

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

СОДОМОРА ОЛЬГА ОЛЕКСІЇВНА

УДК: 616.133-091:547.466.64]-092.9

**ДИСЕРТАЦІЯ**

ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ СОННОЇ ПАЗУХИ  
ЗА УМОВ ВПЛИВУ ГЛУТАМАТУ НАТРІЮ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

222 Медицина

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії  
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

\_\_\_\_\_ О. О. Содомора

Науковий керівник: Матешук-Вацеба Леся Ростиславівна, доктор медичних  
наук, професор

Львів – 2023

## АНОТАЦІЯ

*Содомора О.О.* Особливості структурної організації сонної пазухи за умов впливу глутамату натрію в експерименті. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина (22 – Охорона здоров'я). – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького Міністерства охорони здоров'я України, Львів, 2023.

Дисертаційна робота присвячена встановленню особливостей змін структурної організації сонної пазухи щурів самців за умов впливу глутамату натрію та після його відміни.

Вперше проведено комплексне морфологічне дослідження стінки сонної пазухи білого щура самця репродуктивного віку за умов тривалої дії глутамату натрію та після його відміни. Дослідження проведено на 115 білих щурах самцях репродуктивного віку з початковою масою 180–190 г, що були поділені на експериментальну і контрольну групи. Використано гістологічні, морфометричні, статистичні та електронно-мікроскопічні методи дослідження. Вперше отримано дані щодо морфологічних змін сонної пазухи і сонного клубочка в різні терміни (через 4, 6 та 8 тижнів, а також через 2 тижні після відміни з попереднім чотири- та восьми тижневим впливом) у динаміці перорального введення глутамату натрію. Отримано нові морфометричні дані щодо структурних компонентів сонної пазухи, а саме товщина інтими, медії та адвентиції стінки сонних артерій у ділянці сонної пазухи, діаметр судин гемомікроциркуляторного русла сонної пазухи, відносна площа клубочків і товщина сполучнотканинних прошарків сонного клубочка білого щура в динаміці 8-тижневого впливу глутамату натрію, а також через 2 тижні після його відміни з попереднім чотири- та восьми тижневим споживанням.

Вперше встановлено, що дія глютаамату натрію на організм упродовж чотирьох тижнів викликає помірні зміни структурної організації сонної пазухи, які є частково зворотніми в разі відміни глютаамату натрію на цьому етапі. Через чотири тижні при гістологічному дослідженні в дослідній групі спостерігався помірний набряк стінки сонної пазухи, а також фіброз і гіперемія капілярів адвентиції, зменшення кількості клітин в окремих кластерах сонного клубочка з потовщенням сполучнотканинних прошарків між ними. При морфометричному дослідженні виявлено достовірне збільшення товщини всіх шарів стінки сонної пазухи, а саме інтими на 58,19%, медії на 29,63%, адвентиції на 7,85%, зменшення діаметра просвіту артеріол на 21,42% та збільшення діаметра просвіту венул і капілярів на 29,06% і 32,5% відповідно, зменшення відносної площі клубочків сонного гломуса на 25,01% і збільшення товщини сполучнотканинних прошарків його строми на 22,37%. На ультраструктурному рівні виявлено ознаки гіпоксичного ушкодження ендотеліоцитів, що проявлялися випинами їхньої цитоплазматичної мембрани в просвіт судини, змінами форми ядер ендотеліоцитів і міоцитів, переважно крайовим розташуванням хроматину і зникненням ядерця в окремих ядрах, неоднорідним потовщенням колагенових волокон адвентиції стінки сонної пазухи. Подібні зміни ендотеліоцитів були присутні також у судинах мікроциркуляторного русла сонного клубочка.

Через 6 тижнів дії глютаамату натрію в експерименті поступово деструктивні зміни стінки сонної пазухи і сонного клубочка наростали: виявлено посилення мультиплікації та складчатості внутрішньої еластичної мембрани, відшарування ендотеліоцитів інтими, а також лізис поодиноких ендотеліоцитів і нерівномірне потовщення еластичних волокон медії з порушенням їх структури, накопичення білого жиру перивазально та в зоні сонного клубочка, дезорганізацію елементів нервової тканини і розширення судин мікроциркуляторного русла. Морфометричні показники стінки сонної

пазухи через 6 тижнів експерименту характеризувалися подальшим потовщенням всіх її шарів, зменшенням діаметра просвіту артеріол адвентиції та збільшенням діаметра венул і капілярів, потовщенням прошарків строми сонного гломуса і зменшенням відносної площі його клубочків. На ультраструктурному рівні спостерігали фрагментацію ядер і апоптоз окремих ендотеліоцитів та міоцитів, набряк і локальне розшарування колагенових волокон адвентиції, між якими відмічали присутність білого жиру, пойкилоцитоз еритроцитів у просвіті судин мікроциркуляторного русла, тромбоз і геперемію судин сонного клубочка.

Через 8 тижнів експерименту гістологічна будова стінки сонної пазухи характеризувалася збільшенням кількості жирової тканини перивазально, особливо в зоні біфуркації загальної сонної артерії та сонного клубочка, нерівномірністю товщини стінки, особливо вираженою в зоні медії, потовщенням сполучної тканини, гіперемією судин мікроциркуляторного русла, а з боку сонного клубочка – дегрануляцією клітин I типу і появою в інфільтраті поодиноких мастоцитів. При морфометричному дослідженні виявлено значне потовщення всіх шарів стінки, а також виражене зменшення діаметра артеріол і збільшення діаметра венул і капілярів мікроциркуляторного русла порівняно із показниками 6 тижня експерименту, зростання товщини прошарків строми сонного клубочка і подальше зменшення відносної площі його клубочків. При електронно-мікроскопічному дослідженні на цьому етапі у внутрішньому шарі стінки сонної артерії були помітні ендотеліоцити із значно порушеною структурою, медія з розпушенням колагенових волокон, каріопікнозом і апоптозом міоцитів, дезорганізованими внутрішньою та зовнішньою еластичними мембранами, в адвентиції – ознаки склерозу і жирового переродження; виявлено набряк ендотеліоцитів, периферичне розташування хроматину в ядрах, фрагментацію і розширення гранулярної ендоплазматичної сітки і комплексу Гольджі, розрідження матриксу мітохондрій.



Вперше встановлено зв'язок між тривалістю впливу глютамаму натрію та динамікою і ступенем вираженості структурних змін ділянки сонної пазухи при його відміні через 4 та 8 тижнів есперименту з подальшим переведенням дослідних тварин на стандартний раціон віварію і дослідженням ділянки сонної пазухи через 2 тижні після припинення дії глютамаму натрію в обох підгрупах. Помічено, що після 4-тижневого впливу глютамаму натрію з подальшою його відміною впродовж 2-ох тижнів спостерігали часткове відновлення структури стінки сонної пазухи і сонного клубочка, тоді як при відміні після 8-тижневого впливу жодних компенсаторних процесів виявлено не було, натомість патологічні зміни досліджуваної ділянки продовжували наростати.

При відміні глютамаму натрію після 4 тижнів його споживання через 2 тижні спостереження зберігався набряк стінки сонної пазухи, фіброз і гіперемія капілярів адвентиції, поодинокі діapedезні крововиливи. Аналіз морфометричних параметрів показав часткову позитивну динаміку з тенденцією до деякого наближення показників товщини стінки до видової норми. При електронно-мікроскопічному дослідженні на цьому етапі спостерігали, переважно, задовільний морфологічний стан, як стінки самої сонної пазухи, так і *vasa vasorum*, проте виявлено каріопікноз у поодиноких ендотеліоцитах, явища фіброзу стінок, переважно за рахунок адвентиції.

Дослідження ділянки сонної пазухи експериментальних тварин після 8 тижнів споживання глютамаму натрію з подальшою його відміною, що тривала впродовж 2 тижнів, компенсаторних процесів не виявило. Спостерігали виражену деструкцію ендотелію, набряк сполучної тканини периваскулярно і в товщі соного клубочка, гіперемію судин мікроциркуляторного русла, зокрема венул і капілярів, а також виражений фіброз артеріол. Окрім того, продовжувалося накопичення жиру в адвентиції макро- і мікросудин. Щодо морфометричних параметрів, не було виявлено позитивної динаміки їхніх значень, порівняно з показниками тварин, які

споживали глютамат натрію впродовж 8 тижнів без подальшої його відміни: наростав фіброз судинної стінки, в сонному гломусі прогресували потовщення сполучнотканинних прошарків і зменшення відносної площі його клубочків. При електронно-мікроскопічному дослідженні виявляли потовщення стінки сонної пазухи, особливо за рахунок інтими і адвентиції, причому в інтимі переважали ознаки проліферації, поліморфізм і деструкція ядер ендотеліоцитів, виражені випини цитоплазматичної мембрани в просвіт судини, а в медії відмічали вакуольну дистрофію міоцитів.

Дослідження структурних змін сонної пазухи білого щура за умов дії глютамату натрію в динаміці та після його відміни має суттєве практичне значення для встановлення характеру, вираженості та зворотності його ушкоджуючої дії на структури сонної пазухи і сонного клубочка, а також для розуміння ролі глютамату натрію в патогенезі морфологічних змін, які служать підґрунтям розвитку порушень кровопостачання головного мозку. Ці аспекти становлять інтерес для морфологів, неврологів, судинних хірургів, терапевтів і дієтологів. Отримані результати є морфологічною основою для розробки нових методів профілактики та лікування патологічних станів, пов'язаних із порушеннями структурної організації сонних артерій, що виникають на тлі споживання глютамату натрію у пацієнтів з атеросклерозом, надлишковою масою тіла, порушеннями ліпідного обміну та супутніми патологічними станами.

Отже, у проведеному анатомічному дослідженні вирішена актуальна проблема сучасної морфології – встановлення особливостей змін структурної організації сонної пазухи, сонного клубочка та судин мікроциркуляторного русла у щурів-самців під впливом глютамату натрію та за умов його відміни, що є підґрунтям для розробки профілактичних, діагностичних та лікувальних заходів у пацієнтів з ознаками екстракраніальних патологічних змін сонних артерій, зокрема зони їх біфуркації, на тлі тривалого споживання вказаної харчової добавки.

**Ключові слова:** судини, сонна пазуха, сонний гломус, структурна організація, глутамат натрію, експеримент.

### ABSTRACT

*Sodomora O.O.* Structural organization of the carotid sinus under the influence of monosodium glutamate in experimental setting. – Qualification research paper. Manuscript copyright.

A thesis for a Doctor of Philosophy Degree in specialty 222 – Medicine (22 – Health care). – Danylo Halytskyi Lviv National Medical University Ministry of Healthcare of Ukraine, Lviv, 2023.

The thesis paper studies the peculiarities of changes in the structural organization of the carotid sinus of male albino rats under the influence of monosodium glutamate and following its withdrawal in experimental setting.

For the first time, a comprehensive morphological study of the carotid sinus and adjacent structures, namely the carotid sinus wall and carotid glomus, in white male albino rats subjected to oral administration of monosodium glutamate with subsequent withdrawal was conducted. The study was performed on 115 adult male albino rats with the initial body weight of 180-190 g that were divided into study group and control group. Histologic, morphometric, statistical and electron microscopy study methods were used. For the first time, morphometric data on structural changes of carotid sinus wall and carotid glomus at 4, 6, 8 weeks of monosodium glutamate oral administration and 2 weeks into its withdrawal preceded by 4-week-long and 8-week-long oral consumption periods were obtained. New morphometric data on the structural components of the carotid sinus included thickness of intima, media and adventitia of the carotid sinus vascular wall, relative square area of carotid glomus clusters as well as thickness of carotid glomus connective tissue stromal stripes of the male albino rats during the 8-week-long monosodium glutamate oral administration and 2 weeks following its withdrawal with preceding 4- and 8-week-long periods of consumption.

It was discovered that initial signs of monosodium glutamate effects on the structural organization of carotid sinus wall and carotid glomus first appeared 4 weeks into its oral administration. These changes were partially reversible in case of monosodium glutamate withdrawal at this stage. At the end of week 4 of regular monosodium glutamate consumption moderate edema of the vascular wall, fibrosis and hyperemia of the adventitial capillaries, diminished number of glomus cells in carotid glomus clusters as well as thickening of its connective tissue stripes were observed. Morphometric studies revealed all layers-related significant increase in the vascular wall sickness (intima by 58.19%, media by 29.63%, adventitia by 7.82%), decrease in arterioles of vasa vasorum diameter (21.42%) with increase of venules and capillaries size (29.06% and 32.5% respectively), diminishing of the relative area of carotid glomus clusters (25.01%) as well as increase in sickness of its connective tissue stromal stripes (22.37%). Electron microscopy demonstrated signs of hypoxic damage of the endotheliocytes, i.e. cytoplasmatic membrane microvilli, changes of nuclei shape in the endotheliocytes and myocytes with predominantly peripheral chromatin distribution and nucleoli disappearance in some nuclei along with uneven thickening of adventitial collagen fibers. Similar changes were noted in the microcirculatory vessels of the carotid glomus.

6 weeks into the experiment, structural changes of the carotid sinus wall and carotid glomus gradually increased. Internal elastic membrane multiplication and folding, endotheliocytes detachment as well as lysis of some endothelial cells were noted, along with uneven thickening of media elastic fibers and their local disintegration, as well as white fat accumulation perivascularly and in the carotid glomus area. Nerves disorganisation and microcirculatory vessels widening were also noted. Morphometric studies 6 weeks into the experiment demonstrated continued thickening of the vascular wall, decrease of the arterioles diameter and increase in the diameter of capillaries and venules along with carotid glomus stroma stripes thickening and decrease in the area of clusters. Electron microscopy revealed nuclei fragmentation and apoptosis of some endotheliocytes and

myocytes, edema and local disorganisation of adventitial collagen fibers with notable presence of white fat as well as poikilocytosis of erythrocytes seen in the microvascular lumen, as well as thrombosis and hyperemia of carotid glomus vessels.

8 weeks into the experiment, histologic structure of the carotid sinus wall was characterized by a notable increase of fatty tissue amount in the perivascular space as well as in the carotid bifurcation area and within the carotid glomus, irregularity of vascular wall, particularly in media, connective tissue thickening, microvascular hyperemia, degranulation of type I glomus cells and mastocytes presence in the infiltrate. Morphometric studies revealed notable thickening of all layers of the vascular wall, pronounced decrease of arterioles diameter and increase of venules and capillaries diameters compared to the results at the 6<sup>th</sup> week of the experiment, as well as increase in the carotid glomus stromal connective tissue thickness and decrease in the relative area of glomus clusters. Electron microscopy studies showed considerably damaged endotheliocytes, media collagen fibers irregularities, myocytes kariopiknosis and apoptosis, impaired integrity of the elastic membranes as well as signs of sclerosis and fatty transformation in the adventitia of the carotid sinus wall, signs of endotheliocytes edema, peripheral positioning of chromatin in their nuclei, fragmentation and dilation of the endoplasmatic reticulum and Golgi apparatus as well as dissolution of mitochondrial matrix.

For the first time a connection between the duration of monosodium glutamate consumption with subsequent withdrawal and dynamics as well as character of structural changes of carotid sinus was established. The morphologic changes were assessed two weeks after the withdrawal and switching to regular vivarium diet following 4- or 8-week-long period of monosodium glutamate consumption. It was noticed that, in case of withdrawal following 4-week-long consumption, partial restoration of the carotid sinus wall structure was observed, however, after 8-week-long monosodium glutamate consumption period no

compensatory processes were registered while pathologic changes continued to progress.

In case of monosodium glutamate withdrawal following 4-week-long consumption, edema of the carotid wall sinus as well as fibrosis and hyperemia of the adventitial capillares persisted, and some diapedesis bleedings were noted. Morphometric studies demonstrated partial improvements of the carotis sinus wall thickness parameters. Electron microscopy at this stage revealed predominantly normal appearance of carotid sinus structural elements and vasa vasorum, however some endotheliocytes still showed signs of karyopiknosis and fibrosis of the vascular wall, predominantly in the adventitial layer.

In case of monosodium glutamate withdrawal following 8-week-long exposure, no compensatory changes were observed within 2 weeks. Endothelium destruction was pronounced, perivascular edema as well as parenchymal edema of the carotid glomus were seen, hyperemia of capillaries and venules along with arterioles fibrosis were observed in the microvasculature. Fat continued to accumulate in the adventitia of micro- and macrovessels. Speaking about the morphometric parameters, no improvements were seen in comparison with the previous study group that had been administered glutamate for the duration of 8 weeks, while fibrotic changes progressed in the carotid sinus wall, thickening of the carotid glomus connective tissue stripes along with decrease in the clusters relative area were noted. Electron microscopy revealed thickening of the carotid sinus wall, particularly in its intima and adventitia parts; intima was remarkable for signs of proliferation, polymorphism and destruction of endotheliocytes nuclei as well as pronounced cytoplasmic protrusions, while media showed signs of vacuolated dystrophy of the myocytes.

The study of structural changes of the carotid sinus in albino rats during systematic daily consumption of monosodium glutamate and following its withdrawal has considerable practical value for the establishment of the character, degree and reversibility of monosodium glutamate-related alterations of the carotid

sinus wall and carotid glomus, as well as for understanding the role of monosodium glutamate in the pathogenesis of morphologic changes that comprise the background for cerebral perfusion impairment. These aspects are of interest for morphologists, neurologists, vascular surgeons, general practitioners and dietologists. The results obtained are a morphological base for the development of new prevention and treatment methods when it comes to pathologic conditions that involve structural impairment of the carotid arteries related to monosodium glutamate intake in patients with atherosclerosis, increased body weight, lipid metabolism abnormalities and other comorbidities.

Therefore, a relevant problem of the contemporary morphology was solved in our anatomic study, i.e. determination of features of carotis sinus, carotid glomus and adjacent microvasculature structural changes in male albino rats under the influence of monosodium glutamate consumption and following its withdrawal. This is the basis for development of preventive, diagnostic and treatment approaches in patients with extracranial carotid arteries abnormalities, particularly in the area of carotid bifurcation, in the setting of long-standing monosodium glutamate consumption.

**Key words:** vessels, carotid sinus, carotid glomus, structural organization, monosodium glutamate, experiment.

#### **Список публікацій здобувача за темою дисертації:**

1. Сodomora OO. Структурна організація сонної пазухи на ранніх етапах впливу глутамату натрію в експерименті. Вісник проблем біології та медицини. 2022;2(165):156–164. DOI: 10.29254/2077-4214-2022-2-2-165-156-164
2. Сodomora OO. Структурна організація сонної пазухи під впливом глутамату натрію в експерименті: аналіз змін в динаміці. Вісник морфології. 2022;28(3):38–44. [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2022-28\(3\)-06](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2022-28(3)-06)

3. Sodomora O. The Effect of Monosodium Glutamate Consumption on Carotid Sinus Morphology: an Electron Microscopy Experimental Study. Вісник проблем біології та медицини. 2022;4(167):316–321. DOI 10.29254/2077-4214-2022-4-167-316-321
4. Содомора ОО. Морфометрична характеристика стінки сонної пазухи за умов впливу глутамату натрію в експерименті. Вісник морфології. 2023; 29(1):40–46. [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2023-29\(1\)-06](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2023-29(1)-06)
5. Sodomora O, Mateshuk-Vatseba L, Harapko T, Kovalyhn V, Kolishetska M. Morphology of Carotid Sinus Wall under the Influence of Monosodium Glutamate and Following Its Withdrawal: an Experimental Study. European Journal of Anatomy. 2023;27(4):401– 415. <https://doi.org/10.52083/EBSH2762>

**Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів  
дисертації:**

6. Содомора ОО. Порівняльний аналіз структури сонної пазухи людини та лабораторного білого щура. Матеріали науково-практичної конференції «Фундаментальні науки – практичній медицині: морфо-функціональні методи дослідження онтогенетичних перетворень, фізіологічних та метаболічних процесів, змодельованих патологічних станів, при захворюваннях внутрішніх органів (присвяченої 80-річчю з Дня народження професора Шутки Б.В.)». Івано-Франківськ; 30 вересня-2 жовтня 2020:30–33.
7. Содомора ОО. Структурні зміни ділянки сонного гломуса за умов впливу глутамату натрію в експерименті. Матеріали міжнародної мультидисциплінарної наукової інтернет-конференції «Світ наукових досліджень». Україна (Тернопіль) – Польща (Пшеворськ); 29-30 вересня 2022:12(18) <https://www.economy-confer.com.ua/full-article/3857/>.
8. Содомора ОО. Аналіз мікро- та ультраструктурних змін артеріальної стінки ділянки сонної пазухи на ранніх етапах впливу глутамату



натрію в експерименті. Матеріали шостої науково-практичної конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології». Дніпро; 9-11 листопада 2022:138.

9. Содомора ОО. Carotid Sinus Structural Organization at Early Stages of Monosodium Glutamate Consumption: Experimental Study. Матеріали першого Українського міжнародного морфологічного симпозиуму «Новітні досягнення клінічної анатомії і оперативної хірургії в розвитку сучасної медицини і стоматології». Полтава; 16-17 червня 2022:156–164.

10. Содомора ОО. Роль глутамату натрію в індукції альтерації клітин сонного гломуса в експерименті. Матеріали XIII Міжнародної науково-практичної конференції «Information activity as a component of science development». Едмонтон, Канада; 4-7 квітня 2023:272-274.

11. Матешук-Вацеба ЛР, Содомора ОО, Джура ОР, Ващенко МІ, Святоцька ЛО. Тканині реакції мікро- та макросудин на тривале споживання глутамату натрію в експерименті. Tissue Reactions in the Norm, Experiment and Clinic. All-Ukrainian scientific and practical conference with international participation dedicated to the memory of professor Yu. V. Chaikovsky. Kyiv, June 8-9, 2023:126.

#### **Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:**

12. Содомора ОО. Глутамат натрію: механізми впливу і роль у розвитку структурних змін органів та систем (огляд літератури). Український журнал медицини, біології та спорту. 2022;7(2):40–48. DOI: 10.26693/jmbs07.02.040

13. Гарапко ТВ, Матешук-Вацеба ЛР, Головацький АС, Содомора ОО. Зміни структурної організації селезінки за умов впливу глутамату натрію та після його відміни. Art of Medicine. 2021;1(17):11–17. DOI:10.21802/artm.2021.1.17.11.

#### **Патенти:**

14. Матешук-Вацеба ЛР, Содомора ОО та ін. винахідники; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, патентовласник. Спосіб моделювання експериментального аліментарного ожиріння опосередкованим впливом глютаму натрію. Патент України на корисну модель UA 144191 U G09B 23/28 (2006.01), G01N 33/50 (2006.01). №2020 02310; заявл. 09.04.2020 р., опубл. 10.09.2020 Бюл. №17.

## ЗМІСТ

<b>ВСТУП</b> .....	17
<b>РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ АСПЕКТИ МОРФОЛОГІЇ СОННОЇ ПАЗУХИ В НОРМІ ТА ПАТОЛОГІЇ. ГЛУТАМАТ НАТРІЮ: МЕХАНІЗМИ ВПЛИВУ І РОЛЬ У РОЗВИТКУ СТРУКТУРНИХ ЗМІН ОРГАНІВ ТА СИСТЕМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)</b> .....	25
1.1. Структурна організація сонної пазухи людини та експериментальних тварин у нормі та за умов впливу патогенних чинників.....	25
1.2. Роль глутамату натрію в розвитку системних порушень.....	41
1.3. Структурні зміни органів та систем при дії глутамату натрію та генотоксична дія глутамату натрію.....	45
<b>РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ</b> .....	52
2.1. Постановка дослідів і об'єкт дослідження.....	52
2.2. Методи дослідження.....	54
2.2.1. Гістологічне дослідження стінки сонної пазухи і сонного клубочка білих щурів.....	55
2.2.2. Морфометрія структурних компонентів стінки сонної пазухи і сонного клубочка білих щурів.....	57
2.2.3. Електронно-мікроскопічне дослідження структурних компонентів стінки сонної пазухи і сонного клубочка білих щурів.....	58
2.2.4. Статистичне опрацювання результатів дослідження.....	58
2.2.5. Моделювання експериментального впливу глутамату натрію на організм білих щурів самців репродуктивного віку. ....	59
<b>РОЗДІЛ 3. СТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ СОННОЇ ПАЗУХИ БІЛИХ ЩУРІВ САМЦІВ РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ В НОРМІ ТА ЇЇ ЗМІНИ ПРИ ТРИВАЛОМУ ВПЛИВІ ГЛУТАМАТУ НАТРІЮ ТА ЙОГО ВІДМІНИ</b> .....	61

3.1. Гістологічна, морфометрична та електронно-мікроскопічна характеристика структурних компонентів стінки та сонного клубочка сонної пазухи інтактних білих щурів самців репродуктивного віку .....	61
3.2. Мікроскопічні, морфометричні та субмікроскопічні зміни структурних компонентів стінки та сонного клубочка сонної пазухи внаслідок впливу на організм глутамату натрію в експерименті .....	72
3.3. Особливості структурної організації та морфометричних показників стінки та сонного клубочка сонної пазухи після відміни глутамату натрію в експерименті з попереднім його впливом впродовж чотирьох та восьми тижнів.....	112
<b>АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....</b>	<b>140</b>
<b>ВИСНОВКИ.....</b>	<b>151</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....</b>	<b>155</b>
<b>ДОДАТКИ.....</b>	<b>180</b>

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Серцево-судинні захворювання завдяки своїй поширеності, а також чільному місцю в структурі смертності є істотною медико-соціальною проблемою [1, 2]. Мозковий інсульт посідає 5-те місце серед причин смертності та є провідною причиною інвалідності [3]. Патогенетичною підставою виникнення морфологічних змін тканин і органів часто є мікро- та макроангіопатії, які зумовлюють порушення трофіки тканин і, як наслідок, їхню структурну перебудову [4]. Приблизно 85 % серед усіх інсультів складають ішемічні інсульти, близько 20 % з них спричинені екстракраніальною патологією внутрішніх сонних артерій [5]. Атеросклеротична бляшка часто виникає в зоні сонної пазухи, особливо в ділянці невеликого розширення внутрішньої сонної артерії, що розташоване найчастіше безпосередньо краніальніше біфуркації загальної сонної артерії і є важливою структурою, яка задіяна в регуляції гемодинаміки. Морфологічні зміни ділянки сонної пазухи можуть прискорювати формування атеросклеротичної бляшки, що, в свою чергу, найчастіше призводить до інсультів у пацієнтів без інших відомих серцево-судинних ризиків [6].

Серед усіх чинників, що мають вплив на розвиток патології сонних артерій, чільне місце посідає аліментарний, причому як кількісний, так і якісний склад їжі мають істотне значення. У цьому контексті особливий інтерес викликає глутамат натрію – поширена харчова добавка, яка дозволена до використання у багатьох країнах, вважається відносно безпечною і широко застосовується для поліпшення органолептичних властивостей їжі як для дорослих, так і для дітей. Згідно даних Європейського наглядової ради з безпеки їжі (EFSA), прийнятна групова добова доза глутамату натрію була встановлена на рівні 30 мг/кг у перерахунку на глутамінову кислоту, однак в більшості популяційних груп добове споживання глутамату натрію не тільки значно перевищує цей рівень, але в деяких з них є навіть вищим від доз, які

викликають небажані ефекти у людей [7]. На цей час Європейська наглядова рада планує перегляд максимально дозволених до споживання добових доз глутамату натрію. Незважаючи на важливу роль глутамату натрію в розвитку певних патологічних станів, його вплив на структуру і функцію судинного русла, зокрема сонних артерій і сонної пазухи, вивчений недостатньо. Однак в науковій літературі описана роль глутамату натрію в розвитку ожиріння і гіпертонічної хвороби [8], хвороби Альцгеймера [9] та ерозій шлунку [10]. Було також показано зв'язок між споживанням глутамату натрію і проявами токсичних ефектів у тканинах лімфатичних вузлів [11], товстої кишки [12], печінки [13], репродуктивної системи [14]. Повідомлялося і про здатність глутамату натрію викликати оксидативний стрес у клітинах міокарда, що характеризувалося підвищенням рівнів маркерних ензимів [15]. Відомо також, що глутамат натрію здатен індукувати ожиріння і підвищення рівня холестерину, що може призводити до збільшення ризику серцево-судинних подій [16]. Описана роль глутамату натрію в індукції ендотеліальної дисфункції [17], розвитку токсичних уражень печінки та ушкодженні ДНК [18] і навіть психічних розладів [19]. При вживанні глутамату натрію паралельно підвищується споживання їжі, вважається, що це пов'язане із функціональними змінами в ЦНС, зокрема в центрі насичення, що розташований в таламусі [20]. Це призводить до збільшення маси тіла та розвитку ожиріння, що своєю чергою негативно впливає на структуру і функцію серця [21, 22], сприяє метаболічним порушенням, які також мають безпосередній негативний вплив на органи серцево-судинної системи [23]. Важливими чинниками у цьому контексті є прояви ушкодження стінки судин внаслідок безпосереднього токсичного впливу оксидативного стресу [24], причому порушення структурної організації виникають не лише на рівні інтими судини [25], але і в медії та адвентиції [26], що внаслідок порушення кровопостачання може спричинити ушкодження інших органів і систем [27].

З огляду на вказане вище, вивчення шляхів впливу глутамату натрію на морфологію стінки судин, зокрема стінки сонної пазухи, має важливе значення для встановлення механізмів його дії, характеру структурних змін, а також виявлення можливих модифікуючих чинників, що послаблюють або модулюють цей вплив, адже екстракраніальна патологія сонних артерій займає чільне місце в структурі патогенетичних змін, що є підґрунтям розвитку порушень мозкового кровообігу [28].

Таким чином, наявна низка невирішених питань щодо проблем структурної організації сонних артерій, зокрема ділянки сонної пазухи, при вживанні глутамату натрію, а також профілактики виникнення морфо-функціональних порушень внаслідок систематичного впливу цієї харчової добавки на організм.

На сьогодні відсутні наукові публікації, рекомендації для практичних лікарів, працівників науково-дослідних установ і лабораторій, які окреслювали б порушене питання.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є частиною планової науково-дослідної роботи кафедри нормальної анатомії та кафедри оперативної хірургії з топографічною анатомією "Морфо-функціональні особливості органів у пре- та постнатальному періодах онтогенезу, при впливі опіоїдів, харчових добавок, реконструктивних операціях та ожирінні", № державної реєстрації 0120U002129. Дисертант є виконавцем фрагментів вказаної НДР. Тема дисертації затверджена на засіданні Вченої ради Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол №3 від 13.11.2019 року).

**Мета дослідження** – встановити особливості структурної організації сонної пазухи за умов уведення в харчовий раціон глутамату натрію в експерименті.

**Завдання дослідження:**

1. Встановити особливості структурної організації стінки сонної пазухи та сонного клубочка білого щура самця репродуктивного віку в нормі.
2. Визначити гістологічні, ультраструктурні та якісно-кількісні зміни компонентів стінки сонної пазухи та сонного клубочка білого щура за умов споживання глютамату натрію впродовж 4 тижнів.
3. З'ясувати особливості змін структурної організації та морфометричних параметрів сонної пазухи білого щура за впливу глютамату натрію впродовж 6 тижнів.
4. Прослідкувати динаміку гістологічних, ультраструктурних та якісно-кількісних змін компонентів стінки сонної пазухи та сонного клубочка білого щура за умов споживання глютамату натрію впродовж 8 тижнів.
5. Встановити особливості змін мікро- та субмікроскопічних, а також морфометричних параметрів структурних компонентів сонної пазухи білого щура через 2 тижні після відміни глютамату натрію з попереднім його впливом впродовж 4 тижнів.
6. З'ясувати морфологічний та морфометричний стан структурної організації стінки сонної пазухи та сонного клубочка білого щура за умов споживання глютамату натрію впродовж 8 тижнів з наступною 2-тижневою його відміною.

*Об'єкт дослідження* – морфо-функціональний стан стінки сонної пазухи та сонного клубочка білого щура самця репродуктивного віку.

*Предмет дослідження* – структурні зміни стінки сонної пазухи та сонного клубочка білого щура самця репродуктивного віку під дією глютамату натрію і після його відміни.

*Методи дослідження:* гістологічні – для вивчення мікроструктури компонентів сонної пазухи білого щура за умов впливу глютамату натрію в динаміці та після його відміни; електронно-мікроскопічні – для вивчення ультраструктури компонентів сонної пазухи білого щура за умов впливу



глутамату натрію в динаміці та після його відміни; морфометричні та статистичні методи дослідження для аналізу якісно-кількісних змін структурних компонентів сонної пазухи білого щура, порівняльного аналізу і систематизації даних отриманих на різних етапах експерименту.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше проведено комплексне морфологічне дослідження сонної пазухи білого щура самця репродуктивного віку за умов тривалої дії глутамату натрію, а також після його відміни. Вперше отримано дані щодо морфологічних змін структури сонної пазухи на різних етапах експерименту (через 4, 6 та 8 тижнів впливу глутамату натрію, а також через 2 тижні після відміни з попередніми чотирити- та восьмитижневим періодами його впливу). Встановлено, що перші структурні зміни компонентів сонної пазухи, що можуть бути наслідком впливу глутамату натрію, виникають вже через чотири тижні його споживання.

Вперше отримано нові морфометричні дані щодо аналізу структурних компонентів сонної пазухи: товщина інтими, медії та адвентиції стінки сонної пазухи, діаметр артеріол, венул і капілярів гемомікроциркуляторного русла стінки сонної пазухи, а також відносна площа клубочків сонного гломуса і товщина його сполучнотканинних прошарків у білого щура самця репродуктивного віку в динаміці 8-тижневого впливу глутамату натрію, а також через 2 тижні після його відміни з попередніми чотирити- та восьмитижневим періодами впливу.

Вперше проаналізовано безпечність застосування глутамату натрію впродовж 4-8 тижнів на прикладі сонної пазухи. Описано деструктивно-дегенеративні зміни через 4 тижні введення, які по завершенню двотижневого періоду відміни лише частково компенсуються, та глибокі деструктивно-дегенеративні зміни через 8 тижнів введення глутамату натрію без ознак компенсації через два тижні його відміни.

Вперше встановлено зв'язок між тривалістю впливу глютамаму натрію та ступенем вираженості компенсаторних і регенеративних змін після його відміни у білих щурів. Через вісім тижнів споживання глютамаму натрію розвиваються глибокі деструктивно-дегенеративні зміни структурних компонентів сонної пазухи, які мають практично необоротний характер по завершенню двох тижнів спостереження, незважаючи на відміну глютамаму натрію, в той час як при його відміні після попереднього чотиритижневого споживання виявлено часткову позитивну динаміку структурних змін досліджуваної ділянки через два тижні спостереження.

**Практичне значення отриманих результатів.** Дослідження структурних змін сонної пазухи білого щура самця репродуктивного віку за умов впливу глютамаму натрію в динаміці та після його відміни, безперечно, має суттєве практичне значення як в медичному, так і в соціальному аспекті для морфологів, терапевтів, кардіологів, ендокринологів та сімейних лікарів. Отримані результати є морфологічною основою для розробки нових методів профілактики та лікування як патологічних змін стінки сонної пазухи, так і системних порушень метаболізму ліпідного обміну у пацієнтів, що вживають у їжу глютамаму натрію і, як наслідок, мають ознаки надлишку маси тіла, а також для лікування пацієнтів із ожирінням, атеросклерозом, метаболічним синдромом.

**Впровадження результатів дослідження.** Основні положення та висновки дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес і науково-дослідну роботу кафедри анатомії людини (затв. 02 червня 2023 р.), кафедри оперативної хірургії та клінічної анатомії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (затв. 12 червня 2023 р.), кафедри анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії (затв. 28 квітня 2023 р.), кафедри анатомії людини імені М. Г. Туркевича Буковинського державного медичного університету (затв. 19 червня 2023 р.), кафедри анатомії людини (затв. 10 травня 2023 р.) та кафедри анатомії з клінічною

анатомією та оперативною хірургією ЗВО Полтавського державного медичного університету (затв. 18 травня 2023 р.), кафедри оперативної хірургії та клінічної анатомії (затв. 12 квітня 2023 р.) та кафедри анатомії людини Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського (затв. 15 травня 2023 р.), кафедри анатомії людини Івано-Франківського національного медичного університету (затв. 15 травня 2023 р.), кафедри нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (затв. 12 червня 2023 р.), кафедри морфології Медичного інституту Сумського державного університету (затв. 19 червня 2023 р.), кафедри анатомії людини та гістології медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (затв. 22 травня 2023 р.).

**Особистий внесок здобувача.** Дисертантом самостійно виконано всі етапи планування дисертації та інформаційно-патентного пошуку, сформульовано мету та завдання, опановано методи дослідження, проведено всі етапи експерименту та забір матеріалів, виконано морфологічні дослідження. Інтерпретацію отриманих результатів, формулювання узагальнень, обґрунтувань та висновків проведено разом з науковим керівником. В опублікованих наукових працях реалізовані наукові ідеї здобувача. Дисертаційна робота виконана на базі кафедри нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

**Апробація результатів дисертації.** Основні наукові положення, висновки дисертації висвітлено та обговорено на засіданнях кафедри нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, науково-практичній конференції «Фундаментальні науки – практичній медицині: морфо-функціональні методи дослідження онтогенетичних перетворень, фізіологічних та метаболічних процесів, змодельованих патологічних станів, при захворюваннях внутрішніх

органів (присвяченої 80-річчю з Дня народження професора Шутки Б.В.)» (Івано-Франківськ, 2020), мультидисциплінарній науковій інтернет-конференції «Світ наукових досліджень» (Тернопіль-Пшеворськ, 2022), шостій науково-практичній конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (Дніпро, 2022), першому Українському міжнародному морфологічного симпозіумі «Новітні досягнення клінічної анатомії і оперативної хірургії в розвитку сучасної медицини і стоматології» (Полтава, 2022), XIII Міжнародній науково-практичній конференції «Information activity as a component of science development» (Едмонтон, Канада, 2023), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій пам'яті професора Ю. Б. Чайковського «Тканинні реакції в нормі, експерименті та клініці» (Київ, 2023).

**Публікації.** За результатами дисертаційної роботи опубліковано 14 наукових праць, з яких 6 статей надруковано у фахових наукових виданнях України, 1 стаття – у фаховому науковому закордонному виданні, включеному до міжнародної наукометричної бази «Scopus» (Іспанія), 6 тез – у збірниках наукових праць, матеріалах і тезах конференцій, 1 патент на корисну модель (у співавторстві).

**Структура і обсяг дисертації.** Дисертаційну роботу викладено українською мовою на 196 сторінках друкованого тексту, із них 138 сторінок основного тексту. Дисертація містить такі розділи: вступ, аналітичний огляд літератури, матеріал і методи дослідження, розділ із результатами власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, список використаних джерел, додатки. Список використаних джерел літератури складається з 214 посилань, з яких 21 надруковані кирилицею і 193 латиницею. Дисертація ілюстрована 56 рисунками і 12 таблицями.

**РОЗДІЛ 1**  
**ГЛУТАМАТ НАТРИЮ: МЕХАНІЗМИ ВПЛИВУ І РОЛЬ У**  
**РОЗВИТКУ СТРУКТУРНИХ ЗМІН ОРГАНІВ ТА СИСТЕМ**  
**(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

**1.1. Структурна організація сонної пазухи людини та експериментальних тварин у нормі та за умов впливу патогенних чинників**

Сонна пазуха у людини являє собою нейросудинне утворення, що представлене розширенням у зоні біфуркації загальної сонної артерії безпосередньо біля місця відходження внутрішньої сонної артерії, а саме в проксимальній частині сегменту C1 згідно загально прийнятої класифікації сегментів внутрішньої сонної артерії за Бутильєром [29]. Переважно права загальна сонна артерія відходить від плечоголового стовбура, а ліва – від дуги аорти, хоча досить часто трапляються випадки варіантної анатомії гілок дуги аорти в загальній популяції, як, наприклад, самостійне відгалуження правих загальної сонної та підключичної артерій (відсутність плечоголового стовбура). В нормі біфуркація загальної сонної артерії розташована на рівні верхнього краю щитоподібного хряща, але можливі інші анатомічні варіанти її розташування, зокрема високе розташування біфуркації, множинне розгалуження загальної сонної артерії, подвійна внутрішня сонна артерія [30, 31]. Стінка сонної пазухи при гістологічному дослідженні має тришарову будову і складається з внутрішнього шару – інтими, представленій ендотеліоцитами, розташованими на базальній мембрані, середнього – медії, в склад якої входять гладкі міоцити та еластичні мембрани, та зовнішнього – адвентиції, представленого сполучною тканиною, нервами і судинами. Кровообіг стінки сонної пазухи здійснюється судинами мікроциркуляторного русла (*vasa vasorum*). Іннервується сонна пазуха нервом сонної пазухи, відомим також як нерв Герінга – гілкою язикоглоткового нерва (IX пара черепних нервів), який відходить на 1,5 см

дистальніше яремного отвору [32]. В стінці сонної пазухи розташовані барорецептори, чутливі до змін артеріального тиску крові. При збільшенні тиску і розтягненні стінки сонної пазухи, аферентні сигнали від барорецепторів за посередництва язикоглоткового нерва поступають у центри контролю гемодинаміки (вазомоторний, серцево-судинний), розташовані в ядрі сагітального шляху в довгастому мозку, що призводить до активації парасимпатичного впливу та інгібування симпатичного впливу, тоді як еферентні сигнали по волокнах автономних парасимпатичних нервів поступають в серце і судини та сприяють зниженню частоти серцевих скорочень і тону судин, що призводить до зниження системного артеріального тиску. Цей процес має назву рефлексу сонної пазухи (каротидного синуса). Виділяють два типи барорецепторів сонної пазухи: тип 1 (динамічні) містять великі мієлінові волокна і тип 2 (тонічні) містять тонкі мієлінові і безмієлінові волокна [33].

У безпосередній близькості до сонної пазухи розташований сонний клубочок (глобус) – нейроендокринне утворення, що завдяки вираженій васкуляризації та іннервації бере участь в регуляції гемодинаміки і має безпосередній вплив на перфузію головного мозку. Сонний клубочок – паренхіматозний утвір, при гістологічному дослідженні якого виділяють два типи клітин – клубочкові (глобусні) і підтримуючі. Клубочкові клітини містять секреторні гранули і організовані в клубочки, відомі також як кластери, а підтримуючі клітини за своєю структурою нагадують клітини нейроглії, оточують клубочки і сприяють живленню і функціонуванню клубочкових клітин. Строма сонного клубочка представлена сполучною тканиною, в якій розташовані численні судини мікроциркуляторного русла, мієлінові і безмієлінові волокна. Сонний клубочок є невід'ємною структурною частиною сонної пазухи і завдяки своїй вираженій васкуляризації та іннервації, а також численним хеморецепторам сприяє регуляції гемодинаміки і підтримці адекватної перфузії головного мозку [34].

У білого щура, подібно як у людини, внутрішня і зовнішня сонні артерії відгалужуються від загальної сонної артерії. Права загальна сонна артерія є продовженням плечоголовного стовбура, а ліва відходить від дуги аорти. Біфуркація загальної сонної артерії типово розташована за заднім кутом (великий ріг) під'язикової кістки, на 2-4 мм нижче вказаного кута. Внутрішня сонна артерія після відходження від загальної сонної артерії іде поруч із зовнішньою сонною артерією в краніальному напрямку, проте перша розташована дещо глибше. Діаметр внутрішньої сонної артерії практично відповідає такому зовнішньої сонної артерії, а перед входженням у сонний канал перша віддає крилопіднебінну гілку. Розташування нервів та чутливих нервових закінчень у стінці сонної пазухи та в сонному клубочку щурів є подібним до такого у людини [35]. Сонний клубочок містить численні баро- та хемо-рецептори, які відіграють важливу роль в регуляції гемодинаміки [36]. При гістологічному дослідженні стінка обох сонних артерій щура складається із чітко виражених трьох шарів: внутрішнього – інтими, середнього – медії і зовнішнього – адвентиції, в якій присутні дрібні кровоносні судини, відомі як *vasa vasorum*, натомість сонний клубочок представлений двома типами клітин – клубочковими та підтримуючими і має структуру, подібну до такої у людини: клубочкові клітини розташовані в клубочках, які оточені підтримуючими клітинами і стромою, представленою колагеновими волокнами і численними судинами мікроциркуляторного русла та нервовими закінченнями [37].

Анатомічне положення сонної пазухи і тісно пов'язаного з нею сонного клубочка, а також їх виняткове значення в регуляції параметрів системної гемодинаміки і перфузії головного мозку визначають важливу роль будь-яких морфологічних змін і функціональних розладів цих структур у патогенезі порушень мозкового кровообігу. В цьому контексті важливого значення набувають зовнішні чинники, під впливом яких можуть виникати

пошкодження стінки сонної пазухи і сонного клубочка, що, в свою чергу, служить підґрунтям для розвитку численних розладів і патологічних станів.

Одним із найпоширеніших патогенетичних механізмів ушкодження стінки судин є запалення. Ендотеліальна дисфункція, яка розвивається внаслідок запалення, призводить до структурних змін ендотелію, які не тільки позначаються на його функції, але і призводять до морфологічних змін всіх компонентів стінки судини, внаслідок яких порушується деформується просвіт судини. Ендотеліальна дисфункція вважається початковим етапом атерогенезу, що в свою чергу є прекурсором несприятливих кардіоваскулярних подій. В патогенезі ендотеліальної дисфункції значну роль відіграють певні чинники ризику, зокрема артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, паління та ожиріння [38, 39]. У випадку ушкодження змінюється структура і функція ендотеліоцитів. Цей процес, відомий як ендотеліальна активація, запускається за посередництвом різноманітних тригерів, зокрема бактерійних ендотоксинів, запальних цитокінів (фактору некрозу пухлин альфа-TNF, інтерлейкінів та інтерферону гама) або петерном розпізнавання рецепторної активації (pattern recognition receptor activation-PRR) після ідентифікації патоген-асоційованих молекулярних патернів (pathogen-associated molecular patterns-PAMPs) або асоційованих з ушкодженням молекулярних патернів (damage-associated molecular patterns-DAMPs) [40]. Прикладами таких петернів розпізнавання рецепторної активації при розвитку ендотеліальної дисфункції слугують рецептори TLRs (toll-like), які мають подвійну функцію – специфічне зв'язування з лігандом і передавання сигналів, та NLRs (NOD-like), що не мають трансмембранних доменів, однак задіюються на поверхні цитоплазматичної мембрани та ендосомальних мембранах для передачі сигналів [41]. Після запуску петернів розпізнавання рецепторної активації відбувається посилення прозапальної молекулярної експресії, що призводить до розвитку стійкого запалення із усіма можливими місцевими та системними ускладненнями [42].



Ще одним істотним чинником ризику ендотеліальної дисфункції виступає тютюнопаління, а також вживання електронних сигарет [43]. Виявлено, що провідним механізмом ушкодження внутрішнього шару судин, зокрема і сонної пазухи, в цьому випадку є оксидативний стрес. У фаховій літературі описано роль циклооксигеназ, зокрема циклооксигенази 1 (COX1), в активації ендотелію за умов тютюнопаління, а роль останнього в індукції ендотеліальної дисфункції було продемонстровано в багатьох експериментальних дослідженнях. Зокрема, було показано, що тютюнопаління проковує гіперацетилювання супероксиддисмутази 2 (SOD2) та посилює ендотеліальну дисфункцію і разом з ангіотензином II індукує мітохондріальний оксидативний стрес, що сприяє розвитку гіпертензії, і навіть короткотривалий вплив тютюнопаління (протягом лише 2 тижнів) здатен викликати згадані вище зміни, що веде до оксидації кардіоліпіну і порушує процес розслаблення стінок судин [44]. Оксидативний стрес має прямий зв'язок з тютюнопалінням. У клінічних дослідженнях виявлено, що накопичення малондіальдегіду (продукту перикисного окислення ліпідів) у плазмі крові курців було в 2,5 рази вище, тоді як активність антиоксидантної каталази і глутатіонової пероксидази була значно знижена в порівнянні із групою контролю. Прогрес ендотеліальної дисфункції був прямо пов'язаний із тривалістю тютюнопаління, а також із кількістю щоденно вичурених сигарет. Дозозалежність ступеня вираженості ендотеліальної дисфункції, а також її частково оборотний характер після відмови від тютюнопаління підтверджують тісний зв'язок останнього із порушенням функції ендотелію. В дослідженнях показано порушення ендотелій-асоційованої потік-опосередкованої дилатації артерій у курців. Це може бути пов'язане із інактивацією оксиду азоту вільними радикалами через запалення і вивільнення потужних вазоконстрикторів. І, хоча ендотеліальна дисфункція є гострим явищем, вона вважається наслідком хронічного і тривалого впливу нікотину на організм [45]. Окрім доведеного зв'язку між тютюнопалінням та

оксидативним стресом і запаленням, що тісно пов'язані із ушкодженням ендотелію, повідомлялося про здатність тютюнопаління знижувати рівні ліпопротеїдів високої щільності, роль яких в профілактиці прогресування атеросклерозу і зменшенні проявів ендотеліальної дисфункції добре відома. В дослідженнях виявлено, що вже через 3 місяці після відмови від паління відмічається виражена позитивна динаміка, а саме зменшення проявів ендотеліальної дисфункції і покращення еластичності судинної стінки, які, однак, відсутні у курців в разі, якщо вони продовжують палити [46]. Отже, можна зробити висновок про прямий вплив тютюнопаління на захворюваність і смертність від серцево-судинних захворювань з огляду на важливу роль першого в розвитку ендотеліальної дисфункції і оксидативного стресу. Є дані щодо можливої меншої токсичності випарів електронних сигарет, які однак сприяють підвищенню артеріального тиску, оксидативному стресу і розвитку ендотеліальної дисфункції в значній мірі, що також стосується і інших форм паління, які, з огляду на вище зазначене, не можуть вважатися безпечною альтернативою палінню тютюну в контексті впливу на стан інтими артерій, зокрема і сонної пазухи [47].

Морфо-функціональний стан ендотелію, його ушкодження тісно пов'язані із регуляцією тону судин, а також із здатністю їх стінок до релаксації і скорочення. В низці експериментальних досліджень було виявлено складну взаємодію рецепторів та іонних каналів судинної стінки за умов впливу різноманітних хімічних факторів, причому було показано залежність тону судин і їхню здатність до його змін від стану ендотелію [48, 49, 50].

Одним із провідних чинників ризику ушкодження судинної стінки, зокрема і стінки сонних артерій та сонної пазухи, є цукровий діабет, ріст захворюваності на який набув характеру глобальної пандемії. Хворі на цукровий діабет, попри чималі зусилля систем охорони здоров'я в цілому світі, продовжують потерпати від серцево-судинних ускладнень, пов'язаних

із своїм первинним захворюванням. Цукровий діабет також вважається одним із істотних факторів ризику розвитку ендотеліальної дисфункції, зокрема через властивість гіперглікемії спричиняти зниження біодоступності оксиду азоту, а також надмірне утворення кінцевих продуктів глікування з посиленням експресії їхніх рецепторів [51]. У пацієнтів з цукровим діабетом основними механізмами, що сприяють розвитку ендотеліальної дисфункції вважаються хронічна гіперліпідемія, часті флюктуації рівня глюкози в крові, а також зниження продукції оксиду азоту внаслідок селективної інсулінорезистентності. Встановлено, що застосування певних гіпоглікемічних середників (агоністів GLP1-R, інгібіторів SGLT2 та метформіну) має потенціал до покращення морфо-функціонального стану ендотелію за умов цукрового діабету, що відбувається різними шляхами, серед яких, зокрема, незалежний контроль сигнальних шляхів глюкози та інсуліну, наприклад eNOS фосфорилування [52]. Цукровий діабет призводить до надлишкового накопичення колагену в аорті. В сучасній фаховій літературі є повідомлення про значне зниження вмісту колагену в аорті експериментальних тварин після застосування активатора ангіотензин-перетворюючого ферменту 2 (ACE-2) в комбінації із інгібітором стресу ендоміоплазматичної сітки (ЕПС), а отже підвищення рівнів ангіотензин-перетворюючого ферменту, індуковане гіперглікемією, з наступним стресом ЕПС можуть бути причиною накопичення надлишкового колагену в аорті [53].

Встановлено, що ендотелій судин відіграє ключову роль в підтримці гомеостазу і тонусу судин, сприяє регуляції кровотоку і запобігає тромбоутворенню. Ендотелій не лише має вплив на функціональні параметри серцево-судинної системи, але і є ключовою ланкою в багатьох сигнальних шляхах, порушення роботи яких у пацієнтів із цукровим діабетом часто призводить до розладів морфо-функціонального стану стінки судин, зокрема і сонних артерій [54]. Підґрунтям розвитку атеросклерозу, тромбозу та

емболії за умов цукрового діабету є альтерація морфо-функціонального стану ендотеліоцитів та активація ендотелію під впливом гіперглікемії, а також механічного стресу, що впливає на стан інтими, з наступним поглибленням вазомоторної дисфункції, розвитком запалення і активацією експресії проатерогенних генів [55, 56]. Додатковим і не менш значним чинником ризику є порушення ліпідного обміну, які часто супроводжують цукровий діабет як першого, так і другого типу. Ліпопротеїди, особливо низької щільності, мають властивість знижувати біодоступність оксиду азоту, який є потужним вазодилататором, одночасно активуючи прозапальні сигнальні шляхи. Натомість процес відновлення ушкодженого ендотелію напряму залежить від продукції ендотеліального фактора росту А, причому він може уповільнюватися в судинах, де присутній кровотік турбулентного типу [57]. Додатково ушкодження ендотеліоцитів індукують синтез і секрецію компонентів базальної мембрани і факторів згортання крові. Таким чином, у пацієнтів, що страждають на цукровий діабет, поєднання ендотеліальної дисфункції, зниження біодоступності оксиду азоту, зменшення продукції факторів вазодилатації ендотелієм і посилення оксидативного стресу на тлі гіперглікемії та асоційованих з нею біохімічних порушень призводять до порушень тону стінок артерій, розладів кровотоку, гіпертензії і, як наслідок, зростання ризику несприятливих серцево-судинних подій [58, 59, 60].

Відомо, що артеріальна гіпертензія є поширеною коморбідною патологією за умов цукрового діабету. Часті перепади рівня глюкози в крові і супутні морфо-функціональні зміни з боку судинного русла ускладнюють перебіг артеріальної гіпертензії і роблять її рефрактерною до лікування. Сонна пазуха в цілому, як і окремі її структури – судинна стінка і сонний клубочок – мають істотне значення в реалізації механізмів регуляції артеріального тиску як в нормі, так і за умов артеріальної гіпертензії [61]. З огляду на роль сонного клубочка в процесах контролю над глікемією,

метаболическими процесами і симпатичною активністю. Деякі дослідники вважають, що саме він може бути потенційною ціллю при лікуванні цукрового діабету в поєднанні із артеріальною гіпертензією, адже було встановлено, що сонний клубочок бере участь в регуляції метаболічних процесів, а не лише у визначенні газового складу крові, оскільки в ньому було виявлено так звані «метаболічні» рецептори, чутливі до глюкози, які можуть мати опосередкований вплив на рівні глікемії через регуляцію функцій симпатичної нервової системи, причому при денервації сонного клубочка було помічено зниження інсулінової резистентності та непереносимості глюкози в експерименті [62].

Ще одним із важливих аспектів при вивченні порушень структурної організації судинної стінки, зокрема і ендотелію, є артеріальна гіпертензія, адже достеменно відомо про її руйнівний вплив на морфологію судинної стінки, що призводить до ендотеліальної дисфункції. Вивчення ефектів артеріальної гіпертензії на морфо-фізіологічний стан судин часто проводиться на тваринних моделях, зокрема на щурах, фенотип яких було модифіковано для створення стійкої артеріальної гіпертензії [63]. Провідним механізмом при цьому є блокування вазодилататорів, а саме оксиду азоту, вплив якого на судинну стінку добре вивчено. Гіпертензія асоційована із ризиками численних серцево-судинних та нейро-судинних розладів, а отже істотно впливає на захворюваність і смертність. У фаховій літературі описані структурні зміни організації стінок крупних артерій за умов гіпертензії, які полягають в ущільненні всіх шарів стінки судин і ремоделюванні, зміні товщини комплексу інтима-медія і фіброзі адвентиційного шару [64]. Тривале підвищення артеріального тиску призводить до низки механобіологічних ефектів в стінці артерій, які часто проявляються в фенотипових змінах клітин стінки судин, що є відображенням порушень експресії генів у цих клітинах і являє собою підґрунтя для ремоделювання.

Важливу роль в регуляції артеріального тиску відіграє і сонний клубочок, барорецептори якого, передаючи інформацію до центрів регуляції гемодинаміки, запускають рефлекторний механізм адаптації частоти серцевих скорочень і тону судин у відповідь на зміни артеріального тиску [65, 66].

Що стосується запалення в процесі ремоделювання стінки судини, то його роль також є значною, особливо у випадку крупних артерій, до яких належать і сонні артерії. Клітини стінки судин, зокрема ендотеліоцити, гладкі міоцити, фібробласти та макрофаги, є надзвичайно чутливими до механічних змін в своєму середовищі і модифікують експресію власних генів у відповідь на зміни. Прикладом такої реакції може слугувати посилення або послаблення секреції синтази оксиду азоту ендотеліоцитами у відповідь на прискорення або сповільнення току крові, що впливає на регуляцію просвіту судини, а також збільшення місцевої продукції ангіотензину II і фактору росту бета гладкими міоцитами судинної стінки у відповідь на збільшення розтягнення і механічного стресу судини, що надалі призводить до посилення синтезу екстрацелюлярного матриксу і потовщення стінки [67].

Зв'язок гемодинамічних показників і якості перфузії головного мозку із ефектами механічного впливу на сонні артерії, зокрема в зоні їх біфуркації був виявлений у людей, як здорових, так і у хворих з судинними неврологічними розладами, що підкреслює винятково важливу роль барорецепторів та клітинних компонентів стінки сонної пазухи і сонного клубочка в регуляції мозкового кровотоку [68].

Морфологічні зміни ендотелію сонних артерій, зокрема в зоні сонної пазухи, а також структурні зміни середнього шару стінки судини (медії), що виражаються в активації і проліферації ендотелію, змінах його секреторної активності, а також структурних і функціональних змінах гладких міоцитів і перебудові сполучної тканини стінки судин неunikно призводять до зміни розміру просвіту судини і товщини її стінки за рахунок порушення товщини

комплексу інтима-медія. Значними чинниками ризику в цьому контексті виступають метаболічний синдром, ожиріння та артеріальна гіпертензія, причому в дослідженнях було виявлено і підвищення запальних маркерів у таких пацієнтів [69, 70]. Вирізняють також гіпертензію Н-типу, при якій підвищений тиск у пацієнтів поєднується з гіпергомоцистеїнемією; в таких випадках значно зростає ризик розвитку атеросклерозу, від якого часто потерпають саме сонні артерії. За умов гіпертензії Н-типу швидко зростає товщина інтими і медії, зокрема стінок сонних артерій, і підвищується ризик мозкового інсульту внаслідок їх структурної перебудови [71]. Серед коморбідних станів у пацієнтів, що страждають на артеріальну гіпертензію описаний також первинний альдостеронізм, що в поєднанні із несприятливим впливом високого артеріального тиску призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції і збільшення товщини інтима-медія у пацієнтів [72]. В оцінці вираженості і гемодинамічного значення структурної перебудови стінки сонних артерій, доповнюючи стандартне прижиттєве дослідження за допомогою ультразвуку, в дослідженнях використовували також визначення параметрів антиоксидантного статусу і сироваткових рівнів селену як індикаторів потовщення комплексу інтима-медія, що передуює прогресуванню атеросклеротичних змін, виникненню турбулентного кровотоку в сонних артеріях і підвищенню ризику активації тромбоутворення, тобто патогенетичних чинників і передумов гострих порушень мозкового кровообігу [73]. Описано кореляцію між потовщенням комплексу інтима-медія і розвитком гіпертензивної ретинопатії у пацієнтів із артеріальною гіпертензією, що доводить системний характер порушень сигнальних шляхів інтими і медії в стінках судин за умов стресу, спричиненому високим артеріальним тиском [74]. Більше того, у дослідженнях було виявлено, що навіть за умов прегіпертензії при ультразвуковому дослідженні сонних артерій виявляється порушення їх структурної організації, а саме потовщення комплексу інтима-медія, товщина

якого перевищує показники здорової популяції, але є дещо нижчою, ніж у пацієнтів з групи артеріальної гіпертензії [75]. Це дає підстави стверджувати, що стінка сонних артерій є надзвичайно чутливою до ушкоджень, що провокуються підвищеним артеріальним тиском, а процеси активації ендотелію, зміни експресії генів, що регулюють секреторну активність ендотеліоцитів і гладких міоцитів, а також власне структурні зміни в стінці сонних артерій розвиваються досить швидко у відповідь на вплив ушкоджуючих чинників.

Значну роль у виникненні порушень структурної організації сонних артерій, зокрема і сонної пазухи, безперечно, відіграє атеросклероз. В багатьох дослідженнях було висвітлено чинники ризику, які призводять до розвитку атеросклерозу, зокрема це гіперліпідемія, гіпертензія, гіпергомоцистеїнемія, тютюнопаління, метаболічний синдром, гіперурикемія, гіпертригліцеридемія, цукровий діабет тощо. Всі ці чинники демонструють зв'язок із виникненням атеросклеротичного ураження сонних артерій, зокрема і зони їх біфуркації, де розташована сонна пазуха, причому провідними чинниками ризику вважаються гіперліпідемія, гіпергомоцистеїнемія, гіпертензія та гіперурикемія, які навіть за відсутності інших чинників ризику збільшують імовірність атеросклеротичного ураження сонних артерій принаймні на 50%, причому гіпертензія також має здатність індукувати потовщення комплексу інтима–медія, що є провідним механізмом порушення структурної організації стінки сонних артерій [76].

Відомо, що атеросклероз є провідною причиною серцево-судинних захворювань. Формування атеросклеротичної бляшки на поверхні інтими артерії є основним патогенетичним механізмом процесу атеросклеротичного ураження судин, оскільки з часом бляшка змінює свою структуру, може ставати нестабільною і підлягати розриву, який має здатність у поєднанні з тромбозом або без нього призводити до оклюзії ураженої судини та ішемії тканин в її басейні, яка, за умов відсутності швидкої реваскуляризації і



відновлення прохідності ураженої судини, призводить до некрозу тканин в зоні кровопостачання останньої [77], причому в когортних дослідженнях було показано, що ризик серцево-судинних подій в 2,8 разів вищий у осіб з наявними атеросклеротичними бляшками в порівнянні із особами, які таких бляшок не мають [78]. Саме тому формування атеросклеротичної бляшки на внутрішній поверхні стінки судини є істотним чинником ризику розвитку серцево-судинних подій. У дослідженнях було продемонстровано зв'язок товщини комплексу інтима-медія і присутності атеросклеротичних бляшок із метаболічним синдромом і виявлено кореляцію останнього із обома типами ушкодження судин, що було пов'язано із комбінацією гемодинамічних і негемодинамічних чинників, асоційованих із метаболічним синдромом, які сприяли розвитку фіброзу і гіпертрофії стінки судини, а також прогресуванню її атеросклеротичного ураження [79].

Широко відомо, що високожирова дієта сприяє розвитку і прогресуванню атеросклерозу судин, зокрема і сонних артерій. Для вивчення механізмів розвитку атеросклеротичного ураження широко застосовують експериментальні моделі, в тому числі гризунів, зокрема і генно-модифікованих. Нещодавно опубліковано результати одного з таких експериментальних досліджень, що привертають увагу до чинників, які здатні стимулювати прогресування атеросклерозу сонних артерій, зокрема уражень у зоні їхньої біфуркації, навіть у більшій мірі, ніж високожирова дієта. Ідеться про порушення ламінарного кровотоку в сонних артеріях і значне його сповільнення. Уповільнення кровотоку досягалася лігуванням сонної артерії в зоні її біфуркації в дослідній групі тварин, тоді як в контрольній групі не проводили жодних інтервенцій. Через 4 тижні споживання високожирової дієти атеросклеротичне ураження розвинулося в зоні сонної пазухи у тварин обох груп, причому розмір бляшок в обох групах був порівнювано однаковим, проте у тварин дослідної групи виявляли присутність CD4 T лімфоцитів у зоні розташування атеросклеротичних

бляшок в інтимі. У тварин обох груп виявляли присутність нейтрофілів і макрофагів у стінці судин, які свідчили про запалення, а також жирову інфільтрацію медії та ознаки неоваскуляризації інтими. Звертала на себе увагу присутність виражених атеросклеротичних уражень стінки сонної артерії з протилежного (не ліgowаного) боку у тварин дослідної групи [80]. Ці результати експерименту свідчать про те, що порушення кровотоку по сонних артеріях може спричинити розвиток атеросклеротичного ураження і запалення за умов гіперліпідемії навіть скоріше та інтенсивніше, ніж високожирова дієта.

В літературі описано роль тканинного фактора в розвитку атеросклерозу і атеротромбозу. Тканинний фактор присутній в значних кількостях і продукується гладкими міоцитами медії та пінистими клітинами, що походять з макрофагів, а також ендотеліоцитами інтими. Дані, отримані в преклінічних дослідженнях, свідчать про роль аберантної активації коагуляції в атерогенезі. Тим часом, активація тканинного фактора призводить до генерації фактора згортання крові Ха і тромбіну. Таким чином, можна зробити висновок про активну участь клітин атеросклеротично зміненої судинної стінки в утворенні факторів аберантної коагуляції, що призводить до тромбозу судини [81].

Нещодавно J. M. Miano, E. A. Fisher, M. W. Majesky (2021) опублікували нові дані про роль гладких міоцитів судинної стінки в фенотиповій модуляції та диференціації. Новітні методики відслідковування клітинних ліній, РНК секвенування та дослідження людського геному використовуються для покращення розуміння генетичного репрограмування гладких міоцитів судинної стінки до проявів відмінних фенотипів, оскільки було виявлено, що невелика кількість гладких міоцитів можуть змінюватися в перехідні плюрипотентні клітини, що здатні спричинити дестабілізацію атеросклеротичних бляшок через запалення і кальцифікацію або їх стабілізацію шляхом депонування колагенового матриксу [82].

Зацікавлення викликає дослідження ролі ожиріння у виникненні структурних і функціональних порушень судин, зокрема і сонних артерій. Існує тісний зв'язок між атеросклерозом сонних артерій, підвищеною масою тіла і цукровим діабетом [83, 84]. Також в дослідженнях було підтверджено покращення структури і функцій серця і сонних артерій після баріатричних операцій, що свідчить не тільки про причинно-наслідковий зв'язок, але і про частково оборотний характер серцево-судинних змін на тлі ожиріння [85,86]. Особливу увагу приділяла наукова спільнота особливостям перебігу ожиріння і супутніх патологій в когорті молодих пацієнтів, підлітків і дітей. Так, було описано зв'язок хропіння та нічного апное у молодих осіб із надлишковою масою тіла із посиленням ремоделювання сонних артерій [87]. Описано також ризики, пов'язані із ураженнями таргетних органів на тлі кардіометаболічного синдрому та гіпертензії у молодих пацієнтів, причому було виявлено, що в порівнянні із нормотензивними однолітками, у перших значно більше був виражений жировий стеатоз печінки, швидше розвивалися інсулінорезистентність і були виражені ушкодження таргетних органів [89, 90]. Істотними були і зміни товщини інтими-медії у пацієнтів цієї вікової групи, що можна пояснити активацією і проліферацією ендотелію і змінами з боку гладких міоцитів медії за умов ожиріння, а також цукрового діабету [91, 92, 93]. Звертало на себе увагу і виражене прискорення розвитку вікових змін судин у підлітків з ожирінням та цукровим діабетом [94].

З огляду на пряму залежність функції органу від його структури, надзвичайно важливим морфологічним явищем в контексті впливу зовнішніх і внутрішніх чинників є судинна жорсткість, – сурогатний показник серцево-судинних захворювань, що характеризується швидкістю пульсової хвилі (pulse wave velocity – PWV) та індексом аугментації (augmentation index Aix) і зростає пропорційно зниженню еластичності стінки артерій, зокрема сонних, внаслідок структурної перебудови, запалення і фіброзу, що призводить до збільшення периферичного опору судин. Цей прояв судинної дисфункції

описаний за умов ожиріння і цукрового діабету [95], дисліпідемії в поєднанні з гіперглікемією [96], а також у молодих пацієнтів з артеріальною гіпертензією, збільшеною м'язовою масою та інсулінорезистентністю [97, 98]. Зміна еластичності стінки судин із збільшенням її жорсткості тісно пов'язана із багатьма хронічними захворюваннями, зокрема було показано зв'язок судинної жорсткості із прогресуванням хронічної ниркової недостатності [99], із системним червоним вовчаком [100], за умов прогресуючої жирової дистрофії печінки [101], у пацієнтів з атеросклерозом і псоріатичним артритом [102], за наявності хронічних ревматоїдних захворювань, хоча характер зв'язку в останньому випадку до кінця не зрозумілий, адже наразі достеменно невідомо, чи зростання судинної жорсткості сприяє прогресу основного захворювання, чи ревматичні хвороби підвищують судинну жорсткість внаслідок ураження стінок артерій [103]. Описано також зміни судинної жорсткості при захворюваннях щитоподібної і прищитоподібних залоз [104] та у пацієнтів із хронічним запальним ураженням кишки [105].

Однак структурна перебудова стінок судин виникає не тільки за умов хронічних запальних і незапальних захворювань, вона також може індукуватися токсичним впливом хімічних середників, зокрема медичних препаратів, які використовуються в поліхіміотерапії злоякісних новоутворів. Так, застосування низки препаратів цієї групи пов'язане із підвищеним розвитком судинних ускладнень і виникненням кардіоваскулярних подій внаслідок токсичного ушкодження судинної стінки та її структурної перебудови [106, 107, 108].

Новими є дані щодо підвищення судинної жорсткості у пацієнтів з інфекцією COVID-19. Згідно сучасних даних, ендотеліальна дисфункція є ключовою ланкою в патогенезі поліорганного ураження при COVID-19. Як пряме ушкодження ендотеліоцитів вірусом, так і наслідки системного запалення відіграють важливу роль в ушкодження інтими судин. Саме із

ступенем вираженості ендотеліальної дисфункції корелює важкість перебігу інфекції COVID-19. Вважається, що ушкодження ендотелію при COVID-19 відбувається внаслідок субінтимального запалення, крововиливів і тромбозу, порушень судинного тонуусу, набряку і збільшення рівнів матричної металопротеїнази, що призводить до структурного ремоделювання судин [109]. Відтак, підвищена жорсткість крупних судин може довго персистувати після зникнення симптомів захворювання і призводити до фіброзу, описаного серед віддалених наслідків COVID-19, адже саме вона є судинним біомаркером хронічного запалення [110].

Таким чином, можна зробити висновок, що від структурної цілісності стінки сонних артерій, зокрема сонної пазухи, а також сонного клубочка напряду залежать функції цих ключових для регуляції системної гемодинаміки, а також для перфузії головного мозку органів. Вивчення чинників, які можуть впливати на їх структурну організацію, має винятково важливе клінічне значення в контексті профілактики і лікування численних патологій, зокрема мозкового інсульту, атеросклерозу і артеріальної гіпертензії, а розуміння їх структурної організації практикуючими лікарями є підґрунтям для формування ефективних клінічних підходів до лікування згаданих вище патологій.

## **1.2. Роль глутамату натрію в розвитку системних порушень**

Глутамат натрію (лат. *Monosodium glutamate*, MSG,  $C_5H_8NO_4NaH_2O$ ) або мононатрієва сіль глутамінової кислоти (E621) – одна з найпоширеніших харових добавок, що використовується для посилення смакових відчуттів і поліпшення органолептичних властивостей їжі. Відколи у 1907 році професор Токійського імператорського університету Кікунае Ікеда вперше виділив глутамат натрію за допомогою гідролізу пшеничного білка і виявив його здатність підсилювати природні смакові якості їжі, які втрачаються при обробці і зберіганні, глутамат натрію, відомий також як харчова добавка

E621, почав використовуватися в більшості сучасних харчових технологій з метою підсилення смаку та аромату. Сумніви щодо безпеки застосування глутамату натрію як харчової добавки вперше виникли в 1968 році, після публікації в британському медичному журналі даних про те, що натрієва сіль глутамінової кислоти може бути причиною багатьох хвороб [111, 112]. Ці патологічні прояви були об'єднані терміном “синдром китайського ресторану”, симптомами якого є різкий біль у шлунку, грудях, голові, почервоніння обличчя, підвищення температури тіла, посилене потовиділення [112, 113]. Було проведено велику кількість досліджень у багатьох країнах, однак єдиної думки щодо безпечної дози глутамату натрію немає [114, 115].

В Україні глутамат натрію внесли до переліку дозволених харчових добавок лише у 2000 році після прийняття постанови Кабміну №342 від 17 лютого 2000 року. Глутамат натрію використовується в більшості харчових технологій і кількість його вживання має практично неконтрольований характер. На сьогодні немає достовірних даних щодо доз та умов, за яких глутамат натрію, що вживається в їжу постійно у вигляді добавки E621, може спричиняти шкідливий вплив на здоров'я. Дослідження, проведені до 2000 року, показали, що надлишок глутамату може провокувати розвиток гіпертонії та інсультів, хвороби Альцгеймера і аномалій розвитку нервової системи, ерозійних уражень слизової оболонки шлунку та збільшення маси тіла [116, 117, 118]. При цьому відсутні дані щодо рівня ендогенної інтоксикації організму при тривалому вживанні глутамату натрію в значних кількостях [119].

На сьогодні з'ясовано, що глутамат натрію чинить токсичний вплив на тканини зубів [120], слинних залоз [121, 122, 123], підшлункової залози [124, 125], товстої кишки [126, 133], печінки [127, 128], спричиняє пошкодження статевої системи [129, 130]. Викликає інтерес науковців і механізм токсичної дії харчової добавки E621 на організм людини і тварин [131, 132,

134]. Протягом часу, що глутамат натрію був дозволений і активно використовувався в харчовій промисловості, в наукових дослідженнях було доведено, що тривале його застосування пов'язане із розвитком низки патологічних станів, зокрема метаболічного синдрому, цукрового діабету, дисліпідемії та ожиріння, гіпертензії та інших захворювань серцево-судинної системи [138], нейроендокринних порушень, депресії, тривожності [139, 140], порушень з боку сечової та репродуктивної систем [135], захворювань печінки [132, 136] та алергічних реакцій [134]. Окрім того, повідомлялося про здатність глутамату натрію призводити до пошкоджень ядер клітин, проявляючи таким чином генотоксичність [136]. Мутації генів потенційно спричиняються до розвитку патологічних станів, неврологічних дефектів, метаболічних порушень і неоплазій [141], які можуть проявлятися і в наступних поколіннях [142].

Використання глутамату натрію як підсилювача смаку може мати токсичний вплив на здоров'я [144]. Метаболізм глутамату, що зустрічається в природі, відбувається в травному каналі під впливом екзопептидази в ході гідролізу білка у людей [145]. Глутамат натрію підсилює смакові відчуття при споживанні їжі шляхом впливу на смакові рецептори ротової порожнини. Надмірне споживання глутамату натрію індукує ожиріння, впливаючи на центр голоду. Попередні дослідження вказували на те, що навіть мінімальні дози глутамату натрію (0,6 і 1,6 мг/г маси тіла впродовж двох тижнів або 100-500 мг/кг маси тіла впродовж трьох тижнів) можуть спричиняти шкідливий вплив на організм людей і лабораторних тварин, зокрема гризунів [146, 147]. Однак, оцінити хронічний токсичний вплив глутамату натрію в експериментальних дослідженнях на людях не є можливим з огляду на очевидні труднощі, пов'язані із етичними аспектами, обмеженнями використання харчових добавок, а також ризиками для здоров'я, саме тому в дослідженнях найчастіше використовують лабораторних тварин, зокрема і

гризунів, для вивчення механізмів впливу і різноманітних ефектів споживання глутамату натрію [118, 137, 148, 149].

Важливою є роль глутамату натрію в розвитку метаболічного синдрому, ожиріння, гіперфагії, гіперлептинемії, гіперліпідемії та цукрового діабету 2 типу. Широке використання глутамату натрію для підсилення і поліпшення смаку їжі призводить до метаболічних порушень кількома різними шляхами. Глутамат натрію зв'язується з рецептором глутамату і порушує сигнальний каскад у гіпоталамусі. Він впливає на ефекти лептину, змінюючи відчуття задоволеності їжею, підвищує рівні запальних цитокінів, зокрема інтерлейкіну 6 та фактору некрозу пухлин альфа, порушує толерантність до глюкози, підвищує рівні інсуліну та лептину. Всі вище перелічені фактори призводять до розвитку надлишкової маси тіла і ожиріння [150]. Інсулінорезистентність та цукровий діабет також пов'язані із активацією медіаторів запалення в крові та жировій тканині, таких, зокрема, як С реактивний білок (СРБ), інтерлейкіни 6 (ІЛ-6) та 1 бета (ІЛ-1 $\beta$ ), фактор некрозу тканин альфа (TNF- $\alpha$ ). Жирова тканина відіграє значну роль в розвитку запалення, індукованого глутаматом натрію, та інсулінорезистентності за умов ожиріння шляхом секреції цитокінів, хемокінів і адипокінів, які в свою чергу регулюють чутливість тканин до інсуліну [144, 151].

У фаховій літературі описано численні моделі індукції цукрового діабету 2 типу за допомогою неонатального введення глутамату натрію в різних дозах і з різною тривалістю, наслідком чого ставав розвиток цукрового діабету, зокрема глюкозурії, гіперглікемії, гіперінсулінемії, зниження толерантності до глюкози та інсулінорезистентності. Результати дослідження показали, що при введенні глутамату натрію в неонатальному періоді виникає некроз нейронів вентромедіального і дугоподібного ядер гіпоталамуса, причому нормоглікемія і нормоінсулінемія в ранньому віці змінюються розвитком ожиріння і гіперінсулінемією по мірі дорослішання,



також спостерігається виражена гіпертрофія панкреатичних острівців за рахунок проліферації бета клітин у мишей, що отримували глутамат натрію в дозі від 0,6 до 4 мг/кг і перебували під спостереженням протягом 6 місяців [152]. Серед механізмів розвитку цукрового діабету другого типу під впливом глутамату натрію в джерелах описано активацію N-метил-D-аспартат рецепторів і відповідного сигнального шляху, а також асоційовану активацію NF- $\kappa$ B і NOD рецепторів і активацію мітохондрій-асоційованого апоптозного каскаду [153, 154], розвиток інсулінорезистентності і гіперінсулінемії [155], а також посилення гліколітичного потоку через Ras-залежні сигнальні системи [156].

### **1.3. Структурні зміни органів та систем при дії глутамату натрію та генотоксична дія глутамату натрію**

*Нейротоксичний вплив глутамату натрію.* У науковій літературі описано екзотоксичний вплив глутамату натрію на нервову систему за умови проникнення його крізь гемато-енцефалічний бар'єр, що можливо в неонатальному періоді [157]. Введення глутамату натрію впродовж перших двох тижнів постнатального періоду призводило до ушкодження завиткових волоскових клітин та зменшення кількості нейронів спірального вузла, а також слухового ядра і верхнього оливарного комплексу, відмічали також порушення експресії кальцій-зв'язуючих білків кальбіндіну та кальретиніну. Окрім втрати щільності нейронів спірального вузла, було виявлено також зменшення кількості нейронів у слухових ядрах, аксони яких формують бічну (латеральну, слухову) петлю та присінкового ядра, аксони якого формують нижню ніжку мозочка, причому найбільше втрата нейронів була саме в останньому ядрі [158, 159]. В іншому дослідженні вивчали вплив глутамату натрію на мотонейрони в перші 10 днів після народження і було виявлено значне зменшення розмірів нейронів моторних ядер трійчастого і лицевого нервів, що свідчить про здатність глутамату натрію впливати на розвиток мотонейронів стовбура мозку [160]. В дослідженнях було показано

також, що глутамат натрію чинить виражену токсичну дію на короткотривалу просторову пам'ять у щурів шляхом спричинення дегенеративних змін і апоптозу в тканинах мозку, що індукуються оксидативним стресом [161]. Ссавці мають здатність до метаболізму великих доз глутамату натрію, однак його рівні в плазмі значно коливаються протягом доби. Тому існує думка, що навіть невеликі дози глутамату натрію можуть спричиняти порушення гістоморфологічної архітекτονіки мозку. До того ж, структури, позбавлені гематоенцефалічного бар'єру, такі, як, наприклад, спинномозкові вузли, пришлуночкові структури та автономні вузли, можуть зазнавати значного токсичного впливу [162]. Дані літератури свідчать про те, що дієта, багата на глутамат натрію, порушує баланс нейротрансмітерів та викликає структурні пошкодження гіпокампу та мозочка.

*Вплив глутамату натрію на серцево-судинну систему.* Попередні дані свідчать про здатність глутамату натрію викликати оксидативний стрес в клітинах міокарда із підвищенням рівнів ферментів-маркерів, зокрема лактат дегідрогенази, аспартат трансамінази, та аналін амінотрансферази [127]. У щурів з інфарктом міокарда глутамат натрію викликав порушення серцевого ритму, зокрема тахіатримію, які були дозозалежними [163]. Конрад і співавтори запропонували наявність зв'язку між глутамат-індукованим ожирінням і гіпертензією, брадикардією та ваго-симпатичними ефектами [138]. Окрім того, в разі глутамат-індукованого ожиріння в жировій тканині накопичується надлишок жирів внаслідок підвищення рівнів холестерину, що призводить до серцево-судинної патології [164].

У нещодавніх дослідженнях було показано, що малі і великі дози глутамату натрію збільшували сироваткові рівні загального холестерину, тригліцеридів та ліпопротеїдів низької щільності, підвищували індекс атерогенності вже через місяць від початку застосування. На тлі введення глутамату натрію виражено знижувався рівень ліпопротеїдів високої

щільності, відмічалось значне підвищення активності СК-МВ і сироваткового рівня тропоніну Т [165]. Повідомлялося також про збільшення синтезу простаноїду та гіперчутливість до тромбоксану А<sub>2</sub> із одночасним пригніченням калієвих каналів та зниженням рівнів оксиду азоту, що могли призводити до артеріальної гіпертензії з умов глутамат-індукованого ожиріння [166]. Інше дослідження також продемонструвало, що введення глутамату натрію в поєднанні з високожировою дієтою призводило до підвищення рівнів оксиду азоту і, як наслідок, оксидативного стресу, що, в свою чергу, збільшувало площу ураження при інфаркті міокарда в експерименті [167]. Таким чином, було описано несприятливий вплив глутамату натрію на серцево-судинну систему шляхом порушення рівнів кардіоспецифічних ензимів, дисліпідемії, розвитку дисбалансу між вільними радикалами та антиоксидантами, оксидативного стресу, некрозу кардіоміоцитів, виникнення серцевих аритмій. Проте, для кращого розуміння механізмів впливу вживання глутамату натрію на морфологію і функції серцево-судинної системи необхідні подальші дослідження, зокрема для визначення його ролі в розвитку і прогресуванні атеросклерозу та безпосереднього впливу на стінку судин.

*Глутамат натрію та печінка.* Дані фахової літератури свідчать про наявність гепатотоксичних ефектів при хронічному споживанні глутамату натрію, навіть у невеликих дозах. Було виявлено, що при споживанні глутамату натрію в дозі 120 мг/кг, що відповідала дозі, дозволеній до використання у людей, протягом року із виведенням тварин з експерименту що 3 місяці із подальшим проведенням лабораторних та морфологічних досліджень рівні лужної фосфатази постійно зростали, а рівні сироваткових трансаміназ збільшувалися на третьому і дванадцятому місяцях. Гістологічно відмічалось помірне портальне запалення на дев'ятому і дванадцятому місяцях. І, хоча рівні глюкози крові практично не змінювалися, сироваткові рівні холестерину і тригліцеридів були вищими на всіх етапах у порівнянні з

контрольною групою [115]. Регулярне споживання глютамату натрію було пов'язане із порушенням проникнення мембран та печінковим фіброзом, порушенням форми гепатоцитів, розширенням центральної вени, лізісом еритроцитів, дегенеративними змінами з вакуолізацією та інфільтрацією клітин на тваринних моделях [133]. Такаї А. та співавтори повідомляли про такі ефекти глютамату натрію, як гіперінсулінемія, гіперхолестеринемія, клітинна еозинофільна інфільтрація гепатоцитів, а також накопичення лімфоцитів, нейтрофілів, макрофагів, скупчення ліпосом у гепатоцитах, що врешті рещт призводило до розвитку неалкогольного стеатогепатиту у тваринних моделей [128]. Поза тим, патологічна активація клітин Купфера та рання моноцитарна інфільтрація сприяли пошкодженню тканини печінки внаслідок підвищеної експресії запальних M1 макрофагів [168]. Дані наукової літератури свідчать про те, що глютамат натрію здатен спричиняти оксидативний стрес, посилюючи перокисне окислення ліпідів і знижуючи рівні ендогенних антиоксидантів, спричиняючи таким чином дегенерацію колагенових волокон у печінці [169].

*Глутамат натрію і травна система.* Високожирові дієти є важливим чинником розвитку запальної відповіді з боку органів травної системи, а також порушень структури і функції навколишніх тканин. Споживання багатої на жири їжі може посилювати хімічно індукований коліт шляхом збільшення продукції запальних цитокінів, що призводить до ураження слизової оболонки кишки [170]. Надзвичайно поширене вживання глютамату натрію в складі багатих на жири продуктів викликає порушення мікробіому кишки, що в свою чергу сприяє розвитку запальних захворювань кишки, таких, як хвороба Крона або неспецифічний виразковий коліт [126]. Описаний також несприятливий вплив високожирової дієти із вмістом глютамату натрію на моторику кишки шляхом ушкодження морфологічної структури її нервових клітин [126]. Вивчали вплив глютамату натрію на підшлункову залозу. У ході досліджень було виявлено, що щоденне введення

його щурам в дозі 15 і 30 мг/кг ваги, що відповідало 1 або 2 грамам для людини, впродовж 30 днів викликало збільшення маси тіла майже в два рази від початкової, розвиток ожиріння і гострого панкреатиту. На гістологічному рівні були виявлені дистрофічні і некротичні зміни екзо- та ендокриноцитів, що наростали в динаміці, відзначали периваскулярний та інтерстиційний набряк сполучної тканини, що мало ознаки фіброзу, збільшувалось ядерно-цитоплазматичне співвідношення клітин, відмічали також стаз та лейкоцитарну інфільтрацію у просвіті судин [125].

*Вплив глутамату натрію на репродуктивну систему.* З огляду на можливі впливи на фертильність і розвиток плода, вживання в їжу харчових добавок завжди викликало занепокоєння лікарів і науковців. У преклінічних дослідженнях було показано, що глутамат натрію, зокрема, порушує гістоморфологічну структуру яєчка та пов'язаний із різноманітними відхиленнями сперми від нормальних параметрів [171]. Досліджували також вплив глутамату натрію на матку, маткові труби та яєчники, було встановлено, що він може ушкоджувати овоцити, збільшувати розмір первинних фолікулів і порушувати овогенез [129]. В інших дослідженнях було виявлено несприятливий вплив глутамату натрію на жіночу статеву систему, що виражався в порушенні вакуолізації клітин строми яєчників, потовщенні базальної мембрани стінки фолікулів [172]. Вживання глутамату натрію пов'язували із зниженням рівнів тестостерону, що легко можна пояснити високою чутливістю яєчка до несприятливих впливів екзогенних чинників [130]. Вплив харчових добавок, зокрема і глутамату натрію, на репродуктивну систему продовжує викликати інтерес дослідників і потребує подальшого вивчення з метою з'ясування механізмів дії, а також шляхів мінімізації ушкоджень і порушень функцій статевих органів, що мають прямий вплив на фертильність.

Значний інтерес дослідників викликають генотоксичні ефекти глутамату натрію через потенційну можливість сприяти проліферації

злоякісних клітин, а також імовірний негативний вплив на потомство. Вважається, що механізм генотоксичної дії глутамату натрію полягає як в прямому, так і в непрямому впливі на ядро клітини, наслідком чого стають хромосомні аберації, злипання хромосом в анафазі, порушення експресії генів [141]. В іншому дослідженні виявлено, що поряд із сприяттям виникненню гіперінсулінемії, гіперглікемії та гіперхолестеринемії, вживання глутамату натрію призводило до вираженої тенденції до розвитку колоректального раку [173]. При вивченні впливу глутамату натрію на слизову оболонку піднебіння в експерименті було виявлено його генотоксичну дію, що проявлялася в атипових змінах клітин базального шару епітелію, а також зниженні кількості і якості ДНК у порівнянні із контрольною групою [174].

Наукові дані свідчать про здатність глутамату натрію змінювати метаболічне програмування окремих типів ракових клітин. Було показано, що ожиріння, зокрема і глутамат-індуковане, підвищує імовірність канцерогенезу, механізми якого, окрім згаданих вище, також включають модуляцію антиапоптозної активності імунних клітин, а також пригнічення пухлино-супресивних генів. З огляду на вище згадане, генотоксичний вплив глутамату натрію можна описати як пряме пошкодження компонентів ядра клітини, збільшення оксидативного стресу, пошкодження клітин, що призводить до апоптозу і мутацій, інгібування пухлино-супресивних генів, стимуляцію виділення медіаторів запалення та клітинної проліферації [142].

Таким чином, з глутаматом натрію пов'язані численні патологічні ефекти, зумовлені його прямою і непрямую токсичною дією на різні органи і системи організму, що проявляються широким спектром явищ - від ушкодження структур головного мозку і порушень харчової поведінки до розвитку ожиріння, метаболічного синдрому, кардіоваскулярних розладів і неоплазій. Дія глутамату натрію вивчалася переважно на тваринних моделях в експерименті, що слід враховувати при екстраполяції результатів у

клінічному аспекті. Однозначної думки щодо безпечної дози глутамату натрію для людей досі немає, тому застосовувати його слід з обережністю. З огляду на різноманітний дизайн та методологію досліджень, а також на факт вивчення в них дії різних доз і різних шляхів введення глутамату натрію, існують деякі труднощі, пов'язані з клінічною інтерпретацією та екстраполяцією результатів окремих досліджень на широку популяцію. Ефекти коротко- і довготривалого застосування різних доз глутамату натрію, його вплив на молекулярному, біохімічному і структурному рівнях потребують подальшого вивчення і узагальнення з метою уникнення його несприятливого впливу і запобігання низки захворювань і патологічних станів, пов'язаних із вживанням цієї харчової добавки в їжу.

Матеріали, викладені у розділі, висвітлені у власній публікації [175] списку використаних джерел.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Постановка дослідів і об'єкт дослідження

Дослідження виконані на 115 білих щурах самцях репродуктивного віку з початковою масою 180–190 г. Обрано білого лабораторного щура для експериментального дослідження тому, що сонна пазуха у цих тварин досить добре виражена і за структурою подібна до такої у людини [176].

Усіх піддослідних тварин утримували в умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Дослідження виконували згідно з положеннями «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директивами Ради Європи 2010/63/EU, Законом України №3447–IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», загальними етичними принципами експериментів на тваринах, ухваленими Першим національним конгресом України з біоетики (2001). Матеріали дослідження були розглянуті і схвалені комісією з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, що підтверджено протоколом №8 від 31.08.2023.

З метою вирішення завдань дослідження проведено моделювання впливу глутамату натрію шляхом додавання його до харчового раціону білих щурів-самців. Усі тварини в експерименті були розподілені на досліджувану та контрольну групи (75 і 30 тварин відповідно). Мікроанатомію структурних компонентів сонної пазухи білих щурів за умов фізіологічної норми дослідили на 10 інтактних тваринах (№1-10).

Досліджувана та контрольна групи:

1) щури, яким додавали до харчового раціону глутамат натрію в дозі 10 мг/кг/добу (глутамат натрію розчиняли в дистильованій воді і вводили



перорально 1 мл розчину через піпетку один раз на добу з подальшим вільним доступом до їжі протягом доби) щоденно протягом 4 тижнів – 15 тварин (№11-25) та щури, яким перорально вводили 1 мл дистильованої води щоденно протягом 4 тижнів – 6 тварини (контроль, №26-31);

2) щури, яким додавали до харчового раціону глутамат натрію в дозі 10 мг/кг/добу (глутамат натрію розчиняли в дистильованій воді і вводили перорально 1 мл розчину через піпетку один раз на добу з подальшим вільним доступом до їжі протягом доби) щоденно протягом 6 тижнів – 15 тварин (№32-46) та щури, яким перорально вводили 1 мл дистильованої води щоденно протягом 6 тижнів – 6 тварини (контроль, №47-52);

3) щури, яким додавали до харчового раціону глутамат натрію в дозі 10 мг/кг/добу (глутамат натрію розчиняли в дистильованій воді і вводили перорально 1 мл розчину через піпетку один раз на добу з подальшим вільним доступом до їжі протягом доби) щоденно протягом 8 тижнів – 15 тварин (№53-67) та щури, яким перорально вводили 1 мл дистильованої води щоденно протягом 8 тижнів – 6 тварини (контроль, №68-73);

4) щури, яким додавали до харчового раціону глутамат натрію в дозі 10 мг/кг/добу (глутамат натрію розчиняли в дистильованій воді і вводили перорально 1 мл розчину через піпетку один раз на добу з подальшим вільним доступом до їжі протягом доби) щоденно протягом 4 тижнів – 15 тварин (№74-88), після чого 2 тижні відміни (стандартний харчовий раціон віварію) та щури, яким перорально вводили 1 мл дистильованої води щоденно протягом 4 тижнів, після чого 2 тижні відміни (стандартний харчовий раціон віварію) – 6 тварини (контроль, №89-94);

5) щури, яким додавали до харчового раціону глутамат натрію в дозі 10 мг/кг/добу (глутамат натрію розчиняли в дистильованій воді і вводили перорально 1 мл розчину через піпетку один раз на добу з подальшим вільним доступом до їжі протягом доби) щоденно протягом 8 тижнів – 15 тварин (№95-109), після чого 2 тижні відміни (стандартний харчовий раціон

віварію) та щури, яким перорально вводили 1 мл дистильованої води щоденно протягом 8 тижнів, після чого 2 тижні відміни (стандартний харчовий раціон віварію) – 6 тварини (контроль, №110-115).

Вплив харчової добавки забезпечували шляхом додавання глютамату натрію в дозі 10 мг/кг/добу (пероральне введення через піпетку один раз на добу в однаковий проміжок часу (9-10 година ранку) протягом 4-6-8 тижнів з подальшим вільним доступом до їжі протягом доби. При виборі дози глютамату натрію використано методику, описану в розробленому нами патенті «Спосіб моделювання експериментального аліментарного ожиріння опосередкованим впливом глютамату натрію» [177] та враховано рекомендації Європейської наглядової ради з безпеки їжі (EFSA) щодо встановлення верхньої межі прийнятної групової добової дози глютамату натрію для людей на рівні 30 мг/кг в перерахунку на глютамінову кислоту [178], маючи на меті максимально наблизити експериментальну модель до рівня низьких і помірних доз фактичного споживання глютамату натрію в людській популяції на території України та ЄС. Контролем слугували 30 білих щурів-самців, яким замість глютамату натрію перорально вводили 1 мл дистильованої води (щури № 26-31, 47-52, 68-73, 89-94, 110-115).

Тварин досліджуваної групи виводили з експерименту через 4, 6, 8 та 10 тижнів. Отже, глютамат натрію вводили лише впродовж перших 4-6-8 тижнів, а потім було оцінено динаміку структурних змін сонної пазухи, а саме – її стінки та сонного клубочка, наприкінці кожного терміну і через 2 тижні після відміни глютамату натрію у тварин, що попередньо отримували вище згадану харчову добавку впродовж 4 та 8 тижнів.

Перед забором матеріалу тварин виводили з експерименту шляхом передозування наркозу з використанням диетилового ефіру.

## **2.2. Методи дослідження**

При виконанні роботи використані такі методи дослідження:

- 1) гістологічне дослідження стінки сонної пазухи та сонного клубочка білих щурів самців репродуктивного віку;
- 2) морфометрія структурних компонентів та судинного русла стінки сонної пазухи та сонного клубочка білих щурів самців репродуктивного віку;
- 3) електронномікроскопічне дослідження структурних компонентів та судинного русла стінки сонної пазухи та сонного клубочка білих щурів самців репродуктивного віку;
- 4) статистичне опрацювання результатів дослідження;
- 5) моделювання експериментального впливу глутамату натрію на організм білих щурів самців репродуктивного віку.

### **2.2.1. Гістологічне дослідження стінки сонної пазухи та сонного клубочка білих щурів.**

Тварин виводили із експерименту шляхом передозування наркозу з використанням диетилового ефіру. Шляхом препарування ділянки шиї виділяли загальні сонні артерії, їх біфуркацію і проксимальні частини зовнішньої та внутрішньої сонних артерій, видаляли їх шляхом перерізу на відстані 5 мм під і над біфуркацією.

Препарати поміщали у фіксуєчий розчин (формалін 37–40 %, розведений до 10% фосфатним буфером із Ph 7,4–7,5) і залишали при температурі 19–20° впродовж 12–24 год. Далі проводили дегідратацію шматочків сонних артерій шляхом використання висхідного ряду спиртів, починаючи з 55 % етилового спирту із зростанням по 5% до абсолютного спирту. Витримка шматочків у спиртах тривала в залежності від розміру шматочка (від 5 до 30 хвилин). Після абсолютного спирту:

суміш 100° етилового спирту і ксилолу у співвідношенні 1:1 – 30 хвилин;

ксилोल I – 25 хвилин;

ксилोल II – 25 хвилин;

суміш ксилолу і парафіну у співвідношенні 1:1 при температурі +37°C – 45 хвилин;

парафін I при температурі 56°C – 30 хвилин;

парафін II при температурі 56°C – 30 хвилин;

парафін III при температурі 56°C – 1 година.

Заливка матеріалу в парафінові блоки. Після охолодження (максимального застигання) блоки поміщали в тримач мікротома МС-2, де виготовляли парафінові зрізи товщиною 5-7 мкм. Зрізи поміщали в теплу воду (45 °C) для того, щоб зріз розправився, і після цього переносили на предметне скельце. Висушування зрізів проводили в термостаті від 12 до 24 год при температурі 37–40 °C. Зафарбовування здійснювалось наступним чином:

ксилол I – 5 хвилин;

ксилол II – 5 хвилин;

96 % етиловий спирт 1 – 5 хвилин;

96 % етиловий спирт 2 – 5 хвилин;

80 % етиловий спирт – 5 хвилин;

60 % етиловий спирт – 5 хвилин;

дистильована вода – 5 хвилин;

гематоксилін Ерліха – 3 хвилини;

водопровідна вода – 2 хвилини, до зміни кольору з червоного на темно-синій. Диференціювали зрізи в 0,5 % водному розчині соляної кислоти (HCl) під контролем мікроскопа протягом декілька секунд.

Зрізи промивали в таких розчинах:

водопровідна вода 1–5 хвилин;

водопровідна вода 2–5 хвилин, до моменту коли зрізи стали світло-сині;

дистильована вода – 1 хвилина;

1 % спиртовий розчин еозину (70 % спирту) на 30 с.–1 хвилина;

- 60 % спирт – 10 с.;
- 80 % спирт – 10 с.;
- 96 % спирт 1–5 с.;
- 96 % спирт 2–5 с.;
- 96 % спирт 3–5 с.;
- ксилол I 1–5 хвилин;
- ксилол II 2–5 хвилин.

Обережно виймали скло, ідентифікували, з якого боку на склі є зріз. Гістологічні зрізи фарбували гематоксиліном та еозином, а також метиленовим синім за загальноприйнятою методикою [179, 180]. Додавали 1 краплю канадського бальзаму та покривали покривним склом. Гістологічні препарати вивчали за допомогою світлового мікроскопа МБІ-1 при збільшеннях мікроскопа:  $\times 200$  (об'єктив  $\times 20$ , окуляр  $\times 10$ );  $\times 400$  (об'єктив  $\times 40$ , окуляр  $\times 10$ ) та  $\times 1000$  (об'єктив  $\times 100$ , окуляр  $\times 10$ ). Для фотографування мікропрепаратів використовували комп'ютерну систему «Aver Media».

### **2.2.2. Морфометрія структурних компонентів стінки сонної пазухи і сонного клубочка білих щурів.**

Морфометричні дослідження здійснювали, використовуючи систему візуального аналізу гістологічних препаратів за допомогою програм ImageJ 1.53u (National Institutes of Health, USA). Дослідження проводили у визначені терміни досліду в препаратах забарвлених гематоксиліном і еозином та метиленовим синім. З метою оцінки морфометричних показників проаналізовано товщину інтими стінки сонної пазухи, товщину медії стінки сонної пазухи, товщину адвентиції стінки сонної пазухи, діаметр просвіту судин мікроциркуляторного русла (*vasa vasorum*), розташованих в адвентиції сонної пазухи відносну площу клубочків сонного гломуса і товщину сполучнотканинних прошарків сонного гломуса.

Морфометричне дослідження проводили з метою сприяння об'єктивній оцінці характеру і ступеня морфологічних змін в динаміці шляхом отримання

кількісних показників, а також для екстраполяції експериментальних стандартизованих даних на загальну популяцію. Аналіз морфометричних параметрів сприяв об'єктивному оцінюванню морфофункціонального стану структур організму в нормі і при патології, а також кількісному вираженню змін структурної організації досліджуваної ділянки.

### **2.2.3. Електронномікроскопічне дослідження структурних компонентів стінки сонної пазухи і сонного клубочка білих щурів.**

Забір матеріалу проводили відповідно до загальноприйнятих методик [181–184]. Фіксацію шматочків проводили 1,5% розчином чотириоксиду осмію в 0,2 М розчині какодилату натрію при рН 7,2 протягом 2–2,5 годин на холоді. Зневоднення в зростаючих концентраціях етилового спирту (50°, 70°, 90° і абсолютному) по 30 хвилин в кожному та пропіленоксиді 10 хвилин. Заливали матеріал в суміш епоксидних смол та полімеризували протягом 24 год в термостаті при 60° С. Ультратонкі зрізи стінки сонної пазухи готували на ультрамікротомі УЖТП-3 за допомогою скляних ножів. Для дослідження відбирали стрічки зрізів сріблястого або ніжно-цитринового кольору. Зрізи контрастували спочатку у 2% розчині уранілацетату, а потім – цитрату свинцю. Вивчення і фотографування матеріалу проводили з допомогою мікроскопа УЕМВ-100 К при напрузі прискорення 75 кВ і збільшеннях на екрані мікроскопа х4000-х8000. Фотодокументували досліджуваний матеріал за допомогою цифрової камери SONY – Н9.

Півтонкі зрізи товщиною 1–2 мкм виготовляли на ультрамікротомі УЖТП-3, їх забарвлювали метиленовим синім.

### **2.2.4. Статистичне опрацювання результатів дослідження.**

Статистичний аналіз результатів дослідження проводили на комп'ютері за допомогою програмного забезпечення «Microsoft Excel» (Microsoft 365) та «GraphPad Prism 10» (GraphPad Software, Inc), використовуючи параметричні методи оцінки для кількісних ознак з нормальним розподілом. Результати

дослідження представлені значенням середньої арифметичної ( $M$ ) та стандартною похибкою середньої арифметичної ( $m$ ). Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали при нормальному розподілі за  $t$ -критерієм Стьюдента. Достовірними вважаються відмінності з рівнем імовірності не менше 95%, тобто при  $p < 0,05$  [185, 186], який визначали для кожної експериментальної групи у порівнянні з інтактною групою тварин.

#### **2.2.5. Моделювання експериментального впливу глютамату натрію на організм білих щурів самців репродуктивного віку.**

Для моделювання експериментального впливу глютамату натрію на організм використовували запатентовану нами методику. Застосовували харчову добавку, індуктор харчового потягу – глютамату натрію (мононатрієву сіль глютамінової кислоти), згідно з корисною моделлю, експериментальним тваринам (щурам самцям) репродуктивного віку впродовж 4, 6 та 8 тижнів щодня вводили глютамат натрію, розчинений в 1 мл дистильованої води, в дозі 10 мг/кг/добу перорально через піпетку один раз на добу (9 година ранку) з подальшим вільним доступом до їжі впродовж доби (стандартний раціон віварію), проводили морфологічні дослідження і визначали структурні зміни на макро-, мікро- та ультраструктурному рівнях [177].

Контролем слугували тварини, які отримували стандартний харчовий раціон віварію без введення глютамату натрію, і яким щодня один раз на добу перорально вводили 1 мл дистильованої води за допомогою піпетки (9 година ранку). Щотижня вимірювали масу та довжину тіла тварин.

При моделюванні відміни глютамату натрію тваринам, які отримували згадану харчову добавку перорально щодня в дозі 10 мг/кг/д один раз на добу впродовж 4 тижнів (підгрупа 1) і впродовж 8 тижнів (підгрупа 2), припиняли введення глютамату натрію з переведенням на стандартний раціон віварію з вільним доступом до їжі впродовж доби. Тваринам відповідних контрольних

груп припиняли щоденне пероральне введення дистильованої води з переведенням на стандартний раціон віварію з вільним доступом до їжі.

Тварин виводили з експерименту на 4, 6, 8, 10 тижнях. Глутамат натрію вводили лише впродовж перших 4-8 тижнів, а потім оцінювали динаміку структурних змін стінки сонної пазухи і сонного клубочка при його відміні через 2 тижні з попереднім вживанням впродовж 4 та 8 тижнів. При аналізі отриманих результатів виконували порівняння із параметрами тварин інтактної групи та контрольними тваринами відповідного віку.

Матеріали, викладені у розділі, висвітлені у публікації [177] списку використаних джерел.



### РОЗДІЛ 3

## СТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ СОННОЇ ПАЗУХИ БІЛИХ ЩУРІВ САМЦІВ РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ В НОРМІ ТА ЇЇ ЗМІНИ ПРИ ТРИВАЛОМУ ВПЛИВІ ГЛУТАМАТУ НАТРІЮ ТА ЙОГО ВІДМІНИ

### 3.1. Гістологічна, морфометрична та електронномікроскопічна характеристика структурних компонентів стінки та сонного клубочка сонної пазухи білих щурів самців репродуктивного віку

У цьому підрозділі представлені результати гістологічних, морфометричних та електронно-мікроскопічних досліджень структурних компонентів стінки та сонного клубочка сонної пазухи білих щурів самців репродуктивного віку, які необхідні для проведення порівняльного аналізу з показниками експериментальних даних.

З отриманих результатів дослідження випливає, що у тварин інтактної групи будова стінки сонної пазухи відповідала видовій нормі. Внутрішня і зовнішня сонні артерії розгалужувалися від загальної сонної артерії. Права загальна сонна артерія була продовженням плечо-головного стовбура, а ліва загальна сонна артерія відходила від дуги аорти. Біфуркація загальної сонної артерії була типово розташована за заднім кутом (великий ріг) під'язикової кістки, на 2-4 мм нижче останньої. Внутрішня сонна артерія після відходження від загальної сонної артерії йшла поруч із зовнішньою сонною артерією в краніальному напрямку, проте перша була розташована глибше. Діаметр внутрішньої сонної артерії практично відповідав такому зовнішньої сонної артерії і становив  $(2,26 \pm 0,34)$  мм, а перед входженням у сонний канал перша віддавала крилопіднебінну гілку.

Щодо варіацій сонної (каротидної) біфуркації, то вона була розташована нижче типового місця у 20% особин. Розташування нервів та чутливих нервових закінчень у сонній пазусі та сонному клубочку в щурів було подібним до такого у людини. При гістологічному дослідженні

(забарвлення метиленовим синім і гематоксилином та еозином) стінка обох сонних артерій складалася із чітко виражених трьох шарів: внутрішнього – інтими, середнього – медії та зовнішнього – адвентиції, в якій були помітні дрібні кровоносні судини, відомі як *vasa vasorum* (Рис. 3.1).

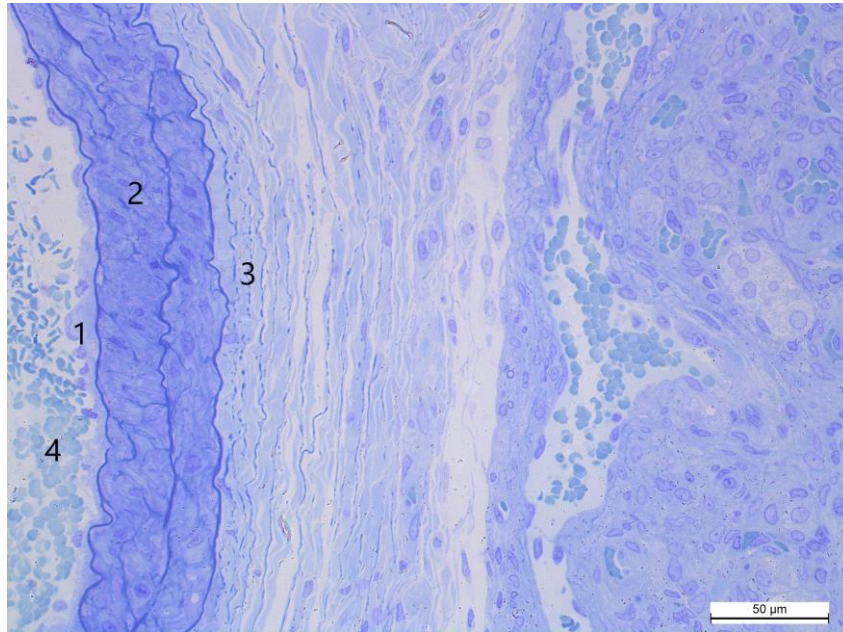


Рис. 3.1. Фрагмент стінки сонної артерії інтактного білого щура. Забарвлення метиленовим синім. Зб.: 400 (об.×40, ок.×10). Позначення: 1 – інтима; 2 – медія; 3 – адвентиція; 4 – просвіт судини.

В результаті дослідження встановлено, що у тварин інтактної групи будова сонного клубочка відповідала видовій нормі.

Сонний гломус був розташований у сонній пазусі, ближче до внутрішньої сонної артерії, мав розмір  $(0,65 \pm 0,05)$  мм на  $(0,45 \pm 0,05)$  мм, оточений сполучною тканиною (Рис. 3.2). Звертали на себе увагу добре виражені васкуляризація та іннервація сонного клубочка. Кровопостачання відбувалося за рахунок невеликої гілки зовнішньої сонної артерії – клубочкової (гломусної) артерії, венозний відтік – в однойменну дрібну вену, що відкривалася у внутрішню яремну вену, іннервація – гілками язикоглоткового нерва (нервом сонної пазухи, довжиною  $(3,5 \pm 0,5)$  мм,

шириною ( $90,0 \pm 10,0$ ) мкм, до якого вже поза останньою приєднувалися аферентні волокна від барорецепторів сонної пазухи), а також симпатичним сплетенням. Шийні вузли в цій зоні були згруповані в три пари: верхні, середні та задні. Верхній шийний вузол лежав на рівні біфуркації загальної сонної артерії в безпосередній близькості до внутрішньої сонної артерії, сонної пазухи і сонного клубочка. Симпатичний стовбур знаходився дорзальніше загальної сонної артерії та блукаючого нерва. Сонний клубочок розташовувався в зоні внутрішньої сонної артерії, безпосередньо над біфуркацією загальної сонної артерії, 1-1,5 мм краніальніше останньої. Звертала на себе увагу присутність адвентиційного капілярного сплетення в зоні сонного клубочка. При фарбуванні метиленовим синім виявляли барорецептори у вигляді округлих закінчень.

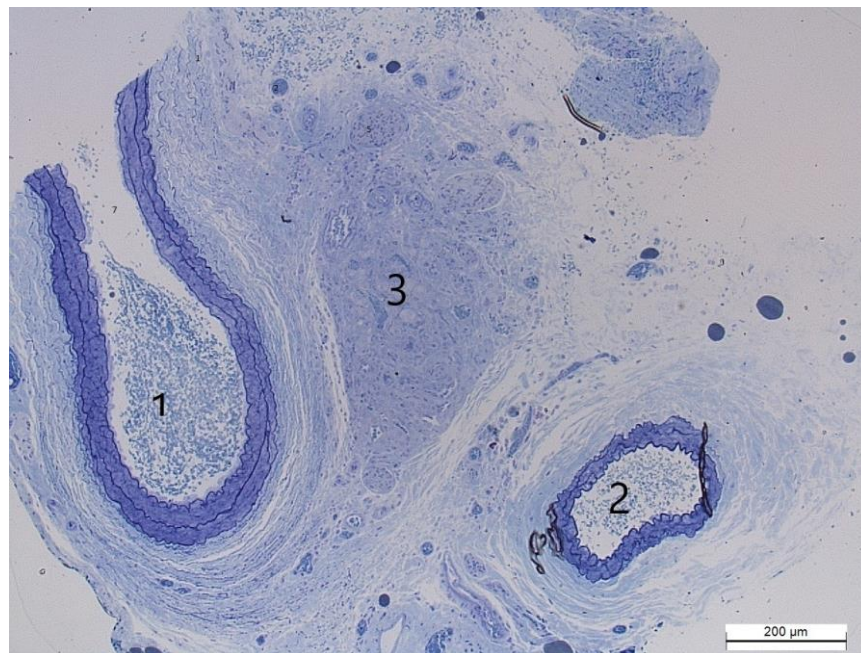


Рис. 3.2. Зона біфуркації загальної сонної артерії інтактного білого щура. Забарвлення метиленовим синім. Мікрофотографія. Зб.:  $\times 200$  (об. $\times 20$ , ок. $\times 10$ ). Позначення: 1 – внутрішня сонна артерія; 2 – зовнішня сонна артерія; 3 – сонний клубочок.

Сонний клубочок – складне за організацією утворення, в якому визначали чотири основні компоненти: клітини, нервові волокна, судини та основну речовину сполучної тканини. Скупчення клітин (кластери), що також мають назву клубочків, є основним структурним елементом сонного гломуса і склалися у білого щура з двох типів клітин: клітини I типу (клубочкові або гломусні клітини) – від 2 до 20 клітин в кожному клубочку, в середньому 6, оточені клітинами II типу (підтримуючими). Ці два типи клітин чітко візуалізувалися за допомогою світлової мікроскопії. Клубочкові клітини містили секреторні гранули, мали округлу або овальну форму, чітко окреслене округле ядро і виражену гранульовану цитоплазму. Клітини II типу, кількість яких становила 15-20% усіх клітин клубочка, зазвичай були помітні на периферії кластерів. Вони нагадували клітини нейроглії, мали подовгасті гіперхромні ядра, тонку смужку цитоплазми та відростки, які оточували клубочкові клітини.

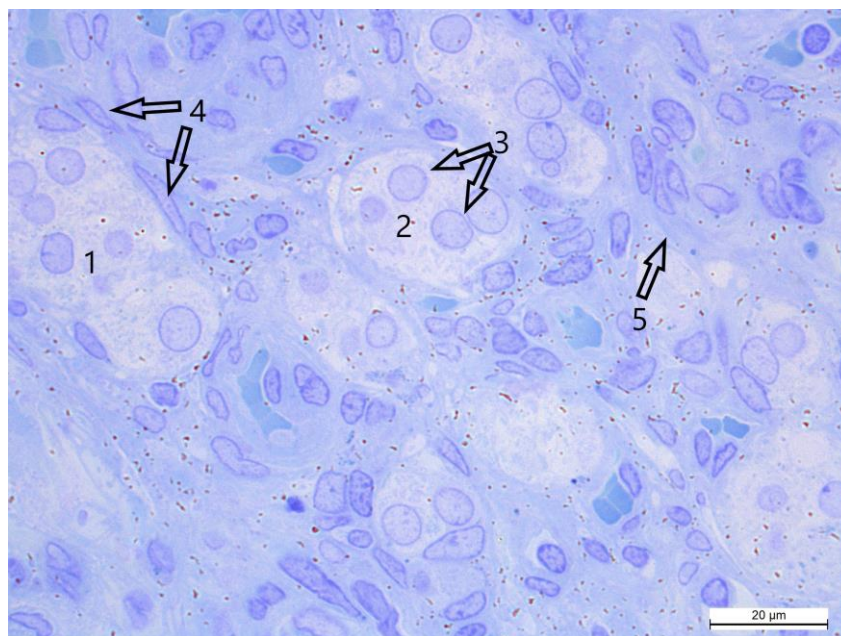


Рис. 3.3. Фрагмент сонного клубочка інтактного білого щура. Зabarвлення метиленовим синім. Мікрофотографія. Зб.: x1000 (об.×100, ок.×10). Позначення: 1, 2 – клубочки; 3 – клітини I типу; 4 – клітини II типу, 5 – прошарок сполучної тканини.

Сонний клубочок також містив автономні мікроангіонарні клітини, розташовані на периферії клубочків або безпосередньо в останніх. Кластери клітин були відокремлені прошарками сполучної тканини, які, з'єднуючись, формували капсулу сонного клубочка (Рис. 3.3).

Строма довкола клубочків сонного гломуса білих щурів містила багато кровоносних судин і нервів, адже висока васкуляризація та значна іннервація є необхідними умовами для належного функціонування сонного клубочка.

Морфометричним методом встановлено, що структурна організація стінки сонної пазухи у тварин інтактної групи характеризувалася наступними показниками: товщина інтими становила  $(4,362 \pm 0,494)$  мкм, товщина медії –  $(47,171 \pm 0,992)$  мкм, товщина адвентиції –  $(75,362 \pm 0,681)$  мкм. Щодо *vasa vasorum*, діаметр артеріоли становив  $(20,734 \pm 0,710)$  мкм, поперечний діаметр вени –  $(32,268 \pm 0,627)$  мкм, а діаметр капіляра  $(6,249 \pm 0,391)$  мкм (Табл. 3.1).

Таблиця 3.1

**Морфометричні параметри структурних компонентів стінки сонної пазухи інтактних тварин**

Параметр, одиниці вимірювання	Зачення
	M±m
1	2
Товщина інтими, мкм	4,362±0,494
Товщина медії, мкм	47,171±0,992
Товщина адвентиції, мкм	75,362±0,681
Діаметр артеріоли адвентиції, d <sub>1</sub> , мкм	20,734±0,710
Діаметр вени адвентиції, d <sub>2</sub> , мкм	32,268±0,627
Діаметр капіляра адвентиції, d <sub>3</sub> , мкм	6,249±0,391

При морфометричному дослідженні сонного гломуса інтактних тварин брали до уваги відносну площу клубочків і товщину сполучнотканинних прошарків сонного гломуса. Відносна площа клубочків становила  $(47,586 \pm 2,070)$  %, а товщина сполучнотканинних прошарків складала  $(8,878 \pm 0,592)$  мкм. Морфометричні параметри наведено в таблиці 3.2.

*Таблиця 3.2*

**Морфометричні параметри структурних компонентів сонного клубочка інтактних тварин**

Параметр, одиниці вимірювання	Зачення
	M±m
1	2
Відносна площа клубочків, %	$47,586 \pm 2,070$
Товщина сполучнотканинних прошарків, мкм	$8,878 \pm 0,592$

Субмікроскопічна будова стінки сонної пазухи білих щурів самців репродуктивного віку інтактної групи відповідає видовій нормі. Ендотеліоцити внутрішнього шару стінки сонної пазухи мають структуроване ядро округлої форми із чіткими контурами, в якому помітні ядерця і типово розташований конденсований хроматин, контури каріолеми чіткі, ендоплазматична сітка і апарат Гольджі типової будови, мембрани цілісні, структуровані, цитоплазма ендотеліоцитів містить звиклі включення. Базальна мембрана має гладкий, чіткий контур. Міоцити медії містять ядра з чіткими контурами, в яких знаходиться рівномірно розподілений конденсований хроматин, ядерця чітко візуалізуються, структуровані. В



міоцитах помітні мітохондрії характерної форми і розмірів, із чітко вираженими криптами. В медії присутні три еластичні мембрани – внутрішня, середня і зовнішня, які мають чіткі, виразні контури (Рис. 3.4). При вивченні міжклітинних контактів помітна їхня рівномірність і досить щільне прилягання сусідніх клітин одна до одної. Всередині міоцитів візуалізуються мембрани зернистої та гладкої ендоплазматичних сіток і апарату Гольджі, просвіт мембранних органел виразний.

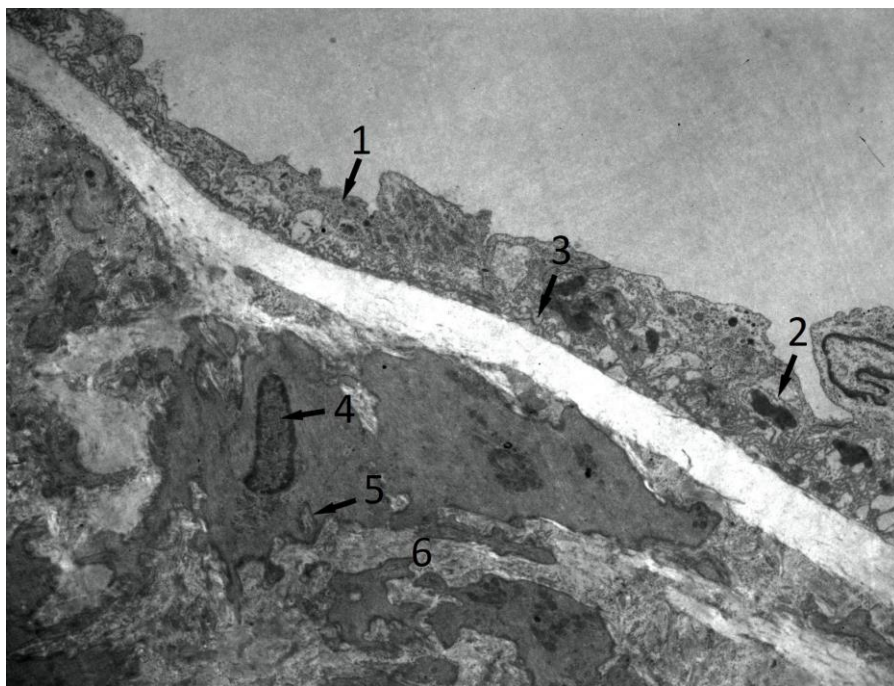


Рис. 3.4. Ультраструктурна організація фрагменту стінки сонної пазухи білого щура інтактної групи. Електронна мікрофотографія. Зб.×2000. Позначення: 1 – шар ендотелію; 2 – ендотеліоцит; 3 – мітохондрія ендотеліоцита; 4 – ядро міоцита; 5 – мітохондрія міоцита; 6 – міжклітинний простір.

Адвентиція стінки сонної пазухи була типової будови, колагенові волокна структуровані. В адвентиції помітні судини мікроциркуляторного русла – капіляри, артеріоли, венули, а також мієлінові та безмієлінові нервові волокна. В просвіті судин мікроциркуляторного русла виявляли еритроцити типової форми і розмірів. При дослідженні стінки капілярів на

ультраструктурному рівні були помітні ендотеліоцити із чітко структурованими органелами, гладкою цитоплазматичною мембраною, ядром звиклої форми, в якому містилися структуровані ядерця, а в цитоплазмі були присутні органели типової будови, зокрема мітохондрії із добре вираженими кристами, ендоплазматична сітка і комплекс Гольджі (Рис. 3.5). Ультраструктурна організація артеріол і венул мікроциркуляторного русла відповідала видовій і віковій нормі.

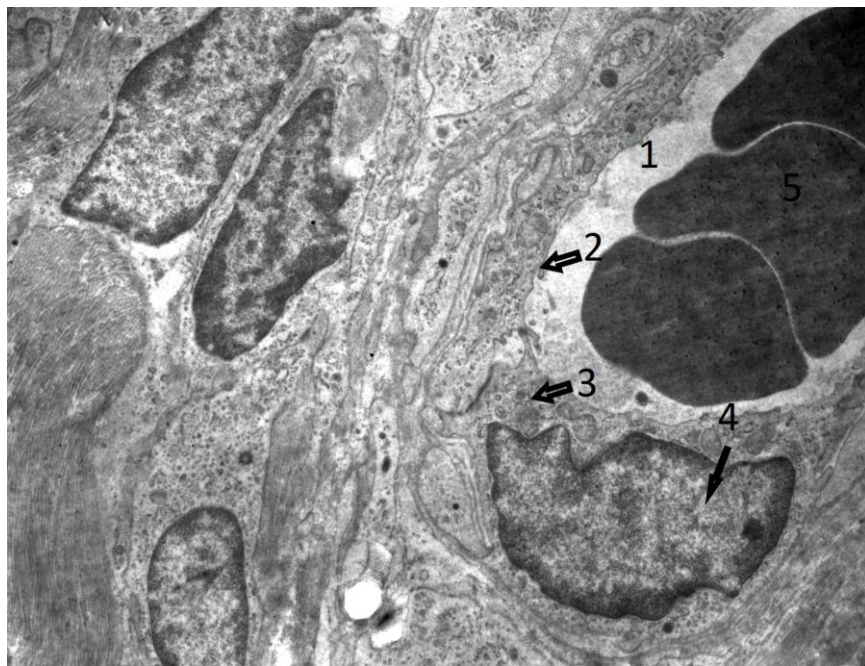


Рис. 3.5. Ультраструктурна організація капіляра стінки сонної пазухи білого щура інтактної групи. Електронна мікрофотографія. 3б.×3800. Позначення: 1 – просвіт капіляра; 2 – стінка капіляра; 3 – ендотеліоцит; 4 – ядро ендотеліоцита; 5 – еритроцити в просвіті капіляра.

Стінка артеріол і венул має тришарову будову з чітко вираженими інтимою, медією та адвентицією. Ендотеліоцити інтими овальної або округлої форми, їх цитоплазма структурована, цілісна. Ядра ендотеліоцитів інтими судин мікроциркуляторного русла округлої або овальної форми, з гладким контуром, містять рівномірно розподілений конденсований хроматин та чітко окреслені ядерця, в цитоплазмі помітні ендоплазматична



сітка, апарат Гольджі та мітохондрії. Міоцити подовгастої форми, із структурованими ядрами, в цитоплазмі присутні органели типової будови. Еластичні мембрани медії гладкі, рівномірні. Адвентиція складається з колагенових волокон (Рис. 3.6).

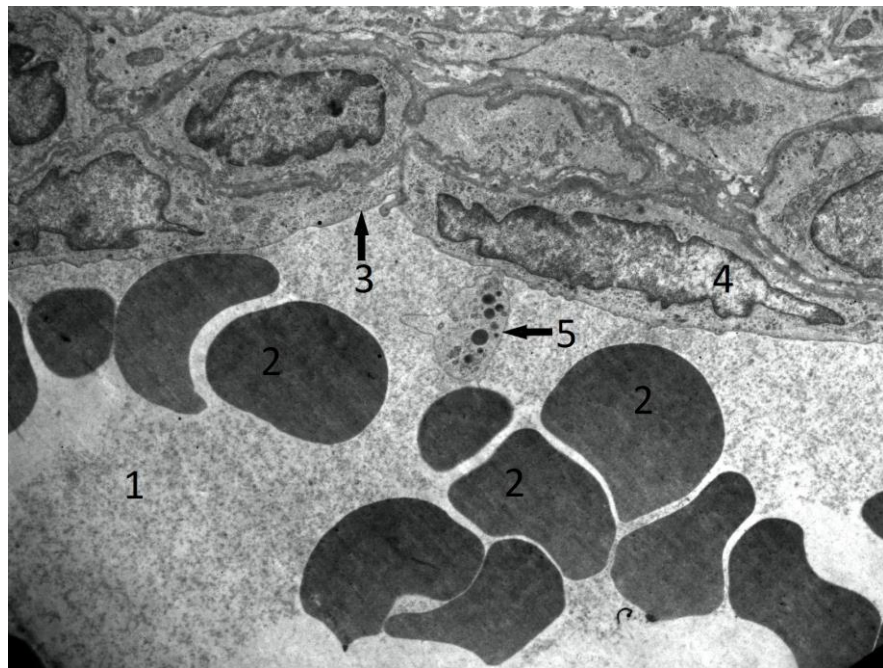


Рис. 3.6. Ультраструктурна організація фрагмента стінки венули стінки сонної пазухи білого щура інтактної групи. Електронна мікрофотографія. 36.×4000. Позначення: 1 – просвіт венули; 2 – еритроцити в просвіті венули; 3 – стінка венули; 4 – ендотеліоцит; 5 – тромбоцит в просвіті венули.

В адвентиції, окрім судин *vasa vasorum*, були присутні нервові вузли та нервові волокна, як мієлінові, так і безмієлінові, виявляли також нейролемоцити із ядрами овальної форми, в яких містився рівномірно розподілений конденсований хроматин, були помітні чітко структуровані ядерця, а в цитоплазмі знаходилися органели типової будови – структуровані мітохондрії, ендоплазматична сітка і апарат Гольджі (Рис. 3.7). Колагенові волокна адвентиції структуровані, компактні. В адвентиції, як і в інших шарах судинної стінки, відсутні будь-які патологічні включення. Контури

просвіту судин мікроциркуляторного русла чіткі. В просвіті артеріол, венул і капілярів мікроциркуляторного русла були помітні клітини крові, зокрема еритроцити, типової форми і будови, а також нейтрофільні лейкоцити, подекуди поодинокі тромбоцити.



Рис. 3.7. Ультраструктурна організація нервового вузла адвентиції фрагмента стінки сонної пазухи білого щура інтактної групи. Електронна мікрофотографія. Зб.×3000. Позначення: 1 – нервовий вузол; 2 – нейролемоцит; 3 – ядро нейролемоцита; 4 – мієлінове нерве волокно; 5 – безмієлінове нерве волокно.

На ультраструктурному рівні в клітинах сонного клубочка I типу візуалізувалися округлої форми чітко окреслені ядра, всередині яких знаходився конденсований хроматин, що був розподілений рівномірно, також були помітні ядерця. У цитоплазмі клітин I типу містилися численні секреторні гранули, структуровані мітохондрії з вираженими кристами типової будови, ендоплазматична сітка і апарат Гольджі (Рис. 3.8). При вивченні міжклітинних контактів на ультраструктурному рівні було виявлено

їхню щільність, чіткі контури цитоплазматичних мембран клітин сонного клубочка. В стромі були помітні нервові закінчення та нервові вузли. Клітини I типу об'єднувалися в клубочки, які були оточені клітинами II типу із гіперхромними ядрами і вузькою смужкою цитоплазми, в якій містилися органели.

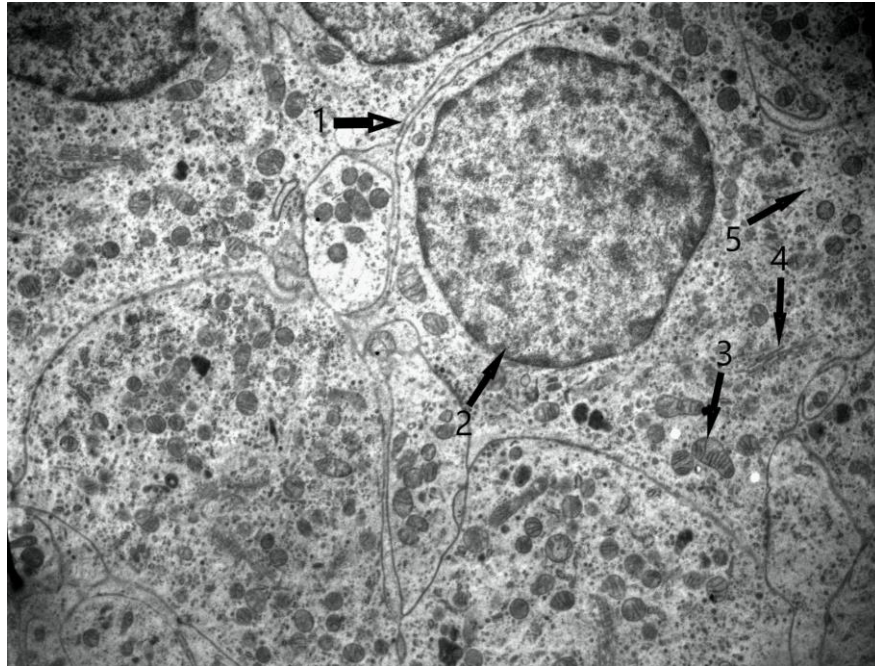


Рис. 3.8. Фрагмент сонного клубочка інтактного білого щура. Електронна мікрофотографія. Зб.: x3800. Позначення: 1 – клубочкова клітина (клітина I типу); 2 – ядро клубочкової клітини; 3 – мітохондрія клубочкової клітини; 4 – комплекс Гольджі клубочкової клітини; 5 – секреторні гранули клубочкової клітини.

У паренхімі клубочка візуалізувалися численні судини мікроциркуляторного русла, в просвіті деяких з них були помітні клітини крові типової морфології (Рис. 3.9). При вивченні компонентів стромі сонного гломуса, що розташовувалися між клубочками, виявлено численні судини мікроциркуляторного русла – артеріоли, венули і капіляри, а також мієлінові і безмієлінові нервові волокна і нервові вузли, що забезпечують



васкуляризацію та іннервацію сонного клубочка. У просвіті судин візуалізувалися форменні елементи крові типової морфології. Стінка артеріол і венул складалася з трьох шарів – інтими, медії та адвентиції, будова яких відповідала такій структурній організації судин мікроциркуляторного русла стінки сонної пазухи.

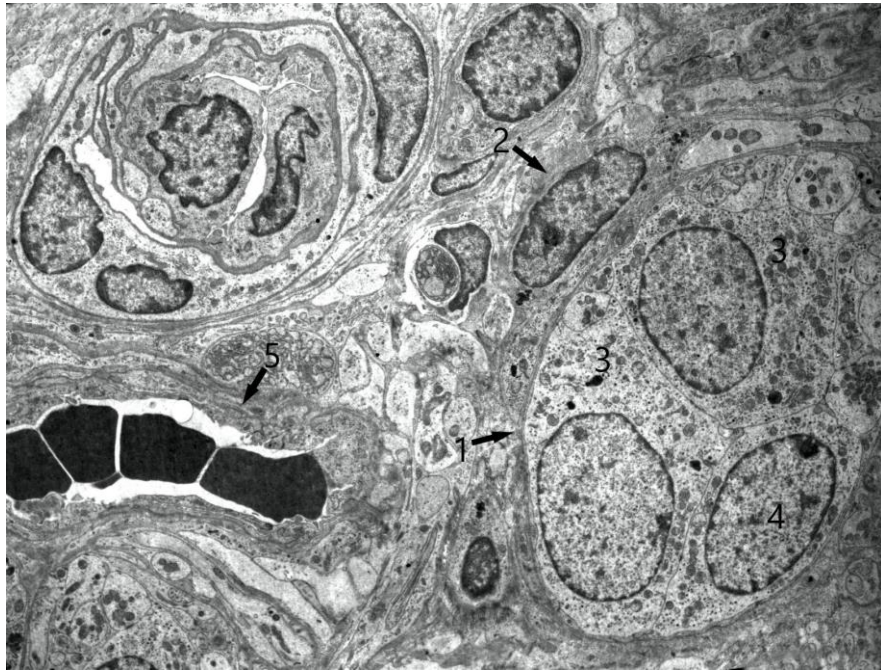


Рис. 3.9. Фрагмент сонного клубочка інтактного білого щура. Електронна мікрофотографія. Зб.: x1500. Позначення: 1 – клубочок; 2 – підтримуюча клітина (клітина II типу); 3 – клубочкова клітина (клітина I типу); 4 – ядро клубочкової клітини; 5 – венула сонного клубочка.

### **3.2. Мікроскопічні, морфометричні, субмікроскопічні зміни структурних компонентів стінки та сонного клубочка сонної пазухи внаслідок впливу на організм глютамату натрію в експерименті**

У цьому підрозділі представлені дані щодо мікроскопічних, морфометричних та субмікроскопічних змін структурних компонентів стінки та сонного клубочка сонної пазухи білих щурів самців репродуктивного віку в динаміці дії глютамату натрію тривалістю до восьми тижнів.

Встановлено, що через 4 тижні впливу глютамату натрію макроскопічна будова сонної пазухи відповідає інтактній та контрольній групам тварин. При гістологічному дослідженні (забарвлення метиленовим синім) стінка обох сонних артерій складалася із чітко виражених трьох шарів: внутрішнього – інтими, середнього – медії і зовнішнього – адвентиції, в якій були помітні дрібні кровоносні судини, відомі як *vasa vasorum*. Через 4 тижні експерименту при оцінці гістологічної будови стінки внутрішньої сонної артерії в зоні, що розташована безпосередньо над біфуркацією при порівнянні із контрольною групою в дослідній групі виявлено перші структурні зміни, а саме мультиплікацію і складчастість внутрішньої еластичної мембрани, нерівномірність контуру інтими, ймовірно, пов'язану із проліферацією клітин ендотелію під впливом глютамату натрію (Рис. 3.10).

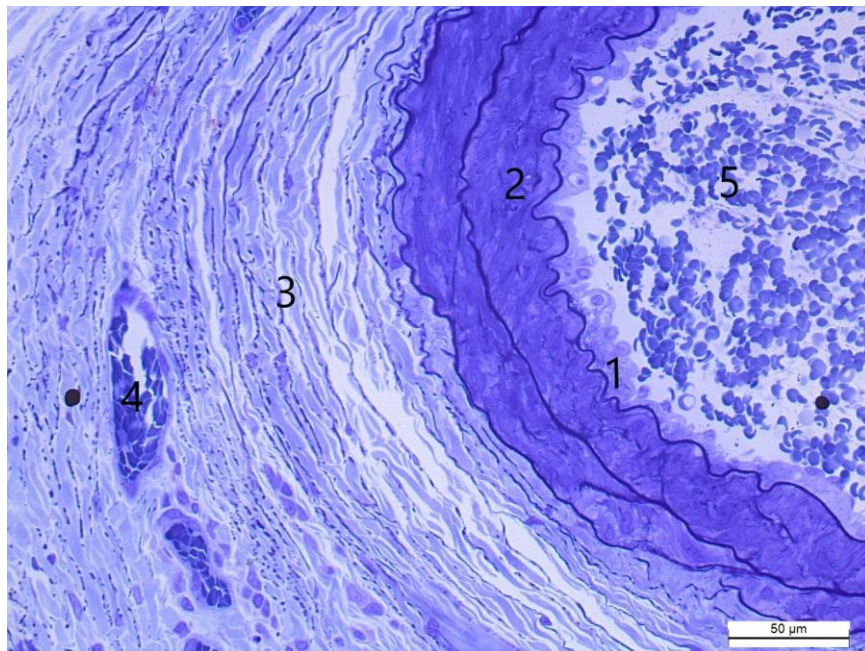


Рис. 3.10. Фрагмент внутрішньої сонної артерії в зоні, що розташована безпосередньо над біфуркацією загальної сонної артерії білого щура дослідної групи через 4 тижні експерименту. Мікрофотографія. Забарвлення метиленовим синім. Зб.: x400 (об.×40, ок.×10). Позначення: 1 – інтима; 2 – медія; 3 – адвентиція; 4 – венула адвентиції; 5 – просвіт сонної артерії.

Був помітний помірний набряк стінки сонної пазухи в зоні, що розташована безпосередньо над біфуркацією при порівнянні із контрольною групою. Подекуди виявлено часткове відшарування ендотеліоцитів. Звертали на себе увагу зміни з боку еластичних мембран медії: потовщення (гіпереластоз), розволокнення і подекуди порушення цілісності, а також помірний набряк адвентиції, фіброз і гіперемія її капілярів. Стінка окремих капілярів була ушкоджена, виявлялися також поодинокі діapedезні крововиливи (Рис. 3.11).

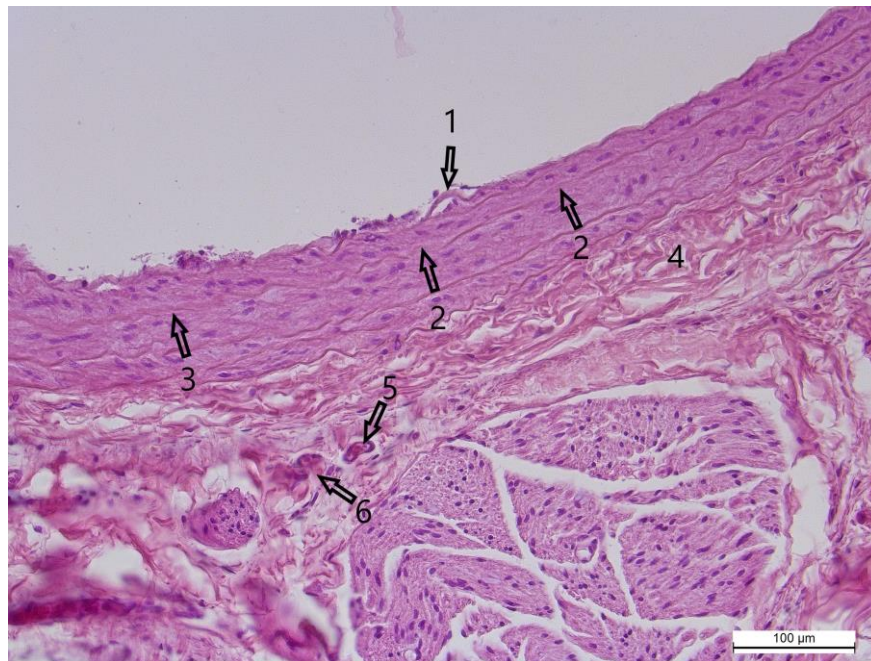


Рис. 3.11. Фрагмент стінки сонної пазухи щура дослідної групи через 4 тижні експерименту. Мікрофотографія. Зabarвлення метиленовим синім. Зб.: x400 (об.×40, ок.×10). Позначення: 1 – інтима з відшаруванням окремих клітин ендотелію; 2 – порушення цілісності внутрішньої еластичної мембрани; 3 – потовщення і розшарування внутрішньої еластичної мембрани; 4 – адвентиція з ознаками набряку; 5 – гіперемований капіляр адвентиції; 6 – діapedезний крововилив.



Через 4 тижні споживання глютамату натрію у тварин контрольної групи відзначалася типова будова сонного клубочка, тоді як у тварин дослідної групи з'явилися перші структурні зміни, що проявлялися в зменшенні кількості клітин I типу в деяких кластерах і потовщенні сполучнотканинних прошарків між ними (Рис. 3.12). На цьому етапі істотних змін з боку судин мікроциркуляторного русла сонного клубочка не спостерігали, однак дещо зменшився діаметр просвіту артеріол і збільшився діаметр просвіту капілярів ( $p < 0,05$ ), що було наслідком гіперемії. Зміни просвіту венул виявилися статистично недостовірними на цьому етапі експерименту ( $p > 0,05$ ).

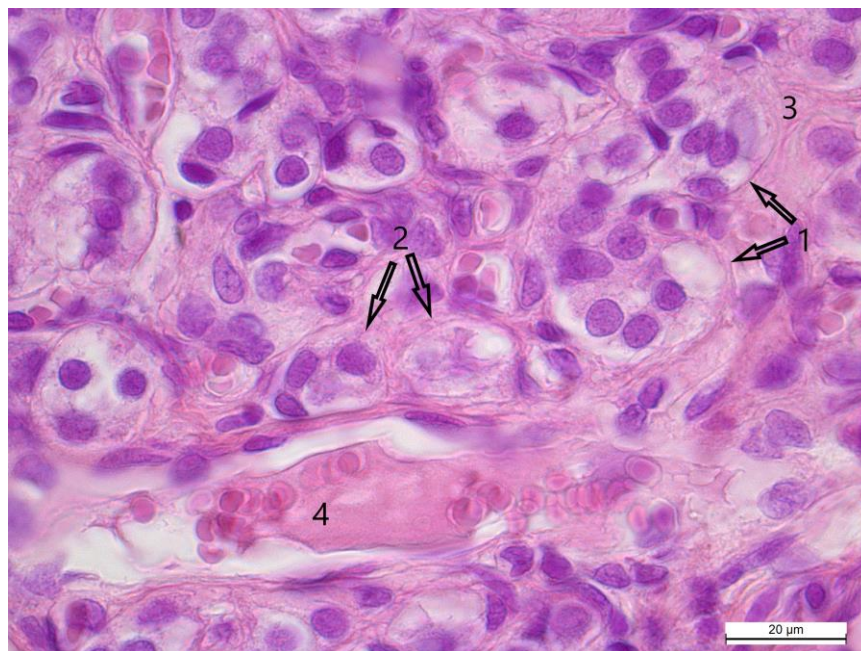


Рис. 3.12. Фрагмент сонного клубочка білого щура через 4 тижні споживання глютамату натрію. Зabarвлення гематоксилином і еозином. Мікрофотографія. Зб.:  $\times 1000$  (об. $\times 100$ , ок. $\times 10$ ). Позначення: 1 – збережені клубочки; 2 – клубочки із зменшеною кількістю клубочкових клітин; 3 – прошарок сполучної тканини; 4 – венула в стромі сонного клубочка.

Морфологічні зміни стінки сонної пазухи через 4 тижні експерименту характеризувалися морфометричними параметрами, представленими в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

**Морфометричні параметри структурних компонентів стінки сонної пазухи експериментальних тварин через 4 тижні впливу глютамату натрію**

Параметр, одиниці вимірювання	Дослідна група M±m	Контрольна група M±m	P
Товщина інтими, мкм	6,837±0,668	4,322±0,524	p<0,05
Товщина медії, мкм	60,683±0,912	46,813±1,121	p<0,05
Товщина адвентиції, мкм	81,129±1,932	75,223±0,712	p>0,05
Діаметр артеріоли адвентиції, d <sub>1</sub> , мкм	16,668±0,511	21,212±0,671	p<0,05
Діаметр венули адвентиції, d <sub>2</sub> , мкм	42,222±0,783	32,714±0,576	p>0,05
Діаметр капіляра адвентиції, d <sub>3</sub> , мкм	8,247±0,231	6,224±0,324	p<0,05

Аналізуючи морфометричні параметри, можна зробити висновок про потовщення всіх шарів стінки сонної пазухи відносно групи контролю, зменшення просвіту артеріол і розширення просвіту венул і капілярів мікроциркуляторного русла. Так, товщина інтими достовірно збільшилася на 58,19 % (p<0,05), товщина медії достовірно збільшилася на 29,63 % (p<0,05), товщина адвентиції достовірно збільшилася на 7,85 % (p<0,05) відносно показників контрольної групи. Щодо vasa vasorum, діаметр артеріоли в



дослідній групі достовірно зменшився на 21,42 % ( $p < 0,05$ ), діаметр капіляра достовірно збільшився на 32,5 % ( $p < 0,05$ ) відносно показників тварин контрольної групи.

При морфометричному дослідженні виявлено деяке зменшення відносної площі клубочків сонного гломуса, яка становила в середньому ( $35,72 \pm 1,288$ ) %. Виявлено також деяке потовщення сполучнотканинних прошарків між кластерами, середня товщина їх становила ( $10,756 \pm 1,902$ ) мкм. Морфометричні параметри сонного гломуса тварин експериментальної і контрольної груп через 4 тижні експерименту наведено в таблиці 3.4.

*Таблиця 3.4*

**Морфометричні параметри структурних компонентів сонного клубочка експериментальних тварин через 4 тижні впливу глютамау натрію**

Параметр, одиниці вимірювання	Дослідна група M±m	Контрольна група M±m	P
Відносна площа клубочків, %	35,72±1,288	47,632±2,012	p<0,05
Товщина сполучнотканинних прошарків, мкм	10,756±1,902	8,79±1,821	p<0,05

Таким чином, шляхом морфометричного долідження встановлено, що через 4 тижні споживання глютамау натрію відносна площа клубочків сонного гломуса експериментальних тварин достовірно зменшувалася на 25,01 % ( $p < 0,05$ ) у порівнянні із контрольною групою, тоді як товщина

сполучнотканинних прошарків достовірно збільшувалася порівняно із контрольною групою на 22,37 % ( $p < 0,05$ ).

Через 4 тижні експерименту на ультраструктурному рівні при дослідженні будови стінки сонної пазухи білих щурів самців репродуктивного віку було виявлено зміни ендотелію, ймовірно пов'язані з гіпоксією, а саме випини, або так звані мікроворсинки, цитоплазматичної мембрани ендотеліоцитів у просвіт судини, а також зміни форми і контуру ядер внаслідок деструктивних змін каріолеми, хроматин у них був з тенденцією до крайового розташування, каріолема дещо просвітлена, ядерця мали нечіткі контури, а в окремих ядрах були цілком відсутні (Рис. 3.13). Ядра окремих ендотеліоцитів мали глибоки заглиблення каріолеми, зменшені розміри відносно розмірів цитоплазми, що могло бути початковим проявом каріопікнозу. Мітохондрії ендотеліоцитів на цьому етапі експерименту не мали виражених порушень структурної організації, натомість візуалізувалися чітко структуровані кристи всередині мітохондрій. Відмічали деяку неоднорідність базальної мембрани інтими, яка подекуди мала різну товщину з наявністю локальних потовщень. Звертала на себе увагу нечіткість контуру базальної мембрани в окремих ділянках.

При вивченні структури медії виявили помірну деформацію цитоплазматичної мембрани, зміни з боку каріолеми ядер окремих міоцитів, зокрема численні випини і заглибини, а також ущільнення хроматину в них з тенденцією до крайового розташування останнього (Рис. 3.14). Еластичні мембрани медії мали помітно нерівномірну товщину і неоднорідну структуру, виявляли поодинокі порушення їх цілісності. Подекуди був помітний набряк і розпушеність еластичних мембран медії, що сприяло деякому їх потовщенню і неоднорідності. Відмічалася нерівномірна електронна щільність еластичних мембран. За рахунок набряку деякі міжклітинні контакти були порушені та менш щільні.

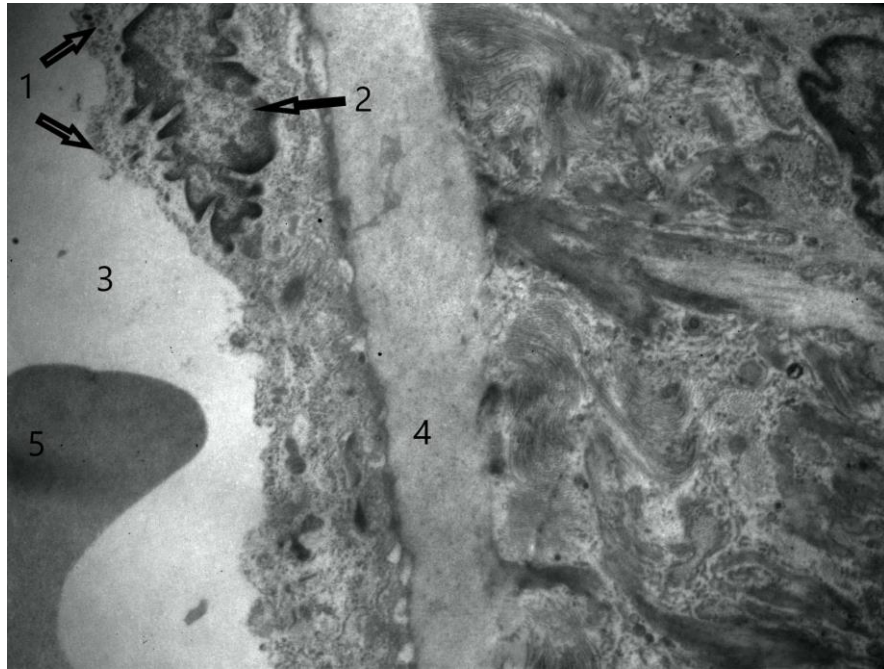


Рис. 3.13. Ультраструктурна організація фрагменту стінки сонної пазухи білого щура через 4 тижні впливу глютамату натрію. Електронна мікрофотографія. Зб.  $\times 4000$ . Позначення: 1 – випини цитоплазми ендотеліюцита; 2 – ядро ендотеліюцита зміненої форми з ознаками деструктивних змін каріолеми і крайового розташування хроматину; 3 – просвіт сонної артерії; 4 – внутрішня еластична мембрана; 5 – еритроцит у просвіті сонної артерії.

Що стосується колагенових волокон адвентиції, то окремі їх фібрили демонстрували неоднорідне потовщення, подекуди були розташовані нещільно (Рис. 3.15). Звертав на себе увагу помірний набряк адвентиції, що було помітно при порівнянні будови зовнішньої стінки судини із інтактною групою тварин. Виявляли також поодинокі фібробласти і нейтрофіли, кількість яких на цьому етапі була незначною, проте могла свідчити про початкові стадії запалення з тенденцією до фіброзу. В адвентиції були помітні судини *vasa vasorum*, структурна організація яких на цьому етапі експерименту мала певні відмінності від групи контролю, які, здебільшого, стосувалися будови стінки судин.

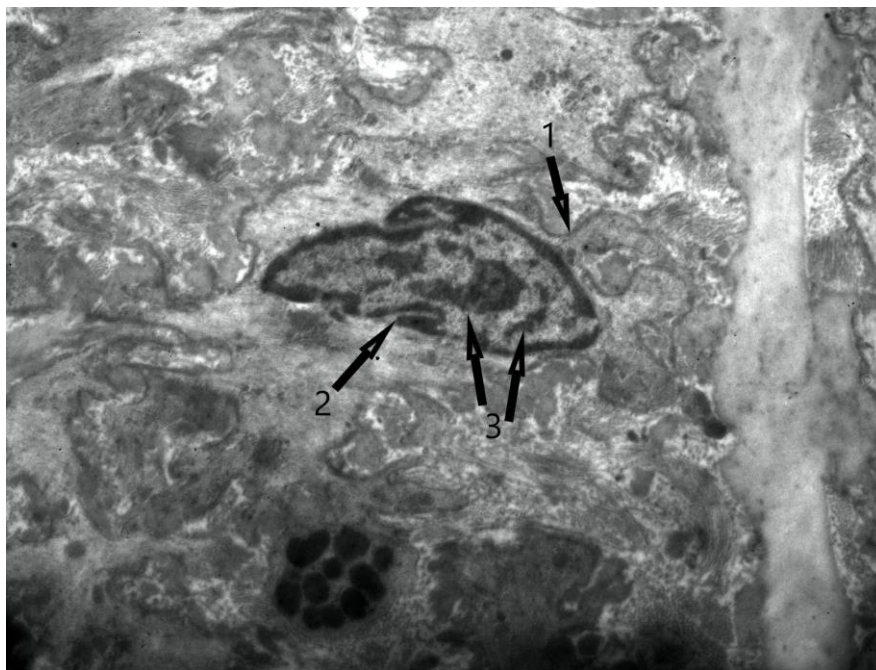


Рис. 3.14. Міоцит стінки сонної пазухи білого щура через 4 тижні впливу глутамату натрію. Електронна мікрофотографія. Зб.  $\times 4000$ . Позначення: 1 – деформована цитоплазматична мембрана; 2 – ядро міоцита з ознаками деструктивних змін каріолеми; 3 – ущільнений хроматин.



Рис. 3.15. Колагенові волокна адвентиції сонної пазухи білого щура через 4 тижні впливу глутамату натрію. Електронна мікрофотографія. Зб.  $\times 3000$ .

З боку судин мікроциркуляторного русла адвентиції на цьому етапі виявляли присутність мікрворсинок ендотеліоцитів (протрузій цитоплазматичної мембрани в просвіт судини), помірний набряк адвентиції та розшарування її волокон (Рис. 3.16).

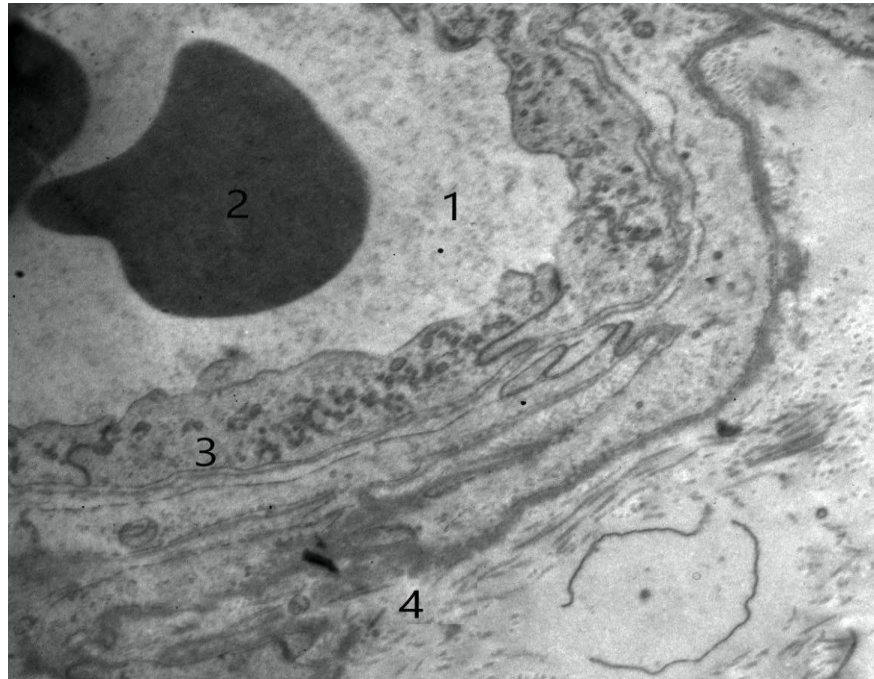


Рис. 3.16. Венула в адвентиції стінки сонної пазухи білого щура через 4 тижні впливу глютамаму натрію. Електронна мікрофотографія. Зб.  $\times 4500$ . Позначення: 1 – просвіт венули; 2 – еритроцит в просвіті; 3 – стінка венули; 4 – адвентиція стінки сонної пазухи з ознаками набряку.

Окремі артеріоли мікроциркуляторного русла мали дещо звужений просвіт за рахунок фіброзу стінки та її деформації. Венули були звичайної будови, мали тенденцію до розширення просвіту внаслідок повнокрів'я. В окремих судинах виявляли скупчення тромбоцитів з утворенням мікротромбів. Перивазально відмічався набряк, від незначного до помірного. Еритроцити, що були помітні в просвіті судин мікроциркуляторного русла, здебільшого, мали типову форму.

Не відмічено істотних структурних змін з боку мієлінових і безмієлінових нервових волокон, які були присутні в адвентиції стінки сонної пазухи і в стромі сонного клубочка. Загалом, на цьому етапі експерименту провідною патологічною ознакою виступав набряк адвентиції.

В ході електронномікроскопічного дослідження у тварин експериментальної групи через 4 тижні споживання глутамату натрію при оцінці структури сонного клубочка відмічали гетерогенну його будову: окремі клубочкові клітини і навіть цілі клубочки не мали ознак патологічних змін, водночас в деяких клітинах I типу були помітні певні структурні зміни, зокрема звертали на себе увагу зміна форми і розмірів ядер, периферичне розташування хроматину в них, переміщення до периферії і гомогенізація окремих ядерець, візуалізували поодинокі мітохондрії з ознаками руйнування крист і порушення цілісності мембран зернистої ендоплазматичної сітки в окремих клітинах.

Характерним було розміщення змінених клітин I типу в клубочках поряд із інтактними клітинами (Рис. 3.17).

У прошарках сполучної тканини стромы відмічали помірний набряк і потовщення колагенових волокон. Спостерігали також помірну дегрануляцію клубочкових клітин, структурні зміни з боку ядер окремих клубочкових клітин, що переважно виражалися в зміні їх форми, зникненні ядерець і деформації каріолеми.

Ці ознаки можна вважати морфологічними проявами ранніх стадій апоптозу клітин I типу сонного клубочка через 4 тижні експерименту (Рис. 3.18).

Що стосується судин мікроциркуляторного русла, виявляли протрузії цитоплазматичної мембрани ендотеліоцитів в просвіт судин, що могло бути свідченням гіпоксії, а також помірно виражену деформацію ядер окремих ендотеліоцитів з переважно крайовим розташуванням хроматину в них, зникнення ядерець в окремих ядрах.



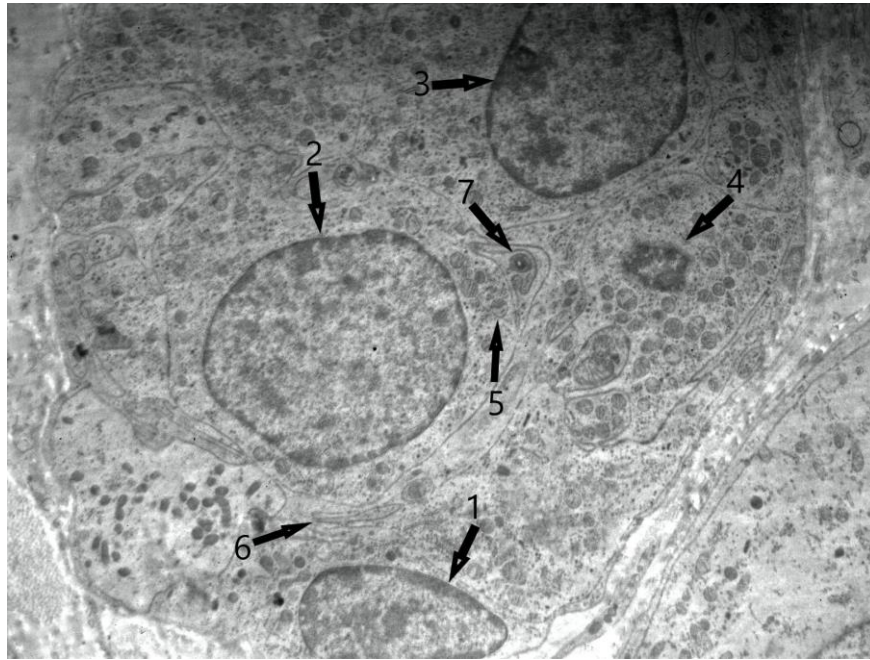


Рис. 3.17. Фрагмент сонного клубочка білого щура через 4 тижні споживання глутамату натрію. Електронна мікрофотографія. Зб.: x2200. Позначення: 1 – ядро клубочкової клітини з розміщенням хроматину як периферично, так і в центрі; 2 – ядро клубочкової клітини з рівномірним розміщенням хроматину; 3 – ядро клубочкової клітини із периферичним розташуванням ядерця, яке має ознаки руйнування; 4 – ядро клубочкової клітини з ознаками каріопікнозу; 5 – мітохондрія з ознаками руйнування окремих крист; 6 – ендоплазматична сітка клубочкової клітини з ознаками часткового порушення цілості мембран; 7 – просвітлене і гомогенізоване ядро підтримуючої клітини.

Через 6 тижнів систематичного вживання в їжу глутамату натрію спостерігали негативну динаміку морфологічних змін структурної організації стінки сонної пазухи білих щурів самців дослідної групи. При оцінці гістологічної будови стінки внутрішньої сонної артерії в зоні, що розташована безпосередньо над біфуркацією, при порівнянні із контрольною групою в дослідній групі виявлено посилення мультиплікації і складчастості внутрішньої еластичної мембрани, потовщення інтими, імовірно, пов'язане із

проліферацією клітин ендотелію під впливом глутамату натрію, відшарування і лізис поодиноких ендотеліоцитів, а також нерівномірне потовщення еластичних волокон медії і порушення їх структури (Рис. 3.19).

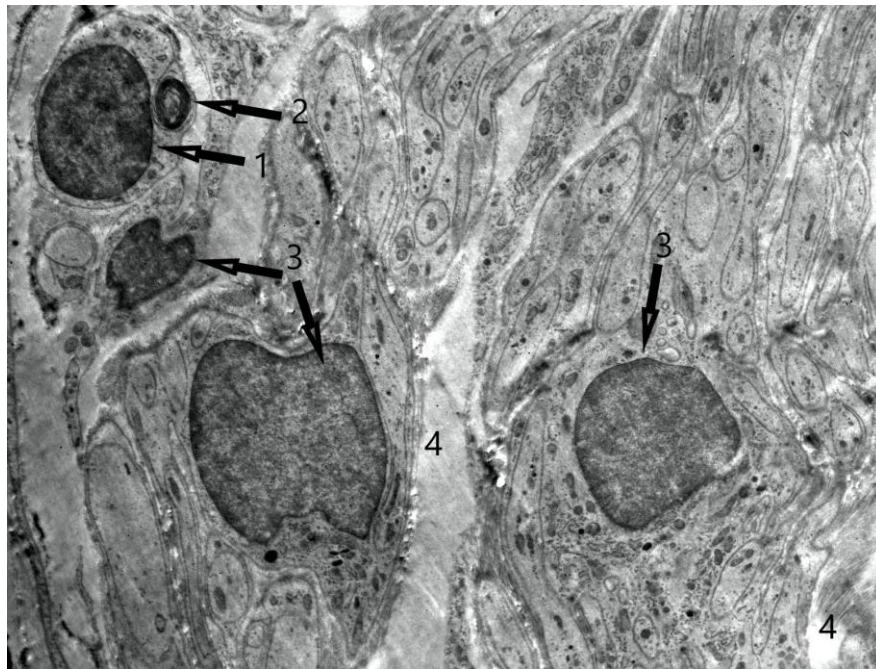


Рис. 3.18. Фрагмент сонного клубочка білого щура через 4 тижні споживання глутамату натрію. Електронна мікрофотографія. Зб.: x2200. Позначення: 1 – ядро клубочкової клітини з периферично розташованим і фіксованим до каріолеми ядерцем; 2 – мієлінізоване нервеве волокно; 3 – ядра клубочкових клітин зміненої форми, гомогенізацією ядерця, деформацією каріолеми і ознаками каріопікнозу; 4 – прошарки строми з ознаками помірної жирової інфільтрації.

Звертали на себе увагу накопичення білого жиру перивазально і в зоні сонного клубочка, а також дезорганізація нервів і розширення судин мікроциркуляторного русла, особливо венул і капілярів адвентиції стінки сонної пазухи (рис. 3.20), просвіт яких був деформований і розтягнений внаслідок повнокрів'я. В судинах були помітні скупчення еритроцитів, деякі з яких були деформовані.



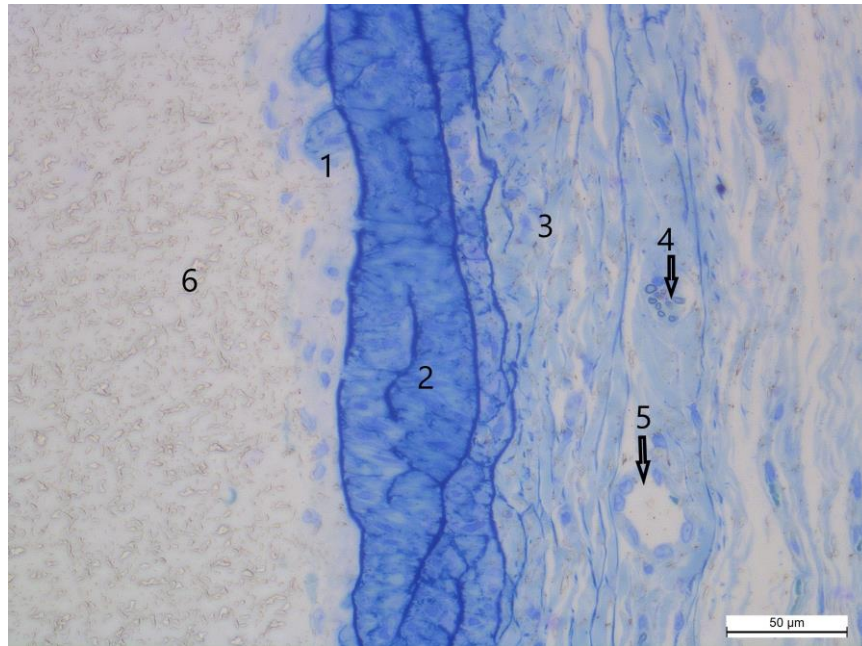


Рис. 3.19. Фрагмент стінки сонної пазухи білого щура-самця через 6 тижнів впливу глютаму натрію. Мікрофотографія. Забарвлення метиленовим синім. Збільшення  $\times 400$  (об. $\times 40$ , ок. $\times 10$ ). Позначення: 1 – ендотелій з ознаками відшарування; 2 – медія; 3 – адвентиція; 4 – дезорганізований нерв в адвентиції; 5 – розширена запустівша судина мікроциркуляторного русла в адвентиції; 6 – просвіт сонної пазухи.

Через 6 тижнів експерименту відмічали поглиблення структурних змін з боку сонного клубочка тварин експериментальної групи, тоді як у щурів групи контролю не спостерігали змін в його будові. При гістологічному дослідженні виявляли ознаки набряку і повнокрів'я судин гемомікроциркуляторного русла, особливо венул, діapedезні крововиливи і тромбоутворення. Стінки артеріол потовщені, деформовані, склерозовані, що могло бути пов'язано із запальними змінами. В стромі сонного клубочка був помітний набряк, потовщення колагенових волокон і помірна жирова інфільтрація (Рис. 3.21).

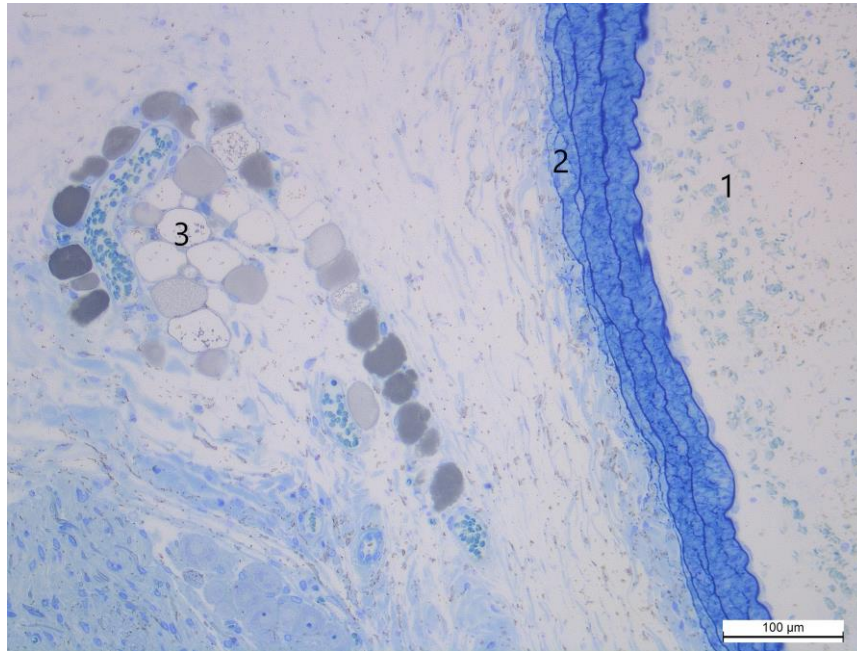


Рис. 3.20. Фрагмент стінки сонної пазухи білого щура через 6 тижнів впливу глютамату натрію. Мікрофотографія. Забарвлення метиленовим синім. Збільшення  $\times 200$  (об. $\times 20$ , ок. $\times 10$ ). Позначення: 1 – просвіт внутрішньої сонної артерії; 2 – стінка внутрішньої сонної артерії; 3 – накопичення білого жиру перивазально.

Через 6 тижнів експерименту морфологічні зміни стінки сонної пазухи характеризувалися наступними морфометричними параметрами: товщина інтими становила  $(8,122 \pm 0,698)$  мкм (контроль –  $(4,298 \pm 0,498)$  мкм,  $p < 0,05$ ), товщина медії –  $(71,453 \pm 2,415)$  мкм (контроль –  $(45,875 \pm 1,241)$  мкм,  $p < 0,05$ ), товщина адвентиції –  $(108,247 \pm 1,635)$  мкм (контроль –  $(75,036 \pm 0,647)$  мкм,  $p < 0,05$ ). Щодо *vasa vasorum*, діаметр артеріоли в дослідній групі становив  $(14,362 \pm 0,528)$  мкм (контроль –  $(22,035 \pm 0,738)$  мкм,  $p < 0,05$ ), венули –  $(54,112 \pm 2,352)$  мкм (контроль –  $(32,681 \pm 0,467)$  мкм,  $p < 0,05$ ), капіляра –  $(8,738 \pm 0,423)$  мкм (контроль –  $(6,142 \pm 0,425)$  мкм,  $p < 0,05$ ) (Табл. 3.5).

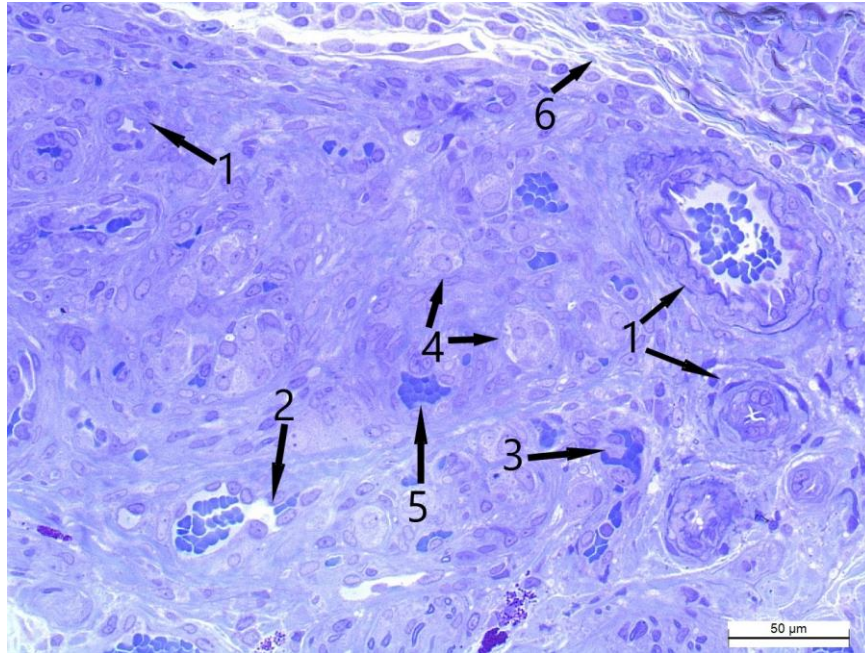


Рис. 3.21. Фрагмент сонного клубочка білого щура через 6 тижнів споживання глютаму натрію. Забарвлення метиленовим синім. Мікрофотографія. Зб.: x400 (об.×40, ок.×10). Позначення: 1 – артеріоли із потовщеними склерозованими стінками; 2 – венула з ознаками повнокрів'я і екстравазації; 3 – гіперемований капіляр із ознаками тромбоутворення і діapedезного крововиливу; 4 – клубочки сонного гломуса; 5 – капіляр із ознаками повнокрів'я; 6 – прошарок сполучної тканини в сонному клубочку з ознаками набряку і жирової інфільтрації.

Морфометричним методом встановлено, що через 6 тижнів експерименту відносна площа клубочків у тварин експериментальної групи продовжувала зменшуватися порівняно із попередньою групою і становила  $(30,78 \pm 2,265) \%$ , тоді як в групі контролю відповідала параметрам інтактних тварин. Сполучнотканинні прошарки строми сонного клубочка в дослідній групі потовщувалися в порівнянні із показниками попередньої групи, їхня товщина становила  $(14,099 \pm 0,981)$  мкм, тоді як у групі контролю цей показник залишався на рівні вікової та видової норми. Морфометричні

параметри дослідної групи тварин через 6 тижнів експерименту наведено в таблиці 3.6.

Таблиця 3.5

**Морфометричні параметри структурних компонентів стінки сонної пазухи експериментальних тварин через 6 тижнів впливу глютамау натрію**

Параметр, одиниці вимірювання	Дослідна група M±m	Контрольна група M±m	P
Товщина інтими, мкм	8,122±0,698	4,298±0,498	p* $<$ 0,05 p** $<$ 0,05
Товщина медії, мкм	71,453±2,415	45,875±1,241	p* $<$ 0,05 p** $<$ 0,05
Товщина адвентиції, мкм	108,247±1,635	75,036±0,647	p* $<$ 0,05 p** $<$ 0,05
Діаметр артеріоли адвентиції, d <sub>1</sub> , мкм	14,362±0,528	22,035±0,738	p* $<$ 0,05 p** $<$ 0,05
Діаметр венули адвентиції, d <sub>2</sub> , мкм	54,112±2,352	32,681±0,467	p* $<$ 0,05 p** $<$ 0,05
Діаметр капіляра адвентиції, d <sub>3</sub> , мкм	8,738±0,423	6,142±0,425	p* $<$ 0,05 p** $<$ 0,05

Примітка: p\* – порівняння з показниками контрольної групи тварин;

p\*\* – порівняння з показниками попередньої групи тварин.

Аналізуючи морфометричні параметри через 6 тижнів впливу глютамау натрію, можна зробити висновок про збереження тенденції до потовщення

всіх шарів судинної стінки, а також деякого зменшення діаметра артеріол і збільшення діаметра венул гемомікроциркуляторного русла, тоді як діаметр капілярів мало змінився порівняно із показниками 4 тижня експерименту. Відтак, товщина інтими достовірно зросла на 18,79 % в порівнянні із попередньою групою тварин та становила  $(8,122 \pm 0,698)$  мкм, що на 88,97 % достовірно ( $p < 0,05$ ) більше показників контрольної групи тварин. Товщина медії достовірно збільшилася на 17,75 % в порівнянні із попередньою групою тварин та становила  $(71,453 \pm 2,415)$  мкм, що на 55,76 % достовірно ( $p < 0,05$ ) більше показників контрольної групи.

Таблиця 3.6

**Морфометричні параметри структурних компонентів сонного гломуса експериментальних тварин через шість тижнів впливу глютамату натрію**

Параметр, одиниці вимірювання	Дослідна група M±m	Контрольна група M±m	P
Відносна площа клубочків, %	30,78±2,265	47,492±1,984	p* < 0,05 p** < 0,05
Товщина сполучнотканинних прошарків, мкм	14,099±0,981	8,923±0,629	p* < 0,05 p** < 0,05

Примітка: p\* – порівняння з показниками контрольної групи тварин;

p\*\* – порівняння з показниками попередньої групи тварин (вживання глютамату натрію впродовж 4 тижнів).

Товщина адвентиції достовірно зросла на 33,43 % в порівнянні із попередньою групою тварин та становила  $(108,247 \pm 1,635)$  мкм, що на

44,26 % достовірно ( $p < 0,05$ ) більше показників контрольної групи. При оцінці морфометричних показників судин гемомікроциркуляторного русла встановлено, що діаметр просвіту артеріол адвентиції достовірно зменшився на 13,84 % в порівнянні із попередньою групою тварин та становив  $(14,362 \pm 0,528)$  мкм, що на 34,82 % достовірно ( $p < 0,05$ ) менше показників контрольної групи. Діаметр венул адвентиції достовірно збільшився на 28,16 % в порівнянні із попередньою групою тварин та становив  $(54,112 \pm 2,352)$  мкм, що на 65,58 % достовірно ( $p < 0,05$ ) більше показників контрольної групи тварин. Діаметр капілярів достовірно збільшився на 5,95 % в порівнянні із попередньою групою тварин та становив  $(8,738 \pm 0,423)$  мкм, що на 42,27 % достовірно ( $p < 0,05$ ) більше показників контрольної групи тварин.

За допомогою морфометричного дослідження виявлено, що відносна площа клубочків сонного гломуса через 6 тижнів споживання глутамату натрію в експерименті достовірно зменшувалася на 13,83 % відносно попередньої дослідної групи тварин і на 35,19 % відносно групи контролю. Одночасно товщина сполучнотканинних прошарків строми сонного клубочка у тварин дослідної групи через 6 тижнів експерименту достовірно зростала на 31,08 % відносно попередньої групи і на 58,01 % відносно групи контролю, що свідчить про наростаючий фіброз.

Через 6 тижнів експерименту при електронномікроскопічному вивченні будови структурної організації стінки сонної пазухи спостерігали поглиблення морфологічних змін. При оцінці структури ендотеліоцитів виявляли ознаки їх відшарування, присутність вакуолей в цитоплазмі, також були помітні мікрворсинки цитоплазматичної мембрани, що могло бути наслідком гіпоксії. Звертала на себе увагу фрагментація ядер ендотеліоцитів з вираженим крайовим розташуванням хроматину, ядерця часто не візуалізувалися, що свідчило про запуск процесу апоптозу окремих ендотеліоцитів (Рис. 3.22). Окремі ядра були зміненої форми за рахунок



деформації каріолеми, або зменшеного розміру (каріопікноз). Ендоплазматична сітка подекуди мала ушкоджені мембрани, порушення цілісності яких призводило до фрагментації першої. Подібні зміни виявляли в комплексі Гольджі окремих ендотеліоцитів. У цитоплазмі були присутні вакуолі і поодинокі осміофільні вclusions. Відмічали фенестрацію та порушення структури базальної мембрани інтими.

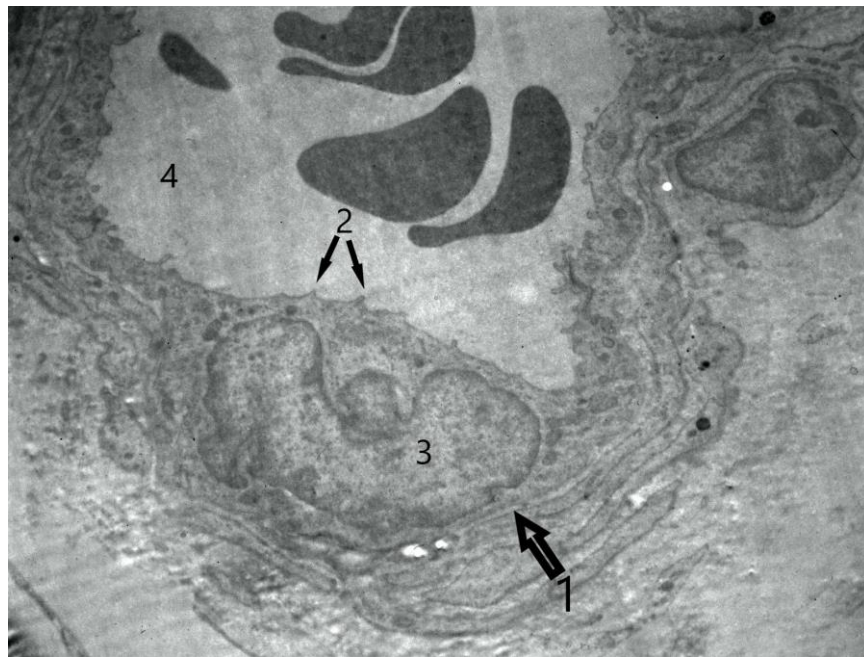


Рис. 3.22. Артеріола в адвентиції стінки сонної пазухи білого щура через 6 тижнів впливу глутамату натрію. Електронна мікрофотографія. Зб.  $\times 3000$ . Позначення: 1 – ендотеліоцит в стані апоптозу; 2 – мікрроворсинки цитоплазматичної мембрани ендотеліоцита; 3 – ядро ендотеліоцита в стані апоптозу; 4 – просвіт артеріоли.

Натомість при вивченні міоцитів також виявлено ознаки апоптозу, а саме – деформацію їх контурів, інвагінацію каріолеми і фрагментацію ядер, крайове розміщення хроматину. Окрім того, в медії спостерігали порушення міжклітинних контактів, численні ліпідні вclusions в цитоплазмі гладких міоцитів (Рис. 3.23).

Еластичні мембрани медії були потовщені і деформовані, з окремими ділянками з порушеною цілісністю.

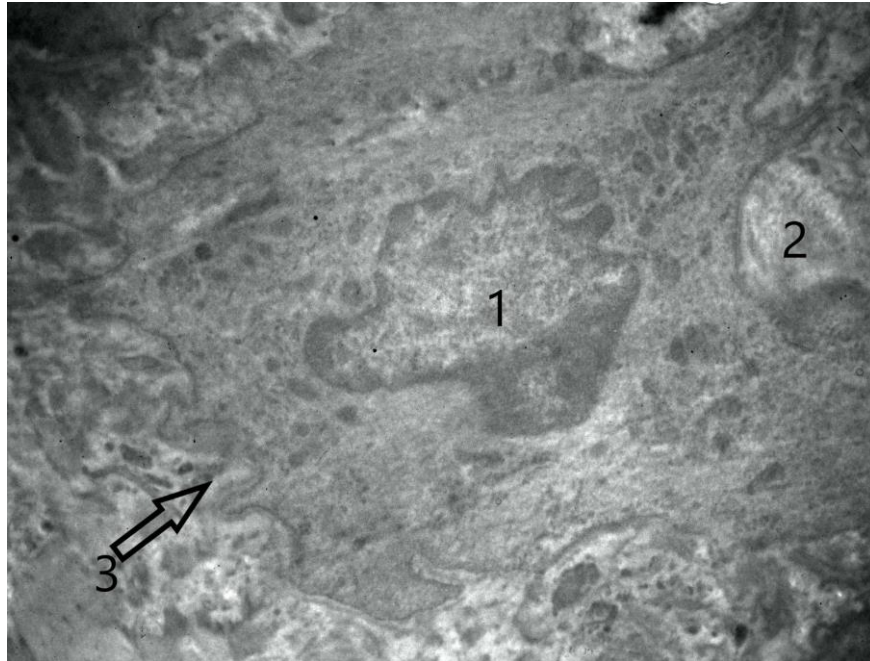


Рис. 3.23. Міоцит стінки сонної пазухи білого щура через 6 тижнів впливу глютамату натрію. Електронна мікрофотографія. Зб.  $\times 6000$ . Позначення: 1 – ядро міоцита в стані фрагментації і з крайовим розміщенням хроматину; 2 – деформований і розширений міжклітинний контакт; 3 – деформований міоцит в стані апоптозу.

Що стосується адвентиції, вона була набрякла, подекуди з розшаруванням колагенових волокон, між якими відмічалась присутність білого жиру. В деформованому просвіті венул адвентиції виявлено гантелеподібні еритроцити, що також могло свідчити про гіпоксію (Рис. 3.24).

Звертала увагу присутність поодиноких сегментоядерних нейтрофілів і фібробластів, а також жирові краплі (Рис. 3.25). Накопичення жиру було найбільше виражене в зоні адвентиції, перивазально та в ділянці сонного гломуса. Колагенові волокна були подекуди помітно дезорганізовані, як за



рахунок набряку адвентиції, так і внаслідок відкладень жиру в проміжках між ними.

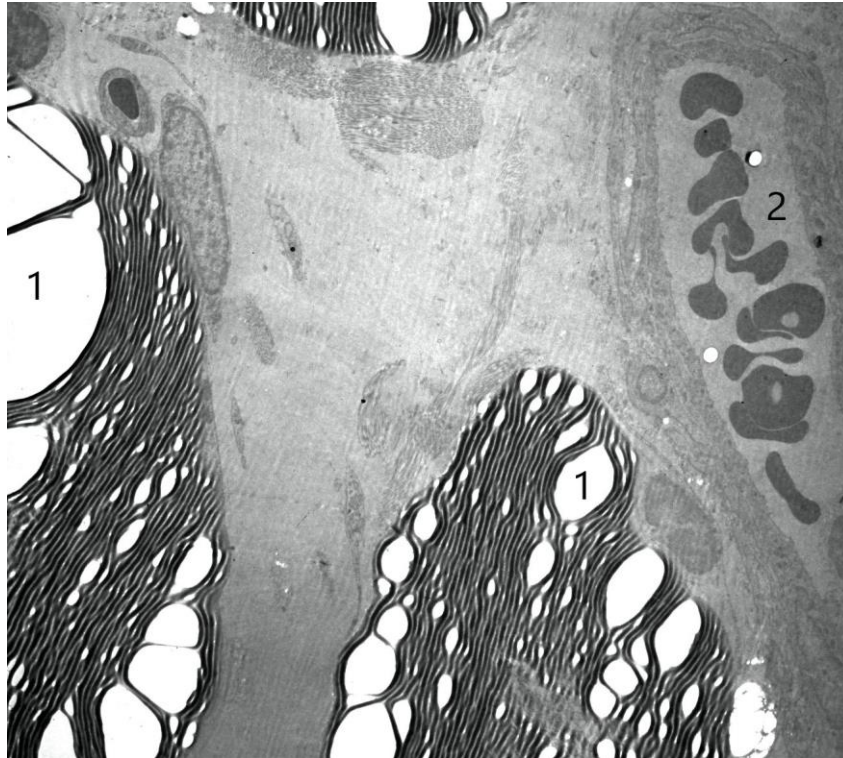


Рис. 3.24. Фрагмент адвентиції стінки сонної пазухи білого щура через 6 тижнів впливу глютамату натрію. Електронна мікрофотографія. Зб.  $\times 2000$ . Позначення: 1 – білий жир між колагеновими волокнами адвентиції; 2 – венула адвентиції.

При вивченні судин мікроциркуляторного русла відмічали морфологічні порушення структури ендотеліоцитів, зокрема каріопікноз і деформацію каріолеми, зникнення ядерця, переважно крайове розташування хроматину, наявність просвітлених деструктурованих мітохондрій в окремих клітинних, ліпідні включення.

Отже, на цьому етапі експерименту вперше виявлено ознаки жирової дистрофії при субмікроскопічному вивченні досліджуваної ділянки.



Рис. 3.25. Фрагмент адвентиції стінки сонної пазухи білого щура через 6 тижнів впливу глютамату натрію. Електронна мікрофотографія. Зб.  $\times 2000$ . Позначення: 1 – ліпоцит; 2 – фібробласти; 3 – нейтрофільний гранулоцит.

При електронномікроскопічному дослідженні у тварин дослідної групи через 6 тижнів споживання глютамату натрію відмічали руйнування окремих клубочкових клітин, що супроводжувалося гомогенізацією їхньої цитоплазми, порушенням структурної організації органел, зникненням ядерець, просвітленням каріоплазми (Рис. 3.26).

Деякі клубочкові клітини перебували в стадії апоптозу, в їхніх ядрах виявляли деформацію каріолеми, каріопікноз, крайове розміщення хроматину, зникнення ядерець або переміщення їх до периферії ядер з подальшим «прилипанням» до каріолеми, руйнування крист мітохондрій, порушення цілісності мембран ендоплазматичної сітки і комплексу Гольджі. Поряд із зміненими клубочковими клітинами були помітні відносно збережені клітини, часом у тих самих клубочках сонного гломуса. Що стосується строми, то виявляли набряк і потовщення волокон, присутність у

стромі фібробластів, поодиноких нейтрофільних гранулоцитів, накопичення жиру.

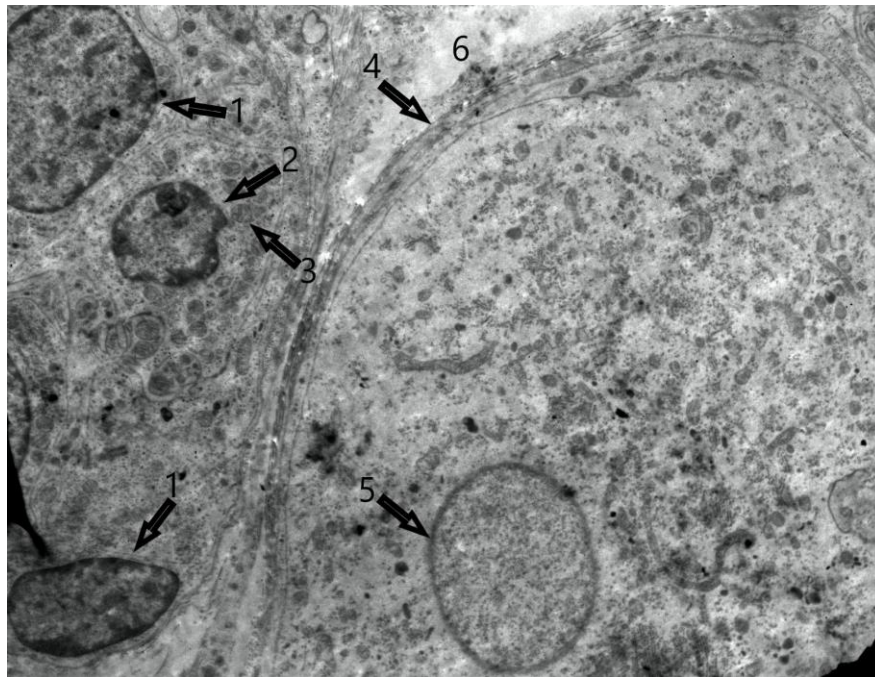


Рис. 3.26. Фрагмент сонного клубочка білого щура через 6 тижнів споживання глутамату натрію. Електронна мікрофотографія. Зб.: x2200. Позначення: 1 – ядра клубочкових клітин з ознаками переважно крайового розміщення хроматину; 2 – ядро клубочкової клітини з ознаками каріопікнозу і периферично розташованим ядерцем у ньому; 3 – мітохондрія з ознаками руйнування окремих крист; 4 – клубочок сонного гломуса, в якому відсутні клітини I типу звиклої будови; 5 – просвітлене і гомогенізоване ядро клубочкової клітини із деструктурованою цитоплазмою; 6 – прошарок стромы з ознаками накопичення жиру.

Через 6 тижнів експерименту були помітні структурні зміни і з боку судин гемомікроциркуляторного русла, такі як потовщення і склероз стінок артеріол, розширення і деформація просвіту венул, що супроводжувалися



венозним повнокрів'ям, а також порушення цілісності капілярів, діapedезні крововиливи і тромбоз окремих капілярів (Рис. 3.27).

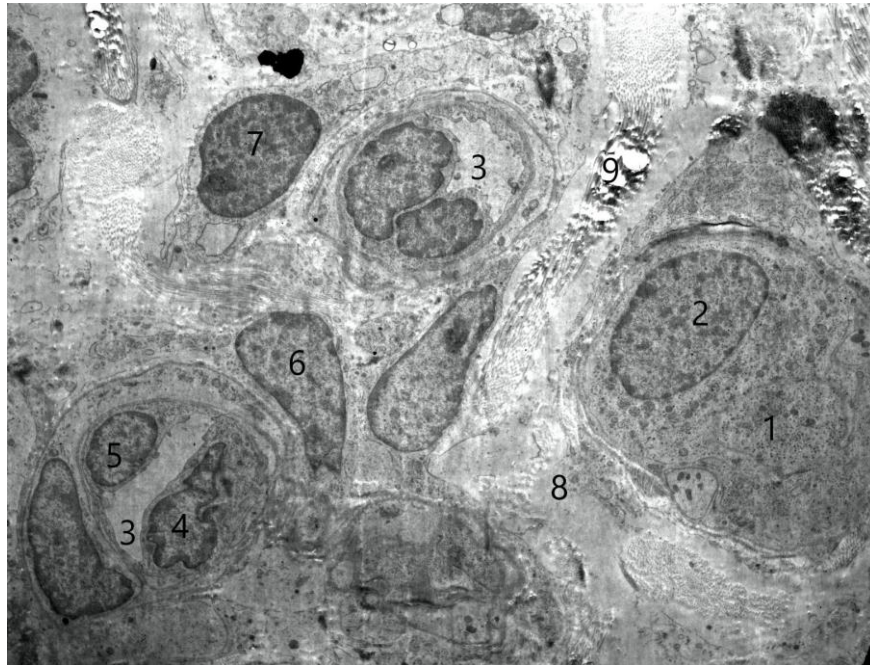


Рис. 3.27. Фрагмент сонного клубочка білого щура через 6 тижнів споживання глутамату натрію. Електронна мікрофотографія. Зб.: x1500. Позначення: 1 – клубочкова клітина із просвітленою цитоплазмою; 2 – ядро клубочкової клітини з відсутнім ядерцем; 3 – просвіт артеріол сонного клубочка; 4 – фрагментоване ядро ендотеліоцита; 5 – ядро ендотеліоцита звичайної форми із відсутнім ядерцем у ньому; 6 – ядро перицита, в якому не візуалізується ядерце; 7 – ядро перицита із ядерцем; 8 – потовщені прошарки сполучної тканини стромі із ознаками набряку; 9 – накопичення жиру в стромі.

Через 8 тижнів експерименту гістологічно спостерігали подальше поглиблення патологічних змін ділянки стінки сонної пазухи білих щурів-самців. У цей термін експерименту мікроскопічна будова стінки сонної пазухи характеризувалася збільшенням кількості жирової тканини

перивазально і в зоні сонного клубочка (Рис. 3.28). Накопичення жирової тканини сприяло подальшій дезорганізації адвентиції стінки сонної пазухи, колагенові волокна якої були розташовані нещільно, відмічали ознаки набряку адвентиції. Також виявлено майже тотальну фрагментацію та відшарування ендотеліоцитів інтими.

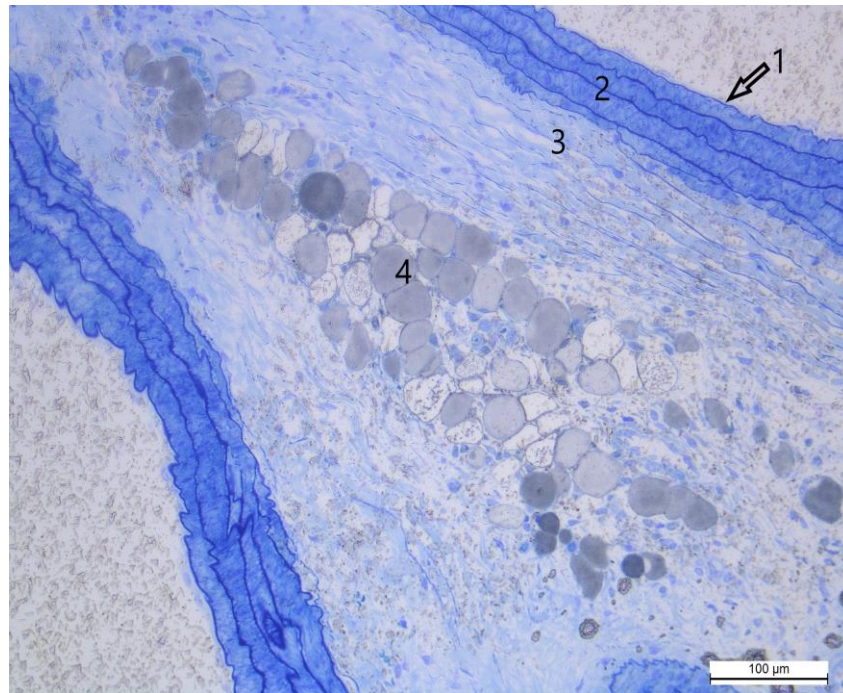


Рис. 3.28. Зона біфуркації загальної сонної артерії білого щура через 8 тижнів експерименту. Забарвлення метиленовим синім. Мікрофотографія. Зб.: x200 (об.×20, ок.×10). Позначення: 1 – інтима з ознаками відшарування (фрагментації) ендотелію; 2 – медія, деформація еластичних мембран; 3 – адвентиція з ознаками набряку; 4 – жирова інфільтрація перивазально.

На цьому етапі морфологічні зміни ділянки сонної пазухи характеризувалися появою запального клітинного інфільтрату, наростанням нерівномірності контуру стінки судин, особливо вираженим у зоні медії, де звертала на себе увагу деформація еластичних мембран, а також змінами з боку сполучної тканини, зокрема її набряком і нечіткою структурою, гіперемією судин гемомікроциркуляторного русла, зокрема венул і капілярів,

склерозом і звуженням просвіту артеріол *vasa vasorum* (Рис. 3.29). Перивазально виявляли накопичення білого жиру, інфільтрацію ліпоцитами і подекуди фібробластами. Зміни прогресивно наростали у порівнянні із морфологією досліджуваної ділянки на ранішому терміні експерименту. Що стосується інтими, на цьому етапі експерименту виявляли складчатість внутрішньої еластичної мембрани, поодинокі ділянки відшарування ендотеліоцитів інтими та порушення структури базальної мембрани.

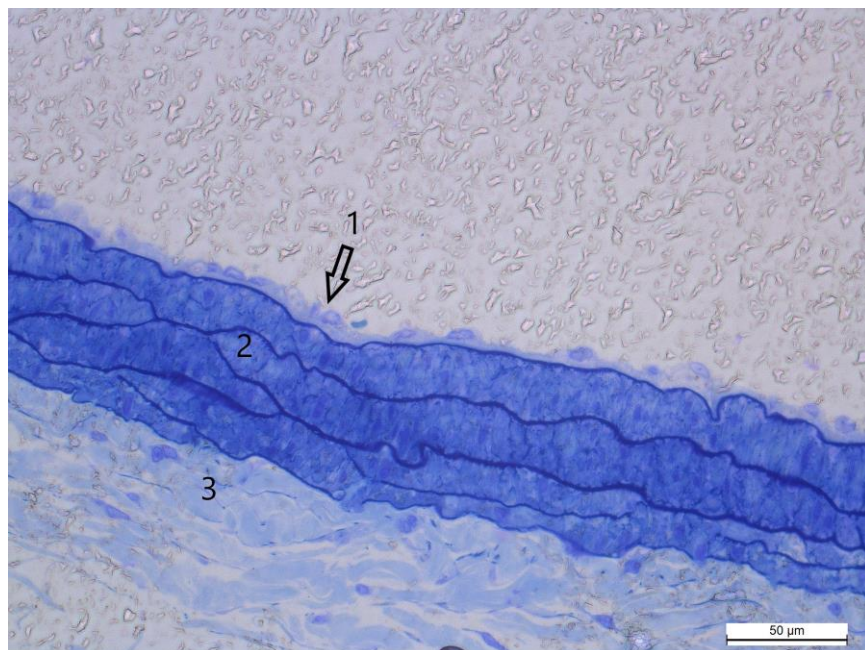


Рис. 3.29. Фрагмент стінки внутрішньої сонної артерії в зоні, що розташована безпосередньо над біфуркацією загальної сонної артерії білого щура через 8 тижнів експерименту. Забарвлення метиленовим синім. Мікрофотографія. Зб.:  $\times 400$  (об. $\times 40$ , ок. $\times 10$ ). Позначення: 1 – інтима з ознаками проліферації та десквамації ендотелію; 2 – медія, деформація еластичних мембран; 3 – адвентиція з ознаками набряку і запалення.

Через 8 тижнів від початку експерименту при вивченні гістологічних препаратів сонного клубочка щурів дослідної групи у порівнянні із контрольною групою спостерігали зменшення кількості клітин I типу в



окремих клубочках, потовщення прошарків стромы між ними, деформацію судин мікроциркуляторного русла із потовщенням їх стінок і звуженням просвіту, окрім того виявляли дегрануляцію клубочкових клітин. Помітно збільшилася кількість жирової тканини (білий жир) з тенденцією до ущільнення в зоні сонної пазухи і біфуркації сонних артерій, а також поблизу сонного клубочка. Жирові відкладення виявляли і в стромі сонного клубочка (Рис. 3.30).

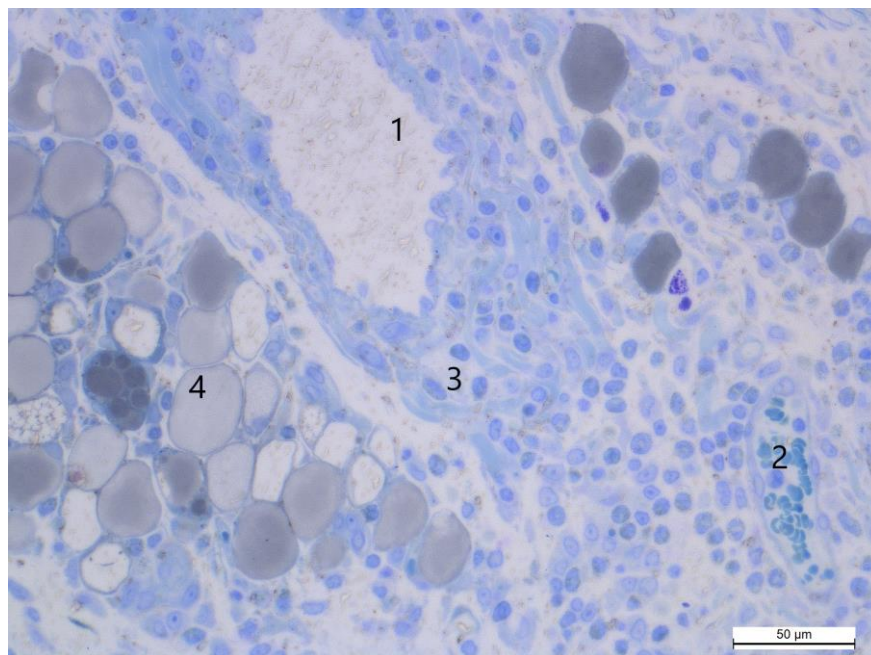


Рис. 3.30. Фрагмент сонного клубочка білого щура через 8 тижнів споживання глютамату натрію. Забарвлення метиленовим синім. Мікрофотографія. Зб.:  $\times 400$  (об. $\times 40$ , ок. $\times 10$ ). Позначення: 1 – артеріола з ознаками проліферації ендотелію; 2 – венула з ознаками повнокрів'я і стазу; 3 – клубочок сонного гломуса; 4 – жир в стромі сонного клубочка.

Показники морфометричного аналізу морфологічного стану структурних компонентів сонної пазухи білих щурів через 8 тижнів впливу глютамату натрію представлено в таблиці 3.7.

Таблиця 3.7

**Морфометричні параметри структурних компонентів стінки сонної пазухи експериментальних тварин через 8 тижнів впливу глютамау натрію**

Параметр, одиниці вимірювання	Дослідна група M±m	Контрольна група M±m	P
Товщина інтими, мкм	9,552±0,724	4,337±0,564	p* $<$ 0,05 p** $<$ 0,05
Товщина медії, мкм	81,519±2,313	46,924±0,982	p* $<$ 0,05 p** $<$ 0,05
Товщина адвентиці ї, мкм	126,113±0,724	74,976±0,636	p* $<$ 0,05 p** $<$ 0,05
Діаметр артеріоли адвентиції, d <sub>1</sub> , мкм	13,042±0,454	20,856±0,738	p* $<$ 0,05 p** $<$ 0,05
Діаметр венули адвентиції, d <sub>2</sub> , мкм	63,262±1,502	32,681±0,617	p* $<$ 0,05 p** $<$ 0,05
Діаметр капіляра адвентиції, d <sub>3</sub> , мкм	9,044±0,338	6,142±0,443	p* $<$ 0,05 p** $<$ 0,05

Примітка: p\* – порівняння з показниками контрольної групи тварин;

p\*\* – порівняння з показниками попередньої групи тварин.

При оцінці морфометричних параметрів через 8 тижнів впливу глютамау натрію спостерігали збереження тенденції до потовщення всіх шарів стінки сонної пазухи, а також деякого зменшення діаметра артеріол і збільшення діаметра венул і капілярів гемомікроциркуляторного русла порівняно із показниками 6 тижня експерименту. Відтак, товщина інтими



достовірно зросла на 17,61 % у порівнянні із попередньою групою тварин та становила  $(9,552 \pm 0,724)$  мкм, що на 120,24 % достовірно ( $p < 0,05$ ) більше показників контрольної групи. Товщина медії достовірно збільшилася на 14,09 % у порівнянні із попередньою групою тварин та становила  $(81,519 \pm 2,31)$  мкм, що на 73,73 % достовірно ( $p < 0,05$ ) більше показників контрольної групи. Товщина адвентиції достовірно зросла на 16,5 % у порівнянні із попередньою групою тварин та становила  $(126,113 \pm 0,724)$  мкм, що на 68,2 % достовірно ( $p < 0,05$ ) більше показників контрольної групи. При оцінці морфометричних показників судин гемомікроциркуляторного русла встановлено, що діаметр просвіту артеріол адвентиції достовірно зменшився на 9,19 % у порівнянні із попередньою групою тварин та становив  $(13,042 \pm 0,454)$  мкм, що на 37,47 % достовірно ( $p < 0,05$ ) менше показників контрольної групи. Діаметр венул адвентиції достовірно збільшився на 16,91 % у порівнянні із попередньою групою тварин та становив  $(63,262 \pm 1,502)$  мкм, що на 93,57 % достовірно ( $p < 0,05$ ) більше показників контрольної групи тварин. Діаметр капілярів достовірно збільшився на 3,5 % у порівнянні із попередньою групою тварин та становив  $(9,044 \pm 0,338)$  мкм, що на 47,25 % достовірно ( $p < 0,05$ ) більше показників контрольної групи. Отже, при морфометричному дослідженні виявлено виражене потовщення стінки сонної пазухи за рахунок всіх шарів, особливо за рахунок інтими відносно показників тварин контрольної групи, ознаки набряку, запалення і фіброзу, розшарування колагенових волокон, жирової дистрофії адвентиції, подальше звуження просвіту артеріол гемомікроциркуляторного русла, збільшення діаметра венул, імовірно за рахунок повнокрів'я і набряку, деяке наростання діаметра капілярів *vasa vasorum*.

При морфометричному дослідженні відносна площа клубочків сонного гломуса надалі зменшувалася відносно попередньої дослідної групи і становила  $(28,106 \pm 0,833)$  %, тоді як товщина сполучнотканинних прошарків зросла і складала  $(16,945 \pm 0,667)$  мкм (Табл. 3.8).

Таблиця 3.8

**Морфометричні параметри структурних компонентів сонного клубочка експериментальних тварин через 8 тижнів впливу глютаму натрію**

Параметр, одиниці вимірювання	Дослідна група M±m	Контрольна група M±m	P
Відносна площа клубочків, %	28,106±0,833	47,756±1,635	p* < 0,05 p** < 0,05
Товщина сполучнотканинних прошарків, мкм	16,945±0,667	8,89±1,035	p* < 0,05 p** < 0,05

Примітка: p\* – порівняння з показниками контрольної групи тварин;  
p\*\* – порівняння з показниками попередньої групи тварин (вживання глютаму натрію впродовж 6 тижнів).

При порівнянні морфометричних параметрів сонного клубочка тварин через 8 тижнів експерименту з попередньою дослідною групою виявлено, що відносна площа клубочків сонного клубочка достовірно зменшилася на 8,69 %, а в порівнянні із контрольною групою – на 41,15 %, в той час як товщина сполучнотканинних прошарків порівняно із показниками попередньої дослідної групи достовірно зросла на 20,19 %, а при порівнянні із контрольною групою – на 90,61 %.

При електронно-мікроскопічному дослідженні через 8 тижнів експерименту у внутрішньому шарі стінки сонної пазухи були помітні патологічно змінені ендотеліоцити інтими із значно порушеною структурою, їхні контури деформувалися, ендотеліоцити набували химерної форми, цитоплазма була просвітлена внаслідок набряку, одні ядра були надміру

електроннощільними і містили конденсований хроматин, розміщений по краях ядра, в той час як інші ядра були просвітлені, ядерна оболонка з глибокими інвагінаціями, виявляли ядра в стані каріопікнозу (Рис. 3.31).



Рис. 3.31. Артеріола стінки сонної пазухи білого щура через 8 тижнів впливу глутамату натрію. Електронна мікрофотографія. Зб.  $\times 6000$ . Позначення: 1 – вакуолізована мітохондрія ендотеліюцита; 2 – периферичне розташування хроматину в ядрі ендотеліюцита (а) і перицита (b); 3 – атрофоване ядерце в ядрі перицита; 4 – мікрокіста; 5 – протрузії апікальної плазмолемі (мікроворсинки) в просвіт судини; 6 – потовщена, набрякла, деформована базальна мембрана.

В ендотеліюцитах виявляли вакуолі та злиття піноцитозних пухирців, мітохондрії були набряклі з пошкодженими кристами, зерниста ендоплазматична сітка деструктурована, з ділянками порушеної цілісності мембрани. Медія була дезорганізована, відмічали присутність розпушених колагенових волокон, каріопікноз і апоптоз міоцитів (Рис. 3.32).



Рис. 3.32. Фрагмент стінки сонної пазухи білого щура через 8 тижнів впливу глютамату натрію. Електронна мікрофотографія. Зб.  $\times 2000$ . Позначення: 1 – просвітлена цитоплазма ендотеліоцита; 2 – вакуоль в цитоплазмі ендотеліоцита; 3 – набряклі мітохондрії з деформованими кристами; 4 – просвітлене ядро ендотеліоцита з конденсованим хроматином, розміщеним по периферії; 5 – ядро гладкого міоцита неправильної форми; 6 – розширений міжклітинний проміжок; 7 – набрякла мітохондрія з гомогенізованими кристами; 8 – потовщена дезорганізована еластична мембрана без чітких контурів.

Ядра більшості гладких міоцитів набували неправильної форми, а їхній хроматин був представлений, в основному, гетерохроматином, що концентрувався по периферії, перинуклеарний та перицелюлярний просвіти були розширені, мітохондрії набряклі, кристи більшості мітохондрій гомогенізовані. У більшості міоцитів виявлено безструктурні ділянки цитоплазми. Еластичні мембрани потовщені, розпушені, без чітких контурів. При вивченні міжклітинних контактів бул помітні ділянки їх розширення і деформації. Це частково було зумовлене набряком перицелюлярного

просвіту, а з іншого боку зміни форми і розміру клітин, як і деформації цитоплазматичної мембрани створювали передумови для порушення нормальної структури міжклітинних контактів.

Натомість в адвентиції звертали на себе увагу виражена кількість жиру, присутність гігантських ліпоцитів і фібробластів – ознаки склерозу і жирового переродження з розшаруванням колагенових волокон та жировими відкладеннями між ними (Рис. 3.33).

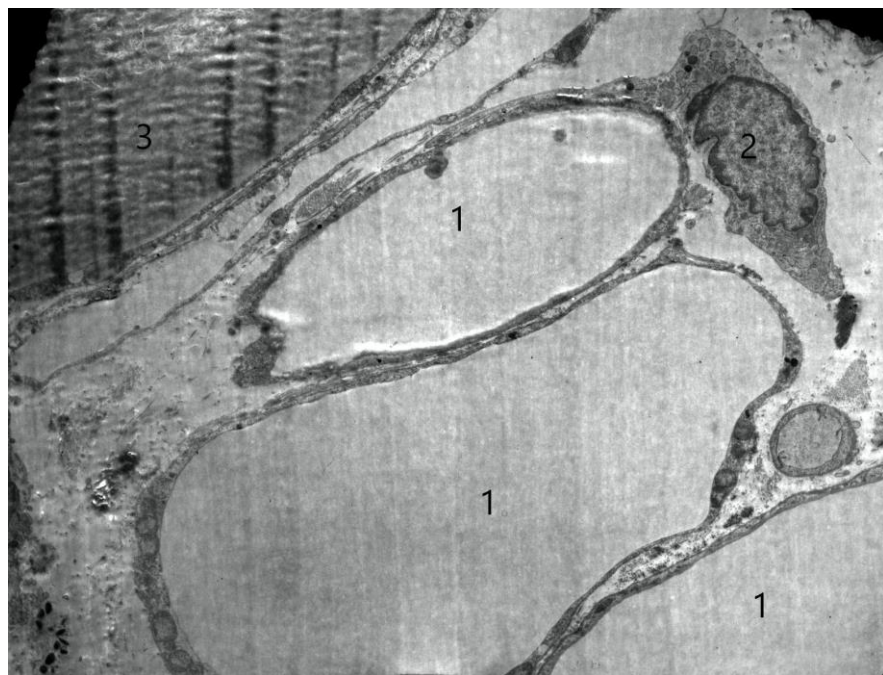


Рис. 3.33. Адвентиція стінки сонної пазухи білого щура через 8 тижнів впливу глутамату натрію. Електронна мікрофотографія. Зб.  $\times 1500$ .

Позначення: 1 – гігантські ліпоцити; 2 – фібробласт; 3 – жир в адвентиції.

Виражену жирову інфільтрацію спостерігали також перивазально. За рахунок цих змін виявляли прогресуюче потовщення адвентиції з одночасним порушенням її структури. Відмічали також запальну інфільтрацію, яка проявлялася накопиченням нейтрофільних гранулоцитів поміж колагеновими волокнами адвентиції. При вивченні характеру жирових відкладень відмічено присутність білого жиру, який був помітний як в

структурі зовнішньої оболонки стінки сонних артерій, так і перивазально, особливо в зоні біфуркації загальної сонної артерії.

Жирова дистрофія вперше набуває значного ступеня вираженості на цьому етапі експерименту, тобто через 8 тижнів від початку систематичного перорального застосування глютаму натрію з необмеженим доступом до їжі, і супроводжується апоптозом клітин, що є структурними компонентами судин гемомікроциркуляторного русла стінки сонної пазухи, зокрема міоцитів та ендотеліоцитів (Рис. 3.34).

Ліпідні включення візуалізували також інтрацелюлярно. На цьому етапі експерименту потовщення стінки сонної пазухи відбувається, переважно, за рахунок вираженого набряку та жирових відкладень в адвентиції, а також проліферативних змін інтими, які водночас супроводжуються порушенням структурної організації ендотеліоцитів, що характеризувалися змінами морфології їхніх ядер і мітохондрій.

Тим часом, явища, що відбуваються в медії, можна охарактеризувати як дистрофічні, адже зафіксовано глибокі структурні зміни з боку ядер, цитоплазматичної мембрани, мітохондрій, а також інших органел, деформацію і розширення міжклітинних контактів і порушення структури і цілісності еластичних мембран.

При вивченні ультраструктури судин гемомікроциркуляторного русла виявлено набряк ендотеліоцитів кровоносних мікросудин, присутність в їхній цитоплазмі численних мітохондрій з ознаками гомогенізації крист і вільних рибосом, зміни з боку форми та структурної організації ядер – глибокі інвагінації каріолеми, порушення контурів або зникнення ядерця, каріолізис і каріопікноз ядер окремих ендотеліоцитів. Звертали на себе увагу виражені протрузії цитоплазматичної мембрани ендотеліоцитів в просвіт судин – мікроворсинки, що спостерігалися і на попередніх термінах експерименту.



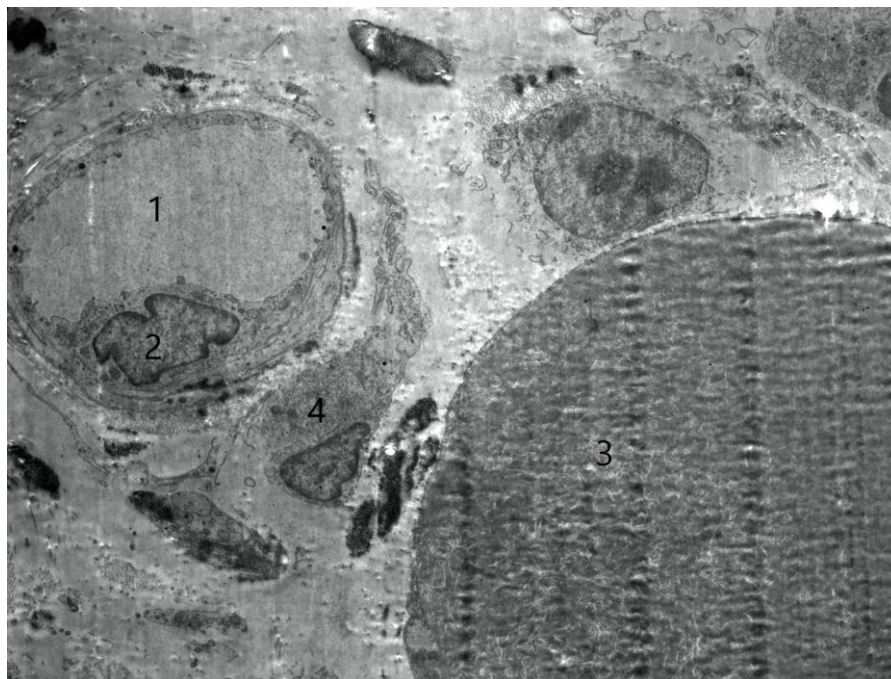


Рис. 3.34. Адвентиція стінки сонної пазухи білого щура через 8 тижнів впливу глютамаму натрію. Електронна мікрофотографія. 3б.  $\times 1500$ .

Позначення: 1 – капіляр; 2 – ядро ендотеліоцита в стані апоптозу; 3 – жир в адвентиції; 4 – фібробласт.

Грудочки хроматину в ядрах ендотеліоцитів та перицитів розміщені на периферії ядра, ядерця атрофовані або відсутні. Апікальна плазмолема ендотеліоцитів у деяких місцях випиналася в просвіт судини та утворювала мікрворсинки. Зерниста ендоплазматична сітка розширена фрагментована, комплекс Гольджі містив дилатовані пухирці, які перетворювалися часто на мікрокісти, у мітохондріях – розріджений матрикс та поодинокі кристи. Базальна мембрана потовщена, набрякла, подекуди розшарована, деформована та фрагментована (Рис. 3.35).

Через 8 тижнів споживання глютамаму натрію при вивченні сонного гломуса на ультраструктурному рівні у тварин дослідної групи виявляли зміни з боку гломусних клітин, зокрема каріопікноз, фрагментацію ядер і каріолізис, порушення структурної організації мітохондрій, вакуолізацію і дегрануляцію цитоплазми (Рис. 3.36).

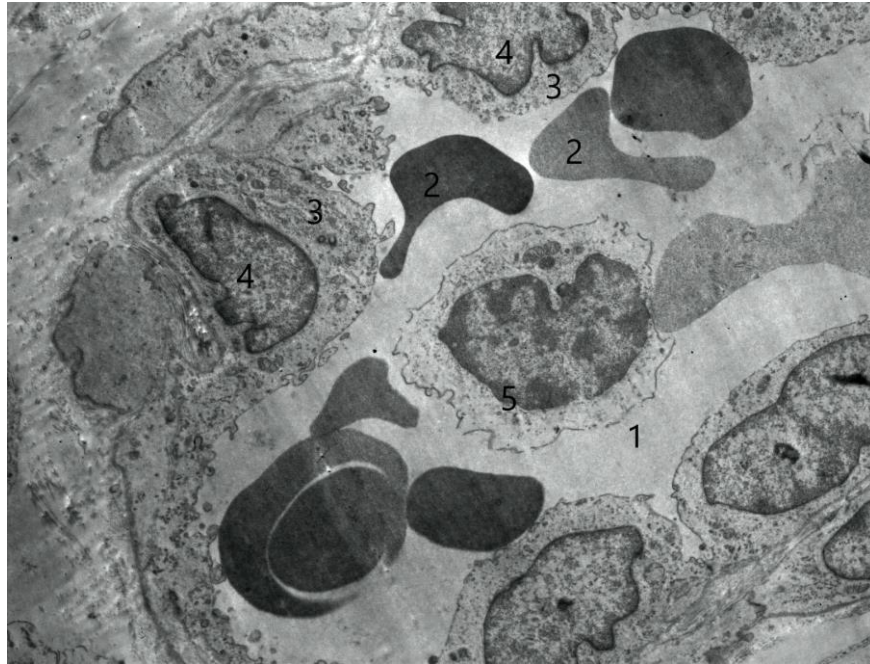


Рис. 3.35. Артеріола в адвентиції стінки сонної пазухи білого щура через 8 тижнів впливу глютамату натрію. Електронна мікрофотографія. Зб.  $\times 2000$ . Позначення: 1 – просвіт артеріоли; 2 – деформовані еритроцити в просвіті артеріоли; 3 – ендотеліоцити в стані апоптозу; 4 – деформовані ядра ендотеліоцитів з інвагінаціями каріолеми, крайовим розміщенням хроматину і відсутніми ядерцями; 5 – лімфоцит в просвіті артеріоли.

У багатьох клубочках була зменшена кількість клітин I типу в порівнянні із групою контролю, відмічали також розширення і деформацію міжклітинних контактів. Звертала на себе увагу і дегрануляція клітин I типу, окремі з них мали виражено просвітлену цитоплазму, яка містила деструктуровані органели: мітохондрії з гомогенізованими кристами, комплекс Гольджі та ендоплазматичу сітку з порушенням цілісності мембран і розширенням просвітів між ними, каріопікноз і каріолізис в окремих клітинках. Останні були проявами апоптозу, оскільки зміни з боку морфологічної організації ядер, зникнення ядерця, виражена деформація каріолеми з утворенням глибоких інвагінацій з подальшою фрагментацією ядра свідчать про процес апоптозу. Щодо будови ядер, то в одних візуалізувався периферично розташований конденсований хроматин, а інші



мали тенденцію до просвітлення каріоплазми і, відповідно, глибоких порушень структури хроматину, що також могло бути ознакою апоптозу клітин.

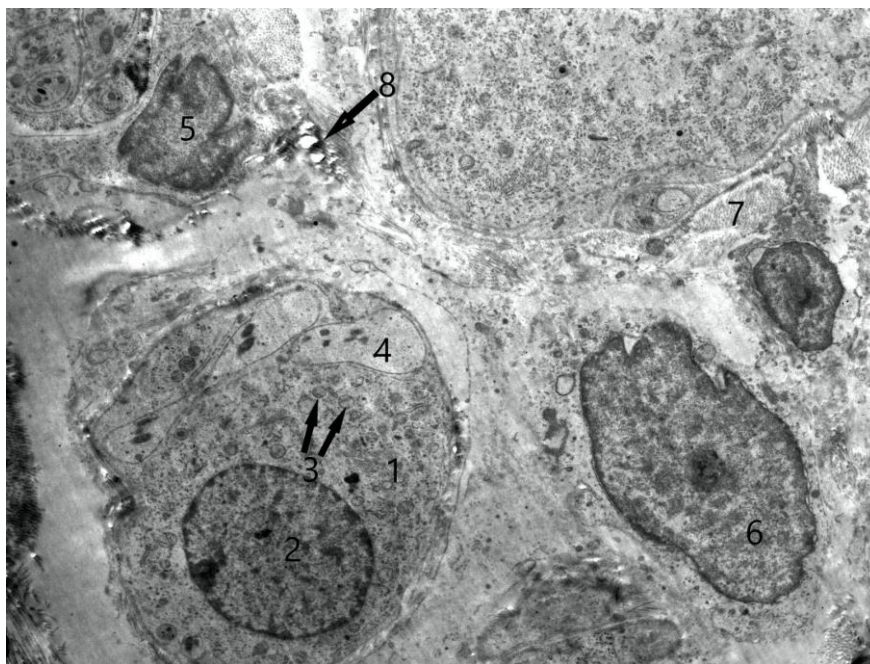


Рис. 3.36. Фрагмент сонного клубочка білого щура через 8 тижнів споживання глютамату натрію. Електронна мікрофотографія. Зб.: x2200. Позначення: 1 – клубочкова клітина із просвітленою цитоплазмою; 2 – ядро клубочкової клітини з периферично розташованим ядерцем і тенденцією до переважно крайового розміщення хроматину; 3 – мітохондрії із пошкодженими і згладженими кристами; 4 – вакуоль у цитоплазмі клубочкової клітини; 5 – ядро клубочкової клітини в стані каріолізу; 6 – ядро клубочкової клітини в стані початкової фрагментації; 7 – колагенові волокна стромі; 8 – накопичення жиру в стромі.

У структурі сонного клубочка були помітні відкладення жиру і фіброз, апоптоз окремих клітин I типу (Рис. 3.37). Прошарки жиру спостерігали в стромі сонного клубочка, також ліпідні включення були присутні в цитоплазмі як клубочкових, так і підтримуючих клітин.

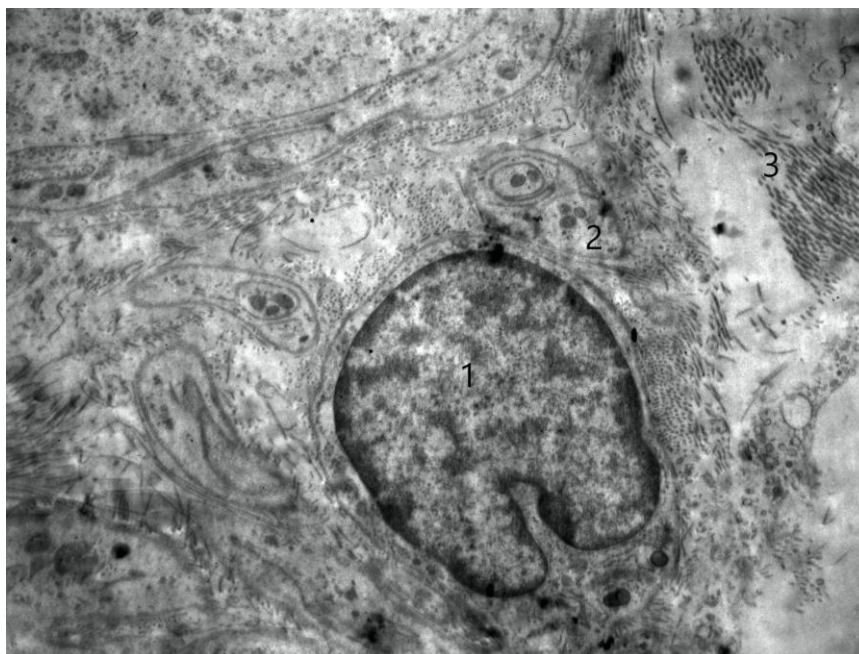


Рис. 3.37. Фрагмент сонного клубочка білого щура через 8 тижнів споживання глутамату натрію. Електронна мікрофотографія. Зб.: x3800. Позначення: 1 – ядро клубочкової клітини в стадії фрагментації; 2 – безмієлінові нервові волокна; 3 – колагенові волокна і жирова інфільтрація строми.

Визначали також виражені зміни стінок мікросудин сонного клубочка, зокрема відшарування ендотелію, альтеративні зміни цитоплазматичної мембрани ендотеліоцитів у вигляді мікрворсинок та інвагінацій, деформацію базальної мембрани, спостерігали апоптоз ендотеліоцитів і міоцитів, проростання колагенових волокон у медію, інфільтрацію адвентиції фібробластами і ліпоцитами. В просвіті судин візуалізували деформовані еритроцити (Рис. 3.38). При вивченні капілярів і венул звертали на себе увагу їх гіперемія і деформація просвіту з тенденцією до розширення останнього, тоді як при спостереженні в диніміці експерименту відмічено прогресування звуження просвіту артеріол за рахунок фіброзу їх стінок. У судинах гемомікроциркуляторного русла сонного клубочка зміни з боку ендотелію

були подібними до таких у стінці сонної пазухи і свідчили про істотні порушення його структурної організації. Звертали на себе увагу і виражені зміни морфології еластичних мембран медії, які при локальних потовщеннях демонстрували також і ділянки порушеної цілісності, подекуди були з ознаками розшарування і неоднорідної структури, набряку і деформації. Оскільки в адвентиції судин гемомікроциркуляторного русла сонного клубочка спостерігали, зокрема, і накопичення жиру, можна зазначити, що структурні зміни *vasa vasorum* на цьому етапі експерименту, а саме через 8 тижнів споживання глютамау натрію, відповідали змінам, які відмічали в стінці судин гемомікроциркуляторного русла сонної пазухи.

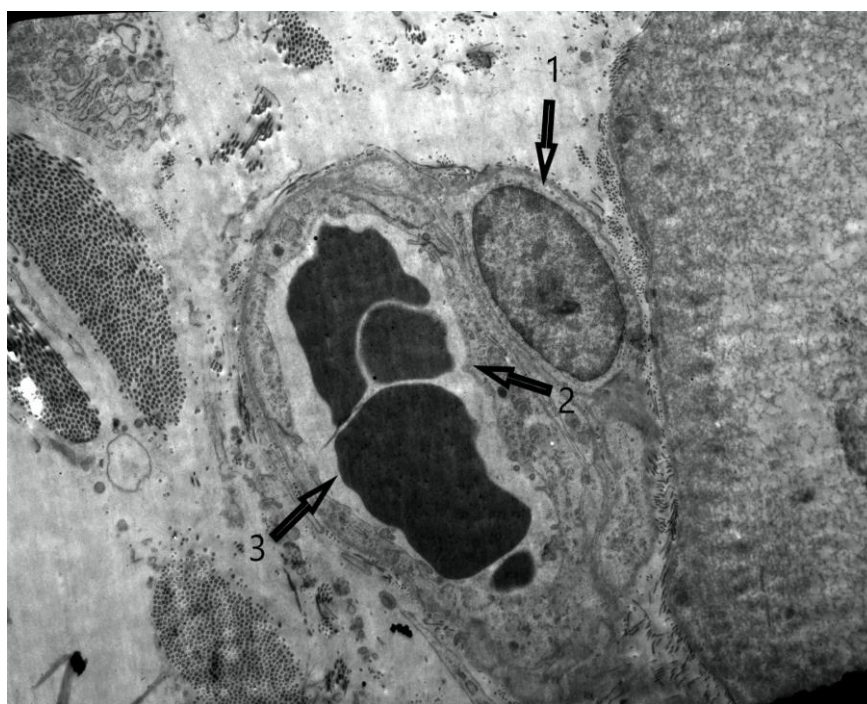


Рис. 3.38. Капіляр сонного клубочка білого щура через 8 тижнів споживання глютамау натрію. Електронна мікрофотографія. Зб.: x3000. Позначення: 1 – перицит; 2 – мікроворсинки цитоплазми ендотеліоцита, що виступають в просвіт капіляра; 3 – еритроцитарний стовпчик у просвіті капіляра.

### 3.3. Особливості структурної організації та морфометричних показників стінки та сонного клубочка сонної пазухи після відміни глутамату натрію в експерименті з попереднім його впливом впродовж чотирьох і восьми тижнів

У цьому підрозділі представлені дані щодо мікроскопічних, морфометричних та субмікроскопічних змін структурних компонентів стінки та сонного гломуса сонної пазухи білих щурів самців репродуктивного віку після відміни глутамату натрію з попереднім 4- та 8-митижневим його впливом в експерименті. Через 2 тижні після відміни глутамату натрію з попереднім його 4-тижневим впливом спостерігали часткове збереження структурної організації стінки сонної пазухи, однак виявляли ознаки набряку стінки, фіброз і гіперемію капілярів адвентиції, стінка багатьох капілярів була ушкоджена, виявляли діapedезні крововиливи (Рис. 3.39).

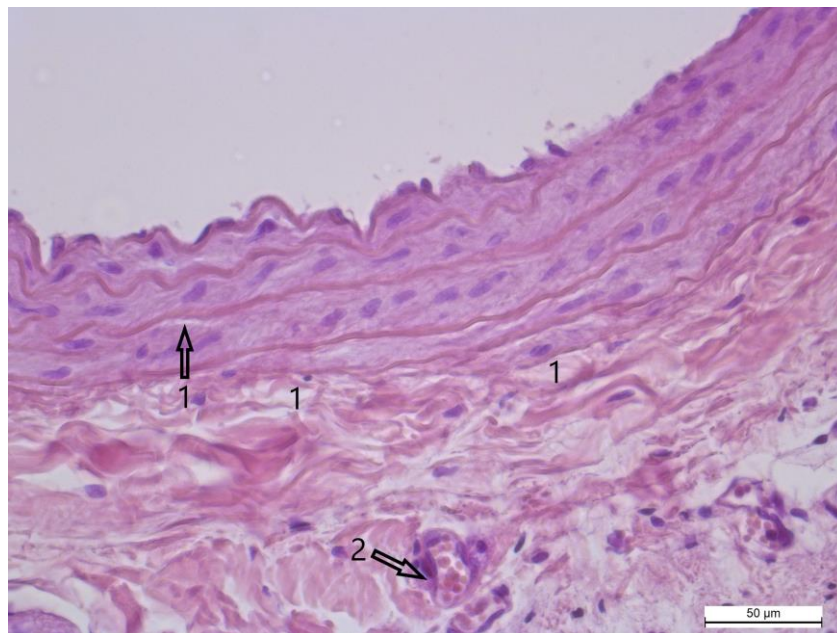


Рис. 3.39. Фрагмент стінки сонної пазухи білого щура через 4 тижні споживання глутамату натрію з наступною 2-тижневою відміною. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Зб.: х400 (об.×40, ок.×10). Позначення: 1 – стінка сонної пазухи з ознаками набряку; 2 – гіперемія капіляра адвентиції, ушкодження стінки капіляра, діapedезний крововилив.



Через 2 тижні після відміни глютамату натрію з попереднім 4-тижневим його впливом на мікроскопічному рівні виявляли помірну запальну реакцію строми. Зберігалися гіперемія судин гемомікроциркуляторного русла, потовщення внаслідок склерозування стінок артеріол, деформація просвіту вен і стаз у капілярах. Відмічали набряк і потовщення колагенових волокон строми (Рис. 3.40).

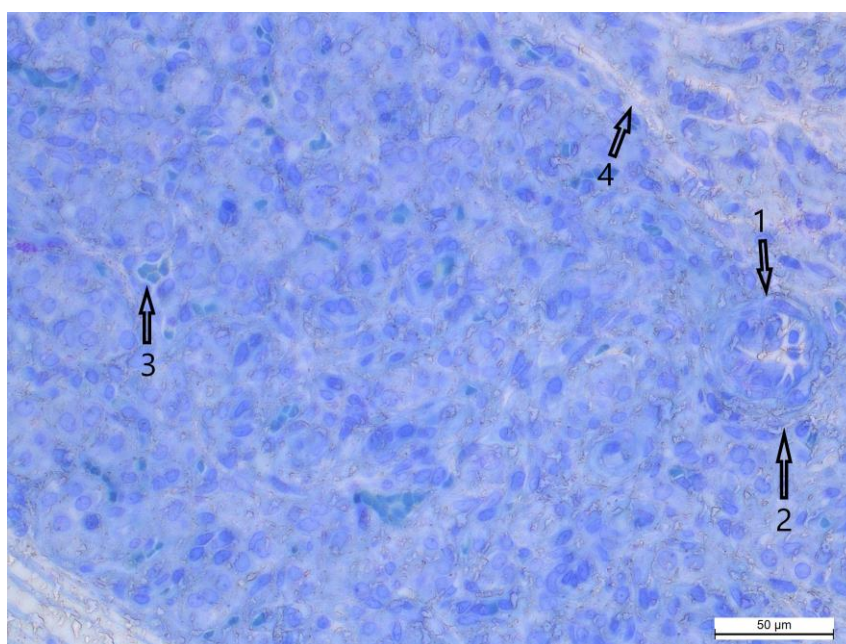


Рис. 3.40. Фрагмент сонного клубочка білого щура через 4 тижні споживання глютамату натрію з наступною 2-тижневою відміною. Збарвлення метиленовим синім. Мікрофотографія. Зб.:  $\times 400$  (об. $\times 40$ , ок. $\times 10$ ). Позначення: 1 – артеріола із гіпертрофованою склерозованою стінкою; 2 – перивазальний набряк; 3 – капіляр із ознаками повнокрів'я; 4 – потовщені колагенові волокна строми з ознаками набряку.

Показники морфометричного аналізу морфологічного стану структурних компонентів стінки сонної пазухи білого щура через 2 тижні відміни глютамату натрію з попереднім його вживанням впродовж 4 тижнів представлені в таблиці 3.9.

Таблиця 3.9

**Морфометричні параметри структурних компонентів стінки сонної пазухи експериментальних тварин через 2 тижні відміни глютамату натрію з попереднім його 4-тижневим впливом**

Параметр, одиниці вимірювання	Дослідна група M±m	Контрольна група M±m	P
Товщина інтими, мкм	5,974±0,743	4,203±0,642	p* < 0,05 p** < 0,05
Товщина медії, мкм	52,312±1,014	47,515±1,028	p* < 0,05 p** < 0,05
Товщина адвентиції, мкм	78,943±2,214	74,648±0,634	p* < 0,05 p** < 0,05
Діаметр артеріоли адвентиції, d <sub>1</sub> , мкм	17,887±0,792	20,831±0,562	p* < 0,05 p** < 0,05
Діаметр венули адвентиції, d <sub>2</sub> , мкм	39,441±0,923	33,416±0,721	p* < 0,05 p** < 0,05
Діаметр капіляра адвентиції, d <sub>3</sub> , мкм	7,532±0,436	6,547±0,425	p* < 0,05 p** < 0,05

Примітка: p\* – порівняння з показниками контрольної групи тварин;

p\*\* – порівняння з показниками групи тварин, які вживали глютаMAT натрію впродовж 4 тижнів без відміни.

При оцінці морфометричних параметрів через 2 тижні після відміни глютамату натрію з попереднім його вживанням впродовж 4 тижнів спостерігали часткову позитивну динаміку порівняно із показниками тварин, що вживали глютаMAT натрію впродовж 4 тижнів експерименту без відміни.

Відтак, товщина інтими сонної пазухи була достовірно меншою на 12,62 % у порівнянні із групою тварин без відміни та становила  $(5,974 \pm 0,743)$  мкм, що однак на 42,14 % достовірно ( $p < 0,05$ ) більше показників контрольної групи тварин. Товщина медії була достовірно меншою на 13,79 % у порівнянні із групою тварин без відміни та становила  $(52,312 \pm 1,014)$  мкм, що на 10,1 % достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищувала показники контрольної групи. Товщина адвентиції була достовірно меншою на 2,69 % у порівнянні із групою тварин без відміни та становила  $(78,943 \pm 2,214)$  мкм, що на 5,75 % достовірно ( $p < 0,05$ ) більше показників контрольної групи. При оцінці морфометричних показників судин гемомікроциркуляторного русла встановлено, що діаметр просвіту артеріол адвентиції був достовірно більшим на 7,31 % у порівнянні із групою тварин без відміни та становив  $(17,887 \pm 0,792)$  мкм, що однак на 14,13 % достовірно ( $p < 0,05$ ) менше показників контрольної групи. Діаметр венул адвентиції був достовірно менший на 6,59 % у порівнянні із групою тварин без відміни та становив  $(39,441 \pm 0,923)$  мкм, що на 18,09 % достовірно ( $p < 0,05$ ) більше показників контрольної групи тварин. Діаметр капілярів був достовірно менший на 8,67% у порівнянні із групою тварин без відміни та становив  $(7,532 \pm 0,436)$  мкм, що на 15,05 % достовірно ( $p < 0,05$ ) більше показників контрольної групи тварин. Отже, в ході морфометричного дослідження при порівнянні із показниками експериментальних тварин, які споживали глютамат натрію впродовж 4 тижнів, через 2 тижні відміни виявлено позитивну динаміку показників товщини всіх шарів стінки сонної пазухи, які однак ще не відповідали рівням групи контролю. При дослідженні кількісних показників *vasa vasorum* відмічено тенденцію до достовірного ( $p < 0,05$ ) збільшення діаметра артеріол і недостовірного ( $p > 0,05$ ) зменшення діаметра венул і капілярів гемомікроциркуляторного русла порівняно із 4 тижнем експерименту (без відміни). При морфометричному дослідженні виявлено меншу товщину сполучнотканинних прошарків сонного клубочка, яка через 2 тижні відміни з попереднім 4-тижневим

впливом становила  $(9,815 \pm 0,331)$  мкм. Відносна площа клубочків сонного гломуса порівняно із показниками групи тварин, що споживали глютамат натрію впродовж 4 тижнів без відміни, не зазнала істотних змін і становила  $(35,902 \pm 0,619)$  %. Показники морфометричного дослідження через 2 тижні після відміни глютаму натрію у тварин, що попередньо споживали глютамат натрію впродовж чотирьох тижнів без відміни, наведено в таблиці 3.10.

Таблиця 3.10

**Морфометричні параметри структурних компонентів сонного клубочка експериментальних тварин через 4 тижні впливу глютаму натрію з наступною 2-тижневою відміною**

Параметр, одиниці вимірювання	Дослідна група M±m	Контрольна група M±m	P
Відносна площа клубочків, %	35,902±0,619	47,342±1,83	p* >0,05 p** >0,1
Товщина сполучнотканинних прошарків, мкм	9,815±0,331	8,79±0,634	p* <0,05 p** <0,1

Примітка: p\* – порівняння з показниками контрольної групи тварин;

p\*\* – порівняння з показниками групи тварин, які вживали глютамат натрію впродовж 4 тижнів без відміни.

Отже, з результатів морфометричного дослідження випливає, що після 2-ох тижнів відміни глютаму натрію з попереднім 4-тижневим впливом не виявлено статистично достовірних змін відносної площі клубочків сонного гломуса в порівнянні із дослідною групою без відміни, тоді як в порівнянні із групою контролю відносна площа була достовірно меншою на 24,16 %.



Товщина прошарків строми на цьому етапі експерименту менша на 8,75 % в порівнянні із попередньою групою тварин, однак цей показник не виявився статистично достовірним, тоді як товщина сполучнотканинних прошарків була достовірно більшою на 11,66 %, ніж у тварин контрольної групи.

При електронномікроскопічному дослідженні через 2 тижні відміни глутамату натрію з попереднім 4-тижневим його вживанням спостерігали переважно задовільний морфологічний стан як стінки самої сонної пазухи, так і vasa vasorum, проте виявлено каріопікноз у поодиноких ендотеліоцитах (Рис. 3.41).



Рис. 3.41. Арттеріола стінки сонної пазухи білого щура через 4 тижні споживання глутамату натрію з наступною 2-тижневою відміною. Електронна мікрофотографія. Зб.: x4000. Позначення: 1 – каріопікноз ендотеліоцита; 2 – інтактне ядро перицита; 3 – ендотелій; 4 – ядро нейрона; 5 – просвіт мікросудини.

Характерною була присутність збережених ендотеліоцитів поряд із клітинами, що демонстрували ознаки ушкодження ядра, які проявлялися глибокими інвагінаціями каріоплазми, зменшенням розмірів ядер та зміною

їхньої форми, розмитістю контурів ядерець, крайовим розміщенням хроматину, виявлялася також гомогенізація крист мітохондрій в клітинах, що мали ознаки альтерації. При вивченні стінки сонної пазухи на ультраструктурному рівні на цьому етапі експерименту спостерігали явища фіброзу стінок судин гемомікроциркуляторного русла, більше виражені з боку артеріол, а також поодинокі війкоподібні випини цитоплазматичної мембрани ендотеліальних клітин у просвіт судин, що могли бути проявом гіпоксичного ушкодження ендотелію (Рис. 3.42).

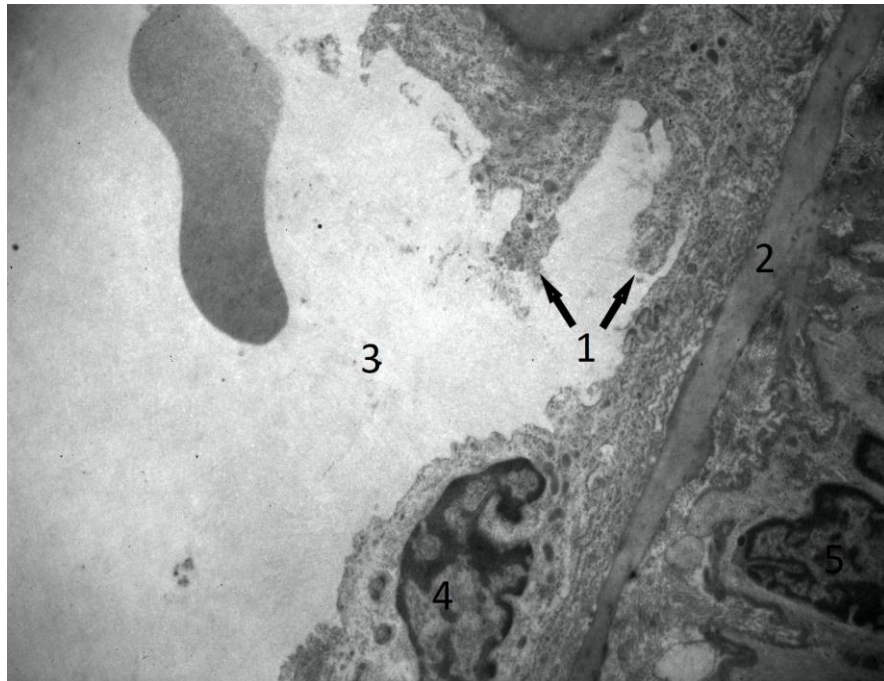


Рис. 3.42. Фрагмент стінки сонної пазухи білого щура через 4 тижні споживання глютамату натрію з наступною 2-тижневою відміною глютамату натрію. Електронна мікрофотографія. Зб.: x4000. Позначення: 1 – протрузії цитоплазматичної мембрани ендотеліоцита в просвіт макросудини; 2 – еластична мембрана медії; 3 – просвіт судини; 4 – збережене ядро ендотеліоцита; 5 – збережене ядро міоцита.

Базальна мембрана була структурована, переважно без ознак ушкодження, однак виявлено зміни з боку еластичних мембран медії, які, попри відсутність явних порушень цілісності, були неоднорідні та подекуди

мали нерівномірну товщину. Ознаки десквамації ендотеліоцитів інтими на цьому етапі були відсутні (Рис. 3.43). При оцінці медії більшість гладких міоцитів мали звичайну форму, морфологія їхніх ядер, здебільшого, була без ознак каріопікнозу, контури еластичних мембран чіткі, подекуди перервні. Міжклітинні контакти переважно збережені. Щодо колагенових волокон медії, спостерігали незначний їх набряк, також були присутні поодинокі ліпідні включення. Загалом, відмічали помірні локальні зміни всіх шарів стінки сонної пазухи через 2 тижні відміни глютамату натрію з попереднім його впливом впродовж 4 тижнів.

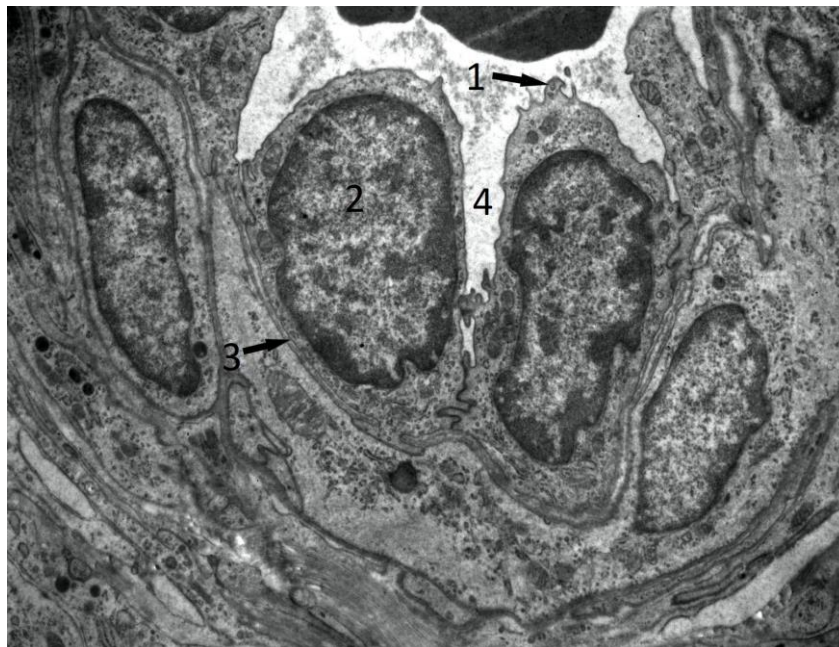


Рис. 3.43. Артеріола стінки сонної пазухи білого щура через 4 тижні споживання глютамату натрію з наступною 2-тижневою відміною. Електронна мікрофотографія. Зб.: x4000. Позначення: 1 – протрузія цитоплазматичної мембрани; 2 – збережене ядро ендотліоцита; 3 – структурована базальна мембрана; 4 – просвіт артеріоли.

При вивченні ультраструктури адвентиції стінки сонної пазухи на цьому етапі експерименту відмічено фіброзні зміни з ознаками помірного набряку, венули і капіляри наповнені кров'ю, дещо розширені. Спостерігали

поодинокі діapedезні крововиливи, ушкодження капілярів гемомікроциркуляторного русла. Попри відносно збережену структурну організацію судин гемомікроциркуляторного русла, звертала на себе увагу присутність значної кількості сполучної тканини в адвентиції, а також візуалізувалися поодинокі дрібні ліпідні включення поміж колагенових волокон, що свідчило про прогресування фіброзу і відкладення жиру за умов відміни глютаму натрію при попередньому його вживанні впродовж 4 тижнів (Рис. 3.44).

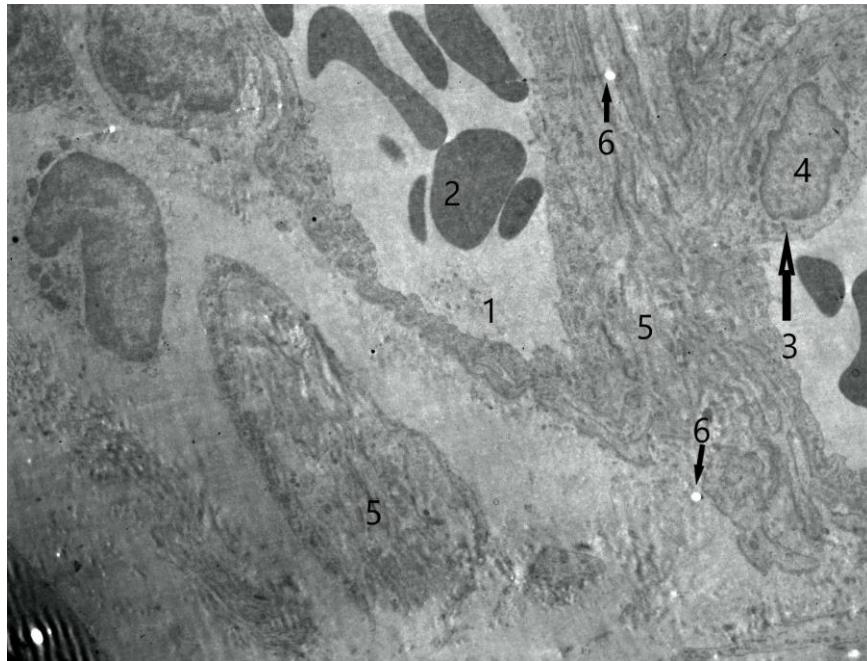


Рис. 3.44. Фрагмент адвентиції стінки сонної пазухи білого щура через 4 тижні споживання глютаму натрію з наступною 2-тижневою відміною. Електронна мікрофотографія. Зб.: x1900. Позначення: 1 – просвіт венули адвентиції; 2 – еритроцит у просвіті венули; 3 – збережений ендотеліоцит; 4 – ядро ендотеліоцита; 5 – розпушена сполучна тканина; 6 – ліпідні включення.

При детальному вивченні сполучної тканини, розташованої в зоні адвентиції сонної пазухи було помічено зниження щільності її структури, а також наявність набряку, що сприяли потовщенню адвентиції з одночасним



порушенням її будови. При електронномікроскопічному дослідженні через 2 тижні після відміни глютаму натрію з попереднім споживанням його впродовж 4 тижнів спостерігали менш виражені структурні зміни з боку компонентів сонного клубочка. Зокрема, ядра клубочкових клітин були, здебільшого, правильної овальної форми, хроматин у них був розташований рівномірно, всередині ядер візуалізували ядерця, причому деякі з них мали нечіткі контури. Не виявляли крайового розміщення хроматину в клітинах I типу, тоді як в клітинах II типу розміщення хроматину було з переважанням крайового, ядерця в ядрах клітин II типу були чітко окреслені. Що стосується мітохондрій, структура їхніх крист була, здебільшого, збережена (Рис. 3.45).



Рис. 3.45. Фрагмент сонного клубочка білого щура через 4 тижні споживання глютаму натрію з наступною 2-тижневою відміною. Зб.: x3800. Позначення: 1 – ядро клубочкової клітини; 2 – ядерце в ядрі клубочкової клітини; 3 – мітохондрія в клубочковій клітині із збереженими кристами; 4 – вакуолі в цитоплазмі клубочкової клітини; 5 – осміофільні вклучення.

Звертали на себе увагу невеликі вакуолі, розміщені в цитоплазмі гломусних клітин, а також значна кількість ліпопротеїдних і осміофільних вклучень, помірна дегрануляція гломусних клітин (Рис. 3.46).

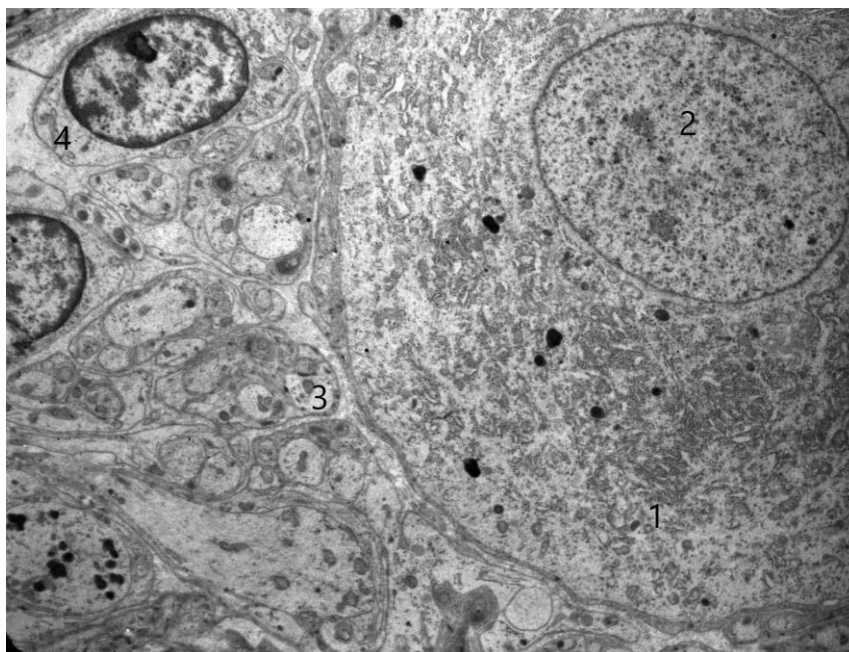


Рис. 3.46. Фрагмент сонного клубочка білого щура через 4 тижні споживання глютамату натрію з наступною 2-тижневою відміною. Електронна мікрофотографія. Зб.: x2200. Позначення: 1 – клубочкова клітина; 2 – ядро клубочкової клітини з ядерцями; 3 – безмієлінове нервеве волокно; 4 – підтримуюча клітина.

При оцінці ультраструктурних особливостей будови судин гемомікроциркуляторного русла на цьому етапі експерименту виявлено протрузії цитоплазматичної мембрани ендотеліоцитів у просвіт судин, так звані мікроворсинки, що можуть свідчити про гіпоксію. При вивченні ядер ендотеліоцитів і перицитів відмічено патологічні зміни їхньої форми, деформацію каріолеми, ознаки каріопікнозу. Що стосується наявності ядерця в ядрах ендотеліоцитів і перицитів, відмічався певний поліморфізм: в окремих ядрах ядерця були чітко окреслені і типово розташовані, тоді як в інших – деструктуровані або відсутні. Розміщення хроматину в ядрах можна охарактеризувати як рівномірне з тенденцією до крайового. Еритроцити в

просвіті судин мікроциркуляторного русла були, однак, незміненої форми. В капілярах відзначався стаз крові, еритроцитарні стовпчики (Рис. 3.47).

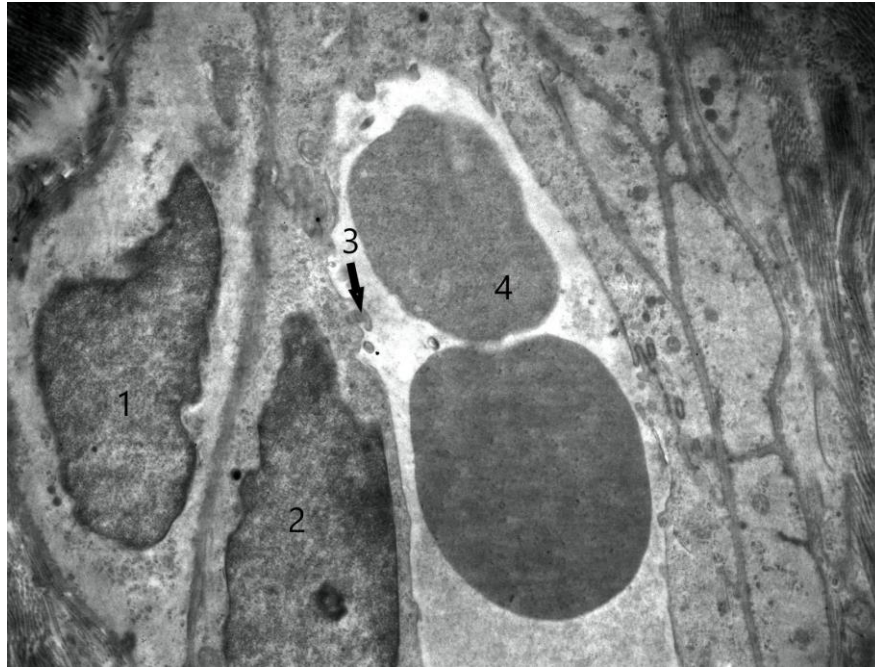


Рис. 3.47. Венола сонного клубочка білого щура через 4 тижні споживання глутамату натрію з наступною 2-тижневою відміною. Електронна мікрофотографія. Зб.: x4500. Позначення: 1 – ядро перицита; 2 – ядро ендотеліюцита; 3 – випини цитоплазми ендотеліюцита; 4 – еритроцити типової форми в просвіті веноли.

Через 2 тижні після відміни глутамату натрію з попереднім його 8-тижневим впливом жодної тенденції до відновлення структурної організації у стінці сонної пазухи експериментальних тварин не спостерігали. Відмічали потовщення стінки сонної пазухи за рахунок адвентиції та інтими, ознаки ексудативно-проліферативного запального процесу, в медії спостерігали вакуольну дистрофію міоцитів та фіброзно-склеротичні зміни, деформацію еластичних мембран, що призводило до відносного зменшення її товщини. У значно потовщеній, з відкладеннями жиру, адвентиції виявляли структурні зміни з боку всіх судин *vasa vasorum*: гіперемію капілярів, зменшення



просвіту артеріол за рахунок потовщення, набряку і фіброзу їх стінки, формування пристінкових тромбів, розширення і стоншення стінок венул, навколосудинний набряк (Рис. 3.48).

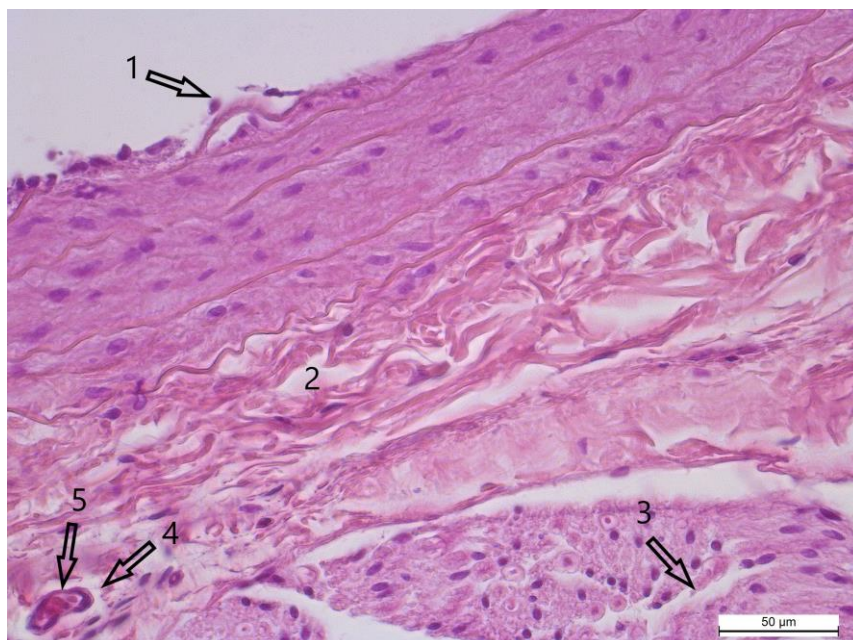


Рис. 3.48. Фрагмент стінки сонної пазухи білого щура через 8 тижнів споживання глютамату натрію з наступною 2-тижневою відміною. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікрофотографія. Зб.:  $\times 400$  (об. $\times 40$ , ок. $\times 10$ ). Позначення: 1 – ушкоджений ендотелій; 2 – шари набряклої сполучної тканини в стінці сонної пазухи; 3 – розширений сполучнотканинний прошарок в сонному клубочку; 4 – периваскулярний набряк; 5 – гіперемований капіляр у стінці сонної пазухи.

Через 2 тижні відміни глютамату натрію з попереднім його впливом впродовж 8 тижнів при гістологічному дослідженні позитивна динаміка морфологічних змін була відсутня, наростали явища фіброзу і накопичення жиру в строми сонного клубочка, а також патологічні зміни з боку судин гемомікроциркуляторного русла. Зокрема, звертала на себе увагу неоднорідна структурна організація клубочків сонного гломуса, багато з яких містили лише 2-4 клітини. Прошарки сполучної тканини, розташовані між



клубочками, були значно потовщені, з ознаками набряку та інфільтрації фібробластами. Вираженою була також присутність жирових відкладень в стромі. У сонному гломусі виявляли сегметоядерні нейтрофіли. Артеріоли мали ознаки фіброзу стінок і звуження просвіту, венули були переповнені кров'ю, з деформованим просвітом. У капілярах визначався стаз, тромбоутворення і подекуди діapedезні крововиливи (Рис. 3.49).

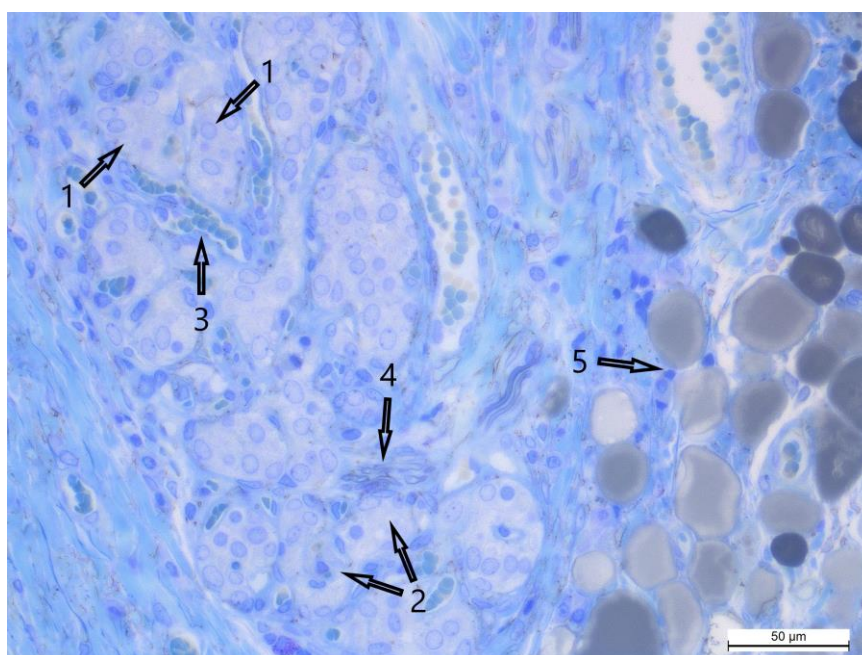


Рис. 3.49. Фрагмент сонного клубочка білого щура через 8 тижнів споживання глутамату натрію з наступною 2-тижневою відміною. Забарвлення метиленовим синім. Мікрофотографія. Зб.: x400 (об.×40, ок.×10). Позначення: 1 – клубочки сонного гломуса типової будови; 2 – клубочки сонного гломуса із зменшеною кількістю гломусних клітин; 3 – гіперемована венула із деформованим просвітом; 4 – інфільтрація стромі фібробластами; 5 – жирова інфільтрація стромі.

Показники морфометричного аналізу морфологічного стану структурних компонентів сонної пазухи експериментальних тварин через 2 тижні відміни глутамату натрію з попереднім його вживанням впродовж 4 тижнів представлені в таблиці 3.11.

Таблиця 3.11

**Морфометричні параметри структурних компонентів стінки сонної пазухи експериментальних тварин через 2 тижні відміни глютамаму натрію з попереднім його 8-тижневим впливом**

Параметр, одиниці вимірювання	Дослідна група M±m	Контрольна група M±m	P
Товщина інтими, мкм	14,713±0,881	4,352±0,478	p* < 0,05 p** < 0,05
Товщина медії, мкм	57,332±1,34	46,634±0,956	p* < 0,05 p** < 0,05
Товщина адвентиції, мкм	236,643±1,314	75,425±0,762	p* < 0,05 p** < 0,05
Діаметр артеріоли адвентиції, d <sub>1</sub> , мкм	11,115±0,891	20,474±0,582	p* < 0,05 p** < 0,05
Діаметр венули адвентиції, d <sub>2</sub> , мкм	102,045±1,272	32,354±0,622	p* < 0,05 p** < 0,05
Діаметр капіляра адвентиції, d <sub>3</sub> , мкм	10,033±0,562	6,319±0,442	p* < 0,05 p** < 0,05

Примітка: p\* – порівняння з показниками контрольної групи тварин;

p\*\* – порівняння з показниками групи тварин, що вживали глютамаму натрію впродовж 8 тижнів без відміни.

При оцінці морфометричних параметрів через 2 тижні після відміни глютамаму натрію з попереднім його вживанням впродовж 8 тижнів не спостерігали позитивної динаміки порівняно із показниками тварин групи,

що вживали глютамат натрію впродовж 8 тижнів експерименту без відміни, натомість продовжували наростати фіброзно-запальні зміни перивазально в ділянці стінки сонної пазухи, а також утримувалася виражена жирова інфільтрація адвентиції судин. Зокрема, товщина інтими достовірно збільшилася на 54,03 % у порівнянні із групою тварин без відміни та становила  $(14,713 \pm 0,881)$  мкм, що на 238,07 % достовірно ( $p < 0,05$ ) більше показників контрольної групи тварин. Натомість товщина медії достовірно зменшилася на 29,67 % у порівнянні із групою тварин без відміни та становила  $(57,332 \pm 1,34)$  мкм, що на 22,94 % достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищувало показники контрольної групи. Товщина адвентиції достовірно збільшилася на 87,64 % у порівнянні із групою тварин без відміни та становила  $(236,643 \pm 1,314)$  мкм, що на 213,75 % достовірно ( $p < 0,05$ ) більше показників контрольної групи. При оцінці морфометричних показників судин гемомікроциркуляторного русла встановлено, що діаметр просвіту артеріол адвентиції достовірно зменшився на 14,78 % у порівнянні із групою тварин без відміни та становив  $(11,115 \pm 0,891)$  мкм, що на 45,71 % достовірно ( $p < 0,05$ ) менше показників контрольної групи. Діаметр венул адвентиції достовірно збільшився на 61,32 % у порівнянні із групою тварин без відміни та становив  $(102,045 \pm 1,272)$  мкм, що на 215,4 % достовірно ( $p < 0,05$ ) більше показників контрольної групи тварин. Діаметр капілярів достовірно збільшився на 10,94 % у порівнянні із групою тварин без відміни та становив  $(10,033 \pm 0,562)$  мкм, що на 58,78 % достовірно ( $p < 0,05$ ) більше показників контрольної групи тварин.

Отже, в ході морфометричного дослідження при порівнянні із показниками експериментальних тварин, які споживали глютамат натрію впродовж 8 тижнів, через 2 тижні відміни після попереднього 8-тижневого вживання глютаму виявлено виражену негативну динаміку показників товщини стінки сонної пазухи, особливо за рахунок інтими і адвентиції, при

цьому спостерігали часткове стоншення медії, товщина якої, попри зменшення, все ще перевищувала показники групи контролю (Рис. 3.50).

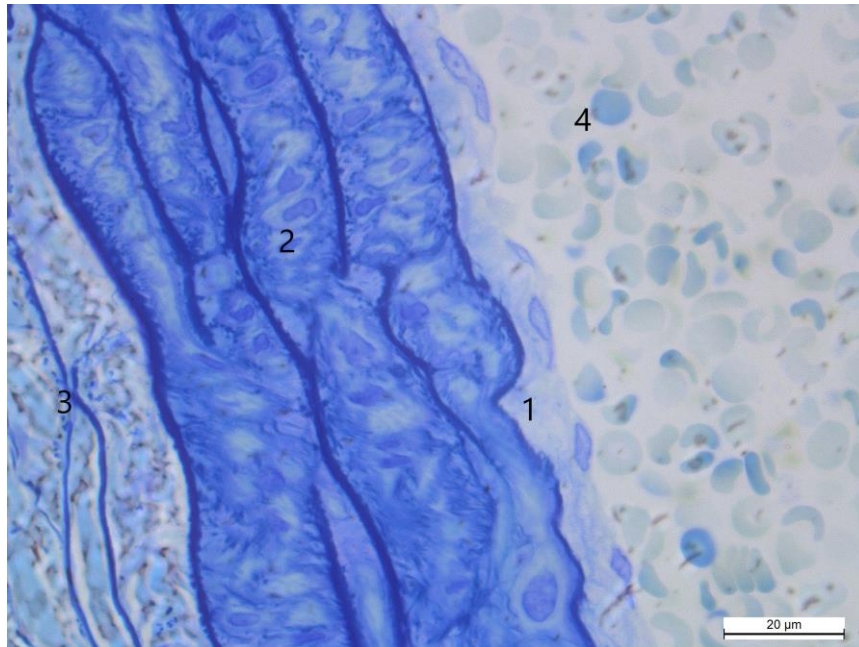


Рис. 3.50. Фрагмент стінки сонної пазухи білого щура через 8 тижнів споживання глютамату натрію з наступною 2-тижневою відміною. Забарвлення метиленовим синім. Мікрофотографія. Зб.:  $\times 1000$  (об. $\times 100$ , ок. $\times 10$ ). Позначення: 1 – потовщена інтима; 2 – медія з ознаками набряку, ушкодження і розшарування еластичних мембран, дистрофічних змін гладких міоцитів; 3 – адвентиція з ознаками набряку та фіброзно-жирової інфільтрації; 4 – клітини крові в просвіті макросудини.

При дослідженні кількісних показників *vasa vasorum* на цьому етапі відмічено збереження тенденції до зменшення діаметра артеріол і збільшення діаметра венул і, в меншій мірі, капілярів гемомікроциркуляторного русла порівняно із показниками 8 тижня експерименту без відміни. При порівнянні із показниками контрольної групи, виявлено звуження просвіту артеріол, значне збільшення просвіту венул і виражене зростання діаметра капілярів *vasa vasorum*. В ході морфометричного дослідження виявлено подальше зменшення відносної площі клубочків сонного гломуса через 2 тижні відміни

глутамату натрію з попереднім його впливом впродовж 8 тижнів у порівнянні із дослідною групою, в якій тварини споживали глутамат натрію впродовж 8 тижнів без відміни, що свідчить про негативну динаміку морфологічних змін, незважаючи на відміну глутамату. Відносна площа клубочків на цьому етапі експерименту склала  $(25,182 \pm 0,779)$  %. Сполучнотканинні прошарки строми сонного клубочка також продовжували стовщуватися у порівнянні із групою без відміни, їхня товщина склала  $(19,953 \pm 0,547)$  мкм. Результати морфометричного дослідження структурних компонентів сонної пазухи через 8 тижнів впливу глутамату натрію з наступною 2-тижневою відміною наведено в таблиці 3.12.

Таблиця 3.12

**Морфометричні параметри структурних компонентів сонного клубочка експериментальних тварин через 8 тижнів впливу глутамату натрію з наступною 2-тижневою відміною**

Параметр, одиниці вимірювання	Дослідна група M±m	Контрольна група M±m	P
Відносна площа клубочків, %	25,182±0,779	48,127±1,668	p* < 0,05 p** < 0,05
Товщина сполучнотканинних прошарків, мкм	19,953±0,547	9,23±0,521	p* < 0,05 p** < 0,05

Примітка: p\* – порівняння з показниками контрольної групи тварин;  
p\*\* – порівняння з показниками попередньої групи тварин (вживання глутамату натрію впродовж 8 тижнів).

Отже, з морфометричного дослідження випливає, що в разі відміни глутамату натрію після його впливу впродовж 8 тижнів, через 2 тижні відносна площа клубочків достовірно зменшилася на 10,4 % у порівнянні з досліджуваною групою без відміни, що в порівнянні з групою контролю було на 47,68 % достовірно менше, тоді як товщина сполучнотканинних прошарків достовірно збільшилася у порівнянні із групою без відміни на 17,75 %, а при порівнянні з групою контролю цей показник був достовірно більшим на 116,18 %.

При електронномікроскопічному дослідженні через 2 тижні відміни глутамату натрію з попереднім його впливом впродовж 8 тижнів не спостерігали позитивної динаміки морфологічних змін (Рис. 3.51).

Тривало потовщення стінки сонної пазухи, особливо за рахунок інтими і адвентиції. В інтимі переважали ознаки проліферації, запалення з ексудацією, поліморфізм і деструкція ядер ендотеліоцитів, виражені випини цитоплазматичної мембрани в просвіт судини. Виявляли ендотеліоцити в стані апоптозу, відшарування ендотеліоцитів інтими. В просвіті судин були помітні еритроцити зміненої форми.

В медії відмічали вакуольну дистрофію міоцитів, деформацію їхніх ядер із переважно крайовим розміщенням хроматину, каріоплазма ядер часто була просвітлена, ядерця не візуалізували, хроматин розміщувався, переважно, периферично. Ці зміни з боку ядер свідчили про запуск процесу апоптозу в міоцитах медії.

Виявляли ознаки ушкодження мітохондрій, а саме руйнування їхніх крист і просвітлення мактриксу, в окремих клітинах кількість мітохондрій була помітно зниженою, що також відповідало морфологічній картині апоптозу гладких міоцитів.

Звертали на себе увагу фіброзно-склеротичні зміни, деформація і порушення контурів еластичних мембран, які мали ознаки потовщення і розшарування, подекуди із порушенням їх цілісності (Рис. 3.52).

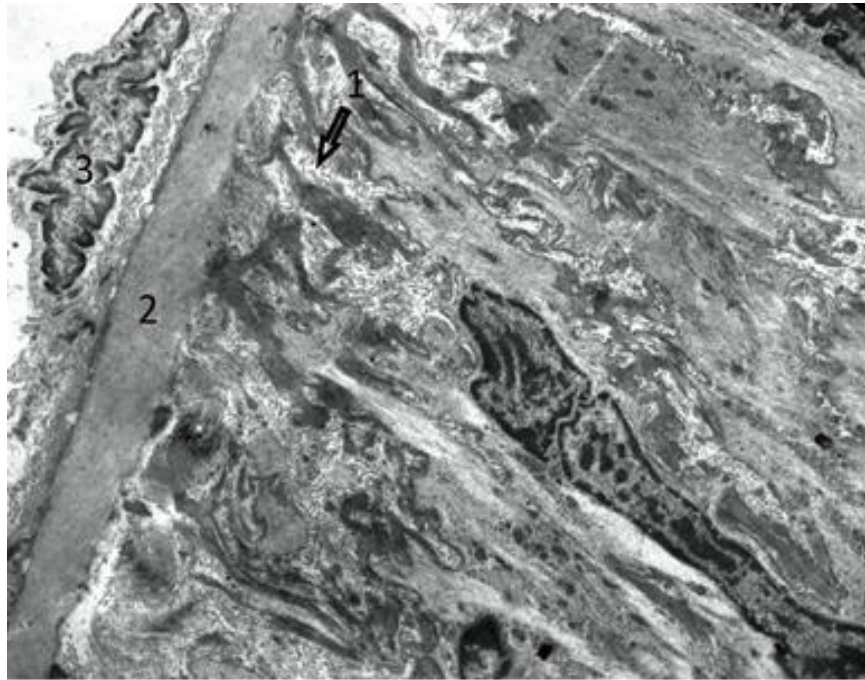


Рис. 3.51. Фрагмент стінки сонної пазухи білого щура через 8 тижнів споживання глютамату натрію з наступною 2-тижневою відміною. Електронна мікрофотографія. Зб.: x2000. Позначення: 1 – вакуольна дистрофія гладкого міоцита; 2 – деформована еластична мембрана; 3 – фрагментоване ядро зруйнованого ендотеліоцита.

Описані явища свідчили про фіброз і стоншення медії на цьому етапі експерименту. Незважаючи на 2 тижні, впродовж яких експериментальним тваринам не вводився глютамат натрію, явища проліферації інтими і фіброзу медії продовжували поступово наростати в стінці сонної пазухи і призводили до поглиблення змін співвідношення інтима-медія, а також виражених порушень структурної організації стінки судини. Спостерігали також значну жирову інфільтрацію, особливо помітну в адвентиції стінки сонної пазухи і перивазально в зоні біфуркації загальної сонної артерії на зовнішню та внутрішню сонні артерії, довкола сонного клубочка, а також в його стромі. Звертали на себе увагу ліпопротеїдні включення в цитоплазмі клітин стінки сонної пазухи, а також клітин I типу сонного клубочка, в сполучній тканині виявлялися численні гігантські ліпоцити. Натомість в адвентиції сонної



пазухи на цьому етапі виявляли структурні зміни всіх судин гемомікроциркуляторного русла, гіперемію капілярів та артеріол, формування пристінкових тромбів, розширення венул, стоншення їх стінки, а також навколосудинний набряк, у просвіті мікросудин – видозмінені (гантелеподібні та кільцеві) еритроцити, характерні для гіпоксії (Рис. 3.53). Відмічали також присутність діapedезних крововиливів.

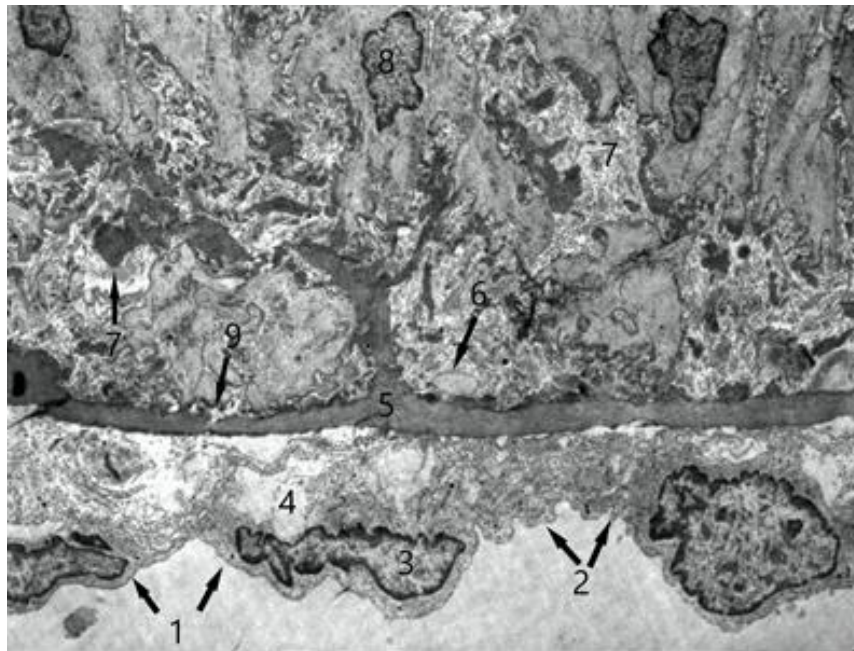


Рис. 3.52. Фрагмент стінки сонної пазухи білого щура через 8 тижні споживання глютамату натрію з наступною 2-тижневою відміною. Електронна мікрофотографія. Зб.: x1500. Позначення: 1 – ендотеліоцити; 2 – мікроборсинки цитоплазми ендотеліоцитів; 3 – фрагментоване ядро ендотеліоцита з крайовим розміщенням хроматину і відсутнім ядерцем; 4 – вакуолізована цитоплазма ендотеліоцита; 5 – внутрішня елстична мембрана; 6 – вакуоль у цитоплазмі деструктурованого міоцита; 7 – колагенові волокна з ознаками набряку в медії; 8 – просвітлене деформоване ядро гладкого міоцита з крайовим розміщенням хроматину; 9 – пошкодження внутрішньої елстичної мембрани.

При електронномікроскопічному дослідженні сонного клубочка через 2 тижні після відміни глютаму натрію з попереднім його споживанням впродовж 8 тижнів відмічали певну позитивну динаміку з боку ядер клубочкових клітин. Попри те, що окремі з них мали досить просвітлену каріолему і деструктуровані ядерця, практично не спостерігали крайового стояння хроматину, в окремі ядра містили чітко структуровані ядерця, була відсутня деформація ядер і зміни з боку каріолеми, натомість більшість ядер мали округлу чи близьку до округлої форму (Рис. 3.54).

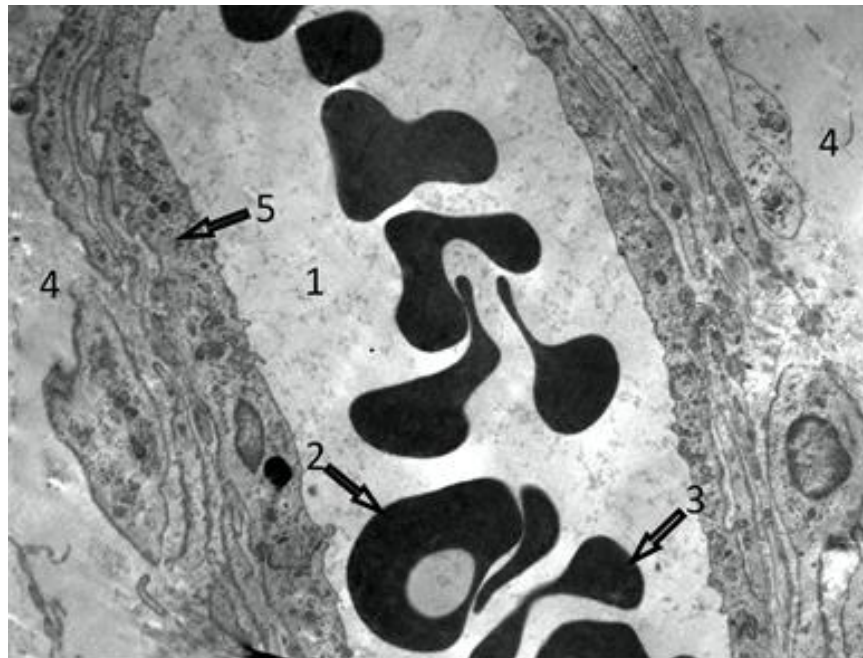


Рис. 3.53. Венула стінки сонної пазухи білого щура через 8 тижнів споживання глютаму натрію з наступною 2-тижневою відміною. Електронна мікрофотографія. Зб.: x3000. Позначення: 1 – розширений просвіт венули стінки сонної пазухи; 2 – кільцевий еритроцит в просвіті венули; 3 – гантелеподібний еритроцит в просвіті венули; 4 – периваскулярний набряк; 5 – деструктурована стінка венули.

Міжклітинні контакти на цьому етапі не мали ознак патологічних змін. Позитивна динаміка була відсутня з боку мітохондрій, більшість з яких мали

гомогенізовані кристи, а також зернистої ендоплазматичної сітки, мембрани якої продовжували демонструвати численні ушкодження. В цитоплазмі клубочкових клітин були присутні осміофільні, ліпопротеїдні та секреторні включення (Рис. 3.55).

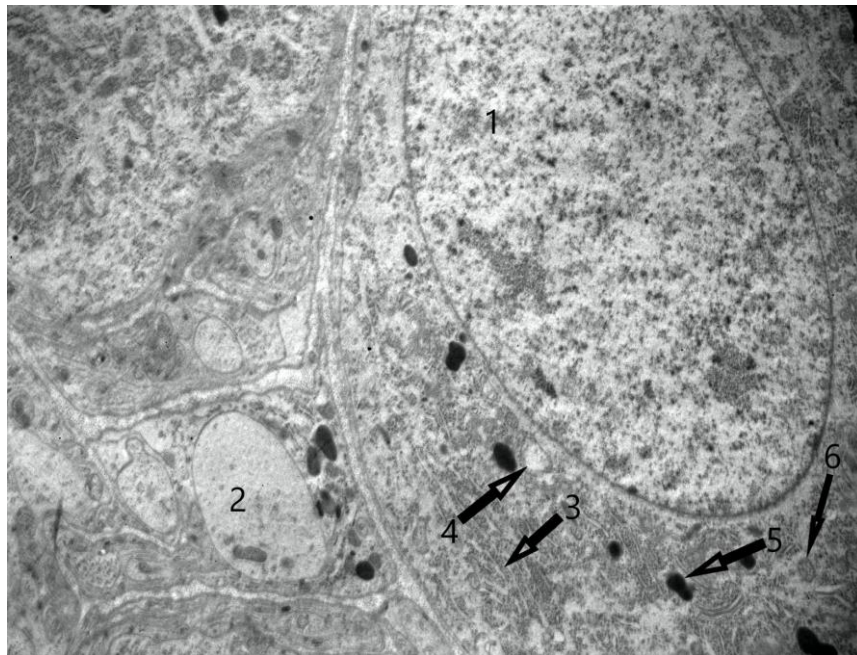


Рис. 3.54. Фрагмент сонного клубочка білого щура через 8 тижнів споживання глутамату натрію з наступною 2-тижневою відміною. Зб.: x3800. Позначення: 1 – ядро клубочкової клітини із деструктованими ядерцями; 2 – вакуоль; 3 – зерниста ендоплазматична сітка з ознаками структурних змін; 4 – ліпопротеїдне включення в цитоплазмі клубочкової клітини; 5 – осміофільне включення в цитоплазмі клубочкової клітини; 6 – мітохондрія із гомогенізованими кристами.

У структурі судин гемомікроциркуляторного русла не виявляли ознак позитивної динаміки – наростали прояви апоптозу ендотеліоцитів, з боку ядер спостерігали явища каріопікнозу, фрагментації ядер і каріолізису в окремих ендотеліоцитах, хроматин, переважно, периферично розміщений, ядерця не візуалізувалися, в просвіті судин були помітні еритроцити типової форми (Рис. 3.56).

Незважаючи на відміну глутамату натрію впродовж 2 тижнів після 8-тижневого його впливу, продовжували наростати зміни з боку судин гемомікроциркуляторного русла сонного клубочка, зокрема фіброз артеріол, що призводив до подальшого звуження їхнього просвіту, гіперемія венул і капілярів, які проявлялися, як і на раніших етапах дослідження, зміною форми їхнього просвіту і збільшенням діаметра, а також присутністю в просвіті мікротромбів і численних еритроцитів, окремі з яких були звичайної форми, натомість інші мали ознаки пойкилоцитозу. В структурах стінок судин відмічали присутність ліпідних включень, у стромі візуалізували скупчення білого жиру. Щодо колагенових волокон, утримувався їх набряк і некомпактне розташування.

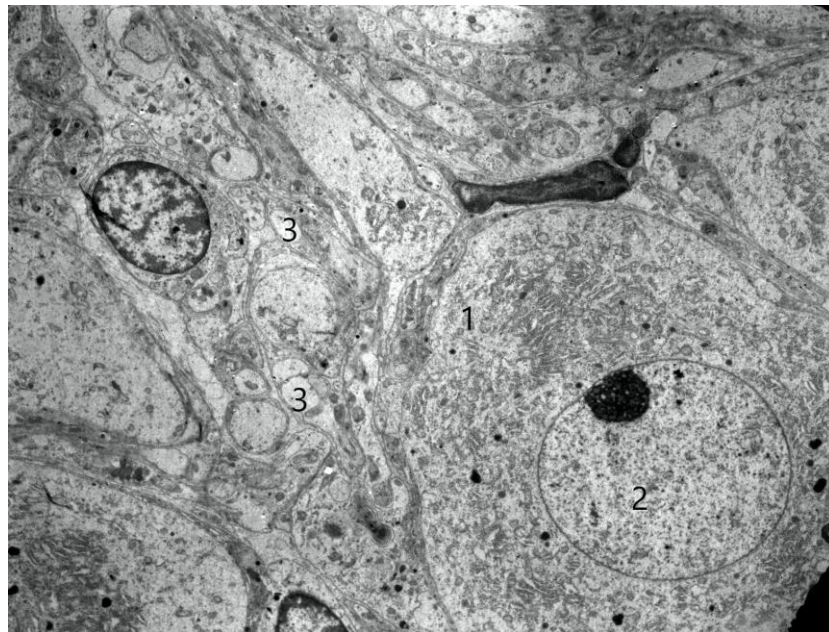


Рис. 3.55. Фрагмент сонного клубочка білого щура через через 8 тижнів споживання глутамату натрію з наступною 2-тижневою відміною. Електронна мікрофотографія. Зб.: x1500. Позначення: 1 – клубочкова клітина; 2 – ядро клубочкової клітини з чітко окресленим ядрцем; 3 – ліпопротеїдні включення.



Структура стінки сонної пазухи у щурів контрольної групи відповідала віковій і видовій нормі, наприкінці дослідження жодних відхилень від норми не спостерігали. У тварин контрольної групи протягом усього часу проведення експерименту також не спостерігалося відхилень від видової і вікової норми при оцінці структурної організації сонного клубочка.

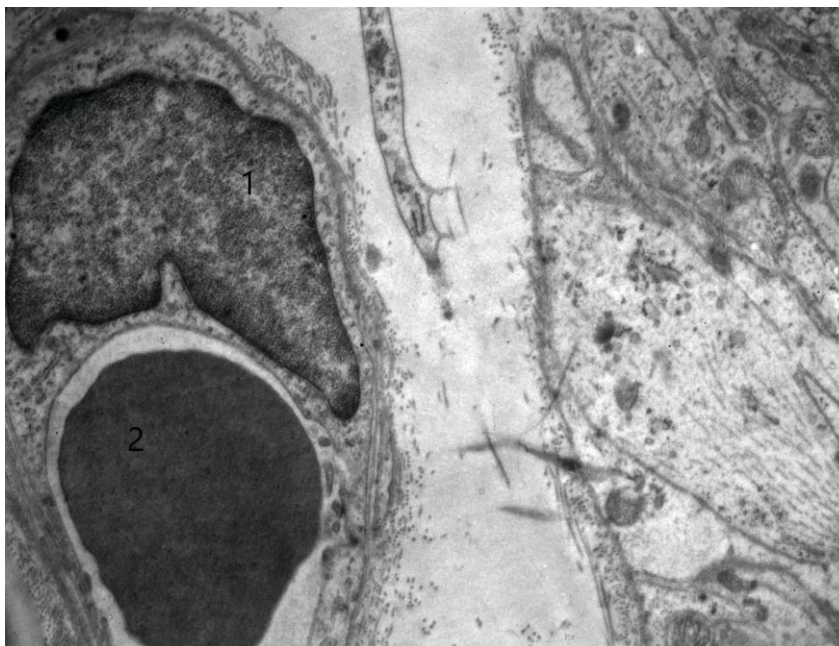


Рис. 3.56. Капіляр сонного клубочка білого щура через 8 тижнів споживання глютамату натрію з наступною 2-тижневою відміною. Електронна мікрофотографія. Зб.: х6000. Позначення: 1 – ядро ендотеліоціта в стадії апоптозу; 2 – еритроцит в просвіті капіляра.

Підсумовуючи 3 розділ, можна зробити такі висновки:

1. Встановлено зв'язок між тривалістю впливу глютамату натрію та характером і вираженістю патологічних змін структурної організації стінки сонної пазухи і сонного клубочка білих щурів.

2. Морфометричний аналіз дозволив встановити, що перші мікро- та ультраструктурні ознаки дії глютамату натрію на структурну організацію стінки сонної пазухи і сонного клубочка проявляються через 4 тижні його впливу, а саме мультиплікація і складчатість внутрішньої еластичної

мембрани, подекуди відшарування ендотеліоцитів інтими, проліферація клітин ендотелію, зміни з боку медії, зокрема порушення структури її еластичних мембран, а також фіброз і гіперемія судин гемомікроциркуляторного русла. В сонному гломусі відмічали помірний набряк сполучнотканинних прошарків між клубочками, а також зменшення кількості клубочкових клітин в окремих із них. Патологічних змін з боку судин гемомікроциркуляторного русла сонного клубочка на цьому етапі експерименту не спостерігали. Виявлено морфометричні зміни, що виражалися в потовщенні стінки сонної пазухи, переважно за рахунок медії, зменшенні просвіту артеріол і збільшенні просвіту венул і капілярів стінки сонної пазухи, помірному зменшенні відносної площі клубочків сонного клубочка і потовщенні сполучнотканинних прошарків його стромі.

3. Через 6 тижнів експерименту патологічні зміни поступово поглиблювалися: наростали складчатість внутрішньої еластичної мембрани стінки сонної пазухи і товщина інтими, нерівномірно потовщувалися еластичні мембрани медії, перивазально і в зоні сонного клубочка вперше виявляли ознаки жирової дистрофії. У стромі сонного клубочка розвивався набряк і помірні відкладення жиру, зміни з боку ядер окремих клубочкових клітин. Помічено також ознаки склерозу та деформації судин гемомікроциркуляторного русла, а також виявлено ушкодження і тромбоз окремих капілярів. При оцінці морфометричних параметрів виявлено наростання товщини стінки сонної пазухи, особливо за рахунок медії і адвентиції, прогресування змін з боку судин гемомікроциркуляторного русла, подальше зменшення відносної площі клубочків сонного гломуса і зростання товщини його сполучнотканинних прошарків.

4. Через 8 тижнів експерименту виникають виражені зміни структурних компонентів стінки сонної пазухи та сонного клубочка, а також судин гемомікроциркуляторного русла, а саме — посилюється дезорганізація шарів судинної стінки і деформація еластичних мембран, збільшуються

накопичення жиру і запальна інфільтрація в зоні біфуркації сонної артерії і в сонному клубочку, на ультраструктурному рівні виявляються апоптоз ентоделіоцитів і міоцитів, пойкилоцитоз еритроцитів у просвіті судин гемомікроциркуляторного русла. В структурі сонного клубочка також спостерігаються апоптоз клубочкових клітин, відшарування ентоделіоцитів судин гемомікроциркуляторного русла та випини їх цитоплазматичної мембрани в просвіт судин. За допомогою морфометричного аналізу виявлено тенденцію до подальшого потовщення стінки сонної пазухи, особливо за рахунок адвентиції, зменшення просвіту артеріол і збільшення просвіту венул і капілярів гемомікроциркуляторного русла, потовщення сполучнотканинних прошарків строми сонного гломуса і зменшення відносної площі його клубочків.

5. Через 2 тижні після відміни глютаму натрію з попереднім його впливом впродовж 4 тижнів виявлено частково збережену структурну організацію компонентів сонної пазухи, проте наявні ознаки фіброзу її стінки, а також гіперемія капілярів адвентиції, поодинокі діapedезні крововиливи, а на субмікроскопічному рівні – каріопікноз ядер окремих ентоделіоцитів, а також фіброз стінок судин гемомікроциркуляторного русла. При оцінці морфометричних параметрів не виявлено статистично достовірної різниці при порівнянні із показниками групи тварин без відміни. Що стосується сонного клубочка на цьому етапі дослідження, відмічали менш виразні ознаки запалення та відсутність фіброзу строми, збереження структурної організації клубочкових клітин, зокрема звиклу форму їхніх ядер, однак і надалі виявляли гіперемію судин гемомікроциркуляторного русла та характерні фіброзні зміни їхніх стінок.

6. Через 2 тижні після відміни глютаму натрію з попереднім його впливом впродовж 8 тижнів істотна позитивна динаміка морфологічних змін відсутня, продовжують наростати патологічні зміни з боку стінки сонної пазухи і сонного клубочка, а саме наростає потовщення стінки сонної пазухи



за рахунок адвентиції та інтими, прогресують ознаки запального процесу, в медії спостерігаються вакуольна дистрофія міоцитів та фіброзно-склеротичні зміни, які, разом з деформацією еластичних мембран, призводять до відносного зменшення її товщини. В адвентиції виявлено структурні зміни з боку всіх судин *vasa vasorum*: зменшення просвіту артеріол за рахунок потовщення і набряку їхньої стінки, формування пристінкових тромбів, розширення і стоншення стінок венул, навколосудинний набряк і повнокрів'я капілярів. Виражене накопичення жиру в адвентиції. В структурі сонного клубочка патологічні зміни проявлялися апоптозом клубочкових клітин, потовщенням столучнотканинних прошарків строми, прогресуванням жирових відкладень і наростанням фіброзу стінок судин гемомікроциркуляторного русла. Морфометричні параметри структурних компонентів як стінки сонної пазухи, так і сонного клубочка експериментальних тварин на вказаному етапі дослідження мають тенденцію до збільшення достовірної різниці у порівнянні з нормою та контролем.

Матеріали, викладені у розділі, висвітлені у публікаціях [187, 188, 189, 190, 191] списку використаних джерел.

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Глутамат натрію широко застосовується в харчовій промисловості з метою поліпшення органолептичних властивостей продуктів. Відомий також як харчова добавка Е621, глутамат натрію дозволений до використання в багатьох країнах світу, зокрема і в Україні. Одностайної думки щодо оптимальної добової дози добавки Е621 наразі немає, а з огляду на поширеність і часто неконтрольоване споживання, глутамат натрію викликає занепокоєння, оскільки продемонстрував негативний вплив на структуру і функції багатьох органів і систем живого організму в численних дослідженнях, де виявляли його пряму і опосередковану токсичну дію [192], потенціал до індукції ожиріння і дисліпідемії [193], а також здатність до посилення почуття голоду і збільшення об'єму споживаної їжі [194], що спостерігалось і в нашому дослідженні. Повідомлялося про зв'язок глутамату натрію із багатьма захворюваннями і порушеннями, зокрема метаболічним синдромом [195], цукровим діабетом, дисліпідемією ожирінням [193], артеріальною гіпертензією та іншими серцево-судинними захворюваннями [196], нейроендокринними порушеннями, депресією і тривожністю [197], розладами репродуктивної функції [198] і захворюваннями печінки [199]. На цей час особливий інтерес викликає вплив глутамату натрію на морфологічну організацію сонної пазухи, адже порушення її структури призводить до розладу функцій, які часто стають патогенетичним підґрунтям розвитку мозкового інсульту, що посідає чільне місце в структурі захворюваності і смертності населення. Доведено існування зв'язку між екстракраніальною патологією сонних артерій і прихованими інфарктами головного мозку [200]. Важливим є і факт кореляції атеросклеротичного ураження крупних артерій з порушеннями з боку мікросудин головного мозку [201]. Таким чином, надзвичайно актуальним питанням є вивчення морфологічних змін ділянки сонної пазухи за умов

систематичного впливу глутамату натрію, оскільки такі зміни є потенційним підґрунтям розвитку порушень перфузії головного мозку і цереброваскулярних подій [202].

З огляду на наявність низки невирішених питань, що стосуються впливу глутамату натрію на органи серцево-судинної системи, зокрема сонну пазуху, адекватним їх вирішенням є проведення експериментального дослідження з використанням гістологічних, морфометричних, електронномікроскопічних методик. У дисертаційній роботі представлені дані щодо структурних змін стінки сонної пазухи і сонного клубочка білих щурів самців репродуктивного віку при тривалому впливі на організм глутамату натрію в динаміці, а також після його відміни.

Робота ґрунтується на аналізі результатів експериментальних досліджень стінки сонної пазухи і сонного клубочка 115 білих щурів самців репродуктивного віку з початковою масою тіла 120–135 г. Беручи до уваги різноманітність сучасних методів дослідження, обрано ті, за допомогою яких було можливе вирішення поставлених завдань, зокрема виготовлення гістологічних препаратів стінки сонної пазухи і сонного клубочка інтактних білих щурів самців репродуктивного віку через 4, 6 та 8 тижнів щоденного перорального введення глутамату натрію та через 2 тижні після відміни згаданої харчової добавки з попереднім її споживанням впродовж 4 та 8 тижнів; морфометрія структурних компонентів стінки сонної пазухи і сонного клубочка, а саме — товщина інтими, медії та адвентиції стінки сонної пазухи, діаметр артеріол, венул і капілярів гемомікроциркуляторного русла стінки сонної пазухи, відносна площа клубочків сонного гломуса і товщина прошарків його стромы за допомогою програм Image J та Microsoft Excel, фотографування структурних компонентів стінки сонної пазухи, сонного клубочка та їхнього кровоносного русла за допомогою світлового мікроскопа МБІ-1 та системи «Aver Media»; електронномікроскопічні дослідження компонентів стінки сонної пазухи та сонного клубочка, які

сприяли оцінці морфологічних змін в динаміці вродовж експерименту за допомогою мікроскопа УЕМВ-100 К і цифрової камери SONY–H9; статистичні дослідження за допомогою програми Microsoft Excel для з'ясування достовірності і закономірності змін залежно від тривалості споживання глутамату натрію та після його відміни на різних етапах. Під час аналізу гістологічних препаратів стінки сонної пазухи і сонного клубочка інтактних тварин жодних видових особливостей нами не виявлено, проте встановлено морфометричні параметри компонентів вказаних структур, а саме: товщина інтими стінки сонної пазухи становить  $(4,362 \pm 0,494)$  мкм, товщина медії  $(47,171 \pm 0,992)$  мкм, товщина адвентиції  $(75,362 \pm 0,681)$  мкм, діаметр артеріоли стінки сонної пазухи становить  $(20,734 \pm 0,71)$  мкм, поперечний діаметр венули  $(32,268 \pm 0,627)$  мкм, а діаметр капіляра  $(6,249 \pm 0,391)$  мкм. Відносна площа клубочків сонного гломуса у інтактних тварин становила  $(47,586 \pm 2,070)$  %, а товщина сполучнотканинних прошарків складала  $(8,878 \pm 0,592)$  мкм.

У результаті проведеного дослідження встановлено, що через 4 тижні впливу глутамату натрію проявляються зміни структурної організації стінки сонної пазухи, а саме проліферація інтими, складчатість внутрішньої еластичної мембрани, потовщення еластичних мембран медії та набряк адвентиції. На ультраструктурному рівні стають помітними випини цитоплазматичної мембрани, порушення форми і контурів ядер ендотеліоцитів та міоцитів, неоднорідне потовщення колагенових волокон адвентиції. Структура сонного клубочка на цьому етапі також зазнавала змін, які характеризувалися зменшенням відносної площі клубочків і потовщенням сполучнотканинних прошарків між ними, а також протрузіями цитоплазматичної мембрани ендотеліоцитів та порушенням структури каріолеми їхніх ядер та ядер міоцитів, крайовим розташуванням хроматину і зникненням ядерця у них, що свідчило про явища, характерні для початку процесу апоптозу. Зміни судин гемомікроциркуляторного русла сонного

клубочка відповідали за характером і ступенем вираженості змінам судин *vasa vasorum* стінки сонної пазухи. Виявлені альтерації структурної організації компонентів сонної пазухи і сонного клубочка свідчать про здатність глутамату натрію викликати оксидативний стрес і ушкодження ядер клітин, що може бути окреслене як генотоксичність. Подібні зміни в інших органах і системах при споживанні глутамату натрію були описані у фаховій літературі раніше [182]. Вже через 4 тижні експерименту були помітні не тільки якісні, але і кількісні зміни з боку стінки сонної пазухи і сонного клубочка. Так, товщина інтими достовірно збільшилася на 58,19 %, медії – на 29,63 %, адвентиції – на 7,85 % відносно показників контрольної групи, в той час як діаметр артеріол у дослідній групі зменшився на 21,42 %, а діаметр венул і капілярів зріс на 29,06 % і 32,5 % відповідно відносно показників тварин контрольної групи. Отримані нами результати корелюють із раніше опублікованими даним щодо структурних змін стінки аорти під впливом глутамату натрію [203].

При дослідженні структурної організації сонного клубочка через 4 тижні впливу глутамату натрію нами встановлено, що відносна площа його клубочків зменшилася на 25,01 % у порівнянні із контрольною групою, тоді як товщина сполучнотканинних прошарків збільшилася порівняно із контрольною групою на 22,37 %. При вивченні судин гемомікроциркуляторного русла сонного клубочка нами виявлено ознаки ушкодження клітин ендотелію артеріол, венул і капілярів, а саме численні протрузії цитоплазматичної мембрани в просвіт судин, що пов'язані з гіпоксичним ураженням ендотеліоцитів. Подібні реакції з боку структурних компонентів сонного клубочка були описані в контексті гіпоксії в науковій літературі [204], причому характерну проліферацію нейробластів і диференціацію їх у клітини I типу у відповідь на гіпоксичне ушкодження в нашому дослідженні не спостерігали. Навпаки, окремі клубочкові клітини мали тенденцію до запуску процесів апоптозу, що зумовлювало зменшення їх

кількості в окремих кластерах і, як наслідок, зменшення відносної площі клубочків сонного гломуса. Ці процеси можна пояснити генотоксичним впливом глутамату натрію, що проявлявся ушкодженням ядер клітин I типу, в яких на різних етапах експерименту спостерігалися послідовні стадії, властиві запрограмованій загибелі клітин, такі як крайове розташування хроматину, периферичне зміщення ядерець із подальшим їх зникненням, деформація каріолеми, фрагментація ядра і каріопікноз. Результати наших досліджень підтверджують генотоксичні ефекти глутамату натрію, описані в науковій праці інших дослідників [205].

Через 6 тижнів систематичного вживання глутамату натрію ми спостерігали поглиблення структурних змін з боку стінки сонної пазухи і сонного клубочка, а саме посилення мультиплікації та складчатості інтимальної еластичної мембрани, проліферацію клітин ендотелію під впливом глутамату натрію, відшарування ендотеліоцитів, а також нервномірне потовщення еластичних волокон медії з порушенням їх структури. Звертали на себе увагу накопичення білого жиру перивазально і в зоні сонного гломуса, а також дезорганізація елементів нервової тканини та розширення судин гемомікроциркуляторного русла. Нейропатії органів внаслідок впливу глутамату натрію детально описано у зарубіжній фаховій літературі [206]. Значення морфометричних показників стінки сонної пазухи через 6 тижнів експерименту засвідчили потовщення всіх її шарів, зокрема товщина інтими зросла на 18,79 %, товщина медії збільшилася на 17,75 %, а товщина адвентиції зросла на 33,43 % у порівнянні із попередньою групою тварин. При оцінці морфометричних показників судин мікроциркуляторного русла встановлено, що діаметр просвіту артеріол адвентиції зменшився на 13,84 % в порівнянні із попередньою групою тварин, тоді як діаметр венул і капілярів адвентиції збільшився на 28,16 % і на 5,95 % відповідно відносно попередньої групи тварин. Зберігалася тенденція змін кількісних показників сонного клубочка: відносна площа клубочків зменшилася на 13,83 % в

порівнянні з попередньою дослідною групою, а товщина сполучнотканинних прошарків стромы зросла на 31,08 %. На ультраструктурному рівні спостерігали прогресування апоптозу ендотеліоцитів і міоцитів, а також клубочкових клітин, набряк еластичних мембран, появу ліпідних включень у цитоплазмі гладких міоцитів, ознаки жирової дистрофії та запалення в адвентиції. Виявлено також виражені прояви гіпоксичного ураження клітин ендотелію судин гемомікроциркуляторного русла як стінки сонної пазухи, так і сонного клубочка: цитоплазматичні випини, пойкилоцитоз еритроцитів у просвіті судин, а також тромбоутворення і гіперемію. Ці альтерації відповідали змінам міокарда за умов поєднання впливу глутамату натрію і високожирової дієти, що призводило до посилення оксидативного стресу і, як наслідок, збільшення площі ураження при інфаркті в іншому дослідженні [207].

Через 8 тижнів експерименту гістологічна будова стінки сонної пазухи характеризувалася структурною дезорганізацією, збільшенням кількості жирової тканини перивазально, особливо в зоні біфуркації загальної сонної артерії та сонного клубочка, появою запального клітинного інфільтрату, наростанням нерівномірності товщини судинної стінки, особливо вираженим у зоні медії, змінами з боку сполучної тканини, зокрема її набряком і нечіткою структурою, гіперемію судин гемомікроциркуляторного русла. При морфометричному дослідженні виявлено значне потовщення всіх шарів стінки, а також виражене зменшення діаметра артеріол і збільшення діаметра венул і капілярів мікроциркуляторного русла порівняно із показниками 6-го тижня експерименту. Відтак, товщина інтими достовірно зросла на 17,61 %, товщина медії – на 14,09 %, а товщина адвентиції – на 16,5 % в порівнянні із попередньою групою тварин, які споживали глутамат натрію впродовж 6 тижнів, при цьому діаметр просвіту артеріол адвентиції зменшився на 9,19 %, діаметр венул і капілярів збільшився на 16,91 і на 3,5 % відповідно. При електронномікроскопічному дослідженні через 8 тижнів експерименту у



стінці сонної пазухи були помітні патологічно змінені ендотеліоцити інтими із значно порушеною структурою, медія на цьому етапі експерименту була дезорганізована, з розпушеними колагеновими волокнами, каріопікнозом і апоптозом міоцитів, дезорганізованими еластичними мембранами, тоді як в адвентиції нами виявлено накопичення жиру, ознаки склерозу і жирового переродження. Структурні зміни міоцитів стінки сонної пазухи були подібними до морфологічних змін з боку кардіоміоцитів, описаних за умов ішемії та цукрового діабету, зокрема каріопікноз та апоптоз кардіоміоцитів [208].

При дослідженні сонного клубочка через 8 тижнів експерименту були присутні ознаки запальної інфільтрації, деформації судин гемомікроциркуляторного русла із потовщенням їхніх стінок і звуженням просвіту, стаз, помітна дегрануляція клітин I типу, поява в інфільтраті поодиноких лаброцитів (мастоцитів), значне збільшення жирових відкладень (білий жир) у зоні сонної пазухи перивазально, а також у безпосередній близькості до сонного клубочка з тенденцією до ущільнення жирової тканини. На нашу думку, наростання змін пов'язане із збільшенням тривалості впливу глутамату натрію в нашому дослідженні, що свідчить про кореляцію глибини морфологічних змін із тривалістю впливу глутамату натрію. У науковій літературі експериментально доведено залежність морфологічних та біохімічних ефектів впливу глутамату натрію від його дози [209]. Відносна площа клубочків сонного гломуса через 8 тижнів споживання глутамату натрію зменшилася на 8,69 %, а товщина сполучнотканинних прошарків зросла на 20,19% порівняно із попередньою групою тварин, а на ультраструктурному рівні виявляли зміни з боку клубочкових клітин, зокрема апоптоз окремих клітин I типу, каріопікноз, фрагментація ядер і каріолізис, порушення структурної організації мітохондрій, вакуолізація і дегрануляція цитоплазми. У структурі сонного клубочка була помітна жирова інфільтрація і фіброз стромы. Дегрануляція клубочкових клітин і зміни експресії багатьох

їх генів описано в літературі як реакцію на ушкоджуючі фактори, зокрема і хронічну гіпоксію [210].

Нами вперше встановлено зв'язок між тривалістю впливу глютамату натрію та ступенем вираженості структурних змін ділянки сонної пазухи при його відміні. При відміні глютамату натрію через 4 і 8 тижнів есперименту з подальшим переведенням дослідних тварин на стандартний раціон віварію ділянку сонної пазухи досліджували через 2 тижні після припинення дії глютамату натрію в обох підгрупах. Після 4-тижневого впливу глютамату натрію з подальшою його 2-тижневою відміною спостерігали часткове збереження структури стінки сонної пазухи і сонного клубочка, тоді як при відміні після 8-тижневого впливу глютамату натрію жодних компенсаторних процесів виявлено не було, натомість патологічні зміни досліджуваної ділянки продовжували наростати.

При відміні глютамату натрію після 4 тижнів його споживання через 2 тижні спостереження зберігався набряк стінки сонної пазухи, фіброз і гіперемія капілярів адвентиції, поодинокі діapedезні крововиливи. При оцінці морфометричних параметрів відмічали достовірне зменшення товщини інтими на 12,62 %, товщини медії – на 13,79 %, а товщини адвентиції – на 2,69 % у порівнянні групою тварин без відміни споживання глютамату натрію, в той час, як діаметр просвіту артеріол адвентиції збільшився на 7,31 %, а діаметр венул і капілярів адвентиції зменшився на 6,59 % і 8,67 % відповідно в порівнянні із групою тварин без відміни. Отже, в ході морфометричного дослідження при порівнянні із показниками експериментальних тварин, які споживали глютамат натрію впродовж 4 тижнів, після 2-тижневої відміни виявлено позитивну динаміку показників товщини всіх шарів стінки сонної пазухи, які однак ще не відповідали рівням групи контролю.

При дослідженні ділянки сонної пазухи експериментальних тварин після 8 тижнів споживання глютамату натрію з подальшою його відміною, що

тривала впродовж 2 тижнів, компенсаторних процесів не виявлено. Спостерігали виражену деструкцію ендотелію, набряк сполучної тканини периваскулярно і в товщі соного клубочка, а також гіперемію судин гемомікроциркуляторного русла, зокрема венул і капілярів, при вираженому фіброзі артеріол. Як відомо, ендотеліальна дисфункція відіграє основну роль у розвитку серцево-судинних захворювань на ґрунті атеросклерозу [211].

Щодо морфометричних параметрів, не виявлено позитивної динаміки порівняно із показниками тварин попередньої групи, що вживали глютамат натрію впродовж 8 тижнів без відміни, натомість продовжували наростати фіброзно-запальні зміни перивазально в ділянці стінки сонної пазухи, а також утримувалася виражена жирова інфільтрація адвентиції макро- і мікросудин. Зокрема, товщина інтими стінки сонної пазухи збільшилася на 54,03 %, товщина медії зменшилася на 29,67 %, а товщина адвентиції збільшилася на 87,64 % у порівнянні із групою тварин без відміни. Відомо, що кількісні параметри зони сонної пазухи мають винятковий вплив на якість перфузії головного мозку [212]. Саме тому виявлена нами динаміка морфометричних змін структури стінки сонної пазухи при систематичному споживанні глютамату натрію має істотне практичне значення для оцінки ризиків і плануванні профілактики цереброваскулярних подій. Що стосується судин гемомікроциркуляторного русла, то діаметр просвіту артеріол адвентиції на цьому етапі експерименту зменшився на 14,78 % у порівнянні із групою тварин без відміни, а діаметр венул збільшився на 61,32 %, тоді як діаметр капілярів зріс на 10,94%. Таким чином, нами встановлено виражену негативну динаміку морфометричних показників товщини стінки сонної пазухи, особливо за рахунок інтими і адвентиції, при цьому спостерігалось часткове стоншення медії, очевидно, внаслідок виявлених нами фіброзно-склеротичних змін. Спостерігали також деформацію і порушення контурів еластичних мембран медії стінки сонної пазухи на цьому етапі експерименту. В адвентиції були присутні структурні зміни всіх судин

гемомікроциркуляторного русла, гіперемія капілярів та артеріол, формування пристінкових тромбів, деформовані еритроцити в просвіті судин. Виявлені нами патологічні процеси, що відбувалися в судинах мікроциркуляторного русла, були подібними до процесів тромбоутворення на ґрунті ушкодження ендотелію та ендотеліальної дисфункції [213]. Подібні зміни характеризували і стан судин гемомікроциркуляторного русла сонного клубочка, відносна площа клубочків якого зменшилася на 10,4 %, а товщина сполучнотканинних прошарків зростає на 17,75 % у порівнянні з групою тварин без відміни. При електронномікроскопічному дослідженні сонного клубочка на цьому етапі нами відмічено збережені ядра клубочкових клітин, попри те, що окремі з них мали досить просвітлену каріолему і деструктуровані ядерця, практично не спостерігали крайового стояння хроматину, в окремих ядрах ядерця були чітко структуровані, без ознак деформації каріолеми. Однак, більшість мітохондрій мали гомогенізовані кристи, а також виявлено ушкоджені мембрани гранульованої ендоплазматичної сітки. Структура судин гемомікроциркуляторного русла не виявляла ознак позитивної динаміки – наростали явища апоптозу ендотеліоцитів, з боку ядер спостерігали явища каріопікнозу, фрагментації ядер і каріолізісу в ендотеліоцитах, проте в просвіті судин були помітні еритроцити типової форми. Виявлені нами морфологічні зміни підтверджують описані раніше опосередковані механізми впливу глутамату натрію на серцево-судинну систему, що реалізуються через збільшення синтезу простаноїду та підвищенням чутливості до тромбоксану A<sub>2</sub>, поєднаним із пригніченням калієвих каналів і зниженням рівнів оксиду азоту, що веде до розвитку артеріальної гіпертензії за умов глутамат-індукованого ожиріння [214].

Отже, проведені комплексні дослідження сонної пазухи білих щурів самців свідчать про те, що протягом 8 тижнів впливу глутамату натрію розвиваються глибокі деструктивно-дегенеративні зміни структурних компонентів стінки сонної пазухи і прилеглого сонного клубочка, які лише

частково піддаються відновленню в разі відміни глутамату натрію після 4 тижнів його споживання і є незворотніми в разі відміни після 8 тижнів впливу вищезгаданої харчової добавки. Деструктивний вплив глутамату натрію на ядра клітин структурних компонентів сонної пазухи і сонного клубочка потенційно спричиняє ушкодження генетичного матеріалу клітин, що своєю чергою може стати патогенетичним підґрунтям розвитку різноманітних патологічних станів, зокрема метаболічних порушень, неврологічних дефектів і неоплазій, які можуть проявлятися і в наступних поколіннях. У результаті нашого дослідження було підтверджено негативний вплив глутамату натрію на всі шари стінки сонної пазухи, а також на структурну організацію сонного клубочка.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі виконано теоретичне узагальнення та вирішено наукове питання щодо встановлення закономірностей мікроскопічних, морфометричних і субмікроскопічних змін структурної організації стінки сонної пазухи і сонного клубочка за умов впливу на організм глутамату натрію різної тривалості і після його відміни, що є основою для теоретичного обґрунтування безпечності вживання глутамату натрію з харчовими продуктами упродовж певних термінів, а також зворотності патологічних змін, ним зумовлених.

1. Проведене дослідження свідчить, що морфологічна структура сонної пазухи та сонного клубочка інтактних білих щурів самців репродуктивного віку на мікроскопічному та субмікроскопічному рівнях подібна до таких органів у людини. У тварин інтактною групи товщина інтими стінки сонної пазухи становить  $(4,362 \pm 0,494)$  мкм, товщина медії –  $(47,171 \pm 0,992)$  мкм, товщина адвентиції –  $(75,362 \pm 0,681)$  мкм, діаметр артеріол стінки сонної пазухи становить  $(20,734 \pm 0,710)$  мкм, діаметр венул –  $(32,268 \pm 0,627)$  мкм, діаметр капілярів –  $(6,249 \pm 0,391)$  мкм; відносна площа клубочків сонного гломуса складає  $(47,586 \pm 2,070)$  %, товщина сполучнотканинних прошарків –  $(8,878 \pm 0,592)$  мкм.

2. На ранніх термінах дії глутамату натрію (через 4 тижні) у стінці сонної пазухи та сонному клубочку експериментальних тварин виявлено перші зміни, а саме помірний набряк стінки сонної пазухи, часткове відшарування ендотеліоцитів інтими, мультиплікацію і складчатість внутрішньої еластичної мембрани, потовщення і порушення структури зовнішньої еластичної мембрани медії, набряк адвентиції, фіброз і гіперемію її капілярів. У сонному клубочку відмічено зменшення кількості клітин I типу в деяких кластерах і набряк сполучнотканинних прошарків між ними.

При оцінці морфометричних параметрів виявлено збільшення товщини всіх шарів стінки сонної пазухи, а саме інтими на 58,19 %, медії на 29,63 %, адвентиції на 7,85 %, а також зменшення просвіту артеріол на 21,42 % і збільшення просвіту венул і капілярів на 29,06 % і 32,5 % відповідно, зменшення відносної площі клубочків сонного гломуса на 25,01 % і збільшення товщини сполучнотканинних прошарків його строми на 22,37 %.

3. Через 6 тижнів експерименту посилювалася мультиплікація і складчатість внутрішньої еластичної мембрани стінки сонної пазухи, нерівномірно потовщувалися еластичні волокна медії. Перивазально і в зоні сонного клубочка вперше виявляли скупчення адипоців. В стромі сонного клубочка розвивався набряк, фіброз, апоптоз окремих клубочкових клітин. Стінки судин гемомікроциркуляторного русла сонного клубочка з ознаками склерозу і деформації, відмічали порушення цілісності стінки і тромбозу окремих капілярів. При оцінці морфометричних параметрів виявлено збільшення товщини інтими на 18,79 %, товщини медії – на 17,75 %, а товщини адвентиції – на 33,43 %, зменшення діаметра артеріол на 13,84 % і розширення венул на 28,16 %, капілярів – на 5,95 %, відносна площа клубочків сонного гломуса зменшилася на 13,83 %, а товщина сполучнотканинних прошарків зросла на 35,19 %.

4. Через 8 тижнів експерименту виникали глибокі зміни структурних компонентів стінки сонної пазухи та сонного клубочка, а також судин гемомікроциркуляторного русла: виражені відкладення жиру в зоні біфуркації загальної сонної артерії, дезорганізація шарів стінки сонної пазухи і деформація еластичних мембран, на ультраструктурному рівні – апоптоз ентоделіоцитів і міоцитів, пойкилоцитоз еритроцитів у просвіті судин гемомікроциркуляторного русла. В сонному клубочку – ознаки фіброзу і відкладення жиру, апоптоз клубочкових клітин, відшарування ендотеліоцитів та альтерації цитоплазматичної мембрани судин гемомікроциркуляторного русла, численні деформовані еритроцити в їхньому просвіті. Статистичний



аналіз показав достовірну різницю усіх морфометричних параметрів структурних компонентів стінки сонної пазухи та сонного клубочка як у порівнянні з контролем, так і в порівнянні з 6-тижневим періодом експерименту.

5. Через 2 тижні відміни глютамаму натрію з попереднім його впливом впродовж 4 тижнів помітні незначні зміни структурної організації стінки сонної пазухи та судинного клубочка, присутні ознаки набряку стінки сонної пазухи, гіперемія капілярів адвентиції, стінка багатьох капілярів ушкоджена, виявляли поодинокі діapedезні крововиливи, а на субмікроскопічному рівні – ознаки гіпоксичного ураження і каріопікноз ендотеліоцитів інтими стінки сонної пазухи, фіброз стінок судин гемомікроциркуляторного русла адвентиції. При оцінці морфометричних параметрів не виявлено статистично достовірної позитивної динаміки при порівнянні із показниками тварин групи без відміни, причому жоден з параметрів не набув значень, характерних для видової і вікової норми. У сонному клубочку на цьому етапі дослідження відмічено незначний набряк, структурованість ядер клубочкових клітин, гіперемію судин гемомікроциркуляторного русла, потовщення і склероз стінок артеріол, деформацію просвіту вен і стаз у капілярах.

6. Через 2 тижні після відміни глютамаму натрію з попереднім його впливом впродовж 8 тижнів позитивна динаміка морфологічних змін сонної пазухи відсутня, патологічні зміни як стінки сонної пазухи, так і сонного клубочка наростали, зокрема відмічали виражене потовщення стінки сонної пазухи, переважно за рахунок адвентиції та інтими. Виявляли нерівномірність контуру інтими. В медії спостерігали вакуольну дистрофію міоцитів та фіброзно-склеротичні зміни, деформацію еластичних мембран і відносне зменшення товщини медії. В значно потовщеній, з вкрапленнями жиру, адвентиції присутні структурні зміни всіх судин гемомікроциркуляторного русла: звуження просвіту артеріол внаслідок

потовщення і набряку їхніх стінки, формування пристінкових тромбів, розширення і стоншення стінок венул, навколосудинний набряк і повнокрів'я капілярів. Структура сонного клубочка характеризувалася достовірним зменшенням відносної площі клубчків внаслідок апоптозу клубочкових клітин та потовщенням столучнотканинних прошарків строми, вираженим перивазальним накопиченням жиру і фіброзом стінок судин гемомікроциркуляторного русла.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Abdou HM, Hassan EH, Aly RG. Monosodium glutamate (MSG): promoter of neurotoxicity, testicular impairment, inflammation and apoptosis in male rats. *Swed J BioSci Res.* 2020;1(2):78–90. doi: 10.51136/sjbsr.2020.78.90
2. Chen W, Chen Z, Xue N, Zheng Z, Li S, Wang L. Effects of CB1 receptor blockade on monosodium glutamate induced hypometabolic and hypothalamic obesity in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology.* 2013;386(8):721–732. doi: 10.1007/S00210-013-0875-Y
3. Virani S, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2020;141(9):139–596. doi: 10.1161/CIR.0000000000000757
4. El Malik A, Sabahelkhier MK. Changes in lipid profile and heart tissues of wistar rats induced by using monosodium glutamate as food additive. *International of Journal Biochemistry and Physiology.* 2019;4(1):141–147. doi: 10.23880/ijbp-16000147
5. Murphy SJ, Werring DJ. Stroke: causes and clinical features. *Medicine.* 2020;48(9):561–566. doi: 10.1016/j.mpmed.2020.06.002
6. Coutinho JM, Derkatch S, Potvin AR, Tomlinson G, Casaubon LK, Silver FL, Mandell DM. Carotid artery web and ischemic stroke: A case-control study. *Neurology.* 2017;88(1):65–69. doi: 10.1212/WNL.0000000000003464
7. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS), Mortensen A, Aguilar F, Crebelli R, Di Domenico A, Dusemund B, Lambré C. Re-evaluation of glutamic acid (E 620), sodium glutamate (E 621), potassium glutamate (E 622), calcium glutamate (E 623), ammonium glutamate (E 624) and magnesium glutamate (E 625) as food additives. *EFSA Journal.* 2017;15(7):04910. doi: 10.2903/j.efsa.2017.4910

8. Thongsepee N, Martviset P, Chantree P, Sornchuer P, Sangpairoj K, Prathaphan P, Hiranyachattada S. Daily consumption of monosodium glutamate pronounced hypertension and altered renal excretory function in normotensive and hypertensive rats. *Heliyon*. 2022;8(10):10972. doi: 10.1016/j.heliyon.2022. e10972
9. Fuchsberger T, Yuste R, Martinez-Bellver S, Blanco-Gandia MC, Torres-Cuevas I, Blasco-Serra A, Vina J. Oral monosodium glutamate administration causes early onset of Alzheimer's disease-like pathophysiology in APP/PS1 Mice. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2019;72(3):957–975. doi: 10.3233/JAD-190274
10. Chakraborty SP. Patho-physiological and toxicological aspects of monosodium glutamate. *Toxicology mechanisms and methods*. 2019;29(6):389–396. doi: 10.1080/15376516.2018.1528649
11. Harapko T, Mateshuk-Vatseba LR. Effects of MSG on the lymph nodes of the albino rat: ultrastructural and morphometric studies. *Eur J Anat*. 2021;25(1):75–81.
12. Келенченко ОО, Фалаєєва ТМ, Берегова ТВ, Курик ОГ. Структурно-функціональні зміни в стінці товстого кишечника за умов введення глутамату натрію. *Український журнал медицини, біології та спорту – Український журнал медицини, біології та спорту*. 2017;5:39–43.
13. Banerjee A, Mukherjee, S, Maji BK. Efficacy of *Coccinia grandis* against monosodium glutamate induced hepato-cardiac anomalies by inhibiting NF-kB and caspase 3 mediated signalling in rat model. *Human & Experimental Toxicology*. 2021;40(11):18251–851. doi: 10.1177/09603271211010895
14. Mondal M, Sarkar K, Nath PP, Paul G. Monosodium glutamate suppresses the female reproductive function by impairing the functions of ovary and uterus in rat. *Environmental Toxicology*. 2018;33(2):198–208. doi: 10.1002/tox.22508
15. Banerjee A, Mukherjee S, Maji BK. Worldwide flavor enhancer monosodium glutamate combined with high lipid diet provokes metabolic alterations and systemic anomalies: An overview. *Toxicology Reports*. 2021;8:938–961. doi: 10.1016/j.toxrep.2021.04.009

16. Airaodion AI, Ogbuagu EO, Osemwowa EU, Ogbuagu U, Esonu CE, Agunbiade AP, Oloruntoba AP. Toxicological effect of monosodium glutamate in seasonings on human health. *Glob J Nutri Food Sci.* 2019;1(5):1–9. doi: 10.33552/GJNFS.2019.01.000522
17. Abo Zeid AA, Rowida Raafat I, Ahmed AG. Berberine alleviates monosodium glutamate induced postnatal metabolic disorders associated vascular endothelial dysfunction in newborn rats: possible role of matrix metalloproteinase-1. *Archives of Physiology and Biochemistry.* 2022;128(3):818–829. doi: 10.1080/13813455.2020.1729815
18. Albrahim T, Binobead MA. Roles of *Moringa oleifera* leaf extract in improving the impact of high dietary intake of monosodium glutamate-induced liver toxicity, oxidative stress, genotoxicity, DNA damage, and PCNA alterations in male rats. *Oxidative medicine and cellular longevity.* 2018;4501097. doi: 10.1155/2018/4501097
19. Kraal AZ, Arvanitis NR, Jaeger AP, Ellingrod VL. Could Dietary Glutamate Play a Role in Psychiatric Distress? *Neuropsychobiology.* 2020;79(1):13–19. doi: 10.1159/000496294
20. Kumar P, Kraal AZ, Prawdzik AM, Ringold AE, Ellingrod V. Dietary Glutamic Acid, Obesity, and Depressive Symptoms in Patients With Schizophrenia. *Front Psychiatry.* 2021;11:620097. doi: 10.3389/fpsyt.2020.620097
21. Aghajani M, Imani A, Faghihi M, Mahdavi MR, Mahboubi S, Moradi F, Moghaddam EK. Does increased nitric oxide production and oxidative stress due to high fat diet affect cardiac function after myocardial infarction? *Journal of Cellular & Molecular Anesthesia.* 2017;2(1):3–8. doi: 10.22037/JCMA.V2I1.14288
22. Надрага БО, Струс ХІ, Ященко АМ, Луцик ОД. Імуногістохімічні дослідження серцевого м'яза щура за умов експериментальної ішемії. *Львівський медичний часопис – Acta Medica Leopoliensia.* 2020;26(1):11–20. doi: 10.25040/aml2020.01.011

23. Vlasiuk TI, Zhurakivska OY. Prospects for the use of exenatide in the correction of experimental diabetic cardiomyopathies. *The Pharma Innovation Journal*. 2018;7(9):35–40.
24. Theofilis P, Sagris M, Oikonomou E, Antonopoulos AS, Siasos G, Tsioufis C, Tousoulis D. Inflammatory Mechanisms Contributing to Endothelial Dysfunction. *Biomedicines*. 2021;9(7):781. doi: 10.3390/biomedicines9070781
25. Xu S, Ilyas I, Little PJ, Li H, Kamato D, Zheng X, Weng J. Endothelial Dysfunction in Atherosclerotic Cardiovascular Diseases and Beyond: From Mechanism to Pharmacotherapies. *Pharmacological Reviews*. 2021;73(3):924–967. doi: 10.1124/pharmrev.120.000096
26. Gwala FO, Olabu BO, Pulei AN, Ogeng'o JA. Hibiscus extract mitigates salt induced carotid adventitial changes in rats. *Anatomy Journal of Africa*. 2019;8(1):1342–1350. doi: 10.4314/aja.v8i1.182598
27. Pongking T, Haonon O, Dangtakot R, Onsurathum S, Jusakul A, Intuyod K, Pinlaor P. A combination of monosodium glutamate and high-fat and high-fructose diets increases the risk of kidney injury, gut dysbiosis and host-microbial co-metabolism. *Plos one*. 2020;15(4):0231237. doi: 10.1371/journal.pone.0231237
28. Krawisz AK, Carroll BJ, Secemsky EA. Risk Stratification and Management of Extracranial Carotid Artery Disease. *Cardiology Clinics*. 2021;39(4):539–549. doi: 10.1016/j.ccl.2021.06.007
29. Bouthillier A, van Loveren HR, Keller JT. Segments of the internal carotid artery: a new classification. *Neurosurgery*. 1996;38(3):425–32; discussion 432-3.
30. Devadas D, Pillay M, Sukumaran TT. A cadaveric study on variations in branching pattern of external carotid artery. *Anat Cell Biol*. 2018;(4):225–231.
31. Zhang Y, Yang W, Zhang H, Liu M, Yin X, Zhang L, Cheng K, Nan G, Li Y. Internal Carotid Artery and its Relationship with Structures in Sellar Region: Anatomic Study and Clinical Applications. *World Neurosurg*. 2018;110:6–19.

32. Kikuta S, Iwanaga J, Kusukawa J, Tubbs RS. Carotid Sinus Nerve: A Comprehensive Review of Its Anatomy, Variations, Pathology, and Clinical Applications. *World Neurosurg.* 2019;127:370–374.
33. Porzionato A, Macchi V, Stecco C, De Caro R. The Carotid Sinus Nerve-Structure, Function, and Clinical Implications. *Anat Rec (Hoboken).* 2019;302(4):575–587.
34. Choi IS. Functional vascular anatomy of the head and neck. *Interv Neuroradiology.* 2003;9(Suppl 2):29–30.
35. Yokoyama T, Settai K, Nakamuta N, Yamamoto Y. Distribution and morphology of baroreceptors in the rat carotid sinus as revealed by immunohistochemistry for P2X3 purinoceptors. *Histochemistry and Cell Biology.* 2019;151:161–173.
36. Katayama PL, Castania JA, Fazan JrR, Salgado HC. Interaction between baroreflex and chemoreflex in the cardiorespiratory responses to stimulation of the carotid sinus/nerve in conscious rats. *Autonomic Neuroscience.* 2019;216:17–24.
37. Vdoviaková K, Askin SJ, Krešáková L, Vrabec V, Vrzgula M, Danková M. The head and neck vascular anatomical variability in the laboratory rat and its significance to medical science. *Folia Veterinária.* 2022;66(3):9–18.
38. Zuchi C, Tritto I, Carluccio E, Mattei C, Cattadori G, Ambrosio G. Role of endothelial dysfunction in heart failure. *Heart failure reviews.* 2020;25(1):21–30.
39. Medina-Leyte DJ, Zepeda-García O, Domínguez-Pérez M, González-Garrido A, Villarreal-Molina T, Jacobo-Albavera L. Endothelial dysfunction, inflammation and coronary artery disease: potential biomarkers and promising therapeutical approaches. *International journal of molecular sciences.* 2021;22(8):38–50.
40. Gong T, Liu L, Jiang W, Zhou R. DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases. *Nat. Rev. Immunology.* 2020;20:95–112.
41. Li D, Wu M. Pattern recognition receptors in health and diseases. *Signal transduction and targeted therapy.* 2021;6(1):291.



42. Theofilis P, Sagris M, Oikonomou E, Antonopoulos AS, Siasos G, Tsioufis C, Tousoulis D. Inflammatory Mechanisms Contributing to Endothelial Dysfunction. *Biomedicines*. 2021;9(7):781. <https://doi.org/10.3390/BIOMEDICINES9070781>
43. Golbidi S, Edvinsson L, Laher I. Smoking and endothelial dysfunction. *Current vascular pharmacology*. 2020;18(1):1–11.
44. Dikalov S, Itani H, Richmond B, Arslanbaeva L, Vergeade A, Rahman SJ, Dikalova A. Tobacco smoking induces cardiovascular mitochondrial oxidative stress, promotes endothelial dysfunction, and enhances hypertension. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2019;316(3):639–646.
45. Poredos P, Poredos AV, Gregoric I. Endothelial dysfunction and its clinical implications. *Angiology*. 2021;72(7):604–615.
46. Delgado G.E, Krämer BK, Siekmeier R, Yazdani B, März W, Leipe J, Kleber ME. Influence of smoking and smoking cessation on biomarkers of endothelial function and their association with mortality. *Atherosclerosis* 2020; 292:52–59.
47. Münzel T, Hahad O, Kuntic M, Keaney JF, Deanfield JE, Daiber A. Effects of tobacco cigarettes, e-cigarettes, and waterpipe smoking on endothelial function and clinical outcomes. *European heart journal*. 2020;41(41):4057–4070.
48. Andjelkovic AV, Stamatovic SM, Phillips CM, Martinez-Revollar G, Keep RF. Modeling blood–brain barrier pathology in cerebrovascular disease in vitro: current and future paradigms. *Fluids and Barriers of the CNS*. 2020;17:1–21.
49. Ando M, Matsumoto T, Kobayashi S, Iguchi M, Taguchi K, Kobayashi T. Differential participation of calcium-activated potassium channel in endothelium-dependent hyperpolarization-type relaxation in superior mesenteric arteries of spontaneously hypertensive rats. *Can J Physiol Pharmacology*. 2018;96:839–844.
50. Chen ZDS, Oliveira S, Zimnicka AM, Jiang Y, Sharma T, Chen S, Lazarov O, Bonini MG, Haus JM, Minshall RD. Reciprocal regulation of eNOS and caveolin-1 functions in endothelial cells. *Mol Biol Cell*. 2018;29:1190–1202.
51. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, Colagiuri S, Guariguata L, Motala AA, Ogurtsova K et al. Global and regional diabetes

prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res. Clin. Practice.* 2019;157:107843.

52. Maruhashi T, Higashi Y. Pathophysiological association between diabetes mellitus and endothelial dysfunction. *Antioxidants.* 2021;10(8):1306.

53. Dubsky M, Veleba J, Sojakova D, Marhefkova N, Fejfarova V, Jude EB. Endothelial Dysfunction in Diabetes Mellitus: New Insights. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023;24(13):10705.

54. Mironov AA, Mironov A, Sanavio B, Krol S, Beznoussenko GV. Intracellular Membrane Transport in Vascular Endothelial Cells. *Int. J.Mol. Sci.* 2023;24:5791.

55. Raju S, Botts SR, Blaser M, Prajapati K, Ho TW, Ching C, Galant NJ, Fiddes L, Wu R, Clift CL, et al. Endothelial cells secrete small extracellular vesicles bidirectionally containing distinct cargo to uniquely reprogram vascular cells in the circulation and vessel wall. *bioRxiv.* 2023; Apr 29;2023.04.28.538787.

56. Barbacena P, Dominguez-Cejudo M, Fonseca CG, Gomez-Gonzalez M, Faure LM, Zarkada G, Pena A, Pezzarossa A, Ramalho D, Giarratano Y, et al. Competition for endothelial cell polarity drives vascular morphogenesis in the mouse retina. *Dev. Cell.* 2022;57:2321–2333.e2329.

57. Godo S, Shimokawa H. Endothelial Functions. *Arter. Thromb. Vasc. Biol.* 2017;37:108–114.

58. Martinez-Arroyo O, Ortega A, Flores-Chova A, Sanchez-Garcia B, Garcia-Garcia AB, Chaves FJ, Martin-Escudero JC, Forner MJ, Redon J, Cortes R. High miR-126-3p levels associated with cardiovascular events in a general population. *Eur. J. Intern. Med.* 2023;113:49–56.

59. Vera OD, Wulff H, Braun AP. Endothelial KCa channels: Novel targets to reduce atherosclerosis-driven vascular dysfunction. *Front. Pharmacy.* 2023;14:1151244.

60. Takeda Y, Matoba K, Sekiguchi K, Nagai Y, Yokota T, Utsunomiya K, Nishimura R. Endothelial Dysfunction in Diabetes. *Biomedicines.* 2020;8:182.

61. Groenland EH, Spiering W. Baroreflex amplification and carotid body modulation for the treatment of resistant hypertension. *Current hypertension reports*. 2020;22:1–8.
62. Thakkar P, Pauza AG, Murphy D, Paton JF. Carotid body: an emerging target for cardiometabolic co-morbidities. *Experimental Physiology*. 2023;112:49–56.
63. Vayssettes-Courchay C, Melka J, Philouze C, Harouki N. Sympathetic nerve activity and baroreflex are strongly altered in a context of severe hypertension using the spontaneously hypertensive rat model associated with chronic reduction of nitric oxide. *International Journal of Hypertension*. 2021; Nov 25;2021:4808657.
64. Humphrey, J. D. Mechanisms of vascular remodeling in hypertension. *American journal of hypertension*. 2021;34(5):432–441.
65. Groenland EH, Spiering W. Baroreflex amplification and carotid body modulation for the treatment of resistant hypertension. *Current hypertension reports*. 2020;22:1–8.
66. Chang JH, Tromp TR, Joles JA, McBryde FD, Paton, JF, Ramchandra R. Role of the carotid body in an ovine model of renovascular hypertension. *Hypertension*. 2020;76(5):1451–1460.
67. Joshi H, Morley SC. Cells under stress: The mechanical environment shapes inflammasome responses to danger signals. *J Leukoc Biol*. 2019;106(1):119–125. doi: 10.1002/JLB.3MIR1118-417R.
68. Tian S, Pan W, Peng J, Wang H, Deng B, Liang Y, Du J. Hemodynamic responses in carotid bifurcation induced by enhanced external counterpulsation stimulation in healthy controls and patients with neurological disorders. *Frontiers in Physiology*. 2021;12:717080.
69. Agbaje AO, Barker AR, Tuomainen TP. Effects of arterial stiffness and carotid intima-media thickness progression on the risk of overweight/obesity and elevated blood pressure/hypertension: a cross-lagged cohort study. *Hypertension*. 2022;79(1):159–169.

70. Çırakoğlu ÖF, Yılmaz AS. Systemic immune-inflammation index is associated with increased carotid intima-media thickness in hypertensive patients. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2021;43(6):565–571.
71. Zhou F, Hou D, Wang Y, Yu D. Evaluation of H-type hypertension prevalence and its influence on the risk of increased carotid intima-media thickness among a high-risk stroke population in Hainan Province, China. *Medicine*. 2020;99:35.
72. Demirkiran A, Everaars H, Elitok A, Van de Ven PM, Smulders YM, Dreijerink KM, Ozcan M. Hypertension with primary aldosteronism is associated with increased carotid intima-media thickness and endothelial dysfunction. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2019;21(7):932–941.
73. Gać P, Poręba M, Januszewska L, Prokopowicz A, Martynowicz H, Mazur G, Poręba R. The total antioxidant status, serum selenium concentrations and the ultrasound assessment carotid intima media thickness in patients with arterial hypertension. *Antioxidants*. 2021;10(1):63.
74. Zhang W, Li J, Zhao L, Zhang J, She H, Meng, Y, Yang L. Positive relationship of hypertensive retinopathy with carotid intima – media thickness in hypertensive patients. *Journal of hypertension*. 2020;38(10):2028–2035.
75. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Gherbesi E, Grassi G, Mancia G. Pre-hypertension and subclinical carotid damage: a meta-analysis. *Journal of human hypertension*. 2019;33(1):34–40.
76. Ji X, Leng XY, Dong Y, Ma YH, Xu W, Cao XP, Yu JT. Modifiable risk factors for carotid atherosclerosis: a meta-analysis and systematic review. *Annals of Translational Medicine* 2019; 7:22.
77. Li W, Zhao J, Song L, Chen S, Liu X, Wu S. Combined effects of carotid plaques and hypertension on the risk of cardiovascular disease and all-cause mortality. *Clinical Cardiology*. 2020;43(7):715–722.
78. Zhang Y, Fang X, Hua Y, et al. Carotid artery plaques, carotid intima-media thickness, and risk of cardiovascular events and all-cause death in older adults: a 5-year prospective, community-based study. *Angiology*. 2018;69:120–129.

79. Ping A, Chen Huan, Yan Ru, Dong LI, Dai Yu, Hua Min, Ming Yue, Guo Shun, Sheng Yun. Association between Metabolic Syndrome and Carotid Atherosclerosis: A Cross-sectional Study in Northern China, *Biomedical and Environmental Sciences*. 2019;914–921. <https://doi.org/10.3967/bes2019.114>
80. Zhao J, Huangfu C, Chang Z, Zhou W, Grainger AT, Liu, Z, Shi, W. Inflammation and enhanced atherogenesis in the carotid artery with altered blood flow in an atherosclerosis-resistant mouse strain. *Physiological Reports*. 2021;9(11):14829. <https://doi.org/10.14814/PHY2.14829>
81. Grover SP, Mackman N. Tissue factor in atherosclerosis and atherothrombosis. *Atherosclerosis*. 2020;307:80–86. <https://doi.org/10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2020.06.003>
82. Miano JM, Fisher EA, Majesky MW. Fate and State of Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis. *Circulation*. 2021;143(21):2110–2116. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049922
83. Haberka M, Skilton, M, Biedroń M, Szóstak-Janiak K, Partyka M, Matla M, Gaşior Z. Obesity, visceral adiposity and carotid atherosclerosis. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2019;33(4):302–306.
84. Haghghi-Morad M, Shakoory A, Salevatipour B. Evaluation of abdominal obesity using ultrasound and its correlation with intima media thickness in carotid arteries. *Int J Pharm Phytopharmacol Res*. 2019;9(5):43–7.
85. Giudici A, Palombo C, Kozakova M, Morizzo C, Losso L, Nannipieri M, Khir AW. Weight loss after bariatric surgery significantly improves carotid and cardiac function in apparently healthy people with morbid obesity. *Obesity Surgery*. 2020;30:3776–3783.
86. Rychter AM, Naskręt D, Zawada A, Ratajczak AE, Dobrowolska A, Krela-Kaźmierczak I. What can we change in diet and behaviour in order to decrease carotid intima-media thickness in patients with obesity? *Journal of personalized medicine*. 2021;11(6):505.

87. Taylor C, Kline CE, Rice TB, Duan C, Newman AB, Barinas-Mitchell E. Snoring severity is associated with carotid vascular remodeling in young adults with overweight and obesity. *Sleep health*. 2021;7(2):161–167.
88. Di Bonito P, Pacifico L, Licenziati MR, Maffei C, Morandi A, Manco M, Tornese G. Elevated blood pressure, cardiometabolic risk and target organ damage in youth with overweight and obesity. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2020;30(10):1840–1847.
89. Agbaje AO, Barker AR, Tuomainen TP. Effects of arterial stiffness and carotid intima-media thickness progression on the risk of overweight/obesity and elevated blood pressure/hypertension: a cross-lagged cohort study. *Hypertension*. 2022;79(1):159–169.
90. Akbari-Sedigh A, Asghari G, Yuzbashian E, Dehghan P, Imani H, Mirmiran P. Association of dietary pattern with carotid intima media thickness among children with overweight or obesity. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2019;11:1–9.
91. Itoh H, Kaneko H, Kiriya H, Yoshida Y, Nakanishi K, Mizuno Y, Komuro I. Effect of metabolically healthy obesity on the development of carotid plaque in the general population: a community-based cohort study. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2020;27(2):155–163.
92. Sönmez HE, Canpolat N, Ağbaş A, Taşdemir M, Ekmekçi ÖB, Alikışifoğlu M, Çalışkan S. The relationship between the waist circumference and increased carotid intima thickness in obese children. *Childhood Obesity*. 2019;15(7):468–475.
93. Soltero EG, Solovey AN, Hebbel RP, Palzer EF, Ryder JR, Shaibi GQ, Kelly AS. Relationship of circulating endothelial cells with obesity and cardiometabolic risk factors in children and adolescents. *Journal of the American Heart Association*. 2021;10(1):018092.
94. Ryder JR, Northrop E, Rudser KD, Kelly AS, Gao Z, Khoury PR, Urbina EM. Accelerated early vascular aging among adolescents with obesity and/or type 2 diabetes mellitus. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(10):014891.

95. Agbaje AO, Barker AR, & Tuomainen TP. Effects of arterial stiffness and carotid intima-media thickness progression on the risk of overweight/obesity and elevated blood pressure/hypertension: a cross-lagged cohort study. *Hypertension*. 2022;79(1):159–169.
96. Agbaje AO, Barker AR, Mitchell GF, Tuomainen TP. Effect of arterial stiffness and carotid intima-media thickness progression on the risk of dysglycemia, insulin resistance, and dyslipidemia: a temporal causal longitudinal study. *Hypertension*. 2022;79(3):667–678.
97. Agbaje AO, Barker AR, Tuomainen TP. Cumulative muscle mass and blood pressure but not fat mass drives arterial stiffness and carotid intima-media thickness progression in the young population and is unrelated to vascular organ damage. *Hypertension Research*. 2023;46(4):984–999.
98. Agbaje AO, Zachariah JP, Bamsa O, Odili AN, Tuomainen TP. Cumulative insulin resistance and hyperglycemia with arterial stiffness and carotid IMT progression in 1,779 adolescents: a 9-yr longitudinal cohort study. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2023;324(3):268–278.
99. Voicehovska JG, Bormane E, Grigane A, Moisejevs G, Moreino E, Trumpika D, Voicehovskis VV. Association of arterial stiffness with chronic kidney disease progression and mortality. *Heart, Lung and Circulation*. 2021;30(11):1694–1701.
100. Roldan PC, Greene ER, Qualls CR, Sibbitt WL, Roldan C A. Progression of atherosclerosis versus arterial stiffness with age within and between arteries in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology International*. 2019;39:1027–1036.
101. Liu L, Wang C, Deng S, Yuan T, Zhu X, Deng Y, Yang P. Transition patterns of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease status in relation to arterial stiffness progression: a health check-up cohort study. *Scientific Reports*. 2023;13(1):1–11.
102. Cheng IT, Shang Q, Li EK, Wong PC, Kun EW, Law MY, Tam LS. Effect of achieving minimal disease activity on the progression of subclinical atherosclerosis



and arterial stiffness: a prospective cohort study in psoriatic arthritis. *Arthritis & Rheumatology*. 2019;71(2):271–280.

103. Berger M, Fesler P, Roubille C. Arterial stiffness, the hidden face of cardiovascular risk in autoimmune and chronic inflammatory rheumatic diseases. *Autoimmunity Reviews*. 2021;20(9):102891.

104. Grillo A, Barbato V, Antonello R, Cola MF, Parati G, Salvi P, Bernardi S. Arterial Stiffness in Thyroid and Parathyroid Disease: A Review of Clinical Studies. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(11):3146.

105. Zivkovic PM, Matetic A, Tadin Hadjina I, Rusic D, Vilovic M, Supe-Domic D, Bozic J. Serum catestatin levels and arterial stiffness parameters are increased in patients with inflammatory bowel disease. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(3):628.

106. Novo G, Di Lisi D, Manganaro R, Manno G, Lazzara S, Immordino FA, Zito C. Arterial stiffness: effects of anticancer drugs used for breast cancer women. *Frontiers in Physiology*. 2021;12:661464.

107. Bosman M, Krüger DN, Favere K, Wesley CD, Neutel CH, Van Asbroeck B, Guns PD. Doxorubicin impairs smooth muscle cell contraction: novel insights in vascular toxicity. *International journal of molecular sciences*. 2021;22(23):12812.

108. Bosman M, Boen H, Franssen C, Kruger DN, Neutel CG, Favere K, Guns P. Doxorubicin induces measurable vascular toxicity: assessment in a clinical and preclinical study. *Cardiovascular Research*. 2022; 118(Supplement\_1):066–181.

109. Saeed S, Mancina G. Arterial stiffness and COVID-19: A bidirectional cause-effect relationship. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2021;23(6):1099.

110. Zanolli L. Arterial stiffness is a vascular biomarker of chronic inflammation. *Biomarkers in Medicine*. 2019;13(16):1335–1337.

111. Batsis JA, Zagaria AB. Addressing Obesity in Aging Patients. *Med Clin North Am*. 2018;102(1):65–85.

112. Davies NE. Chinese-restaurant syndrome. *N Engl J Med*. 1968; 278(20):1124.

113. Jin L, Lin L, Li GY, Liu S, Luo DJ, Feng Q, et al. Monosodium glutamate exposure during the neonatal period leads to cognitive deficits in adult Sprague-Dawley rats. *Neurosci Lett*. 2018;682:39–44.
114. Obayashi Y, Nagamura Y. Does monosodium glutamate really cause headache? A systematic review of human studies. *Headache Pain*. 2016;17(1):54.
115. Nnadozie JO, Chijioke UO, Okafor OC, Olusina DB, Oli AN, Nwonu PC, et al. Chronic toxicity of low dose monosodium glutamate in albino Wistar rats. *BMC Res Notes*. 2019;12(1):593.
116. Бевзо ВВ. Вплив тривалого введення глутамату натрію на рівень деяких метаболітів азотистого обміну в сироватці крові щурів. *Вісник проблем біології та медицини*. 2017;135(1): 83–86
117. Конопельнюк Ю, Пибитько Ю, Цирюк ОІ, Фалалєєва ТМ. Патолофізіологічна характеристика експериментальної моделі ожиріння у самиць щурів, викликаній неонатальним введенням глутамату натрію. *Scientific Journal. ScienceRise: Biological Science*. 2016;3(2):14–8.
118. Sasaki-Hamada S, Hojyo Y, Mizumoto R, Koyama H, Yanagisawa S, Oka JI. Cognitive and hippocampal synaptic profiles in monosodium glutamate-induced obese mice. *Neurosci Res*. 2021;170:201–7.
119. Бевзо ВВ. Дослідження токсодинаміки глутамату натрію на організм щурів за умови тривалого його введення. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2016;15(2(56))2:1–16.
120. Сімрок КТ. Ультраструктура біомінерала дентину нижнього різця щурів після 60-денного застосування глутамату натрія і іонізуючого випромінювання. *Галицький лікарський вісник*. 2015;22(3):81–83.
121. Гордієнко ЛП, Непорада КС. Метаболічні зміни у тканинах слинних залоз щурів за умов висококалорійної дієти. *Вісник УМСА. Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2015;15(1):163–167.

122. Гордієнко ЛП, Єрошенко ГА, Непорада КС. Особливості морфологічних змін в слинних залозах щурів за умов глутамат індукованого ожиріння. Світ медицини та біології. 2015;2 (49):93–99.
123. Гордієнко ЛП, Єрошенко ГА, Непорада КС. Морфологічні зміни в слинних залозах щурів за умов дієт-індукованого ожиріння. Світ медицини та біології. 2015;4(53):108–110.
124. Лещенко ІВ, Шевчук ВГ, Савченко ОА, Фалалєєва ТМ, Суходоля СА, Берегова ТВ. Екзокринна функція підшлункової залози у щурів за умов експериментального ожиріння. Фізіологічний журнал. 2014;60(1):41–48.
125. Лещенко ІВ, Шевчук ВГ, Фалалєєва ТМ, Берегова ТВ. Вплив тривалого введення глутамату натрію на структуру підшлункової залози щурів. Фізіологічний журнал. 2012;58(2):59–65.
126. Agus A, Denizot J, Thévenot J, Martinez-Medina M, Massier S, Sauvanet P, et al. Western diet induces a shift in microbiota composition enhancing susceptibility to Adherent-Invasive *E. coli* infection and intestinal inflammation. *Sci Rep*. 2016;6(1):19032.
127. Banerjee A, Mukherjee S, Maji BK. Efficacy of *Coccinia grandis* against monosodium glutamate induced hepato-cardiac anomalies by inhibiting NF- $\kappa$ B and caspase 3 mediated signalling in rat model. *Hum Exp Toxicol*. 2021;40(11):1825–51.
128. Takai A, Kikuchi K, Kajiyama Y, Sugiura A, Negishi M, Tsunashima H, et al. Serological and histological examination of a nonalcoholic steatohepatitis mouse model created via the administration of monosodium glutamate. *Int. Sch. Res. Notices*. 2014;(3):1–7.
129. Mondal M, Sarkar K, Nath PP, Paul G. Monosodium glutamate suppresses the female reproductive function by impairing the functions of ovary and uterus in rat. *Environ Toxicol*. 2018;33(2):198–208.
130. Abdollahzadeh A, Kianifard D, Saiah GV. Study of the long-term and dose dependent effects of methylphenidate and monosodium glutamate on the hormonal

- alterations of the pituitary-testicular axis and sperm analysis in adolescence rats. *Bull Univ Agric Sci Vet Med Cluj-Napoca Vet Medicine*. 2017;74(1):75–81.
131. Umbuzeiro GA, Heringa M, Zeiger E. In Vitro Genotoxicity Testing: Significance and Use in Environmental Monitoring. *Adv Biochem Eng Biotechnol*. 2017;157:59–80.
132. Бевзо ВВ. Супероксиддисмутазна, каталазна й загальна антиоксидантна активності крові та печінки щурів за дії глутамату натрію. *Український журнал медицини, біології та спорту. Медичні науки*. 2017;1(3):12–16.
133. Коленченко ОО, Фалалєєва ТМ, Берегова ТВ, Курик ОГ. Структурно-функціональні зміни в стінці товстого кишечника за умов введення глутамату натрію. *Український журнал медицини, біології та спорту. Експериментальна медицина і морфологія*. 2017;5(7):39–43.
134. Руцька АВ, Гецько НВ, Криницька ІЯ. Токсичний вплив глутамату натрію на живий організм. 2017;19(1):119–127.
135. Pongking T, Haonon O, Dangtakot R, Onsurathum S, Jusakul A, Intuyod K, et al. A combination of monosodium glutamate and high-fat and high-fructose diets increases the risk of kidney injury, gut dysbiosis and host-microbial co-metabolism. *PLoS One*. 2020;15(4):0231237.
136. Albrahim T, Binobead MA. Roles of Moringa oleifera Leaf Extract in Improving the Impact of High Dietary Intake of Monosodium Glutamate-Induced Liver Toxicity, Oxidative Stress, Genotoxicity, DNA Damage, and PCNA Alterations in Male Rats. *Oxid Med Cell Longevity*. 2018;2018:4501097.
137. Hernández Bautista RJ, Mahmoud AM, Königsberg M, López Díaz Guerrero NE. Obesity: Pathophysiology, monosodium glutamate-induced model and anti-obesity medicinal plants. *Biomed Pharmacother*. 2019; 111:503–16.
138. Konrad SP, Farah V, Rodrigues B, Wichi RB, Machado UF, Lopes HF, et al. Monosodium Glutamate Neonatal Treatment Induces Cardiovascular Autonomic Function Changes in Rodents. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(10):1209–1214.

139. Kumar P, Kraal AZ, Prawdzik AM, Ringold AE, Ellingrod V. Dietary Glutamic Acid, Obesity, and Depressive Symptoms in Patients With Schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2021;11:620097.
140. Kraal AZ, Arvanitis NR, Jaeger AP, Ellingrod VL. Could Dietary Glutamate Play a Role in Psychiatric Distress? *Neuropsychobiology*. 2020;79(1):13–9.
141. Albrahim T, Binobead MA. Roles of Moringa oleifera Leaf Extract in Improving the Impact of High Dietary Intake of Monosodium Glutamate-Induced Liver Toxicity, Oxidative Stress, Genotoxicity, DNA Damage, and PCNA Alterations in Male Rats. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:4501097.
142. Syed Imam R, Imam Rabbani S. Genotoxicity of Monosodium Glutamate: A Review on its Causes, Consequences and Prevention. *Undefined*. 2019;53(4):S510–7.
143. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009;6(7):1000100.
144. Chakraborty SP. Patho-physiological and toxicological aspects of monosodium glutamate. *Toxicol Mech Methods*. 2019;29(6):389–96.
145. Bera TK, Kar SK, Yadav PK, Mukherjee P, Yadav S, Joshi B. Effects of monosodium glutamate on human health: a systematic review. *World J Pharm Res*. 2017;5:139–44.
146. Zanzfirescu A, Ungurianu A, Tsatsakis AM, Nițulescu GM, Kouretas D, Veskoukis A, et al. A review of the alleged health hazards of monosodium glutamate. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2019;18(4):1111–34.
147. Solomon U, Gabriel OO, Henry EO, Adrian IO, Anthony TE. Effect of monosodium glutamate on behavioral phenotypes, biomarkers of oxidative stress in brain tissues and liver enzymes in mice. *World J Neurosci*. 2015;5(5):339–49.

148. Wang Z, Zhang J, Wu P, Luo S, Li J, Wang Q, et al. Effects of oral monosodium glutamate administration on serum metabolomics of suckling piglets. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*. 2020;104(1):269–79.
149. Fouda YB, Ngo Lemba Tom E, Atsamo AD, Bonabe C, Dimo T. Effects of stem bark aqueous extract of *Fagara tessmannii* Engl (Rutaceae) on cardiovascular risks related to monosodium glutamate-induced obesity in rat: in vivo and in vitro assessments. *J Ethnopharmacol*. 2020;260:112972.
150. Caetano LC, Bonfleur ML, Ribeiro RA, Nardelli TR, Lubaczeuski C, do Nascimento da Silva J, et al. Taurine supplementation regulates I $\kappa$ -B $\alpha$  protein expression in adipose tissue and serum IL-4 and TNF- $\alpha$  concentrations in MSG obesity. *Eur J Nutr*. 2017; 6(2):705–13.
151. Hernández Bautista RJ, Mahmoud AM, Königsberg M, López Díaz Guerrero NE. R.J. Hernández Bautista, A.M. Mahmoud, M. Königsberg, L.ópez DGNE, Obesity: pathophysiology, monosodium glutamate-induced model and anti-obesity medicinal plants. *Biomed Pharmacother*. 2019;111:503–16.
152. Farhat F, Nofal S, Raafat EM, Ali A, Ahmed E. Monosodium glutamate safety, neurotoxicity and some recent studies. *J Pharm Sci*. 2021;64:222–243.
153. Huang XT, Li C, Peng XP, Guo J, Yue SJ, Liu W, et al. An excessive increase in glutamate contributes to glucose-toxicity in  $\beta$ -cells via activation of pancreatic NMDA receptors in rodent diabetes. *Sci Rep*. 2017;7(1):44120.
154. Huang XT, Yue SJ, Li C, Huang YH, Cheng QM, Li XH, et al. A sustained activation of pancreatic NMDARs is a novel factor of  $\beta$ -Cell apoptosis and dysfunction. *Endocrinology*. 2017;158(11):3900–13.
155. Niaz K, Zaplatic E, Spoor J. Extensive use of monosodium glutamate: A threat to public health? *EXCLI J*. 2018;17:273–8.
156. Tanner LB, Goglia AG, Wei MH, Sehgal T, Parsons LR, Park JO, et al. Four key steps control glycolytic flux in mammalian cells. *Cell Syst*. 2018; 7(1):49–62.

157. Yulyaningsih E, Rudenko IA, Valdearcos M, Dahlén E, Vagena E, Chan A, et al. Acute lesioning and rapid repair of hypothalamic neurons outside the blood-brain barrier. *Cell Rep.* 2017;19(11):2257–71.
158. Altaher W, Alhelo H, Chosky D, Kulesza RJ Jr. Neonatal exposure to monosodium glutamate results in impaired auditory brainstem structure and function. *Hear Res.* 2021;405:108243.
159. Foran L, Blackburn K, Kulesza RJ. Auditory hindbrain atrophy and anomalous calcium binding protein expression after neonatal exposure to monosodium glutamate. *Neuroscience.* 2017;344:406–17.
160. Foran L, Kupelian C, Laroia S, Esper J, Kulesza RJ. Neonatal exposure to monosodium glutamate results in dysmorphology of orofacial lower motor neurons. *Folia Morphol (Warsz).* 2017;76(4):582–9.
161. Hazzaa SM, Abdelaziz SA, Eldaim MA, Abdel-Daim MM, Elgarawany GE. Neuroprotective Potential of *Allium sativum* against Monosodium Glutamate-Induced Excitotoxicity: Impact on Short-Term Memory, Gliosis, and Oxidative Stress. *Nutrients.* 2020;12(4):1028.
162. Banerjee A, Mukherjee S, Maji BK. Worldwide flavor enhancer monosodium glutamate combined with high lipid diet provokes metabolic alterations and systemic anomalies: an overview. *Toxicol Rep.* 2021;8:938–61.
163. Liu Y, Zhou L, Xu HF, Yan L, Ding F, Hao W, et al. A preliminary experimental study on the cardiac toxicity of glutamate and the role of  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor in rats. *Chin Med J (Engl).* 2013;126(7):1323–32.
164. Airaodion AI, Ogbuagu EO, Osemwowa EU, Ogbuagu U, Esonu CE, Agunbiade AP, et al. Toxicological effect of monosodium glutamate in seasonings on human health. *Global Journal of Nutrition and Food Science.* 2019; 1(5):40–49.
165. Hazzaa SM, El-Roghy ES, Abd Eldaim MA, Elgarawany GE. Monosodium glutamate induces cardiac toxicity via oxidative stress, fibrosis, and P53

proapoptotic protein expression in rats. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2020;27(16):20014–24.

166. Majewski M, Jurgoński A, Fotschki B, Juśkiewicz J. The toxic effects of monosodium glutamate (MSG) - The involvement of nitric oxide, prostanoids and potassium channels in the reactivity of thoracic arteries in MSG-obese rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2018;359:62–69.

167. Aghajani M, Imani A, Faghihi M, Mahdavi MRV, Mahboubi S, Moradi F, et al. Does increased nitric oxide production and oxidative stress due to high fat diet affect cardiac function after myocardial infarction? *Journal of Cellular and Molecular Anesthesia.* 2017;2:3–8.

168. Triantafyllou E, Woollard KJ, McPhail MJ, Antoniadis CG, Possamai LA. The role of monocytes and macrophages in acute and acute-on-chronic liver failure. *Front Immunol.* 2018;9:2948.

169. Mohamed P, Radwan R, Mohamed SA, Mohamed S. Toxicity of monosodium glutamate on liver and body weight with the protective effect of tannic acid in adult male rats. *Mansoura Journal of Forensic Medicine and Clinical Toxicology.* 2021;29(2):23–32.

170. Duan Y, Zeng L, Zheng C, Song B, Li F, Kong X, et al. Inflammatory links between high fat diets and diseases. *Front Immunol.* 2018;9:2649.

171. Nosseir NS, Ali MH, Ebaid HM. A histological and morphometric study of monosodium glutamate toxic effect on testicular structure and potentiality of recovery in adult albino rats. *Res J Biol Sci.* 2012;2:66–78.

172. Eweka A, Om'iniabohs F. Histological studies of the effects of monosodium glutamate on the ovaries of adult wistar rats. *Ann Med Health Sci Res.* 2011;1(1):37–43.

173. Scalise M, Pochini L, Galluccio M, Console L, Indiveri C. Glutamine transport and mitochondrial metabolism in cancer cell growth. *Front Oncology.* 2017;7:306–10.



174. Mohammed SS. Monosodium glutamate-induced genotoxicity in rat palatal mucosa. *Tanta Dentistry Journal*. 2017;14(3):112–9.
175. Содомора ОО. Глутамат натрію: механізми впливу і роль у розвитку структурних змін органів та систем (огляд літератури). *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2022;7(2):40–48.
176. Iskander A, Bilgi C, Naftalovich R, Насіхалілоглу І, Berkman T, Naftalovich D, Pahlevan N. The Rheology of the Carotid Sinus: A Path Toward Bioinspired Intervention. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2021;9: 678048.
177. Матешук-Вацеба ЛР, Содомора ОО та ін., винахідники; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, патентовласник. Спосіб моделювання експериментального аліментарного ожиріння опосередкованим впливом глутамату натрію. Патент України на корисну модель UA 144191 U G09B 23/28 (2006.01), G01N 33/50 (2006.01). №2020 02310; заявл. 09.04.2020 р., опубл. 10.09.2020 Бюл. №17.
178. Mortensen A, Aguilar F, Crebelli R, Di Domenico A, Dusemund B, et al. Re-evaluation of glutamic acid (E 620), sodium glutamate (E 621), potassium glutamate (E 622), calcium glutamate (E 623), ammonium glutamate (E 624) and magnesium glutamate (E 625) as food additives. *EFSA Journal*. 2017;15(7): 04910.
179. Bancroft JD, Gamble M. *Theory and practice of histological techniques*. London: Churchill Livingstone. 2001;800.
180. Suvarna K, Layton C, Bancroft J. *Theory and practice of histological techniques*. London: Churchill Livingstone; 2018. 672 p. eBook ISBN: 9780702068874.
181. Горальський ЛП, Дунаєвська ОФ, Колеснік НЛ, Стеченко ЛО, Гриневич НЄ, Камінський РФ, Сокурєнко ЛМ. Ультрамiкроскопiчні особливостi клiтин та судин селезiнки (експериментальне дослiдження). *Wiad Lek*. 2018;71(5):1019–25.

182. Горальський ЛП, Хомич ВТ, Кононський ОІ. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патології. Житомир: Полісся. 2011;288.
183. Glauert AM. Fixation, dehydration and embedding of biological specimens. In: Practical methods in electron microscopy. Ed. by Glauert A.M. North-Holland. American Elsevier. 1975;207.
184. Stempac JG, Ward RT. An important staining method for electron microscopy. *J. Cell. Biol.* 1964;22:697–701.
185. Everitt BS. Medical statistics from A to Z: a guide for clinicians and medical students. Cambridge University Press. 2021;56,147,225–226.
186. Petrie A, Sabin C. Medical statistics at a glance. John Wiley & Sons. 2019;52–96.
187. Содомора ОО. Структурна організація сонної пазухи на ранніх етапах впливу глутамату натрію в експерименті. Вісник проблем біології та медицини. 2022;2(2)(165):156–164.
188. Содомора ОО. Структурна організація сонної пазухи під впливом глутамату натрію в експерименті: аналіз змін в динаміці. Вісник морфології. 2022;28(3):38–44.
189. Sodomora O. The Effect of Monosodium Glutamate Consumption on Carotid Sinus Morphology: an Electron Microscopy Experimental Study. Вісник проблем біології та медицини. 2022;4 (167):316–321.
190. Содомора ОО. Морфометрична характеристика стінки сонної пазухи за умов впливу глутамату натрію в експерименті. Вісник морфології. 2023;29(1):40–46.
191. Sodomora O, Mateshuk-Vatseba L, Harapko T, Kovalyhn V, Kolishetska M. Morphology of Carotid Sinus Wall under the Influence of Monosodium Glutamate and Following Its Withdrawal: an Experimental Study. *European Journal of Anatomy.* 2023;27(4):401–415.  
<https://doi.org/10.52083/EBSH2762>

192. Umbuzeiro GA, Heringa M, Zeiger E. In vitro genotoxicity testing: significance and use in environmental monitoring. *Adv Biochem Eng Biotechnol.* 2017;157:59–80.
193. Bautista RH, Mahmoud AM, Konigsberg M, Guerrero N. Obesity: Pathophysiology, monosodium glutamate-induced model and anti-obesity medicinal plants. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2019;111:503–516.
194. Onalapo AY, Odetunde AS, Akintola MO. Dietary composition modulates impact of food-added monosodium glutamate on behaviour, metabolic status and cerebral cortical morphology in mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2019;109:417–428.
195. Banerjee A, Mukerjee S, Mali BK. Efficacy of *Coccinia grandis* against MG induced hepato-cardiac anomalies by inhibiting NF-kB and caspase 3 mediated signaling in rat model. *Hum Exp Toxicology.* 2021;40(11):1825–51.
196. Hernández Bautista RJ, Mahmoud AM, Königsberg M, López Díaz Guerrero NE. Obesity: Pathophysiology, monosodium glutamate-induced model and anti-obesity medicinal plants. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2019;111:503–516. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPHA.2018.12.108>
197. Kumar P, Kraal AZ, Prawzik AM, Ringold AE, Ellingrod V. Dietary glutamic acid, obesity, and depressive symptoms in patients with schizophrenia. *Front Psychiatry.* 2021;11:620097.
198. Pongking T, Haonon O, Dangdakot R, Onsurathum S, Jusakul A, Intuyod K. A combination of MG and high-fat and high-fructose diets increases the risk of kidney injury, gut dysbiosis and host-microbial co-metabolism. *PLoS One.* 2020;15(4):0231237.
199. Albrahim T, Binobeadd MA. Roles of *Moringa oleifera* leaf extract in improving the impact of high dietary intake of MG-induced liver toxicity, oxidative stress, genotoxicity, DNA damage, and PCNA alterations in male rats. *Oxid Med Cell Longevity.* 2018;2018:4501097.

200. Baradaran H, Culleton S, Stoddard G. Association between high-risk extracranial carotid plaque and covert brain infarctions and cerebral microbleeds. *Neuroradiology*. 2023;65:287–295.
201. Ding L, Hong Y, Peng B. Association between large artery atherosclerosis and cerebral microbleeds: a systematic review and meta-analysis. *Stroke and vascular neurology*. 2017;2(1):7–14.
202. Kolmos M, Christoffersen L, Kruuse C. Recurrent Ischemic Stroke – A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2021;30(8):105935.
203. Heil EM, Al-bazi W, Al-aameli MH. The Histological Alteration of Proximal Part of Aorta Exposed to (MSG) and Protective Effect of an a Lipoic Acid (ALA) in Male Rabbits. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*. 2020;14(3): 942–948.
204. Sobrino V, González-Rodríguez P, Annese V, López-Barneo J, Pardal R. Fast neurogenesis from carotid body quiescent neuroblasts accelerates adaptation to hypoxia. *EMBO Reports*. 2018;19(3):44598.
205. Syed Imam R, Imam Rabbani S. Genotoxicity of MG: a review on its causes, consequences and prevention. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*. 2019;53(4):10–7.
206. Farhat F, Nofal S, Raafat EM, Ali A, Ahmed E. Monosodium Glutamate Safety, Neurotoxicity and some recent Studies. *J. Pharm Sci*. 2020;64.
207. Aghajani M, Imani A, Faigini M, Mahdavi MV, Mahboubi S, Moradi F. Does increased nitric oxide production and oxidative stress due to high fat diet affect cardiac function after myocardial infarction? *Journal of Cellular and Molecular Anesthesia*. 2017;2:3–8.
208. Nadruga KI, Strus AM, Yashchenko AD, Lutsyk OD. Immunohistochemical investigation of rat cardiac muscle in experimental ischemia. *Acta Medica Leopoliensia*. 2020;26(1):11–20.

209. Malik E, Mk S, Abd A. Changes in Lipid Profile and Heart Tissues of Wistar Rats Induces by Using Monosodium Glutamate as Food Additive. 2019;02(22):1–5. <https://doi.org/10.23880/ijbp-16000147>
210. Kameda Y. Comparative morphological and molecular studies on the oxygen-chemoreceptive cells in the carotid body and fish gills. *Cell and Tissue Research*. 2021;384(2), 255–273. <https://doi.org/10.1007/S00441-021-03421-Y>
211. Xu S, Ilyas I, Little PJ, Li H, Kamato D, Zheng X, Luo S, Li Z, Liu P, Han J, Harding IC, Ebong EE, Cameron SJ, Stewart AG, Weng J. Endothelial Dysfunction in Atherosclerotic Cardiovascular Diseases and Beyond: From Mechanism to Pharmacotherapies. *Pharmacological Reviews*. 2021;73(3):924–967. <https://doi.org/10.1124/PHARMREV.120.000096>
212. Nagargoje M, Gupta R. Effect of sinus size and position on hemodynamics during pulsatile flow in a carotid artery bifurcation. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2020;192:105440.
213. Theofilis P, Sagris M, Oikonomou E, Antonopoulos AS, Siasos G, Tsioufis C, Tousoulis D. Inflammatory Mechanisms Contributing to Endothelial Dysfunction. *Biomedicines*. 2021;9:781,9(7):781.
214. Atawia RT, Bunch KL, Toque HA, Caldwell RB, Caldwell RW. Mechanisms of obesity-induced metabolic and vascular dysfunctions. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*. 2019;24(5):890-934. <https://doi.org/10.2741/4758>.

## ДОДАТКИ

### Додаток А

#### Список публікацій здобувача

#### **Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. Содомора ОО. Структурна організація сонної пазухи на ранніх етапах впливу глутамату натрію в експерименті. Вісник проблем біології та медицини. 2022; № 2 (2) (165):156–164.
2. Содомора ОО. Структурна організація сонної пазухи під впливом глутамату натрію в експерименті: аналіз змін в динаміці. Вісник морфології. 2022; 28(3):38–44.
3. Sodomora O. The Effect of Monosodium Glutamate Consumption on Carotid Sinus Morphology: an Electron Microscopy Experimental Study. Вісник проблем біології та медицини. 2022; № 4 (167):316–321.
4. Содомора ОО. Морфометрична характеристика стінки сонної пазухи за умов впливу глутамату натрію в експерименті. Вісник морфології. 2023; 29(1):40–46.
5. Sodomora O, Mateshuk-Vatseba L, Harapko T, Kovalyhn V, Kolishetska M. Morphology of Carotid Sinus Wall under the Influence of Monosodium Glutamate and Following Its Withdrawal: an Experimental Study. European Journal of Anatomy. 2023;27(4):401– 415.  
<https://doi.org/10.52083/EBSH2762>

#### **Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

6. Содомора ОО. Порівняльний аналіз структури сонної пазухи людини та лабораторного білого щура. Матеріали науково-практичної конференції «Фундаментальні науки – практичній медицині: морфо-функціональні методи дослідження онтогенетичних перетворень,

- фізіологічних та метаболічних процесів, змодельованих патологічних станів, при захворюваннях внутрішніх органів (присвяченої 80-річчю з Дня народження професора Шутки Б.В.)). Івано-Франківськ; 30 вересня-2 жовтня 2020:30–33.
7. Содомора ОО. Структурні зміни ділянки сонного гломуса за умов впливу глутамату натрію в експерименті. Матеріали міжнародної мультидисциплінарної наукової інтернет-конференції «Світ наукових досліджень». Україна (Тернопіль) – Польща (Пшеворськ); 29-30 вересня 2022:12(18) <https://www.economy-confer.com.ua/full-article/3857/>.
  8. Содомора ОО. Аналіз мікро- та ультраструктурних змін артеріальної стінки ділянки сонної пазухи на ранніх етапах впливу глутамату натрію в експерименті. Матеріали шостої науково-практичної конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології». Дніпро; 9-11 листопада 2022:138.
  9. Содомора ОО. Carotid Sinus Structural Organization at Early Stages of Monosodium Glutamate Consumption: Experimental Study. Матеріали першого Українського міжнародного морфологічного симпозіуму «Новітні досягнення клінічної анатомії і оперативної хірургії в розвитку сучасної медицини і стоматології». Полтава; 16-17 червня 2022:156–164.
  10. Содомора ОО. Роль глутамату натрію в індукції альтерації клітин сонного гломуса в експерименті. Матеріали XIII Міжнародної науково-практичної конференції «Information activity as a component of science development» Едмонтон, Канада; 4-7 квітня 2023:272-274.
  11. Матешук-Вацеба Л.Р., Содомора О.О., Джура О.Р., Ващенко М.І., Святоцька Л.О.Тканині реакції мікро- та макросудин на тривале споживання глутамату натрію в експерименті. Tissue Reactions in the Norm, Experiment and Clinic. All-Ukrainian scientific and practical

conference with international participation dedicated to the memory of professor Yu. B. Chaikovsky. Kyiv, June 8-9, 2023:126.

**Наукові праці, які додатково відображають наукові  
результати дисертації:**

12. Содомора ОО. Глутамат натрію: механізми впливу і роль у розвитку структурних змін органів та систем (огляд літератури). Український журнал медицини, біології та спорту. 2022. 7(2):40–48.
13. Гарапко ТВ, Матешук-Вацеба ЛР, Головацький АС, Содомора ОО. Зміни структурної організації селезінки за умов впливу глутамату натрію та після його відміни. Art of Medicine. 2021;1(17):11–17. DOI:10.21802/artm.2021.1.17.11.

**Патенти:**

14. Матешук-Вацеба ЛР, Содомора ОО та ін., винахідники; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, патентовласник. Спосіб моделювання експериментального аліментарного ожиріння опосередкованим впливом глутамату натрію. Патент України на корисну модель UA 144191 U G09B 23/28 (2006.01), G01N 33/50 (2006.01). №2020 02310; заявл. 09.04.2020 р., опубл. 10.09.2020 Бюл. №17.

**Апробація результатів дисертації:**

1. Науково-практична конференція «Фундаментальні науки – практичній медицині: морфо-функціональні методи дослідження онтогенетичних перетворень, фізіологічних та метаболічних процесів, змодельованих патологічних станів, при захворюваннях внутрішніх органів (присвячена 80-річчю з Дня народження професора Шутки Б.В.)» (Івано-Франківськ, 2020) – публікація тез, усна доповідь.



2. Мультидисциплінарна наукова інтернет-конференція «Світ наукових досліджень» (Тернопіль-Пшеворськ, 2022) – публікація тез.
3. Шоста науково-практична конференція з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (Дніпро, 2022) – публікація тез.
4. Перший Український міжнародний морфологічний симпозиум «Новітні досягнення клінічної анатомії і оперативної хірургії в розвитку сучасної медицини і стоматології» (Полтава, 2022) – публікація тез, усна доповідь.
5. XIII Міжнародна науково-практична конференція «Information activity as a component of science development» (Едмонтон, Канада, 2023) – публікація тез.
6. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена пам'яті професора Ю. Б. Чайковського «Тканинні реакції в нормі, експерименті та клініці» (Київ, 2023) – публікація тез, усна доповідь.

## ДОДАТОК Б



## Додаток В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор ЗВО з науково-педагогічної та лікувальної роботи Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова  
професор Погорілий Василь Васильович  
06 2023 року

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу та навчальний процес

1. **Пропозиція про впровадження:** «Особливості структурної організації сонної пазухи за умов впливу глутамату натрію в експерименті».
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (вул. Пекарська, 69, 79010, м. Львів, Україна); аспірантка кафедри нормальної анатомії Содомора Ольга Олексіївна.
3. **Джерела інформації:**  
Содомора ОО. Морфометрична характеристика стінки сонної пазухи за умов впливу глутамату натрію в експерименті. Вісник морфології. 2023; 29(1):40-46.  
Sodomora O. The Effect of Monosodium Glutamate Consumption on Carotid Sinus Morphology: an Electron Microscopy Experimental Study. Вісник проблем біології та медицини. 2022; № 4 (167):316-321.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова
5. **Термін впровадження:** квітень-травень 2023 р.
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 серцево-судинної системи.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.
9. **Обговорено та затверджено** на засіданні кафедри, протокол № 17 від 02.06. 2023 року.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри анатомії людини  
Вінницького національного медичного університету  
ім. М. І. Пирогова  
д.мед.наук, професор

В. О. Тихолаз

## Додаток Д

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти з наукової роботи  
Вінницького національного медичного університету  
ім. М.І. Пирогова, д.мед.н., професор



**Олег ВЛАСЕНКО**



2023 року

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

**результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу та  
навчальний процес**

1. **Пропозиція про впровадження:** особливості структурної організації сонної пазухи за умов впливу глутамату натрію в експерименті.
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (вул. Пекарська, 69, 79010, м. Львів, Україна); аспірантка кафедри нормальної анатомії Содомора Ольга Олексіївна.
3. **Джерела інформації:**
  - Содомора ОО. Морфометрична характеристика стінки сонної пазухи за умов впливу глутамату натрію в експерименті. Вісник морфології. 2023; 29(1):40-46.
  - Sodomora O. The Effect of Monosodium Glutamate Consumption on Carotid Sinus Morphology: an Electron Microscopy Experimental Study. Вісник проблем біології та медицини. 2022; № 4 (167):316-321.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра оперативної хірургії та клінічної анатомії Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова
5. **Термін впровадження:** квітень-травень 2023 р.
6. **Форма впровадження:** у наукову та навчальну роботу кафедри оперативної хірургії та клінічної анатомії, в матеріали лекцій та практичних занять..
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п.3):** використання результатів наукових досліджень у науково-дослідній роботі та навчальному процесі дозволяє розширити знання щодо морфологічних особливостей серцево-судинної системи.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.
9. **Обговорено та затверджено** на засіданні кафедри, протокол № 6 від 12 червня 2023 року.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри оперативної хірургії та  
клінічної анатомії ВНМУ ім. М. І. Пирогова  
д.мед.н., професор


**Володимир ПІВТОРАК**

## Додаток Е



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**Пропозиція для впровадження:** «Особливості структурної організації сонної пазухи за умов впливу глутамату натрію в експерименті».

**Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (вул. Пекарська, 69, 79010, м. Львів, Україна); аспірантка кафедри нормальної анатомії Содомора Ольга Олексіївна.

**Джерела інформації:**

1. Содомора ОО. Морфометрична характеристика стінки сонної пазухи за умов впливу глутамату натрію в експерименті. Вісник морфології. 2023; 29(1):40-46.
2. Sodomora O. The Effect of Monosodium Glutamate Consumption on Carotid Sinus Morphology: an Electron Microscopy Experimental Study. Вісник проблем біології та медицини. 2022; № 4 (167):316-321.

**Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії ЗВО Буковинського державного медичного університету.

**Термін впровадження:** квітень-травень 2023 р.

**Форми впровадження:** введено у навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії, а також у науково-дослідну роботу кафедри.

Затверджено на засіданні кафедри (протокол № 17 від 28.04.2023 р.).

**Завідувач кафедри анатомії,  
клінічної анатомії  
та оперативної хірургії  
Буковинського державного  
медичного університету МОЗ України,  
доктор медичних наук, професор**

**Олександр СЛОБОДЯН**

## Додаток Ж

**"ЗАТВЕРДЖУЮ"**

Проректор з науково-педагогічної  
роботи закладу вищої освіти  
Буковинського державного  
медичного університету  
доц. Ходоровський В.М.



06 \_\_\_\_\_ 2023 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Пропозиція про впровадження:** «Особливості структурної організації сонної пазухи за умов впливу глутамату натрію в експерименті».
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (вул. Пекарська, 69, 79010, м. Львів, Україна); аспірантка кафедри нормальної анатомії Содомора Ольга Олексіївна.
3. **Джерела інформації:**  
Содомора ОО. Морфометрична характеристика стінки сонної пазухи за умов впливу глутамату натрію в експерименті. Вісник морфології. 2023; 29(1):40-46.  
Sodomora O. The Effect of Monosodium Glutamate Consumption on Carotid Sinus Morphology: an Electron Microscopy Experimental Study. Вісник проблем біології та медицини. 2022; № 4 (167):316-321.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини імені М.Г. Туркевича Буковинського державного медичного університету.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини імені М.Г. Туркевича Буковинського державного медичного університету.
6. **Термін впровадження:** травень - червень 2023 року.
7. **Форма впровадження:** введено у навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії.
8. **Зауваження та пропозиції:** не поступило.

*Обговорено та затверджено на засіданні кафедри анатомії людини  
ім. М.Г. Туркевича. Протокол № 39 від 19 червня 2023 року.*

**Завідувач кафедри анатомії людини  
імені М.Г. Туркевича  
закладу вищої освіти  
Буковинського державного  
медичного університету  
доктор медичних наук, професор**

**В.В. Кривецький**

## Додаток 3

Перший проректор  
закладу вищої освіти  
з науково-педагогічної роботи  
Полтавського державного медичного університету  
професор В.М. Дворник  
« 24 » травня 2023 року



**АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ**  
**результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу та**  
**навчальний процес**

1. **Пропозиція для впровадження:** «Особливості структурної організації сонної пазухи за умов впливу глутамату натрію в експерименті».
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (вул. Пекарська, 69, 79010, м. Львів, Україна); аспірантка кафедри нормальної анатомії Содомора Ольга Олексіївна.
3. **Джерела інформації:**
  - Содомора ОО. Морфометрична характеристика стінки сонної пазухи за умов впливу глутамату натрію в експерименті. Вісник морфології. 2023; 29(1):40-46.
  - Sodomora O. The Effect of Monosodium Glutamate Consumption on Carotid Sinus Morphology: an Electron Microscopy Experimental Study. Вісник проблем біології та медицини. 2022; № 4 (167):316-321.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини Полтавського державного медичного університету.
5. **Термін впровадження:** квітень-травень 2023 р.
6. **Форма впровадження:** у навчальну роботу кафедри анатомії людини, в матеріали лекцій та практичних занять при вивченні циклу: «Серцево-судинної системи. Органів імунної 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 та поглибити знання студентів щодо будови та морфометричної характеристики стінки сонної пазухи за умов впливу глутамату натрію в експерименті.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.
9. **Обговорено та затверджено** на засіданні кафедри, протокол № 23 від 10 травня 2023 року.

**Відповідальний за впровадження:**

завідувач кафедри анатомії людини  
Полтавського державного медичного університету  
д.мед.н., професор закладу вищої освіти

Олег ШЕРСТЮК



## Додаток К

перший професор ЗВО  
з науково-педагогічної роботи  
Полтавського державного медичного університету

професор

Валентин ДВОРНИК

« 18 »

травня

2023 року

**АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ**

**результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу та навчальний процес**

1. **Пропозиція для впровадження:** особливості структурної організації сонної пазухи за умов впливу глутамату натрію в експерименті.
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (вул. Пекарська, 69, 79010, м. Львів, Україна); аспірантка кафедри нормальної анатомії Содомора Ольга Олексіївна.
3. **Джерела інформації:**
  - Содомора ОО. Морфометрична характеристика стінки сонної пазухи за умов впливу глутамату натрію в експерименті. Вісник морфології. 2023;29(1):40-46.
  - Sodomora O. The Effect of Monosodium Glutamate Consumption on Carotid Sinus Morphology: an Electron Microscopy Experimental Study. Вісник проблем біології та медицини. 2022; № 4 (167):316-321.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією Полтавського державного медичного університету.
5. **Термін впровадження:** квітень 2023 року – травень 2023 року.
6. **Форма впровадження:** у навчальну роботу кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією ПДМУ, в матеріали лекцій та практичних занять при вивченні циклу: «Клінічна анатомія оболонок головного мозку», «Трепанція 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 та поглибити знання студентів, щодо особливості структурної організації сонної пазухи за умов впливу глутамату натрію в експерименті та детального вивчення морфологічних особливостей серцево-судинної системи.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.
9. **Обговорено та затверджено** на засіданні кафедри, протокол № 19 від 18 травня 2023 року.

**Відповідальний за впровадження:**

завідувач кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією ЗВО



ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ

Начальник відділу кадрів

З. Г. Бойко



## Додаток Л

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи  
Тернопільського національного медичного університету  
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,  
д. мед. н., професор  
Аркадій Шульгай  
« 04 » 2023 року

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу та навчальний процес

1. **Пропозиція про впровадження:** «Особливості структурної організації сонної пазухи за умов впливу глютамати натрію в експерименті».
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (вул. Пекарська, 69, 79010, м. Львів, Україна); аспірантка кафедри нормальної анатомії Содомора Ольга Олексіївна.
3. **Джерела інформації:**  
Содомора ОО. Морфометрична характеристика стінки сонної пазухи за умов впливу глютамати натрію в експерименті. Вісник морфології. 2023; 29(1):40-46.  
Sodomora O. The Effect of Monosodium Glutamate Consumption on Carotid Sinus Morphology: an Electron Microscopy Experimental Study. Вісник проблем біології та медицини. 2022; № 4 (167):316-321.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра оперативної хірургії та клінічної анатомії Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
5. **Термін впровадження:** квітень-травень 2023 р.
6. **Форма впровадження:** у навчальну роботу кафедри оперативної хірургії та клінічної анатомії, 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 серцево-судинної системи.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.
9. **Обговорено та затверджено** на засіданні кафедри, протокол №\_5\_ від \_12\_ квітня 2023 року.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри оперативної хірургії та клінічної анатомії  
Тернопільського національного медичного університету  
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Заслужений працівник освіти України,  
д. мед. н., професор

## Додаток М



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи  
Тернопільського національного медичного  
університету імені І. Я. Горбачевського  
професор І.М. Кліщ  
«15» 05 2023 року

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу та  
навчальний процес

1. **Пропозиція про впровадження:** «Особливості структурної організації сонної пазухи за умов впливу глутамату натрію в експерименті».
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (вул. Пекарська, 69, 79010, м. Львів, Україна); аспірантка кафедри нормальної анатомії Содомора Ольга Олексіївна.
3. **Джерела інформації:**  
Содомора ОО. Морфометрична характеристика стінки сонної пазухи за умов впливу глутамату натрію в експерименті. Вісник морфології. 2023; 29(1):40-46.  
Sodomora O. The Effect of Monosodium Glutamate Consumption on Carotid Sinus Morphology: an Electron Microscopy Experimental Study. Вісник проблем біології та медицини. 2022; № 4 (167):316-321.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського.
5. **Термін впровадження:** квітень-травень 2023 р.
6. **Форма впровадження:** у навчальну роботу кафедра 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 серцево-судинної системи.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.
9. **Обговорено та затверджено** на засіданні кафедри, протокол № 5 від 15.05 2023 року.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедра анатомії людини  
Тернопільського національного медичного університету  
імені І. Я. Горбачевського  
д.мед.наук, професор

І. С. Герасимюк

## Додаток Н



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи  
Львівського національного медичного  
університету імені Данила Галицького  
професор Андрій НАКОНЕЧИЙ  
«12» червня 2023 року

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу та  
навчальний процес

1. **Пропозиція про впровадження:** «Особливості структурної організації сонної пазухи за умов впливу глутамату натрію в експерименті».
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (вул. Пекарська, 69, 79010, м. Львів, Україна); аспірантка кафедри нормальної анатомії Содомора Ольга Олексіївна.
3. **Джерела інформації:**  
Содомора ОО. Морфометрична характеристика стінки сонної пазухи за умов впливу глутамату натрію в експерименті. Вісник морфології. 2023; 29(1):40-46.  
Sodomora O. The Effect of Monosodium Glutamate Consumption on Carotid Sinus Morphology: an Electron Microscopy Experimental Study. Вісник проблем біології та медицини. 2022; № 4 (167):316-321.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.
5. **Термін впровадження:** квітень-травень 2023 р.
6. **Форма впровадження:** у навчальну роботу кафедра нормальної анатомії, 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 серцево-судинної системи.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.
9. **Обговорено та затверджено** на засіданні кафедри, протокол №10 від 12.06 2023 року.


**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри нормальної анатомії  
Львівського національного медичного університету  
імені Данила Галицького  
д.мед.наук, професор

Леся МАТЕШУК-ВАЦЕБА

## Додаток О

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи  
Івано-Франківського національного  
медичного університету  
професор І.П. Вакалюк  
«» 2023 року



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція про впровадження:** «Особливості структурної організації сонної пазухи за умов впливу глутамату натрію в експерименті».
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (вул. Пекарська, 69, 79010, м. Львів, Україна); аспірантка кафедри нормальної анатомії Содомора Ольга Олексіївна.
3. **Джерела інформації:**
  - Содомора ОО. Морфометрична характеристика стінки сонної пазухи за умов впливу глутамату натрію в експерименті. Вісник морфології. 2023; 29(1):40-46.
  - Sodomora O. The Effect of Monosodium Glutamate Consumption on Carotid Sinus Morphology: an Electron Microscopy Experimental Study. Вісник проблем біології та медицини. 2022; № 4 (167):316-321.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини Івано-Франківського національного медичного університету.
5. **Термін впровадження:** квітень-травень 2023 р.
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 серцево-судинної системи.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.
9. **Обговорено та затверджено** на засіданні кафедри, протокол № 10 від 15.05. 2023 року.

**Відповідальний за впровадження:**

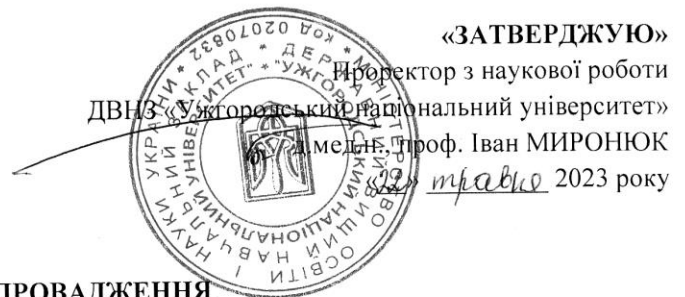
Завідувач кафедри анатомії людини

Івано-Франківського національного медичного університету  
д.мед.наук, професор



О. Г. Попадинець

## Додаток П

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу та навчальний процес

- Пропозиція про впровадження:** «Особливості структурної організації сонної пазухи за умов впливу глутамату натрію в експерименті».
- Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (вул. Пекарська, 69, 79010, м. Львів, Україна); аспірантка кафедри нормальної анатомії Содомора Ольга Олексіївна.
- Джерела інформації:**  
Содомора ОО. Морфометрична характеристика стінки сонної пазухи за умов впливу глутамату натрію в експерименті. Вісник морфології. 2023; 29(1):40-46.  
Sodomora O. The Effect of Monosodium Glutamate Consumption on Carotid Sinus Morphology: an Electron Microscopy Experimental Study. Вісник проблем біології та медицини. 2022; № 4 (167):316-321.
- Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини та гістології медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет».
- Термін впровадження:** квітень-травень 2023 р.
- Форма впровадження:** у навчальну роботу кафедри анатомії людини та гістології, в матеріали лекцій та практичних занять, у науково-дослідну роботу кафедри.
- 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 серцево-судинної системи.
- Зауваження, пропозиції:** не вносилися.
- Обговорено та затверджено** на засіданні кафедри, протокол № 8 від 04 квітня 2023 року.

**Відповідальний за впровадження:**

завідувач кафедри анатомії людини та гістології  
медичного факультету  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
канд. мед. наук, доцент

Михайло КОЧМАРЬ

## Додаток Р

**ЗАТВЕРДЖУЮ**  
 Перший проректор  
 Сумського державного університету  
 (посада)  
 Сергій ЛЕОНОВ  
 (ім'я та ПРІЗВИЩЕ)  
 06 2023 р.



**АКТ**  
**впровадження (використання) результатів**  
**науково-дослідної роботи (етапу НДР) / дисертаційної роботи у навчальний процес**

Особливості структурної організації сонної пазухи за умов впливу глутамату натрію в експерименті  
 (номер держреєстрації НДР, назва теми, етапу; назва теми дисертації)  
 яка виконана в період з листопада 2021 р. по травень 2023 р.

розроблено Особливості структурної організації сонної пазухи за умов впливу глутамату натрію в експерименті  
 (назва результату НДР/дисертаційної роботи)

Здобувач – аспірантка Содомора Ольга Олексіївна, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра нормальної анатомії

Керівник теми/Здобувач наукового ступеня (доктора філософії/доктора наук) (прізвище, ім'я та по батькові)

Комісія в складі:

Голова комісії: голова ради з якості ННМІ Вікторія ПЕТРАШЕНКО  
 (ім'я та ПРІЗВИЩЕ)

Члени комісії: гарант освітньої програми  
222 «Медицина» (магістр) Людмила ПРИСТУПА  
 (посада) (ім'я та ПРІЗВИЩЕ)

222 «Медицина» (доктор філософії) Юрій АТАМАН  
 (посада) (ім'я та ПРІЗВИЩЕ)

завідувачка кафедри морфології Валентина БУМЕЙСТЕР  
 (посада) (ім'я та ПРІЗВИЩЕ)

Встановила, що результати науково-дослідної роботи використовується в навчальному та науковому процесі за освітньою програмою Медицина

(назва програми)

освітнього ступеня: магістр, доктор філософії спеціальності 222 «Медицина»  
 (бакалавр, магістр, доктор філософії) (назва спеціальності)

шляхом реалізації наступного: При викладанні дисципліни «Анатомія людини», модуль «Серцево-судинна система» дозволяє розширити знання студентів щодо морфологічних особливостей серцево-судинної системи та у науковій роботі кафедри

19 червня 2023 р.

Голова комісії: [підпис]  
 (підпис)

Вікторія ПЕТРАШЕНКО  
 (ім'я та ПРІЗВИЩЕ)

Члени комісії: [підпис]  
 (підпис)

Людмила ПРИСТУПА  
 (ім'я та ПРІЗВИЩЕ)

[підпис]  
 (підпис)

Юрій АТАМАН  
 (ім'я та ПРІЗВИЩЕ)

[підпис]  
 (підпис)

Валентина БУМЕЙСТЕР