

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

*Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису*

КОНОНОВ БОГДАН СЕРГІЙОВИЧ

УДК 616.831.7:612.08:599.323.4

ДИСЕРТАЦІЯ
РЕМОДЕЛЮВАННЯ СТРУКТУРНИХ КОМПОНЕНТІВ МОЗОЧКА
ЩУРІВ ЗА УМОВ ДІЇ КОМПЛЕКСУ ХІМІЧНИХ РЕЧОВИН
(АНАТОМО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

Спеціальність: 222 Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ Б.С. Кононов

Науковий керівник:
доктор біологічних наук, професор Білаш Сергій Михайлович

АНОТАЦІЯ

Кононов Б.С. Ремоделювання структурних компонентів мозочка щурів за умов дії комплексу хімічних речовин (анатомо-експериментальне дослідження) – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина – Полтавський державний медичний університет МОЗ України, Полтава, 2023.

У науковій кваліфікаційній праці наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального наукового завдання, що полягає у встановленні особливостей структурної реорганізації сірої і білої речовини мозочка щурів за умов тривалої дії комплексу харчових добавок. Одержані результати комплексних морфологічних досліджень та їх порівняльний аналіз дозволили з'ясувати ступінь морфофункціональних змін мозочка при введенні лабораторним тваринам глютамату натрію, нітриту натрію і понсо 4R у комплексі.

Для експериментального дослідження використали 84 безпорідних білих щурів середня маса яких складала (176-184) г. на початок експерименту. Піддослідні тварини були розділені на дві групи. Перша група – контрольна (14 щурів), друга група – експериментальна (70 щурів), яка включала в себе п'ять підгруп в залежності від терміну введення комплексу харчових добавок: 1 тиждень (14 щурів); 4 тижня (14 щурів); 8 тижнів (14 щурів); 12 тижнів (14 щурів); 16 тижнів (14 щурів). При виконанні кваліфікаційної наукової праці ми використовували, адекватні поставленій меті, комплекс методів дослідження, а саме: експериментальний, ін'єкційний метод заповнення кровоносного судинного русла голови білих щурів самозатвердіваючою пластмасою і сумішшю желатина з тушшю; морфометричний метод; гістологічний (тонкі і напівтонкі гістологічні зрізи з використанням різних методик забарвлення відповідно до очікуваних цілей дослідження); електронномікроскопічний;

імунногістохімічний; реконструктивний; метод вивчення поведінкових реакцій за методикою відкритого поля; статистичний.

Встановлено, що морфологічна організація мозочка білих щурів на органному і мікроскопічному рівнях відповідає принциповій будові мозочка людини. Джерелами кровопостачання мозочка щурів є мозочкові артерії, які повністю пронизують паренхіму і розгалужуючись утворюють в сірій та білій речовині місцеве гемомікроциркуляторне русло. У мозочку щурів виділяються дорсальна і вентральна поверхні, а також передній і задній краї. Безпосередньо мозочок щурів складався з черв'яка та двох півкуль. На поверхні півкуль і черв'яка візуалізуються поперечні щілини, які розділяли мозочок на: частки, часточки і звивини. Сіра речовина мозочка розташовується поверхнево і формує кору мозочка та базальні ядра, а біла речовина локалізується під корою.

Визначено, структурно мозочок білих щурів контрольної групи представлений сенсомоторною (сірою) і білою речовиною. Сіра речовина мозочка за структурними ознаками мала три шари: молекулярний (середня товщина $(123,51 \pm 1,26)$ мкм) і представлена кошковими, зірчастими нейронами і нейрогліальними елементами; гангліонарний $(11,61 \pm 0,56)$ мкм представлений клітинами Пуркін'є і гліальними компонентами; зернистий $(132,21 \pm 0,93)$ мкм побудований з клітин-зерен і клітин Гольджі II типу і нейрогліальних елементів. До складу білої речовини входять підкоркові ядра, аксони нейронів кіркової речовини та елементи нейропілії її середня товщина складає $(48,21 \pm 0,85)$ мкм.

Досліджено, що при тривалому введенні лабораторним тваринам комплексу харчових добавок значуще, при $p < 0,05$, змінюється середня товщина усіх шарів сірої і білої речовини в залежності від термінів експериментального дослідження. Морфометрично встановлено, що молекулярний шар після 1 тижня експерименту становив $(117,32 \pm 1,72)$ мкм, після 4 тижня – $(123,92 \pm 1,54)$ мкм, після 8 тижня – $(105,72 \pm 0,75)$ мкм, після 12 тижня – $(124,44 \pm 0,42)$ мкм, після 16 тижня – $(105,21 \pm 0,46)$ мкм. Гангліонарний шар після 1 тижня становив $(9,87 \pm 0,41)$ мкм, після 4 тижня – $(7,24 \pm 0,19)$ мкм, після 8 тижня – $(11,43 \pm 0,38)$

мкм, після 12 тижня – $(8,14 \pm 0,29)$ мкм, після 16 тижня – $(6,55 \pm 0,18)$ мкм. Зернистий шар після 1 тижня становив $(115,06 \pm 0,72)$ мкм, після 4 тижня – $(114,51 \pm 0,83)$ мкм, після 8 тижня – $(141,22 \pm 0,97)$ мкм, після 12 тижня – $(103,81 \pm 0,88)$ мкм, після 16 тижня – $(99,76 \pm 0,64)$ мкм. Біла речовина після 1 тижня становила $(47,73 \pm 0,44)$ мкм, після 4 тижня – $(28,42 \pm 0,72)$ мкм, після 8 тижня – $(29,11 \pm 0,65)$ мкм, після 12 тижня – $(20,61 \pm 0,71)$ мкм, після 16 тижня – $(28,31 \pm 0,53)$ мкм.

Визначено, що в молекулярному шарі сірої речовини мозочка: після 1 тижня експерименту навколо великих і малих зірчастих нейронів спостерігаються явища перипиллярного набряку; після 4 тижня зафіксовано зміну базofilії на оксифілію цитоплазми зірчастих нейронів, та появу серед елементів нейропіля дрібних вакуолізованих пухирців; після 8 тижня різке зменшення у полі зору малих зірчастих нейронів та хаотичне розташування великих зірчастих нейронів з ознаками базofilії; після 12 тижня відбуваються структурні зміни, які направлені на відновлення функціонального стану молекулярного шару; після 16 тижня визначається посилення деструктивних змін і апоптичної загибелі окремих зірчастих нейронів.

В гангліонарному шарі: після 1 тижня експерименту визначались процеси периваскулярного і перипиллярного набряку, а грушоподібні нейрони мали різко базофільну нейроплазму у складі якої ядро з ядерцем не візуалізувалось; визначено, що після 4 тижня поряд з нормохромними грушоподібними нейронами з'являються і гіпохромні клітини Пуркінє; після завершення 8 тижня на світлооптичному та ультрамікроскопічному рівнях фіксуються морфологічні ознаки компенсаторно-відновлювальних процесів, грушоподібні нейрони позбавляються ознак гіпохромності і фіксуються клітини Пуркінє з ознаками нормохромності, які є активними у функціональному плані; після 12 тижня щільність грушоподібних нейронів різко зменшувалась, а їх каріоплазма набувала ознак оксифільності з редукцією ядерця; після 16 тижня визначаються позасудинні порушення, які призводять до мікрровиливів і незворотною деструкцією оточуючої нервової тканини. В зернистому шарі після

16 тижня експерименту визначались процеси периваскулярного і перицелюлярного набряку, клітини Гольджі II типу та клітини-зерни зазнавали суттєвих змін на субмікроскопічному рівні: зміна форми нейроцитів, просвітлення нейроплазми, розвиток хроматолізу, формування синаптичних пухирців.

Встановлено чіткий зв'язок між глибиною структурних перетворень елементів гемомікроциркуляторного русла мозочка щура та морфометричними показниками в динаміці 16-тижневого введення комплексу харчових добавок. Гемомікроциркуляторне русло сенсомоторної кори мозочка внаслідок тривалого введення харчових добавок значно деструктуроване, що на гістологічних препаратах проявляється деформацією артеріол і нерівномірністю їхнього просвіту з ознаками вазодилатації та вазоконстрикції, значною дилатацією та деформацією венул, руйнуванням капілярного компоненту, що підтверджується значною деструкцією судинної стінки і формуванням поодиноких мікротриваликів.

Визначено, що гемомікроциркуляторне русло мозочка представлене єдиною системою резистивних, обмінних та ємнісних мікросудин у білій та сірій речовині, які у свою чергу на різні терміни експериментального дослідження реагували процесами вазодилатації або вазоконстрикції. Після 8 тижня мікросудини були щільно заповнені форменими елементами крові, а після 16 тижня з'являються ознаками формування класичного сладж-синдрому.

В результаті проведеного дослідження з використанням в якості імунногістохімічного маркера гліального кислого фібрилярного протеїну визначено, що збільшення середньої кількості GFAP-позитивних клітин в динаміці експерименту безпосередньо пов'язане зі зниженням середньої кількості основних нейронів сірої речовини мозочка і зниженням процесів нейроімунномодуляції. Коливання середньої кількості клітин астроцитарної мікроглії є компенсаторним механізмом у відновленні нейронів сірої речовини мозочка та білків цитоскелету з послідуєчим розвитком реактивного астрогліозу і відповідно можливого розвитку невропатології.

Визначено, що NeuN-позитивні структури сірої речовини мозочка були різними, як структурно так і морфометрично. При проведенні імуногістохімічної реакції на гістологічних препаратах мозочка щурів встановлено, що NeuN-імунореактивність визначалась нерівномірно на різних структурних компонентах. Так серед нейронів і їх відростків сірої речовини мозочка щурів в різних його шарах була встановлена NeuN-позитивна реакція в перикаріонах і дендритах клітин Пуркінє, в клітинах-зернах і зірчастих нейронах зернистого шару, та в кошикових і зірчастих клітинах молекулярного шару, а також білках цитоскелету.

Виявлена прямо пропорційна залежність між змінами показників у тесті «відкрите поле» та тривалістю прийомом комплексу харчових добавок. Середня кількість перетинань периферичних квадратів у тварин які 16 тижнів приймали в 1,92 рази більше за контрольну групу, кількість перетинань центральних квадратів в експериментальній групі досягає позначки нуль, а в контрольній ($2,62 \pm 0,14$) рази, вертикальна активність тварин з експериментальної групи також досягає нуля на 16 тижні, а в контрольній дорівнює ($2,04 \pm 0,16$) рази, та значне збільшення болісів, майже в 2 рази більше ніж в контрольній групі.

Оцінивши показники тесту «відкрите поле» встановлено, що тривалий прийом комплексу харчових добавок викликає у щурів тривогу, страх, притуплення адаптивних реакцій, зниження активності та порушення емоційного стану. Встановлено пряму залежність між введенням щурам комплексу харчових добавок та виникненням синдрому дефіциту уваги та гіперактивності.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше, за допомогою сучасних і адекватних методів дослідження з використанням комплексного методичного підходу проведено морфологічний аналіз процесу ремоделювання структурних компонентів мозочка при тривалому введенні комплексу харчових добавок.

Розширено розуміння тканинної і клітинної перебудови нейро-гліально-капілярного комплексу білої і сірої речовини мозочка при тривалій дії комплексу харчових добавок.

Вперше визначені морфометричні, мікроскопічні та субмікроскопічні зміни, які розкривають особливості пристосувально-компенсаторних та нейродегенеративних порушень структурних компонентів мозочка, які обумовлені дією харчових добавок у комплексі.

Визначено уперше, що ступінь морфологічної перебудови нейроцитів, елементів гемомікроциркуляторного русла, нейрогліоцитів сірої і білої речовини мозочка лабораторних тварин характеризується стадійністю і залежить від терміну вживання комплексу харчових добавок.

Вперше встановлено що збільшення середньої кількості GFAP-позитивних клітин пов'язане зі зниженням середньої кількості основних нейронів сірої речовини мозочка. Коливання середньої кількості клітин астроцитарної глії є компенсаторним механізмом у відновленні нейронів сірої речовини мозочка зі стовбурових нейральних клітин з послідуєчим розвитком реактивного астрогліозу і відповідно можливого розвитку невропатології.

Вперше визначено, що після проведення імуногістохімічної реакції з NeuN-позитивним білком визначається тенденція до збільшення NeuN-позитивної реактивності в залежності від терміну введення харчових добавок у комплексі.

Практичне значення отриманих результатів. Одержані результати комплексного морфологічного дослідження сірої і білої речовини мозочка розкривають особливості ремоделювання органу після тривалої дії харчових добавок у комплексі.

Отримані наукові дані мають істотне значення у подальшому для розробки та обґрунтування адекватних методів корекції і попередження морфологічних змін у структурах мозочка після тривалої дії комплексу харчових добавок.

Визначені імуногістохімічні особливості ремоделювання структурних компонентів мозочка, можуть бути використані при інтерпретації патологоанатомічних результатів за умов захворювань тканин головного мозку.

Основні положення та висновки дисертаційної роботи впроваджені у навчальний процес і науково-дослідну роботу кафедр ряду вищих навчальних

закладів України, зокрема: на кафедрі оперативної хірургії та клінічної анатомії; анатомії людини у Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова (затв. 21.03.2022), анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії у Дніпровському державному медичному університеті (затв. 21.12.2021), анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії у Запорізькому державному медичному університеті (затв. 16.11.2021), анатомії людини; клінічної анатомії і оперативної хірургії у Івано-Франківському національному медичному університеті (затв. 18.11.2021 та 17.02.2022), нормальної анатомії; оперативної хірургії з топографічною анатомією у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького (затв. 13.04.2022 та 28.04.2021), патологічної анатомії; гістології, цитології та ембріології у Полтавському державному медичному університеті (затв. 17.03.2022 та 05.04.2022), анатомії людини; оперативної хірургії та клінічної анатомії; гістології та ембріології у Тернопільському національному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського (затв. 30.11.2021, 10.02.2022 та 04.01.2022), анатомії людини імені М.Г. Туркевича; анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії у Буковинському державному медичному університеті (затв. 18.02.2022 та 18.02.2022), кафедри нормальної та патологічної клінічної анатомії у Одеському національному медичному університеті (затв. 28.01.2022).

Ключові слова дисертації: шури, вплив, харчові добавки, морфометрія, імунногістохімія, мікроскопічні зміни, субмікроскопічні зміни, мікроциркуляторне русло, мозочок, кора мозочка, сенсомоторна кора, білки цитоскелету, мікроглія, нейроімунномодуляція, нейрони.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Кононов БС, Білаш СМ. Порівняльний імуно-морфологічний аналіз астроцитів та нейроцитів сірої речовини мозочка щурів під впливом комплексу

харчових добавок. Проблеми екології та медицини. 2022; 26 (12): 15-18. DOI:10.31718/mer.2022.26.1-2.04 *(Кононовим Б.С. проаналізовано літературу, проведено експериментальне моделювання досліджуваної патології, виконано набір матеріалу, проведено статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено матеріали до друку).*

2. Bilash S, Kononov B, Pronina O, Koptev M, Hryn V. Alterations of the intensity of NeuN-immunoreactivity reactions in the cerebellar structural components of rats under influence of the food additives complex. Georgian mednews. 2022 Jan; (322): 145-149. *(Кононовим Б.С. проаналізовано літературу, проведено експериментальне моделювання досліджуваної патології, виконано набір матеріалу, проведено статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено матеріали до друку).*

3. Bilash SM, Kononov BS, Pronina OM, Kononova MM, Bilash VP, Shostya AM, et al. Particularities associated with the expression of glial acidic fibrillary protein on the structural components of cerebellum of the rats influenced by the food additives complex. Wiadomości Lekarskie. 2021 June; LXXIV (6): 1409-1413. DOI: 10.36740/WLek202106123 *(Кононовим Б.С. проаналізовано літературу, проведено експериментальне моделювання досліджуваної патології, виконано набір матеріалу, проведено статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено матеріали до друку).*

4. YachminAI, KononvBS, YeroshenkoGA, BilashSM, BilashVP. A measure of the effect of complex food additives on rat's adaptive responses. Світ медицини та біології. 2020; 1(71): 232-235. DOI:10.26724/2079-8334-2020-1-71-232-23 *(Кононовим Б.С. проаналізовано літературу, проведено експериментальне моделювання досліджуваної патології, виконано набір матеріалу, проведено статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено матеріали до друку).*

5. Кононов БС. Структурна організація мозочку лабораторних тварин в нормі та у порівняльно-видовому аспекті. Вісник проблем біології і медицини. 2020; 4 (158): 272-276. DOI:10.29254/2077-4214-2020-4-158-272-276 *(Кононовим Б.С.*

проаналізовано літературу, проведено експериментальне моделювання досліджуваної патології, виконано набір матеріалу, проведено статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено матеріали до друку).

6. Білаш СМ, Проніна ОМ, Кононов БС. Сучасні погляди на процеси ремоделювання структурних компонентів мозочка за умов дії комплексу хімічних речовин. Вісник проблем біології і медицини. 2020; 1 (155): 20-25. DOI:10.29254/2077-4214-2020-1-155-20-25 *(Кононовим Б.С. проаналізовано літературу, проведено експериментальне моделювання досліджуваної патології, виконано набір матеріалу, проведено статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено матеріали до друку).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

7. Кононов БС, Білаш СМ. Реакція мікроциркуляторного судинного русла молекулярного шару мозочка щурів на різних термінах вживання комплексу харчових добавок. Вісник проблем біології і медицини. 2022; 2 (164) (додаток): 92-97. *(Кононовим Б.С. особисто проведено експериментальну частин уроботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовлено матеріали до друку).*

8. Кононов БС, Білаш СМ. Реакція елементів гемомікроциркуляторного русла білої речовини мозочка щурів під впливом комплексу харчових добавок на різних термінах. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю присвячена 100-річчю від дня народження професорки В. А. Малішевської. Прикладні питання сучасної морфології; 2022 Берез 23-24; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2022. с. 90-92. *(Кононовим Б.С. особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовлено матеріали до друку).*

9. Кононов БС, Білаш СМ. Особливості експресії білка Neun на структури мозочка щурів на 12 тиждень впливу комплексу харчових добавок. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю присвячена 85-річчю з дня народження професора М.С. Скрипнікова, у рамках святкування 100-річчя з дня заснування Полтавського державного медичного університету

Морфологічні аспекти сучасної медицини та стоматології; 2021 Трав 19-20; Полтава. Полтава: ПДМУ; 2021. с. 50. *(Кононовим Б.С. особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовлено матеріали до друку).*

10. Ячмінь АІ, Кононов БС, Білаш СМ, Єрошенко ГА, Шевченко КВ. Визначення впливу комплексу харчових добавок на зміни маси тіла щурів. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю присвяченої 80-й річниці з дня народження Я.І. Федонюка Медико-біологічні аспекти та мультидисциплінарна інтеграція в концепції здоров'я людини; 2020 Квіт 9-11; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ імені Я.І. Горбачевського; 2020. с. 223-224. *(Кононовим Б.С. особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовлено матеріали до друку).*

11. Ячмінь АІ, Кононов БС, Білаш СМ, Єрошенко ГА. Вплив комплексу харчових добавок на поведінкові реакції щурів. Матеріали науково-практичної інтернет конференції Актуальні проблеми функціональної морфології, присвяченої 115 річниці з дня народження Е. Д. Бромберг та 100 річчю Української медичної стоматологічної академії; 2020 Трав 21; Полтава. Полтава: УМСА; 2020. с. 37-39. *(Кононовим Б.С. особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовлено матеріали до друку).*

12. Кононов БС, Білаш ВП. Анатомо-морфологічні особливості будови мозочка білих щурів. Збірник тез Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю Сучасні проблеми морфології людини; 2020 Верес 23-25; Харків. Харків: ХНМУ; 2020. с. 80-82. *(Кононовим Б.С. особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовлено матеріали до друку).*

13. Кононов БС, Білаш ВП. Морфометричні особливості сірої та білої речовини мозочка щурів в нормі. Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції. Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я

людини; 2020 Жовт 22-23; Полтава. Полтава: Астроя; 2020. с. 175-176. *(Кононовим Б.С. особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовлено матеріали до друку).*

14. Кононов БС, Білаш СМ. Морфологічні особливості будови білої речовини мозочка у порівняльно-видовому аспекті. Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю, приуроченої 75-річчю з дня заснування ВДНЗ України БДМУ Актуальні проблеми морфології в теоретичній та практичній медицині; 2019 Жовт 24-25; Чернівці. Чернівці: ВДНЗ України БДМУ; 2019. с. 149-150. *(Кононовим Б.С. особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовлено матеріали до друку).*

15. Кононов БС, Білаш СМ. Порівняльна морфологія кори мозочка людини та щурів. Збірник матеріалів науково-практичної конференції Прикладні аспекти морфології експериментальних і клінічних досліджень; 2019 Жовт 10-11; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ імені І.Я. Горбачевського; 2019. с. 88-89. *(Кононовим Б.С. особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовлено матеріали до друку).*

16. Кононов БС, Білаш СМ. Морфологія мозочка щурів за умови дії комплексу хімічних речовин. Збірник тез доповідей. VII конгресу наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України; 2019 Жовт 2-4; Одеса. Одеса: ОНМУ; 2019. с. 241-242. *(Кононовим Б.С. особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовлено матеріали до друку).*

17. Кононов БС, Білаш СМ. Морфологічна характеристика зв'язків мозочка щурів з іншими відділами центральної нервової системи. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених Медична наука в практику охорони здоров'я; 2019 Лист 22; Полтава. Полтава: УМСА; 2019. с. 48-49. *(Кононовим Б.С. особисто проведено експериментальну частину*

роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовлено матеріали до друку).

Наукові праці, які додатково відображають результати дисертації:

18. Білаш С.М., Кононов Б.С., Проніна О.М., Кононова М.М., Білаш В.П., Шостя А.М., Коптєв М.М. Particularities associated with the expression of glial acidic fibrillary protein on the structural components of cerebellum of the rats influenced by the food additives complex. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 108402 від 4 жовтня 2021.

ANNOTATION

Kononov B.S. Remodeling of the structural components of rats cerebellum under the conditions of action of chemical substances complex (anatomical-experimental study) - Scientific qualification work on the rights of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in speciality 222 Medicine - Poltava State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Poltava, 2023.

The scientific qualification work provides a theoretical generalization and a new solution to an actual scientific task, which consists of establishing the features of the structural reorganization of the grey and white matter of rats' cerebellum under the long-term action of the food additives complex. The obtained results of complex morphological studies and their comparative analysis made it possible to determine the degree of morphofunctional changes in the cerebellum when sodium glutamate, sodium nitrite and Ponceau 4R were administered to laboratory animals in a complex.

For the experimental study, 84 outbred white rats were used, the average weight of which was (176-184) g at the beginning of the experiment. Experimental animals were divided into two groups. The first group was a control group (14 rats), and the second group was an experimental group (70 rats), which included five subgroups depending on the time of administration of food additives complex: 1 week (14 rats); 4 weeks (14 rats); 8 weeks (14 rats); 12 weeks (14 rats); 16 weeks (14 rats). When performing the qualifying scientific work, we used a set of research methods adequate

to the goal, namely: an experimental, injection method of filling the blood vessels of the head of white rats with self-hardening plastic and a mixture of gelatin and ink; morphometric method; histological (thin and semi-thin histological sections using different staining techniques following the expected research objectives); electron microscopy; immunohistochemical; reconstructive; the method of studying behavioural reactions using the open field method; statistical.

It was established that the morphological organization of white rats' cerebellum at the organ and microscopic levels corresponds to the basic structure of the human cerebellum. The sources of blood supply to the rats' cerebellum are the cerebellar arteries, which completely penetrate the parenchyma and branch out to form a local hemomicrocirculatory bed in the grey and white matter. In the rat cerebellum, the dorsal and ventral surfaces and the anterior and posterior edges are distinguished. The rat cerebellum directly consisted of a vermis and two hemispheres. Dorsal fissures are visualized on the surface of the hemispheres and vermis, which divide the cerebellum into lobes, lobules, and gyri. The grey matter of the cerebellum is located superficially and forms the cerebellar cortex and basal nuclei, and the white matter is localized under the cortex.

It was determined that the cerebellum of white rats of the control group is structurally represented by sensorimotor (grey) and white matter. The grey matter of the cerebellum structurally had three layers: molecular (average thickness $(123.51 \pm 1.26) \mu\text{m}$) and represented by basket, stellate neurocytes and neuroglial elements; ganglionic $(11.61 \pm 0.56) \mu\text{m}$ is represented by Purkinje cells and glial components; granular $(132.21 \pm 0.93) \mu\text{m}$ is built from granule cells and Golgi cells of type II and neuroglial elements. The composition of white matter includes subcortical nuclei, axons of cortical neurocytes and elements of neuroglia, and its average thickness is $(48.21 \pm 0.85) \mu\text{m}$.

It was investigated that during the long-term administration of food additives complex to laboratory animals, the average thickness of all layers of grey and white matter changes reliably, at $p < 0.05$, depending on the terms of the experimental study. Morphometrically, it was established that the molecular layer after the 1st week of the

experiment was $(117.32 \pm 1.72) \mu\text{m}$, after the 4th week – $(123.92 \pm 1.54) \mu\text{m}$, after the 8th week – $(105.72 \pm 0.75) \mu\text{m}$, after the 12th week – $(124.44 \pm 0.42) \mu\text{m}$, after the 16th week – $(105.21 \pm 0.46) \mu\text{m}$. The ganglion layer after 1 week was $(9.87 \pm 0.41) \mu\text{m}$, after 4 weeks – $(7.24 \pm 0.19) \mu\text{m}$, after 8 weeks – $(11.43 \pm 0.38) \mu\text{m}$, after 12 weeks – $(8.14 \pm 0.29) \mu\text{m}$, after the 16th week – $(6.55 \pm 0.18) \mu\text{m}$. The granular layer after 1 week was $(115.06 \pm 0.72) \mu\text{m}$, after 4 weeks – $(114.51 \pm 0.83) \mu\text{m}$, after 8 weeks – $(141.22 \pm 0.97) \mu\text{m}$, after 12 weeks – $(103.81 \pm 0.88) \mu\text{m}$, after the 16th week – $(99.76 \pm 0.64) \mu\text{m}$. White matter after 1 week was $(47.73 \pm 0.44) \mu\text{m}$, after 4 weeks – $(28.42 \pm 0.72) \mu\text{m}$, after 8 weeks – $(29.11 \pm 0.65) \mu\text{m}$, after 12 weeks – $(20.61 \pm 0.71) \mu\text{m}$, after the 16th week – $(28.31 \pm 0.53) \mu\text{m}$.

It was determined that in the molecular layer of the grey matter of the cerebellum: after 1 week of the experiment, phenomena of pericellular oedema are observed around large and small stellate neurocytes; after the 4th week, the change of basophilia to oxyphilia of the cytoplasm of stellate neurocytes and the appearance of small vacuolated bubbles among the elements of neuroglia were recorded; after the 8th week, a sharp decrease in the field of vision of small stellate neurocytes and a chaotic arrangement of large stellate neurocytes with signs of basophilia; after the 12th week, structural changes take place aimed at restoring the functional state of the molecular layer; after the 16th week, an increase in destructive changes and apoptotic death of individual stellate neurocytes is determined.

In the ganglionic layer: after 1 week of the experiment, the processes of perivascular and pericellular oedema were determined, and the pear-shaped neurons had a sharply basophilic neuroplasm in which the nucleus with the nucleolus was not visualized; it was determined that after the 4th week, along with normochromic pear-shaped neurocytes, hypochromic Purkinje cells appear; after the end of the 8th week, morphological signs of compensatory and restorative processes are recorded at the light-optical and ultramicroscopic levels, pyriform neurocytes lose signs of hypochromicity, and Purkinje cells with signs of normochromicity, which are functionally active, are recorded; after the 12th week, the density of pear-shaped neurocytes sharply decreased, and their karyolemma acquired signs of oxyphility with

reduction of the nucleolus; after the 16th week, extravascular disorders are determined, which lead to micro-effusion and irreversible destruction of the surrounding nervous tissue. In the granular layer after the 16th week of the experiment, the processes of perivascular and pericellular oedema were determined; Golgi cells of type II and granule cells underwent significant changes at the submicroscopic level: a change in the shape of neurocytes, lightening of the neuropil, the development of chromatolysis, and the formation of synaptic vesicles.

A clear connection was established between the depth of structural transformations of the hemomicrocirculatory bed elements of the rat cerebellum and morphometric indicators in the dynamics of the 16-week introduction of the food additives complex. The hemomicrocirculatory bed of the sensorimotor cortex of the cerebellum is significantly destructured as a result of long-term administration of food additives, which is manifested in histological preparations by deformation of arterioles and unevenness of their lumen with signs of vasodilatation and vasoconstriction, significant dilatation and deformation of venules, destruction of the capillary component, which is confirmed by considerable destruction of the vascular wall and the formation of single microhemorrhages.

It was determined that the hemomicrocirculatory bed of the cerebellum is represented by a single system of resistive, exchangeable and capacitive microvessels in the white and grey matter, which in turn responded to different terms of the experimental study with the processes of vasodilation or vasoconstriction. After the 8th week, the microvessels were densely filled with formed blood elements, and after the 16th week, signs of the formation of the classic sludge syndrome appeared.

As a result of the study using glial acidic fibrillary protein as an immunohistochemical marker, it was determined that the increase in the average number of GFAP-positive cells in the dynamics of the experiment is directly related to the decrease in the average number of the main neurons of the grey matter of the cerebellum and the decrease in neuroimmunomodulation processes. Fluctuations in the average number of astrocytic microglia cells are a compensatory mechanism in the recovery of cerebellar grey matter neurons and cytoskeleton proteins with the

subsequent development of reactive astrogliosis and, accordingly, the possible development of neuropathology.

It was determined that the NeuN-positive structures of the grey matter of the cerebellum were different structurally and morphometrically. When performing an immunohistochemical reaction on histological preparations of rats' cerebellum, it was established that NeuN immunoreactivity was determined unevenly on different structural components. Thus, among neurocytes and their processes of the grey matter of the rat cerebellum in its various layers, a NeuN-positive reaction was established in perikaryons and dendrites of Purkinje cells, in granule cells and stellate neurocytes of the granular layer, and a basket and stellate cells of the molecular layer, as well as cytoskeletal proteins.

A directly proportional relationship between the changes in the indicators in the "open field" test and the duration of taking food additives complex was revealed. The average number of intersections of peripheral squares in animals that received 16 weeks was 1.92 times more than in the control group; the number of intersections of central squares in the experimental group reached zero, and in the control group, (2.62 ± 0.14) times, the vertical activity of animals from the experimental group also reaches zero at week 16, and in the control group, it is (2.04 ± 0.16) times, and a significant increase in boluses, almost 2 times more than in the control group.

After evaluating the parameters of the "open field" test, it was established that long-term intake of food additives complex causes anxiety, fear, blunting of adaptive reactions, decreased activity, and disturbance of the emotional state in rats. A direct relationship was established between the administration of food additives complex to rats and the occurrence of attention deficit hyperactivity disorder.

The scientific novelty of the obtained results. For the first time, with the help of modern and adequate research methods using a complex methodical approach, a morphological analysis of the remodelling process of structural components of the cerebellum was carried out during the long-term administration of the food additives complex.

The understanding of the tissue and cellular reorganization of the neuro-glial-capillary complex of the white and grey matter of the cerebellum during long-term exposure to the food additives complex has been expanded.

For the first time, morphometric, microscopic and submicroscopic changes were determined, which reveal the features of adaptive-compensatory and neurodegenerative disorders of the structural components of the cerebellum, which are caused by the action of food additives in the complex.

It was determined for the first time that the degree of morphological reorganization of neurocytes, elements of the hemomicrocirculatory bed, and neurogliocytes of the grey and white matter of the laboratory animals' cerebellum is characterized by stages and depends on the term of use of food additives complex.

For the first time, it was established that an increase in the average number of GFAP-positive cells is associated with a decrease in the average number of main neurons of the cerebellar grey matter. Fluctuations in the average number of astrocytic glial cells are a compensatory mechanism in restoring cerebellar grey matter neurons from neural stem cells with the subsequent development of reactive astrogliosis and, accordingly, the possible development of neuropathology.

For the first time, it was determined that after conducting an immunohistochemical reaction with NeuN-positive protein, a tendency to increase NeuN-positive reactivity is determined depending on the time of introducing food additives in the complex.

The practical significance of the obtained results. The results of a complex morphological study of the grey and white matter of the cerebellum reveal the peculiarities of organ remodelling after the long-term effect of food additives in the complex.

The obtained scientific data are of significant importance in the future for the development and justification of adequate methods of correction and prevention of morphological changes in the structures of the cerebellum after long-term action of the food additives complex.

The determined immunohistochemical features of the remodelling of structural components of the cerebellum can be used in the interpretation of pathoanatomical results under the conditions of brain tissue diseases.

The main provisions and conclusions of the dissertation work are implemented in the educational process and research work of the departments of a number of higher educational institutions of Ukraine, in particular: the Department of Operative Surgery and Clinical Anatomy; the Department of Human Anatomy at the National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya (approved 21.03.2022), the Department of Human Anatomy, Clinical Anatomy and Operative Surgery at Dnipro State Medical University (approved 21.12.2021), the Department of Human Anatomy, Operative Surgery and Topographical Anatomy at Zaporizhzhia State Medical University (approved 16.11.2021), the Department of Human Anatomy; the Department of Clinical Anatomy and Operative Surgery at the Ivano-Frankivsk National Medical University (approved 18.11.2021 and 17.02.2022), the Department of Normal Anatomy; the Department of Operative Surgery with Topographical Anatomy at Danylo Halytsky Lviv National Medical University (approved 13.04.2022 and 28.04.2021), the Department of Pathological Anatomy; the Department of Histology, Cytology and Embryology at the Poltava State Medical University (approved 17.03.2022 and 05.04.2022), the Department of Human Anatomy; the Department of Operative Surgery and Clinical Anatomy; the Department of Histology and Embryology at I. Horbachevsky Ternopil National Medical University (approved 30.11.2021, 10.02.2022 and 04.01.2022), the Department of Human Anatomy named after M. H. Turkevych; the Department of Anatomy, Clinical Anatomy and Operative Surgery at the Bukovyna State Medical University (approved 18.02.2022 and 18.02.2022), the Department of Normal and Pathological Clinical Anatomy at Odesa National Medical University (approved 28.01.2022).

Dissertation key words: rats, influence, food additives, morphometry, immunohistochemistry, microscopic changes, submicroscopic changes, microcirculatory bed, cerebellum, cerebellar cortex, sensorimotor cortex, cytoskeletal proteins, microglia, neuroimmunomodulation, neurons.

	20
ВСТУП	23
РОЗДІЛ 1. АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	31
1.1. Захворювання мозочка – важлива медико-соціальна проблема	31
1.2 Структурна організація мозочка в нормі та при дії екзогенних чинників	35
1.3 Механізм дії хімічних речовин на структурну організацію органів та систем органів	42
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	58
2.1 Загальна характеристика матеріалу експериментального дослідження	58
2.2 Методика моделювання впливу комплексу харчових добавок на організм експериментальних тварин	60
2.3 Методика проведення оцінки адаптивної поведінки щурів контрольних та експериментальних тварин	62
2.4 Методика забору тканин мозочка щурів контрольної та експериментальних груп	63
2.5 Методи дослідження	66
2.5.1. Ін'єкційний метод ін'єкції судинного русла ділянки голови білих щурів	67
2.5.2. Ін'єкція кровоносного судинного русла ділянки голови білих щурів туш-желатиновою масою	68
2.5.3. Морфометрія кровоносних судин мозочка білих щурів.	68
2.5.4. Гістологічне дослідження мозочку білих щурів контрольної і експериментальної груп	70
2.5.5. Електронномікроскопічне дослідження мозочку білих щурів контрольної і експериментальної груп	73
2.5.6. Імунногістохімічні методи дослідження	74

	21
2.5.7 Реконструктивні методи дослідження мозочка білих щурів контрольних і експериментальних груп	75
2.5.8 Статистичне оцінювання результатів дослідження	76
РОЗДІЛ 3. МОРФОЛОГІЯ МОЗОЧКА ЩУРІВ КОНТРОЛЬНОЇ ГРУПИ ТВАРИН	79
3.1. Топографоанатомічні особливості будови мозочка білих щурів	79
3.2. Структурна та ультраструктурна організація мозочка щурів контрольної групи	83
3.3. Імунногістохімічна характеристика структурних компонентів кори мозочка щурів контрольної групи тварин	91
3.3.1 Особливості експресії гліального кислого фібрилярного протеїну (Glial fibrillary acidic protein, GFAP) на структурні компоненти мозочка щурів контрольної групи тварин	91
3.3.2 Інтенсивність реакцій NeuN-імунореактивності у структурних компонентах мозочка щурів контрольної групи тварин	94
3.3.3 Інтенсивність реакцій FOX-імунореактивності у структурних компонентах мозочка щурів контрольної групи тварин	97
РОЗДІЛ 4. РЕМОДЕЛЮВАННЯ СТРУКТУРНИХ КОМПОНЕНТІВ МОЗОЧКА ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ КОМПЛЕКСУ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК	105
4.1. Морфологічні і морфометричні зміни елементів гемомікроциркуляторного русла мозочка щурів у динаміці експериментального дослідження	106
4.1.1. Реакція елементів гемомікроциркуляторного русла білої речовини мозочка щурів у динаміці	106

експериментального дослідження.

4.1.2. Реакція елементів гемомікроциркуляторного русла
сірої речовини мозочка щурів в динаміці
експериментального дослідження 120

4.2. Морфологічна, гістохімічна та
електронномікроскопічна перебудова структурних
компонентів мозочка білих щурів після дії комплексу
харчових добавок 143

**РОЗДІЛ 5. ІМУННОГІСТОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА
МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН СТРУКТУРНИХ
КОМПОНЕНТІВ МОЗОЧКА ЩУРІВ ПІД ДІЄЮ
КОМПЛЕКСУ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК В ДИНАМІЦІ
ЕКСПЕРИМЕНТУ 177**

5.1. Особливості експресії гліального кислого
фібрилярного протеїну (Glial fibrillary acidic protein, GFAP)
на структурні компоненти мозочка щурів при дії комплексу
харчових добавок 177

5.2. Зміни інтенсивності реакцій NeuN-імунореактивності у
структурних компонентах мозочка щурів при дії комплексу
харчових домішок 186

**РОЗДІЛ 6. ОЦІНКА АДАПТИВНОЇ ПОВЕДІНКИ ЩУРІВ
КОНТРОЛЬНИХ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ГРУП
ТВАРИН. 200**

**РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ
ДОСЛІДЖЕННЯ 208**

ВИСНОВКИ 219

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 224

ДОДАТКИ 250

ВСТУП

Актуальність і обґрунтування вибору теми дослідження. Завдяки зростання темпу життя та розвитку технологій, настав час коли їжа відіграє дуже важливу роль у здоров'ї суспільства. Збільшення різноманітності харчових добавок та поява нових альтернативних варіантів дає поштовх до зменшення кількості продуктів які не мають в своєму складі хімічних речовин. Отже аспект здорового харчування та ймовірних впливів харчових добавок на здоров'я людей виходить на перші місця загальних проблем суспільства.

Деякі із відомих добавок визначаються небезпечними для життя і тому заборонені. В Україні таких добавок лише сім (E105, E121, E123, E126, E130, E239, E240) [1]. У 2008 р. Європейським Парламентом було ратифіковано законодавчий акт відносно маркування продукції, що містить шість барвників, які належать до так званого «Саутгемптонського переліку». Заборона використання й особливості маркування є наслідком наукових досліджень науковців Саутгемптонського університету (Великобританія), які встановили токсичність штучних барвників. Програму цих досліджень було ініційовано EFSA (Європейською адміністрацією безпеки харчових продуктів), що зумовило прийняття Європейським Парламентом з 20 липня 2010 р. обов'язкового маркування із надписом «може мати негативний вплив на активність та увагу дітей» на етикетках харчових продуктів, що містять будь-яку кількість синтетичних барвників E102, E 104, E 110, E 122, E 124, E 129 [2]. Але не дивлячись на це, синтетичні барвники E102, E110, E122, E124, дозволені до використання в Україні, хоча і входять до так званого «Саутгемптонського переліку» та є забороненими у країнах ЄС.

Найбільш нашу увагу звернули такі харчові добавки, як глутамату натрію (харчова добавка E621), понсо 4R (харчова добавка E124) та нітрит натрію (харчова добавка E250). Ці добавки не тільки несуть негативний вплив на здоров'я, а і в першу чергу викликають порушення уваги та збільшують вірогідність виникнення синдрому дефіциту уваги та гіперактивності у дітей [3]. Підтвердженням цьому є Саутгемптонське дослідження дітей з синдромом дефіциту уваги та гіперактивністю, яке установило чітку кореляцію між певними харчовими

добавками і ризиком гіперактивності навіть при одноразовому прийомі цих добавок [4]. Найбільш частим показником негативного впливу харчових добавок є такі симптоми, як пітливість, біль у животі та грудях, головні болі, нудота, тахікардія та слабкість, та можливість розвитку алергічних реакцій і захворювань, таких як хвороба Паркінсона, Альцгеймера і Хантінгтона, амілоїдна полінейропатія, діабет II типу та ін. [5, 6].

Нервова система, на ряду з іншими органами, отримує негативні наслідки. Одним із органів нервової системи, який легко піддається впливу та негативним наслідкам є мозочок [7]. За останній час кількість захворювань мозочка значно виріс і складає понад 300 нозологічних форм [8].

Зважаючи на вищевикладене проведення експериментального наукового дослідження з вивченням змін систем органів та особливо нервової тканини під впливом харчових добавок є актуальним і перспективним, як для теорії так і практичної медицини.

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

Мета дослідження: визначити динаміку структурно-функціональних змін сірої і білої речовини мозочка щурів за умов дії комплексу харчових добавок (глутамат натрія (харчова добавка E621), понсо 4R (харчова добавка E124) та нітрит натрію (харчова добавка E250)).

Завдання дослідження:

1. Визначити макроскопічну, мікроскопічну, субмікроскопічну, морфометричну і імуногістохімічну організацію сірої і білої речовини мозочка щурів контрольної групи;

2. Простежити морфологічні зміни пошарової будови мозочка щурів при введенні комплексу харчових добавок;
3. Дослідити особливості морфологічних, морфометричних та електронномікроскопічних змін структур мозочка щурів у різні терміни експериментального дослідження;
4. Визначити вплив комплексу харчових добавок на морфологічні і морфометричні зміни елементів гемомікроциркуляторного русла мозочка щурів в динаміці експериментального дослідження;
5. Визначити імунногістохімічні зміни імунологічних профілів на структурних компонентах мозочка щурів під дією комплексу харчових добавок в динаміці експерименту;
6. Оцінити зміни адаптивної поведінки щурів контрольних та експериментальних груп тварин.

Об'єкт дослідження – структурна реорганізація мозочка щурів в нормі та при тривалій дії комплексу хімічних харчових добавок.

Предмет дослідження – морфофункціональні зміни структурних компонентів мозочка щурів в нормі та після дії глютаму натрію (харчова добавка E621), нітриту натрію (харчова добавка E250) та понсо 4R (харчова добавка E124) у комплексі.

Методи дослідження: ін'єкційний метод заповнення кровоносного судинного русла голови білих щурів самозатвердіваючою пластмасою і сумішшю желатина з тушшю – для візуалізації та диференціювання артеріальних, капілярних і венозних компонентів; морфометричний метод – для аналізу кількісних змін у ангіоархітектоніці і гістоцитотопографії структурних компонентів мозочка білих щурів; гістологічне дослідження – для вивчення загальної морфології мозочка щурів в нормі та в динаміці експериментального дослідження; електронномікроскопічне дослідження – для деталізації та визначення структурних компонентів мозочка білих щурів; імунногістохімічні методи дослідження – для виявлення різноманітних структурних елементів, продуктів синтезу клітин та рецепторів; реконструктивні методи дослідження

мозочка білих щурів – для візуалізації форми, розмірів і взаємного розташування складових частин мозочка на мікроскопічному рівні; метод вивчення поведінкових реакцій за методикою відкритого поля – для проведення оцінки адаптивної поведінки щурів; статистичне опрацювання результатів дослідження – для виявлення динаміки змін кількісних показників.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше, за допомогою сучасних і адекватних методів дослідження з використанням комплексного методичного підходу проведено морфологічний аналіз процесу ремоделювання структурних компонентів мозочка при тривалому введенні комплексу харчових добавок.

Розширено розуміння мікроскопічної і субмікроскопічної перебудови нейро-гліально-капілярного комплексу білої і сірої речовини мозочка при тривалій дії комплексу харчових добавок.

Вперше визначені морфометричні, мікроскопічні та субмікроскопічні зміни, які розкривають особливості пристосувально-компенсаторних та нейродегенеративних порушень структурних компонентів мозочка, які обумовлені дією харчових добавок у комплексі.

Визначено уперше, що ступінь морфологічної перебудови нейронів, елементів гемомікроциркуляторного русла, нейрогліоцитів сірої і білої речовини мозочка лабораторних тварин характеризується стадійністю і залежить від терміну вживання комплексу харчових добавок.

Вперше встановлено що збільшення середньої кількості GFAP-позитивних клітин пов'язане зі зниженням середньої кількості основних нейронів сірої речовини мозочка. Коливання середньої кількості клітин астроцитарної глії є компенсаторним механізмом у відновленні нейронів сірої речовини мозочка зі стовбурових нейральних клітин з послідуочим розвитком реактивного астрогліозу і відповідно можливого розвитку невропатології.

Вперше визначено, що після проведення імуногістохімічної реакції з NeuN-позитивним білком визначається тенденція до збільшення NeuN-

позитивної реактивності в залежності від терміну введення харчових добавок у комплексі.

Практичне значення одержаних результатів. Одержані результати комплексного морфологічного дослідження сірої і білої речовини мозочка розкривають особливості ремоделювання органу після тривалої дії харчових добавок у комплексі.

Отримані наукові дані мають істотне значення у подальшому, для розробки та обґрунтування адекватних методів корекції і попередження морфологічних змін у структурах мозочка після тривалої дії комплексу харчових добавок.

Визначені імунногістохімічні особливості ремоделювання структурних компонентів мозочка, можуть бути використані при інтерпретації патологоанатомічних результатів за умов захворювань органів центральної нервової системи.

Основні положення та висновки дисертаційної роботи впроваджені у навчальний процес і науково-дослідну роботу кафедр ряду вищих навчальних закладів України, зокрема: на кафедрі оперативної хірургії та клінічної анатомії; анатомії людини у Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова (затв. 21.03.2022), анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії у Дніпровському державному медичному університеті (затв. 21.12.2021), анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії у Запорізькому державному медичному університеті (затв. 16.11.2021), анатомії людини; клінічної анатомії і оперативної хірургії у Івано-Франківському національному медичному університеті (затв. 18.11.2021 та 17.02.2022), нормальної анатомії; оперативної хірургії з топографічною анатомією у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького (затв. 13.04.2022 та 28.04.2022), патологічної анатомії; гістології, цитології та ембріології у Полтавському державному медичному університеті (затв. 17.03.2022 та 05.04.2022), анатомії людини; оперативної хірургії та клінічної анатомії; гістології та ембріології у Тернопільському національному

медичному університеті імені І.Я. Горбачевського (затв. 30.11.2021, 10.02.2022 та 04.01.2022), анатомії людини імені М.Г. Туркевича; анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії у Буковинському державному медичному університеті (затв. 18.02.2022 та 18.02.2022), нормальної та патологічної клінічної анатомії у Одеському національному медичному університеті (затв. 28.01.2022).

Особистий внесок здобувача. Дисертація є особистою науковою працею здобувача, де автором самостійно проаналізована наукова література із цієї проблеми, здійснено патентно-інформаційний пошук, визначено мету, предмет та завдання дослідження, проведено експеримент та забір матеріалу для гістологічних, морфометричних й електронно-мікроскопічних досліджень. Здобувачем проведено фотографування гістологічних та електронно-мікроскопічних препаратів та їхню оцінку з метою дослідження стану структурних компонентів мозочка щурів за умов дії комплексу харчових добавок на них, здійснено морфометричний та статистичний аналіз отриманих даних та оформлення всіх розділів дисертаційної роботи. Практичні рекомендації та висновки сформульовані разом із науковим керівником, яким на всіх етапах дослідження надавалася консультативна допомога. У наукових працях, які опубліковані у співавторстві, використано фактичний матеріал автора та його участь є визначальною.

Апробація результатів дисертації. Наукові положення дисертаційної роботи оприлюднені на: науково-практичній конференції з міжнародною участю присвячена 100-річчю від дня народження професорки В. А. Малішевської «Прикладні питання сучасної морфології» (23-24 березня 2022, Чернівці); вісник проблем біології і медицини (додаток) (2022, Полтава); науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю присвячена 85-річчю з дня народження професора М.С. Скрипнікова, у рамках святкування 100-річчя з дня заснування Полтавського державного медичного університету «Морфологічні аспекти сучасної медицини та стоматології» (19-20 травня 2021, Полтава); всеукраїнської науково-практичній конференції з міжнародною

участю присвяченої 80-й річниці з дня народження Я.І. Федонюка «Медико-біологічні аспекти та мультидисциплінарна інтеграція в концепції здоров'я людини» (9-11 квітня 2020, Тернопіль); науково-практичної інтернет конференції «Актуальні проблеми функціональної морфології», присвяченої 115 річниці з дня народження Е. Д. Бромберг та 100 річчю Української медичної стоматологічної академії (21 травня 2020, Полтава); всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю Сучасні проблеми морфології людини (23-25 вересня 2020, Харків); міжнародної науково-практичної конференції «Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини» (22-23 жовтня 2020, Полтава); науково-практичної конференції з міжнародною участю, приуроченої 75-річчю з дня заснування ВДНЗ України БДМУ «Актуальні проблеми морфології в теоретичній та практичній медицині» (24-25 жовтня 2019, Чернівці); науково-практичної конференції «Прикладні аспекти морфології експериментальних і клінічних досліджень» (10-11 жовтня 2019, Тернопіль); VII конгресу наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України (2-4 жовтня 2019, Одеса); всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (22 листопада 2019, Полтава).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових праць, із них 6 статей (1 – одноосібна, 5 – у співавторстві), з них 3 публікації, що опубліковані у наукових виданнях, включених на дату опублікування до переліку наукових фахових видань України категорії Б; 1 публікація у періодичному науковому виданні, проіндексованому у базі даних Web of Science Core Collection; 2 публікації у періодичних наукових виданнях, проіндексованих у базі даних Scopus; 11 тез у збірках матеріалів науково-практичних заходів та 1 авторське свідоцтво на твір.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційну роботу викладено на 268 сторінках машинописного тексту, яка складається з анотації, змісту, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження,

висновків, списку використаних джерел, який включає 200 найменувань та 17 додатків. Рукопис дисертації ілюстровано 105 рисунками, 1 таблицею.

РОЗДІЛ 1

АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Захворювання мозочка – важлива медико-соціальна проблема.

Однією із найпоширеніших проблем сьогодення є неврологічні захворювання у людей різного віку. Згідно статистичних даних, у 2015 році в Україні офіційно зареєстровано 4139740 хворих (близько 10 % населення країни) із різними формами неврологічних патологій. Тенденція до зростання неврологічних патологій не є виключенням для інших світових країн. Серед ключових причин росту кількості неврологічних хворих в Україні називають різні фактори: гіподинамія, надмірна вага тіла, нераціональне харчування, хронічний стрес, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, старіння населення, несприятлива екологічна ситуація та ін. Очевидно, що широка доступність населення до сучасних методів діагностики, зокрема нейровізуалізації, також впливає на виявлення хворих з неврологічними патологіями [7].

З початком розвитку високих технологій та підвищенням темпу життя, на ряду з вживанням їжі швидкого приготування, яка вміщує велику кількість різноманітних харчових добавок, спостерігається підвищення емоціонального та фізичного навантаження на людину. Не малу роль відіграють і хлоровані органічні сполуки, які забруднюють і накопичуються у харчових продуктах [9]. Зміна на такий тип життя та вплив інших факторів ризику на населення поступово призводить до, на перший погляд не значимих, змін в системах органів всього організму. Нервова система також підлягає негативному впливу, який проявляється з часом та призводять до страшних наслідків.

Значна поширеність неінфекційних захворювань, включаючи неврологічні та психічні розлади, їх медико-соціальні наслідки (смертність, втрата працездатності, порушення соціального функціонування, високий рівень

суїцидального ризику), обсяг витрат суспільства і держави на лікування цих розладів зумовлюють велику стурбованість суспільства масштабами патології [8]. Поширеність запальних хвороб ЦНС у 2015 році становила 156,0 випадків на 100 тис. населення, всього зареєстрованого серед дорослого населення з цієї патологією 54 813 хворих [7].

Мозочок – одна із частин нервової системи, яка легко піддається впливу негативних наслідків, які поступово викликають різноманітні хвороби та розлади в роботі органу. Але зараз існує переконання, щодо низької частоти захворювання мозочка. Це є ілюзорним уявленням. Протягом останніх 20 років спектр відомих науці захворювань мозочка значно розширився і на сьогодні складає понад 300 нозологічних форм [7, 8].

Використаємо наступний варіант класифікації хвороб мозочка, який запропонований М. Manto:

1. Первинні ураження мозочка
 - Гострі
 - Травматичні
 - Неспецифічні гнійно-запальні
 - Гострі порушення кровообігу мозочка
 - Гострі інтоксикації
 - Хронічні
 - Ендогенної етіології: генетична патологія, наслідки хронічного або кількарязового гострого ішемічного ураження
 - Екзогенної етіології: наслідки травматичного, хімічного, радіаційного, електромагнітного та інфекційного ураження
 - Новоутворення мозочка
 - Вади розвитку мозочка
2. Вторинні ураження мозочка при інших захворюваннях
 - Атаксії, пов'язані з ураженням кількох ділянок головного мозку
 - Захворювання спектра аутизму

- Шизофренія
- Захворювання емоційної сфери: уніполярні ті біполярні розлади, тривожні стани тощо
- Есенціальний тремор
- Епілесія (міоклонічна форма)

Достеменно відомо, що морфологічно мозочок розвивається протягом тривалого періоду, починаючи з раннього ембріонального періоду до перших післяпологових років, що робить мозочок особливо вразливим до широкого спектру розладів, вплив яких може збити мозочок з його очікуваної траєкторії росту та порушити встановлення нейронних ланцюгів мозочка [10]. Ця теза особливо важлива при розгляді патологій мозочка, оскільки чимало експериментальних даних останніх двох десятиліть підтверджують провідну роль мозочка у когнітивних і виконавчих функціях, а раннє його враження збільшує ризик розвитку, наприклад, дитячого церебрального паралічу, розладів навчання, афективних та поведінкових порушень (синдром гіперактивності) [11 – 15].

Мозочкові розлади зазвичай проявляються атаксією – порушенням координації рухів, нестійкістю ходи, порушенням артикуляції, утрудненим рухом очей і ковтанням. Однак останнім часом стало очевидним, що багато хворих на мозочок також відчують зміни в інтелекті (обмеження когнітивних здібностей і гнучкості, сповільнена реакція і дефіцит уваги) та настрої (депресія чи інші форми психологічного дистресу, тривожність), регуляції емоцій, тобто патологія мозочка стосується змін психічної функції не менше, ніж порушень рухової активності, впливаючи на якість особистого та професійного життя людини [16].

Захворювання мозочка може бути переважно деструктивним (наприклад, крововилив, інфаркт) або переважно недорозвиненням. Останній виявляється особливо поширеним і пов'язаний з особливою вразливістю мозочка маленької

недоношеної дитини. Центральним фактором цієї вразливості є надзвичайно швидкі та складні процеси розвитку, що відбуваються в мозочку.

Порушення розвитку може бути викликано або прямим несприятливим впливом на мозочок, особливо характерний тимчасовий зовнішній зернистий шар, або непрямим віддаленим транссинаптичним впливом [12].

Невропатологічні дослідження дорослого мозочка показують, що атаксії ходи та дисметрія кінцівок порушують складні мозочкові ланцюги між нейронами кори мозочка, ядрами мозочка (особливо зубчастими) і нижніми ядрами оливи. Атаксія є характерною ознакою пріонної хвороби, а хвороба Німана-Піка типу C1 та хвороба Куфса, що виникають у дорослих, можуть теж мати переважно атаксичний клінічний фенотип [17].

Стверджується, що мозочок є основною мішенню кількох спорадичних і спадкових нейродегенеративних захворювань, у тому числі множинної системної атрофії, спинно-мозочкової атаксії та атаксії Фрідрейха. Клітини Пуркін'є демонструють вибірккову вразливість до гіпоксії, але дивовижну стійкість до гіпоглікемії [17, 18].

З'ясовано, що класичним токсином, що пошкоджує кору мозочка, є метилртуть, але найпоширенішим шкідливим агентом для клітин Пуркін'є є етанол. Багато ліків теж можуть викликати атаксію, але щодо фенітоїну вчені не так категоричні, мають сумніви [17].

Ішемічні ураження мозочка внаслідок артеріального тромбозу або емболії викликають спектр симптомів і ознак залежно від ураженої території. Великі крововиливи мають несприятливий прогноз, оскільки зміщують критичні структури стовбура мозку або проникають у четвертий шлуночок [17-19].

Встановлено, що грибкові інфекції та токсоплазмоз мозочка, а також прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія мозочка стали рідшими через покращений контроль синдрому набутого імунodefіциту.

Мозочок у дорослих також вразливий до кількох лейкодистрофій. Рідкісним, але широко визнаним ускладненням раку є паранеопластична дегенерація мозочка [17].

Деякі дослідження вказують на дефіцит електрофізіологічних властивостей паралельного волокна клітини Пуркін'є мозочку за умови дії певних екзогенних факторів у старіючих суб'єктів – самців щурів (віком 24-26 місяців, на відміну від особин 5-7 місяців), після безперервної внутрішньочеревної інфузії 4 % хлоралгідратом [18].

Каліфорнійські дослідження демонструють негативний вплив морфіну при лікуванні болю в дуже недоношених новонароджених дітей, а саме порушення росту мозочка в неонатальному періоді та гірші наслідки розвитку нервової системи в ранньому дитинстві [19].

Виходячи з такої кількості різноманітних відомих захворювань мозочка, та впливу його порушень на цілісність та повноту життя, необхідно більш досконало вивчати патологічні дії на нього та приділяти більш увагу дослідженню даної проблеми.

1.2 Структурна організація мозочка в нормі та при дії екзогенних чинників.

Знання особливостей та закономірностей структурної організації мозочка відкриває шлях до використання даних при навчанні студентів і фахівців з курсу анатомії людини, клінічної анатомії і оперативної хірургії та інших галузей у вищих медичних закладах України.

Мозочок розвивається із дорсальної стінки заднього мозку і є другою за величиною, після півкуль, частиною головного мозку. Мозочок має ромбоподібну форму з переважанням поперечного розміру [20, 21].

Мозочок розташований у специфічній зоні черепа – задня черепна ямка, стінки якої утворені потиличною і двома скроневими кістками. Межами задньої черепної ямки є: спереду – основа спинки турецького сідла, по краях з обох боків – верхні краї піраміди, ззаду – борозна поперечного синуса потиличної кістки, зверху намет мозочка. У порожнині задньої черепної ямки розташовані середній мозок, перешийок, задній мозок (міст і мозочок) і довгастих мозок [22 – 25].

Мозочок має верхню (дорсальну), нижню (вентральну) поверхні. По середині останньої та на переднім краї розміщується широка заглибина, так звана долина мозочка, куди входить довгастий мозок і міст. Також є задній край мозочка [21 – 23, 26, 27].

Структурно мозочок складається з парних частин – півкуль та непарної – черв'яка, поверхня яких вкрита шаром білої речовини, яка утворює листки мозочка (вузькі звивини), відокремлені одна від одної борознами. Кора листків (звивин) мозочка (*cortex cerebelli*) утворена вже сірою речовиною, а під її шаром у білій речовині лежать ядра органу: зубчасте, коркоподібне, кулясте та ядро вершини. На сагітальному розрізі черв'яка своєрідне розташування сірої і білої речовини мозочка науковці означили деревом життя [21 – 23, 28].

Функціонально та морфологічно мозочок зв'язаний з іншими відділами мозку пучками білої речовини, які утворюють три пари ніжок, у яких проходять провідні шляхи: нижні ніжки забезпечують зв'язок із довгастим мозком, середні ніжки – із мостом, а верхні – із середнім мозком і таламусом [29 – 33].

Кровопостачання структур задньої черепної ямки здійснюється з судин вертебробазиллярного басейну, який включає хребтові артерії, базилярну артерію та їх гілки. Найважливішими гілками хребтової артерії є задня нижня мозочкова артерія, передня спинномозкова артерія та пронизні артерії. Внаслідок злиття обох хребтових артерій в ділянці мостомозочкової борозни формується стовбур базилярної артерії, яка у ділянці міжніжкової ямки розділяється на дві задні мозкові артерії. Найважливішими гілками базилярної артерії є передня нижня мозочкова артерія (ПНМА), верхня мозочкова артерія (ВМА) і мостові пронизні артерії. Найважливішими гілками ПНМА є кіркові (кровопостачають ділянки кори, що прилягають до задньої поверхні піраміди скроневої кістки), пронизні та ворсинчасті артерії, артерія лабіринту, зворотні пронизні артерії, під дугові артерії. Найважливішими гілками ВМА є кіркові (кровопостачають верхню поверхню черв'яка і півкуль мозочка), перед мозочкові та пронизні артерії [20, 21, 29, 34, 35].

Венозний відтік від структур задньої черепної ямки забезпечує добре розвинена мережа анастомозуючих вен і пазух твердої мозкової оболонки: верхні вени півкуль мозочка, нижні вени півкуль мозочка, передні вени півкуль мозочка, верхня і нижня вени черв'яка, верхня і нижня поза мигдаликові вени та притоки вени Галена. До пазух твердої мозкової оболонки у ділянці задньої черепної ямки відносять: пряму, поперечну, сигмоподібну, потиличну, крайову, верхню та нижню кам'янисті пазухи та пазухи намету мозочка [20, 34, 36].

Після аналізу наукової літератури [37] з'ясовано, що розвиток мозочка відбувається в три основні етапи:

- 1) характеристика території мозочка на межі середнього і заднього мозку;
- 2) утворення двох компартментів для проліферації клітин: по-перше, клітини Пуркінє і глибокі ядра мозочка відходять від шлуночкової зони мезенцефальної алярної пластинки; по-друге, попередники зернистих клітин утворюються з другого відділу проліферації, тобто верхня ромбічна губа;
- 3) міграція зернистих клітин всередину: клітини-попередники зернистості утворюють зовнішній зернистий шар, з якого (і продовжуючи в перший післяпологовий рік) зернисті клітини мігрують всередину до свого певного положення у внутрішньому зернистому шарі;

Передмозочкові ядра, тобто ядра моста і нижня олива відходять від нижньої ромбічної губи. Порушення розвитку мозочка часто супроводжуються вадами розвитку передмозочкових ядер [37].

Завдяки деяким авторам ми маємо достатньо інформації про структурну організацію мозочка щурів лінії Вістар, оскільки саме дослідження на цьому виді лабораторних тварин надали науковцям розуміння клітинної організації кори мозочка та їх функції.

Мозочок з'єднаний з іншими частинами мозку трьома виразними пучками волокон – ніжками мозочка. Всередині мозочка видно його центральну білу речовину з мієліновими волокнами – мозкове тіло, яке на поздовжньому розрізі має характерну деревоподібну розгалужену структуру – дерево життя.

Зовнішню частину черв'яка і півкуль мозочка складає сіра речовина, утворююча кору мозочка [38, 39].

Мікроструктурно науковці чітко розділяють сіру речовину мозочка щурів на три шари [39 – 41]:

1) молекулярний, що сформований тілами зірчастих (у вигляді дрібних і великих крапок) і кошикових клітин, при чому аксони останніх спрямовані горизонтально над грушоподібними клітинами, а також простежується наявність дендритів грушоподібних нейронів;

2) гангліонарний шар, що представлений одним рядом гангліонарних клітин грушоподібної форми – клітин Пуркінє, які мають: а) розширену основу, від якої відходять аксони до сусідніх грушоподібних клітин і до підкіркових ядер мозочка, та б) звужену верхівку, від якої радіально відходить 2-3 дендрити, утворюючи численні розгалуження в молекулярному шарі кори;

3) зернистий шар, який прилягає до білої речовини мозочка і містить зернисті клітини (аксони яких контактують з дендритами грушоподібних, кошикових і зірчастих клітин), зірчасті, горизонтальні та веретеноподібні.

Усі шари кори мозочка добре васкуляризовані. Гемомікроциркуляторне русло кори мозочка містить артеріоли, прекапілярні артеріоли, капіляри, посткапілярні венули, венули. Капіляри анастомозують між собою і утворюють капілярну сітку [41 – 43].

Деякі вчені проводили наукову роботу, що стосується впливу наркотичних засобів на мозочок. Дослідження було виконано на щурах, яким протягом 4-х тижнів вводили налбуфін. Вже через 2 тижні ведення експерименту артеріоли та капіляри кори мозочка експериментальних тварин були помітно розширеними порівняно з контролем, спостерігався незначний набряк ендотелію, просвіт артеріол нерівномірний, венули незначно дилатовані, капіляри гіперемовані. Зокрема вказано, що при тривалому введенні опіоїдів (протягом 4 тижнів) спостерігаються мікроаневризми капілярів, поодинокі капіляри судинної оболонки очного яблука облітеровані, навколо судин виявляється набряк та геморагії. У просвітах більшості судин наявна агрегація еритроцитів,

тромбоцитів, лейкоцитів, багато капілярів зруйновано. У головному мозку виявлено ознаки набряку та набухання. Виявлений ними периваскулярний та перицелюлярний набряк, різноманітні порушення мікро-циркуляцій у вигляді стазу еритроцитів у капілярах, загального венозного повнокров'я, парезу резистентної ланки мікроциркуляції, складжу еритроцитів, іноді утворення фібриноеритроцитарних тромбів і множинних дрібних діapedезних крововиливів, що підтверджує думку низки авторів про те, що судини гемомікроциркуляторного русла головного мозку одними з перших реагують на патогенні фактори змінами структурної організації, які є основою для розвитку патологічного процесу та визначають його характер і особливості клінічних проявів [41, 44 – 46].

Окремі дослідження спрямовані на вивчення впливу сульфатів міді, цинку та заліза на загальні масометричні показники і морфологічні зміни головного мозку статевозрілих щурів. Так, комбінований вплив згаданих речовин зумовлює зменшення загальної маси, що прямопропорційно термінам експерименту. Вчені фіксують, що морфологічні перебудови в корі головного мозку неспецифічний поліморфний характер (за типом гіпоксичних), що зменшує масу мозку на 13,8 % в перший місяць експерименту та на 12 % в 2-й місяць. На останніх термінах досліду навпаки спостерігається збільшення масометричних показників головного мозку щурів (на 11,6 %), що дослідники пояснюють розвитком гострого набряку мозку з ознаками геморагічної інфільтрації як наслідок вазотоксичної дії сульфату заліза на кору головного мозку [47 – 49;]. Зауважують, що важкі метали викликають різноманітні перебудови в клітинах та органах у цілому, порушують структурні та функціональні властивості мембран тощо [50].

У ході експериментального впливу свинцю на нервову систему щурів-альбіносів встановлено, що окрім токсичного впливу на головний і спинний мозок щурів, речовина викликає дегенерацію та некроз клітин Пуркін'є та молекулярних клітин, а також призводить до зменшення кількості клітин

гранулярного та молекулярного шарів. Деякі клітини Пуркін'є втрачають аксони і зменшуються, а в деяких областях спостерігається їх виснаження [51].

Знайдено дані щодо впливу експериментальної термічної травми на мозочок щурів, а саме виявлено, що в динаміці мікроскопічні зміни в нейроцитах кори мозочка в ранні терміни носять пристосувально-компенсаторний характер, є деструктивні процеси на фоні ендогенної інтоксикації, поліморфізм клітин Пуркін'є з переважанням гіпохромних, різко гіпохромних та гіперхромних нейроцитів. Уже в пізні терміни подібні порушення мають незворотний деструктивний та дегенеративний характер змін. Окрім того, термічна травма зумовлює наростання інтра- та перицилюлярного набряку в усіх нейроцитах шарів мозочка. Як підтвердження незворотних порушень в корі мозочка вченими виявлено наявність вакуолізованих «кулястих» клітин Пуркін'є та клітин-«тіней» [25, 52 – 59].

Експериментальні пошуки вчених спрямовувалися також на вивчення токсичної дії тартразину – одного з найпоширеніших синтетичних барвників (він жовтого кольору) на кору мозочка дорослих щурів-альбіносів. Так, встановлено, що тартразин має шкідливий вплив на цитоархітектуру мозочка, а саме при лікуванні ним виникають вогнищеві зони втрати клітин Пуркін'є, що залишає порожні простори, широке поширення ураження нейронів до ступеня зникнення деяких зернистих клітин, зменшення товщини молекулярного та зернистого шарів та сильні позитивні імунореакції GFAP. Цікаво, що при спільному введенні рибофлавіну відновлювався безперервний шар Пуркін'є з нормальними клітинами, але деякі з них все ще були зморщені та вакуолізовані, а молекулярні та гранулярні клітинні шари виглядали нормальними [60].

Згідно наукових висновків, мозочок є постійною мішенню для токсичних речовин. Так, клітини Пуркін'є як одні з найбільших нейронів у мозку дуже чутливі до ішемії, білірубіну, етанолу і дифенілгідантоїну. Зернисті клітини малі, чутливі до втрати внутрішньоклітинного глутатіону. Гранулярні клітини чутливі до тіофену, метилртуті, трихлорфону, метилгалогенідів. Загалом і ті, і ті, чутливі до ексайтотоксичних хімічних речовин [61].

На жаль, при огляді літератури не були знайдені матеріали та наукові праці про вплив комплексу хімічних речовин, а саме глутамату натрію (харчова добавка E621), понсо 4R (харчова добавка E124) та жовтого барвника «сонячний захід» (харчова добавка E110), на структурні компоненти мозочка.

Але деякі автори в різних працях описують вплив різних хімічних речовин по одинці на різні структури та організм в цілому. В першу чергу вплив харчових добавок відображається в нападах голоду, які з'являються при достатній кількості їжі, що вживається, що неухильно веде до надмірної ваги. Існують добавки здатні безпосередньо долати гематоенцефалічний бар'єр або ж виконувати роль транспортерів, що доставляють в мозок шкідливі субстанції. Також низки авторів описують вплив харчових добавок на розвиток синдрому дефіциту уваги і гіперактивності (СДУГ) у дітей.

СДУГ – це дисфункція центральної нервової системи, що виявляється складністю до концентрації та підтримки уваги, порушенням навчання і пам'яті, а також складнощами обробки екзогенної та ендогенної інформації і стимулів. Етіологія та патогенез синдрому дефіциту уваги і гіперактивності до теперішнього часу недостатньо вивчені, тому частіше обговорюють такі фактори ризику виникнення синдрому, як спадкову схильність, несприятливий перебіг перинатального періоду, психосоціальні та екологічні фактори. Також вже більше 10 років у ці фактори потрапило вживання харчових добавок. Вважається встановленим, що в основі патогенезу СДУГ лежать порушення морфогенезу і функціогенезу: дисфункція нейротрансмітерних систем мозку і затримка нейророзвитку [39, 62].

Дослідник Е. Вендер спостерігав покращення стану та зниження гіперактивності при виключенні харчових добавок із дієти у 30-35% досліджуваних дітей. Раціон складався із м'яса, молока та страв, які готувались в домашніх умовах. Також нерідко можливо зустріти інформацію про вплив різних харчових добавок, в тому числі, глутамат натрію та різних барвників, які в великій кількості можуть викликати гіперактивність як у дітей, так і у дорослих. Саутгемптонське дослідження дітей з синдромом дефіциту уваги та

гіперактивністю у 2007 році установило чітку кореляцію між певними харчовими добавками і ризиком гіперактивності навіть при одноразовому прийомі цих добавок [27]. На даний момент у розвинутих країнах світу СДУГ реєструється в 24-40 % школярів.

1.3.Механізм дії хімічних речовин на структурну організацію органів та систем органів.

Відчуття смаку в ході еволюції виникло не випадково. Неприємний гіркий смак отрут або кислий смак зіпсованої їжі оберігали людину від отруєння. За допомогою рецепторів солодкого смаку наші предки визначали найсолодші, а значить, найбагатші енергією фрукти. До кінця XIX століття вважалося, що смакові відчуття людини обмежуються чотирма смаками – кислим, гірким, солоним і солодким. Але на початку XX століття, був відкритий самостійний п'ятий смак, який був названий умами – японською «апетитний смак» [27].

Особливістю сучасного світу харчових технологій є цілеспрямоване регулювання органолептичними властивостями харчових продуктів шляхом використання харчових добавок – групи природних або синтетичних речовин, які спеціально додають до продовольчої сировини, напівфабрикатів або готової продукції з метою надання їм певних якісних показників та збереження якості [39]. Кожна країна укладає свій список дозволених харчових добавок, який періодично переглядається, доповнюється новими, або з нього виключаються раніше дозвалені, з огляду на результати наукових досліджень.

Харчові добавки присутні сьогодні в переважній більшості звичайнісінькою продукції – від йогуртів до ковбасних виробів, тож, незважаючи на численні суперечки як в науковому товаристві, так і серед громадськості щодо їх впливу та ступеня сприйнятливості людини до ефектів вживання. Найбільш небезпечними вважають харчові добавки синтетичного походження – ксенобіотики, оскільки вони здатні проявляти токсичні та канцерогенні властивості, зумовлені їхньою взаємодією з харчовими

складниками, різноманітними екологічними чинниками, перевищенням допустимих рівнів використання, тож нерідко їх тривале вживання призводить до негативних наслідків для здоров'я: раку, порушень мікроциркуляції у легенях і застійних явищ у венозному сегменті та ін. [63 – 66], а в самому організмі відсутні ферменти, які б могли перетворити їх на нетоксичні метаболіти [67]. У рамках Європейського співтовариства прийнято позначати індексом Е наявність в продуктах харчування будь-яких харчових добавок, ідентифікованих згідно Міжнародній системі класифікації (INS) [38]. Зауважимо, що до харчових добавок не відносять сполуки, які підвищують харчову цінність чи фармакологічну спрямованість продуктів харчування, наприклад, вітаміни, мінеральні речовини, амінокислоти, харчові волокна та ін.

Нашу увагу привертають певні синтетичні харчові доваки, дія яких, з огляду на численні повідомлення дослідників з усього світу, здійснює негативний вплив на організм людини. Розглянемо їх.

Глутамат натрію (MSG) є підсилювачем смаку в продуктах харчування. Це практично білий кристалічний порошок без запаху. Він вільно розчинний у воді, мало розчинний у етанолі і практично не розчинний в ефірі [68]. У 1908 році японський вчений Кікуна Ікеда вперше витягнув його з морських водоростей *Laminaria japonica* і виявив свої властивості, що підсилюють смак (Ikeda, 1908). Хімічна назва – моногідрат мононатрію L-глутамату ($C_5H_8NNaO_4 \cdot H_2O$) і має молекулярну масу 187,13. Глутамат натрію не надає продуктам нового присмаку, аромату або забарвлення, а повніше розкриває натуральний смак і аромат, сприяє збереженню смакових якостей та відновленню втрачених під час зберігання, а також послаблює неприємні присмаки (прогіркнення, дефростація та ін.) [63].

Одним із розповсюджених міфів, пов'язаних з глутаматом натрію, є «Китайський ресторанный синдром», який виник після звинувачення пацієнтів на головні болі та дискомфорт після вживання страв з китайського ресторану. Однак жодне дослідження не підтверджувало цю гіпотезу і використання глутамату натрію в нормальних межах не вважається небезпечним для здоров'я.

Але є невелика кількість пацієнтів, які після використання повідомляють про такі симптоми, як пітливість, біль у животі та грудях, головні болі, нудота, тахікардія та слабкість [69].

Пізніше було доведено, що дорослі тварини і дорослі люди стійкі до великих доз глутамату натрію. Швидке засвоєння глутамату натрію перешкоджає накопиченню вільної глютамінової кислоти в плазмі крові і не призводить до небезпеки пошкодження чутливих тканин мозку. Окремі групи людей особливо чутливі до глутамата натрію, але механізм його дії ще не з'ясований. Однак достеменно відомо, що глутамат натрію чинить системний вплив на організм людей і тварин.

Проведені дослідження в період до 2000 року свідчать, що надлишок глутамату (без точних даних щодо рівня ендогенної інтоксикації організму) може провокувати розвиток гіпертонії та інсультів, хвороби Альцгеймера та аномалії розвитку нервової системи, ерозійні ураження слизової оболонки шлунку та збільшення маси тіла [70].

Останнє, наприклад, підтверджують уже новітні дослідження низки українських та зарубіжних авторів, у яких зазначається, що внесення глутамату натрію в раціон новонароджених мишей та щурів з часом викликає в них порушення обміну речовин, відсутність контролю між поглинанням їжі і витратами енергії, як наслідок – зумовлює збільшення маси тіла та сприяє розвитку ожиріння і цукрового діабету [70 – 74]. Як зазначає Т.М. Фалалєєва, провідна роль у розвитку ожиріння при вживанні глутамату натрію належить лептину – білку, що у нормі, впливаючи на гіпоталамус, викликає відчуття ситості («гормон насичення») [75]. З огляду на це, глутамат натрію не рекомендується додавати до продуктів, призначених для дитячого харчування [76].

Встановлено, що вживання глутамату натрію індукує виражені зміни в органах травної системи, ступінь яких залежить від дози на масу тіла та тривалості введення. Так, у підшлунковій залозі це:

- поява крововиливів;

- зменшення кількості β -клітин;
- ознаки фіброзу [77];
- клітинна інфільтрація;
- дистрофія;
- некроз ендокринних та екзокринних клітин;
- порушення мікроциркуляції;
- набряки (ознаки розвитку гострого панкреатиту) у щурів [78];
- гіпертрофія панкреатичних островців у мишей при введенні їм глютамату натрію з метою розвитку ожиріння [79].

Дослідження показують, що тривале щодобове вживання глютамату натрію у щурів 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, що може бути небезпечним в плані потенціювання канцерогенезу в слизовій оболонці товстої кишки [80].

Введення комплексу харчових добавок, за висновками Г.А. Єрошенко та співавторів, до складу якого входить глютаMAT натрію, викликає розвиток дистрофічних процесів слизової оболонки дванадцятипалої кишки, її запалення, набряк, зміну діаметру судин МЦР [81].

За емпіричними висновками українського дослідника В.В. Бевзо, щоденне введення 3 % розчину глютамату натрію щурам у дозі 30 мг/кг маси тіла протягом 4-х тижнів призводить до підвищення вмісту в сироватці крові загальних і тирозинвмісних пептидів, речовин низької і середньої молекулярної маси, а також до зростання значень коефіцієнту інтоксикації, що опосередковано вказує на порушення процесів детоксикації ендогенних метаболітів у печінці тварин [82].

Аналіз останніх наукових досліджень показує, що короткочасне вживання щурами глютамату натрію разом з питною водою призводить до зміни реакції сечі в лужний бік та появи специфічних метаболітів у сечі піддослідних тварин [83], а дозування в кількості 5 г/кг впливає на активність гладких м'язів сечового

міхура самців щурів, викликає зниження чутливості органу до електричних імпульсів, зумовлюючи порушення функції зберігання сечі та сечовипускання [84].

Встановлено, що реакція тонкого кишечника мишей на введення глютамату натрію проявляється в порушенні міжклітинних контактів, клітинній інфільтрації стінки макрофагами, появою в крові високого рівня маркерів запалення, фактора некрозу пухлини альфа та інтерлейкіну-1-бета [85]. Існують і протилежні дані, в яких повідомляється протективна дія глютамату натрію щодо слизової оболонки тонкого кишечника щурів, а саме де експериментальне вживання НПВС сприяло усуненню уражень слизової оболонки та ангіогенезу [86].

Емпіричні розвідки зарубіжних авторів також вказують на те, що після ін'єкції моноглютамату натрію (MSG) новонародженим мишам спостерігаються зміни в паренхімі печінки. Особливо запалювалися ділянки навколо центральної вени, печінкові тяжі були порушені, розширені синусоїди, помітні клітини Купфера з накопиченням твердих часток. Клітинна мембрана гепатоцита порушена, цитоплазма вакуолізована, ядро пікнотичне. У підсумку стверджується, що довгостроковий вплив моноглютамату натрію виявляє помірне та часткове гепатоцелюлярне пошкодження [87].

Наразі науковці активно дискутують щодо впливу глютамату натрію на органи дихання (дрібні крововиливи в епітеліальному шарі, набряк бронхів, набряк і гіперемія судин легень, крововиливи у міжальвеолярних перетинках та геморагічна інфільтрація тощо) [88, 89], репродуктивну систему (дегенеративні процеси в сім'яних каналцях, пригнічення сперматогенезу, ураження клітин сім'яника та ін.) у самців-щурів [90, 91] та самок-щурів (фіброз, поява еритроцитів у просвіті філлопієвих труб, зменшення діаметру маткових труб та ін.) [92, 93].

Враховуючи, що глютаMAT є найбільш поширеною вільною амінокислотою в мозку і знаходиться на перехресті декількох метаболічних шляхів, несподіванкою стало те, що ця речовина надає збудливу дію на нервові клітини

і може порушувати клітини аж до їх загибелі в процесі, що має назву «ексітотоксичність». Цей ефект обумовлений наявністю глутаматних рецепторів на поверхні клітин головного мозку. Потужні системи поглинання (транспортери глутамату) запобігають надмірну активацію цих рецепторів шляхом постійного видалення глутамату з позаклітинної рідини в мозку. Крім того, гематоенцефалічний бар'єр захищає мозок від глутамату в крові. Найвищі концентрації глутамату виявляються в синаптичних бульбашках в нервових закінченнях, звідки він може вивільнятися при екзоцитозу.

Науковцям знадобилося чимало часу, щоб зрозуміти, що насправді глутамат натрію – це основний збудливий нейромедіатор у центральній нервовій системі ссавців [87, 94]. Що стосується потенційного порушення нейроендокринної осі, група експертів FASEB приділяла особливу увагу можливості потенціалу дієтичного глутамату натрію негативно впливати на структуру і функцію ділянок мозку, які не захищені гематоенцефалічним бар'єром [95]. Але при аналізі літератури так і не було виявлено ґрунтовних досліджень, що стосуються впливу добавки або комплексу з ним на мозочок чи інші органи нервової системи. Знайдено лише окремі дані, що у щурів, які отримували щоденно глутамат натрію в дозі 3 г/кг маси тіла в корі мозочку утворювалися вогнища дегенерації [96]. Очевидно, він є досить потужним нейротоксином.

Дія глутамату на головний і спинний мозок ссавців відома з 50-х років минулого століття, але лише в кінці 70-х стало зрозуміло, що він є найважливішим збудливим нейромедіатором центральної нервової системи. Водночас було висловлено припущення, що глутамат діє на постсинаптичні рецептори [97 – 99]. Ученим вдалося відкрити молекулярний сигнальний механізм, що дає старт мієлінізації нейронів. Було з'ясовано, що початок процесу мієлінізації спричиняє активне виділення аксоном глутамату. Відомо, що за формування мієлінової оболонки аксонів у ЦНС відповідають сусідні клітини – олігодендроцити [100]. В ході численних експериментів доведено, що

в певній концентрації глутамат може викликати перезбудження і некроз нервових клітин [101].

Понсо 4R (харчова добавка E124) – це синтетичний харчовий азобарвник, гетероциклічне ароматичне з'єднання. Він відкриває цілу палітру різних кольорів і їх відтінків. Сам по собі він має яскраво-червоний колір. Але в поєднанні з жовтими барвниками він дає коричневе забарвлення, а з синіми барвниками утворюється фіолетовий колір.

Понсо сьогодні широко використовується для фарбування харчових продуктів як самостійно, так і в поєднанні з іншими барвниками. Водорозчинний барвник індивідуально або в сумішах з іншими барвниками застосовується для фарбування кондитерських виробів, напоїв, морозива, пудингів, десертів, фруктових консервів, рибних продуктів та для фарбування всіх фармацевтичних і косметичних засобів, додається до шампунів, піни для ванн і душа, а також рідким милам, є текстильним барвником для вовни і шовку. Прийнятна добова доза (ADI) становить 0,7 мг/кг маси тіла в день [102; 103].

Показово, що у США, Фінляндії, Норвегії та деяких інших країнах барвник Понсо 4R включений до списку заборонених речовин, як канцероген, що провокує розвиток онкологічних захворювань, а також як сильний алерген, що може викликати анафілактичний шок, або приступ задухи у людей з бронхіальною астмою та людей з непереносимістю аспірину [102]. В Україні ж, Азії та деяких країнах ЄС добавка E124 досі дозволена в харчовій промисловості, однак категорично заборонена при виготовленні лікарських засобів. До всього, харчова добавка E124 входить в список барвників, які викликають підвищення гіперактивності дітей [104].

Але при огляді наукової літератури так і не було виявлено досліджень, що стосуються впливу добавки або комплексу з нею на мозочок чи інші органи.

Жовтий барвник «захід сонця» (харчова добавка E110) – це синтетичний харчовий барвник, який належить до сімейства азобарвників і широко використовується в харчовій промисловості (виготовлення джемів, желе, цукерок, консервованих соків, соусів, морозива тощо). Проте він також має

позитивні і негативні наслідки, забезпечуючи привабливий зовнішній вигляд і визнання споживачів. У той же час, це може викликати як синдром дефіциту уваги і гіперактивності (СДУГ), це група поведінкових симптомів, які включають неуважність, гіперактивність та імпульсивність, рах і деякі інші наслідки для здоров'я при надмірному споживанні [105]. Водорозчинний барвник застосовується один для додання оранжевого кольору або в суміші з іншими барвниками для фарбування напоїв, кондитерських виробів, морозива, лосося (разом з понсо 4R, E124), креветок, для фарбування всіх фармацевтичних і косметичних засобів та використовується в якості текстильного барвника для вовни і шовку [38]. Але при обзорі літератури так і не було виявлено досліджень, що стосуються впливу добавки або комплексу з нею на мозочок чи інші органи.

Чимало повідомлень в науковій літературі вказують, що використання E110 (сонячний жовтий), враховуючи негативний вплив на організм людини, вимагає з боку населення більш ретельного контролю та більш точну оцінку науковцями потенційного ризику наявних мутагенних агентів у барвнику. Зокрема результати експериментів показують, що за умови щоденного перорального введення E110 (2 г/кг маси тіла щура) протягом 30 та 60 днів, виникають хромосомні аберації та патологічні зміни клітин головного (менінгіома) і спинного мозку (гранульома з некрозом, набряк і вакуолізація з хроматолізом) [106, 107].

Встановлено виникнення несприятливих гематологічних, біохімічних та гістологічних ефектів у щурів після тривалого годування синтетичними харчовими барвниками – E110 та E122. Зокрема вперше повідомлено, що ці два азобарвники спричиняють гіаліноз та інтерстиційний фіброз у нирковій перигломерулярній частині з серйозною дилатацією та застоєм у міжканальцевих кровоносних судинах. Однак тут же досліджено, що пробіотичні бактерії (LAB13 і LAB100) зменшують негативний вплив синтетичних харчових барвників [108].

Згідно з останніми даними наукових публікацій Mohammad Sadegh Kamali, Faezeh Fazlpour, Fatemeh Karimi, та ін. (2023), жовтий барвник «захід

сонця» може викликати хромосомну аберацію, окислювальний стрес і пошкодження префронтальної кори, що призводить до поведінкових пошкоджень, а понсо 4R може не впливати на мозок під час летального результату зростання, але попередні дослідження припустили холінергічне отруєння внаслідок пригнічення ацетилхолінестерази при його використанні [109].

Досліджуючи амілоїдний фібрилогенез білків, який є основною причиною хвороби Паркінсона, Альцгеймера та Хантінгтона, амілоїдної полінейропатії, губчастої енцефалопатії, діабету II типу та ін., вчені встановили, що добавка «захід сонця» та (Sunset Yellow) та Понсо 4R пригнічують утворення амілоїдних фібрил. У ході вивчення зв'язування між цими харчовими барвниками та лізоцимом було з'ясовано, що Понсо 4R має помітно вищу афінність зв'язування з лізоцимом, ніж «захід сонця» [110].

Перейдемо до розгляду до наступної групи харчових добавок, що негативно впливають на організм людини і тварин.

Нітрати – це солі азотної кислоти, які накопичуються в продуктах і воді при надмірному вмісті в ґрунті азотних добрив. З рослинною їжею надходить 70% всіх нітратів, 10% надходження нітратів пов'язано зі споживанням тваринної їжі, 20% – зі споживанням води. Тільки 0,1% нітратів надходить через легені. Варто зазначити, що більшість здорових людей не матиме проблем з нітратами, адже в допустимих нормах нітрати абсолютно не страшні. Проте, якщо їх споживати з їжею або водою надто багато, вони починають концентруватися в організмі у великій кількості й тоді перетворюються на нітрити, які вже дійсно несуть шкоду [111]. Особливо у людей, які страждають дисбактеріозом, холециститом, захворюваннями печінки і кишечника, під впливом кишкової мікрофлори нітрати перетворюються в нітрити, а висока концентрація останніх – прямий шлях до отруєння і кисневого голодування [112]. Доведено, що нітрати характеризуються широким спектром токсичної дії і складною кінетикою в організмі, але в більшості робіт, присвячених цьому

питанню, розглядається, головним чином, один механізм токсичної дії нітратів та нітритів – метгемоглобінутворення [113 – 115].

Нітрити (зокрема нітрит натрію) – ще більш токсичні речовини. За даними, введення нітриту натрію в дозах, які складають 1/2, 1/4 та 1/8 ЛД₅₀ протягом 14 діб, викликає статистично вірогідне зменшення коефіцієнту дихального контролю, швидкості та коефіцієнту фосфорилування в мітохондріях печінки як дорослих, так і новонароджених щурів. При цьому у новонароджених щуренят встановлена чітка залежність порушень функціональної активності мітохондрій від дози нітриту натрію, тоді як у дорослих тварин такої чіткої залежності не виявлено [116].

Нітрит натрію також широко використовується в якості харчової добавки при консервуванні м'яса, виробництві ковбас і делікатесних продуктів, а також рибних консервів для поліпшення споживчих властивостей продукту, надання специфічних «шинкових» аромату і смаку та підвищення стійкості продукту при зберіганні. Деякі види ковбас можуть містити до 700 мг нітратів на 1 кг. Отже, при дії нітритів, які використовують у ковбасному виробництві як харчову добавку, змінюється не тільки склад і функції гемоглобіну, а й зменшується функціональна активність мітохондрій, що приводить до дефіциту в тканинах макроенергічних сполук [67, 115 – 117].

Встановлено, що механізм токсичної дії нітритів полягає в посиленні утворення метгемоглобіну, що призводить до порушення транспорту кисню до клітин, а також до змін у вуглеводному та ліпідному обміні тварин і людини [118 – 120].

ВООЗ рекомендованою денною дозою нітратів вказує 3,7 мг/кг, тобто 222 мг для людини масою 60 кг. Проте це обмеження на сьогодні вважається занадто застережливим, адже у здоровому раціоні показники будуть вищими. Адже, якщо за один раз прийняти 600-650 мг нітратів, то у дорослих розвивається виражене отруєння [121 – 126].

Досліджуючи особливості енергозабезпечення тканин головного мозку та печінки лабораторних щурів, українські науковці Л.Д. Курас та Г.М. Ерстенюк

встановили, що за умови поєднаного токсичного впливу кадмію хлориду (CdCl_2) та натрію нітриту (NaNO_2) спостерігається зростання рівня АТФ та АТФ-азної активності в обраних тканинах, що автори потрактовують як прояв адаптації енергетичного обміну за дії досліджуваних токсикантів. А також за умов інтоксикації цими речовинами дослідники помітили зниження концентрації глюкози та молочної кислоти і зростання пірувату в головному мозку лабораторних щурів, що може вказувати на активацію процесів аеробного окиснення. Водночас така інтоксикація супроводжувалася зростанням глюкози та зниженням рівня лактату і пірувату в печінці (свідчення про активацію процесу гліюконеогенезу з метою підтримання енергетичних потреб організму, зокрема головного мозку) [127].

Згідно даних ізраїльських вчених K. Behroozi, S. Robinson, N. Gruener, H.I. Shuval, за умови постійного отримання NaNO_2 у питній воді в концентрації від 100 до 2000 мг/л спостерігаються електричні зміни мозку у щурів, які не повертаються до норми після відміни NaNO_2 , навіть при найнижчій дозі впливу 100 мг/л, що було еквівалентно добовій дозі 14 мг/кг [128].

Досліджуючи вплив хронічного нітритного навантаження на морфофункціональний стан головного мозку щурів, українська вчена Є.М. Лук'янова (2019) зробила висновки, що на фоні введення нітриту натрію виникають такі порушення, як:

- когнітивні розлади (загальмованість, зниження дослідницької активності);
 - змінюються поведінкові реакції в поєднанні з гіпоксією;
 - розвивається ендотеліальна дисфункція судин головного мозку;
 - виникає субендотеліальний амілоїдоз, периваскулярний набряк;
 - пошкоджуються нейрональні зв'язки, зумовлюючи розвиток дистрофічних процесів головного мозку тварин [129].
- Більше того, гіршими виявилися показники у тих щурів, які отримували нітрит натрію внутрішньочеревно, а не перорально з питною водою.

У межах нашого дослідження привертають увагу науково-практичні розвідки Zeenat F. Zaidi, які показали, що клітини Пуркін'є мозочка дорослих самців щурів-альбіносів дуже вразливі до гіпоксичного інсульту, а індукована нітритом натрію гіпоксія призводить до значної ексайтотоксичної дегенерації цих клітин [130].

Цікавими є дослідження одеських науковців В. М. Запорожан, А. І. Гоженко та І. В. Савицького щодо ефекту та механізму впливу нітриту натрію на репродуктивну систему інфантильних щурів-самців. Емпіричні розробки авторів показують, що хронічна інтоксикація нітритами замість токсичної дії на функціональний стан репродуктивної системи щурів, навпаки, значно стимулює її гормональну функцію, особливо при низьких дозах та у інфантильному віці [131].

З'ясовано, що вплив нітриту натрію та понсо 4 R на щурів різних вікових груп протягом 30 днів зумовлює порушення протизапальних цитокінів, який ще більш поглиблюється при отруєнні токсикованих щурів натрію нітритом. Одночасно з цим відбуваються порушення в системі енергозабезпечення (пригнічення активності мітохондріальних анзимів у печінці та легенях щурів) [132].

Дослідження В.М. Кока, І.І. Старченко, Н.В. Ройко, Б.М. Филенко та С. А. Проскурні переконливо демонструють, що введення в раціон білих щурів комплексу харчових добавок (нітриту натрію, глутамат натрію та Понсо 4R) протягом 4-х тижнів [133] зумовлює виникнення значних змін мікроциркуляторного русла слизової оболонки язика піддослідних тварин, а саме:

- розлади кровообігу (явища недокрів'я);
- потовщення судинної стінки артеріол;
- незначне збільшення діаметра всіх ланок кровоносного русла;
- збільшення кількості кровоносних мікросудин у всіх відділах слизової оболонки язика;

- прогресивне збільшення товщини багатошарового плоского епітелію всієї дорсальної поверхні язика (переважно в тілі язика) з розвитком гідропічної дистрофії та акантозу [133, 137].

Окрім цього, додавання в раціон лабораторних тварин комплексу харчових добавок (нітриту натрію, глутамат натрію та Понсо 4R) протягом вказаного періоду призводило до порушення роботи печінки [138], що проявлялося в:

- помітному збільшенні кількості гепатоцитів з дистрофічними змінами, зокрема «темних гепатоцитів»;
- значному збільшенні відносної кількості стромального компонента;
- зниженні вмісту глікогену в клітинах печінки;
- розвитку явищ жирової дистрофії (за умови споживання доданого до раціону комплексу харчових добавок протягом тижня);
- помітному збільшенні кількості клітин печінки з морфологічними ознаками, характерними для гідропічної дистрофії (за умови споживання доданого до раціону комплексу харчових добавок протягом 4-х тижнів).

Стверджується, що виявлене при морфометричному дослідженні збільшення розмірів клітин печінки може бути як наслідком дистрофічної зміни і прояв компенсаторного процесу, що пов'язане із підвищенням функціональної активності цих клітинних елементів [139, 140].

Незважаючи на наявність наукових повідомлень щодо впливу різних факторів на судини великого калібру та розвиток в них ендотеліальної дисфункції з поодинокими дослідженнями мікросудин [134, 135], автори вперше представили морфометричні показники будови кровосного мікроциркуляторного русла слизової оболонки язика за умови комбінованого впливу харчових добавок, які, однак, не можна співставити та встановити чіткі асоціації, враховуючи гетерогенність ендотелію в органах, а також різний механізм і час впливу полютантів [136].

Зауважимо, добавки E124 та E110 заборонені в деяких країнах, тому що можливий несприятливий ефект на здоров'я людини, наприклад, різні алергічні

реакції та вірогідність розвитку патологічної симптоматики. Відомо, що амілоїдний фібрилогенез білків є основною причиною багатьох захворювань, таких як хвороба Паркінсона, Альцгеймера і Хантінгтона, амілоїдна полінейропатія, діабет II типу та ін.. Ці добавки в свою чергу інгібують утворення амілоїдних фібрил, що можливо пов'язати як ризик розвитку приведених хвороб [113]. За всиновками британського урядового агентства з харчових стандартів, харчові добавки можуть викликати гіперактивність у дітей.

Що стосується впливу комплексу хімічних речовин, а саме глютамату натрію (харчова добавка E621), понсо 4R (харчова добавка E124) та нітрит натрію, при огляді літератури відсутні дослідження або наукові праці, що стосуються впливу комплексу цих барвників на мозочок або інші органи.

Незважаючи на значну розповсюдженість дітей із синдромом дефіциту уваги і гіперактивністю, підвищення темпу зростання кількості випадків даної хвороби, окреслене питання є недостатньо вивченим.

У зв'язку з прискоренням темпу життя, збільшенням кількості стресових ситуацій та набуття неймовірних об'ємів вживання продуктів з великою кількістю харчових добавок, в умовах сьогодення проблема СДУГ прогресує та набуває ще більших обсягів.

У ході теоретичного аналізу встановлено, що, починаючи з 1970-х років у науковій літературі з'являлися дані щодо негативного впливу харчових барвників на розвиток дітей, зокрема розвитку в них синдрому дефіциту уваги та гіперактивності (СДУГ; Attention deficit hyperactivity disorder, ADHD) [140 – 142], що стало підґрунтям до включення в окремих країнах, барвника понсо 4R (E 124) в список заборонених речовин [143, 145].

Однак слід зазначити, що подібні результати досліджень університету Саутгемптона (Великобританія) відтак вважалися непереконаливими, оскільки негативні наслідки констатувалися лише батьками та не були підтверджені клінічно. З цього ж приводу комітет FSA (Food Standards Agency – Агентство харчових стандартів уряд Сполученого Королівства Англії, Уельса та Північної Ірландії), який оцінював дослідження, також визначив, що через обмеження

дослідження результати не можуть бути екстрапольовані на широкий загал, і було рекомендовано подальше проведення досліджень [142, 143].

У вересні 2009 року Європейським агентством з безпеки продуктів харчування (European Food Safety Authority, EFSA) було прийнято постанову про зниження допустимого добового надходження для барвника Е 124 (яскраво-червоний 4R) від 4 мг/кг до 0,7 мг/кг маси тіла на добу [142], хоч це рішення і не мало достовірного підґрунтя щодо можливості розвитку у дітей поведінкових розладів під впливом харчових добавок.

Як бачимо, до сьогодні достовірної інформації про кількість та термін вживання, який може викликати симптоми синдрому дефіциту уваги і гіперактивності немає. Невідомо точно, чи завдає морфологічних змін у центральній нервовій системі прийом харчових добавок, але, як свідчать дослідження, безпосередній вплив на неї має.

Зауважимо, що перш ніж робити будь-які висновки, слід враховувати, що добавки можуть по-різному впливати на кожну окрему людину: те, що шкідливе для однієї, може бути відносно безпечним для іншої.

З огляду на це рекомендовано за можливості обмежити вживання харчових добавок дітям, літнім людям та особам, схильним до алергічних реакцій, що пояснюється неоднозначністю, інколи протилежністю точок зору науковців щодо можливих наслідків вживання тих або тих харчових добавок.

Окрім цього, харчова промисловість постійно поповнюється все новими комбінаціями харчових добавок, синергетична дія яких на організм з урахуванням індивідуальних особливостей, наявності фонової патології, потребує ґрунтовних експериментально-клінічних досліджень [144].

Висновки до розділу 1 «Аналітичний огляд літератури»:

1. Проаналізувавши дані наукових літературних джерел визначено, що харчові добавки несуть негативний вплив на організм людини і хребетних тварин, але їх дія у комплексі не встановлена.

2. Визначено, що вивчаємі харчові добавки заборонені або суттєво обмежені в країнах Європейського союзу, а в Україні їх використання дозволено.

3. В доступних джерелах літератури висвітлена дія окремих харчових добавок на органи і системи органів організму людини та хребетних тварин.

4. Встановлено у результаті літературного пошуку та аналізу, що у наукових літературних першоджерелах відсутні дані, щодо ремоделювання структурних компонентів органів центральної нервової системи і мозочка зокрема при дії хімічних харчових добавок у комплексі відсутня.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Загальна характеристика матеріалу експериментального дослідження.

Відповідно до поставленої мети дисертаційного дослідження для вивчення процесів ремоделювання структурних компонентів мозочка при вживанні комплексу харчових добавок, які широко використовуються при виготовленні, зберіганні і подовження терміну дії продуктів харчування у якості лабораторних тварин ми використали 84 безпорідних щурів, середня маса яких складала 176-184 г. на початок експерименту.

У своєму експериментальному дослідженні ми суворо дотримувались міжнародних правил та принципів Європейської конвенції «Про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та в інших наукових цілях» (Страсбург, 1986), і «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001) та Закону України №3447 «Про захист тварин від жорстокого поводження» IV від 21.02.2006 року [145, 146].

Комісією з питань біоетики Полтавського державного медичного університету порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено (протокол №205 від 25.05.2022 р.).

Робота виконана в рамках планової науково-дослідної теми кафедри клінічної анатомії і оперативної хірургії Полтавського державного медичного університету «Закономірності морфогенезу органів, тканин та судинно-нервових утворів у нормі, при патології та під впливом зовнішніх чинників», № держреєстрації 0118U004457, керівник професор С. М. Білаш. Здобувач є співвиконавцем даної комплексної науково-дослідної роботи.

Матеріал для дослідження представлений препаратами мозочка білих щурів з ін'єкованим судинним руслом, препаратами мозочка ущільнених в

парафін і епоксидну смолу, а також гістотопографічними епоксидними шліфами.

При відборі тварин, ми враховували те, що білі щури є найбільш вірогідним об'єктом для групового експерименту, на яких можливо отримати однотипні зміни [147].

Із експерименту тварин виводили шляхом введення великих доз (передозування) тіопенталового наркозу, із розрахунку 25 мг/кг на одну тварину, відповідно до встановлених термінів на 1-й, 4-й, 8-й, 12-й і 16-й тиждень від початку експерименту (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Експериментальні групи тварин розподілені за термінами спостереження

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

Примітка: n – кількість тварин у кожній групі

Тварини усіх груп утримували на загальноприйнятому раціоні віварію Полтавського державного медичного університету. При щоденному огляді контролювали загальний стан, поведінкові девіації, ступінь прояву місцевих змін, масу тіла і летальність білих щурів.

Експеримент та відбір тварин проводили поетапно, спочатку тварин оглядали, враховуючи стан шкіри, рухову активність та їх вагу і витримували тиждень в карантині до початку експерименту. Далі визначали контрольні рівні

досліджуваних показників, вибраковували тварин із значеннями цих показників, що різко відрізнялись.

Об'єктом дослідження були фрагменти мозочка щурів: контрольних, експериментальних з веденням комплексу хімічних харчових добавок. Шматочки мозочка піддослідних тварин поміщали у відповідні фіксатори в залежності від запланованих методів досліджень.

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

Для проведення експериментального дослідження використовували білих щурів, які утримувались протягом експерименту у віварії Полтавського державного медичного університету з дотриманням звичайного харчового і світлового режимів. Дослідження та відбір тварин проводили поетапно, спочатку тварин оглядали, враховуючи стан шкіри, рухову активність та їх вагу і витримували тиждень в карантині до початку експерименту. Далі визначали контрольні рівні досліджуваних показників, вибраковували тварин із значеннями цих показників, що різко відрізнялись. На підготовчому етапі зі 110 запланованих до проведення експериментального дослідження тварин 26 тварин були відбраковані з причин: малої або великої ваги, ушкодження шкірних покривів та підвищеної рухової активності і агресивної поведінки. Таким чином, після проведення підготовчої роботи з відбракування тварин в контрольній та експериментальній групах залишилось в цілому 84 тварини, які вже потім були розподіленні до вищезначених груп.

Тварини, які були віднесені до контрольної групи (загальна кількість 14 особин) вживали протягом терміну експерименту перорально фізіологічний розчин в той самий час коли експериментальні особини отримували комплекс харчових добавок. Контрольні тварини вживали питну воду і їжу у вільному доступі. Забір експериментального біологічного матеріалу у тварин контрольної групи проводився по закінченню експериментального дослідження.

Експериментальним тваринам тривалістю від 1-го до 16-ти тижнів вводився комплекс харчових добавок але все рівно у подальшому з вільним доступом до питної води і стандартної, відповідно до раціону віварію, їжі. Розчин комплексу харчових добавок виготовлявся безпосередньо перед його введенням. Кожній експериментальній тварині в ранішній час перед основним годуванням вводили перорально 0,5 мл. розчину, який складався з розрахунку 0,6 мг/кг нітриту натрію, 20 мг/кг глутамату натрію і 5 мг/кг Понсо 4 R. Слід зазначити, що дана рецептура була вдвічі меншою за допустиму норму, яка дозволена до використання у харчовій промисловості дозволеної Державним стандартом України, розробленого відповідно до чинного законодавства України, що встановлює для загального і багаторазового застосування правила, загальні принципи або характеристики, які стосуються діяльності чи її результатів, з метою досягнення оптимального ступеня впорядкованості, розроблені на основі консенсусу та затверджені уповноваженим органом відповідно до Закону України «Про стандартизацію» [148].

Тваринам експериментальних груп даний розчин вводили кожного дня відповідно до терміну проведення експериментального дослідження. Так, тваринам 1-ї експериментальної групи розчин вводили протягом 1 тижня, тваринам 2-ї експериментальної групи розчин вводили протягом 4 тижнів, тваринам 3-ї експериментальної групи розчин вводили протягом 8 тижнів, тваринам 4-ї експериментальної групи розчин вводили протягом 12 тижнів і тваринам 5-ї експериментальної групи розчин вводили протягом 16 тижнів.

Зазначимо, що загальні правові засади використання харчових добавок у харчових продуктах, призначених для споживання людиною, містяться у Директиві Європейської Ради, від 21 грудня 1988 року «Про наближення законів держав-членів про харчові добавки, дозволені для використання в харчових продуктах, призначеному для споживання людиною (89/107/ЄЕС)» та у Директиві 95/2/ЄС Європейського Парламенту і Ради від 20 лютого 1995 року стосовно харчових добавок, відмінних від барвників і підсолоджувачів забороняє і частково обмежує використання нітриту натрію, глутамату натрію і

Понсо 4 R на теренах країн Євросоюзу, хоча ДСТУ України таких обмежень не надає [149, 150].

2.3 Методика проведення оцінки адаптивної поведінки щурів контрольних та експериментальних тварин.

Дослідження емоційного стану та рухливості щурів здійснювали за допомогою методики “відкрите поле” [151-153]. Відповідна експериментальна установка являє собою відкриту зверху квадратну камеру розміром 80×80 см, дно якої розграфлено на 25 однакових квадратів, шістнадцять з яких – це зовнішні квадрати, розташовані біля стінок поля. Відповідно, решта – 9 квадратів вважаються внутрішніми та не стикаються зі стінками поля. Установка “відкрите поле” характеризується наявністю “нірок” – круглих отворів діаметром 0,5 см, які розміщені серед внутрішніх квадратів. Висота бокових стінок становить 40 см. Під час проведення експериментів ця установка знаходилась у звукоізованому приміщенні з рівномірною освітленістю 50 Вт, що розміщувалася на висоті 150 см над центром поля. Тестування кожної тварини здійснювали протягом 5 хв у той самий час, вранці. При цьому тварину розміщували в центрі відкритого поля та реєстрували горизонтальну рухову активність (кількість перетнутих периферичних квадратів), кількість перетнутих центральних квадратів, вертикальну рухову активність (кількість стойок), дослідження отворів (“нірок”), кількість актів грумінгу та завмирань. Квадрат вважався перетнутим, якщо тварина перетинала своїм тулубом (як мінімум, однією з лап) яку-небудь з його сторін. При аналізі вегетативної поведінки підраховувалася кількість актів дефекації у вигляді залишених болюсів. Відповідно характеризували уринацію за кількістю актів уринування. Після тестування кожної тварини установку відкрите поле ретельно мили та висушували. Маючи на меті уникнення недостовірності даних, за дві години до проведення тестування тварин не проводили їх перегрупування, не годували, а також не здійснювали по відношенню до лабораторних щурів жодних інших маніпуляцій. Переміщення з однієї клітки в іншу, формування груп тварин, маркування та решту процедур проводили з тваринами не раніше, як за 24 год

до початку тестування [151-153]. Тест «відкрите поле» для щурів контрольних і експериментальних груп проводився перед виведенням тварин з експерименту: контрольна група тварин по закінченню 16-го тижня, 1-ша експериментальна група по закінченню 1 тижня, 2-га експериментальна група по закінченню 4 тижня, 3-тя експериментальна група по закінченню 8 тижня, 4-та експериментальна група по закінченню 12 тижня і 5-та експериментальна група по закінченню 16 тижня.

2.4 Методика забору мозочка щурів контрольної та експериментальних груп.

Для отримання біологічного матеріалу для дослідження проводили забір матеріалу мозочка щурів в умовах операційної кафедри клінічної анатомії і оперативної хірургії Полтавського державного медичного університету. Для проведення евтаназії експериментальних тварин вводили великі дози тіопенталового наркозу. Після знечулення тварин, проводили підготовку операційного поля. Ділянку для операційного доступу звільняли від шерстяного покриву за допомогою леза, який фіксували у затискачі Кохера і тварину фіксували на малому операційному столі за допомогою звернутого нестерильного бинту (рис. 2.1).

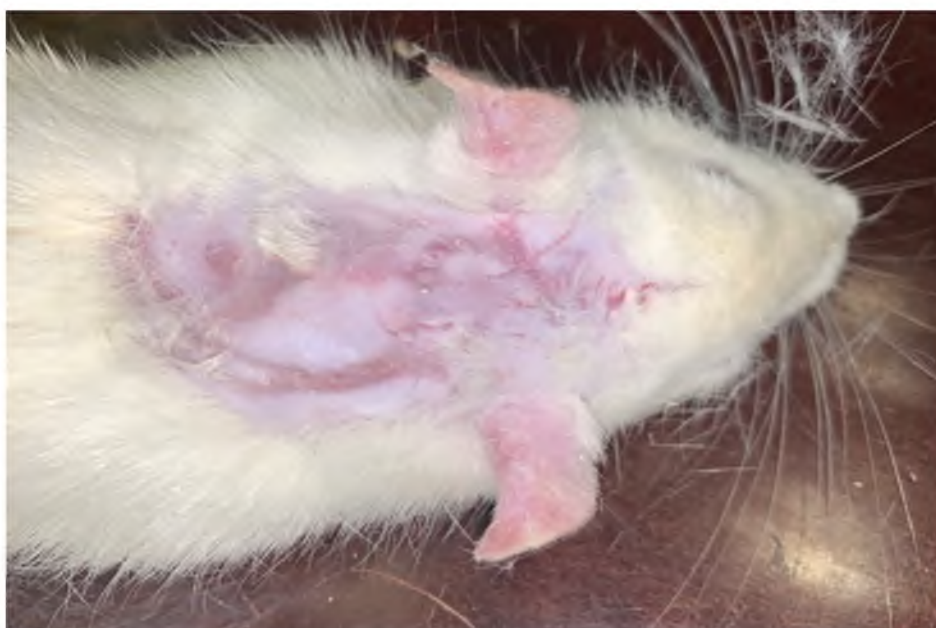


Рисунок 2.1 – Підготовка та фіксація тварин перед забором мозочка для проведення експериментального дослідження.

У подальшому проводилось препарування. Гострим скальпелем виконувалось розсічення шкіри в вертикальному напрямку з С₅ хребця до носової перетинки (рис. 2.2 А).

Тупим методом відсепаровувались м'язи спини, шиї та голови, а саме *musculus trapezius*, яка була представлена ключично-трапецієподібною, акроміо-трапецієподібною та остисто-трапецієвидною, *musculus latissimusdorsi*, *musculus rhomboideuscervicis*, *musculus omotransversarius*, *musculus rhomboideuscapitis* та *musculus longissimus* і *musculus longissimuscapitis* та інші більш дрібні м'язи.

Паралельно з цим були відсепаровані глибокі м'язи, такі як, *musculus spinalis thoracisetcervicis* і *musculus semispinalis*. В результаті проведення вищеописаних маніпуляцій оголюлась ділянка склепіння черепа та шийні хребці (рис. 2.2 Б).

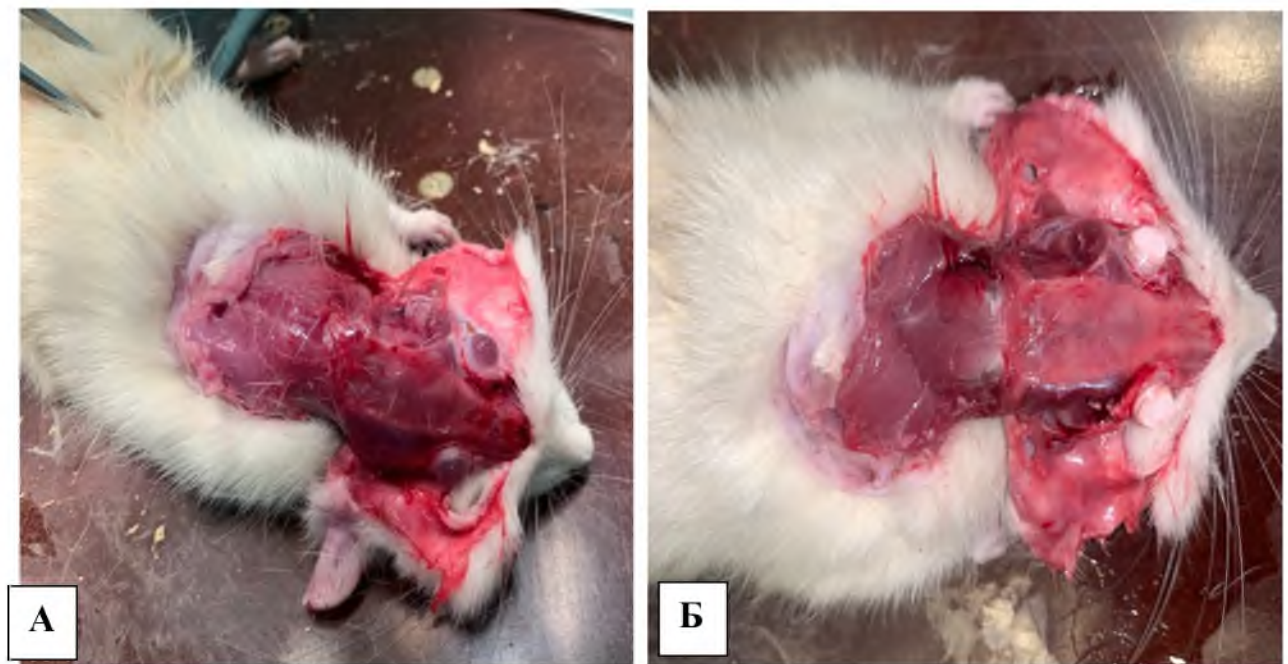


Рисунок 2.2 А, Б – Етапи хірургічного втручання на лабораторних тваринах перед забором мозочка для проведення експериментального дослідження.

У місці з'єднання атланту і 1-го шийного хребця було пересічено атлантопотиличну зв'язку. Після чого гострокінцеві ножиці заводили у великий отвір, притуляючи максимально до внутрішньої стінки потиличної кістки. У

подальшому виконувався розріз та, за допомогою пінцету, відламувалась частина потиличної кістки.

Після виконання розрізу і часткового руйнування потиличної кістки, яка мала у щурів не товсту і не щільну структуру, виконувались повздовжні розрізи у черепі з обох боків по напрямку від великого отвору до слухового ходу, після чого виконувався наступний розріз від слухового ходу до лобової кістки. Такі розрізи сприяли звільненню тім'яної кістки щурів від апоневрозу і сполучної тканини, з якої був утворений сам апоневроз. У подальшому, за допомогою пінцету, видалялась тім'яна кістка, але скронева кістка щурів все рівно не давала змоги для видалення великого мозку разом з мозочком. Для вирішення завдання з забору експериментального матеріалу, ми за допомогою гострокінцевих ножиць, руйнували частину скроневої кістки, в результаті чого отримували доступ до забору біологічного матеріалу (рис. 2.3 А).

У послідовному відсікались нюхові цибулини, зорові нерви та хребтові і внутрішні сонні артерії (рис. 2.3 Б).

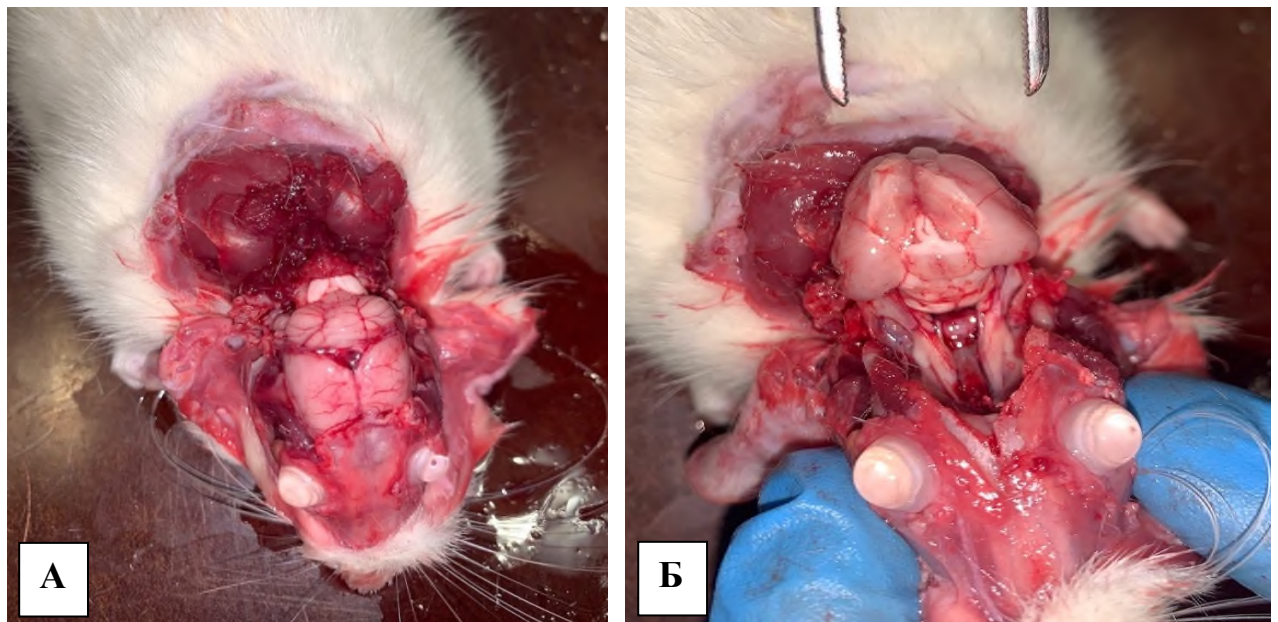


Рисунок 2.3 А, Б – Етапи хірургічного втручання на лабораторних тваринах перед забором мозочка для проведення експериментального дослідження.

Після проведення вищеописаних хірургічних маніпуляцій ми мали змогу отримати і мобілізувати неушкоджені великий мозок з мозочком для подальшої

його фіксації у відповідні розчини в залежності від застосування подальших методів дослідження (рис. 2.4).

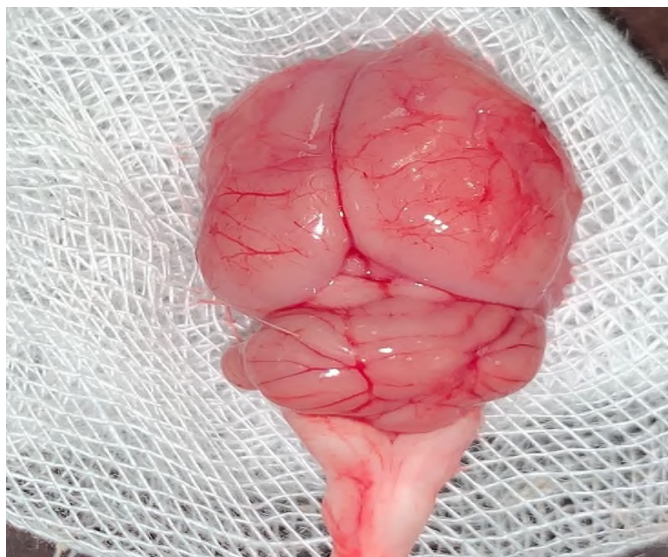


Рисунок 2.4 – Комплекс великого мозку з мозочком для подальшого морфологічного дослідження

2.5 Методи дослідження.

При виконанні кваліфікаційної наукової роботи ми використовували наступні методи дослідження:

- 1) експериментальний – для моделювання дії харчових добавок у комплексі;
- 2) ін'єкційний метод заповнення кровоносного судинного русла голови білих щурів самозатвердіваючою пластмасою і сумішшю желатина з тушшю;
- 3) морфометричний метод;
- 4) гістологічне дослідження мозочка білих щурів (тонкі і напівтонкі гістологічні зрізи, з використанням різних методик забарвлення, відповідно до очікуваних цілей дослідження);
- 5) електронномікроскопічне дослідження структурних компонентів мозочка білих щурів;
- 6) імунногістохімічні методи дослідження мозочка білих щурів;
- 7) реконструктивні методи дослідження мозочка білих щурів;

- 8) метод вивчення поведінкових реакцій за методикою відкритого поля;
- 9) статистичне опрацювання результатів дослідження за допомогою пакета прикладних програм.

2.5.1. Ін'єкційний метод ін'єкції судинного русла ділянки голови білих щурів.

Тварин присипляли за допомогою внутрішньоочеревинного введення препарату тіопенталу натрію з розрахунку 2,0 мг/100г (20 мг/кг) маси тіла тварин.

Після розтину грудної порожнини, у грудну частину аорти вводили скляну канюлю з гумовою насадкою, яку з'єднували зі шприцем і фіксували шовковою лігатурою та вводили ін'єкційну масу в судинне русло. Заливали кровоносне русло голови білих щурів пластмасою «Протакрил-М». Дану суміш готували наступним чином: 10 мг порошку «Протакрил-М» заливали 20 мг розчинника та розмішували масу скляною паличкою на протязі 1-2 хвилин до повного зникнення порошку в розчиннику. Після перемішування, розчин набирали в шприц, і вводили через канюлю. В зв'язку з тим, що пластмаса «Протакрил-М» швидко застигає, необхідно швидко та під тиском вводити суміш. Для заповнення артеріального русла використовували від 10 мл до 15 мл суміші. Після ін'єкції, на грудну частину аорти, накладали лігатуру і залишали досліджувану тварину на 4 години, після чого відсепаровували черепну коробку. В подальшому тотальний препарат черепної коробки підлягав корозійній обробці в водному розчині гідроокисі калію (в розведенні 1:2) на протязі від 2-3 діб. У процесі корозійної обробки проводили періодичне промивання препаратів в проточній воді для кращого очищення полімерного відбитку від лізуючих тканин. В результаті обробки препарату залишається лише полімерний відбиток порожнин досліджуваного об'єкту.

Описана методика ін'єкції технічно проста, не вимагає використання дефіцитних препаратів, натомість, дає можливість ін'єкувати як великі судини,

так і ланки гемомікроциркуляторного русла, що дозволяє диференціювати його артеріальний, капілярний і венозний компоненти.

Після проведених етапів просвітлення здійснювали фотографування ланок кровоносного русла мозочка в прохідному світлі мікроскопа МБИ-1 при збільшенні $\times 80$ (об'єктив 10, окуляр 8), $\times 160$ (об'єктив 20, окуляр 8) та на цифровому фотоапараті Olympus FE 210.

2.5.2. Ін'єкція кровоносного судинного русла ділянки голови білих щурів туш-желатиновою масою.

Кровоносне русло мозочка щура за описаним вище методом заливали туш-желатиновою ін'єкційною масою. Для приготування ін'єкційної маси брали 100 г желатину і заливали 1 л холодної води. Потім суміш залишали на 24 години при кімнатній температурі, а після розбухання желатину нагрівали суміш на водяній бані і фільтрували через кілька шарів марлі; теплий желатин змішували з рівними за об'ємом розчинами цитрату натрію і туші та вводили в артеріальне русло білого щура. Для заповнення артеріального русла використовували від 10 мл до 15 мл суміші. Після ін'єкції на черевну аорту накладали лігатуру та забирали мозочок для дослідження. Після проведених етапів просвітлення здійснювали фотографування ланок кровоносного русла мозочка в прохідному світлі мікроскопа МБИ-1 при збільшенні $\times 80$ (об'єктив 10, окуляр 8), $\times 160$ (об'єктив 20, окуляр 8) на цифровому фотоапараті Olympus FE 210.

2.5.3. Морфометрія кровоносних судин мозочка білих щурів.

При дослідженні судин гемомікроциркуляторного русла на ін'єкованих та просвітлених препаратах ми мали можливість вірогідно визначити діаметр мікросудин, щільність сітки обмінних судин; площу трофічної активності тканини.

Для проведення морфометричного аналізу ангіоархітекτονіки мозочка білих щурів, здійснювали виміри загального діаметра, діаметру просвітів і товщину стінки артеріол, капілярів та венул.

Загальний діаметр, діаметр просвітів і товщину стінки кровоносних судин вимірювали за допомогою окулярної лінійки. На просвітлених препаратах мозочка білих щурів з ін'єкованим судинним руслом здійснювали вимірювання діаметрів ланок кровоносного русла. Дійсний діаметр (D) встановлювали за допомогою окуляра-мікрометра при збільшенні мікроскопа - об'єктив 20, окуляр 8 та об'єктив 10, окуляр 8, ураховуючи ціну поділки (K) за формулою:

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

де D – дійсний діаметр судини;

d – замірний діаметр судини;

K – коефіцієнт окулярної мірної лінійки.

Ціну поділки в окуляр-мікрометрі (K) визначали за стандартною сіткою камери Горяєва. Згідно з паспортом, довжина сторони малого квадрата становить 50 мкм. При збільшенні об'єктив 20, окуляр 8, ціна поділки (K) складає 100 мкм (0,1 мм), а при збільшенні об'єктив 20, окуляр 8, ціна поділки (K) складає 50 мкм (0,05 мм).

Стереометричний аналіз судин проводили методом лінійного інтегрування. Окуляр-мікрометр орієнтували перпендикулярно до повздовжньої осі судин і вимірювали хорди пересічення судин. Питомий об'єм судин вираховували за формулою:

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

де d – середня сума хорд пересічення з окулярною лінійкою;

l – ціна ділення лінійки;

L – довжина лінійки;

V_v^i - питомий об'єм судин.

Питому площу поверхні судин визначали за формулою:

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

де V_v^i - питомий об'єм судин;

D_i - середній діаметр судин;

S – питома площа поверхні судин.

2.5.4. Гістологічне дослідження мозочку білих щурів контрольної і експериментальної груп.

Матеріал для мікроскопічного дослідження брали відразу після евтаназії тварин, згідно строків експерименту, у попередньо зважених тварин усіх груп. Мозочок, після проведеного хірургічного втручання, промивали фізіологічним розчином з подальшою фіксацією матеріалу в 10% розчині формаліну на протязі 24-48 годин у щільно закритому посуді. Застосований фіксуєчий розчин запобігає процесу аутолізу та стабілізує клітини та тканини для їх подальшого використання в процедурах забарвлення.

Біоптати мозочку ущільнювали в парафін, за загальноприйнятою методикою та виготовляли зрізи на санному мікротомі MC-2 товщиною (3-5) мкм, які забарвлювали гематоксиліном і еозином, гематоксиліном Маєйра та проводили імпрігнацію сріблом за Грімеліусом [154].

Гістологічні препарати вивчали за допомогою світлового мікроскопа з цифровою мікрофотонасадкою фірми Olympus C 3040–ADU з адаптованими для даних досліджень програмами (Olympus DP – Soft, ліцензія № VJ285302, VT310403, 1AV4U13B26802) та Biorex 3 (серійний номер 5604).

Загальну морфологію мозочка визначали на епоксидних шліфах. Метод пластинації біологічних об'єктів і виготовлення епоксидних шліфів для мікроскопічного дослідження дає можливість вивчати біологічні структури з великою оглядовою поверхнею майже як на тотальному препараті. Спосіб полягає в тому, що біоптат вміщується у компаунд епоксидної смоли (Епон 812) та відомими технічними прийомами з них виготовляються шліфи з

виключенням постфіксації, яка передбачає дегідратацію тканин з наступним ущільненням її в епоксидну смолу та полімеризацією [155].

Паралельно біоптати ущільнювали в епоксидну смолу. Для цього матеріал за допомогою гострого леза, розрізали на невеликі сегменти, які фіксували у 2,5% розчині глютарового альдегіду впродовж 4 діб при температурі 4⁰ С. Після відмивки в чотирьох порціях 0,1 М фосфатного буфера протягом 2 годин шматочки занурювали в розчин чотириокису осмію на 0,1 М фосфатному буфері з рН 7,4: 6,71% NaH₂PO₄ – 6,3 мл, 2,52% NaOH – 3,8 мл, 5,4% глюкоза – 2,5 мл, 2% розчин осмієвої кислоти – 12,3 мл, 1% CaCl₂ – 0,05 мл (з розрахунку на 25 зразків) на 2 години при температурі + 4⁰ С [163, 164].

Після постфіксації шматочки тканини відмивали від фіксатора в 0,1 М фосфатному буфері рН 7,3 упродовж 1 години (4 порції по 15 хвилин у кожній). Після фіксації фрагменти мозочку щурів відмивали від фіксатора 0,1 М фосфатним буфером з наступним зневодненням в етилових спиртах зростаючої міцності (50⁰, 60⁰, 70⁰, 80⁰, 90⁰ і 96⁰) спирту по 30 хвилин з триразовою зміною в кожній із порцій.

Ущільнення продовжували в сумішах спирт-ацетон (3:1, 1:1, 1:3) і тричі в чистому ацетоні по 15 хвилин. Далі ущільнювали матеріал шляхом занурення в суміші ацетону з епоксидними смолами у співвідношенні 3:1; 1:1, 1:3 по 30 хвилин і 1 годину матеріал просочували в чистій смолі при температурі 35⁰С в термостаті. Потім шматочки матеріалу розміщували в желатинові капсули і заливали смолою з наступною полімеризацією впродовж 3-х діб при температурах 35⁰С, 45⁰С, 60⁰С відповідно [156].

Напівтонкі зрізи товщиною 1-2 мкм одержували на ультрамікротомі Сумського ВО «Selmi» УМТП-7 (серійний номер 8–31.4, ТУ 25–7401 0063-91).

За допомогою стереоскопічного мікроскопу здійснювали оцінку якості отриманих зрізів. Якісні зрізи товщиною (1-2) мкм знімали зі спинки сухого леза за допомогою тонкого пінцету, а потім переносили на краплі 10% розчину ацетону на дистильованій воді, нанесені на предметні скельця, що забезпечувало краще розправлення і фіксацію зрізів до поверхні скла.

Для закріплення послідовності розподілу серійних напівтонких зрізів використовували принцип трафаретної розкладки по 18 штук з одного кінця предметного скла. Втрата зрізів при такій методиці становить не більше (3-4) % (рис. 2.5).

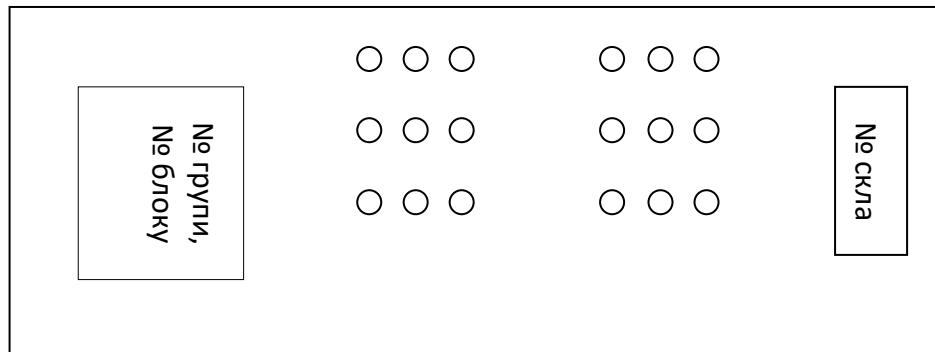


Рисунок 2.5 – Порядок трафаретного розміщення серійних напівтонких зрізів на предметному склі

Перед забарвленням предметні скельця зі зрізами витримували впродовж доби в термостаті при температурі (45–50) С з метою якісного прикріплення зрізів до поверхні предметного скла.

Барвники використовували свіжоприготовлені і двічі відфільтровані: 1 % розчин метиленового синього за Lynn J.A. [166] або поліхромний барвник [157] у модифікації [158].

Поліхромний барвник складається з двох забарвлюючих сумішей:

- розчин А: метиленовий синій – 130 мг, азур II – 20 мг, глицерін – 10 мг, метанол – 10 мг, 0,15 М фосфатний буфер рН 6,9 – 30 мл, дистильована вода – 50 мл;
- розчин Б: базовий розчин – 100 мг основного фуксину, розчиненого в 10 мл 50⁰ етанолу, потім до 3 мл базового розчину додати 57 мл дистильованої води. Розчини А і Б фільтрувати не потрібно. Їх можна зберігати у щільно закритому посуді до 4-х місяців.

Забарвлення в розчині А проводили протягом (1-3) хвилин при температурі 65⁰, надалі промивали у дистильованій воді. В розчині Б забарвлення проводили при кімнатній температурі протягом 20 – 30 секунд.

Промивали та заключали зрізи під покривні скельця в полістирол і після полімеризації вивчали в світловому мікроскопі [159-161].

2.5.5. Електронномікроскопічне дослідження мозочку білих щурів контрольної і експериментальної груп.

Забір матеріалу для електронномікроскопічного дослідження проводили згідно загальноприйнятих правил. Матеріал, за допомогою гострого леза, розрізали на невеликі сегменти в 1 см, які фіксували у 2,5% розчині глютаральдегіду з активною реакцією середовища рН 7,3-7,4, приготовленому на фосфатному буфері Міллоніга.

Фіксований матеріал через 50-60 хвилин переносили у буферний розчин і промивали протягом (20-30) хвилин. Постфіксацію здійснювали 1% розчином чотириокису осмію на буфері Міллоніга протягом 60 хвилин, після чого проводили його дегідратацію в спиртах і ацетоні та заливали в суміш епоксидних смол [159, 160].

Ультратонкі зрізи, виготовлені на ультрамікромомі LKB-3, забарвлювали 1% водним розчином уранілацетату, контрастували цитратом свинцю згідно методу Рейнольдса та вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-125 К (серійний номер 38-76, ТУ 25-07-871-70) при прискорюючій напрузі 50-75 КВт.

Серед морфологічних досліджень важливе місце посідають морфометричні та кількісні методи дослідження, які дають можливість більш об'єктивно оцінювати морфофункціональний стан гістологічних структур в нормі, а також виявити в них закономірності перебігу компенсаторних, пристосувальних, деструктивних та регенераторних процесів.

Морфометричні дослідження здійснювали, використовуючи систему візуального аналізу гістологічних препаратів. Зображення з гістологічних препаратів на монітор комп'ютера виводили з мікроскопу MICRO Med SEOSCAN та за допомогою відеокамери Vision CCD Camera. Морфометричні дослідження проведено за допомогою програм ВидеоТест-5.0, КАРА Image

Baseta Microsoft Excel на персональному комп'ютері. Дослідження проводили у визначені терміни досліду в препаратах забарвлених гематоксиліном та еозином.

Необхідність визначення кількісних показників ґрунтується на тому, що саме вони є головним доказом, що дає можливість отримання об'єктивних стандартизованих морфологічних параметрів, на підставі яких може бути створена база даних для оцінки не тільки окремих елементів органів і систем організму, але і стан біологічної системи в цілому.

2.5.6 Імуногістохімічний методи дослідження

Імуногістохімічний метод дозволяє нам виявити різноманітні структурні елементи, продукти синтезу клітин та рецептори. В основі даного метода лежить специфічна взаємодія моноклональних або поліклональних антитіл з антигенами тканини. Для виявлення реакції ми використовували полімерні молекули декстранів, що є новітньою системою даного дослідження.

У нашому дослідженні півкулі мозочку щурів фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну і зневоднювали в висхідній батареї етилового спирту. Для імуногістохімічних досліджень використовували парафінові зрізи товщиною 3 мкм.

Депарафінізацію, регідратацію та демаскування антигену проводили шляхом нагрівання в цитратному буфері рН 6,0 за допомогою РТ-модуля Thermo Fisher Scientific. Ендогенну пероксидазу блокували за допомогою 3% розчину перекису водню. Після кондиціонування, за допомогою Ultra V Block, проводили інкубацію з антитілами, відповідно до інструкцій виробника антитіл. Візуалізацію проводили за допомогою системи UltraVision Quanto HRP + DAB з подальшим додатковим фарбуванням гематоксиліном Майєра, дегідратацією, освітленням та стисканням у бальзамі.

Для виявлення гліальних клітин використовували мишаче моноклональне антитіло GFAP (2E1) sc-33673 (Santa Cruz Biotechnology, inc.), а для виявлення

змін у нейронах та оточуючого їх нейрона – мишаче моноклональне антитіло NeuN (0.N.211) sc-71667 (Santa Cruz Biotechnology, inc.). У гістологічних зразках досліджували відносну площу експресії GFAP, NeuN у звивинах мозочка тварин у контрольній та дослідних групах на 1, 4, 8, 12 та 16 тижні прийому комплексу харчових добавок.

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

2.5.7 Реконструктивні методи дослідження мозочка білих щурів контрольних і експериментальних груп.

Розміри, візуалізація форми і взаємного розташування складових частин мозочка на мікроскопічному рівні є можливим за рахунок використання реконструктивних методів на основі зрізів (гістологічних, напівтонких і ультратонких) [161].

Для збереження розмірів і топологічних особливостей об'єкта, що реконструюється, товщина серійних зрізів повинна бути в 20-30 рази меншою його розмірів [162, 163].

Товщина напівтонких зрізів повинна бути (1-2) мкм. При виготовленні ультратонких зрізів прагнули отримати зрізи не більші ніж 500 нм.

У подальшому проводили порядкове мікрофотографування окремих зрізів за допомогою цифрового мікроскопа фірми Olympus C 3040-ADU з адаптованими для даних досліджень програмами (Olympus DP – Soft, ліцензія № VJ285302, VT310403, 1AV4U13B26802).

Мікрофотокарти, з отриманих мікрофотографій, виготовляли з використанням програми Photoshop 7.0 і PhotoshopCS. Для цього на створений базовий шар переносили окремі фотографії, суміщали спочатку ручним методом, а надалі покроковим. Межі окремих фрагментів робили напівпрозорими для отримання плавного переходу кордонів окремих знімків, після фотодруку на форматі А3 їх детально вивчали.

Виготовлення фотокарт дозволяє збільшити площу вивчаемого зрізу органа чи тканини на збільшенні, яке є межуючим між світловим і електронномікроскопічним, за рахунок товщини зрізу (близько $1\text{ мкм} \approx 1000\text{ нм}$) і розмірів реконструкції в середньому (50×100) см.

Уявлення про об'єкт дослідження дають фотореконструкції і мають значення при визначенні меж окремих клітинних компонентів сірої і білої речовини мозочка, судин гемомікроциркуляторного русла для визначення їх структурних особливостей і окреслення ділянок для подальшого детального вивчення.

Для морфометричних досліджень на світлооптичному рівні тканинного і клітинного складу мозочка використовували окремі вибірки серійних напівтонких зрізів. Для цього з ущільнених шматочків, методом випадкових чисел, вибирали по десять блоків, з яких виготовляли серії напівтонких зрізів, які монтували за трафаретною методикою на предметні скельця для закріплення послідовності розподілу серійних напівтонких зрізів. Також окремі підрахунки проводили на парафінових зрізах та епоксидних шліфах.

У щурів інтактної та експериментальних групах на кожен термін спостереження було отримано близько 200 зрізів товщиною (1-2) мкм, які були забарвлені в стандартизованих умовах і при однаковій експозиції.

2.5.8 Статистичне оцінювання результатів дослідження.

Статистичний аналіз результатів дослідження проводили на комп'ютері за допомогою пакета прикладних програм для статистичного опрацювання даних

медико-біологічних та епідеміологічних досліджень «InStat». Програма дозволяє одержати результати досліджень у вигляді наступних прогнозованих значень:

M – середнє значення;

σ – стандартне відхилення;

m – стандартна похибка середнього значення.

Порівняння t -тест (тест Ст'юдента): оцінювали, беручи до уваги доцільність та вірогідність результатів, сусідні показники.

P – ($T \leq t$) одностороннє – ймовірність того, що середні значення співпадають (***) - найменша, ** - дуже мала, * - мала, xxx - велика)

t критичне – критерій Ст'юдента, що обчислюється за таблицями та має бути $>$ за T .

Результати обчислень були представлені у графічній формі у вигляді гістограм за допомогою програм Microsoft Office Excel [21], із вказанням достовірних інтервалів при рівні достовірності 95 % ($P=0,95$).

Якщо досліджуваний параметр підлягає нормальному розподілу (розподілу Гауса), то для вибірки x_1, x_2, \dots, x_n . Інтервальна оцінка математичного сподівання отримується наступним чином. За даними вибірки знаходимо середнє арифметичне значення за формулою:

$$M = \frac{1}{n} (x_1 + x_2 + \dots + x_n) \quad (2.5)$$

Стандартне відхилення вибірки знаходиться за формулою:

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{n-1} ((x_1 - M)^2 + (x_2 - M)^2 + \dots + (x_n - M)^2)} \quad (2.6)$$

Для побудови межі похибки при рівні значущості $p = 1 - P = 0,05$ за таблицями t -розподілу Ст'юдента знаходимо критичне значення $t_{\frac{p}{2}}$, при $n-1$ ступенях вільності. Межа похибки має вигляд $m = t_{\frac{p}{2}} \cdot \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$, а довірчий інтервал $M \pm m$.

При порівнянні двох вибірок висуваємо гіпотези:

H_0 : $M_1 = M_2$ – середні значення співпадають,

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

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

Знаходимо t за формулою:

$$t = \frac{|M_1 - M_2|}{\sqrt{\sigma_1^2 \sigma_2^2}} \sqrt{n(n-1)}, \quad (2.7)$$

де M_1, M_2 – середні значення вибірок.

$\sigma \sigma$ – дисперсії вибірок (D)

Якщо $t < t_{кр}$, то гіпотеза про рівність середніх значень приймається. Перевірку гіпотез про рівність середніх значень проводили для $P=0,95$ і для $P=0,99$.

Застосовані методи дослідження дають можливість вивчити структуру та морфофункціональні зміни мозочка, послідовність розвитку деструктивних та регенераторних процесів, динаміку змін показників при дії комплексу харчових добавок.

РОЗДІЛ 3.

МОРФОЛОГІЯ МОЗОЧКА ЩУРІВ КОНТРОЛЬНОЇ ГРУПИ ТВАРИН

Нервова система, на ряду з іншими органами, отримує негативні наслідки. Одним із органів нервової системи, який легко піддається впливу та негативним наслідкам є мозочок. За останній час кількість захворювань мозочка значно зросла і складає понад 300 нозологічних форм, тому експериментальні дослідження впливу екзогенних та ендогенних чинників є актуальним напрямком сучасної медичної науки. Проведення будь якої дослідної роботи потребує вивчення структурної організації того чи іншого органу у контрольних групах тварин. В послідуєчому ці дані стануть орієнтиром для аналізу змін, процесів реомодулювання структурних компонентів під час експериментального дослідження і вивчення механізмів впливу того чи іншого чинника.

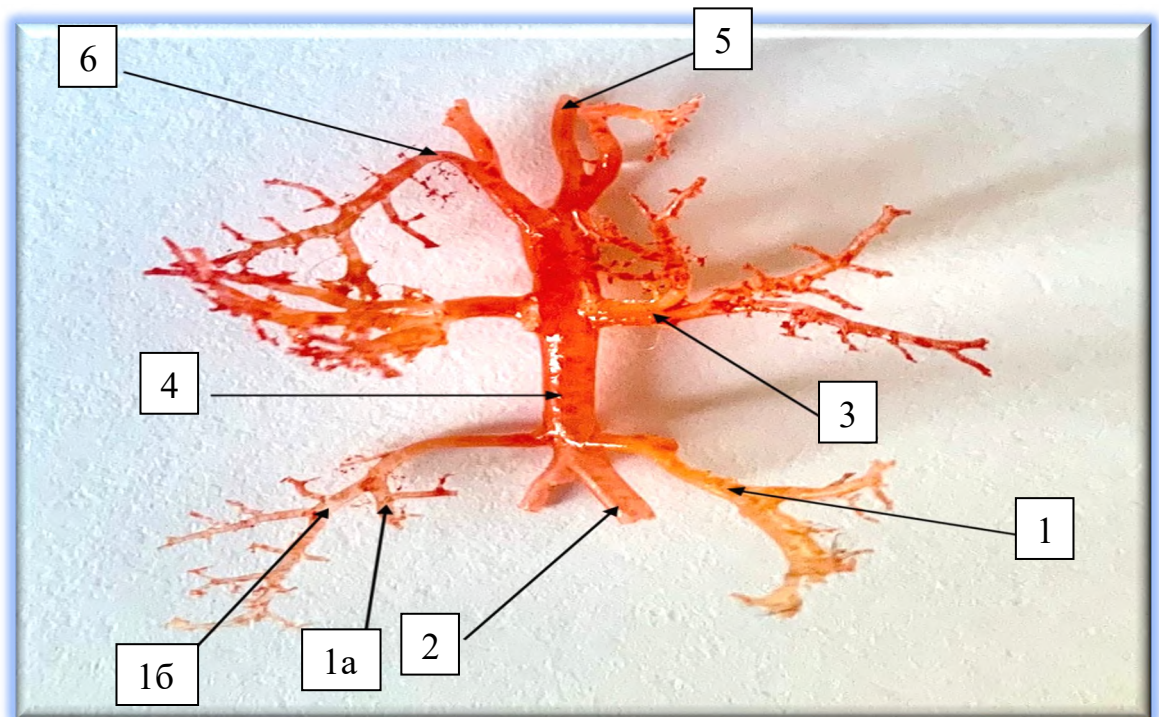
3.1. Топографоанатомічні особливості будови мозочка білих щурів

У експериментальних тварин контрольної групи визначено, що на черевному боці довгастого мозку права та ліва хребтові артерії зливались і, таким чином, утворювали основну артерію. Кровопостачання довгастого мозку, мосту і мозочка щурів забезпечували гілки, які відходили від основної артерії. Топографоанатомічно визначалось, що гілки від основної артерії відгалужувались одна за одною з правого та лівого боків.

Паралельно з цим встановлено, що у кровопостачанні мозочка щурів беруть участь мозочкові артерії, які відгалужувались від основної артерії і розташовувались, як з правого боку тіла щура, так і з лівого боку. Також звертає на себе увагу, що у кровопостачанні мозочка беруть участь артерії, котрі відходили від хребтових артерій. Ці судини ми кваліфікували, як термінальні відділи спинних артерій. Встановлено, що поруч з місцем галуження основної артерії на кінцеві гілки і безпосередньо від них в правий та лівий боки відходили

судини, які кровопостачали ніжки мозку та утворювали анастомози між собою, а також кровопостачали частки мозочка.

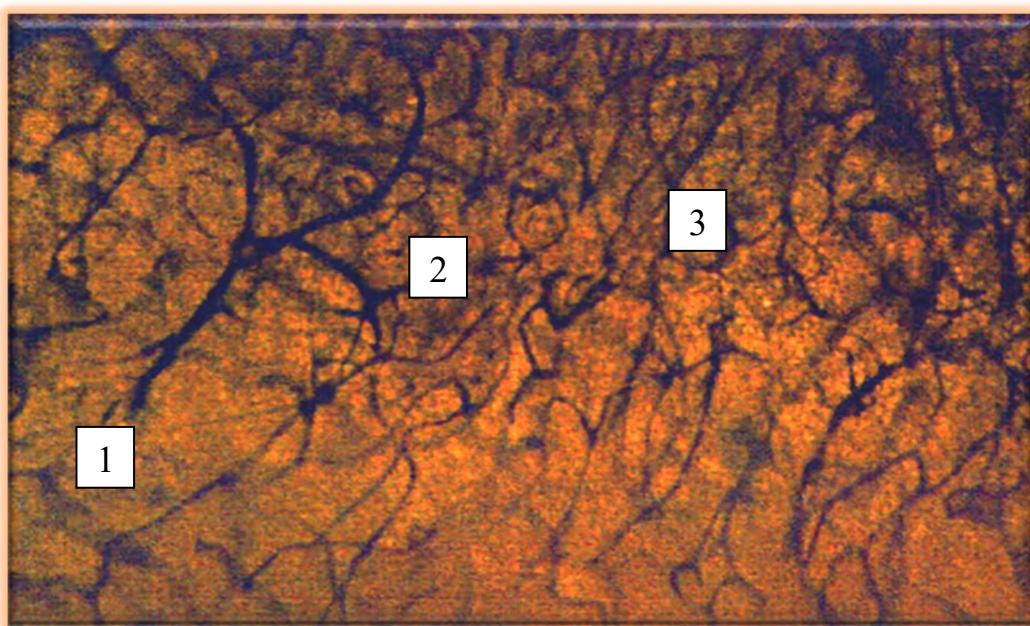
На корозійних препаратах візуалізовано, що мозочкові артерії розгалужувалась на бічну та присередню. Останні ми кваліфікували, як основні гілки мозочкової артерії. Визначалось, що присередня мозочкова артерія прямувала до верхньої частини мозочка та розгалужувалась на дорсальні та присередньо-дорсальні артеріальні судини. Також визначалось, що з лівого та правого боків від основної та хребтової артеріальних судин відгалужувались, як правило, по одній хвостовій мозочковій артерії. Останні пронизували весь мозочок і забезпечували кровопостачання його в цілому (рис. 3.1).



Умовні позначки: 1 – нижня мозочкова артерія; 1a – задня нижня мозочкова артерія; 1b – передня нижня мозочкова артерія; 2 – хребтова артерія; 3 – верхня мозочкова артерія; 4 – основна артерія; 5 – задня сполучна артерія; 6 – задня мозкова артерія.

Рисунок 3.1 – Артеріальне кровозабезпечення мозочка щурів контрольної групи тварин. Тотальний корозійний препарат з самотвердіючого полімеру.

У подальшому мозочкові артерії, середній діаметр яких складав $(76,2 \pm 1,8)$ мкм, повністю пронизували паренхіму мозочка і розгалужуючись утворювали в кірковій та білій речовині місцеве гемомікроциркуляторне русло. При вивченні гемомікроциркуляторного русла мозочка щурів контрольної групи визначено, що останнє було побудовано за класичною схемою. Мозочкові артерії переходили в артеріоли; артеріоли, стоншуючись, переходили у прекапілярні артеріоли; прекапілярні артеріоли, стоншуючись і змінюючи структуру стінки, переходили у капіляри; капіляри, потовщуючись і теж змінюючи структуру стінки, переходили у посткапілярні венули; посткапілярні венули, потовщуючись, переходили у венули; а останні зливались у вени, які відводили кров від мозочка. На гістологічних препаратах мозочка, судини якого були налиті сумішшю желатина з тушею визначалось, що капіляри кори мозочка мали дуже щільні анастомози між собою і утворювали густу капілярну сітку, анастомозуючи між собою, утворювали капілярну сітку (рис. 3.2).

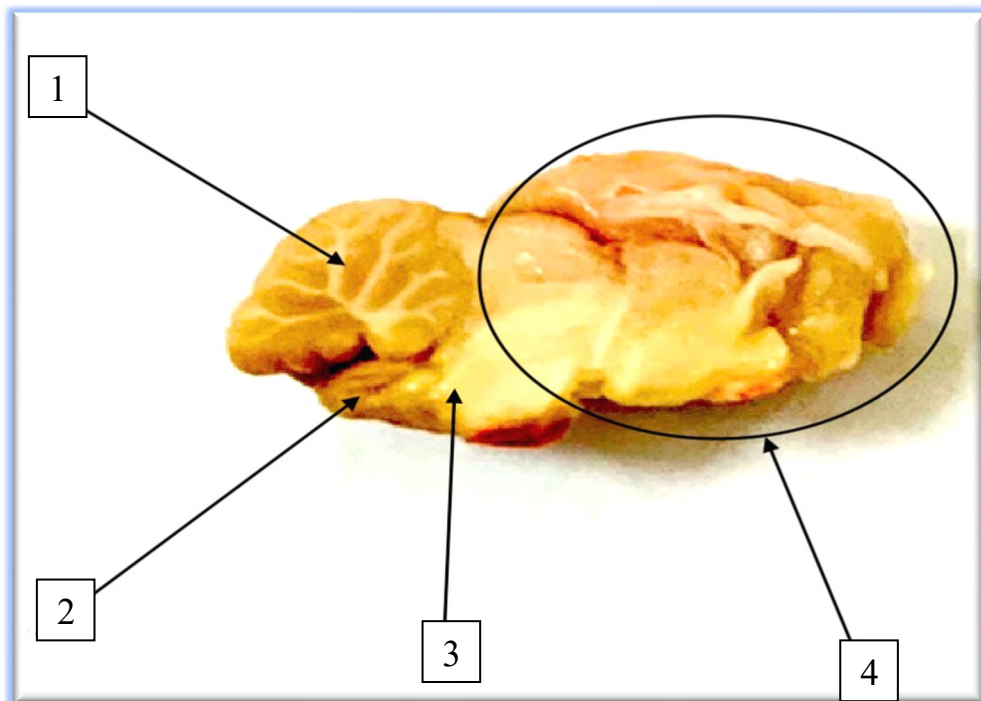


Умовні позначки: 1 – артеріоли; 2 – капіляри; 3 – капілярна сітка.

Рисунок 3.2 – Капілярна сітка мозочка щурів контрольної групи тварин. Тотальний гістологічний епоксидний шліф. Забарвлення: імпрегнація сріблом за Грімеліусом. Зб.: ок.10, об. 4.

На тотальних препаратах органокomплексу головного мозку щурів контрольної групи визначалось, що мозочок розташовувався позаду від мосту і довгастого мозку. У горі він безпосередньо контактував з потиличними частинами великого мозку і відокремлювався від останніх листком твердої мозкової оболонки. У самому мозочку ми виділяли дорсальну і вентральну поверхні, а також передній і задній краї. Довгастий мозок і міст контактували з мозочком в ділянці заглибини, яка розташовувалась посередині на передньому краї і нижній поверхні. Безпосередньо мозочок щурів був побудований з черв'яка та двох півкуль. На поверхні півкуль і черв'яка візуалізувались поперечні щілини, які мали різну глибину. Останні розділяли мозочок на: частки, часточки і звивини.

На сагітальному зрізі мозочка щурів встановлено, що він структурно складався з сірої та білої речовини. Сіра речовина розташовувалась поверхнево і формувала кору мозочка та базальні ядра, а біла речовина локалізувалась під корою (рис 3.3).

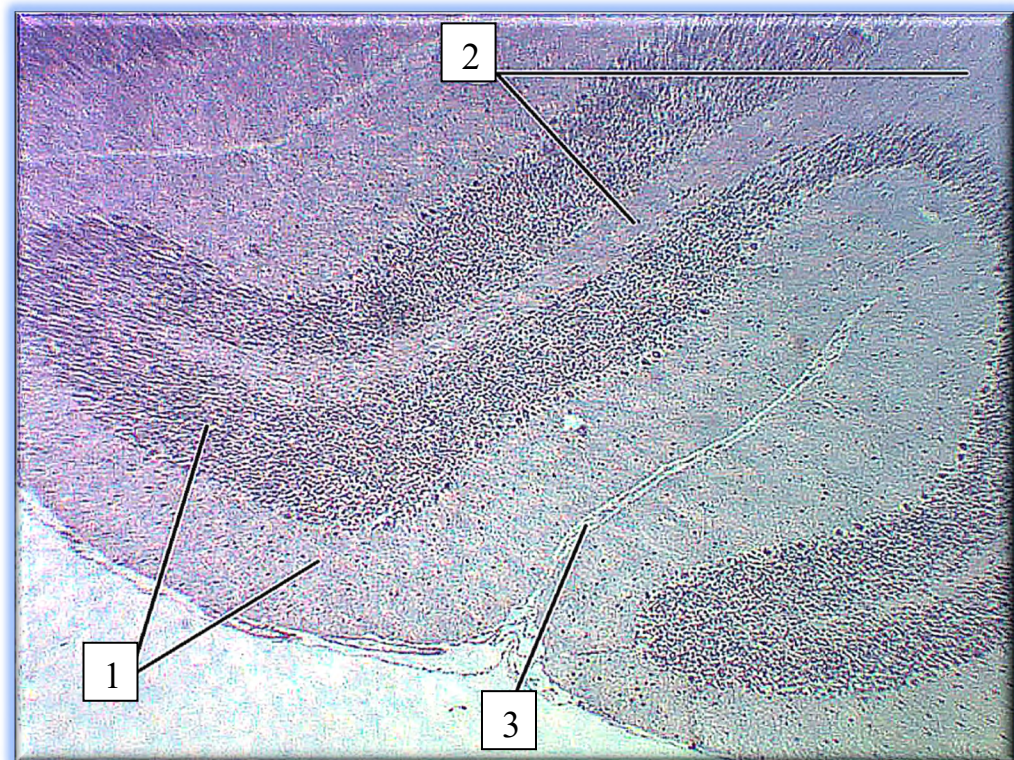


Умовні позначки: 1– мозочок; 2 – довгастий мозок; 3 – міст; 4 – великі півкулі.

Рисунок 3.3 – Сагітальний переріз тотального препарату органокomплексу головного мозку щурів контрольної групи тварин.

3.2. Структурна та ультраструктурна організація мозочка щурів контрольної групи.

Структурно мозочок білих щурів контрольної групи був представлений корою і білою речовиною. Кору мозочка за структурними ознаками можливо розділити на 3 шари: молекулярний, гангліонарний і зернистий, а до складу білої речовини входили підкоркові ядра, аксони нейроцитів кіркової речовини та елементи нейропіля (рис. 3.4).



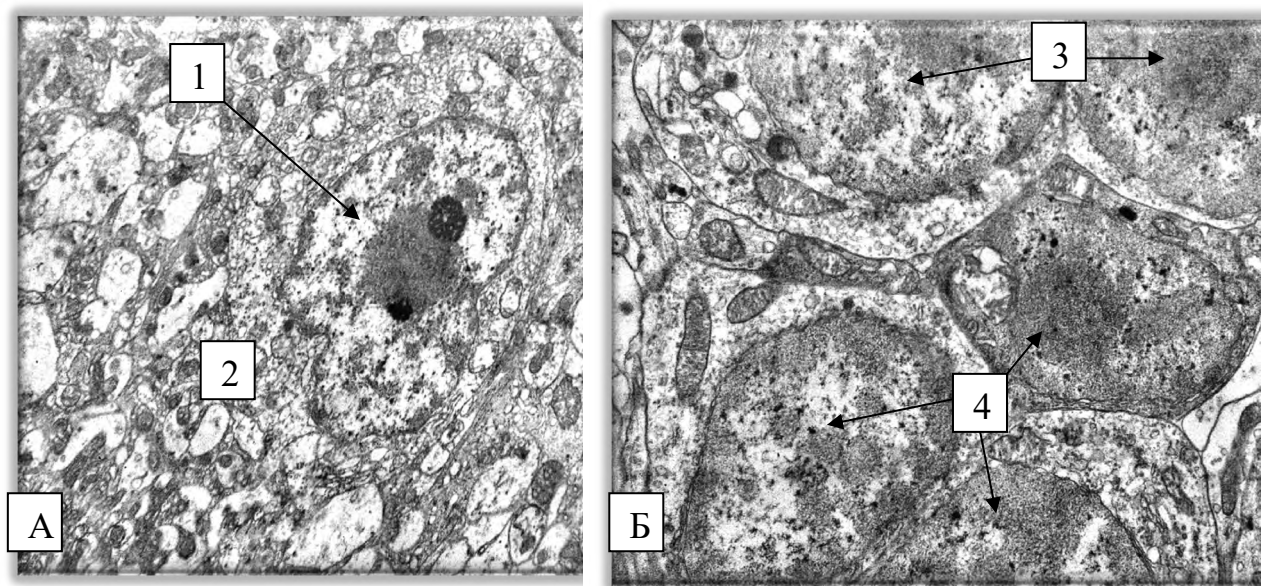
Умовні позначки: 1 – сіра речовина; 2 – біла речовина; 3 – часточка мозочка.

Рисунок 3.4 – Структурна організація мозочка щурів контрольної групи тварин. Парафіновий зріз. Забарвлення: гематоксилін і еозин. Зб.: ок.10, об. 4.

Периферійно розташований молекулярний шар кори мозочка щурів структурно був представлений перикаріонами кошикових і зірчастих клітин. Кошикові нейроцити мали велику кількість відростків, які прямували у середину гангліонарного шару у горизонтальному напрямку. Зірчасті нейроцити молекулярного шару візуалізувались, як перикаріони з чисельними відростками.

За розмірами перикаріонів зірчасті нейрони ми кваліфікували на дрібні і великі. Дрібні нейрони мали середній переріз перикаріонів від $(0,62 \pm 0,02)$ мкм до $(0,94 \pm 0,02)$ мкм, а великі зірчасті нейрони мали середній переріз перикаріонів від $(1,12 \pm 0,04)$ мкм до $(1,37 \pm 0,02)$ мкм. Характерною особливістю визначено, що відростки дрібних зірчастих нейронів контактували безпосередньо з дендритами грушоподібних нейронів, а великих з перикаріонами клітин Пуркінє гангліонарного шару кори мозочка.

Ультрамікроскопічно визначено, що перикаріони кошикових нейронів молекулярного шару мали світлу нейроплазму з великою кількістю округлих мітохондрій та елементів синтетичного апарату і світле ядро з 1–2 ядерцями (рис. 3.5. А), а великі і малі зірчасті нейрони у своїй нейроплазмі містили бобоподібні мітохондрії, добре розвинуті елементи синтетичного апарату і різні за формою ядра (рис. 3.5. Б).

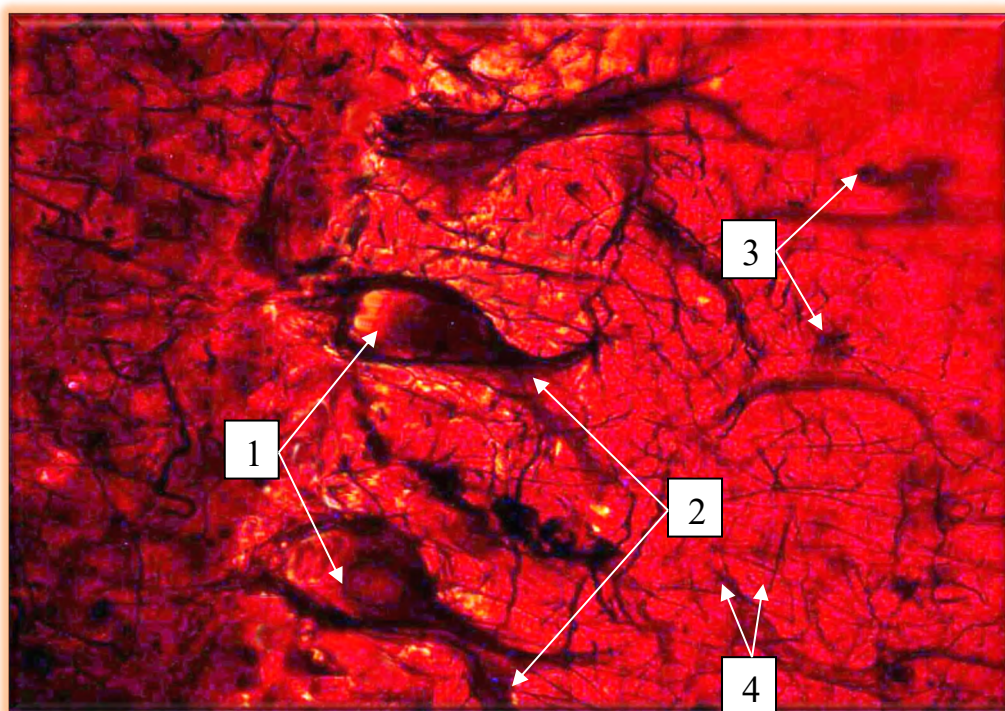


Умовні позначки: 1 – ядро кошикового нейрона; 2 – цитоплазма кошикового нейрона; 3 – великі зірчасті нейрони; 4 – малі зірчасті нейрони.

Рисунок 3.5 А, Б – Ультраструктура нейронів молекулярного шару кори мозочка шурів контрольної групи. Електронограма. Збільшення 14000.

Глибше, у напрямку до білої речовини мозочка, під молекулярним шаром розміщувався гангліонарний шар. Структурно він був представлений великими

нейроцитами (середній діаметр перекаріонів складав $35,68 \pm 0,08$ мкм і елементами нейропіля. Ці нейроцити були класифіковані як клітини Пуркін'є, або грушоподібні нейроцити. Цитотопографічно вони розташовувались в один ряд і мали звужену верхівку, яка була обернута до молекулярного шару та значно розширену базальну частину, яка була повернута до зернистого шару кори мозочка. Відростки клітин Пуркін'є мали чисельні дендрити, які кущоподібно відходили від звуженої їх верхівки, а від базальної частини відходили аксони, які мали анастомози з сусідніми грушоподібними клітинами (рис. 3.6).

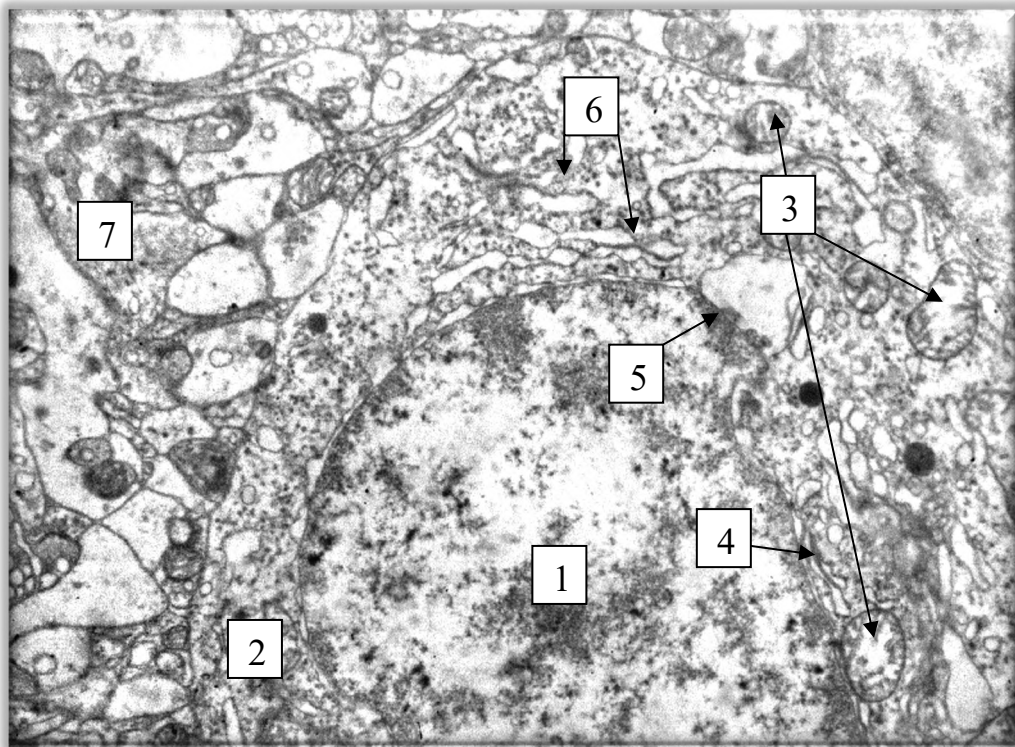


Умовні позначки: 1 – перекаріони грушоподібних клітин; 2 – дендрити грушоподібних нейроцитів; 3 – великі зірчасті нейроцити молекулярного шару; 4 – малі зірчасті нейроцити молекулярного шару.

Рисунок 3.6 – Структурна та цитотопографічна характеристика грушоподібних нейроцитів гангліонарного шару кори мозочка щурів контрольної групи. Парафіновий зріз. Забарвлення: імпрегнація сріблом за Грімеліусом. Зб.: ок.10, об. 100 (масляна імерсія).

На ультраструктурному рівні грушоподібні нейроцити візуалізувались, як клітини, в нейроплазмі яких розташовувались чисельні, овальні, або округлі

мітохондрії з добре розвинутими кристами. Апарат Гольджі з цистернами диктіосом відмічався у безпосередній близькості до нуклеоплазми. Синтетичний апарат був представлений гранулярною ендоплазматичною сіткою. Ядро мало округлу форму, а в нуклеоплазмі визначався неконденсований хроматин. Нуклеолема у своїй структурі мала ядерні пори, через які відбувався зв'язок між ядром і цитоплазмою грушоподібних нейронів. В цих місцях утворювалась своєрідна порожня буферна зона (рис. 3.7.).



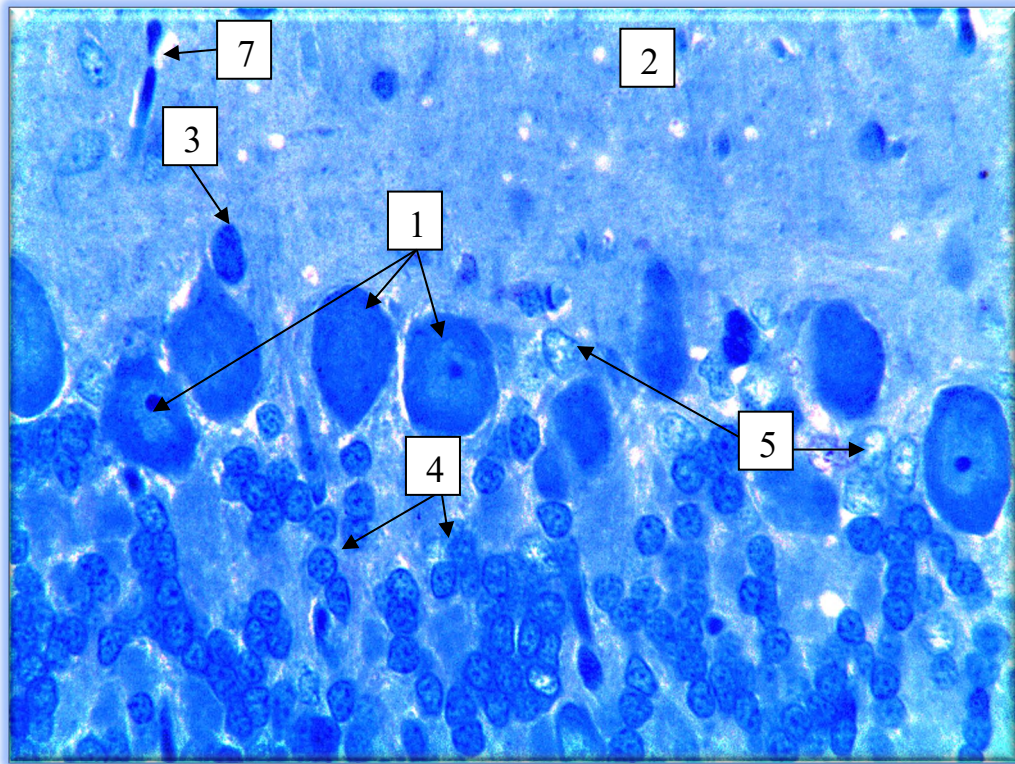
Умовні позначки: 1 – ядро грушоподібного нейрона; 2 – цитоплазма грушоподібного нейрона; 3 – мітохондрії; 4 – диктіосоми комплексу Гольджі; 5 – ядерна пора; 6 – гранулярна ендоплазматична сітка; 7 – нейропіль гангліонарного шару.

Рисунок 3.7 – Ультраструктурна організація грушоподібних нейронів гангліонарного шару кори мозочка щурів контрольної групи. Електроннограма.

Збільшення: 14000.

На світлооптичному рівні визначено, що в нормі грушоподібні нейрони цитотопографічно розташовувались однорядно у гангліонарному шарі і мали

базофільну нейроплазму, оптично світле ядро та темне ядерце. Ці нейрони тісно контактують з нейропілем молекулярного та зернистого шарів. Паралельно з цим візуалізуються щільні контакти клітин Пуркін'є з клітинами-зернами і клітинами Гольджі II типу зернистого шару, а також з великими зірчастими нейронами молекулярного шару (рис. 3.8). Детальний опис нейронів зернистого шару описаний нижче.



Умовні позначки: 1 – перикаріони грушоподібних клітин; 2 – молекулярний шар; 3 – кошиковий нейрон молекулярного шару; 4 – клітини-зерна зернистого шару; 5 – клітини Гольджі II типу зернистого шару; 7 – капіляри.

Рисунок 3.8 – Взаємозв’язок грушоподібних нейронів з нейронами молекулярного та зернистого шарів кори мозочка щурів контрольної групи.

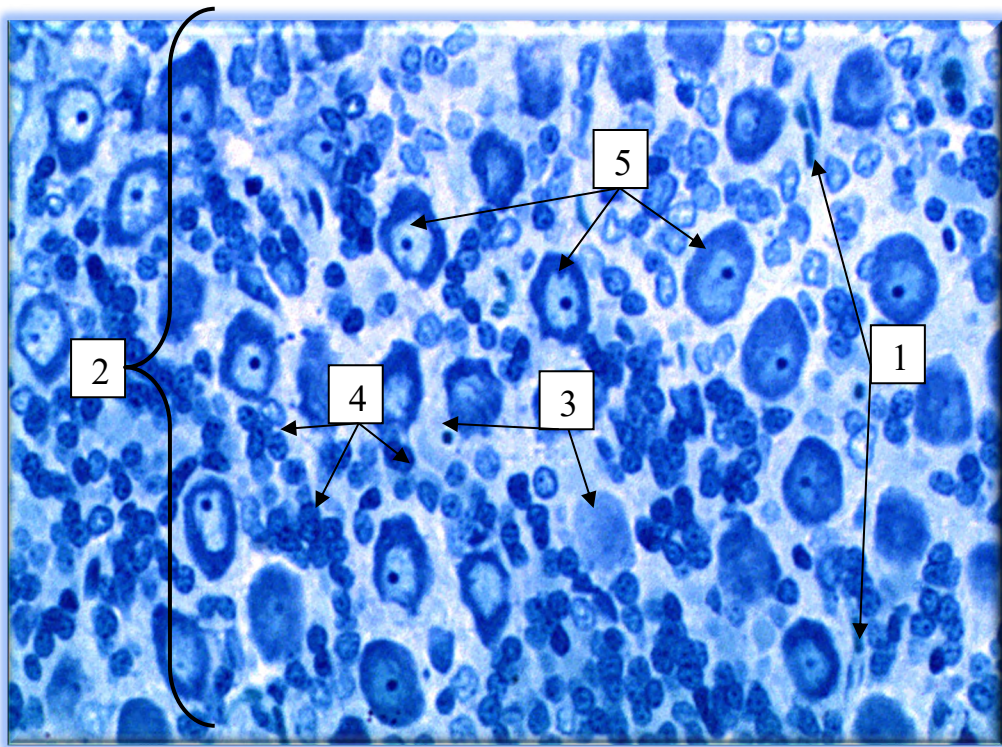
Напівтонкий зріз. Забарвлення: метиленовим синім. Зб.: ок.10, об. 100

(масляна імерсія).

У глиб до білої речовини мозочка, під гангліонарним шаром, чітко візуалізувався зернистий шар його кори.

На гістологічних препаратах визначалось, що до складу зернистого шару входять нейроцити двох типів: клітини-зерна і клітини Гольджі II типу, а також елементи нейропіля з елементами гемомікоциркуляторного русла та нервовими волокнами. Клітини-зерна мали значно менші розміри у порівнянні з клітинами Гольджі II типу та базофільну нейроплазму.

Клітини Гольджі II типу візуалізувались, як нейроцити з великим ядром та одним ядерцем, яке було оточене тонкою смужкою базофільної цитоплазми (рис. 3.9).



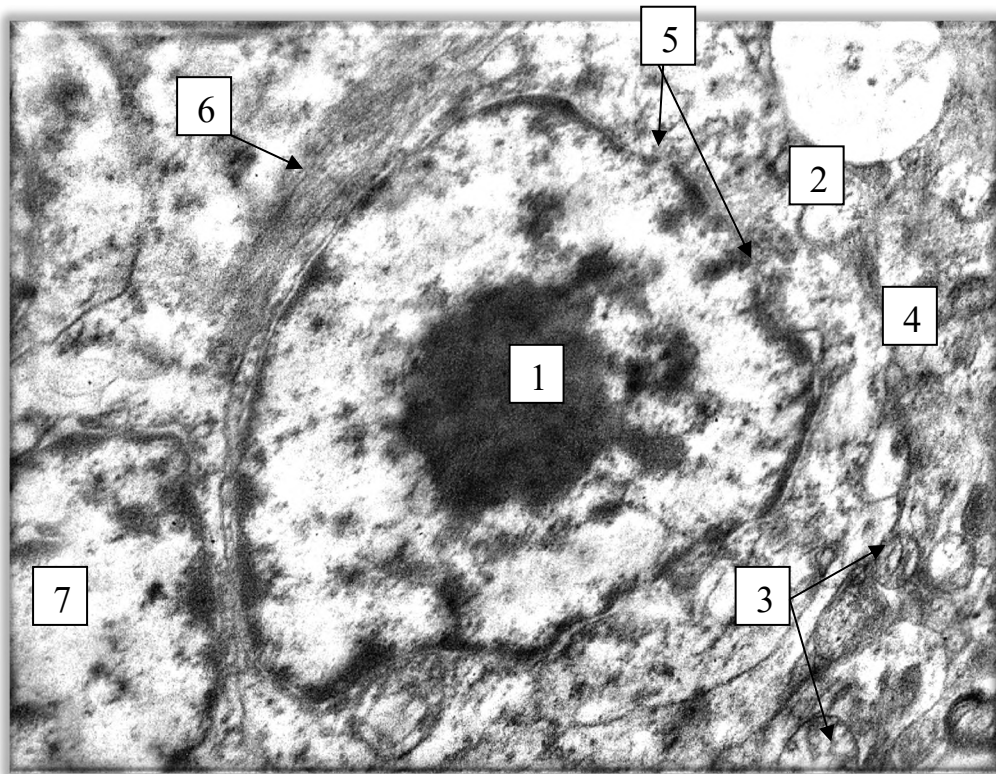
Умовні позначки: 1 – капіляри; 2 – зернистий шар; 3 – клубочки мозочка; 4 – клітини-зерна зернистого шару; 5 – клітини Гольджі II типу зернистого шару.

Рисунок 3.9 – Структурна організація зернистого шару кори мозочка щурів контрольної групи. Напівтонкий зріз. Забарвлення: метиленовим синім. Зб.:

ок.10, об. 100 (масляна імерсія).

На ультрамікроскопічному різні визначено, що нейроцити зернистого шару кори мозочка щурів контрольної групи мали свої певні морфологічні особливості у порівнянні з іншими нейроцитами. Так при електронно-мікроскопічному дослідженні клітин Гольджі II типу зернистого шару

визначено, що їх ядра мали одне ядерце, яке мало центральне положення у нуклеоплазмі, а нуклеолема містила велику кількість ядерних отворів. Навколо ядерця візуалізувались скупчення гетерохроматину. У нейроплазмі, впритул до ядра, визначались пучки світлих нейрофібрил і округлої форми мітохондрії з помірно розвинутими кристами. Паралельно з цим визначалось, що нейроцити зернистого шару тісно контактували один з одним (рис. 3.10).



Умовні позначки: 1 – ядро клітини Гольджі II типу; 2 – цитоплазма клітин Гольджі II типу; 3 – мітохондрії; 4 – діктіосоми комплексу Гольджі; 5 – ядерна пора; 6 – пучки нейрофібрил; 7 – ядро сусіднього нейроцита (клітини-зерна).

Рисунок 3.10 – Ультраструктурна організація клітини Гольджі II типу зернистого шару кори мозочка щурів контрольної групи. Електроннограма.

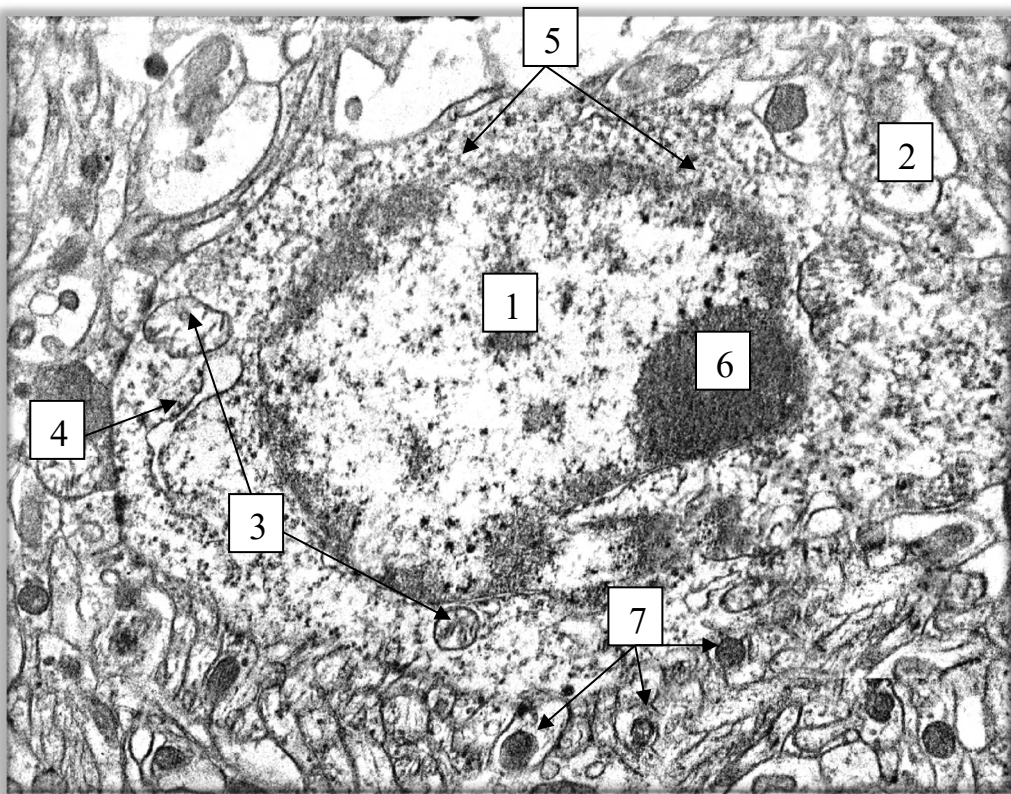
Збільшення: 14000.

На відміну від клітин Гольджі II типу зернистого шару кори мозочка, клітини-зерна мали іншу ультраструктуру. В центрі клітин-зерен знаходилося крупне ядро, у якому ексцентрично розмішувалось одне ядерце. У нукліоплазмі

візуалізувалось дрібні (по усій нуклеоплазмі) і великі скупчення гетерохроматину (в, основному, безпосередньо біля нуклеолеми).

В нейроплазмі клітин-зерен визначались округлої форми, різні за розмірами, з добре розвинутими кристами мітохондрії, а також комплекс Гольджі.

Звертає на себе увагу, що упритул до перикаріону нейроцитів клітин-зерен візуалізуються округлої форми гранули, які і створюють своєрідний зернистий малюнок (рис. 3.11).



Умовні позначки: 1 – ядро клітин-зерен; 2 – цитоплазма клітин-зерен; 3 – мітохондрії; 4 – діктіосоми комплексу Гольджі; 5 – місце контактів ядра і нейроплазми нейроцита; 6 – ядерце; 7 – фрагмент нейропілю.

Рисунок 3.11 – Ультраструктурна організація клітини Гольджі II типу зернистого шару кори мозочка щурів контрольної групи. Електронограма.

Збільшення: 14000.

3.3. Імунногістохімічна характеристика структурних компонентів кори мозочка щурів контрольної групи тварин.

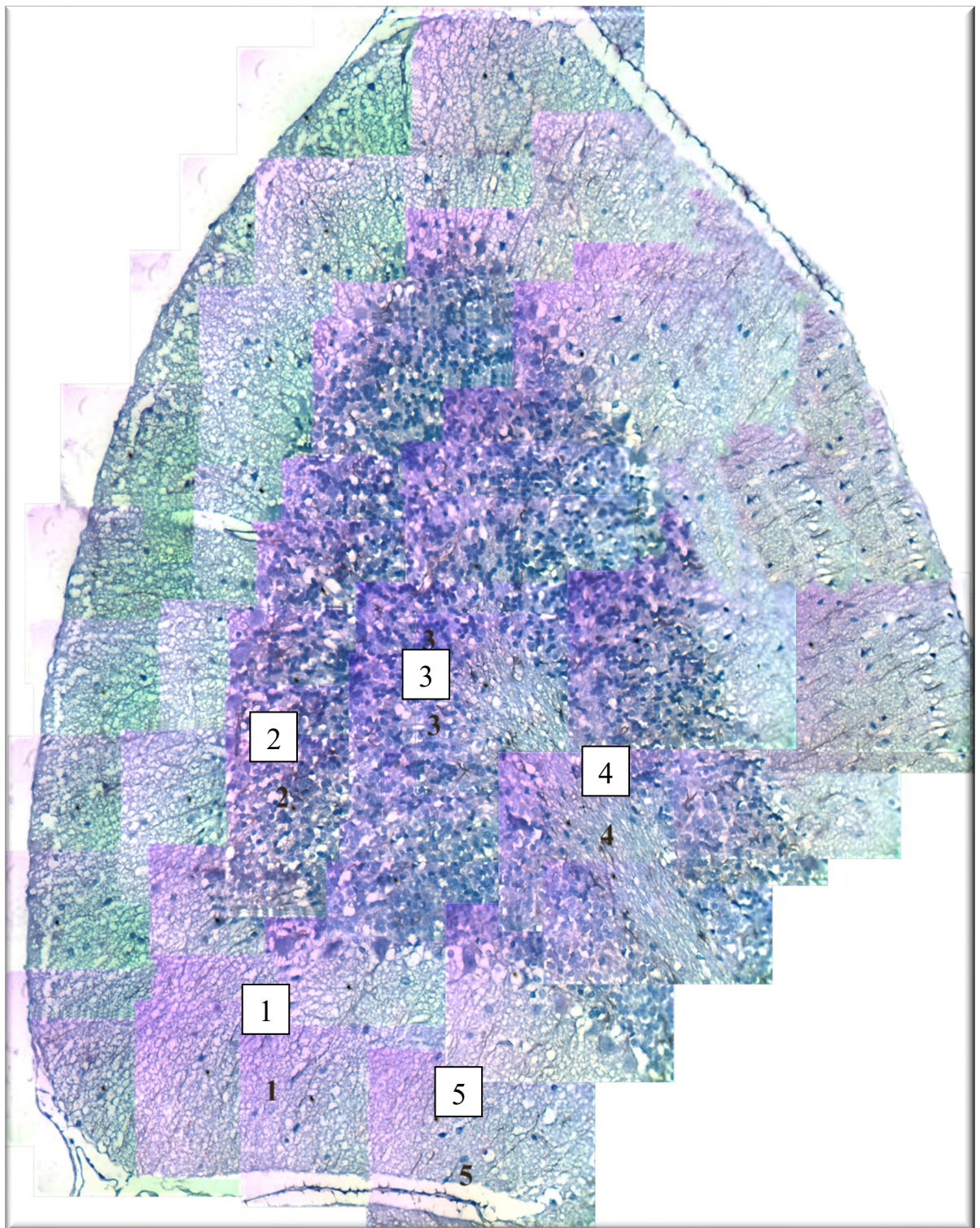
3.3.1. Особливості експресії гліального кислого фібрилярного протеїну (Glial fibrillary acidic protein, GFAP) на структурні компоненти мозочка щурів контрольної групи тварин.

В останні десятиріччя спостерігається суттєва зацікавленість науковців щодо використання в експериментальних і клінічних дослідженнях нейроспецифічних білків для нервової тканини і, разом з цим, для визначення її функціонального стану. Особливого значення у зв'язку з розповсюдженістю так званих хвороб цивілізації набувають повідомлення про участь астроцитів у формуванні когнітивних функцій головного мозку. Однак, про аналогічні структури мозочка, як в українських, так і зарубіжних наукових джерелах, дані відсутні, особливо враховуючи вплив способу та якості харчування.

Мозочок завжди вважався центральним органом рівноваги та координації рухів, а також центром підтримання тону м'язів в організмі вищих ссавців, але виявлені нами астроцити у його складі дають нам можливість допускати участь вищезазначених структур мозочка у формуванні компенсаторно-приспосувальних реакцій у відповідь на введення комплексу хімічних харчових добавок.

Порушення цих функцій в останній час набули широкого розповсюдження і призводять до когнітивних дисфункцій і напруженості емоційного стану та погіршення громадського здоров'я в цілому. Проведене дослідження свідчить, що у щурів контрольної групи GFAP-позитивні клітини поодинокі візуалізувались, як на поверхнево розташованій сірій речовині, так і у глибше розташованій білій речовині.

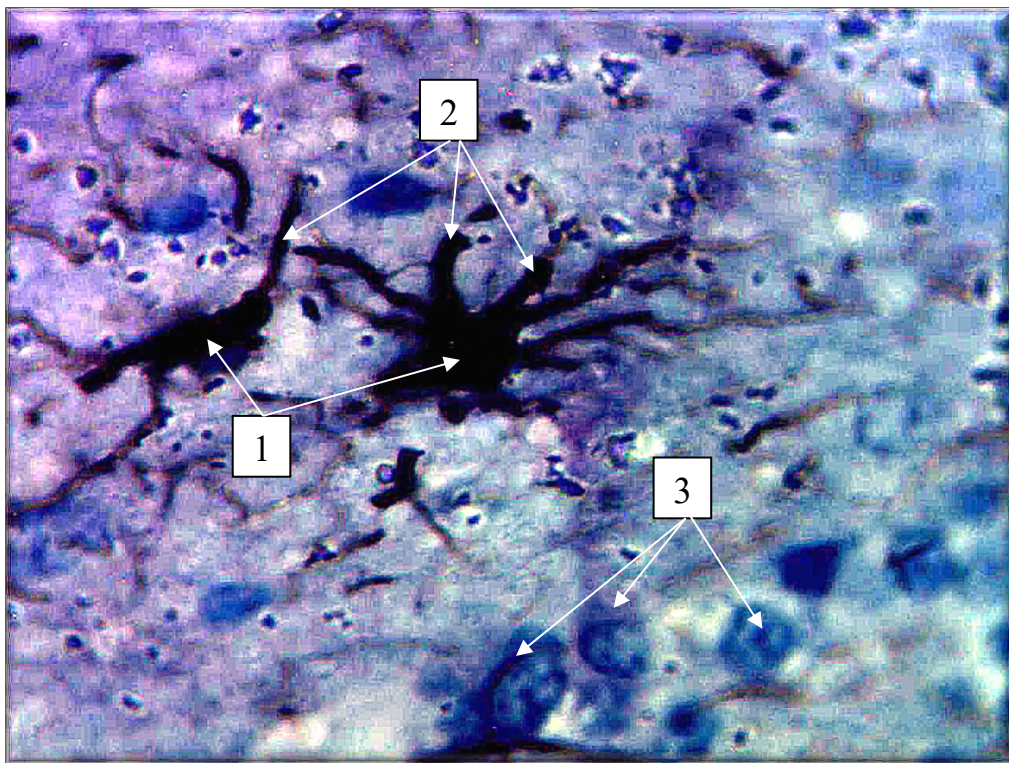
На світлооптичному рівні GFAP-позитивні клітини виявлялись у молекулярному, гангліонарному і зернистому шарах сірої речовини, а також між підкорковими ядрами білої речовини (рис. 3.12).



Умовні позначки: 1 – молекулярний шар; 2 – гангліонарний шар; 3 – зернистий шар; 4 – біла речовина; 5 – м'яка мозкова оболона.

Рисунок 3. 12 – Гістотопографія GFAP- позитивних клітин мозочка щурів контрольної групи. Двовимірна реконструкція. Забарвлення: імуногістохімічна реакція з гліальним фібрілярним кислим білком із дозобарвленням гематоксиліном Майєра. Зб.: ок.10, об. 40.

На гістологічних препаратах GFAP-позитивні клітини мали видовженої, зірчастої форми перикаріон, від якого відходив аксон і від 9 до 11 дендритів. Їх середня кількість у тварин контрольної групи складала $(3,96 \pm 0,35)$ визначених у 10 полях зору. За морфологічними ознаками, враховуючи гістотопографічні особливості (більшість з них розташовувалась у сірій речовині), відомо що, GFAP-позитивні клітини ідентифікуються як нейрогліальні макрогліоцити, а саме протоплазматичні астроцити. Паралельно з цим, візуалізувались численні невеликі гранулярні та волокнисті GFAP-позитивні структури, які на нашу думку ідентифікуються як ділянки волокон астроцитів (рис 3. 13).



Умовні позначки: 1 – перикаріони протоплазматичних астроцитів; 2 – відростки GFAP-позитивних клітин; 3 – клітини-зерна зернистого шару сірої речовини мозочка.

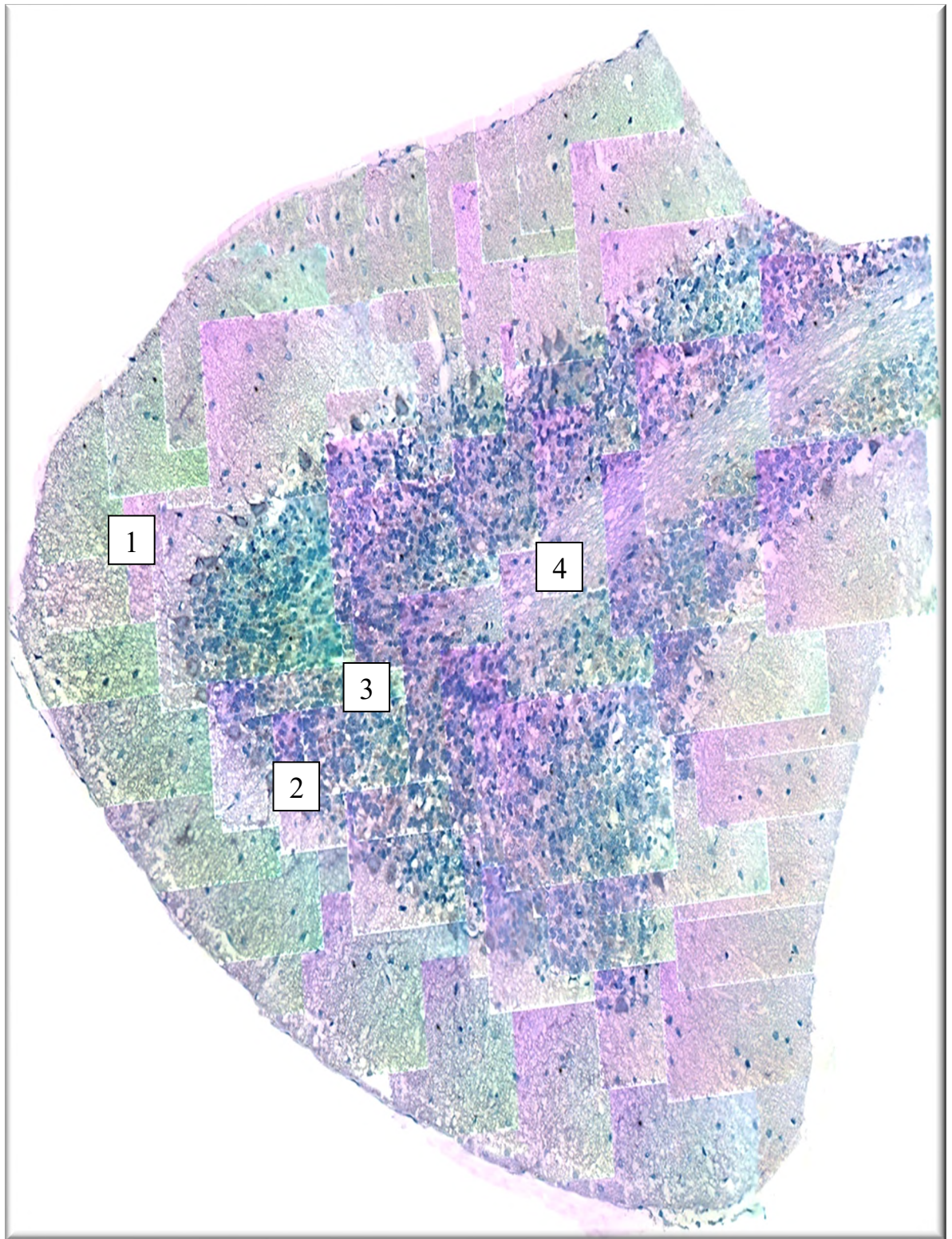
Рисунок 3. 13 – Морфологія і гістотопографія GFAP- позитивних клітин мозочка щурів контрольної групи. Забарвлення: імуногістохімічна реакція з гліальним фібрілярним кислим білком із дозabarвленням гематоксиліном Майєра. Зб.: ок.10, об. 100 (масляна імерсія).

Таким чином, нейрогліальний спільний простір, виявлений за допомогою імуногістохімічних реакцій з використанням гліального фібрилярного кислого білка, виявляє протоплазматичні астроцити в нормі, а зміна їх середньої кількості вказує на компенсаторно-приспосувальні реакції мозочка після проведення експериментального дослідження.

3.3.2. Інтенсивність реакцій NeuN-імунореактивності у структурних компонентах мозочка щурів контрольної групи тварин.

В останній час, як відомо з даних наукових джерел, при проведенні імуногістохімічних досліджень нейронального диференціювання з метою оцінки стану нейроцитів, як в нормі, так і при різних патологічних станах, широко використовуються нейрон-специфічні маркери до ядерних білків нейроцитів головного мозку (NeuN – neuronal nuclei). Використання білка NeuN у якості нейромаркера і досі лишається дискутабельним, а його використання на структурних компонентах мозочка зовсім не вивчені. Не дивлячись на те, що питання про структуру антигенної детермінанти, з якою зв'язуються антитіла, маловідомі, все одно антитіла до білка NeuN широко використовуються у наукових дослідженнях і гістопатологічній діагностиці.

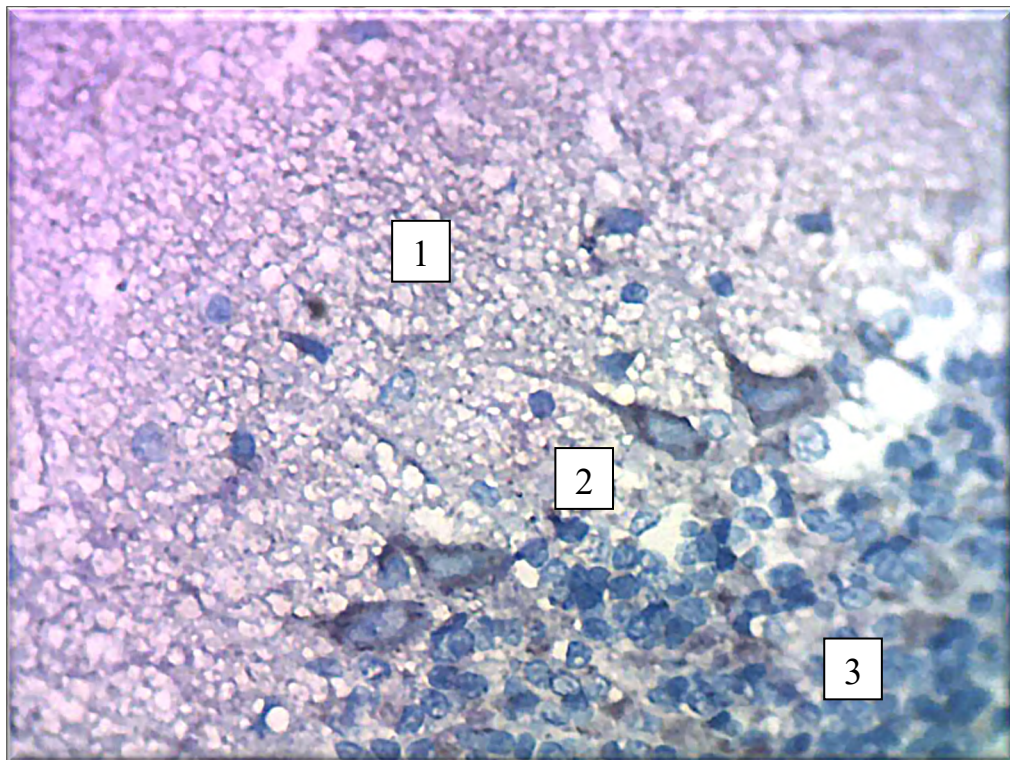
При вивченні двовимірної реконструкції з парафінового зрізу мозочка щурів контрольної групи тварин, на якому виконувалась імуногістохімічна реакція, встановлено, що NeuN-позитивні структури нерівномірно і з різною, слабкою NeuN-імунореактивністю визначались по всій поверхні сірої речовини мозочка, включаючи молекулярний, гангліогарний та зернистий шари. В білій речовині слабка NeuN-імунореактивність визначалась виключно на структурах, які тісно контактували з зернистим шаром кори мозочка. У передніх відділах білої речовини нами визначені слабко і поодинокі NeuN-імунореактивні відростки від клітин-зерен, які по периферії проникали до цього відділу мозочка. Розподіл NeuN-позитивних структур мозочка щурів контрольної групи наведений на рисунку 3.14.



Умовні позначки: 1 – молекулярний шар мозочка; 2 – гангліонарний шар мозочка; 3 – зернистий шар мозочка; 4 – біла речовина мозочка;

Рисунок 3. 14 – NeuN- позитивні структури мозочка щурів контрольної групи. Зabarвлення: імуногістохімічна реакція з NeuN-позитивним білком із дозabarвленням гематоксиліном Майєра. Зб.: ок.10, об. 40.

В ряді наукових публікацій встановлено, що при різних патологічних процесах спостерігається зниження, аж до повної відсутності імунореактивності NeuN в нейронах. Такі реакції визначені при NeuN-імунгістохімічному фарбуванні ядер і цитоплазми нейронів в ділянках ішемічного інсульту, при хворобі Хантингтона, в ушкоджених і загиблих пірамідних нейронах гіпокампі [164, 165]. При проведенні імунгістохімічної реакції на гістологічних препаратах мозочка щурів контрольної групи встановлено, що NeuN-імунореактивність визначалась нерівномірно на різних структурних компонентах. Так, серед нейронів і їх відростків сірої речовини мозочка щурів в різних його шарах, була встановлена NeuN-позитивна реакція в перикаріонах і дендритах клітин Пуркінє, в клітинах зернах і зірчастих нейронах зернистого і молекулярного шарів, та в кошикових і зірчастих клітинах молекулярного шару (рис. 3. 15).



Умовні позначки: 1 – молекулярний шар мозочка; 2 – гангліонарний шар мозочка; 3 – зернистий шар мозочка.

Рисунок 3. 15 – NeuN- позитивні структури сірої речовини мозочка щурів контрольної групи. Забарвлення: імунгістохімічна реакція з NeuN-позитивним білком із дозabarвленням гематоксиліном Майєра. Зб.: ок.10, об. 40.

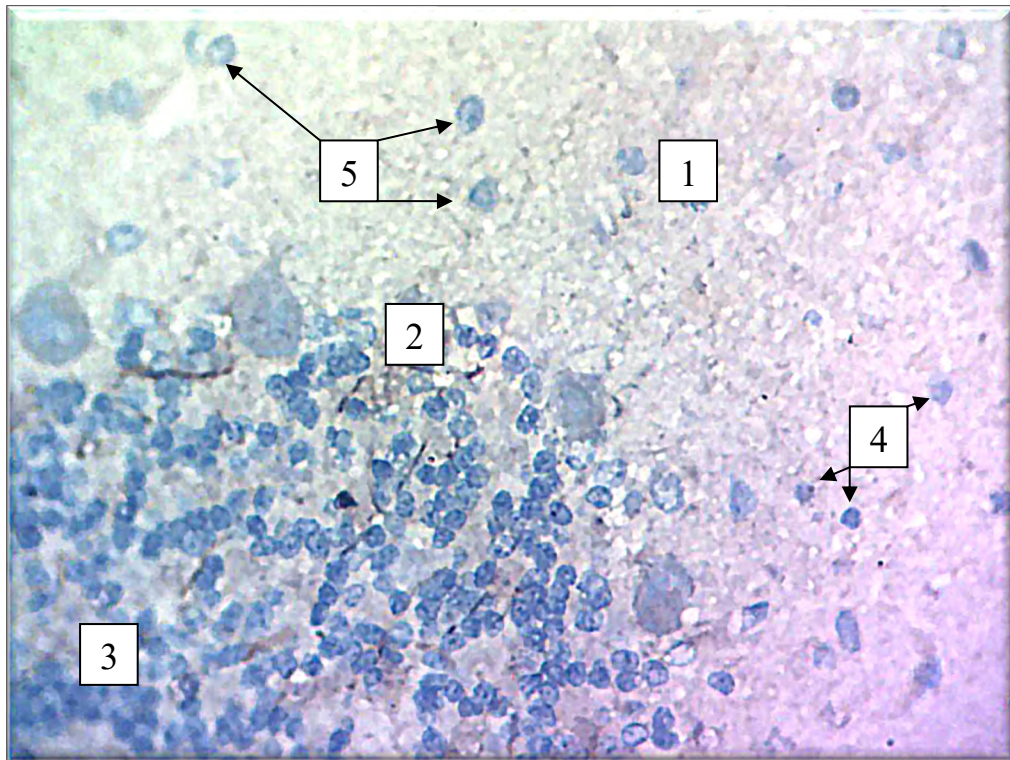
В результаті морфометричного аналізу визначено, що у щурів контрольної групи тварин середня кількість NeuN-позитивних ядер у нейронах в молекулярному шарі була не значною і в середньому складала ($1,92 \pm 0,24$) у 10 полях зору. Середня кількість NeuN-позитивних ядер грушоподібних нейронів у складі гангліонарного шару сірої речовини мозочка становила ($2,91 \pm 0,09$) у 10 полях зору. Середня кількість NeuN-позитивних ядер клітин-зерен зернистого шару визначалась на рівні ($5,31 \pm 0,42$) у 10 полях зору.

3.3.3. Інтенсивність реакцій FOX-імунореактивності у структурних компонентах мозочка щурів контрольної групи тварин.

Тісно пов'язані з визначенням з NeuN-позитивних структур, є визначення на гістологічних препаратах, на яких проводилось імуногістохімічні дослідження з встановлення РНК-зв'язуючих FOX-білків. Останні беруть активну участь у регуляції альтернативного сплайсингу. За даними наукової літератури, цей ген виробляє антиген нейронних ядер (NeuN) різних нейронів головного мозку, включаючи нейрони мозочка. Цей імуногістохімічний маркер має найвищу експресію на постмітотичних нейронах, а ген відіграє важливу роль у розвитку нервової тканини і регуляції мозкових функцій дорослої людини, а його мутації пов'язують з чисельними неврологічними порушеннями, що дуже важливо, зокрема при вивченні впливу комплексу харчових добавок на функціональні і когнітивні функції мозочка.

Визначено, що у молекулярному шарі кори мозочка щурів контрольної групи тварин FOX-імунореактивність на його структурних компонентах, а саме у нейроплазмі і ядрах кошикових нейронів, перикаріонах зірчастих нейронів (як малих так і великих) не визначалась. Окремі відростки цих нейронів мали слабкі ознаки FOX-імунореактивності і візуалізувались у вигляді густої мережі, серед яких і визначались вищеописані нейрони. Паралельно з цим, визначено, що елементи нейропіля молекулярного шару теж не мали ознак FOX-імунореактивності, що свідчить про відсутність процесів

сплайсингу у периферійних відділах кори мозочка щурів контрольної групи тварин (рис. 3.16).

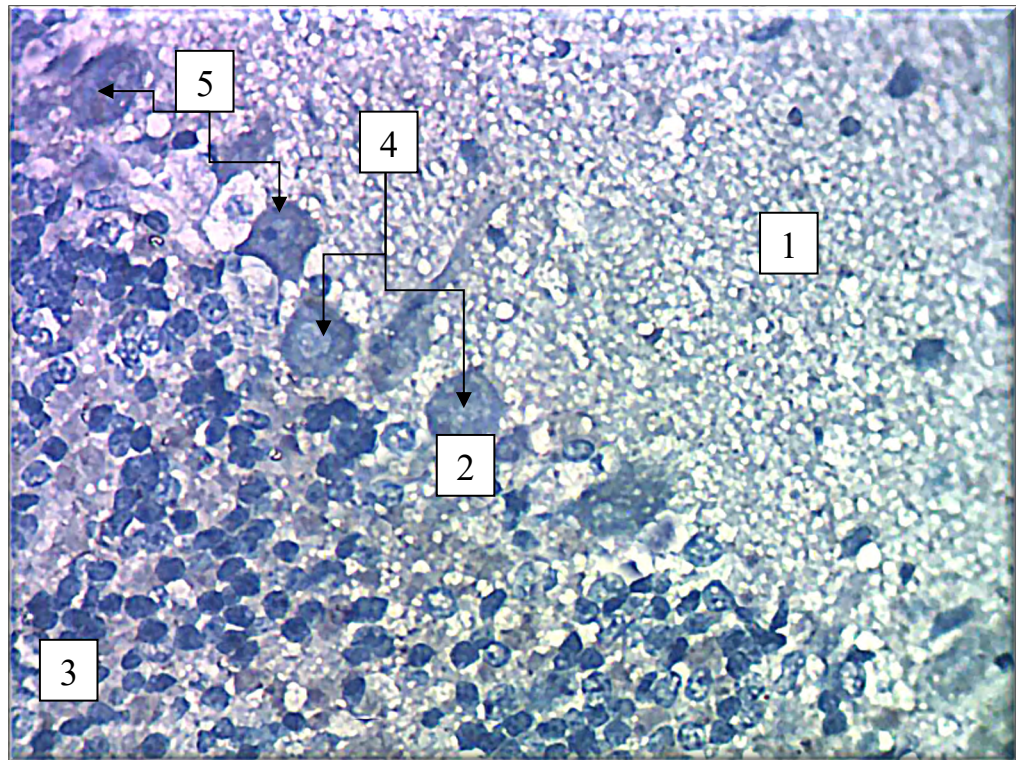


Умовні позначки: 1 – молекулярний шар мозочка; 2 – гангліонарний шар мозочка; 3 – зернистий шар; 4 – перикаріони малих зірчастих нейроцитів; 5 – перикаріони великих зірчастих нейроцитів.

Рисунок 3. 16 – Розподіл FOX-імуноореактивних структур у молекулярному шарі сірої речовини мозочка щурів контрольної групи. Парафіновий зріз. Забарвлення: імуногістохімічна реакція з FOX-позитивним білком із дозобарвленням гематоксилином Майєра. Зб.: ок.10, об.40.

На відміну від молекулярного, у гангліонарному шарі кори мозочка у інтактних тварин деякі структури мали слабкі ознаки FOX-імуноореактивності. Але слід зауважити, що FOX-позитивні структури не візуалізувались, аксони і дендрити клітин Пуркінє, а також елементи нейропіля гангліонарного шару мали ознаки негативної преципітації РНК-зв'язуючих FOX-білків. Лише у окремих грушоподібних нейроцитах, у їх периферійній зоні нейроплазми,

визначались дуже слабкі FOX-позитивні структури у вигляді тонкої смужки (рис. 3. 17).



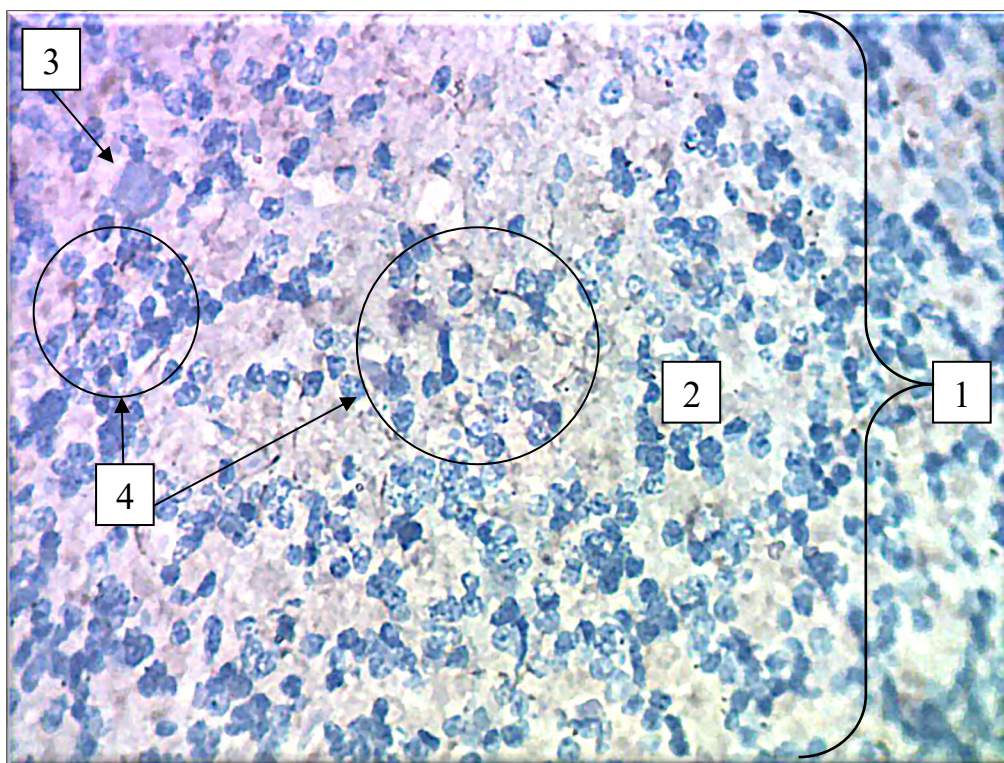
Умовні позначки: 1 – молекулярний шар мозочка; 2 – гангліонарний шар мозочка; 3 – зернистий шар; 4 – перикаріони грушоподібних нейроцитів без ознак FOX-іmunнореактивності; 5 – перикаріони грушоподібних нейроцитів з дуже слабкими ознаками FOX-іmunнореактивності.

Рисунок 3. 17 – Розподіл FOX-іmunнореактивних структур у гангліонарному шарі кори мозочка щурів контрольної групи. Парафіновий зріз.

Забарвлення: іmunногістохімічна реакція з FOX-позитивним білком із дозабарвленням гематоксиліном Майєра. Зб.: ок.10, об.40.

Встановлено, що у зернистому шарі кори мозочка інтактних щурів, серед нейроцитів, ознаки FOX-іmunнореактивності відсутні. Клітини-зерна і клітини Гольджі II типу мали звичайну форму, цитотопографію і будову. Елементи нейропіля мали ознаки негативної преципітації з РНК-зв'язуючими FOX-білками, але поодинокі візуалізувались ділянки, які пронизували відростки цих нейроцитів, і на яких спостерігались ознаки слабкої FOX-іmunнореактивності.

Ці ділянки локалізувались, як між скупченням клітин-зерен, так і навколо клітин Гольджі II типу (рис. 3.18).



Умовні позначки: 1 – молекулярний шар мозочка; 2 – скупчення клітин-зерен; 3 – клітини Гольджі II типу; 4 – ділянки відростків нейронів з ознаками FOX-імунореактивності.

Рисунок 3. 17 – Розподіл FOX-імунореактивних структур у зернистому шарі кори мозочка щурів контрольної групи. Парафіновий зріз. Зabarвлення: імуногістохімічна реакція з FOX-позитивним білком із дозabarвленням гематоксиліном Майєра. Зб.: ок.10, об.40.

Таким чином, при проведенні імуногістологічних реакцій з РНК-зв'язуючими FOX-білками визначено, що у структурних компонентах сірої і білої речовини щурів контрольної групи тварин сильних імуногістохімічних реакцій не виявлено, а наявність окремих слабких FOX-імунореактивних структур свідчить про фізіологічність процесів сплайсингу у функціональних структурних тканинних елементах мозочка.

Висновки до розділу 3 «Морфологія мозочка щурів контрольної групи тварин»:

1. Морфологічна організація мозочка білих щурів контрольної групи на органному рівні відповідає принциповій будові мозочка людини.

2. Джерелами кровопостачання мозочка щурів контрольної групи є носова та хвостова черевні мозочкові артерії, які відгалужувались від основної артерії та артерії, котрі відходили від хребтових артерій у вигляді термінальних відділів спинних артерій. У подальшому, мозочкові артерії повністю пронизували паренхіму мозочка і розгалужуючись, утворювали в кірковій та білій речовині місцеве гемомікроциркуляторне русло.

3. У мозочку щурів виділялась дорсальна і вентральна поверхні, а також передній і задній краї. Безпосередньо мозочок щурів був побудований з черв'яка та двох півкуль. На поверхні півкуль і черв'яка візуалізувались поперечні щілини, які розділяли мозочок на: частки, часточки і звивини. Сам мозочок складався з сірої та білої речовини. Сіра речовина розташовувалась поверхнево і формувала кору мозочка та базальні ядра, а біла речовина локалізувалась під корою.

4. Структурно мозочок білих щурів контрольної групи був представлений корою і білою речовиною. Кора мозочка за структурними ознаками мала три шари: молекулярний, гангліонарний і зернистий, а до складу білої речовини входили підкоркові ядра, аксони нейронів кіркової речовини та елементи нейропіля.

5. Молекулярний шар кори мозочка щурів розташовувався периферійно і структурно був представлений перикаріонами кошикових і зірчастих клітин. Кошикові нейрони мали велику кількість відростків, які прямували у середину гангліонарного шару у горизонтальному напрямку. Зірчасті нейрони молекулярного шару візуалізувались як перикаріони з чисельними відростками і класифікувались на малі і великі та мали певні особливості ультраструктурної організації.

6. Гангліонарний шар структурно був представлений великими нейронами і елементами нейропіля. Ці нейрони були класифіковані як клітини Пуркінє або грушоподібні нейрони. Цитопографічно вони розташовувались в один ряд і мали звужену верхівку і розширену базальну частину. Відростки клітин Пуркінє мали чисельні дендрити, які кушоподібно відходили від звуженої їх верхівки, а від базальної частини відходили аксони, які мали анастомози з сусідніми грушоподібними клітинами.

7. До складу зернистого шару входять нейрони двох типів: клітини-зерна і клітини Гольджі II типу, а також елементи нейропіля з елементами гемомікоциркуляторного русла та нервовими волокнами.

8. Нейрогліальний спільний простір, виявлений за допомогою імуногістохімічних реакцій з використанням гліального фібрилярного кислого білка виявляє протоплазматичні астроцити в нормі.

9. Серед нейронів і їх відростків сірої речовини мозочка щурів в різних його шарах була встановлена NeuN-позитивна реакція в перикаріонах і дендритах клітин Пуркінє, в клітинах-зернах і зірчастих нейронах зернистого і молекулярного шарів, та в кошикових і зірчастих клітинах молекулярного шару.

10. При проведенні імуногістологічних реакцій з РНК-зв'язуючими FOX-білками визначено, що у структурних компонентах сірої і білої речовини щурів контрольної групи тварин сильних імуногістохімічних реакцій не виявлено, а наявність окремих слабких FOX-імунореактивних структур свідчить про фізіологічність процесів сплайсингу у функціональних структурних тканинних елементах мозочка.

11. Отримані дані щодо структурної організації, якісних та кількісних показників відносно будови мозочка щурів контрольної групи тварин на органному, світлооптичному та електронномікроскопічному рівнях, будуть використані у якості контрольних для порівняння результатів, отриманих при проведенні експериментального дослідження.

Результати розділу викладені в наступних наукових публікаціях автора:

1. Кононов БС. Структурна організація мозочку лабораторних тварин в нормі та у порівняльно-видовому аспекті. Вісник проблем біології і медицини. 2020;4(158):272-276.
2. Yachmin AI, Kononv BS, Yeroshenko GA, Bilash SM, Bilash VP. A measure of the effect of complex food additives on rat's adaptive responses. Світ медицини та біології. 2020;1(71):232-235.
3. Bilash SM, Kononov BS, Pronina OM, Kononova MM, Bilash VP, Shostya AM, et al. Particularities associated with the expression of glial acidic fibrillary protein on the structural components of cerebellum of the rats influenced by the food additives complex. Wiadomości Lekarskie. 2021 June;LXXIV(6):1409-1413.
4. Bilash S, Kononov B, Pronina O, Koptev M, Hryn V. Alterations of the intensity of NeuN-immunoreactivity reactions in the cerebellar structural components of rats under influence of the food additives complex. Georgian med news. 2022 Jan;(322):145-149.
5. Кононов БС, Білаш СМ. Порівняльний імуно-морфологічний аналіз астроцитів та нейроцитів сірої речовини мозочка щурів під впливом комплексу харчових добавок. Проблеми екології та медицини. 2022;26(12):15-18.
6. Кононов БС, Білаш ВП. Анатомо-морфологічні особливості будови мозочка білих щурів. Збірник тез Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю Сучасні проблеми морфології людини; 2020 Верес 23-25; Харків. Харків: ХНМУ; 2020. с. 80-82.
7. Кононов БС, Білаш ВП. Морфометричні особливості сірої та білої речовини мозочка щурів в нормі. Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції. Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини; 2020 Жовт 22-23; Полтава. Полтава: Астроя; 2020. с. 175-176.
8. Кононов БС, Білаш СМ. Морфологічні особливості будови білої речовини мозочка у порівняльно-видовому аспекті. Збірник матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, приуроченої 75-річчю з дня

заснування ВДНЗ України БДМУ Актуальні проблеми морфології в теоретичній та практичній медицині; 2019 Жовт 24-25; Чернівці. Чернівці: ВДНЗ України БДМУ; 2019. с. 149-150.

9. Кононов БС, Білаш СМ. Порівняльна морфологія кори мозочка людини та щурів. Збірник матеріалів науково-практичної конференції Прикладні аспекти морфології експериментальних і клінічних досліджень; 2019 Жовт 10-11; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ імені І.Я. Горбачевського; 2019. с. 88-89.

10. Кононов БС, Білаш СМ. Морфологія мозочка щурів за умови дії комплексу хімічних речовин. Збірник тез доповідей. VII конгресу наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України; 2019 Жовт 2-4; Одеса. Одеса: ОНМУ; 2019. с. 241-242.

11. Кононов БС, Білаш СМ. Морфологічна характеристика зв'язків мозочка щурів з іншими відділами центральної нервової системи. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених Медична наука в практику охорони здоров'я; 2019 Лист 22; Полтава. Полтава: УМСА; 2019. с. 48-49.

РОЗДІЛ 4.

РЕМОДЕЛЮВАННЯ СТРУКТУРНИХ КОМПОНЕНТІВ МОЗОЧКА ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ КОМПЛЕКСУ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК

Під час проведення експериментального дослідження визначено, що значущих змін на органному рівні, при тривалому вживанні щурами комплексу харчових добавок, не визначалось. Відмічалось, що мозочок експериментальних тварин не змінював своєї архітекτονіки і топографії у порівнянні з гістотопографією мозочка щурів контрольної групи тварин.

Паралельно з цим визначено, що відбувалась не значуща зміна маси досліджуваного органу. Так, у щурів контрольної групи мозочок, який був відпрепарований від головного мозку, мав масу ($0,184 \pm 0,08$) г. Після: 1 тижня прийому комплексу харчових добавок маса мозочка складала ($0,191 \pm 0,06$) г; 4 тижня – ($0,178 \pm 0,04$) г; 8 тижня – ($0,188 \pm 0,06$) г; 12 тижня ($0,196 \pm 0,08$) г; і 16 тижня маса мозочка становила ($0,186 \pm 0,06$) г. Провівши за допомогою методу варіаційної статистики аналіз, визначається, що статистично значущої різниці при $p < 0,05$, у порівнянні з контрольною групою тварин, не встановлено. Зміни маси мозочка щурів у динаміці експериментального дослідження представлені на рисунку 4.1.

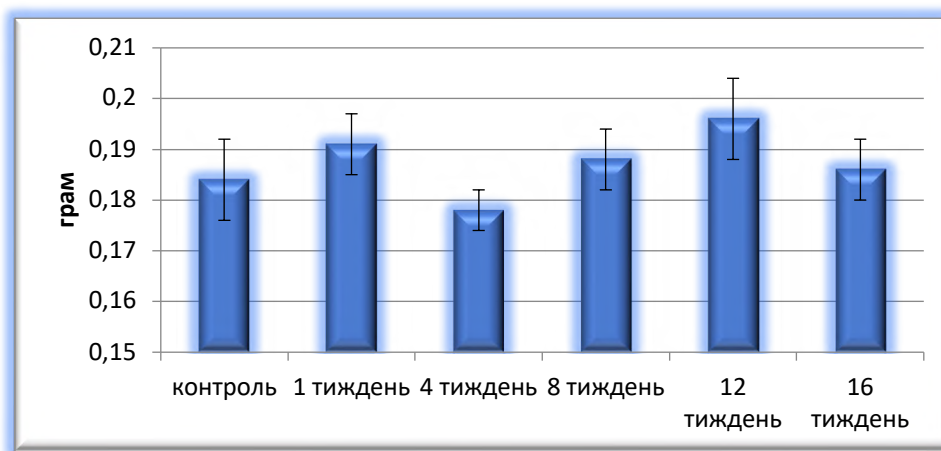


Рисунок 4. 1 – Зміни маси мозочка щурів у динаміці експериментального дослідження

4.1. Морфологічні і морфометричні зміни елементів гемомікроциркуляторного русла мозочка щурів у динаміці експериментального дослідження

4.1.1. Реакція елементів гемомікроциркуляторного русла білої речовини мозочка щурів у динаміці експериментального дослідження.

При проведенні експериментального дослідження визначено, що елементи гемомікроциркуляторного русла мозочка активно реагують на введення комплексу харчових добавок і, відповідно до терміну спостережень за тваринами, мають свої певні закономірності. Аналіз цих змін був проведений окремо, в залежності від розташування мікросудин, а саме: у молекулярному, гангліонарному, зернистому шарах сірої речовини і окремо у білій речовині мозочка в динаміці експериментального дослідження.

Так, на світлооптичному рівні при морфометричному дослідженні встановлено, що *артеріоли* білої речовини щільно пронизували основну речовину і реагували на вживання комплексу харчових добавок процесами вазодилатації і вазоконстрикції. Вже після 1 тижня прийому комплексу харчових добавок середній загальний діаметр артеріол статистично значуще, при $p < 0,05$, збільшувався в 1,04 рази, порівнюючи з контрольними показниками. Після 4 тижнів експериментального дослідження цей показник значуще збільшувався, порівнюючи з групою контролю у 1,13 рази, а проти попереднього терміну спостереження, спостерігалась аналогічна тенденція і середній загальний діаметр артеріол теж збільшувався у 1,09 рази.

Іншою виглядала ситуація після 8 тижня прийому експериментальними тваринами комплексу харчових добавок. Так, середній загальний діаметр артеріол статистично значуще не відрізнявся від показників контрольної групи тварин, але, як порівняти з попереднім терміном спостереження, він значуще, при $p < 0,05$, зменшувався в 1,14 рази.

Після 12 тижня експериментального дослідження нами знову визначені процеси розширення артеріол і, у порівнянні з контрольною групою тварин,

загальний середній діаметр артеріол збільшувався в 1,09 рази, а у порівнянні з попереднім терміном спостереження, в 1,1 рази при $p < 0,05$.

На кінець експериментального дослідження (16 тиждень) навпаки спостерігалось достовірне зменшення показника загального середнього діаметру артеріол, порівнюючи з контрольними показниками (у 1,16 рази), так і у порівнянні з попереднім терміном спостереження (у 1,27 рази). Такі зміни, на нашу думку, дуже негативно впливають на процеси кровообігу і визначаються порушенням мікроциркуляції як на внутрішньосудинному рівні, так і на позасудинному рівні (рис. 4. 2).

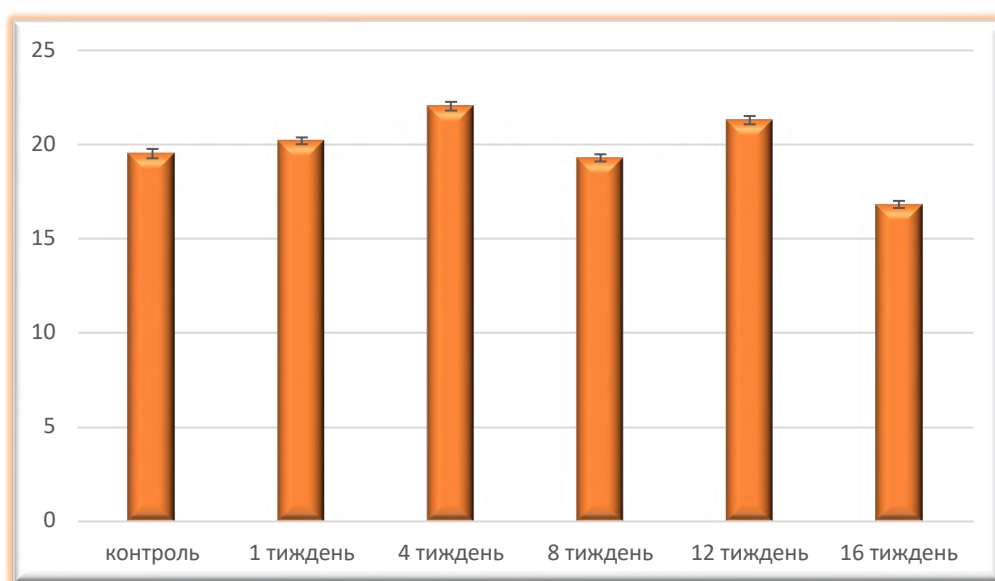


Рисунок 4. 2 – Зміни середніх показників загального діаметру артеріол білої речовини мозочка щурів в динаміці експериментального дослідження

Для детального аналізу процесів порушень гемодинаміки на рівні артеріол білої речовини мозочка щурів нами визначені зміни показника їх середнього діаметру просвітів. Так, після 1 тижня прийому комплексу харчових добавок цей показник, у порівнянні з контрольними показниками, значуще, при $p < 0,05$, незначно, в 1,02 рази, зменшувався. Після 4 тижня експериментального дослідження це показник, навпаки, збільшувався у 1,03 рази, як порівняти з групою контролю, і у 1,04 рази з показниками попереднього терміну спостереження. По закінченню 8 тижня експерименту визначено, що середній

показник діаметру просвітів артеріол знову зменшувався, як за показниками контрольної групи, так і за аналогічними показниками попереднього терміну спостереження, відповідно в 1,01 і 1,04 рази. Починаючи з 12 тижня експерименту, цей показник став збільшуватися, порівнюючи з контролем у 1,09 рази, а проти попереднього терміну спостереження у 1,11 рази. По закінченню 16 тижнів експерименту визначена значуща тенденція до збільшення показника середнього діаметра просвітів артеріол (починаючи з 12 тижня спостереження) і, порівнюючи з групою контролю, цей показник збільшувався в 1,13 рази, а проти попереднього терміну спостереження, в 1,03 рази (рис. 4. 3).

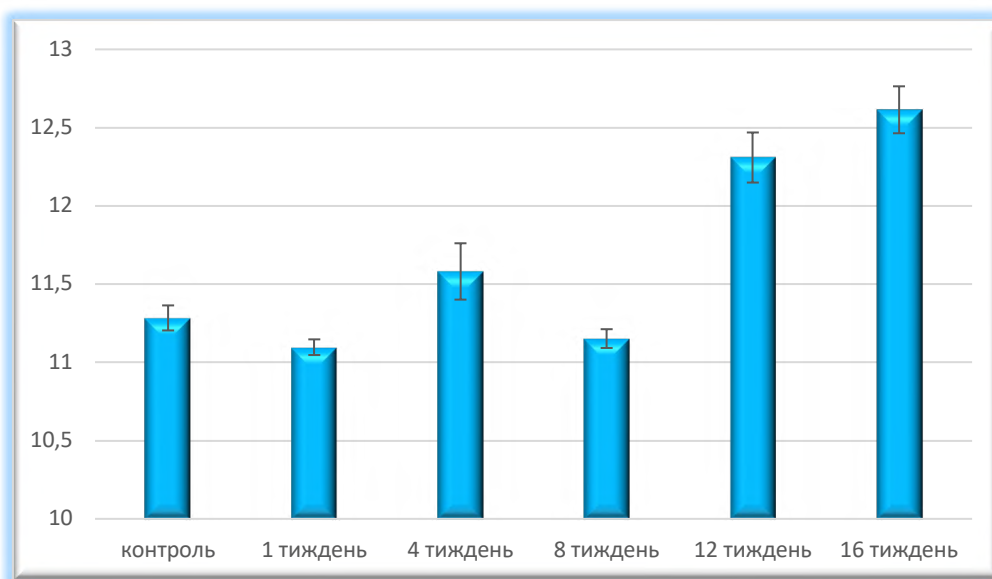


Рисунок 4. 3 – Зміни середніх показників діаметру просвітів артеріол білої речовини мозочка щурів у динаміці експериментального дослідження

Після ґрунтовного аналізу середніх показників загального діаметру і діаметру просвітів артеріол білої речовини мозочка, нами були встановлені морфометричні показники середньої товщини стінки артеріол. Так, після 1 тижня експериментального дослідження визначено, що середній показник товщини стінки артеріол незначно зменшувався, при $p < 0,05$, у 1,02 рази проти групи контролю. Після 4 тижня експериментального дослідження цей показник навпаки збільшувався, порівнюючи як з показниками контрольної групи тварин (у 1,03 рази), так і з аналогічними показниками попереднього терміну

спостереження (в 1,04 рази). Після 8 тижнів введення експериментальним тваринам комплексу харчових добавок встановлено, що середній показник товщини стінки артеріол зменшувався, при $p < 0,05$, у 1,02 рази проти групи контролю і в 1,04, як порівняти з попереднім терміном спостереження. Після закінчення 12 тижня експерименту цей показник починав збільшуватись, порівнюючи з контролем, у 1,09 рази, а, як порівняти з попереднім терміном спостереження, в 1,11 рази. По закінченню 16 тижнів експерименту також, як і з середнім показником просвіту артеріол, визначалась значуща тенденція до збільшення показника середньої товщини судинної стінки і, проти групи контролю, цей показник збільшувався в 1,12 рази, а, як порівняняти з попереднім терміном спостереження, в 1,03 рази (рис. 4. 4).

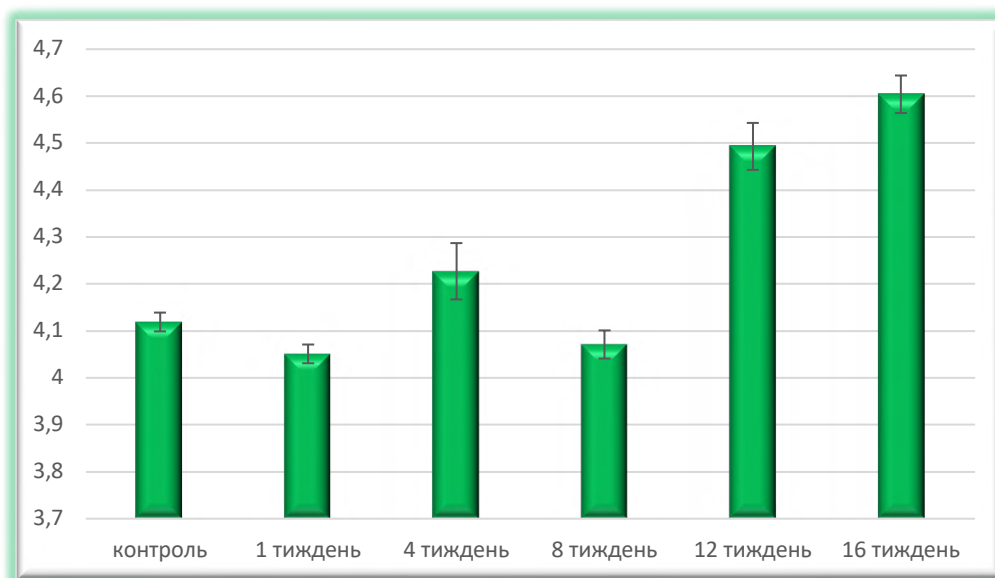


Рисунок 4. 4 – Зміни середніх показників товщини судинної стінки артеріол білої речовини мозочка щурів у динаміці експериментального дослідження

Таким чином, провівши морфометричний аналіз реакції артеріол як резистивної ланки гемомікроциркуляторного русла білої речовини в динаміці експериментального дослідження і використавши метод встановлення кореляційних зв'язків визначено, що пряма залежність між змінами середніх показників загального діаметру артеріол і середніми діаметрами просвітів

артеріол відсутня, як між середніми показниками товщини судинної стінки. Це, на нашу думку, свідчить про те, що процеси вазодилатації і вазоконстрикції артеріол білої речовини мозочка щурів ніяким чином не пов'язані з потовщенням або стоншенням стінки артеріол і розширенням або звуженням їх просвіту, а пов'язані з гідростатичним тиском, якій змінюється у білій речовині мозочка щурів під впливом комплексу харчових добавок.

Досліджуючи *капіляри* білої речовини мозочка щурів, як обмінну ланку гемомікроциркуляторного русла, нами визначена їхня реакція на введення комплексу харчових добавок у різні терміни експериментального дослідження. Так, після 1 тижня експерименту встановлено, що капіляри спазмувались а, їх середній показник загального діаметру просвітів зменшувався у 1,23 рази, порівнюючи з контрольними показниками при $p < 0,05$. Після 2 тижня експериментального дослідження визначається стрімке збільшення середнього показника загального діаметра капілярів у 1,62 рази, порівнюючи з контрольними показниками і в 1,99 рази проти показників попереднього терміну спостереження. По закінченню 8 тижня введення експериментальним тваринам комплексу харчових добавок визначалось, що капіляри білої речовини мозочка знову спазмувались, що проявлялось у зменшенні середнього загального діаметру у 1,19 рази проти групи контролю та значуще при $p < 0,05$ у 1,91 рази, порівнюючи з аналогічними показниками попереднього терміну експериментального дослідження.

На відміну від термінів експериментального дослідження з 1 по 8 тижні включно, після 12 тижня експерименту встановлено, що показник середнього загального діаметру капілярів мав тенденцію до зменшення і, порівнюючи з контрольними показниками, був меншим у 1,12 рази проти групи контролю, але, порівнюючи з аналогічними показниками попереднього терміну спостереження, навпаки збільшився теж у 1,12 рази.

Після закінчення 16 тижня експерименту встановлено, що, як порівняти з попереднім терміном спостереження, показник середнього загального діаметру

незначно збільшився в 1,06 рази і статистично значуще, при $p < 0,05$, не відрізнявся від аналогічного показника у контрольній групі тварин (рис. 4. 5).

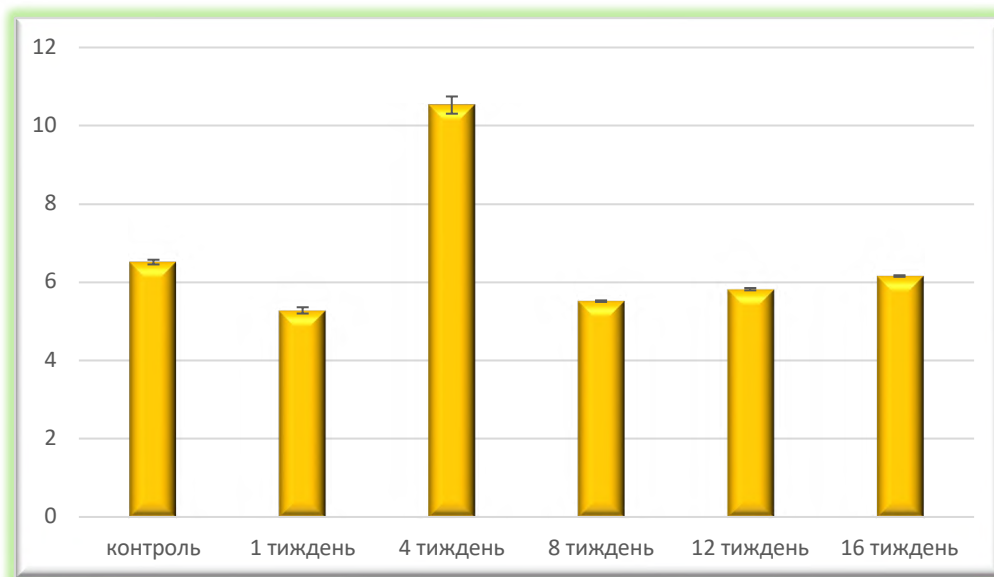


Рисунок 4. 5 – Зміни середніх показників загального діаметру капілярів білої речовини мозочка щурів у динаміці експериментального дослідження

При морфометричному аналізі показників середнього діаметру просвітів капілярів білої речовини мозочка щурів визначено, що після 1 тижня експериментального дослідження цей показник, порівнюючи контрольними показниками, зменшувався в 1,15 рази, таким чином зменшуючи їх пропускну спроможність і порушуючи процеси кровообігу. По закінченню 4 тижня експерименту цей показник значуще, при $p < 0,05$, збільшувався в 1,51 рази проти контрольних показників, і в 1,74 рази, порівнюючи з аналогічними показниками попереднього терміну спостереження. Зворотна реакція капілярів відбувається по закінченню 8 тижня експерименту: показник середнього діаметру просвітів капілярів зменшується, порівнюючи з контрольними показниками в 1,29 рази, так і проти попереднього терміну спостереження в 1,93 рази.

Також визначено, що після 12 тижня введення комплексу харчових добавок експериментальним тваринам середній діаметр просвіту капілярів білої речовини мозочка щурів продовжував зменшуватися (у 1,22 рази), порівнюючи з групою контролю, але не значно збільшувався (в 1,07 рази) проти

попереднього терміну спостереження. На момент закінчення експерименту (16 тиждень) показник, що аналізувався, був меншим за контрольний у 1,16 рази, але більшим від показника у попередній групі спостереження в 1,07 рази. Таким чином, на момент завершення експериментального дослідження показник, що вивчався, не сягав показників контрольної групи тварин (рис. 4. 6).

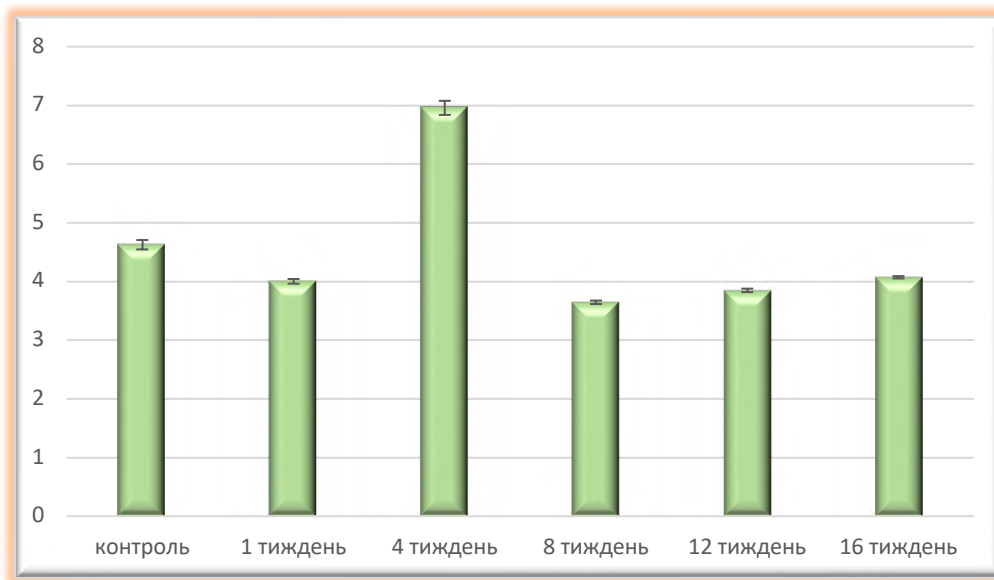


Рисунок 4. 6 – Зміни середніх показників загального діаметру просвітів капілярів білої речовини мозочка щурів у динаміці експериментального дослідження

Аналізуючи морфометричні зміни середніх показників товщини судинної стінки капілярів білої речовини мозочка щурів у динаміці експериментального дослідження слід зауважити, що після 1 тижня експерименту цей показник зменшувався у 1,09 рази, порівнюючи з групою контролю, при $p < 0,05$. Після 4 тижня експериментального дослідження цей показник навпаки збільшувався як проти показників контрольної групи тварин (у 1,63 рази), так і проти аналогічних показників попереднього терміну спостереження (у 1,75 рази). Після 8 тижнів введення експериментальним тваринам комплексу харчових добавок встановлено, що середній показник товщини стінки капілярів зменшувався, при $p < 0,05$, у 1,19 рази проти групи контролю і в 1,91 рази, порівнюючи з попереднім терміном спостереження. Після закінчення 12 тижня експерименту цей показник продовжував

знижуватись, порівнюючи з контролем, у 1,13 рази, а проти попереднього терміну спостереження, навпаки, збільшувався в 1,07 рази. По закінченню 16 тижнів експерименту також, як і з середнім показником просвіту капілярів визначалась значуща тенденція до зменшення показника середньої товщини судинної стінки і, порівнюючи з групою контролю, цей показник зменшувався в 1,06 рази, а проти попереднього терміну спостереження, навпаки, збільшувався в 1,06 рази (рис. 4. 7).

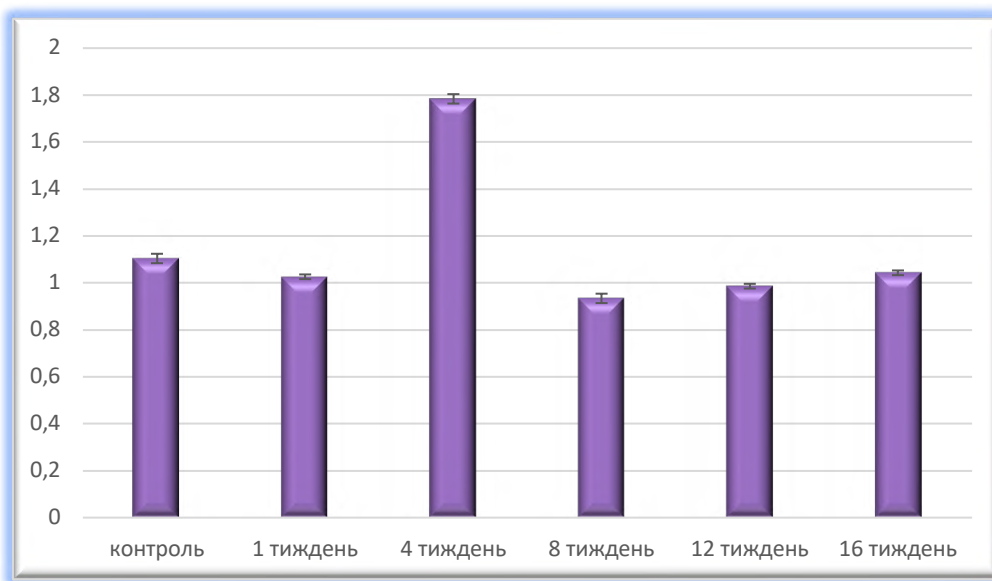
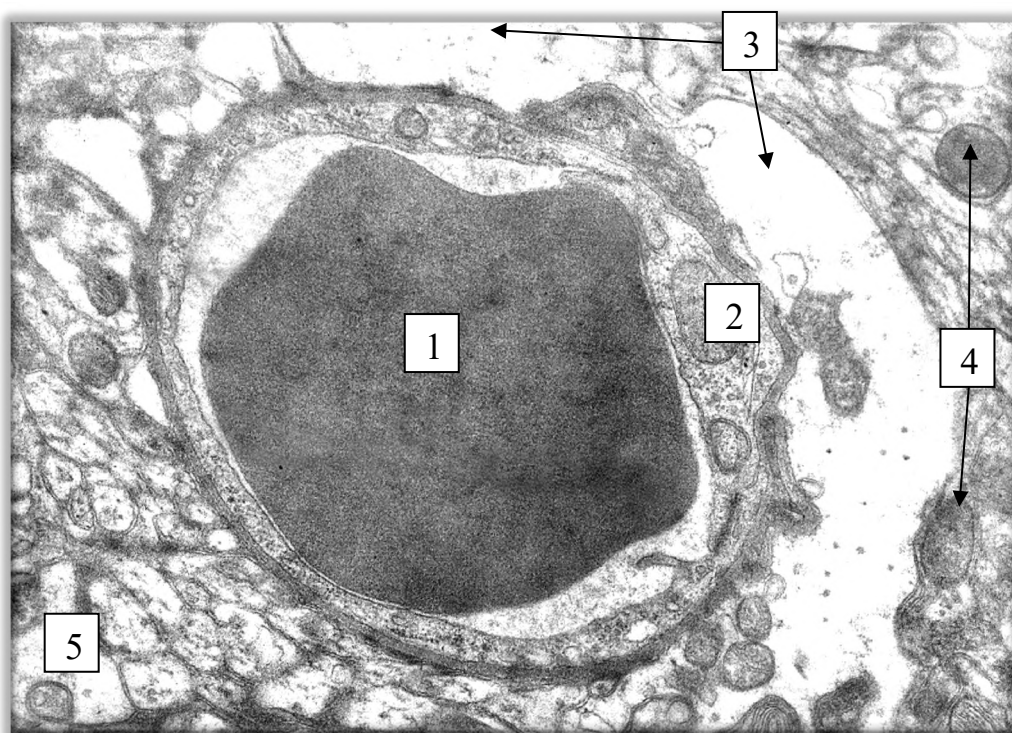


Рисунок 4. 7 – Зміни середніх показників товщини судинної стінки капілярів білої речовини мозочка щурів у динаміці експериментального дослідження

Таким чином, капіляри білої речовини мозочка щурів як резистивна ланка гемомікроциркуляторного русла реагували по-різному в результаті компенсаторно-приспосувальних процесів у оточуючих тканинах білої речовини мозочка: спостерігались процеси вазоконстрикції на ранніх стадіях експериментального дослідження, вазодилатації після 4 тижня експерименту з послідовним спазмом цих мікросудин, який фіксувався і на кінець експериментального дослідження. Такі зміни, на нашу думку, створюють морфологічні передумови для розвитку явищ ішемії у білій речовині мозочка.

Також, вищеописані явища підтверджуються на ультрамікроскопічному рівні. Зафіксовано, що найбільшого розширення капіляри зазнавали після 4

тижня експерименту, на електронограмах візуалізувалось, що судинна стінка не мала відмінностей у своїй будові і відповідала аналогічній будові у щурів контрольної групи. Але, поряд із капілярами, визначались спустілі ділянки, які, напевно, були заповнені тканинною рідиною і, завдяки гідростатичним явищам, капіляри мали змогу до розширення. Паралельно визначено, що еритроцити у просвітах капілярів мали неправильну форму і займали майже увесь просвіт мікросудини. Таким чином, можливо припустити про початок формування класичного сладжа (рис. 4. 8).



Умовні позначки: 1 – еритроцит у просвіті капіляра; 2 – судинна стінка капіляра; 3 – спустілі ділянки; 4 – перерізи нервових відростків; 5 – елементи оточуючого нейропіля.

Рисунок 4.8 – Ультраструктурна організація капілярів і оточуючого нейропіля білої речовини мозочка щурів після 4 тижня експериментального дослідження.

Електронограма. Збільшення: 14000.

Досліджуючи **венули** білої речовини мозочка щурів, як ємнісну ланку гемомікроциркуляторного русла, нами також визначена їхня реакція на введення комплексу харчових добавок у різні терміни експериментального

дослідження. Так, на відміну від артеріол і капілярів, венули реагували по-іншому, але також спостерігались явища вазодилатації і вазоконстрикції. Після 1 тижня експериментального дослідження середній загальний діаметр венул статистично значуще, при $p < 0,05$, збільшувався в 1,06 рази, порівнюючи з контрольними показниками. Після 4 тижнів експериментального дослідження цей показник значуще зменшувався проти групи контролю в 1,06 рази, а порівнюючи з попереднім терміном спостереження, спостерігалась тенденція до збільшення середнього загального діаметру венул у 1,04 рази.

Іншою виглядала ситуація після 8 тижня прийому експериментальними тваринами комплексу харчових добавок. Так, середній загальний діаметр венул статистично значуще, при $p < 0,05$, збільшувався, порівнюючи з показниками контрольної групи тварин у 1,15 рази, і проти попереднього терміну спостереження, він значуще, при $p < 0,05$, теж збільшувався в 1,18 рази.

Після 12 тижня експериментального дослідження нами знову визначені процеси розширення венул і проти контрольної групи тварин, загальний середній діаметр венул збільшувався в 1,02 рази, а порівнюючи з попереднім терміном спостереження, навпаки зменшився в 1,13 рази, при $p < 0,05$.

На кінець експериментального дослідження (16 тижень) спостерігалось достовірне збільшення показника загального середнього діаметру венул, порівнюючи як з контрольними показниками (в 1,19 рази), так і проти попереднього терміну спостереження (в 1,16 рази). Такі зміни дуже негативно впливають на процеси кровообігу і визначаються порушеннями мікроциркуляції як на внутрішньосудинному, так і на позасудинному рівнях, які проявляються у вигляді спазмування або розширенням ємнісних елементів гемомікроциркуляторного русла, що у результаті призводить, на нашу думку, до ішемічних процесів у білій речовині мозочка (рис. 4. 9).

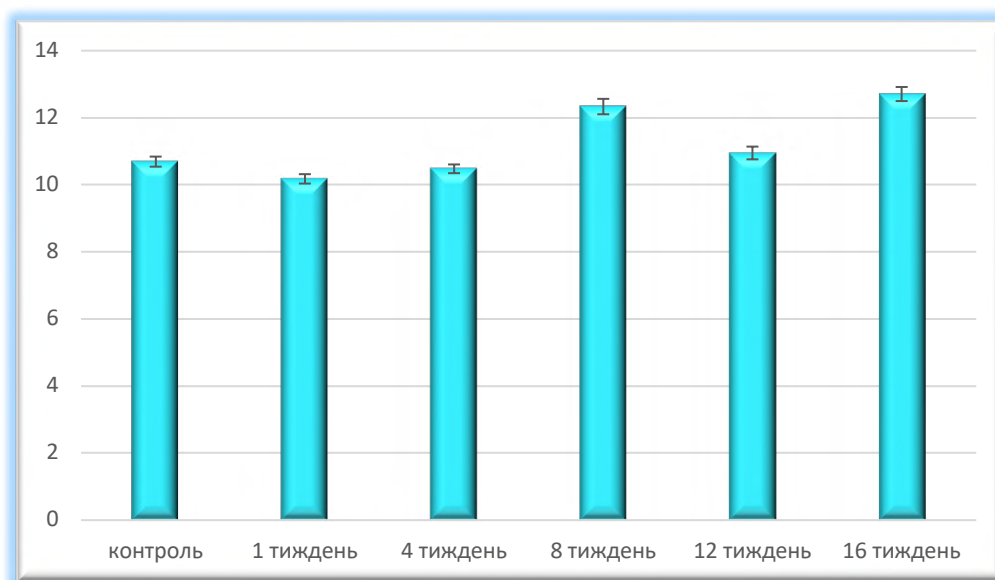


Рисунок 4. 9 – Зміни середніх показників загального діаметру венул білої речовини мозочка щурів у динаміці експериментального дослідження

На рівні венул білої речовини мозочка щурів нами визначені зміни їхнього показника середнього діаметру просвітів. Так, після 1 тижня прийому комплексу харчових добавок, цей показник, порівнюючи з контрольними показниками, значуще, при $p < 0,05$, незначно, в 1,06 рази зменшувався. Після 4 тижня експериментального дослідження це показник теж зменшувався в 1,02 рази проти групи контролю і в 1,04 рази, порівнюючи з показниками попереднього терміну спостереження. По закінченню 8 тижня експерименту визначено, що середній показник діаметру просвітів венул значно збільшувався як з показниками контрольної групи, так і з аналогічними показниками попереднього терміну спостереження, відповідно в 1,15 і 1,19 рази. Починаючи з 12 тижня експерименту цей показник починав збільшуватись, порівнюючи з контролем у 1,02 рази, а проти попереднього терміну спостереження, навпаки, зменшувався в 1,13 рази. По закінченню 16 тижнів експерименту визначена значуща тенденція до збільшення показника середнього діаметра просвітів венул (починаючи з 12 тижня спостереження), порівнюючи з групою контролю, цей показник збільшувався в 1,19 рази, а проти попереднього терміну спостереження, в 1,16 рази (рис. 4. 10).

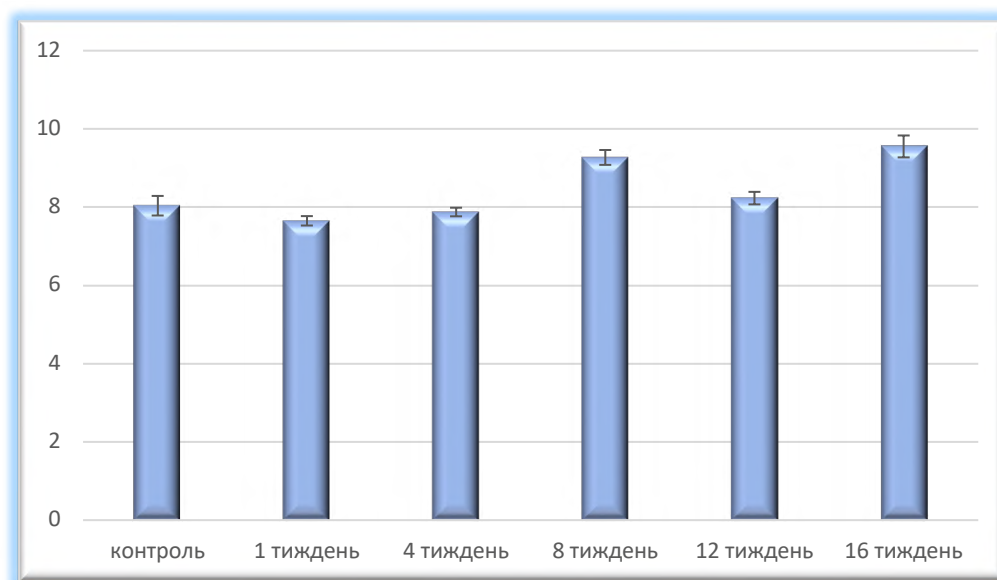


Рисунок 4. 10 – Зміни середніх показників діаметру просвітів венул білої речовини мозочка щурів у динаміці експериментального дослідження

Після аналізу середніх показників загального діаметру і діаметру просвітів венул білої речовини мозочка, нами були встановлені морфометричні показники середньої товщини їхньої стінки. Так, після 1 тижня експериментального дослідження, визначено, що середній показник товщини стінки венул незначно зменшувався, при $p < 0,05$, у 1,05 рази, порівнюючи з групою контролю. Після 4 тижня експериментального дослідження цей показник продовжував зменшуватись, порівнюючи з показниками контрольної групи тварин (у 1,03 рази), а проти аналогічних показників попереднього терміну спостереження, збільшився в 1,04 рази. Після 8 тижнів введення експериментальним тваринам комплексу харчових добавок встановлено, що середній показник товщини стінки венул значно збільшувався, при $p < 0,05$, у 1,16 рази, порівнюючи з групою контролю і в 1,18 проти попереднього терміну спостереження. Після закінчення 12 тижня експерименту цей показник починав збільшуватись, порівнюючи з контролем, у 1,03 рази, а проти попереднього терміну спостереження, зменшувався в 1,13 рази. По закінченню 16 тижнів експерименту як і з середнім показником просвіту венул, також визначалась значуща тенденція до збільшення показника середньої товщини судинної стінки і, порівнюючи з

групою контролю, цей показник збільшувався в 1,19 рази, а проти попереднього терміну спостереження, в 1,17 рази (рис. 4.11).

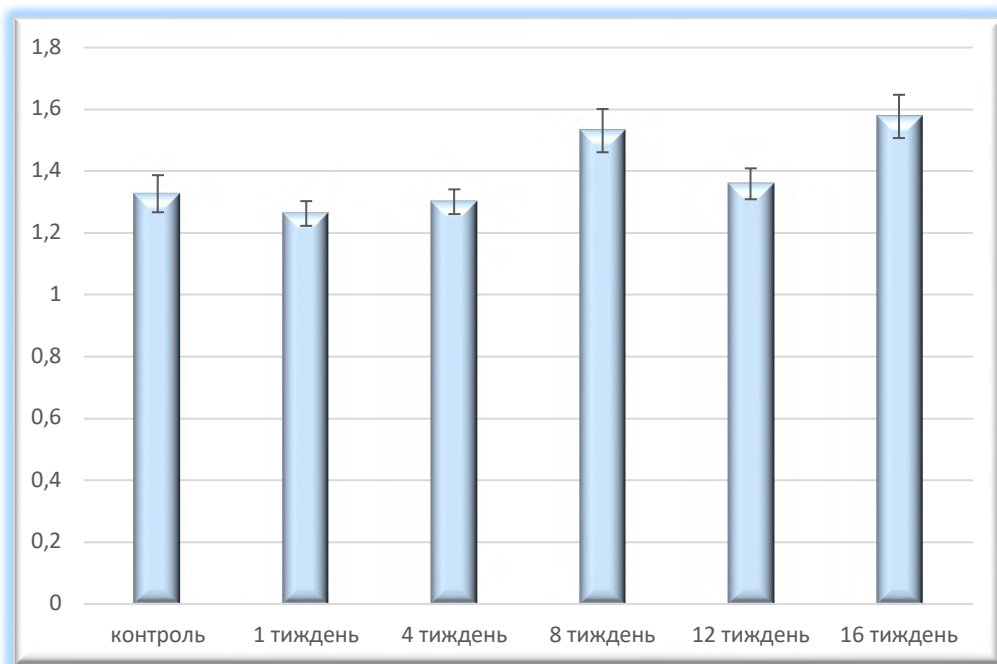
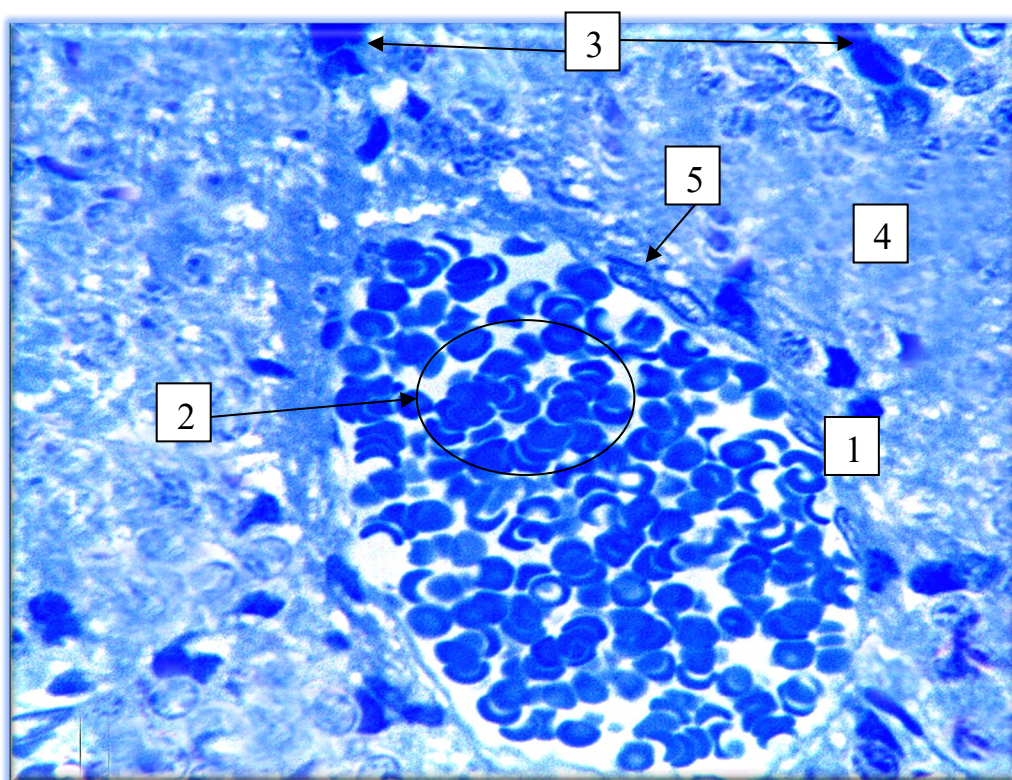


Рисунок 4. 11 – Зміни середніх показників товщини судинної стінки венул білої речовини мозочка щурів ц динаміці експериментального дослідження

На світлооптичному рівні визначалось, що венули білої речовини мозочка щурів в динаміці експерименту змінювали як структуру своєї стінки, так і структуру вмісту, який візуалізувався в її просвіті. У період експерименту з 1 по 4 тижні включно особливих відмінностей у структурі судинної стінки венул, порівнюючи з контролем, не виявлялось. Після 8 тижня експерименту у структурі судинної стінки і оточуючого нейропіля виявлялись деструктивні зміни. Венули стискалися оточуючим нейропілем і визначались як структури більш округлої форми, і в складі їхньої стінки знаходились ендотеліоцити, розташовані в хаотичному порядку на базальній мембрані і вкриті зовні не суцільним шаром перицитів з різнонаправленими відростками. Вміст, який візуалізувався у просвіті, мав ознаки аглютинації, деякі еритроцити утворювали так званий «монетний стовпчик», а поруч розташовані посткапілярні венули були щільно заповнені форменими елементами (рис. 4.12).



Умовні позначки: 1 – стінка венули; 2 – еритроцити у просвіті венули з ознаками аглютинації; 3 – посткапілярні венули; 4 – нейропіль білої речовини мозочка; 5 – ядра ендотеліоцитів.

Рисунок 4. 12 – Венула білої речовини мозочка щурів після 8 тижня введення комплексу харчових добавок. Напівтонкий зріз. Забарвлення: метиленовим синім. Зб.: ок.10, об. 100 (масляна імерсія).

Таким чином, проаналізувавши реакцію венул білої речовини мозочка щурів як ємнісну ланку гемомікроциркуляторного русла, слід відзначити, що на ранніх стадія експериментального дослідження (1-4 тижні) процеси вазодилатації і вазоконстрикції відбуваються, в основному, за рахунок розширення просвіту венул, що безпосередньо є наслідком їх ішемії. Після 8 тижня дослідження спостерігається різкий стрибок середнього показника загального діаметра венул, який вже пов'язаний як з ішемічними проявами, так і з розширенням товщини судинної стінки венул. Паралельно з цим визначається, що до кінця спостереження венули білої речовини мозочка щурів знаходяться у стані вазодилатації.

4.1.2. Реакція елементів гемомікроциркуляторного русла сірої речовини мозочка щурів в динаміці експериментального дослідження.

Більш периферійно розташована, від основних магістральних судин, які забезпечували кровопостачання мозочка, сіра речовина мала свої певні особливості в організації гемомікроциркуляторного русла, хоча була побудована за класичним принципом.

У *зернистому шарі* кори мозочка елементи гемомікроциркуляторного русла на світлооптичному рівні візуалізувались серед нейроцитів: клітин Гольджі 2 типу і клітин-зерен, нервових волокон та оточуючого їх нейропіля. Морфометрично встановлено, що у зернистому шарі кори мозочка, як і в його білій речовині, *артеріоли* по-різному реагували протягом експериментального дослідження. Після 1 тижня прийому комплексу харчових добавок середній загальний діаметр артеріол статистично значуще, при $p < 0,05$, зменшувався у 1,03 рази, порівнюючи з контрольними показниками. Після 4 тижнів експериментального дослідження цей показник значуще збільшувався, порівнюючи з групою контролю, в 1,03 рази, а проти попереднього терміну спостереження, визначалася аналогічна тенденція, і середній загальний діаметр артеріол теж збільшувався в 1,06 рази.

Іншою виглядала ситуація після 8 тижня прийому експериментальними тваринами комплексу харчових добавок. Так, середній загальний діаметр артеріол статистично значуще зменшувався, порівнюючи з показниками контрольної групи тварин, та, як порівняти з попереднім терміном спостереження, він значуще, при $p < 0,05$, зменшувався в 1,06 рази.

Після 12 тижня експериментального дослідження нами знову визначено процеси розширення артеріол і, порівнюючи з контрольною групою тварин, загальний середній діаметр артеріол збільшувався в 1,08 рази, а проти попереднього терміну спостереження, в 1,12 рази, при $p < 0,05$.

На завершення експериментального дослідження (16 тижень), навпаки, спостерігалось достовірне збільшення показника загального середнього

діаметру артеріол як проти контрольних показників у 1,11 рази, так порівнюючи з попереднім терміном спостереження в 1,03 рази (рис. 4.13).

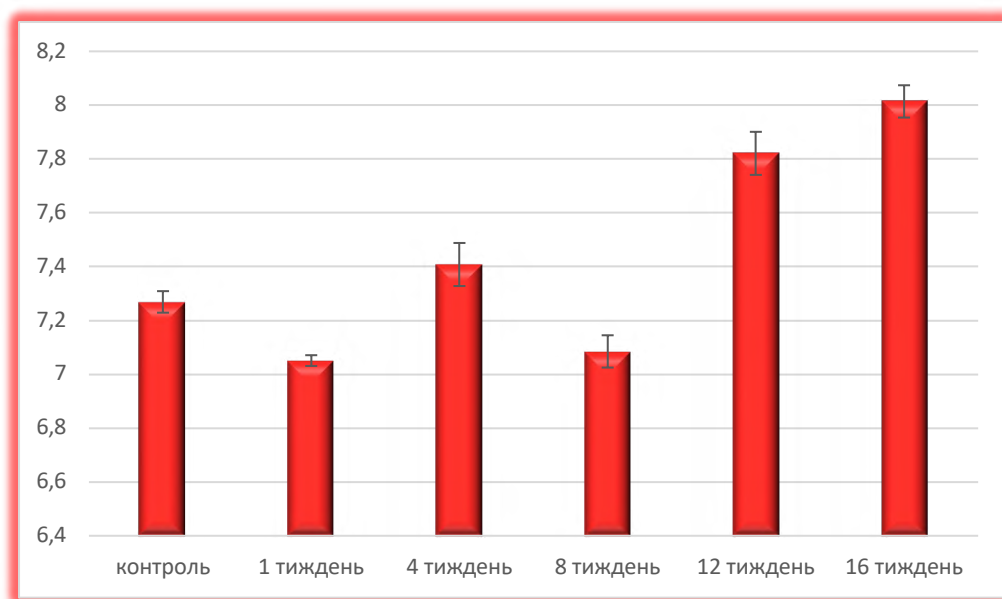
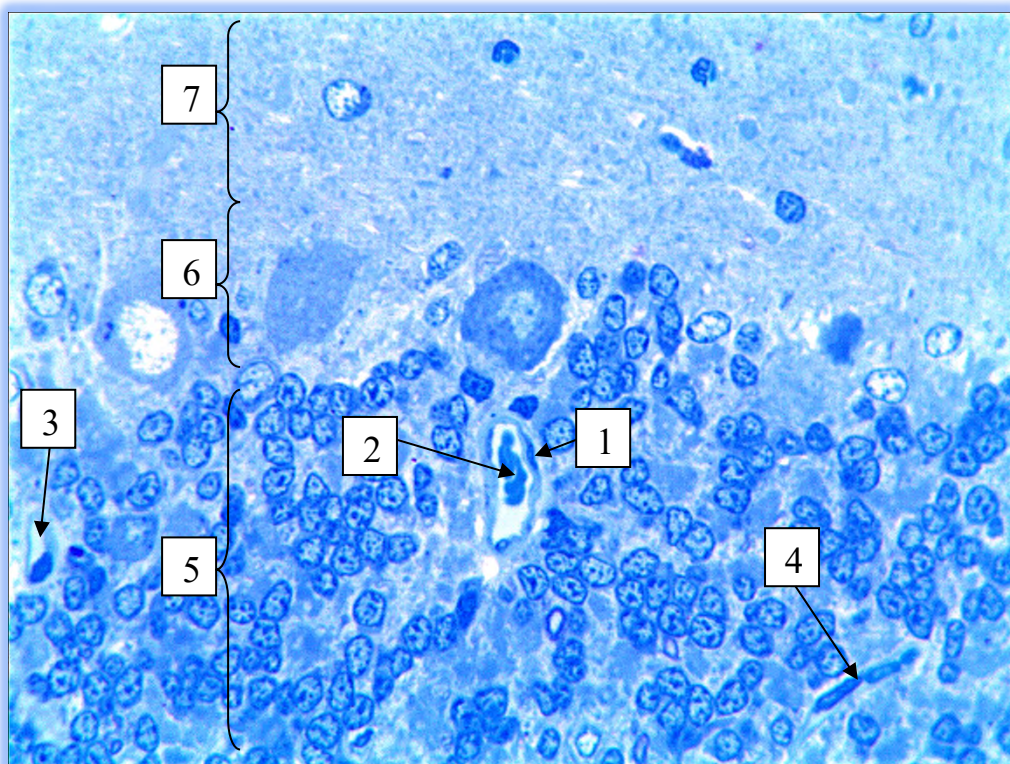


Рисунок 4. 13 – Зміни середніх показників загального діаметру артеріол зернистого шару сірої речовини мозочка щурів у динаміці експериментального дослідження

На світлооптичному рівні, на гістологічних препаратах артеріоли протягом експерименту візуалізувались у різних функціональних станах: після 1 тижня спостерігались явища вазоконстрикції, а вже після 4 тижня вживання щурами комплексу харчових добавок візуалізувались явища вазодилатації. Після 8 тижня експерименту візуалізувались явища вазоконстрикції з гіпергідратацією нейропіля, яка фіксувалась на гістологічних препаратах та спустілі білі проміжки серед нейроцитів і гліоцитів. Паралельно з цими процесами, нами встановлено, що у просвітах артеріол починав формуватись класичний складж-феномен з аглютинацією еритроцитів, що, на нашу думку, пов'язано з підвищенням в'язкості крові, що у свою чергу утруднює її перфузію через мікросудини, а у даному випадку, через артеріоли (рис. 4.14).



Умовні позначки: 1 – артеріола; 2 – еритроцити у просвіті артеріоли з ознаками аглютинації; 3 – венули; 4 – капіляр; 5 – зернистий шар сірої речовини мозочка; 6 – гангліонарний шар сірої речовини мозочка; 7 – молекулярний шар сірої речовини мозочка.

Рисунок 4. 14 – Внутрішньосудинні і позасудинні порушення мікроциркуляції у зернистому шарі сірої речовини мозочка щурів після 8 тижня введення комплексу харчових добавок. Напівтонкий зріз. Забарвлення: метиленовим синім. Зб.: ок.10, об. 40.

У проміжку експериментального дослідження, починаючи з 12 тижня і закінчуючи 16 тижнями, на гістологічних препаратах візуалізувалися явища вазодилатації артеріол з подальшими внутрішньосудинними і позасудинними розладами.

Провівши морфометричний аналіз змін середнього діаметру просвітів артеріол зернистого шару кори мозочка експериментальних тварин, нами встановлено, що після 1 тижня прийому комплексу харчових добавок цей

показник, порівнюючи з контрольними показниками значуще, при $p < 0,05$, не значно в 1,02 рази зменшувався.

Після 4 тижня експериментального дослідження цей показник, навпаки, збільшувався в 1,05 рази, порівнюючи з групою контролю, і в 1,05 рази проти показників попереднього терміну спостереження. По закінченню 8 тижня експерименту визначено, що середній показник діаметру просвітів артеріол знову зменшувався як порівнюючи з показниками контрольної групи, так і з аналогічними показниками попереднього терміну спостереження відповідно у 1,02 і 1,05 рази.

Починаючи з 12 тижня експерименту цей показник починав збільшуватись, порівнюючи з контролем у 1,11 рази, і проти попереднього терміну спостереження, теж у 1,11 рази. По закінченню 16 тижнів експерименту визначена значуща тенденція до збільшення показника середнього діаметра просвітів артеріол (починаючи з 12 тижня спостереження) і, порівнюючи з групою контролю, цей показник збільшувався в 1,14 рази, а проти попереднього терміну спостереження, в 1,02 рази (рис. 4. 15).

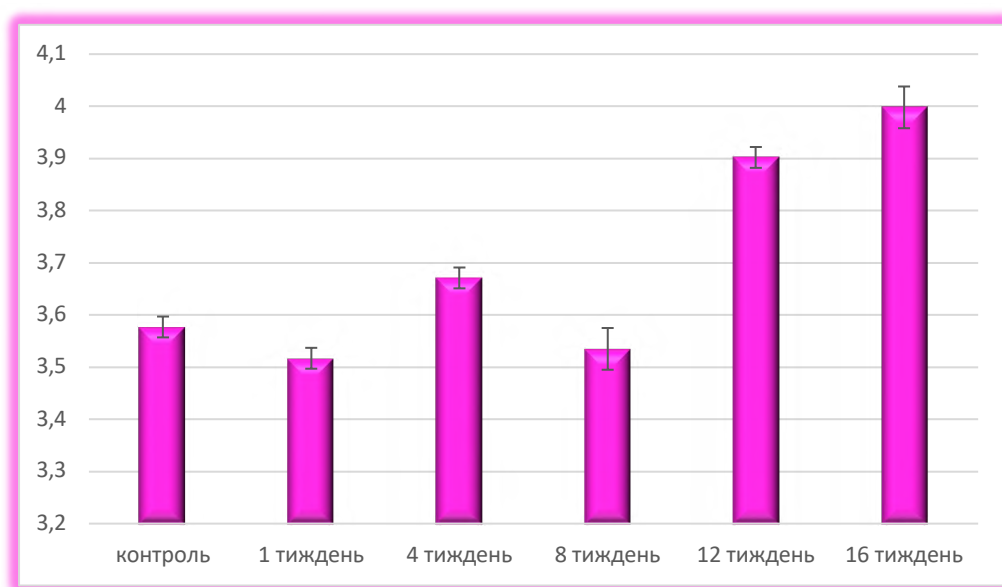


Рисунок 4. 15 – Зміни середніх показників діаметру просвітів артеріол зернистого шару сірої речовини мозочка щурів у динаміці експериментального дослідження

При морфометричному аналізі середніх показників товщини судинної стінки артеріол зернистого шару кори мозочка щурів у динаміці експерименту встановлено, що після 1 тижня експериментального дослідження визначено, що цей показник незначно зменшувався, при $p < 0,05$, у 1,06 рази, порівнюючи з групою контролю. Після 4 тижня експериментального дослідження цей показник, навпаки, збільшувався, порівнюючи як з показниками контрольної групи тварин (у 1,08 рази), так і з аналогічними показниками попереднього терміну спостереження (в 1,07 рази). Після 8 тижнів введення експериментальним тваринам комплексу харчових добавок встановлено, що середній показник товщини стінки артеріол зменшувався, при $p < 0,05$, у 1,06 рази, порівнюючи з групою контролю і в 1,08 проти попереднього терміну спостереження. Після закінчення 12 тижня експерименту, цей показник починав збільшуватися, порівнюючи з контролем у 1,14 рази, а проти попереднього терміну спостереження, в 1,15 рази. По закінченню 16 тижнів експерименту також як і з середнім показником просвіту артеріол визначалась значуща тенденція до збільшення показника середньої товщини судинної стінки і, порівнюючи з групою контролю, цей показник збільшувався в 1,18 рази, а у проти попереднього терміну спостереження, в 1,06 рази (рис. 4.16).

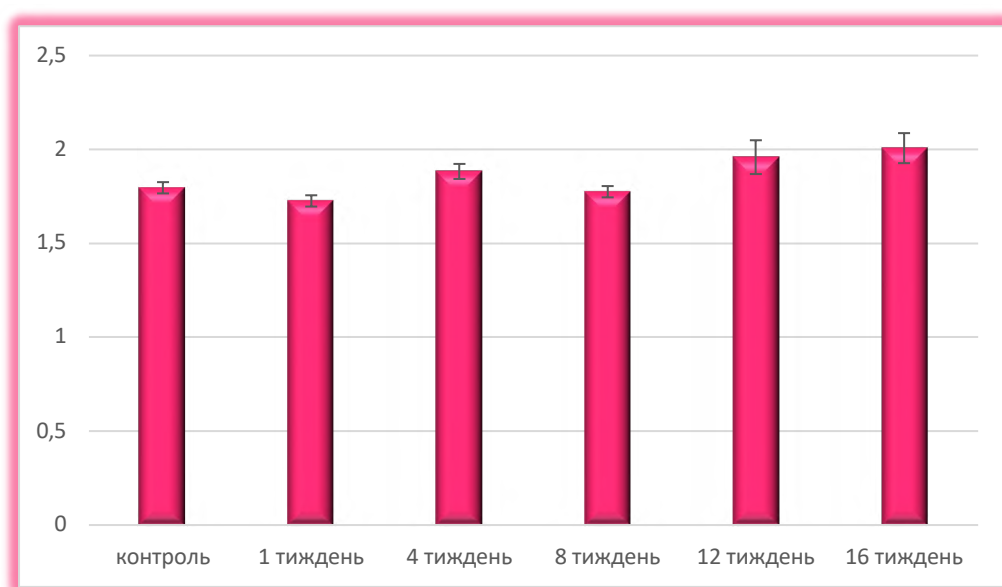
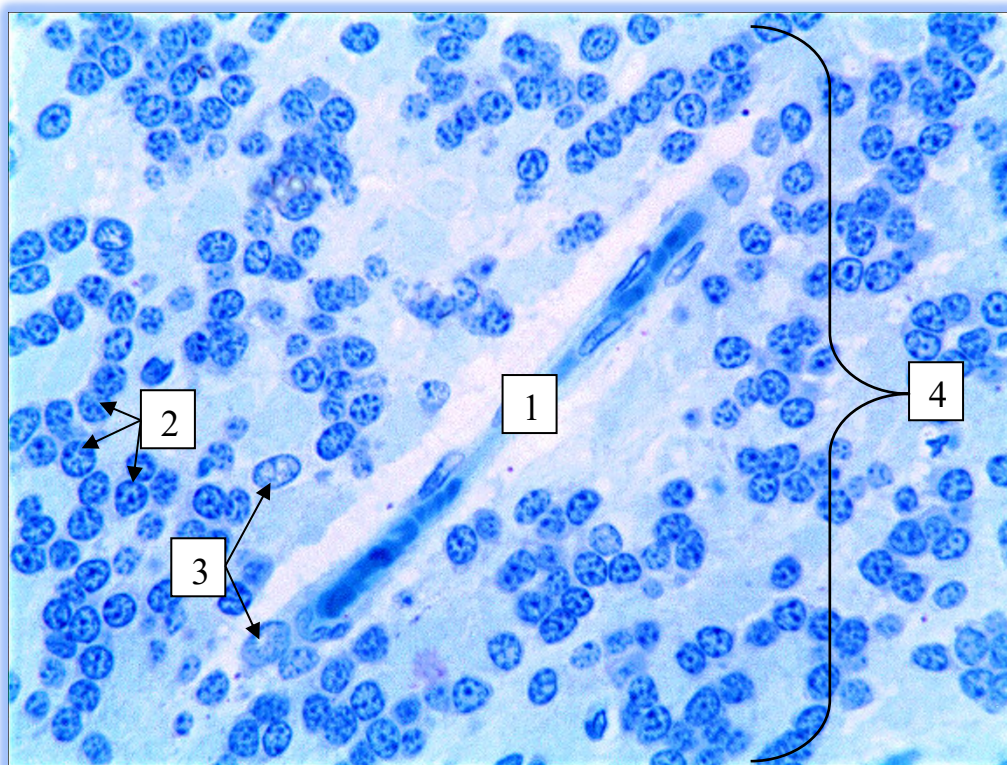


Рисунок 4. 16 – Зміни середніх показників товщини судинної стінки артеріол білої речовини мозочка щурів у динаміці експериментального дослідження

Морфологічно і морфометрично досліджуючи **капіляри** зернистого шару сірої речовини мозочка щурів як обмінну ланку гемомікроциркуляторного русла, нами визначено, що після 1 тижня експерименту встановлено, капіляри спазмувались, а їх середній показник загального діаметру просвітів зменшувався в 1,08 рази, порівнюючи з контрольними показниками, при $p < 0,05$, за рахунок гіпергідратації оточуючого нейропіля (рис. 4. 17).



Умовні позначки: 1 – капіляр; 2 – клітини-зерна; 3 – клітини Гольджі 2 типу; 4 – зернистий шар сірої речовини мозочка.

Рисунок 4. 17 – Позасудинні порушення мікроциркуляції у вигляді гіпергідратації нейропіля зернистого шару сірої речовини мозочка щурів після 1 тижня введення комплексу харчових добавок. Напівтонкий зріз. Забарвлення: метиленовим синім. Зб.: ок.10, об. 40.

Після 2 тижня експериментального дослідження визначається стрімке збільшення середнього показника загального діаметра капілярів у 1,61 рази, порівнюючи з контрольними показниками і в 1,74 проти показників попереднього терміну спостереження. По закінченню 8 тижня введення

експериментальним тваринам комплексу харчових добавок визначалось, що капіляри зернистого шару сірої речовини мозочка знову спазмувались, що проявлялось у зменшенні середнього загального діаметру в 1,18 рази, порівнюючи з групою контролю та значуще, при $p < 0,05$, у 1,91 рази, як порівняти з аналогічними показниками попереднього терміну експериментального дослідження.

На відміну від термінів експериментального дослідження з 1 по 8 тижні включно, після 12 тижня експерименту встановлено, що показник середнього загального діаметру капілярів мав тенденцію до зменшення і, порівнюючи з контрольними показниками, був меншим у 1,13 рази, але, як порівняти з аналогічними показниками попереднього терміну спостереження, навпаки збільшився теж у 1,06 рази.

Після закінчення 16 тижня експерименту встановлено, що, порівнюючи з попереднім терміном спостереження, показник середнього загального діаметру капілярів зменшився в 1,07 рази, порівнюючи з контрольними показниками і статистично значуще, при $p < 0,05$, збільшився в 1,05 рази проти попереднього терміну спостереження (рис. 4. 18).

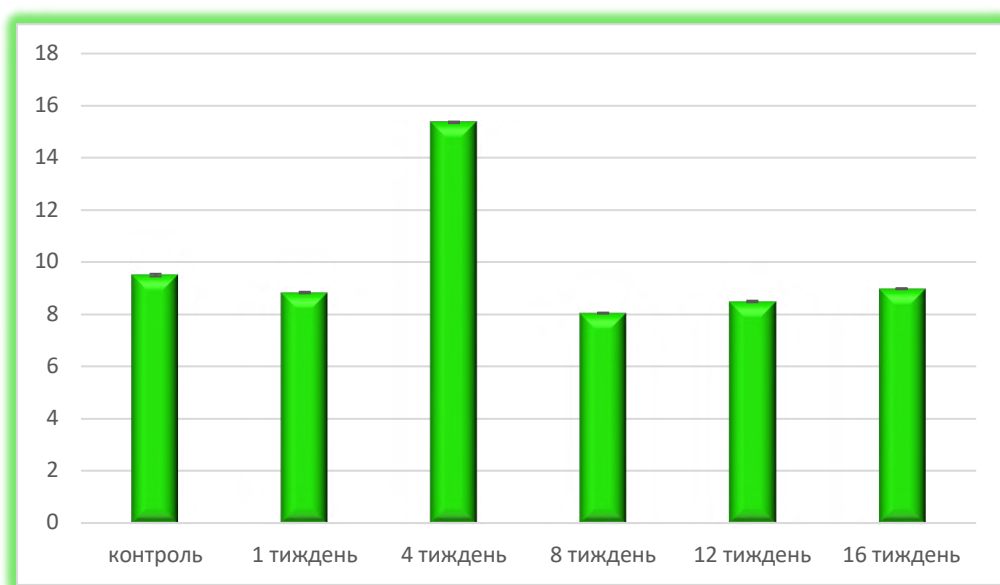
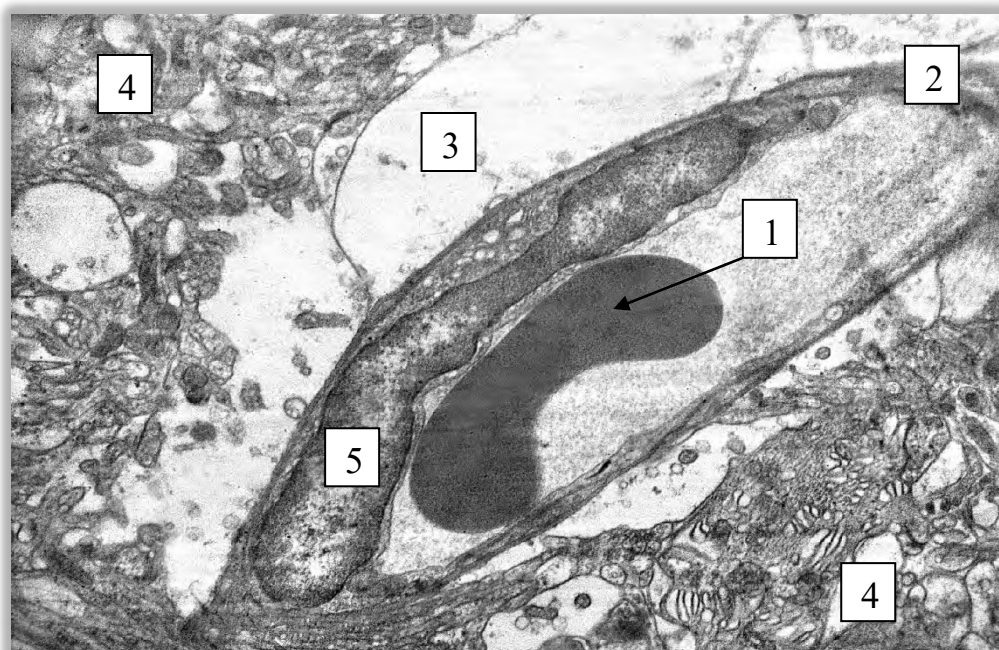


Рисунок 4. 18 – Зміни середніх показників загального діаметру капілярів зернистого шару сірої речовини мозочка щурів у динаміці експериментального дослідження

При морфологічному: на світлооптичному і ультрамікроскопічному рівнях, морфометричному аналізі встановлено зміни капілярів і оточуючої їх тканини і показників середнього діаметру їх просвітів у зернистому шарі сірої речовини мозочка щурів. На ультрамікроскопічних зрізах визначалось, що вже після 1 тижня експериментального дослідження в оточуючій капіляри нейропіля визначаються явища її гіпергідратації. З одного боку від капілярів утворювались вакуолі, які відділяли капіляри від основної речовини, таким чином, притискаючи останні до протилежного боку і знижуючи пропускну спроможність обмінних мікросудин. Ядра ендотеліоцитів у стінці капілярів мали видовжену, розтягнуту форму і посередині утворювали своєрідний місток, який з'єднував протилежні кінці. У самих ядрах візуалізувався як конденсований, так і деконденсований хроматин. У просвіті капілярів визначались еритроцити без ознак аглютинації (рис. 4. 19).



Умовні позначки: 1 – еритроцит у просвіті капіляра; 2 – стінка капіляра; 3 – відростки астроцитів у стані набряку; 4 – елементи оточуючого нейропіля; 5 – ядро ендотеліоциту у стінці капіляра.

Рисунок 4.19 – Ультраструктурна організація капілярів і оточуючого нейропіля зернистого шару сірої речовини мозочка щурів після 1 тижня експериментального дослідження. Електронограма. Збільшення: 14000.

Паралельно з цим, морфометрично визначено, що після 1 тижня експериментального дослідження, показник середнього діаметру просвітів капілярів, порівнюючи з контрольними показниками, зменшувався в 1,09 рази, таким чином підтверджуючи процеси зменшення їх пропускної спроможності і порушуючи процеси кровообміну. По закінченню 4 тижня експерименту цей показник значуще, при $p < 0,05$, збільшувався в 1,62 рази, порівнюючи з контрольними показниками і в 1,74 рази проти аналогічних показників попереднього терміну спостереження. Зворотна реакція капілярів відбувається по закінченню 8 тижня експерименту: показник середнього діаметру просвітів капілярів зменшується, як, порівнюючи з контрольними показниками, у 1,29 рази, так і, як порівняти з попереднім терміном спостереження, у 1,91 рази. Також визначено, що у проміжок з 12-16 тижні експерименту констатувалося, що середній діаметр просвіту капілярів продовжував зменшуватися (в 1,22 та 1,07 рази відповідно), порівнюючи з групою контролю, але не значно збільшувався (в 1,06 рази) проти попереднього терміну спостереження. Таким чином, на момент завершення експериментального дослідження, показник, що вивчався, не сягав показників контрольної групи тварин (рис. 4. 20).

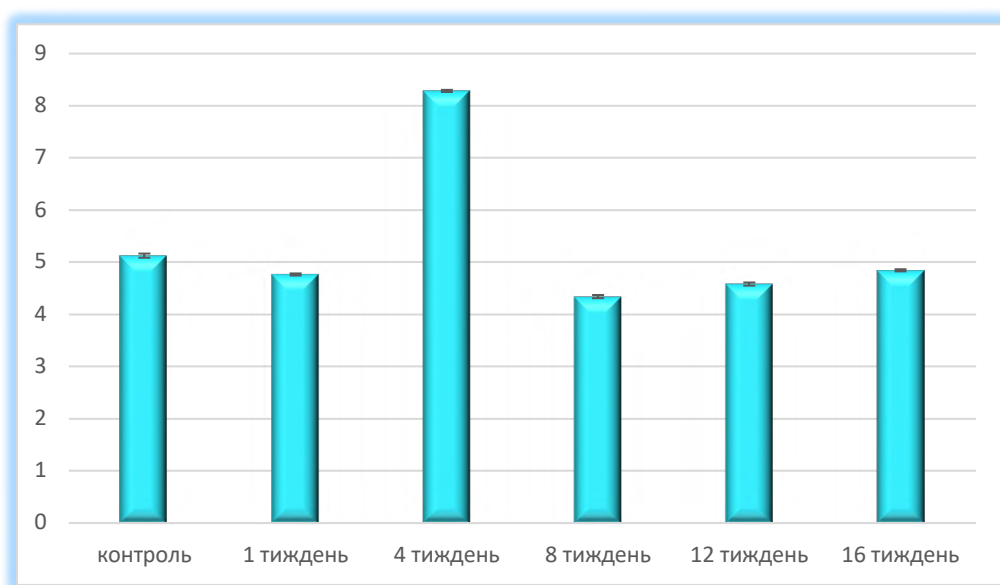


Рисунок 4. 20 – Зміни середніх показників загального діаметру просвітів капілярів зернистого шару сірої речовини мозочка щурів у динаміці експериментального дослідження

Аналізуючи морфометричні зміни середніх показників товщини судинної стінки капілярів зернистого шару сірої речовини мозочка щурів, слід зауважити, що після 1 тижня експерименту цей показник зменшувався у 1,11 рази, порівнюючи з групою контролю, при $p < 0,05$. Після 4 тижня експериментального дослідження цей показник, навпаки, збільшувався, як порівняти з показниками контрольної групи тварин (у 1,62 рази), так і з аналогічними показниками попереднього терміну спостереження (в 1,74 рази). Після 8 тижнів експерименту встановлено, що середній показник товщини стінки капілярів зменшувався, при $p < 0,05$, у 1,18 рази, порівнюючи з групою контролю і в 1,91 рази проти попереднього терміну спостереження. Після закінчення 12 тижня експерименту цей показник продовжував знижуватись, порівнюючи з контролем у 1,12 рази, а, як порівняти з попереднім терміном спостереження, навпаки, збільшувався в 1,05 рази. По закінченню 16 тижнів експерименту як і з середнім показником просвіту капілярів також визначалась значуща тенденція до зменшення показника середньої товщини судинної стінки і, порівнюючи з групою контролю, цей показник зменшувався в 1,09 рази, а проти попереднього терміну спостереження, навпаки, збільшувався в 1,06 рази (рис. 4. 21).

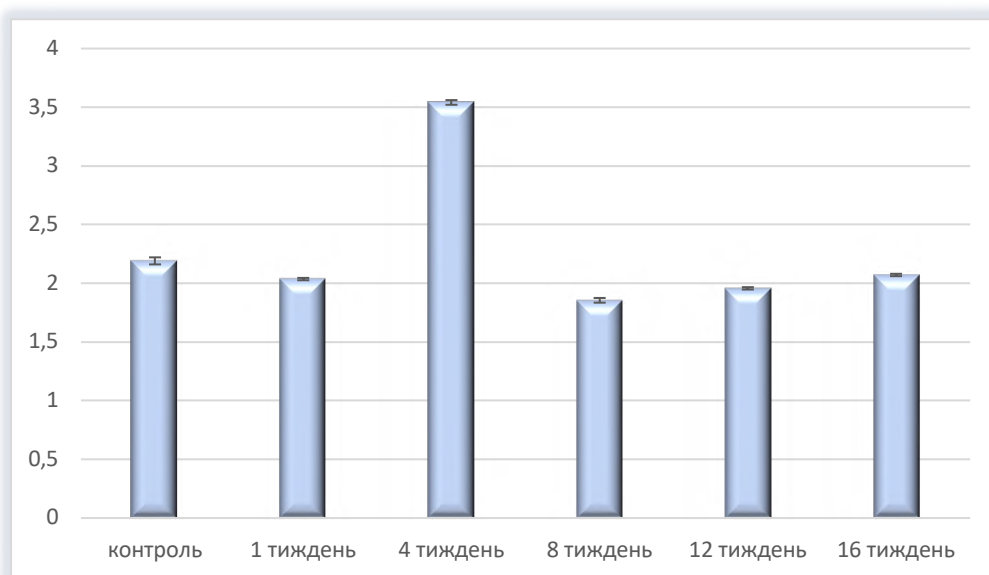
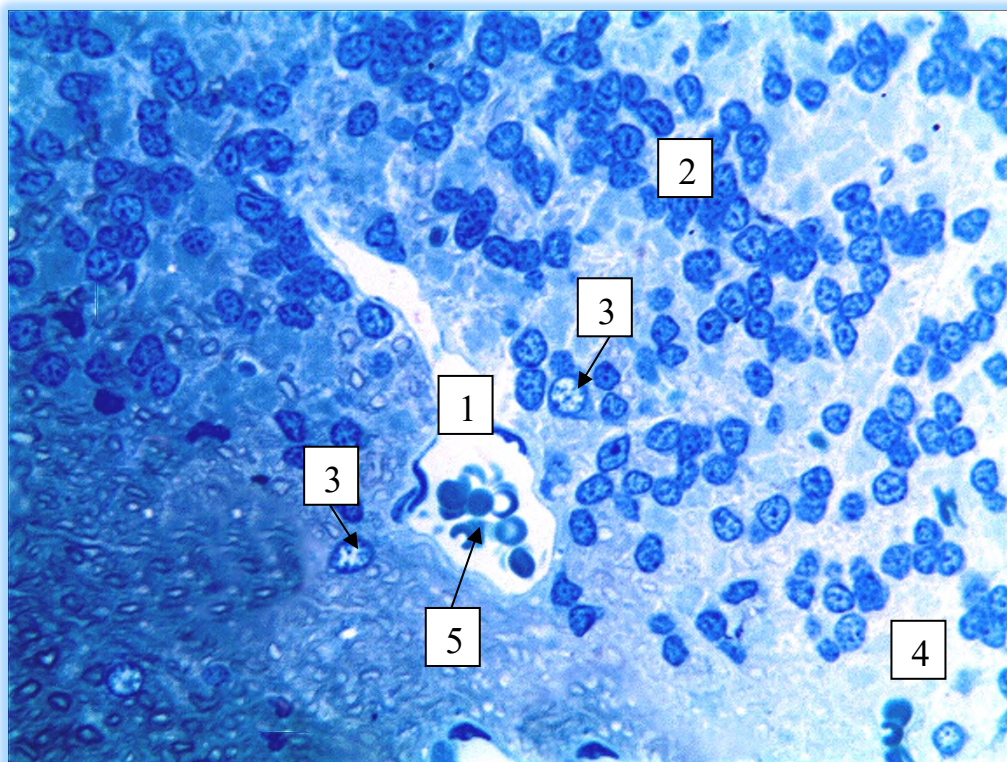


Рисунок 4. 21 – Зміни середніх показників товщини судинної стінки капілярів зернистого шару сірої речовини мозочка щурів у динаміці експериментального дослідження

Досліджуючи морфофункціональні зміни **венул** зернистого шару сірої речовини мозочка щурів, як ємнісну ланку гемомікроциркуляторного русла, нами також визначена їх реакція на введення комплексу харчових добавок у різні терміни експериментального дослідження. Так, на світлооптичному рівні визначалось, що стінка венул зазнавала певного впливу: виявлялось вже після 1 тижня експерименту її стоншення за рахунок ендотеліального шару. Самі венули набували округлої форми (у контрольній групі тварин витягнута, овальна), а перицити візуалізувалися у одного полюса, іноді групою по декілька клітин. У просвіті венул, у цей період спостереження візуалізувались еритроцити правильної форми без ознак аглютинації і гранулярні та агранулярні лейкоцити (рис. 4. 22).



Умовні позначки: 1 – венули; 2 – клітини-зерна; 3 – клітини Гольджі 2 типу; 4 – зернистий шар сірої речовини мозочка; 5 – формені елементи крові у просвіті венул.

Рисунок 4. 22 – Зміни структурної організації стінки венул зернистого шару сірої речовини мозочка щурів після 1 тижня введення комплексу харчових добавок. Напівтонкий зріз. Забарвлення: метиленовим синім. Зб.: ок.10, об. 40.

Після 1 тижня експериментального дослідження середній загальний діаметр венул зернистого шару кори мозочка щурів статистично, значуще, при $p < 0,05$, зменшувався в 1,05 рази, порівнюючи з контрольними показниками. Після 4 тижнів експериментального дослідження цей показник значуще зменшувався, порівнюючи з групою контролю, в 1,02 рази, а проти попереднього терміну спостереження, визначалася тенденція до збільшення середнього загального діаметру венул у 1,03 рази.

Іншою виглядала ситуація після 8 тижня прийому експериментальними тваринами комплексу харчових добавок. Так, середній загальний діаметр венул статистично, значуще, при $p < 0,05$, не мав різниці з контрольними показниками, а, порівнюючи з попереднім терміном спостереження, він значущо, при $p < 0,05$, збільшувався у 1,18 рази.

Після 12 тижня експериментального дослідження нами знову визначено процеси розширення вену, порівнюючи з контрольною групою тварин, і загальний середній діаметр венул збільшувався в 1,02 рази, а як порівняти з попереднім терміном спостереження, навпаки зменшився в 1,13 рази, при $p < 0,05$.

На завершення експериментального дослідження (16 тиждень) спостерігалось достовірне збільшення показника загального середнього діаметру венул, як порівнюючи з контрольними показниками (в 1,19 рази), так і проти попереднього терміну спостереження (в 1,16 рази).

Такі зміни дуже негативно впливають на процеси кровообігу, і визначаються порушення мікроциркуляції як на внутрішньосудинному рівні, так і на позасудинному рівнях, які проявляються у вигляді спазмування або розширенням обмінних елементів гемомікроциркуляторного русла, що в результаті, призводить, на нашу думку, до проявів ішемічних процесів у зернистому шарі сірої речовини мозочка (рис. 4. 23).

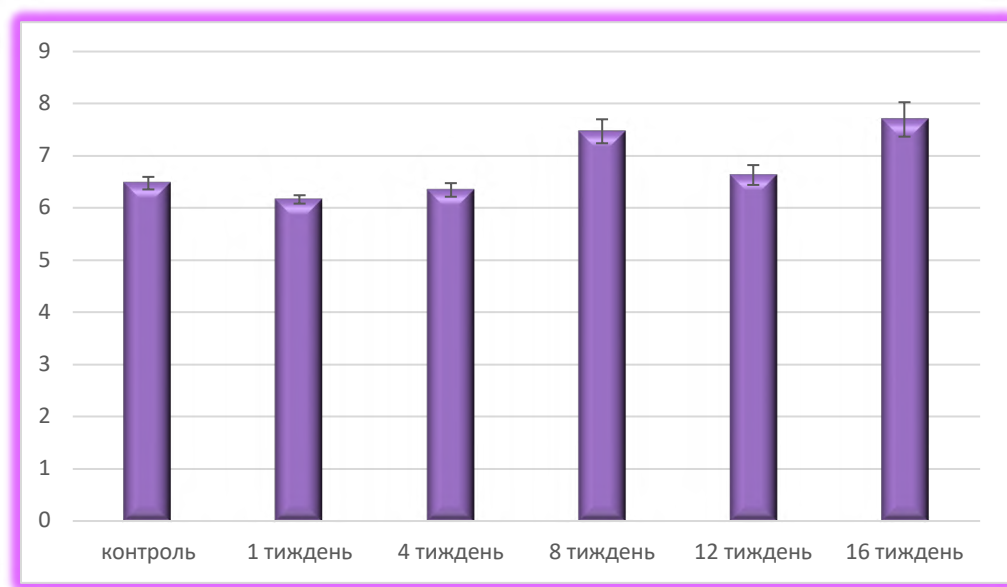


Рисунок 4. 23 – Зміни середніх показників загального діаметру венул зернистого шару сірої речовини мозочка щурів у динаміці експериментального дослідження

Також, на рівні венул зернистого шару сірої речовини мозочка щурів нами визначено зміни показника їх середнього діаметру просвітів у динаміці експерименту. Так після 1 тижня прийому комплексу харчових добавок цей показник, порівнюючи з контрольними показниками, значуще. при $p < 0,05$, не значно в 1,05 рази зменшувався. Після 4 тижня експериментального дослідження це показник теж зменшувався в 1,02 рази, порівнюючи з групою контролю і в 1,03 рази з показниками попереднього терміну спостереження. По закінченню 8 тижня експерименту визначено, що середній показник діаметру просвітів венул значно збільшувався, як за показниками контрольної групи, так і за аналогічними показниками попереднього терміну спостереження, відповідно в 1,15 і 1,18 рази. Починаючи з 12 тижня експерименту, цей показник починав збільшуватись, порівнюючи з контролем, у 1,04 рази, а як порівняти з попереднім терміном спостереження, навпаки, зменшувався в 1,13 рази. По закінченню 16 тижнів експерименту визначена значуща тенденція до збільшення показника середнього діаметра просвітів венул (починаючи з 12 тижня спостереження) і, порівнюючи з групою контролю, цей показник

збільшувався в 1,19 рази, а проти попереднього терміну спостереження, в 1,16 рази (рис. 4. 24).

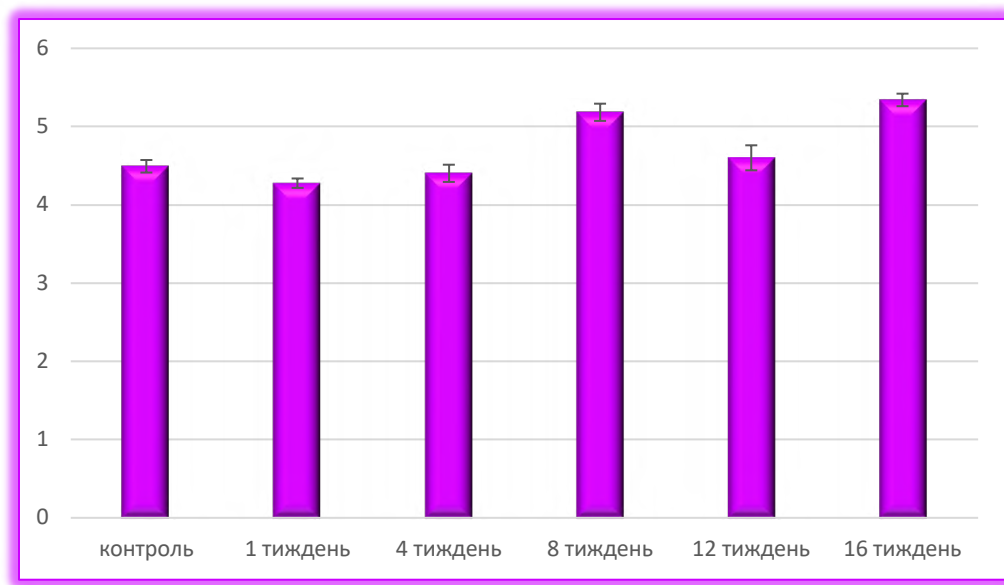


Рисунок 4. 24 – Зміни середніх показників діаметру просвітів венул зернистого шару сірої речовини мозочка щурів у динаміці експериментального дослідження

Під час аналізу середніх показників загального діаметру і діаметру просвітів венул зернистого шару сірої речовини мозочка щурів, нами були встановлені зміни морфометричних показників середньої товщини їх стінки. Так, після 1 тижня експериментального дослідження визначено, що середній показник товщини стінки венул незначно зменшувався, при $p < 0,05$, у 1,05 рази, порівнюючи з групою контролю. Після 4 тижня експериментального дослідження цей показник продовжував незначно зменшуватись, порівнюючи з показниками контрольної групи тварин (у 1,02 рази), а, як порівняти з аналогічними показниками попереднього терміну спостереження, збільшився в 1,03 рази. Після 8 тижнів введення експериментальним тваринам комплексу харчових добавок встановлено, що середній показник товщини стінки венул значно збільшувався, при $p < 0,05$, у 1,15 рази, порівнюючи з групою контролю і в 1,18 проти попереднього терміну спостереження. Після закінчення 12 тижня експерименту цей показник починав збільшуватись, порівнюючи з контролем у

1,02 рази, а, як порівняти з попереднім терміном спостереження, зменшувався в 1,13 рази. По закінченню 16 тижнів експерименту як і з середнім показником просвіту венул також визначалась значуща тенденція до збільшення показника середньої товщини судинної стінки і, порівнюючи з групою контролю, цей показник збільшувався в 1,18 рази, а проти попереднього терміну спостереження, у 1,17 рази (рис. 4. 25).

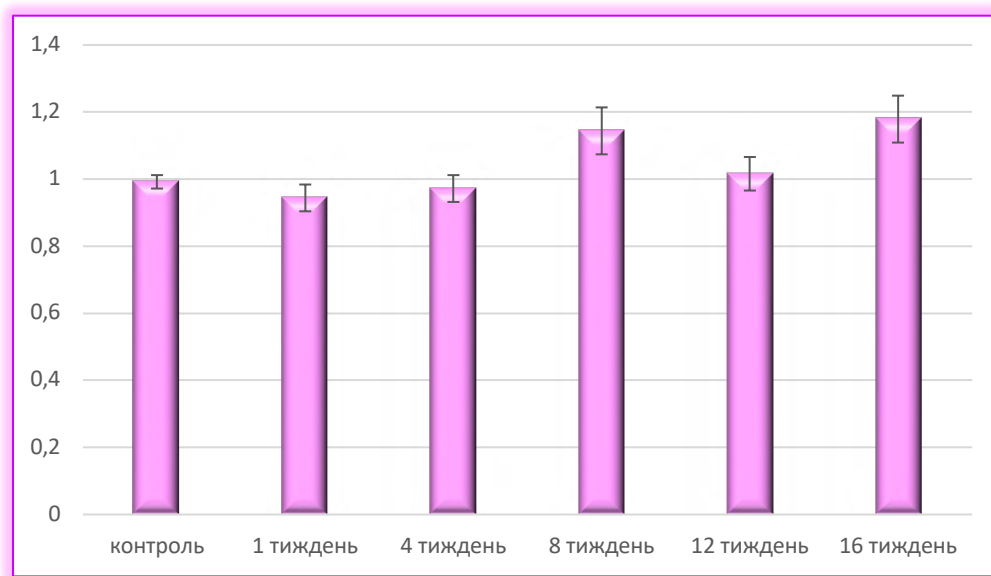
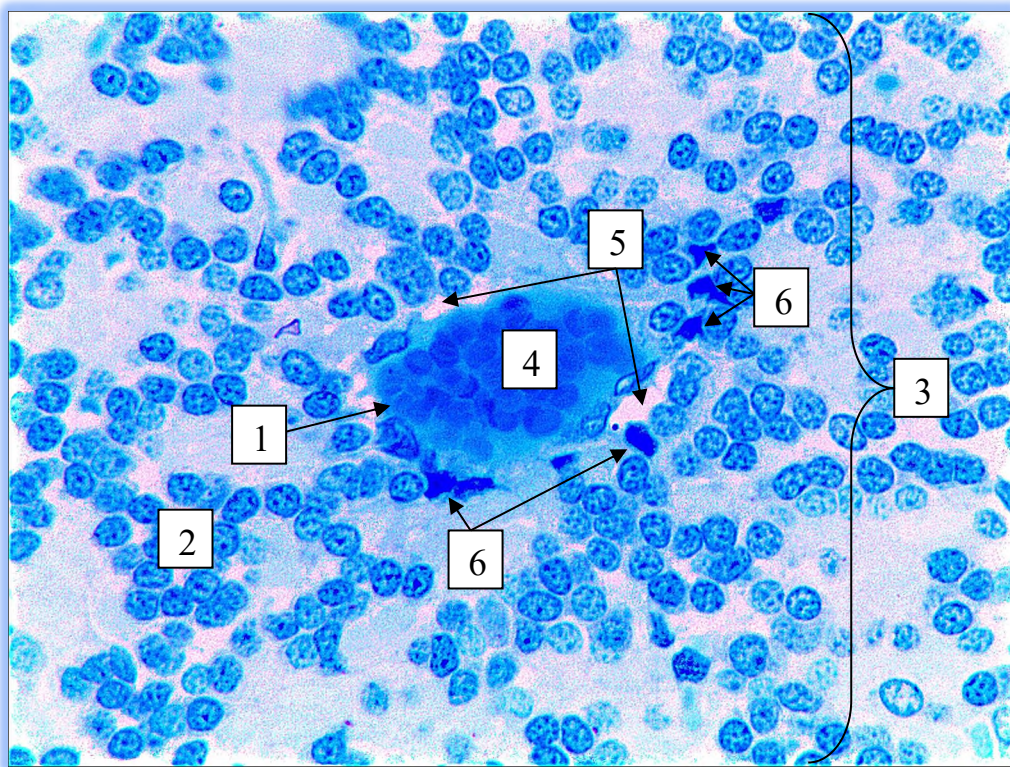


Рисунок 4. 25 – Зміни середніх показників товщини судинної стінки венул зернистого шару сірої речовини мозочка щурів у динаміці експериментального дослідження

На світлооптичному рівні, при вивченні напівтонких зрізів з епоксидних блоків, після 12 тижня експериментального дослідження нами визначено, що стінка венул зазнавала деструкції. Ендотелій внутрішнього шару був представлений поодинокими ендотеліальними клітинами, які розташовувались поодинокі з одного боку витягнутої, не зміненої форми, а з іншого боку зазнавали деструкції. Шар гладком'язових клітин у складі середнього шару майже не візуалізувався, а волокниста сполучна тканина зовнішнього шару стінки венул не мала класичної будови (порівнюючи з групою контролю) і була замінена на вакуолізовані проміжки. Паралельно з цим, за межами вакуолізованих проміжком, візуалізувались клітини відростчастої форми з

базофільною цитоплазмою, які розташовувались по ходу залягання венул. Ці клітини ми ідентифікували як фібробласти і, на нашу думку, вони були задіяні у компенсаторно-приспосувальний процес у відповідь на відновлення сполучної тканини судинної стінки вену та здійснюючі синтез білків для формування компонентів оточуючого нейропіля (рис. 4.26).



Умовні позначки: 1 – венула; 2 – клітини-зерна; 3 – зернистий шар сірої речовини мозочка; 4 – формені елементи крові у просвіті венул; 5 – вакуолізовані проміжки; 6 – перицити.

Рисунок 4. 26 – Деструктивні зміни структурної організації стінки венул зернистого шару сірої речовини мозочка щурів після 12 тижня введення комплексу харчових добавок. Напівтонкий зріз. Забарвлення: метиленовим синім. Зб.: ок.10, об. 40.

Таким чином після 12 тижня експериментального дослідження на гістологічних препаратах зернистого шару кори мозочка, на нашу думку, визначаються, поряд з обмінними мікросудинами, ознаки початкової стадії

відновлюваних процесів, як виду компенсаторної реакції організму на ушкоджуючий чинник, а саме введення комплексу харчових добавок.

Після аналізу морфометричних, мікроскопічних і ультрамікроскопічних змін елементів гемомікроциркуляторного русла у зернистому шарі кори мозочка щурів, у динаміці експерименту нами визначено, що у гангліонарному і молекулярному шарах сірої речовини мозочка лабораторних тварин, при впливі комплексу харчових добавок, відбуваються аналогічні зміни як з мікросудинами так і у периваскулярному просторі нервової тканини, тільки з різними коефіцієнтами вазодилатації та вазоконстрикції артеріол, капілярів і вену, порівнюючи з контрольними показниками та з групами попереднього терміну спостереження. Дані, щодо морфометричних змін середнього загального діаметру, середнього діаметру просвітів, середньої товщини судинної стінки артеріол капілярів та венул наведені на рисунках 4.27 – 4.32.

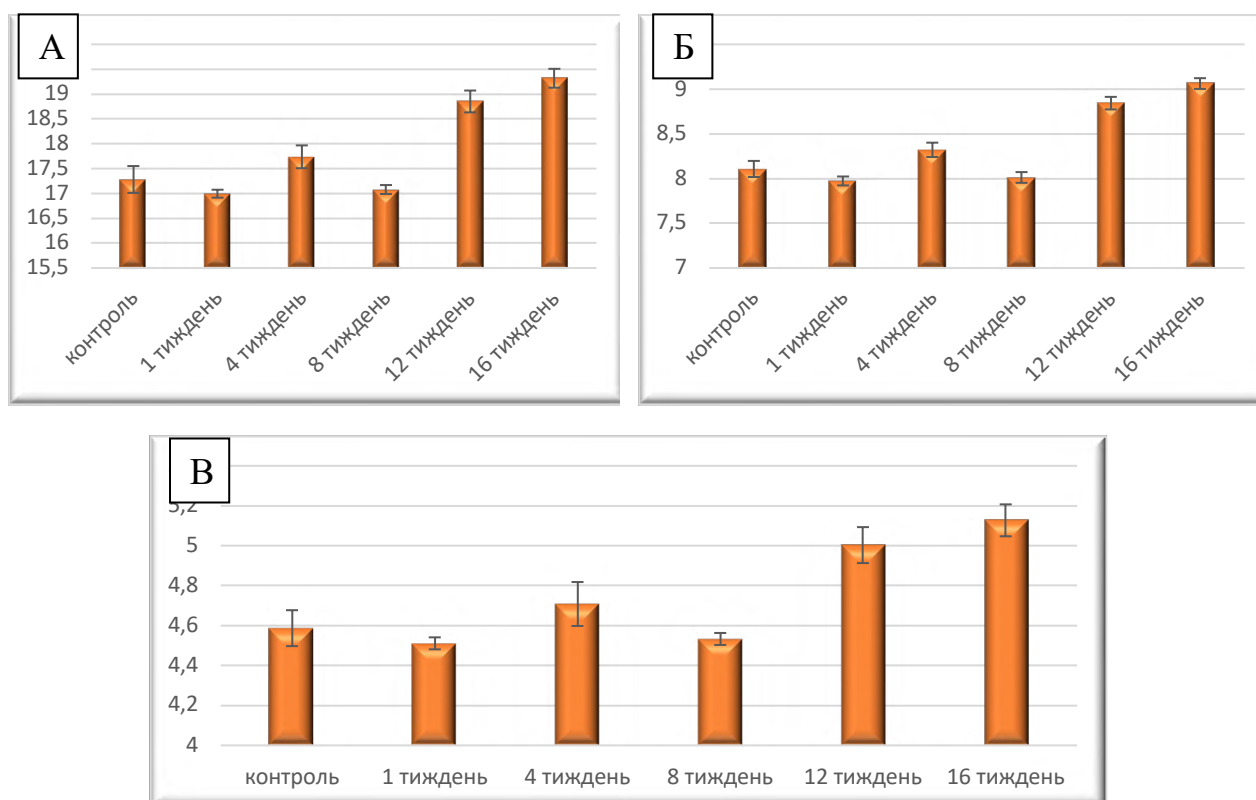


Рисунок 4. 27 – Зміни морфометричних показників артеріол гангліонарного шару кори мозочка щурів в динаміці експериментального дослідження: А – середній діаметр артеріол; Б – середній діаметр просвіту артеріол; В – середня товщина судинної стінки.

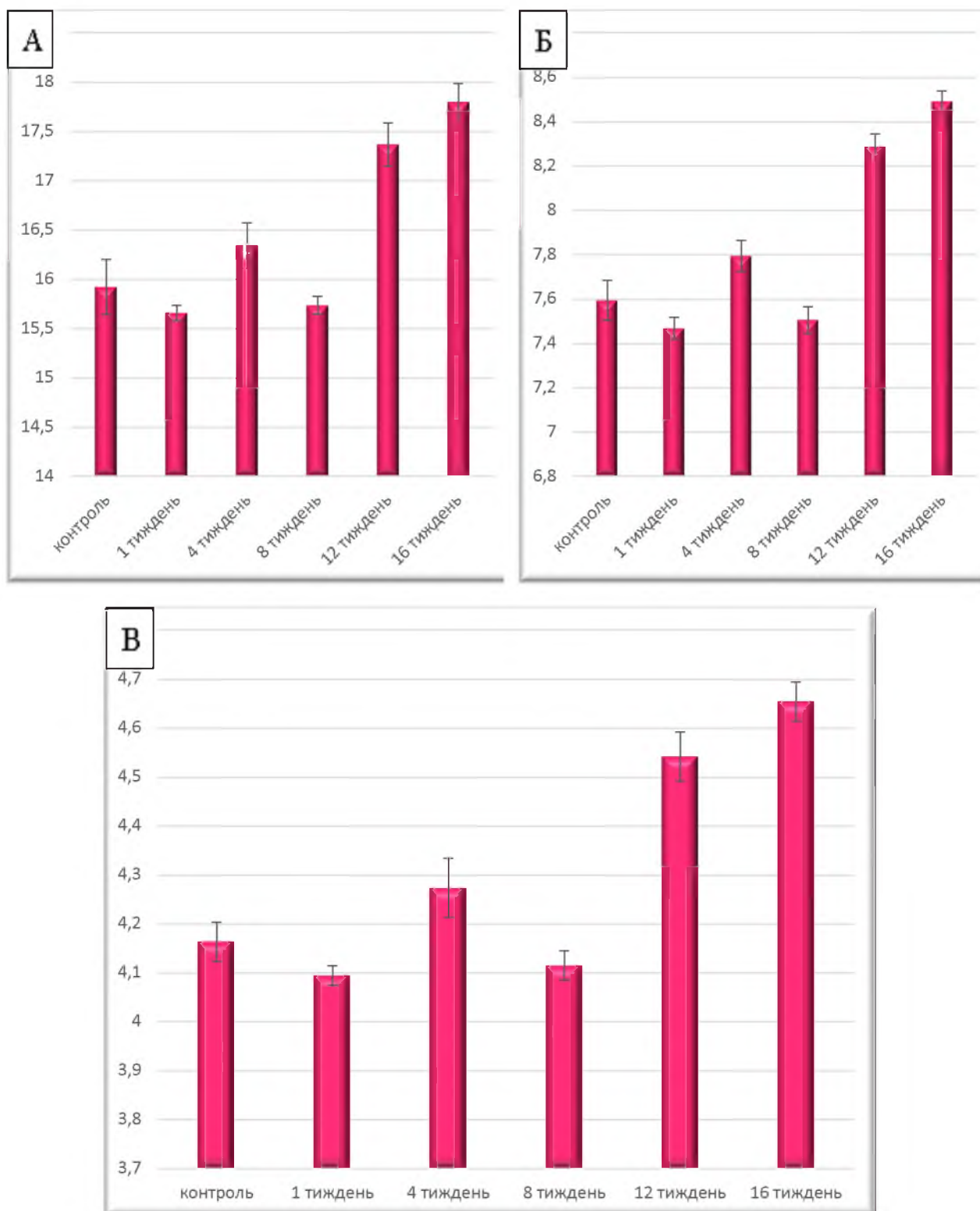


Рисунок 4. 28 – Зміни морфометричних показників артеріол молекулярного шару кори мозочка щурів в динаміці експериментального дослідження: А – середній діаметр артеріол; Б – середній діаметр просвіту артеріол; В – середня товщина судинної стінки.

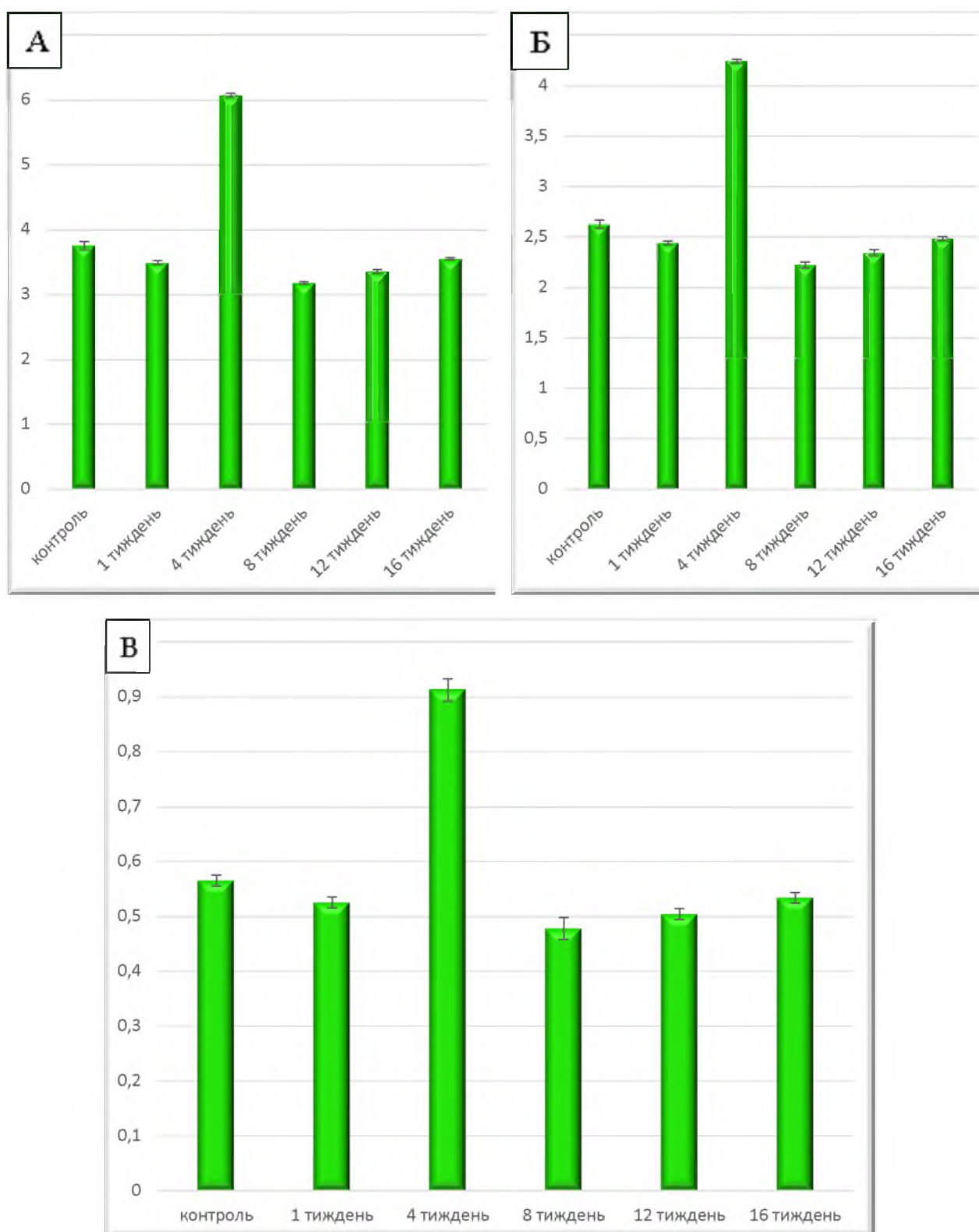


Рисунок 4. 29 – Зміни морфометричних показників капілярів гангліонарного шару кори мозочка щурів в динаміці експериментального дослідження: А – середній діаметр капілярів; Б – середній діаметр просвіту капілярів; В – середня товщина судинної стінки капілярів.

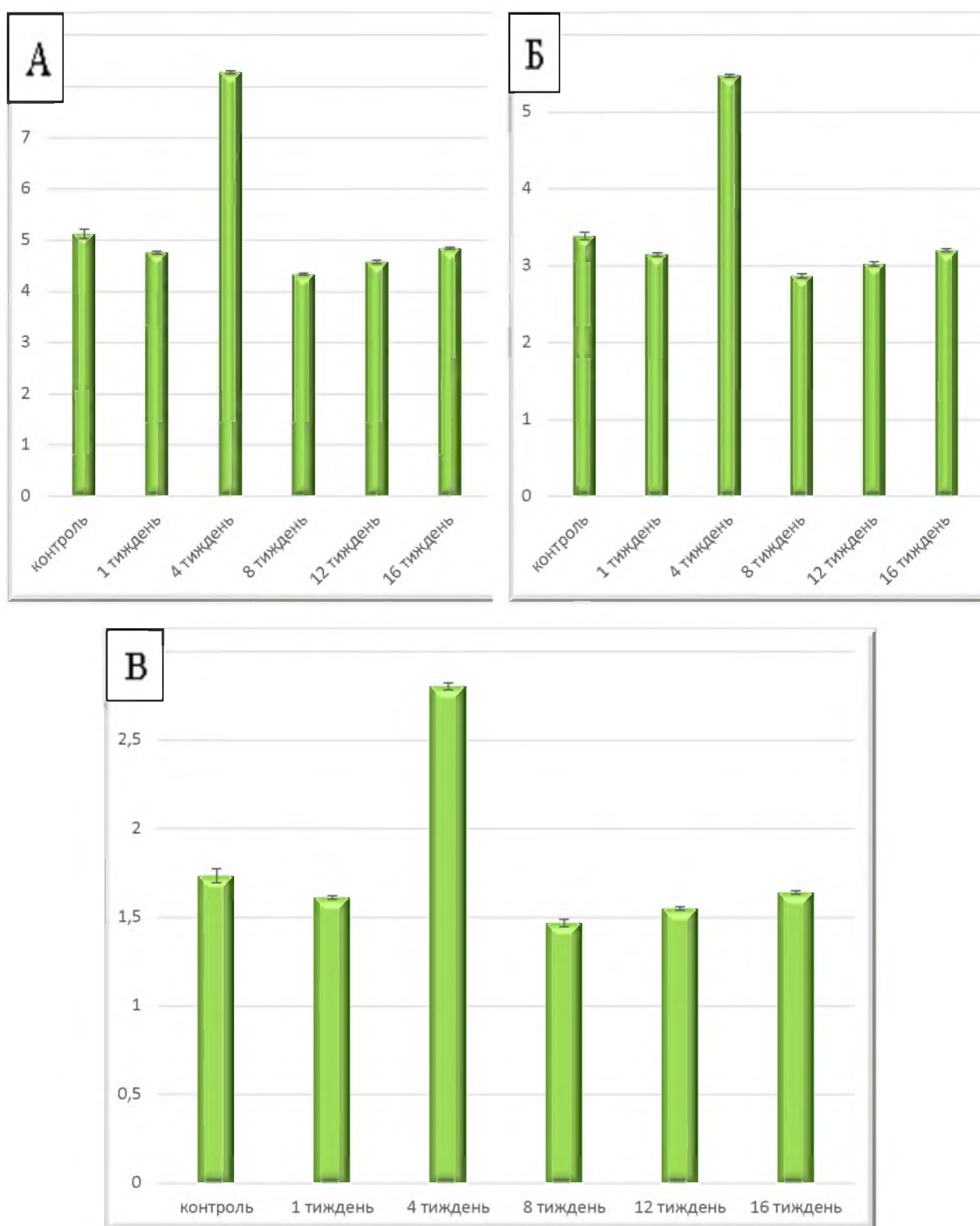


Рисунок 4. 30 – Зміни морфометричних показників капілярів молекулярного шару кори мозочка щурів в динаміці експериментального дослідження: А – середній діаметр капілярів; Б – середній діаметр просвіту капілярів; В – середня товщина судинної стінки капілярів.

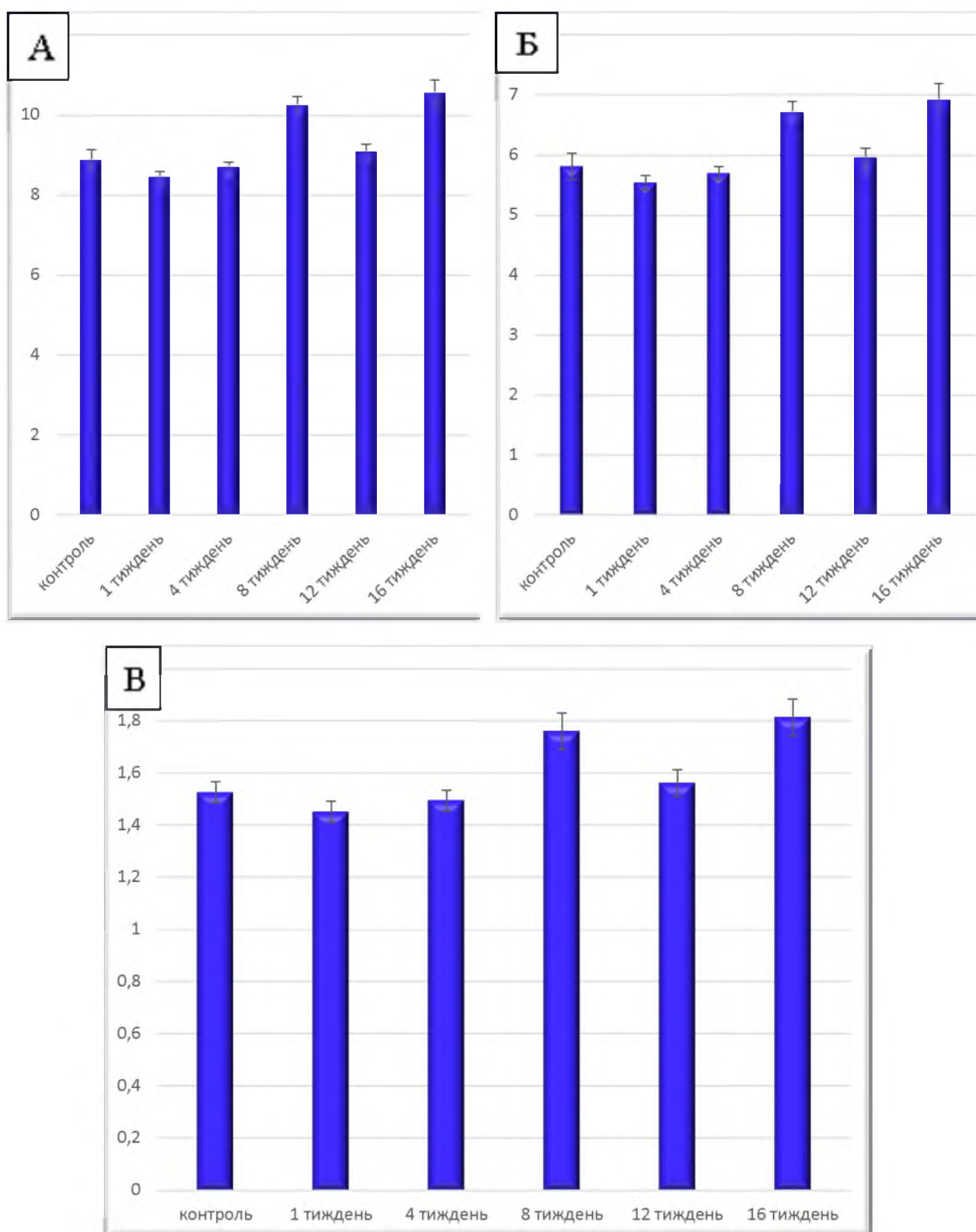


Рисунок 4. 31 – Зміни морфометричних показників венул гангліонарного шару кори мозочка щурів в динаміці експериментального дослідження: А – середній діаметр венул; Б – середній діаметр просвіту венул; В – середня товщина судинної стінки венул.

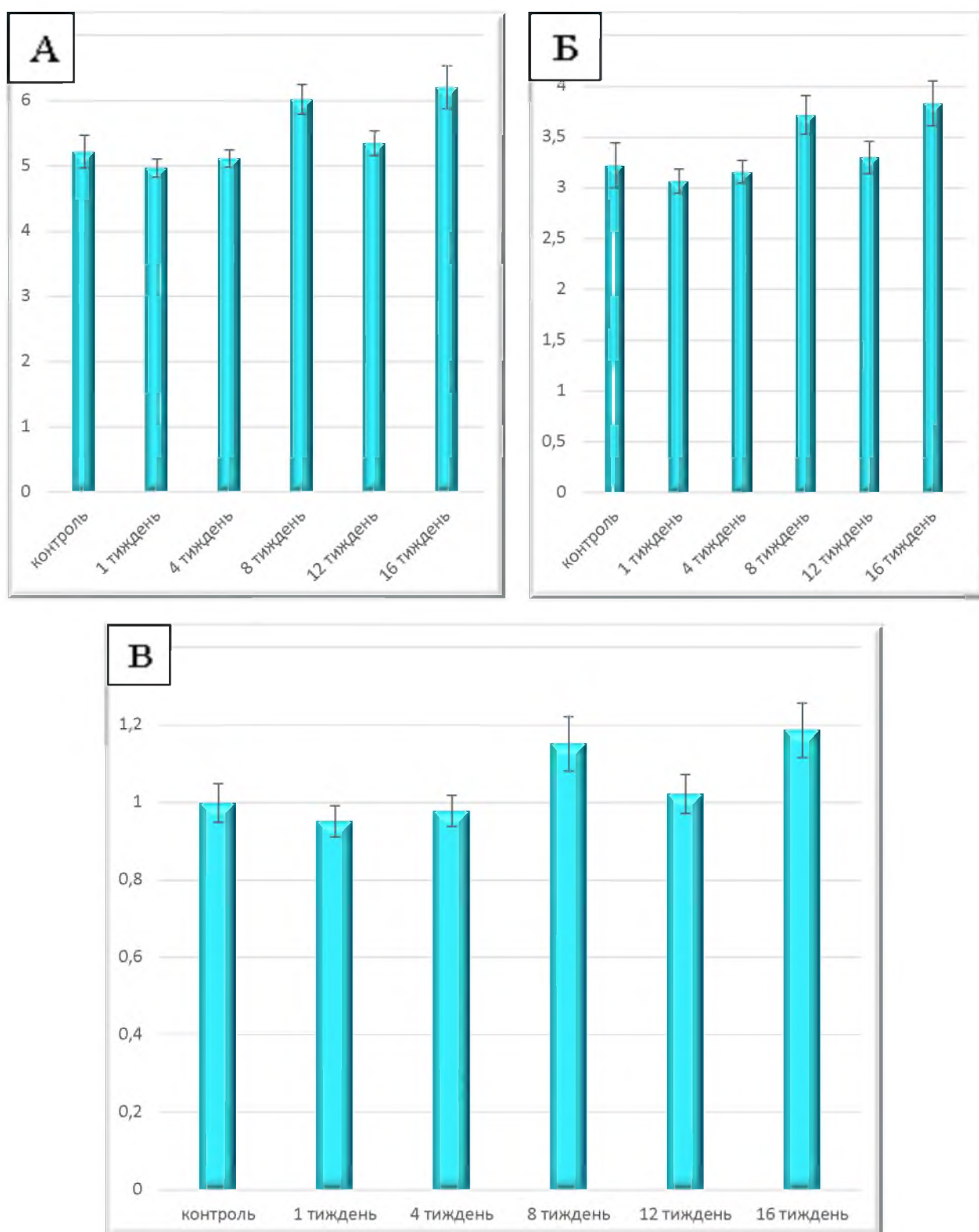
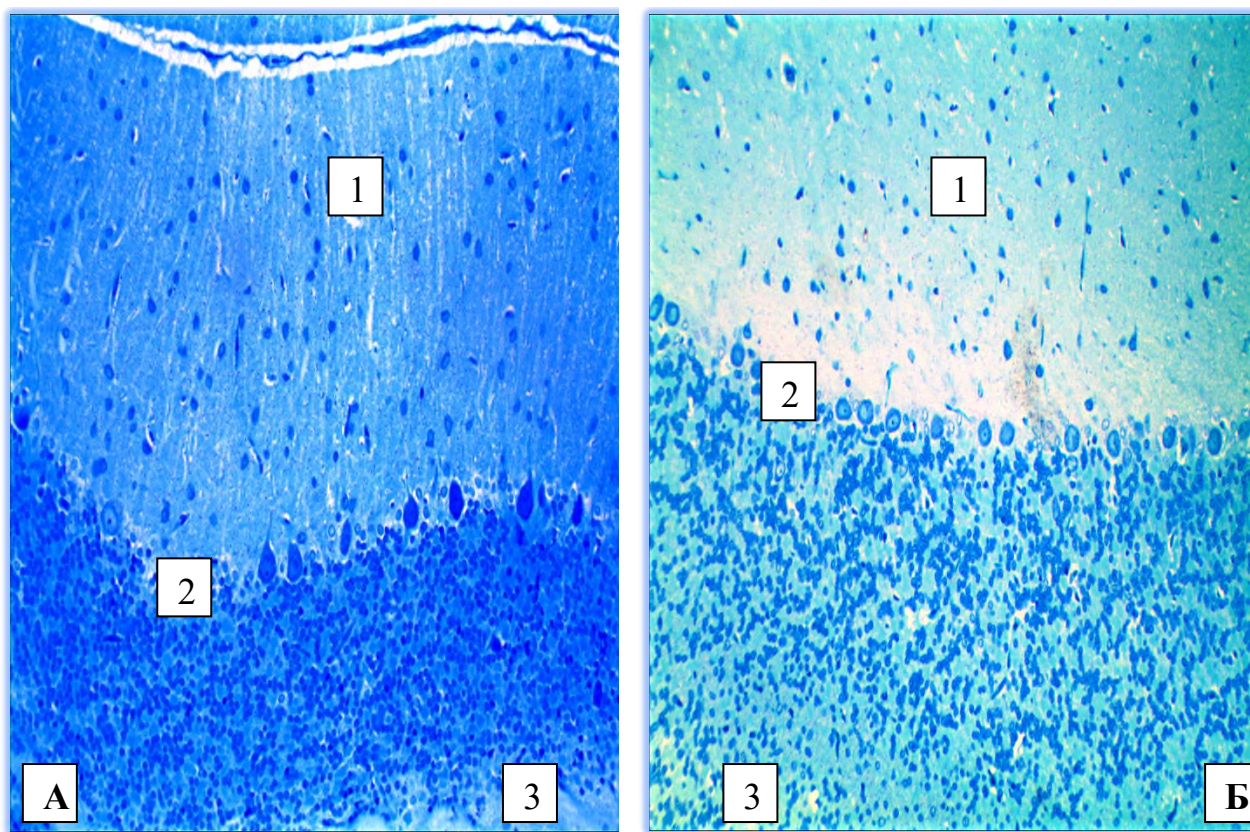


Рисунок 4. 32 – Зміни морфометричних показників венул гангліонарного шару кори мозочка щурів в динаміці експериментального дослідження: А – середній діаметр венул; Б – середній діаметр просвіту венул; В – середня товщина судинної стінки венул.

Таким чином, після проведення комплексного морфологічного дослідження щодо визначення реакції елементів гемомікроциркуляторного русла мозочка, після введення лабораторним тваринам комплексу харчових добавок, встановлено, що гемомікроциркуляторне русло мозочка представлене єдиною системою резистивних, обмінних та ємнісних мікросудин у білій та сірій речовині, які у свою чергу на різні терміни експериментального дослідження реагували процесами вазодилатації або вазоконстрикції.

4.2. Морфологічні і морфометричні зміни пошарової будови мозочка щурів в динаміці експериментального дослідження.

В цілому, на гістологічних препаратах, визначено, що спочатку і до закінчення експериментального дослідження структурна організація і пошарова будова сірої речовини мозочка щурів збережена, але морфометричні дослідження встановили зміни середніх показників товщини молекулярного, гангліонарного і зернистого шарів, що пов'язано зі змінами функціональної активності їх структурних компонентів: нейроцитів, оточуючого їх нейропіля та, як описано вище, елементів гемомікроциркуляторного русла від 1 тижня введення лабораторним тваринам комплексу харчових добавок до закінчення 16 тижня спостереження за експериментальними тваринами (рис. 4.33).



Умовні позначки: 1 – молекулярний шар; 2 – гангліонарний шар; 3 – зернистий шар сірої речовини мозочка;

Рисунок 4. 33 – Структурна організація мозочка щурів в динаміці експериментального дослідження: А – після 1 тижня; Б – після 16 тижня.

Напівтонкі зрізи. Забарвлення: метиленовим синім. Зб.: ок.10, об. 10.

Використовуючи отримані дані щодо структурної організації сірої речовини мозочка щурів контрольної групи, нами встановлено, що середній показник товщини *молекулярного шару*, після 1 тижня введення комплексу харчових добавок, значуще, при $p < 0,05$, зменшувався, порівнюючи з контрольними показниками в 1,05 рази, а після 4 тижнів експериментального дослідження цей показник, проти групи контролю, значуще статистично не відрізнявся, але, як порівняти з попереднім терміном спостереження, він збільшувався в 1,06 рази.

Після 8 тижнів експерименту середня товщина молекулярного шару зазнавала значних змін і значно стоншувалась, як порівнюючи з контрольними показниками, в 1,17 рази, так і з попереднім терміном спостереження, в 1,2 рази.

Після 12 тижня експерименту вище зазначений показник не відрізнявся від контрольних, а порівнюючи з попереднім терміном спостереження, він збільшувався в 1,18 рази.

Після 16 тижнів експериментального дослідження встановлено, що показник середньої товщини молекулярного шару кори мозочка зазнавав значущих змін і значуще, при $p < 0,05$, зменшувався, порівнюючи з групою контролю, в 1,17 рази. Паралельно з цим, визначено, що цей показник, у порівнянні з попереднім терміном спостереження, також значущо знижувався у 1,81 рази.

Таким чином, морфометрично встановлено, що вже після 1 тижня введення лабораторним тваринам комплексу харчових добавок, відбувається достовірне стоншення молекулярного шару. Найбільшого значення цей процес набуває після 8 тижня експерименту, і на кінець експериментального дослідження (після 16 тижня) показник середньої товщини молекулярного шару залишається значуще значуще меншим (рис. 4.34).

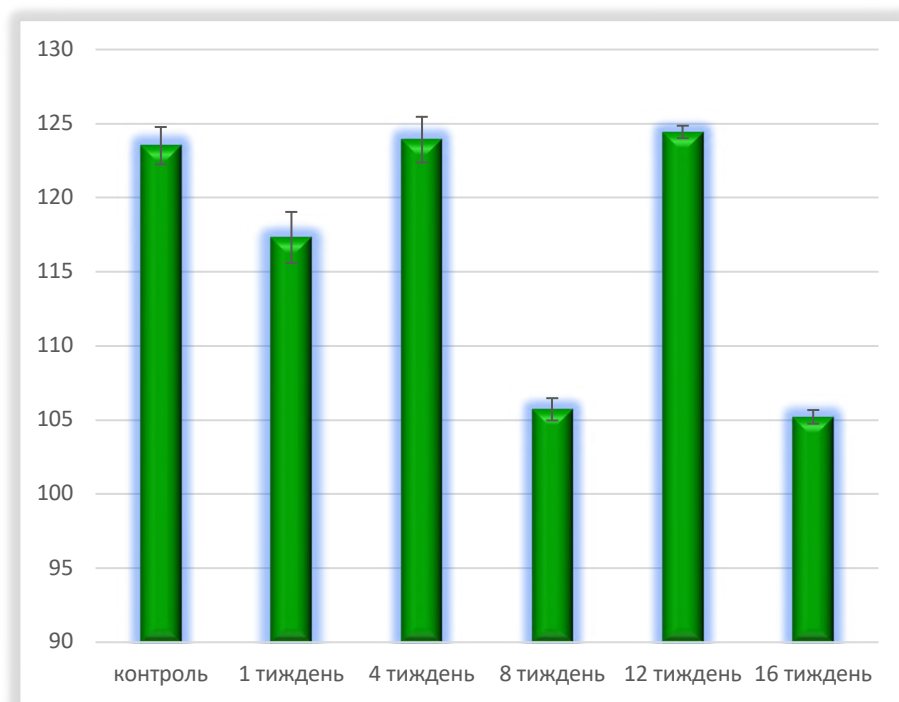
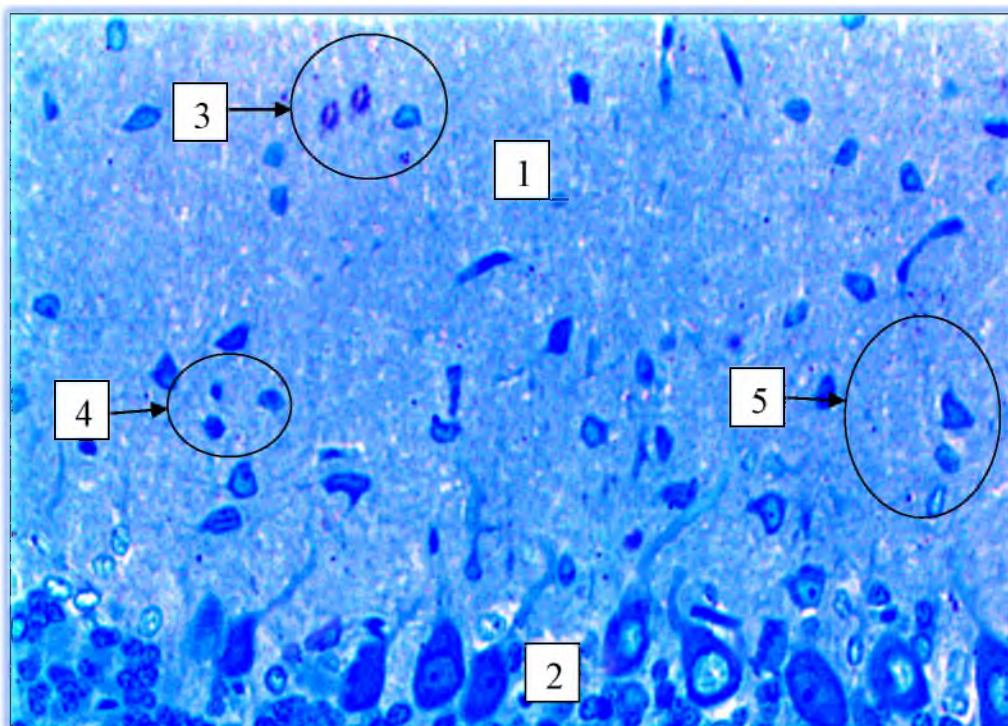


Рисунок 4. 34 – Зміни морфометричних показників середньої товщини молекулярного шару кори мозочка щурів у динаміці експериментального дослідження

На світлооптичному рівні нами визначено структурні зміни нейроцитів і оточуючого їх нейропіля молекулярного шару. Так після 1 тижня визначено, що навколо великих і малих зірчастих нейроцитів спостерігаються явища перицилюлярного набряку, хоча самі їхні перекаріони мали звичайну форму з ознаками базofilії. Але слід відмітити, що в оточуючого їх нейропіля спостерігались ознаки компонування у своєрідні вертикальні до гангліонарного шару тяжі.

Це, на нашу думку, підтверджує дані морфометричного дослідження стосовно змін середньої товщини молекулярного шару на цей термін експериментального дослідження, а стоншення його відбувається за рахунок компресійних явищ з боку посилення функціональної активності великих і малих нейроцитів та зміни гемодинамічних умов, які описані вище, саме на цей термін експериментального дослідження (рис. 4.35).



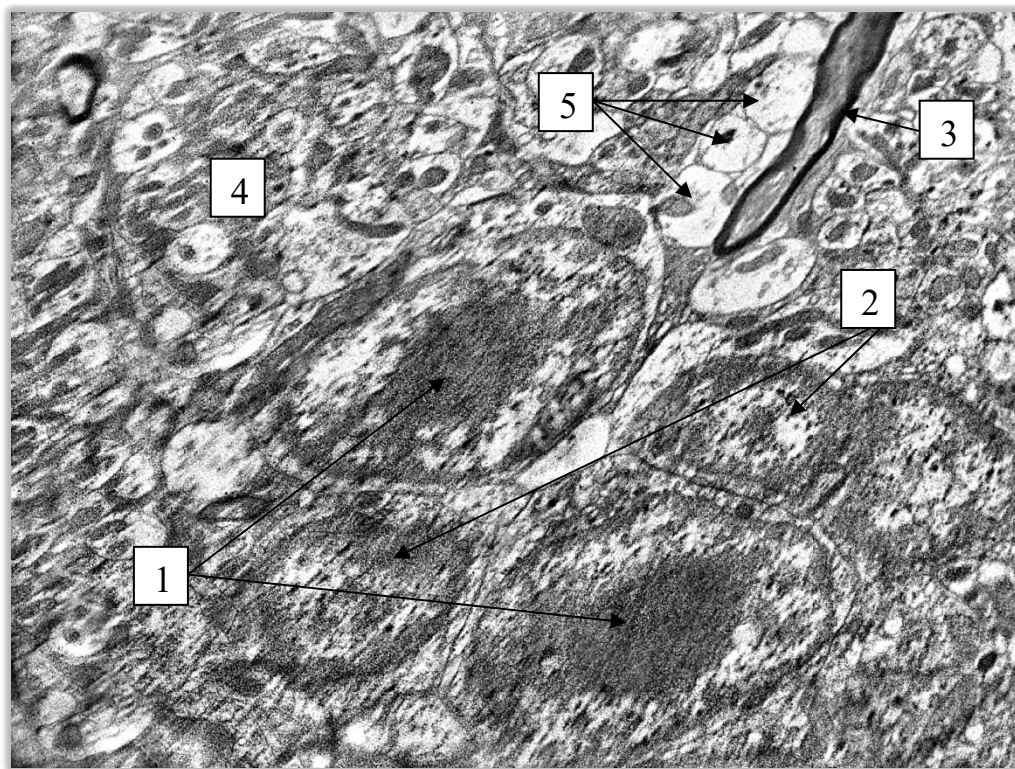
Умовні позначки: 1 – молекулярний шар ; 2 – гангліонарний шар; 3 – великі зірчасті нейрони з ознаками перичелюлярного набряку і базофілії; 4 – малі зірчасті нейрони з ознаками перичелюлярного набряку і базофілії; 5 – ділянки формування вертикальних тяжів.

Рисунок 4. 35 – Структурна організація мозочка щурів після 1 тижня експериментального дослідження. Напівтонкі зрізи. Забарвлення: метиленовим синім. Зб.: ок.10, об. 40.

На ультрамікроскопічному рівні встановлено, що ядра зірчастих нейронів розташовувались центрально у нейроплазмі, яка оточувала останні тонкою смужкою. Конденсований хроматин займав центральне положення у ядрі, а деконденсований хроматин радіально, у вигляді променів, розходився по каріоплазмі нейронів.

В нейроплазмі спостерігались явища компресії, синтетичний апарат нейронів та мітохондрії, були притиснуті до ядра. Поруч з зірчастими нейронами розташовувались нервові волокна, які теж мали сплюснену форму. Навколо них візуалізувались чисельні астроцитарні ніжки в стані часткового набряку. Такі зміни на світлооптичному і ультрамікроскопічному рівнях

свідчать про посилену функціональну напругу серед структурних компонентів молекулярного шару на цей період експериментального дослідження (рис. 4.36).



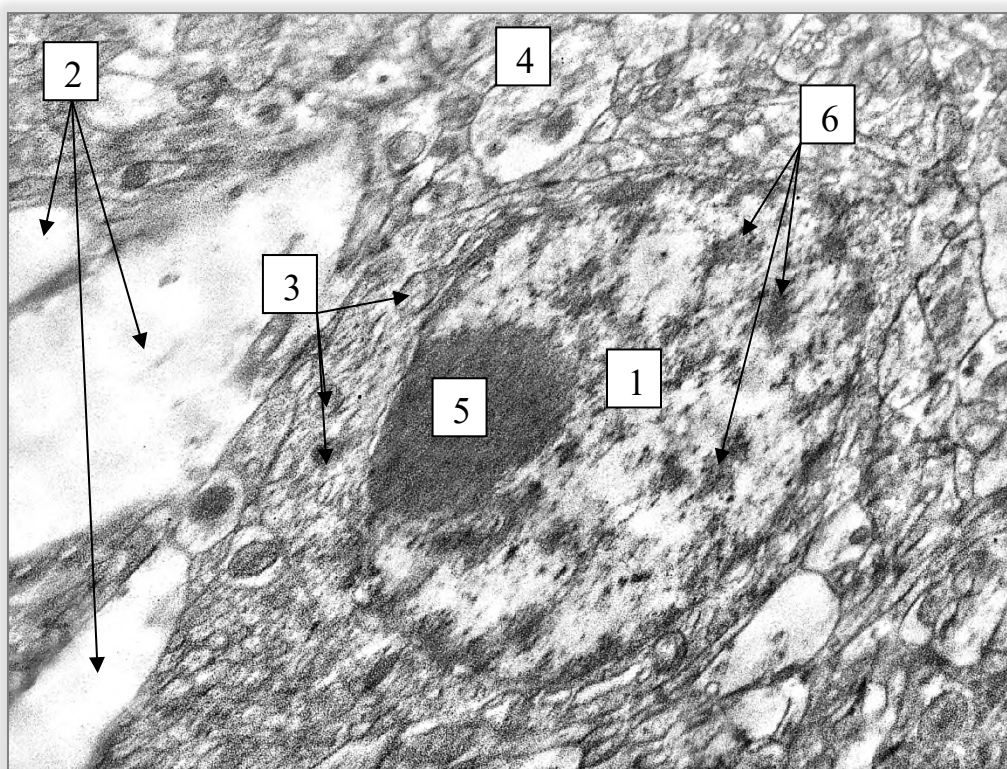
Умовні позначки: 1 – великі зірчасті нейрони; 2 – малі зірчасті нейрони; 3 – нерве волокно; 4 – елементи оточуючого нейропіля; 5 – астроцитарні ніжки в стані часткового набряку.

Рисунок 4.36 – Ультраструктурна організація нейронів і оточуючого нейропіля молекулярного шару сірої речовини мозочка шурів після 1 тижня експериментального дослідження. Електроннограма. Збільшення: 14000.

Після закінчення 4 тижня експериментального дослідження на світлооптичному рівні зафіксовано зміну базofilії на оксіфілію цитоплазми зірчастих нейронів та появу серед елементів нейропіля дрібних вакуолізованих пухирців, що свідчить про компенсаторну відповідь структур молекулярного шару на введення комплексу харчових добавок.

На ультрамікроскопічному рівні візуалізовано, що ядра зірчастих нейронів стискалися, а у каріоплазмі цих нейронів конденсований хроматин мігрував до протилежного боці. Деконденсований хроматин розміщувався по

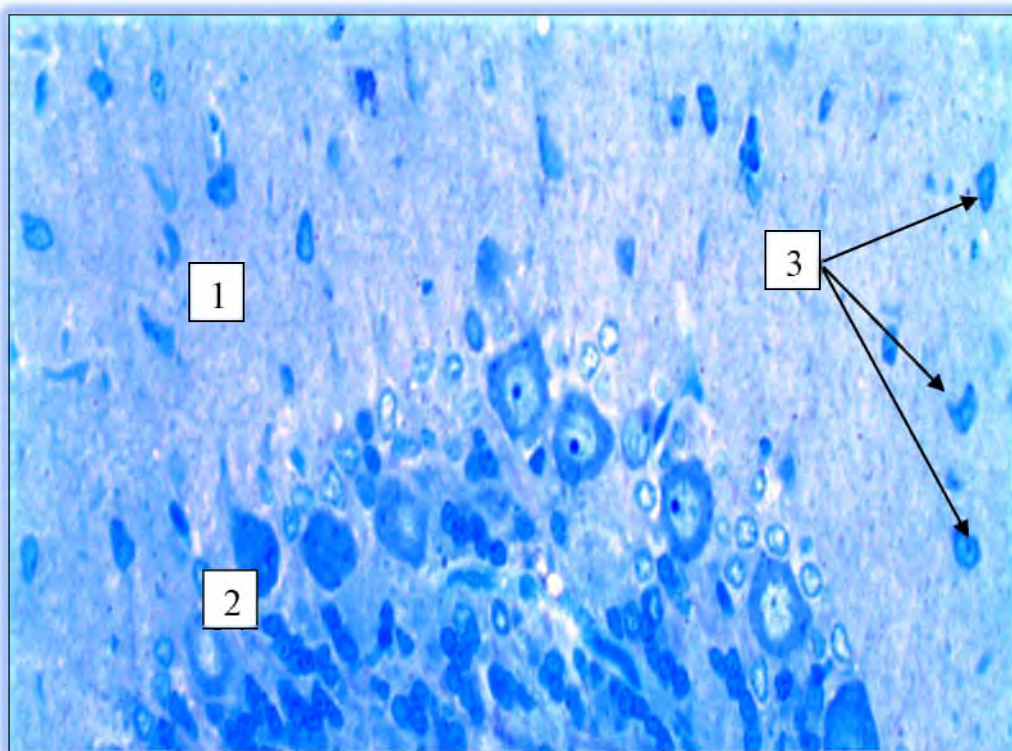
усій площі ядра у вигляді грудочок, а не у вигляді радіальних променів, як у попередній групі спостереження. Нейроплазма зірчастих нейронів, порівнюючи з попереднім терміном експериментального дослідження, мала більш ширшу поверхню. Синтетичний апарат зірчастих нейронів був розташований біля апікального полюсу клітин, а збільшена кількість мітохондрій на протилежному. Паралельно з цим, у оточуючому їх нейропіля візуалізуються вакуолізовані пухирці. Така перебудова підтверджує початок компенсаторної відповіді структур молекулярного шару на введення комплексу харчових добавок (рис. 4. 37).



Умовні позначки: 1 – великий зірчастий нейрон; 2 – відростки астроцитів; 3 – мітохондрії; 4 – елементи оточуючого нейропіля; 5 – ядро; 6 – грудочки конденсованого хроматину.

Рисунок 4.37 – Ультраструктурна організація нейронів і оточуючого нейропіля молекулярного шару сірої речовини мозочка щурів після 4 тижня експериментального дослідження. Електроннограма. Збільшення: 14000.

Після закінчення 8 тижня експерименту у молекулярному шарі відбувались аналогічні зміни, порівнюючи зі змінами, які відбувались після закінчення 1 тижня експериментального дослідження, але на цей термін спостереження ці зміни були більш значущими і більш деструктивними. Особливо звертає на себе увагу різке зменшення у полі зору малих зірчастих нейрокитів та хаотичне розташування великих зірчастих нейрокитів з ознаками базопілії (рис. 4. 38).



Умовні позначки: 1 – молекулярний шар ; 2 – гангліонарний шар; 3 – великі зірчасті нейрокити з ознаками перичелюлярного набряку і базопілії.

Рисунок 4. 38 – Структурна організація мозочка щурів після 8 тижня експериментального дослідження. Напівтонкі зрізи. Забарвлення: метиленовим синім. Зб.: ок.10, об. 40.

Після закінчення 12 тижня експериментального дослідження на світлооптичному і електронномікроскопічному рівні візуалізуються структурні зміни, які направлені на відновлення функціонального стану молекулярного шару в цілому. Середня кількість малих зірчастих нейрокитів прогресивно

зростає, але показників контролю на цей термін експерименту не сягає. На відміну від попередніх термінів спостереження візуалізуються структурні зміни нейропіля на ультрамікроскопічному рівні. Так зірчасті нейрони з ознаками перичелюлярного набряку були оточені прошарками, у яких визначались різні за розмірами включення. (рис. 4. 39).

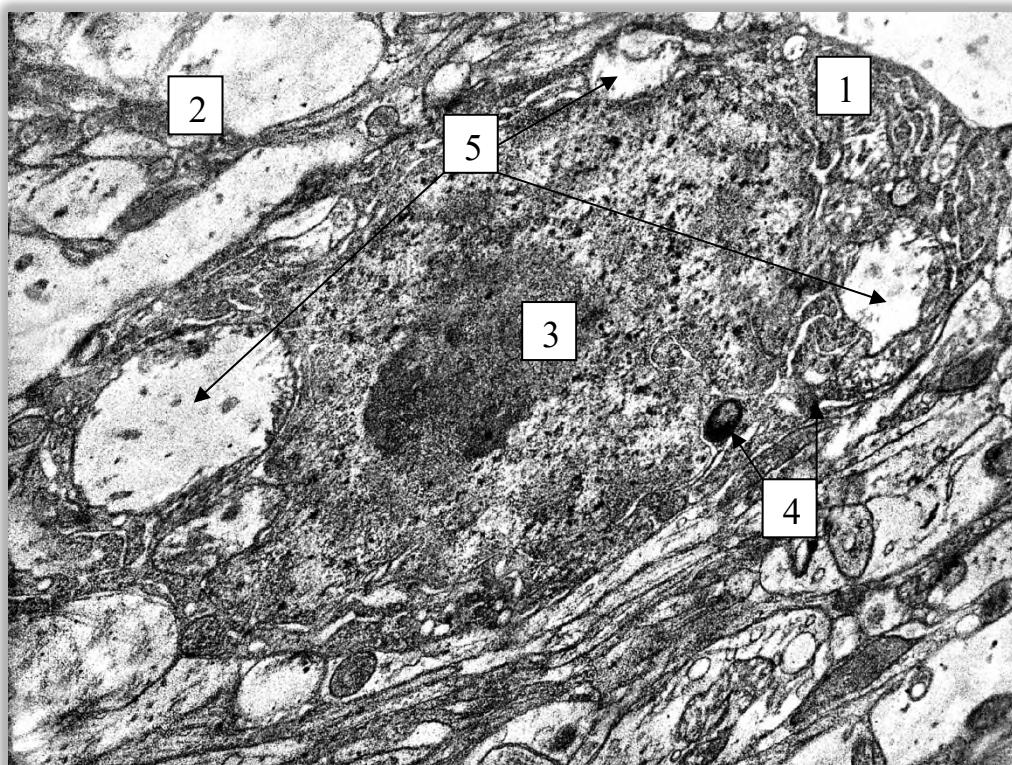


Умовні позначки: 1 – великі зірчасті нейрони; 2 – проміжки між сусідніми зірчастими нейронами; 3 – нервові волокна; 4 – елементи оточуючого нейропіля; 5 – позаклітинні включення.

Рисунок 4.39 – Ультраструктурна організація нейронів і оточуючого нейропіля молекулярного шару сірої речовини мозочка щурів після 12 тижня експериментального дослідження. Електроннограма. Збільшення: 14000.

Після закінчення 16 тижня експериментального дослідження, як на світлооптичному, так і на ультрамікроскопічному рівнях визначається посилення деструктивних змін у структурі молекулярного шару. Візуалізовано, що паралельно з нейронами нормальної форми і будови з'являються поодинокі зірчасті нейрони зі зруйнованою клітинною структурою. Так, у

перинуклеарному просторі цих змінених нейроцитів візуалізується дрібнодисперсний розпад і ущільнення хроматину. Нуклеолема має чисельні пори, а у її інвагінаціях визначаються осмієфільні фрагменти, що свідчить про початкові процеси розпаду самого ядра. Визначається, що форма і об'єм нейроцитів змінений, а клітинна стінка зморщена. У перинуклеарній нейроплазмі візуалізуються внутрішньоклітинні мембранні везикули як округлої, так і неправильної форми (рис. 4. 40).



Умовні позначки: 1 – великий зірчастий нейроцит; 2 – міжклітинна речовина; 3 – ядро з дрібнодисперсними грудочками хроматину 4 – осмієфільні фрагменти; 5 – внутрішньоклітинні мембранні везикули.

Рисунок 4.40 – Деструктивні зміни зірчастих нейроцитів і оточуючого нейропіля молекулярного шару сірої речовини мозочка щурів після 16 тижня експериментального дослідження. Електроннограма. Збільшення: 14000

Такі структурні зміни характерні для апоптичної загибелі зірчастих нейроцитів, що, на нашу думку, пов'язано з безпосереднім впливом і

накопиченням глутамату натрію і нітриту натрію, які безпосередньо впливають на підвищення рівня і метаболізм оксиду азоту.

Проаналізувавши структурні реакції у *гангліонарному шарі* кори мозочка щурів після різних термінів введення комплексу харчових добавок, нами встановлені морфометричні зміни середніх показників його товщини.

Так, після 1 тижня експериментального дослідження середній показник товщини гангліонарного, значуще, при $p < 0,05$, зменшувався, порівнюючи з контрольними показниками в 1,18 рази.

Після 4 тижнів експериментального дослідження середній показник мав достовірну тенденцію до зниження, як порівнюючи з контрольними показниками, так з групою лабораторних тварин контрольної групи. Так, порівнюючи з контрольною групою, цей показник зменшився у 1,61 рази, а проти попереднього терміну спостереження, у 1,36 рази.

Після 8 тижнів введення лабораторним тваринам комплексу харчових добавок, визначалась інша тенденція. Так, у порівнянні з контрольними показниками середня товщина гангліонарного шару продовжувала зменшуватись у 1,02 рази, але знаходилась у діапазоні статистичної похибки. Порівнюючи з попереднім терміном спостереження, вищеописаний показник мав достовірну, при $p < 0,05$, тенденцію до зростання і збільшувався в 1,58 рази.

По закінченню 12 тижня експериментального дослідження встановлено, що середній показник товщини гангліонарного шару сірої речовини мозочка щурів значуще, при $p < 0,05$, продовжував знижуватись і, порівнюючи з контрольними показниками, був меншим у 1,43 рази. Порівнюючи з попереднім терміном спостереження, вивчаємий показник теж був меншим у 1,41 рази.

Після закінчення експериментального дослідження (16 тиждень), нами визначено стійку, достовірну, при $p < 0,05$, тенденцію до зменшення середнього показника товщини гангліонарного шару. Так, у порівнянні з контрольними показниками, він був значущо меншим у 1,77 рази, і, порівнюючи з попереднім терміном спостереження, він був статистично, значуще меншим у 1,24 рази. Дані щодо змін середнього показника товщини гангліонарного шару кори

мозочка щурів у динаміці експериментального дослідження наведені на рисунку 4. 41.

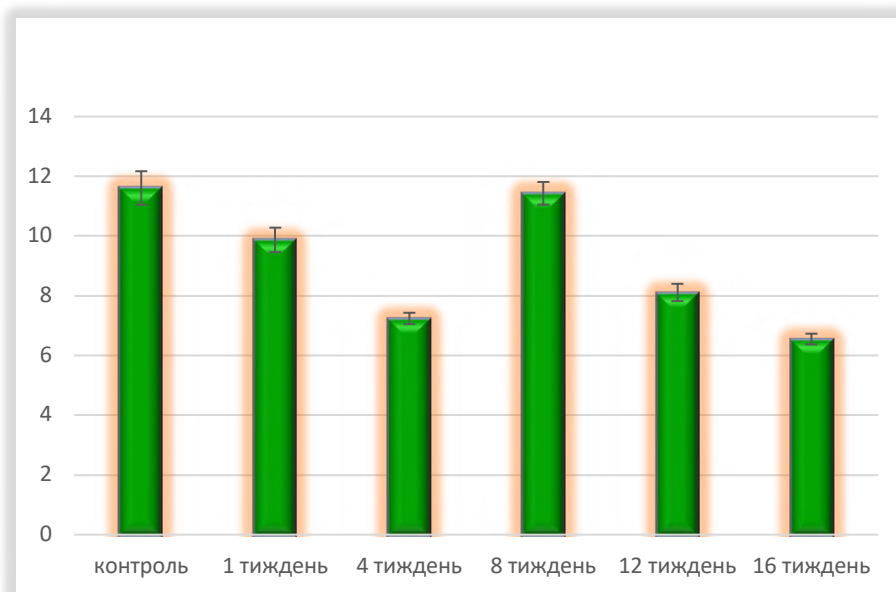
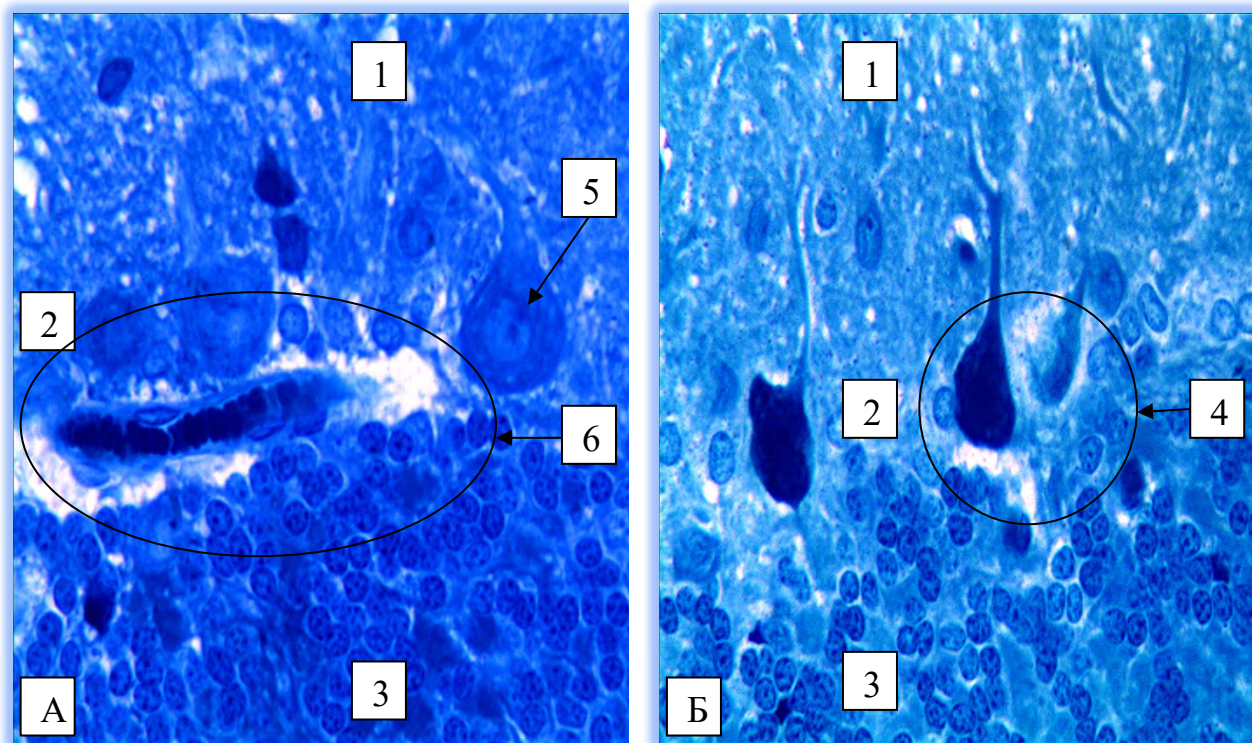


Рисунок 4. 41 – Зміни морфометричних показників середньої товщини гангліонарного шару кори мозочка щурів у динаміці експериментального дослідження

Таким чином, враховуючи, що гангліонарний шар побудований з одного ряду клітин Пуркінє, а вони у свою чергу є основною функціональною ланкою усієї сірої речовини мозочка, можливо зробити висновки, що під час вживання комплексу харчових добавок відбуваються функціональні порушення роботи мозочка в цілому.

На світлооптичному рівні визначено, що після 1 тижня вживання лабораторними тваринами комплексу харчових добавок, на гістологічних препаратах встановлено, що у гангліонарному шарі відбувались процеси периваскулярного і перицелюлярного набряку. Хоча відмічається, що грушоподібні нейроцити, які розташовувались біля мікросудин і контактували з ділянками периваскулярного набряку зберігали свою правильну форму, їх нейроплазма була оксифільною. Клітини мали у своєму складі ядро та одне ядерце. Візуалізовалось, що сам капіляр був щільно заповнений форменими елементами крові і відмічалась аглютинація еритроцитів (сладж синдром (рис.

4. 42 А)). Ті грушоподібні нейроцити, які знаходились у ділянці перицелюлярного набряку, навпаки, мали різкобазофільну нейроплазму, у складі якої ядро з ядерцем не візуалізувалось (рис. 4. 42 Б).



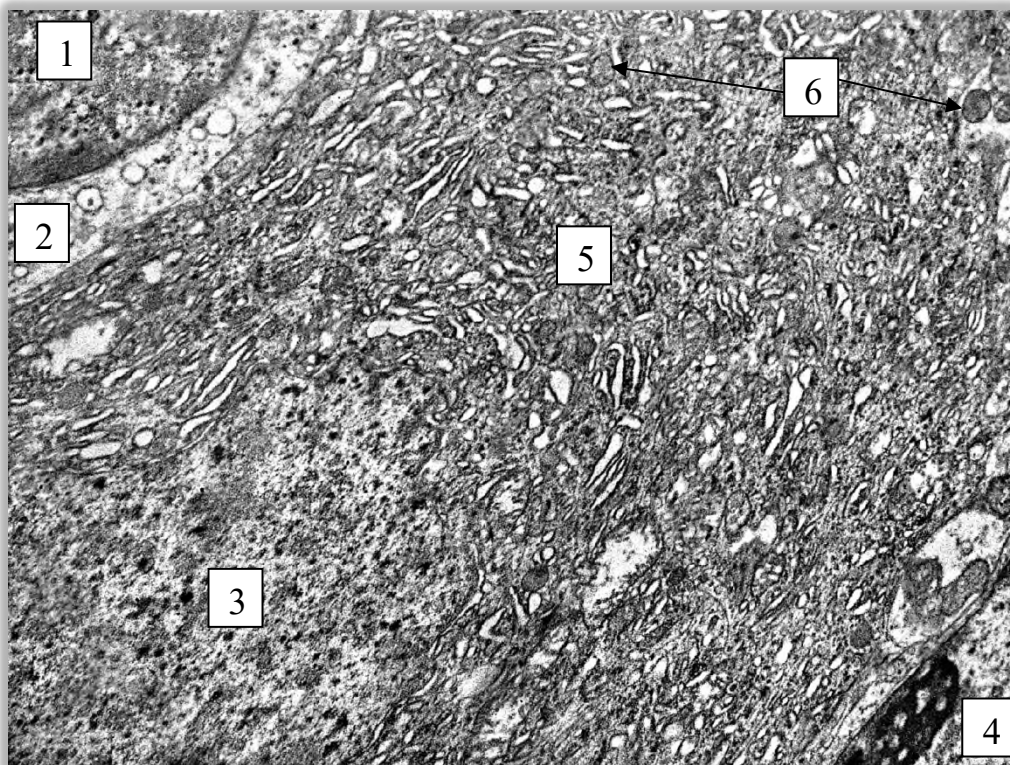
Умовні позначки: 1 – молекулярний шар; 2 – гангліонарний шар; 3 – зернистий шар; 4 – клітини Пуркінє (гіперхромні) з ознаками перицелюлярного набряку і базофілії; 5 – клітини Пуркінє (нормохромні); 6 – капіляр з ознаками периваскулярного набряку.

Рисунок 4. 42 А, Б – Структурна організація гангліонарного шару мозочка щурів після 1 тижня експериментального дослідження. Напівтонкі зрізи.

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

На ультрамікроскопічному рівні визнались, що поруч з явищами периваскулярного і перицелюлярного набряку, відбувались компресійні процеси, направлені саме на грушоподібні нейроцити. Так, цей процес розповсюджувався саме з боку зернистого шару. Клітини Пуркінє мали дещо сплюснену форму, центрально розташоване ядро мало тонку смужку каріоплазми, у якій візуалізувались дрібнодисперсні грудочки гетеро

хроматину. Синтетичний апарат клітин Пуркінєс був представлений добре розвинутою гранулярною ендоплазматичною сіткою, а дрібні мітохондрії візуалізувались по периферії нейроцита (рис. 4. 43).



Умовні позначки: 1 – клітини-зерна зернистого шару; 2 – цитоплазма клітин-зерен; 3 – ядро грушоподібного нейроцита з дрібнодисперсними грудочками хроматину 4 – ядро з ядерцем сусіднього грушоподібного нейроцита; 5 – гранулярна ендоплазматична сітка; 6 – мітохондрії.

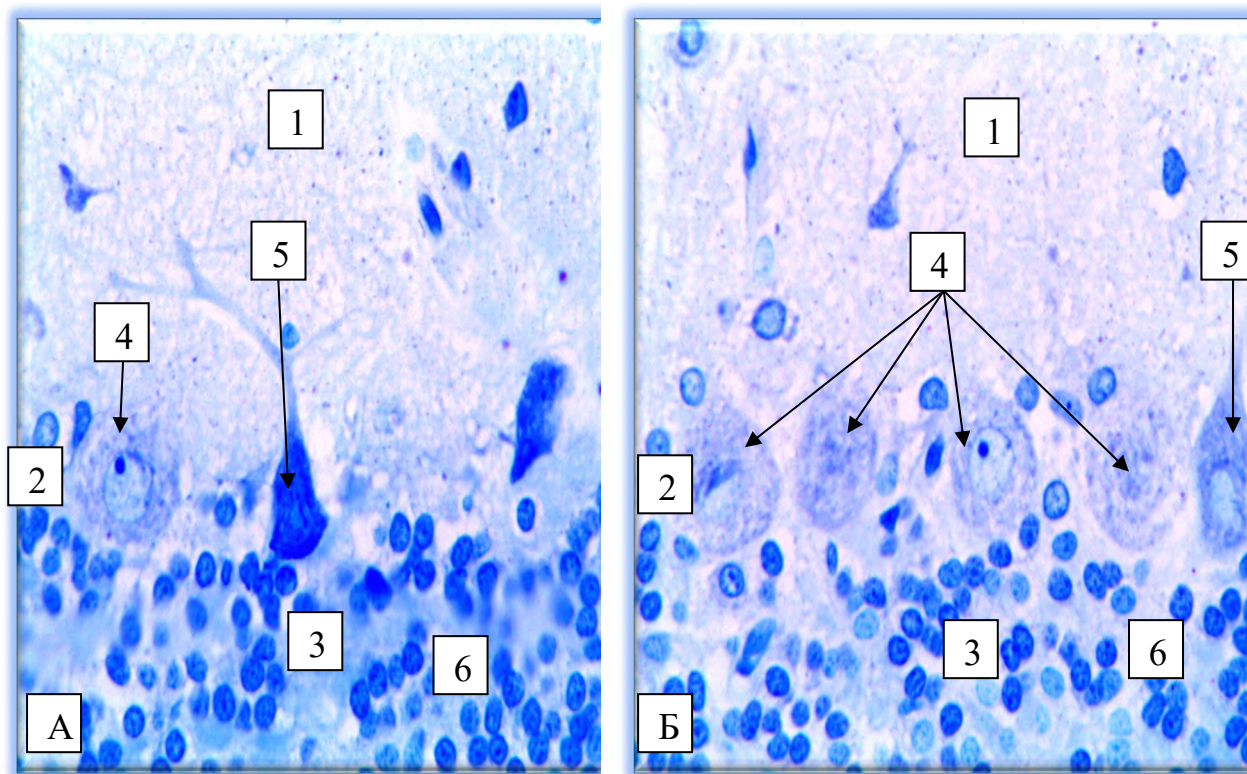
Рисунок 4. 43 – Деструктивні зміни грушоподібного нейроцита і оточуючого нейропіля гангліонарного шару сірої речовини мозочка щурів після 1 тижня експериментального дослідження. Електронограма. Збільшення: 14000

Після 4 тижня експериментального дослідження нами визначено, що у гангліонарному шарі поряд з нормохромними грушоподібними нейроцитами з'являються і гіпохромні клітини Пуркінєс. Ці клітини мали оксифільну цитоплазму з ознаками перицелюлярного набряку та периферійного тигролізу.

В результаті структурних змін, ці нейроцити набували ознаки оксифільності, а ядро мало просвітлену каріоплазму, у якій візуалізувалась не

велика кількість грудочок конденсованого хроматину. Такі нейроцити мали знижену функціональну активність, що перешкоджало виконання ними функції активації інших нейроцитів молекулярного та зернистого шарів (рис. 4. 44 Б). Але слід зауважити, що не всі нейроцити гангліонарного шару мали ознаки гіпохромності.

Серед гіпохромних нейроцитів візуалізувались нормохромні грушеподібні нейрони, які у свою чергу компенсували зниження функціональної активності гангліонарного шару в цілому (рис. 4. 44 А)

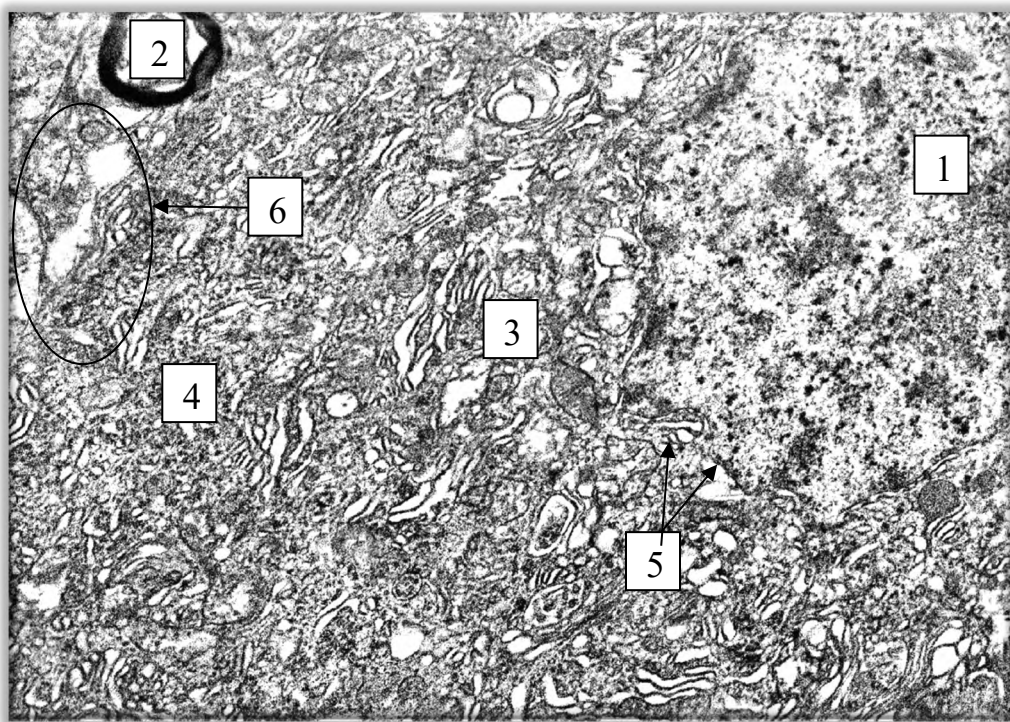


Умовні позначки: 1 – молекулярний шар; 2 – гангліонарний шар; 3 – зернистий шар; 4 – клітини Пуркінє (гіпохромні) з ознаками перичелюлярного набряку і периферійного тигролізу; 5 – клітини Пуркінє (нормохромні); 6 – клітини-зерна.

Рисунок 4. 44 А, Б – Структурна організація гангліонарного шару мозочка шурів після 4 тижнів експериментального дослідження. Напівтонкі зрізи.

Забарвлення: тіоніном за методом Ніссля. Зб.: ок.10, об. 40.

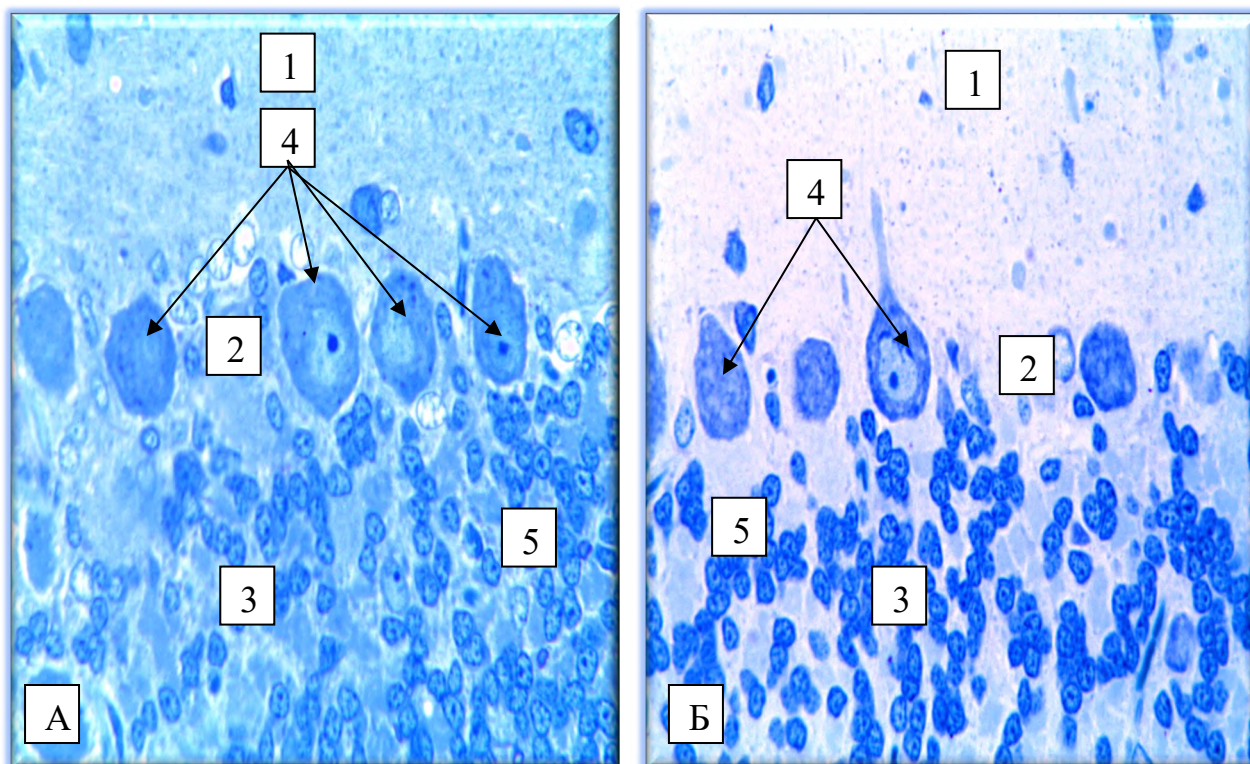
На ультрамікроскопічному рівні нами встановлено, що на даний термін спостереження за лабораторними тваринами, перетворення нормохромних нейронів у гіпохромні відбувалось за рахунок втрати у каріоплазмі клітин Пуркінє хроматину та стоншення каріолеми з утворенням її інвагінацій. У нейроплазмі грушоподібних нейронів визначалось, гранулярна та агранулярна ендоплазматичні сітки, а кількість мітохондрій була різко зменшеною, порівнюючи з електронограмами контрольної групи тварин. Паралельно з цим, візуалізувались ділянки набряку нейропілю (рис. 4. 45). Такі морфологічні зміни, на нашу думку, є передумовою перетворення нормохромних нейронів у гіпохромні і, відповідно, зміною їх функціональної активності у бік зменшення.



Умовні позначки: 1 – ядро грушоподібного нейрона з дрібнодисперсними грудочками хроматину 2 – поперечний переріз мієлінового нервового волокна; 3 – гранулярна ендоплазматична сітка; 4 – агранулярна ендоплазматична сітка; 5 – ділянки інвагінації каріолеми; 6 – ділянки набряку нейропілю.

Рисунок 4. 45 – Деструктивні зміни грушоподібного нейрона і оточуючого нейропіля гангліонарного шару сірої речовини мозочка щурів після 4 тижня експериментального дослідження. Електроннограма. Збільшення: 14000

Після завершення 8 тижня експериментального дослідження на світлооптичному та ультрамікроскопічному рівнях фіксуються морфологічні ознаки компенсаторно-відновлювальних процесів. Так, грушоподібні нейрони позбавляються ознак гіпохромності, а на гістологічних препаратах фіксуються клітини Пуркін'є з ознаками нормохромності, які є активними у функціональному плані. Навколо них зникають ділянка з перичелюлярним набряком. У нейроплазмі нормохромних нейронів чітко візуалізується ядро зі світлою каріоплазмою і центрально розміщеними ядерцями (рис. 4. 46). Такі морфологічні зміни, на нашу думку, свідчать про активний хід компенсаторно-приспосувальних реакцій у відповідь на введення лабораторним тваринам комплексу харчових добавок.

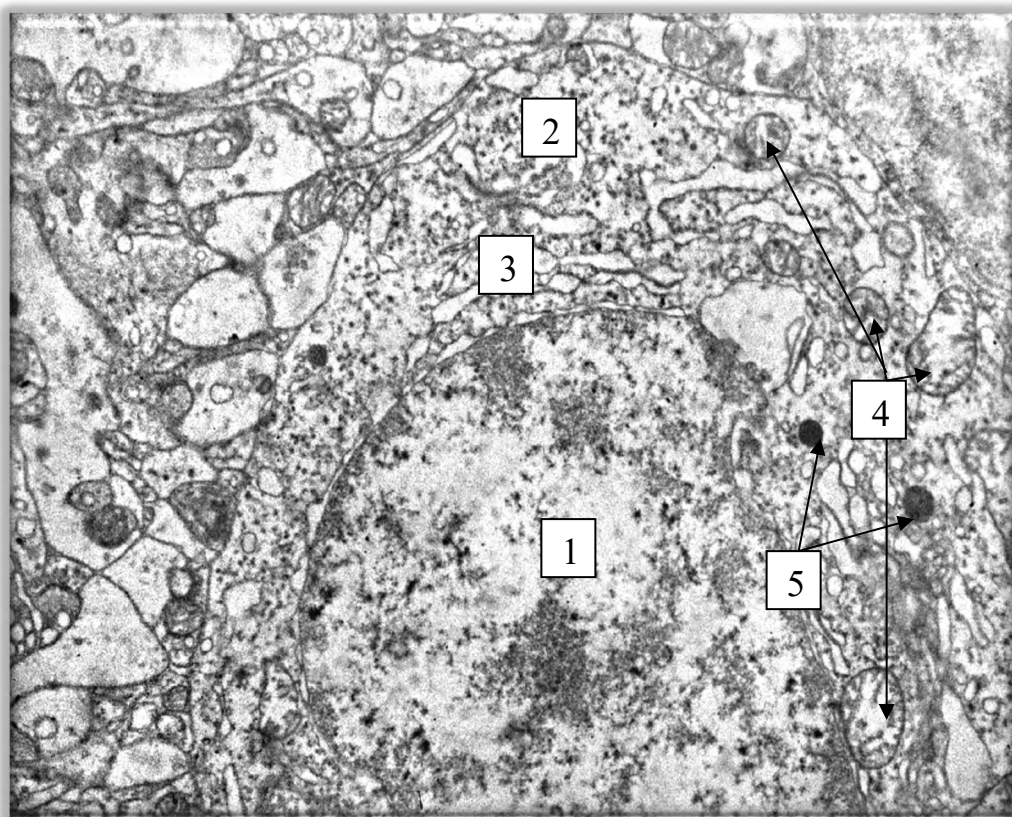


Умовні позначки: 1 – молекулярний шар; 2 – гангліонарний шар; 3 – зернистий шар; 4 – клітини Пуркін'є (нормохромні); 5 – скупчення клітин-зерен.

Рисунок 4. 46 А, Б – Структурна організація гангліонарного шару мозочка щурів після 8 тижнів експериментального дослідження. Напівтонкі зрізи. Забарвлення: А – метиленовим синім; Б – тіоніном за методом Ніссля. Зб.: ок.10, об. 40.

Такі дані знайшли своє відображення і при аналізі електронограм гангліонарного шару кори мозочка даного терміну експериментального дослідження. Так, серед синтетичного апарату нейроплазми клітин Пуркінє візуалізується гранулярна ендоплазматична сітка.

Паралельно з цим, у його нейроплазмі спостерігаються поліморфні мітохондрії різного ступеня фізіологічної активності. Такі морфологічні ознаки підтверджують відновлення функціональної активності грушоподібних нейронів, як основної функціональної ланки (рис. 4. 47).

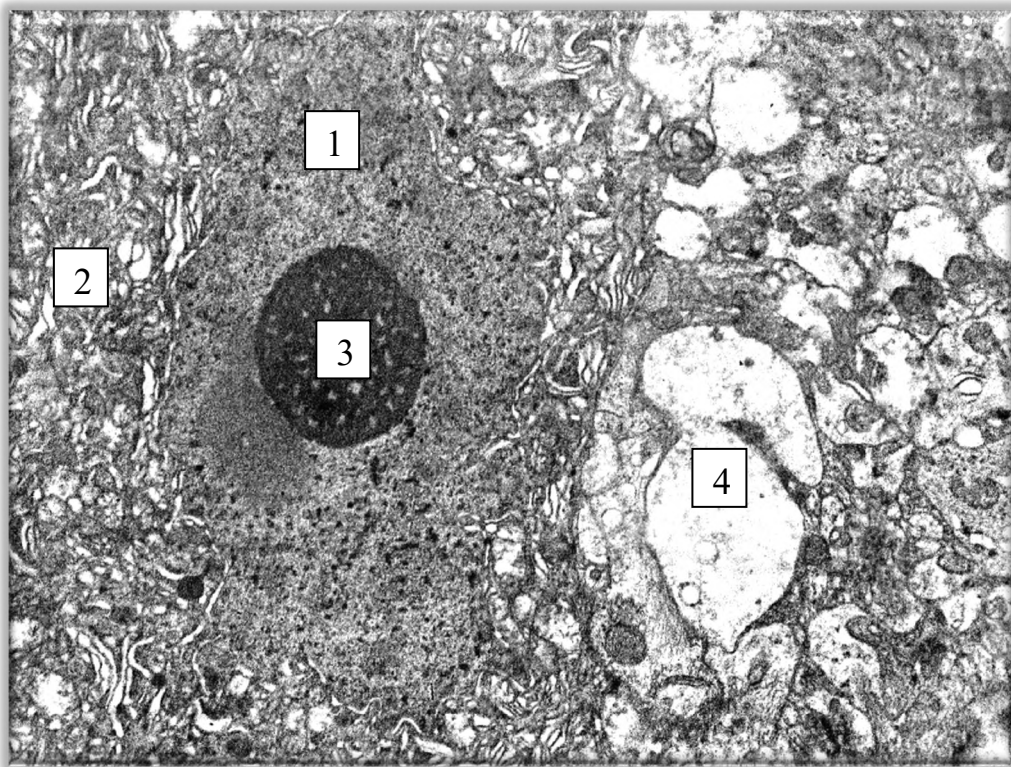


Умовні позначки: 1 – ядро грушоподібного нейрона; 2 – нейроплазма грушоподібного нейрона; 3 – гранулярна ендоплазматична сітка; 4 – мітохондрії; 5 – осмієфільні гранули.

Рисунок 4. 47 – Морфологічні зміни грушоподібного нейрона, як основної функціональної ланки і оточуючого нейропіля гангліонарного шару сірої речовини мозочка щурів після 8 тижня експериментального дослідження.

Електроннограма. Збільшення: 14000

Паралельно з цим, слід відмітити, що на даному терміні спостереження ультраструктурні зміни грушоподібних нейроцитів направлені на активацію компенсаторно-відновлювальних процесів. Підтвердженням цього є візуалізація в каріоплазмі клітин Пуркінє активно діючого ядерця, але поряд з грушоподібними нейроцитами визначаються ділянки з набряком нейропілю (рис. 4. 48).

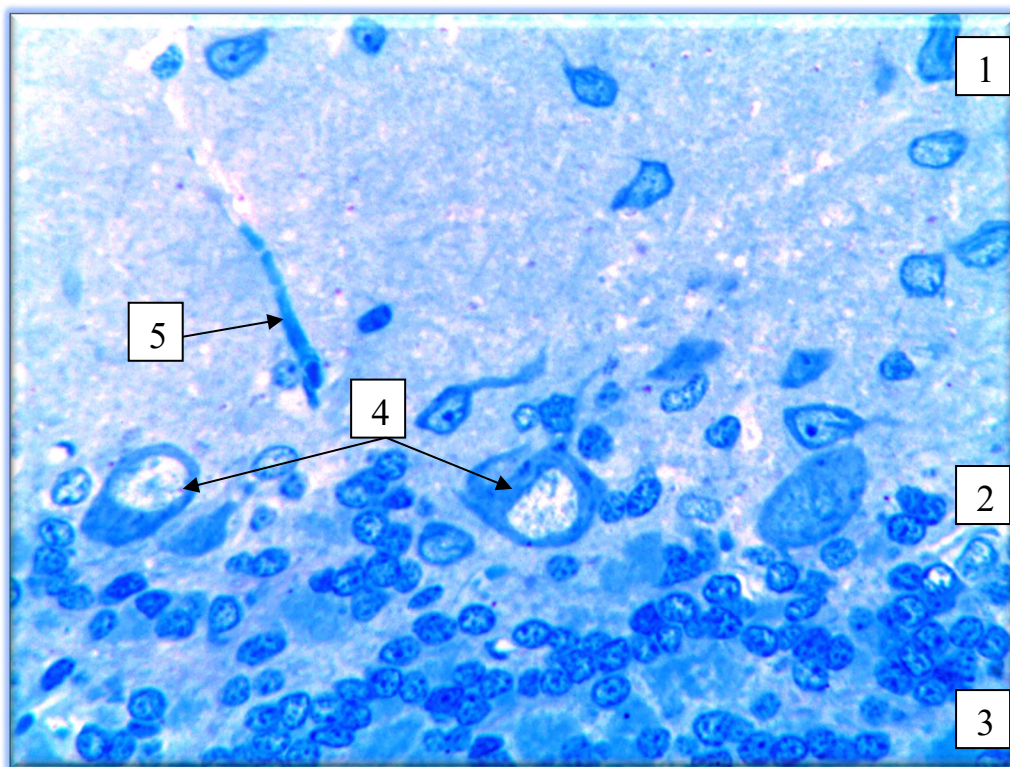


Умовні позначки: 1 – ядро грушоподібного нейроцита; 2 – нейроплазма грушоподібного нейроцита; 3 – ядерце; 4 – набряк нейропілю.

Рисунок 4. 48 – Компенсаторно-морфологічні зміни грушоподібного нейроцита, як основної функціональної ланки і оточуючого нейропіля гангліонарного шару сірої речовини мозочка щурів після 8 тижня експериментального дослідження. Електроннограма. Збільшення: 14000

Після завершення 12 тижня експериментального дослідження визначається зміна морфологічної перебудови гангліонарного шару кори мозочка щурів і її структурних компонентів, порівнюючи з попереднім терміном спостереження. Встановлено, що щільність грушоподібних нейроцитів гангліонарного шару різко зменшувалась, а їх каріоплазма набувала ознак

оксифільності. Паралельно з цим, виявлена зміни у ядерці в каріоплазмі клітин Пуркінєс (рис. 4. 49).



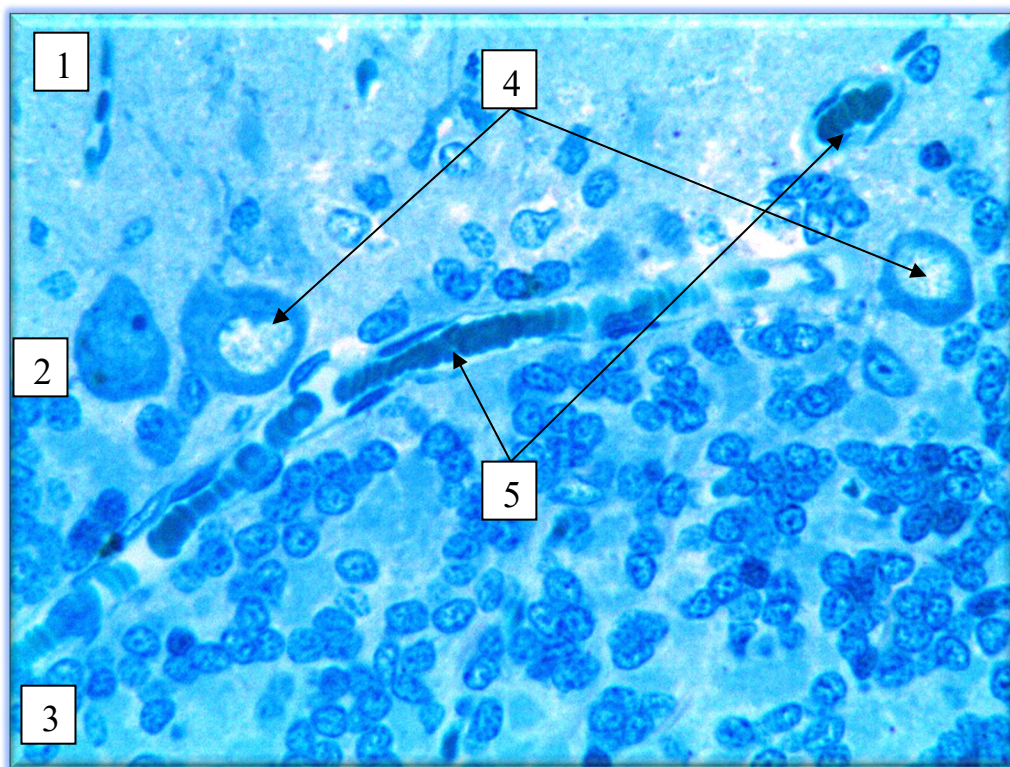
Умовні позначки: 1 – молекулярний шар; 2 – гангліонарний шар; 3 – зернистий шар; 4 – клітини Пуркінєс з редукованими ядерцями; 5 – капіляр з ознаками периваскулярного набряку.

Рисунок 4. 49 – Структурна організація гангліонарного шару мозочка щурів після 12 тижня експериментального дослідження. Напівтонкі зрізи.

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

Але слід зауважити, що на гістологічних препаратах мозочка щурів, яким вводили комплекс харчових добавок протягом 8 тижнів візуалізуються морфологічні ознаки процесу ангіогенезу. Так, поруч з грушоподібними нейронами з редукованими ядерцями, утворюється нова капілярна сітка, у судинній стінці якої чітко візуалізуються видовженої форми, базофільні ендотеліоцити. Але слід зауважити, що просвіт новоутворених капілярних петель був повністю заповнений форменими елементами крові з ознаками аглютинації, таким чином перешкоджаючи гемодинамічним процесам і, у свою

чергу, викликаючи позасудинні розлади мікроциркуляції у вигляді перецилюлярного набряку (рис. 4. 50).



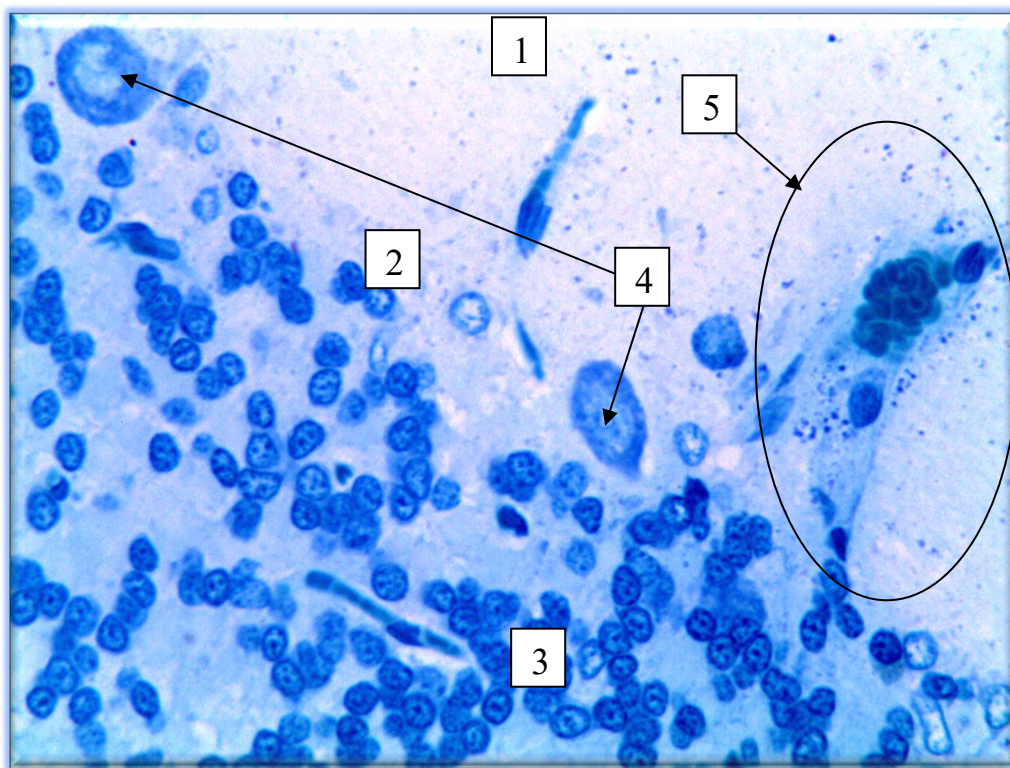
Умовні позначки: 1 – молекулярний шар; 2 – гангліонарний шар; 3 – зернистий шар; 4 – клітини Пуркінє з редукованими ядерцями; 5 – капілярні петлі з ознаками аглютинації формених елементів крові.

Рисунок 4. 50 – Структурна організація гангліонарного шару мозочка щурів з ознаками ангіогенезу після 12 тижня експериментального дослідження.

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

Більш значущі і реактивні морфологічні зміни у гангліонарному шарі кори мозочка щурів нами виявлені після 16 тижнів експериментального дослідження. Так, на гістологічних препаратах візуалізовано, що ряд грушоподібних нейронів, на відміну від попереднього терміну спостереження, утворений виключно з нейроцитів з оксифільної каріоплазмою з редукованими ядерцями, їх середня кількість, порівнюючи з групою контролю, значно знижена. Паралельно з цим, на межі молекулярного і гангліонарного шарів виявляються капілярні петлі у яких редукована судинна стінка, а навколо них візуалізуються

ділянки виходу плазми крові у оточуючого їх нейропіля, що є ознакою поза судинних порушень, які призводять до мікровиливів і незворотною деструкцією оточуючої нервової тканини (рис. 4. 51).



Умовні позначки: 1 – молекулярний шар; 2 – гангліонарний шар; 3 – зернистий шар; 4 – клітини Пуркінє з редукованими ядерцями; 5 – капілярні петлі з редукованою судинною стінкою і мікровиливом.

Рисунок 4. 51 – Структурна організація гангліонарного шару мозочка щурів з ознаками мікровиливів після 16 тижня експериментального дослідження.

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

Такім чином, після 16 тижнів введення лабораторним тваринам комплексу харчових добавок, можливо констатувати позасудинні і структурні порушення гангліонарного шару кори мозочка

Проаналізувавши структурні зміни у *зернистому шарі* кори мозочка щурів після різних термінів введення комплексу харчових добавок, нами встановлені морфометричні зміни середніх показників його товщини. Так, після 1 тижня експериментального дослідження середній показник товщини

зернистого шару, значуще, при $p < 0,05$, зменшувався, порівнюючи з контрольними показниками в 1,15 рази.

Після 4 тижнів експериментального дослідження середній показник мав достовірну тенденцію до зниження, порівнюючи з контрольними показниками, а порівнюючи з групою лабораторних тварин контрольної групи, він знаходився, при $p < 0,05$, у межах статистичної помилки. Так, у порівнянні з контрольною групою, цей показник зменшився у 1,15 рази, а порівнюючи з попереднім терміном спостереження, в 1,01 рази.

Після 8 тижнів введення лабораторним тваринам комплексу харчових добавок, визначалась інша тенденція. Так, порівнюючи з контрольними показниками, середня товщина зернистого шару, навпаки, збільшилась у 1,07 рази, а порівнюючи з попереднім терміном спостереження, вищеписаний показник мав достовірну, при $p < 0,05$, тенденцію до зростання і збільшувався у 1,23 рази.

По закінченню 12 тижня експериментального дослідження встановлено, що середній показник товщини зернистого шару сірої речовини мозочка щурів значуще, при $p < 0,05$, продовжував знижуватись і, порівнюючи з контрольними показниками, був меншим 1,27 рази. Порівнюючи з попереднім терміном спостереження, вивчаємий показник теж значуще, при $p < 0,05$, був меншим у 1,36 рази.

Після закінчення експериментального дослідження (16 тиждень), нами визначено стійку, достовірну, при $p < 0,05$, тенденцію до зменшення середнього показника товщини зернистого шару. Так, у порівнянні з контрольними показниками, він був значуще меншим у 1,77 рази, і порівнюючи з попереднім терміном спостереження, він був статистично, значуще не значно меншим у 1,04 рази.

Дані щодо змін середнього показника товщини зернистого шару кори мозочка щурів у динаміці експериментального дослідження наведені на рисунку 4. 52.

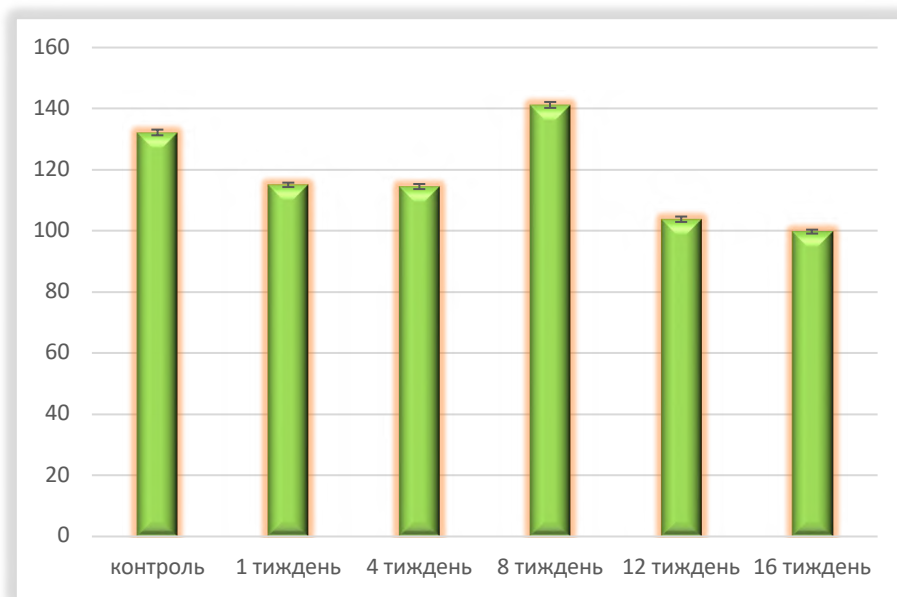
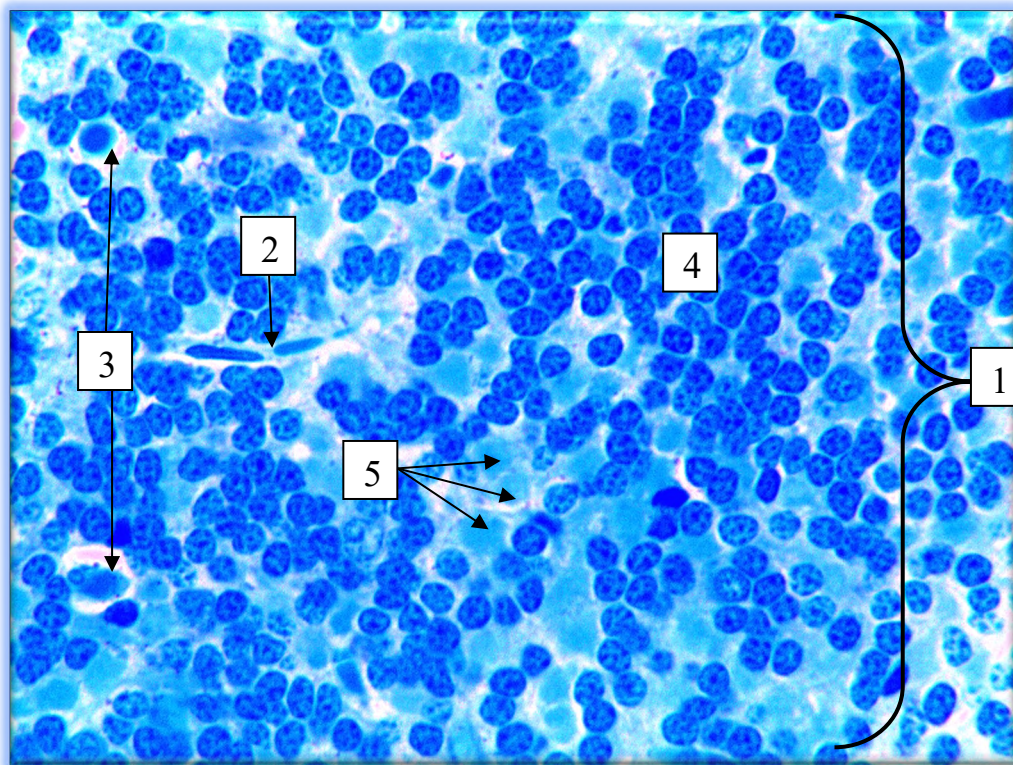


Рисунок 4. 52 – Зміни морфометричних показників середньої товщини зернистого шару кори мозочка щурів у динаміці експериментального дослідження

Певні процеси ремоделювання у *зернистому шарі* кори мозочка щурів при дії комплексу харчових добавок нами встановлені як на клітинному, так і на субклітинному рівнях. Вже після 1 тижня експериментального дослідження, порівнюючи з контрольною групою тварин, на світлооптичному рівні визначалось, що навколо капілярних петель візуалізувались позасудинні розлади мікроциркуляції у вигляді периваскулярного набряку у оточуючій їх нервовій тканині. Звертає на себе увагу, що щільність клітин-зерен, порівнюючи з контролем, збільшується, вони мали базофільну цитоплазму і ядра зі звичайною каріоплазмою та розташовувались або поодинокі, або групами по усьому зернистому шарі. Щільність клітин Гольджі II типу, навпаки, зменшувалась і навколо них візуалізувались ділянки перицелюлярного набряку. Серед останніх визначались нейроцити з оксифільною цитоплазмою та відсутніми ядрами, які утворювали групи з декількох клітин. На місці редукованих клітин Гольджі II типу утворювались ділянки запустіння. Враховуючи, що між дендритами клітин-зерен і аксонами клітин Гольджі II типу

встановлено наявність чисельних синапсів, то редукція останніх призводить до порушення передачі нервових імпульсів, що у свою чергу призводить до розладу і інших фізіологічних процесів мозочка в цілому (рис. 4. 53).

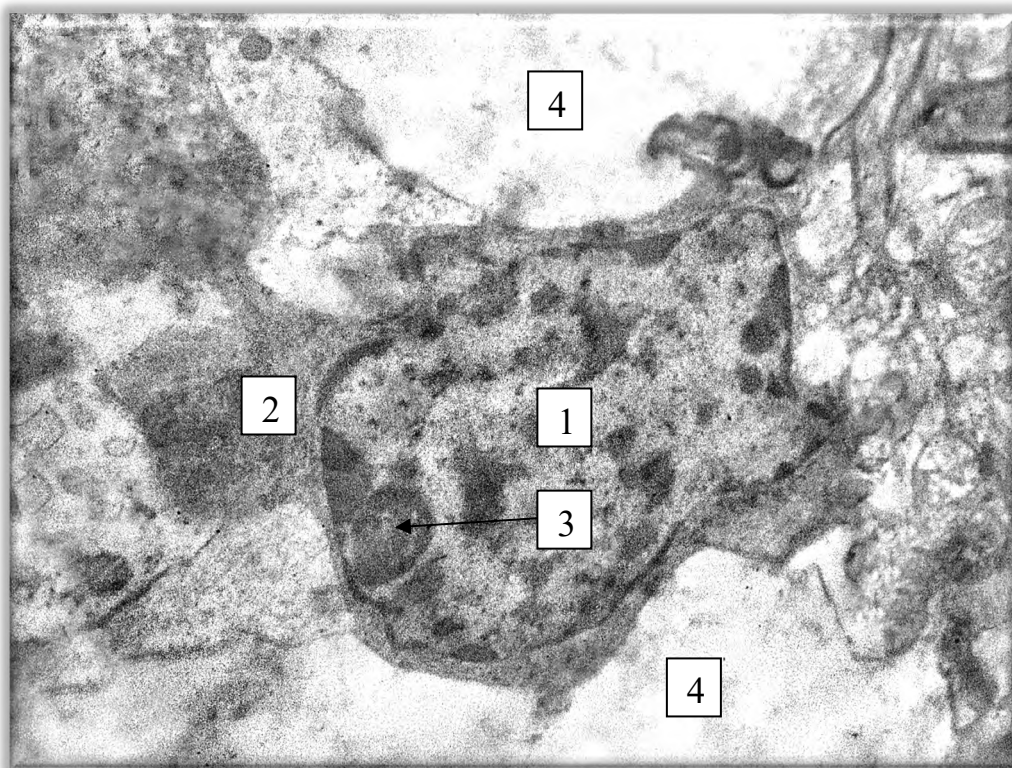


Умовні позначки: 1 – зернистий шар; 2 – капіляри з ознаками периваскулярного набряку; 3 – капіляри з ознаками периваскулярного набряку; 4 – клітини-зерна; 5 – розетки мозочка.

Рисунок 4. 53 – Структурна організація зернистого шару мозочка щурів після 1 тижня експериментального дослідження. Напівтонкі зрізи. Забарвлення: метиленовим синім. Зб.: ок.10, об. 40.

Деструкція клітини Гольджі II типу після 1 тижня введення харчових добавок підтверджується і на ультрамікроскопічному рівні. На електронограмах, навколо цих нейроцитів, візуалізуються спустілі ділянки з ознаками перицелюлярного набряку. Нейроплазма цих нейроцитів розташовувалась у вигляді тонкої смужки навколо ядра. Ядро мало неправильну форму, каріолема візуалізувалась з інвагінаціями, а ядерце було притиснуте до одного з полюсів. У каріоплазмі цих нейроцитів спостерігались грудочки

неконденсованого хроматину, які були розпорошені по усій площі каріоплазми. Такі морфологічні ознаки свідчать про деструкцію клітини Гольджі II типу і на субклітинному рівні (рис. 4. 54).



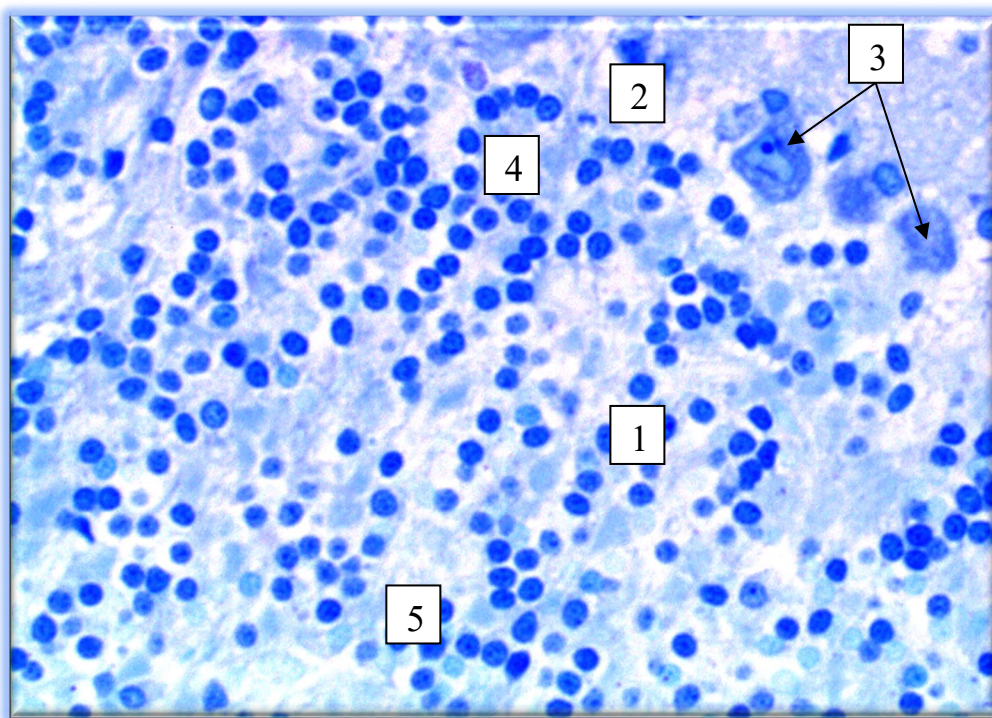
Умовні позначки: 1 – ядро клітини Гольджі II типу; 2 – нейроплазма клітин Гольджі II типу; 3 – ядерце; 4 – ділянки перицелюлярного набряку навколо нейрона.

Рисунок 4. 54 – Ультрамiкроскопiчнi змiни клiтин Гольджi II типу i оточуючого нейропiля зернистого шару сiрої речовини мозочка щурiв пiсля 1 тижня експериментального дослiдження. Електроннограма. Збiльшення: 14000.

Аналізуючи морфологічні зміни у зернистому шарі кори мозочка щурів після 4 тижнів введення комплексу хімічних харчових добавок на світлооптичному рівні, нами визначалось, що щільність розташування клітин-зерен зменшувалась, як порівнюючи з контрольною групою, так і з попереднім терміном спостереження. Ці нейрони розташовувались не щільними групами, а поодинокі по усій площі зернистого шару. Активно функціонуючі клітини

Гольджі II типу майже не візуалізувались, а на їх місці спостерігались структури з деструкцією, як нейроплазми так і каріоплазми.

Встановлено, що більшість клітин-зерен, котрі безпосередньо знаходились у ділянці, яка контактувала з гангліонарний шаром були базофільними, а вглиб зернистого шару, який контактував з білою речовиною мозочка щурів вони візуалізувались оксифільними та втрачали свою функціональну активність (рис. 4. 55).



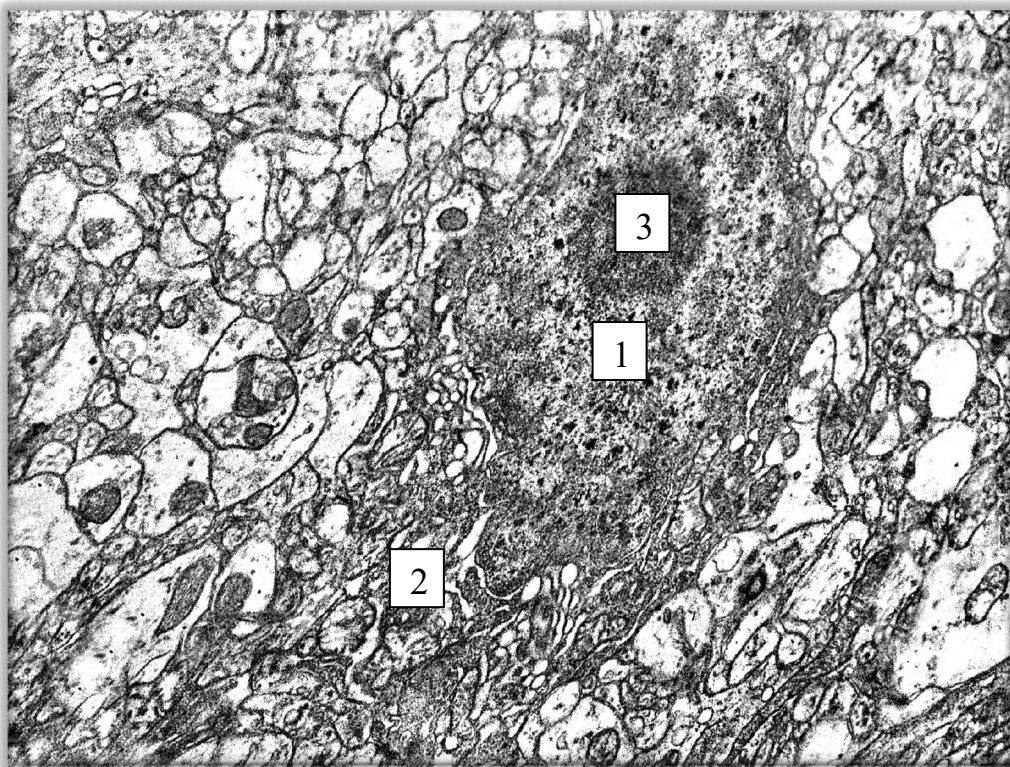
Умовні позначки: 1 – зернистий шар; 2 – гангліонарний шар; 3 – грушоподібні нейроцити; 4 – смужка з базофільними клітинами-зернами; 5 – смужка з оксифільним клітинами-зернами.

Рисунок 4. 55 – Зміни структурної організації зернистого шару мозочка щурів після 4 тижня експериментального дослідження. Напівтонкі зрізи.

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

Попередні морфологічні зміни щодо морфології клітин-зерен на даний термін експериментального дослідження доповнюються утрамікроскопічним дослідженням. Так, на електронограмах клітини-зерна візуалізуються зміненими, їх нейроплазма містила синтетичний апарат, який був частково

редукований. У каріоплазмі, яка мала неправильну форму з інвагінаціями уздовж довгої вісі, візуалізувалось ядерце з осмієфільним вмістом. Навколо нейроцитів розташовувались вакуолізовані проміжки та елементи нейропіля з поперечними перерізами нервових волокон. Останні були тісно пов'язані з перикаріонами клітин-зерен (рис. 4. 56).

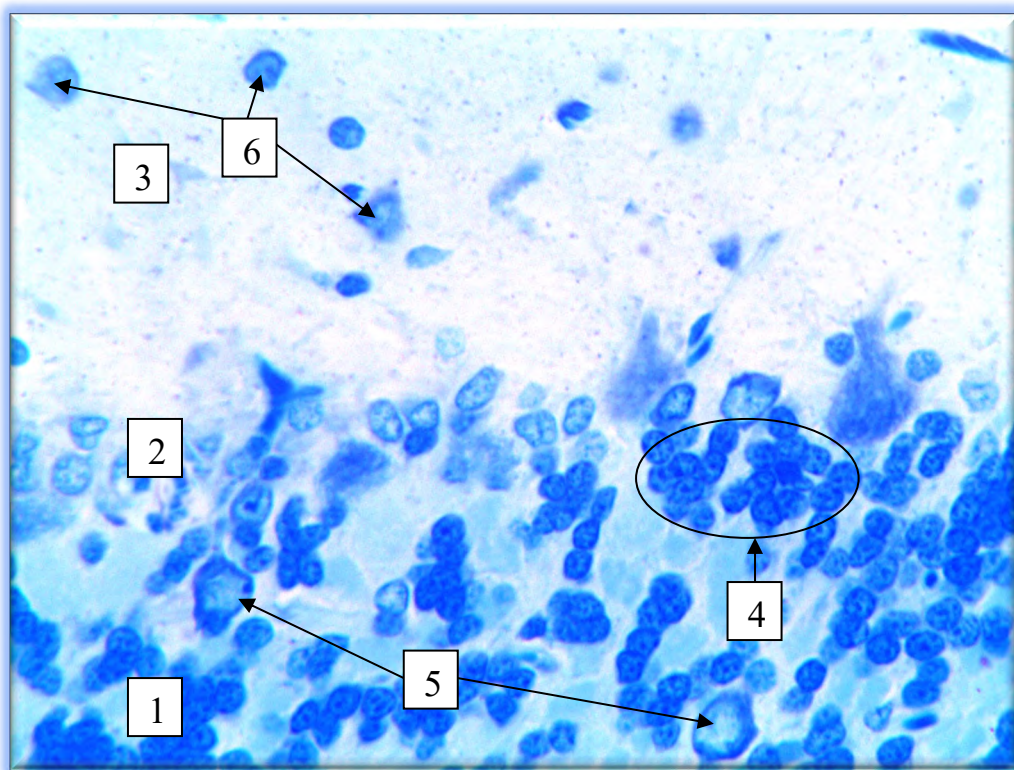


Умовні позначки: 1 – ядро клітин-зерен; 2 – нейроплазма клітин-зерен з синтетичним апаратом; 3 – ядерце.

Рисунок 4. 56 – Ультрамiкроскопiчнi змiни клiтин-зерен i оточуючого нейропiля зернистого шару сiрої речовини мозочка щурiв пiсля 4 тижнiв експериментального дослiдження. Електронoграма. Збiльшення: 14000.

Пiсля 8 тижня експериментального дослiдження визначено, що у зернистому шарi кори мозочка щурiв вiдбувається часткове вiдновлення структур. Так клiтини зерна знов (порiвнюючи з контролем) цитотопографiчно розташовуються групами з 4-5 нейроцитiв по усiй площi зернистого шару, що свiдчить про посилення їх функцiональних властивостi у передачi нервових iмпульсiв. З'являються у полях зору клiтини Гольджi II типу з базофiльною

нейроплазмою, які тісно контактують з клітинами-зернами і забезпечують провідність збуджувальних впливів (рис. 4. 57).



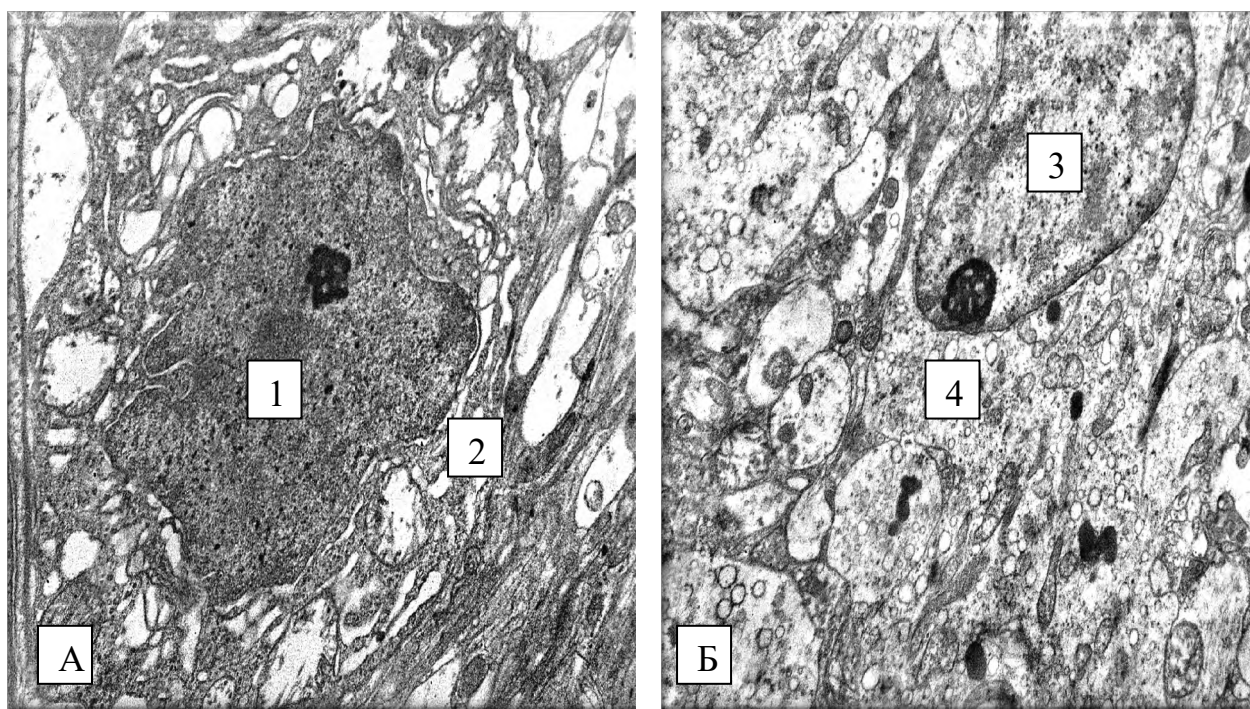
Умовні позначки: 1 – зернистий шар; 2 – гангліонарний шар; 3 – молекулярний шар; 4 – скупчення клітин-зерен; 5 – клітини Гольджі II типу з базофільною нейроплазмою; 6 – великі зірчасті нейроцити молекулярного шару.

Рисунок 4. 57 – Зміни структурної організації зернистого шару мозочка щурів після 8 тижня експериментального дослідження. Напівтонкі зрізи.

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

При аналізі субклітинних змін у зернистому шарі кори мозочка, на даний термін експериментального дослідження встановлено, що вони безпосередньо стосувались компенсаторно-відновлювальних процесів у нейроцитах у порівнянні з попереднім терміном спостереження. Так, у нейроплазмі клітин Гольджі II типу візуалізувались ядро з ядерцем та елементами активно функціонуючого синтетичного апарату і округлі мітохондрії з достатньо добре розвинутими кристами, що свідчить про їх адекватну функціональну активність (рис. 4. 58 А). Клітини-зерна візуалізувались як нейроцити з нейроплазмою,

ядром в якому містився конденсований і деконденсований хроматин. Також, у нейроплазмі нейроцитів візуалізувались дрібні богоподібної форми мітохондрії та цистерни комплексу Гольджі (рис. 4.58 Б).



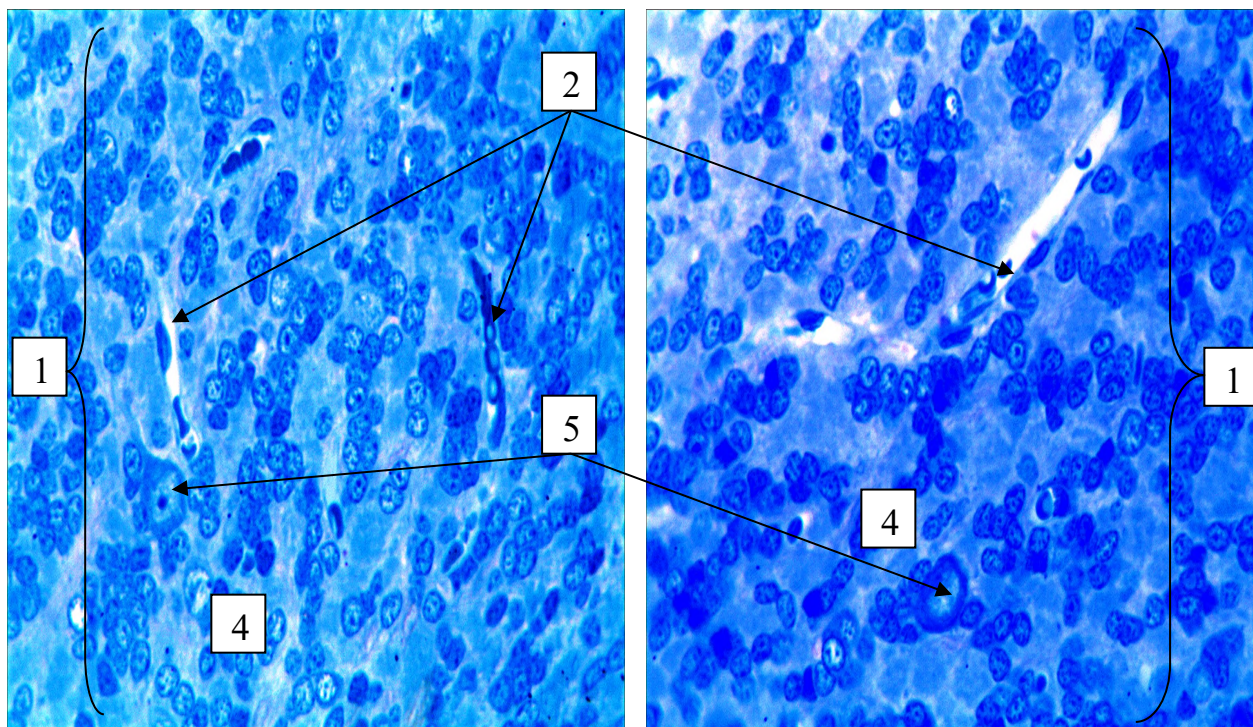
Умовні позначки: 1 – ядро клітин-зерен; 2 – нейроплазма клітин-зерен з синтетичним апаратом; 3 – ядро клітин Гольджі II типу; 4 – нейроплазма клітин Гольджі II типу.

Рисунок 4. 58 – Ультрамiкроскопiчнi змiни клітин Гольджі II типу (А) і клітин-зерен (Б) та оточуючого нейропіля зернистого шару сірої речовини мозочка щурів після 8 тижнів експериментального дослідження. Електронограма.

Збільшення: 14000

Після 12 тижня експериментального дослідження нами визначено, що у зернистому шарі сенсомоторної кори мозочка визначається збільшення середньої кількості клітин-зерен, порівнюючи з попереднім терміном спостереження, які розташовувались групами у вигляді ланцюжків цитотопографічно перпендикулярно розташованих до білої речовини. Серед цих нейроцитів візуалізувались клітини з базofilною і оксифільною нейроплазмою. Також визначено, середня кількість клітин Гольджі II типу, у

порівнянні з контрольними показниками була різко меншою і розташовувались поодинокі серед клітин-зерен (рис. 4.59).

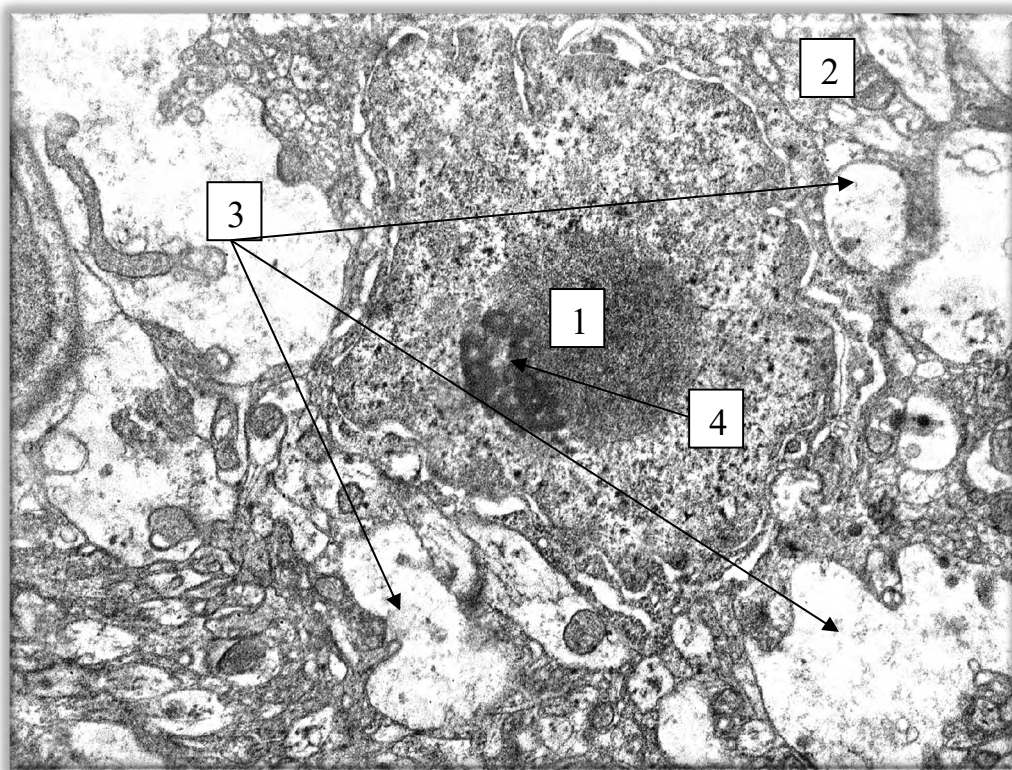


Умовні позначки: 1 – зернистий шар; 2 – капілярні петлі з форменими елементами крові у просвітах капілярів; 4 – клітини-зерна; 5 – клітини Гольджі II типу з базофільною нейроплазмою.

Рисунок 4. 59 – Зміни структурної організації зернистого шару мозочка щурів після 12 тижня експериментального дослідження. Напівтонкі зрізи. Забарвлення: метиленовим синім. Зб.: ок.10, об. 40.

На ультрамікроскопічному рівні у цей термін спостереження встановлено, що збільшена середня кількість клітин-зерен, порівнюючи з попереднім терміном спостереження, не свідчить про відновлення їх морфологічної структури. Так, у нейроплазмі клітин-зерен ядро займало центральне положення з частково редукованим ядерцем. Каріолема мала чисельні інвагінації, а у каріоплазмі візуалізувались грудочки хроматину. В нейроплазмі клітин-зерен візуалізувались елементи синтетичного апарату, а також великі вакуолізовані проміжки. Таким чином, морфофункціональний стан клітин-зерен на даний

період експериментального дослідження не відновлюється, порівнюючи з групами контролю (рис. 4. 60).



Умовні позначки: 1 – ядро клітин-зерен; 2 – нейроплазма клітин-зерен з синтетичним апаратом; 3 – вакуолізовані проміжки; 4 – ядрце клітин-зерен з ознаками деструкції.

Рисунок 4. 60 – Ультрамікроскопічні зміни клітин-зерен та оточуючого нейропіля зернистого шару сірої речовини мозочка щурів після 12 тижнів експериментального дослідження. Електронограма. Збільшення: 14000

Після 16 тижнів експериментального дослідження у зернистому шарі сенсомоторної кори мозочка спостерігались аналогічні зміни, як і у попередньому терміні спостереження з деструкцією основних нейроцитів на ультрамікроскопічному рівні, навколо клітин-зерен і клітин Гольджі II типу визначався перецилюлярний набряк. Паралельно з цими порушеннями, на гістологічних препаратах, візуалізувались судинні та позасудинні розлади мікроциркуляції.

Висновки до розділу 4. «Ремоделювання структурних компонентів мозочка щурів під впливом комплексу харчових добавок»:

1. При тривалому введенні лабораторним тваринам комплексу харчових добавок значуще, при $p < 0,05$, змінюється середня товщина усіх шарів сірої і білої речовини, в залежності від термінів експериментального дослідження.

2. Морфометрично встановлено, що молекулярний шар після 1 тижня експерименту становив $(117,32 \pm 1,72)$ мкм, після 4 тижня – $(123,92 \pm 1,54)$ мкм, після 8 тижня – $(105,72 \pm 0,75)$ мкм, після 12 тижня – $(124,44 \pm 0,42)$ мкм, після 16 тижня – $(105,21 \pm 0,46)$ мкм. Гангліонарний шар після 1 тижня становив $(9,87 \pm 0,41)$ мкм, після 4 тижня – $(7,24 \pm 0,19)$ мкм, після 8 тижня – $(11,43 \pm 0,38)$ мкм, після 12 тижня – $(8,14 \pm 0,29)$ мкм, після 16 тижня – $(6,55 \pm 0,18)$ мкм. Зернистий шар після 1 тижня становив $(115,06 \pm 0,72)$ мкм, після 4 тижня – $(114,51 \pm 0,83)$ мкм, після 8 тижня – $(141,22 \pm 0,97)$ мкм, після 12 тижня – $(103,81 \pm 0,88)$ мкм, після 16 тижня – $(99,76 \pm 0,64)$ мкм. Біла речовина після 1 тижня становила $(47,73 \pm 0,44)$ мкм, після 4 тижня – $(28,42 \pm 0,72)$ мкм, після 8 тижня – $(29,11 \pm 0,65)$ мкм, після 12 тижня – $(20,61 \pm 0,71)$ мкм, після 16 тижня – $(28,31 \pm 0,53)$ мкм.

3. В молекулярному шарі сірої речовини мозочка: після 1 тижня експерименту навколо великих і малих зірчастих нейронів спостерігаються явища перипілярного набряку; після 4 тижня зафіксовано зміну базofilії на оксифілію цитоплазми зірчастих нейронів, а у нейропілі візуалізувались дрібні пухирці; після 8 тижня різке зменшення у полі зору малих зірчастих нейронів та хаотичне розташування великих зірчастих нейронів з ознаками базofilії; після 12 тижня відбуваються структурні зміни, які направлені на відновлення функціонального стану молекулярного шару; після 16 тижня визначається посилення деструктивних змін і апоптичної загибелі окремих зірчастих нейронів.

4. В гангліонарному шарі: після 1 тижня експерименту визначались процеси периваскулярного і перипілярного набряку, а грушоподібні нейрони

мали різко базофільну нейроплазму, у складі якої ядро з ядерцем не візуалізувалось; визначено, що після 4 тижня поряд з нормохромними грушоподібними нейроцитами з'являються і гіпохромні клітини Пуркінє; після завершення 8 тижня на світлооптичному та ультрамікроскопічному рівнях фіксуються морфологічні ознаки компенсаторно-відновлювальних процесів, грушоподібні нейроцити позбавляються ознак гіпохромності і фіксуються клітини Пуркінє з ознаками нормохромності, які є активними у функціональному плані; після 12 тижня щільність грушоподібних нейроцитів різко зменшувалась, а їх каріоплазма набувала ознак оксифільності з редукцією ядерця; після 16 тижня визначаються позасудинні порушення, які призводять до мікровиливів і незворотною деструкцією оточуючої нервової тканини.

5. В зернистому шарі після 16 тижня експерименту визначались процеси периваскулярного і перицелюлярного набряку, клітини Гольджі II типу та клітини-зерни зазнавали суттєвих змін на субмікроскопічному рівні: зміна форми нейроцитів, просвітлення нейроплазми, розвиток хроматолізу.

6. Встановлено чіткий зв'язок між глибиною структурних перетворень елементів гемомікроциркуляторного русла мозочка щура та морфометричними показниками в динаміці 16-тижневого введення комплексу харчових добавок. Гемомікроциркуляторне русло кори мозочка внаслідок тривалого введення харчових добавок значно деструктуроване, що на гістологічних препаратах проявляється деформацією артеріол і нерівномірністю їхнього просвіту з ознаками вазодилатації та вазоконстрикції, значною дилатацією та деформацією венул, руйнуванням капілярного компоненту, що підтверджується значною деструкцією судинної стінки і формуванням поодиноких мікровиливів.

7. Визначено, що гемомікроциркуляторне русло мозочка представлене єдиною системою резистивних, обмінних та ємнісних мікросудин у білій та сірій речовині, які у свою чергу на різні терміни експериментального дослідження реагували процесами вазодилатації або вазоконстрикції. Після 8 тижня мікросудини були щільно заповнені форменими елементами крові, а після 16 тижня з'являються ознаками формування класичного сладж-синдрому.

Результати розділу викладені в наступних наукових публікаціях автора:

1. Bilash SM, Kononov BS, Pronina OM, Kononova MM, Bilash VP, Shostya AM, et al. Particularities associated with the expression of glial acidic fibrillary protein on the structural components of cerebellum of the rats influenced by the food additives complex. *Wiadomości Lekarskie*. 2021 June; LXXIV(6):1409-1413.
2. Bilash S, Kononov B, Pronina O, Koptev M, Hryn V. Alterations of the intensity of NeuN-immunoreactivity reactions in the cerebellar structural components of rats under influence of the food additives complex. *Georgian med news*. 2022 Jan; (322):145-149.
3. Кононов БС, Білаш СМ. Порівняльний імуно-морфологічний аналіз астроцитів та нейроцитів сірої речовини мозочка щурів під впливом комплексу харчових добавок. *Проблеми екології та медицини*. 2022; 26 (12):15-18.
4. Кононов БС, Білаш СМ. Реакція мікроциркуляторного судинного русла молекулярного шару мозочка щурів на різних термінах вживання комплексу харчових добавок. *Вісник проблем біології і медицини*. 2022;2(164)(додаток):92-97.
5. Кононов БС, Білаш СМ. Реакція елементів гемомікроциркуляторного русла білої речовини мозочка щурів під впливом комплексу харчових добавок на різних термінах. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю присвячена 100-річчю від дня народження професорки В. А. Малішевської. Прикладні питання сучасної морфології*; 2022 Берез 23-24; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2022. с. 90-92.
6. Ячмінь АІ, Кононов БС, Білаш СМ, Єрошенко ГА, Шевченко КВ. Визначення впливу комплексу харчових добавок на зміни маси тіла щурів. *Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю присвяченої 80-й річниці з дня народження Я.І. Федонюка Медико-біологічні аспекти та мультидисциплінарна інтеграція в концепції здоров'я людини*; 2020 Квіт 9-11; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ імені Я.І. Горбачевського; 2020. с. 223-224.

РОЗДІЛ 5

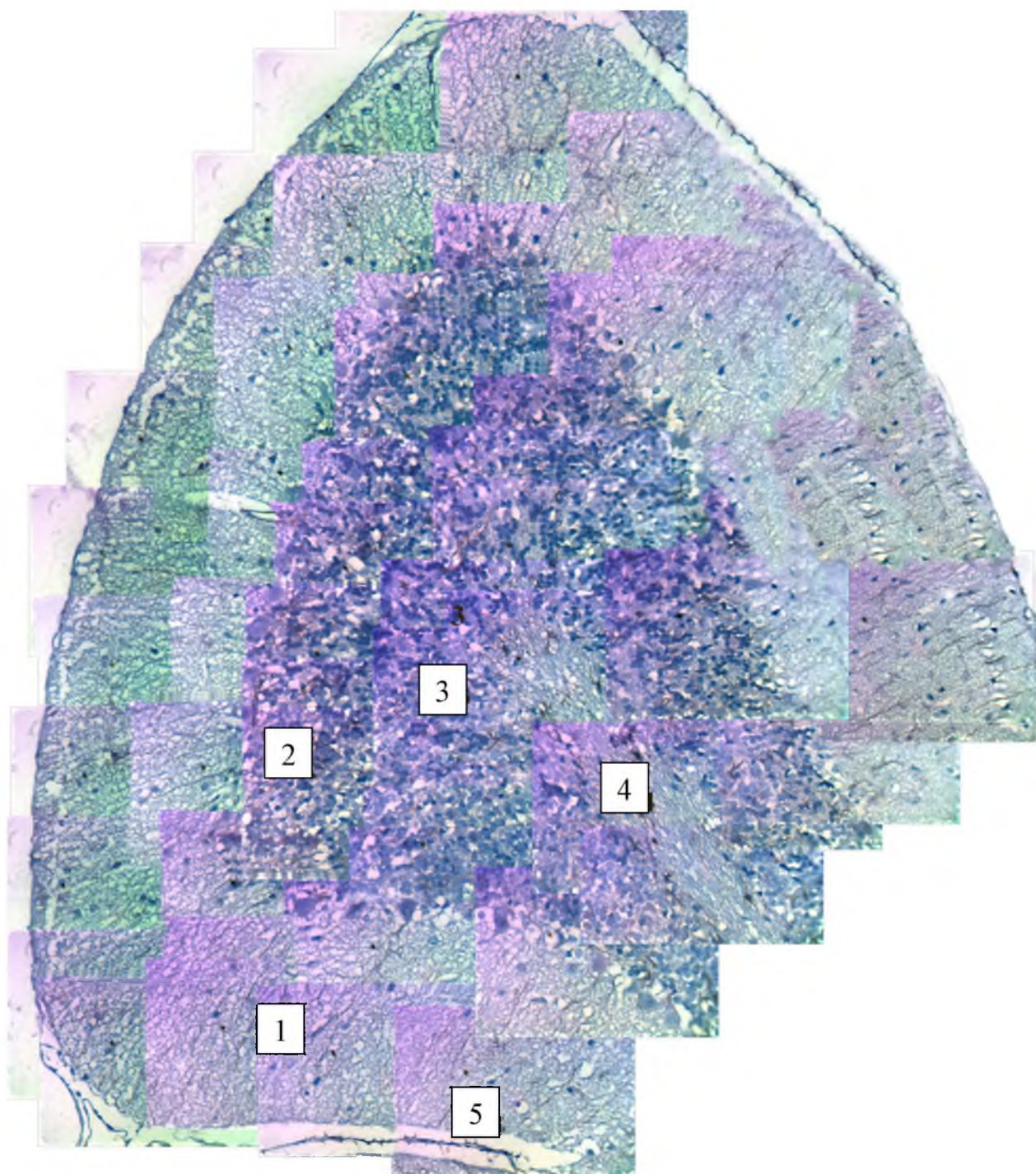
ІМУННОГІСТОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН СТРУКТУРНИХ КОМПОНЕНТІВ МОЗОЧКА ЩУРІВ ПІД ДІЄЮ КОМПЛЕКСУ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК В ДИНАМІЦІ ЕКСПЕРИМЕНТУ

5.1. Особливості експресії гліального кислого фібрилярного протеїну (Glial fibrillary acidic protein, GFAP) на структурні компоненти мозочка щурів при дії комплексу харчових добавок

В останні десятиріччя спостерігається суттєва зацікавленість науковців щодо використання в експериментальних і клінічних дослідженнях нейроспецифічних білків для нервової тканини і, разом з цим, для визначення її функціонального стану. Особливого значення, у зв'язку з розповсюдженістю так званих хвороб цивілізації, з'являються повідомлення про участь астроцитів у формуванні когнітивних функцій головного мозку, але про аналогічні структури мозочка, як в українських так і зарубіжних літературних джерелах, дані відсутні, особливо враховуючи вплив способу та якості харчування.

Мозочок завжди вважався центральним органом рівноваги та координації рухів, а також центром підтримання тону м'язів в організмі вищих ссавців, але виявлені нами астроцити у його складі дають нам можливість допускати участь вищезазначених структур мозочка у формуванні здатності вищих ссавців розуміти, сприймати і переробляти зовнішню інформацію, пізнавати, вивчати, усвідомлювати її. Порушення цих функцій в останній час набули широкого розповсюдження і призводять до когнітивних дисфункцій і напруженості емоційного стану та погіршення громадського здоров'я в цілому.

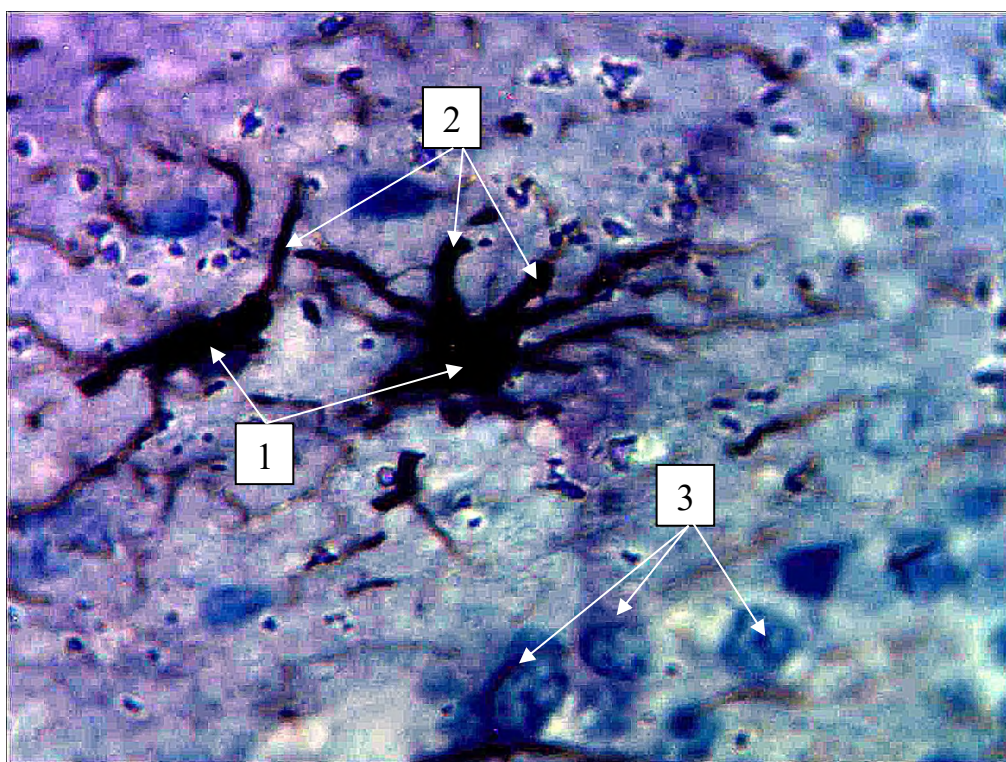
Проведене дослідження свідчить, що у щурів контрольної групи GFAP-позитивні клітини поодинокі візуалізувались, як на поверхнево розташованій сірій речовині так і у глибше розташованій білій речовині. На світлооптичному рівні GFAP-позитивні клітини виявлялись у молекулярному, гангліонарному і зернистому шарах сірої речовини (рис. 5.1).



Умовні позначки: 1 – молекулярний шар; 2 – гангліонарний шар; 3 – зернистий шар; 4 – біла речовина; 5 – м'яка мозкова оболонка.

Рисунок 5.1 – Гістотопографія GFAP-позитивних клітин мозочка щурів контрольної групи. Двовимірна реконструкція. Зabarвлення: імуногістохімічна реакція з гліальним фібрлярним кислим білком із дозabarвленням гематоксиліном Майєра. Зб.: ок.10, об. 40.

На гістологічних препаратах GFAP-позитивні клітини мали видовженої, зірчастої форми перикаріон від якого відходив аксон і від 9 до 11 дендритів. Їх середня кількість у групі контролю складала $(3,96 \pm 0,35)$ визначених у 10 полях зору. Враховуючи гістотопографічні особливості (більшість з них розташовувалась у сірій речовині), GFAP-позитивні клітини слід ідентифікувати, як нейрогліальні макрогліюцити, а саме протоплазматичні астроцити, які безпосередньо приймають участь у компенсаторно-приспосувальних реакціях у відповідь на введення комплексу харчових добавок. Паралельно з цим, візуалізувались численні невеликі гранулярні та волокнисті GFAP-позитивні структури, які на нашу думку, ідентифікуються як ділянки волокон астроцитів (рис 5. 2).

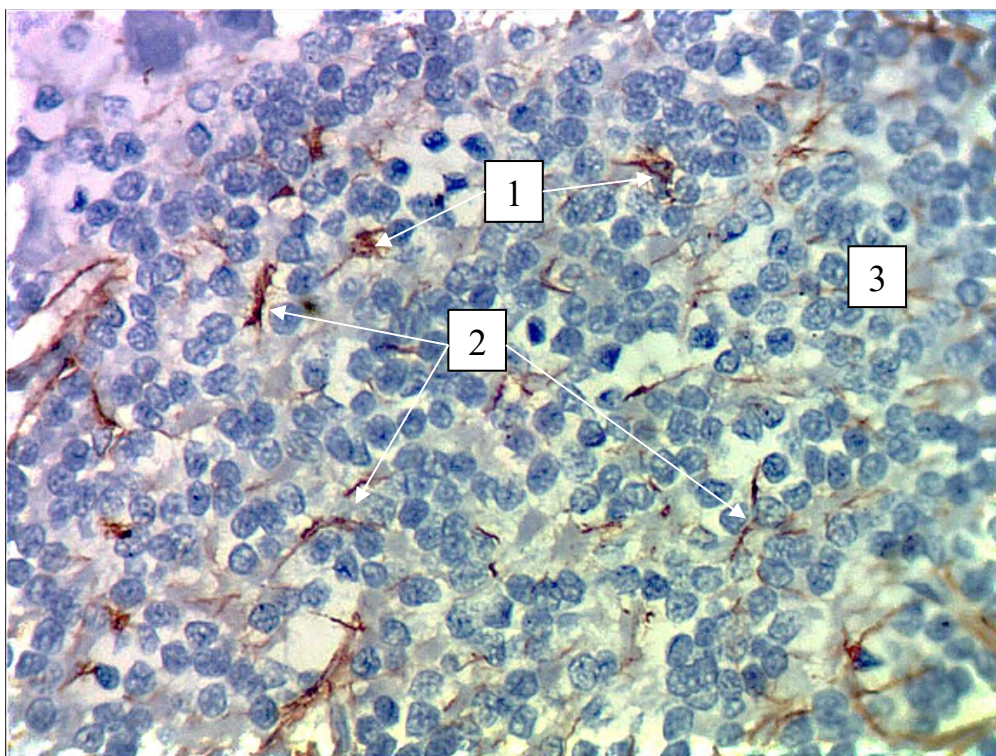


Умовні позначки: 1 – перикаріони протоплазматичних астроцитів; 2 – відростки GFAP-позитивних клітин; 3 – клітини-зерна зернистого шару сірої речовини мозочка.

Рисунок 5.2 – Морфологія і гістотопографія GFAP- позитивних клітин мозочка щурів контрольної групи. Забарвлення: імуногістохімічна реакція з гліальним фібрілярним кислим білком із дозabarвленням гематоксиліном Майєра. Зб.: ок.10, об. 100 (масляна імерсія).

Таким чином, нейрогліальний спільний простір, виявлений за допомогою імуногістохімічних реакцій з використанням гліального фібрилярного кислого білка виявляє протоплазматичні астроцити в нормі, а зміна їх середньої кількості вказує на компенсаторно-приспосувальні реакції мозочка після дії комплексу харчових добавок.

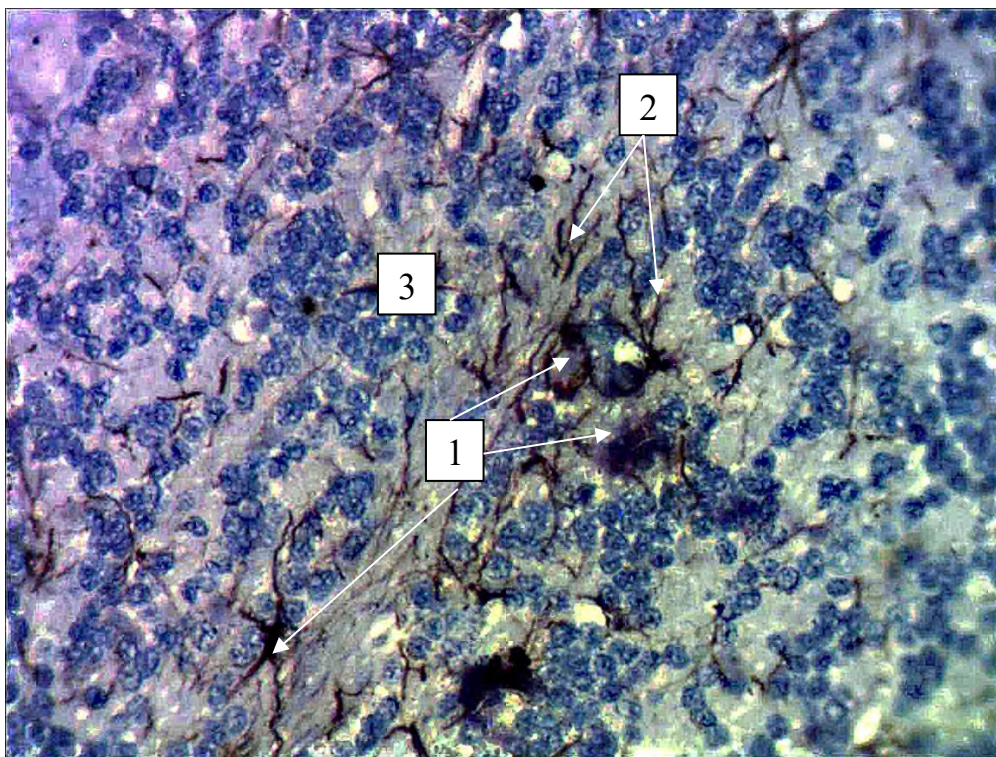
На світлооптичному рівні у гістологічних препаратах на кінець 1 тижня спостереження в сірій речовині мозочка спостерігалось поступове збільшення у 1,16 рази середньої кількості GFAP-позитивних клітин. Їх перекаріони розташовувались поодинокі, між нейронами відповідних шарів кори мозочка. Також привертає на себе увагу незначне посилення малюнку, який утворювали нервові волокна (рис. 5. 3).



Умовні позначки: 1 – перекаріони протоплазматичних астроцитів; 2 – відростки GFAP-позитивних клітин; 3 – клітини-зерна.

Рисунок 5.3 – Морфологічні зміни у зернистому шарі кори мозочка на 1 тиждень експериментального дослідження. Забарвлення: імуногістохімічна реакція з гліальним фібрилярним кислим білком із дозabarвленням гематоксиліном Майєра. Зб.: ок.10, об. 40.

Морфометрично визначено, що по закінченню 4 тижня експериментального дослідження середня кількість GFAP-позитивних клітин значуще, при $p < 0,05$, порівнюючи з групою контролю, збільшувалась у 1,27 рази. Порівнюючи з попередньою терміном спостереження, їх середня кількість теж збільшувалась в 1,09 рази, але діапазон розрахунку знаходився в межах статистичної помилки. Таким чином, можливо констатувати, що в період з 1 по 4 тиждень намічається тенденція до збільшення середньої кількості GFAP-позитивних клітин (рис. 5.4).



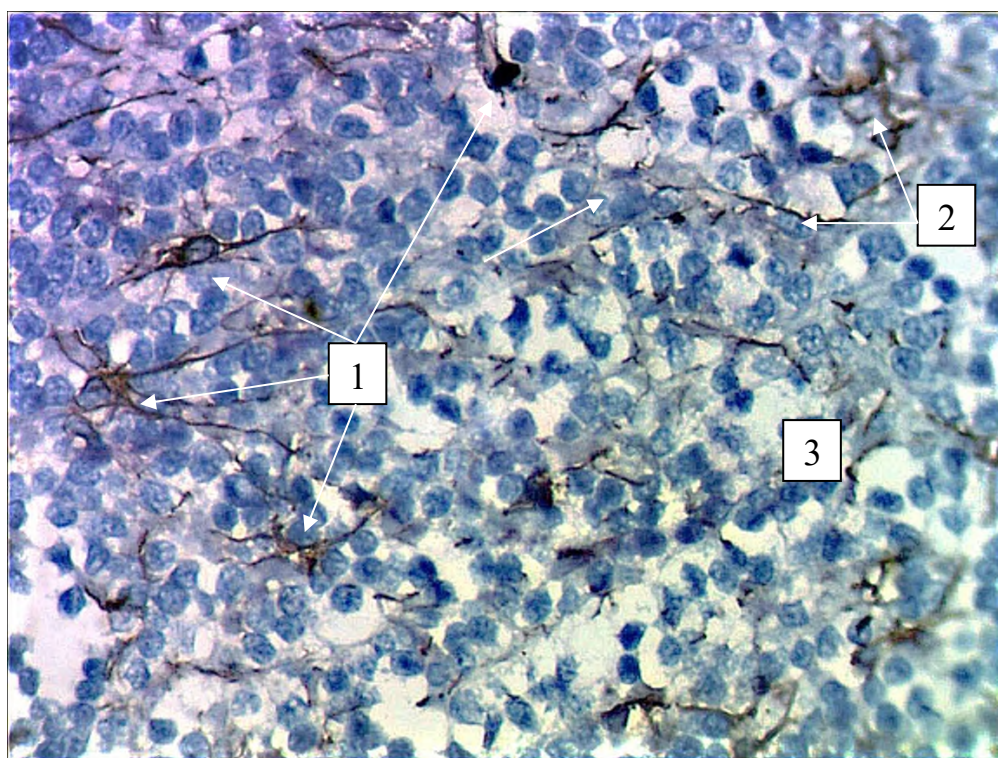
Умовні позначки: 1 – перикаріони протоплазматичних астроцитів; 2 – відростки GFAP-позитивних клітин; 3 – конгломерати клітин-зерен.

Рисунок 5.4 – Морфологічні зміни у зернистому шарі кори мозочка на 4 тиждень експериментального дослідження. Забарвлення: імуногістохімічна реакція з гліальним фібрилярним кислим білком із дозбарвленням гематоксиліном Майєра. Зб.: ок.10, об. 40.

Паралельно зі збільшенням середньої кількості клітин астроцитарної макроглії, визначається збільшення в зернистому шарі клітин-зерен. Вони візуалізувались як клітини з базофільною цитоплазмою і розташовувались не

поодинокі, а створювали своєрідні конгломерати. Враховуючи їх функціональне значення, можливо зробити припущення про посилення збуджувальних впливів, які за допомогою волокон останніх передаються від мохоподібних волокон до грушоподібних нейроцитів (див. рис. 5.4).

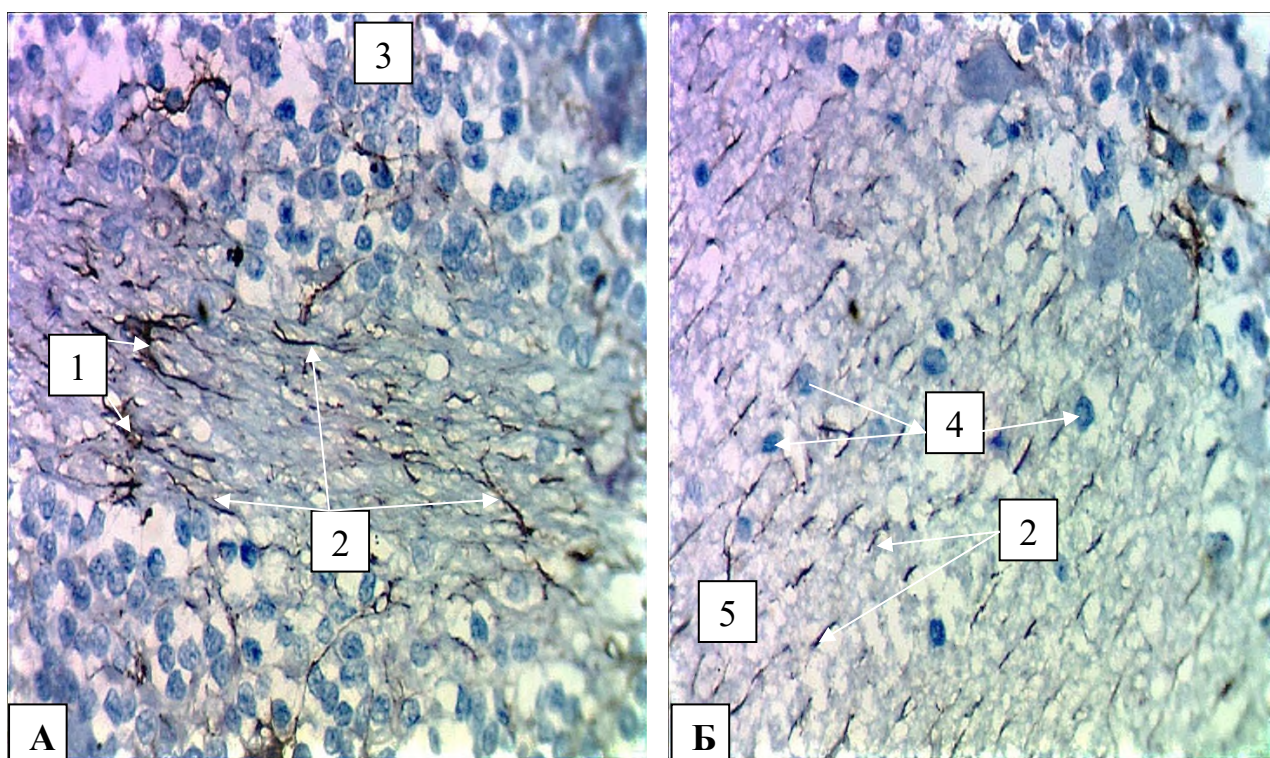
Встановлено, що після 8 тижня експериментального дослідження середня кількість GFAP-позитивних клітин, значуще, при $p < 0,05$, збільшувалась, порівнюючи як з групою контрольних тварин, так і з попереднім терміном спостереження, відповідно в 1,99 та 1,57 рази. Нейроцити зернистого шару, у порівнянні з попереднім терміном спостереження, втрачали базофільність цитоплазми і набували ознак деструкції (рис. 5. 5).



Умовні позначки: 1 – перикаріони протоплазматичних астроцитів; 2 – відростки GFAP-позитивних клітин; 3 – нейроцити на стадії деструкції.

Рисунок 5.5 – Морфологічні зміни у зернистому шарі кори мозочка на 4 тижень експериментального дослідження. Забарвлення: імуногістохімічна реакція з гліальним фібрилярним кислим білком із дозabarвленням гематоксиліном Майєра. Зб.: ок.10, об. 40.

Аналізуючи морфологічні і морфометричні зміни структурних компонентів мозочка при дії комплексу хімічних добавок на 12 тиждень експериментального дослідження, слід зазначити, що середня кількість GFAP-позитивних клітин значуще, при $p < 0,05$, збільшувалась у 2,25 рази, порівнюючи з контрольною групою тварин. Порівнюючи з попереднім терміном спостереження, вищезазначений показник теж збільшувався в 1,12 рази, але дані корелювали між собою в межах статистичної помилки (рис. 5. 6).



Умовні позначки: 1 – перикаріони протоплазматичних астроцитів; 2 – відростки GFAP-позитивних клітин; 3 – клітини-зерна зернистого шару кори мозочка; 4 – нейрони; 5 – біла речовина мозочка.

Рисунок 5.6 – Морфологічні зміни у зернистому шарі (А) кори мозочка і у білій речовині (Б) мозочка щурів на 12 тиждень експериментального дослідження. Забарвлення: імуногістохімічна реакція з гліальним фібрілярним кислим білком із дозabarвленням гематоксиліном Майєра. Зб.: ок.10, об. 40.

На світлооптичному рівні, у зернистому шарі кори мозочка, на вищезгаданий термін спостереження визначались морфологічно змінені ділянки, які були активно заселені GFAP-позитивними структурами

(астроцитами макроцитарної глії), а їх відростки щільно пронизували ці ділянки створюючи своєрідний фібрилярний каркас.

У білій речовині мозочка визначається посилення волокнистого малюнка. Астроцитарні відростки прямували майже паралельними рядами, пронизуючи нервову тканину білої речовини мозочка. Структури, які поодинокі розміщувались в білій речовині, мали одні базofilьну цитоплазму, а інші оксифильну. Навколо базofilьно забарвлених структур спостерігались ділянки з явищами дрібногубчастої дегенерації, а інколи і з кулястими, пілоподібними порожнинами (див. рис. 5. 6).

По закінченню 16 тижня спостереження і кінця експериментального дослідження встановлено, що середня кількість GFAP-позитивних клітин значуще, при $p < 0,05$, збільшувалася в 2,39 рази, порівнюючи з контрольною групою тварин, а порівнюючи з попереднім терміном спостереження, вищезазначений показник теж незначно збільшувався в 1,06 рази, але знаходились в межах статистичної помилки.

На гістологічних препаратах, на 16 добу експериментального дослідження, у зернистому шарі кори мозочка визначались ділянки з клітинами зернами, які були морфологічно змінені у порівнянні з гістологічними препаратами попередніх термінів спостереження. Ці нейроноти розміщувались між GFAP-позитивними структурами і морфометрично визначено, що їх середня кількість наближалась до середньої кількості у порівнянні з контрольною групою тварин.

У білій речовині мозочка залишались вогнища дрібногубчастої дегенерації з кулястими порожнинами, які на межі зернистого шару і білої речовини мозочка зливались одна з одною. В глибину білої речовини прямували поодинокі GFAP-позитивні відростки, але волокнистий малюнок у порівнянні з попереднім терміном спостереження був менш інтенсивним. Звертає на себе увагу, що структурні компоненти білої речовини не мали ознак деструкції, що на нашу думку пов'язано з компенсаторно-пристосувальними реакціями у відповідь на тривале надходження до організму комплексу харчових добавок.

Такі процеси можливо розцінювати, як компенсаторно-приспосувальні, а GFAP-позитивні структури відіграють визначну роль для відновлення структурних компонентів мозочка.

Узагальнені дані, щодо змін середньої кількості GFAP-позитивних астроцитів наведені на рисунку 5.7.

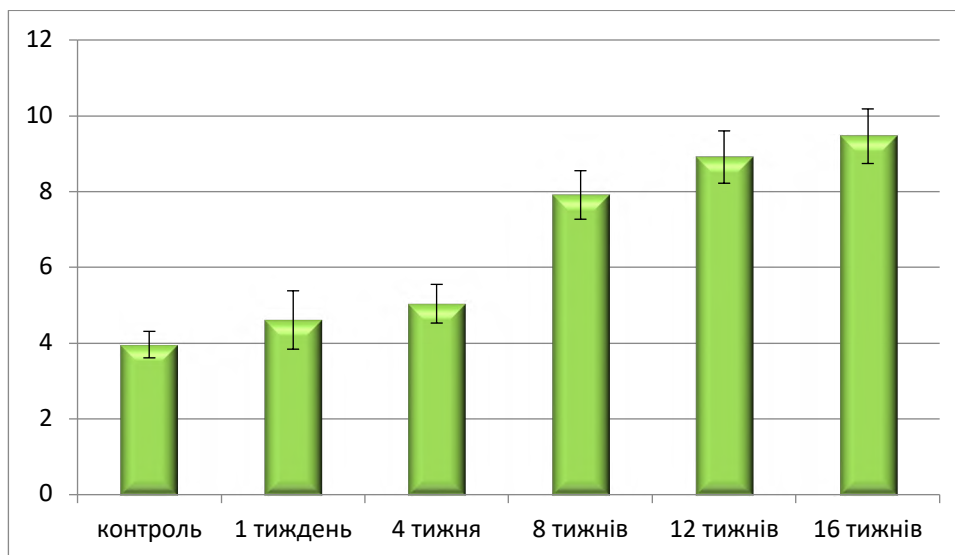


Рисунок 5.7 – Зміни середньої кількості GFAP-позитивних структур в білій речовині мозочку у динаміці експерименту.

Таким чином, в результаті проведеного дослідження з використанням в якості імунногістохімічного маркера гліального кислого фібрилярного протеїну визначено, що збільшення середньої кількості GFAP-позитивних клітин в динаміці експерименту безпосередньо пов'язане зі зниженням середньої кількості основних нейронів сірої речовини мозочка. Коливання середньої кількості клітин астроцитарної глії є компенсаторним механізмом у відновленні нейронів сірої речовини мозочка з послідуєчим розвитком реактивного астрогліозу і, відповідно, можливого розвитку невропатології.

По закінченню 4 тижня спостереження визначається збільшення в зернистому шарі середньої кількості клітин-зерен, які візуалізуються як клітини з базофільною цитоплазмою і розташовуються не поодинокі, а створюють своєрідні конгломерати.

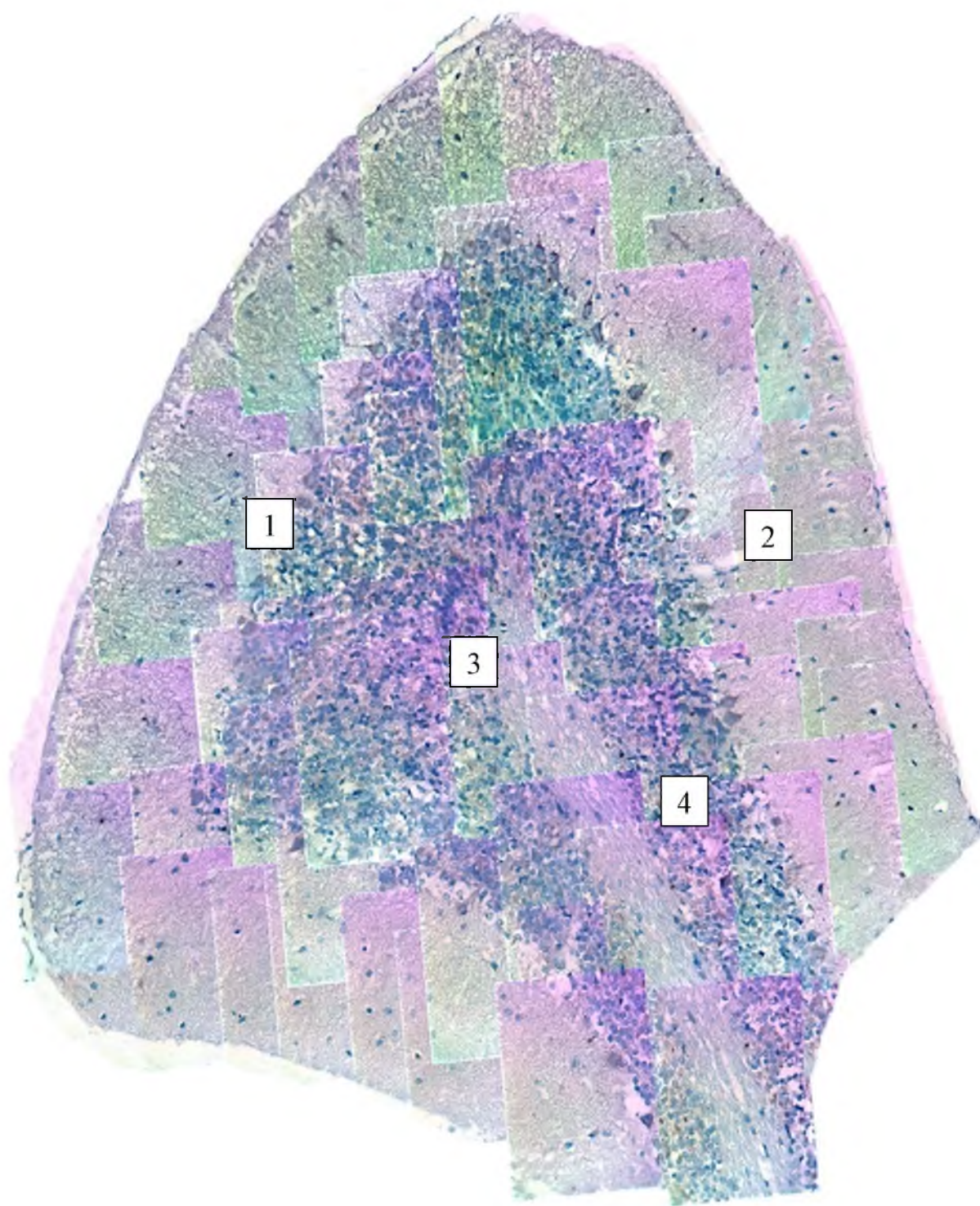
По завершенню 8 тижня експериментального дослідження визначено, що перикаріони нейроцитів зернистого шару, порівнюючи з попереднім терміном спостереження, втрачають базofilність цитоплазми і набувають ознак деструкції.

На кінець 12 тижня експериментального дослідження визначають ділянки нервової тканини з явищами дрібногубчастої дегенерації, які оточені кулястими, пилоподібними порожнинами. В цих ділянках визначаються відростки GFAP-позитивних клітин, котрі пронизують останні і мають паралельний хід.

По завершенню експериментального дослідження встановлено, що як у сірій, так і у білій речовині мозочка відбуваються компенсаторно-пристосувальні процеси направлені на часткове відновлення структурних компонентів мозочка, а GFAP-позитивні структури відіграють визначальну роль у цьому процесі у якості фібрилярного каркасу.

5.2. Зміни інтенсивності реакцій NeuN-імунореактивності у структурних компонентах мозочка щурів при дії комплексу харчових домішок

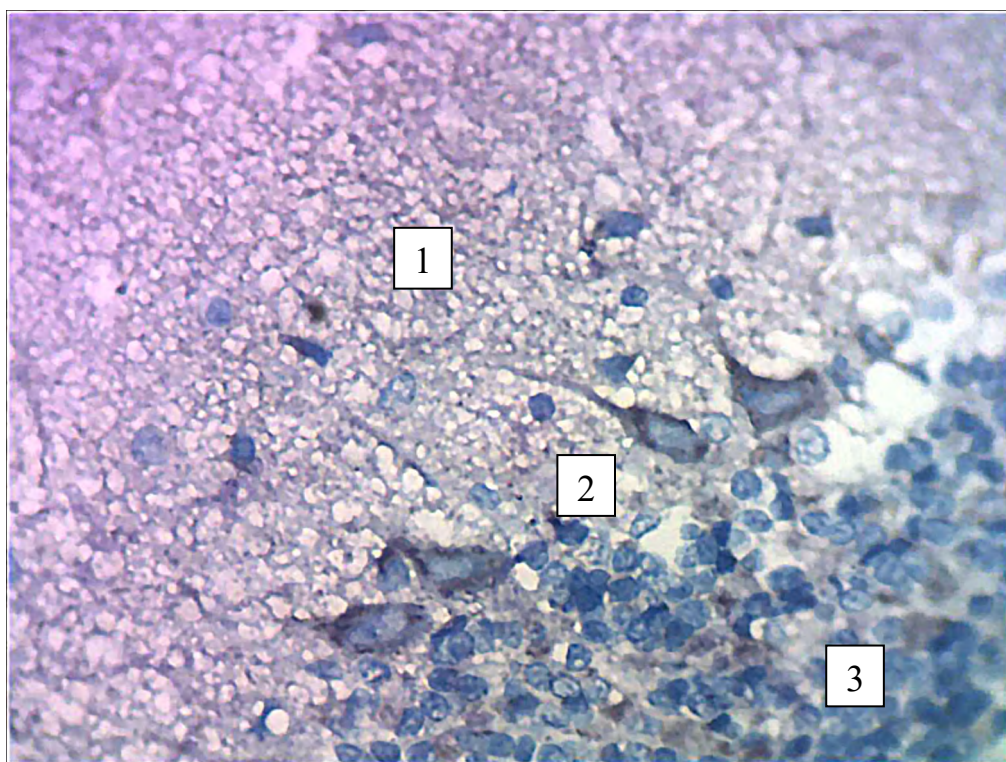
В останній час, як відомо з даних наукових джерел, при проведення імуногістохімічних досліджень нейронального диференціювання з метою оцінки стану нейроцитів, як в нормі, так і при різних патологічних станах широко використовуються нейрон-специфічні маркери до ядерних білків нейроцитів головного мозку (NeuN – neuronal nuclei). Використання білка NeuN у якості нейромаркера і досі лишається дискутабельним, а його використання на структурних компонентах мозочка зовсім не вивчені. Не дивлячись на те, що питання про структуру антигенної детермінанти, з якою зв'язуються антитіла A60 маловідомі, то все рівно антитіла до білка NeuN широко використовуються у наукових дослідженнях і гістопатологічній діагностиці [166]. Розподіл NeuN-позитивних структур мозочка щурів контрольної групи наведений на рисунку 5.8.



Умовні позначки: 1 – молекулярний шар мозочка; 2 – гангліонарний шар мозочка; 3 – зернистий шар мозочка; 4 – біла речовина мозочка; .

Рисунок 5.8 – NeuN- позитивні структури мозочка щурів контрольної групи.
Забарвлення: імуногістохімічна реакція з NeuN-позитивним білком із дозобарвленням гематоксилином Майєра. Зб.: ок.10, об. 40.

В ряді наукових публікацій встановлено, що при різних патологічних процесах спостерігається зниження, аж до повної відсутності імунореактивності NeuN в нейронах. Такі реакції визначені при NeuN-імунгістохімічному фарбуванні ядер і цитоплазми нейронів в ділянках ішемічного інсульту, при хворобі Хантингтона, в ушкоджених і загиблих пірамідних нейронах гіпокампу [167, 168]. При проведенні імунгістохімічної реакції на гістологічних препаратах мозочка щурів контрольної групи встановлено, що NeuN-імунореактивність визначалась нерівномірно на різних структурних компонентах. Так, серед нейронів і їх відростків сірої речовини мозочка щурів в різних його шарах була встановлена NeuN-позитивна реакція в перикаріонах і дендритах клітин Пуркінє, в клітинах зернах і зірчастих нейронах зернистого шару та в кошикових і зірчастих клітинах молекулярного шару (рис. 5. 9).



Умовні позначки: 1 – молекулярний шар мозочка; 2 – гангліонарний шар мозочка; 3 – зернистий шар мозочка.

Рисунок 5.9 – NeuN-позитивні структури сірої речовини мозочка щурів контрольної групи. Забарвлення: імунгістохімічна реакція з NeuN-позитивним білком із дозобарвленням гематоксилином Майєра. Зб.: ок.10, об. 40.

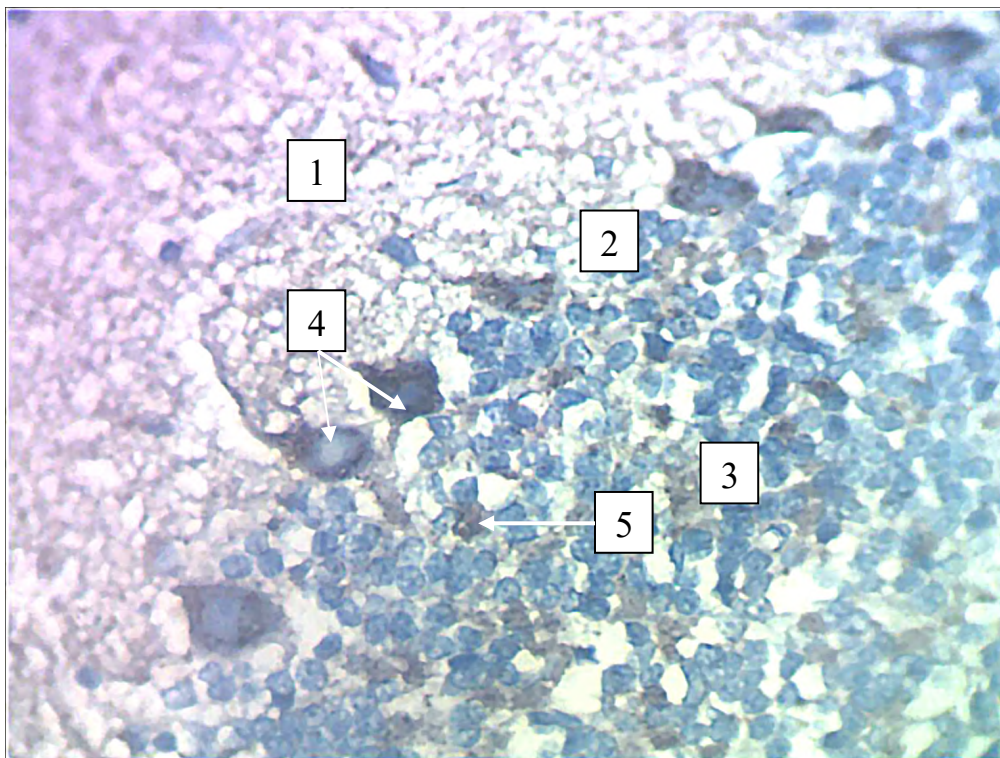
В результаті морфометричного аналізу визначено, що у щурів контрольної групи тварин середня кількість NeuN-позитивних клітин в молекулярному шарі була не значною і в середньому складала ($1,92 \pm 0,24$) у 10 полях зору. Середня кількість грушоподібних нейроцитів у складі гангліонарного шару сірої речовини мозочка становила ($2,91 \pm 0,09$) у 10 полях зору. Середня кількість NeuN-позитивних клітин-зерен зернистого шару визначалась на рівні ($5,31 \pm 0,42$) у 10 полях зору.

В ході експериментального дослідження достовірно визначено, що NeuN-позитивні структури сірої речовини мозочка були різними, як структурно так і морфометрично. Так, після 1 тижня введення комплексу харчових добавок у щурів 1 експериментальної групи спостерігалась тенденція до збільшення NeuN-позитивних структур сірої речовини мозочка. Серед нейроцитів молекулярного шару значуще, при $p < 0,05$, статистичної різниці не визначено, але їх кількість, без врахування статистичної похибки не значно перевищувала аналогічний показник у щурів контрольної групи.

Середня кількість NeuN-позитивних клітин Пуркін'є гангліонарного шару сірої речовини мозочка у щурів 1 експериментальної групи теж мала тенденцію до збільшення. Їх середня кількість збільшувалась у 1,07 рази але знаходилась в межах статистичної похибки при $p < 0,05$. На світлооптичному рівні на гістологічних препаратах визначались дискретно забарвлені перикаріони грушоподібних нейроцитів з такими ж дискретно забарвленими дендритами. Навколо їх NeuN-негативних ядер візуалізувалась тонка смужка NeuN-позитивної цитоплазми, а вміст дендритів був повністю заповнений NeuN-позитивними структурами.

Аналізуючи зміни у зернистому шарі сірої речовини щурів 1 експериментальної групи, порівнюючи з контрольною групою тварин, слід відмітити, що середня кількість NeuN-позитивних клітин-зерен значуще збільшувалась в 1,38 рази, при $p < 0,05$. Імунопозитивні клітини-зерна поодинокі розташовувались серед пулу NeuN-негативних нейроцитів зернистого шару, а їх дендрити прямували перпендикулярно до гангліонарного

шару і, проходячи через нього, прямували у молекулярний шар сірої речовини мозочка (рис. 5. 10).



Умовні позначки: 1 – молекулярний шар мозочка; 2 – гангліонарний шар мозочка; 3 – зернистий шар мозочка; 4 – клітини Пуркін'є з відростками; 5 – клітини-зерна зернистого шару сірої речовини мозочка.

Рисунок 5. 10 – NeuN- позитивні структури сірої речовини мозочка щурів після 1 тижня введення харчових добавок. Забарвлення: імуногістохімічна реакція з NeuN-позитивним білком із дозобарвленням гематоксилином Майєра. Зб.: ок.10, об. 40.

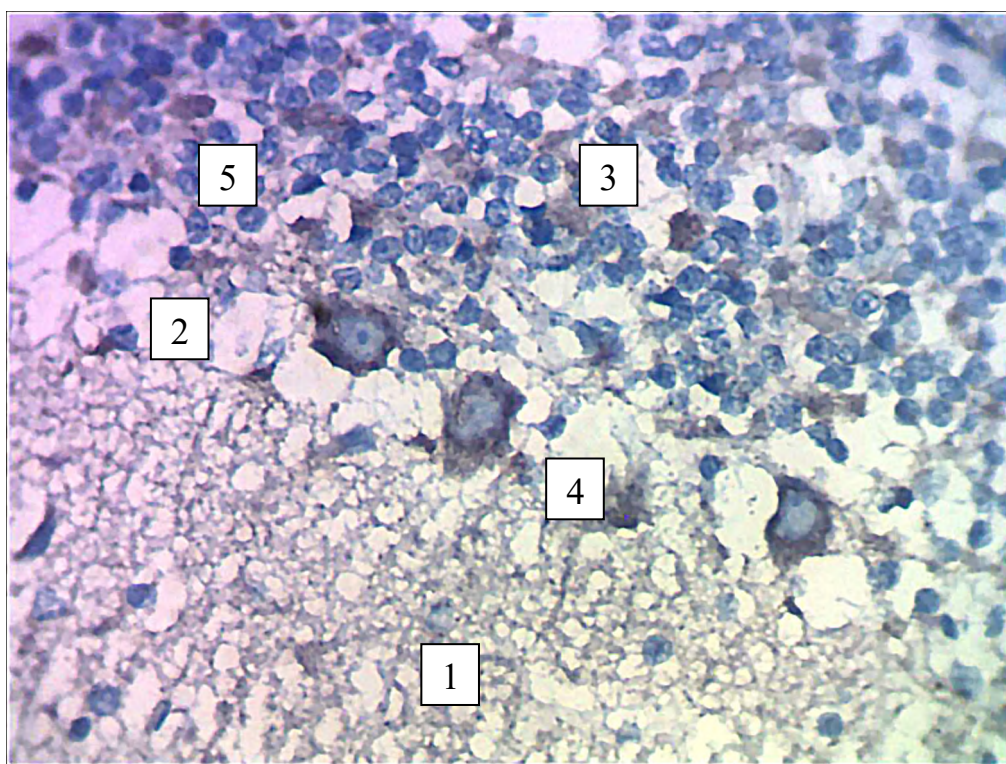
Проводячи аналіз змін як на світлооптичному рівні, так і після морфометричного і статистичного аналізу на гістологічних препаратах, після проведення імуногістохімічної реакції з NeuN-позитивним білком визначено, що у 2 експериментальній групі ці зміни носять більш значущий характер у порівняння як з контрольною групою тварин так і порівнюючи з попереднім терміном спостереження. Так, на світлооптичному рівні встановлено, що у молекулярному шарі спостерігалась чисельна група NeuN-позитивних

кошикових і зірчастих клітин. Від кошикових клітин відходили чисельні NeuN-позитивні відростки до клітин Пуркін'є гангліонарного шару. Ці відростки мали тангенціальний напрям розташування і йшли в поперечному напрямку над грушоподібними нейронами. Зірчасті клітини на гістологічних препаратах візуалізувались як дрібні, так і великі, від яких відходили чисельні відростки. Встановлено, що після 4 тижнів прийому комплексу харчових добавок відростки дрібних нейроцитів молекулярного шару були NeuN-негативними, а відростки великих нейроцитів навпаки NeuN-позитивними. Враховуючи асоціативну функцію цих нейроцитів молекулярного шару кори мозочка, можливо дійти висновку, що в цей термін спостереження виникає сильний зв'язок між NeuN-позитивними великими зірчастими нейронами молекулярного шару та клітинами Пуркін'є гангліонарного шару за допомогою NeuN-позитивних відростків. На нашу думку, це пов'язано з гальмувальним впливом зірчастих клітин на грушоподібні нейроцити, які, забігаючи наперед, теж були гіперхромними і різко NeuN-позитивними.

В гангліонарному шарі відбувались зміни структур в бік NeuN-позитивної реактивності. Так, середня кількість грушоподібних нейронів з ознаками NeuN-позитивної реактивності, збільшувалася в 1,17 рази, порівнюючи з контрольною групою тварин і в 1.1 рази, порівнюючи з попереднім терміном спостереження. Таким чином, спостерігається тенденція до збільшення NeuN-позитивної реактивності клітин Пуркін'є гангліонарного шару мозочка щурів, порівнюючи з контрольною групою (при $p < 0,05$), а порівнюючи з попереднім терміном спостереження, цей показник знаходиться в межах статистичної похибки.

Подібна тенденція спостерігалась і з зірчастими нейронами зернистого шару кори мозочка щурів 2 експериментальної групи. Так, порівнюючи з контрольною групою тварин, середня кількість NeuN-позитивних зірчастих нейроцитів збільшувалась у 2,13 рази, а порівнюючи з попереднім терміном спостереження, в 1,55 рази, при $p < 0,05$. З таких позицій виникає висновок, що в зернистому шарі NeuN-позитивна реактивність структур сильніша, ніж в молекулярному і гангліонарному шарах, і спостерігається тенденція до її

збільшення (при $p < 0,05$) у тварин 2 експериментальної групи, порівнюючи з групою контролю. На світлооптичному рівні визначено, що після 4 тижнів прийому комплексу харчових добавок в гангліонарному шарі кори мозочка щурів, в клітинах Пуркіньє NeuN-позитивні структури розташовувались переважно навколо NeuN-негативної каріоплазми в тонкій смужці цитоплазми. В ядрі чітко візуалізувалося ядро грушоподібного нейрона. Зірчасті нейрони були повністю заповнені NeuN-позитивними структурами, включаючи відростки (рис. 5.11). Серед структурних компонентів білої речовини мозочка NeuN-позитивні структури не визначалися.



Умовні позначки: 1 – молекулярний шар мозочка; 2 – гангліонарний шар мозочка; 3 – зернистий шар мозочка; 4 – клітини Пуркіньє з відростками; 5 – клітини-зерна зернистого шару сірої речовини мозочка.

Рисунок 5. 11 – NeuN-позитивні структури сірої речовини мозочка щурів після 4 тижнів введення харчових. Забарвлення: імуногістохімічна реакція з NeuN-позитивним білком із дозabarвленням гематоксиліном Майєра. Зб.: ок.10, об. 40.

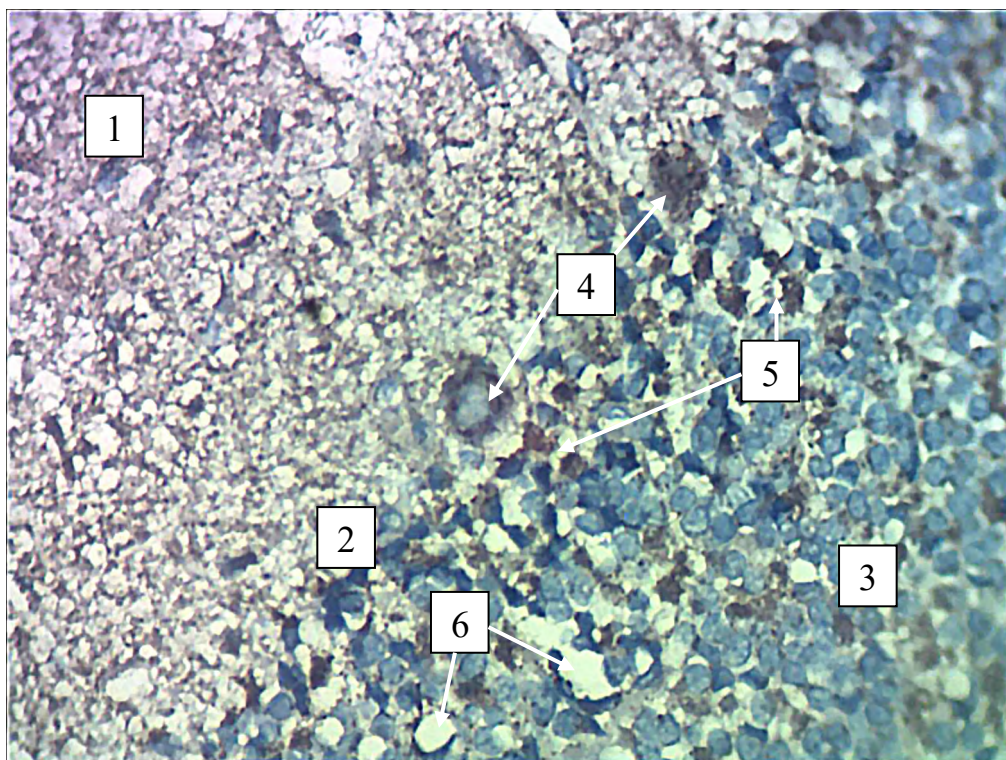
Аналізуючи зміни NeuN-імунореактивності структурних компонентів мозочка щурів після 8 тижнів вживання комплексу харчових добавок (3 експериментальна група тварин), слід відзначити, що вони поступово збільшуються, порівнюючи з контрольною і 1 та 2 експериментальною групами тварин.

В найбільш поверхневому молекулярному шарі кори мозочка відмічається різке збільшення NeuN-позитивних структур. Кошкові нейрони утворювали щільну сітку з відростків, які прямували до гангліонарного шару. Самі відростки візуалізувались, як різко NeuN-позитивні структури, а в перикаріонах кошкових клітин визначалась NeuN-імунореактивність лише по периферії у вигляді дрібних грудочок у місцях відходження аксонів. Колатералі аксонів утворювали NeuN-позитивну мережу і розташовувались по периферії кошкових нейронів.

Вище описана мережа аксонів була тісно пов'язана з гангліонарним шаром кори мозочка. Дрібні і великі зірчасті нейрони молекулярного шару відрізнялись своєю помірною NeuN-імунореактивністю, що пов'язано з їх меншою фізіологічною наругою. Грушоподібні нейрони гангліонарного шару візуалізувались як NeuN-позитивні структури з NeuN-імунореактивністю в периферійних відділах перикаріонів, оптично світлими ядрами, в яких містились по 1-2 ядерці. Середня кількість клітин Пуркінє збільшувалась у 1,35 рази, порівнюючи з контрольною групою тварини і в 1,15 рази, порівнюючи з попереднім терміном спостереження, NeuN-позитивні. Така динаміка зміни середньої кількості грушоподібних нейронів свідчить про стійку тенденцію до їх збільшення як порівнюючи з контрольною групою тварин, так і з попередніми термінами спостереження.

У найглибшому зернистому шарі кори мозочка щурів 3 експериментальної групи морфометрично і візуально визначалось збільшення середньої кількості NeuN-позитивних зірчастих нейронів. Так, у порівнянні з контрольною групою тварин, їх середня кількість збільшувалась в 6,75 рази, а порівнюючи з попереднім терміном спостереження, в 3,17 рази, при $p < 0,05$. NeuN-позитивні

клітини-зерна розташовувались дифузно у зернистого шарі кори мозочка щурів 3 експериментальної групи. Їх перикаріони були щільно заповнені NeuN-позитивними структурами, а їх аксони прямували до молекулярного шару утворюючи колатеральну мережу. На відміну від гістологічних препаратів кори мозочка 2 експериментальної групи на гістологічних препаратах 3 експериментальної групи візуалізувались ділянки запусітіння як в зернистому, так і в гангліонарному та молекулярному шарах (рис. 5. 12).



Умовні позначки: 1 – молекулярний шар мозочка; 2 – гангліонарний шар мозочка; 3 – зернистий шар мозочка; 4 – клітини Пуркінє з відростками; 5 – клітини-зерна зернистого шару сірої речовини мозочка. 6 – ділянки запусітіння у зернистому шарі кори мозочка.

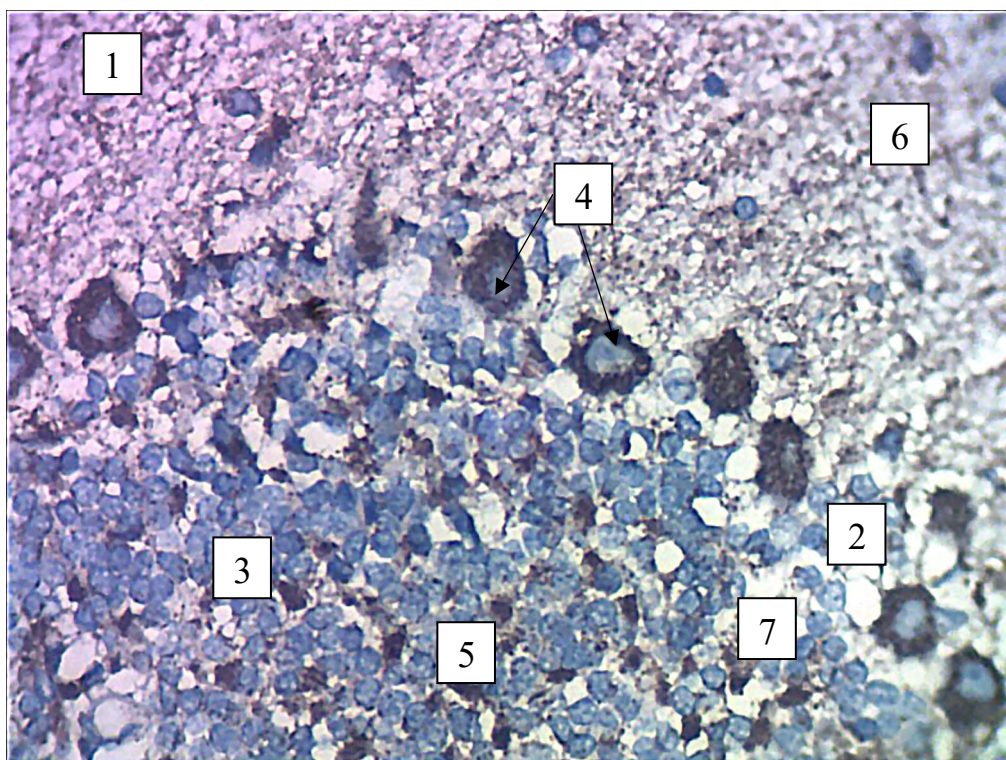
Рисунок 5. 12 – NeuN-позитивні структури кори мозочка щурів після 8 тижнів введення харчових добавок (3 експериментальна група). Забарвлення: імуногістохімічна реакція з NeuN-позитивним білком із дозabarвленням гематоксилином Майєра. Зб.: ок.10, об. 40.

Проводячи аналіз отриманих результатів щодо структурних змін мозочка щурів 4 експериментальної групи, слід відмітити, що ці зміни є значущими,

порівнюючи з попередньою експериментальною групою. Так, середня кількість клітин Пуркін'є гангліонарного шару продовжувалась значуще, при $p < 0,05$, збільшуватись, порівнюючи з контрольною групою тварин і з попереднім терміном спостереження, відповідно в 1,62 та в 1,21 рази. Середня кількість клітин Гольджі II типу зернистого шару кори мозочка теж мала тенденцію до збільшення. Так, у порівнянні з контрольною групою тварин їх середня кількість збільшилася в 1,75 рази, а порівнюючи з попереднім терміном спостереження, аналогічний показник збільшився в 1,12 рази.

На світлооптичному рівні визначалось, що мережа нервових волокон молекулярного шару посилювала свою NeuN-імунореактивність і серед цієї мережі визначались дрібні і великі зірчасті клітини з частково NeuN- позитивні перикаріонами. Клітини Пуркін'є продовжували акумулювати у своїх перикаріонах NeuN- позитивні структури, а їх відростки набували чіткого контрастування з оточуючими елементами гангліонарного шару кори мозочка. В зернистому шарі клітини Гольджі II типу утворювали між собою своєрідні містки з розташованих одне поруч з другим зірчастих нейроцитів.

В 5 експериментальній групі на тлі 16 неділь прийому щурами комплексу харчових добавок слід відзначити, що в молекулярному шарі зміни структури проходили аналогічним способом як і у 4 експериментальній групі окрім того, що в цій ділянці візуалізувались чисельні ділянки запустіння, а навколо кошикоподібних нейроцитів візуалізувався темний обідок NeuN-позитивних відростків. Грушоподібні нейроцити гангліонарного шару продовжували накопичувати NeuN-позитивні структури і на відміну від попереднього терміну спостереження у деяких з них ядра не візуалізувались. Дендрити клітин Пуркін'є, навпаки, змінювали свій хід і формували кушоподібні розгалуження. Паралельно з цим, у гангліонарному шарі формувались розетки, що на нашу думку, пов'язано з частковою загибеллю грушоподібних нейроцитів. У зернистому шарі NeuN-позитивні клітини Гольджі II типу утворювали щільніший малюнок, порівнюючи з попереднім терміном спостереження (рис. 5. 13).



Умовні позначки: 1 – молекулярний шар мозочка; 2 – гангліонарний шар мозочка; 3 – зернистий шар мозочка; 4 – клітини Пуркінє; 5 – клітини-зерна зернистого шару сірої речовини мозочка. 6 – мережева NeuN-позитивних нервових волокон; 7 – розетки зернистого шару кори мозочка.

Рисунок 5. 13 – NeuN-позитивні структури кори мозочка щурів після 16 тижнів введення харчових добавок (5 експериментальна група). Забарвлення: імуногістохімічна реакція з NeuN-позитивним білком із дозabarвленням гематоксилином Майєра. Зб.: ок.10, об. 40.

При проведенні морфометричного дослідження встановлено, що в динаміці експерименту середня кількість NeuN- позитивних клітин Пуркінє гангліонарного шару кори мозочка щурів в різних експериментальних групах (починаючи з 1 і закінчуючи 5), порівнюючи з контрольною групою тварин значуще збільшується, при $p < 0,05$ (рис. 5. 14).

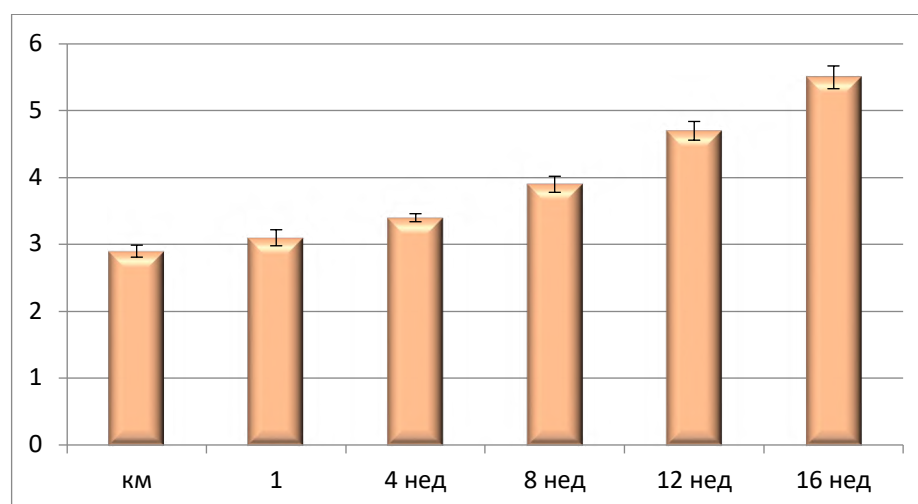


Рисунок 5. 14 – Зміни середньої кількості NeuN- позитивних клітин Пуркінє гангліонарного шару кори мозочка щурів в динаміці експерименту.

Паралельно з цим морфометрично встановлено, що в динаміці експерименту середня кількість NeuN-позитивних клітин Гольджи II типу зернистого шару кори мозочка щурів в різних експериментальних групах, порівнюючи з контрольною групою тварин, теж більш значуще збільшується, при $p < 0,05$ (рис. 5. 15).

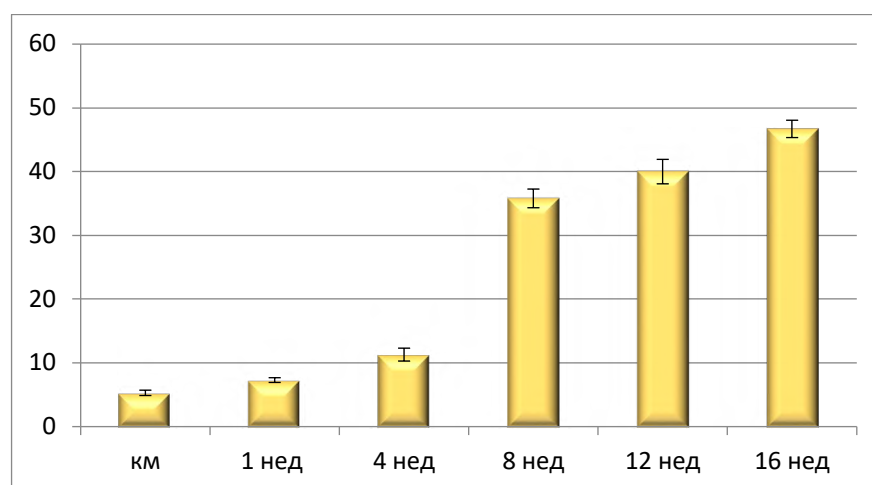


Рисунок 5. 15 – Зміни середньої кількості NeuN- позитивних клітин Гольджи II типу зернистого шару кори мозочка щурів в динаміці експерименту.

Висновки до розділу 5 «Імунногістохімічна характеристика морфологічних змін структурних компонентів мозочка щурів під дією комплексу харчових добавок в динаміці експерименту»

1. Визначено, що збільшення середньої кількості GFAP-позитивних клітин в динаміці експерименту безпосередньо пов'язане зі зниженням середньої кількості основних нейронів сірої речовини мозочка. Коливання середньої кількості клітин астроцитарної глії є компенсаторним механізмом у відновленні нейронів сірої речовини мозочка зі стовбурових нейральних клітин з послідуєчим розвитком реактивного астрогліозу.

2. Виявлено, що гемомікроциркуляторне русло мозочка представлене єдиною системою резистивних, обмінних та ємнісних мікросудин у білій та сірій речовині, які у свою чергу на різні терміни експериментального дослідження реагували процесами вазодилатації або вазоконстрикції.

Результати розділу викладені в наступних наукових публікаціях автора:

1. Bilash SM, Kononov BS, Pronina OM, Kononova MM, Bilash VP, Shostya AM, et al. Particularities associated with the expression of glial acidic fibrillary protein on the structural components of cerebellum of the rats influenced by the food additives complex. Wiadomości Lekarskie. 2021 June;LXXIV(6):1409-1413.
2. Bilash S, Kononov B, Pronina O, Koptev M, Hryn V. Alterations of the intensity of NeuN-immunoreactivity reactions in the cerebellar structural components of rats under influence of the food additives complex. Georgian med news. 2022 Jan;(322):145-149.
3. Кононов БС, Білаш СМ. Порівняльний імуно-морфологічний аналіз астроцитів та нейроцитів сірої речовини мозочка щурів під впливом комплексу харчових добавок. Проблеми екології та медицини. 2022;26(12):15-18.
4. Кононов БС, Білаш СМ. Особливості експресії білка NeuN на структури мозочка щурів на 12 тиждень впливу комплексу харчових добавок. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю присвячена

85-річчю з дня народження професора М.С. Скрипнікова, у рамках святкування 100-річчя з дня заснування Полтавського державного медичного університету Морфологічні аспекти сучасної медицини та стоматології; 2021 Трав 19-20; Полтава. Полтава: ПДМУ; 2021. с. 50.

РОЗДІЛ 6

ОЦІНКА АДАПТИВНОЇ ПОВЕДІНКИ ЩУРІВ КОНТРОЛЬНИХ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ГРУП ТВАРИН

Останнім часом спостерігається тенденція до росту кількості дітей з проблемою дефіциту уваги і гіперактивності, але незважаючи на це, для вирішення даного питання не проводиться достатня кількість необхідних досліджень. Насамперед не враховується якість та кількість їжі з наявними харчовими добавками, яку діти вживають повсякденно. Хоча ще у 2007 році у Саутгемптонському дослідженні дітей з СДУГ було наголошено про чіткі тригери імовірної появи таких проблем [169].

Деякі автори зазначають, що роль харчування є досить важливим фактором в походженні даного синдрому. Особливу увагу викликають хімічні речовини з наявністю саліцилатів та глутамата натрію і барвників (понсо 4R та нітрит натрію). При дослідженнях спостерігалось покращення стану дітей після виключення із дієти харчових добавок, що приводило до зниження гіперактивності у 30-35% хворих [170]. Також зустрічається інформація про можливість розвитку гіперактивності не тільки у дітей, а і у дорослих. Але нажаль достовірної інформації про кількість продукту та терміну вживання для появи синдрому дефіциту уваги і гіперактивності не має.

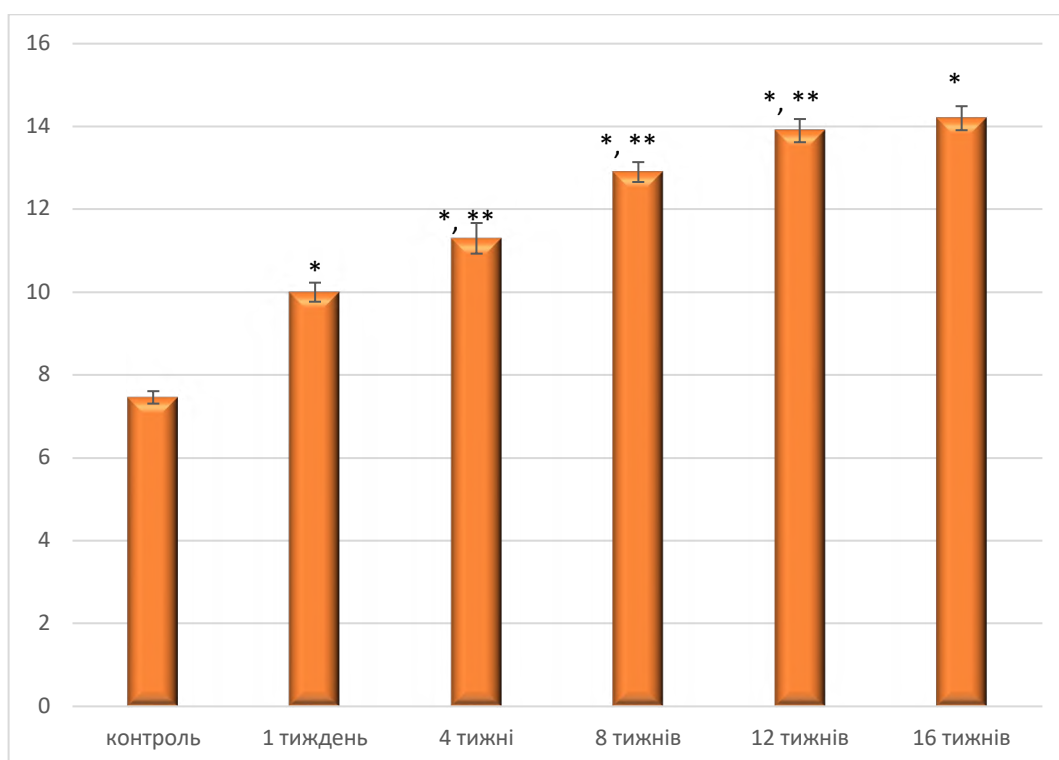
СДУГ це дисфункція центральної нервової системи, що виявляється труднощами концентрації та підтримки уваги, порушенням навчання і пам'яті, а також складнощами обробки екзогенної та ендогенної інформації і стимулів [171]. До теперішнього часу повністю не розкрито питання патогенезу та етіології синдрому, але багато відомо факторів ризику, де проблема вживання харчових добавок вже тривалий термін тримає перше місце. Вважається встановленим, що в основі патогенезу СДУГ лежать порушення морфогенезу і функціогенезу: дисфункція нейротрансмітерних систем мозку і затримка нейророзвитку [172].

Для загального розуміння впливу комплексу харчових добавок на стан організму та реакції, використовували експериментальних тварин та тест відкритого поля. Щури реагують завмиранням на нові, потенційно небезпечні стимули, тому що ця реакція має незаперечну адаптивну значимість [173].

Для оцінки адаптивної поведінки щурів запускали у відкрите поле і протягом 60 секунд реєстрували периферичні квадрати (кількість перетнутих квадратів по периферії), центральні квадрати (кількість перетинань центрального квадрату), вертикальна активність (кількість вертикальних стойок), болюси (кількість дефекацій та урінацій).

В результаті експерименту по кількості перетнутих периферичних квадратів, результати контрольної групи ми брали за норму та отримали середнє значення – $(7,46 \pm 0,15)$, що чітко дає розуміння про відсутність тривоги та страху у тварин.

Але вже починаючи з експериментальної групи (терміном 1 тиждень) даний показник починає збільшуватися в 1,31 раз по відношенню до контрольної групи. Що свідчить про появу тривоги та страху. Після дослідження тварин експериментальної групи (терміном 4 тижні) відмічається збільшення в 1,51 раз, по відношенню до контрольної групи та вказує на зростання тривоги та посилення страху. На 8 тижні показники продовжують зростати до 1,72 раз по відношенню до контрольної групи, що визначається погіршенням адаптивної реакції щурів. Після 12 тижня та 16 тижня прийому харчових добавок продовжується пропорційне зростання показників та погіршення адаптивних реакцій щурів, з такими показниками по відношенню до контрольної групи в 1,88 раз та в 1,94 раз, відповідно. Враховуючи отримані показники, можна зазначити, що погіршення стану, зміна адаптивних реакцій та посилення страху і тривоги, прямопропорційно відповідає збільшенню термінів прийому комплексу харчових добавок (рис. 6. 1).

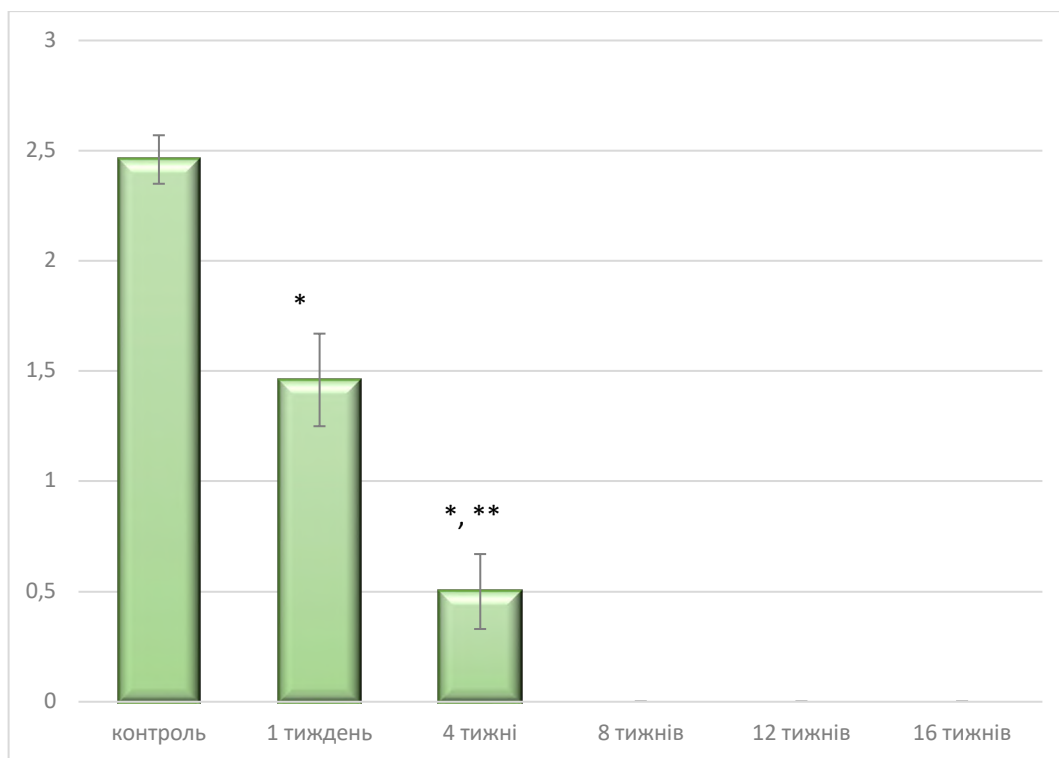


Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою, ** – $p < 0,05$ порівняно з попереднім терміном експериментального дослідження.

Рисунок 6. 1 – Зміни кількості перетнутих периферійних квадратів у динаміці експерименту.

При дослідженні кількості перетинань центральних квадратів, отримали середні показники контрольної групи та взяли їх за норму, а саме $(2,46 \pm 0,11)$, що свідчить про відсутність тривоги та порушення адаптивних реакцій. В експериментальних групах після прийому комплексу харчових добавок відмічається зниження показників по відношенню до контрольної групи в 1,68 раз з терміном прийому 1 тиждень та в 4,62 раз з терміном прийому 4 тижнів, що свідчить про притуплення адаптивних реакцій та посиленню тривоги. В експериментальних групах з терміном прийому 8 тижнів, 12 тижнів та 16 тижнів відбувається стрімке зниження показників до 0 та вказують на розвиток сталої тривоги та значного притуплення адаптивних реакцій. Отже отримані результати вказують на швидку тенденцію розладу адаптивних можливостей та

формування стійкої тривоги у щурів після прийому комплексу харчових добавок починаючи вже з 8 тижнів (рис. 6. 2).

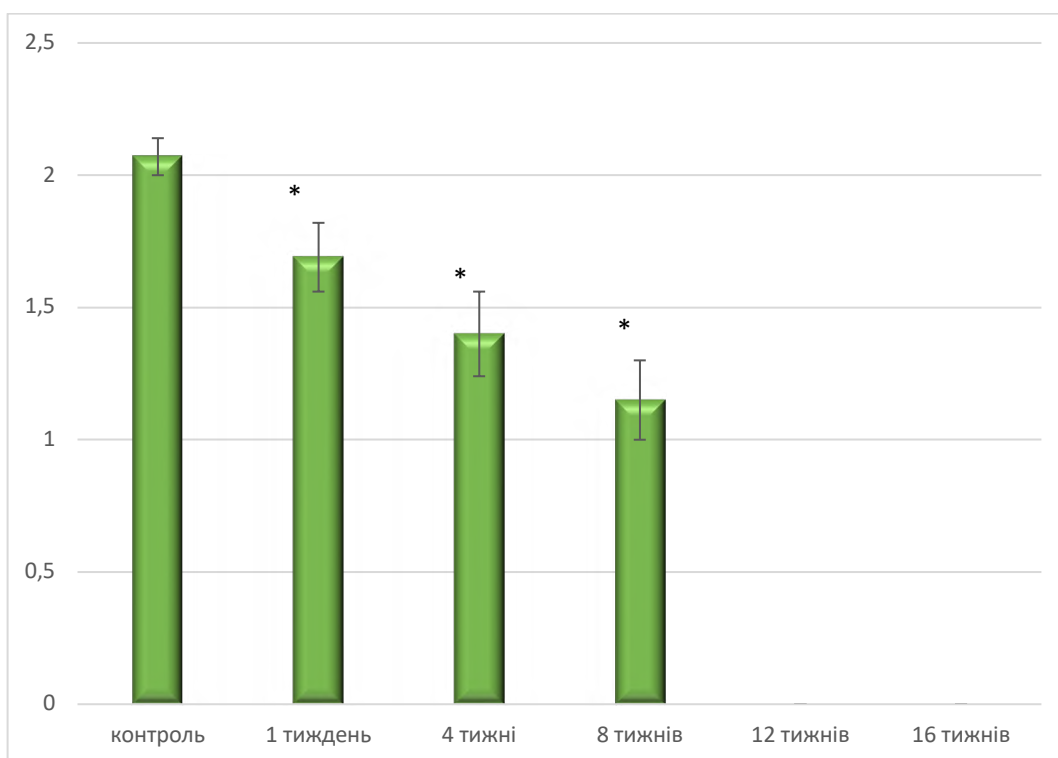


Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою, ** – $p < 0,05$ порівняно з попереднім терміном експериментального дослідження.

Рисунок 6. 2 – Зміни кількості перетинань центральних квадратів у динаміці експерименту.

При вивченні вертикальної активності щурів в динаміці експерименту, за норму брали показники контрольної групи – $(2,07 \pm 0,07)$ раз, що вказувало на відсутність проблем з активністю та страху. Після 1 тижня вживання комплексу харчових добавок, відбувалося зниження кількості вертикальних стійок за середнім показником $(1,69 \pm 0,13)$ раз, що в 1,27 раз нижче за контрольну групу. Дані вказують на зниження активності та періодичне відчуття страху з боку тварин. При вживанні комплексу хімічних речовин протягом 4 тижнів продовжується стійке зниження активності та посилення страху тварин, що відображаються в показниках нижчих за контрольну групу в 1,54 раз та результатом $(1,4 \pm 0,16)$ раз.

Після 8 тижня експерименту продовжується поступове погіршення активності та посилення страху тварин. Отримані дані в 1,74 рази нижчі за контрольну групу та становлять $(1,15 \pm 0,15)$ раз. Показники з терміном 12 тижнів та 16 тижнів сягають 0 та вказують на відсутність адекватної активності і сталого страху. Отримані дані прямо пропорційно залежать від терміну вживання з тенденцією до появи 0 у показниках. Такі результати свідчать про стійке порушення активності та переважання страху над іншими реакціями та потребами (рис. 6. 3).

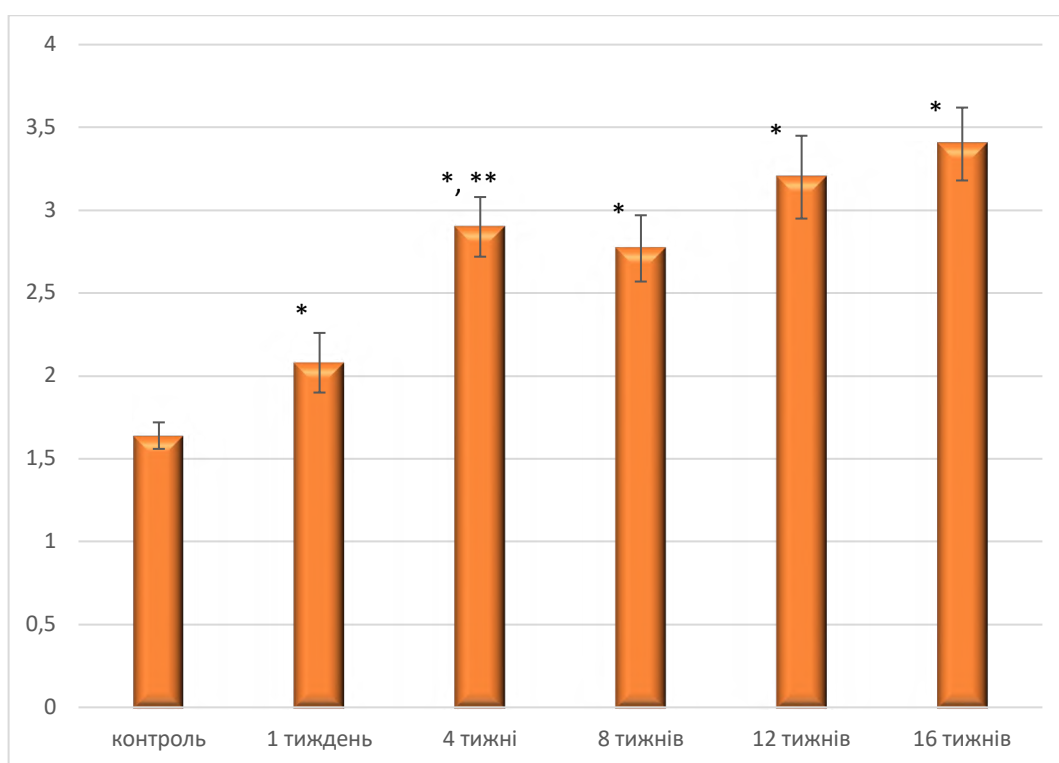


Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою, ** – $p < 0,05$ порівняно з попереднім терміном експериментального дослідження.

Рисунок 6. 3 – Зміни кількості вертикальної активності у динаміці експерименту.

При проведенні спостереження за кількістю дефікацій та урінацій, було відмічено, що показник у тварин контрольної групи в середньому досягає $(1,64 \pm 0,08)$ раз, що свідчить про адекватний емоційний стан. Тварини які приймали комплекс харчових добавок протягом 1 тижня не мали особливої тенденції до зростання кількості болюсів по відношенню до контрольної групи,

та становили $(2,08 \pm 0,18)$ раз, що всього у 1,18 раз більше. Але починаючи з 4 та 8 тижнів експеримент відбувалось поява негативної тенденції до стрімкого збільшення кількості болюсів, та становила $(2,9 \pm 0,18)$ раз, що в 1,79 раз більше, та $(2,77 \pm 0,2)$ раз, що в 1,72 раз більше. Такі показник свідчать про порушення емоційного стану з настанням більше тривалого терміну прийому комплексу харчових добавок. На 12 тижні та 16 тижні продовжувалось збільшення показників до $(3,2 \pm 0,25)$ раз і $(3,4 \pm 0,22)$ раз, що в 2,08 раз та 2,1 раз більше по відношенню до контрольної групи тварин. Такі результати вказують на прямо пропорційне зростання кількості дефікацій та урінацій у тварин по відношенню до збільшення терміну вживання комплексу харчових добавок. Такі дані вказують на формування стійкого порушення емоційного стану експериментальних тварин (рис. 6. 4).



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

Рисунок 6. 4 – Зміни кількості дефікацій та урінацій у динаміці експерименту.

У результаті виконаного дослідження ми виявили прямо пропорційну залежність між змінами показників у тесті відкритого поля та тривалістю прийомом комплексу харчових добавок. Середня кількість перетинань периферичних квадратів, середня кількість перетинань центральних квадратів, середні показники вертикальної активності та кількості болюсів мають постійну тенденцію до змін в негативному напрямку відповідно до збільшення термінів вживання комплексу хімічних речовин. Отже, оцінивши ці показники ми можемо прийти до висновку, що прийом комплексу харчових добавок не тільки викликає прояви тривоги, страху, притуплення адаптивних реакцій, зниження активності та порушення емоційного стану, а і залишають стійкі нейросенсорні зміни з ефектами пошкодження процесів нейророзвитку. Підсумовуючи данні результати, ми можемо зробити висновок, що вживання продуктів із наявністю комплексу харчових добавок виступає тригером для виникнення порушень нервової системи.

Висновки до розділу 6 «Оцінка адаптивної поведінки щурів контрольних та експериментальних груп тварин»:

1. Виявлена прямо пропорційна залежність між змінами показників у тесті «відкрите поле» та тривалістю прийомом комплексу харчових добавок. Середня кількість перетинань периферичних квадратів у тварин які 16 тижнів приймали в 1,92 рази більше за контрольну групу, кількість перетинань центральних квадратів в експериментальній групі досягає позначки нуль, а в контрольній $(2,62 \pm 0,14)$ рази, вертикальна активність тварин з експериментальної групи також досягає нуля на 16 тижні, а в контрольній дорівнює $(2,04 \pm 0,16)$ рази, та значне збільшення болюсів, майже в 2 рази більше ніж в контрольній групі.

2. Оцінивши показники тесту «відкрите поле» встановлено, що тривалий прийом комплексу харчових добавок викликає у щурів тривогу, страх, притуплення адаптивних реакцій, зниження активності та порушення емоційного стану. Встановлено пряму залежність між введенням щурам

комплексу харчових добавок та виникненням порушень у функціюванні нервової системи.

Результати розділу викладені в наступних наукових публікаціях автора:

1. Yachmin AI, Kononv BS, Yeroshenko GA, Bilash SM, Bilash VP. A measure of the effect of complex food additives on rat's adaptive responses. Світ медицини та біології. 2020;1(71):232-235.
2. Ячмінь АІ, Кононов БС, Білаш СМ, Єрошенко ГА. Вплив комплексу харчових добавок на поведінкові реакції щурів. Матеріали науково-практичної інтернет конференції Актуальні проблеми функціональної морфології, присвяченої 115 річниці з дня народження Е. Д. Бромберг та 100 річчю Української медичної стоматологічної академії; 2020 Трав 21; Полтава. Полтава: УМСА; 2020. с. 37-39.

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Центральна нервова система, як основна частина нервової системи людини та усіх хребетних тварин, включаючи і мозочок зокрема, потребує подальшого вивчення, деталізації та за допомогою нових адекватних методів встановлення компенсаторно-приспосувальних, дегенеративних та інших процесів на дію екзогенних та ендогенних чинників. Особливу зацікавленість науковців викликає вивчення структурної реорганізації мозочка під дією різних впливів, що підтверджується великою кількістю наукових публікацій з цієї актуальної проблеми [40, 46, 173-182 та інші].

В останній час населення планети неухильно збільшується, тому абсолютно зрозуміло, що продуктів харчування потрібно все більше і зберігатися вони повинні довше. Щоб нагодувати людство, харчова промисловість користується новітніми розробками і абсолютно неіснуючими в живій природі речовинами. Іноді такі речовини абсолютно нейтральні, а іноді можуть завдавати серйозної шкоди, особливо дітям.

Тому слід розуміти, що навіть якщо не можна повністю уникнути продуктів з харчовими добавками, серед яких є і некорисні, і навіть відверто шкідливі, то потрібно хоча б максимально уникати такої харчової небезпеки. Тому стає зрозумілим значна кількість наукових публікацій присвячена впливу на організм людини харчових добавок [76, 140, 141, 183-188 та інші]. Але дія цих харчових добавок у комплексі, які, як правило, використовує харчова промисловість на організм людини і тварин невідома, особливо на органи центральної нервової системи і мозочок зокрема.

Таким чином, нами і було поставлено наукове завдання: з'ясувати вплив комплексу харчових добавок на процеси морфофункціональної перебудови мозочка білих щурів у динаміці 16-тижневого введення їх.

Для реалізації поставленого завдання насамперед потрібно встановити морфологію мозочка білих щурів контрольної групи тварин. Нами встановлено, що морфологічна організація мозочка білих щурів контрольної групи, на органному рівні, відповідає принциповій будові мозочка людини, що співпадає з даними інших дослідників [54, 56, 189-192].

Нами визначено, що джерелами кровопостачання мозочка щурів контрольної групи є носова та хвостова черевні мозочкові артерії, які відгалужувались від основної артерії та артерій, котрі відходили від хребтових артерій у вигляді термінальних відділів спинних артерій. У подальшому мозочкові артерії повністю пронизували паренхіму мозочка і, розгалужуючись, утворювали в кірковій та білій речовині місцеве гемомікроциркуляторне русло. Ці дані підтверджуються іншими науковцями [39], але ми встановили ці закономірності, використовуючи інші методи дослідження.

У процесі морфологічного дослідження визначено, що у мозочку щурів виділялась дорсальна і вентральна поверхні, а також передній і задній краї. Безпосередньо мозочок щурів був побудований з черв'яка та двох півкуль. На поверхні півкуль і черв'яка візуалізувались поперечні щілини, які розділяли мозочок на частки, часточки і звивини. Сам мозочок складався з сірої та білої речовини. Сіра речовина розташовувалась поверхнево і формувала кору мозочка та базальні ядра, а біла речовина локалізувалась під корою, що підтверджується у наукових працях [193, 194].

Паралельно з цим визначено і деталізовано, що структурно мозочок білих щурів контрольної групи був представлений корою і білою речовиною. Кора мозочка за структурними ознаками мала три шари: молекулярний, гангліонарний і зернистий, а до складу білої речовини входили підкоркові ядра, аксони нейронів кіркової речовини та елементи нейропіля.

У нашій роботі особливої уваги заслуговує визначення і ретельна деталізація пошарової будови мозочка білих щурів. Так визначено, що молекулярний шар кори мозочка щурів розташовувався периферійно і структурно був представлений перикаріонами кошикових і зірчастих клітин.

Кошикові нейроцити мали велику кількість відростків, які прямували у середину гангліонарного шару у горизонтальному напрямку. Зірчасті нейроцити молекулярного шару візуалізувались, як перикаріони з чисельними відростками, і класифікувались на малі і великі, маючи певні особливості ультраструктурної організації.

Гангліонарний шар структурно був представлений великими нейроцитами й елементами нейропіля. Ці нейроцити були класифіковані як клітини Пуркінє, або грушоподібні нейроцити. Цитотопографічно вони розташовувались в один ряд і мали звужену верхівку і розширену базальну частину. Відростки клітин Пуркінє мали чисельні дендрити, які кущоподібно відходили від звуженої їх верхівки, а від базальної частини відходили аксони, які мали анастомози з сусідніми грушоподібними клітинами.

До складу зернистого шару входять нейроцити двох типів: клітини-зерна і клітини Гольджі II типу, а також елементи нейропіля з елементами гемомікоциркуляторного русла та нервовими волокнами.

Проведене імуногістохімічне дослідження визначило, що нейрогліальний спільний простір, виявлений за допомогою імуногістохімічних реакцій з використанням гліального фібрлярного кислого білка, виявляє протоплазматичні астроцити в нормі. Серед нейроцитів і їх відростків сірої речовини мозочка щурів, в різних його шарах була встановлена NeuN-позитивна реакція в перикаріонах і дендритах клітин Пуркінє, в клітинах-зернах, і зірчастих нейроцитах зернистого і молекулярного шарів, та в кошикових і зірчастих клітинах молекулярного шару.

Таким чином, отримані нами дані щодо структурної організації якісних та кількісних показників, відносно будови мозочка щурів контрольної групи тварин на тканинному, клітинному і субклітинному рівнях, суттєво доповнюють отримані науковцями раніше, і будуть використані у якості контрольних для порівняння результатів, отриманих при проведенні експериментального дослідження.

При проведенні аналізу метричних змін середньої товщини молекулярного, гангліонарного і зернистого шарів кори мозочка щурів, ми звернули увагу на те, що серед наукових першоджерел наявні дані, щодо впливу інших екзогенних чинників на процеси ремоделювання мозочка. Так, у своїх роботах Ткачук С. С. [195] вказує на суттєві морфологічні зміни нервової тканини при експериментальному цукровому діабеті, а О. Ю. Степаненко [196] стверджує про вікову залежність розмірів мозочка в залежності від краніометричних показників. У роботах Д. І. Назарова зі співавторами [197] проведено дослідження морфофункціональних змін у різних відділах головного мозку в умовах гострого та хронічного впливу етанолу.

Паралельно з цим нами виявлені цікаві і оригінальні наукові дані, щодо впливу опікової хвороби на структурну організацію мозочка щурів. Так, З. М. Небесна [52] зі співавторами проводить оригінальне дослідження щодо мікроскопічних змін нейронів кори мозочка в динаміці, за умов експериментальної термічної травми, а Л. Р. Матешук-Вацеба [46] зі співавторами наводить цікаві дані щодо структурної організації кори мозочка щура за умов введення опію. Але даних щодо впливу харчових добавок, а особливо у комплексі, нами у доступній літературі не знайдено, і ми вважаємо, що наші дані будуть оригінальними.

Нами визначено, що при тривалому введенні лабораторним тваринам комплексу харчових добавок значуще, при $p < 0,05$, змінюється середня товщина усіх шарів сірої і білої речовини, в залежності від термінів експериментального дослідження.

Морфометрично встановлено, що молекулярний шар після 1 тижня експерименту становив $(117,32 \pm 1,72)$ мкм, після 4 тижня – $(123,92 \pm 1,54)$ мкм, після 8 тижня – $(105,72 \pm 0,75)$ мкм, після 12 тижня – $(124,44 \pm 0,42)$ мкм, після 16 тижня – $(105,21 \pm 0,46)$ мкм. Гангліонарний шар після 1 тижня становив $(9,87 \pm 0,41)$ мкм, після 4 тижня – $(7,24 \pm 0,19)$ мкм, після 8 тижня – $(11,43 \pm 0,38)$ мкм, після 12 тижня – $(8,14 \pm 0,29)$ мкм, після 16 тижня – $(6,55 \pm 0,18)$ мкм. Зернистий шар після 1 тижня становив $(115,06 \pm 0,72)$ мкм, після 4 тижня –

(114,51±0,83) мкм, після 8 тижня – (141,22±0,97) мкм, після 12 тижня – (103,81±0,88) мкм, після 16 тижня – (99,76±0,64) мкм. Біла речовина після 1 тижня становила (47,73±0,44) мкм, після 4 тижня – (28,42±0,72) мкм, після 8 тижня – (29,11±0,65) мкм, після 12 тижня – (20,61±0,71) мкм, після 16 тижня – (28,31±0,53) мкм. Дані, щодо змін середніх показників шарів сірої речовини мозочка в динаміці експериментального дослідження наведені на рисунку 7.1.

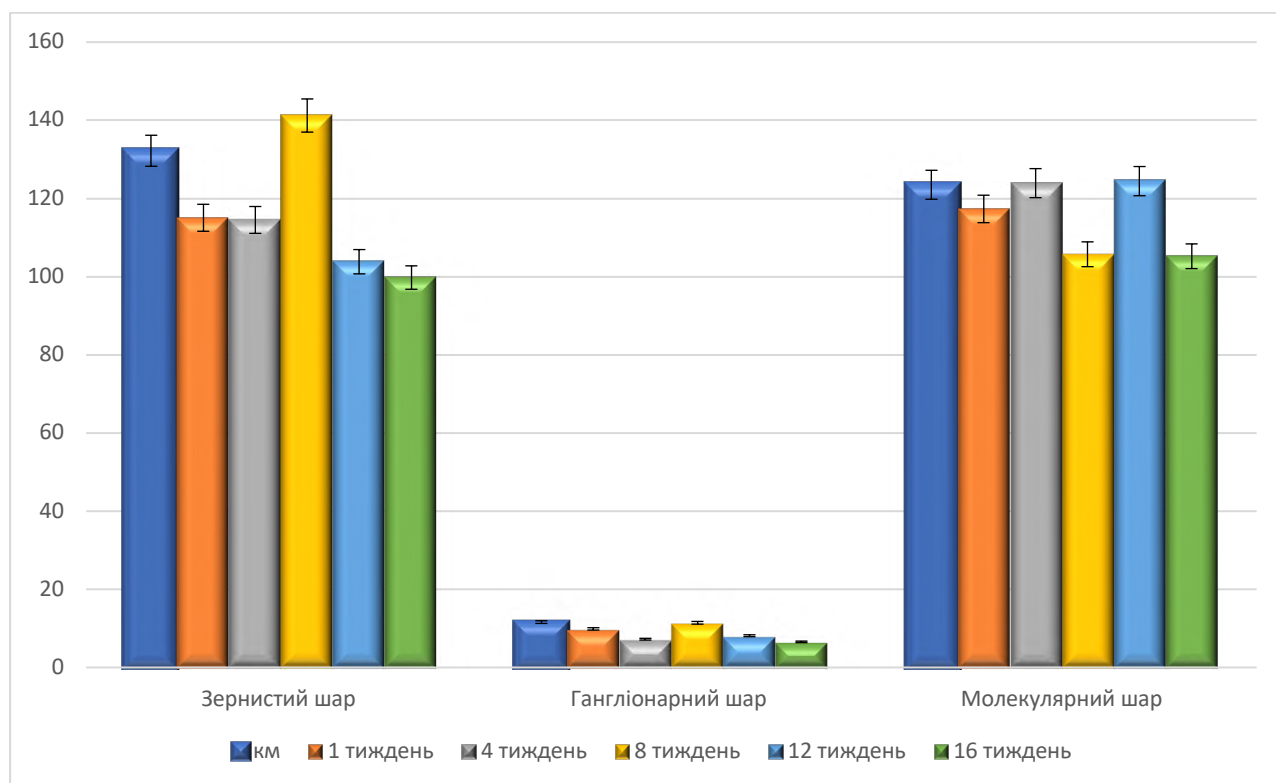


Рисунок 7.1 – Зміни середніх показників шарів сірої речовини мозочка в динаміці експериментального дослідження

Після проведення комплексного морфологічного дослідження, стосовно реакції елементів гемомікроциркуляторного русла мозочка, після введення лабораторним тваринам комплексу харчових добавок встановлено, що гемомікроциркуляторне русло мозочка представлене єдиною системою резистивних, обмінних та ємнісних мікросудин у білій та сірій речовині, які у свою чергу, на різні терміни експериментального дослідження реагували процесами вазодилатації або вазоконстрикції.

Реакції елементів гемомікроциркуляторного русла мозочка щурів при дії різних екзогенних чинників у науковій літературі приділялась значна увага. Так у наукових працях учених [58, 198 – 200] зазначається про негативний вплив опіоїдів, термічної травми та інше, але достатніх даних, щодо впливу харчових добавок, а особливо їх комплексна дія, не знайдено.

Нами встановлено, що відслідковується чіткий зв'язок між глибиною структурних перетворень елементів гемомікроциркуляторного русла мозочка щура та морфометричними показниками в динаміці 16-тижневого введення комплексу харчових добавок. Гемомікроциркуляторне русло кори мозочка внаслідок тривалого введення харчових добавок значно деструктуроване, що на гістологічних препаратах проявляється деформацією артеріол і нерівномірністю їхнього просвіту з ознаками вазодилатації та вазоконстрикції, значною дилатацією та деформацією венул, руйнуванням капілярного компоненту, що підтверджується значною деструкцією судинної стінки і формуванням поодиноких мікротриваликів.

Визначено, що гемомікроциркуляторне русло мозочка представлене єдиною системою резистивних, обмінних та ємнісних мікросудин у білій та сірій речовині, які у свою чергу на різні терміни експериментального дослідження реагували процесами вазодилатації або вазоконстрикції. Після 8 тижня мікросудини були щільно заповнені форменими елементами крові, а після 16 тижня з'являються ознаками формування класичного сладж-синдрому.

Також встановлено морфометричне підтвердження явищ вазодилатації та вазоконстрикції елементів гемомікроциркуляторного русла, яке супроводжувалось змінами середніх показників загального діаметру, діаметру просвітів і товщини судинної стінки мікросудин, які детально описані і проаналізовані у розділі 4.

Паралельно з вивченням реакції мікросудин мозочка на введення комплексу хімічних харчових добавок нами визначені процеси ремоделювання структурних компонентів шарів мозочка на клітинному і субклітинному рівнях. Так, у молекулярному шарі сірої речовини мозочка: після 1 тижня експерименту

навколо великих і малих зірчастих нейронів спостерігаються явища периваскулярного набряку; після 4 тижня зафіксовано зміну базofilії на оксифілію цитоплазми зірчастих нейронів та появу серед елементів нейропіла дрібних вакуолізованих пухирців; після 8 тижня різке зменшення у полі зору малих зірчастих нейронів та хаотичне розташування великих зірчастих нейронів з ознаками базofilії; після 12 тижня відбуваються структурні зміни, які направлені на відновлення функціонального стану молекулярного шару; після 16 тижня визначається посилення деструктивних змін і апоптичної загибелі окремих зірчастих нейронів.

В гангліонарному шарі: після 1 тижня експерименту спостерігались процеси периваскулярного і перицелюлярного набряку, а грушоподібні нейрони мали різко базofilьну нейроплазму, у складі якої ядро з ядерцем не візуалізувалось; визначено, що після 4 тижня поряд з нормохромними, грушоподібними нейронами з'являються і гіпохромні клітини Пуркінє; після завершення 8 тижня на світлооптичному та ультрамікроскопічному рівнях фіксуються морфологічні ознаки компенсаторно-відновлювальних процесів, грушоподібні нейрони позбавляються ознак гіпохромності і фіксуються клітини Пуркінє з ознаками нормохромності, які є активними у функціональному плані; після 12 тижня щільність грушоподібних нейронів різко зменшувалась, а їх каріоплазма набувала ознак оксифільності з редукцією ядерця; після 16 тижня визначаються позасудинні порушення, які призводять до мікрровиливів і незворотньою деструкцією оточуючої нервової тканини.

В зернистому шарі після 16 тижня експерименту спостерігались процеси периваскулярного і перицелюлярного набряку; клітини Гольджі II типу та клітини-зерни зазнавали суттєвих змін на субмікроскопічному рівні: зміна форми нейронів, просвітлення нейроплазми, розвиток хроматолізу, формування синаптичних пухирців.

Таким чином, можна констатувати, що введення лабораторним тваринам комплексу хімічних харчових добавок призводить до деструкції клітинного

складу нейроцитів і оточуючої їх нервової тканини, і прямо пропорційно залежить від тривалості експериментального дослідження.

В останні десятиріччя спостерігається суттєва зацікавленість науковців щодо використання в експериментальних і клінічних дослідженнях нейроспецифічних білків для нервової тканини, і разом з тим для визначення її функціонального стану. Особливого значення у зв'язку з розповсюдженістю так званих хвороб цивілізації з'являються повідомлення про участь астроцитів у формуванні когнітивних функцій головного мозку, але про аналогічні структури мозочка, як в українських, так і зарубіжних літературних джерелах, дані відсутні, особливо враховуючи вплив способу та якості харчування.

При проведенні аналізу імуногістохімічного дослідження з використанням сучасних нейроімунологічних маркерів нами вперше визначено, що глибина змін імуногістохімічних профілів нейроцитів, нервових волокон та елементів нейропіля, теж напряму, залежить від строків введення комплексу харчових добавок.

У результаті проведеного дослідження з використанням в якості імуногістохімічного маркера гліального кислого фібрилярного протеїну визначено, що збільшення середньої кількості GFAP-позитивних клітин у динаміці експерименту безпосередньо пов'язане зі зниженням середньої кількості основних нейронів сірої речовини мозочка.

Коливання середньої кількості клітин астроцитарної глії є компенсаторним механізмом у відновленні нейронів сірої речовини мозочка зі стовбурових нейральних клітин з подальшим розвитком реактивного астрогліозу і відповідно можливим розвитком невропатології.

Визначено, що NeuN-позитивні структури сірої речовини мозочка були різними, як структурно так і морфометрично. При проведенні імуногістохімічної реакції на гістологічних препаратах мозочка щурів встановлено, що NeuN-імунореактивність визначалась нерівномірно на різних структурних компонентах.

Так серед нейроцитів і їх відростків сірої речовини мозочка щурів у різних його шарах була встановлена NeuN-позитивна реакція в перикаріонах і дендритах клітин Пуркінє, в клітинах-зернах і зірчастих нейроцитах зернистого шару, та в кошикових і зірчастих клітинах молекулярного шару. Динаміка імуногістохімічних змін при введенні комплексу харчових добавок наведена на рисунку 7.2.

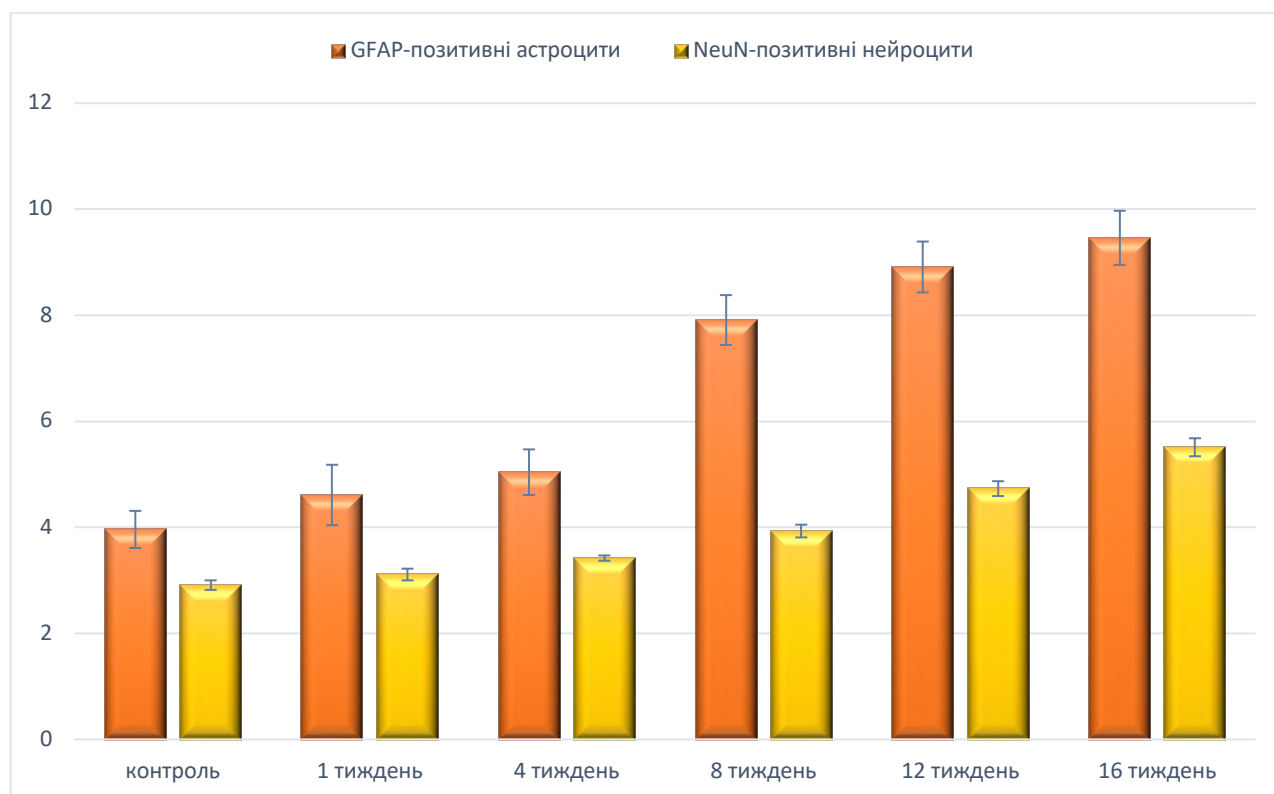


Рисунок 7.2 – Зміни імуногістохімічних профілів структурних компонентів мозочка щурів у динаміці експериментального дослідження.

Останнім часом спостерігається тенденція щодо росту кількості дітей з проблемою дефіциту уваги і гіперактивності, але незважаючи на це, щодо вивчення даного питання не проводиться достатня кількість необхідних досліджень.

Насамперед не враховується якість та кількість їжі з наявними харчовими добавками, яку діти вживають повсякденно. Хоча ще у 2007 році у Саутгемптонському дослідженні дітей з СДУГ, було наголошено про чіткі тригери ймовірної появи таких проблем. Одним із недостатньо висвітленим

чинником виступають продукти з харчовими добавками, навіть при одноразовому вживанню [169].

Деякі автори зазначають, що роль харчування є досить важливим фактором у походженні даного синдрому. Особливу увагу викликають хімічні речовини з наявністю саліцилатів та глутамата натрію і барвників (понсо 4R та нітрит натрію).

При дослідженнях спостерігалось покращення стану дітей після виключення із дієти харчових добавок, що призводило до зниження гіперактивності у 30-35% хворих [170].

Також зустрічається інформація про можливість розвитку гіперактивності не тільки у дітей, а й у дорослих. Але, на жаль, достовірної інформації про кількість продукту та терміну вживання для появи синдрому дефіциту уваги і гіперактивності немає.

СДУГ – це дисфункція центральної нервової системи, що виявляється труднощами концентрації та підтримки уваги, порушенням навчання і пам'яті, а також складнощами обробки екзогенної та ендогенної інформації і стимулів [171].

До теперішнього часу повністю не розкриті питання патогенезу та етіології синдрому, але багато відомо факторів ризику, де проблема вживання харчових добавок уже тривалий термін тримає I місце. Вважається встановленим, що в основі патогенезу СДУГ лежать порушення морфогенезу і функціогенезу: дисфункція нейротрансмітерних систем мозку і затримка нейророзвитку [172].

Для загального розуміння впливу комплексу харчових добавок на стан організму та реакції, використовували експериментальних тварин та тест відкритого поля. Щури реагують завмиранням на нові, потенційно небезпечні стимули, тому що ця реакція має незаперечну адаптивну значимість [173].

У результаті виконаного дослідження ми виявили прямо пропорційну залежність між змінами показників у тесті відкритого поля та тривалістю прийомів комплексу харчових добавок.

Середня кількість перетинань периферичних квадратів, середня кількість перетинань центральних квадратів, середні показники вертикальної активності та кількості полюсів мають постійну тенденцію до зростання, відповідно до збільшення термінів вживання комплексу хімічних речовин (рис. 7.3).

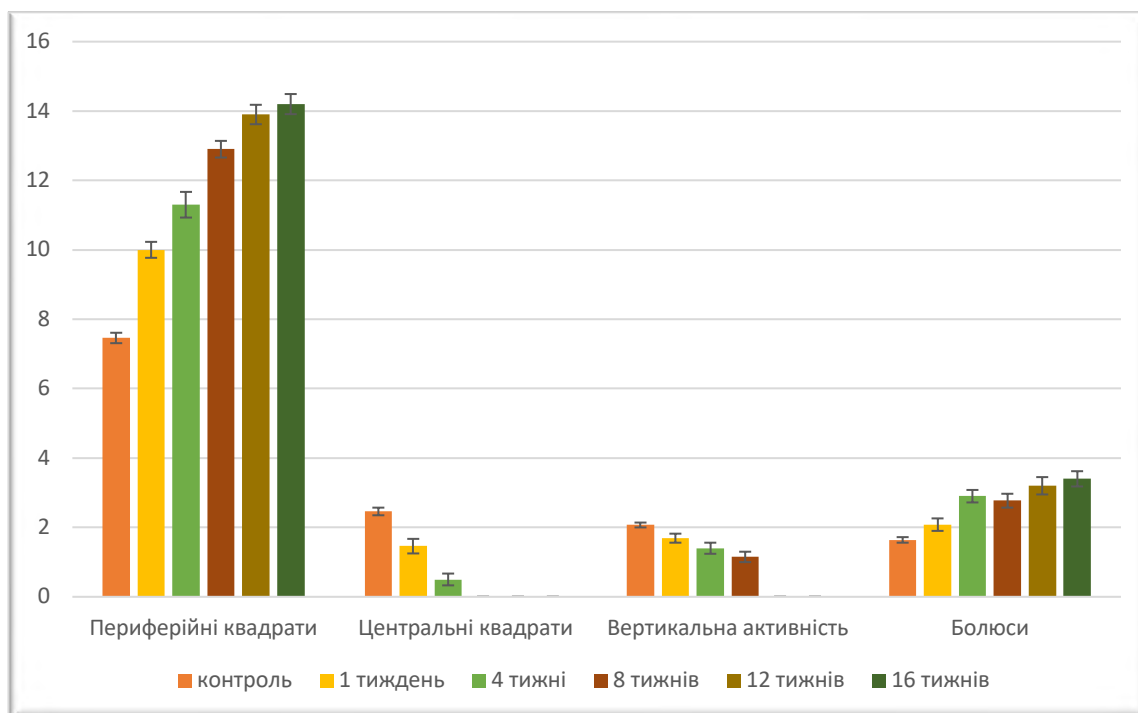


Рисунок 7.3 – Результати тесту відкритого поля в динаміці експериментального дослідження.

Отже, оцінивши ці показники, ми можемо прийти до висновку, що прийом комплексу харчових добавок не тільки викликає прояви тривоги, страху, притуплення адаптивних реакцій, зниження активності та порушення емоційного стану, а і залишають стійкі нейросенсорні зміни з ефектами пошкодження процесів нейророзвитку.

Підсумовуючи дані результати, ми можемо зробити висновок, що вживання продуктів із наявністю комплексу харчових добавок виступає тригером для виникнення порушень нервової системи.

ВИСНОВКИ

У науковій кваліфікаційній праці наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального наукового завдання, що полягає у встановленні особливостей структурної реорганізації сірої і білої речовини мозочка щурів за умов тривалої дії комплексу харчових добавок. Одержані результати комплексних морфологічних досліджень та їх порівняльний аналіз дозволили з'ясувати ступінь морфофункціональних змін мозочка при введенні лабораторним тваринам глютамату натрію, нітриту натрію і понсо 4R у комплексі.

До завдання 1:

1. Морфологічна організація мозочка білих щурів на органному і мікроскопічному рівнях відповідає принциповій будові мозочка людини. Джерелами кровопостачання мозочка щурів є мозочкові артерії, які повністю пронизують паренхіму і розгалужуючись утворюють в сірій та білій речовині місцеве гемомікроциркуляторне русло. У мозочку щурів виділяються дорсальна і вентральна поверхні, а також передній і задній краї. Безпосередньо мозочок щурів складався з черв'яка та двох півкуль. На поверхні півкуль і черв'яка візуалізуються поперечні щілини, які розділяли мозочок на: частки, часточки і звивини. Сіра речовина мозочка розташовується поверхнево і формує кору мозочка та базальні ядра, а біла речовина локалізується під корою.

2. Структурно мозочок білих щурів контрольної групи представлений сірою і білою речовиною. Сіра речовина мозочка за структурними ознаками мала три шари: молекулярний (середня товщина $(123,51 \pm 1,26)$ мкм) і представлена кошковими, зірчастими нейроцитами і нейрогліальними елементами; гангліонарний $(11,61 \pm 0,56)$ мкм представлений клітинами Пуркінє і гліальними компонентами; зернистий $(132,21 \pm 0,93)$ мкм побудований з клітин-зерен і клітин Гольджі II типу і нейрогліальних елементів. До складу білої речовини входять підкоркові ядра, аксони нейроцитів кіркової речовини та елементи нейропілії її середня товщина складає $(48,21 \pm 0,85)$ мкм.

До завдання 2:

3. При тривалому введенні лабораторним тваринам комплексу харчових добавок значуще, при $p < 0,05$, змінюється середня товщина усіх шарів сірої і білої речовини в залежності від термінів експериментального дослідження.

4. Морфометрично встановлено, що молекулярний шар після 1 тижня експерименту становив $(117,32 \pm 1,72)$ мкм, після 4 тижня – $(123,92 \pm 1,54)$ мкм, після 8 тижня – $(105,72 \pm 0,75)$ мкм, після 12 тижня – $(124,44 \pm 0,42)$ мкм, після 16 тижня – $(105,21 \pm 0,46)$ мкм. Гангліонарний шар після 1 тижня становив $(9,87 \pm 0,41)$ мкм, після 4 тижня – $(7,24 \pm 0,19)$ мкм, після 8 тижня – $(11,43 \pm 0,38)$ мкм, після 12 тижня – $(8,14 \pm 0,29)$ мкм, після 16 тижня – $(6,55 \pm 0,18)$ мкм. Зернистий шар після 1 тижня становив $(115,06 \pm 0,72)$ мкм, після 4 тижня – $(114,51 \pm 0,83)$ мкм, після 8 тижня – $(141,22 \pm 0,97)$ мкм, після 12 тижня – $(103,81 \pm 0,88)$ мкм, після 16 тижня – $(99,76 \pm 0,64)$ мкм. Біла речовина після 1 тижня становила $(47,73 \pm 0,44)$ мкм, після 4 тижня – $(28,42 \pm 0,72)$ мкм, після 8 тижня – $(29,11 \pm 0,65)$ мкм, після 12 тижня – $(20,61 \pm 0,71)$ мкм, після 16 тижня – $(28,31 \pm 0,53)$ мкм.

До завдання 3:

5. В молекулярному шарі сірої речовини мозочка: після 1 тижня експерименту навколо великих і малих зірчастих нейронів спостерігаються явища перипілілярного набряку; після 4 тижня зафіксовано зміну базопілії на оксіфілію цитоплазми зірчастих нейронів, та появу серед елементів нейропілі дрібних вакуолізованих пухирців; після 8 тижня різке зменшення у полі зору малих зірчастих нейронів та хаотичне розташування великих зірчастих нейронів з ознаками базопілії; після 12 тижня відбуваються структурні зміни, які направлені на відновлення функціонального стану молекулярного шару; після 16 тижня визначається посилення деструктивних змін і апоптичної загибелі окремих зірчастих нейронів.

6. В гангліонарному шарі: після 1 тижня експерименту визначались процеси периваскулярного і перипілілярного набряку, а грушоподібні нейрони

мали різко базофільну нейроплазму у складі якої ядро з ядерцем не візуалізувалось; визначено, що після 4 тижня поряд з нормохромними грушоподібними нейроцитами з'являються і гіпохромні клітини Пуркінє; після завершення 8 тижня на світлооптичному та ультрамікроскопічному рівнях фіксуються морфологічні ознаки компенсаторно-відновлювальних процесів, грушоподібні нейроцити позбавляються ознак гіпохромності і фіксуються клітини Пуркінє з ознаками нормохромності, які є активними у функціональному плані; після 12 тижня щільність грушоподібних нейроцитів різко зменшувалась, а їх каріоплазма набувала ознак оксифільності з редукцією ядерця; після 16 тижня визначаються позасудинні порушення, які призводять до мікрровиливів і незворотною деструкцією оточуючої нервової тканини.

7. В зернистому шарі після 16 тижня експерименту визначались процеси периваскулярного і перицилюлярного набряку, клітини Гольджі II типу та клітини-зерни зазнавали суттєвих змін на субмікроскопічному рівні: зміна форми нейроцитів, просвітлення нейроплазми, розвиток хроматолізу, формування синоптичних пухирців.

До завдання 4:

8. Встановлено чіткий зв'язок між глибиною структурних перетворень елементів гемомікроциркуляторного русла мозочка щура та морфометричними показниками в динаміці 16-тижневого введення комплексу харчових добавок. Гемомікроциркуляторне русло кори мозочка внаслідок тривалого введення харчових добавок значно деструктуроване, що на гістологічних препаратах проявляється деформацією артеріол і нерівномірністю їхнього просвіту з ознаками вазодилатації та вазоконстрикції, значною дилатацією та деформацією венул, руйнуванням капілярного компоненту, що підтверджується значною деструкцією судинної стінки і формуванням поодиноких мікрровиливів.

9. Визначено, що гемомікроциркуляторне русло мозочка представлене єдиною системою резистивних, обмінних та ємнісних мікросудин у білій та сірій речовині, які у свою чергу на різні терміни експериментального дослідження реагували процесами вазодилатації або вазоконстрикції. Після 8 тижня

мікросудини були щільно заповнені форменими елементами крові, а після 16 тижня з'являються ознаками формування класичного сладж-синдрому.

До завдання 5:

10. В результаті проведеного дослідження з використанням в якості імуногістохімічного маркера гліального кислого фібрилярного протеїну визначено, що збільшення середньої кількості GFAP-позитивних клітин в динаміці експерименту безпосередньо пов'язане зі зниженням середньої кількості основних нейронів сірої речовини мозочка. Коливання середньої кількості клітин астроцитарної глії є компенсаторним механізмом у відновленні нейронів сірої речовини мозочка зі стовбурових нейральних клітин з послідуєчим розвитком реактивного астрогліозу і відповідно можливого розвитку невропатології.

11. Визначено, що NeuN-позитивні структури сірої речовини мозочка були різними, як структурно так і морфометрично. При проведенні імуногістохімічної реакції на гістологічних препаратах мозочка щурів встановлено, що NeuN-імунореактивність визначалась нерівномірно на різних структурних компонентах. Так серед нейроцитів і їх відростків сірої речовини мозочка щурів в різних його шарах була встановлена NeuN-позитивна реакція в перикаріонах і дендритах клітин Пуркін'є, в клітинах-зернах і зірчастих нейроцитах зернистого шару, та в кошикових і зірчастих клітинах молекулярного шару.

До завдання 6:

12. Виявлена прямо пропорційна залежність між змінами показників у тесті «відкрите поле» та тривалістю прийомом комплексу харчових добавок. Середня кількість перетинань периферичних квадратів у тварин які 16 тижнів приймали в 1,92 рази більше за контрольну групу, кількість перетинань центральних квадратів в експериментальній групі досягає позначки нуль, а в контрольній $(2,62 \pm 0,14)$ рази, вертикальна активність тварин з експериментальної групи також досягає нуля на 16 тижні, а в контрольній дорівнює $(2,04 \pm 0,16)$ рази, та значне збільшення болюсів, майже в 2 рази більше ніж в контрольній групі.

13. Оцінивши показники тесту «відкрите поле» встановлено, що тривалий прийом комплексу харчових добавок викликає у щурів тривогу, страх, притуплення адаптивних реакцій, зниження активності та порушення емоційного стану. Встановлено пряму залежність між введенням щурам комплексу харчових добавок та виникненням порушень нервової системи.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Zaboroneni kharchovi dobavky (abo shche ne dozvoleni) v Ukrayini. Ofitsiynny sayt: Kharchovi dobavky. Available from: <http://dobavki-info.org.ua/zaboroneni-harchovi-dobavky.html>
2. Shubina G. Krasiteli v pishchevoy promyshlennosti. Chto mozhen, a chto net. Myasnoy biznes. 2009;8:22-6.
3. Kobun R., Pillai P. P., Shafiquzzaman S., Sharifudin Md S. Methods for the analysis of Sunset Yellow FCF (E110) in food and beverage products. TrAC Trends in Analytical Chemistry. 2016;47-56. doi: <https://doi.org/10.1016/j.trac.2016.05.009>.
4. Torshyn IY, Hromova OA. Ekspertnyy analiz danykh v molekulyarnoyi farmakolohiyi. Moskva: MTSNMO; 2012. 114 s.
5. Butnariu M, Sarac I. What is sodium glutamate and what effects it has on health. Journal of Applied Biotechnology and Bioengineering. 2019;6(5):223-6. doi: <https://doi.org/10.15406/jabb.2019.06.00195>
6. Sabera M., Lakkoji S., Krishnendu B., Harekrushna S. Binding and inhibitory effect of the food colorants Sunset Yellow and Ponceau 4R on amyloid fibrillation of lysozyme. New Journal of Chemistry. 2019;9:3956-68. Available from: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2019/nj/c8nj05827j>
7. Зінченко МО, Голубчиков МВ, Міщенко ТС. Стан неврологічної служби в Україні в 2015 році. Харків; 2016. 23 с.
8. Волошин ПВ, Марута НО. Основні напрямки наукових розробок в неврології, психіатрії та наркології в Україні. Український вісник психоневрології [Інтернет]. 2017 [цитовано 18 бер. 2023];25(1):10-8. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uvp_2017_25_1_3
9. Гуменюк ГД, Кійко ВВ. Контролювання якості та безпечності харчових продуктів у зарубіжних країнах. Стандартизація. Сертифікація. Якість [Інтернет]. 2019 [цитовано 18 бер. 2023];4:24-30. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/ssia_2019_4_6
10. Pierson CR, Al Sufiani F. Preterm birth and cerebellar neuropathology. Semin Fetal Neonatal Med [Інтернет]. 2016 Oct [цитовано 24 бер. 2023];21(5):305-11.

- Доступно на: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27161081/> doi: 10.1016/j.siny.2016.04.006
11. Zayek MM., Benjamin JT., Maertens P, Trimm RF., Lal CV., and Eyal FG. Cerebellar hemorrhage: a major morbidity in extremely preterm infants. *J. Perinatol* [Интернет]. 2012 Sep [цитовано 25 бер. 2023];32(9):699-704. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22173133/> doi: 10.1038/jp.2011.185
 12. Volpe JJ. Cerebellum of the premature infant: rapidly developing, vulnerable, clinically important. *J. Child Neurol* [Интернет]. 2009 Sep [цитовано 25 бер. 2023];24,1085-104. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19745085/> doi: 10.1177/0883073809338067
 13. Shah DK., Anderson PJ, Carlin JB, Pavlovic M, Howard K, Thompson DK, et al. Reduction in cerebellar volumes in preterm infants: relationship to white matter injury and neurodevelopment at two years of age. *Pediatr. Res* [Интернет]. 2006 Jul [цитовано 25 бер. 2023];60(1):97-102. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16690952/> doi: 10.1203/01.pdr.0000220324.27597.f0
 14. Tam E. Cerebellar injury in preterm infants. *Handb Clin Neurol* [Интернет]. 2018 [цитовано 25 бер. 2023];155:49-59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29891076/> doi: 10.1016/B978-0-444-64189-2.00003-2
 15. Wu Y, Stoodley C, Brossard-Racine M, Kapse K, Vezina G, Murnick J, et al. Altered local cerebellar and brainstem development in preterm infants. *NeuroImage* [Интернет]. 2020 Jun [цитовано 25 бер. 2023];213:116702. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32147366/> doi: 10.1016/j.neuroimage.2020.116702
 16. Schmahmann JD. Disorders of the cerebellum. Ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* [Интернет]. 2004 Summer [цитовано 25 бер. 2023];16(3):367-78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15377747/> doi: 10.1176/jnp.16.3.367

17. Koeppen AH. The neuropathology of the adult cerebellum. Handbook of Clinical Neurology [Інтернет]. 2018 [цитовано 25 бер. 2023];154:129-49. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6279249/> doi: 10.1016/B978-0-444-63956-1.00008-4.
18. Rogers J, Zornetzer SF., Bloom FE. Senescent pathology of cerebellum: Purkinje neurons and their parallel fiber afferents. Neurobiology of Aging [Інтернет]. 1981 [цитовано 25 бер. 2023];2(1):15-25. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0197458081900543> doi: 10.1016/0197-4580(81)90054-3
19. Zwicker JG., Miller SP., Grunau RE., Chau V, Brant R, Studholme C, et al. Smaller Cerebellar Growth and Poorer Neurodevelopmental Outcomes in Very Preterm Infants Exposed to Neonatal Morphine. J. Pediatr [Інтернет]. 2016 May [цитовано 27 бер. 2023];172,81–7.e2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26763312/> doi: 10.1016/j.jpeds.2015.12.024
20. Головацький АС, Черкасов ВГ, Сапін МР, Парахін АІ, Ковальчук ОІ. Анатомія людини: підручник. Т. 3. Вінниця: Нова Хвиля; 2015. Розділ 2.3, с. 252-253.
21. Федонюк ЯІ, Білик ЛС, Микула НХ, редактори. Анатомія та фізіологія з патологією. Тернопіль: Укрмедкнига; 2001. 680 с.
22. Ковешніков ВГ, редактор. Анатомія людини: підруч. для студ. ВНМЗ ІV р. а. : в 3 т. Т. 2. Луганськ; 2007. 259 с.
23. Самусев РП., Липченко ВЯ. Атлас анатомії людини: навч. посіб. для студ. вищ. мед. навч. закл. Тернопіль: Навчальна книга–Богдан; 2011. 751 с.
24. Цимбалюк ВІ., Медведев ВВ., Сенчик ЮЮ. Се. re. bellum, або мозочок: монографія. Вінниця: Нова Книга; 2013. 266 с.
25. Огінська НВ. Морфологічні зміни мозочка при експериментальній термічній травмі та за умов корекції [дисертація]. Тернопіль; 2021. 225 с.
26. Помогайбо ВМ., Березан ОІ. Анатомія та еволюція нервової системи: навч. посіб. Київ: Академвидав; 2013. 159 с.

27. Мороз ВМ., Йолтухівський МВ., Белік НВ, редактори. Фізіологія. Короткий курс: навч. посібник для медичних і фармацевтичних ВНЗ. 2-ге вид. допов. і переробл. Вінниця: Нова Книга; 2019. 400 с.
28. Степаненко ОЮ, Мар'єнко НІ. Особливості індивідуальної анатомічної мінливості видимої поверхні мозочка людини. Український журнал медицини, біології та спорту [Інтернет]. 2016;1:86-90. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/ujmbs_2016_1_20
29. Мар'єнко НІ, Степаненко ОЮ. Будова та індивідуальна анатомічна мінливість часточки півкуль мозочка людини. Світ медицини та біології [Інтернет]. 2017;1:126-9. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/S_med_2017_1_32
30. Степаненко ОЮ, Мар'єнко НІ. Структурна організація і варіантна анатомія долек I-III черв'яка мозочка людини. Світ медицини та біології [Інтернет]. 2012;4:105-7. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/S_med_2012_4_31
31. Шиян ДМ. Макромікроскопічні особливості ядра вершини мозочка. Вісник проблем біології і медицини [Інтернет]. 2016;2(3):275-8. Доступно на [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2016_2\(3\)_57](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2016_2(3)_57)
32. Шиян ДМ. Топографоанатомічні особливості ядер мозочка людини. Вісник проблем біології і медицини [Інтернет]. 2016;2(2):396-9. Доступно на: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2016_2\(2\)_88](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2016_2(2)_88)
33. Roostaei T, Nazeri A, Sahraian MA, Minagar A. The human cerebellum: a review of physiologic neuroanatomy. Neurol Clin [Інтернет]. 2014 Nov [цитовано 25 бер. 2023];32(4):859-69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25439284/> doi: 10.1016/j.ncl.2014.07.013
34. Ганонг ВФ. Фізіологія людини. Переклад з англ. Львів: БаК; 2002. 784 с.
35. Черкасов ВГ., Кравчук СЮ. Анатомія людини: навч. посіб. Вінниця: Нова Книга; 2011. 639 с.
36. Неттер Ф. Атлас анатомії людини [пер. з англ. А .А. Цегельський]. Львів: Наутілус; 2004. 529 с.

37. Ten Donkelaar HJ, Lammens M, Wesseling P, Thijssen HO, Renier WO. Development and developmental disorders of the human cerebellum. *J. Neurol* [Інтернет]. 2003 Sep [цитовано 25 бер. 2023];250(9):1025-36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14504962/> doi: 10.1007/s00415-003-0199-9.
38. Білаш СМ, Проніна ОМ, Кононов БС. Сучасні погляди на процеси ремоделювання структурних компонентів мозочка за умов дії комплексу хімічних речовин. *Вісник проблем біології і медицини* [Інтернет]. 2020;1(2):20-5. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2020_1_6
39. Фомина КА. Анатомо-морфофункціональна характеристика головного мозга крыс различного возраста после ингаляционного воздействия эпихлоргидрина. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини* [Інтернет]. 2012;7:2:153-6. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ujkl_2012_7_2_36.
40. Кононов БС. Структурна організація мозочку лабораторних тварин в нормі та у порівняльно-видовому аспекті. *Вісник проблем біології і медицини* [Інтернет]. 2020 [цитовано 24 бер. 2023];4(158):272-76. Доступно на: <file:///C:/Users/Dasha/Downloads/57-min.pdf> doi: 10.29254/2077-4214-2020-4-158-272-276
41. Бекесевич АМ. Морфологічні особливості структури кори мозочка щура в нормі та за умов тривалого впливу опіюїду. *Запорозький медичинський журнал* [Інтернет]. 2015 [цитовано 22 бер. 2023];3:82-5. Доступно на: <http://zmj.zsmu.edu.ua/article/view/44505/42750> doi: 10.14739/2310-1210.2015.3.44505
42. Pronina OM, Koptev MM, Bilash SM, Yeroshenko GA. Response of hemomicrocirculatory bed of internal organs on various external factors exposure based on the morphological research data. *SMB* [Інтернет]. 2018 [цитовано 26 бер. 2023];1(63):153-7. Available from: http://repository.pdmu.edu.ua/bitstream/123456789/9506/1/Response_of_hemomicro_circulatory_bed.pdf doi: 10.26.724/2079-8334-2018-1-63-153-157

43. Білаш СМ. Реакція судин гемомікроциркуляторного русла стінки фундального відділу шлунку на гострий експериментальний гастрит, введення препарату «платекс – плацентарний» та при їх сумісній дії. Вісник проблем біології і медицини [Інтернет]. 2012 [цитовано 18 бер. 2023];4(1(96)):188-92. Доступно на: http://repository.pdmu.edu.ua/bitstream/123456789/2730/1/Vpbm_2012_4%281%29__43.pdf
44. Бекесевич АМ. Особливості структурної організації ланок гемомікроциркуляторного русла кори мозочка щура за умов 2- та 4-тижневого введення опію. Клінічна анатомія та оперативна хірургія [Інтернет]. 2016 [цитовано 22 бер. 2023];15(1):24-7. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/kaoch_2016_15_1_7
45. Бекесевич АМ. Морфометричний аналіз ангіоархітектоніки кори мозочка за умов впливу опію. Світ медицини та біології [Інтернет]. 2014 [цитовано 18 бер. 2023];4(46):68-71. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/S_med_2014_4%2846%29__17
46. Матешук-Вацеба ЛР, Бекесевич АМ. Структурна організація кори мозочка щура за умов 6-тижневого введення опію. Клінічна анатомія та оперативна хірургія [Інтернет]. 2015;14,2:68-71. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/kaoch_2015_14_2_19
47. Романюк АМ, Гринцова НБ, Будко ГЮ, Карпенко ЛІ. Особливості масометричних показників та морфологічних змін головного мозку статевозрілих щурів в умовах впливу на організм сульфатів міді, цинку та заліза. Вісник наукових досліджень [Інтернет]. 2015;1:131-3. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/vndt_2015_1_40.
48. Гринцова НБ. Вміст загальної води у головному мозку статевозрілих щурів в умовах впливу на організм сульфатів цинку, міді та заліза. У: Матеріали XV Конгресу СФУЛТ: тези доп. Чернівці; Київ; Чикаго [Інтернет]. 2014 [цитовано 22 бер. 2023]; с. 427-8. Доступно на:

https://essuir.sumdu.edu.ua/bitstream-download/123456789/38222/1/Grintsova_Chern.pdf

49. Гринцова НБ. Морфологічні та цитохімічні зміни в тканинах головного мозку щурів за умов впливу на організм солей важких металів [автореферат дисертації]. Луганськ; 2012 [цитовано 26 бер. 2023]. 21 с.
50. Цудзевич БО, Калінін ІВ, Петрук НА. Антиоксидантна система в тканинах щурів за умов інтоксикації важкими металами. Сучасні проблеми токсикології [Інтернет]. 2012;2:36-9. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/spt_2012_2_6
51. Al-Khafaf A, Ismail HKh, Alsaidya AMA Histopathological effects of experimental exposure to lead on nervous system in albino female rats. Iraqi Journal of Veterinary Sciences [Інтернет]. 2021 [цитовано 18 бер. 2023];35(1):45-8. Available from: <https://www.cabdirect.org/globalhealth/abstract/20210017466> doi: 10.33899/ijvs.2019.126248.1273
52. Огінська НВ, Небесна ЗМ. Мікроскопічні зміни нейронів кори мозочка в динаміці за умов експериментальної термічної травми. Вісник медичних і біологічних досліджень [Інтернет]. 2021;2:61-5. Доступно на: <http://dx.doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2021.2.12340>
53. Ohinska NV. Reorganization of cerebellar cortex structural components one day after experimental thermal injury. Biomedical and Biosocial Anthropology [Інтернет]. 2021 [цитовано 25 бер. 2023];42:34-8. Available from: <https://bba-journal.com/index.php/journal/article/view/453/441> doi: 10.31393/bba42-2021-06.
54. Огінська Н, Швед М. Особливості мікроскопічної організації нейронів кори мозочка інтактних білих щурів. У: Матеріали XXIII Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 2019 Квіт.15–17. Тернопіль: Укрмедкнига; 2019, с. 342-350.
55. Огінська НВ, Небесна ЗМ. Ультраструктурна реорганізація гемокапілярів кори мозочка білих щурів у стадії шоку за умов експериментальної термічної травми. У: Збірник тез доповідей VII конгресу наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України; 2019 Жовт. 02-04; Одеса. Одеса: Апрель; 2019, с. 357.

56. Огінська НВ, Небесна ЗМ, Довгалюк АІ, Гетманюк ІБ, Волков КС. Особливості ультраструктурної організації нейроцитів кори мозочка інтактних білих щурів. У: Прикладні аспекти морфології експериментальних і клінічних досліджень: матеріали наук.-практ. конф.; 2019 Жовт. 10-11; Тернопіль; Тернопіль: Укрмедкнига; 2019, с. 126-127.
57. Огінська НВ, Небесна ЗМ, Литвинюк СО. Гістологічні зміни нейроцитів кори мозочка білих щурів через 7 діб ранньої токсемії за умов експериментальної термічної травми. У: Матеріали всеукраїнська конф. з міжнародною участю. Медико-біологічні аспекти та мультидисциплінарна інтеграція в концепції здоров'я людини (з дистанційним під'єднанням навчальних закладів вищої освіти України за допомогою відеоконференц-зв'язку); 2020 Квіт 09-11; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2020, с. 140-141.
58. Огінська НВ, Небесна ЗМ, Крамар СБ. Морфологічний стан гемокапілярів кори мозочка білих щурів у пізні терміни після експериментальної термічної травми. У: Матеріали підсумкової LXIII наук.-практ. конф. Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2020 Черв. Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2020, с. 67-68.
59. Огінська НВ, Небесна ЗМ, Крамар СБ, Литвинюк СО. Ультраструктурні зміни нейроцитів гангліонарного шару кори мозочка в динаміці після експериментальної термічної травми та за умов застосування субстрату ксеношкіри. Матеріали підсумкової LXIV наук.-практ. конф. Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2021 Черв. 11; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2021, с. 166-168.
60. Ismail OI, Rashed NA. Riboflavin attenuates tartrazine toxicity in the cerebellar cortex of adult albino rat. Scientific Reports [Інтернет]. 2022 Nov [цитовано 20 бер. 2023];12(1):19346. Available from: https://www.researchgate.net/publication/365322021_Riboflavin_attenuates_tartrazine_toxicity_in_the_cerebellar_cortex_of_adult_albino_rat doi: 10.1038/s41598-022-23894-3

61. Fonnum F, Lock EA. Cerebellum as a target for toxic substances. *Toxicology Letters* [Інтернет]. 2000 Mar [цитовано 20 бер. 2023];112-113:9-16. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378427499002465> doi: 10.1016/S0378-4274(99)00246-5
62. Перепада ОМ. Синдром дефіциту уваги та гіперактивності як медико-психологічна проблема. У: Максименка СД, Онуфрієвої ЛА, редактори Проблеми сучасної психології: збірник наукових праць Кам'янець-Подільського національного університету імені Івана Огієнка, Інституту психології ім. Г.С.Костюка АПН України. Київ; 2010;10: с. 591-601.
63. Бору́к СД, Дійчук ВВ, Воробець ММ, Сема ОВ, укладачі. Хімія смаку, кольору і запаху: навч. посібник. Чернівці: Чернівецький нац. ун-т імені Юрія Федьковича; 2020. 80 с.
64. Єрошенко ГА, Донець ІМ, Шевченко КВ, Григоренко АС, Кінаш ОВ, Лисаченко ОД. Вплив глутамату натрію на органи дихальної системи у щурів. *Вісник проблем біології і медицини* [Інтернет]. 2021 [цитовано 16 бер. 2023];3(161):31-34. Доступно на: <http://repository.pdmu.edu.ua/handle/123456789/17067> doi: 10.29254/2077-4214-2021-3-161-31-34
65. Скоробогатий ЯП, Гузій АВ, Заверуха ОМ. Харчова хімія: навчальний посібник. Львів: Новий Світ – 2000; 2020. 514 с.
66. Войціцький ВМ та ін. Безпека та ризики харчових добавок: [довідник]. Київ: Компрінт; 2016. 174 с.
67. Motarjemi Y, Moy Ge, Todd E. *Encyclopedia of Food Safety*. 1st Edition, Motarjemi Y, chief editor. Elsevier Inc; Academic Press [Інтернет]. 2013 [цитовано 25 бер. 2023]; 2304. Available from: <https://www.worldcat.org/title/encyclopedia-of-food-safety/oclc/865335120>
68. Appaiah KM. Monosodium Glutamate in Foods and its Biological Effects. In *Ensuring Global Food Safety* [Інтернет]. 2010 [Цитовано 22 бер. 2023]; 13:217-8. Доступно на:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123748454000138?via%3Dihub> doi: 10.1016/B978-0-12-374845-4.00013-8.

69. Butnariu M, Sarac I. What is sodium glutamate and what effects it has on health. *Journal of Applied Biotechnology and Bioengineering* [Інтернет]. 2019 [цитовано 20 бер. 2023];6(5):223-26. Available from: <http://medcraveonline.com/JABB/what-is-sodium-glutamate-and-what-effects-it-has-on-health.html> doi:

10.15406/jabb.2019.06.00195/

70. Фалалєєва ТМ, Кухарський ВМ, Берегова ТВ. Вплив тривалого введення глутамату натрію на структурно-функціональний стан шлунка та масу тіла щурів. *Фізіологічний журнал*. 2010;56,4:102-110.

71. Collison KS, Zaidi ZM, Saleh SM, et al. Effect of trans-fat, fructose and monosodium glutamate feeding on feline weight gain, adiposity, insulin sensitivity, adipokine and lipid profile. *British Journal of Nutrition* [Інтернет]. 2011 Jul [цитовано 20 бер. 2023];106(2):218-26. Available from:

[https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/effect-of-transfat-fructose-and-monosodium-glutamate-feeding-on-feline-weight-gain-adiposity-insulin-sensitivity-adipokine-and-lipid-](https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/effect-of-transfat-fructose-and-monosodium-glutamate-feeding-on-feline-weight-gain-adiposity-insulin-sensitivity-adipokine-and-lipid-profile/D60DAB0E01C9BC0FC9C600E4249E34CE)

[profile/D60DAB0E01C9BC0FC9C600E4249E34CE](https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/effect-of-transfat-fructose-and-monosodium-glutamate-feeding-on-feline-weight-gain-adiposity-insulin-sensitivity-adipokine-and-lipid-profile/D60DAB0E01C9BC0FC9C600E4249E34CE)

doi:

10.1017/S000711451000588X

72. He K, Zhao L, Daviglius ML [et al.]. Association of monosodium glutamate intake with overweight in Chinese adults: the INTERMAP Study. *Obesity* [Інтернет]. 2008 Aug [цитовано 22 бер. 2023];16(8):1875-80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18497735/> doi: 10.1038/oby.2008.274

73. Lorden JF, Caudle A. Behavioral and endocrinological effects of single injections of monosodium glutamate in the mouse. *Neurobehav. Toxicol. Teratol* [Інтернет]. 1986 [цитовано 20 бер. 2023];8(5):509-19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3785512/>

74. Luz J, Pasin VP, Silva DJ [et al.]. Effect of food restriction on energy expenditure of monosodium glutamate-induced obese rats. *Nutr. Metab* [Інтернет].

- 2010 [Цитовано 23 бер. 2023];56(1):31-5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20016145/> doi: 10.1159/000265848
75. Фалалєєва ТМ. Зміни маси тіла щурів за умов довготривалого введення глутамату натрію. Світ медицини та біології [Інтернет]. 2012;2:170-2. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/S_med_2012_2_50.
76. Смоляр ВІ. Токсичні ефекти харчових добавок. Проблеми використання харчових добавок в Україні. У: Тези доповідей Міжнародної науково-технічної конференції. ТУКХТ. Київ; 2005, с. 53.
77. Boonnate P, Waraasawapati S, Hipkaeo W, et al. Monosodium Glutamate Dietary Consumption Decreases Pancreatic β -Cell Mass in Adult Wistar Rats. PLoS One [Інтернет]. 2015 Jun 29 [цитовано 20 бер. 2023];10(6): e0131595. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26121281/> doi: 10.1371/journal.pone.0131595
78. Лещенко ІВ, Шевчук ВГ, Фалалєєва ТМ, Берегова ТВ. Вплив тривалого введення глутамату натрію на структуру підшлункової залози щурів. Фізіологічний журнал [Інтернет]. 2012. [цитовано 25 бер. 2023];58(2):59-65. Доступно на: [https://fz.kiev.ua/journals/2012_V.58/Fiziologichnyi%20Zhurnal%2058\(2\)_2012/Fiziologichnyi%20Zhurnal%2058\(2\)_2012_59-65.pdf](https://fz.kiev.ua/journals/2012_V.58/Fiziologichnyi%20Zhurnal%2058(2)_2012/Fiziologichnyi%20Zhurnal%2058(2)_2012_59-65.pdf)
79. Nakadate K, Motojima K, Kamata S, et al. Pathological changes in hepatocytes of mice with obesity-induced type 2 diabetes by monosodium glutamate. Yakugaku Zasshi [Інтернет]. 2014 [цитовано 25 бер. 2023];134(7):829-38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24989474/> doi: 10.1248/yakushi.14-00025
80. Bauchart-Thevret C, Stoll B, Benight NM, et al. Supplementing Monosodium Glutamate to Partial Enteral Nutrition Slows Gastric Emptying in Preterm Pigs. The Journal of Nutrition [Інтернет]. 2013 May [цитовано 20 бер. 2023];143(5):563-70. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3970318/> doi: 10.3945/jn.112.167783
81. Yeroshenko GA, Grygorenko AS, Shevchenko KV, 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 [Інтернет]. 2021 [цитовано 27 бер. 2023];2(76):213-16. Available from: <https://womab.com.ua/en/smb-2021-02/9003> doi: 10.26724/2079-8334-2021-2-76-211-216

82. Бевзо ВВ. Дослідження токсодинаміки глутамату натрію на організм щурів за умов тривалого його введення. Клінічна та експериментальна патологія [Інтернет]. 2016 [цитовано 18 бер. 2023];15,5(2):13-6. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/kep_2016_15_5%282%29__5

83. Nahok K, Li JV, Phetcharaburanin J, et al. Monosodium Glutamate (MSG) Renders Alkalinizing Properties and Its Urinary Metabolic Markers of MSG Consumption in Rats. Biomolecules [Інтернет]. 2019 Sep 27 [цитовано 27 бер. 2023];9(10):542. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6843139/> doi: 10.3390/biom9100542

84. El Agamy DF, Naguib YM. CoQ10 ameliorates monosodium glutamate-induced alteration in detrusor activity and responsiveness in rats via anti-inflammatory, anti-oxidant and channel inhibiting mechanisms. BMC Urol [Інтернет]. 2019 Oct 28 [цитовано 25 бер. 2023]; 19(1):103. Available from: <https://bmcurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12894-019-0534-9> doi: 10.1186/s12894-019-0534-9

85. Nakadate K, Hirakawa T, Tanaka-Nakadate S. Small intestine barrier function failure induces systemic inflammation in monosodium glutamate-induced chronically obese mice. Appl Physiol Nutr Metab [Інтернет]. 2019 Jun [цитовано 24 бер. 2023];44(6):587-94. Available from: <https://tspace.library.utoronto.ca/bitstream/1807/94408/1/apnm-2018-0560.pdf> doi: 10.1139/apnm-2018-0560

86. Amagase K, Nakamura E, Kato S, Takeuchi K. Glutamate as a potential protective drug in the gastrointestinal mucosa. Yakugaku Zasshi [Інтернет]. 2015 Jun [цитовано 20 бер. 2023];135(6):779-82. Available from: https://www.researchgate.net/publication/277602624_Glutamate_as_a_Potential_Protective_Drug_in_the_Gastrointestinal_Mucosa doi: 10.1248/yakushi.14-00250-3

87. Bhattacharya T, Bhakta A, Ghosh SK. Long term effect of monosodium glutamate in liver of albino mice after neo-natal exposure. Nepal Medical College journal [Інтернет]. 2011 Mar [цитовано 16 бер. 2023];13(1):11-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21991693/> Corpus ID: 25658006
88. Shiz Zumin Shi , Baojun Yuan, Gary A Wittert, Xiaoqun Pan, Yue Dai, Robert Adams, Anne W Taylor. Monosodium glutamate intake, dietary patterns and asthma in Chinese adults. 2012. 7(12):e51567. Available from: doi: 10.1371/journal.pone.0051567. Epub 2012 Dec 11.
89. Yoneda J, Chin K, Torii K, Sakai R. Effects of oral monosodium glutamate in mouse models of asthma. Food and Chemical Toxicology : an International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association, 04 Nov 2010;49(1):299-304. DOI: [10.1016/j.fct.2010.10.032](https://doi.org/10.1016/j.fct.2010.10.032)
90. Abd-Elkareem M, Abd El-Rahman MAM, Khalil NSA, Amer AS. Antioxidant and cytoprotective effects of Nigella sativa L. seeds on the testis of monosodium glutamate challenged rats. Scientific Reports [Інтернет]. 2021 Jun 29 [цитовано 22 бер. 2023];11(1):13519. Available from: https://www.researchgate.net/publication/352819210_Antioxidant_and_cytoprotective_effects_of_Nigellasativa_L_seeds_on_the_testis_of_monosodium_glutamate_challenged_rats doi: 10.1038/s41598-021-92977-4
91. Kayode OT, Rotimi DE, Kayode AA, et al. Monosodium Glutamate (MSG)-Induced Male Reproductive Dysfunction: A Mini Review. Toxics [Інтернет]. 2020 Jan [цитовано 22 бер. 2023];8(1):7. Available from: https://www.researchgate.net/publication/338840681_Monosodium_Glutamate_MS_G-Induced_Male_Reproductive_Dysfunction_A_Mini_Review doi: 10.3390/toxics8010007
92. Oyeboode OT, Obiekwe ME, Olorunsogo OO. Protective effects of alpha stone on monosodium glutamate-induced uterine hyperplasia in female wistar rats. J Ayurveda Integr Med [Інтернет]. 2020 Jul-Sep [цитовано 25 бер. 2023];11(3):217-23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31767269/> doi: 10.1016/j.jaim.2019.05.001

93. Abbasi S, Khattak SM, Malik S. Protective Effect Of Vitamin C On Monosodium Glutamate Induced Changes In The Oviduct Of Rats. J Ayub Med Coll Abbottabad [Інтернет]. 2018 Oct-Dec [цитовано 22 бер. 2023];30(4):592-95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30632344/>
94. Zhou Y, Danbolt NC. Glutamate as a neurotransmitter in the healthy brain. Journal of Neural Transmission [Інтернет]. 2014 Mar 1 [цитовано 27 бер. 2023];121(8):799-817. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4133642/> doi: 10.1007/s00702-014-1180-8
95. Walker R, Lupien JR. The Safety Evaluation of Monosodium Glutamate. The Journal of Nutrition [Інтернет]. 2000 [цитовано 27 бер. 2023];Apr;130(4S Suppl):1049S-52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10736380/> doi: 10.1093/jn/130.4.1049S.
96. Hashem HE, Safwat MDE, Algaidi S. The Effect of Monosodium Glutamate on the Cerebellar Cortex of Male Albino Rats and the Protective Role of Vitamin C (Histological and Immunohistochemical Study). Journal of Molecular Histology [Інтернет]. 2012 Apr [цитовано 20 бер. 2023];43(2):179-86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22143495/> doi: 10.1007/s10735-011-9380-0
97. Дубовая ГА, Дубовая ЮН, Татаренко ДП. Влияние глутамата натрия на живые организмы. Вісник ЛНУ імені Тараса Шевченка. 2013;19(278),1:149-154.
98. Farombi EO, Onyema OO. Monosodium glutamate-induced oxidative damage and genotoxicity in the rat: modulatory role of vitamin C, vitamin E and quercetin. Journal of Human Experimental Toxicology. 2006;25(5):251-9.
99. Olds J, Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. Journal of Comparative and Physiological Psychology. 1954;47:419-27.
100. Руцька АВ, Гецько НВ., Криницька ІЯ. Токсичний вплив глутамату натрію на живий організм (огляд літератури). Медична та клінічна хімія. 2017;19,1:119-27. doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2017.v0.i1.7685

101. Brian SM. Glutamate as a neurotransmitter in the brain: review of Physiology and Pathology. *Journal of Nutrition*. 2000;130:1007-1015.
102. Донець ІМ, Єрошенко ГА, Григоренко АС, Шевченко КВ, Кінах ОВ. Особливості теоретичного обґрунтування та значення впливу нітриту натрію та понсо 4R на органи дихальної системи. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії [Інтернет]. 2021 [цитовано 18 бер. 2023];21(4(76)):173-7. Доступно на: <https://visnyk-umsa.com.ua/index.php/journal/article/view/562/538> doi: 10.31718/2077-1096.21.4.173.
103. Олійніченко ЯО, Білаш СМ, Проніна ОМ. та ін. Вплив комплексу харчових добавок на процеси ремоделювання структурних компонентів тонкого кишечника, як важлива медико-соціальна проблема сучасного стану забезпечення громадського здоров'я населення України. *Вісник проблем біології і медицини*. 2021;3(161):65-70.
104. Кричковська ЛВ, Белінська АП, Анан'єва ВВ, Дубоносов ВЛ, Овсяннікова ТО. Безпека харчових продуктів: антиаліментарні фактори, ксенобіотики, харчові добавки: навчальний посібник [Інтернет]. Харків: НТУ «ХПІ»; 2017 [цитовано 16 бер. 2023]. 98 с. Доступно на: <https://core.ac.uk/download/pdf/268925176.pdf>
105. Rovina K, Prabakaran PP, Siddiquee S, Shaarani SM. Methods for the analysis of Sunset Yellow FCF. (E110) in food and beverage products. *TrAC Trends in Analytical Chemistry* [Інтернет]. 2016 [цитовано 22 бер. 2023];85:47-56. Доступно на: [https://eprints.ums.edu.my/id/eprint/14581/7/Methods%20for%20the%20analysis%20of%20Sunset%20Yellow%20FCF%20\(E110\)%20in%20food%20and.pdf](https://eprints.ums.edu.my/id/eprint/14581/7/Methods%20for%20the%20analysis%20of%20Sunset%20Yellow%20FCF%20(E110)%20in%20food%20and.pdf) doi: 10.1016/j.trac.2016.05.009
106. Al-Kaisei BI, Humadi A, Humadai TJ. Toxicopathological and mutagenic of food dyes sunset yellow (E-110) on Wister male rats. *Biochemical and Cellular Archives* [Інтернет]. 2019 [цитовано 22 бер. 2023];19(2):3421-26. Available from:

<https://www.cabdirect.org/globalhealth/abstract/20203181615>

doi:

10.35124/bca.2019.19.2.3421

107. Gomes KMS, Oliveira MVG, Carvalho FRS, Menezes CC, Peron AP. Citotoxicity of food dyes sunset yellow (E-110), bordeaux red (E-123), and tatrazone yellow (E-102) on *Allium cepa* L. root meristematic cells. Food Sci. Technol [Інтернет]. 2013 Mar [цитовано 25 бер. 2023];33(1):218-23. Available from: <https://www.scielo.br/j/cta/a/XCmX6TLDkgCLGq8MT6KPyty/?lang=en> doi:

10.1590/S0101-20612013005000012

108. Elbanna K, Sarhan OM, Khider M, et al. Microbiological, histological, and biochemical evidence for the adverse effects of food azo dyes on rats. J Food Drug Anal [Інтернет]. 2017 Jul [цитовано 25 бер. 2023];25(3):667-80. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1021949817300479> doi:

10.1016/j.jfda.2017.01.005

109. MohammadSadegh Kamali, Faezeh Fazlpour, Fatemeh Karimi, Amirmohammad Rezaee, Farzad Sadri, Seyede Fatemeh Hosseini. A Review of Cytotoxic Effects of Azo Dyes on Brain-subregion. Middle East Journal of Rehabilitation and Health. 2023. doi:10.5812/mejrh-130751

110. Millan S, Satish L, Bera K, Sahoo H. Binding and inhibitory effect of the food colorants Sunset Yellow and Ponceau 4R on amyloid fibrillation of lysozyme. New Journal of Chemistry [Інтернет]. 2019 [цитовано 26 бер. 2023];9:3956-68. Available from: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2019/NJ/C8NJ05827J> doi: 10.1039/c8nj05827j

111. МОЗ: Де насправді містяться нітрати і як захистити себе. Міністерство охорони здоров'я України [опубліковано 08 серпня 2018 р.] Урядовий портал [Інтернет]. Доступно на: <https://www.kmu.gov.ua/news/moz-de-naspravdi-mistyatsya-nitrati-i-yak-zahistiti-sebe>

112. Донченко СВ, Білаш СМ, Северин ЮМ. Вплив найпоширеніших харчових добавок на здоров'я людини. У: Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини: матеріали міжнар. наук.-практ. конф.

- Пилипенко СВ, редактор. Полтава: Астроя; 2020 [Інтернет]:23-5. Доступно на: <http://dspace.pnpu.edu.ua/bitstream/123456789/15827/1/10.pdf>
113. [Nitrate and Methemoglobinemia [Internet]. Minnesota Department of Health [Інтернет]. November 2018 [цитовано 24 бер. 2023]. Доступно на: <https://www.health.state.mn.us/communities/environment/water/docs/contaminants/nitratmethemog.pdf>
 114. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). 2017.
 115. Denshaw-Burke M. What is the role of nitrites in the etiology of methemoglobinemia. Medscape. Updated [Інтернет]. Dec 09, 2018. [цитовано 20 бер. 2023]. Available from: <https://www.medscape.com/answers/204178-70210/what-is-the-role-of-nitrites-in-the-etiology-of-methemoglobinemia>
 116. Toxicological Profile for Nitrate and Nitrite [Інтернет]. [цитовано 27 бер. 2023]. Available from: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp204.pdf>
 117. USEPA (2017). IRIS Assessment Plan for Nitrate and Nitrite (Scoping and Problem Formulation Materials). U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, EPA/635/R-17/331, 2017. [цитовано 27 бер. 2023]. Available from: https://cfpub.epa.gov/ncea/iris_drafts/recordisplay.cfm?deid=337470
 118. Al-Rasheed NM, Fadda LM, Attia HA, Ali HM, Al-Rasheed NM. Quercetin inhibits sodium nitrite-induced inflammation and apoptosis in different ratsorgansby suppressing. 2017. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/jbt.21883>
 119. Hunchak VM. To the toxicology of nitrates and nitrites in animals. Scientific Bulletin of the S. Z. Gzytsky. 2013;15(3/1):62-70.
 120. Salama MF, Abbas A, Darweish MM, Hepatoprotective effects of cod liver oil against sodium nitritetoxicity inrats. Pharm Biol. 2013.
 121. Кобилянська АЛ. Вплив харчових добавок на організм людини. [Інтернет]. Доступно на: <https://vseosvita.ua/library/naukova-robota-vpliv-harcovih-dobavok-na-organizm-ludini-106881.html>
 122. World Health Organization, International Agency for research on cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Ingested Nitrate and Nitrite, and Cyanobacterial Peptide Toxins. Lyon, France [Інтернет]. 2010 [цитовано

27 бер. 2023];94:v-vii,1-464. Available from: <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/06/mono94.pdf>

123. Food safety fact sheet. Geneva: World Health Organization [Інтернет]. 2014 [цитовано 21 бер. 2023]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs399/en/>.

124. Advancing food safety initiatives: strategic plan for food safety including foodborne zoonoses 2013–2022. Geneva: World Health Organization [Інтернет]. 2014 [цитовано 22 бер. 2023]. Available from: <http://www.who.int/foodsafety/strategic-plan/en/>

125. Nitrate and Nitrite in Drinking-water: Background document for development of WHO GDWQ. Number WHO/SDE/WSH/7.01/16/Rev/1. Geneva: World Health Organization; 2016:41. Available from: https://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/nitrate-nitrite-background-jan17.pdf

126. Guidelines for Canadian Drinking Water Quality: Guideline Technical Document – Nitrate and nitrite. Ottawa (ON): Health Canada, Healthy Environments and Consumer Safety Branch, Water and Air Quality Bureau [Інтернет]. 2013 [цитовано 20 бер. 2023]. Available from: http://hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/water-eau/nitrate_nitrite/index-eng.php

127. Курас ЛД. Стан енергетичного обміну в експериментальних тварин за умов поєднаної дії ксенобіотиків [автореферат дисертації в Інтернеті]. Тернопіль: Тернопільський національний медичний університет імені Горбачевського ІЯ МОЗ України. 2021 [цитовано 14 бер. 2023]. 20 с. Доступно на: <https://repository.tdmu.edu.ua/handle/123456789/17120>

128. Behrooz K, Robinson S, Gruener N, Shuval HI. The effect of chronic exposure to sodium nitrite on the electroencephalogram of rats. Environmental Research [Інтернет]. 1972 Dec [цитовано 16 бер. 2023];5(4):409-17. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0013935172900424> doi: 10.1016/0013-9351(72)90042-4

129. Лук'янова ЄМ. Вплив хронічного нітритного навантаження на морфофункціональний стан головного мозку щурів. Український журнал медицини, біології та спорту [Інтернет]. 2019;4(22):52-59. Доступно на: <https://jmbs.com.ua/archive/4/6/52> DOI: 10.26693/jmbs04.06.052
130. Zeenat F. Zaidi. Effects of sodium nitrite-induced hypoxia on cerebellar Purkinje cells in adult rats. Pak J Med Sci [Інтернет]. Apr-Jun 2010 [цитовано 26 бер. 2023];26(2):261-6. Available from: <https://pjms.com.pk/issues/aprjun2010/pdf/article03.pdf>
131. Запорожан ВМ, Гоженко АІ, Савицький ІВ. Вивчення ефекту та механізму впливу нітриту натрію на репродуктивну систему інфантильних щурів-самців. Вісник наукових досліджень [Інтернет]. 2000 [цитовано 22 бер. 2023];3:95-97. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/vndt_2000_3_40
132. Лихацький П. Г. Зміни запальних та біоенергетичних процесів у щурів, уражених натрію нітритом та тютюновим димом, після застосування мілдронату. Наукові записки Тернопільського національного педагогічного університету. Сер. Біологія [Інтернет]. 2018;1(72):102-110. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/NZTNPU_2018_1_16.
133. Кока ВМ., Старченко П., Ройко НВ., Филенко БМ., Проскурін СА. Особливості будови кровоносного мікроциркул торного русла слизової оболонки зика за умов комбінованого впливу харчових добавок в експерименті. Український журнал медицини, біології та спорту. 2022;7,2(36):49-53. Доступно на: <https://jmbs.com.ua/en/archive/7/2/49>. DOI: 10.26693/jmbs07.02.049
134. Houben AJHM, Martens RJH, Stehouwer CDA. Assessing Microvascular Function in Humans from a Chronic Disease Perspective. J Am Soc Nephrol. 2017;28:3461-72. PMID: 28904002. PMCID: PMC5698072. doi: 10.1681/ASN.2017020157
135. Yeroshenko GA, Grygorenko AS, Shevchenko KV, Lysachenko OD, Sokolenko VN, Khilinska TV, 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):213-6. doi: 10.26724/2079-8334-2021-2-76-211-216

136. Aird WC. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: I. Structure, function, and mechanisms. *Circ Res.* 2007;100(2):158-73. PMID: 17272818. doi: 10.1161/01.RES.0000255691.76142.4a

137. Koka VM, Starchenko II, Mustafina GM, et al. Features of the structure of the epithelium of the mucous membrane of the tongue under the effect of complex of food additives in the experiment. *World of medicine and biology.* 2022;1(79):200-204.

138. Mustafina HM, Starchenko II, Fylenko BM, et al. Morphological features of the liver parenchyma in the experimental supplementation of ration with the food additives. *Wiadomości Lekarskie.* 2022;LXXV(6):1525-1528.

139. Бабенко ВІ., Старченко ІІ., Филенко ВМ, Ройко НВ., Проскурня СА. Морфологічні зміни в деяких органах під впливом харчових добавок. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2022;22(3-4):201-205. Доступно на: <https://visnyk-umsa.com.ua/index.php/journal/article/view/683DOI> 10.31718/2077–1096.22.3.4.201

140. Kramer NI, Hoffmans Y, Wu S, Thiel A, Thatcher N, Allen TEH, Levorato S, Traussnig H, Schulte S, Boobis A, Rietjens I, Vinken M. Characterizing the coverage of critical effects relevant in the safety evaluation of food additives by AOPs. *Arch. Toxicol.* 2019. doi: 10.1007/s00204-019- 02501-x.

141. U.S. Food and Drug Administration (FDA). An official website of the United States government [Internet]. Food: Food Ingredients & Packaging [updated 2020 Jul 30; cited 2020 Nov 24]. Available from: <https://www.fda.gov/food/food-ingredients-packaging>

142. Food Standards Agency [Internet]. Approved additives and E numbers; and related content [updated 10 Sept 2020; cited 2020 Nov 24]. Available from: <https://www.food.gov.uk/businessguidance/approved-additives-and-e-numbers>

143. Stockman J.A. Food additives and hyperactive behaviour in 3- year-old and 8/9- year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-

controlled trial McCann D, Barrett A, Cooper A, et al (Univ of Southampton, England; et al) Lancet 370:1560-1567, 2007. Yearbook of Pediatrics, January 2009:94-95.

144. Mustafina HM, Starchenko II, Koka VM, Lukachina Ye I, Chernyak VV. Modern concepts about impact of different food additives on the human body. Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2021;21(1):1940-198. Доступно на: <https://visnyk-umsa.com.ua/index.php/journal/article/view/417> DOI 10.31718/2077-1096.21.1.194

145. Закон України “Про захист тварин від жорстокого поводження” IV від 21.02.2006 р., № 3447.; Use of animals in research: [secretary general E. Banda]. European Science Foundation Policy briefing. 2000;9:1-6.

146. Общие этические принципы работы с экспериментальными животными при проведении медицинских и биологических исследований / Національний конгрес з біоетики (Київ 17-20 вересня 2001 р.). Журнал НАМН України. 2001;7,4:814-816.

147. Shin WS., Rockson SG., Merad M., et al. Animal models for the molecular and mechanistic study of lymphatic biology and disease. N–Y. Acad. Sci. 2008;1131:50-74.

148. Закон України «Про стандартизацію». Відомості Верховної Ради (ВВР), 2014, № 31, ст.1058. Із змінами, внесеними згідно із Законами № 124-VIII від 15.01.2015, ВВР, 2015, № 14, ст.96, № 2581-VIII від 02.10.2018, ВВР, 2018, № 46, ст.371, № 2742-VIII від 06.06.2019, ВВР, 2019, № 29, ст.117, № 114-IX від 19.09.2019, ВВР, 2019, № 45, ст.289, № 199-IX від 17.10.2019, ВВР, 2019, № 51, ст.377, № 720-IX від 17.06.2020, ВВР, 2020, № 47, ст.408, № 850-IX від 02.09.2020, ВВР, 2021, № 14, ст.119, № 1089-IX від 16.12.2020, № 2026-IX від 27.01.2022.

149. International Programm on Chemical Safety (I. PCS). Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. Rome: WHO, 1984. 222 p. (WHO. Food Additives series; No 19). Ref.: P. 211-222.

150. Evalution of certain food additives and contaminants; 37th report of a joint FAO/WHO Expert Committee on food Additives, Geneva, 1991. 48 p. (WHO; Technical reportseries, 806).
151. Федько КО., Сирова ГО., Лук'янова ЛВ. Емоційно-поведінкові реакції у щурів: експериментальне дослідження впливу кофеїну, парацетамолу та їх фармакологічної комбінації в тесті “відкрите поле”. Теоретична медицина. 2014;1(79):50-52.
152. Zimmerberg B., Farley M. J. Sex differences in anxiety behavior in rats: role of gonadal hormones. Physiology and behavior. 1996;54,6:1119-24.
153. Муквич ВВ., Ляшенко ВП., Лукашов СМ. Возрастные изменения поведенческих реакций самцов и самок крыс в тесте “открытое поле”. Вісник Запорізького національного університету. 2017;2:75-84.
154. Багрій ММ, Діброва ВА, Попадинець ОГ, Гришук МІ. Методика морфологічних досліджень: монографія. Вінниця: Нова книга; 2016. 328 с.
155. Старченко П. Застосування методу пластинації в стереоморфологічних дослідженнях. Вісник проблем біології і медицини. 2006;2:420-2.
156. Карупу ВЯ. Электронная микроскопия. Киев: Вища школа. 1984. 207 с.
157. Костиленко ЮП. Методы работы с полутонкими эпоксидными срезами в гистологической практике. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1978;75,12:68-72.
158. Millonig G. Further observations on a phosphates buffer for osmium solutions in fixations V. Internat. Congr. EM. New York. 1962:1-8.
159. Lynn J. Rapid toluidine blue staning of Epon-embedded and mounted “adjactnt” sections. Am. J. Clin. Path. 2005;44:57-8.
160. Humphrey ChD. A simple methylene blue-azure II – basic Fuchsin stain for ероxy-embedded tissue sections. Stain Technol. 2004;49(1):9-14.
161. Казакова КС. Спосіб окрашування напівтонких зрізів. Свідoctво про раціоналізаторську пропозицію № 1880 видану Українською медичною стоматологічною академією 15.09.1999.

162. Туркевич НГ. Реконструкция микроскопических объектов по гистологическим срезам. Москва: Медгиз; 1967. 47 с.
163. Костиленко ЮП. Способ фотореконструкции микроскопических объектов. Удостоверение на рационализаторское предложение № 788, выданное Полтавским медицинским стоматологическим институтом. 1980.
164. Костиленко ЮП. Метод пластической реконструкции микроскопических объектов. Удостоверение на рационализаторское предложение № 787, выданное Полтавским медицинским стоматологическим институтом 1980.
165. Лапач СН. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев: Морион. 2008. 320 с.
166. Гусельникова ВВ, Коржевский ДЭ. NeuN- нейрональный ядерный антиген и маркер дифференцировки нервных клеток. *Acta Naturae*. Т.7, №2 (25). 2015. С. 46-51.
167. Tippet L.J., Waldvogel H.J., Thomas S.J., Hogg V.M., van Roon-Mom W., Synek B.J., Graybiel A.M., Faull R.L. // *Brain*. 2007. V. 130. P. 206–221.
168. Igarashi T., Huang T.T., Noble L.J. // *Exp. Neurol*. 2001. V. 172. P. 332–341.
169. Белопольская НЛ. Детская патопсихология: Хрестоматия. 2-е издание. «Когито-Центр». 2001. 351 с.
170. Сандаков ДБ. Методика и методология физиологического эксперимента. Материалы для спецкурса. Учеб.-метод. пособие для студентов кафедры физиологии человека и животных биологического факультета БГУ. 2007. 70 с.
171. Мандель БР. Психогенетика. Иллюстрированное учебное пособие с модульным расположением материала для студентов высших учебных заведений (бакалавры, магистры). ФГОС ВПО. М.: Директ-Медиа, 2014. 322 с.
172. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ под ред. Р. У. Хабриева 2-е изд., перераб. и доп. - М.:ОАО «Издательство Медицина», 2005. 832 с.
173. Бекесевич АМ. Вплив наркотичних середників на структурну організацію нервової тканини. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Медицина. 2015;(1): 220-1.

174. Вовк ЮМ, Малахов СС. До питання про іннервацію намету мозочка. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2016;15(1):78-81
175. Григорьева ЕА, Мамай ИЮ. Изменения коры мозжечка потомства крыс после введения рge2 самкам для стимуляции родовой деятельности. Morphologia. 2018;12(3):56-60.
176. Гунас ІВ, Гавриленко ОО, Ольховський ВО, Рудий ЮЙ. Кореляції комп'ютерно-томографічних розмірів мозочка та основних ядер кінцевого мозку з антропометричними і соматотипологічними параметрами тіла здорових міських юнаків та дівчат поділля. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Медицина. 2010;38:23-6.
177. Іваночко ВМ, Гречин АБ, Пастух МБ. Особливості морфофункціонального стану мозочка в ранні терміни постгіпотермічного періоду. Галицький лікарський вісник. 2013;20(1(частина 2)):33-5.
178. Ковальчук ОІ, Черкасов ЕВ, Дзевульська ІВ, Гунас ІВ. Вплив ендогенної інтоксикації на структурні зміни органів нейроімуноендокринної системи за умов лікування опікової хвороби комбінованими гіперсолямірними розчинами. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2014;1(79):42-46.
179. Литвинюк СО, Волков КС, Вольська АС., Небесна ЗМ., Крамар СБ. Структурна реорганізація нейронів СА1 поля гіпокампа в динаміці після експериментальної термічної травми при застосуванні ліофілізованої ксеношкіри. Запорозький медичний журнал. 2017;19(2):200-5.
180. Лук'янцева ГВ, Пастухова ВА, Ковальчук ОІ. Субмікроскопічні зміни гемокапілярів великих півкуль головного мозку, спричинених термічним опіком. Вісник проблем біології і медицини, 2021;3(161):268-71.
181. Макар БГ, Бекесевич АМ. Морфологічні особливості мозочка білого щура в нормі та за умов двотижневого введення опію. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Медицина. 2015;2:20-3.
182. Матешук-Вацеба ЛР, Бекесевич АМ. Нервові волокна та клітини глії кори мозочка в нормі та за умов тривалого впливу опію в експерименті. Science and Education a New Dimension. Natural and Technical Sciences. 2018;VI(172):55-9.

183. Bera TK, Kar SK, Yadav PK, Mukherjee P, Yadav S, Joshi B. Effects of monosodium glutamate on human health: A systematic review. *World Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2017; 5(5):139-144. Available from: <https://www.wjpsonline.org/admin/uploads/m9d27N.pdf>
184. Попович НА. и др. К оценке опасности применения синтетических пищевых красителей. *Современные проблемы токсикологии*, 2000. – No2. – С. 33–39.
185. Мельниченко ТІ. До питання визначення синтетичних барвників в харчових продуктах. *Современные проблемы токсикологии*, 2000. – No5. – С. 33–36.
186. Berges LC. et al. Intake of food additive tartrazine and its effect on biology of gastric mucosa. *Gul*, 2004. – 53, No6.
187. Waggel WJ. Analysis of thresholds for carcinogenicity. *Toxicol. Lett*, 2004. – 144, No1–3. P. 415–419.
188. Adams TB, Smith RL. Issues and challenges in the safety evaluation of food flaves. *European Congress of Toxicology "Science for Safety". j. Toxicol. Lett*, 2004. – 149, No1–3. P.209–213.
189. Степаненко АЮ. Гендерные особенности макроанатомических показателей мозжечка человека. *Морфологія*. – 2011. – Випуск 2, Т. 2. – С. 253–257.
190. Степаненко АЮ. Будова та індивідуальна анатомічна мінливість верхньої півмісяцевої часточки півкуль мозочка людини. *Вісник проблем біології і медицини*. – 2016. – Випуск 2, Т. 2, № 129. – С. 318–321.
191. Степаненко АЮ. Зависимость возрастной динамики величины мозжечка от краниометрических показателей. *Теоретична і експериментальна медицина*. – 2014. – № 1 (62). – С. 44–48.
192. Степаненко АЮ. Зависимость формы мозжечка человека от морфометрических и антропометрических показателей. *Теоретична і експериментальна медицина*. – 2014. – № 1 (62). – С. 39–42.

193. Lewandowska E., Stepień T., Wierzba-Bobrowicz T. Alcohol-induced changes in the developing cerebellum. Ultrastructural and quantitative analysis of neurons in the cerebellar cortex. *Folia Neuropathol.* – 2014. – Vol. 50, № 4. – P. 397–406.
194. R. Freitas Monte Bispo, A. José Casado Ramalho, L. Carlos Buarque de Gusmão et al. Cerebellar vermis: topography and variations. *International J. Morphol.* – 2010. – Vol. 28, № 2. – P. 439–443.
195. Ткачук СС, Леньков ОМ. Морфологічні зміни кори лобової частки головного мозку за умов двобічної каротидної ішемії-реперфузії при експериментальному цукровому діабеті. *Клініч. анатомія та операт. хірургія.* – 2010. – Т.9, № 2. – С.102–107.
196. Степаненко АЮ. Зависимость возрастной динамики величины мозжечка от краниометрических показателей. *Теоретична і експериментальна медицина.* – 2014. – № 1 (62). – С. 44–48.
197. Назарова ДІ, Козлов СВ, Жаріков МЮ та ін. Особливості морфофункціональних змін в різних відділах головного мозку в умовах гострого та хронічного впливу етанолу. *Таврический медико-биологический вестник.* – Т. 15, № 2. – С. 322–326.
198. Кривко ЮЯ, Матешук-Вацеба ЛР, Масна ЗЗ та ін. Ультраструктура ланок гемомікроциркуляторного русла в нормі та за умов експериментального цукрового діабету. *Вісник морфології.* – 2010. – Т. 16, № 2. – С. 397–401
199. Огінська НВ, Небесна ЗМ, Крамар СБ, Гетманюк ІБ. Субмікроскопічні зміни гемокапілярів кори мозочка у стадії ранньої токсемії за умов експериментальної термічної травми. *Матеріали наук.-практ. конф.: «Актуальні проблеми функціональної морфології», присвячена 110 річниці з дня народження Е.Д. Бромберг; 2020 Трав 21; Полтава; 2020, с. 23-4.*
200. Огінська НВ, Небесна ЗМ, Крамар СБ. Субмікроскопічні зміни гемокапілярів кори мозочка при експериментальній термічній травмі та за умов застосування ліофілізованого ксенодермального субстрату. *Вісник проблем біології і медицини.* 2021;1(159):236-9.

Додаток А1

**НАУКОВІ ПРАЦІ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ НАУКОВІ
РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ:**

1. Кононов БС, Білаш СМ. Порівняльний імуні-морфологічний аналіз астроцитів та нейроцитів сірої речовини мозочка щурів під впливом комплексу харчових добавок. Проблеми екології та медицини. 2022; 26 (12): 15-18. DOI:10.31718/mer.2022.26.1-2.04
2. Bilash S, Kononov B, Pronina O, Koptev M, Hryn V. Alterations of the intensity of NeuN-immunoreactivity reactions in the cerebellar structural components of rats under influence of the food additives complex. Georgian mednews. 2022 Jan; (322): 145-149.
3. Bilash SM, Kononov BS, Pronina OM, Kononova MM, Bilash VP, Shostya AM, et al. Particularities associated with the expression of glial acidic fibrillary protein on the structural components of cerebellum of the rats influenced by the food additives complex. Wiadomości Lekarskie. 2021 June; LXXIV (6): 1409-1413. DOI: 10.36740/WLek202106123
4. YachminAI, KononvBS, YeroshenkoGA, BilashSM, BilashVP. A measure of the effect of complex food additives on rat's adaptive responses. Світ медицини та біології. 2020; 1(71): 232-235. DOI:10.26724/2079-8334-2020-1-71-232-23
5. Кононов БС. Структурна організація мозочку лабораторних тварин в нормі та у порівняльно-видовому аспекті. Вісник проблем біології і медицини. 2020; 4 (158): 272-276. DOI:10.29254/2077-4214-2020-4-158-272-276
6. Білаш СМ, Проніна ОМ, Кононов БС. Сучасні погляди на процеси ремоделювання структурних компонентів мозочка за умов дії комплексу хімічних речовин. Вісник проблем біології і медицини. 2020; 1 (155): 20-25. DOI:10.29254/2077-4214-2020-1-155-20-25

НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ЗАСВІДЧУЮТЬ АПРОБАЦІЮ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ

7. Кононов БС, Білаш СМ. Реакція мікроциркуляторного судинного русла молекулярного шару мозочка щурів на різних термінах вживання комплексу харчових добавок. Вісник проблем біології і медицини. 2022; 2 (164) (додаток): 92-97.
8. Кононов БС, Білаш СМ. Реакція елементів гемомікроциркуляторного русла білої речовини мозочка щурів під впливом комплексу харчових добавок на різних термінах. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю присвячена 100-річчю від дня народження професорки В. А. Малішевської. Прикладні питання сучасної морфології; 2022 Берез 23-24; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2022. С. 90-92.
9. Кононов БС, Білаш СМ. Особливості експресії білка Neun на структури мозочка щурів на 12 тижень впливу комплексу харчових добавок. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю присвячена 85-річчю з дня народження професора М.С. Скрипнікова, у рамках святкування 100-річчя з дня заснування Полтавського державного медичного університету Морфологічні аспекти сучасної медицини та стоматології; 2021 Трав 19-20; Полтава. Полтава: ПДМУ; 2021. С. 50.
10. Ячмінь АІ, Кононов БС, Білаш СМ, Єрошенко ГА, Шевченко КВ. Визначення впливу комплексу харчових добавок на зміни маси тіла щурів. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю присвяченої 80-й річниці з дня народження Я.І. Федонюка Медико-біологічні аспекти та мультидисциплінарна інтеграція в концепції здоров'я людини; 2020 Квіт 9-11; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ імені Я.І. Горбачевського; 2020. С. 223-224.
11. Ячмінь АІ, Кононов БС, Білаш СМ, Єрошенко ГА. Вплив комплексу харчових добавок на поведінкові реакції щурів. Матеріали науково-практичної інтернет конференції Актуальні проблеми функціональної морфології, присвяченої 115 річниці з дня народження Е. Д. Бромберг та 100 річчю

Української медичної стоматологічної академії; 2020 Трав 21; Полтава. Полтава: УМСА; 2020. С. 37-39.

12. Кононов БС, Білаш ВП. Анатомо-морфологічні особливості будови мозочка білих щурів. Збірник тез Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю Сучасні проблеми морфології людини; 2020 Верес 23-25; Харків. Харків: ХНМУ; 2020. С. 80-82.

13. Кононов БС, Білаш ВП. Морфометричні особливості сірої та білої речовини мозочка щурів в нормі. Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції. Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини; 2020 Жовт 22-23; Полтава. Полтава: Астроя; 2020. С. 175-176.

14. Кононов БС, Білаш СМ. Морфологічні особливості будови білої речовини мозочка у порівняльно-видовому аспекті. Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю, приуроченої 75-річчю з дня заснування ВДНЗ України БДМУ Актуальні проблеми морфології в теоретичній та практичній медицині; 2019 Жовт 24-25; Чернівці. Чернівці: ВДНЗ України БДМУ; 2019. С. 149-150.

15. Кононов БС, Білаш СМ. Порівняльна морфологія кори мозочка людини та щурів. Збірник матеріалів науково-практичної конференції Прикладні аспекти морфології експериментальних і клінічних досліджень; 2019 Жовт 10-11; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ імені І.Я. Горбачевського; 2019. С. 88-89.

16. Кононов БС, Білаш СМ. Морфологія мозочка щурів за умови дії комплексу хімічних речовин. Збірник тез доповідей. VII конгресу наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України; 2019 Жовт 2-4; Одеса. Одеса: ОНМУ; 2019. С. 241-242.

17. Кононов БС, Білаш СМ. Морфологічна характеристика зв'язків мозочка щурів з іншими відділами центральної нервової системи. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених Медична наука в практику охорони здоров'я; 2019 Лист 22; Полтава. Полтава: УМСА; 2019. С. 48-49.

Додаток А2

На етапах виконання дисертаційної роботи її основні положення доповідались на:

1. Перший міжнародний морфологічний симпозиум «Новітні досягнення клінічної анатомії і оперативної хірургії в розвитку сучасної медицини і стоматології». Полтава, 16-17 Червня 2022 – усна доповідь, публікація тез.
2. Науково-практична конференція з міжнародною участю присвячена 100-річчю від дня народження професорки В. А. Малішевської. Чернівці, 23-24 березня 2022 рік – стендова доповідь публікація тез.
3. Науково-практична інтернет-конференції з міжнародною участю присвячена 85-річчю з дня народження професора М.С. Скрипнікова, у рамках святкування 100-річчя з дня заснування Полтавського державного медичного університету Морфологічні аспекти сучасної медицини та стоматології. Полтава 19-20 травня 2021 рік – усна доповідь, публікація тез.
4. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю присвячена 80-й річниці з дня народження Я.І. Федонюка Медико-біологічні аспекти та мультидисциплінарна інтеграція в концепції здоров'я людини. Тернопіль 9-11 квітня 2020 рік – стендова доповідь публікація тез.
5. Науково-практична інтернет конференція Актуальні проблеми функціональної морфології, присвяченої 115 річниці з дня народження Е. Д. Бромберг та 100 річчю Української медичної стоматологічної академії. Полтава 21 травня 2020 рік – усна доповідь, публікація тез.
6. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю Сучасні проблеми морфології людини. Харків 23-25 вересня 2020 рік – стендова доповідь публікація тез.
7. Міжнародна науково-практична конференція. Біологічні, медичні та науково-педагогічні аспекти здоров'я людини. Полтава 22-23 жовтня 2020 рік – усна доповідь, публікація тез.
8. Науково-практична конференція з міжнародною участю, приурочена 75-річчю з дня заснування ВДНЗ України БДМУ Актуальні проблеми морфології в теоретичній та практичній медицині. Чернівці 24-25 жовтня 2019 рік – стендова доповідь публікація тез.
9. Науково-практична конференція Прикладні аспекти морфології експериментальних і клінічних досліджень. Тернопіль 10-11 жовтня 2019 рік – стендова доповідь публікація тез.
10. VII конгрес наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України. Одеса 2-4 жовтня 2019 рік - стендова доповідь публікація тез.
11. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених Медична наука в практику охорони здоров'я. Полтава 22 листопада 2019 рік - усна доповідь, публікація тез.

Додаток Б1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

проректор
з науково-педагогічної
та навчальної роботи
Вінницького національного
медичного університету
імені М.І. Пирогова
Оксана Серебреннікова.
«21» 03 2022 року

**АКТ ПРО ВИРОВАДЖЕННЯ**

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу та навчальний процес

1. **Пропозиція для виведення:** Реомодельовання структурних компонентів мозочка щурів за умов дії комплексу хімічних речовин (анатомо-експериментальне дослідження).

2. **Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна); аспірант кафедри клінічної анатомії і оперативної хірургії Кононов Богдан Сергійович.

3. **Джерела інформації:**

- Сучасні погляди на процеси реомодельовання структурних компонентів мозочка за умов дії комплексу хімічних речовин. Білаш С.М., Проніна О.М., Кононов Б.С. / Вісник проблем біології і медицини / Випуск 1 (155). 2020, 20-25.
- Particularities associated with the expression of glial acidic fibrillary protein on the structural components of cerebellum of the rats influenced by the food additives complex / Serhii M. Bilash, Bohdan S. Kononov, Olena M. Pronina, Maryna M. Kononova, Valentina P. Bilash, Anatoliy M. Shostya, Mykhailo M. Koptev / Wiadomości Lekarskie, VOLUME LXXIV, ISSUE 6, JUNE 2021, 1409-1413.
- Alterations of the intensity of neuron-immunoreactivity reactions in the cerebellar structural components of rats under influence of the food additives complex / Bilash S., Kononov B., Pronina O., Koptev M., Hryn V. / Georgian Medical News, No 1 (322) Январь 2022, 145-149.

4. **Базова установа, яка проводить виведення:** кафедра оперативної хірургії та клінічної анатомії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова

5. **Термін виведення:** вересень 2021 року – лютий 2022 року

6. **Форма виведення:** у навчальну роботу кафедри оперативної хірургії та клінічної анатомії, в матеріали лекцій та практичних занять при вивченні циклу: «Межі, шари, судини і нерви, клітковинні простори лобово-тім'яно-потиличної, скроневий ділянок. Мозкові оболонки і міжоболонкові простори. Аналіз вікових особливостей топографічної анатомії голови» у науково-дослідну роботу кафедри.

7. **Ефективність виведення за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3):** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо детального вивчення морфологічних особливостей структур мозочка.

8. **Зауваження, пропозиції:** не вносяться.

9. **Обговорено та затверджено** на засіданні кафедри, протокол № 3 від 21 березня 2022 року

Відповідальний за виведення:

завідувач кафедри оперативної хірургії та клінічної анатомії
Вінницького національного медичного університету
імені М.І. Пирогова
д. мед. н., професор

Володимир ПІВТОРАК

Додаток Б2


«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 проректор
 з наукової роботи
 Дніпровського державного медичного університету
 д.мед.н., професор **Олександр ГУДАР'ЯН.**
 2022 року

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу та навчальний процес

1. Пропозиція для впровадження: Реомодельовання структурних компонентів мозочка щурів за умов дії комплексу хімічних речовин (анатомо-експериментальне дослідження).

2. Установа-розробник: Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна); аспірант кафедри клінічної анатомії і оперативної хірургії Кононов Богдан Сергійович.

3. Джерела інформації:

- Сучасні погляди на процеси реомодельовання структурних компонентів мозочка за умов дії комплексу хімічних речовин. Білаш С.М., Проніна О.М., Кононов Б.С. / Вісник проблем біології і медицини / Випуск 1 (155), 2020, 20-25.
- Структурна організація мозочку лабораторних тварин в нормі та у порівняльно-видовому аспекті / Кононов Б.С. / Вісник проблем біології і медицини / Випуск 4 (158), 2020, 272-276.
- Alterations of the intensity of neuron-immunoreactivity reactions in the cerebellar structural components of rats under influence of the food additives complex / Bilash S., Kononov B., Pronina O., Koptev M., Hryn V. / Georgian Medical News, No 1 (322) Январь 2022, 145-149.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії Дніпровського державного медичного університету.

5. Термін впровадження: вересень 2021 року – лютий 2022 року.

6. Форма впровадження: у навчальну роботу кафедри анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії, в матеріали лекцій та практичних занять при вивченні циклу: «Ембріогенез головного мозку. Анатомія ромбоподібного мозку», «Висхідні провідні шляхи ЦНС», «Мозкові оболонки і міжоболонкові простори. Аналіз вікових особливостей топографічної анатомії голови» у науково-дослідну роботу кафедри.


7. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3): використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо детального вивчення морфологічних особливостей структур мозочка.

8. Зауваження, пропозиції: не вносилися.

9. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри, протокол № 4 від 21 грудня 2021 року.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії
 Дніпровського державного медичного університету
 д.мед.н., професор


Олена НЕФЬОДОВА

Додаток БЗ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 проректор
 науково-педагогічної роботи
 Запорізького державного медичного університету
 професор  В.А.Візір
 « 11 » 2021 року


АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу та навчальний процес

1. Пропозиція для впровадження: Реомодельовання структурних компонентів мозочка щурів за умов дії комплексу хімічних речовин (анатомо-експериментальне дослідження).

2. Установа-розробник: Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна); аспірант кафедри клінічної анатомії і оперативної хірургії Кононов Богдан Сергійович.

3. Джерела інформації:

- Сучасні погляди на процеси реомодельовання структурних компонентів мозочка за умов дії комплексу хімічних речовин. Білаш С.М., Проніна О.М., Кононов Б.С. / Вісник проблем біології і медицини / Випуск 1 (155), 2020, 20-25.
- Структурна організація мозочку лабораторних тварин в нормі та у порівняльно-видовому аспекті / Кононов Б.С. / Вісник проблем біології і медицини / Випуск 4 (158), 2020, 272-276.
- A measure of the effect of complex food additives on rat's adaptive responses / A.I. Yachmin, B.S. Kononov, G.A. Yeroshenko, S.M. Bilash, V.P. Bilash / Світ медицини та біології. 2020. №1 (71)

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Запорізького державного медичного університету.

5. Термін впровадження: вересень 2021 року - лютий 2022 року.

6. Форма впровадження: у навчальну роботу кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії, в матеріали лекцій та практичних занять при вивченні циклу: «Ембріогенез головного мозку. Анатомія ромбоподібного мозку», «Висхідні провідні шляхи ЦНС», «Мозкові оболонки і міжоболонкові простори. Аналіз вікових особливостей топографічної анатомії голови» у науково-дослідну роботу кафедри.

7. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3): використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо детального вивчення морфологічних особливостей структур мозочка.

8. Зауваження, пропозиції: не вносилися.

9. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри, протокол № 4 від 16.11.2021 року.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії
 Запорізького державного медичного університету
 д.мед.н., професор

 О.А.Григор'єва

Додаток Б4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з наукової роботи
Івано-Франківського національного медичного університету
професор Вакалюк І.І.

**АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ**

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу та навчальний процес

1. **Пропозиція для впровадження:** Реомодельовання структурних компонентів мозочка щурів за умов дії комплексу хімічних речовин (анатомо-експериментальне дослідження).

2. **Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна); аспірант кафедри клінічної анатомії і оперативної хірургії Кононов Богдан Сергійович.

3. **Джерела інформації:**

- Сучасні погляди на процеси реомодельовання структурних компонентів мозочка за умов дії комплексу хімічних речовин. Білаш С.М., Проніна О.М., Кононов Б.С. / Вісник проблем біології і медицини / Випуск 1 (155), 2020, 20-25.
- Particularities associated with the expression of glial acidic fibrillary protein on the structural components of cerebellum of the rats influenced by the food additives COMPLEX / Serhii M. Bilash, Bohdan S. Kononov, Olena M. Pronina, Maryna M. Kononova, Valentina P. Bilash, Anatoliy M. Shostya, Mykhailo M. Koptev / Wiadomości Lekarskie, VOLUME LXXIV, ISSUE 6, JUNE 2021, 1409-1413.
- Alterations of the intensity of neuron-immunoreactivity reactions in the cerebellar structural components of rats under influence of the food additives complex / Bilash S., Kononov B., Pronina O., Koptev M., Hryn V. / Georgian Medical News, No 1 (322) Январь 2022, 145-149.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини Івано-Франківського національного медичного університету.

5. **Термін впровадження:** вересень 2021 року – лютий 2022 року.

6. **Форма впровадження:** у навчальну роботу кафедри анатомії людини, в матеріали лекцій та практичних занять, у науково-дослідну роботу кафедри.

7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3):** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо детального вивчення морфологічних особливостей структур мозочка.

8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

9. **Обговорено та затверджено** на засіданні кафедри
протокол № 1 від 18.11.2021 року.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри анатомії людини

Івано-Франківського національного медичного університету

д. мед. н., професор

О.Г. Попадинець

Додаток Б5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Перший проректор Івано-Франківського
національного медичного університету
д.б.н., професор Ерестенюк Г.М.
«14» 12 2022 року

**АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ**

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу та навчальний процес

1. **Пропозиція для впровадження:** Ремоделювання структурних компонентів мозочка шурів за умов дії комплексу хімічних речовин (анатомо-експериментальне дослідження).

2. **Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна); аспірант кафедри клінічної анатомії і оперативної хірургії Кононов Богдан Сергійович.

3. **Джерела інформації:**

- Структурна організація мозочка лабораторних тварин в нормі та у порівняльно-видовому аспекті / Кононов Б.С. / Вісник проблем біології і медицини / Випуск 4 (158), 2020, 272-276.
- Particularities associated with the expression of glial acidic fibrillary protein on the structural components of cerebellum of the rats influenced by the food additives COMPLEX / Serhii M. Bilash, Bohdan S. Kononov, Olena M. Pronina, Maryna M. Kononova, Valentina P. Bilash, Anatoliy M. Shostya, Mykhailo M. Koptev / Wiadomości Lekarskie, VOLUME LXXIV, ISSUE 6, JUNE 2021, 1409-1413.
- A measure of the effect of complex food additives on rat's adaptive responses / A.I. Yachmin, B.S. Kononov, G.A. Yeroshenko, S.M. Bilash, V.P. Bilash / Світ медицини та біології. 2020. №1 (71)

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра клінічної анатомії і оперативної хірургії Івано-Франківського національного медичного університету.

5. **Термін впровадження:** вересень 2021 року – лютий 2022 року.

6. **Форма впровадження:** у навчальну роботу кафедри клінічної анатомії і оперативної хірургії, в матеріали лекцій та практичних занять при вивченні циклу: «Межі, шари, судини і нерви, клітковинні простори лобово-тім'яно-потиличної, скроневої ділянок. Мозкові оболонки і міжоболонкові простори. Аналіз вікових особливостей топографічної анатомії голови» у науково-дослідну роботу кафедри.

7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3):** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо детального вивчення морфологічних особливостей структур мозочка.

8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

9. **Обговорено та затверджено** на засіданні кафедри, протокол № 12 від 17.02. 2022 року.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри клінічної анатомії
і оперативної хірургії Івано-Франківського
національного медичного університету
д. мед. н., професор

Ю.І. Попович

Додаток Б6



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Львівського національного
медичного університету
імені Данила Галицького
А.Й. Наконечний

«13» 04 2022 року

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу та навчальний процес

1. **Пропозиція для впровадження:** Реомодельовання структурних компонентів мозочка щурів за умов дії комплексу хімічних речовин (анатомо-експериментальне дослідження)

2. **Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна); аспірант кафедри клінічної анатомії і оперативної хірургії Кононов Богдан Сергійович.

3. **Джерела інформації:**

- Сучасні погляди на процеси реомодельовання структурних компонентів мозочка за умов дії комплексу хімічних речовин. Білаш С.М., Проніна О.М., Кононов Б.С. / Вісник проблем біології і медицини / Випуск 1 (155), 2020, 20-25.
- Структурна організація мозочку лабораторних тварин в нормі та у порівняльно-видовому аспекті / Кононов Б.С. / Вісник проблем біології і медицини / Випуск 4 (158), 2020, 272-276.
- Particularities associated with the expression of glial acidic fibrillary protein on the structural components of cerebellum of the rats influenced by the food additives COMPLEX / Serhii M. Bilash, Bohdan S. Kononov, Olena M. Pronina, Maryna M. Kononova, Valentina P. Bilash, Anatoliy M. Shostya, Mykhailo M. Koptev / Wiadomości Lekarskie, VOLUME LXXIV, ISSUE 6, JUNE 2021, 1409-1413.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

5. **Термін впровадження:** вересень 2021 року – лютий 2022 року.

6. **Форма впровадження:** у навчальну роботу кафедри нормальної анатомії, в матеріали лекцій та практичних занять при вивченні циклу: «Ембріогенез головного мозку. Анатомія ромбоподібного мозку», «Висхідні провідні шляхи ЦНС», «Анатомія черепа», у науково-дослідну роботу кафедри.

7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3):** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо детального вивчення морфологічних особливостей структур мозочка.

8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

9. **Обговорено та затверджено** на засіданні кафедри, протокол №9А від 13 квітня 2022 року.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри нормальної анатомії
Львівського національного медичного університету
імені Данила Галицького
д. мед. н., професор

Л.Р. Матешук-Вацеба

Додаток Б7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
В.о. першого проректора
з науково-педагогічної роботи
Львівського національного медичного університету
імені Данила Галицького
доц. І.І.Солонинко
«28» 04 2022 року

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу та навчальний процес

1. Пропозиція для впровадження: Реомодельовання структурних компонентів мозочка щурів за умов дії комплексу хімічних речовин (анатомо-експериментальне дослідження).

2. Установа-розробник: Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна); аспірант кафедри клінічної анатомії і оперативної хірургії Кононов Богдан Сергійович.

3. Джерела інформації:

- A measure of the effect of complex food additives on rat's adaptive responses / A.I. Yachmin, B.S. Kononov, G.A. Yeroshenko, S.M. Bilash, V.P. Bilash / Світ медицини та біології. 2020. №1 (71)
- Структурна організація мозочку лабораторних тварин в нормі та у порівняльно-видовому аспекті / Кононов Б.С. / Вісник проблем біології і медицини / Випуск 4 (158), 2020, 272-276.
- Alterations of the intensity of neuron-immunoreactivity reactions in the cerebellar structural components of rats under influence of the food additives complex / Bilash S., Kononov B., Pronina O., Koptev M., Hryn V. / Georgian Medical News, No 1 (322) Январь 2022, 145-149.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра оперативної хірургії з топографічною анатомією Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

5. Термін впровадження: вересень 2021 року – лютий 2022 року.

6. Форма впровадження: у навчальну роботу кафедри оперативної хірургії з топографічною анатомією, в матеріали лекцій та практичних занять при вивченні циклу: «Межі, шари, судини і нерви, клітковинні простори лобово-тім'яно-потиличної, скроневої ділянок. Мозкові оболонки і міжоболонкові простори. Аналіз вікових особливостей топографічної анатомії голови» у науково-дослідну роботу кафедри.

7. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3): використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо детального вивчення морфологічних особливостей структур мозочка.

8. Зауваження, пропозиції: не вносилися.

9. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри, протокол № 2 від 16 вересня 2021 року.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри оперативної хірургії
з топографічною анатомією
Львівського національного медичного університету
імені Данила Галицького
д. мед. н., професор

3.3. Масна

Додаток Б8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор
з науково-педагогічної роботи
Полтавського державного медичного університету
професор Дворник В.М.
2022 року

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу та
навчальний процес

1. **Пропозиція для впровадження:** Реомодельовання структурних компонентів мозочка щурів за умов дії комплексу хімічних речовин (анатомо-експериментальне дослідження).
2. **Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна); аспірант кафедри клінічної анатомії і оперативної хірургії Кононов Богдан Сергійович.
3. **Джерела інформації:**
 - Сучасні погляди на процеси реомодельовання структурних компонентів мозочка за умов дії комплексу хімічних речовин. Білаш С.М., Проніна О.М., Кононов Б.С. / Вісник проблем біології і медицини / Випуск 1 (155), 2020, 20-25.
 - Particularities associated with the expression of glial acidic fibrillary protein on the structural components of cerebellum of the rats influenced by the food additives COMPLEX / Serhii M. Bilash, Bohdan S. Kononov, Olena M. Pronina, Maryna M. Kononova, Valentina P. Bilash, Anatoliy M. Shostya, Mykhailo M. Koptev / Wiadomości Lekarskie, VOLUME LXXIV, ISSUE 6, JUNE 2021, 1409-1413.
 - Alterations of the intensity of neuron-immunoreactivity reactions in the cerebellar structural components of rats under influence of the food additives complex / Bilash S., Kononov B., Pronina O., Koptev M., Hryn V. / Georgian Medical News, No 1 (322) Январь 2022, 145-149.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної анатомії Полтавського державного медичного університету.
5. **Термін впровадження:** вересень 2021 року – лютий 2022 року.
6. **Форма впровадження:** у навчальну роботу кафедри патологічної анатомії, в матеріали лекцій та практичних занять при вивченні циклу: «Загальна характеристика, номенклатура, класифікація, морфологічні особливості пухлин периферичної нервової системи» у науково-дослідну роботу кафедри.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3):** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо детального вивчення морфологічних особливостей структур мозочка.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.
9. **Обговорено та затверджено на засіданні кафедри, протокол №** 14 від «17» вересня 2022 року.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри патологічної анатомії
Полтавського державного медичного університету
д.мед.н., професор

І.І. Старченко

Додаток Б9

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор
з науково-педагогічної роботи
Полтавського державного медичного університету
професор Дворник В.М.
«25» 2022 року

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу та
навчальний процес

1. **Пропозиція для впровадження:** Реомодельовання структурних компонентів мозочка щурів за умов дії комплексу хімічних речовин (анатомо-експериментальне дослідження).
2. **Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна); аспірант кафедри клінічної анатомії і оперативної хірургії Кононов Богдан Сергійович.
3. **Джерела інформації:**
 - Сучасні погляди на процеси реомодельовання структурних компонентів мозочка за умов дії комплексу хімічних речовин. Білаш С.М., Проніна О.М., Кононов Б.С. / Вісник проблем біології і медицини / Випуск 1 (155), 2020, 20-25.
 - Структурна організація мозочку лабораторних тварин в нормі та у порівняльно-видовому аспекті / Кононов Б.С. / Вісник проблем біології і медицини / Випуск 4 (158), 2020, 272-276.
 - Particularities associated with the expression of glial acidic fibrillary protein on the structural components of cerebellum of the rats influenced by the food additives COMPLEX / Serhii M. Bilash, Bohdan S. Kononov, Olena M. Pronina, Maryna M. Kononova, Valentina P. Bilash, Anatoliy M. Shostya, Mykhailo M. Koptev / Wiadomości Lekarskie, VOLUME LXXIV, ISSUE 6, JUNE 2021, 1409-1413.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра гістології, цитології та ембріології Полтавського державного медичного університету.
5. **Термін впровадження:** вересень 2021 року – лютий 2022 року.
6. **Форма впровадження:** у навчальну роботу кафедри гістології, цитології та ембріології, в матеріали лекцій та практичних занять при вивченні циклу: «Ембріогенез головного мозку», «Методи гістологічних та цитологічних досліджень», «Нервова тканина» у науково-дослідну роботу кафедри.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3):** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо детального вивчення морфологічних особливостей структур мозочка.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.
9. **Обговорено та затверджено** на засіданні кафедри, протокол № 17 від «5» квітня 2022 року.
Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології
Полтавського державного медичного університету
д.мед.н., професор

В.І. Шепітько

Додаток Б10

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

проректор

науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного медичного університету
імені І.Я. Горбачевського

професор

Шульгай А.Г.

2022 року

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу та навчальний процес

1. **Пропозиція для впровадження:** Реомодельовання структурних компонентів мозочка щурів за умов дії комплексу хімічних речовин (анатомо-експериментальне дослідження).

2. **Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна); аспірант кафедри клінічної анатомії і оперативної хірургії Кононов Богдан Сергійович.

3. **Джерела інформації:**

- Сучасні погляди на процеси реомодельовання структурних компонентів мозочка за умов дії комплексу хімічних речовин. Білаш С.М., Проніна О.М., Кононов Б.С. / Вісник проблем біології і медицини / Випуск 1 (155), 2020, 20-25.
- Структурна організація мозочку лабораторних тварин в нормі та у порівняльно-видовому аспекті / Кононов Б.С. / Вісник проблем біології і медицини / Випуск 4 (158), 2020, 272-276.
- A measure of the effect of complex food additives on rat's adaptive responses / A.I. Yachmin, B.S. Kononov, G.A. Yeroshenko, S.M. Bilash, V.P. Bilash / Світ медицини та біології. 2020. №1 (71)

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.

5. **Термін впровадження:** вересень 2021 року - лютий 2022 року.

6. **Форма впровадження:** у навчальну роботу кафедри анатомії людини, в матеріали лекцій та практичних занять при вивченні циклу: «Ембріогенез головного мозку. Анатомія ромбоподібного мозку», «Висхідні провідні шляхи ЦНС», «Анатомія черепа» у науково-дослідну роботу кафедри.

7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3):** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо детального вивчення морфологічних особливостей структур мозочка.

8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

9. **Обговорено та затверджено** на засіданні кафедри, протокол № 10 від 30.11.2021 року.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри анатомії людини

Тернопільського національного медичного університету

імені І.Я. Горбачевського

д. мед. н., професор

І.Є. Герасимюк

Додаток Б11

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

проректор

з науково-педагогічної роботи

Тернопільського національного

медичного університету імені І.Я. Горбачевського

МДЗ України

професор Шульгай А.Г.

2022 року



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу та навчальний процес

1. **Пропозиція для впровадження:** Реомодельовання структурних компонентів мозочка щурів за умов дії комплексу хімічних речовин (анатомо-експериментальне дослідження).
2. **Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна); аспірант кафедри клінічної анатомії і оперативної хірургії Кононов Богдан Сергійович.
3. **Джерела інформації:**
 - Сучасні погляди на процеси реомодельовання структурних компонентів мозочка за умов дії комплексу хімічних речовин. Білаш С.М., Проніна О.М., Кононов Б.С. / Вісник проблем біології і медицини / Випуск 1 (155), 2020, 20-25.
 - Структурна організація мозочку лабораторних тварин в нормі та у порівняльно-видовому аспекті / Кононов Б.С. / Вісник проблем біології і медицини / Випуск 4 (158), 2020, 272-276.
 - A measure of the effect of complex food additives on rat's adaptive responses / A.I. Yachmin, B.S. Kononov, G.A. Yeroshenko, S.M. Bilash, V.P. Bilash / Світ медицини та біології. 2020. №1 (71)
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра оперативної хірургії та клінічної анатомії Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.
5. **Термін впровадження:** вересень 2021 року – лютий 2022 року.
6. **Форма впровадження:** у навчальну роботу кафедри оперативної хірургії та клінічної анатомії, в матеріали лекцій та практичних занять при вивченні циклу: «Межі, шари, судини і нерви, клітковинні простори лобово-тім'яно-потиличної, скроневої ділянок. Мозкові оболонки і міжоболонкові простори. Аналіз вікових особливостей топографічної анатомії голови» у науково-дослідну роботу кафедри.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3):** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо детального вивчення морфологічних особливостей структур мозочка.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.
9. **Обговорено та затверджено** на засіданні кафедри, протокол № 3 від 10.02.2022 року

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри оперативної хірургії та клінічної анатомії
Тернопільського національного медичного університету
імені І.Я. Горбачевського
д.мед.н., професор

М.С. Гнатюк

Додаток Б12

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного
медичного університету
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
Шульгай А.Г.
«_____» _____ 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали кандидатської дисертації: «Реомодельовання структурних компонентів мозочка шурів за умов дії комплексу хімічних речовин (анатоμο-експериментальне дослідження)».
2. **Установа розробника, автор:** Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна); аспірант кафедри клінічної анатомії і оперативної хірургії Кононов Богдан Сергійович.
3. **Джерело інформації:**
 1. Структурна організація мозочку лабораторних тварин в нормі та у порівняльно-видовому аспекті / Кононов Б.С. / Вісник проблем біології і медицини / Випуск 4 (158), 2020, 272-276.
 2. Particularities associated with the expression of glial acidic fibrillary protein on the structural components of cerebellum of the rats influenced by the food additives COMPLEX / Serhii M. Bilash, Bohdan S. Kononov, Olena M. Pronina, Maryna M. Kononova, Valentina P. Bilash, Anatoliy M. Shostya, Mykhailo M. Koptev / Wiadomości Lekarskie, VOLUME LXXIV, ISSUE 6, JUNE 2021, 1409-1413.
 3. Alterations of the intensity of neuron-immunoreactivity reactions in the cerebellar structural components of rats under influence of the food additives complex / Bilash S., Kononov B., Pronina O., Koptev M., Hryn V. / Georgian Medical News, No 1 (322) Январь 2022, 145-149.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра гістології та ембріології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
5. **Форма впровадження:** у навчальну роботу кафедри гістології та ембріології, в матеріали лекцій та практичних занять при вивченні циклу: «Методи гістологічних, цитологічних та ембріологічних досліджень», «Нервова тканина» у науково-дослідну роботу кафедри.
6. **Термін впровадження:** вересень 2021 року – лютий 2022 року.
7. **Зауваження та пропозиції:** немає.
8. **Протокол засідання кафедри № 1 від 04 січня 2022 р.**

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри гістології та ембріології
Тернопільського національного
медичного університету
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
доктор біологічних наук, професор

3. М. Небесна

Додаток Б13



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Реомодельовання структурних компонентів мозочка шурів за умов дії комплексу хімічних речовин (анатомо-експериментальне дослідження).

2. Установа-розробник: Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна); аспірант кафедри клінічної анатомії і оперативної хірургії Кононов Богдан Сергійович.

3. Джерела інформації:

- Структурна організація мозочку лабораторних тварин в нормі та у порівняльно-видовому аспекті / Кононов Б.С. / Вісник проблем біології і медицини / Випуск 4 (158), 2020, 272-276.
- Particularities associated with the expression of glial acidic fibrillary protein on the structural components of cerebellum of the rats influenced by the food additives COMPLEX / Serhii M. Bilash, Bohdan S. Kononov, Olena M. Pronina, Maryna M. Kononova, Valentina P. Bilash, Anatoliy M. Shostya, Mykhailo M. Koptev / Wiadomości Lekarskie, VOLUME LXXIV, ISSUE 6, JUNE 2021, 1409-1413.
- A measure of the effect of complex food additives on rat's adaptive responses / A.I. Yachmin, B.S. Kononov, G.A. Yeroshenko, S.M. Bilash, V.P. Bilash / Світ медицини та біології. 2020. №1 (71)

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра анатомії людини ім. М.Г. Туркевича Буковинського державного медичного університету.

5. Термін впровадження: січень-лютий 2022 року.

6. Форма впровадження: введено у навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії людини.

7. Зауваження та пропозиції: не поступило.

*Обговорено та затверджено на засіданні кафедри анатомії людини
 ім. М.Г. Туркевича. Протокол № 27 від 18 лютого 2022 року.*

Завідувач кафедри анатомії людини

імені М.Г. Туркевича

Буковинського державного

медичного університету

доктор медичних наук, професор

В.В. Кривецький

Додаток Б14

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Проректор з науково-педагогічної роботи
 Буковинського державного
 медичного університету
 доц. І.В. Геруш
 «18» лютого 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: Ремодельовання структурних компонентів мозочка щурів за умов дії комплексу хімічних речовин (анатомо-експериментальне дослідження).

Установа-розробник: Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна); аспірант кафедри клінічної анатомії і оперативної хірургії Кононов Богдан Сергійович.

Джерела інформації:

1. Particularities associated with the expression of glial acidic fibrillary protein on the structural components of cerebellum of the rats influenced by the food additives COMPLEX / Serhii M. Bilash, Bohdan S. Kononov, Olena M. Pronina, Maryna M. Kononova, Valentina P. Bilash, Anatoliy M. Shostya, Mykhailo M. Koptev / Wiadomości Lekarskie, VOLUME LXXIV, ISSUE 6, JUNE 2021, 1409-1413.

2. A measure of the effect of complex food additives on rat's adaptive responses / A.I. Yachmin, B.S. Kononov, G.A. Yeroshenko, S.M. Bilash, V.P. Bilash / Світ медицини та біології. 2020. №1 (71).

3. Alterations of the intensity of neuron-immunoreactivity reactions in the cerebellar structural components of rats under influence of the food additives complex / Bilash S., Kononov B., Pronina O., Koptev M., Hryn V. / Georgian Medical News, No 1 (322) January. 2022, 145-149.


Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії Буковинського державного медичного університету.

Термін впровадження: вересень 2021 року – лютий 2022 року.

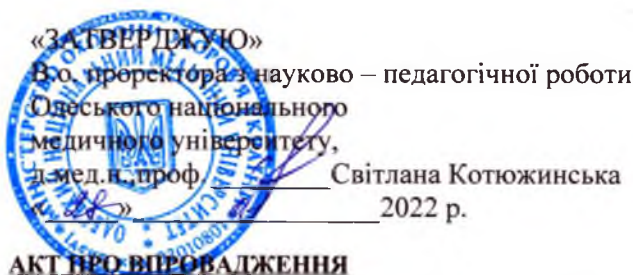
Форми впровадження: введено у навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії.

Затверджено на засіданні кафедри (протокол № 12 від 18.02.2022 р.).

Завідувач кафедри анатомії,
 клінічної анатомії
 та оперативної хірургії
 Буковинського державного
 медичного університету МОЗ України,
 доктор медичних наук, професор.....

 **Олександр СЛОБОДЯН**

Додаток Б15

**АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ**

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу та навчальний процес

1. Пропозиція для впровадження: реомодельовання структурних компонентів мозочка шурівза умов дії комплексу хімічних речовин (анатомо-експериментальне дослідження).

2. Установа-розробник: Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна); аспірант кафедри клінічної анатомії і оперативної хірургії Кононов Богдан Сергійович.

3. Джерела інформації:

- Сучасні погляди на процеси реомодельовання структурних компонентів мозочка за умов дії комплексу хімічних речовин. Білаш С.М., Проніна О.М., Кононов Б.С. / Вісник проблем біології і медицини / Випуск 1 (155), 2020, 20-25.
- Структурна організація мозочку лабораторних тварин в нормі та у порівняльно-видовому аспекті / Кононов Б.С. / Вісник проблем біології і медицини / Випуск 4 (158), 2020, 272-276.
- Particularities associated with the expression of glial acidic fibrillary protein on the structural components of cerebellum of the rats influenced by the food additives COMPLEX / Serhii M. Bilash, Bohdan S. Kononov, Olena M. Pronina, Maryna M. Kononova, Valentina P. Bilash, Anatoliy M. Shostya, Mykhailo M. Koptev / Wiadomości Lekarskie, VOLUME LXXIV, ISSUE 6, JUNE 2021, 1409-1413.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра нормальної та патологічної клінічної анатомії Одеського національного медичного університету.

5. Термін впровадження: вересень 2021 року – лютий 2022 року.

6. Форма впровадження: у навчальну роботу кафедри, в матеріали лекцій та практичних занять при вивченні циклу: «Ембріогенез головного мозку. Анатомія ромбоподібного мозку», «Висхідні провідні шляхи ЦНС», «Анатомія черепа» у науково-дослідну роботу кафедри.

7. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3): використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо детального вивчення морфологічних особливостей структур мозочка.

8. Зауваження, пропозиції: не вносилися.

9. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри, протокол № 6 від 28 січня 2022 року

Відповідальний за впровадження:

В.о. завідувача кафедри нормальної та патологічної клінічної анатомії

Одеського національного медичного університету

д. мед. н., доцент

Н. В. Нескоромна