних термінів дослідження судини гемомікроциркуляторного русла великого кола кровообігу реагували збільшенням середніх значень морфометричних показників, причому всіх його ланок, як в наслідок тривалої дії перш за все нітриту натрію на гладкі м'язи судин резистивної ланки [11], що призвело до зниження тиску та як наслідок розширення просвіту судин обмінної та ємнісної ланок, це по перше, по друге зменшення середніх морфометричних показників діаметру просвіту легневих судин призводило навпаки до підвищення тиску у судинах малого кола кровообігу, що спричиняло зменшення інтенсивності процесів газообміну, і, як наслідок, до зменшення оксигенації крові. Але, завдяки наявності артеріо-венулярних анастомозів, на середині експерименту відбувалось часткове відновлення показників, що виражалось підвищенням середніх значень результатів морфометричного дослідження діаметру просвіту судин малого кола кровообігу, та на кінець експерименту значення залишались стабільно низькі, що становило зменшення діаметру просвіту

артерій на 9.51 % відпоказників в контрольній групі ($p < 0.05$), та просвіту вен на 12.12 % ($p < 0.05$).

Порушення процесів оксигенації викликало розвиток дистрофічних процесів і порушення нормальних тканинно-судинних взаємовідносин судин великого кола кровообігу.

Протягом експерименту компенсаторно-приспосувальні реакції відбувалися паралельно з розвитком ознак деструкції на середині експерименту, де спостерігалось підвищення секреторної активності келихоподібних клітин, збільшення просвіту окремих альвеол, потовщення міжальвеолярних перегородок, набряки структурних елементів стінок судин [14]. На кінець експерименту повного відновлення морфометричних показників не відбувається, судини великого кола кровообігу залишились у декомпенсованому стані, що виражалось розширенням просвіту та відповідно збільшення середніх значень морфометричних показників діаметру просвіту судин.

3.3. Реактивні зміни в судинах слизової оболонки та підслизової основи стінки сліпої кишки та щурів на вплив комплексу харчових добавок

За результатами морфометричних досліджень судин слизової оболонки сліпої кишки контрольної групи щурів встановлено, що діаметр просвіту артеріол становив 11.15 ± 0.21 мкм, капілярів - 4.8 ± 0.14 мкм, венул - 14.5 ± 0.27 мкм (табл. 3.3, рис. 3.12).

Таблиця 3.3

Морфометричні характеристики діаметру судин слизової оболонки сліпої кишки щурів ($M \pm m$)

Термін	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	$13.46 \pm 0.17^*$

Примітки: * – $p < 0.05$ порівняно з контрольною групою; ** – $p < 0.05$ порівняно з попереднім терміном спостереження.

Морфометричними дослідженнями підслизової основи слизової оболонки сліпої кишки щурів встановлено, що діаметр просвіту артерій складав 24.85 ± 0.56 мкм, артеріол - 12.03 ± 0.32 мкм, капілярів - 4.77 ± 0.19 мкм, венул - 16.3 ± 0.87 мкм, та вен - 39.43 ± 0.75 мкм (табл. 3.4, Рис. 3.13).

На 1-му тижні експерименту діаметр просвіту артеріол слизової оболонки становив 13.05 ± 0.18 мкм. Такий результат був достовірно вищим за показники контролю на 13.47 %.

Показник діаметру просвіту капілярів слизової оболонки склав 5.13 ± 0.04 мкм, та був достовірно вищим за контрольні результати на 6,88 %.

Діаметр просвіту венул слизової оболонки становив 15.55 ± 0.39 мкм, на 7,24 % достовірно вище відносно контролю (табл 3.3, рис. 3.12). Діаметр просвіту артерій підслизової основи кишки склав 21.07 ± 0.17 мкм, такий показник був на 15,21 % достовірно нижчим у порівнянні з результатом контрольної групи.

Діаметр просвіту артеріол підслизової основи становив 9.32 ± 0.14 мкм, показник був достовірно меншим у порівнянні з контролем на 22,53 %. Величина діаметру капілярів - 4.93 ± 0.1 мкм, венул - 15.34 ± 0.16 мкм та вен підслизової основи - 38.85 ± 1.2 мкм.

Дані показники достовірно не відрізнялися від результатів контрольної групи (табл. 3.4, рис. 3.13).

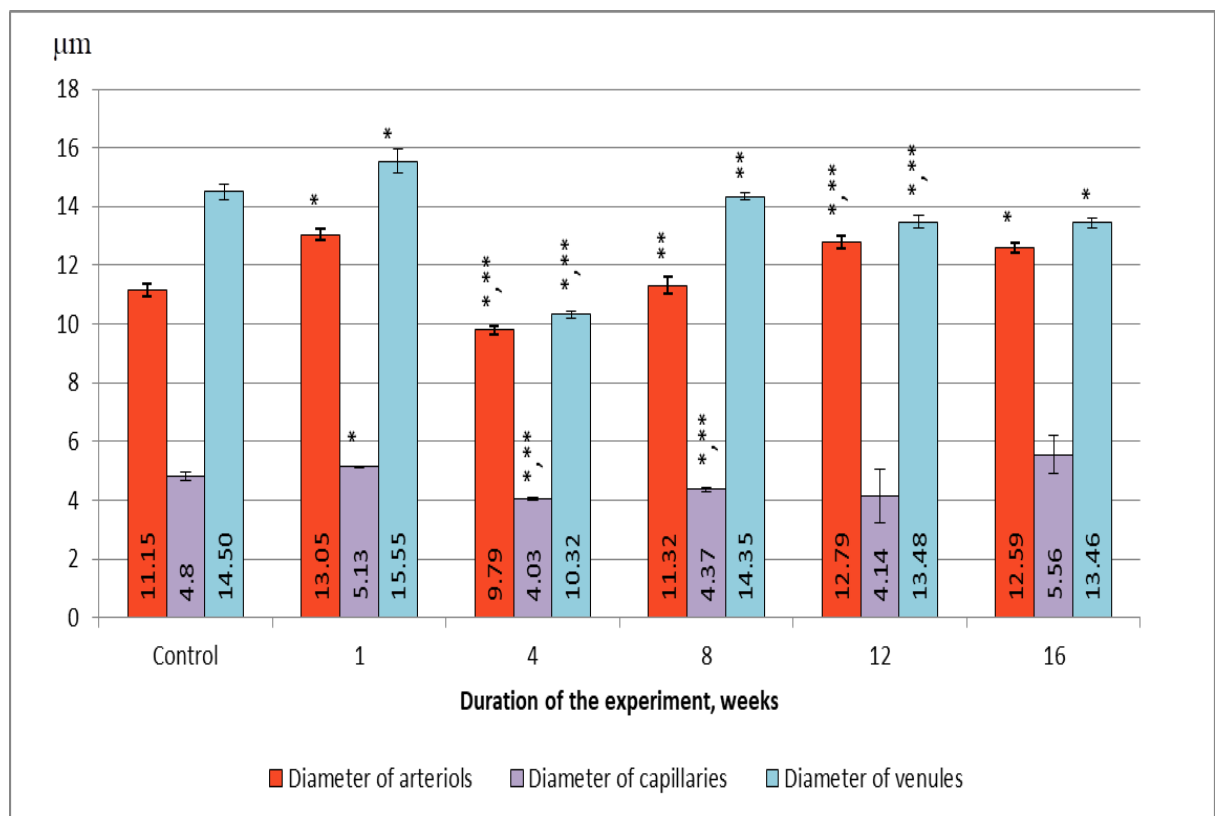


Рис. 3.12. Динаміка морфометричних характеристик діаметру просвіту судин слизової оболонки сліпої кишки щурів.

За результатами морфометричних досліджень слизової оболонки сліпої кишки щурів на 4-му тижні експерименту встановлено, що діаметр просвіту артеріол складав 9.79 ± 0.16 мкм.

Даний показник був достовірно нижчим за результати контрольної групи та результати попереднього терміну спостереження на 14,86 % та 24,98 % відповідно.

Діаметр просвіту капілярів слизової оболонки становив 4.03 ± 0.05 мкм, що на 16,04 % достовірно менше відносно контролю та на 21,44 % - відносно попереднього терміну спостереження.

Діаметр просвіту венул слизової оболонки був достовірно меншим відносно показників контрольної групи та попереднього терміну спостереження на 28,83 % та 33,63 % відповідно становив 10.32 ± 0.14 мкм (табл. 3.3, рис. 3.12).

Діаметр просвіту артерій підслизової основи становив 20.57 ± 0.2 мкм, 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 ± 0.15 мкм. Даний результат був на 17,87 % достовірно меншим відносно контролю та на 6,01 % більше відносно попереднього терміну спостереження.

Діаметр капілярів підслизової основи становив 3.95 ± 0.06 мкм, що було на 17,19 % менше відносно контролю, та на 20,28 % менше у порівнянні із результатами 1-го тижня спостереження.

Показники діаметру венул підслизової основи перебували в межах 14.17 ± 0.16 мкм та були достовірно меншими за результати контролю та попереднього терміну спостереження - на 13,05 % та 7,62 % відповідно. Діаметр просвіту вен підслизової основи становив 33.67 ± 0.62 мкм.

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 (табл. 3.4, рис. 3.13).

Таблиця 3.4

**Морфометричні характеристики діаметру просвіту судин підслизової
основи сліпої кишки щурів ($M \pm m$)**

Термі н	Діаметр судин підслизової основи, мкм				
	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±0.17*	9.32±0.14 *	4.93±0.1	15.34±0.16	38.85±1.2
4	20.57±0.2*,**	9.88±0.15*,**	3.95±0.06*, **	14.17±0.16*, **	33.67±0.62*, **
8	23.22±1.03	9.44±0.13*,**	3.83±0.05*, **	16.29±0.28**	36.16±0.65*, **
12	16.79±0.28*,* *	10.61±0.16*,* *	5.07±0.71* *	13.43±0.18*, **	32.94±0.85*, **
16	26.73±0.49*,* *	14.4±0.08*,**	5.35±0.39	13.28±0.1*	34.03±1.0*

Примітки: * – $p < 0.05$ порівняно з контрольною групою; ** – $p < 0.05$ порівняно з попереднім терміном спостереження.

На 8-й тиждень експерименту діаметр просвіту артеріол слизової оболонки становив 11.32 ± 0.28 мкм, що було достовірно більше на 15,63 % відносно результатів попереднього терміну спостереження. Показники діаметру просвіту капілярів слизової оболонки становили 4.37 ± 0.08 мкм. 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 ± 0.12 мкм та був достовірно вищим відносно попереднього терміну спостереження на 39,05 % (табл. 3.3, рис. 3.12). Показники діаметру артерій підслизової основи перебували в межах 23.22 ± 1.03 мкм та достовірно не відрізнялися від результатів контрольної групи та результатів попереднього терміну.

Діаметр просвіту артеріол підслизової основи склав 9.44 ± 0.13 мкм, 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 ± 0.05 мкм, даний результат був достовірно меншим на 19,71 % у порівнянні з контролем та на 3,04 % - відносно попереднього терміну спостереження. Діаметр просвіту венул підслизової основи становив 16.29 ± 0.28 мкм, що було достовірно більше у порівнянні з результатами 4-го тижня спостереження на 14,96 %. Величина діаметра просвіту вен підслизової основи склала 36.16 ± 0.65 мкм. Встановлено, що даний результат був на 8,29 % меншим відносно контролю, та на 7,4 % більшим відносно попереднього терміну спостереження (табл. 3.4, Рис. 3.12).

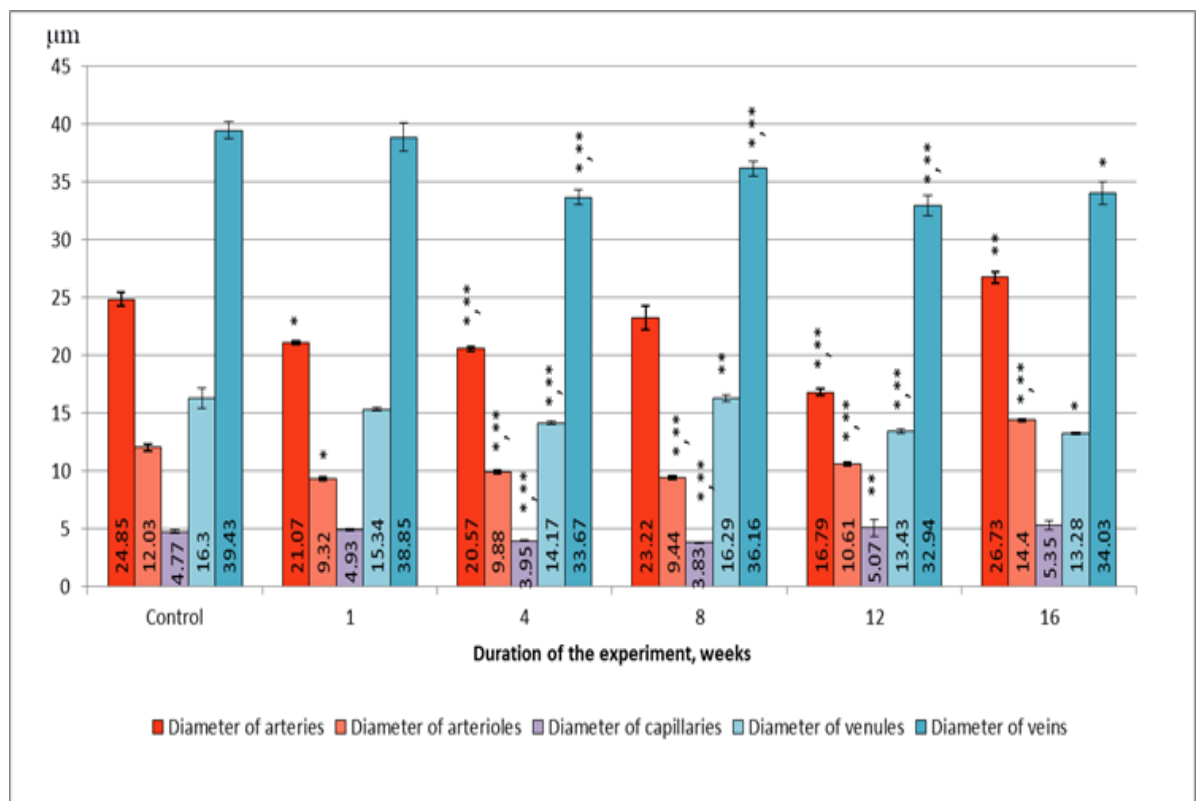


Рис. 3.13. Динаміка морфометричних характеристик діаметру судин підслизової основи сліпої кишки щурів.

За результатами морфометричних досліджень слизової оболонки сліпої кишки щурів на 12-му тижні експерименту встановлено, що діаметр

просвіту артеріол складав 12.79 ± 0.21 мкм. Такий результат був достовірно вищим за показники контролю та 8-го тижня спостереження на 8,7 %, та на 12,98 % відповідно.

Величина діаметру просвіту капілярів слизової оболонки становила 4.14 ± 0.91 мкм та достовірно не відрізнялася від результатів контролю та попереднього терміну спостереження. Діаметр просвіту венул слизової оболонки перебував в межах 13.48 ± 0.2 мкм. Даний результат був достовірно нижчим у порівнянні з контролем та показниками 8-го тижня спостереження на 7,03 % та 6,06 % відповідно (табл. 3.3, рис. 3.12).

Діаметр просвіту артерій підслизової основи сліпої кишки щурів перебував у межах 16.79 ± 0.28 мкм. Результат був достовірно меншим порівняно з показниками контрольної групи та результатами попереднього терміну спостереження на 32,43 % та 27,69 % відповідно. Діаметр просвіту артеріол підслизової основи склав 10.61 ± 0.16 мкм 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 спостереження на 12,39 %.

Діаметр просвіту капілярів підслизової основи перебував в межах 5.07 ± 0.71 мкм. Даний результат був достовірно вищим за показники попереднього терміну спостереження на 32,38 %, однак, не мав достовірної різниці з контролем. Діаметр просвіту венул підслизової основи склав 13.43 ± 0.18 мкм. На даному строці діаметр просвіту венул підслизової основи був достовірно меншим відносно показників контролю та попереднього терміну спостереження на 17,61 % та 17,56 % відповідно.

Показник діаметру вен підслизової основи перебував у межах 32.94 ± 0.85 мкм. Результат був достовірно нижчим за результати контрольної групи на 16,46 %, а також відносно 8-го тижня спостереження – на 8,9 % (табл. 3.4, рис. 3.13).

На 16-й тиждень експерименту діаметр просвіту артеріол слизової оболонки становив 12.59 ± 0.16 мкм, показник був достовірно більшим порівняно з контролем на 12,91 %.

Діаметр просвіту капілярів слизової оболонки сягав показників 5.56 ± 0.66 мкм та достовірно не відрізнявся від результатів контролю та 8-го тижня спостереження. Величина діаметра просвіту венул слизової оболонки складала 13.46 ± 0.17 мкм та була достовірно меншою у порівнянні з контролем на 7,17 % (табл. 3.3, рис. 3.12).

Показник діаметру артерій підслизової основи склав 26.73 ± 0.49 мкм, що було на 7,57 % більше відносно контролю. Даний показник суттєво зріс відносно 12-го тижня спостереження на 59,2 %. Діаметр просвіту артеріол підслизової основи становив 14.4 ± 0.08 мкм, даний результат був достовірно вищий за показники контролю та результати попереднього терміну спостереження на 19,7 % та 35,72 % відповідно. Величина діаметра просвіту капілярів підслизової основи складала 5.35 ± 0.39 мкм та достовірно не відрізнялася від показників контролю та попереднього терміну спостереження. Показник діаметру венул підслизової основи становив 13.28 ± 0.1 мкм та достовірно знизився відносно контролю на 18,53 %. Діаметр просвіту вен підслизової основи становив 34.03 ± 1.0 мкм, що було достовірно меншим за показники контролю на 13,7 % (табл. 3.4, рис. 3.13).

Таким чином, стінка сліпої кишки, а зокрема, її слизова оболонка, має добре розвинену систему судин гемомікроциркуляторного русла. Така особливість обумовлена функціями слизової оболонки товстого кишечника – забезпечення абсорбції води та електролітів. Регуляція роботи гемомікроциркуляторного русла 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 [8]. Встановлено, що репаративний ангіогенез слизової оболонки тонкого кишечника порушується за присутності запальних процесів та дисбактеріозу [9]. 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 глютамат натрію, нітрит натрію та понсо 4R на кровоносні судини різного калібру. За умов введення глютамату натрію, нітрит натрію та понсо 4R в комплексі спостерігається порушення гемодинаміки в судинах мікроциркуляторного русла кори наднирників щурів [10]. 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 Hagihara GN et al. (2014). Було виявлено, що у щурів з ожирінням, індукованим глютаматом натрію, спостерігається дилатація мезентеріальних артерій внаслідок порушення взаємодії рецепторів ендотелію з ангіотензином II [11]. 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 спостереження. 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 термінах спостереження вірогідно відбувається за рахунок компенсаторно-пристосувальних

механізму відповідь на дію альтеруючого фактору, в ролі якого виступає комплекс харчових добавок [12].

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 глютаму натрію змінює реакцію гладких м'язів судин, що також вірогідно викликає підвищення артеріального тиску у дослідних щурів у короткостроковому експерименті [13]. Можна зробити припущення, що спазм артерій та артеріол слизової оболонки зумовлений впливом глютаму 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 [11]. Повідомляється, що у щурів, які отримували глютамат натрію у вигляді підшкірних ін'єкцій, спостерігалось зменшення співвідношення товщини стінки аорти до діаметра її просвіту [14]. Також доведено, що вплив комплексу нітриту натрію та глютаму натрію викликає гіпоплазію м'язових волокон навколо кровоносних судин в легенях вагітних самок щурів при спостереженні протягом 15-ти діб [3]. Це знову підтверджує гіпотезу про зміну діаметру артерій та артеріол внаслідок взаємодії з глютаматом натрію 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 спостереження. 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 глутамату натрію щурами зумовлює дилатацію синусоїдних капілярів печінки [15]. Діаметр венул підслизової основи достовірно звужується, починаючи з 1-го тижня експерименту. На 8-му тижні спостереження 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 спостереження. 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 [16].

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 [17]. При цьому послідовно реагують судини як резистивної, та і ємнісної ланок [18].

ПІДСУМОК

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

Вживання комплексу харчових добавок призводить до зміни морфометричних показників одночасно як в судинах великого кола кровообігу, так і в судинах малого кола кровообігу. Перебіг ранніх стадій вживання комплексу глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо- 4R супроводжувалось спастичними реакціями легеневих судин малого та судин мікроциркуляторного русла великого кола кровообігу, що підтверджувалось зменшенням морфометричних показників діаметру просвіту. Протягом наступних термінів дослідження судини гемомікроциркуляторного русла великого кола кровообігу реагували збільшенням середніх значень морфометричних показників, причому всіх його ланок, як наслідок тривалої дії перш за все нітриту натрію на гладкі м'язи судин резистивної ланки та дії компенсаторно-відновлювальних механізмів у відповідь на підвищення тиску у легеневих судинах малого кола кровообігу, що призведе до зменшення ступені оксигенації, на судини обмінної та ємнісної ланок великого кола кровообігу. На кінець експерименту повного відновлення морфометричних показників не відбувається, судини великого кола кровообігу залишились у некомпенсованому стані, що виражалось збільшенням середніх значень морфометричних показників діаметру просвіту судин.

Введення глутамату натрію, нітриту натрію та комплексу Понсо 4R спричиняє зменшення товщини стінки сліпої кишки білих щурів у ділянках

локалізації лімфоїдної тканини кишечника на ранньому періоді спостереження, що пов'язано з вираженим реакція слизової підслизової оболонки та слизової оболонки, порушення структури крипт та десквамація епітелію. На пізніх термінах спостереження у білих щурів спостерігалось збільшення товщини стінки сліпої кишки в ділянках локалізації лімфоїдної тканини кишечника з набряком і підслизовою основою та часткове відновлення структур слизової оболонки.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Harasym N, Bishko-Moskaliuk O, Kulachkovskyi O, Lutsyk M, Sanahurskyi D. Strukturnizminylehenshchurivza dii histaminutahipokhlorytunatriiu. VisnykLvivskohouniversytetu. Seriiabiolohichna. 2018;(77):16-30.[inUkrainian].
2. Lapach SN, Chubenko AV, Babych PN. Statystycheskyemetodi v medyko-byolohycheskykhyssledovanyiakh s yspolzovanyemExel. Kyev: Moryon. 2000; 320 s. [inRussian].
3. Lisnianska NV, Novak–MazepaKhO, Kopanytsia OM, Mialiuk OP, Pak AI. Vyvchenniaefektivpoiednanoi dii kharchovykhdobavok. Visnykmedychnykh i biolohichnykhdoslidzhen. 2020;2:88-90.[inUkrainian].
4. Novykov DK, Novykov PD, Vikhrystenko LR, Tytova ND. Allerhycheskyebolezny. Vytebsk: VHMU; 2012. 204 s. [in Russian].
5. ElsherbinyNM, MaysarahNM, El-SherbinyM, Al-GayyarMM. 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
6. Europeanconventionforthe protectionofvertebrateanimalsusedforexperimenta lanothersscintificpurposes/ Strasbourg: CouncilofEurop, 1986. No 123.52p.
7. Halim, J., Bouzari, A., Felder, D., Guinard, J.-X.The Salt Flip: Sensory mitigation of salt (and sodium) reduction with monosodium glutamate (MSG) in “Better-for-You” foods. Journal of Food Science. 2020;85(9):2902-14
8. KianiA, YousefsaniBS, DoroudianP, SeydiE, PourahmadJ. Themechanismofhepatotoxiceffectsofsodiumnitriteonisolatedrathepatocytes. ToxicolEnvironHealthSci. 2017;9(3):244-50.DOI: 10.1007/s13530-017-0327-z
9. 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): 153-157.
10. Shevchenko KV, Yeroshenko GA, Yakushko OS, Kazakova KS, Kramarenko DR. Morphometric description of the exchange segment of microvasculature of rats' salivary glands in normal conditions and chronic ethanol intoxication. *Wiadomości Lekarskie*. 2019; 72(3): 323-26.
 11. Wexler P, Editor. *Encyclopedia of Toxicology. Reference Work. Third Edition*. Academic Press; 2014. 5220 p.
 12. 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): 232-35.
 13. Yamjala K, Nainar MS, Ramiseti NR. Methods for the analysis of azo dyes employed in food industry—a review. *Food chemistry*. 2016; 192: 813-24.
 14. Yeroshenko GA, Donets IM, Shevchenko KV, Lysachenko OD, Solod AV, Vatsenko AV, Ulanovska-Tsyba NA. Morphometric characteristics of the rat small bronchi in consumption of the complex of food additives. *World of Medicine and Biology*. 2022; 3 (81): 207-14.
 15. Zănfirescu 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.
 16. Sedhai Y.R., Atreya A., Basnyat S. et al. The use of sodium nitrite for deliberate self-harm, and the online suicide market: Should we care? *The Medico-Legal Journal*. 2022;90(2): 79-80. doi:10.1177/0025817221998119
 17. Alahakoon A.U, Jayasena D.D, Ramachandra S. et al Alternatives to nitrite in processed meat: Up to date. *Trends Food Sci Technol*. 2015;45(1):37-49.
 18. Althanoon S.A, Taha A.M. Histopathological changes on the pregnant rat's lung induced by sodium nitrite and monosodium glutamate. *Iraqi J Vet Sci*. 2022;36(2):419-424.

19. 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.
20. Doguc D.K, Deniz F., İlhan İ. et al. Prenatal exposure to artificial food colorings alters NMDA receptor subunit concentrations in rat hippocampus. *Nutr Neurosci.* 2021 Oct;24(10):784-794. doi: 10.1080/1028415X.2019.1681065.
21. Nakama K.A, Dos Santos R.B, Serpa P. et al. Organoleptic excipients used in pediatric antibiotics. *Arch Pediatr.* 2019 Oct;26(7):431-436. doi: 10.1016/j.arcped.2019.09.008.
22. Hirasawa K., Sato Y., Hosoda Y. et al. 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
23. Khandagale A., Reinhardt C. Gut microbiota - architects of small intestinal capillaries. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2018;23(4):752-766. doi:10.2741/4614
24. Bilash S.M., Donchenko S.V., Pronina O.M. et al.. 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
25. Hagihara G.N., Lobato N.S., Filgueira F.P. 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. doi:10.1371/journal.pone.0106029
26. Yeroshenko G.A., Grygorenko A.S., Shevchenko K.V., et al. Reactive changes in the vessels of the rat's duodenal mucosa in response to the effect of complex food additives. *World of Medicine and Biology.* 2021;2(76):211-216. doi:10.26724/2079-8334-2021-2-76-211-216

27. Majewski M., Jurgoński A., Fotschki B., et al. 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
28. Leão V.F., Ferreira L.L.D.M., Melo C.M., et al. 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. 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
30. Yachmin A.I., Yeroshenko G.A., Shevchenko K.V., et al. Remodeling of the gastric fundic vasculature under the effect of complex of monosodium glutamate, sodium nitrite and ponceau 4R. *World of Medicine and Biology.* 2021;4 (78):255-261.
31. Shevchenko K.V., Yeroshenko G.A., Yakushko O.S., et al. 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.
32. Mykytenko A.O., Akimov O.Ye., Yeroshenko G.A., et al. Morphological and functional changes of the hepatic vascular bed under the conditions of modeling alcoholic hepatitis. *World of Medicine and Biology.* 2021;3(77):229-237.