Національний університет фізичного виховання і спорту України
Міністерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

КИРИЧЕК ПАВЛО ВОЛОДИМИРОВИЧ

УДК: 615.3+613.2+613.292:611.34(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ГЛАДЕНЬКИХ М'ЯЗІВ ТОВСТОЇ КИШКИ ЗА УМОВ ВПЛИВУ ЕКЗОГЕННИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

091 – Біологія
09 Біологія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

Науковий керівник: Лук’янцева Галина Володимирівна, доктор біологічних наук, професор

Київ – 2025

АНОТАЦІЯ

*Киричек П. В. М*орфофункціональні особливості гладеньких м'язів товстої кишки за умов впливу екзогенних біологічно активних речовин.– Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 Біологія. – Національний університет фізичного виховання і спорту України, Київ, 2025.

Дисертаційне дослідження присвячене теоретичному узагальненню та практичному розв’язанню завдання встановлення морфофункціональних особливостей м’язової оболонки стінки товстої кишки за умов впливу екзогенних біологічно активних речовин.

Досягнення високих результатів у сучасному спорті потребує не лише максимальної реалізації функціональних резервів організму, а й ефективної мобілізації поживних речовин з їжі. Скоротлива діяльність гладеньких м’язів, яка забезпечує резервуарну функцію, перемішування хімусу та його переміщення дистальними відділами ШКТ, є ключовою для повної реалізації цих резервів. Моторна функція товстої кишки регулюється складною взаємодією нервових і гуморальних чинників. Однак безпека й ефективність екзогенних коректорів цієї функції залишаються недостатньо вивченими. Тому пошук речовин, здатних фізіологічно модулювати скоротливу активність кишок, є актуальним завданням сучасної біологічної науки.

У дослідженні розглянуто декілька біологічно активних речовин: кардіологічні препарати флокалін і форидон, що мають міотропну дію; хлорид амонію (Е510), застосовуваний у харчовій промисловості; біофлавоноїд кверцетин і алкалоїд кофеїн — поширені харчові компоненти. Незважаючи на відомі фізіологічні ефекти, їхній вплив на скоротливу активність товстої кишки досі залишався поза увагою дослідників. З огляду на вазодилататорні властивості флокаліну та форидону, ми припустили їхню потенційну дію також на гладенькі м’язи кишки. Обрання саме їхньої суміші обґрунтоване очікуваним синергічним ефектом. Інші речовини було відібрано з метою оцінки

їх можливих впливів на мікроструктуру стінки кишки, враховуючи їх широку присутність у харчуванні.

Необхідність глибокого вивчення особливостей впливу біологічно активних речовин-коректорів рухової активності товстої кишки, обумовило появу представленої роботи. У зв’язку з цим, метою нашого дослідження стало встановлення морфофункціональних змін у гладеньких м’язах стінки товстої кишки за умов впливу екзогенних біологічно активних речовин. Для досягнення мети були поставлені наступні завдання:

1. Проаналізувати стан досліджуваної проблеми в спеціальній науковій літературі, узагальнити вітчизняний і світовий досвід та визначити проблемне поле щодо особливостей морфофункціональних змін у гладеньких м’язах кишок за умов впливу біологічно активних речовин.

2. Вивчити особливості функціональних змін скоротливої діяльності препаратів стінки товстої кишки під впливом екзогенних біологічно активних чинників.

3. Вивчити мікро- та ультраструктурні морфологічні зміни в структурі оболонок стінки товстої кишки під впливом екзогенних біологічно активних речовин.

4. Дослідити особливості впливу обраних екзогенних речовин на ультраструктурні складові кровоносних капілярів стінки товстої кишки.

5. Визначити характер морфологічних і функціональних змін перитонеальних мастоцитів на тлі застосування екзогенних біологічно активних речовин.

Об'єкт дослідження – стан м’язової оболонки і структурних компонентів стінки товстої кишки у нормальних умовах та за на тлі впливу екзогенних біологічно активних речовин.

Предмет дослідження: морфофункціональні зміни у гладеньких м’язах та структурах стінки товстої кишки під впливом біологічно активних речовин.

Методи дослідження: Вирішення завдань дослідження забезпечується застосуванням наступних методів:

- аналітичних (аналіз літературних джерел з обраної наукової проблематики;

- фізіологічних (міографія ізольованих м’язових смужок різних ділянок товстої кишки);

- гістологічних та гістоморфометричних (методи світлової та електронної мікроскопії);

- статистичних (оцінки статистично вірогідної різниці між контрольною групою та групами порівняння).

Наукова новизна отриманих результатів полягає у постановці і проведенні комплексного дослідження актуальної і науково-значущої проблематики змін морфо-функціональних параметрів складових елементів стінки товстої кишки під впливом екзогенних біологічно активних речовин, а саме:

- вперше комплексно і системно з’ясовано вплив флокаліну, форидону, сполуки «С» і суміші флокаліну і форидону на показники скоротливої активності товстої кишки;

- вперше встановлені характерні прояви змін морфологічних структур товстої кишки під дією означених речовин (стінки товстої кишки, мязової оболонки стінки товстої кишки, кровоносних капілярів стінки товстої кишки, мастоцитів брижі);

- вперше встановлено особливості змін секреторної діяльності тучних клітин поверхневої фасції живота і брижі щурів на дію флокаліну, форидону, їх суміші, а також Е510, кверцетину і кофеїну в умовах in vivo та in vitro;

- підтверджено та розширено наукові знання щодо ефектів хлориду амонію, кверцетину і кофеїну на рухову функцію товстої кишки.

Представлене експериментальне дисертаційне дослідження проведено на 94 білих безпородних щурах-самцях репродуктивного періоду онтогенезу.

Встановлено, що всі обрані для дослідження біологічно активні речовини виявляють різноспрямований вплив на скоротливу діяльність препаратів м’язової смужки стінки товстої кишки. Виявлено, що флокаліну, форидону,

суміші означених речовин і сполуці «С» властиві ефекти зниження рухової активності товстої кишки. Натомість, хлорид амонію, кверцетин і кофеїн проявили свою здатність до посилення моторики товстої кишки.

Максимальний ефект за ступенем прояву і тривалості серед речовин-міорелаксантів встановлено у сполуки «С», мінімальний – у флокаліну. Так, зменшення амплітуди базальних скорочень мязової смужки після дії флокаліну склало 41,4%, а їх частота знизилася на 40,0%. При цьому, параметри амплітуди спонтанних скорочень після впливу флокаліну зменшилися на 42,83% ($p<0,05$), а зниження їх частоти склало 30,0%. На відміну від цього, ефекти сполуки «С» були більш значними - амплітуда базальних скорочень знижувалася на 85,03% ($p<0,05$), а показники частоти базальних рухів - на 78,0%. При застосуванні сполуки «С» базальна рухова діяльність іноді припинялася повністю. Амплітуда спонтанних скорочень при цьому знижувалася на 93,66% ($p<0,05$), а частота – на 85,0% ($p<0,05$).

Серед стимуляторів рухової функції товстої кишки максимальна ефективність була притаманна кофеїну, мінімальна і найменш тривала – хлориду амонію. Так, динаміка базальної моторної активності після дії хлориду амонію не відрізнялася статистично вірогідною достовірністю, амплітуда скорочень зросла на 47,1%, частота - на 24,0%. Амплітуда спонтанних рухів препаратів кишки після уведення Е510 зросла з 77,71% ($p<0,05$), а їх частота - 115,0% ($p<0,05$). Дія кофеїну була більш потужною. Так, амплітуда базальних рухів кишки зросла на 96,49% ($p<0,05$), а їх частота – на 48,0% ($p<0,05$). Що стосується змін спонтанної скоротливої активності стінки товстої кишки під впливом кофеїну, то вона була максимальною серед усіх зареєстрованих в наших дослідах - збільшення амплітуди цих скорочень склало 109,55% ($p<0,05$), а частоти – 240,0% ($p<0,05$).

Дослідження динаміки секреції мастоцитів в умовах нашого експерименту засвідчило наявність впливу усіх обраних речовин на процеси екзоцитозу мастоцитів. Встановлено наявність стимулюючого впливу флокаліну, форидону, суміші цих речовин, а також хлориду амонію, на процеси

дегрануляції мастоцитів як поверхневої фасції живота, так і брижі. Максимальний ефект стимуляції дегрануляції був зафіксований при застосуванні суміші флокаліну і форидону на брижі in vitro – на 13,65% ($p<0,05$). Найменший ефект зареєстровано при застосуванні флокаліну. Ця тенденція була характерною як для умов in vivo, так і в експерименті in vitro.

Зареєстрований нами ефект кверцетину і кофеїну на функціональну активність тучних клітин відрізнявся прямо протилежним характером змін – під дією означених речовин індекс і ступень дегрануляції тучних клітин зазнавали суттєвого зниження. Варто відмітити, що ефект кофеїну переважав над впливом кверцетину для мастоцитів як в умовах in vivo так і in vitro, та склав 18,79% ($p<0,05$) у брижі. Слід зазначити, що найменший ступінь змін у секреторній діяльності тучних клітин під впливом застосованих речовин було зареєстровано у препаратах поверхневої фасції живота, порівняно з препаратами брижі.

Водночас, найбільшою мірою зміни у дегрануляції мастоцитів були виражені в умовах in vitro, порівняно з ефектом застосування обраних речовин in vivo. З цього можна зробити припущення, що модуляція скоротливої активності гладеньких м’язів стінки товстої кишки під дією обраних для експерименту препаратів, обумовлена впливом речовин, які більшою мірою виділяються мастоцитами брижі, аніж поверхневою фасцією живота.

Усі обрані для дослідження біологічно активні речовини проявили свій вплив на ультраструктуру і функціональну активність кровоносних капілярів стінки товстої кишки. Так, ознаки вазодилатації були помічені після застосування флокаліну, форидону і їх суміші. Натомість, хлорид амонію, кверцетин і кофеїн виявили прямо протилежну дію – під їх впливом просвіт кровоносних судин дрібного калібру звужувався. При цьому ефекти флокаліну, форидону, суміші цих препаратів, а також кверцетину і кофеїну характеризувалися реактивними оборотними змінами ультраструктури кровоносних капілярів, без ознак патологічних змін. Натомість, дія хлориду амонію призводила до появи порушень судинної стінки, перицитів і базальної мембрани гемокапілярів, а також викликала зміни їх проникності. Це свідчить

про значний несприятливий вплив Е510 на структуру кровоносних судин мікроциркуляторного русла стінки товстої кишки.

Відсутність виражених патологічних ознак, виявлена нами при аналізі мікро- і ультраструктури стінки товстої кишки і ультраструктури кровоносних капілярів і мастоцитів товстої кишки під впливом суміші флокаліну і форидону, дозволяє припустити, що цьому комплексу речовин, а також кожній з цих речовин окремо не властиві шкідливі побічні ефекти по відношенню до морфофункціональних процесів у тканинах товстої кишки. При застосуванні окремо флокаліна і форидона, а також їх суміші не виявлено ознак токсичного впливу, встановлені нами зміни при застосуванні цих речовин носять реактивний оборотний характер і, за умов нашого експерименту, не призводять до розвитку необоротних явищ.

При аналізі мікро- і ультраструктури стінки товстої кишки при застосуванні хлориду амонію встановлено непрямі ознаки лімфоцитарної інфільтрації, видозміни лімфоїдних фолікулів, наявність розпушення і ознаки набряку підслизової основи слизової оболонки товстої кишки, а також порушення бар'єрної функції капіляра, видозміни мембрани еритроцитів, маргінація гетерохроматину. Наявні зміни дозволяють припустити наявність у Е510 ознак несприятливого впливу на морфофункціональні процеси в стінці товстої кишки. Відповідно, стимуляція хлоридом амонію скорочувальної діяльності гладеньких мязів стінки товстої кишки і стінки кровоносних судин виникає, скоріше за все, як реактивна термінова захисна відповідь означених структур кишки на токсичний вплив означеної сполуки. В реалізації ефектів NH_4Cl лежить участь медіаторів перитонеальних мастоцитів, імунних компонентів слизової оболонки кишки тощо.

Встановлений нами потужний активуючий вплив кверцетину на скорочувальну здатність препаратів мязової смужки товстої кишки підтверджує роль означеного біофлавоноїду як стимулятора рухової функції дистальних відділів кишки. Той факт, що кверцетин здатний посилювати амплітуду і частоту спонтанних скорочень препарату мязової смужки товстої кишки,

наштовхує нас на думку, що реалізація ефектів кверцетину на морфофункціональні процеси структурних складових товстої кишки здійснюється без участі нервових і гуморальних впливів з боку ЦНС і системних гормонів, а може відбуватися за рахунок дії місцевих факторів (активації рухових рефлексів за участі ентеральної нервової системи і нейро-ендокринної систем). Прояви вазоконстрикції кровоносних судин під впливом кверцетину дозволяють зробити припущення про наявність в нього судиноактивної дії внаслідок посилення скорочувальної активності гладеньких мязів стінки кровоносних судин і збільшення тонусу судинної стінки

Кофеїн за ступенем свого впливу на морфо-функціональні процеси структур стінки товстої кишки, виявив більш потужні ефекти порівняно з іншими стимуляторами скорочувальної активності гладеньких мязів (хлоридом амонію і кверцетином). Можливо, це пояснюється більшістю механізмів реалізації його ефектів, які опосередковані не лише модуляцією виділення гастроінтестинальних гормонів і медіаторів мастоцитів, а й також зміною проникності мембран гладеньких міоцитів для Ca^{++}, що не властиво для дії кверцетину і NH_4Cl.

З огляду на одержані результати, вважаємо за потрібне навести декілька практичних рекомендацій для спортсменів з метою оптимізації тренувального і змагального процесів. Для покращення моторики кишківника варто включати в раціон продукти, що містять кверцетин і кофеїн, це сприяє посиленню моторики кишок і ефективнішому засвоєнню поживних речовин. Втім, надмірне вживання цих речовин може призвести до розвитку діареї. Рекомендується обмежити вживання продуктів із хлоридом амонію (Е510), що містяться у хлібо-булочних виробах і можуть викликати несприятливі порушення структур товстої кишки і дискомфорт у кишківнику, порушення його бар'єрної функції та запальні процеси. Спортсменам, які приймають кардіологічні препарати флокалін і форидон, слід враховувати їхню дію на моторику кишківника і приймати не пізніше ніж за 1 годину до змагань після консультації з лікарем. Для підтримки функції мастоцитів та місцевого

імунітету рекомендується вживати продукти з кверцетином або харчові добавки з ним, уникаючи частого споживання Е510. Також слід врахувати, що регулярне харчування підтримує рівномірне навантаження на кишківник і нормалізує його моторику, зменшуючи потребу у фармакологічній корекції. Ці рекомендації спрямовані на підтримку здоров'я кишківника спортсменів, оптимізацію харчування та комфортний тренувальний процес.

Ключові слова: морфо-функціональні зміни, шлунково-кишковий тракт, товста кишка, м’язи, гладком’язова тканина, моторна функція, скоротлива активність, слизова оболонка, кровоносні судини, мастоцити, мікробіом, кишкова мікробіота, дисбіоз.

SUMMURY

Kyrychek P. Morphofunctional features of the colonic smooth muscles in conditions of influence the exogenous biologically active substances. – Qualifying scientific work in manuscript rights.

Dissertation for acquisition the scientific degree of Philosophy Doctor in specialty 091 Biology. – National University of Ukraine on Physical Education and Sport Kyiv, 2025.

The dissertation reserches is dedicated to the theoretical generalization and practical solution of the task of establishing the morphofunctional features of changes in the smooth muscles of the large intestine under the influence of biologically active substances.

Achieving high performance in modern sports requires not only the full utilization of the body's functional reserves but also the effective mobilization of nutrients from food. The contractile activity of smooth muscles, which ensures reservoir function, chyme mixing, and its propulsion through the distal parts of the gastrointestinal tract, is crucial for the full realization of these reserves.

The motor function of the large intestine is regulated by a complex interaction of neural and humoral factors. However, the safety and efficacy of exogenous modulators of this function remain insufficiently explored. Therefore, identifying

substances capable of physiologically modulating intestinal contractility is a relevant task in modern biological science.

This study examined several biologically active substances: the cardiological drugs flocalin and foridon, known for their myotropic effects; ammonium chloride (E510), used in the food industry; and two common dietary compounds — the bioflavonoid quercetin and the alkaloid caffeine. Despite their well-documented physiological effects, their influence on the contractile activity of the large intestine has largely been overlooked in scientific research. Given the vasodilatory properties of flocalin and foridon, we hypothesized their potential to act on the smooth muscles of the intestine. Their combined use was selected to assess a possible synergistic effect. The other substances were included to evaluate potential impacts on the microstructure of the intestinal wall, considering their widespread presence in the human diet.

The need for an in-depth study of biologically active substances as potential modulators of large intestine motor activity formed the basis for this research.

Thereby, our study's aim was the formation of morphological and functional features to changes in structural components of the colon wall under the influence of exogenous biologically active substances. Tasks were set to achieve the aim:

1. Analyse the state of studied problem in the special scientific literature to summarize domestic and world experience and identify the problem area of features in the morphological and functional changes of intestinal smooth muscles by biologically active substances;

2. Establish the presence of functional changes in the contractile activity in the colon wall preparations under influence of exogenous biologically active factors;

3. Establish the presence of micro- and ultrastructural morphological changes in the membrane structure of the colon wall under influence of exogenous biologically active substances;

4. Investigate the peculiarities of selected exogenous substances effect on the ultrastructural components in the blood capillaries of the colon wall;

5. Determine the nature of morphological and functional changes in peritoneal mastocytes under the influence of biologically active substances.

The object of study is smooth muscles and other structural elements of the intestinal wall (mucosa, submucosa, connective tissue matrix) under normal conditions and under the influence of certain biologically active substances.

Subject of study: morphofunctional changes in smooth muscles and other structures of the intestinal wall under the influence of biologically active substances.

Research methods. The following methods used to solve of the research objectives:

- analytical (analysis of literature sources on the selected scientific issues;
- physiological (myography of isolated muscle strips with different parts of the colon);
- histological and histomorphometric (light and electron microscopy methods);
- statistical (assessment of statistically significant differences between the control and comparison groups).

Scientific novelty of the obtained results lies in the initiation and implementation of a comprehensive study addressing a relevant and scientifically significant issue — the changes in morpho-functional parameters of the structural components of the large intestinal wall under the influence of exogenous biologically active substances, namely:

- for the first time, the effects of flocalin, foridon, compound "C", and the combination of flocalin and foridon on contractile activity indicators of the large intestine have been comprehensively and systematically investigated;
- for the first time, characteristic changes in the morphological structures of the large intestine (intestinal wall, muscular layer, capillaries, and mesenteric mast cells) under the influence of these substances have been established;
- for the first time, the specific features of alterations in the secretory activity of mast cells in the superficial abdominal fascia and mesentery of rats in response to flocalin, foridon, their combination, as well as ammonium chloride (E510), quercetin, and caffeine under in vivo and in vitro conditions have been revealed;

- the scientific understanding of the effects of ammonium chloride, quercetin, and caffeine on the motor function of the large intestine has been confirmed and expanded.

The presented experimental dissertation study was conducted on 94 white outbred male rats of the ontogenesis reproductive period.

It was found that all the biologically active substances selected for the study have a multidirectional effect on the contractile activity of the colon wall in muscle strip preparations. It was found that flocaline, foridone, a mixture of these substances and compound C have the effect of reducing the motor activity of the colon. On the other hand, ammonium chloride, quercetin and caffeine have shown their ability to increase colon motility.

Compound C had the maximum effect, but flocaline had the minimum effect in terms of degree of manifestation and duration among muscle relaxants. Thus, amplitude was decreased to 41.4% and frequency decreased to 40.0% in basal muscle stripe contractions after flocaline exposure. At the same time, the amplitude of spontaneous contractions decreased by 42.83% ($p<0.05$) and their frequency decreased by 30.0% after exposure to flocaline. In contrast, the compound C effects were more significant - the amplitude of basal contractions decreased by 85.03% ($p<0.05$), and the frequency of basal movements - by 78.0%. Basal motor activity stopped sometimes completely with the use of compound C. The amplitude of spontaneous contractions decreased by 93.66% ($p<0.05$), and the frequency - by 85.0% ($p<0.05$).

Caffeine had the highest efficacy, and ammonium chloride had the lowest efficacy and least long-lasting among the stimulants of colonic motor function. So, this is the dynamic of basal motor activity after ammonium chloride exposure did not differ in statistically significant reliability, the amplitude of contractions increased by 47.1%, the frequency - by 24.0%. The amplitude of spontaneous colon movements increased from 77.71% ($p<0.05$) and their frequency increased to 115.0% ($p<0.05$) after the introduction of E 510. The effect of caffeine was more powerful. So, this is the amplitude of basal colon movements increased by 96.49% ($p<0.05$), and their

frequency - by 48.0% ($p<0.05$). The changes were maximal in the spontaneous contractile activity of the colon wall under the influence of caffeine among all those recorded in our experiments - the increase in the amplitude of these contractions was 109.55% ($p<0.05$), and the frequency was 240.0% ($p<0.05$).

We studied the dynamic of mast cell secretory activities under the conditions of our experiment. Our experiments showed that all selected substances for experiment influence on the processes of mast cell exocytosis. We have established the presence of a stimulating effect of flocaline, foridone, a mixture of these substances, as well as ammonium chloride, on the processes of mast cell degranulation in both the superficial fascia of the abdomen and mesentery. The maximum effect of degranulation stimulation was recorded when a mixture of flocaline and foridone was applied to the mucosa in vitro - by 13.65% ($p<0.05$). The least effect was recorded with the use of flocaline. This trend was characteristic of both in vivo and in vitro experiments.

We registered the effect of quercetin and caffeine on the functional activity of mast cells. It was characterised by the opposite nature of changes - under the influence of these substances, the index and degree of degranulation were significantly reduced in mast cells. It is worth noting that the effect of caffeine prevailed over the effect of quercetin on mastocytes both in vivo and in vitro, and amounted to 18.79% ($p<0.05$) in the mesentery. It should be noted that under the influence of the applied substances was recorded the least degree of changes in the secretory activity in mast cells in preparations of the abdomen superficial fascia, compared to preparations of the mesentery.

At the same time, the changes were most pronounced for mast cell degranulation in vitro conditions compared to the effect of the selected substances in vivo. This shows that the modulation of contractile activity in smooth muscles of the colon wall with the chosen substances for experiment is due to the influence of substances secreted by mesenteric mastocytes rather than the superficial abdominal fascia.

All the biologically active substances selected for the study showed their effect on the ultrastructure and functional activity of the blood capillaries in the colon wall. Thus, signs of vasodilation were observed after the use of flocaline, foridone and their mixture. On the other hand, ammonium chloride, quercetin and caffeine had the opposite effect - under their influence, the lumen of small blood vessels narrowed. The effects of flocaline, foridone, a mixture of these drugs, as well as quercetin and caffeine, were characterised by reactive reversible changes in the ultrastructure of blood capillaries, without signs of pathological changes. Instead, the effect of ammonium chloride led to disorders of the vascular wall, pericytes and basement membrane of haemocapillaries, and caused changes in their permeability. This indicates a significant adverse effect of E 510 on the structure of blood vessels in the microcirculatory bed of the colon wall.

We found a lack of pronounced pathological signs when analysing the micro- and ultrastructure of the colon wall, the ultrastructure of blood capillaries and colon mastocytes under the influence of a mixture with flocaline and foridone. This suggests that this complex of substances, as well as each of these substances individually, haven’t harmful side effects on morphological and functional processes in the colon tissues. We didn’t detect any signs of toxic effects when using flocaline and foridone separately, as well as their mixture. The changes we found are reactive and reversible with the application of these substances. They don’t lead to the development of irreversible phenomena, according to our experiment.

Analysis the micro- and ultrastructure of the colon wall showed indirect signs of lymphocytic infiltration, modifications in lymphoid follicles, the loosening and oedema of submucosal base in the colon mucosa, as well as impaired capillary barrier function, modifications of the red blood cell membrane, and heterochromatin margination with the use of ammonium chloride. The observed changes suggest that E 510 has signs of adverse effects on morphological and functional processes in the colon wall. Accordingly, ammonium chloride stimulates the contractile activity of smooth muscles in the colon wall and blood vessel wall, most likely due to the reactive urgent protective response of these intestinal structures to the toxic effects of

the compound. The effects of NH_4Cl involve mediators of peritoneal mast cells, immune components of the intestinal mucosa, etc.

We have established a powerful activating effect of quercetin on the contractile ability in colonic muscle strip preparations. It confirms the role of this bioflavonoid as a stimulant of the motor function in the distal intestine. The fact that quercetin increases the amplitude and frequency of spontaneous contractions of the colonic muscle strip preparation suggests that the effects of quercetin on the morphological and functional processes of structural components in the colon are realised without the participation of nervous and humoral influences from the central nervous system and systemic hormones. It can occur due to the action of local factors (activation of motor reflexes with the participation of the enteric nervous system and neuroendocrine systems). Quercetin stimulates blood vessel constriction. We suppose that quercetin has a vasoactive effect due to amplification of contractile activity in the smooth muscle of blood vessel wall and increased vascular wall tone.

Caffeine has shown more powerful effects compared to other stimulants of smooth muscle contractility (ammonium chloride and quercetin) in terms of its effect on the morphological and functional processes of the colon wall structures. This may be explained by the diversity of mechanisms of its effects. In particular, the realisation of its effects mediated by the change in permeability of smooth muscle cell membranes to Ca^{++}, which is not typical for the action of quercetin and NH_4Cl. This may be due to modulation of the release of gastrointestinal hormones and mast cell mediators also.

Given the results obtained, we consider it necessary to provide several practical recommendations for athletes to optimize training and competition processes.. To improve intestinal motility, it is worth including products containing quercetin and caffeine in the diet, which helps to strengthen intestinal motility and more efficient absorption of nutrients. However, excessive use of these substances can lead to the development of diarrhea. It is recommended to limit the use of products with E510, which are contained in bakery products and can cause adverse disorders of the structures of the colon and discomfort in the intestine, disruption of its barrier

function and inflammatory processes. Athletes who take cardiological drugs floccalin and foridon should take into account their effect on intestinal motility and take them no later than 1 hour before the competition after consulting a doctor. To support mast cell function and local immunity, it is recommended to consume foods with quercetin or food supplements with it, avoiding frequent consumption of E510. It should also be noted that regular nutrition maintains a uniform load on the intestine and normalizes its motility, reducing the need for pharmacological correction. These recommendations are aimed at supporting the health of the intestine of athletes, optimizing nutrition and a comfortable training process.

Key words: morphofunctional changes, gastrointestinal tract, colon, muscles, smooth muscle tissue, motor function, contractile activity, mucous membrane, blood vessels, mast cells, microbiome, gut microbiota, dysbiosis.

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Киричек П. В. Зміни скоротливої активності гладенькоm'язових клітин товстої кишки під впливом біологічно активних речовин. *Вісник проблем біології та медицини*. 2020. № 4 (158). С. 148–151. DOI: 10.29254/2077-4214-2020-4-158-148-151 Фахове видання України. *Особистий внесок здобувача полягає в постановці проблеми, проведенні досліджень, обробці і аналізі результатів*.

2. Лук'янцева Г. В., Киричек П. В., Олійник Т. М., Моторна Н. В., Луць Ю. П. Сучасний погляд на регуляторні механізми моторної функції товстої кишки. *Вісник проблем біології і медицини*. 2021. № 4 (162). С. 40–46. DOI: 10.29254/2077-4214-2021-4-162-40-46 Фахове видання України. *Особистий внесок здобувача полягає в постановці проблеми, проведенні досліджень, обробці і аналізі результатів. Внесок Лук'янцевої Г. В. – концепція та дизайн роботи, остаточне затвердження статті, внесок Олійник Т. М. -*

критичний огляд статті, внесок Моторної Н. В. – допомога у написанні статті, внесок Луць Ю. П. – допомога у зборі даних і написанні статті.

3. Kirichek P. Modulation of the contractile activity in the smooth muscles of the colon by biologically active substances. *Visnyk Cherkas'koho universytetu: seriya biolohichni nauky.* 2024. No. 1. C. 29–34. DOI: 10.31651/2076-5835-2018-1-2024-1-29-34 Фахове видання України. *Особистий внесок здобувача полягає в постановці проблеми, проведенні досліджень, обробці і аналізі результатів.*

4. Киричек П. В., Лук'янцева Г. В. Зміни секреторної активності мастоцитів під впливом біологічно активних речовин. *Вісник проблем біології і медицини*. 2024. № 3 (174). С. 280–289. DOI: 10.29254/2077-4214-2024-3-174-280–289 Фахове видання України. *Особистий внесок здобувача полягає в постановці проблеми, організації та проведенні досліджень, обробці і аналізі результатів. Внесок Лук'янцевої Г. В. – концепція та дизайн роботи, критичний огляд, остаточне затвердження статті.*

5. Киричек П., Лук'янцева Г. Зміни структури тканин стінки товстої кишки під впливом біологічно активних речовин. *Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Біологія*. 2024. № 4 (99). С. 29–37. Фахове видання України. DOI: https://doi.org/10.17721/1728.2748.2024.99.27-33 *Особистий внесок здобувача полягає в організації та проведенні досліджень, обробці і аналізі результатів. Внесок Лук'янцевої Г. В. – концепція та дизайн роботи, критичний огляд, остаточне затвердження статті.*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

6. Лук'янцева Г. В., Киричек П. В., Олійник Т. М., Моторна Н. В. Моторна функція товстої кишки як одна з запорук забезпечення результативності у сучасному спорті. *Сучасні погляди молоді на фізичну культуру, спорт та здоров'я людини :* зб. тез доп. І Всеукр. наук. конф.,18 трав. 2023 р., Харків. Харків : ХДАФК, 2023. С. 188–190.

URL:https://www.researchgate.net/profile/HannaTolchieva/publication/371693254_Sucasni_pogladi_molodi_na_fizicnu_kulturu_sport_ta_zdorov'a_ludini/links/64908650b9ed6874a5c0e57b/Sucasni-pogladi-molodi-na-fizicnu-kulturu-sport-ta-zdorova-ludini.pdf *Особистий внесок здобувача полягає в організації та проведенні досліджень, обробці і аналізі результатів. Внесок Лук'янцевої Г. В. – концепція та дизайн роботи, внесок Олійник Т. М. – критичний огляд, внесок Моторної Н. В. – допомога у написанні тексту тез.*

7. Лук'янцева Г. В., Киричек П. В. Рухова функція товстої кишки як одна з запорук забезпечення спортивної результативності. *Адаптаційні психофізіологічні проблеми фізичної культури і спорту* : матеріали І Міжнар. наук.-практ. конф., 7-8 груд. 2023 р., Київ – Черкаси. Зб. наук. праць. Черкаси, 2023. С. 50–51. URL: https://uni-sport.edu.ua/sites/default/files/vseDocumenti/tezy_2023_1.pdf *Особистий внесок здобувача полягає в організації та проведенні досліджень, обробці і аналізі результатів. Внесок Лук'янцевої Г. В. – концепція та дизайн роботи, критичний огляд, остаточне затвердження тексту тез.*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ І СКОРОЧЕНЬ.....22

ВСТУП.....23

РОЗДІЛ 1 АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....29

1.1 Морфофункціональна організація гладеньких м'язів товстої кишки…….……..…….29

1.2 Види скорочень товстої кишки…….……..31

1.3 Особливості регуляції моторної функції товстої кишки…….……36

1.4 Фізіологія мастоцитів…….……..45

1.5 Фізіологічна характеристика обраних для дослідження біологічно активних речовин…….…….....47

Висновки до розділу 1…….……..……55

РОЗДІЛ 2 МЕТОДИ ТА ОРГАНІЗАЦІЯ ДОСЛІДЖЕННЯ.....56

2.1 Методи дослідження…….…...56

2.1.1 Аналіз науково-методичної літератури……...56

2.1.2 Міографічний метод дослідження скоротливої функції стінки товстої кишки…….57

2.1.3 Методи світлової та електронної мікроскопії…….……....59

2.1.4 Оцінка секреторної активності популяцій тучних клітин……..60

2.1.5 Статистичні методи дослідження…….61

2.2. Організація дослідження…….62

РОЗДІЛ 3 ДИНАМІКА СКОРОТЛИВОЇ АКТИВНОСТІ СИГМОПОДІБНОЇ КИШКИ ПІД ВПЛИВОМ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН…….....64

3.1 Особливості скоротливої активності препаратів сигмоподібної кишки у вихідному стані…….…….…64

3.2 Динаміка скоротливої активності препаратів сигмоподібної кишки під впливом біологічно активних речовин…….……..…66

Висновки до розділу 3……..……...75

РОЗДІЛ 4 ВПЛИВ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН НА СЕКРЕТОРНУ АКТИВНІСТЬ ТУЧНИХ КЛІТИН…….....…...77

4.1. Вплив біологічно активних речовин на секреторну активність тучних клітин поверхневої фасції живота в умовах in vivo……...77

4.2 Вплив біологічно активних речовин на секреторну активність тучних клітин брижі в умовах in vivo…….....90

4.3 Вплив біологічно активних речовин на секреторну активність тучних клітин поверхневої фасції живота в умовах in vitro…….101

4.4 Вплив біологічно активних речовин на секреторну активність тучних клітин брижі в умовах in vitro…….…...113

Висновки до розділу 4…….…….125

РОЗДІЛ 5 Морфофункціональні процеси в структурах стінки товстої кишки під впливом біологічно активних речовин…….126

5.1 Мікроскопічне дослідження препаратів стінки кишки……...126

5.2 Мікроскопічне дослідження структури гладеньких м'язів товстої кишки під впливом біологічно активних речовин……...137

5.3 Електронно-мікроскопічне дослідження кровоносних капілярів товстої кишки…….……..…148

5.4 Електронно-мікроскопічне дослідження мастоцитів брижі……156

Висновки до розділу 5……...……166

РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....168

6.1 Вплив флокаліну на морфофункціональні особливості товстої кишки.....169

6.2 Вплив форидону на морфофункціональні особливості товстої кишки……170

6.3 Вплив суміші флокаліну і форидону на морфофункціональні особливості товстої кишки …….……..173

6.4 Вплив хлориду амонію на морфофункціональні особливості товстої кишки …….……....175

6.5 Вплив кверцетину на морфофункціональні особливості товстої кишки……....178

6.6 Вплив кофеїну на морфофункціональні особливості товстої кишки……....181
ВИСНОВКИ.....185
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ…….190
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ……..…….....192
ДОДАТКИ.....231

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ І СКОРОЧЕНЬ

АНС – автономна нервова система

АТФ – аденозинтрифосфорна кислота

БАР – біологічно активні речовини

ВІП – вазоінтестинальний пептид

ГМ – гладенькі м`язи

ГМК – гладенько-м`язові клітини

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

ЕНС – ентеральна нервова система

ЕПР – ендоплазматичний ретикулум

ІКК – інтерстіційні клітини Кахала

КЛЖК – коротколанцюгові жирні кислоти

ПФЖ – поверхнева фасція живота

РНК – рибонуклеїнова кислота

СПР – саркоплазматичний ретикулум

ТК – тучні клітини

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ПУУ – пептид УУ

ЦНС – центральна нервова система;

MLCK - кіназа легкого ланцюга міозину

MLCP - фосфатаза легкого ланцюга міозину

ВСТУП

Актуальність теми. Важливе значення для повноцінного засвоєння поживних речовин має належне здійснення секреторної, моторної та всмоктувальної функцій усіх відділів шлунково-кишкового тракту. Особливо актуальним це є для спортсменів, а також для осіб, які прагнуть вдосконалити свою фізичну форму і покращити показники здоров’я за допомогою фітнесу та інших видів рухової активності. Досягнення високих результатів у сучасному професійному спорті вимагає від атлетів не лише максимальної реалізації функціональних резервів організму, а й належної адекватної мобілізації поживних речовин як з вуглеводних та жирових депо, так і з нутрієнтів спожитої їжі [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7].

Забезпечення резервуарної функції, перемішування хімусу під час травлення, а також його пересування у більш дистальні відділи травного каналу з подальшим видаленням з організму реалізуються завдяки скоротливої діяльності гладеньких м’язів шлунково-кишкового тракту людини [8, 9, 10, 11], належне здійснення якої представляє собою важливий аспект для можливості реалізації функціональних резервів організму спортсмена повною мірою.

Порушення моторної функції товстої кишки є провідними патофізіологічними механізмами виникнення багатьох захворювань та патологій шлунково-кишкового тракту, таких, як закрепи різної етіології, синдром подразненої кишки, дивертикульози, злоякісні пухлинні трансформації тощо, що потребує складного, тривалого та дороговартісного лікування, а також значно погіршує якість життя хворої людини [12, 13, 14, 15, 16].

Рухові дисфункції товстої кишки можуть бути наслідком функціональних порушень узгодженої діяльності регуляторних механізмів, погіршення кровообігу у підслизовій основі і м'язовій оболонці кишки, дистрофією нейронів міжм'язового нейронного сплетення тощо [17, 18, 19, 20]. Порушення моторики органів травлення, а саме, сповільнення скоротливої діяльності кишок, неминуче викликають вторинні дисфункціональні зміни, головними з

яких є погіршення процесів порожнинного, пристінкового і мембранного травлення і всмоктування, а також порушення гомеостазу кишкової мікробіоти з розвитком дисбіозу [21, 22, 23]. Виникаюча на цьому тлі зміна складу внутрішнього середовища в кишці посилює вже наявні порушення травних процесів, призводить до пошкодження епітелію, розвитку запального процесу, що знаменує перехід від функціональних порушень до початку захворювання із наявним патологічно-морфологічним підґрунтям [23, 24, 25, 26].

Регуляція моторної функції товстої кишки здійснюється завдяки складному поєднаному впливу комплексу центральних та місцевих нервових і гуморальних чинників, які слугують регуляторами і модуляторами скоротливої діяльності міоцитів циркулярних та повздовжніх м’язів товстої кишки [27, 28, 29, 30]. Без належного виконання регуляторних впливів стає практично неможливим не лише здійснення скоротливої діяльності м’язів товстої кишки, а й здійснення процесів оптимального перетравлення та всмоктування продуктів гідролізу поживних речовин в організмі спортсмена. Особливої актуальності це набуває у період змагань, коли спортсмени переживають найбільші не лише фізичні, а й психоемоційні стреси. Відомо, що вплив гормонів та медіаторів стресорної реакції дестабілізує адекватну реалізацію рухової активності м’язів кишок [31, 32, 33], отже, пошук потенційних факторів, здатних фізіологічно корегувати здійснення моторної функції кишок, є своєрідним викликом для сучасних науковців.

Таким чином, нагальне питання пошуку та особливостей впливу потенційних ендо- та екзогенних коректорів рухової активності кишок як одної із запорук підтримання високого рівня спортивної працездатності, являє собою актуальну наукову та практичну проблему не лише для сучасної біологічної науки, а й для сфери спорту вищих досягнень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційну роботу виконано на кафедрі медико-біологічних дисциплін Національного університету фізичного виховання і спорту України, відповідно до Плану науково-дослідної роботи Національного університету фізичного

виховання і спорту України на 2016 – 2020 рр. за темою «Особливості соматичних, вісцеральних та сенсорних систем у кваліфікованих спортсменів на різних етапах підготовки» (№ державної реєстрації 0116U001632) та Плану науково-дослідної роботи Національного університету фізичного виховання і спорту України на 2021 – 2025 рр. за темою «Вплив ендогенних та екзогенних факторів на перебіг адаптаційних реакцій організму до фізичних навантажень різної інтенсивності» (державний реєстраційний номер 012U108187).

Роль автора полягає встановленні особливостей функціональних і морфологічних змін структур стінки товстої кишки після впливу біологічно активних речовин природнього і синтетичного походження.

Мета дослідження – встановлення морфофункціональних змін у гладеньких м’язах стінки товстої кишки за умов впливу екзогенних біологічно активних речовин. Для досягнення мети були поставлені наступні завдання:

1. Проаналізувати стан досліджуваної проблеми в спеціальній науковій літературі, узагальнити вітчизняний і світовий досвід та визначити проблемне поле щодо особливостей морфофункціональних змін у гладеньких м’язах кишок за умов впливу біологічно активних речовин.

2. Вивчити особливості функціональних змін скоротливої діяльності препаратів стінки товстої кишки під впливом екзогенних біологічно активних чинників.

3. Вивчити мікро- та ультраструктурні морфологічні зміни в структурі оболонок стінки товстої кишки під впливом екзогенних біологічно активних речовин.

4. Дослідити особливості впливу обраних екзогенних речовин на ультраструктурні складові кровоносних капілярів стінки товстої кишки.

5. Визначити характер морфологічних і функціональних змін перитонеальних мастоцитів на тлі застосування екзогенних біологічно активних речовин.

Об'єкт дослідження – стан м’язової оболонки і структурних компонентів стінки товстої кишки у нормальних умовах та за на тлі впливу екзогенних біологічно активних речовин.

Предмет дослідження: морфофункціональні зміни у гладеньких м’язах та структурах стінки товстої кишки під впливом біологічно активних речовин.

Методи дослідження: Вирішення завдань дослідження забезпечується застосуванням наступних методів:

- аналітичних (аналіз літературних джерел з обраної наукової проблематики;

- фізіологічних (міографія ізольованих м’язових смужок різних ділянок товстої кишки);

- гістологічних і гістоморфометричних (методи світлової та електронної мікроскопії);

- статистичних (оцінки статистично вірогідної різниці між контрольною групою та групами порівняння).

Наукова новизна отриманих результатів полягає у постановці і проведенні комплексного дослідження актуальної і науково-значущої проблематики змін морфо-функціональних параметрів складових елементів стінки товстої кишки під впливом екзогенних біологічно активних речовин, а саме:

- *вперше комплексно і системно з’ясовано* вплив флокаліну, форидону, сполуки «С» і суміші флокаліну і форидону на показники скоротливої активності товстої кишки;

- *вперше* встановлені характерні прояви змін морфологічних структур товстої кишки під дією означених речовин (стінки товстої кишки, мязової оболонки стінки товстої кишки, кровоносних капілярів стінки товстої кишки, мастоцитів брижі);

- *вперше встановлено* особливості змін секреторної діяльності тучних клітин поверхневої фасції живота і брижі щурів на дію флокаліну, форидону, їх суміші, а також Е510, кверцетину і кофеїну в умовах in vivo та in vitro;

- *доповнено* наукову тематику впливу біологічно активних речовин на гладенькі м’язи товстої кишки, поглиблено уявлення про клітинні механізми регуляції моторної функції кишки;

- *підтверджено та розширено* наукові знання щодо ефектів хлориду амонію, кверцетину і кофеїну на рухову функцію товстої кишки.

Практичне значення одержаних результатів. Результати проведеного дослідження забезпечують вирішення важливої наукової проблеми корегування рухової активності товстої кишки за допомогою екзогенних біологічно активних речовин. Узагальнені результати дослідження і підготовлені на їх основі практичні рекомендації планується використовувати у практиці підготовки спортсменів і осіб, які займаються оздоровчою руховою активністю і прагнуть вести здоровий спосіб життя, що буде сприяти підвищенню ефективності тренувального процесу і змагальної діяльності. Також одержані результати можуть мати практичне значення у клінічній практиці, в складі допоміжної терапії порушень моторної функції товстої кишки.

Основні теоретичні положення дисертаційної роботи впроваджено в освітній процес при викладанні фізіології людини на кафедрі медичної біології і спортивної дієтології Національного університету фізичного виховання і спорту України (30.09.2024 р.), кафедри фізіології і анатомії навчально-наукового центру «Інститут біології і медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка (02.10.2024 р.), кафедри фізіології з основами біоетики та біобезпеки Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (29.11.2024 р.) (Додатки В, Г, Д).

Основні теоретичні та практичні положення дисертаційної роботи впроваджено у науково-дослідну роботу відділів гіпоксії та клінічної фізіології сполучної тканини інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України при проведенні досліджень, що перекликаються з науковою тематикою дисертаційної роботи (24.03.2025 р.) (Додатки Е, Ж).

Особистий внесок здобувача. Дисертація є особистою науковою працею здобувача, яким було самостійно проаналізовано сучасну наукову літературу, обґрунтовано ідею, визначено тему, складено план і робочу програму дослідження. Автором самостійно проведені експериментальне дослідження, а також проведений аналіз отриманих результатів досліджень, написана дисертація.

Спільно з науковим керівником здійснено інтерпретацію одержаних результатів і сформульовані висновки. У спільних публікаціях здобувачу належить пріоритет в організації досліджень, аналізі, обговоренні фактичного матеріалу, інтерпретації отриманих результатів та їх теоретичному узагальненні, формулюванні висновків при підготовці матеріалів до друку.

Публікації. Наукові результати дисертації висвітлені в 7 наукових публікаціях: 5 статей у наукових виданнях з переліку наукових фахових видань України, 2 публікації апробаційного характеру (Додаток А).

Апробація результатів дисертації. Матеріали роботи і результати дослідження були представлені на наступних конференціях: І Всеукраїнська наукова конференція «Сучасні погляди молоді на фізичну культуру, спорт та здоров'я людини», присвячена Дню науки в Україні (м. Харків, 18 травня 2023 р.), І міжнародна науково-практична конференція «Адаптаційні психофізіологічні проблеми фізичної культури і спорту» (мм. Київ - Черкаси, 7-8 грудня 2023 р.) (Додаток Б).

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається з анотації, вступу, шести розділів, висновків, списку використаних джерел та додатків. Загальний обсяг роботи становить 239 сторінок. Дисертація містить 7 таблиць та 70 рисунків. Список використаних джерел включає 326 бібліографічних описів.

РОЗДІЛ 1
АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Морфофункціональна організація гладеньких м’язів товстої кишки

Гладенькі м'язи (ГМ) являють собою різновид скоротливої тканини, яка складається, на відміну від скелетних м'язів, з окремих клітин (а не симпластів), і не має характерної поперечної смугастості [34, 35, 36]. Гладенькі м’язи у людини входять до складу оболонок внутрішніх органів (кишок, кровоносних судин, дихальних шляхів, видільних і статевих органів тощо) [37, 38]. Залежно від органу, ГМ можуть бути присутніми або як окремі клітини, або можуть бути організовані у вигляді шару, що утворює лист переплетених і витягнутих клітин [34, 39]. Гладенько-м’язові клітини в більшості випадків веретеноподібні, сильно витягнуті, з паличкоподібні ядром, довжиною 50-250 мкм, оточені волокнами сполучної тканини, які утворюють щільний футляр [35].

На відміну від скелетних м’язів, гладком’язова тканина не має саркомерів або смуг, але містить білки актину та міозину, які формують і контролюють їхній скорочувальний апарат. Скорочення ГМ ініціюється іонами кальцію, які вивільняються з цистерн саркоплазматичного ретикулуму (СПР) та Ca^{2+}-кальмодулін-міозинових систем [40]. Клітинних органоїдів (мітохондрії, комплекс Гольджі, елементи ендоплазматичного ретикулума) в означених клітинах менше, ніж у скелетних. Вони розташовуються переважно на полюсах ядра в цитоплазмі, позбавленій скоротних елементів. Клітинна мембрана гладеньких м’язів часто утворює кишені у вигляді піноцитозних бульбашок, що вказує на резорбцію і всмоктування речовин поверхнею клітини [34].

Кишкові ГМ походять із спланхнічної мезодерми і утворюють коловий та поздовжній шари, розташовані у внутрішньому та зовнішньому шарі стінки кишки відповідно [34, 41]. У процесах просторово-часового контролю диференціації ГМ кишок з стовбурових клітин беруть участь численні сигнали.

Під час раннього ембріонального розвитку кишкова трубка утворена внутрішнім ентодермальним епітелієм, зовнішнім мезотеліальним шаром і мезенхімою в середині. Сигнальні речовини SHH/IHH, які секретується епітелієм, індукують продукцію BMP4 у субепітеліальній мезенхімі, тоді як мезотелій індукує секрецію BMP2/7 [34, 42, 43].

У координації зі шляхом Hippo, який сприяє клітинній проліферації та регуляції функцій стовбурових клітин, ці різні градієнти пригнічують диференціювання попередників ГМ, присутніх у мезенхімі, за винятком середньої ділянки, в якій концентрація BMP низька [44]. Тут передача сигналів SHH/IHH індукує диференціацію попередників ГМ, які вирівнюються по колу через проліферацію мезенхімальних клітин, що створює штам, індукований їх ампліфікацією. Після формування внутрішнього шару ГМ він виділяє антагоністи BMP, які пригнічують активність BMP2/7 і індукують зовнішній шар ГМ, який керується передачею сигналів SHH/IHH [45, 46].

Спонтанні скорочення внутрішнього шару гладеньких мязів спонукають зовнішні ГМ поздовжньо вирівнюватись. Передача сигналу TGFβ/ALK5 індукує експресію ZEB1A та FOXO1A [47, 48]. ZEB1A керує міграцією бічної пластинки мезодерми в напрямку ентодерми, тоді як FOXO1A керує її проліферацією та підтримкою, готуючи попередники ГМ до їх диференціювання [49, 50]. Після того, як мезодерма латеральної пластинки мігрує навколо епітелію, сигналізація TGFβ індукує транскрипцію MIR145, яка вимикає трансляцію ZEB1A та FOXO1A і індукує диференціацію iSMC [51].

Було продемонстровано, що орієнтація колового і поздовжнього шарів ГМ в кишках обумовлена механічними силами і сигналами Shh на різних стадіях розвитку кишок [52]. Показано, що орієнтація першого (окружного) шару SM обумовлена залишковою деформацією, створеною диференціальним ростом мезенхіми, при цьому клітини внутрішньої мезенхіми мають коротші клітинні цикли порівняно з зовнішньою мезенхімою [53]. І навпаки, поздовжня орієнтація обумовлюється циклічним скороченням внутрішнього шару, що спонукає ГМ зовнішнього шару вирівнюватись перпендикулярно до осі

деформації. Під час цього сигналізація за участю SHH, BMP і антагоністів BMP регулює час і розташування цих шарів ГМ уздовж ШКТ [34, 53].

ШКТ постійно піддається механічним подразненням, хімус створює два типи впливу механічних сил на внутрішній його стінці - напруга зсуву і тиск. Обидві сили впливають на ендотелій та епітелій, а також на ГМ. Означений процес (механотранскрипція) зараз є предметом інтенсивного вивчення. Деякі дослідження показали роль специфічних механосенсорів і механотрансдукторів YAP і TAZ у процесах росту і диференціації кишкової мезенхіми [54].

На відміну від скелетних м'язів, для гладеньких міоцитів характерне більш повільне скорочення, здатність довго перебувати в стані тонусу, витрачаючи порівняно мало енергії без стомлення [55, 56]. Тканини ГМ не контролюються свідомо - регуляція їх скорочення залежить від гормонів, метасимпатичних, парасимпатичних нервів тощо [34].

1.2 Види скорочень товстої кишки

Стінка товстої кишки складається з чотирьох анатомічно відмінних шарів (від внутрішнього до зовнішнього) - слизова оболонка, підслизова оболонка, власна м’язова оболонка і серозна оболонка [57]. М’язова оболонка товстої кишки утворена поздовжньо розташованими м'язовими пучками, які збираються в стрічки ободової кишки (taeniae coli) (крім апендикса та прямої кишки) [58, 59]. Між стрічками утворюються випинання, або гаустри, ободової кишки (haustrae coli), відокремлені поперечними борознами, які називаються півмісячними складками ободової кишки (plisae semilunares coli). М'язова оболонка сліпої, ободової та прямої кишки утворює два шари: зовнішній (поздовжній) та внутрішній (коловий) [57, 60, 61], при цьому частка колового м'язового шару у всіх відділах є значуще переважаючою над повздовжнім [62, 63]. Зовнішній поздовжній шар м'язів товстої кишки розташовується у вигляді стрічок і знаходиться в постійному тонусі, при цьому скорочення окремих

ділянок циркулярного м'язового шару утворює складки та здуття (гаустри) [63, 64]. Хвилі гаустрації повільно прокочуються вздовж стінки товстої кишки.

Сполучно-тканинна основа м'язової оболонки товстої кишки представлена ретикулярними і еластичними волокнами з незначною кількістю основної речовини та високим вмістом глікопротеїнів, які виконують роль несучої структури, каркасу для гладеньких міоцитів [65]. Механічна реакція кишки визначається колагеновими і м’язовими волокнами, з точки зору біомеханіки вона є анізотропною (більш жорсткішою в поздовжньому напрямку, ніж в коловому)[66, 67]. При цьому механічна міцність стінки кишки визначається структурами підслизової оболонки та м’язовими шарами, тоді як серозна та слизова оболонка не відіграють істотного значення [68, 69].

Моторна функція товстої кишки значною мірою визначає частоту, час дефекації та консистенцію випорожнень [70, 71]. Гладеньком'язові клітини ШКТ можуть генерувати 3 типи скорочень: ритмічні фазові, тонічні і пропульсивні, завдяки складній взаємодії яких здійснюється поетапне просування просвітного вмісту, абсорбція води і нутрієнтів [72, 73]. По ходу травного тракту співвідношення різних типів скорочень змінюється залежно від основної функції – просування чи перемішування [71, 74].

Проксимальний відділ товстої кишки відрізняється від дистального анатомічно (за своїм ембріологічним походженням, кровопостачанням, іннервацією та морфологією), функціонально (завдяки відмінним особливостям ферментації хімусу і різній всмоктувальній здатності), а також фармакологічно (внаслідок різної реакції на лікарські засоби) тощо [75, 76]. Такі регіональні відмінності, пов’язані з відсутністю чіткої координації між руховою активністю проксимального та дистального відділів товстої кишки, характеризуються різними проявами рухових реакцій у постпрандіальний період [77, 78]. Прояви моторної функції при цьому різняться один від одного за рахунок особливостей регуляції, просторових і часових показників скорочень тощо [81, 82].

Ритмічні фазові скорочення спостерігаються здебільшого після вживання їжі, але можуть виникати і в міжтравний період. Основне завдання цих

скорочень – забезпечити уповільнення просування хімусу в дистальному напрямку та його перемішування з травними соками, слизом тощо, тим самим забезпечуючи рівномірний контакт вмісту кишки з її абсорбуючою поверхнею. Ритмічні скорочення просувають невелику кількість вмісту лише на коротку відстань або назад/вперед (маятникоподібно), при цьому не спостерігається сильного розтягнення стінки кишки [82]. Також ритмічні фазові скорочення забезпечують підвищення тиску в порожнині товстої кишки, що сприяє згущенню її вмісту шляхом всмоктування води. Характер означеного виду скорочень відносно повільний, що створює оптимальні умови для процесів перетравлення та подальшого всмоктування поживних речовин.

Трьома важливими характеристиками цього виду скорочень, що визначають їхню рушійну силу, є відстань поширення в дистальному напрямку, амплітуда та частота скорочень [83, 84]. Ритмічна сегментація здійснюється завдяки скороченню шару циркулярних м’язів на окремих ділянках товстой кишки та забезпечує перемішування порцій хімусу в межах лише одного сегмента кишки [85]. На відміну від перистальтики, яка представляє собою скоординовані почергові хвилі стисків та розширень товстої кишки, ритмічні сегментації на сусідніх ділянках кишки не взаємопов'язані [84, 85].

У товстій кишці характер ритмічних скорочень є найбільш варіабельним порівняно з іншими відділами ШКТ, тут спостерігається 2 основних типи ритмічних скорочень - короткочасні (по 2 – 3 секунди із частотою 3 – 12 за хвилину) та тривалі (по 15 – 20 секунд з частотою 0,5 – 2 за хвилину або «серіями» по кілька хвилин) [86]. Завдяки тривалим ритмічним скороченням рідкий вміст висхідного відділу поступово стає напіврідким, у сигмоподібній кишці - щільним; звідси він поступово, порціями, надходить у пряму кишку. На рівні ректосигмоїдного переходу також спостерігається невелика ретроградна ритмічна активність, яка допомагає стримувати заповнення прямої кишки.

Відстань поширення ритмічних фазових скорочень залежить від відстані, на якій повільні хвилі синхронізуються по фазі, а також від прилеглої відстані, на якій холінергічні мотонейрони одночасно вивільняють ацетилхолін [87].

Ритмічна сегментація не викликає класичного низхідного гальмування спонтанних скорочень та/або зниження м’язового тонусу у більш дистальному сегменті, що є ознакою перистальтичного рефлексу. Відповідно, більш дистальному сегменту кишки не потрібно розширюватися за межі максимального наповнення для розміщення великого об’єму болюсу [88, 89].

Тонічні скорочення забезпечують зменшення просвіту кишки і запобігають рефлюксу просвітного вмісту у більш проксимальні відділи ШКТ. Після прийому їжі циркулярні скорочення в різних відділах товстої кишки посилюються, що майже не впливає на перемішування або просування хімусу всередині кишки. Втім, внаслідок закупорки просвіту кишки за рахунок зростання тонусу м’язів-сфінктерів забезпечується більша ефективність ритмічної сегментації у постпрандіальному періоді [90, 91]. Клітинні сигнальні шляхи, утворення біопотенціалів, а також спряження збудження і скорочення для генерації тонусу відрізняються від тих, завдяки яким генеруються хвилі ритмічних фазових скорочень і пропульсивних скорочень [92, 93]. У періоди, коли виникає потреба забезпечити пасаж вмісту кишки у дистальному напрямку, тонус гладеньком'язових клітин знижується за механізмом місцевого рефлекторного «низхідного інгібування» або під впливом блукаючого нерва (переважно за допомогою стимуляції M_1-холінорецепторів) [70, 72].

Сильні пропульсивні скорочення виникають 3 – 4 рази на добу та зі швидкістю 1 см/с просувають кишковий вміст у дистальному напрямку [72, 92]. Пропульсивні скорочення характеризуються великою амплітудою та тривалістю, швидко поширюються на великій відстані вздовж товстої кишки [94, 95]. Означений вид скорочень передує дефекації і забезпечує створення належного тиску та сили для швидкої евакуації калу [95, 96, 97]. Сила пропульсивних скорочень у 2-3 рази більша за силу ритмічних фазних скорочень, і при їх генерації просвіт кишки може повністю перекриватися, що перешкоджає рефлюксу та сприяє просуванню хімусу у напрямку до прямої кишки. Тривалість та швидкість поширення пропульсивних хвиль теж набагато більші, завдяки чому вони легко долають опір ритмічних скорочень [72, 92].

Велика амплітуда і тривалість цього виду скорочень, швидке поширення на великі відстані викликають потужну рухову активність товстої кишки. Відстань їх поширення не обмежується одним сегментом, як у випадку ритмічних фазових скорочень [92, 96], що має вирішальне значення для утворення значних скорочень у товстій кишці, де повільні місцеві хвилі ритмічної сегментації виявляються неспроможними для потужного просування калових мас.

Порушення регуляції гігантських мігруючих скорочень – один із найважливіших факторів, що визначають дисморику товстої кишки. Серед осіб з закрепами частіше, ніж у здорових осіб, виявляються менші швидкість та амплітуда пропульсивних скорочень товстої кишки, частіше спостерігається переривання її скорочень [98]. При функціональному запорі рідко визначаються високоамплітудні пропульсивні скорочення кишки (2 - 3 рази на добу) або їх відсутність. Зниження частоти і амплітуди цих скорочень спостерігається і при синдромі подразненої кишки [99, 100]. Варто зазначити, що характеристики рухової функції між проксимальним та дистальним відділом товстої кишки в стані натще суттєво не відрізняються, показники фазової і тонічної рухової активності цих відділів товстої кишки схожі між собою [75, 101].

Доволі значні відміни реєструються щодо рухової активності різних відділів товстої кишки у стані після прийому їжі. У постпрандіальний період відзначається незначне збільшення фазової моторики проксимального відділу кишки, в той час коли у її дистальних відділах прийом їжі викликає негайне потужне зростання фазової рухової активності, яка значно відрізняється від значення натщесерце протягом перших 30 хвилин після їжі [75, 102]. Варто також зауважити, що тривалість, амплітуда та інші показники моторної реакції дистального відділу товстої кишки після прийому їжі залежать від багатьох чинників - консистенції вживаної їжі, її калорічної цінності, співвідношення поживних речовин, використаних методів реєстрації тощо [70, 103].

У постпрандіальному періоді відзначається також значне посилення тонічної рухової активності, причому як у проксимальному, так і дистальному відділах товстої кишки, у останньому м’язова діяльність зростає значніше. У

здорових людей тонічного розслаблення в проксимальній частині товстої кишки після їжі не відбувається. Виражена постпрандіальна тонічна реакція дистального відділу товстої кишки може включати ретроградні рухи з метою зниження ризику перевантаження ректосигмовидної ділянки [70, 75].

Товстокишкова рухова активність нерівномірна протягом дня. Вона мінімальна вночі у здорових людей і підвищується після пробудження. Прийом їжі за допомогою гастроколітичного рефлексу спричиняє підвищенню моторної активності товстої кишки, найбільш виражене після сніданку [104].

1.3 Особливості регуляції моторної функції товстої кишки

Товста кишка людини виконує кілька важливих функцій, серед яких процеси ферментації харчових субстратів відіграють другорядну роль, в той час коли домінуючими є реабсорбція води, мінеральних та органічних компонентів хімуса, а також зберігання і своєчасне видалення з організму фекального вмісту [105, 106, 107]. Просування залишків хімусу у товстій кишці відбувається доволі повільно - якщо хімус проходить вздовж усього ШКТ за 2 - 3 доби, то основний час його знаходження (1,5 - 2 доби) припадає саме на цей, найкаудальніший відділ травного каналу. Нормальне протікання усіх вищезазначених процесів у товстій кишці визначається скороченнями гладеньких м’язів її стінки. Це забезпечує перемішування харчових речовин та травних секретів, контактування хімусу з внутрішньою поверхнею кишки, та його подальше просування у напрямку до прямої кишки [108, 109, 110]. Означені функції вимагають складної координації та багаторівневої інтеграції регуляторних механізмів скоротливої активності м'язових елементів [111, 112, 113]. Порушення регуляторних процесів можуть призводити до появи несприятливих змін моторики товстої кишки, що приймають участь в етіології і патогенезі симптомів, пов'язаних з низкою розладів (функціональна діарея, запор, синдром подразненої кишки, дивертикульоз тощо) [114, 115, 116, 117].

Скоротлива діяльність гладеньком'язових клітин товстої кишки визначається складною взаємодією системних ефектів ЦНС, місцевих впливів ентеральної нервової системи (ЕНС), кишкових нейромедіаторів, нейромодуляторів, гормонів, а також міогенних механізмів, спряження процесів збудження і скорочення тощо [118, 119, 120, 121, 122, 123]. Втім, значні прогалини залишаються не тільки у розумінні того, яким чином ефекторні впливи цих механізмів конвергуються для поєднаного комплексного впливу з метою здійснення точної корекції рухової функції кишок. Наше розуміння того, які рецептори і внутрішньоклітинні сигнальні молекули в гладеньких м’язах та кишкових нейронах можуть опосередковувати нормалізацію означеної функції при розладах моторики, також далекі до вичерпного знання.

Скоротлива активність стінки товстої кишки залежить від функціонування супермережі нейронів, гладеньких м’язових клітин, ентерохромафинних клітин, пейсмекерних інтерстиціальних клітин Кахала і низки інших, в тому числі - секреторних клітин [124, 125]. Структурні морфологічні елементи цієї мережі утворюють функціональний синцитій, забезпечуючи реалізацію моторної функції товстої кишки. Просторові та часові характеристики рухової активності всіх видів скорочень гладеньких м’язів стінки товстої кишки регулюються складною комбінацією чисельних міогенних, нейрональних та гуморальних механізмів. Втім, до сих пір наявні значні прогалини у розумінні того, яким чином вхідні дані цих механізмів конвергують з метою оптимального комплексного впливу для здійснення точної корекції рухової функції товстої кишки.

Нейрональна регуляція моторної функції здійснюється завдяки корегуючим впливам ентеральної нервової системи (ЕНС), а також автономної (АНС) і центральної нервової систем (ЦНС). ЕНС є частиною метасимпатичної нервової системи, представлена підслизовим і міжм’язовим нервовими сплетіннями і містить адренергічні, холінергічні та нейрони іншої медіаторної природи [126, 127]. Нейрони ентеральної системи характеризуються різноманітністю фенотипів та експресують ті ж нейротрансмітери, що і

структурах ЦНС [128, 129]. ЕНС відповідає за виникнення рухових патернів, які забезпечують належний транзит через кишечник. Кишкові нейрони поділяються на аферентні, інтернейронні та мотонейронні типи, причому останні два далі класифікуються як збуджуючі або гальмівні, які викликають скорочення або гальмування гладких м'язів відповідно [130].

Подразнення рецепторів слизової оболонки товстої кишки завдяки хімічним впливам вмісту кишки і механотрансдукції призводить до надходження інформації про характеристики хімусу і функціональний стан кишки аферентними волокнами блукаючих, тазових, підчеревних та черевних нервів до нервових центрів ЦНС та ЕНС [130, 131, 132, 133]. Наслідком цього є забезпечення модулюючого ефекту завдяки реалізації місцевих та центральних рефлекторних механізмів, які спрямовані на координацію моторної функції товстої кишки з метою впорядкованої евакуації вмісту кишки назовні.

Місцеві рефлекси під час подразнення механорецепторів товстої кишки посилюють її моторику [132, 133], подразнення ж механорецепторів лише прямої кишки призводить до гальмування моторики інших відділів кишки, запобігаючи її переповненню каловими масами. Стимуляція парасимпатичних нервів (блукаючого та тазового) збільшує частоту та амплітуду скорочень м'язів товстої кишки, а подразнення симпатичних нервових волокон, що проходять у складі черевних нервів, має протилежний ефект [133, 134].

Адренергічна система. Симпатичні нервові волокна, які забезпечують екстраорганну іннервацію гладеньких м’язів стінки товстої кишки, виходять з нижнього брижового сплетення, і характеризуються гальмівним впливом на скоротливу діяльність м’язової оболонки кишки [135, 136]. Гальмівні впливи на перистальтику та тонус кишки здійснюються завдяки впливу норадреналіну, опосередкованого його взаємодією з мембранними α_1-, α_2- та β_2-адренорецепторами гладеньких м'язів [137, 138].

Основною ланкою біохімічного ланцюжка передачі збудження при активації α-адренорецепторів є підвищення концентрації іонів Ca^{2+} у цитоплазмі. Надходження Ca^{2+} у терміналі симпатичних нервів призводить до

звільнення з везикул норадреналіну з подальшою активацією рецепторів плазматичної мембрани ефекторних клітин. Ефекторні нервові терміналі адренергічних нервових закінчень можуть секретувати, окрім норадреналіну, також інші медіатори (АТФ, пептиди тощо) [70, 139].

Нервово-опосередковане розслаблення м'язової оболонки стінки кишки є так само необхідним для регуляції моторики ШКТ, як і її стимуляція. Розслаблення гладеньких м'язів стінки кишки спричинюються впливом первинних гальмівних нейротрансміттерів (оксиду азоту і пуринів), які вивільнюються гальмівними нервовими закінченнями і викликають гіперполяризацію мембран міоцитів [130, 140].

Пуринергічна система. У регуляції рухової активності гладеньких м'язів стінки товстої кишки також приймають участь пурини, вплив яких опосередкований взаємодією зі специфічними мембранними P_2-рецепторами [141, 142]. Пурини забезпечують неадренергічну нехолінергічну активацію моторної функції товстої кишки після стимуляції еферентних закінчень тазового нерва. У гладеньких міоцитах повздовжнього шару АТФ завдяки взаємодії з пуриноцепторами P_2Y-типу сприяє збуджувальній нейротрансмісії, впливаючи безпосередньо на клітини гладенькі м'язи та опосередковано - через активацію холінергічних нейронів [141, 143]. Активація пуринорецепторів P_2Y_1-типу через дію АТФ інгібує нитрергічний шлях передачі збудження. Активність пуринергічної системи може зростати за умов патології при розвитку пухлин кишки, хвороб Хіршпрунга та Шагаса, ішемії тощо [144, 145].

Нітрергічна система. Оксид азоту як медіатор нитрергічної системи також бере участь у регуляції функції товстої кишки разом з іншими медіаторними чинниками ЕНС, АНС та ЦНС [146, 147]. Механізм дії NO відмінний від впливів справжних і тканинних гормонів, оскільки він не взаємодіє з рецепторами, дифундуючи через плазматичну мембрану. Після цього NO безпосередньо змінює активність внутрішньоклітинних ферментних систем, а саме - активує гуанілатциклазу, наслідком чого є збільшення синтезу циклічних нуклеотидів у клітині та подальша активація G-протеїнкіназ [148].

Ефекторна реакція гладенькоm'язових клітин на вплив NO полягає в активації калієвих каналів, пригніченні кальцієвих каналів і зменшення чутливості гладеньких міоцитів до іонів кальцію, що зумовлює їхню релаксацію [149, 150].

Пептидергічна система. Однією з функціональних особливостей еферентних постгангліонарних волокон, які здійснюють ефекторну іннервацію товстої кишки, є те, що в їхньому складі містяться не тільки холін- і адренергічні, а й пептидергічні нервові закінчення. Їхні терміналі секретують у якості нейротрансміттерів регуляторні пептиди. Симпатичні нервові закінчення виділяють енкефалін і нейротензин, парасимпатичні прегангліонарні нейрони секретують енкефалін та ацетилхолін, постгангліонарні - енкефалін, ВІП та ацетилхолін [151, 152]. Приблизно третина ентеральних нейронів одночасно з ацетилхоліном містять тахікінін (субстанцію Р) і нейрокінін А, а в деяких нейрональних ланцюгах міентерального сплетення нвяні соматостатин та опіоїдні пептиди [153, 154, 155].

За механізмом дії пептиди відрізняються від гастроінтестинальних гормонів і парагормонів аналогічної природи, які доставляються до клітин-мішенів кровотоком, або дифундують через інтерстиціальну рідину до поряд або недалеко розташованої клітини [156]. Регуляторні пептиди характеризуються широким спектром фізіологічної активності, впливаючи як на функції травного каналу, так й викликаючи системні ефекти [157].

Кожен із регуляторних нейропептидів викликає цілу низку ефектів - деякі з них виступають в якості регуляторів та модуляторів для синтезу інших пептидів, наслідком впливу яких є зміни функцій ШКТ у регуляторному каскаді. Ефекти подібних регуляторних пептидів залежать не тільки від їх концентрації, а й від механізму активації відповідної функції.

Тахікініни, до складу яких входять пептиди трьох видів (субстанція Р, нейрокініни А і В) модулюють скоротливу активність гладеньких м'язів після взаємодії з відповідними NK-циторецепторами [158, 159]. Головним ефектом ендогенної субстанції Р, яка є одним з головних нейротрансміттерів, та інших

тахікінінів, є збудження скоротливої діяльності шлунково-кишкового тракту, що є характерним практично для всіх відділів травного каналу [154].

У брижі кишок наявна популяція ентерохромафинних клітин, які одночасно з серотоніном синтезують і секретують субстанцію Р, рідше – енкефаліни. Вважають, що серотонін викликає розвиток повільних збуджувальних постсинаптичних потенціалів у мережі нейронів, які містять субстанцію Р, тим самим забезпечуючи синхронне скорочення/розслаблення стінки кишки [160]. Енкефаліни знижують збудливість нейронів міентерального сплетення, служать противагою серотоніну - блокують його стимулюючу дію на нейрони, які містять субстанцію Р [161].

Ще одним пептидергічним модулятором скорочень гладеньких міоцитів є пептид YY [162, 163] – продукт секреції L-клітин слизової оболонки товстої кишки [164, 165]. Головними стимуляторами секреції пептиду YY є жири, а також вуглеводи та жовчні кислоти хімусу, що надходять у тонку кишку зі шлунка. Також стимулятором виділення пептиду YY є гастрин-рилізинг пептид. Основними ефектами пептиду YY є уповільнення шлункової, жовчної та панкреатичної секреції, а також зменшення моторної активності ШКТ, що сприяє більш тривалому знаходженню їжі в кишечнику [166, 167].

Холінергічна система. Парасимпатична регуляція рухової активності товстої кишки здійснюється з первинних та інтегративних нервових центрів сакрального, бульбарного і проміжного відділів ЦНС. Нервові волокна, які забезпечують парасимпатичну іннервацію товстої кишки, проходять у складі блукаючого і тазового нервів та стимулюють її моторну функцію [168], а також модулюють функціональну активність компонентів імунної системи і ступінь реґіонарного кровотока кишки.

Тазовий нерв відіграє істотну роль у регуляції моторної діяльності товстої кишки завдяки наявності в його гангліонарних утвореннях клітин з гранулами різної медіаторної природи (малі гранули - катехоламіни, серотонін або ацетилхолін; великі гранули – пурини тощо) [169]. Нейрони, які містять ацетилхолін і тахікініни, проектуються у краніальному напрямку та

функціонують як стимуляторні мотонейрони, іннервуючи як циркулярні, так поздовжні гладенькі м'язи. Інші холінергічні міентеральні нейрони відіграють роль інтернейронів у висхідних шляхах [170, 171].

Нейрональне регулювання гігантських мігруючих скорочень товстої кишки щурів забезпечується сумацією збуджувальних холінергічних впливів та гальмівних ефектів нітрергічних нейронів; застосування блокаторів Н- та М-холінорецепторів, а також гангліоблокаторів доводить участь холінергічної регуляції у стимуляції моторної функції товстої кишки [172] і ролі ацетилхоліну як фінального нейротрансмітера в ефекторній передачі збудження у парасимпатичних нервово-органних синапсах товстої кишки [173]. Стимуляція гігантських мігруючих скорочень забезпечується впливом ацетилхоліну на M_3-холінорецептори [174].

Серотонінергічна система. Одним з важливих регуляторних чинників моторики товстої кишки є серотонін - нейротрансмітер і нейрогормон, який у ШКТ на 90% синтезується і секретується ентерохромафінними клітинами (ЕС-клітинами, клітинами Кульчицького) [175]. Механотрансдукція і хімічна стимуляція цих клітин викликає звільнення серотоніну, що підтверджується збільшенням його кількості в просвіті кишки при підвищенні тиску всередині неї [176]. Серотонінергічні нейрони широко представлені в ЕНС і локалізовані головним чином в Ауербаховому сплетенні [177], виявлено зв'язки волокон даного типу з постгангліонарними нейронами. Синтез і секреція серотоніну притаманні також нейронам превертебральних гангліїв [178]. Вивільнення серотоніну є проміжним етапом у конвергентних впливах численних стимулюючих факторів на рухову активність стінки товстої кишки [179].

Серотонін приймає участь у забезпеченні перистальтичного рефлексу, фізіологічна сутність якого полягає в тому, що після механічного подразнення стінки товстої кишки виникає її скорочення вище місця подразнення з одночасним розслабленням ділянок кишки у більш проксимальних ділянках. Ініціація низхідної і висхідної складових перистальтичного рефлексу становить фізіологічну основу пропульсивної активності товстої кишки і опосередкована

взаємодією серотоніну з 5-$HT_{3,4}$-рецепторами [180]. Окрім впливу на рухову активність стінки кишки, серотоніну властивий вплив на функціональну активність мастоцитів (він стимулює їх адгезію, міграцію і зростання їх кількості), а також ЕС-клітин слизової оболонки товстої кишки [181].

Варто зауважити, що у модуляції скоротливої діяльності товстої кишки, крім вищезазначених, приймає участь низка ендогенних біологічно активних речовин (БАР), таких як статеві гормони, нейротрофічні фактори, простагландини, коротколанцюгові жирні кислоти тощо [182, 183, 184].

Одну з найважливіших ролей в управлінні моторикою товстої кишки є інтерстиційні клітини Кахала (ІКК), які виконують роль пейсмекерних клітин. Це відростчасті клітини, що формують складні тривимірні сітки в стінці ШКТ і широко представлені в його пухкій сполучній тканині, позам'язових шарах та шарах гладеньких м'язів [185]. Клітини Кахала беруть участь у проведенні та посиленні сигналів від збуджуючих холінергічних та гальмівних нітрергічних моторних нейронів; вони функціонують також як механосенсори, експресуючи на своїй мембрані механочутливі іонні канали [185]. У м'язовій оболонці кишки виділяють кілька субпопуляцій клітин Кахала: міжм'язову, внутрішньом'язову та підслизову. ІКК міжм'язової популяції локалізовані в ділянці міентерального нервового сплетення, і в товстій кишці вони виконують функцію водіїв ритму [186]. Клітини внутрішньом'язової популяції локалізовані в товщі поздовжнього і колового шарів м'язової оболонки; за ультраструктурною характеристикою вони подібні до лейоміоцитів і беруть участь у передачі повільних хвиль мембранного потенціалу з клітин-пейсмекерів на гладенькі міоцити. ІКК підслизової популяції локалізовані у підслизовій основі, вони аналогічні ІКК міжм'язової популяції та у деяких відділах кишки можуть виконувати функцію пейсмекерів [187]. Зменшення кількості інтестинальних водіїв ритму є патофізіологічною основою порушення моторики товстої кишки.

Підводячи підсумок цьому підрозділу, слід зауважити на тому, що на молекулярному рівні моторика товстої кишки є складним комплексним процесом, який налічує декілька рівнів міогенної, нервової і гуморальної

регуляції, починаючи від місцевих впливів на рівні гладеньких міоцитів і закінчуючи системними ефектами ЦНС. На початковому, рівні, головним медіатором перистальтики як основного типу моторики є серотонін, який вивільняється після механічного розтягування вмістом просвіту кишки і забезпечує активацію місцевих рефлексів, опосередкованих нейронами ЕНС. Вони секретують збуджувальні нейромедіатори, що посилюють моторику частини товстої кишки вище за ділянку розтягування, а гальмівні медіатори спричинюють розслаблення м'язів стінки кишки нижче місця розтягування. Завдяки цим процесам вміст кишки просувається у напрямку до прямої кишки.

У кінцевому підсумку, ефекторні впливи екстраорганних нервів та реалізація метасимпатичних ентеральних моторних рефлексів сумуються з численними та складними гуморальними ефектами. Основний активуючий вплив на моторну функцію товстої кишки надає холінергічна система, а також пурини. Регуляторні пептиди, а також серотонінергічні, тахікінінергічні та симпатичні ефекти у цьому складному нейро-гуморальному регуляторному процесі відіграють модулюючу роль [50, 192, 214]. Функціонування мережі гангліїв, з’єднаних інтернейронами, і електрична синцитіальна взаємодія між сусідніми циркулярними гладеньком’язовими клітинами є головними умовами для виникнення усіх видів скоротливої діяльності ГМК товстої кишки [188].

Кінцевою точкою регуляції моторної функції товстої кишки є вивільнення ацетилхолину нервовими закінченнями, а також секреція NO і ВІП неадренергічними нехолінергічними інгібуючими мотонейронами. Для регуляції фазної скоротливої активності міоцити генерують повільні хвилі після вивільнення ацетилхоліну. Подальша секреція цього медіатору збільшує деполяризацію повільної хвилі за межі порога збудження, викликаючи спайки, що у свою чергу викликає приплив Ca^{2+} через кальцієві канали L-типу, і ініціюється внутрішньоклітинне спряження процесів збудження і скорочення.

Кінцевою точкою активації внутрішньоклітинних сигнальних шляхів збудливими нейромедіаторами є фосфорилювання легкого ланцюга міозину (MLC20), який ініціює перехресний мостовий цикл і скорочення гладеньких

м’язів [55]. З іншого боку, кінцевою точкою активації сигнальних шляхів гальмівними нейромедіаторами є дефосфорилювання MLC20 [55, 189]. Інтенсивність і тривалість фосфорилювання MLC20 визначають амплітуду і тривалість скорочення ГМК. Спрощено, MLC20 фосфорилюється кіназою легкого ланцюга міозину (MLCK) і дефосфорилюється фосфатазою легкого ланцюга міозину (MLCP). Сигнальні шляхи, стимульовані ацетилхоліном, одночасно активують MLCK та інгібують MLCP, щоб посилити фосфорилювання MLC20. Сигнальні шляхи, стимульовані NO та VIP, активують MLCP, а також знижують активність Ca^{2+} та MLCK.

1.4 Фізіологія мастоцитів

Мастоцити (лаброцити, тучні клітини, гепариноцити, клітини Ерліха, тканинні базофіли) – це високоспеціалізовані поліфункціональні імунні клітини пухкої сполучної тканини з базофільними гранулами у цитоплазмі, які містять серотонін, гістамін, хондроїтин, гіалуронову кислоту, інтерлейкіни, нейтральні протеази тощо [190, 191]. У середньому в сполучній тканині їх відносний вміст становить 10% від загальної кількості клітин. Ці клітини мієлоїдного ряду є гетерогенними; вони наявні у добре васкуляризованих тканинах (навколо лімфатичних вузлів і кровоносних судин, у шкірі, дихальних шляхах, в селезінці, у ШКТ тощо), у яких виступають в якості імунних посередників між організмом і зовнішнім середовищем [190, 192, 193]. Морфологічна і функціональна гетерогенність характерна не лише для окремих клітин, а й для їх популяцій, що може визначатися тканинами мікрооточення [194, 195].

Проявом регуляторної функції ТК служить наростання їх кількості в стромі органів, функціональна активність яких підвищується, поблизу і всередині осередків хронічного запалення, в пухлинах і по периферії ран, що загоюються [196, 197]. Мастоцити динамічно реагують на вторгнення і інвазії патогенів, беруть участь у реакціях адаптивного імунітету, анафілаксії, зсідання крові, запалення з подальшим ремоделюванням тканин [197, 198]. В стані

активації (наприклад, при алергічній реакції) мастоцити вивільняють вміст гранул в навколишню тканину (т.зв. дегрануляція).

Так само, як і у класичних базофілів, на плазмалемі мастоцитів наявні рецептори для імуноглобулінів IgE, що визначає одну з ключових ролей цих клітин у генерації алергічної відповіді [199, 200]. ТК експресують широкий спектр рецепторів – для IgG (FcγR), фактора стовбурових клітин (SCF) (рецептор KIT, або CD117), білків комплементу, цитокінів тощо. Залежно від природи подразника, мастоцити здатні модулювати якісний і кількісний склад своїх медіаторів і спричинювати таким чином реакції іноді зовсім різного характеру. Наприклад, вивільнення гістаміну призводить до гіперкоагуляції, зростання проникності судин. У випадку екзоцитозу гепарину, навпаки, виникають антикоагулянтні реакції, знижується проникність капілярів, проявляється протизапальна і антиноцицептивна дія [190, 200, 201]. Поліморфізм рецепторів, гетерогенність популяцій ТК і варіантність способів їх дегрануляції визначають здатність цих унікальних клітин реагувати на широкий діапазон подразників різної етіології (мікробних, нервових, імунних, метаболічних тощо) вивільненням патернів медіаторів різної кількості і складу, виконуючи тим самим регуляторні, імунні та інші функції [190, 202].

Функціональним станом мастоцитів багато в чому забезпечується зворотній зв'язок між компонентами тканинного метаболізму товстої кишки та відділами АНС і нейроендокринною регуляцією. ТК розташовуються в основному по ходу кровоносних судин і контактують із нервовими закінченнями. За рахунок поліморфності мастоцитів, БАР їхніх гранул (гепарин, гістамін, простагландини, серотонін, цитокіни тощо), модулюють сигнали нервових закінчень, тонус кровоносних судин і клітин кишок [203, 204].

Активація ТК при імунних реакціях опосередковуються через перехресне зшивання високоафінного рецептора IgE (FcєRI) за допомогою антигенів [205], що призводить до збільшення внутрішньоклітинної концентрації кальцію за рахунок його вивільнення з цистерн ЕПР, а також із інших внутрішньоклітинних компартментів (наприклад, ендолізосом) з подальшим

транспортуванням секреторних гранул до плазмалеми [206, 207]. Активовані ТК звільняють при цьому свої попередньо утворені або синтезовані de novo прозапальні медіатори шляхом екзоцитозу. Вивільнення мастоцитами гістаміну і інших медіаторів, контрольоване внутрішньоклітинними сигналами Ca^{2+}, модулюється активністю кальцієвих каналів [205]. Ji T. зі співавт повідомляють, що важливу роль в активації ТК відіграють і калієві канали, які забезпечують вихідний калієвий струм і формування негативного мембранного потенціалу як структурно-функціонального елементу збудливих тканин [208].

Приналежність мастоцитів до сполучної тканини ШКТ, обумовленість їхньої активації функціонуванням калієвих і кальцієвих каналів, участь цих клітин в процесах нейрогуморальної регуляції функцій товстої кишки наштовхнули нас на думку про можливість потенційної модуляції їхньої секреції за допомогою БАР, які ми обрали для свого дослідження.

1.5 Фізіологічна характеристика обраних для дослідження біологічно активних речовин.

Флокалін представляє собою фторвмісний аналог пінацидилу, за механізмом дії є міотропним спазмолітиком, основною специфічною дією якого є відкривання $К_{АТФ}$-каналів сарколеми і мітохондріальної мембран клітин гладеньких м'язів [209, 210]. У фармакологічних дозах флокалін інгібує високопорогові кальцієві та потенціалзалежні натрієві канали в культурах кардіоміоцитів [210, 211]. Сполукам такого типу є властивим зменшення входу в цитоплазму клітини іонів Ca^{2+} через L-тип кальцієвих каналів, до інгібування яких призводить гіперполяризація плазмалеми внаслідок відкривання $К_{АТФ}$-каналів [211]. Саме ця властивість дозволяє віднести флокалін до групи кардіопротекторних засобів, він характеризується потужними антиішемічними ефектами і зменшенням проявів інфаркту міокарда [212].

Флокалін в дозі 20 мг/кг запобігає розвитку апоптозу на моделі аноксії–реоксигенації кардіоміоцитів; активування флокаліном $К_{АТФ}$-каналів значно зменшує процеси некрозу і повністю запобігає розвитку апоптозу [210, 211].

Основними механізмами, що призводять до пригнічення процесів апоптозу при активації $К_{АТФ}$-каналів, є зниження перевантаження матриксу мітохондрій іонами кальцію, зниження утворення вільно-радикальних речовин, попередження утворення мітохондріальної пори, інгібування звільнення цитохрому С тощо [211, 213]. У випадку з флокаліном інгібування апоптозу можу бути спричинено також іншими механізми, а саме - зниженням деградації пуринових нуклеотидів, модуляція синтезу оксиду азоту, обмеження утворення вільних радикалів, зменшення активності ліпоксигенази тощо [213].

Вплив флокаліну на структури стінки товстої кишки невідомий. З огляду на його потужні кардіопротекторні можливості, а також вазомоторні ефекти, опосередковані впливом на міоцити стінок судин [214], цілком можливо передбачити наявність у флокаліну потенційного впливу на скоротливу активність міоцитів кровоносних і лімфатичних судин мікроциркуляторного русла брижі. Крім того, його властивості активатора $К_{АТФ}$-каналів, дозволяють припустити можливість його дії на секрецію мастоцитів.

Форидон представляє собою спазмолітик з групи похідних дигідропіридину, який за механізмом дії є блокатором повільних кальцієвих каналів, фторвмісний аналог ніфедепину [214]. Означений антагоніст кальцію характеризується вираженим вазодилататорним ефектом, завдяки чому знайшов застосування у терапії хворих з різними формами стенокардії (стабільної стенокардії напруги, постінфарктної стенокардії тощо) [215].

На відміну від багатьох інших антагоністів кальцію, форидон практично не зв'язується з білками плазми крові [216]. У незміненому вигляді форидон у сечі не виявляється; наразі відомо 5 його метаболітів, більшість з яких виводиться вже в перший день після одноразового прийому [217]. Обсяг розподілу форидону свідчить про дуже високе сприйняття означеного препарату тканинами [217]. При пероральному застосуванні форидон всмоктується майже

повністю; період напівабсорбції в експерименті становить близько 1,4 год, а концентрація препарату досягає максимуму до 4-ї години і зберігається на суттєво високому рівні протягом 8 год [218].

Особливостей впливу форидону на скоротливу діяльність гладеньких м'язів стінки товстої кишки у сучасній літературі ми не знайшли, так само як відомостей щодо його впливу на секреторну активність мастоцитів брижі і мікроциркуляцію кровоносних судин.

Хлорид амонію (NH_4Cl) відомий також як харчова добавка Е510 (поліпшувач борошна і хліба). Широко використовується у медицині і лабораторній діагностиці, сільському господарстві як компонент добрив, у хімічній промисловості [219, 220, 221], а також у лабораторній практиці і діагностиці як реагент для внутрішньоклітинного підкислення середовища клітинних і тканинних культур [222].

Завдяки властивості аміаку і його сполук проникати через плазмалему і мембрани органел, похідні аміаку демонструють здатність впливати на pH всередині клітини, найбільшим чином – у лізосомах, виступаючі в якості інгібіторів їх функцій [223, 224]. Саме тому в біологічних і медичних дослідженнях NH_4Cl широко використовують як лізосомальний інгібітор і лізосомотропний агент, який підвищує pH внутрішньоклітинних везикул [219, 225, 226]. NH_4Cl спричинює зниження лізосомальної секвестрації деяких лікарських засобів всередині макрофагів (кларитроміцину та іміпраміну) [227]. Також NH_4Cl спричиняє інгібування лізосомального протеолізу [228].

NH_4Cl демонструє потенціал як терапевтичного засобу для контролю запалення дихальних шляхів і відновлення пошкодження епітелію шляхом модуляції експресії Slc26a4 і посилення секреції муцину келихоподібними клітинами [229]. NH_4Cl за рахунок впливу на pH внутрішньоклітинного середовища і ендосом, є ефективним противірусним агентом по відношенню до інфекції ентеровіруса A71 і віруса Коксакі A10, які представляють собою репрезентативні типи ентеровірусу A [230]. Також в клітинах дихальних шляхів хлорид амонію запобігає негативним проявам коронавірусної інфекції. Автори

роблять припущення, що вживання продуктів з Е510 є своєрідною причиною зниження рівня смертності від COVID-19 у тих країнах, де харчова промисловість широко використовує цю речовину як харчову добавку [219].

Встановлено наявність у NH_4Cl реакцій імунотоксичності, зниження імунітету і ослаблення імунної відповіді у безхребетних тварин і нижчих хребетних тварин [231, 232]. NH_4Cl може бути одним з ендогенних метаболітів аміаку, який є побічним продуктом глутамінолізу і бере участь в процесах регуляції аутофагії, а саме – забезпечує її індукцію [233]. Вплив хлориду амонію призводить до зниження транспорту l-аргініну через клітинну мембрану, тим самим знижуючи інтенсивність утворення NO ендотелієм [222]. Зміна внутрішньоклітинного pH за допомогою NH_4Cl забезпечує модуляцію провідності каналів щілинного з'єднання, утворених з білків коннексинів [234]. Завдяки лізосомотропним властивостям NH_4Cl зменшує індукцію феритину та окислювальний стрес у деяких культурах апоптичних клітин [235].

Відомості стосовно впливу Е510 на структурно-функціональний стан тканин товстої кишки нечисельні і часто неоднозначні. Перш ніж приступити до аналізу літературних першоджерел щодо ефектів NH_4Cl, варто зауважити, що основним джерелом утворення амонію і його метаболітів всередині організму є білкові сполуки з вмістом глутаміну. Саме ця амінокислота в ході глутамінолізу є тією сполукою, з якої утворюється аміак і його похідні [236]. Відповідним чином, чим більшою є частка білкових продуктів в раціоні харчування, тим більше сполук амонію утворюється.

В літературі наявні відомості, що навіть високі концентрації аміаку можуть бути присутніми в просвіті товстої кишки без порушення нормальної функції епітелію. Аміак і його метаболіти можуть бути ендогенними регуляторами секреції води та солі в товстій кишці [237]. Водночас, науковці повідомляють про потенційно небезпечні і токсичні впливи NH_4Cl щодо ШКТ. Розгляд подібних публікацій вважаємо за потрібне почати з того, що представники кишкової мікробіоти і клітини епітелію товстої кишки представляють собою своєрідну «першу лінію захисту» щодо концентрацій

токсичного аміаку і його метаболітів у просвіті товстої кишки [238]. Дієта з високим вмістом білка змінює якісний і кількісний склад мікробіоти та середовище просвіту кишки [239, 240]. NH_4Cl знижує рівень експресії монокарбоксилатного транспортера 1 (MCT1), який забезпечує поглинання утвореного мікробіомом бутирату з просвіту товстої кишки [241]. Таким чином, знижена експресія MCT1, особливо в умовах запалення, може призвести до зниження поглинання та окислення бутирату.

Цитозольна продукція амонію сильно впливає на регуляцію pH лізосом і призводить до пригнічення процесів деградації білка [236].

NH_4Cl знижує здатність колоноцитів синтезувати l-цитрулін, що призводить до пригнічення використання цими клітинами орнитину [238]. Крім того, аміак провокує дозозалежне зниження споживання кисню в ізольованих колоноцитах. Споживання гіперпротеїнової дієти, яка є одним з джерел утворення аміаку і його метаболітів, викликає помітні зміни в колоноцитах, демонструючи, що гіперпротеїнова дієта шкодить метаболізму і морфології колоноцитів. Це стосується їх енергетичного метаболізму, зменшенням висоти мембран щіткової облямівки колоноцитів і зниження поглинання води [242].

Відомо, що в регуляції проникності мембран ентероцитів і трансепітеліального транспорта слизових оболонок кишок значну роль відіграють т.зв. щільні з’єднання. Вони визначають полярність епітеліальних клітин, беруть участь у міжклітинній адгезії та трансміграції лімфоцитів. Вони також важливі для підтримки вродженого імунного захисту та поглинання кишкових антигенів [243]. NH_4Cl причетний до порушення цілісності щільних з’єднань (парацелюлярних бар’єрів ШКТ) та індукції пошкодження слизової оболонки шлунка під час інфекції H. Pylori [244]. Точний механізм дії амонію та його метаболітів, як і їх молекулярні мішені в тканинах травного каналу ще не визначені. Гострий вплив сполук амонію від метаболізму сечовини H. pylori, призводить до зниження трансепітеліальної резистентності клітин товстої кишки. Результати показують, що модуляція функції щільного з’єднання H. pylori залежить від амонію та пов’язана з накопиченням оклюдинів [244].

Кверцетин (3,3',4',5,7 - пентагидроксифлавон) — це мономерний поліфенол рослинного походження з підкласу флавоноїдів типу флавонолів, міститься в овочах і фруктах [245]. Гликозид і аглікон — дві основні форми кверцетину; глікозид метаболізується у товстій кишці переважно за допомогою кишкової мікробіоти у найкраще засвоювану форму з більш тривалим періодом напіврозпаду (6 - 9 годин) [246]. Після вживання кверцетину, глікозиди з його складу, всмоктуються у кровоносне русло і циркулюють в крові [247, 248]. Також він модифікується в печінці перед тим, як знову потрапити в кровообіг для транспортування в інші тканини (мозок, м'язи тощо). Кверцетин характеризується потужними протиракoвими, антиатеросклеротичними, антиоксидантними, протизапальними, протимікробними, а також кардіо-, нейро-, гастро- і гепатопротекторними властивостями [249, 250].

Кверцетин здатний посилюваи індукцію апоптоза ракових клітин, процес аутофагії і антиоксидантний захист за допомогою модуляції сигнального шляху Nrf2/HO-1, а також ефективно послабити запальні реакції через регулювання сигнальних шляхів NF-κB, AMPK та TLR, самим зменшуючи виникнення різних видів раку ШКТ (колоректального раку, раку шлунка) [251 - 254]. Застосування кверцетину знижує утворення маркерів запалення (наприклад, інтерлейкінів-6/1β, TNF-α і окислювальних маркерів), а також змінює проліферацію і апоптоз клітин шлунку через модуляцію сигнального шляху p38 MAPK і, таким чином, захищає слизову оболонку шлунка від гастриту [255]. Кверцетин також регулює систему репарації ДНК і регулює функціональність білків щільних контактів для забезпечення цілісності епітелію слизової оболонки [256, 257]. Кверцетин відновлює цілісність кишкового епітелію шляхом індукції білків щільного з’єднання і значно зменшує прояви запалення кишок, що супроводжується зменшенням кількості нейтрофілів і макрофагів [258]. Виходячи з цих результатів, кверцетин можна вважати перспективним терапевтичним засобом для лікування запальних захворювань кишечника.

Кверцетин бере участь в синтезі оксиду азоту, що призводить до модуляції вазомоторних реакцій [259]. Сенолітичне лікування за участі

кверцетину зменшує кишкове старіння та запалення, одночасно змінюючи специфічні сигнатури мікробіоти шляхом зменшення мікробного дисбіозу [260].

Одним з механізмів реалізації протизапального ефекту кверцетину є його здатність стабілізувати секреторну діяльність мастоцитів. Кверцетин виражено пригнічує дегрануляцію ТК, і, відповідно, секрецію ними прозапальних сполук, включаючи фактор некрозу пухлин [261]. В частності, доведено інгібування вивільнення гістаміну та інтерлейкину-6 з базофілів людини та ТК миші під впливом кверцетину [262]. Крім того, кверцетин є потужним антицитокіном, який має інгібіторну дію в імунологічних і неімунологічних станах, опосередкованих ТК [263]. Ці дані свідчать, що кверцетин є хорошим кандидатом для зменшення вивільнення прозапальних медіаторів ТК [264].

Кофеїн (1,3,7-триметилксантин) є природною хімічною речовиною зі стимулюючою дією, яка зазвичай міститься в багатьох напоях і продуктах харчування, включаючи каву, чай, колу, енергетики, какао, шоколадні цукерки тощо [265, 266]. За будовою та фармакологічними властивостями кофеїн близький до теоброміну та теофіліну; всі три алкалоїди відносяться до групи метилксантинів [267, 268]; з них найбільш сильний збуджуючий вплив на ЦНС має кофеїн. Теофілін сильніше стимулює серцеву діяльність та діурез, менше діє теобромін, потім кофеїн. У зв'язку з цими відмінностями в силі дії кофеїн використовується переважно як стимулятор ЦНС, а теофілін та теобромін – як серцево-судинні засоби [267, 268]. Кофеїн посилює процеси збудження в корі півкуль великого мозку, що призводить до підвищення розумової та фізичної працездатності, зменшення втоми і сонливості [269, 270]. Великі дози можуть, однак, призвести до виснаження нейронів. Кофеїн послаблює дію снодійних і наркотичних засобів, підвищує збудливість спинного мозку, збуджує діяльність дихального і гемодинамічного центрів [271].

Серцева діяльність під впливом кофеїну посилюється, скорочення міокарда стають інтенсивнішими і частішають. При колаптоїдних і шокових станах артеріальний тиск під впливом кофеїну підвищується, при нормальному артеріальному тиску істотних змін не спостерігається, оскільки одночасно з

збудженням судинного центру і серця, під впливом кофеїну розширюються кровоносні судини скелетних м'язів та інших областей тіла (судини головного мозку), проте судини органів черевної порожнини (крім нирок) звужуються [272, 273]. Діурез під впливом кофеїну дещо посилюється, головним чином через зменшення реабсорбції електролітів у ниркових канальцях [274, 275].

Під впливом кофеїну відбувається стимуляція секреторної діяльності шлунка [276]. У механізмі дії кофеїну істотну роль відіграє його пригнічуючий вплив на фосфодіестеразу, що веде до внутрішньоклітинного накопичення циклічного аденозинмонофосфату [277]. Крім того, кофеїн викликає стимуляцію моторики товстої кишки, опосередковану впливом певних гормонів (холецистокініну, гастрину або мотиліну, секреція яких стимулюється вживанням кави) [277, 278]. Пероральне введення кофеїну ефективно пригнічує розвиток кишкового запалення у різних відділах травного каналу [276, 279]. Застосування кофеїну призводить до якісних змін у складі кишкової мікробіоти, головним чином на рівні популяції Bifidobacteria, Bacteroides та Prevotella [280 - 282]. Дослідження впливу кофеїну на метаболізм бактерій у кишечнику довели, що означена речовина змінює функції мікробіоти і продукцію метаболітів. Також кофеїн може впливати на ступінь проникності стінки кишок, що дозволяє мікроорганізмам і речовинам проникати крізь кишковий бар’єр [283].

Вплив кофеїну на секрецію мастоцитів майже не досліджений. В доробку сучасної літератури наявні лише поодинокі роботи, присвячені вивченню ефектів цього алкалоїду щодо секреторної діяльності ТК. Так, у роботі Yashima M. зі співавт. встановлено наявність інгібуючого дозозалежного ефекту кофеїну та катехіну на дегрануляцію перитонеальних мастоцитів [284]. У концентраціях ≥ 25 мМ, кофеїн помітно пригнічує кількість ТК, що дегранулюють. Навпаки, при відносно нижчих концентраціях він майже не впливає на секрецію мастоцитів. Варто відзначити також ще один цікавий результат цих науковців – вони встановили, що низькі концентрації катехіну (1, 2,5 мМ) синергічно посилюють пригнічувальну дію низьких доз кофеїну на дегрануляцію ТК [284].

У роботі Teraoka H. зі співавт. встановлено наявність значного зниження Ca^{2+}-індукованої секреції гістаміну мастоцитами під впливом кофеїну [285]. Автори роблять припущення, що кофеїн пригнічує приплив Ca^{2+} та ефективність Ca^{2+} у секреторному апараті тучних клітин незалежно від цАМФ [285]. У дослідженні Shin H.Y. зі співавт. зазначається, що кофеїн пригнічує алергічні реакції негайного типу шляхом пригнічення дегрануляції перитонеальних тучних клітин як в умовах in vivo, так і in vitro [286].

Висновки до розділу 1

Товста кишка людини виконує кілька важливих функцій, належне здійснення яких визначається, серед іншого, скоротливою діяльністю гладеньких м'язів стінки кишки. Адекватне виконання функцій міоцитів залежить від комплексу складних нейро-ендокринних регуляторних механізмів, серед яких важлива роль припадає на фактори регуляції ендо- і екзогенного походження. Порушення цих регуляторних процесів можуть призводити до появи несприятливих змін моторики товстої кишки, які беруть участь в етіології та патогенезі розладів травлення в дистальних відділах ШКТ.

Сучасна наука досягла значних успіхів у вивченні морфо-фізіологічних аспектів скоротливої діяльності товстої кишки. Втім, відсутність вичерпного знання з означеної проблематики робить питання детального вивчення регуляторних механізмів не лише перспективним, а й необхідним явищем для кращого розуміння дисфункцій моторики товстої кишки. До сих пір наявні значні прогалини у розумінні того, як і яким чином БАР природнього і синтетичного походження впливають на перебіг морфофункціональних процесів в товстій кишці, що і актуалізувало появу нашого дослідження.

Матеріали цього розділу опубліковані в працях автора [321, 325, 326].

РОЗДІЛ 2
МЕТОДИ ТА ОРГАНІЗАЦІЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Методи дослідження

Вирішення поставлених завдань дослідження здійснювали за допомогою застосування комплексу наступних методів:

- аналітичних (аналіз літературних джерел);
- фізіологічних (міографічний метод дослідження скоротливої функції ГМК кишок);
- гістологічних (світлова та електронна мікроскопія);
- статистичних.

2.1.1 Аналіз науково-методичної літератури

Вивчення й аналіз науково-методичної літератури здійснювали з метою: обґрунтувати вибір теми дослідження і її актуальність, визначити мету і завдання дослідження, ознайомитись з передовим науковим досвідом науковців – попередників й узагальнити його. Протягом дослідження вивчено сучасні зарубіжні і вітчизняні інформаційні першоджерела, загалом проаналізовано 318 робіт, з яких 292 зарубіжних видання і 26 - вітчизняних. Результати аналізу статей, монографій, публікацій у збірниках наукових праць, дисертацій, авторефератів дисертацій, підручників і посібників дозволили систематизувати дані щодо методів і засобів, які використовуються в сучасних морфологічних і фізіологічних дослідженнях і дозволяють на високому методичному рівні встановити особливості змін складових елементів стінки товстої кишки під впливом біологічно активних речовин.

Основним ресурсом для пошуку і аналізу спеціальної літератури були Національна медична бібліотека PubMed, додатковими ресурсами слугували Кокранівська бібліотека (Cochrane Library), Google Академія, а також деякі джерела з наукометричних баз Scopus та Web of Science. Пошуковий запит

здійснювали за наступними ключовими словами: морфо-функціональні зміни, шлунково-кишковий тракт, товста кишка, м’язи, гладком’язова тканина, моторна функція, скоротлива активність, слизова оболонка, кровоносні судини, мастоцити, мікробіом, кишкова мікробіота, дисбіоз.

За допомогою теоретичного аналізу було встановлено актуальність проблеми, узагальнено наявні наукові відомості і погляди щодо обраної проблематики, тобто, особливостей морфо-функціональної організації стінки товстої кишки і її регуляторних механізмів, фізіологічних особливостей мастоцитів і впливів на означені структури обраних для дослідження біологічно активних речовин. Таким чином, теоретичний аналіз і узагальнення спеціальної вітчизняної і зарубіжної наукової літератури дозволив вивчити стан питання, висунути робочу гіпотезу, визначити мету дослідження та поставити конкретні завдання, а також визначитися з необхідними методами дослідження.

2.1.2 Міографічний метод дослідження скоротливої функції стінки товстої кишки

Дослідження скоротливої активності товстої кишки проводили на препаратах, отриманих зі стінки товстої кишки лабораторних щурів. Із стінки сигмоподібної кишки виділяли ізольовану м’язову смужку, котру поміщали в препарувальну ванночку, заповнену розчином Кребса, під бінокулярним мікроскопом МБС-9 вирізали смужку довжиною 2–3 мм і товщиною 0.5–0.7 мм.

Потім смужку поміщали в проточну камеру ємністю 0,3 мм і перфузували розчином Кребса такого складу (ммоль/л): Na-140.3; K-5.4; Mg-1.1; Ca-2.5; Cl-149.1; Tris-10.0. (фірма "Serva", Німеччина); глюкоза 11.5, а його pH складав 7.4. Температуру розчинів підтримували на рівні 33°С за допомогою установки автоматичного термостатування. Контроль температури проводили за допомогою термістора МТ-54 безпосередньо біля входу в експериментальну камеру. Зміна розчинів проводилась протоком, швидкість якого можна було варіювати в межах від 0,5 до 20 мл/хв.

Усі обрані речовини вводили безпосередньо в перфузат таким чином, щоб досягти концентрації розчину 10^{-5}-10^{-6} моль/л. Препарат мязової смужки розтягували до Lmax і реєстрували силу скорочення в ізометричному режимі. Реєстрацію ізометричної сили препаратів здійснювали за допомогою механотрону 6МХ-1С, включеного за мостовою схемою. Сигнал розбалансу містка, що виникав при скороченні препарату, подавали на вхід диференційного підсилювача постійного струму, побудованого на операційному підсилювачі 140УД6А, який з'єднували з реєструючими пристроями. Запис скорочень проводили на самописці Н-3031 в прямокутній системі координат. Одночасно з реєстрацією на самописці механічну активність смужок кишки спостерігали на екрані двопроменевого осцилографа С1-83. Для зменшення впливу зовнішніх вібрацій на роботу механотрона установку розташували на робочому столі опозиціонера–маніпулятора ПМ-1М, встановленого через антивібраційні прокладки на несучі, які закріплені в капітальній стіні. Для зв'язку біологічної та вимірювальної систем використовували скляний гачок, з'єднаний із штоком механотрона. Гачок підводили під тест–ділянку смужки кишки. Механотрон був закріплений в трьохкоординатному маніпуляторі ПМ-1М. Шляхом переміщення механотрона задавали початкове розтягнення м'язової смужки.

Ми вивчали вплив на рухову функцію товстої кишки таких речовин, як флокалін, форидон, суміш флокаліну і форидону, сполука «С», хлорид амонію, кверцетин і кофеїн. Сполука «С» створена в Інституті органічної хімії НАН України професором Л. М. Ягупольським і об'єднує в одній молекулі залишок 4-арил-1,4-дигідропіридинового ядра, що зумовлює її дію як блокатора кальцієвих каналів та групи, що входить до складу молекули пінацидилу, яка визначає її активуючий ефект на калієві канали.

В експериментах щодо вивчення впливу обраних речовин на стан мастоцитів in vivo форидон уводили в дозі 0,5 мг/кг, флокалін – 0,2 мг/кг, в умовах in vitro концентрації обраних речовин були такими самими, як в експериментах з міографічним дослідженням скоротливої активності препаратів стінки кишки (10^{-5}-10^{-6} моль/л).

2.1.3 Методи світлової та електронної мікроскопії

Забір матеріалу для електронномікроскопічних досліджень структури компонентів стінки товстої кишки, мязової оболонки товстої кишки, а також брижі і поверхневої фасції живота проводили відповідно до загальноприйнятої методики [287]. Для мікроскопічного дослідження забирали шматочки сигмоподібної кишки і мязової оболонки сигмоподібної кишки, далі фіксували в 10 % розчині формаліну. Процес дегідратації досліджуваних тканин проводили в розчинах спиртів зростаючої концентрації, із наступним ущільненням у гістопроцесорі Logos ONE (MILESTONE, Італія). Надалі отримані препарати досліджуваних тканин заливали у парафінові блоки, в автоматичній станції для виготовлення парафінових блоків TEC 2800 (HESTION, Австралія). Гістологічні зрізи тканин товщиною 4 - 5 мкм отримували на роторному мікротомі AMR-400 (Amos Scientific Pty, Австралія), надалі проводили забарвлення гематоксиліном і еозином.

Для виготовлення напівтонких зрізів (товщиною 1-2 мкм) матеріал фіксували у 2,5 % розчині глютаральдегіду, який готували на основі фосфатного буферу (pH середовища - 7,3–7,4). Постфіксацію отриманих зразків здійснювали 1 % розчином чотириокису осмію, після чого проводили зневоднення в спиртах зростаючої концентрації, надалі заливали в суміш епоксидних смол із подальшою полімеризацією. Напівтонкі зрізи виготовляли на ультрамікротомі Ultrotome LKB 4801 A (Bromma, Швеція), забарвлювали толуїдиновим синім. Отримані гістологічні препарати вивчали за допомогою світлового мікроскопа MICROmed SEO SCAN, фотодокументували за допомогою відеокамери Vision CCD Camera, з системою виводу зображення з гістологічних препаратів.

З метою вивчення більш глибокої та детальної будови ультраструктурних компонентів брижі і стінки сигмоподібної кишки використовували електронномікроскопічний метод. Забір матеріалу для цих досліджень проводили згідно загальноприйнятих правил [287]. Матеріал фіксували у 2,5 % розчині глютаральдегіду (SPI supplies, USA), з pH середовища 7,3-7,4,

виготовленому на фосфатному буфері протягом 50 - 60 хвилин. Фіксований матеріал переносили у фосфатний буфер та промивали протягом 20 - 30 хвилин. Постфіксацію здійснювали 1 % розчином чотириокису осмію на буфері Міллоніга протягом 60 хвилин, після чого проводили зневоднення в спиртах зростаючої концентрації, пропіленоксиді та заливали в суміш епоксидних смол з аралдитом. Ультратонкі зрізи виготовляли на ультрамікротомі Ultrotome LKB 4801 A (Bromma, Швеція), виловлювали на мідні опорні сіточки, контрастували 1% водним розчином уранілацетату та цитрату свинцю згідно методу Рейнольдса та вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-125К (Суми, Україна).

2.1.4 Оцінка секреторної активності популяцій тучних клітин

Для оцінки секреторної активності мастоцитів брижі і поверхневої фасції живота (ПФЖ) використовували метод морфометричного аналізу [288]. Зразки тканин розміром приблизно 100 мм^2, розміщували в 0,1% розчині формаліну на 1 хвилину, з метою початкової фіксації. Далі зразки підсушували на фільтрувальному папері і за допомогою препарувальних голок ретельно розтягували не знежиреному спиртом препарувальному склі до повного прилипання. Після цього проводили основний етап фіксації протягом 30 хвилин в 0,1% розчині формаліну. Після завершення основної фіксації отримані препарати промивали протягом 30 хвилин під проточною водою, і висушували при кімнатній температурі. Зафарбовування проводили за допомогою 0,15% розчину толуїдинового синього. Після фарбування препарати знежирювали і зневоднювали шляхом послідовного промивання у наступних рідинах - 70%, 96% і 100% етанолі, далі у суміші ксилола і 100% етанола (у рівних пропорціях); фінальне промивання проводили у 100% ксилолі. Зафарбовані препарати заливали канадським бальзамом і накривали покривним склом.

Стан популяцій тучних клітин в отриманих таким чином зразках оцінювали за допомогою світлової мікроскопії, збільшення – х1000. Про ступінь секреторної активності судили за індексом дегрануляції, який розраховували за формулою:

$$ІД = (КДМ/ЗКМ) \times 100\%,$$

де ІД – індекс дегрануляції, КДМ – кількість дегранульованих мастоцитів, ЗКМ – загальна кількість мастоцитів.

Інтенсивність дегрануляції тучних клітин в отриманих гістопрепаратах оцінювали по ступенях – слабка (I), помірна (II), сильна (III) [288]. Основними критеріями оцінки дегрануляції були кількість гранул всередині і поза межами клітини, цілісність її плазмалеми, ступінь видимості ядра. Слабкий ступінь дегрануляції мастоцитів – за межами клітини 1 – 5 секреторних гранул, ядро не видно. Помірний ступінь дегрануляції тучних клітин – кількість секреторних гранул за межами клітини більша, наявні ознаки порушення цілісності цитоплазматичної мембрани, можна побачити ядро клітини. Сильний ступінь дегрануляції мастоцитів – уся клітина оточена секреторними гранулами, клітина деформована, цілісність цитоплазматичної мембрани значно порушена, ядро дуже добре видно. На кожному препараті оцінювали 200 тучних клітин в 20 полях зору. Ступінь дегрануляції мастоцитів розраховували як співвідношення дегранульованих мастоцитів до загального числа тучних клітин.

Перша частина експерименту з дослідження впливу обраних біологічно активних речовин на секреторну активність мастоцитів була проведена в умовах in vivo, друга частина – в умовах in vitro. В останньому випадку у лабораторних щурів після декапітації спочатку забирали зразки ПФЖ і брижі, які потім інкубували протягом 20-25 хвилин в розчинах обраних для експерименту речовин (флокалін, форидон, суміш флокаліну і форидону, розчин NH_4Cl, кверцетин, кофеїн).

2.1.5 Статистичні методи дослідження

Усі отримані протягом дослідження розрахунки і параметри були приведені у відповідність з міжнародною системою одиниць. В нашій роботі ми використовували наступні методи математичної статистики - вибірковий метод, параметрична описова статистика, параметричний критерій Стьюдента для залежних та незалежних вибірок. Визначалися наступні показники: середнє арифметичне значення $\bar{x}$, середнє квадратичне відхилення S (стандартне

відхилення), помилка репрезентативності m. Для перевірки гіпотези щодо належності вибірки до нормального закону розподілу використовували критерій Шапіро-Вілка як найефективніший критерій нормальності.

Результати дослідів з реєстрації міограм ізольованих м'язових смужок стінки товстої кишки під впливом біологічно активних речовин, а саме – показники амплітуди і частоти базальних і спонтанних скорочень, були представлені як медіана Me та меж 25 % і 75 % квартилів, оскільки за критерієм Шапіро-Уілка, не було доведено нормальність розподілу вибірки. Порівняльний аналіз між показниками контрольної і експериментальних груп в цій серії дослідів виконували за допомогою непараметричного критеріїв Краскела-Уолліса і Манна-Уітні.

У подальших дослідах з оцінки параметрів секреторної активності мастоцитів ПФЖ і брижі в умовах in vivo та in vitro, одержані результати відповідали закону нормального розподілу за критерієм Шапіро-Уїлка. Відповідним чином, у перевірці статистичних гіпотез щодо результатів цієї серії експериментів, перевірку достовірності здійснювали за допомогою t-критерію Стьюдента.

Статистичну значущість відмінностей визначали за допомогою комп'ютерної програми IBM SPSS Statistics (версія 26), на рівні значущості p=0,05.

2.2. Організація дослідження

Перевірка наукової гіпотези, вирішення поставлених завдань дослідження, апробація результатів роботи та їх впровадження було проведено в три етапи.

На першому етапі (2019 – 2020 р.) був проведений аналіз вітчизняних та закордонних літературних джерел, що дозволив визначити актуальність проблематики роботи, її мету і завдання, а також підібрати комплекс методів дослідження.

На другому етапі (2020 – 2021 р.) була здійснена експериментальна частина роботи. Представлене дисертаційне дослідження проведено на 94 білих безпородних щурах-самцях репродуктивного періоду онтогенезу, з вихідною масою тіла 200 ± 10 г. Постановка експериментального дослідження і усі маніпуляції з тваринами були проведені відповідно до міжнародних принципів Гельсінської декларації «Про гуманне ставлення до тварин», прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (2000) і «Спільними етичними принципами експериментів над тваринами», затвердженими І Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001). Утримання і маніпуляції над лабораторними щурами проводилися відповідно до правил, встановлених «Європейською конвенцією з захисту хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986) [289] і положеннями Закону України № 3477-IV від 21.02.2006р. «Про захист тварин від жорстокого поводження». Протягом дослідження щурів утримували в умовах віварію у пластикових клітках, у приміщенні з підтриманням постійної температури (20 - 22°С) та вологості повітря (40 - 45%); тварини під час утримання мали вільний доступ до їжі та питної води. Ця частина дослідження була проведена на кафедрі фізіології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (міографія), а також на кафедрі гістології та ембріології Тернопільського національного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України (електронна мікроскопія), а також на кафедрі медико-біологічних дисциплін Національного університету фізичного виховання і спорту України (світлова мікроскопія, аналіз і інтерпретація міограм та гістопрепаратів, оформлення розділів дисертації). Автор висловлює щиру подяку співробітникам зазначених установ за допомогу у проведенні досліджень.

На третьому етапі дослідження (2023 – 2025 р.) було проведено аналіз отриманих результатів, їх статистична обробка і систематизація, письмове оформлення дисертації та здійснена підготовка до захисту.

РОЗДІЛ 3
ДИНАМІКА СКОРОТЛИВОЇ АКТИВНОСТІ СИГМОПОДІБНОЇ КИШКИ ПІД ВПЛИВОМ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

3.1 Особливості скоротливої активності препаратів сигмоподібної кишки у вихідному стані

У цьому розділі представлені результати експериментів з графічної реєстрації скоротливої активності препаратів м’язових смужок сигмоподібної кишки лабораторних щурів у вихідному стані.

Дослідження скорочень м’язової смужки в ізометричному режимі на тлі перфузії фізіологічним розчином (без додавання БАР), показали наявність коливань м’язового тонусу смужки сигмоподібної кишки в 92,55% (87 препаратів з 94) (рис. 3.1.).

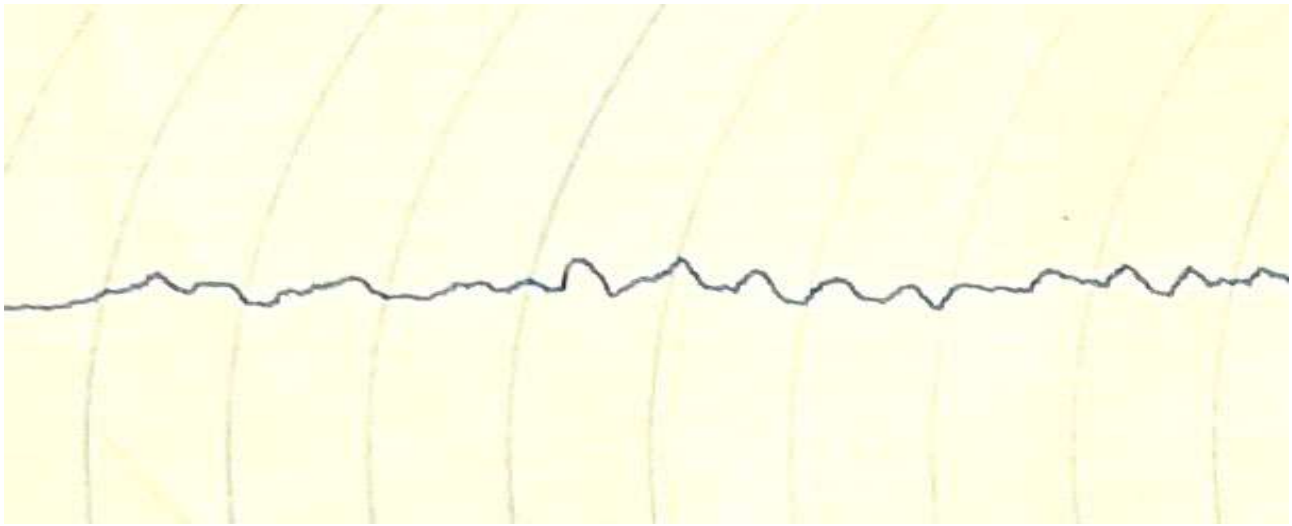


Рисунок 3.1 – Тонічна активність препарату ізольованої м’язової смужки сигмоподібної кишки

Одночасно з цим, в 81,91%, тобто в 77 з 94 препаратів, спостерігали виникнення вираженої спонтанної активності ГМК кишечника (рис. 3.2). В усіх випадках зареєстрована спонтанна рухова активність мала виражені фазні компоненти, подекуди - відбувалася на фоні підвищеного базального м’язового тонусу.

В таблиці 3.1. наведені результати вимірювання параметрів скоротливої діяльності препаратів сигмоподібної кишки у вихідному стані.

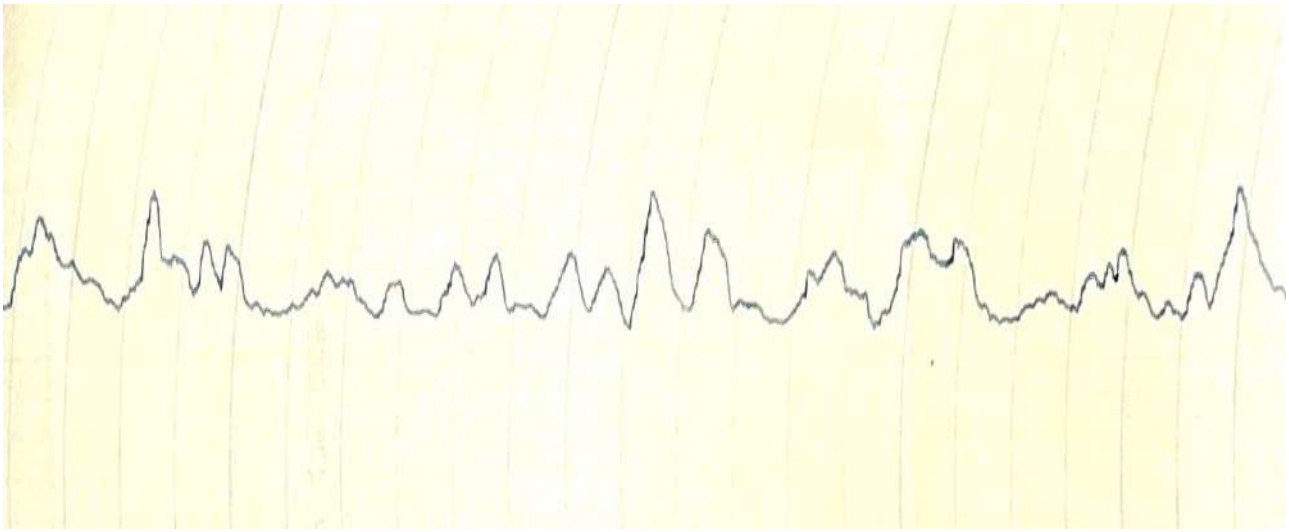


Рисунок 3.2 – Спонтанна фазна активність препарату ізольованої м'язової смужки сигмоподібної кишки

Таблиця 3.1 – Параметри скоротливої діяльності препаратів сигмоподібної кишки у вихідному стані, n=77, Me [25%; 75%]

параметр	**Амплітуда, мг**	**Частота, Гц**
базальна моторна активність	31,4 [16,7; 45,5]	0,5 [0,27; 0,73]
спонтанна фазна активність	675,6 [387,1; 974,5]	0,2 [0,11; 0,28]

У вихідному стані базальна скоротлива діяльність характеризується наступними параметрами – амплітуда скорочень 31,4 [16,7; 45,5] мг, частота - 0,5 [0,27; 0,73] Гц. Натомість, прояви спонтанної фазної активності характеризуються амплітудою 675,6 [387,1; 974,5] мг при частоті скорочень 0,2 [0,11; 0,28] Гц.

Таким чином, в наших експериментах у вихідному стані (без впливу БАР) встановлено наявність у 77 препаратів м'язової смужки сигмоподібної кишки як тонічної рухової активності, так і здатності до спонтанних скорочень. Останнє явище можна вважати проявом автоматії гладком'язової тканини стінки товстої кишки.

3.2 Динаміка скоротливої активності препаратів сигмоподібної кишки під впливом біологічно активних речовин

Динаміку скоротливої активності препаратів м’язових смужок сигмоподібної кишки щурів під впливом обраних для експерименту БАР ми вивчали лише на тих зразках, які демонстрували наявність тонічної і фазної скоротливої активності. Наявність означеної базальної скоротливої активності вважали проявом інтактності і фізіологічної життєздатності препарату м’язової смужки кишки.

На початку означеної серії експериментів ми досліджували вплив модуляторів іонних каналів на скоротливість ГМК сигмоподібної кишки. Ми вивчали ефекти синтезованої сполуки «С» та окремо взятих її компонентів (блокатор кальцієвих каналів форидон і фторвмісний активатор калієвих каналів флокалін) на скоротливу активність гладеньком’язових клітин кишки.

Спочатку досліджували вплив активатора калієвих каналів (флокаліну) на скоротливу функцію ізольованої смужки сигмоподібної кишки. Результати означеної серії дослідів представлені в таблицях 3.2 - 3.3 і на рисунку 3.3.

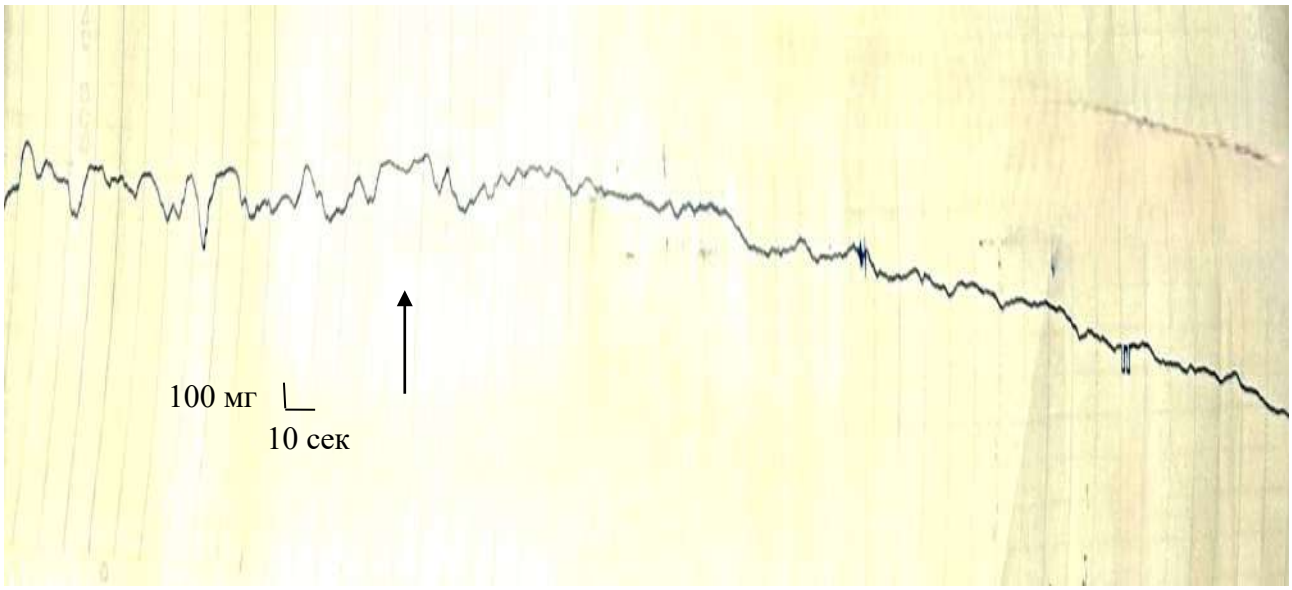


Рисунок 3.3 – Крива оригінального запису зміни скоротливої активності препарату м’язової смужки сигмоподібної кишки під впливом флокаліну; стрілкою позначено момент уведення флокаліну у перфузійний розчин

Таблиця 3.2 – Динаміка базальної моторної активності препаратів сигмоподібної кишки під впливом біологічно активних речовин, Me [25%; 75%]

параметр / **речовина**	**Базальна моторна активність**	
	амплітуда, мг	частота, Гц
контроль, n=10	31,4 [16,7; 45,5]	0,5 [0,27; 0,73]
флокалін, n=8	18,4 [9,5; 26,4]	0,3 [0,16; 0,44]
форидон, n=9	12,6 [6,9; 19,3]*	0,24 [0,15; 0,32]
сполука «С», n=9	4,7 [2,45; 6,8]*	0,11 [0,06; 0,14]*
суміш флокаліну і форидону, n=11	7,3 [3,9; 10,4]*	0,21 [0,12; 0,27]
NH_4Cl, n=10	46,2 [23,3; 65,9]	0,62 [0,32; 0,81]
кверцетин, n=9	50,8 [27,3; 75,4]*	0,66 [0,35; 0,95]
кофеїн, n=11	61,7 [31,8; 91,7]*	0,74 [0,39; 1,1]

Примітка. * – різниця статистично значуща ($p<0,05$) порівняно зі значенням контролю.

Таблиця 3.3 – Динаміка спонтанної скоротливої діяльності препаратів сигмоподібної кишки під впливом біологічно активних речовин, Me [25%; 75%]

параметр / **речовина**	**спонтанна фазна активність**	
	амплітуда, мг	частота, Гц
контроль, n=10	675,6 [387,1; 974,5]	0,2 [0,11; 0,28]
флокалін, n=8	386,2 [132,4; 564,3]*	0,14 [0,08; 0,2]
форидон, n=9	211,4 [109,6; 313,1]*	0,12 [0,04; 0,14]
сполука «С», n=9	42,8 [23,1; 63,4]*	0,03 [0,02; 0,045]*
суміш флокаліну і форидону, n=11	82,3 [42,9; 121,6]*	0,04 [0,024; 0,056]*
NH_4Cl, n=10	1200,6 [705,1; 1733,8]*	0,43 [0,23; 0,64]*
кверцетин, n=9	1344,1 [694,6; 2008,7]*	0,55 [0,29; 0,79]*
кофеїн, n=11	1415,7 [711,2; 2062,5]*	0,68 [0,35; 0,97]*

Примітка. * – різниця статистично значуща ($p<0,05$) порівняно зі значенням контролю.

Як видно з таблиць 3.2-3.3 і з рисунку 3.3, вплив флокаліну на скоротливу функцію ізольованої смужки сигмоподібної кишки характеризується зниженням як базальної рухової активності, так і спонтанної скоротливої діяльності. Зменшення амплітуди базальних скорочень склало 41,4% (з 31,4 [16,7; 45,5] до 18,4 [9,5; 26,4] мг), а частота змінилася з 0,5 [0,27; 0,73] до 0,3 [0,16; 0,44] Гц, тобто, знизилася на 40,0%. При цьому, параметри амплітуди спонтанних скорочень зменшилися з 675,6 [387,1; 974,5] до 386,2 [132,4; 564,3] мг (на 42,83%, $p<0,05$), а зниження їх частоти склало 30,0% (з 0,2 [0,11; 0,28] Гц до 0,14 [0,08; 0,2] Гц).

В наступній серії експериментів ми досліджували вплив блокатора кальцієвих каналів – форидону - на скоротливу функцію ізольованої смужки сигмоподібної кишки. Результати означеної серії дослідів представлені в таблицях 3.2 – 3.3 і на рисунку 3.4.

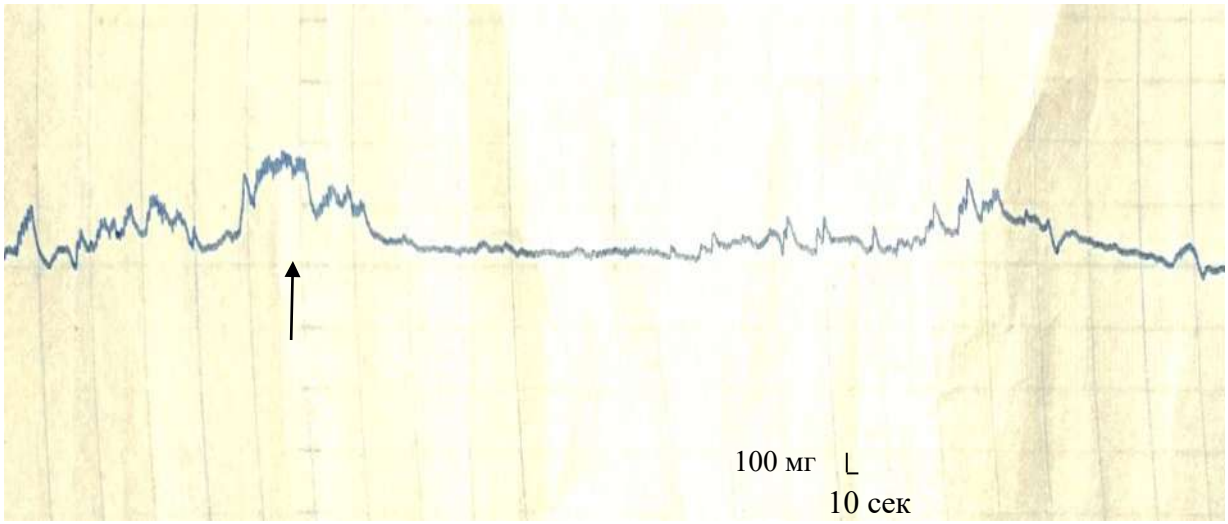


Рисунок 3.4 – Крива оригінального запису зміни скоротливої активності препарату м’язової смужки сигмоподібної кишки під впливом форидону; стрілкою позначено момент уведення форидону у перфузійний розчин

Як можна побачити з таблиць 3.2 – 3.3 і з рисунка 3.4, після введення в перфузійний потік блокатора кальцієвих каналів форидону, препарати м’язових смужок після короткого латентного періоду (30 – 45 сек) доволі значно знижували здатність до спонтанних скорочень. Варто відмітити, що тривалість

латентного періоду у відповідь на дію форидону була меншою порівняно з такою при застосуванні флокаліну, а тривалість ефекту форидону була більшою порівняно з впливом флокаліну і складала від 5 до 9 хв, після чого поступово відновлювалася до вихідного рівня. Зниження моторики препарату товстої кишки при дії форидону проявлялось у вигляді зниження амплітуди і частоти їх скорочень, з поступовим зникненням автоматії. Варто відзначити, що рухова діяльність препаратів мязової смужки під впливом форидону не зникала повністю, спостерігалися лише прояви її зменшення. Так, амплітуда базальних скорочень знизилася на 59,87% (з 31,4 мг [16,7; 45,5] до 12,6 мг [6,9; 19,3], $p<0,05$), а частота – з 0,5 [0,27; 0,73] Гц до 0,24 [0,15; 0,32] Гц (на 52,00%). В той самий час, параметри спонтанних скорочень змінилися наступним чином. Амплітуда знизилася з 675,6 мг [387,1; 974,5] до 211,4 [109,6; 313,1], тобто, на 68,71% ($p<0,05$). Частота спонтанних скорочень зменшилася на 40,0% (з 0,2 Гц [0,11; 0,28] до 0,12 Гц [0,04; 0,14]). Механізм зниження скоротливої активності під впливом форидону пояснюється можливим зменшенням концентрації іонів Ca^{2+} в міоплазмі гладеньких м’язів.

У таблицях 3.2 – 3.3 і на рисунку 3.5 представлені результати дослідження впливу комбінованої сполуки «С» на динаміку моторної функції препаратів м’язової смужки кишки. Сполука «С» характеризується тим, що поєднує в одній молекулі одночасно блокатор кальцієвих каналів (форидон), і активатор калієвих каналів (флокалін).

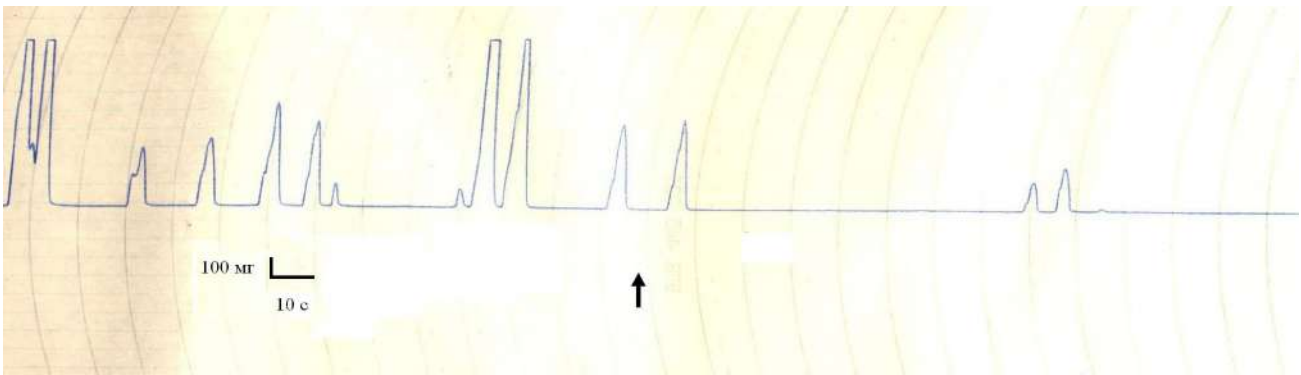


Рисунок 3.5 – Крива оригінального запису зміни скоротливої активності препарату м’язової смужки товстої кишки під впливом сполуки «С»; стрілкою позначено момент уведення сполуки «С» у перфузійний розчин

Як можна побачити з таблиць 3.2 – 3.3 і з рисунка 3.5, після введення в перфузійний потік сполуки «С», препарати м'язових смужок після дуже короткого латентного періоду (15 – 25 сек) різко знижували прояви моторної функції товстої кишки, навіть до повного припинення. Варто відмітити, що тривалість латентного періоду у відповідь на дію сполуки «С» була меншою порівняно з такою при застосуванні флокаліну і форидону.

Зниження моторики препарату товстої кишки при дії сполуки «С» проявлялось у вигляді зниження амплітуди і частоти спонтанних скорочень, а також супроводжувалося поступовим зменшенням проявів базальної рухової активності. Амплітуда базальних скорочень знижувалася з 31,4 мг [16,7; 45,5] до 4,7 мг [2,45; 6,8], тобто, ступінь зменшення склав 85,03% ($p<0,05$), а показники частоти базальних рухів знизилися на 78,0% (з 0,5 Гц [0,27; 0,73] до 0,11 Гц [0,06; 0,14], з $p<0,05$). Параметри спонтанних скорочень продемонстрували наступну динаміку. Їх амплітуда знизилася з 675,6 мг [387,1; 974,5] до 42,8 мг [23,1; 63,4] (тобто, на 93,66%, з $p<0,05$), а частота – на 85,0% (з 0,2 Гц [0,11; 0,28] до 0,03 Гц [0,02; 0,045], з $p<0,05$).

Варто також відзначити, що застосуванні сполуки «С» базальна рухова діяльність іноді припинялася повністю. На противагу цьому, спонтанна скоротлива активність препарату товстої кишки не зникала повністю, спостерігалося лише зниження її амплітуди та частоти. Тривалість ефекту сполуки «С» була більшою порівняно з дією флокаліну і форидону і складала від 15 до 25 хв, після чого поступово відновлювалася до вихідного рівня.

Означена сполука, ймовірно, викликає значне гальмування кальцієвого струму, пов'язаного з низькопороговими Т-Ca^{2+} каналами, які в нормі забезпечують періодичні коливання мембранного потенціалу, необхідні для запуску спонтанної активності. Суттєва стимуляція калієвого струму забезпечується АТФ-залежними K^+ каналами і викликає гіперполяризацію мембрани, яка призводить до зниження скорочень гладеньких м'язів. Таким чином, можна зробити висновок, що сполука „С", як і окремо взяті її компоненти суттєво зменшують скоротливу активність м'язової смужки кишки.

У таблиці 3.2 і на рисунку 3.6 представлені результати дослідження впливу суміші флокаліну і форидону на динаміку моторної функції препаратів м’язової смужки кишки.

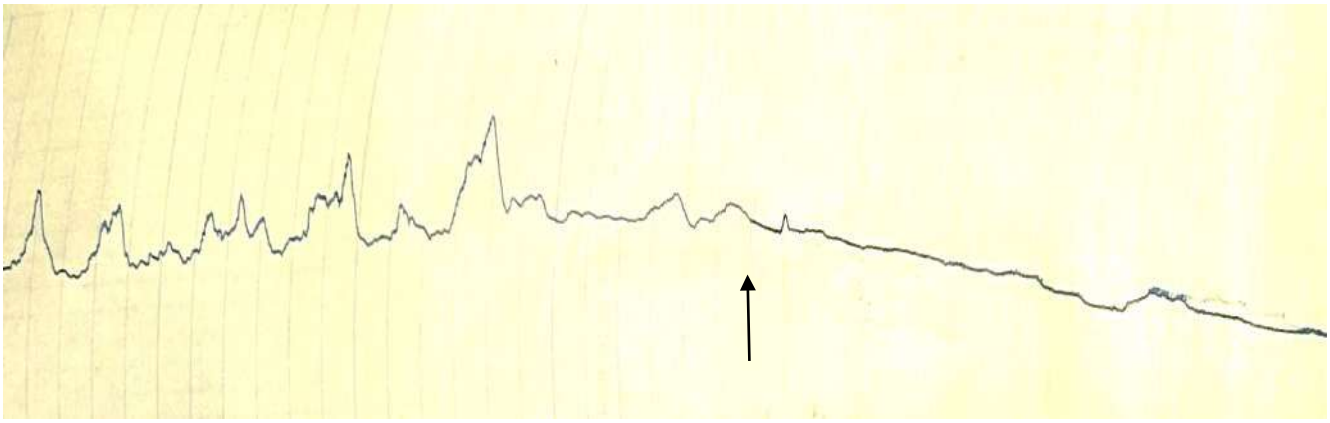


Рисунок 3.6 – Крива оригінального запису зміни скоротливої активності препарату м’язової смужки товстої кишки під впливом суміші флокаліну і форидону; стрілкою позначено момент уведення суміші у перфузійний розчин

Як можна побачити з таблиць 3.2 – 3.3 і з рисунка 3.6, після введення в перфузійний потік суміші флокаліну і форидону, препарати м’язових смужок після короткого латентного періоду (25 – 35 сек) різко знижували прояви моторної функції товстої кишки, навіть до повного припинення. Тривалість латентного періоду у відповідь на дію суміші флокаліну і форидону була меншою порівняно з такою при застосуванні флокаліну і форидону, але більшою за таку у сполуки «С». Зменшення проявів рухової функції препаратів товстої кишки при дії суміші флокаліну і форидону проявлялось у вигляді зниження амплітуди і частоти спонтанних скорочень, і супроводжувалось також зменшенням проявів базальної рухової активності. Тривалість ефекту при дії суміші флокаліну і форидону складала від 15 до 25 хв. і була більшою порівняно з ефектами флокаліну і форидону окремо, але меншою за тривалість при застосуванні сполуки «С».

Динаміка базальної рухової активності кишки була такою – амплітуда скорочень знижувалася з 31,4 мг [16,7; 45,5] до 7,3 мг [3,9; 10,4], тобто на 76,75% ($p<0,05$), в той час як частота базальних рухів зменшилася з 0,5 Гц [0,27;

0,73] до 0,21 Гц [0,12; 0,27], на 58,0% ($p<0,05$). Схожою динамікою змін характеризується і спонтанна рухова активність препаратів кишки під впливом суміші флокаліну і форидону. Амплітуда цих скорочень знижувалася з 675,6 мг [387,1; 974,5] до 82,3 мг [42,9; 121,6] – на 87,82% ($p<0,05$), а частота відповідно з 0,2 Гц [0,11; 0,28] до 0,04 Гц [0,024; 0,056], на 80,0% ($p<0,05$). В цілому, прояв і динаміка ефектів при застосуванні суміші флокаліну і форидону в експериментах зі скоротливою діяльністю препаратів мязової смужки кишки, дуже нагадувала таку за умов застосування сполуки «С», але була проявлена меншим чином.

У таблицях 3.2 – 3.3 і на рисунку 3.7 представлені результати дослідження впливу NH_4Cl на динаміку моторної функції препаратів м'язової смужки кишки.

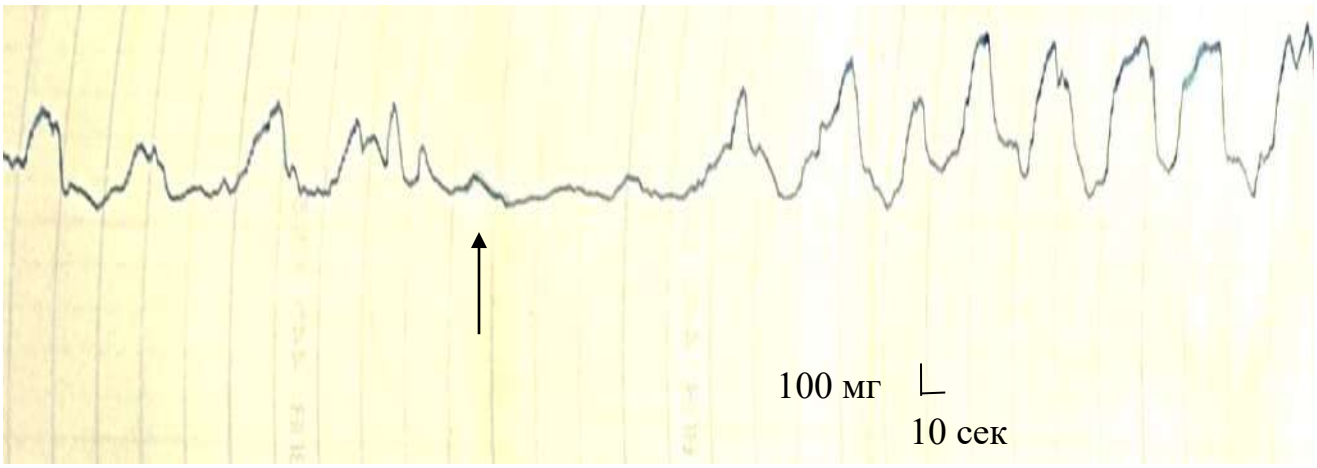


Рисунок 3.7 – Крива оригінального запису зміни скоротливої активності препарату м'язової смужки товстої кишки під впливом NH_4Cl; стрілкою позначено момент уведення NH_4Cl у перфузійний розчин

Уведення в перфузійний розчин хлориду амонію призводило після латентного періоду (1,5 – 2 хв) до виникнення високоамплітудних хвилеподібних скорочень значної амплітуди і тривалості, які після дуже короткого періоду повного або часткового розслаблення змінювалися серією наступних хвилеподібних скорочень. Означений вид скорочень при дії хлориду амонію можна охарактеризувати як серію зубчастих тетанусів з постійно зростаючою кількістю зубців в структурі окремого тетанічного скорочення. В цілому, динаміка

і характер скорочень препаратів мязової смужки стінки кишки під впливом NH_4Cl за своїми ознаками дуже нагадувала серію скоординованих пропульсивних перистальтичних скорочень великої потужності, спрямованих на просування вмісту в одному напрямку.

Динаміка базальної моторної активності після дії хлориду амонію не відрізнялася статистично вірогідною достовірністю і виглядала наступним чином – амплітуда скорочень зросла з 31,4 мг [16,7; 45,5] до 46,2 мг [23,3; 65,9], тобто збільшилася на 47,1%, в той час як частота зросла з 0,5 Гц [0,27; 0,73] до 0,62 Гц [0,32; 0,81], а саме – на 24,0%. В той самий час, показники спонтанних скорочень змінилися набагато значніше. Так, амплітуда спонтанних рухів препаратів кишки після уведення Е510 в перфузійний розчин зросла з 675,6 мг [387,1; 974,5] до 1200,6 мг [705,1; 1733,8], тобто, на 77,71% ($p<0,05$). Частота спонтанних рухів при цьому після дії хлориду амонію збільшилася на 115,0% - з 0,2 Гц [0,11; 0,28] до 0,43 [0,23; 0,64], з $p<0,05$.

Ефект від дії хлориду амонію тривав від 7 до 9 хв., після чого зміни моторики препарату товстої кишки поступово зникали.

У таблицях 3.2 – 3.3 і на рисунку 3.8 представлені результати дослідження впливу кверцетину на динаміку моторної функції препаратів м’язової смужки кишки.

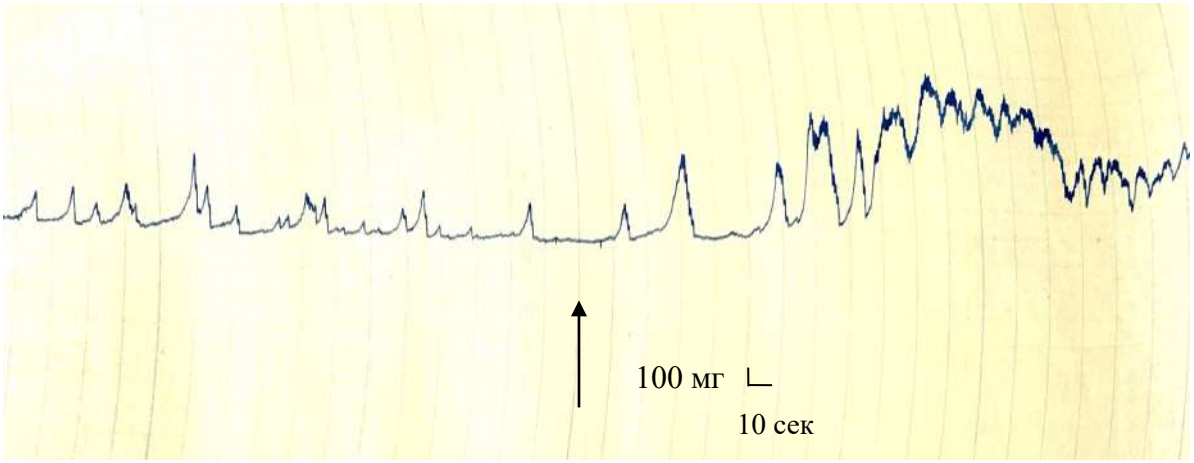


Рисунок 3.8 – Крива оригінального запису зміни скоротливої активності препарату м’язової смужки товстої кишки під впливом кверцетину; стрілкою позначено момент уведення кверцетину у перфузійний розчин

Як видно з таблиць 3.2 – 3.3 і рис. 3.8, під впливом кверцетину відбувається значне посилення моторики препаратів товстої кишки, яке виражається у суттєвому зростанні як амплітуди, так і частоти базальної і спонтанної фазної рухової активності. Латентний період розвитку реакції на кверцетин був коротшим за дію хлориду амонію і складав 1 – 1,5 хв, ефект від застосування кверцетину також був довшим порівняно з ефектами NH_4Cl і досягав 11 – 13 хв.

Варто відзначити, що зміни базальних рухів препаратів стінки товстої кишки після дії біофлавоноїду були наступними. Так, амплітуда базальних скорочень зросла на 61,78% (з 31,4 мг [16,7; 45,5] до 50,8 мг [27,3; 75,4], $p<0,05$), натомість, частота цих скорочень недостовірно змінилася з 0,5 Гц [0,27; 0,73] до 0,66 Гц [0,35; 0,95]. Зовсім інша картина характеризує динаміку спонтанних скорочень, зміна параметрів яких набула статистичної значущості. Так, амплітуда спонтанних рухів після дії кверцетину зросла з 675,6 мг [387,1; 974,5] до 1344,1 мг [694,6; 2008,7] – на 98,95% ($p<0,05$), а частота – на 175,0% ($p<0,05$), з 0,2 Гц [0,11; 0,28] до 0,55 Гц [0,29; 0,79].

У таблицях 3.2 – 3.3 і на рисунку 3.9 представлені результати дослідження впливу кофеїну на динаміку моторної функції препаратів м’язової смужки кишки.

Як видно з таблиць 3.2 – 3.3 і рис. 3.9, під впливом кофеїну відбувається значне посилення моторики препаратів товстої кишки, яке виражається у суттєвому зростанні як амплітуди, так і частоти базальної і спонтанної фазної рухової активності. Латентний період розвитку реакції на кофеїн був коротшим за дію хлориду амонію і кверцетину та складав 30 – 40 сек, ефект від застосування кофеїну також був довшим порівняно з ефектами NH_4Cl і кверцетину і досягав 15 – 20 хв.

Базальна рухова активність препаратів товстої кишки після дії кофеїну змінилася значніше порівняно з впливом кверцетину. Показники базальних рухів кишки після впливу кофеїну зросли з 31,4 мг [16,7; 45,5] до 61,7 мг [31,8; 91,7] – на 96,49% ($p<0,05$). Динаміка частоти цих скорочень була наступною – зміна з 0,5 Гц [0,27; 0,73] до 0,74 [0,39; 1,1] – на 48%.

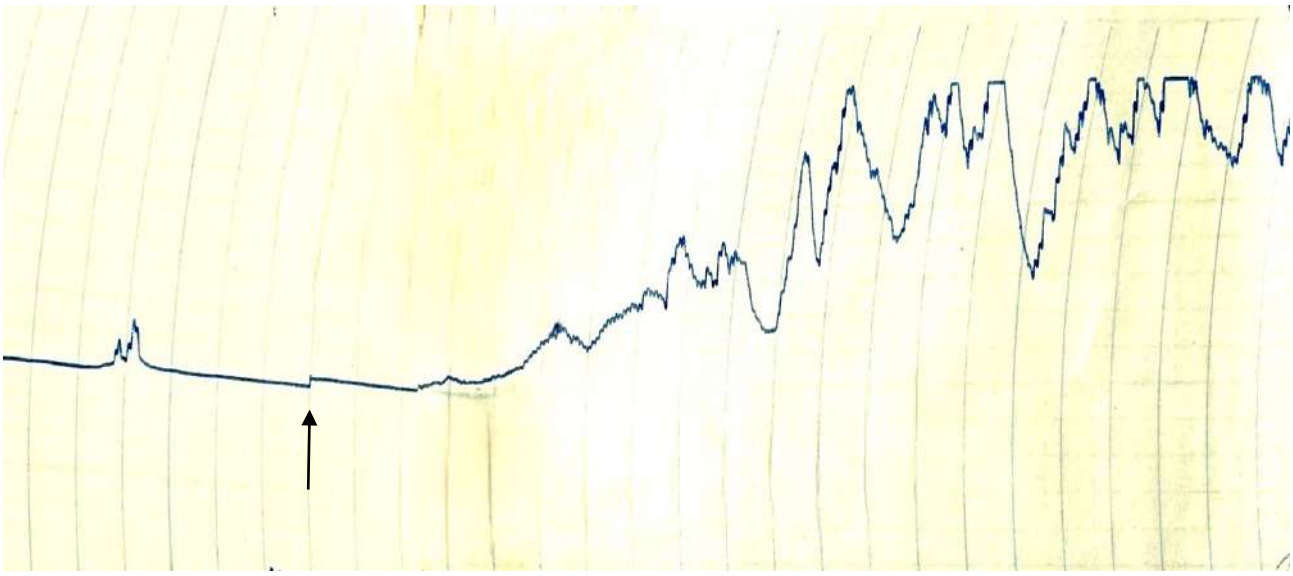


Рисунок 3.9 – Крива оригінального запису зміни скоротливої активності препарату м’язової смужки товстої кишки під впливом кофеїну; стрілкою позначено момент уведення кофеїну у перфузійний розчин

Що стосується змін спонтанної скоротливої активності стінки товстої кишки під впливом кофеїну, то вона була максимальною серед усіх зареєстрованих в наших дослідах. Так, збільшення амплітуди спонтанних скорочень склало 109,55% (з 675,6 мг [387,1; 974,5] до 1415,7 мг [711,2; 2062,5], $p<0,05$), а частоти – з 0,2 Гц [0,11; 0,28] до 0,68 Гц [0,35; 0,97], тобто, 240,0% ($p<0,05$).

Висновки до розділу 3

Встановлено, що всі обрані для дослідження біологічно активні речовини виявляють різноспрямований вплив на скоротливу діяльність препаратів м’язової смужки стінки товстої кишки. Виявлено, що флокаліну, форидону, суміші означених речовин і сполуці «С» властиві ефекти зниження рухової активності товстої кишки, а хлорид амонію, кверцетин і кофеїн проявили свою здатність до посилення моторики товстої кишки.

Максимальний ефект за ступенем прояву і тривалості серед речовин-міорелаксантів встановлено у сполуки «С», мінімальний – у флокаліну. Так,

зменшення амплітуди базальних скорочень мязової смужки після дії флокаліну склало 41,4%, а їх частота знизилася на 40,0%. При цьому, параметри амплітуди спонтанних скорочень після впливу флокаліну зменшилися на 42,83% ($p<0,05$), а зниження їх частоти склало 30,0%. На відміну від цього, ефекти сполуки «С» були більш значними - амплітуда базальних скорочень знижувалася на 85,03% ($p<0,05$), а показники частоти базальних рухів - на 78,0%. При застосуванні сполуки «С» базальна рухова діяльність іноді припинялася повністю. Амплітуда спонтанних скорочень при цьому знижувалася на 93,66% ($p<0,05$), а частота – на 85,0% ($p<0,05$).

Серед стимуляторів рухової функції товстої кишки максимальна ефективність була притаманна кофеїну, мінімальна і найменш тривала – хлориду амонію. Так, динаміка базальної моторної активності після дії хлориду амонію не відрізнялася статистично вірогідною достовірністю, амплітуда скорочень зросла на 47,1%, частота - на 24,0%. Амплітуда спонтанних рухів препаратів кишки після уведення Е510 зросла з 77,71% ($p<0,05$), а їх частота - 115,0% ($p<0,05$). Дія кофеїну була більш потужною. Так, амплітуда базальних рухів кишки зросла на 96,49% ($p<0,05$), а їх частота – на 48,0% ($p<0,05$). Що стосується змін спонтанної скоротливої активності стінки товстої кишки під впливом кофеїну, то вона була максимальною серед усіх зареєстрованих в наших дослідах - збільшення амплітуди цих скорочень склало 109,55% ($p<0,05$), а частоти – 240,0% ($p<0,05$).

Результати цього розділу представлені у роботах автора [320, 322].

РОЗДІЛ 4
ВПЛИВ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН НА СЕКРЕТОРНУ АКТИВНІСТЬ ТУЧНИХ КЛІТИН

Сучасних літературних відомостей щодо реактивних змін ТК ШКТ під впливом БАР вкрай мало. Тому, представляє безумовний інтерес дослідження динаміки секреторної активності мастоцитів в умовах нашого експерименту. Досліджували зміни секреції тучних клітин під впливом обраних речовин в двох умовах - in vivo та in vitro.

4.1 Вплив біологічно активних речовин на секреторну активність тучних клітин поверхневої фасції живота в умовах in vivo

Результати дослідження секреторної функції мастоцитів ПФЖ щурів під впливом обраних для роботи БАР в умовах in vivo представлені в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1 – Вплив біологічно активних речовин на секреторну активність тучних клітин поверхневої фасції живота in vivo

препарат	**ІД, %**	**Ступінь дегрануляції мастоцитів, %**		
		I	II	III
контроль, n=28	29,2±2,7	68,1±6,7	22,3±2,1	9,6±0,8
флокалін, n=29	29,8±2,8	67,8±6,6	22,5±2,1	9,7±0,8
форидон, n=31	30,5±2,9	67,6±6,8	22,7±2,2	9,7±0,9
суміш флокаліну і форидону, n=27	31,1±2,9*	67,2±6,6	22,9±2,2	9,9±0,9
розчин NH_4Cl, n=29	30,9±2,8	66,1±6,6	24,1±2,2	9,8±0,8
кверцетин, n=32	26,4±2,4*	73,9±5,9*	18,2±1,5*	7,9±0,5*
кофеїн, n=30	25,8±2,3*	70,1±6,9	20,5±2,1	9,4±0,9

Примітка. * – різниця статистично значуща ($p<0,05$) порівняно зі значенням контрольної групи.

Примітка 1. 1 – мастоцити.
Примітка 2. 2 – поодинокі гранули мастоцита.
Примітка 3. 3 – ядро мастоцита.
Примітка 4. 4 – фібробласт.
Примітка 5. 5 – адипоцит.
Примітка 6. 6 – колагенові і еластинові волокна.

Рисунок 4.1 – Мастоцити поверхневої фасції живота умовах in vivo, контрольний зразок. Зб.:х1000, зафарб. толуїдиновий синій

Як видно з таблиці 4.1, препарати контрольної групи ПФЖ в умовах in vivo характеризуються індексом дегрануляції 29,2±2,7%, тобто, приблизно третина наявних у кожному препараті мастоцитів знаходиться в стані активного екзоцитозу. Детальний аналіз ступенів дегрануляції тучних клітин контрольних препаратів свідчить, більша частина мастоцитів в стані активної секреції характеризуються I ступенем дегрануляції – таких клітин 68,1±6,7%. Мастоцитів з II ступенем дегрануляції значно менше - 22,3±2,1%; кількість тучних клітин у стані III ступеня дегрануляції є найменшою серед усіх інших – усього 9,6±0,8%.

На рис. 4.1 представлено контрольний зразок мікропрепарату поверхневої фасції живота. Дослідження морфофункціонального стану мастоцитів ПФЖ

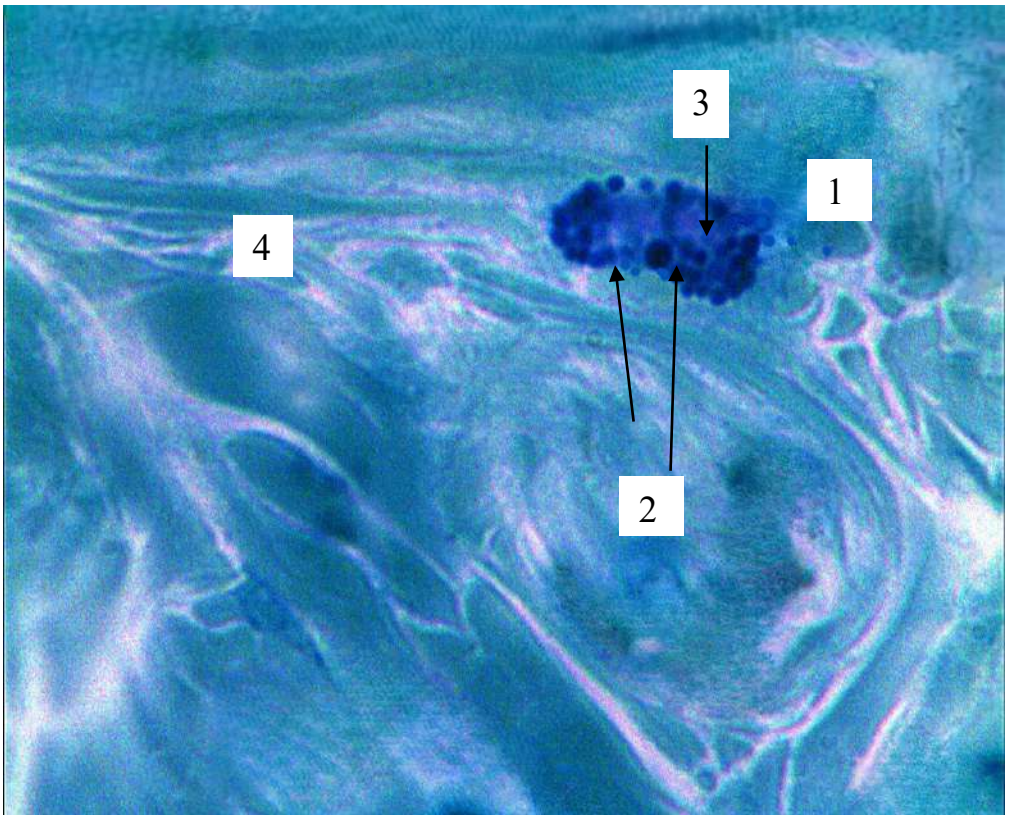
контрольної групи in vivo є важливим для розуміння базової активності цих клітин у нормальних умовах, а також для подальшого порівняння з експериментальними зразками. Представлений на гістологічному препараті контрольний зразок (рис. 4.1) демонструє характерні ознаки мастоцитів пухкої сполучної тканини. Клітини мають овальну форму з чіткими контурами, що свідчить про цілісність клітинної мембрани. Цитоплазма мастоцитів рівномірно заповнена гранулами, які чітко забарвлені в темно-синій колір. Ядра мастоцитів добре окреслені і зберігають свою структуру.

Цитоплазма не демонструє ознак масивного вивільнення гранул, що могло б свідчити про активну секрецію. На препараті видно лише поодинокі секреторні гранули. Вивільнення секреторних речовин є мінімальним, що відповідає першій стадії дегрануляції, коли більшість гранул ще зберігаються в межах клітини. Згідно з даними, наведеними в таблиці 4.1, індекс дегрануляції мастоцитів у контрольній групі для ПФЖ в умовах in vivo становить 37,4±3,2%, що свідчить про низький рівень секреторної активності порівняно з іншими тканинами, такими, як брижа.

На зображенні 4.1 також видно адипоцит, який знаходиться біля мастоцитів і є основною клітиною жирової тканини. Він має типовий вигляд великої клітини з світлим центром і ядром, зміщеним до периферії. Також видно колагенові та еластичні волокна, які утворюють структуру сполучної тканини і забезпечують механічну підтримку для мастоцитів і адипоцитів. Фібробласт, присутній у тканині, відповідає за синтез колагену і підтримку міжклітинного матриксу.

Відсутність явних ознак активації або патологічних змін у мастоцитах відображає нормальний стан клітин. Це дозволяє використовувати його як основу для подальшого порівняння з іншими зразками, які піддавалися впливу обраних для дослідження БАР. Таким чином, представлений препарат демонструє нормальну морфологію мастоцитів у ПФЖ на початковій стадії дегрануляції, а також інші структури пухкої сполучної тканини, що підтримують стабільність оточуючих клітин і тканин.

У наступній частині експериментів ми досліджували вплив флокаліну на секреторну активність мастоцитів ПФЖ в умовах in vivo, що відображено у таблиці 4.1 і на рисунку 4.2.



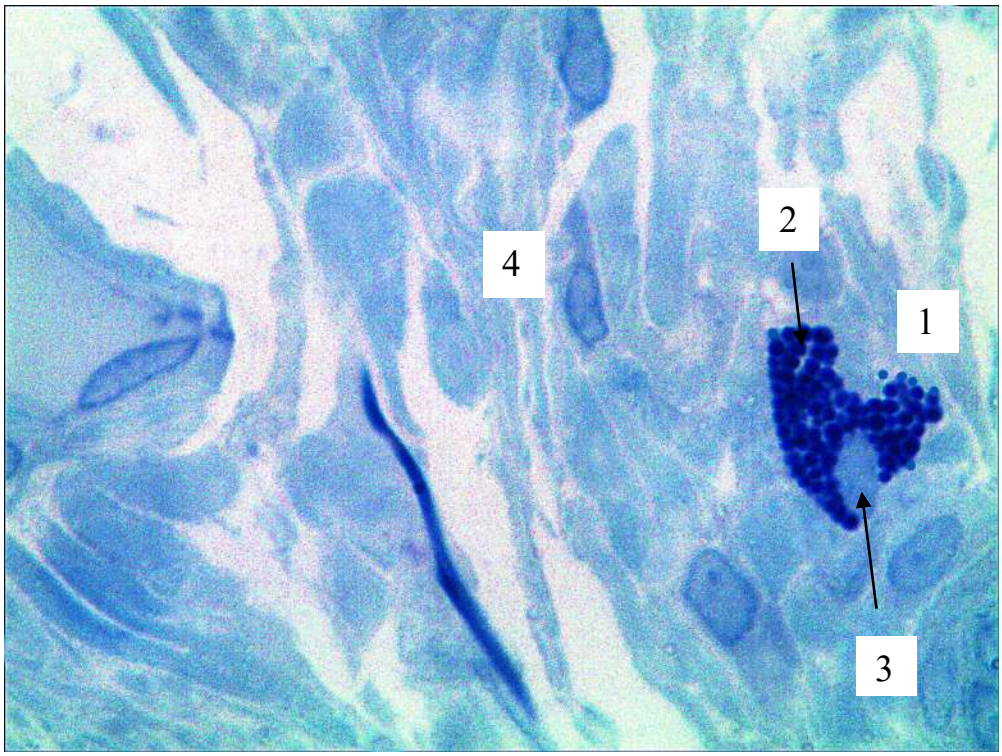
Примітка 1. 1 – мастоцити.
Примітка 2. 2 – поодинокі гранули мастоцита.
Примітка 3. 3 – ядро мастоцита.
Примітка 4. 4 – волокна пухкої сполучної тканини.

Рисунок 4.2 – Мастоцити поверхневої фасції живота умовах in vivo під впливом флокаліну. Зб.:х1000, зафарб. толуїдиновий синій

Як випливає з таблиці 4.1, вплив флокаліну на секреторну діяльність ТК ПФЖ в експерименті in vivo не призводив до статистично вірогідних змін. На тлі впливу цієї речовини відбулося незначне зростання індексу дегрануляції мастоцитів, яке склало 2,05% (без статистично значущої різниці з контрольною групою). Достовірних змін у динаміці ступеней дегрануляції ТК під дією флокаліну також зареєстровано не було, незначно збільшувалася кількість ТК з II і III ступенем дегрануляції, на тлі зниження кількості ТК з I ступенем дегрануляції.

Як видно з рис. 4.2, на гістологічному мікропрепараті представлений мастоцит, оточений характерними гранулами, що є ознакою початкового етапу дегрануляції. Гранули зберігаються в цитоплазмі клітини і забарвлені в темно-синій колір. Згідно з результатами цієї серії досліджень, флокалін викликає помірну активацію дегрануляції. Це підтверджується тим, що більшість гранул залишається всередині клітини, а лише незначна їх кількість вивільняється у позаклітинний простір. Навколо мастоцита видно волокна пухкої сполучної тканини, які забезпечують структурну підтримку для клітин сполучної тканини. Вони забарвлені у світло-блакитний колір і мають волокнисту структуру. Збереження їхньої цілісності свідчить про відсутність масивного запалення або руйнування тканини внаслідок дегрануляції мастоцитів. Таким чином, мікропрепарат на рис. 4.2 демонструє першу стадію дегрануляції мастоцитів під впливом флокаліну. Активація процесу вивільнення гранул є частковою, і більшість гранул зберігаються всередині цитоплазми клітини, що свідчить про помірний вплив флокаліну на мастоцити ПФЖ в умовах in vivo.

У наступній частині експериментів ми досліджували вплив форидону на секреторну активність мастоцитів ПФЖ в умовах in vivo, що відображено у таблиці 4.1 і на рисунку 4.3. Застосування в експерименті розчину форидону в умовах in vivo призводить до зростання дегрануляції тучних клітин ПФЖ, так само, як і у випадку флокаліну. Індекс дегрануляції мастоцитів збільшується при цьому на 4,45% порівняно зі значенням контрольної групи. Цей ефект виявляється дещо вищим, ніж у флокаліну, але без достовірно значущої відмінності порівняно з препаратами контролю. Варто зазначити, що зниження секреторної активності ТК під впливом форидону не супроводжувалося змінами у ступенях дегрануляції мастоцитів – кількість клітин з I, II і III ступенями дегрануляції статистично вірогідно не відрізнялася від референтних значень контролю.



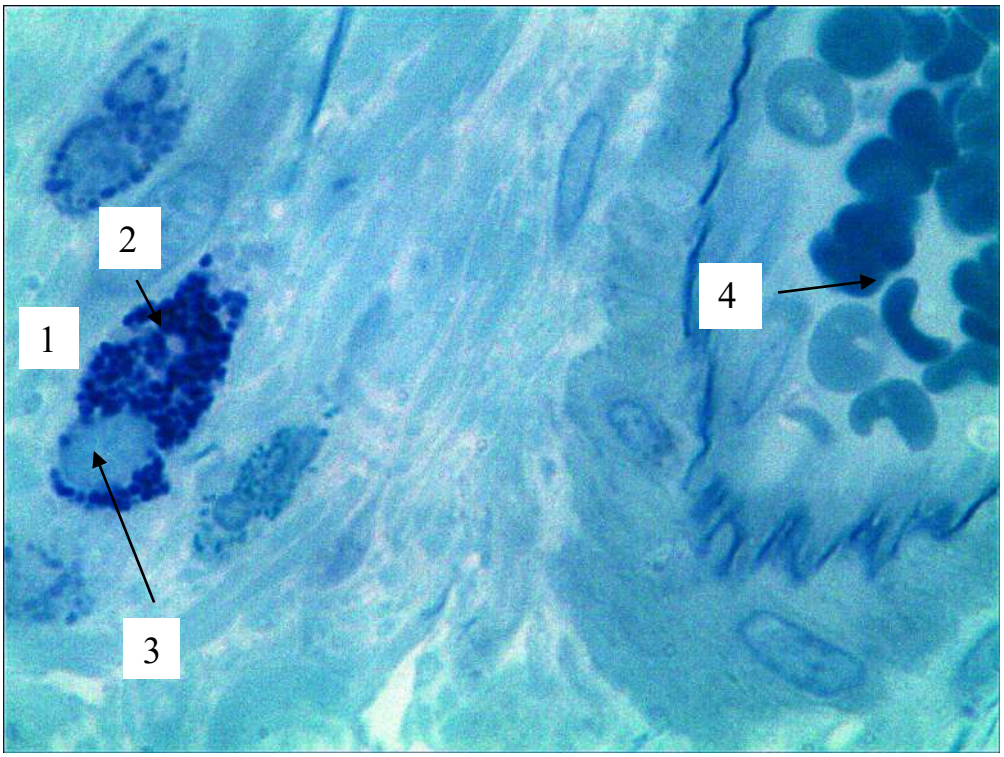
Примітка 1. 1 – мастоцити.
Примітка 2. 2 – гранули мастоцита.
Примітка 3. 3 – ядро мастоцита.
Примітка 4. 4 – волокна пухкої сполучної тканини.

Рисунок 4.3 – Мастоцити поверхневої фасції живота умовах in vivo під впливом форидону. Зб.:х1000, зафарб. толуїдиновий синій

Мастоцити ПФЖ in vivo під впливом форидону (рис. 4.3) демонструють характерні зміни, пов'язані з активацією процесу дегрануляції, що підтверджується наданими у таблиці 4.1 даними. Форидон є стимулятором дегрануляції, що викликає вивільнення гранул з медіаторами. На мікрофотографії 4.3 видно мастоцит, цитоплазма якого містить численні гранули. Ядро мастоцита добре окреслене і зберігає свою цілісність, що вказує на те, що клітина не зазнала пошкодження. Гранули мастоцита ще залишаються всередині клітини, проте частина їх уже вивільняється у міжклітинний простір, що свідчить про початкову стадію дегрануляції. Вплив форидону викликає підвищення індексу дегрануляції, хоча цей процес є відносно помірним. За даними нашого дослідження, індекс дегрануляції мастоцитів ПЖК після впливу форидону зріс на 5,29%, що підтверджує його стимулюючий вплив на секреторну активність ТК. Окрім мастоцита, на препараті видно колагенові та

еластичні волокна, які забезпечують підтримку сполучної тканини. Вони зберігають свою структуру, що свідчить про відсутність масивного запалення або руйнування тканини. Відсутність значної кількості вивільнених гранул у міжклітинному просторі підтверджує, що процес дегрануляції знаходиться на початковій стадії. Таким чином, представлений на рис. 4.3 препарат демонструє мастоцит ПФЖ в умовах in vivo під впливом форидону, де спостерігається перша стадія дегрануляції з помірною секреторною активністю.

У наступній частині експериментів ми досліджували вплив суміші флокаліну і форидону на секреторну активність мастоцитів ПФЖ в умовах in vivo, що відображено у таблиці 4.1 і на рисунку 4.4.



Примітка 1. 1 – мастоцити.
Примітка 2. 2 – гранули мастоцита.
Примітка 3. 3 – ядро мастоцита.
Примітка 4. 4 – еритроцити.

Рисунок 4.4 – Мастоцити поверхневої фасції живота умовах in vivo під впливом суміші флокаліну і форидону. Зб.:х1000, зафарб. толуїдиновий синій

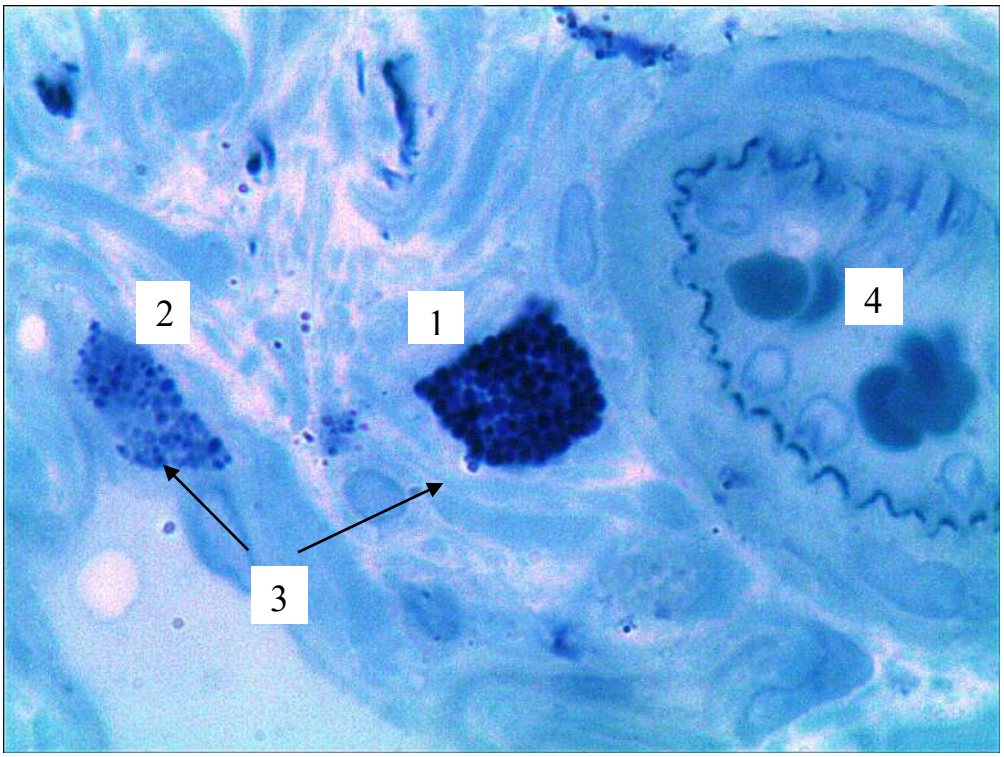
Як видно з таблиці 4.1, вплив суміші флокаліну і форидону на секрецію ТК ФЖ в умовах in vivo призводив до статистично вірогідного збільшення

кількості дегранульованих ТК – на тлі впливу суміші препаратів відбулося зростання ІД мастоцитів, яке склало 6,51% ($p<0,05$). Втім, достовірних змін у співвідношенні ступеней дегрануляції ТК під дією суміші флокаліну і форидону зареєстровано не було - незначно зростала кількість мастоцитів з II і III ступенями дегрануляції, на тлі зниження кількості ТК з I ступенем дегрануляції. Ефект від впливу суміші флокаліну і форидону на секрецію ТК був вищим, аніж в кожного препарата окремо.

Як видно з рис. 4.4, мастоцити ПФЖ in vivo під впливом суміші флокаліну та форидону демонструють активацію процесу дегрануляції, що підтверджується наданими у табл. 4.1 дослідницькими даними. На гістопрепараті чітко видно мастоцит, який містить численні гранули, забарвлені в темно-синій колір. Чітко проглядається ядро мастоцита, наявність значної кількості вивільнених гранул вказує на II стадію дегрануляції. ІД мастоцитів під впливом суміші флокаліну та форидону значно зріс у порівнянні з контролем. Це вказує на те, що суміш цих двох речовин сприяє більш вираженій секреції медіаторів запалення, ніж кожна з обох речовин окремо. Згідно з дослідженням, ІД у таких умовах збільшився на 12,6% ($p<0,05$), що свідчить про синергетичний вплив флокаліну та форидону. На зображенні 4.4 присутні колагенові та еластичні волокна, що оточують мастоцит і забезпечують структурну підтримку тканини. Ці волокна зберігають свою цілісність і не зазнають значних змін під час дегрануляції. Крім того, видно еритроцити, які знаходяться в кровоносній судині, стінки якої сформовані ендотеліоцитами. Кровоносні судини залишаються інтактними, що вказує на нормальний кровотік і відсутність патологічного процесу в цій ділянці тканини. Таким чином, представлений на рис. 4.4 мікропрепарат демонструє активну дегрануляцію мастоцитів під впливом суміші флокаліну та форидону; процес дегрануляції при цьому не досяг своєї максимальної інтенсивності, про що свідчить наявність більшої частини гранул всередині клітини.

У наступній серії експериментів ми досліджували вплив розчину NH_4Cl на секреторну активність мастоцитів ПФЖ щурів в умовах in vivo, що відображено у таблиці 4.1 і на рисунку 4.5. Як випливає з табл. 4.1,

застосування в досліді розчину NH_4Cl в умовах in vivo призводить до збільшення ступеня дегрануляції ТК поверхневої фасції живота. ІД мастоцитів при цьому статистично достовірно зростає на 5,82% ($p<0,05$) порівняно з референтними величинами контролю. Втім, означене збільшення кількості ТК у стані активної секреції не супроводжувалося суттєвими змінами у балансі ступенів їх дегрануляції – кількість ТК з I, II і III ступенями дегрануляції статистично не відрізнялося від значень контрольної групи.



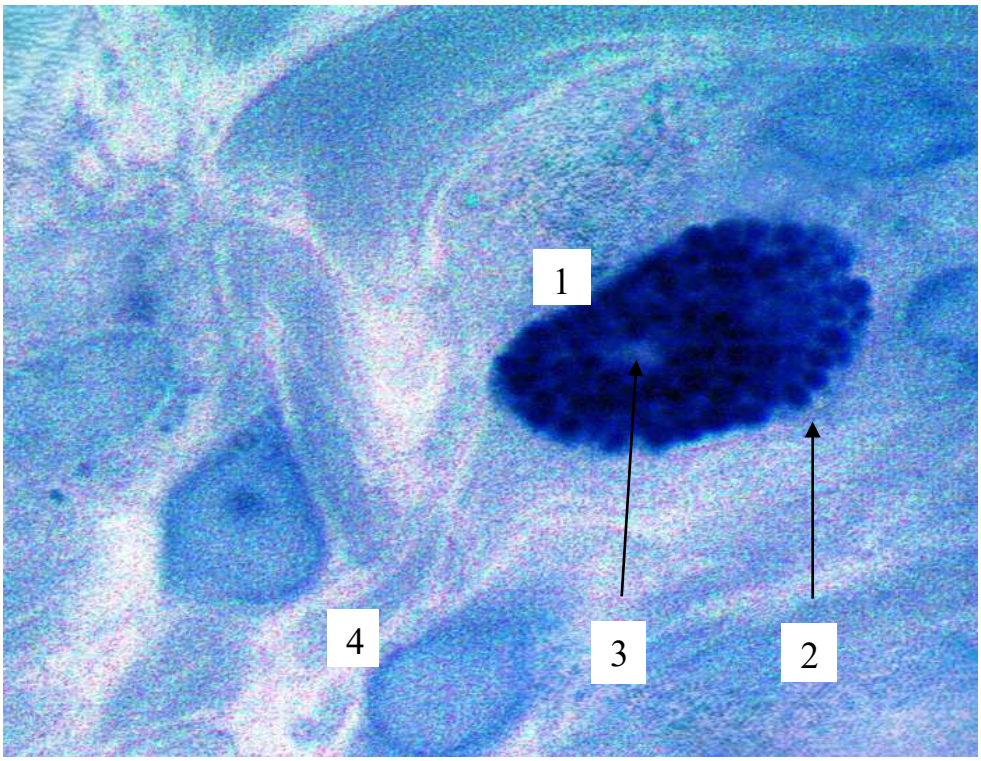
Примітка 1. 1 – мастоцит в I ступені дегрануляції.
Примітка 2. 2 – мастоцит в II ступені дегрануляції.
Примітка 3. 3 – гранули мастоцита.
Примітка 4. 4 – еритроцити.

Рисунок 4.5 – Мастоцити поверхневої фасції живота умовах in vivo під впливом NH_4Cl. Зб.:х1000, зафарб. толуїдиновий синій

Мастоцити ПФЖ vivo під впливом NH_4Cl на рис. 4.5 демонструють помірну активність дегрануляції. Хлорид амонію використовується як регулятор pH і може впливати на функціонування клітин, включаючи ТК. На рис. 4.5 чітко видно мастоцити в I і II ступенях дегрануляції. Ядро мастоцита чітко окреслене і зберігає свою морфологію, що свідчить про початкову стадію дегрануляції, коли частина гранул ще не вивільнена. Мастоцит 1 знаходиться в

I ступені дегрануляції - за межами клітини поодинокі секреторні гранули, ядра не видно. Мастоцит 2 демонструє помірний ступінь дегрануляції – кількість секреторних гранул за його межами більша, наявні ознаки порушення цілісності мембрани, можна побачити ядро клітини. Навколо ТК колагенові та еластичні волокна, які забезпечують механічну підтримку тканин. Еритроцити, що знаходяться поруч у кровоносній судині, свідчать про наявність активного кровотоку в тканинах. Стінки кровоносної судини зберігають свою структуру, що вказує на відсутність явних ознак патологічних змін кровоносних судин під впливом NH_4Cl. Таким чином, вплив NH_4Cl на мастоцити ПЖК в умовах in vivo призводить до помірної активації дегрануляції.

У наступній серії експериментів ми досліджували вплив кверцетину на секрецію мастоцитів ПФЖ in vivo, що відображено у табл. 4.1 і на рис. 4.6.



Примітка 1. 1 – мастоцити.
Примітка 2. 2 – гранули мастоцита.
Примітка 3. 3 – ядро мастоцита.
Примітка 4. 4 – фібробласт.

Рисунок 4.6 – Мастоцит поверхневої фасції живота умовах in vivo під впливом кверцетину. Зб.: х1000, зафарб. толуїдиновий синій

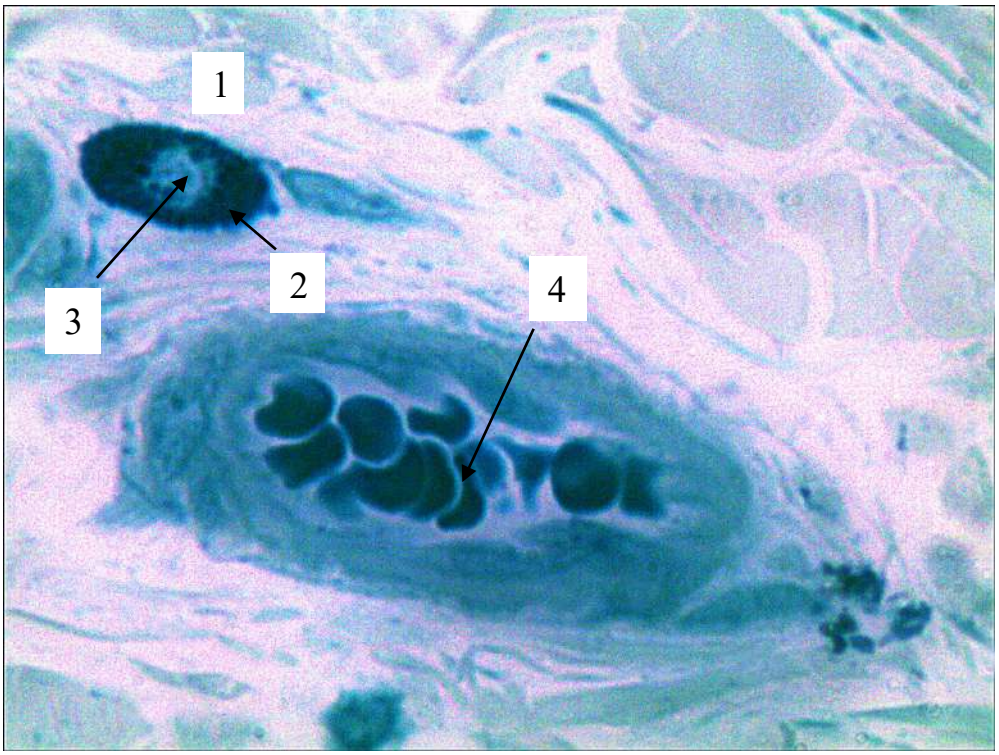
Як видно з таблиці 4.1, кверцетин в умовах in vivo спричиняє зниження секреції ТК в препаратах ПФЖ щурів порівняно з контролем, ІД ТК при цьому зменшувався на 9,59% ($p<0,05$). Змінювалося також співвідношення ступеней дегрануляції ТК – збільшилася кількість ТК з І ступенем дегрануляції (на 8,52%, $p<0,05$); натомість, зменшилася кількість ТК з ІІ і ІІІ ступенем дегрануляції – на 18,39% ($p<0,05$) і на 17,71% ($p<0,05$). Це свідчить про стабілізацію секреції ТК ПФЖ під впливом кверцетину в умовах in vivo.

Як видно з рис. 4.6, мастоцити ПФЖ in vivo під впливом кверцетину демонструють стабілізацію мембран і зниження дегрануляції. На зображенні чітко видно мастоцит овальної форми з чітко окресленими межами клітини, добре проглядається ядро. Гранули в цитоплазмі мастоцитів зберігають свою структуру, що свідчить про низьку активність дегрануляції під впливом кверцетину. Це підтверджується тим, що більшість гранул залишаються всередині клітин, а вивільнення медіаторів майже не спостерігається. Навколо мастоциту наявні колагенові та еластичні волокна, які забезпечують структурну підтримку тканин. Фібробласти, які також присутні на зразку, виконують функцію синтезу колагену і підтримки структури міжклітинної матриці. Таким чином, під впливом кверцетину спостерігається стабілізація структури мембран мастоцитів і зниження дегрануляції, що підтверджується збереженням гранул всередині клітин і відсутністю значного вивільнення медіаторів запалення.

У наступній серії експериментів ми досліджували вплив кофеїну на секрецію мастоцитів ПФЖ in vivo, що відображено у таблиці 4.1 і на рисунку 4.7. Як видно з табл. 4.1, застосування розчину кофеїну в умовах in vivo призводить до зниження дегрануляції тучних клітин ПФЖ. Індекс дегрануляції ТК зменшується при цьому на 11,64%, з достовірно значущою відмінністю порівняно з препаратами контрольної групи ($p<0,05$). Варто зазначити, що зниження секреції ТК під впливом кофеїну не супроводжувалося змінами у ступенях дегрануляції мастоцитів – кількість клітин з І, ІІ і ІІІ ступенями дегрануляції статистично вірогідно не відрізнялася від референтних значень контролю.

Мастоцити ПФЖ in vivo під впливом кофеїну демонструють стабілізацію

плазматичних мембран і зниження процесів дегрануляції. На представленому зразку (рис. 4.7) видно мастоцит, цитоплазма якого містить численні гранули. Ці гранули зберігають свою структуру, поза межами клітини – лише поодинокі гранули, що вказує на I стадію дегрануляції. Ядро мастоцита чітко окреслене і зберігає морфологічну цілісність. Наявна на рис. 4.7 гістологічна картина підтверджує дані, наведені у табл. 4.1, і свідчить про дію кофеїну як стабілізатора секреторної активності мастоцитів ПФЖ.



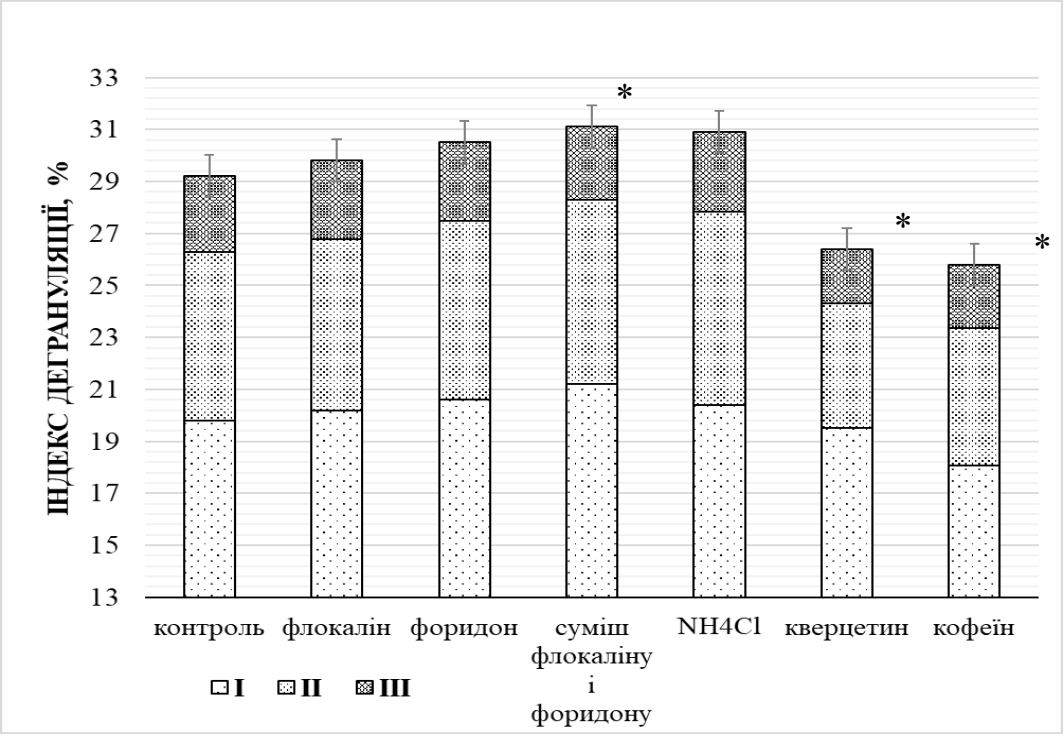
Примітка 1. 1 – мастоцит.
Примітка 2. 2 – гранули мастоцита.
Примітка 3. 3 – ядро мастоцита.
Примітка 4. 4 – еритроцити.

Рисунок 4.7 – Мастоцит поверхневої фасції живота умовах in vivo під впливом кофеїну. Зб.:х1000, зафарб. толуїдиновий синій

Окрім мастоцитів, на препараті видно еритроцити, які перебувають у кровоносній судині, стінки якої сформовані ендотеліальними клітинами. Також чітко проглядається наявність волокон пухкої сполучної тканини, які забезпечують збереження механічної підтримки тканин. Таким чином, вплив кофеїну на мастоцити ПФЖ в умовах in vivo викликає помірне зниження

секреторної активності тучних клітин з частковим вивільненням гранул.

Загальна динаміка впливу обраних для експерименту БАР представлена на рис. 4.8. Як видно з рис. 4.8, дослідження динаміки секреції ТК в умовах нашого експерименту засвідчило наявність впливу усіх обраних для експерименту речовин на процеси екзоцитозу мастоцитів ПФЖ в умовах in vivo. Нами встановлено наявність стимулюючого впливу флокаліну, форидону, суміші означених речовин, а також хлориду амонію, на процеси дегрануляції мастоцитів. Максимальний ефект стимуляції дегрануляції тучних клітин в умовах нашого дослідження був зафіксований при застосуванні суміші флокаліну і форидону - індекс дегрануляції мастоцитів збільшився на 12,6% ($p<0,05$). Найменший ефект зареєстровано при застосуванні флокаліну.



Примітка. *– статистично вірогідно ($p<0,05$) порівняно зі значенням контрольної групи.

Рисунок 4.8 – Динаміка секреторної активності мастоцитів ПФЖ в умовах in vivo

Зареєстрований нами ефект кверцетину і кофеїну на функціональну активність ТК відрізнявся прямо протилежним характером змін – під дією

означених речовин ІД і ступень дегрануляції ТК зазнавали суттєвого зниження. Варто відмітити, що ефект кофеїну переважав за вплив кверцетину. Так, індекс дегрануляції мастоцитів при дії кофеїну зменшується на 11,64% ($p<0,05$).

4.2 Вплив біологічно активних речовин на секреторну активність тучних клітин брижі в умовах in vivo

У цій частині нашого експерименту ми вивчали вплив обраних для дослідження БАР на секрецію мастоцитів брижі в умовах in vivo. Результати означеної серії досліджень представлені в таблиці 4.2 і на рис. 4.9 – 4.15.

Як видно з таблиці 4.2, препарати контрольної групи брижі в умовах in vivo характеризуються ІД = 35,9±3,4%, тобто, трохи більше третини наявних у кожному препараті ТК знаходиться в стані активного екзоцитозу.

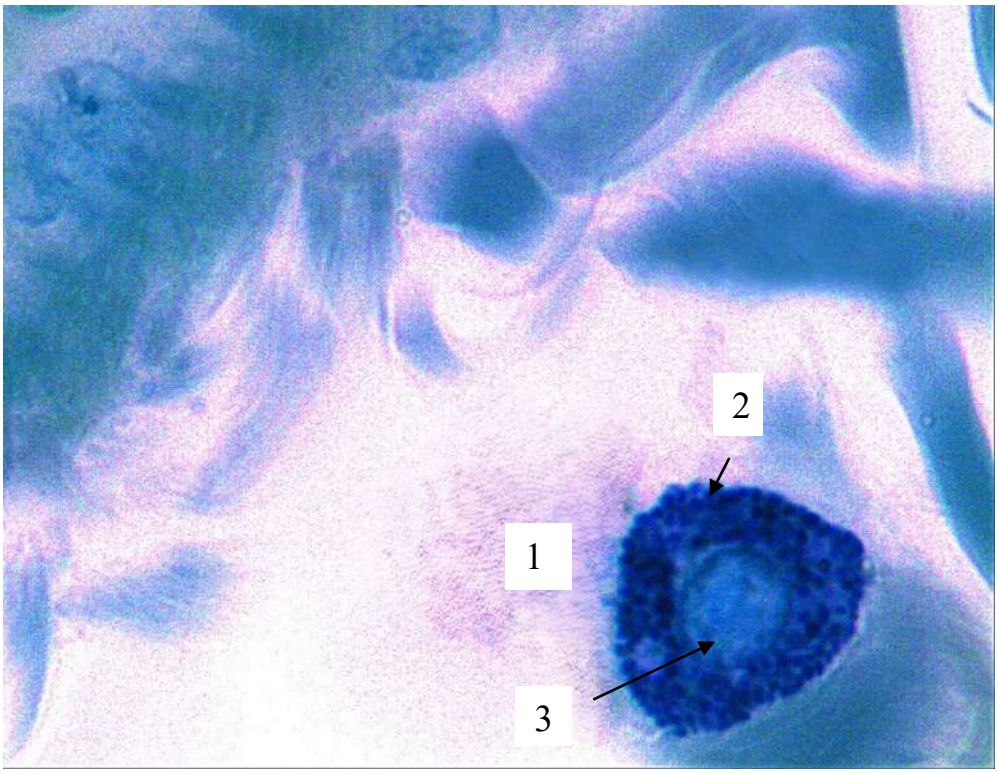
Таблиця 4.2 – Вплив біологічно активних речовин на секреторну активність тучних клітин брижі in vivo

препарат	**ІД, %**	**Ступінь дегрануляції мастоцитів, %**		
		I	II	III
контроль, n=29	35,9±3,4	80,3±8,2	13,2±1,4	6,5±0,5
флокалін, n=28	37,4±3,6	79,9±8,1	13,4±1,2	6,7±0,6
форидон, n=31	37,8±3,6	79,6±8,0	13,6±1,2	6,8±0,6
суміш флокаліну і форидону, n=30	38,8±3,7*	79,2±8,2	13,9±1,3	6,9±0,6
розчин NH_4Cl, n=32	38,2±3,5*	79,4±8,2	13,8±1,3	6,8±0,5
кверцетин, n=29	30,8±2,9*	87,2±8,4*	8,6±0,7*	4,2±0,4*
кофеїн, n=31	30,7±3,1*	81,6±8,0	12,1±1,1	6,3±0,5

Детальний аналіз ступенів дегрануляції мастоцитів контрольних препаратів свідчить, більша частина мастоцитів знаходиться в I ступені дегрануляції – таких клітин 80,3±8,2%. Мастоцитів з II ступенем дегрануляції значно менше - 13,2±1,4%; кількість тучних клітин у стані III ступеня

дегрануляції є найменшою серед усіх інших – усього 6,5±0,5%. Як випливає з табл. 4.1. і.4.2, у тварин контрольної групи секреторна активність тучних клітин брижі є більш вищою порівняно з мастоцитами ПФЖ.

На рис. 4.9 представлено контрольний зразок мікропрепарату брижі щура.



Примітка 1. 1 – мастоцит.
Примітка 2. 2 – гранули мастоцита.
Примітка 3. 3 – ядро мастоцита.

Рисунок 4.9 – Мастоцит брижі в умовах in vivo, контрольний зразок. Зб.:х1000, зафарб. толуїдиновий синій

Як видно з рис. 4.9, на контрольному зразку брижі щурів in vivo представлено мастоцит на II стадії дегрануляції, про що свідчать характерні морфологічні зміни, які відбуваються на ранніх етапах цього процесу – чітко проглядається ядро клітини, за межами мастоцита – поодинокі секреторні гранули, мембрана клітини не порушена. Ядра мастоциту залишається інтактним, з чіткими межами і без ознак патологічних змін, що свідчить про нормальну функціональну активність клітини, що дозволяє мастоциту зберігати життєздатність під час процесу дегрануляції і бути готовим до наступної активації

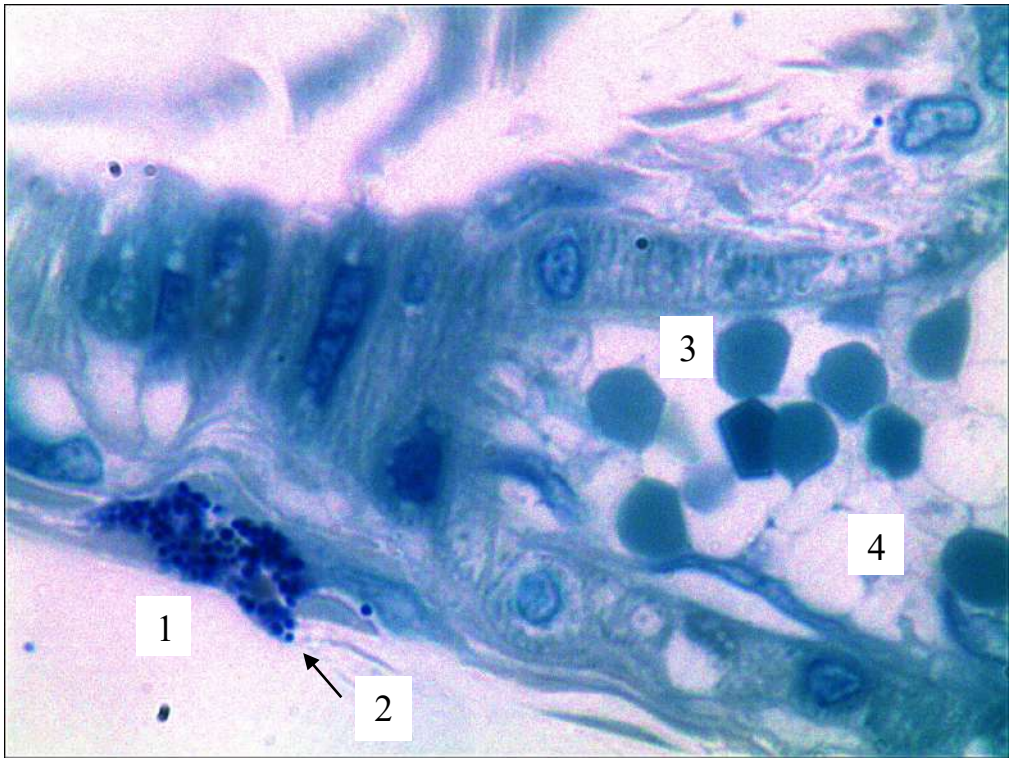
у разі повторної стимуляції. Гранули мастоциту починають поступово переміщуватися до плазматичної мембрани, однак їх масове вивільнення ще не відбулося, що вказує на початкову фазу дегрануляції. Згідно з даними таблиці 4.2 щодо контрольної групи, ІД мастоцитів у брижі щурів становив 35,9% ± 3,4%.

Переважна більшість клітин перебувала на першому ступені дегрануляції — 80,3% ± 8,2%, у той час як кількість клітин з другим ступенем дегрануляції становила 13,2% ± 1,4%, а з третім — лише 6,5% ± 0,5%. Це свідчить про те, що процес дегрануляції у контрольному зразку ще перебуває на початковій стадії, що узгоджується з отриманими морфологічними даними. Таким чином, гістологічна картина, представлена на рис. 4.8, демонструє збереження основних клітинних структур мастоцита та початкові ознаки переміщення секреторних гранул до периферії клітини, що підтверджує дані з таблиці 4.2.

У наступній серії експериментів ми досліджували вплив флокаліну на секрецію ТК брижі в умовах in vivo, що відображено у таблиці 4.2 і на рисунку 4.10. Як видно з таблиці 4.2, вплив флокаліну на секреторну діяльність ТК брижі щурів в експерименті in vivo не призводив до статистично вірогідних змін, хоча ступінь збільшення дегрануляції був вищим, ніж в популяції мастоцитів ПФЖ – на 4,18% порівняно з 2,05% відповідно. Втім, рівня статистичної відмінності з контрольною групою означена динаміка не досягла. Статистично значущих змін ступеней дегрануляції ТК під дією флокаліну у препаратах брижі також зареєстровано не було - незначно збільшувалася кількість ТК з II і III ступенем дегрануляції, на тлі зниження кількості ТК з I ступенем дегрануляції.

Як видно з рис. 4.10, флокалін виступає як стимулятор секреції мастоцитів, що сприяє вивільненню гранул з медіаторами. Мастоцити на зображенні 4.10 демонструють ознаки активної секреції, II стадію дегрануляції – секреторні гранули активно виділяються за межі клітини. Міжклітинна речовина демонструє мінімальні зміни, зберігаючи свою основну структуру, однак, вивільнення медіаторів мастоцитами може впливати на навколишні клітини та тканини, активуючи місцеві імунні та інші реакції. Кровоносні судини дрібного калібру, розташовані поряд з мастоцитами, можуть зазнавати підвищеного навантаження

через їхню активну дегрануляцію та збільшення проникності судин.



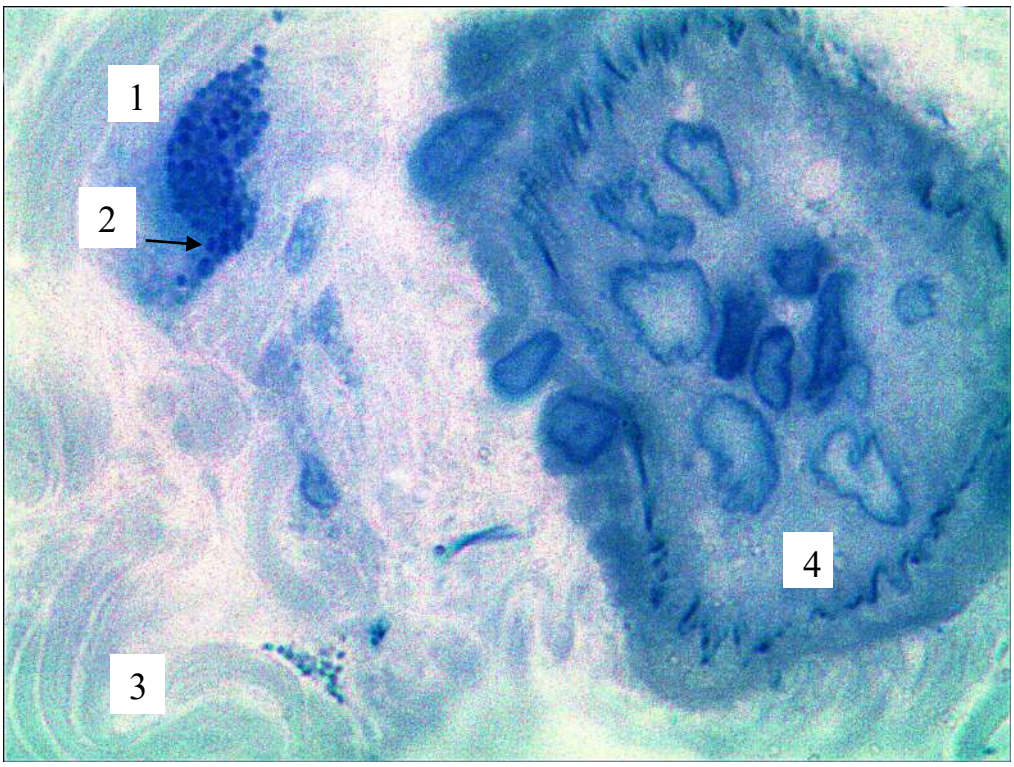
Примітка 1. 1 – мастоцит.
Примітка 2. 2 – гранули мастоцита.
Примітка 3. 3 – лімфоцити.
Примітка 4. 4 – адипоцити.

Рисунок 4.10 – Мастоцит брижі в умовах in vivo під впливом флокаліну. Зб.:х1000, зафарб. толуїдиновий синій

Таким чином, під впливом флокаліну спостерігається стимуляція дегрануляції ТК.

У наступній серії дослідів ми вивчали вплив форидону на секрецію ТК брижі щурів в умовах in vivo, що відображено у таблиці 4.2 і на рисунку 4.11. Застосування в експерименті розчину форидону в умовах in vivo призводить до зростання дегрануляції ТК брижі, так само, як і у випадку флокаліну. ІД ТК збільшується при цьому на 5,29%. Цей ефект виявляється дещо вищим, ніж у флокаліну, але без достовірно значущої відмінності порівняно з контролем. Слід відмітити, що в даному випадку (на препаратах брижі) дія форидону також є більш вираженою, ніж на препаратах ПФЖ. Варто також зазначити, що зниження секреції ТК під впливом форидону не супроводжувалося змінами у ступенях

дегрануляції мастоцитів – кількість клітин з I, II і III ступенями дегрануляції статистично вірогідно не відрізнялася від референтних значень.



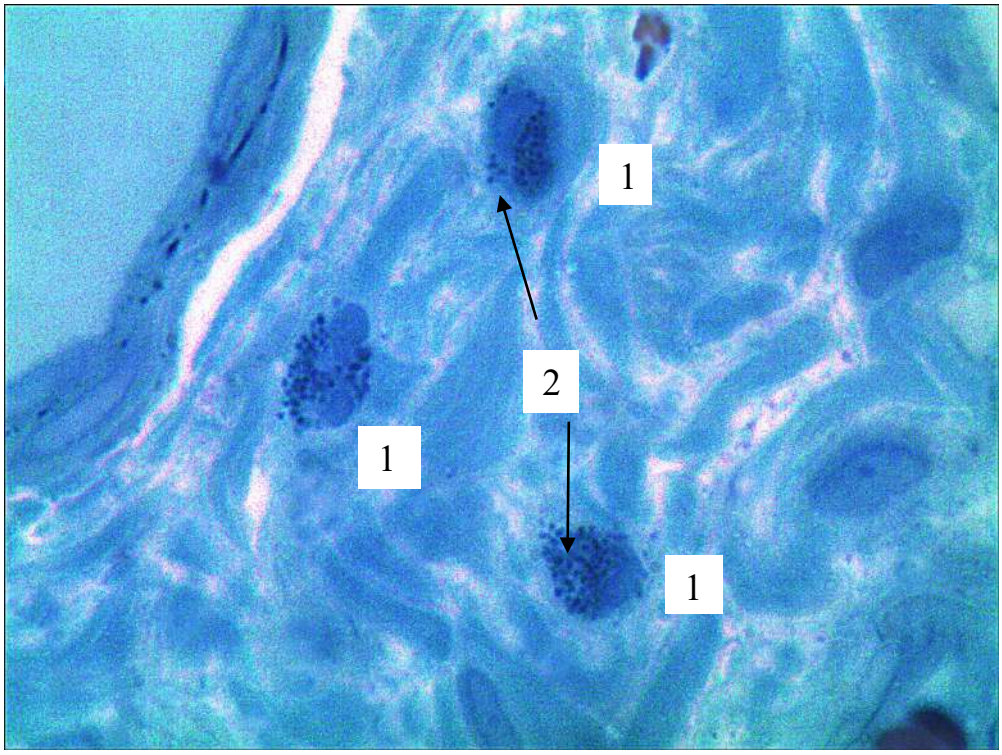
Примітка 1. 1 – мастоцит.
Примітка 2. 2 – гранули мастоцита.
Примітка 3. 3 – волокна пухкої сполучної тканини.
Примітка 4. 4 – макрофаг.

Рисунок 4.11 – Мастоцит брижі в умовах in vivo під впливом форидону. Зб.:х1000, зафарб. толуїдиновий синій

Під впливом форидону в ТК брижі in vivo спостерігалися характерні зміни, пов'язані зі збільшенням дегрануляції. Мастоцит на зображенні 4.11 демонструє характерні ознаки активної дегрануляції. Клітина містить секреторні гранули, які активно вивільняються за межі клітин, що підтверджує стимулюючий вплив форидону. Внутрішньоклітинні гранули мастоцита активно переміщуються до плазмалеми і вивільняються в міжклітинний простір. Міжклітинна речовина на мікропрепараті в цілому зберігає свою структуру і не демонструє явних ознак патологічних змін. Колагенові волокна забезпечують структурну підтримку і залишаються незмінними. Макрофаг, який видно на препараті 4.10, може активуватися у відповідь на дегрануляцію ТК і відігравати роль у фагоцитозі та

очищенні тканини від залишків клітин і медіаторів. Зазвичай макрофаги розташовані поблизу місць активної дегрануляції, що підтверджує їхню участь у місцевій імунній відповіді. Таким чином, форидон виступає в якості стимулятора дегрануляції ТК, що призводить до активного вивільнення секреторних гранул з медіаторами. Згідно з даними табл. 4.2, ІД ТК через дію форидону збільшився на 5,29%, що свідчить про його стимулюючий вплив на секрецію мастоцитів.

У наступній серії експериментів ми досліджували вплив суміші флокаліну і форидону на секреторну активність мастоцитів брижі щурів в умовах in vivo, що відображено у таблиці 4.2 і на рисунку 4.12.



Примітка 1. 1 – мастоцит.
Примітка 2. 2 – гранули мастоцита.

Рисунок 4.12 – Мастоцит брижі в умовах in vivo під впливом суміші флокаліну і форидону. Зб.:х1000, зафарб. толуїдиновий синій

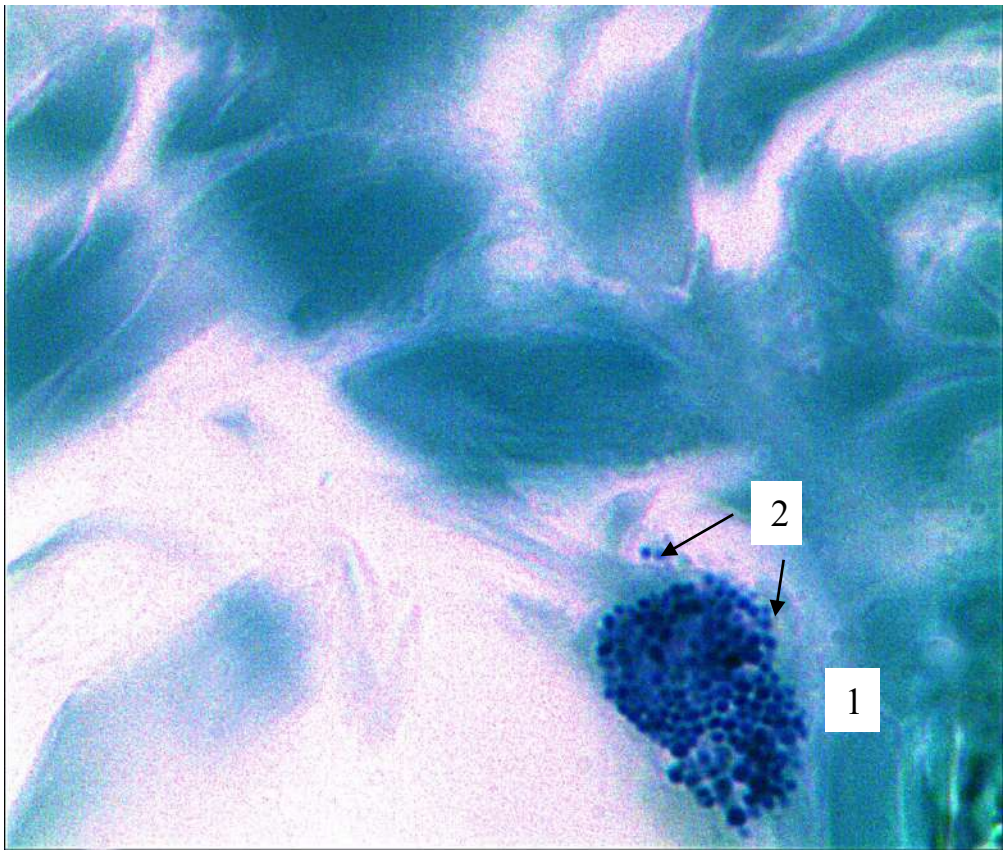
Як видно з таблиці 4.2, вплив суміші флокаліну і форидону на секрецію ТК брижі in vivo призводив до статистично вірогідного збільшення кількості дегранульованих ТК – на тлі впливу суміші препаратів відбулося зростання ІД, яке склало 8,08% ($p<0,05$). Втім, достовірних змін у співвідношенні ступеней дегрануляції ТК під дією суміші флокаліну і форидону зареєстровано не було -

незначно зростала кількість мастоцитів з II і III ступенями дегрануляції, на тлі зниження кількості ТК з I ступенем дегрануляції. Варто підкреслити той факт, що ефект від суміші флокаліну і форидону на секрецію мастоцитів брижі був вищим, аніж в кожної речовини окремо, а також перевищував вплив суміші цих речовин на секреторну діяльність ТК ПФЖ.

Як видно з рис. 4.12, під впливом суміші флокаліну та форидону у мастоцитів брижі щурів in vivo спостерігалося суттєве збільшення дегрануляції, що підтверджується збільшенням ІД порівняно з контролем (табл. 4.2). Мастоцити перебувають у стані активної дегрануляції, гранули переміщуються до периферії клітини і готуються до вивільнення у міжклітинний простір. Це типовий процес для екзоцитозу гранул у III ступені. Таким чином, суміш флокаліну та форидону значна активізує процес дегрануляції ТК.

У наступній серії ми досліджували вплив NH_4Cl на секрецію ТК брижі in vivo, що відображено у таблиці 4.2 і на рисунку 4.13. Застосування NH_4Cl в умовах in vivo призводить до збільшення ступеня дегрануляції тучних клітин брижі щурів (табл. 4.2). ІД мастоцитів при цьому статистично достовірно зростає на 6,41% ($p<0,05$). Втім, означене збільшення кількості ТК у стані активної секреції не супроводжувалося суттєвими змінами у балансі ступенів їх дегрануляції – кількість ТК з I, II і III ступенями дегрануляції статистично вірогідно не відрізнялося від значень контрольної групи. Варто також відмітити той факт, що кількість мастоцитів в стані екзоцитозу in vivo у брижі було більшим, ніж у ПФЖ тому, що ІД тучних клітин брижі зріс на 6,41% порівняно з контролем, а у ПФЖ – на 5,82%.

Дослідження мастоцитів брижі щурів in vivo під впливом розчину NH_4Cl продемонструвало характерні зміни, що свідчать про підвищену активність дегрануляції (рис. 4.13). Використання NH_4Cl призводить до збільшення кількості мастоцитів у стані дегрануляції, що підтверджено на основі ІД, який зріс на 6,41% порівняно з контрольним зразком. Як видно з рис. 4.13, мастоцит зберігає загальну морфологічну цілісність, але гранули починають активно переміщуватися до периферії клітини для вивільнення медіаторів.



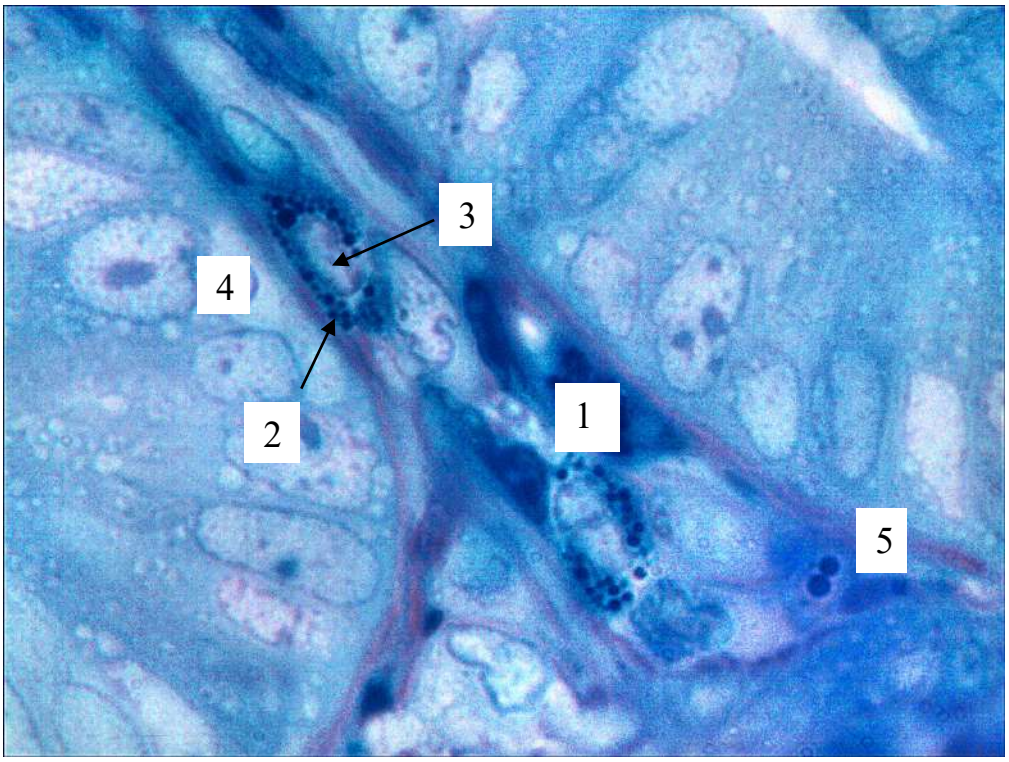
Примітка 1. 1 – мастоцит.
Примітка 2. 2 – гранули мастоцита.

Рисунок 4.13 – Мастоцит брижі в умовах in vivo під впливом NH_4Cl. Зб.:х1000, зафарб. толуїдиновий синій

Гранули зосереджені поблизу мембрани і готуються до вивільнення, а також чітко проглядаються секреторні гранули, вже вивільнені в позаклітинний простір. Це підтверджує дію NH_4Cl як стимулятора дегрануляції. Навколо мастоцита спостерігаються колагенові та еластинові волокна, які зберігають свою структуру і не зазнають значних змін під впливом NH_4Cl. Волокна продовжують виконувати свою підтримуючу функцію, забезпечуючи структурну стабільність тканини. Таким чином, під впливом NH_4Cl спостерігається активізація дегрануляції мастоцитів брижі, що підтверджується збільшенням ІД мастоцитів і переміщенням гранул до периферії клітини.

У наступній серії експериментів ми досліджували вплив кверцетину на секрецію ТК брижі in vivo, що відображено у таблиці 4.2 і на рисунку 4.14. Як видно з таблиці 4.2, кверцетин в умовах in vivo спричиняє зниження секреції мастоцитів в препаратах брижі порівняно з контролем, ІД ТК при цьому

зменшувався на 14,21% ($p<0,05$). Змінювалося також співвідношення ступеней дегрануляції ТК – збільшилася кількість ТК з I ступенем дегрануляції (на 8,59%, $p<0,05$); натомість, одночасно з цим, зменшилася кількість мастоцитів з II і III ступенем дегрануляції – на 34,84% ($p<0,05$) і на 35,38% ($p<0,05$) відповідно. Це свідчить про стабілізацію секреції ТК брижі під впливом кверцетину in vivo.



Примітка 1. 1 – мастоцити в I стадії дегрануляції.
Примітка 2. 2 – гранули мастоцита.
Примітка 3. 3 – ядро мастоцита.
Примітка 4. 4 – мастоцити в II ступені дегрануляції.
Примітка 5. 5 – кровоносна судина мікроциркуляторного русла.

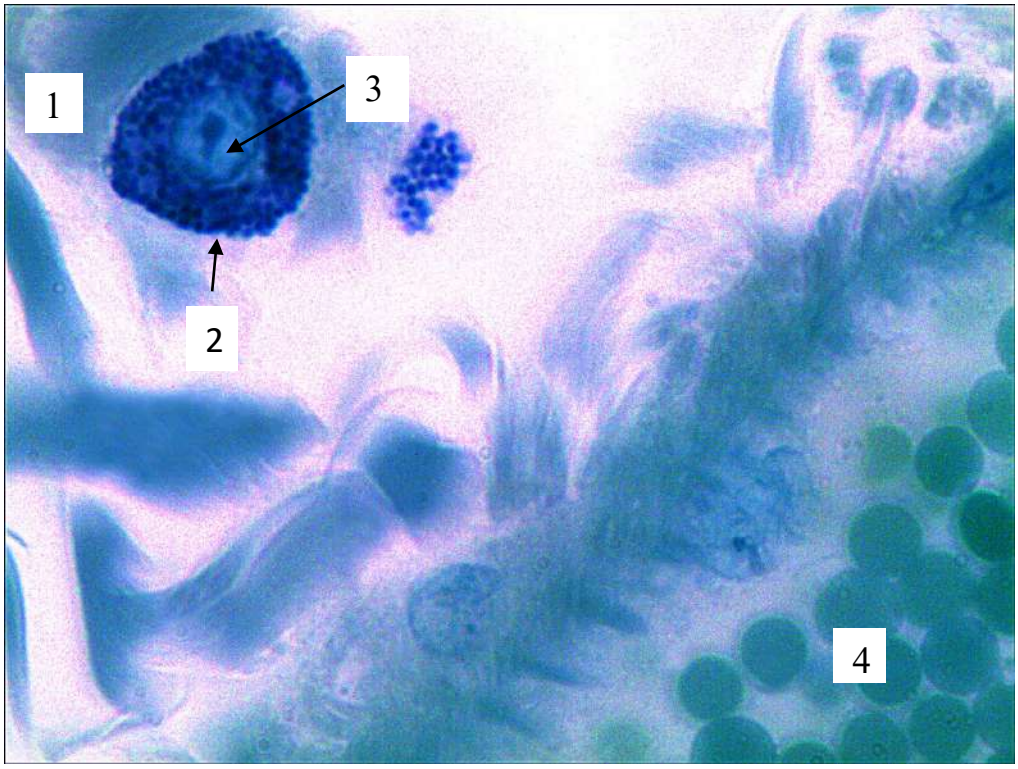
Рисунок 4.14 – Мастоцит брижі умовах in vivo під впливом кверцетину. Зб.:х1000, зафарб. толуїдиновий синій

На мікропрепараті 4.14 наявні мастоцити в I і II ступені дегрануляції, вільних секреторних гранул у позаклітинному просторі не спостерігається. Мастоцити при цьому містять гранули, які не виходять за межі клітин, що підтверджує стабілізуючий вплив кверцетину. Ядра мастоцитів чіткі та інтактні. Гранули всередині ТК залишаються поблизу мембрани, проте їхнє вивільнення зупинене. Це є прямим наслідком дії кверцетину, який гальмує

процес дегрануляції. Міжклітинна речовина в тканині зберігає свою звичайну структуру, не демонструє ознак патологічних змін під впливом кверцетину.

Кровоносні судини дрібного калібру, розташовані в безпосередній близькості до мастоцитів, забезпечують транспорт речовин і підтримують локальну мікроциркуляцію. Відсутність активної секреції ТК зменшує вплив на ці судини та запобігає місцевому запаленню. Таким чином, під впливом кверцетину спостерігається зниження інтенсивності дегрануляції мастоцитів, що свідчить про його роль як стабілізатора секреторної активності ТК.

У наступній серії експериментів ми досліджували вплив кофеїну на секреторну активність мастоцитів брижі щурів в умовах in vivo, що відображено у таблиці 4.2 і на рисунку 4.15.



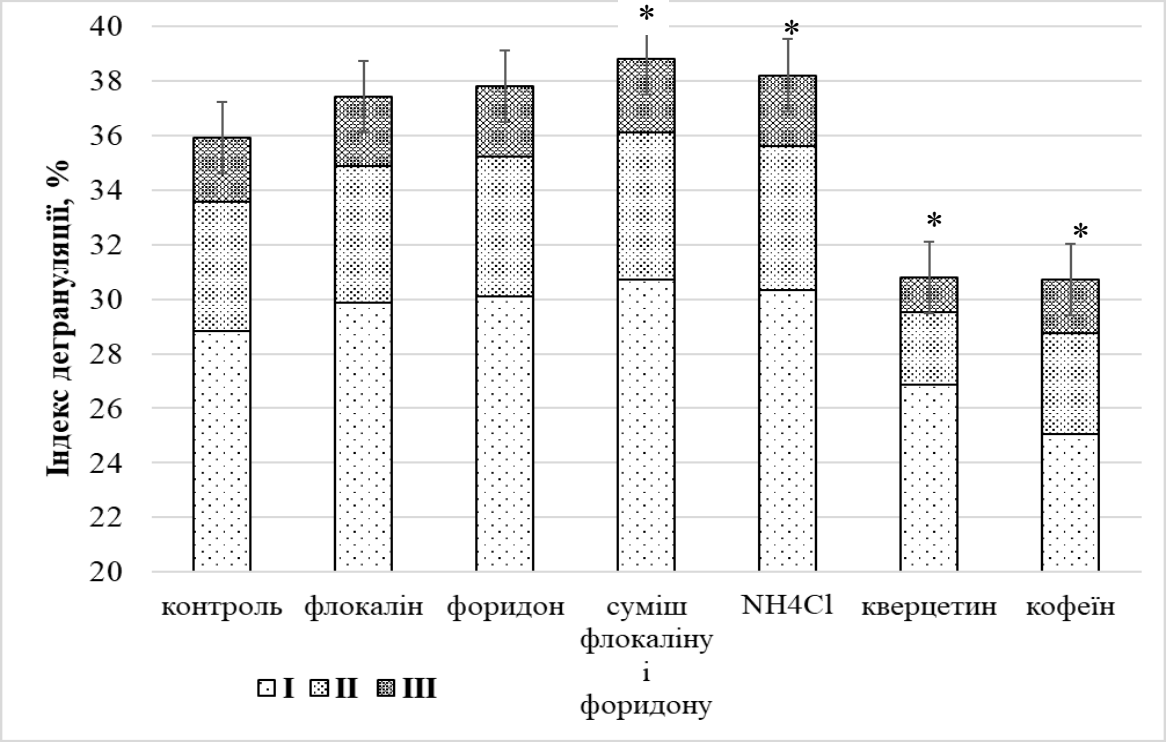
Примітка 1. 1 – мастоцит.
Примітка 2. 2 – гранули мастоцита.
Примітка 3. 3 – ядро мастоцита.
Примітка 4. 4 – еритроцити.

Рисунок 4.15 – Мастоцит брижі в умовах in vivo під впливом кофеїну. Зб.:х1000, зафарб. толуїдиновий синій

Застосування розчину кофеїну в умовах in vivo призводить до зниження секреції ТК брижі щурів. ІД мастоцитів зменшується при цьому на 14,48%, з достовірною відмінністю порівняно з контролем ($p<0,05$). Варто зазначити, що зниження секреції ТК під впливом кофеїну не супроводжувалося змінами у ступенях дегрануляції мастоцитів – кількість клітин з I, II і III ступенями дегрануляції статистично вірогідно не відрізнялася від контролю. Під впливом кофеїну в ТК брижі in vivo спостерігалися характерні зміни, пов'язані зі зменшенням секреції та пригніченням процесу дегрануляції, що свідчить про стабілізаційний вплив кофеїну на ТК. Таке зниження показників дегрануляції означає, що кофеїн діє як інгібітор вивільнення медіаторів мастоцитів.

Мастоцити на препараті 4.15 демонструють морфологічні ознаки стабілізації. Гранули залишаються всередині клітини і не вивільняються в міжклітинний простір. Ядро мастоцита добре проглядається і зберігає свою морфологічну структуру. Поруч із ТК наявні еритроцити в просвіті гемокапіляра. Ця судина обмежена ендотеліальними клітинами, які можуть брати участь у регуляції місцевих запальних процесів, однак під впливом кофеїну їхня взаємодія з ТК зменшується через зниження активності останніх. Колагенові та еластинові волокна, які оточують ТК, зберігають нормальну структуру. Таким чином, під впливом кофеїну відбувається зниження активності мастоцитів, що підтверджується зменшенням ІД та морфологічною картиною. Це свідчить про те, що кофеїн має стабілізуючий ефект на ТК, обмежуючи їхню секрецію та запобігаючи вивільненню медіаторів.

На рис. 4.16 відображено загальну динаміку секреторної активності ТК брижі під впливом обраних БАР в умовах in vivo. Як видно з рис. 4.16, дослідження динаміки секреції ТК засвідчило наявність впливу усіх обраних речовин на процеси екзоцитозу мастоцитів брижі in vivo. Нами встановлено наявність стимулюючого впливу флокаліну, форидону, суміші цих речовин, а також Е510, на процеси дегрануляції ТК. Максимальний ефект при цьому був зафіксований при застосуванні суміші флокаліну і форидону. Найменший ефект зареєстровано при застосуванні флокаліну.



Примітка. * – різниця статистично значуща ($p<0,05$) порівняно зі значенням контрольної групи.

Рисунок 4.16 – Динаміка секреторної активності мастоцитів брижі в умовах in vivo

Статистично значущих відмінностей у зміні ступеней дегрануляції ТК при дії стимуляторів секреції мастоцитів зафіксовано не було.

Ефект від застосування кверцетину і кофеїну на секрецію ТК брижі in vivo відрізнявся прямо протилежним характером змін – під дією цих речовин ІД і секреція ТК зазнавали суттєвого зниження. Ефект кофеїну переважав над впливом кверцетину. Статистично значущих відмінностей у зміні ступеней дегрануляції ТК при дії цих стабілізаторів секреції ТК зафіксовано не було.

4.3 Вплив біологічно активних речовин на секреторну активність тучних клітин поверхневої фасції живота в умовах in vitro

У наступній частині нашого дослідження ми вивчали динаміку секреції ТК поверхневої фасції живота і брижі щурів під впливом обраних БАР в умовах in

vitro. Результати представлені в таблицях 4.3. і 4.4, і на рис. 4.17 – 4.32.

На початку означеної частини експериментів ми вивчали морфофункціональний стан мастоцитів поверхневої фасції живота. Результати представлені у табл. 4.3 і на рис. 4.17 – 4.23.

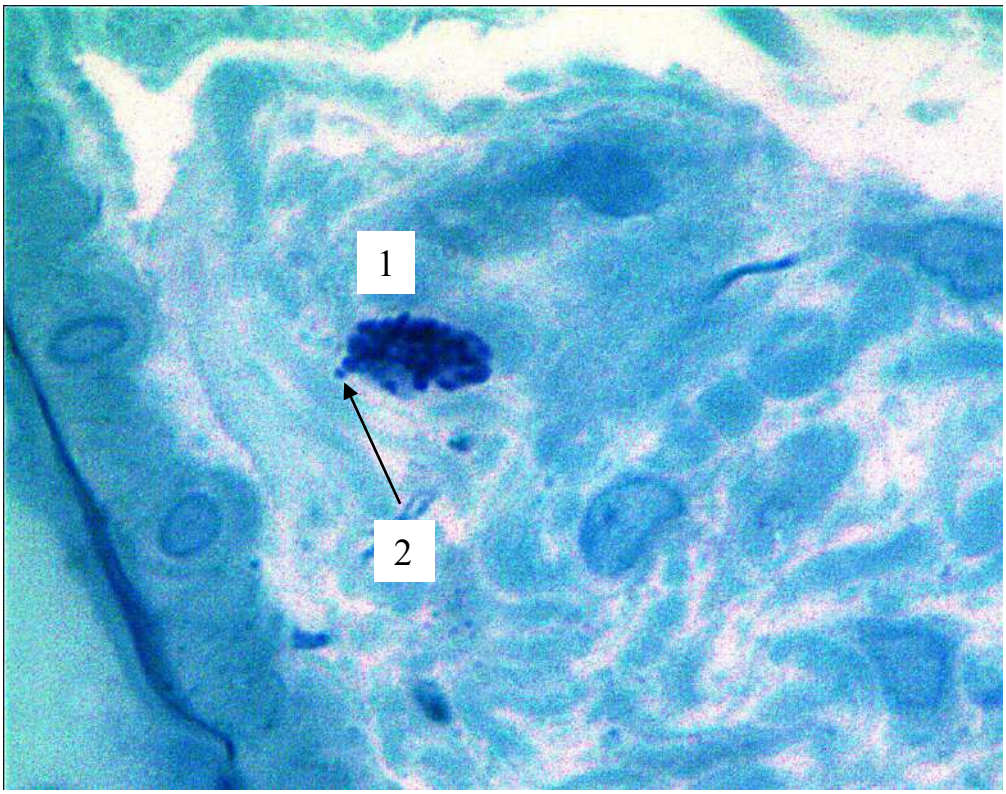
Як видно з таблиці 4.3, препарати контрольної групи поверхневої фасції живота в умовах in vitro характеризуються ІД 37,4±3,2%, тобто, трохи більше третини наявних у кожному препараті мастоцитів знаходиться в стані активного екзоцитозу. Детальний аналіз ступенів дегрануляції тучних клітин контрольних препаратів свідчить, більша частина мастоцитів в стані активної секреції характеризуються І ступенем дегрануляції – таких клітин 53,3±5,3%. Мастоцитів з ІІ ступенем дегрануляції значно менше - 33,6±3,2%; кількість тучних клітин у стані ІІІ ступеня дегрануляції є найменшою серед усіх інших – усього 13,1±1,2%.

Таблиця 4.3 – Вплив біологічно активних речовин на секреторну активність тучних клітин поверхневої фасції живота in vitro

препарат	**ІД, %**	**Ступінь дегрануляції мастоцитів, %**		
		I	II	III
контроль, n=27	37,4±3,2	53,3±5,3	33,6±3,2	13,1±1,2
флокалін, n=29	39,3±3,6	52,7±5,1	33,8±3,2	13,5±1,2
форидон, n=28	39,4±3,8	52,2±5,0	34,1±3,3	13,7±1,3
суміш флокаліну і форидону, n=26	40,9±3,8*	51,2±4,9	34,7±3,3	14,1±1,3*
розчин NH_4Cl, n=25	40,5±3,8*	51,1±4,9	35,0±3,3	13,9±1,3*
кверцетин, n=29	30,8±3,1*	62,5±6,1*	26,9±2,3*	10,6±1,0*
кофеїн, n=30	31,3±3,0*	56,2±5,9	31,1±3,2	12,7±1,2

На рис. 4.17 представлений мікропрепарат контрольної групи ПФЖ in vitro. Дослідження морфофункціонального стану ТК поверхневої фасції живота in vitro є важливим аспектом для розуміння базового стану цих клітин та потенційних змін їх секреції. Контрольний зразок демонструє типовий вигляд

мастоцита в першій стадії дегрануляції, що дозволяє використовувати його як еталон для подальшого порівняння з препаратами експериментальних груп цієї серії. Аналіз мікропрепарату дозволяє виявити характерні ознаки мастоцита на ранній стадії дегрануляції. Клітина має чіткі контури з інтактною плазмалемою, мастоцит зберігає більшість своїх гранул всередині цитоплазми. Секреторні гранули добре помітні, рівномірно заповнюють внутрішньоклітинний простір і майже затуляють собою ядро. В цілому морфологічна картина мікропрепарату 4.17 не демонструє ознак патологічних змін.



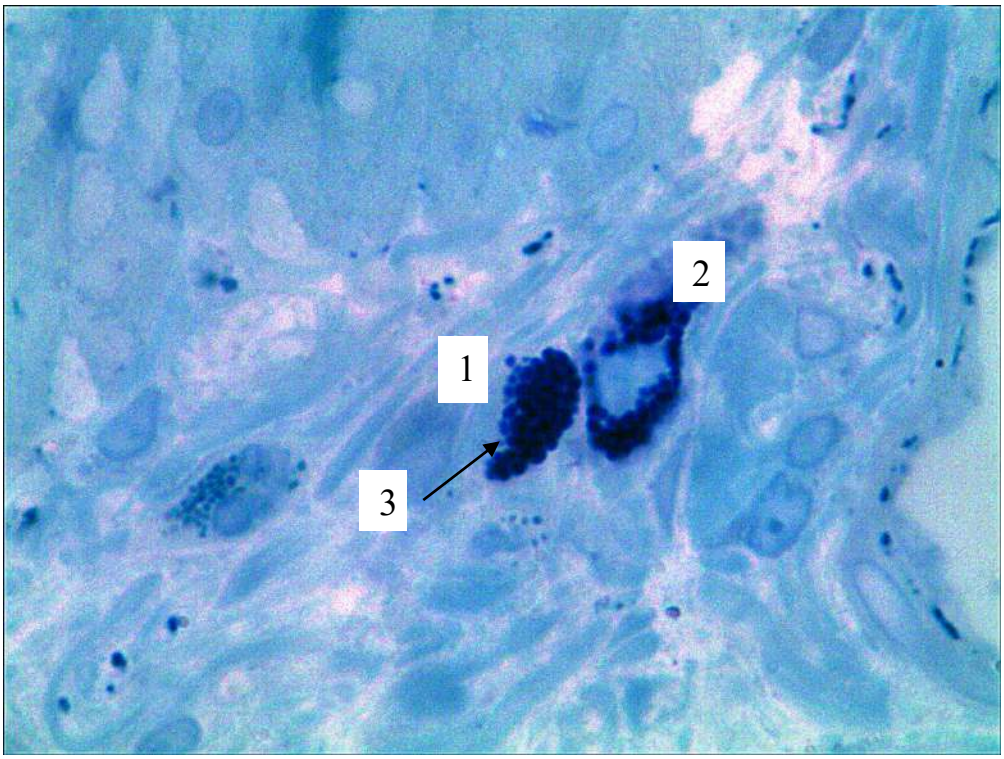
Примітка 1. 1 – мастоцит.
Примітка 2. 2 – гранули мастоцита.

Рисунок 4.17 – Мастоцит поверхневої фасції живота в умовах in vitro, контрольний зразок. Зб.:х1000, зафарб. толуїдиновий синій

Контрольний зразок демонструє збереження цілісності клітини і відсутність активного вивільнення гранул, що підтверджує його статус як базового для подальшого порівняння з експериментальними групами. Згідно з даними табл. 4.3, ІД мастоцитів ПФЖ в контролі in vitro становить 37,4±3,2%,

що є дещо нижчим, ніж у ТК брижі (44,7±4,2%). Це вказує на те, що мастоцити ПФЖ демонструють меншу секреторну активність порівняно з брижовими ТК.

У наступній серії експериментів ми досліджували вплив флокаліну на секрецію ТК ПФЖ в умовах in vitro. Результати - у табл. 4.3 і на рис. 4.18.



Примітка 1. 1 – мастоцит в I ступені дегрануляції.
Примітка 2. 2 – мастоцит в II ступені дегрануляції.
Примітка 3. 3 – гранули мастоцита.

Рисунок 4.18 – Мастоцити поверхневої фасції живота в умовах in vitro під впливом флокаліну. Зб.:х1000, зафарб. толуїдиновий синій

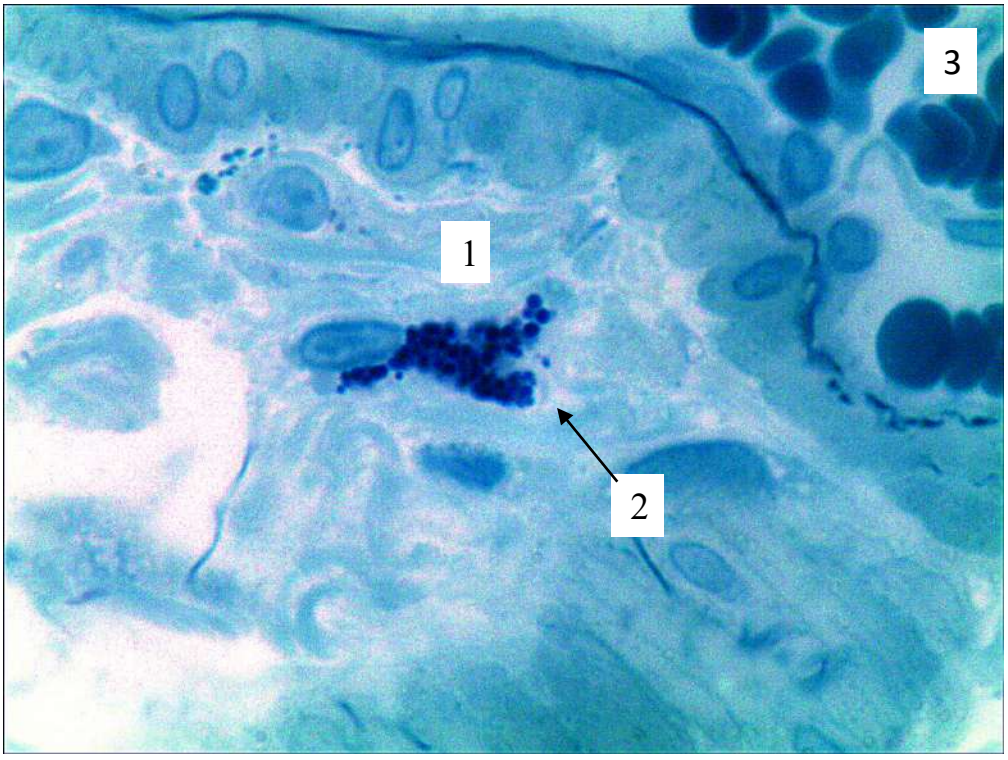
Дія флокаліну в умовах in vitro характеризується незначним активуючим ефектом на секрецію ТК ПФЖ (табл. 4.3), так само, як і на популяції ТК in vivo. Втім, вираженість ефекту флокаліну in vitro була більшою, ніж в дослідах in vivo - ІД ТК в цьому випадку зростав на 5,08%, але без статистично значущої відмінності порівняно з контролем. Статистично значущих змін ступеней дегрануляції ТК під дією флокаліну у препаратах ПФЖ також зареєстровано не було – під дією флокаліну незначно зменшувалася кількість ТК з I ступенем дегрануляції, на тлі збільшення кількості ТК з II і III ступенями дегрануляції.

На рис. 4.18 представлено мікропрепарат ПФЖ в умовах in vitro після впливу флокаліну. Як наведено у табл. 4.3, флокалін сприяє стимуляції дегрануляції ТК, про що свідчить морфологічна картина на рис. 4.18. На зображенні представлено мастоцити в I і II ступенях дегрануляції, в яких чітко проглядаються секреторні гранули як всередині клітин, так і в позаклітинному просторі. Це підтверджує активацію процесу дегрануляції під впливом флокаліну, що демонструє стимулюючий вплив цього препарату на функціональність ТК. Цитоплазма мастоцита 2 виглядає частково розрідженою, чітко проглядається ядро клітини, що є типовою ознакою активації. Навколо ТК можна спостерігати невелику кількість вивільнених гранул. Деякі гранули зберігаються у межах цитоплазми, що вказує на те, що процес вивільнення БАР не є максимально активним. Таким чином, гістологічна картина рис. 4.18 демонструє стимулюючий ефект флокаліну на секрецію мастоцитів ПФЖ. Під впливом флокаліну відбувається часткове вивільнення гранул, яке вказує на активацію дегрануляції, проте її рівень залишається відносно помірним.

У наступній серії експериментів ми досліджували вплив форидону на секреторну активність мастоцитів поверхневої фасції живота щурів в умовах in vitro. Результати представлені у табл. 4.3 і на рис. 4.19. Інкубація препаратів ПФЖ в розчині форидону в умовах in vitro призводить до зростання дегрануляції тучних клітин, так само, як і у випадку флокаліну. Індекс дегрануляції мастоцитів збільшується при цьому на 5,35%. Цей ефект виявляється дещо вищим, ніж у флокаліну, але без достовірно значущої відмінності порівняно з препаратами контрольної групи. Слід відмітити, що в даному випадку дія форидону також є більш вираженою, ніж на препаратах ПФЖ в умовах in vivo. Варто також зазначити, що зростання секреторної активності ТК під впливом форидону не супроводжувалося змінами у ступенях дегрануляції мастоцитів – кількість клітин з I, II і III ступенями дегрануляції статистично вірогідно не відрізнялася від референтних значень контролю.

Мастоцит ПФЖ в умовах in vivo під впливом форидону (рис. 4.19) демонструє ознаки сильного ступеня активації і дегрануляції. На зображенні

чітко видно мастоцит, навколо якого розташовані численні секреторні гранули, частина з яких вже вивільнена у міжклітинний простір, що свідчить про III ступінь дегрануляції. Цитоплазма мастоцита на зображенні виглядає частково розрідженою, що є типовою ознакою активації, коли клітина починає вивільняти свої гранули. При цьому значна кількість гранул все ще залишається всередині клітини, що свідчить про незавершеність процесу дегрануляції.

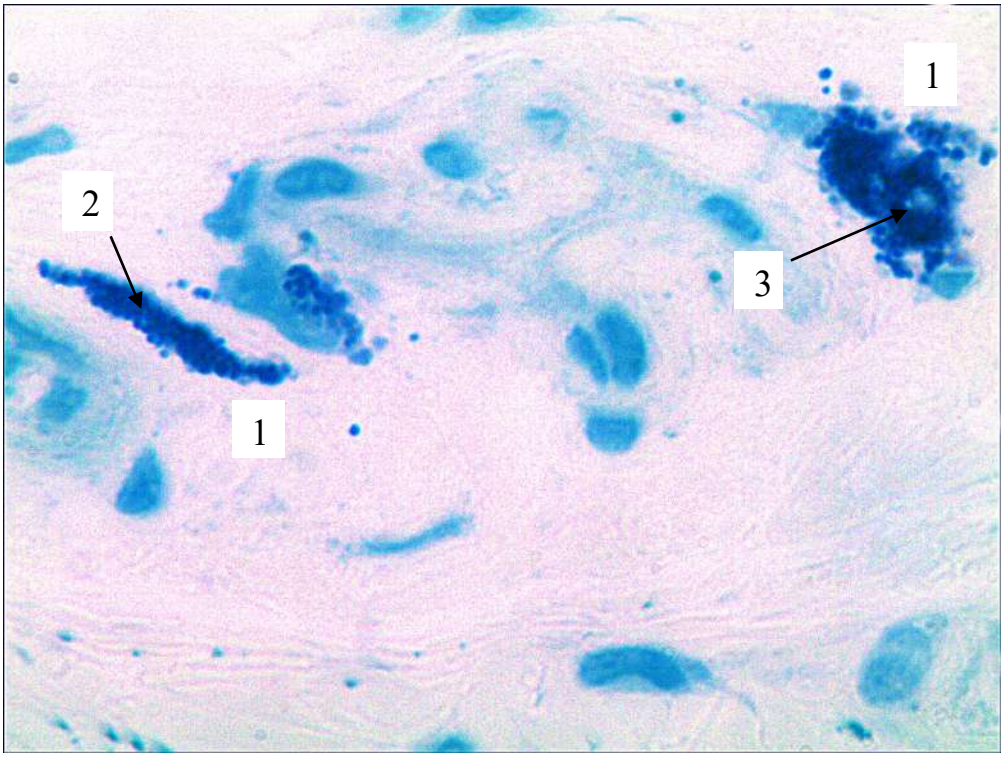


Примітка 1. 1 – мастоцит.
Примітка 2. 2 – гранули мастоцита.
Примітка 3. 3 – еритроцити.

Рисунок 4.19 – Мастоцити поверхневої фасції живота в умовах in vitro під впливом форидону. Зб.:х1000, зафарб. толуїдиновий синій

Ділянка дегрануляції, тобто простір навколо клітини, в який гранули вже вивільнені, є доволі обмеженим. Разом з вищезазначеними гістологічними ознаками це вказує на те, що форидон демонструє помірний вплив на мастоцити і не викликає максимальної дегрануляції тучних клітин. Таким чином, мікропрепарат 4.19 демонструє помірний стимулюючий вплив форидону на секреторну активність мастоцитів ПФЖ in vivo.

У наступній серії експериментів ми досліджували вплив суміші флокаліну і форидону на секреторну активність мастоцитів поверхневої фасції живота щурів в умовах in vitro. Результати представлені у табл. 4.3 і на рис. 4.20.



Примітка 1. 1 – мастоцит.
Примітка 2. 2 – гранули мастоцита.
Примітка 3. 3 – ядро мастоцита.

Рисунок 4.20 – Мастоцити поверхневої фасції живота в умовах in vitro під впливом суміші флокаліну і форидону. Зб.:х1000, зафарб. толуїдиновий синій

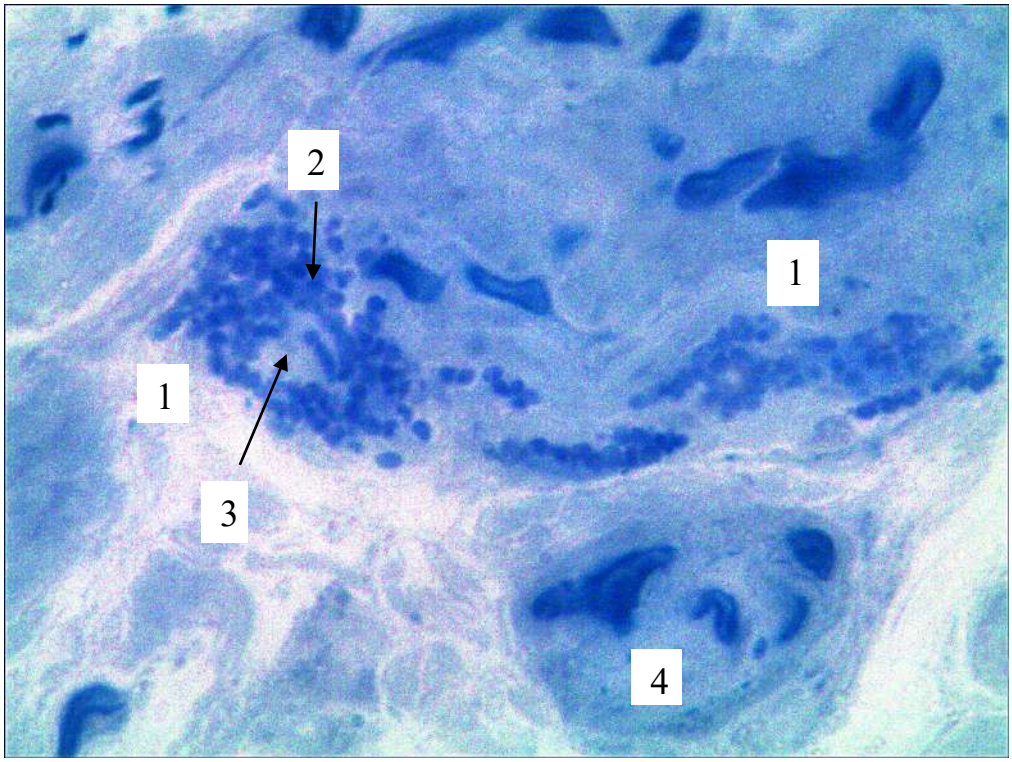
Як видно з таблиці 4.3, вплив суміші флокаліну і форидону на секрецію мастоцитів ПФЖ в умовах in vitro призводив до статистичного достовірного збільшення кількості дегранульованих ТК – на тлі впливу суміші препаратів відбулося зростання ІД мастоцитів, яке склало 9,36% ($p<0,05$). Втім, достовірних змін у співвідношенні ступеней дегрануляції ТК під дією суміші флокаліну і форидону, в більшості випадків зареєстровано не було. Зафіксовано статистично значуще збільшення кількості ТК з III ступенем дегрануляції – на 7,63% ($p<0,05$), в той час як кількість мастоцитів з і I II ступенем дегрануляції зросла недостовірно. Варто підкреслити той факт, що ефект від суміші

флокаліну і форидону на секрецію мастоцитів ПФЖ в умовах in vitro був вищим, аніж в кожного препарата окремо, а також перевищував вплив суміші означених препаратів на секреторну діяльність ТК ПФЖ в умовах in vivo.

Мастоцити ПФЖ in vitro під впливом суміші флокаліну та форидону (рис. 4.20) демонструють характерні зміни, пов'язані зі стимуляцією секреції. На мікрофотографії видно ТК, які перебувають в стані активної дегрануляції (II і III ступень дегрануляції). Цитоплазма клітин заповнена секреторними гранулами, які активно виділяються у позаклітинний простір. Вплив суміші флокаліну і форидону спричиняє значне зростання дегрануляції (на 9,36% - табл. 4.3), що перевищує ефект від застосування кожної з цих речовин окремо. Навколо мастоцита розташовані колагенові та еластичні волокна, які формують підтримуючу структуру сполучної тканини і забезпечують її механічну стійкість під час активного вивільнення БАР. Фібробласти, присутні серед волокон, демонструють морфологічну структуру цих клітин, відповідальних за синтез колагену та інших компонентів позаклітинного матриксу. Загалом, препарат 4.20 демонструє відсутність ознак патологічних змін. Наявність ТК з ознаками сильної дегрануляції під впливом суміші флокаліну та форидону свідчить про їх властивості як потужних стимуляторів секреції тучних клітин.

У наступній серії експериментів ми досліджували вплив NH_4Cl на секреторну активність мастоцитів поверхневої фасції живота щурів в умовах in vitro. Результати відображені у табл. 4.3 і на рис. 4.21. Застосування в досліді розчину NH_4Cl в умовах in vitro призводить до збільшення ступеня дегрануляції тучних клітин ПФЖ. Індекс дегрануляції мастоцитів при цьому статистично достовірно зростає на 8,28% ($p<0,05$) порівняно з референтними величинами контролю (табл. 4.3). Втім, означене збільшення кількості тучних клітин у стані активної секреції не супроводжувалося суттєвими змінами у балансі ступенів їх дегрануляції – кількість ТК з I, II і III ступенями дегрануляції статистично вірогідно не відрізнялося від референтних значень контрольної групи. Варто також відмітити той факт, що кількість мастоцитів ПФЖ в стані активного екзоцитозу в умовах in vitro була більшою, ніж в дослідах in vivo. Про це

свідчить величина зростання індексу дегрануляції ТК ПФЖ, яка в дослідах in vivo складала 5,82% ($p<0,05$), а в умовах in vitro – вже 8,28% ($p<0,05$).



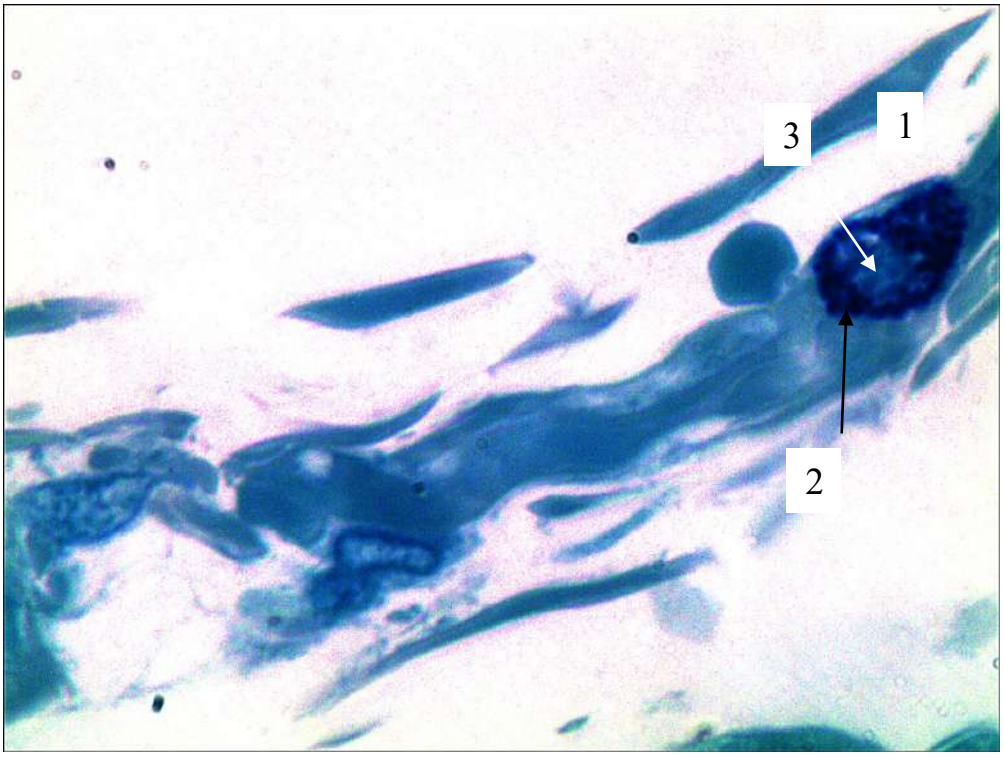
Примітка 1. 1 – мастоцит.
Примітка 2. 2 – гранули мастоцита.
Примітка 3. 3 – ядро мастоцита.
Примітка 4. 4 – макрофаг.

Рисунок 4.21 – Мастоцити поверхневої фасції живота в умовах in vitro під впливом NH_4Cl. Зб.: х1000, зафарб. толуїдиновий синій

На рис. 4.21 представлено мастоцити ПФЖ в умовах in vitro на тлі впливу розчину NH_4Cl. У центрі мікропрепарату можна побачити дві ТК, навколо яких розташовані численні секреторні гранули. Більшість цих гранул вже вийшли за межі клітин та перемістилися у позаклітинний простір. Це є чіткою ознакою активної дегрануляції, спричиненої впливом Е510. Скупчення гранул у міжклітинному просторі свідчить про те, що ТК знаходяться у стані інтенсивної секреції (ІІІ ступінь). Цитоплазма ТК розріджена, що є ознакою дегрануляції. Цілісність плазмалеми порушена внаслідок посиленої дегрануляції. Ділянка навколо ТК заповнена темними гранулами, що підтверджує високий ступінь

дегрануляції. Таким чином, рис. 4.21 демонструє інтенсивний процес дегрануляції мастоцитів ПЖК під впливом Е510 (стимулятора секреції ТК).

У наступній серії експериментів ми досліджували вплив кверцетину на секреторну активність мастоцитів поверхневої фасції живота щурів в умовах in vitro. Результати відображені у таблиці 4.3 і на рис. 4.22.



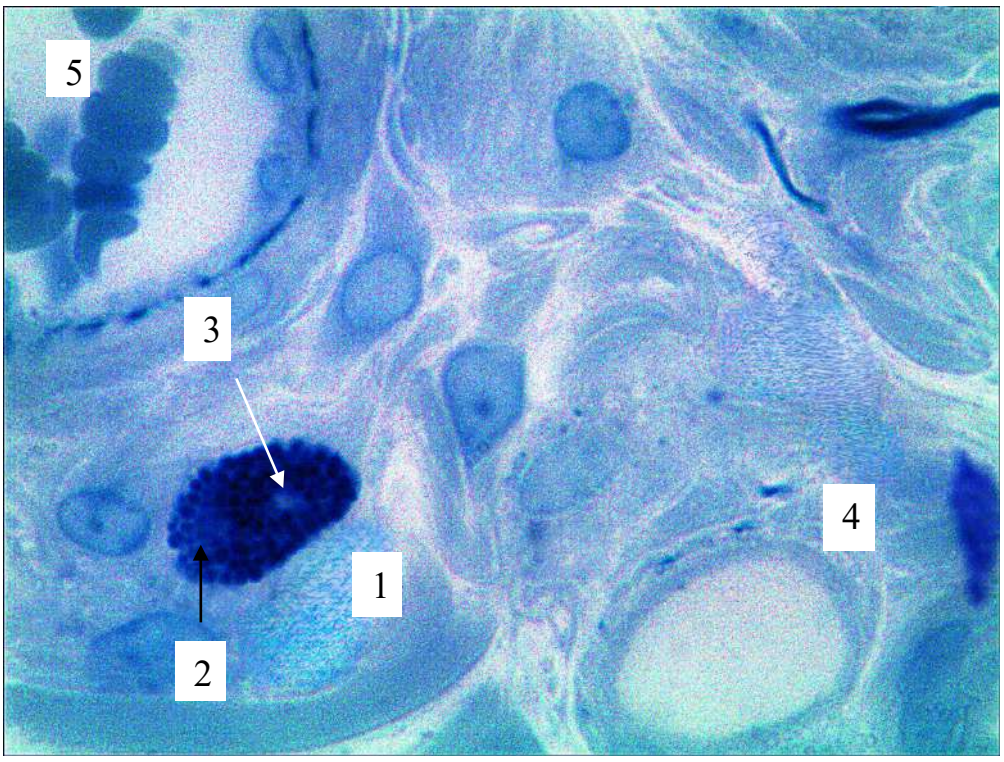
Примітка 1. 1 – мастоцит.
Примітка 2. 2 – гранули мастоцита.
Примітка 3. 3 – ядро мастоцита.

Рисунок 4.22 – Мастоцити поверхневої фасції живота в умовах in vitro під впливом кверцетину. Зб.: х1000, зафарб. толуїдиновий синій

Як видно з таблиці 4.3, кверцетин в умовах in vitro спричиняє зниження секреції ТК в препаратах ПФЖ щурів порівняно з контролем, ІД ТК при цьому зменшувався на 17,65% ($p<0,05$). Змінювалося також співвідношення ступеней дегрануляції ТК – збільшилася кількість ТК з І ступенем дегрануляції (на 17,26%, $p<0,05$); натомість, одночасно з цим, зменшилася кількість ТК з ІІ і ІІІ ступенем дегрануляції – на 19,94% ($p<0,05$) і на 19,08% ($p<0,05$). Це свідчить про стабілізацію секреції ТК ПФЖ під впливом кверцетину в умовах in vitro.

На зображенні 4.22 представлено мастоцит ПФЖ в умовах in vitro після застосування кверцетину. Наявна на мікропрепараті тучна клітина відрізняється щільною структурованою цитоплазмою з великою кількістю секреторних гранул. Майже всі вони залишаються всередині клітини, що свідчить про стабільний стан мастоцита і відсутність ознак активного екзоцитозу під впливом кверцетину. Ядро клітини добре помітне та не деформоване, що також свідчить про стабільний стан мастоцита. Збережені в цитоплазмі секреторні гранули і їх відсутність у позаклітинному просторі вказують на те, що кверцетин інгібує екзоцитоз медіаторів з ТК у міжклітинний простір.

У наступній серії ми досліджували вплив кофеїну на секреторну активність ТК ПФЖ in vitro. Результати наведені у таблиці 4.3 і на рис. 4.23.



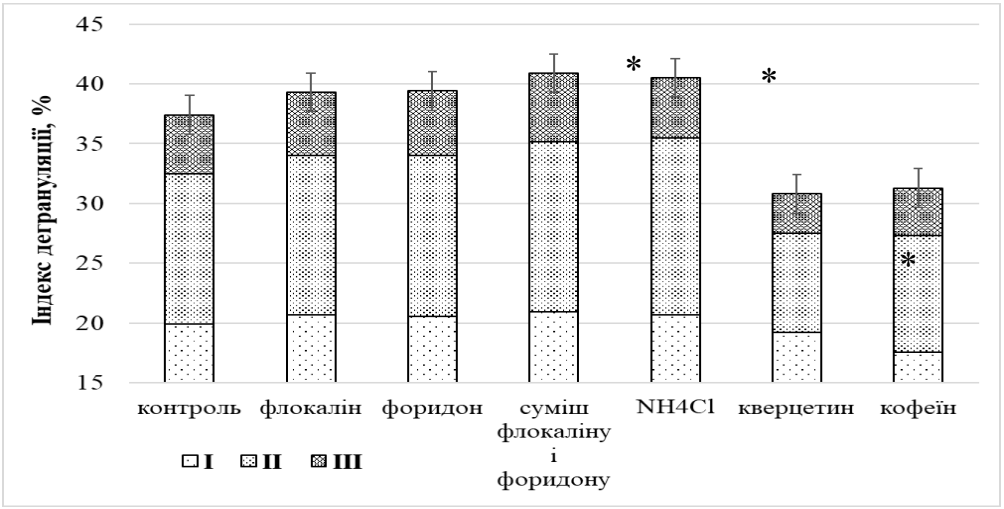
Примітка 1. 1 – мастоцит.
Примітка 2. 2 – гранули мастоцита.
Примітка 3. 3 – ядро мастоцита.
Примітка 4. 4 – адипоцит.
Примітка 5. 5 – еритроцити.

Рисунок 4.23 – Мастоцити поверхневої фасції живота в умовах in vitro під впливом кофеїну. Зб.:х1000, зафарб. толуїдиновий синій

Як випливає з табл. 4.3, застосування розчину кофеїну в умовах in vitro призводить до зниження дегрануляції ТК ПФЖ щурів. ІД мастоцитів зменшується при цьому на 16,31% ($p<0,05$). Варто зазначити, що зниження секреції ТК під впливом кофеїну не супроводжувалося змінами у балансі ступеней екзоцитозу мастоцитів.

Як видно з рис. 4.23, мастоцит ПФЖ в умовах in vitro після застосування кофеїну має щільну і структуровану цитоплазму, яка заповнена секреторними гранулами. Ядро мастоцита чітко помітне, його структура не порушена, що є ознакою стабільного стану клітини. Мастоцит має чіткі контури, цілісність плазматичної мембрани не порушена, секреторні гранули у позаклітинному просторі відсутні. Це свідчить про стабільний стан мастоциту і відсутність ознак дегрануляції під впливом кофеїну. Таким чином, результати таблиці 4.3. і представлена на рис. 4.23 морфологічна картина свідчать про стабілізуючий вплив кофеїну секреторну активність мастоцитів ПФЖ в умовах in vitro.

На рис. 4.24 представлена загальна порівняльна динаміка секреторної активності мастоцитів ПФЖ під впливом обраних для експерименту БАР в умовах in vitro.



Примітка. * – різниця статистично значуща ($p<0,05$) порівняно зі значенням контрольної групи.

Рисунок 4.24 – Динаміка секреторної активності мастоцитів ПФЖ в умовах in vitro

Як видно з рис. 4.24, дослідження динаміки секреції ТК в умовах нашого експерименту засвідчило наявність впливу усіх обраних речовин на процеси екзоцитозу мастоцитів ПФЖ in vitro. Встановлено наявність стимулюючого впливу флокаліну, форидону, суміші цих речовин, а також хлориду амонію, на процеси секреції ТК. Максимальний ефект стимуляції був зафіксований при застосуванні суміші флокаліну і форидону. Найменший ефект - при застосуванні флокаліну. Статистично значущих відмінностей у зміні ступеней дегрануляції ТК при дії означених стимуляторів секреції мастоцитів зафіксовано не було.

Зареєстрований нами ефект кверцетину і кофеїну на функціональну активність ТК брижі in vivo відрізнявся прямо протилежним характером змін – під дією означених речовин індекс і ступень дегрануляції ТК зазнавали суттєвого зниження. Слід зазначити, що ефект кофеїну переважав над впливом кверцетину. Статистично значущі відмінності у зміні ступеней дегрануляції ТК були відмічені лише у кверцетину. Дія кофеїну не призводила до статистично вірогідних змін у ступенях дегрануляції ТК порівняно з контролем.

4.4 Вплив біологічно активних речовин на секреторну активність тучних клітин брижі в умовах in vitro

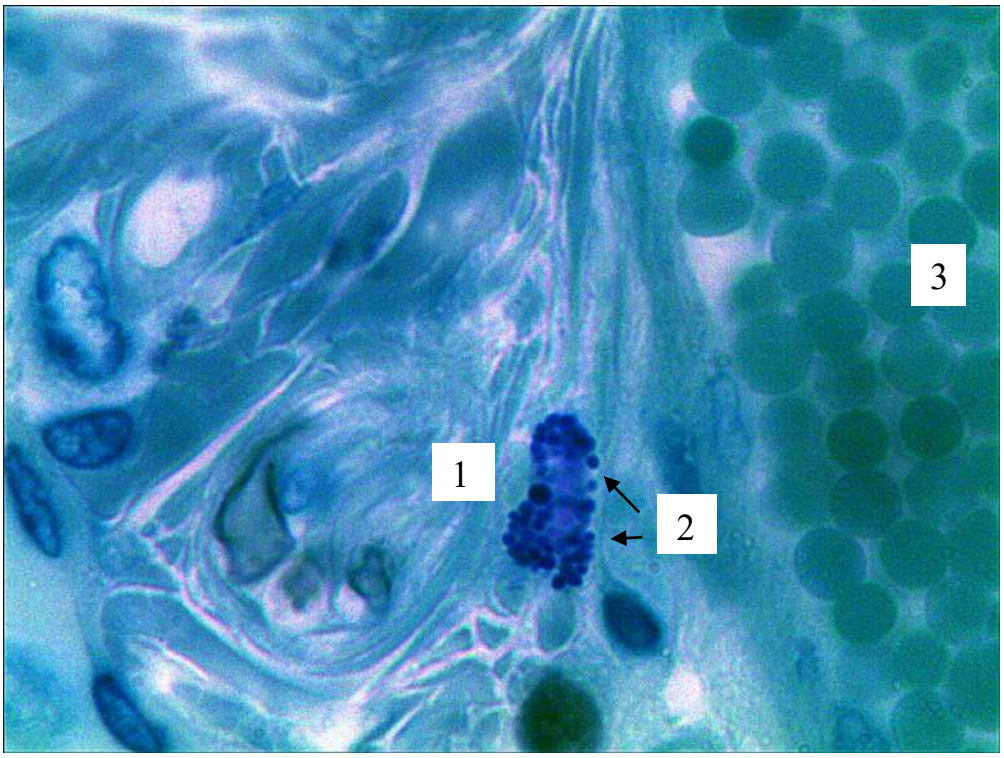
У цій частині експериментів ми досліджували вплив усіх обраних для досліду БАР на секреторну активність мастоцитів брижі щурів в умовах in vitro. Результати представлені у таблиці 4.4 і на рис. 4.25 – 4.32. Як видно з таблиці 4.4, препарати контрольної групи брижі щурів в умовах in vitro характеризуються індексом дегрануляції 44,7±4,2%, тобто, майже половина наявних у кожному препараті мастоцитів знаходиться в стані активного екзоцитозу. Детальний аналіз ступенів дегрануляції тучних клітин контрольних препаратів свідчить, що більша частина мастоцитів в стані активної секреції характеризуються I ступенем дегрануляції – таких клітин 68,2±6,6%. Мастоцитів з II ступенем дегрануляції менше - 21,4±1,9%; кількість тучних

клітин у стані III ступеня дегрануляції є найменшою серед усіх інших – усього 10,4±1,1%.

Таблиця 4.4 – Вплив біологічно активних речовин на секреторну активність тучних клітин брижі in vitro

група	**ІД, %**	**Ступінь дегрануляції мастоцитів, %**		
		I	II	III
контроль, n=22	44,7±4,2	68,2±6,6	21,4±1,9	10,4±1,1
флокалін, n=26	47,7±4,1*	66,8±6,5	22,6±1,9	10,6±0,9
форидон, n=29	47,9±4,2*	66,0±6,4	23,1±2,0	10,9±1,1
суміш флокаліну і форидону, n=31	50,8±4,7*	65,2±6,4	23,4±2,1*	11,4±1,1*
розчин NH_4Cl, n=30	49,0±4,5*	65,5±6,4	23,3±2,1*	11,2±1,1*
кверцетин, n=27	36,1±3,4*	80,1±7,8*	13,7±1,9*	6,2±6,1*
кофеїн, n=29	36,3±3,4*	70,1±6,0	19,8±1,9	10,1±1,1

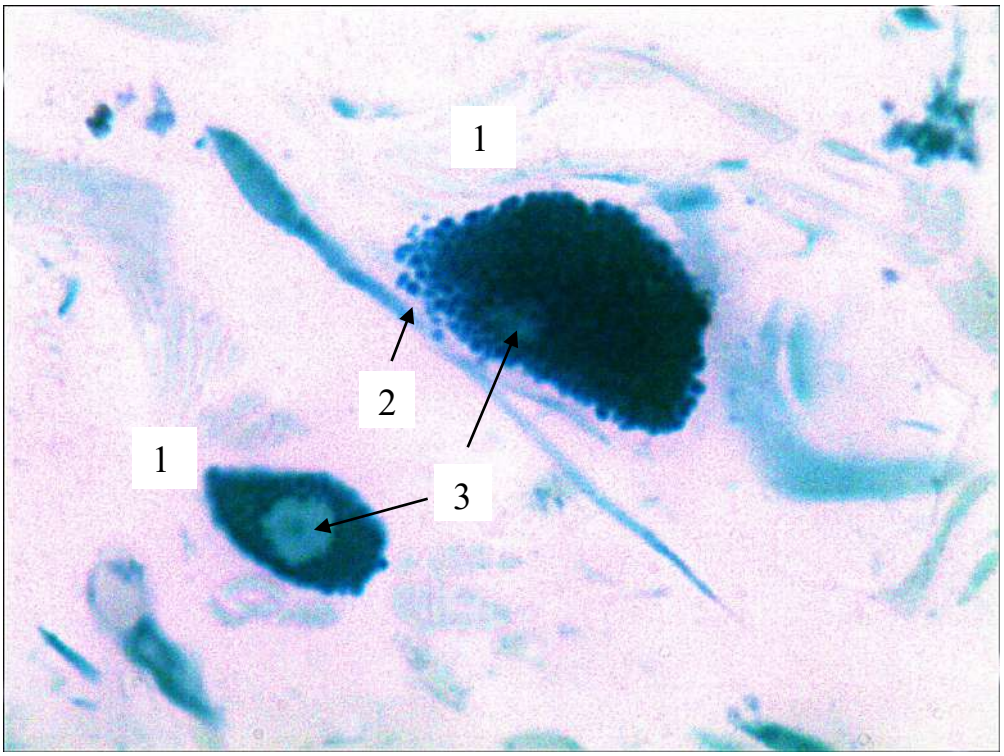
Аналіз представленого на рис. 4.25 препарату виявляє характерні особливості мастоциту - клітина має овальну форму з чітко окресленими межами, що свідчить про цілісність плазмалеми. Цитоплазма рівномірно заповнена численними гранулами. Ці гранули містять широкий спектр БАР, включаючи гістамін, гепарин, серотонін тощо, які відіграють ключову роль у запальних та імунних реакціях. Згідно з даними, наведеними в таблиці 4.4, ІД ТК брижі в контрольній групі in vitro становить 44,7±4,2%. При цьому розподіл ступенів дегрануляції виглядає наступним чином: 68,2±6,6% клітин мають 1 ступінь, 21,4±1,9% - 2 ступінь, і 10,4±1,1% - 3 ступінь дегрануляції. Ці показники є базовими для порівняння з експериментальними групами, де застосовувались різні БАР. Відсутність видимих ознак сильної дегрануляції або патологічних змін у представленому зразку підтверджує його статус як контрольного. Це дозволяє використовувати даний препарат як еталон для оцінки впливу різних БАР на секрецію ТК в експерименті.



Примітка 1. 1 – мастоцит.
Примітка 2. 2 – гранули мастоцита.
Примітка 3. 3 – еритроцити.

Рисунок 4.25 – Мастоцит брижі в умовах in vitro, контрольний зразок. Зб.:х1000, зафарб. толуїдиновий синій

У наступній серії експериментів ми досліджували вплив флокаліну на секреторну активність ТК брижі щурів in vitro. Результати представлені у табл. 4.4 і на рис. 4.26. Як показано у таблиці 4.4, дія флокаліну в умовах in vitro характеризується вираженим і статистично вірогідно значущим активуючим ефектом на секрецію мастоцитів брижі щурів. ІД ТК в цьому випадку збільшувався на 6,71% ($p<0,05$) порівняно з величинами контрольної групи. Слід зауважити на тому факті, що це єдиний зареєстрований в умовах нашого експерименту з вивчення секреції ТК статистично значущий ефект флокаліну в усій серії дослідів. Втім, суттєвих статистично значущих змін у балансі ступеней дегрануляції ТК під дією флокаліну у препаратах зафіксовано не було, хоча під впливом флокаліну незначно знижувалася кількість мастоцитів з I ступенем дегрануляції, на тлі зростання кількості ТК з II і III ступенями дегрануляції.



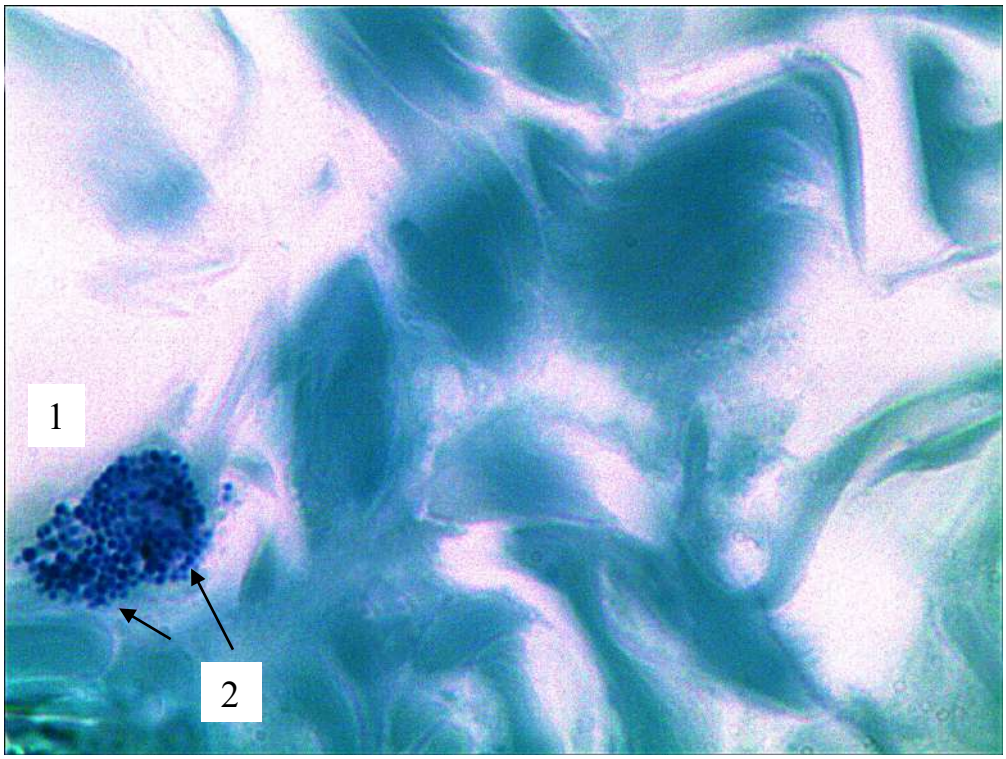
Примітка 1. 1 – мастоцит.
Примітка 2. 2 – гранули мастоцита.
Примітка 3. 3 – ядро мастоцита.

Рисунок 4.26 – Мастоцит брижі в умовах in vitro під впливом флокаліну. Зб.: х1000. зафарб. толуїдиновий синій

На рис. 4.26 представлено мікрофотографію ТК брижі in vitro під впливом флокаліну. Гістологічний препарат 4.26 демонструє виразні зміни у секреторній активності мастоцитів. На препараті видно мастоцити, що перебувають у різних фазах дегрануляції, що підтверджується наявністю численних інтенсивно забарвлених гранул у позаклітинному просторі. Флокалін стимулює дегрануляцію ТК, але без вираженої активації більш пізніх стадій дегрануляції, що відповідає зафіксованим даним про відсутність значних змін у пропорціях клітин із різними ступенями дегрануляції. Таким чином, дія флокаліну призводить до стимуляції секреції мастоцитів брижі in vitro, збільшуючи ІД без значних змін у балансі ступенів дегрануляції.

У наступній серії експериментів ми досліджували вплив форидону на секрецію ТК брижі щурів in vitro. Результати представлено у табл. 4.4 і на рис. 4.27. Як видно з табл. 4.4, інкубація препаратів брижі в розчині форидону in vitro

призводить до зростання дегрануляції ТК так само, як і у випадку флокаліну. ІД мастоцитів збільшується при цьому на 7,16% ($p<0,05$) порівняно зі значенням контролю. Означений ефект виявляється дещо вищим, ніж у флокаліну, а також більш вираженим порівняно з дією форидону на препаратах брижі в умовах in vivo. Варто також зазначити, що збільшення секреторної активності ТК під впливом форидону не супроводжувалося змінами у балансі ступенів дегрануляції мастоцитів – кількість клітин з I, II і III ступенями дегрануляції статистично вірогідно не відрізнялася від референтних значень контролю.



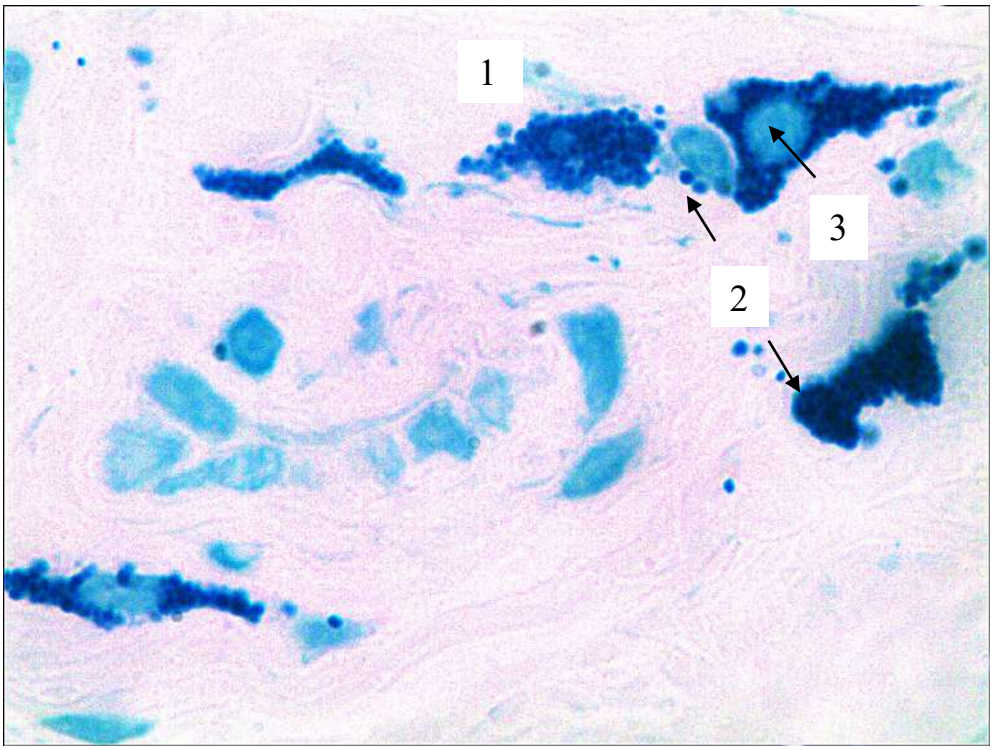
Примітка 1. 1 – мастоцит.
Примітка 2. 2 – гранули мастоцита.

Рисунок 4.27 – Мастоцит брижі в умовах in vitro під впливом форидону. Зб.:х1000, зафарб. толуїдиновий синій

Як видно з рис. 4.27, мастоцит брижі в умовах in vitro після впливу форидону перебуває у сильному ступені дегрануляції, більш вираженому порівняно з ефектом флокаліну. Центральна частина клітини заповнена секреторними гранулами, які частково вийшли за межі клітини в міжклітинний простір. Це свідчить про активацію секреції БАР. Навколо мастоцита видно

скупчення темних гранул, що підтверджує процес дегрануляції, який був індукований форидоном. Цитоплазма мастоцита виглядає розрідженою, а частина гранул вивільнена. Ядро мастоцита залишається менш помітним, що характерно для клітин у стані дегрануляції. Однак порівняно з іншими препаратами, такими як суміш флокаліну і форидону, ефект від застосування форидону є менш інтенсивним. Навколо мастоцита спостерігається зона дегрануляції, де зібралися вивільнені гранули. Їх кількість вказує на активність процесу секреції, але порівняно з дією інших стимуляторів (наприклад, суміші флокаліну і форидону) цей ефект не є максимальним. Колагенові та еластичні волокна добре видно на препараті і вони не зазнають значних змін під впливом форидону, що свідчить про специфічний вплив препарату саме на мастоцити, без ураження навколишніх тканин.

У наступній серії експериментів ми досліджували вплив суміші флокаліну і форидону на секреторну активність ТК брижі щурів в умовах in vitro, що відображено у таблиці 4.4 і на рисунку 4.28. Як видно з таблиці 4.4, вплив суміші флокаліну і форидону на секрецію мастоцитів брижі щурів в умовах in vitro призводив до статистично вірогідного збільшення кількості дегранульованих ТК – на тлі впливу суміші препаратів відбулося зростання ІД, яке склало 13,65% ($p<0,05$) порівняно з контролем. Було також досягнуто достовірних змін у співвідношенні ступеней дегрануляції ТК під дією суміші флокаліну і форидону, а саме - зафіксовано статистично вірогідне збільшення кількості ТК з ІІІ ступенем дегрануляції – на 9,62% ($p<0,05$); зростання кількості мастоцитів з ІІ ступенем дегрануляції склало 9,35% ($p<0,05$). Означені зміни відбулися на тлі зниження кількості ТК з І ступенем дегрануляції, але без досягнення статистично достовірної різниці. Варто підкреслити той факт, що ефект від суміші флокаліну і форідону на секрецію мастоцитів брижі щурів в умовах in vitro був вищим, аніж в кожного препарата окремо, а також перевищував вплив суміші означених препаратів на секреторну діяльність ТК брижі в умовах in vivo.

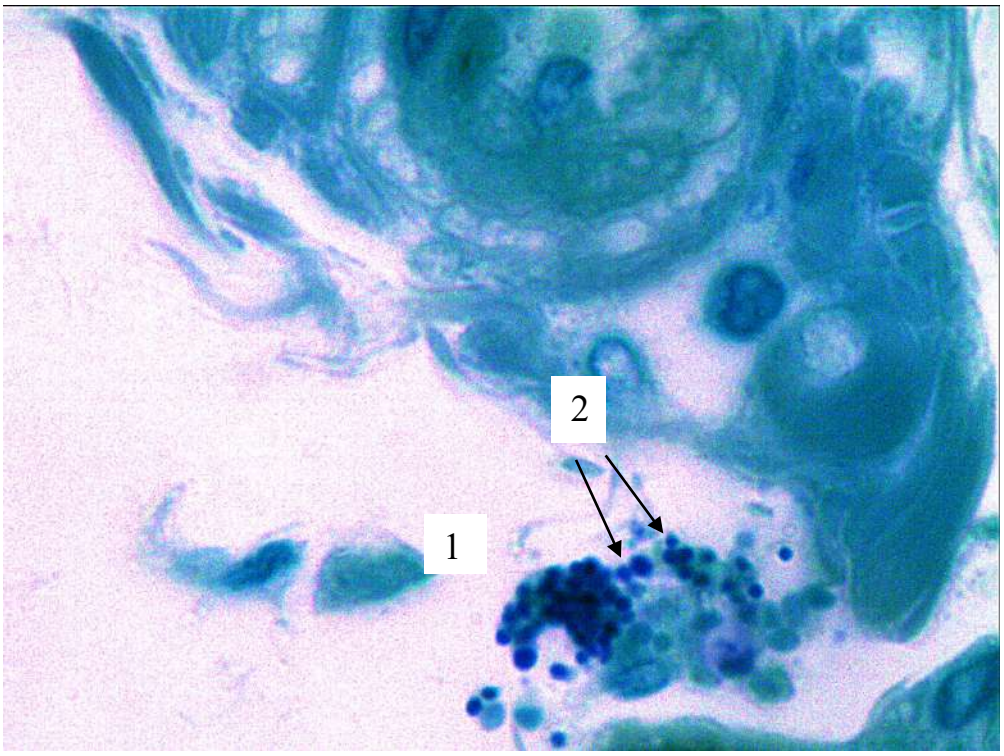


Примітка 1. 1 – мастоцит.
Примітка 2. 2 – гранули мастоцита.
Примітка 3. 3 – ядро мастоцита.

Рисунок 4.28 – Мастоцити брижі в умовах in vitro під впливом суміші флокаліну і форидону. Зб.:х1000, зафарб. толуїдиновий синій

Як видно з рис. 4.28, на гістологічному препараті мастоцитів брижі in vitro під впливом суміші флокаліну та форидону спостерігаються виразні зміни в активності ТК порівняно з контролем. Під впливом цієї суміші активізується процес дегрануляції мастоцитів, що проявляється інтенсивним вивільненням гранул у позаклітинний простір. Мастоцити, які перебувають у другій і третій фазах дегрануляції, чітко видно на препараті. Під впливом суміші флокаліну та форидону спостерігається значне збільшення кількості клітин, що активно вивільняють свої гранули і є добре помітними у позаклітинному просторі як щільно забарвлені скупчення темно-синього кольору. Це свідчить про значну секреторну активність мастоцитів під впливом суміші застосованих речовин.

У наступній серії експериментів ми досліджували вплив розчину NH_4Cl на секрецію ТК брижі in vitro, що відображено у таблиці 4.4 і на рисунку 4.29.



Примітка 1. 1 – мастоцит.
Примітка 2. 2 – гранули мастоцита.

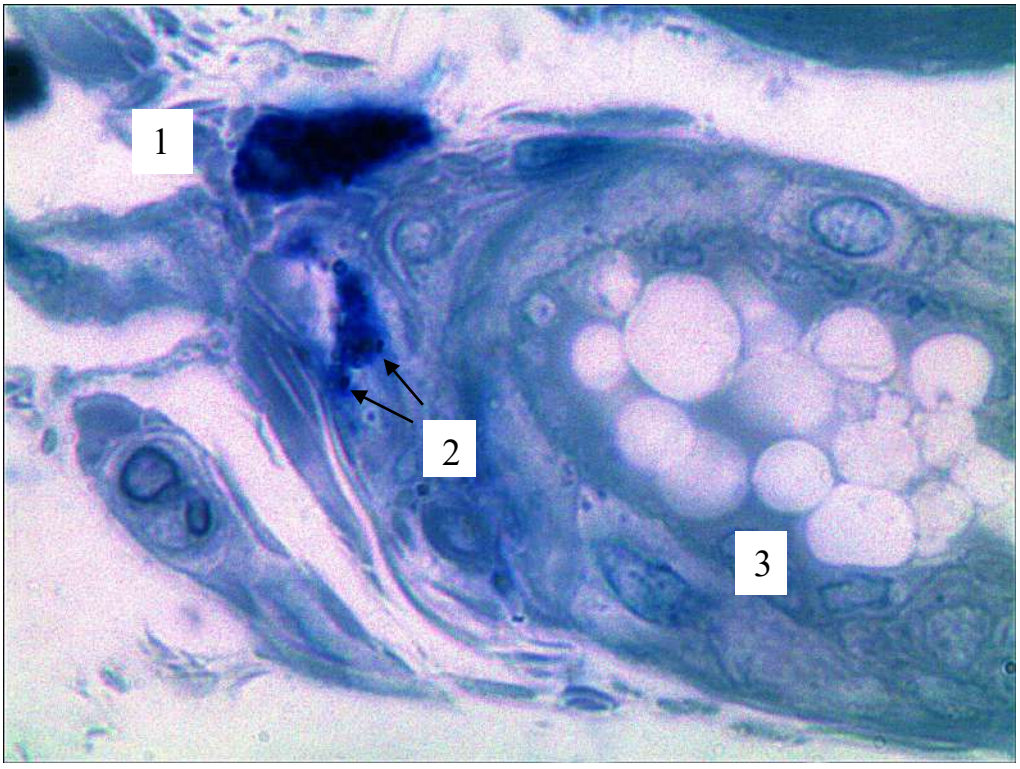
Рисунок 4.29 – Мастоцит брижі в умовах in vitro під впливом розчину NH_4Cl. Зб.: х1000 зафарб. толуїдиновий синій

Як видно з табл. 4.4, застосування розчину NH_4Cl в умовах in vitro призводить до збільшення дегрануляції ТК брижі. ІД мастоцитів при цьому статистично достовірно зростає на 9,62% ($p<0,05$) порівняно з контролем. Означене збільшення кількості ТК у стані активної секреції супроводжується змінами у балансі ступенів їх дегрануляції – кількість ТК з II і III ступенями дегрануляції статистично достовірно зростає (на 8,87% і 7,69% відповідно, усе – з $p<0,05$). Кількість мастоцитів з I ступенем екзоцитозу при цьому суттєво не змінюється. Варто також відмітити, що кількість ТК брижі в стані активної секреції in vitro була більшою, ніж в дослідах in vivo. Про це свідчить зростання ІД ТК брижі, яка in vivo складала 6,41% ($p<0,05$), а in vitro – вже 9,62% ($p<0,05$).

Як видно з рис. 4.29, під впливом розчину NH_4Cl спостерігаються зміни в ступені дегрануляції та морфології тучних клітин брижі порівняно з контролем. NH_4Cl впливає на активність мастоцитів, значно стимулюючи їхню дегрануляцію, що підтверджується вивільненням великої кількості гранул у

позаклітинний простір. На препараті чітко видно ділянки дегрануляції, які представлені інтенсивним скупченням темно-синіх гранул, що є показником активної секреції мастоцитів. Чітко проглядається просвітлена ділянка ядра клітини, при цьому цитоплазматична мембрана частково зруйнована.

У наступній серії експериментів ми досліджували вплив кверцетину на секрецію ТК брижі в умовах in vitro, що відображено у таблиці 4.4 і на рис. 4.30.



Примітка 1. 1 – мастоцит.
Примітка 2. 2 – гранули мастоцита.
Примітка 3. 3 – адипоцити.

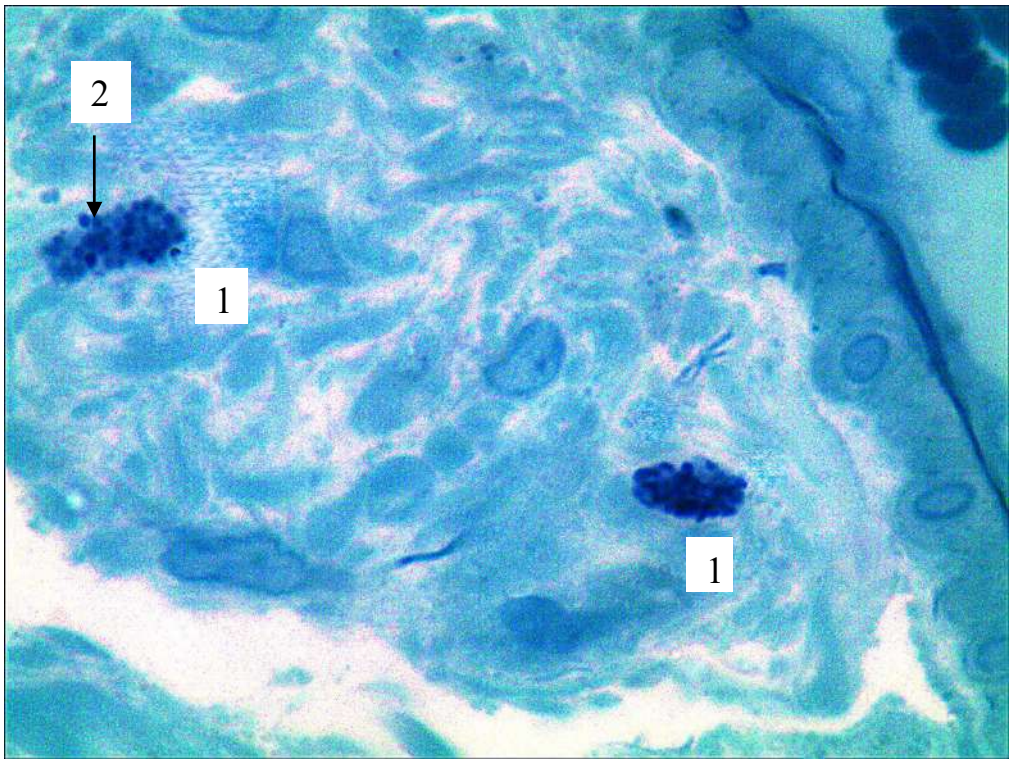
Рисунок 4.30 – Мастоцит брижі в умовах in vitro під впливом кверцетину. Зб.:х1000, зафарб. толуїдиновий синій

Як видно з табл. 4.4, кверцетин в умовах in vitro спричиняє зниження секреції ТК брижі порівняно з контролем, ІД при цьому зменшувався на 19,24% ($p<0,05$). Змінювалося також співвідношення ступеней дегрануляції ТК – збільшилася кількість ТК з І ступенем дегрануляції (на 17,44%, $p<0,05$); натомість, одночасно з цим, зменшилася кількість мастоцитів з ІІ і ІІІ ступенем

екзоцитозу – на 35,98% ($p<0,05$) і на 40,38% ($p<0,05$) відповідно. Це свідчить про стабілізацію секреції ТК брижі під впливом кверцетину в умовах in vitro.

Як видно з рис. 4.30, кверцетин in vitro призводить до змін секреції ТК. На препараті відображено різні стадії активності ТК та їх взаємодію з тканиною оточення. На препараті наявний мастоцит, що перебуває на початковій стадії дегрануляції, де більшість гранул залишаються в клітині, без активного вивільнення їх змісту назовні. У цих ТК видно незначне вивільнення гранул у міжклітинний простір, що вказує на їх часткову або мінімальну активацію. На препараті також присутні адипоцити і сполучна тканина, яка оточує ТК і підтримує їх у структурі брижі. Таким чином, кверцетин стабілізує ТК, запобігаючи їхній активній дегрануляції. Цей ефект, зафіксований на препараті, вказує на перспективність застосування кверцетину для зменшення алергічних та запальних реакцій, в яких мастоцити відіграють одну з ключових ролей.

У наступній серії експериментів ми досліджували вплив кофеїну на секреторну активність мастоцитів брижі щурів в умовах in vitro, результати відображено у таблиці 4.4 і на рисунку 4.31. Як видно з табл. 4.4, застосування розчину кофеїну в умовах in vitro призводить до значного зниження дегрануляції ТК брижі щурів. ІД мастоцитів знижується при цьому на 18,79% (з достовірно значущою відмінністю порівняно з препаратами контрольної групи, $p<0,05$). Варто зазначити, що зниження секреції ТК під впливом кофеїну не супроводжувалося змінами у балансі ступенів дегрануляції мастоцитів – кількість клітин з I, II і III ступенями дегрануляції статистично вірогідно не відрізнялася від референтних значень контролю. На рис. 4.31 можна побачити мастоцити зі збереженою структурою цитоплазми. У центрі клітин помітні секреторні гранули, які здебільшого залишаються всередині клітини і затуляють собою ядро.

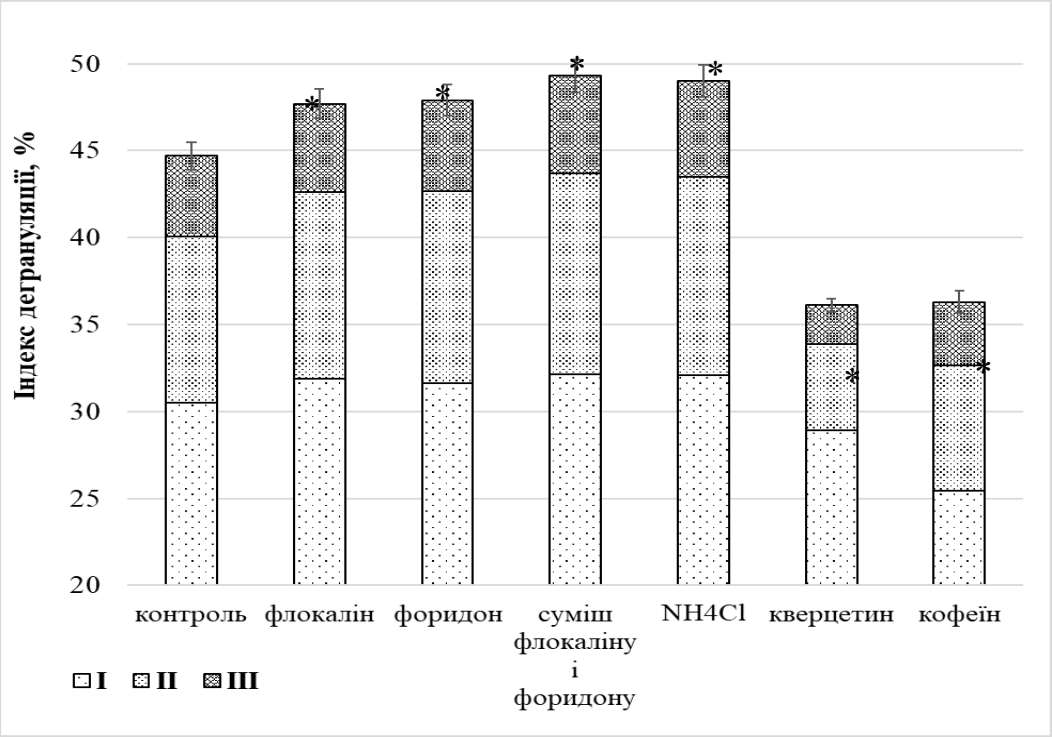


Примітка 1. 1 – мастоцит.
Примітка 2. 2 – гранули мастоцита.

Рисунок 4.31 – Мастоцит брижі в умовах in vitro під впливом кофеїну. Зб.:х1000, зафарб. толуїдиновий синій

Таке накопичення гранул свідчить про те, що процес дегрануляції або відсутній, або знаходиться на І стадії. Це наочно підтверджує результати, представлені у таблиці 4.4. Ділянка навколо ТК не містить значного скупчення гранул, що є ознакою пригнічення секреції. Видимі на рис. 4.31 гранули, розташовані в цитоплазмі та поблизу клітин, мають чіткі контури, що свідчить про мінімальну активність процесу дегрануляції. Морфологічно ТК зберігають нормальну форму, є цілісними, з ознаками обмеження секреції. Таким чином, рис. 4.31 наочно демонструє інгібуючий вплив кофеїну на секрецію ТК брижі in vitro. Збережені секреторні гранули в цитоплазмі та відсутність активного вивільнення БАР демонструють стабілізуючу дію цієї речовини на мастоцити.

На рис. 4.32 відображено загальну динаміку секреції ТК брижі під впливом обраних БАР в умовах in vitro.



Примітка. * – різниця статистично значуща ($p<0,05$) порівняно зі значенням контрольної групи.

Рисунок 4.32 – Динаміка секреторної активності мастоцитів ПФЖ в умовах in vitro

Як видно з рис. 4.32, дослідження динаміки секреції ТК засвідчило наявність впливу усіх обраних для експерименту речовин на процеси екзоцитозу мастоцитів брижі in vitro. Встановлено наявність стимулюючого впливу флокаліну, форидону, суміші цих речовин, а також Е510, на процеси дегрануляції ТК. Максимальний ефект стимуляції дегрануляції ТК був зафіксований при застосуванні суміші флокаліну і форидону. Найменший ефект зареєстровано при застосуванні флокаліну. Статистично значущі відмінності у зміні ступеней дегрануляції ТК було зафіксовано лише під впливом суміші флокаліну і форидону, а також Е510.

Зареєстрований нами ефект кверцетину і кофеїну на функціональну активність ТК брижі в умовах in vivo відрізнявся прямо протилежним характером змін – під дією цих речовин ІД і ступень дегрануляції ТК зазнавали суттєвого зниження. При цьому ефект кофеїну переважав над впливом

кверцетину. Статистично значущі відмінності у зміні всіх ступеней дегрануляції ТК були відмічені лише у кверцетину. Дія кофеїну не призводила до достовірних змін у ступенях дегрануляції ТК порівняно з контролем.

Висновки до розділу 4

Дослідження динаміки секреції ТК засвідчило наявність впливу усіх обраних для роботи БАР на процеси екзоцитозу мастоцитів. Нами встановлено наявність стимулюючого впливу флокаліну, форидону, суміші цих речовин, а також хлориду амонію, на процеси секреції мастоцитів. Максимальний ефект стимуляції дегрануляції ТК в умовах нашого дослідження був зафіксований при застосуванні суміші флокаліну і форидону. Найменший ефект зареєстровано при застосуванні флокаліну. Ця тенденція була характерною як для препаратів ПФЖ, так і для брижі; причому зберігалася як для умов in vivo, так і in vitro.

Зареєстрований нами ефект кверцетину і кофеїну на секрецію ТК відрізнявся прямо протилежно – під дією цих речовин ІД і ступень секреції зазнавали значного зниження. Ефект кофеїну при цьому переважав над впливом кверцетину для мастоцитів як брижі, так і ПФЖ в умовах in vivo та in vitro.

Слід зазначити, що найменший ступінь змін у секреції ТК під впливом застосованих речовин було зареєстровано у препаратах ПФЖ, порівняно з препаратами брижі. Водночас, найбільшою мірою зміни у дегрануляції мастоцитів були виражені в умовах in vitro, порівняно з ефектом застосування обраних БАР в умовах in vivo.

Таким чином, можна припустити, що модуляція скоротливої активності стінки товстої кишки під дією обраних для роботи БАР, певною мірою обумовлена впливом речовин, які виділяються мастоцитами ПФЖ і брижі.

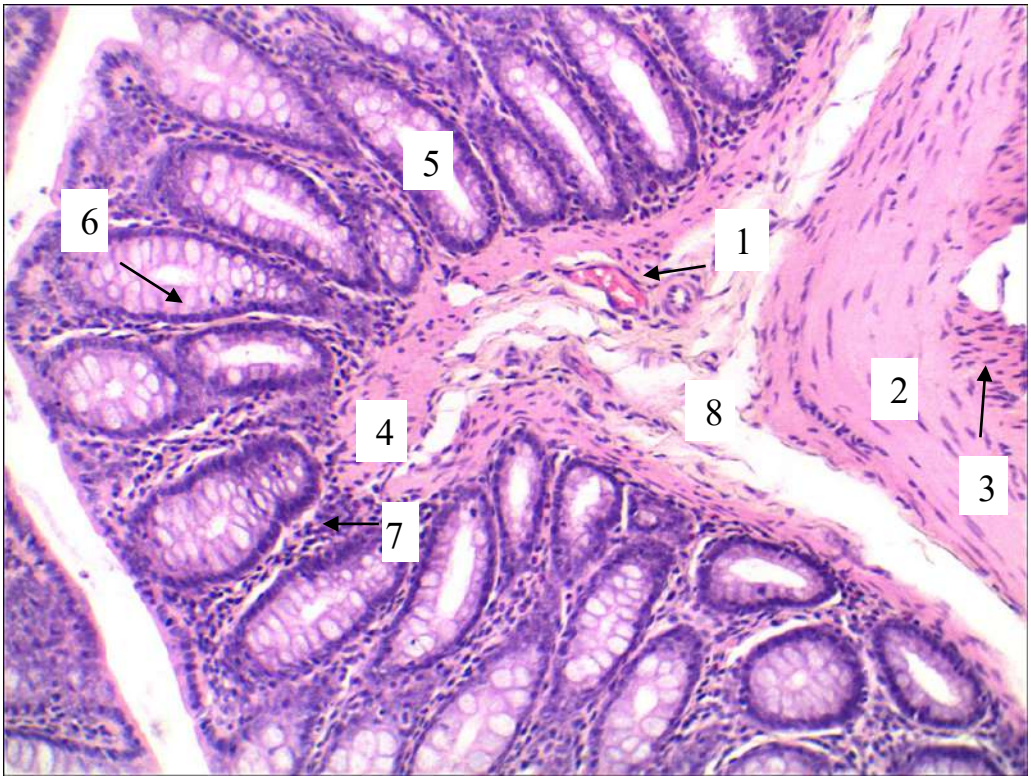
Результати цього розділу представлені у роботах автора [322].

РОЗДІЛ 5
МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ПРОЦЕСИ В СТРУКТУРАХ СТІНКИ ТОВСТОЇ КИШКИ ПІД ВПЛИВОМ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

5.1 Мікроскопічне дослідження препаратів стінки кишки

В цій серії експериментів ми досліджували зміни структурно-функціональних особливостей стінки товстої кишки щурів під впливом обраних БАР на мікроскопічному рівні.

Результати представлені на рис. 5.1 – 5.7. На рис. 5.1 представлена мікроскопічна структура стінки товстої кишки, контрольний зразок.



Примітка 1. 1 - кровоносний капіляр.
Примітка 2. 2 - циркулярний м’язовий шар.
Примітка 3. 3 - поздовжній м'язовий шар.
Примітка 4. 4 - м’язовий прошарок слизової оболонки.
Примітка 5. 5 - крипти Ліберкюна.
Примітка 6. 6 - келихоподібні клітини.
Примітка 7. 7 – дифузна лімфоцитарна інфільтрація.
Примітка 8. 8 - підслизова оболонка.

Рисунок 5.1 – Структура стінки товстої кишки, контрольний зразок. Зб. х200

На гістологічному препараті 5.1 представлено різні шари та клітинні структури, які відповідають типовій будові стінки сигмоподібної кишки. Перш за все, відзначимо кровоносний капіляр, який знаходиться у підслизовому шарі. Ця структура має тонкі стінки, через які відбувається обмін речовин між кров'ю та навколишніми тканинами. Кровоносний капіляр тісно оточений іншими клітинами та сполучною тканиною підслизової оболонки, яка забезпечує трофічну підтримку епітеліальних та м'язових елементів товстої кишки. Циркулярний м'язовий шар є внутрішньою частиною м'язової оболонки і розташований під підслизовим шаром. Він складається з гладеньких м'язових волокон, що орієнтовані поперек осі кишки. Функція цього шару полягає у звуженні просвіту кишки, забезпечуючи просування вмісту в напрямку виходу. Навколо циркулярного м'язового шару знаходиться поздовжній м'язовий шар, який складається з гладких м'язових волокон, орієнтованих вздовж осі кишки. Підслизова оболонка товстої кишки містить сполучну тканину та кровоносні судини, які живлять прилеглі тканини. У цьому шарі також можуть знаходитися нервові сплетення та елементи лімфатичної системи.

Епітелій слизової оболонки містить численні келихоподібні клітини, які відповідають за секрецію слизу. Келихоподібні клітини чітко виділяються завдяки своїй характерній формі та відносно великій цитоплазмі, наповненій муцином. Лімфатичні фолікули у товстій кишці мають важливу імунну функцію, захищаючи організм від інфекційних агентів та патогенів, які можуть проникати через слизову оболонку кишки. Ці фолікули формують активні імунні зони, в яких містяться численні лімфоцити та інші клітини імунної системи. Крипти Ліберкюна, або кишкові залози, розташовані у слизовій оболонці і тягнуться до м'язового прошарку слизової. Вони забезпечують регенерацію епітелію та секрецію ферментів. Крипти вистелені епітеліальними клітинами та келихоподібними клітинами, які активно оновлюються і грають ключову роль в обробці кишкового вмісту.

М'язовий шар товстої кишки на даному гістологічному препараті демонструє помірний стан розслаблення. Це видно з того, що циркулярний і поздовжній м'язові шари не мають надмірного скорочення і зберігають свою

нормальну товщину. Спільна дія обох м’язових шарів у стані розслаблення забезпечує належний перистальтичний рух без надмірного тиску на вміст кишки. Кровоносний капіляр характеризується відсутністю вираженого звуження його просвіту. У розслабленому стані капіляр забезпечує оптимальний кровообіг і сприяє проходженню достатньої кількості крові для постачання тканин поживними речовинами та киснем. Важливо відзначити, що подібне розслаблення є характерним для спокійного фізіологічного стану, коли відсутній вплив стресових або інших факторів.

На рис. 5.2 представлена мікроскопічна структура стінки товстої кишки під впливом флокаліну.

Примітка 1. 1 - кровоносний капіляр.
Примітка 2. 2 - циркулярний м’язовий шар.
Примітка 3. 3 - поздовжній м'язовий шар.
Примітка 4. 4 - м’язовий прошарок слизової оболонки.
Примітка 5. 5 - крипти Ліберкюна.
Примітка 6. 6 - келихоподібні клітини.
Примітка 7. 7 – дифузна лімфоцитарна інфільтрація.
Примітка 8. 8 - підслизова оболонка.

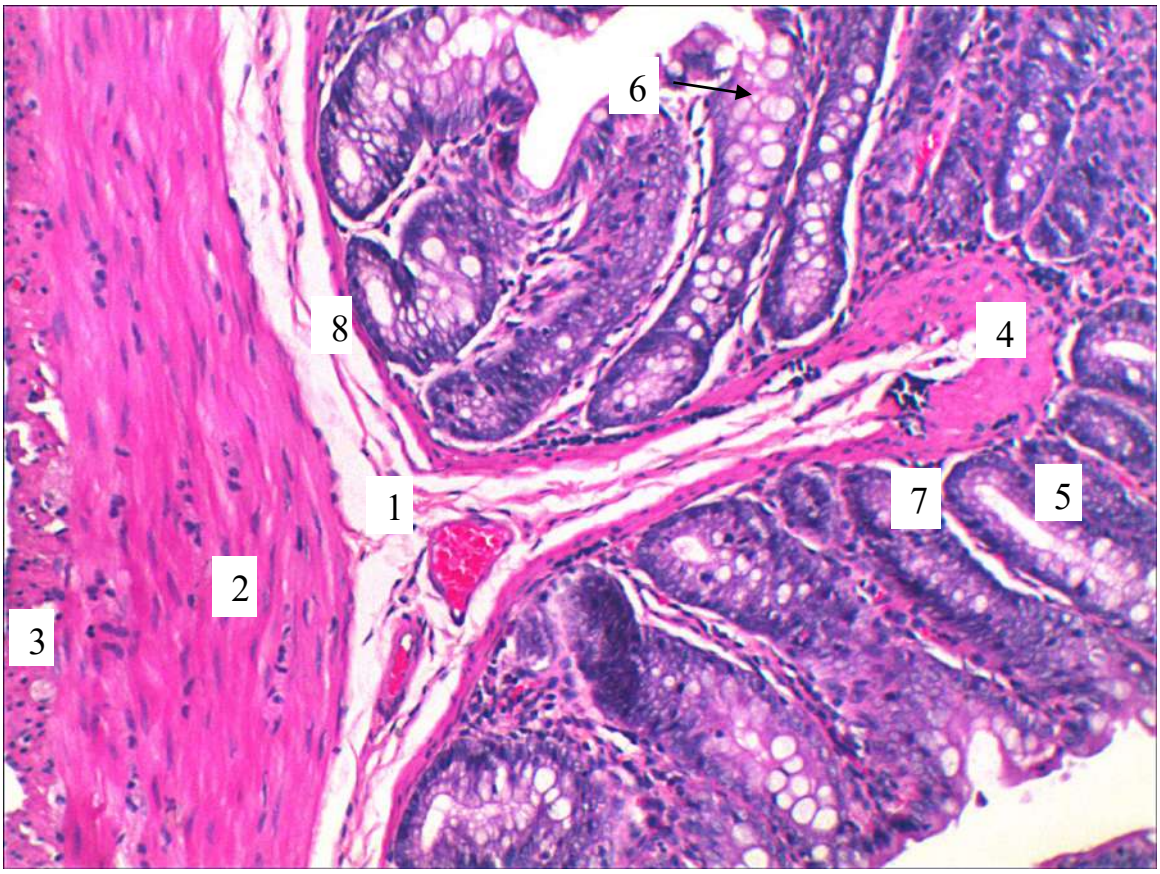
Рисунок 5.2 – Структура стінки товстої кишки під впливом флокаліну. Зб. х200

На препараті 5.2 представлено субмікроскопічну структуру сигмоподібної кишки щура під впливом флокаліну, на якому спостерігаються добре збережені гістологічні структури з чітко вираженою організацію тканин стінки кишки. Вплив флокаліну спричинив помірне розслаблення м'язового шару та стінки гемокапіляру – просвіт капіляру помірно розширений, що підтримує достатню циркуляцію крові та трофіку тканин. Слизова оболонка кишки зберігає нормальну архітектоніку. Крипти Ліберкюна чітко візуалізуються, з типовою колонією келихоподібних клітин, які активно продукують слиз. Наявність чітко виражених келихоподібних клітин свідчить про те, що функціональний стан слизової оболонки не зазнав значних змін під впливом флокаліну. Підслизова оболонка також виглядає добре збереженою. Лімфатичні фолікули, що присутні у підслизовому шарі, не демонструють ознак значної активації або збільшення, що свідчить про відсутність імунних або запальних реакцій. Це вказує на те, що флокалін не викликає імунної активації, залишаючи слизову оболонку кишки у стабільному стані.

На рис. 5.2 можна спостерігати опосередковані ознаки помірного розслаблення м'язового шару стінки кишки. Флокалін, впливаючи на гладеньку мускулатуру кишкової стінки, спричиняє розслаблення м'язових волокон, про що можна судити по зменшенню їх щільності і формі ядер. Таким чином, загальна морфологічна картина рис. 5.2 свідчить про збереження гістологічної і фізіологічної цілісності структур стінки товстої кишки при впливі флокаліну, з незначним впливом на і м'язи та судини і без ознак патологічних змін.

На рис. 5.3 представлена субмікроскопічна структура стінки товстої кишки під впливом форидону. На препараті товстої кишки щура під впливом форидону (рис. 5.3) наявні усі гістологічні структури, характерні для означеного органу. Під впливом форидону один з гемокапілярів демонструє ознаки помірної вазодилатації, про що свідчить розширений просвіт кровоносної судини і наявність чисельних еритроцитів. Слизова оболонка демонструє ознаки активації імунної відповіді. Лімфатичні скупчення помітно збільшені, наявні ознаки помітної дифузної лімфоцитарної інфільтрації, що

свідчить про підвищення імунної активності в даній ділянці. Спостережуване збільшення кількості імунних клітин може бути наслідком впливу форидону і збільшення проникності гемокапілярів.



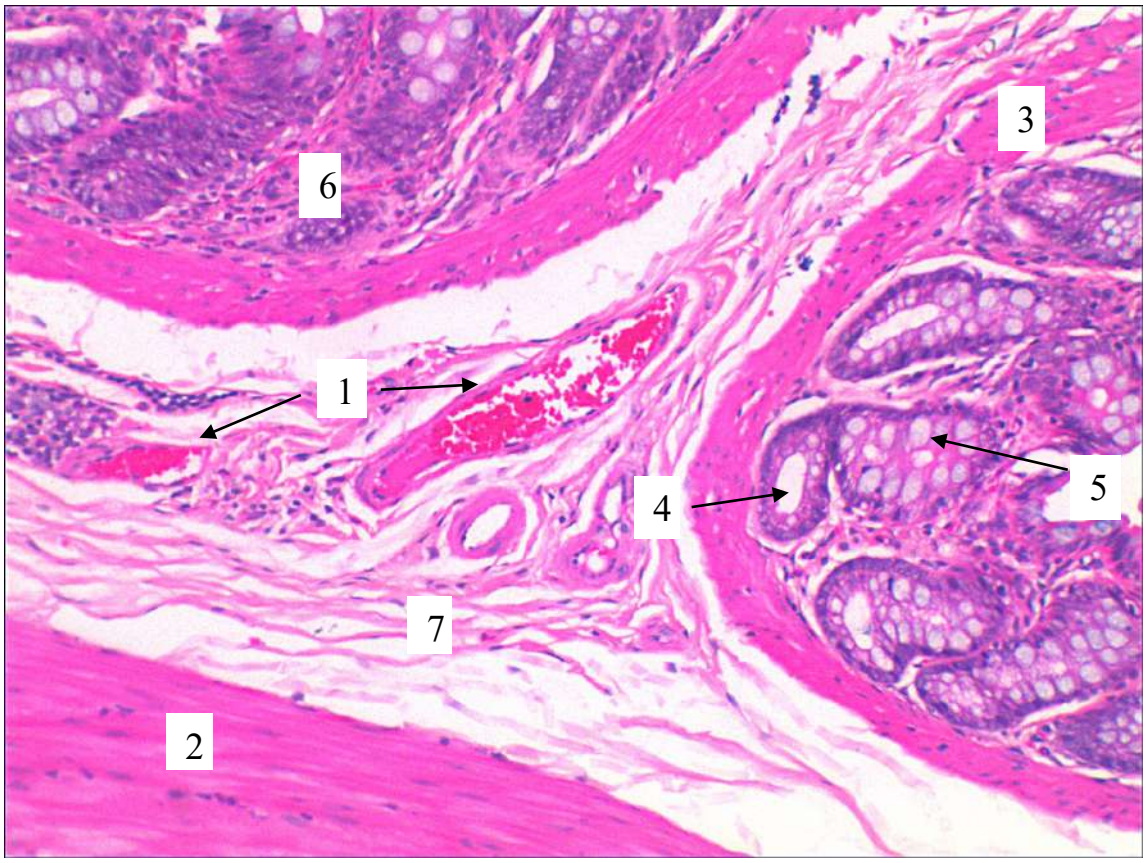
Примітка 1. 1 - кровоносний капіляр.
Примітка 2. 2 - циркулярний м’язовий шар.
Примітка 3. 3 - поздовжній м'язовий шар.
Примітка 4. 4 - м’язовий прошарок слизової оболонки.
Примітка 5. 5 - крипти Ліберкюна.
Примітка 6. 6 - келихоподібні клітини.
Примітка 7. 7 – дифузна лімфоцитарна інфільтрація.
Примітка 8. 8 - підслизова оболонка.

Рисунок 5.3 – Структура стінки товстої кишки під впливом форидону. Зб. х200

Спостерігаються ознаки розслаблення клітин м’язового шару стінки кишки, що виражається в зниженні щільності як поздовжнього, так і циркулярного шару м’язових волокон. Загальна морфологічна картина на рис. 5.3 під впливом форидону, демонструє помірну вазодилятацію гемокапіляра і розслаблення структур м’язового шару стінки кишки, а також активізацію

імунної відповіді, що вказує на деякі зміни у функціональному стані кишечника. Ці результати підкреслюють важливість розуміння гістологічних реакцій на різні фармакологічні агенти та їх вплив на здоров'я організму.

На рис. 5.4 представлена субмікроскопічна структура стінки товстої кишки під впливом суміші флокаліну і форидону.



Примітка 1. 1 - кровоносний капіляр.
Примітка 2. 2 - циркулярний м'язовий шар.
Примітка 3. 3 - м'язовий прошарок слизової оболонки.
Примітка 4. 4 - крипти Ліберкюна.
Примітка 5. 5 - келихоподібні клітини.
Примітка 6. 6 - дифузна лімфоцитарна інфільтрація.
Примітка 7. 7 – підслизова оболонка.

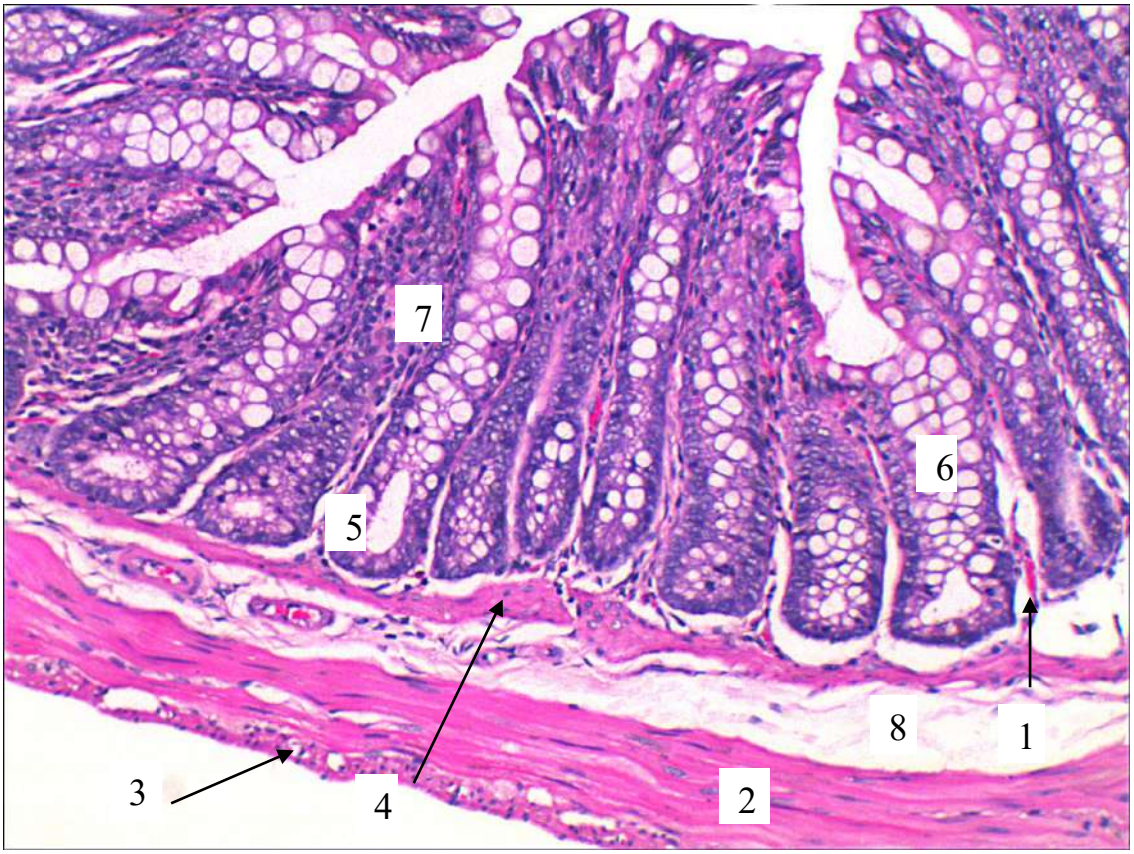
Рисунок 5.4 – Структура стінки товстої кишки під впливом форидону. Зб. х200

На препараті стінки товстої кишки щура, обробленому сумішшю флокаліну і форидону (рис. 5.4), представлені гістологічні структури, характерні для означеного відділу ШКТ, з певними змінами. На препараті 5.4 не представлено поздовжній м'язовий шар, але інші морфологічні структури

зберігають свою архітектоніку. Слизова оболонка товстої кишки демонструє виразні крипти Ліберкюна, які візуалізуються як глибокі і добре виражені, що свідчить про активну секреторну діяльність. Келихоподібні клітини, присутні в структурі їх епітелію, чітко виділяються завдяки своїй характерній формі та відносно великій цитоплазмі, наповненій муцином. Це свідчить про підтримку нормального функціонування епітелію, а також про адекватну секрецію слизу, що важливо для захисту слизової оболонки від механічних пошкоджень тощо. Структура підслизової оболонки збережена, оболонка набрякла, з добре вираженими кровоносними капілярами. Функціональний стан означених гемокапілярів можна описати як помірну вазодилятацію під впливом суміші флокаліну і форидону. Лімфатичні скупчення присутні в незначній кількості. Циркулярний м'язовий шар залишається достатньо добре візуалізується, його функціональний стан можна описати як розслаблення. Це вказує на те, що суміш флокаліну і форидону має помірний вплив на рухову активність товстої кишки, не викликаючи патологічних змін у структурі м'язового шару. Таким чином, препарат товстої кишки, який піддавали впливу суміші флокаліну і форидону, демонструє збереження гістологічної архітектоніки з помірними змінами, які не впливають на загальний функціональний стан кишки.

На рис. 5.5 представлена субмікроскопічна структура стінки товстої кишки під впливом хлориду амонію, який спричиняє зміни у функціональному стані тканин. Слизова оболонка з криптами Ліберкюна демонструє структурні зміни. Келихоподібні клітини чітко візуалізуються, однак їх розмір значно більший за аналогічні клітини контрольних зразків. Гіпертрофічні видозміни келихоподібних клітин свідчать про зміну їх секреції через вплив Е510. Наявне зростання секреції муцину свідчить про активацію захисних властивостей слизової оболонки, оскільки слиз відіграє ключову роль у захисті епітелію від токсичних речовин і механічного впливу. Підслизова основа розпушена, з ознаками набряку. Лімфатичні фолікули, що відображають імунну активність тканини, можуть демонструвати реакцію на вплив NH_4Cl, що проявляється у вигляді потужної дифузної лімфоцитарної інфільтрації. Це свідчить про

локальну імунну відповідь на можливе пошкодження тканин або запальні процеси. Кровоносні капіляри, розташовані в підслизовій оболонці, знаходяться в стані вазоконстрикції, просвіт гемокапілярів значно звужений. Наслідком цього може бути локальне обмеження кровотоку, що, у свою чергу, порушує трофіку тканин і може призводити до розвитку ішемії.



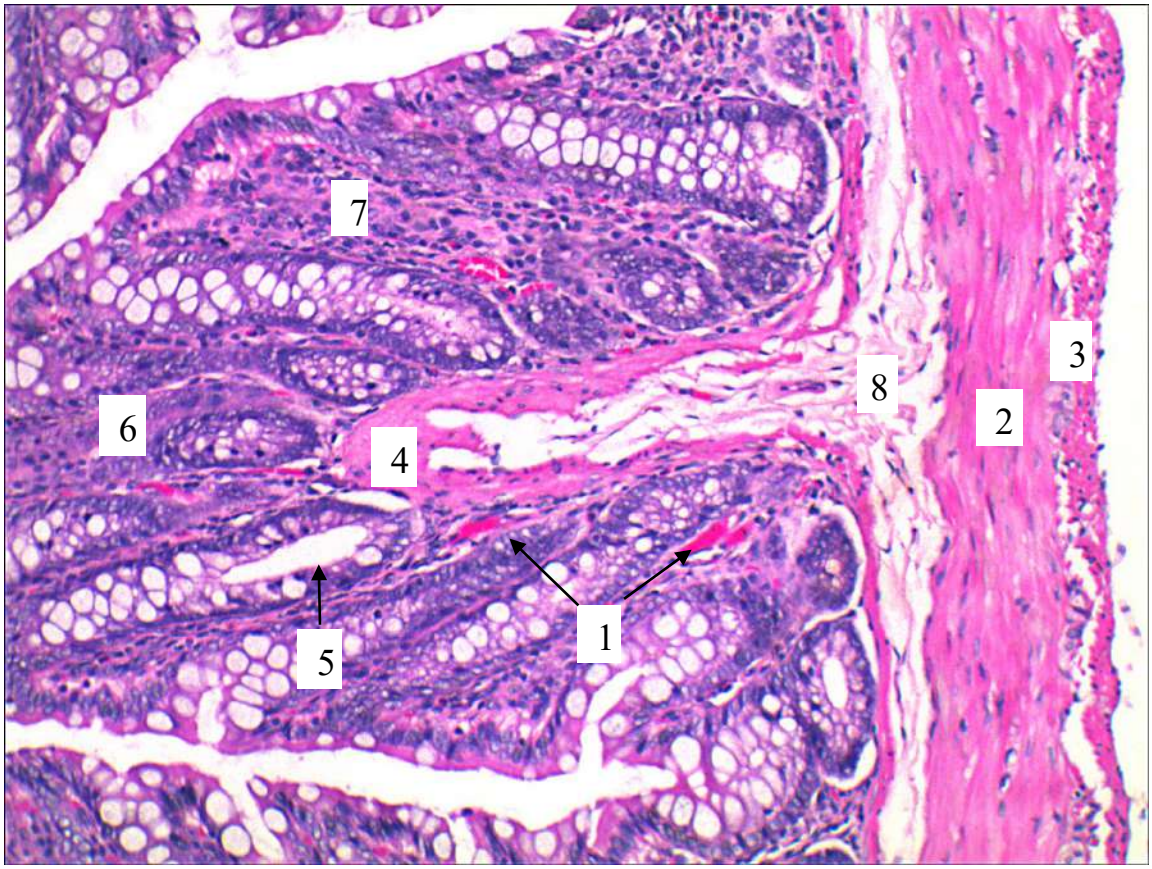
Примітка 1. 1 - кровоносний капіляр.
Примітка 2. 2 - циркулярний м’язовий шар.
Примітка 3. 3 - поздовжній м'язовий шар.
Примітка 4. 4 - м’язовий прошарок слизової оболонки.
Примітка 5. 5 - крипти Ліберкюна.
Примітка 6. 6 - келихоподібні клітини.
Примітка 7. 7 – дифузна лімфоцитарна інфільтрація.
Примітка 8. 8 - підслизова оболонка.

Рисунок 5.5 – Структура стінки товстої кишки під впливом NH_4Cl. Зб. х200

М’язова оболонка товстої кишки на рис. 5.5. також демонструє функціональні зміни. За непрямими ознаками, можемо припустити, що циркулярний м’язовий шар перебуває в стані скорочення, що може сприяти перистальтичним рухам. Втім, надмірне скорочення може порушувати

нормальну моторику кишки. Поздовжній м’язовий шар також знаходиться у стані скорочення, що додатково підтверджує підвищену моторику кишки під впливом Е510. Таким чином, морфологічна картина препарату 5.5 демонструє вплив NH_4Cl на тканини товстої кишки, який проявляється у функціональних змінах - скороченні м’язових шарів і судин, зростанні активності келихоподібних клітин і підвищенням імунної активності.

На рис. 5.6 представлена субмікроскопічна структура стінки товстої кишки під впливом кверцетину.



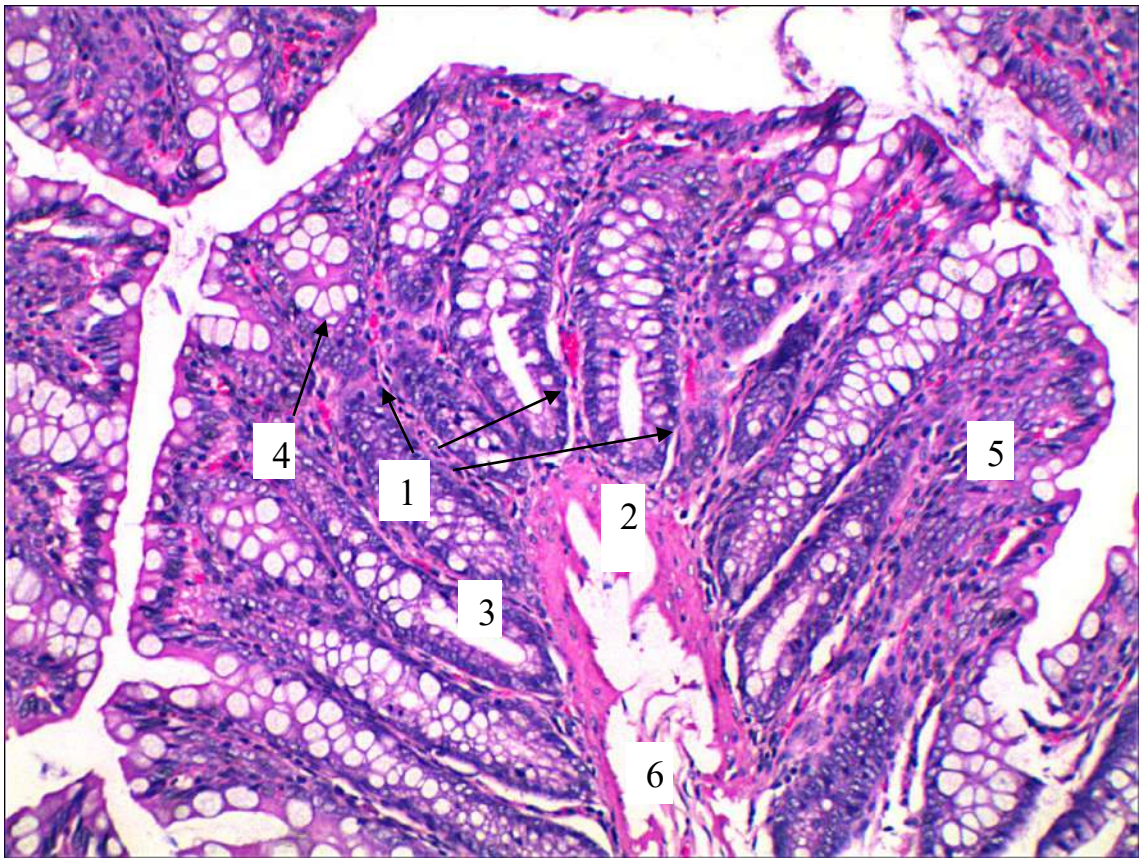
Примітка 1. 1 - кровоносний капіляр.
Примітка 2. 2 - циркулярний м’язовий шар.
Примітка 3. 3 - поздовжній м'язовий шар.
Примітка 4. 4 - м’язовий прошарок слизової оболонки.
Примітка 5. 5 - крипти Ліберкюна.
Примітка 6. 6 - келихоподібні клітини.
Примітка 7. 7 – дифузна лімфоцитарна інфільтрація.
Примітка 8. 8 - підслизова оболонка.

Рисунок 5.6 – Структура стінки товстої кишки під дією кверцетину. Зб. х200

На гістологічному препараті товстої кишки, що зазнала впливу кверцетину (рис. 5.6), спостерігаються певні морфологічні зміни у тканинах, які впливають на їх функціональний стан. Кверцетин, будучи флавоноїдом із антиоксидантними та протизапальними властивостями, має менший вплив на ступінь скорочення м’язових шарів порівняно з іншими подразниками, як, наприклад, хлорид амонію. Слизова оболонка, що містить крипти Ліберкюна, зберігає свою нормальну архітектоніку. Келихоподібні клітини, які відповідають за секрецію слизу, добре візуалізуються, і їхня секреторна активність, ймовірно, не порушена, що свідчить про стабільність бар’єрної функції слизової оболонки навіть за умов впливу кверцетину. Це може пояснюватися антиоксидантними властивостями кверцетину, які сприяють підтримці функціонального стану епітеліальних клітин. Лімфатичні фолікули, що забезпечують імунний захист, демонструють деяку активність, однак не таку виражену, як за умов токсичного впливу хлориду амонію. Кровоносні капіляри, розташовані в підслизовій оболонці, перебувають у стані незначної вазоконстрикції, їх просвіт дещо звужений. Циркулярний і поздовжній м’язові шари перебувають у стані помірного скорочення. Вплив кверцетину викликає збільшення тонусу гладеньких м’язів, такий ефект сприяє підтриманню нормальної моторики кишки і може бути корисним для запобігання спастичним станам у товстій кишці. Таким чином, вплив кверцетину на тканини товстої кишки проявляється помірним скороченням м’язових шарів та гемокапілярів, що дозволяє зберігати нормальну функцію крипт Ліберкюна та слизової оболонки в цілому. Кверцетин демонструє захисні властивості, що запобігають надмірному пошкодженню тканин та сприяють підтриманню їхнього нормального функціонування.

На рис. 5.7 представлена субмікроскопічна структура стінки товстої кишки під впливом кофеїну. На цьому гістопрепараті спостерігаються певні зміни, що стосуються переважно судинної системи та слизової оболонки. В першу чергу варто зазначити помірне скорочення м’язів стінки кровоносних капілярів, яке викликано впливом кофеїну. Гемокапіляри, розташовані в

слизовій оболонці, демонструють помірну вазоконстрикцію, що призводить до деякого зменшення просвіту судин. Такий стан капілярів свідчить про вазоактивний вплив кофеїну, який, стимулюючи адренергічні рецептори, сприяє підвищенню тонусу судинної стінки.



Примітка 1. 1 - кровоносний капіляр.
Примітка 2. 2 - м'язовий прошарок слизової оболонки.
Примітка 3. 3 - крипти Ліберкюна.
Примітка 4. 4 - келихоподібні клітини.
Примітка 5. 5 - дифузна лімфоцитарна інфільтрація.
Примітка 6. 6 - підслизова оболонка.

Рисунок 5.7 – Структура стінки товстої кишки під впливом кофеїну. Зб. х200

Водночас цей вплив не є критичним, і в цілому дозволяє підтримувати адекватне кровопостачання слизової оболонки. Слизова оболонка зберігає нормальну морфологічну структуру. Крипти Ліберкюна чітко окреслені, з помітною кількістю келихоподібних клітин, що свідчить про збереження секреторної активності та адекватний рівень вироблення слизу. Це є важливим

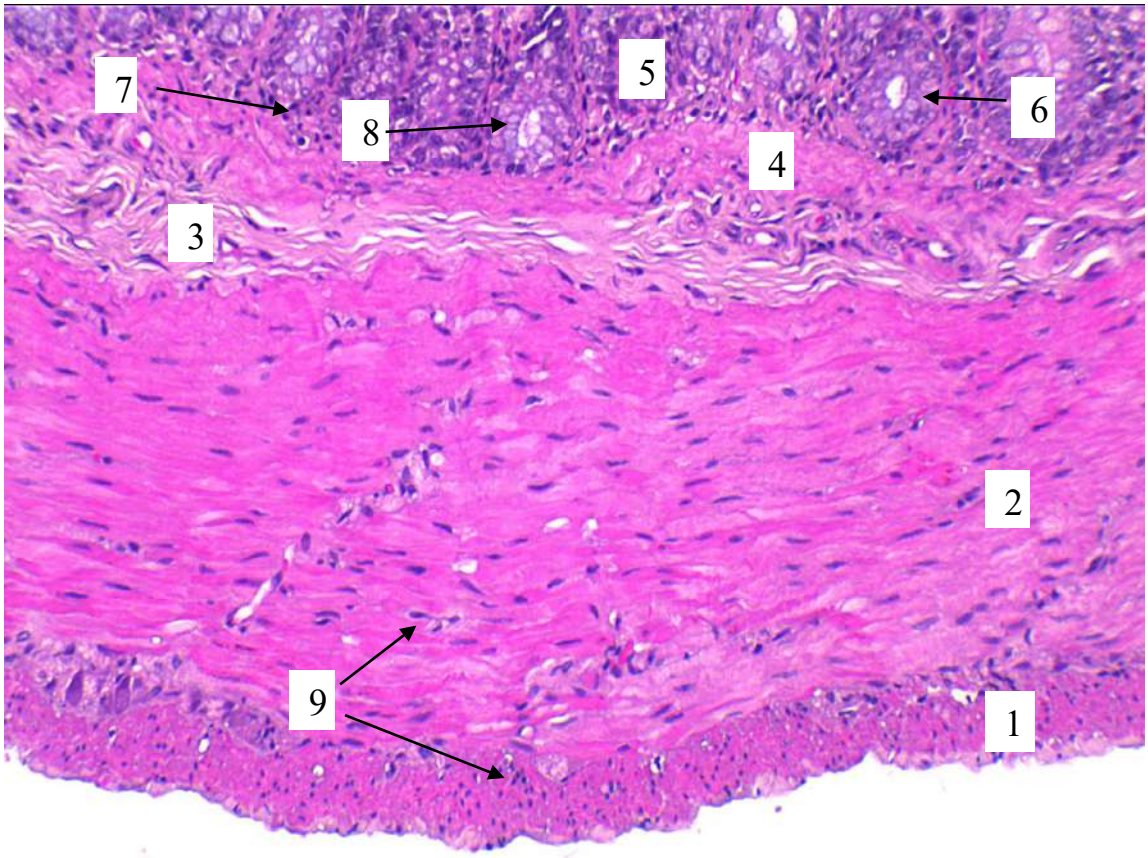
показником стабільності бар'єрної функції товстої кишки за умов впливу кофеїну. Важливо, що кофеїн не впливає негативно на епітеліальні клітини крипт, що сприяє збереженню їхньої функціональної активності. Лімфатичні фолікули, розташовані у підслизовій оболонці, демонструють стабільний стан без ознак суттєвої гіперплазії. Це свідчить про те, що вплив кофеїну не викликає значних імунних або запальних реакцій у тканинах товстої кишки, зберігаючи баланс між судинною системою та імунним захистом. Загалом, вплив кофеїну на тканини товстої кишки проявляється помірною вазоконстрикцією капілярів без істотних структурних змін у слизовій оболонці та без активації лімфатичної тканини. Такий вплив можна охарактеризувати як адаптивний і збалансований, оскільки він не порушує основні функції товстої кишки, зберігаючи нормальну трофіку тканин та секреторну активність крипт.

5.2 Мікроскопічне дослідження структури гладеньких м'язів товстої кишки під впливом біологічно активних речовин

В цій серії дослідів ми вивчали зміни структурно-функціональних особливостей м'язової оболонки товстої кишки щурів під впливом обраних БАР на мікроструктурному рівні. Результати представлені на рис. 5.8 – 5.14.

На рис. 5.8 представлена структура м'язової оболонки товстої кишки, контрольний зразок. Цей гістопрепарат демонструє чітку візуалізацію всіх характерних шарів стінки кишки. У зразку добре простежуються основні структурні елементи без ознак патологічних змін, запалення або скорочення. Це вказує на те, що м'язові шари стінки кишки перебувають в стані розслаблення, що є важливим контрольним еталоном для подальшого порівняння. Поздовжній та циркулярний шари м'язової оболонки мають чітку структуру. Міоцити в цих шарах зберігають нормальну веретеноподібну форму. Ядра міоцитів розташовані рівномірно, без ознак дегенерації або патологічних змін. М'язові волокна чітко відмежовані, з характерною орієнтацією. Підслизова основа інтактна, без ознак набряку чи запалення. М'язовий прошарок слизової

оболонки, демонструє збережену цілісність. Слизова оболонка з чітко вираженою багатошаровою будовою з криптами Ліберкюна.



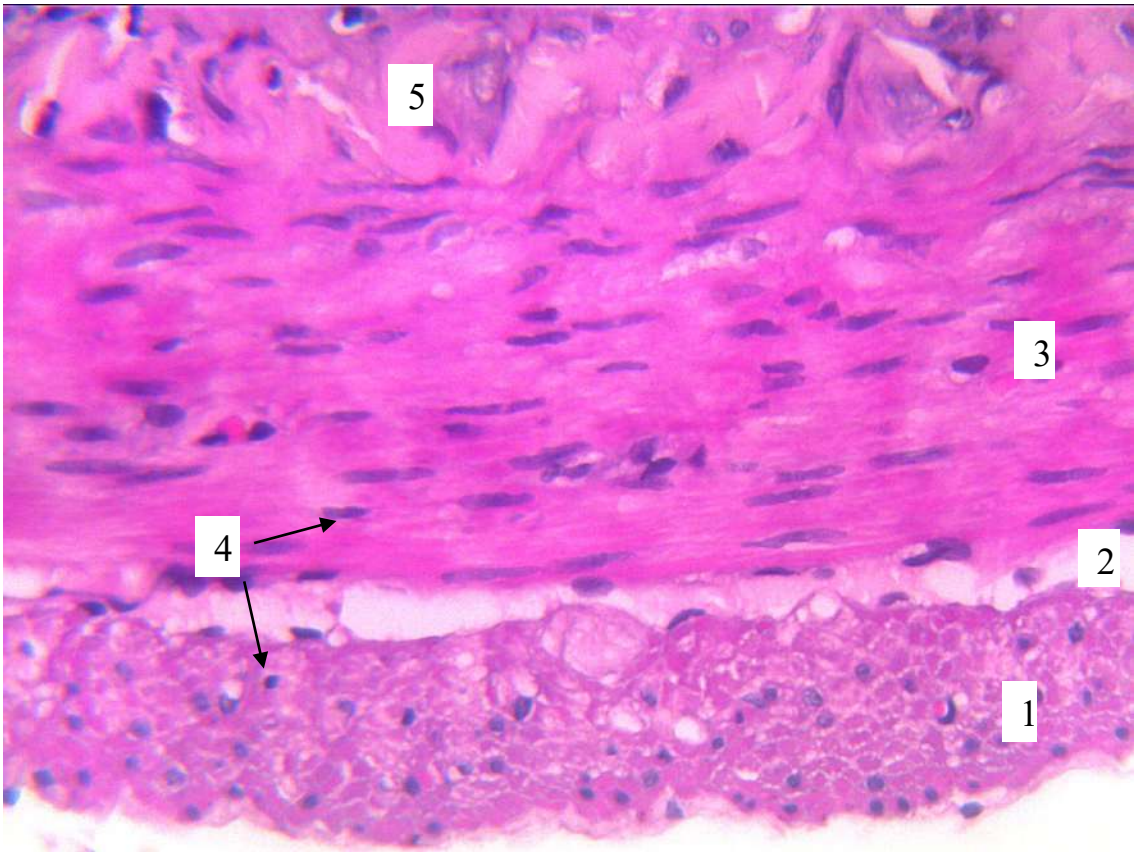
Примітка 1. 1 – поздовжній шар м’язової оболонки.
Примітка 2. 2 – циркулярний шар м’язової оболонки.
Примітка 3. 3 – підслизова основа.
Примітка 4. 4 – м’язовий прошарок слизової оболонки.
Примітка 5. 5 – слизова оболонка товстої кишки.
Примітка 6. 6 – крипти Ліберкюна.
Примітка 7. 7 – поодинокі лімфоїдні фолікули.
Примітка 8. 8 – келихоподібні клітини.
Примітка 9. 9 – ядра міоцитів.

Рисунок 5.8 – Структура м’язової оболонки стінки товстої кишки, контрольний зразок. Зб. х400

Келихоподібні клітини чітко виражені, лімфоїдні фолікули в тканинах стінки кишки також добре візуалізуються, вони не демонструють ознак патологічних змін і, судячи зі стану препарату, виконують нормальні імунні функції, забезпечуючи захист стінки кишки. Таким чином, контрольний зразок

структури м’язової оболонки товстої кишки демонструє нормальну гістоархітектоніку, що є важливим для порівняння з подальшими зразками.

На рис. 5.9 наведено мікроскопічну структуру м’язової оболонки стінки товстої кишки під впливом флокаліну. Цей препарат демонструє опосередковані ознаки розслаблення гладеньких м’язів.



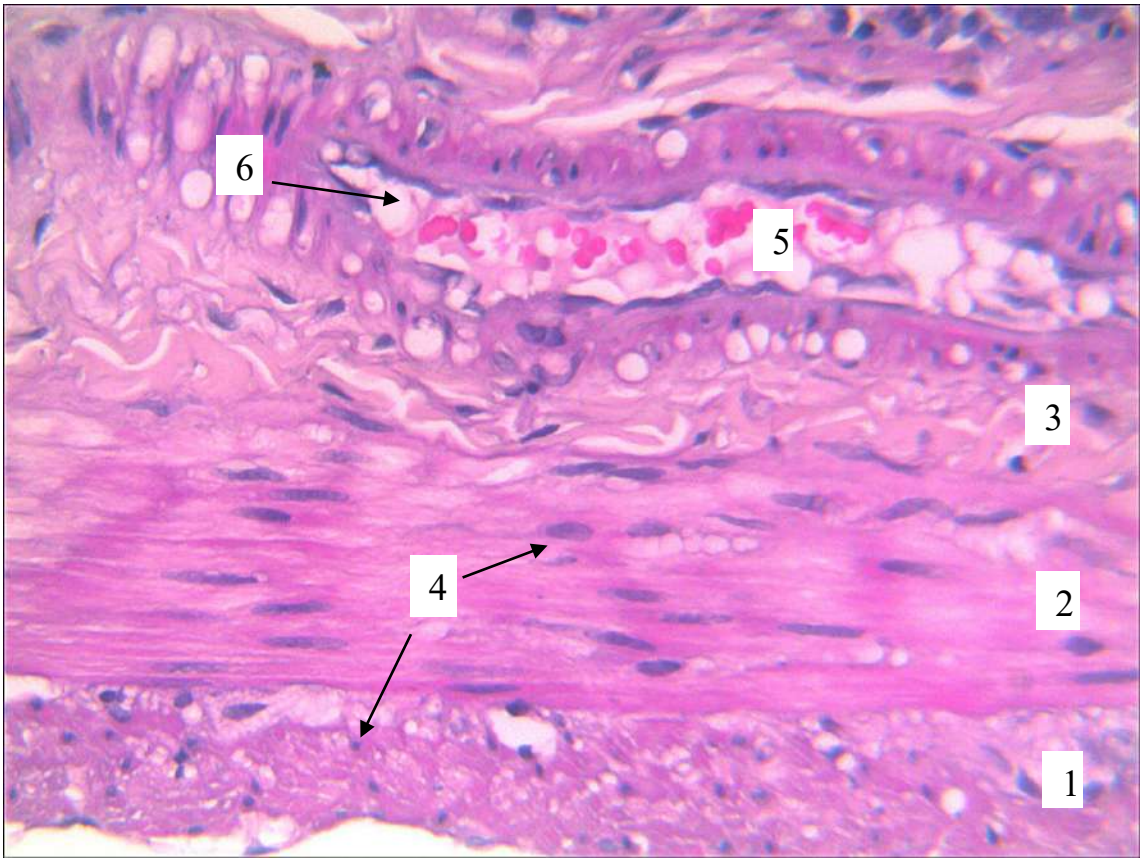
Примітка 1. 1 – поздовжній шар м’язової оболонки.
Примітка 2. 2 – прошарок сполучної тканини.
Примітка 3. 3 – циркулярний шар мязової оболонки.
Примітка 4. 4 – ядра міоцитів.
Примітка 5. 5 – підслизова основа.

Рисунок 5.9 – Структура м’язової оболонки стінки товстої кишки під впливом флокаліну. Зб. х400

Дія флокаліну викликає помітні зміни в структурі м’язових шарів. Поздовжній шар м’язової оболонки виявляє зниження тонусу. М’язові волокна цього шару розташовані дещо більш розріджено, менш щільно порівняно з контрольним зразком. Ядра міоцитів, хоча і зберігають свою веретеноподібну

форму, проте виглядають більш витягнутими, що вказує на функціональні зміни клітин у відповідь на дію флокаліну. Циркулярний шар також демонструє ознаки розслабленого стану. Він виглядає дещо тоншим у порівнянні з зі станом відносного спокою, що є результатом зниженого тонусу м'язів. Ядра міоцитів у цьому шарі відзначаються менш інтенсивною забарвленістю, що також підтверджує функціональне пригнічення активності гладеньких м'язів. На препараті наявні ознаки вакуолізації і просвітлення тканин, а також набряку. Це може бути наслідком судиноактивної дії флокаліну, що призводить до посилення проникності судинної стінки і зміні обміну води між судинами і тканинами. Прошарок сполучної тканини між поздовжнім і циркулярним шарами виглядає інтактним. Сполучна тканина не зазнала патологічних змін, її волокна зберігають цілісність та не виявляють ознак запалення або набряку. Підслизова основа також залишається неушкодженою, чітко відмежованою від м'язової оболонки, що підтверджує специфічну дію флокаліну саме на гладенькі м'язи без впливу на інші шари тканини. Таким чином, зразок на рис. 5.9 демонструє дію флокаліну на структуру м'язової оболонки товстої кишки, яка проявляється помірним розслабленням м'язових шарів, що є характерною реакцією на фармакологічний вплив цієї речовини.

На рис. 5.10 наведено мікроскопічну структуру м'язової оболонки стінки товстої кишки під впливом форидону. На гістологічному препараті рис. 5.10 представлені всі шари м'язової оболонки, які демонструють помітні ознаки розслаблення. Це розслаблення є більш вираженим у порівнянні з ефектами, які спостерігаються при застосуванні флокаліну. Поздовжній і циркулярний шари м'язової оболонки виглядають значно менш ущільненими, що вказує на виражене зниження тонусу гладеньких м'язів. Ядра міоцитів мають подовжену веретеноподібну форму, що опосередковано відображає зміни в їхньому функціональному стані під впливом форидону. На препараті наявні ознаки вакуолізації і просвітлення тканин, а також набряку. Це може бути наслідком судиноактивної дії форидону, що призводить до посилення проникності судинної стінки і зміні процесів обміну води між судинами і тканинами.



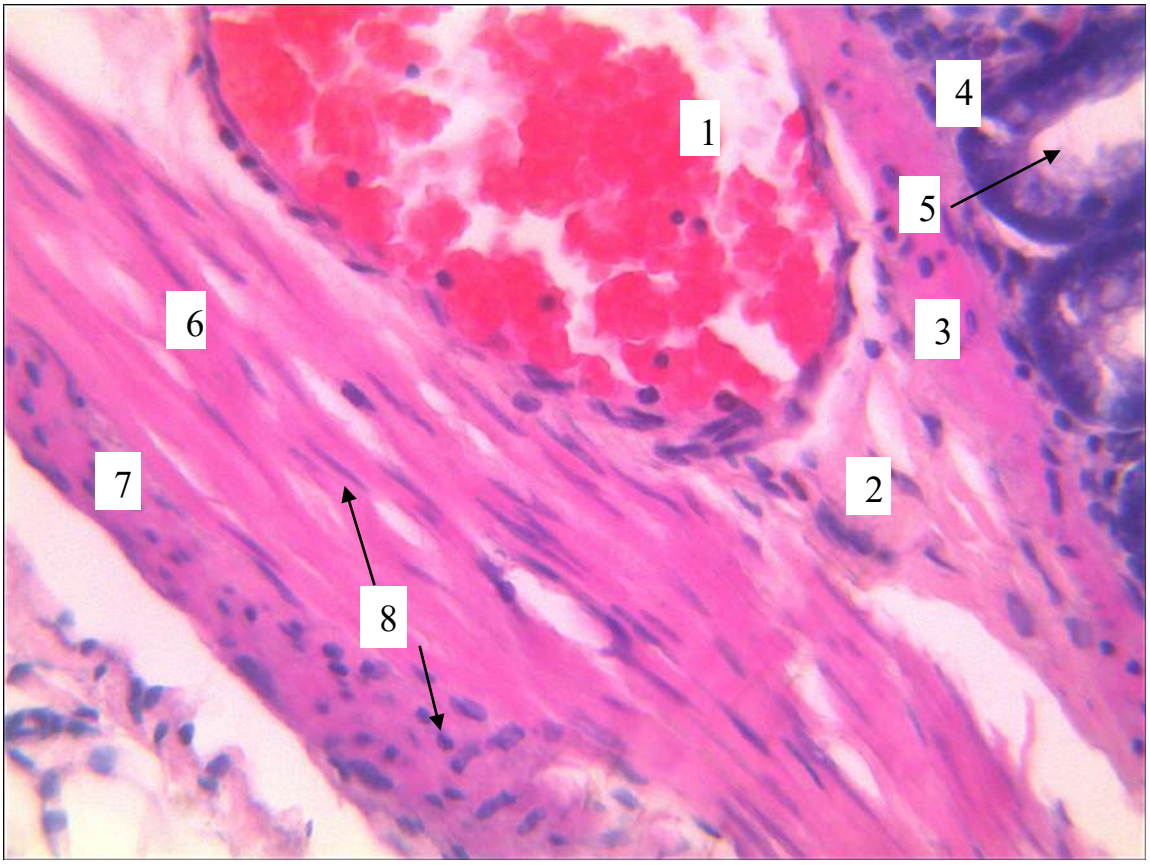
Примітка 1. 1 – поздовжній шар м’язової оболонки.
Примітка 2. 2 – циркулярний шар м’язової оболонки.
Примітка 3. 3 – підслизова основа.
Примітка 4. 4 – ядра міоцитів.
Примітка 5. 5 – еритроцити.
Примітка 6. 6 – кровоносна судина дрібного калібру.

Рисунок 5.10 – Структура м’язової оболонки стінки товстої кишки під впливом форидону. Зб. х400

Кровоносна судина дрібного калібру демонструє розширений просвіт, що також є наслідком вазодилатації через вплив форидону. В її просвіті чітко візуалізуються еритроцити, що свідчить про адекватне кровопостачання тканин. Розширення судини є важливим аспектом, оскільки воно забезпечує підвищений кровотік до м’язової оболонки, що може позитивно вплинути на трофіку і функціональність тканини. Підслизова основа слизової оболонки зберігає свою нормальну структуру і не виявляє ознак патологічних змін. Вона виконує свою підтримуючу роль, сприяючи живленню епітелію. Таким чином, морфологічна картина м’язової оболонки стінки товстої кишки під впливом

форидону, демонструє помірне розслаблення м’язових шарів, розширення дрібнокаліберних судин з активним кровообігом та нормальну архітектоніку підслизової основи, що свідчить про наявний вплив форидону на функціональність гладеньких м’язів кишки і кровоносних судин.

На рис. 5.11 наведено мікроскопічну структуру м’язової оболонки стінки товстої кишки під впливом суміші флокаліну і форидону.



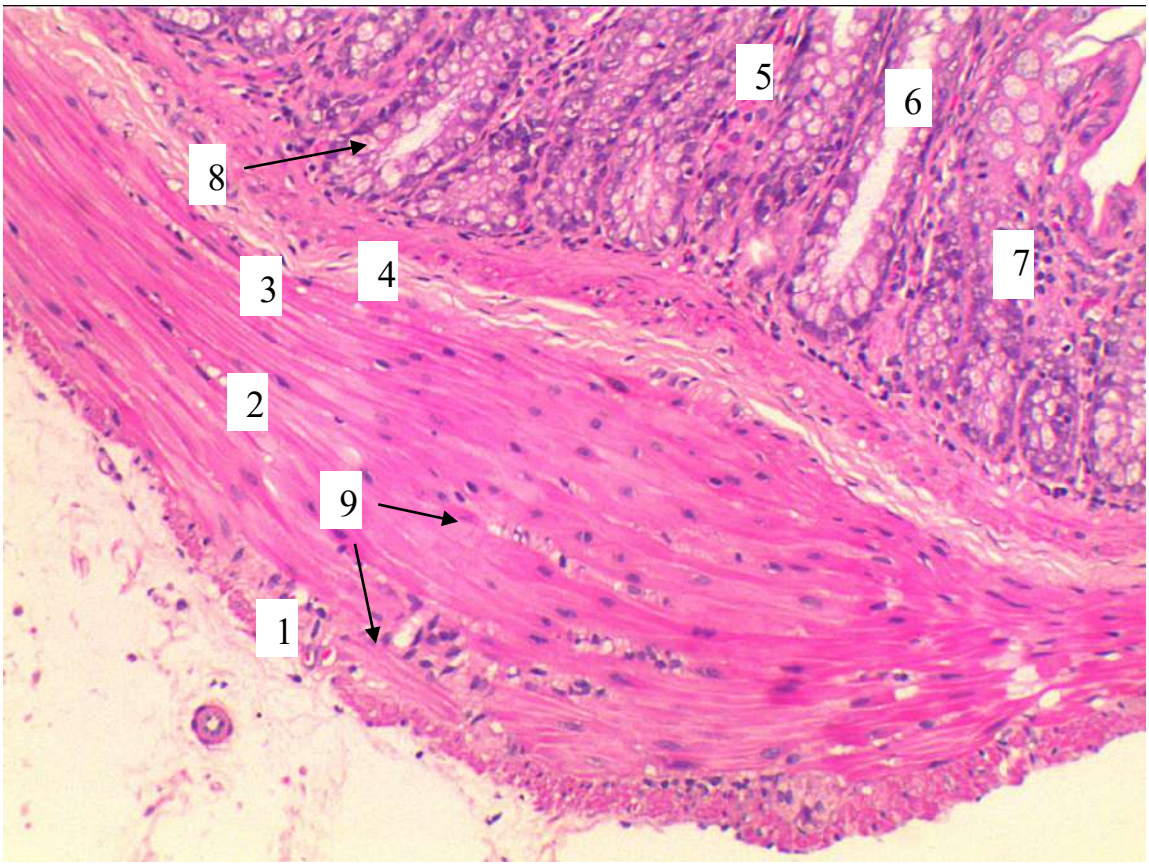
Примітка 1. 1 – кровоносна судина.
Примітка 2. 2 – підслизова основа.
Примітка 3. 3 – м’язовий прошарок слизової оболонки.
Примітка 4. 4 – слизова оболонка товстої кишки.
Примітка 5. 5 – крипти Ліберкюна.
Примітка 6. 6 – циркулярний шар м’язової оболонки.
Примітка 7. 7 – повздовжній шар м’язової оболонки.
Примітка 8. 8 – ядра міоцитів.

Рисунок 5.11 – Структура м’язової оболонки стінки товстої кишки під впливом суміші флокаліну і форидону. Зб. х400

Гістопрепарат 5.11 демонструє ознаки помітного розслаблення м’язової тканини, зокрема в циркулярному та поздовжньому шарах, які виглядають

менш ущільненими, але при цьому зберігають свою структурну цілісність. На препараті наявні ознаки просвітлення тканин, що може бути наслідком судиноактивної дії суміші флокаліну і форидону. Це призводить до посилення проникності судинної стінки і зміні процесів обміну води між судинами і прилеглими тканинами. На препараті наявні ознаки просвітлення тканин, що може бути наслідком судиноактивної дії суміші флокаліну і форидону. Це призводить до посилення проникності судинної стінки і зміні процесів обміну води між судинами і прилеглими тканинами. В препараті відзначається розширення просвіту кровоносної судини у підслизовій основі, що може бути реакцією на дію суміші флокаліну і форидону, яка призвела до зниження тонусу м’язових клітин стінки судини. Слизова оболонка чітко структурована, з добре помітними криптами Ліберкюна та келихоподібними клітинами. Крипти Ліберкюна зберігають характерну трубчасту форму, з видимими клітинами Панета в нижній частині крипт. Таким чином, препарат 5.11 демонструє ознаки впливу суміші флокаліну і форидону на тканини стінки товстої кишки, що призводить до розслаблення м’язових шарів та розширення кровоносних судин, зберігаючи при цьому нормальну будову усіх її структур.

На рис. 5.12 наведено мікроскопічну структуру м’язової оболонки стінки товстої кишки під впливом амонію хлориду, який демонструє ознаки скорочення гладеньких м’язів. Вплив цієї речовини призводить до значного зменшення тонусу м’язових шарів. Поздовжній і циркулярний шари м’язової оболонки мають помітні ознаки скорочення, що проявляється в зменшенні міжклітинних просторів. Ядра міоцитів виглядають більш округлими та розташовані ближче до центру клітини, що є характерним для активного скорочення. Ці зміни свідчать про підвищену активність гладеньких м’язових волокон у відповідь на дію NH_4Cl.



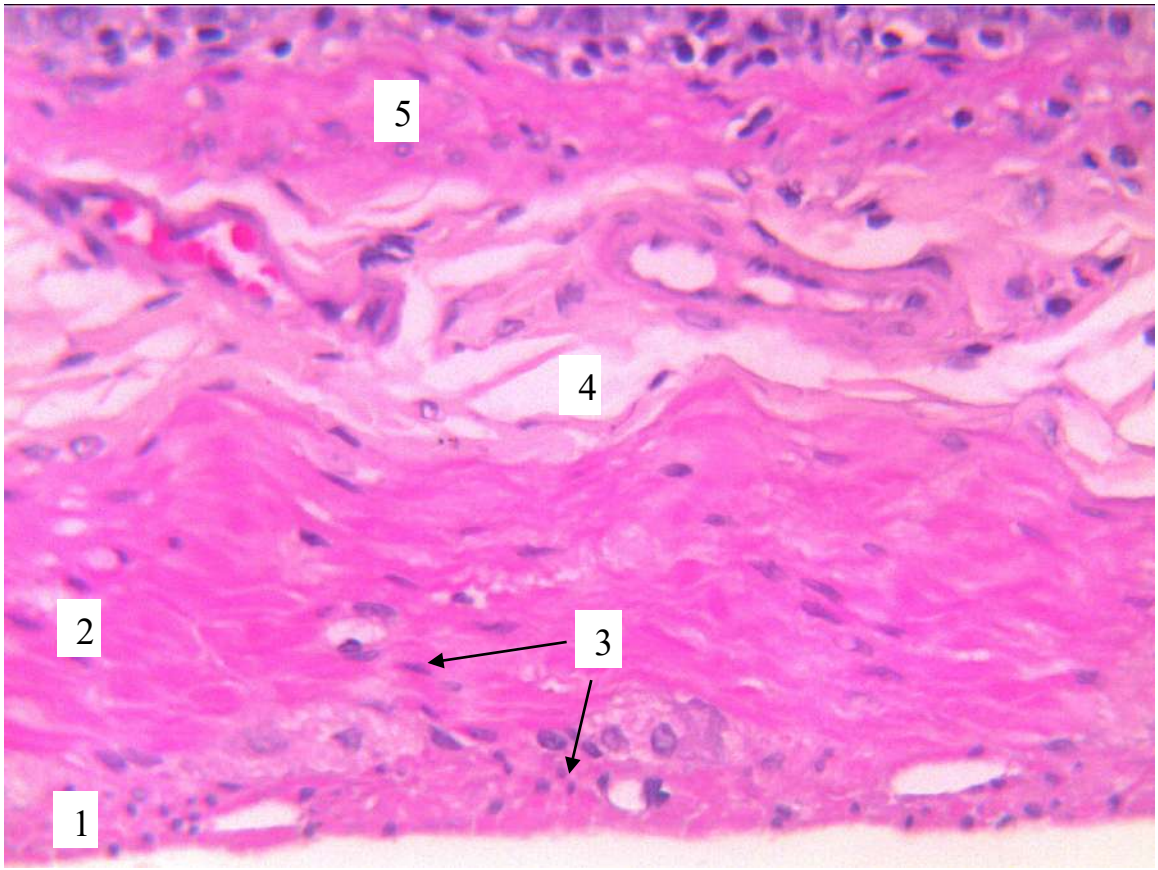
Примітка 1. 1 – поздовжній шар м’язової оболонки.
Примітка 2. 2 – циркулярний шар м’язової оболонки.
Примітка 3. 3 – підслизова основа.
Примітка 4. 4 – м’язовий прошарок слизової оболонки.
Примітка 5. 5 – слизова оболонка товстої кишки.
Примітка 6. 6 – крипти Ліберкюна.
Примітка 7. 7 – поодинокі лімфоїдні фолікули.
Примітка 8. 8 – келихоподібні клітини.
Примітка 9. 9 – ядра міоцитів.

Рисунок 5.12 – Структура м’язової оболонки стінки товстої кишки під впливом хлориду амонію. Зб. х400

Окрім того, всередині шарів м’язової оболонки відмічаються окремі нерівномірні дифузні ділянки вакуолізації і просвітлення, що може бути ознакою порушення нормальної структури волокон внаслідок токсичного впливу Е510. Підслизова основа залишається чітко структурованою. М’язовий прошарок слизової оболонки також чітко візуалізується, зі збереженою структурою. Крипти Ліберкюна, розташовані в слизовій оболонці, зберігають свою нормальну архітектоніку, з явними келихоподібними клітинами, які забезпечують секрецію слизу, а також клітинами Панета, що виконують

антибактеріальну функцію. Лімфатичні фолікули також добре візуалізуються, наявне збільшення їх кількості порівняно з нормою. Це може свідченням посилення імунної активності через вплив Е510. Таким чином, під дією хлориду амонію стінка кишки демонструє ознаки скорочення гладеньких м'язів, з чітко вираженими ядрами міоцитів та збереженням структурної організації слизової оболонки, а також ознаками посилення імунної активності.

На рис. 5.13 наведено мікроскопічну структуру м'язової оболонки стінки товстої кишки під впливом кверцетину.

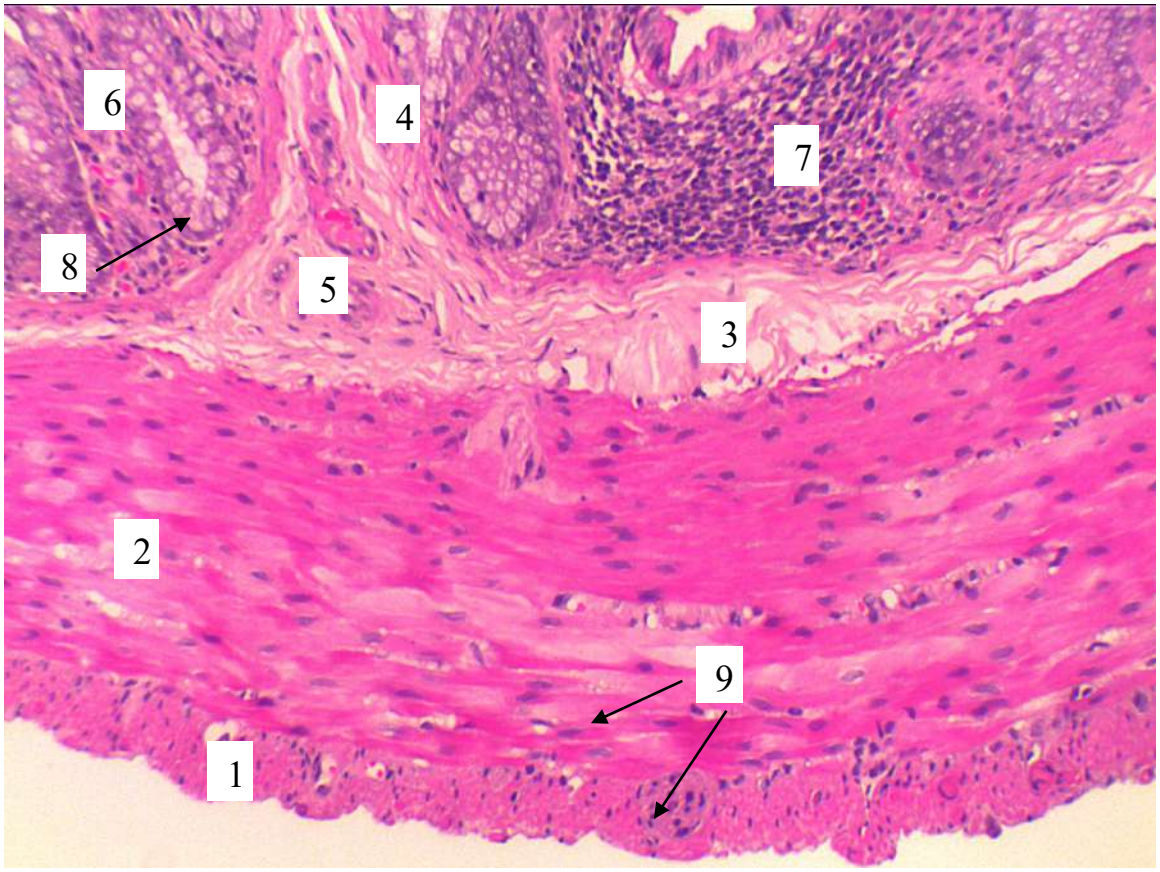


Примітка 1. 1 – поздовжній шар м'язової оболонки.
Примітка 2. 2 – циркулярний шар м'язової оболонки.
Примітка 3. 3 – ядра міоцитів.
Примітка 4. 4 – підслизова основа.
Примітка 5. 5 – м'язовий прошарок слизової оболонки.

Рисунок 5.13 – Структура м'язової оболонки стінки товстої кишки під впливом кверцетину. Зб. х400

Як можна побачити з рис. 5.13, наявні опосередковані ознаки скорочення гладеньких м’язів. Поздовжній та циркулярний шари м’язової оболонки виглядають скупченими, щільно зібраними, що свідчить про більш сильне скорочення під впливом кверцетину. Ядра міоцитів мають округлу форму і зосереджені ближче до центру клітин, що є типовою реакцією на скорочення. Таке розташування ядер у поєднанні з зменшенням міжклітинних просторів свідчить про скорочувальну активність м’язових волокон. Серед м’язових шарів помітні поодинокі ділянки вакуолізації, що може бути наслідком впливу кверцетину. Підслизова основа зберігає свою цілісність і виконує підтримуючу функцію, забезпечуючи необхідні умови для живлення верхніх шарів слизової оболонки. М’язовий прошарок слизової оболонки чітко візуалізується і демонструє типову організацію, що вказує на його функціональність. Таким чином, препарат м’язової оболонки стінки товстої кишки під дією кверцетину демонструє ознаки скорочення гладеньких м’язів, з чітко вираженими ядрами міоцитів та загальним збереженням структурної організації м’язових волокон.

На рис. 5.14 наведено мікроскопічну структуру м’язової оболонки стінки товстої кишки під впливом кофеїну. Рис. 5.14 демонструє зміни, пов’язані з опосередкованими ознаками скорочення гладеньких м’язів. У зразку наявні всі структури стінки кишки, що свідчить про збереження загальної гістологічної архітектоніки. Поздовжній та циркулярний шари м’язової оболонки мають нормальну структуру, але виявляють ознаки скорочення - ядра міоцитів у обох шарах мають більш округлу форму, розташовані ближче до центру клітини; м’язові шари характеризуються щільним розташуванням волокон. Підслизова основа слизової оболонки в цілому зберігає свою цілісність, але виглядає більш пухкою порівняно з контрольними зразками. Кровоносний капіляр, розташований у підслизовій основі, має нормальний діаметр, що вказує на адекватне кровопостачання. Слизова оболонка також добре візуалізується, з чітко вираженими криптами Ліберкюна, які містять келихоподібні клітини, що активно секретують слиз. Лімфоїдні фолікули в препараті чітко виражені, представлені у збільшеній кількості порівняно з контролем, що може бути наслідком активації ланок місцевого імунітета.



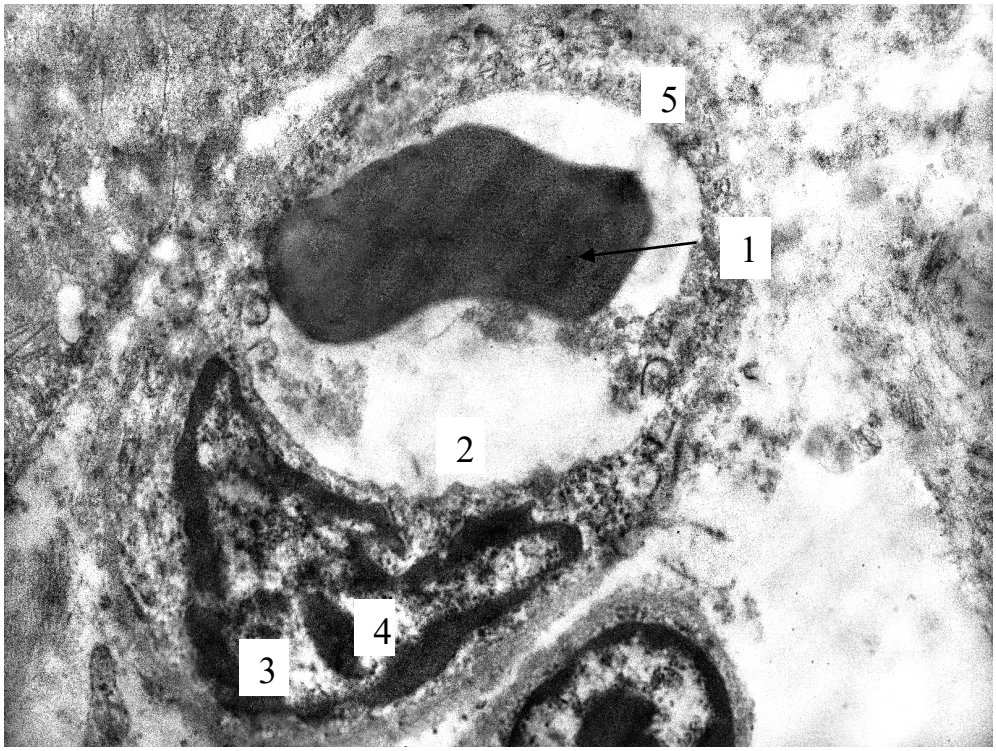
Примітка 1. 1 – поздовжній шар м’язової оболонки.
Примітка 2. 2 – циркулярний шар м’язової оболонки.
Примітка 3. 3 – підслизова основа.
Примітка 4. 4 – м’язовий прошарок слизової оболонки.
Примітка 5. 5 – кровоносний капіляр.
Примітка 6. 6 – крипти Ліберкюна.
Примітка 7. 7 – поодинокі лімфоїдні фолікули.
Примітка 8. 8 – келихоподібні клітини.
Примітка 9. 9 – ядра міоцитів.

Рисунок 5.14 – Структура м’язової оболонки стінки товстої кишки під впливом кофеїну. Зб. х400

Таким чином, препарат 5.14 демонструє активуючий вплив кофеїну на гладенькі м’язи стінки товстої кишки, супроводжується збереженням нормальної гістологічної структури шарів стінки кишки з ознаками активації імунної відповіді на дію кофеїну.

5.3 Електронно-мікроскопічне дослідження кровоносних капілярів товстої кишки

В цій серії експериментів ми досліджували зміни структурно-функціональних особливостей кровоносних капілярів товстої кишки щурів під впливом обраних БАР на ультраструктурному рівні. Результати представлені на рис. 5.15 – 5.21. На рис. 5.15 представлена субмікроскопічна структура кровоносного капіляра товстої кишки, контрольний зразок.



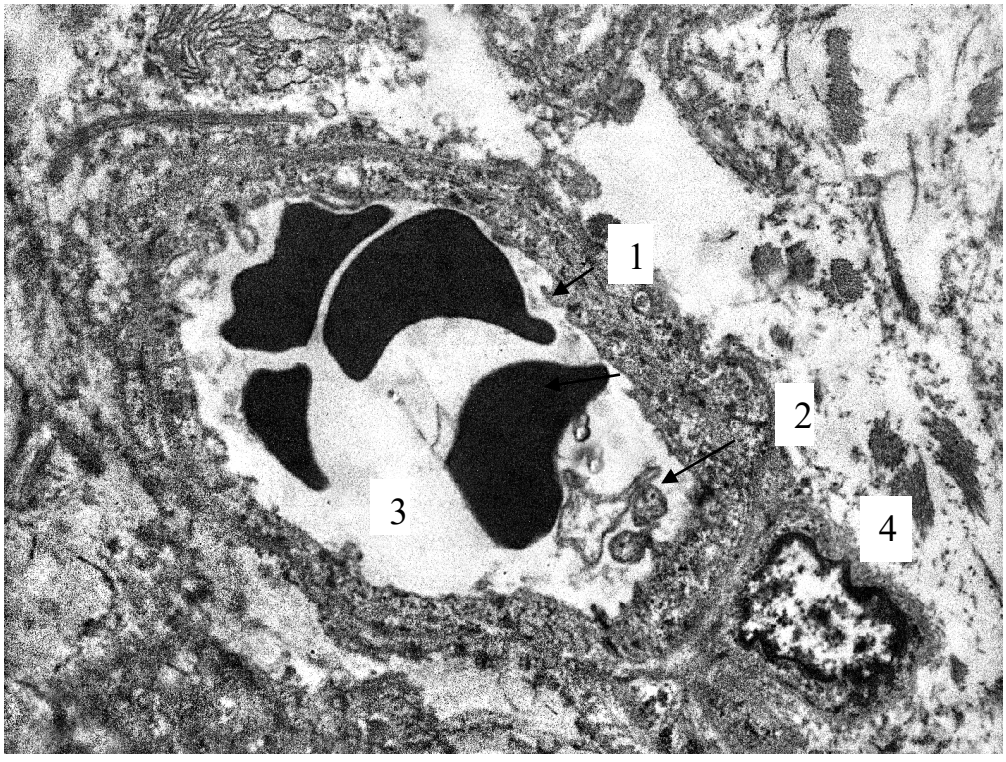
Примітка 1. 1 - еритроцит в просвіті капіляра.
Примітка 2. 2 – просвіт гемокапіляра.
Примітка 3. 3 – перицит.
Примітка 4. 4 – еухроматин.
Примітка 5. 5 - базальна мембрана.

Рисунок 5.15 – Субмікроскопічна структура кровоносного капіляра товстої кишки, контрольний зразок. Зб. х9000

У просвіті капіляра знаходиться еритроцит зі збереженою структурою, добре помітний завдяки своїй щільності та центральному положенню в просвіті

капіляра. Ендотелій гемокапіляра прилягає до базальної мембрани. В нижній лівій частині рисунка наявний перицит. В ядрі чітко відокремлені ділянки еухроматину і гетерохроматину. Форма ядра дещо змінена, розміри не зменшені. Перицити розташовані на зовнішній стороні капіляра і мають здатність скорочуватися, що може впливати на діаметр капіляра та регулювати кровообіг. Базальна мембрана під ендотеліоцитами виглядає дещо потовщеною. Усі видозміни ультраструктури гемокапіляра не є патологічними і можуть бути ознакою реактивних змін або вікових процесів. Таким чином, морфологічна картина на зображенні 5.15 відображає нормальну ультраструктуру кровоносного капіляра без ознак патологічних змін.

На рис. 5.16 представлена субмікроскопічна структура кровоносного капіляра товстої кишки під впливом флокаліну.

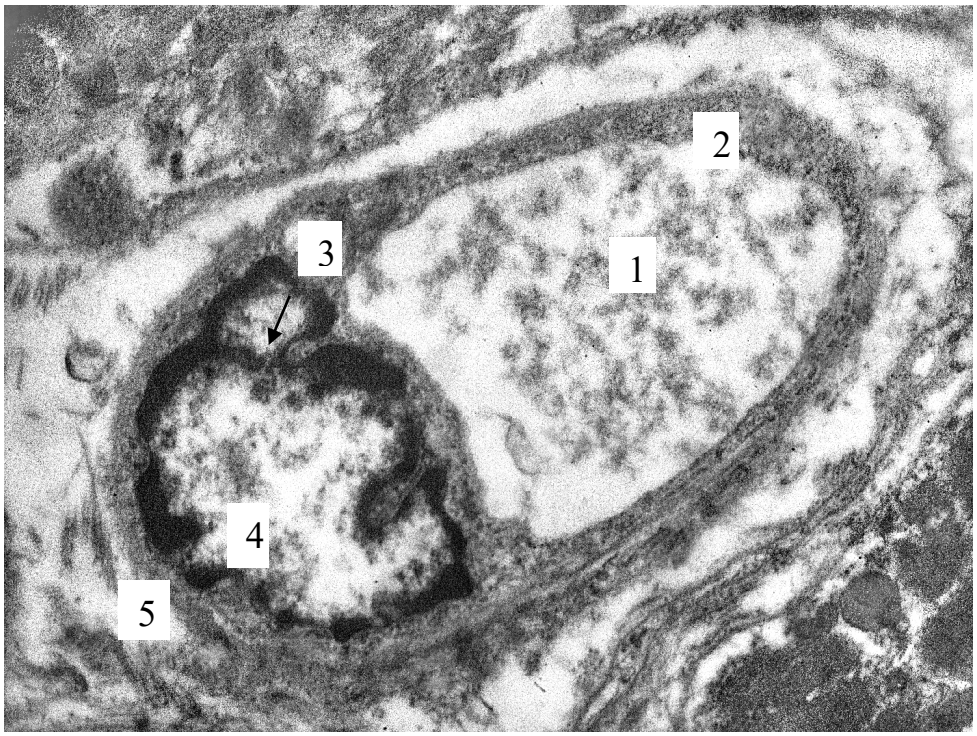


Примітка 1. 1 - еритроцит в просвіті капіляра.
Примітка 2. 2 – комплекс Гольджі.
Примітка 3. 3 – просвіт гемокапіляра.
Примітка 4. 4 – перицит.

Рисунок 5.16 – Субмікроскопічна структура кровоносного капіляра товстої кишки під впливом флокаліну. Зб. х9000

В просвіті капіляра наявні еритроцити з видозміненою формою, з увігнутими краями. Просвіт капіляра розширений, що свідчить про вазоактивну дію флокаліну. Комплекс Гольджі, видимий в структурі клітини, свідчить про активний транспорт і модифікацію білків та ліпідів. Серед клітинних елементів наявний перицит. Базальна мембрана капіляра дещо потовщена, що може бути ознакою реакції на флокалін і може впливати на процеси дифузії та обміну речовин, але не є критичним для функціонування капіляра. Таким чином, кровоносний капіляр під дією флокаліну демонструє помірні зміни, включаючи незначне потовщення базальної мембрани та розширення просвіту, але загалом він зберігає свою функціональність і здатний виконувати свої основні функції.

На рис. 5.17 представлена субмікроскопічна структура кровоносного капіляра товстої кишки під впливом форидону.

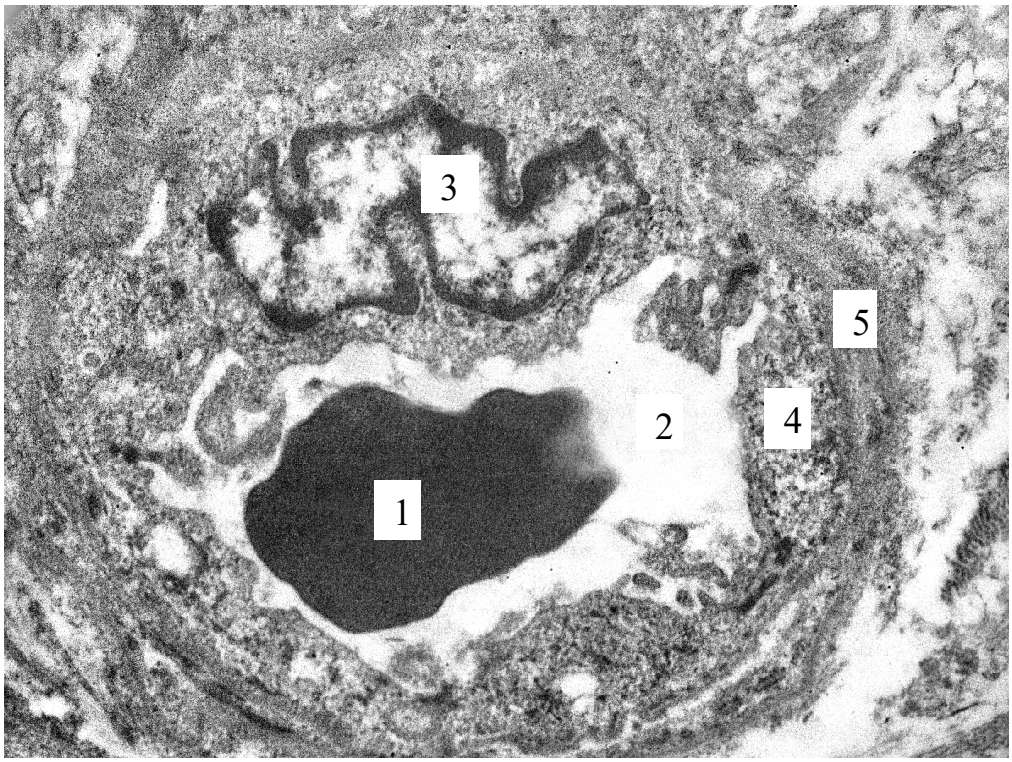


Примітка 1. 1 - просвіт гемокапіляра.
Примітка 2. 2 – базальна частина ендотеліоцита.
Примітка 3. 3 – скупчення гетерохроматину в структурі перициту.
Примітка 4. 4 – скупчення еухроматину в структурі перициту.
Примітка 5. 5 – перицит.

Рисунок 5.17 – Субмікроскопічна структура кровоносного капіляра товстої кишки під впливом форидону. Зб. х9000

На зображенні рис. 5.17 помітно кілька важливих ультраструктурних змін, які стосуються як ендотеліальних клітин, так і перицитів. Просвіт капіляра розширений, без еритроцитів і інших формених елементів. Просвіт капіляра збережений, однак привертають увагу деякі морфологічні зміни, особливо в перицитах. Під впливом форидону, структура клітини зазнала змін, найбільш помітних у ядрі. В каріоплазмі перицита відмічається крайова конденсація гетерохроматину. В ядрі перицита наявні інвагінації каріолеми, які деформують ядро і його мембрану. Ці інвагінації свідчать про активні процеси клітинного стресу або порушення ядерної мембрани, що є характерною ознакою зміни фізіологічного стану клітини під дією препаратів або токсинів. Каріолема набуває нерівномірної структури з виступами та заглибленнями, що може бути результатом активного переміщення компонентів між ядром і цитоплазмою або порушенням нормального процесу транскрипції. Також помітним є скупчення гетерохроматину, що вказує на зниження транскрипції. Під впливом форидону перицити демонструють підвищену конденсацію хроматину, що може свідчити про зміни нормальної діяльності ядра. Гетерохроматин, як менш активна форма хроматину, зазвичай конденсується при зниженні рівня клітинного метаболізму або при підвищеному стресі, і цей процес є помітним в ядрі перицита. Це може також свідчити про зниження регуляторної функції перицита. Наявні зміни у структурі капіляра вказують на активний вплив форидону на клітинний метаболізм та функціонування судинної стінки.

На рис. 5.18 представлена субмікроскопічна структура кровоносного капіляра товстої кишки під впливом суміші флокаліну і форидону. На цьому зображенні наявний в розширеному просвіті капіляра еритроцит відрізняється деформованою структурою, що може бути наслідком зміни осмо-залежного обміну води і електролітів між плазмою крові і прилеглими клітинами через вазодилятацію. Просвіт капіляра значно розширений, стінки судини сильно деформовані, форма неправильна, з чисельними заглибинами і випуклостями. Ендотеліальні клітини значно змінені, деформовані, з порушеною цілісністю.



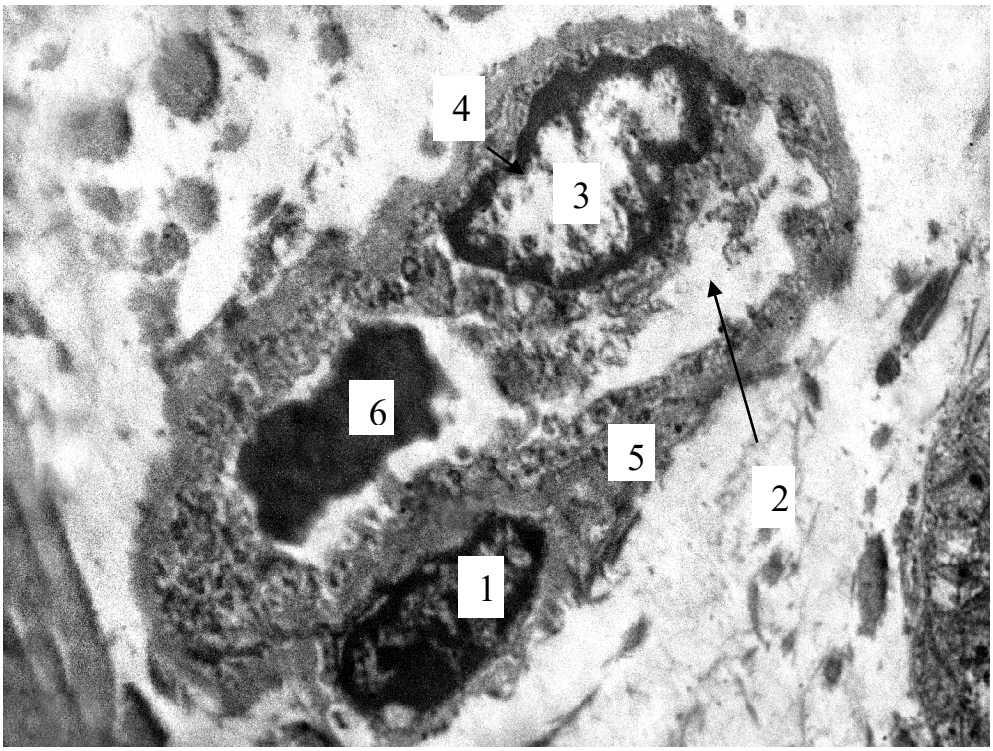
Примітка 1. 1 - еритроцит в просвіті капіляра.
Примітка 2. 2 – просвіт гемокапіляра.
Примітка 3. 3 – перицит.
Примітка 4. 4 – ендотеліоцит.
Примітка 5. 5 - базальна мембрана

Рисунок 5.18 – Субмікроскопічна структура кровоносного капіляра товстої кишки під впливом суміші флокаліну і форидону. Зб. х9000

Помітні ознаки десквамації ендотеліоцитів. Це відшарування клітин ендотелію є помітним в декількох ділянках стінки капіляра. Це явище є наслідком порушення бар'єрної функції судинної стінки, що призводить до втрати частини ендотеліальних клітин. Відшарування клітин від базальної мембрани зумовлює підвищену проникність стінки судини. Потовщення базальної мембрани, розширення просвіту капіляра, зміни ультраструктури ендотеліоцитів свідчать про активний трансендотеліальний транспорт води і речовин під впливом суміші флокаліну і форидону, яка призводить до змін судинного тонусу і проникності капілярів. Перицит, що підтримує структуру гемокапіляра, також характеризується наявністю змін, що може свідчити про реакцію клітини на вплив суміші обох речовин. Ядро перициту не зменшене,

сильно деформоване, з крайовою конденсацією гетерохроматину. Осміофільна каріолема чітко контурована, і утворює чисельні інвагінації. Означені альтерації ядра є зворотними і можуть зникнути після відміни впливу уведених фармпрепаратів. В цілому, ступінь наявних на рис. 5.18 змін структурно-функціональних елементів гемокапіляра є більш вираженим, ніж на рис. 5.16 і 5.17, що свідчить по більш інтенсивний вплив суміші флокаліну і форидону на будову і функціональність капіляра порівняно з дією кожної речовини окремо. Втім, усі наявні зміни можуть носити реактивний зворотній характер.

На рис. 5.19 представлена субмікроскопічна структура кровоносного капіляра товстої кишки під впливом хлориду амонію.



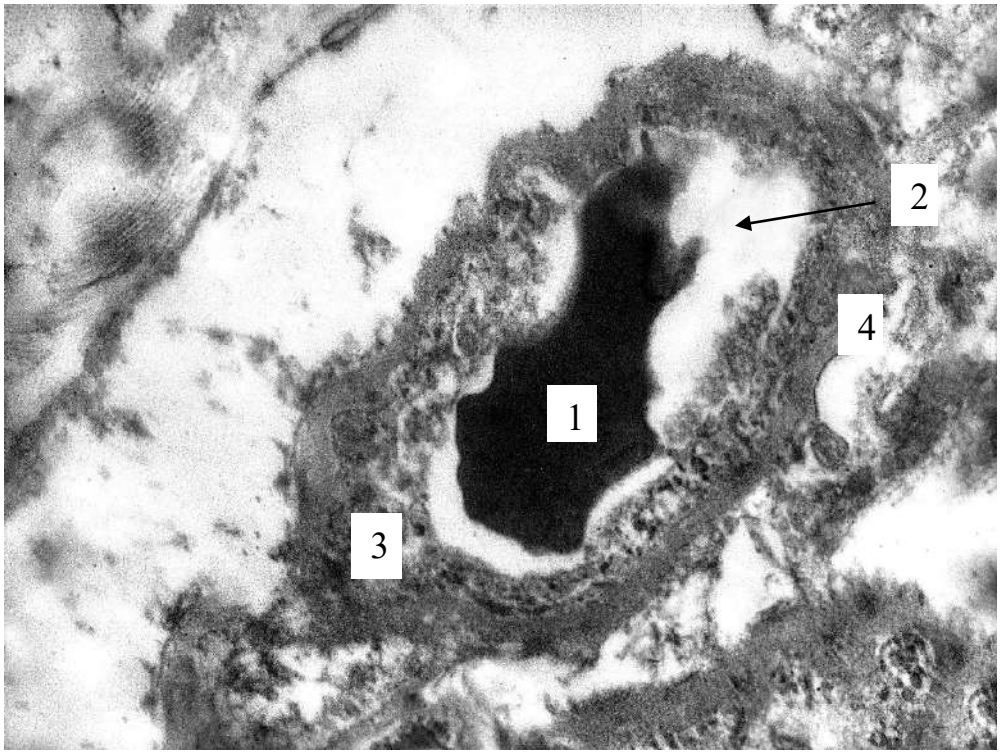
Примітка 1. 1 - ендотеліоцит.
Примітка 2. 2 – просвіт гемокапіляра.
Примітка 3. 3 – еухроматин.
Примітка 4. 4 – гетерохроматин.
Примітка 5. 5 - базальна мембрана.
Примітка 6. 6 – еритроцит.

Рисунок 5.19 – Субмікроскопічна структура кровоносного капіляра товстої кишки під впливом NH_4Cl. Зб. х9000

Як представлено на рис. 5.19, ультраструктура гемокапіляра зазнає значних змін під впливом Е510. В просвіті капіляра наявний деформований еритроцит, видозміни якого можуть бути наслідком дії цієї речовини і зміни проникності капіляра. Деформація еритроцитів може впливати на їхню здатність до транспорту кисню, а також на їхню рухливість у звуженому просвіті капіляра. Ендотеліоцити демонструють ознаки змін у своїй структурі, які також можуть бути результатом впливу NH_4Cl на судинну стінку. Зміни в ендотеліоцитах можуть порушувати бар'єрну функцію капіляра та впливати на загальну регуляцію судинного тонусу. Просвіт гемокапіляра виявляється звуженим, що може свідчити про вазоконстрикцію. Така зміна просвіту може впливати на кровообіг у капілярі, знижуючи здатність судин до пропускання крові. У перицитах видно наявність як еухроматину, так і маргінальні скупчення гетерохроматину, що може бути ознакою активності клітин в умовах змін, викликаних дією хлориду амонію. Ядро перициту сильно деформоване, з вираженою крайовою конденсацією гетерохроматину; осміофільна каріолема чітко контурована, і утворює чисельні інвагінації. Розміри ядра не зменшені, що разом з іншими ознаками є свідченням сублетальних (зворотних) альтерацій ядра і функціональності клітини. Базальна мембрана виглядає потовщеною, що може бути результатом впливу NH_4Cl на структуру судинної стінки. Такий стан може свідчити про зміну її проникності та вплив на обмін речовин через стінку капіляра. Таким чином, вплив Е510 призводить до значних реактивних змін у структурі ендотелію, перицитів, базальної мембрани, а також до змін у формі еритроцитів, що свідчить про дію NH_4Cl на судинний тонус та зміни проникності гемокапілярів під його впливом.

На рис. 5.20 представлена субмікроскопічна структура гемокапіляра товстої кишки під впливом кверцетину. Як представлено на рис. 5.20, ультраструктура гемокапіляра зазнає певних змін під впливом кверцетину. Просвіт капіляра виглядає дещо зміненим, що може бути пов'язано з модуляцією проникності стінки судини під впливом кверцетину. Ендотеліальні

клітини капіляра виглядають дещо деформованими, що може свідчити про зміну їхньої бар'єрної функції, спричинене вазоактивною дією флавоноїду.

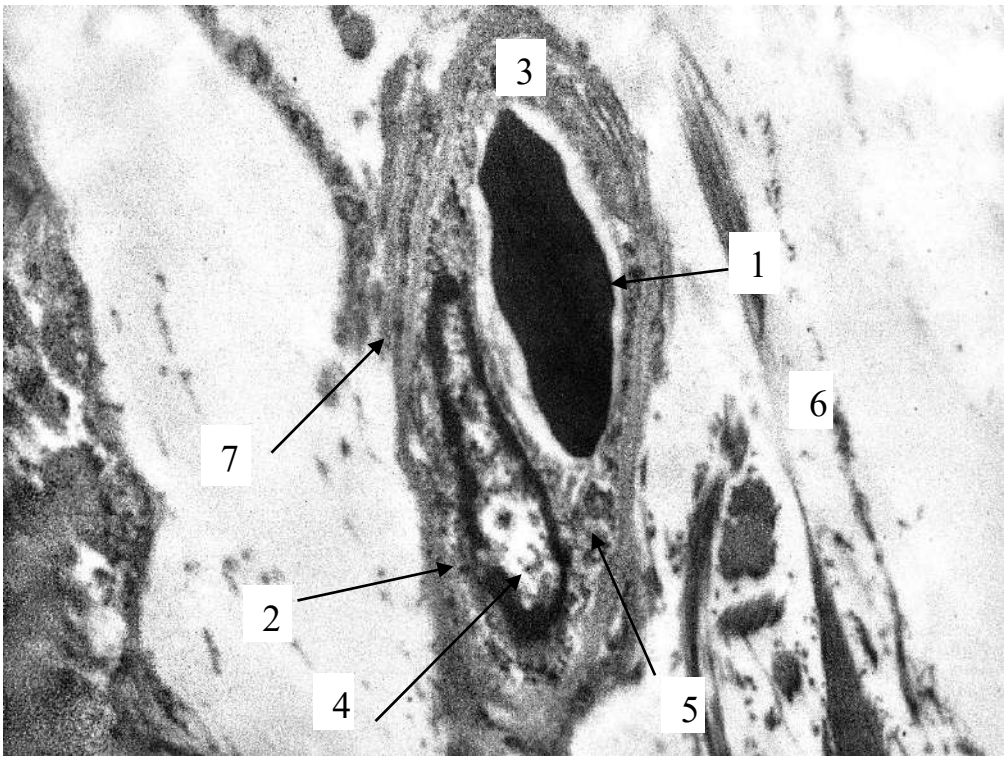


Примітка 1. 1 - еритроцит.
Примітка 2. 2 – просвіт гемокапіляра.
Примітка 3. 3 – базальна частина ендотеліоцита.
Примітка 4. 4 – базальна мембрана.

Рисунок 5.20 – Субмікроскопічна структура кровоносного капіляра товстої кишки під впливом кверцетину. Зб. х9000

Базальна мембрана капіляра виглядає потовщеною. Еритроцит в просвіті капіляра деформований, що вказує на те, що зміни стосуються як стінки судини, так і формених елементів. Втім, усі наявні зміни можуть носити реактивний зворотній характер і повернутися до норми після закінчення впливу кверцетину.

На рис. 5.21 представлена субмікроскопічна структура кровоносного капіляра товстої кишки під впливом кофеїну. Як представлено на рис. 5.21, ультраструктура гемокапіляра зазнає певних незначних фізіологічних змін під впливом кофеїну. Просвіт капіляра значно звужений, майже увесь його просвіт заповнює еритроцит зі збереженою структурою.



Примітка 1. 1 - еритроцит.
Примітка 2. 2 – ендотеліоцит.
Примітка 3. 3 – перицит.
Примітка 4. 4 – ядро ендотеліоциту.
Примітка 5. 5 – мітохондрії та ЕПР.
Примітка 6. 6 – сполучна тканина.
Примітка 7. 7 – базальна мембрана.

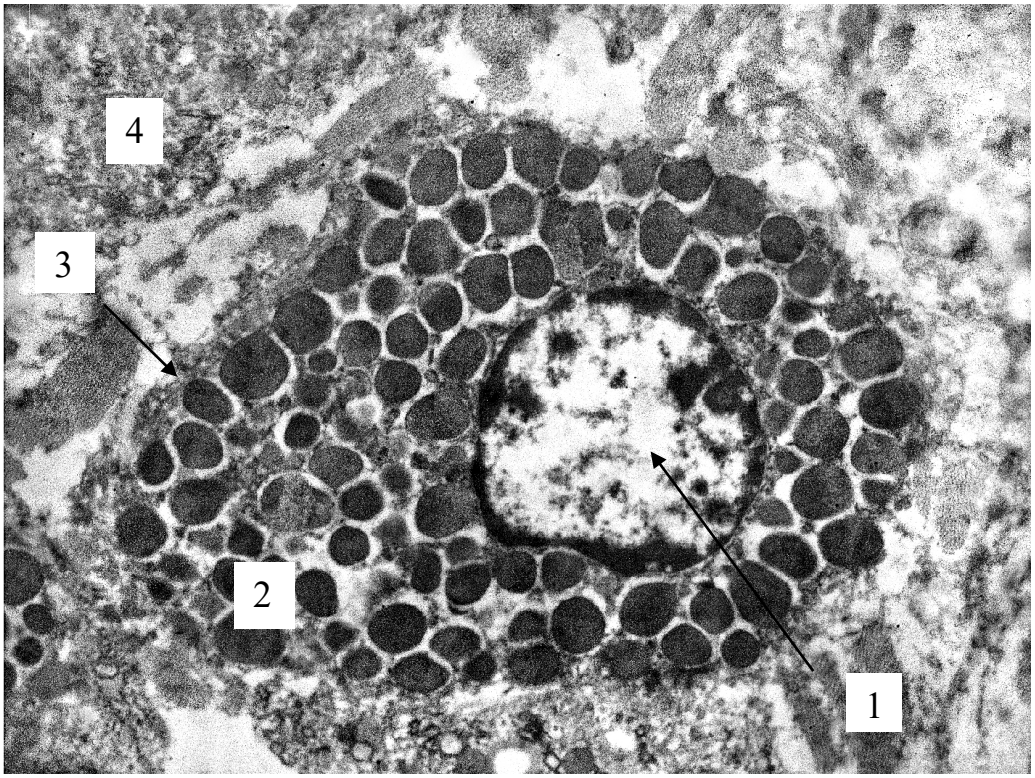
Рисунок 5.21 – Субмікроскопічна структура кровоносного капіляра товстої кишки під впливом кофеїну. Зб. х8000

Цілісність стінки капіляра не порушена, базальна мембрана – без ознак патологічних змін і порушень проникності. Ядро видовженої форми, не зменшено, без інвагінацій каріолеми, наявне крайове скупчення гетерохроматину. Таким чином, наявні видозміни ультраструктури гемокапіляра не є патологічними і можуть бути ознакою впливу кофеїну.

5.4 Електронно-мікроскопічне дослідження мастоцитів брижі

В цій серії дослідів ми вивчали зміни структурно-функціональних особливостей ТК брижі під впливом БАР на ультраструктурному рівні.

Результати представлені на рис. 5.22 – 5.28. На рис. 5.22 представлена субмікроскопічна структура ТК брижі, контрольний зразок.



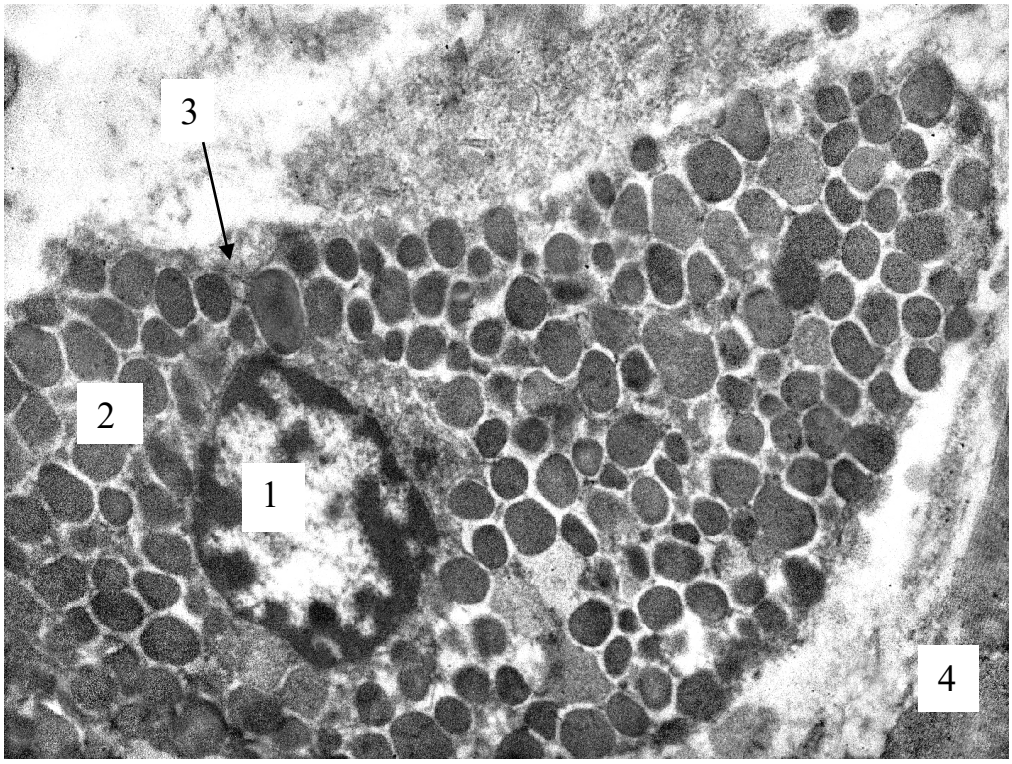
Примітка 1. 1 – ядро мастоциту.
Примітка 2. 2 – секреторні гранули.
Примітка 3. 3 – плазматична мембрана.
Примітка 4. 4 – сполучна тканина.

Рисунок 5.22 – Субмікроскопічна структура мастоцита брижі, контрольний зразок. Зб. х9000.

На рис. 5.22 центральне місце займає ядро округлої форми, яке містить як гетерохроматин (темні ділянки), так і еухроматин (світлі ділянки), що вказує на збереження функціональності клітини. Ознак маргінації хроматину немає, що є свідченням відсутності патологічних змін ядра. Інвагінації ядра відсутні, ядро не деформовано. Навколо ядра розміщені численні секреторні гранули, які є гомогенними, електронно-щільними, приблизно однакового ступеня зрілості, насиченості і ступеня готовності до секреції. Усі ці ознаки є свідченням того факту, що ТК контрольного зразка перебуває у стані функціонального спокою і не характеризується активною секрецією. Плазмалема мастоцита з досить

рівним контуром і непошкодженою структурою. За межами мембрани видно елементи міжклітинної матриці. Чітка організація гранул у цитоплазмі та їхнє скупчення поблизу плазмалеми може бути ознакою готовності ТК до секреції. Ця різноманітність у гранулах також може бути пов'язана з різною швидкістю і інтенсивністю попередніх процесів дегрануляції, коли мастоцит раніше звільняв свій вміст. У цитоплазмі наявні мікротрубочки і фрагменти ендоплазматичної сітки, які допомагають у синтезі та транспортуванні білків, що беруть участь у вивільненні медіаторів. Таким чином, рис. 5.22 демонструє типову добре збережену ультраструктуру мастоцита без ознак патологічних змін, що відображає його збережену функціональність і готовність до секреції.

На рис. 5.23 представлена субмікроскопічна структура мастоцита брижі під впливом флокаліну.

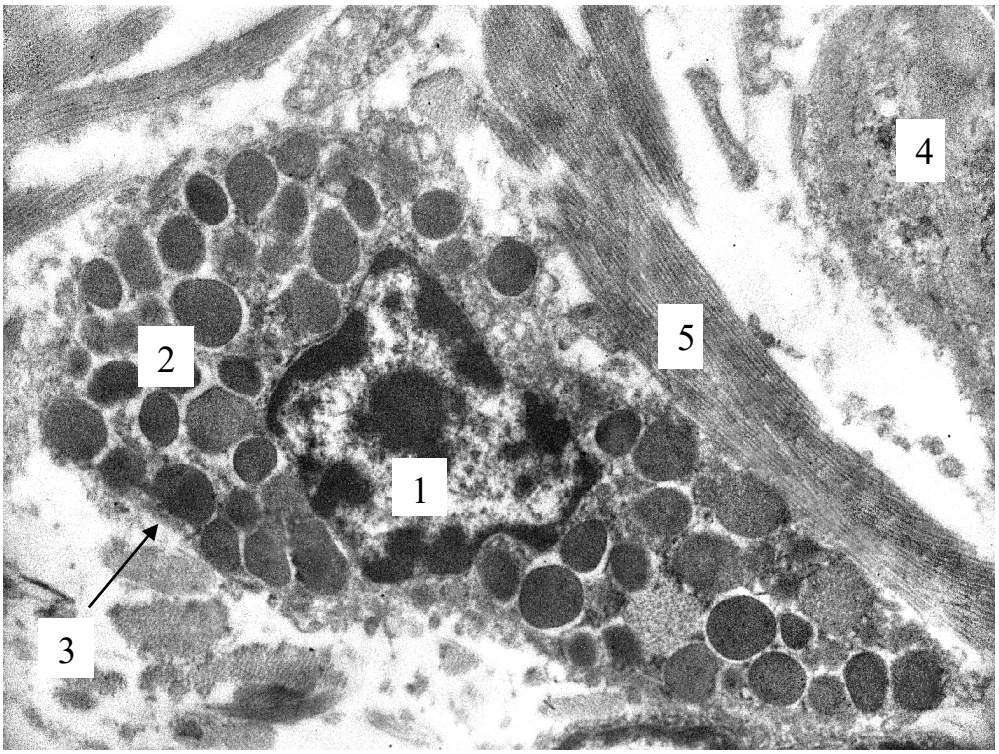


Примітка 1. 1 – ядро мастоциту.
Примітка 2. 2 – секреторні гранули.
Примітка 3. 3 – плазматична мембрана.
Примітка 4. 4 – сполучна тканина.

Рисунок 5.23 – Субмікроскопічна структура мастоцита брижі під впливом флокаліну. Зб. х10000

Як можна побачити з зображення 5.23, у центрі клітини розташоване велике ядро неправильної форми, яке містить як ділянки гетеро- і еухроматину. Деформація ядра не супроводжується інвагінаціями. Відсутність пошкодження структури ядра є опосередкованим свідченням його функціональності. Ядро мастоцита оточене численними щільними гранулами різної форми і розмірів. Ступінь гомогенності секреторних гранул менший, ніж в контролі - електронна щільність і розмір секреторних гранул різні, варіюють доволі широко. Ступінь насиченості і зрілості окремих гранул відрізняється. Кількість і питома щільність розташування гранул менша, ніж на контрольних зразках, що може бути опосередкованим доказом їх активного вивільнення під час дегрануляції під впливом флокаліну. Це підтверджується більшим ступенем просвітлення цитоплазми порівняно з контролем, частковим порушенням цілісності плазмалеми мастоцита на певних ділянках. Усі ці ознаки можуть бути наслідком попереднього екзоцитозу. Колагенові волокна на периферії клітини демонструють типову морфологічну структуру. Таким чином, ультраструктура мастоцита на рис. 5.23 демонструє морфологічні ознаки наслідків попередньої дегрануляції через дію флокаліну. Втім, ступінь дегрануляції не є значною тому, що значна кількість гранул збережена всередині клітини. Таким чином, зображення 5.23 підтверджує дію флокаліну як стимулятора секреції ТК.

На рис. 5.24 представлена субмікроскопічна структура мастоцита брижі під впливом форидону, яка в цілому є подібною до тієї, що спостерігається під впливом флокаліну. Ядро клітини деформоване, без інвагінацій і маргінації гетерохроматину. В структурі ядра чітко виражені гетеро- та еухроматин, при чому гетерохроматин переважає над еухроматином. На периферії клітини видно численні секреторні гранули, які демонструють широку варіативність з точки зору питомої електроної щільності і розмірів. Ступінь гомогенності секреторних гранул ще менший, ніж в контролі і при дії флокаліну - електронна щільність і розмір секреторних гранул дуже різні, з широкою варіативністю.

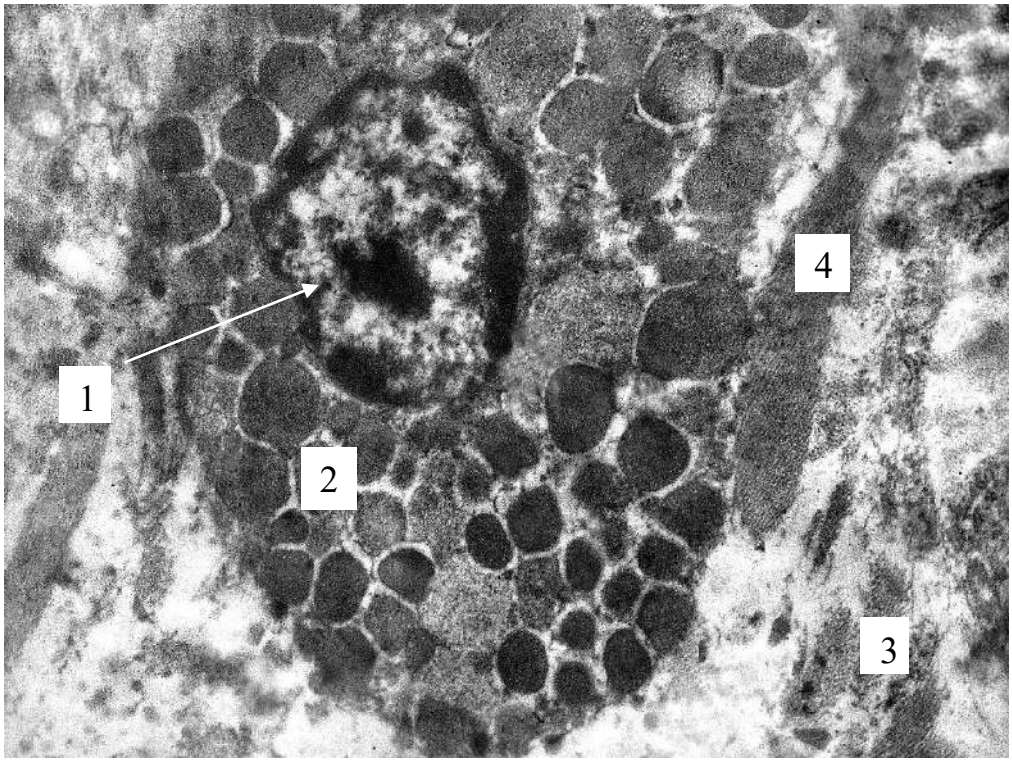


Примітка 1. 1 – ядро мастоциту.
Примітка 2. 2 – секреторні гранули.
Примітка 3. 3 – плазматична мембрана.
Примітка 4. 4 – сполучна тканина.
Примітка 5. 5 – колагенові волокна.

Рисунок 5.24 – Субмікроскопічна структура мастоцита брижі під впливом форидону. Зб. х10000

Ступінь насиченості і зрілості окремих секреторних гранул також відрізняється. Кількість і питома щільність розташування секреторних гранул менша, ніж на контрольних зразках, що може бути опосередкованим доказом їх активного вивільнення під час дегрануляції під впливом форидону. Це підтверджується також більшим ступенем просвітлення цитоплазми порівняно з контролем і дією флокаліну, а також більшим порушенням цілісності плазмалеми мастоцита на певних ділянках порівняно з контролем і впливом флокаліну. Усі ці ознаки можуть бути свідченням активного екзоцитозу під впливом форидону. Втім, голокринових змін структури плазмалеми і вмісту клітини не спостерігається. Колагенові волокна навколо клітини – з типовою цілісністю і структурою. Таким чином, зображення 5.24 підтверджує дію форидону як стимулятора секреції мастоцитів.

На рис. 5.25 представлена субмікроскопічна структура мастоцита брижі під впливом суміші флокаліну і форидону.



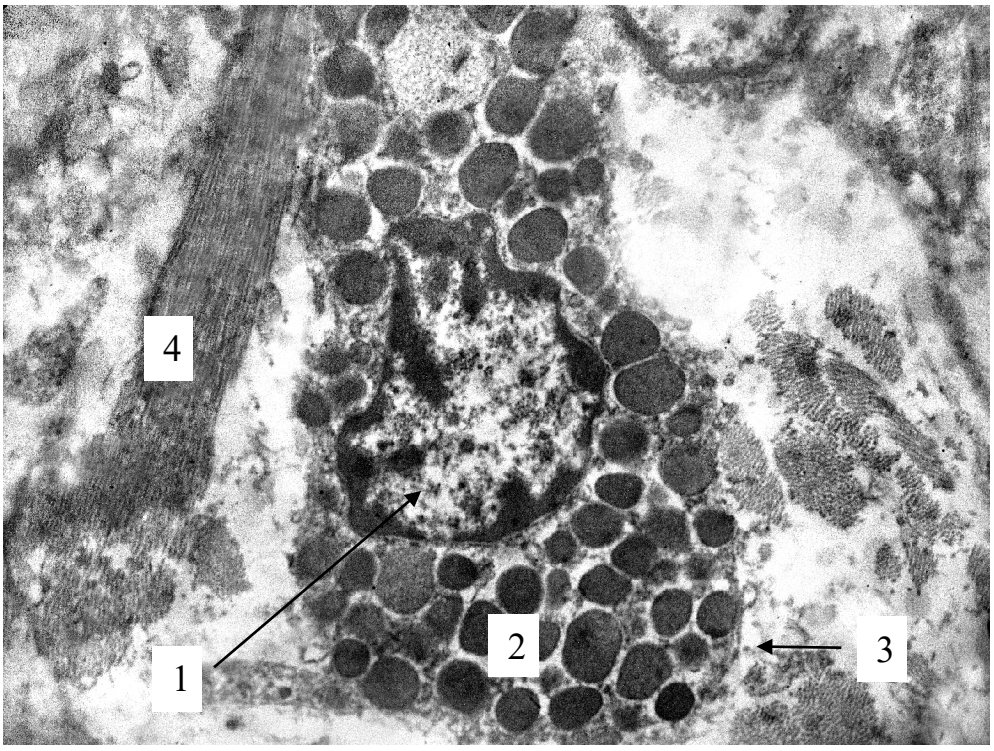
Примітка 1. 1 – ядро мастоциту.
Примітка 2. 2 – секреторні гранули.
Примітка 3. 3 – сполучна тканина.
Примітка 4. 4 – колагенові волокна.

Рисунок 5.25 – Субмікроскопічна структура мастоцита брижі під впливом суміші флокаліну і форидону. Зб. х10000

В цілому морфологічна картина мастоциту на рис. 5.4 є подібною до тієї, що спостерігається під впливом флокаліну і форидону окремо, але з більш вираженими змінами. Ядро клітини дещо деформовано, має чітко виражені ділянки гетеро- та еухроматину. Це свідчить про збереження функціональної активності клітини. На мікрофотографії видно секреторні гранули різного розміру і електронної щільності, з цілісною структурою. Кількість і питома щільність розташування секреторних гранул менша, ніж на контрольних зразках, а також порівняно з дією флокаліну і форидону окремо. Секреторні гранули гетерогенні, наявна значна кількість незрілих секреторних гранул. Це може бути опосередкованим доказом активної дегрануляції під впливом суміші

обох речовин. Також це підтверджується більшим ступенем просвітлення цитоплазми порівняно з рис. 5.22, 5.23 і 5.24, частковим порушенням цілісності плазмалеми мастоцита на певних ділянках. Усі ці ознаки можуть бути наслідком попереднього активного екзоцитозу клітини. В цілому морфологічна структура мастоциту без ознак патологічних змін або активного розпаду за голокриновим типом секреції. Колагенові волокна, розташовані поряд із мастоцитом, демонструють типову структуру, що свідчить про стабільність навколишньої пухкої сполучної тканини. Таким чином, зображення 5.25 підтверджує дію суміші флокаліну і форидону як стимулятора секреції ТК.

На рис. 5.26 представлена субмікроскопічна структура мастоцита брижі під впливом NH_4Cl.

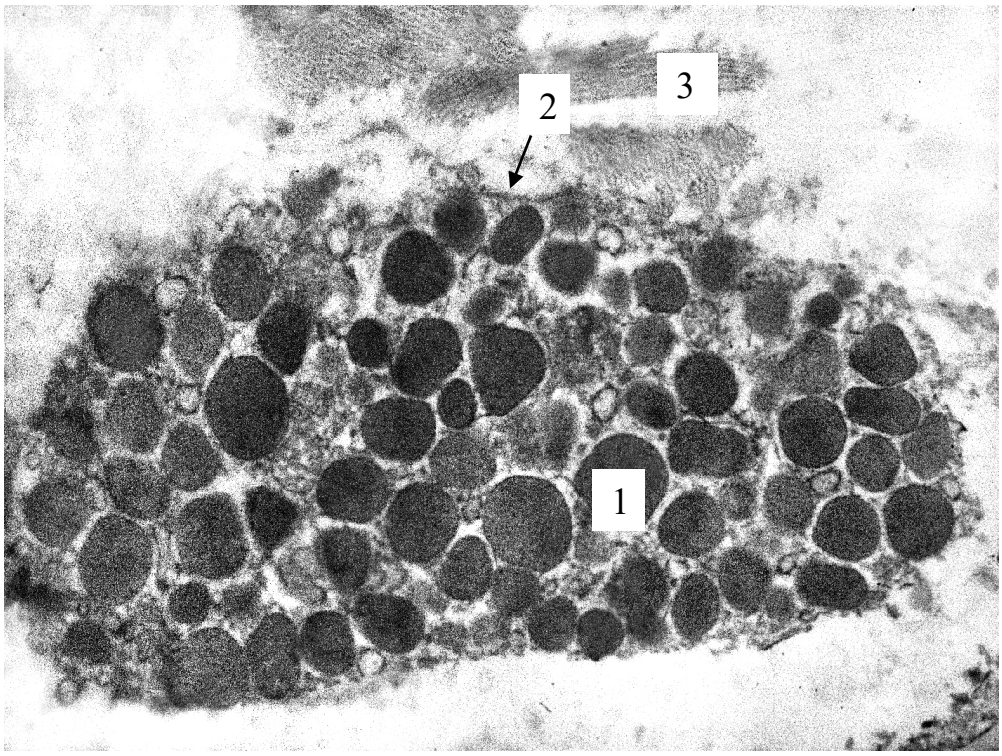


Примітка 1. 1 – ядро мастоциту.
Примітка 2. 2 – секреторні гранули.
Примітка 3. 3 – плазматична мембрана.
Примітка 4. 4 – сполучна тканина.

Рисунок 5.26 – Субмікроскопічна структура мастоцита брижі під впливом NH_4Cl. Зб. х9000

Як видно з рис. 5.26, дія Е510 призводить до збільшення секреції ТК. Ядро клітини демонструє значний ступінь деформації, з чітко вираженими ділянками гетеро- та еухроматину. В цілому структура ядра змінена найбільше порівняно з рис. 5.22, 5.23 і 5.24. Навколо ядра зосереджені секреторні гранули з різною електронною щільністю і ступенем цілісності, що є свідченням активної дегрануляції. Секреторні гранули дуже гетерогенні, значна кількість незрілих секреторних гранул. Означене припущення підтверджується низькою питомою щільністю розташування гранул у цитоплазмі. В цілому, мастоцит на рис. 5.26 демонструє опосередковані ознаки найбільшого ступеня дегрануляції порівняно з усіма попередньо описаними у цьому розділі зразками. Це підтверджується значним порушенням цілісності плазмалеми, що може бути ознакою активної дегрануляції. Колагенові волокна, розташовані поруч з мастоцитом, демонструють типову морфологічну структуру, що вказує на відсутність патології навколишньої пухкої сполучної тканини. Таким чином, при застосуванні NH_4Cl мастоцити брижі демонструють ультраструктурні зміни, які є характерними ознаками значної секреції.

На рис. 5.27 представлена субмікроскопічна структура мастоцита брижі під впливом кверцетину. На зображенні 5.27 представлена ультраструктура мастоциту, який зазнав впливу кверцетину. Під впливом цієї речовини спостерігається зменшення секреції мастоцитів (розділ 4), що опосередковано підтверджується представленою на рис. 5.27 морфологічною картиною. На мікрофотографії видно, що більшість секреторних гранул мастоцита зберігають свою щільність і цілісність, що підтверджує відсутність активного вивільнення вмісту. На зображенні не видно ядра базофіла, що свідчить про вміст великої кількості секреторних гранул і високу питому щільність їх локалізації. Скоріше за все, гранули давно не вивільнялися і затуляють собою ядро клітини. Припущення про функціональний стан спокою мастоцита підтверджується збереженням цілісності його плазматичної мембрани, що є опосередкованою ознакою відсутності дегрануляції.



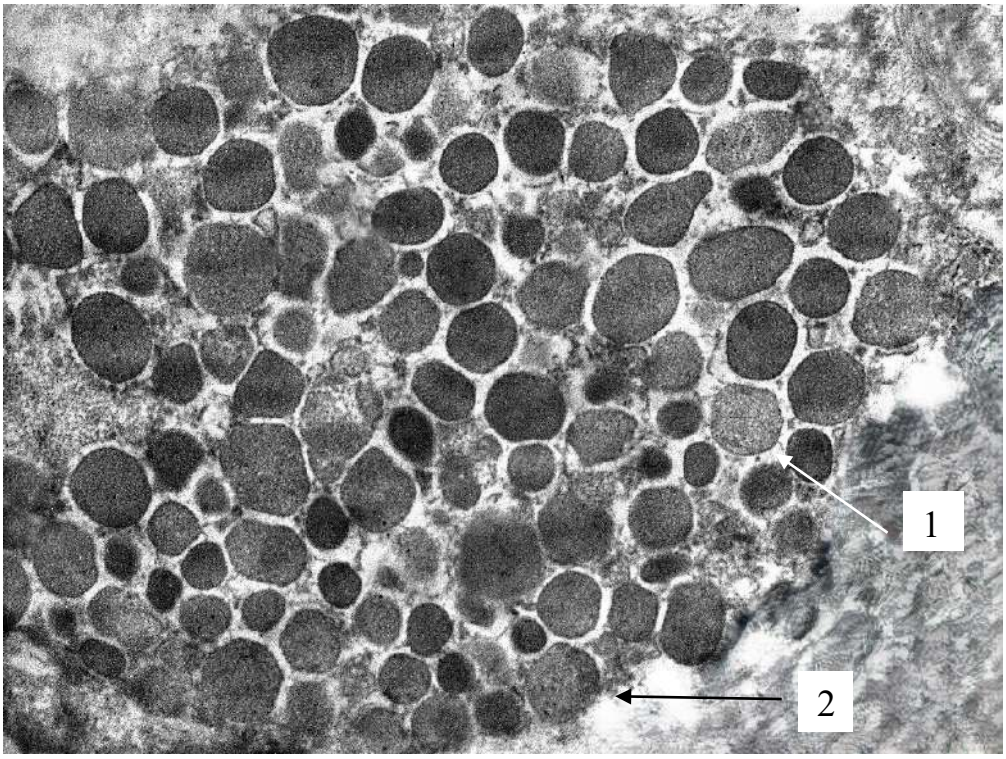
Примітка 1. 1 – секреторні гранули.
Примітка 2. 2 – плазматична мембрана.
Примітка 3. 3 – колагенові волокна.

Рисунок 5.27 – Субмікроскопічна структура мастоцита брижі під впливом кверцетину. Зб. х11000

Гранули різного розміру розташовані рівномірно по цитоплазмі, але ознак дегрануляції або порушення мембран не спостерігається. Цитоплазма навколо гранул залишається стабільною та непорушеною, що вказує на стабілізацію мастоцита під впливом кверцетину. Колагенові волокна, що оточують клітину, також залишаються цілими і не демонструють ознак змін, що підтверджує відсутність активної відповіді прилеглих тканин. Загалом, морфологічна картина на рис. 5.27 підтверджує припущення про дію кверцетину як стабілізатора секреторної активності мастоцитів брижі.

На рис. 5.28 представлена субмікроскопічна структура мастоцита брижі під впливом кофеїну. На ньому представлений фрагмент ультраструктури мастоцита після впливу розчину кофеїну, який призводить до зменшення секреції тучних клітин (див. розділ 4). Морфологічна картина на рис. 5.28 опосередковано підтверджує цей факт. На мікрофотографії видно, що більшість

секреторних гранул мастоцита зберігають свою щільність і цілісність, що підтверджує відсутність активного вивільнення вмісту мастоцита.



Примітка 1. 1 – секреторні гранули.
Примітка 2. 2 – плазматична мембрана.

Рисунок 5.28 - Субмікроскопічна структура мастоцита брижі під впливом кофеїну. Зб. х11000

На зображенні 5.28 не видно ядра мастоцита. Відсутність видимого ядра не свідчить про його руйнування або інші патологічні зміни, оскільки морфологія гранул вказує на стабільність клітини. Відсутність видимого ядра на рис. 5.28 може свідчити про вміст великої кількості секреторних гранул, які давно не вивільнялися і які, вочевидь, затуляють собою ядро клітини. Припущення про функціональний стан стабілізації мастоцита під впливом кофеїну підтверджується збереженням цілісності його плазматичної мембрани, що є опосередкованою ознакою відсутності екзоцитозу. Гранули різного розміру розташовані відносно рівномірно по цитоплазмі, але ознак дегрануляції або порушення мембран не спостерігається. Цитоплазма навколо гранул залишається стабільною та непорушеною, що вказує на стабілізацію мастоцита

під впливом кофеїну. Загалом, морфологічна картина на рис. 5.28 підтверджує припущення про дію кофеїну як стабілізатора секреторної активності мастоцитів брижі.

Висновок до розділу 5

Відсутність виражених патологічних ознак, виявлена нами при аналізі мікро- і ультраструктури стінки товстої кишки і ультраструктури кровоносних капілярів і мастоцитів товстої кишки під впливом суміші флокаліну і форидону, дозволяє припустити, що цьому комплексу речовин, а також кожній з цих речовин окремо не властиві шкідливі побічні ефекти по відношенню до морфофункціональних процесів у тканинах товстої кишки.

При застосуванні окремо флокаліна і форидона, а також їх суміші не виявлено ознак токсичного впливу, встановлені нами зміни при застосуванні цих речовин носять реактивний оборотний характер і, за умов нашого експерименту, не призводять до розвитку необоротних явищ.

При аналізі мікро- і ультраструктури стінки товстої кишки при застосуванні хлориду амонію встановлено ознаки лімфоцитарної інфільтрації, видозміни лімфоїдних фолікулів, наявність розпушення і ознаки набряку підслизової основи слизової оболонки, а також порушення бар'єрної функції капіляра, видозміни мембрани еритроцитів, маргінація гетерохроматину. Наявні зміни дозволяють припустити наявність у Е510 ознак несприятливого впливу на морфофункціональні процеси в стінці товстої кишки.

Відповідно, стимуляція Е510 скорочувальної діяльності гладеньких м'язів стінки товстої кишки і стінки кровоносних судин виникає, скоріше за все, як реактивна термінова захисна відповідь цих структур кишки на токсичний вплив хлориду амонію. В реалізації ефектів NH_4Cl лежить участь медіаторів перитонеальних ТК, імунних компонентів слизової оболонки кишки тощо.

Встановлений нами потужний активуючий вплив кверцетину на скорочувальну здатність препаратів м'язової смужки товстої кишки підтверджує роль означеного біофлавоноїду як стимулятора рухової функції

дистальних відділів кишки. Той факт, що кверцетин здатний посилювати амплітуду і частоту спонтанних скорочень препарату м'язової смужки товстої кишки, наштовхує нас на думку, що реалізація ефектів кверцетину на морфофункціональні процеси структурних складових товстої кишки здійснюється без участі нервових і гуморальних впливів з боку ЦНС і системних гормонів, а може відбуватися за рахунок дії місцевих факторів (активації рухових рефлексів за участі ЕНС і нейро-ендокринної систем).

Прояви вазоконстрикції кровоносних судин під впливом кверцетину дозволяють зробити припущення про наявність в нього судиноактивної дії внаслідок посилення скорочувальної активності гладеньких м'язів стінки кровоносних судин і збільшення тонусу судинної стінки

Кофеїн за ступенем свого впливу на морфо-функціональні процеси структур стінки товстої кишки, виявив більш потужні ефекти порівняно з іншими стимуляторами скорочувальної активності гладеньких м'язів (Е510 і кверцетином). Можливо, це пояснюється більшістю механізмів реалізації його ефектів, які опосередковані не лише модуляцією виділення гастроінтестинальних гормонів і медіаторів ТК, а й також зміною проникності мембран міоцитів для Ca^{++}, що не властиво для дії кверцетину і NH_4Cl.

Результати цього розділу представлені у роботах автора [324].

РОЗДІЛ 6
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Фундаментальна природа загальної морфологічної структури і клітинних механізмів, які регулюють рухову активність товстої кишки, характеризується високим ступенем подібності у всіх видів ссавців, включаючи людину, незважаючи на різноманітність анатомічних особливостей товстої кишки та споживання різноманітних дієт.

У дистальному відділі товстого кишечника щурів визначаються ті самі шари стінки, які є характерними для кишечника вищих ссавців і людини (слизова оболонка з власною м'язовою оболонкою, підслизова оболонка, внутрішній циркулярний та зовнішній поздовжній м'язові шари, адвентиція) [66, 290]. Крипти слизової оболонки мають будову, характерну для даного відділу кишечника, і утворені стромою та призматичними і слизовими клітинами, м'язові шари з гладеньком'язових клітин утворюють внутрішній циркулярний та поздовжній зовнішній шари [66, 290]. Моторна функція товстої кишки у ссавців і людей однаково визначається трьома руховими патернами з регуляцією з боку мережі ентеральних метасимпатичних нейронів [291].

Не заперечуючи той факт, що товста кишка людини відрізняється від такої у ссавців певними особливостями (наприклад, наявністю відносно невеликої сліпої кишки, трьох теній тощо), а також певними функціональними властивостями [292], вважаємо за потрібне зазначити, що загальна подібність анатомо-гістологічної і фізіологічної організації морфо-функціональних особливостей товстої кишки дозволяє в значній мірі екстраполювати отримані в нашій роботі результати на організм людини. Те ж саме стосується і фізіології та морфології ТК. В цілому отримані нами результати стосовно секреції мастоцитів узгоджуються з даними про різноманіття форм дегрануляції ТК, їх поліморфізм, широку варіативність розмірів секреторних гранул (від 0,1 до 1,4 мкм2) [293, 294, 295, 296], а також характер дегрануляції тучних клітин, який може відбуватися або дифузно (з формуванням лабіринтів, видимий екзоцитоз

одиничних гранул, невидимий екзоцитоз) або цільногранулярно (одинично, множинно, тотально, або анафілактична дегрануляція) [297, 298, 299].

6.1 Вплив флокаліну на морфофункціональні особливості товстої кишки

В нашій роботі вперше встановлено наявність у флокаліну релаксуючої дії щодо скорочувальної діяльності препаратів ізольованої м'язової смужки стінки товстої кишки. Наявне під дією означеного блокатора $К_{атф}$-каналів зниження базальної і спонтанної рухової активності з поступовим зникненням проявів спонтанних фазних скорочень, визначається, перш за все, виникненням гіперполяризації мембран міоцитів [209, 210], наслідком чого є інгібування кальцієвих каналів L-типу з подальшим зниженням і припиненням проникності для кальцію [211], який є необхідною ланкою у процесах спряження збудження і скорочення в м'язових тканинах.

Раніше в роботах наших попередників було встановлено у флокаліну міорелаксуючих щодо стінки кровоносних судин різного калібру [209, 214, 300]. Нами вперше встановлено наявність у флокаліну міорелаксуючих властивостей по відношенню до гладеньких міоцитів товстої кишки. Що стосується природи молекулярних механізмів цього ефекту флокаліну у товстій кишці, то можна зробити припущення, що це є безпосередній вплив на міоцити стінки кишки, подібний до такого у гладеньких м'язах кровоносних судин [209, 210, 214]. Варто зазначити, що вплив флокаліну на скоротливу активність гладеньких м'язів товстої кишки виявився менш тривалим і більш слабко вираженим порівняно з дією форидону, сполуки «С», а також суміші флокаліну і форидону. Базуючись на наших результатах, можна гіпотетично припустити, що флокалін може стати ефективним засобом не лише як гіпотензивний препарат, а й як потенційний модулятор моторної функції товстої кишки в комплексній терапії осіб з діареєю, синдромом подразненої кишки, дисбіозом та іншими станами, що супроводжуються посиленою моторикою дистальних відділів ШКТ.

Також необхідно зауважити, що свої властивості як міотропного спазмолітика, флокалін в наших дослідах продемонстрував також відносно кровоносних судин мікроциркуляторного русла. Наявність на рис. 5.2 і 5.6 (див. розділ 5) ознак вазодилатації кровоносних судин дрібного калібру в стінці товстої кишки підтверджує вазоактивну дію означеного фторвмісного аналога пінациділу, встановленого в роботах наших попередників [209, 210, 214].

Встановлена в нашій роботі дія флокаліну як стимулятора секреторної активності перитонеальних мастоцитів дозволяє розширити наукові уявлення про механізми його дії. Можливо, що посилення дегрануляції ТК при застосуванні флокаліну і подальший активний викид ними медіаторів вазоактивної природи (гістамін, серотонін тощо) також беруть участь у реалізації ефектів флокаліну як вазодилататора. Таким чином, флокалін здатний впливати на скоротливу діяльність міоцитів стінки товстої кишки не тільки за рахунок прямого механізму дії на самі м’язові клітини, а й опосередковано, через посилення секреції вазоактивних медіаторів мастоцитів.

Відсутність явних патологічних ознак, встановлена нами при аналізі мікро- і ультраструктури основних складових елементів стінки товстої кишки під впливом флокаліну, дозволяє припустити, що означеній речовині не притаманні шкідливі побічні ефекти щодо тканин товстої кишки, у флокаліна відсутні прояви вираженого токсичного впливу на морфо-функціональні процеси товстої кишки. Усі встановлені нами на гістопрепаратах зміни при застосуванні флокаліну носять реактивний оборотний характер і не призводять до розвитку необоротних явищ і змін (некрозу, апоптозу тощо).

6.2 Вплив форидону на морфофункціональні особливості товстої кишки

В нашій роботі вперше встановлено наявність у форидону (фторвмісного аналога ніфедепину) міорелаксуючої дії стосовно гладеньких міоцитів стінки товстої кишки. Варто зазначити, що ефективність впливу форидону щодо

зниження моторики товстої кишки була більш вираженою за дію флокаліну, втім, менш значною порівняно з ефектами сполуки «С» і суміші флокаліну і форидону. Це свідчить, що блокада форидоном L-типу кальцієвих каналів гладком'язової тканини виявляється більш ефективним механізмом у зниженні амплітуди і частоти скорочень товстої кишки (аж до повного припинення спонтанної скоротливої діяльності), аніж блокада $К_{АТФ}$-каналів флокаліном.

Отримані нами результати щодо міорелаксуючої дії форидону по відношенню до рухової діяльності товстої кишки в цілому узгоджуються з відомостями сучасної наукової літератури стосовно схожого спазмолітичного впливу на моторику кишки у інших похідних дигідропіридину – ніфедепину і німодипину. Так, в роботах наших попередників [301 - 303] показано, що ніфедипін і німодипін уповільнюють транзит через тонку кишку і пригнічують моторику товстої кишки. Цілком природньо, що і форидон як фторвмісний аналог ніфедепину проявляє схожий вплив на моторику товстої кишки.

Не викликає сумнівів той факт, що ефекти форидону на скоротливу діяльність міоцитів є прямими і опосередковані блокадою кальцієвої проникності, але для нас представляло науковий інтерес з'ясувати, чи проявляє означений антагоніст кальцію свою дію стосовно інших тканин, які входять в склад стінки товстої кишки. Завдяки цьому нам вперше вдалося виявити посилення дегрануляції перитонеальних ТК при застосуванні форидону. Варто відмітити той факт, що означений ефект цього препарату був виражений сильніше, ніж у флокаліну. Особливий інтерес представляє для нас з'ясування можливих механізмів реалізації активуючого впливу форидону на секрецію тучних клітин. З одного боку, судячи з суто теоретичних міркувань, блокада форидоном екзогенної кальцієвої проникності мала б призвести до припинення секреції мастоцитів, але на практиці ми отримали зовсім інший ефект – стимуляцію секреції тучних клітин з активним викидом медіаторів.

Подальший пошук пояснень такого ефекту призвів до виникнення наступної гіпотези. В літературі наявні відомості про те, що процесу дегрануляції тучних клітин передує активація фосфоліпази С з подальшим

утворенням 1,2-діацилгліцеролов і інозитолтрифосфату, які, у свою чергу, активують протеїнкіназу С і таким чином, мобілізують внутрішньоклітинні депо кальцію відповідно [304]. При цьому збільшення вмісту вільного кальцію у цитозолі здійснюється завдяки реалізації двох механізмів – за рахунок виділення кальцію внутрішньоцитоплазматичними структурами і шляхом посиленого транспорту з позаклітинного середовища через плазмалему. Таким чином, за умов блокади кальцієвих каналів форидоном посилення кальцієвої проникності з позаклітинного середовища стає значно обмеженим і навіть припиняється. Водночас, стимуляція секреторної активності тучних клітин і вивільнення гранул з медіаторами стають можливими за рахунок перерозподілу внутрішньоклітинного кальцію.

Також не варто відкидати той факт, що посилення дегрануляції мастоцитів під впливом форидону може мати своєрідний компенсаторний характер, і який варто розглядати як вторинну відповідь тучних клітин на можливу початкову блокаду секреторної активності, яку в силу особливостей методів дослідження нам не вдалося зафіксувати. Тобто, мастоцити як високореактивні і динамічні клітини, можуть демонструвати своєрідний «ефект рикошета» на початкову блокаду форидоном кальцієвих каналів, які опосередковують екзоцитоз секреторних клітин.

Встановлена в нашій роботі дія форидону як стимулятора секреції перитонеальних ТК дозволяє розширити наукові уявлення про механізми дії цього антагоніста кальцію. Можливо, що посилення дегрануляції ТК і активний викид ними вазоактивних медіаторів при застосуванні форидону також можуть бути одним з механізмів реалізації його ефектів як міорелаксанта і спазмолітика. Таким чином, форидон здатний впливати на скорочення гладком’язової тканини товстої кишки не тільки за рахунок прямого механізму дії на самі міоцити, а й опосередковано, через посилення секреції медіаторів мастоцитів.

Посилення секреції мастоцитів під впливом форидону може відбиватися на якісному і кількісному складі кишкової мікробіоти, оскільки ТК мають тісний функціональний взаємозв’язок з мікробіомом [191, 193, 195].

Нам вдалося зафіксувати ознаки впливу форидону як міотропного спазмолітика щодо кровоносних судин мікроциркуляторного русла стінки товстої кишки. Наявність на рис. 5.3 і 5.7 (див. розділ 5) мікро- і ультраструктурних ознак розширення просвіту кровоносних судин дрібного калібру підтверджує наявність властивості форидону як вазодилататора. Таким чином, встановлений нами вазоактивний ефект форидону підтверджує висновки наших попередників [214 – 217, 305].

Також вважаємо за потрібне зазначити, що відсутність виражених патологічних ознак, встановлена нами при аналізі мікро- і ультраструктури м'язової оболонки товстої кишки і ультраструктури кровоносних капілярів і ТК під впливом форидону, дозволяє припустити, що цьому блокатору кальцієвих каналів не властиві шкідливі побічні ефекти щодо тканин товстої кишки. При застосуванні форидона не виявлено ознак токсичного впливу на морфо-функціональні процеси товстої кишки, які задіяні у реалізації моторики кишки. Усі встановлені нами на гістопрепаратах зміни при застосуванні форидону носять реактивний оборотний характер і, за умов нашого експерименту, не призводять до розвитку необоротних явищ і змін (некрозу, апоптозу тощо).

6.3 Вплив суміші флокаліну і форидону на морфофункціональні особливості товстої кишки

Нам вперше вдалося виявити наявність у суміші флокаліну і форидону спазмолітичної міорелаксуючої здатності щодо функціонування м'язової тканини товстої кишки. Причому величина впливу цієї суміші щодо зниження рухової активності товстої кишки була більш значною, аніж в кожного з цих фармпрепаратів окремо. З цього факту можна зробити припущення, що одночасне комплексне поєднання блокади калієвої і кальцієвої проникності за рахунок суміші обох речовин виявляється більш ефективною щодо зниження моторики товстої кишки, аніж окреме пригнічення входу калію через $К_{АТФ}$-канали флокаліном або припинення входу кальцію форидоном.

Отримані нами результати щодо міорелаксуючої дії суміші флокаліну і форидону по відношенню до моторної функції товстої кишки виявлено нами вперше і поки що не мають аналогів у вітчизняній або іноземній науковій літературі. Втім, завдяки тому, що до складу означеного комплексу речовин входять як флокалін, так і форидон, то їхня окрема дія як спазмолітиків описана в деяких нечисельних роботах наших попередників [209, 212, 214, 215].

Дія суміші флокаліну і форидону на скоротливу діяльність стінки товстої кишки визначається прямим впливом на діяльність міоцитів (блокада вхідних калієвих і кальцієвих потоків), але цікавим представлялося також виявити, чи проявляє суміш обох фармпрепаратів свої властивості стосовно морфо-функціональних процесів в інших тканинах стінки товстої кишки.

Нами вперше виявлено посилення секреторної активності перитонеальних мастоцитів при застосуванні суміші флокаліну і форидону. Цей вплив був значніший порівняно з ефектами кожного з цих препаратів окремо і цілком природньо було зробити припущення, що синергічна дія суміші препаратів визначається комплексним поєднанням їх сумарних ефектів. Таким чином, встановлений нами вплив суміші флокаліну і форидону як активатора дегрануляції перитонеальних мастоцитів, дозволяє розширити наявний масив наукового знання щодо потенційних ефектів обох препаратів. Також можна припустити, що зростання секреторної активності ТК за умов застосування суміші флокаліну і форидону також може бути одним з механізмів реалізації синергічних ефектів обох речовин внаслідок додаткового вазоактивного впливу медіаторів ТК, які впливають на тонус кровоносних судин.

Також варто згадати той факт, що нам вдалося встановити деякі ознаки впливу суміші флокаліну і форидону як міотропного спазмолітика також по відношенню до кровоносних судин мікроциркуляторного русла стінки товстої кишки. Наявність на рис. 5.4 і 5.8 (див. розділ 5) мікро- і ультраструктурних ознак вазодилатації і зниження тонусу стінки кровоносних судин дрібного калібру підтверджує наявність у означеної суміші вазоактивної дії.

Комплексна судиноактивна дія суміші обох речовин у поєднанні з ефективним посиленням дегрануляції мастоцитів можуть змінювати склад і функціональну активність кишкової мікробіоти, що є перспективним напрямом для подальших досліджень.

Відсутність виражених патологічних ознак, виявлена нами при аналізі мікро- і ультраструктури м'язової оболонки стінки товстої кишки і ультраструктури кровоносних капілярів і мастоцитів товстої кишки під впливом суміші флокаліну і форидону, дозволяє припустити, що цьому комплексу речовин не властиві шкідливі побічні ефекти по відношенню до морфофункціональних процесів у тканинах товстої кишки.

При застосуванні суміші флокаліна і форидона не виявлено ознак токсичного впливу, встановлені нами зміни при застосуванні цих речовин носять реактивний оборотний характер і, за умов нашого експерименту, не призводять до розвитку необоротних явищ.

6.4 Вплив хлориду амонію на морфофункціональні особливості товстої кишки

В нашій роботі ми встановили наявність у хлориду амонію здатності до потужної стимуляції моторної активності препарату м'язової смужки стінки товстої кишки, втім, вираженою дещо меншою мірою, ніж у кверцетину і кофеїну. При чому хлорид амонію викликав не зростання базальних або тонічних скорочень, а виникнення високоамплітудних хвилеподібних скорочень значної тривалості з дуже коротким латентним періодом, які після періоду повного розслаблення змінювалися серією наступних хвилеподібних скорочень. В цілому, динаміка і характер скорочень препаратів м'язової смужки стінки кишки під впливом NH_4Cl за своїми ознаками дуже нагадувала серію скоординованих пропульсивних перистальтичних скорочень великої потужності, спрямованих на просування вмісту в одному напрямку. Фізіологічний сенс подібної реакції товстої кишки на вплив Е510 полягає, на

нашу думку, в терміновій активації звільнення кишки від цього потенційно токсичного чинника, який може призвести до виникнення небезпечних змін в структурі тканин кишки, як було показано в роботах [234, 241 - 244].

Можливість виникнення означених хвилеподібних скорочень у препарованому відрізку товстої кишки в умовах перфузії дозволяє припустити наявність у хлориду амонію ефекту на гладенькі м'язи стінки кишки, незалежному від центральних нервових і гуморальних механізмів (дії гастрину, ацетилхоліну тощо). Натомість, скоріше за все, вплив NH_4Cl опосередковується місцевими нервовими механізмами за участю метасимпатичних рухових рефлексів. Також ми висунули припущення, що стимуляція хлоридом амонію скоротливої діяльності гладеньких м'язів кишки може реалізовуватися за участі місцевих гуморальних механізмів паракринної дії. Для з'ясування потенційних механізмів ефектів Е510 ми провели серію наступних експериментів.

В дослідах з препаратами мастоцитів ПФЖ і брижі щурів нам вдалося встановити, що ефект NH_4Cl не обмежується впливом лише на функціонування гладеньких м'язів стінки кишки. Було зафіксовано значний активуючий вплив хлориду амонію на секрецію ТК і стимуляцію їх дегрануляції після застосування NH_4Cl. В спеціальній літературі наявні відомості щодо участі комплексу «кишкова мікробіота - імунна система» у патогенезі синдрому подразненої кишки, і функціональної диспепсії, що включає локальну імунну відповідь мастоцитів з вивільненням медіаторів запалення, подальшою зміною якісного складу мікробіому [319] і навіть розвитком дисбіозу. Таким чином, посилення дегрануляції ТК через дію Е510 може стати одним з патогенетичних чинників розвитку запальних та інших порушень товстої кишки.

Найбільшою мірою ефект хлориду амонію проявлявся на мастоцитах брижі в умовах in vitro, що можна тлумачити як один з потенційних механізмів реалізації впливу NH_4Cl на діяльність гладеньких м'язів. Означене припущення підтвердилося у наших дослідах з фітопрепаратами стінки товстої кишки і кровоносних капілярів стінки товстої кишки. На рис. 5.5 (див. розділ 5) показано характерну для NH_4Cl тенденцію до звуження просвіту кровоносних

судин стінки кишки внаслідок посилення тонусу гладеньких м’язів стінки судин хлоридом амонію. В статті [222] автори повідомляють про зниження транспорту L-аргініну через клітинну мембрану ендотеліоцитів після застосування NH_4Cl, наслідком чого є зниження утворення оксиду азоту в ендотеліальних клітинах. Можливо, цей механізм є одним з ефектів вазоконстрикції кровоносних судин стінки товстої кишки після впливу хлориду амонію. Загалом, звуження просвіту гемокапілярів, спричинене NH_4Cl, може призводити до локального обмеження кровотоку стінки кишки, що, у свою чергу, порушує трофіку тканин і може призводити до розвитку ішемії.

Варто зауважити, що NH_4Cl спричинив зміни у функціональному стані інших тканин стінки кишки. Морфологічна картина рис. 5.5 відображає ці характерні структурні зміни – модифікація розмірів келихоподібних клітин, лімфоїдних фолікулів тощо. Гіпертрофовані видозміни келихоподібних клітин свідчать про посилення секреції муцину як одного з захисних механізмів слизової оболонки від токсичного впливу NH_4Cl. В публікації [229] повідомляється про посилення секреції муцину келихоподібними клітинами дихальних шляхів при застосуванні Е510. Таким чином, результати нашої роботи дозволяють підтвердити дані наших попередників, але по відношенню до мукоцитів слизової оболонки товстої кишки.

Також на гістопрепаратах нами були встановлені непрямі ознаки лімфоцитарної інфільтрації і видозміни лімфоїдних фолікулів стінки товстої кишки під впливом NH_4Cl. Це може бути свідченням локальної імунної відповіді на можливе пошкодження тканин або виникнення запального процесу внаслідок впливу Е510. Встановлене підвищення імунної активності лімфатичних скупчень стінки кишки після застосування NH_4Cl підтверджує відомості стосовно наявності у означеної речовини реакцій імунотоксичності і модуляції імунної відповіді [231, 232, 233], що може несприятливим чином відображатися також на якісному і кількісному складі кишкового мікробіому.

Наявність розпушення і ознаки набряку підслизової основи слизової оболонки товстої кишки під впливом хлориду амонію можуть бути наслідком

видозміни структури білкових молекул щільних зєднань (парацелюлярних бар'єрів) між ентероцитами товстої кишки [234, 243, 244]. Утворене таким чином дією NH_4Cl порушення структурної цілісності кишкового бар'єру можуть призвести до несприятливих наслідків щодо трансепітеліального транспорта кишки і провідності органічних і мінеральних речовин, а також небезпечних антигенних впливів з боку кишкової мікробіоти. Також порушення цілісності щільних з'єднань кишкового бар'єру під впливом NH_4Cl небезпечні послабленням ланок місцевого імунітету, потенційним виникненням запальних реакцій слизової оболонки товстої кишки, несприятливою модуляцією якісного і кількісного складу кишкового мікробіому і розвитком дисбіозу [239, 240].

Нами встановлено характерні зміни ультраструктури гемокапіляра під впливом хлориду амонію, які полягають у деформації еритроцита, видозмінах структури ендотелію і ядра. Означені порушення бар'єрної функції капіляра, видозміни мембрани еритроцитів, маргінація гетерохроматину можуть бути наслідком впливу NH_4Cl на внутрішньоклітинний рівень pH, від якого залежить функціонування транспортних і енергетичних ферментних систем.

Підсумовуючі усе вищенаведене, вважаємо за потрібне зазначити, що стимуляція скорочень стінки товстої кишки і стінки кровоносних судин під дією Е510 виникає, скоріше за все, як реактивна термінова захисна відповідь на токсичний вплив означеної сполуки. В реалізації ефектів NH_4Cl лежить участь медіаторів перитонеальних мастоцитів, імунних компонентах слизової оболонки кишки тощо. В цілому дія хлориду амонію відбивається на всіх досліджених нами клітинних компонентах стінки товстої кишки і її оточення.

6.5 Вплив кверцетину на морфофункціональні особливості товстої кишки

Актуальність і необхідність проведення наших дослідів з вивчення ефектів кверцетину визначалася суперечливістю наукових відомостей стосовно впливу означеного біофлавоноїду на рухову функцію травного тракту. Так, в

одних роботах зазначається той факт, що кверцетин сприяє мотириці шлунково-кишкового тракту та секреції муцину [306, 307]. Водночас, інші автори повідомляють про ефект розслаблення гладеньких м'язів різних відділів ШКТ за умов його впливу [308, 309, 310]. Встановлений нами стимулюючий ефект кверцетину на моторику товстої кишки виявився менш тривалим за часом дії порівняно з кофеїном. Швидше за все, це пояснюється тим фактом, що молекула кверцетину в розчиненому стані зазнає доволі швидкого окислення [311]. Встановлений нами потужний активуючий вплив кверцетину на скорочувальну здатність препаратів мязової смужки товстої кишки підтверджує його роль як стимулятора рухової функції дистальних відділів кишки. Той факт, що кверцетин здатний посилювати амплітуду і частоту спонтанних скорочень смужки товстої кишки, наштовхує нас на думку, що реалізація його ефектів на морфофункціональні процеси структур товстої кишки здійснюється без участі нервових і гуморальних впливів з боку ЦНС і системних гормонів, а може відбуватися за рахунок дії місцевих факторів (активації рухових рефлексів за участі ентеральної нервової системи і нейро-ендокринної систем).

Водночас, лишається незрозумілим механізм реалізації його дії на функціональну діяльність гладеньких м'язів. Автори повідомляють, що кверцетин опосередковує свої ефекти завдяки експресії мРНК мускаринових ацетилхолінових рецепторів М2- і М3-типу (mAChR M2 і M3), а також деякими медіаторами їх сигнального шляху [306]. Повідомляється також, що модуляція означеним біофлавоноїдом активності гладеньких мязів може опосередковуватися через калієві канали, а також шляхом зміни кальцієвої проникності, незалежно від шляхів NO [309].

Ми в нашій роботі поставили за мету з'ясувати, чи опосередковані ефекти кверцетину на скорочувальну активність гладеньких мязів діяльністю перитонеальних мастоцитів. Наукові дані стосовно ефектів кверцетину на секреторну активність мастоцитів нечисельні. В роботі Ding Y. зі співавт. на мишачій моделі псевдоалергії в умовах in vitro показано, що кверцетин спричинює потужне зниження секреторної діяльності перітонеальних

мастоцитів за рахунок зменшення припливу кальцію, причому ступінь пригнічення дегрануляції тучних клітин подібний до ефектів дексаметазону (стабілізатора тучних клітин) [312]. Результати наших досліджень мастоцитів поверхневої фасції живота і брижі в умовах in vivo, так і in vitro на тканинних препаратах, а також за допомогою електронної мікроскопії на ультраструктурному рівні, в цілому дозволяють підтвердити фізіологічну роль кверцетину як потужного стабілізатора дегрануляції і секреції тучних клітин, і доповнити таким чином наявний масив знань щодо ролі кверцетину у функціональності мастоцитів [235 – 237, 312].

В наших дослідженнях вперше встановлено, що найбільш значно ефекти кверцетину щодо секреторної діяльності мастоцитів проявляються в брижі порівняно з поверхневою фасцією живота, а також більшою мірою - в умовах in vitro, аніж in vivo. Можливо, це можна пояснити більшою модальністю і чутливістю до дії цього біофлавоноїду рецепторного апарату мастоцитів брижі, а також тим фактом, що при застосування кверцетину в умовах цілісного організму частину препарату втрачається внаслідок його руйнування ферментними системами плазми крові, часткового виведення з системного кровообігу нирками, печінкою тощо.

В роботі Ding Y. зі співавт. показано, що кверцетин дозозалежно інгібує мобілізацію кальцію, послаблює вивільнення гістаміну у перитонеальних тучних клітинах, за рахунок чого пригнічує вазодилатацію [312]. Встановлена нами у означеного біофлавоноїда судинозвужувальна властивість підтверджує ці результати Ding Y. та інших авторів стосовно впливу кверцетину на діяльність гладеньких мязів стінки кровоносних судин мікроциркуляторного русла [311, 312]. Нагадаємо, що наше припущення стосовно прояву у кверцетину здатності до вазоконстрикції базується на результатах досліджень впливу цього флавоноїду на мікроструктуру шарів стінки товстої кишки (див. підрозділ 5.1) і м’язової оболонки стінки товстої кишки (див. підрозділ 5.2), а також на ультраструктуру кровоносних капілярів стінки товстої кишки (див. підрозділ 5.3). Наявні на гістопрепаратах (рис. 5.6, 5.13 і 5.20) прояви

вазоконстрикції кровоносних судин під впливом кверцетину дозволяють зробити припущення про наявність в нього судиноактивної дії внаслідок посилення скорочувальної активності гладеньких мязів стінки кровоносних судин і збільшення тонусу судинної стінки. Відомо, що кверцетину у фізіологічних дозах властива участь в синтезі оксиду азоту, що призводить до модуляції вазомоторних реакцій [233]. Скоріше за все, встановлена в нашій роботі стимуляція скорочувальної активності гладеньких мязів стінки кишки і кровоносних судин за умов впливу кверцетину опосередковується його дозою, а також здатністю пригнічувати секрецію гістаміну мастоцитами, а не зміною синтезу оксиду азоту. Крім того, вазоконстрикція при дії кверцетину може бути наслідком прямої його взаємодії з білками кальцієвих каналів на плазмалемі гладеньких м'язів стінки кровоносних судин [311].

6.6 Вплив кофеїну на морфофункціональні особливості товстої кишки

В сучасній науковій літературі відомості щодо ефектів кофеїну на скорочувальну активність гладеньких мязів часто протирічать одна одній. Так, у роботі Bojarowicz H. Зі співавт показано, що кофеїн розслабляє гладенькі м'язи шлунка шляхом зміни секреції гастрину [313] і стимулює виділення HCL [314, 314], провокуючі ризик запалення. Tazzeo T. зі співавт. показав, що кофеїн зменшує зв'язування нитки актину з голівками міозину і збільшує співвідношення глобулярного та ниткоподібного актину в попередньо скорочених тканинах [315]. З цього автор припустив, що кофеїн перешкоджає функціонуванню актину, і з цієї причини розслабляє гладенькі м'язи. Втім, з результатів вищезазначеної роботи лишається незрозумілим, яким все ж таки є вплив кофеїну на діяльність попередньо розслаблених гладеньких мязів.

Водночас, в дослідженні Boekema P.J. зі співавт. доведено, що кофеїн стимулює скорочення жовчного міхура та моторику товстої кишки [316]. Результати цих досліджень були підтверджені у роботі Rao S. зі співавт. [317],

які показали, що кофеїн стимулює моторику товстої кишки у здорових людей. Причому варто відзначити, що величина ефекту була подібна до стимуляції моторної активності після прийому їжі [317]. У роботі Радченко Н.В. за співавт. показано, що кофеїн викликає напруження м'язів кишки внаслідок вивільнення Ca^{2+} з цистерн СПР, навантаження катіонами якого відбувається за рахунок активації механізмів їх перерозподілу між СПР та мітохондріями [318].

Проведені нами дослідження свідчать про потужну стимулюючу дію кофеїну на скоротливу діяльність м'язів стінки товстої кишки, яка підтверджена як на макрорівні (міографія препаратів м'язових смужок), так і на рівні мікроструктури (світлова мікроскопія м'язових шарів стінки товстої кишки). Варто відзначити, що кофеїн здійснює збільшення як амплітуди, так і частоти спонтанних фазних скорочень стінки товстої кишки, що дозволяє підтвердити його роль як активатора рухової діяльності дистальних відділів ШКТ, встановлену в роботах наших попередників [278, 316, 317, 318].

Встановлена в нашій роботі максимальна серед усіх стимуляторів скорочення гладеньких міоцитів дія кофеїну підтверджує роль цього алкалоїду як потужного активатора спонтанної і тонічної моторної функції товстої кишки. Вважаємо за необхідне припустити, що цей ефект кофеїну опосередковується незалежно від ЦНС і гуморальних чинників тому, що реалізується навіть на рівні препарованого відрізку товстої кишки, позбавленого іннервації з боку ЦНС і впливу системних гормонів дистантної дії. Скоріше за все, регуляція активуючого ефекту кофеїну на процеси скорочення гладеньких мязів товстої кишки може опосередковуватися декількома механізмами:

- впливом на хеморецепторну ланку з подальшою реалізацією метасимпатичних рефлексів;
- через обмеження викиду медіаторів мастоцитів;
- прямим впливом на взаємодію актину і міозину всередині гладеньких міоцитів через посилення проникності для кальцію.

Слід зауважити, що опосередковано нам вдалося виявити вплив кофеїну на тонус кровоносних судин мікроциркуляторного русла, базуючись на

результатах досліджень впливу цього алкалоїду на мікроструктуру шарів стінки товстої кишки (див. підрозділ 5.1) і мязової оболонки стінки товстої кишки (див. підрозділ 5.2), а також на ультраструктуру кровоносних капілярів стінки товстої кишки (див. підрозділ 5.3). Наявні на гістопрепаратах (рис. 5.7, 5.14 і 5.21) прояви вазоконстрикції кровоносних мікросудин під впливом кофеїну дозволяють зробити припущення про наявність в нього судиноактивної дії внаслідок посилення скорочувальної активності гладеньких мязів стінки кровоносних судин і збільшення тонусу судинної стінки.

Також нам вдалося виявити наявність у кофеїну стабілізуючого ефекту на секрецію мастоцитів ПФЖ і брижі в умовах in vivo, так і in vitro на тканинних препаратах, а також за допомогою електронної мікроскопії на ультраструктурному рівні. Означене зниження дегрануляції тучних клітин сполучної тканини ШКТ засвідчує участь кофеїну у реакціях місцевого імунітету, а також підтверджує результати робіт інших дослідників [259, 260]. З огляду на участь мастоцитів в розвитку запальних реакцій слизової оболонки кишок і зміні якісного та кількісного складу мікробіому [319], стабілізація секреції ТК під впливом кофеїну може бути перспективним напрямком в управлінні життєдіяльністю представників кишкової мікробіоти.

Окрім цього, виявлені нами результати дозволяють зробити припущення, що вазоактивні ефекти кофеїну, які полягають у констрикції гемокапілярів і інших кровоносних судин мікроциркуляторного русла травного каналу, пов’язані з обмеженням секреції вазоактивних медіаторів мастоцитів (наприклад, гістаміну і серотоніну). Таким чином, цілком можливо припустити, що кофеїн впливає на діяльність гладеньких мязів товстої кишки не лише опосередковано через модуляцію виділення гастроінтестинальних гормонів, як було показано в роботах [251, 252], а й внаслідок обмеження викиду медіаторів мастоцитів, які здатні змінювати проникність судинної стінки, викликати запальні порушення слизової оболонки кишки і модулювати функціональність кишкового мікробіому [319].

Раніше у роботі Teraoka H. зі співавт. встановлено наявність значного зниження Ca^{2+}-індукованої секреції гістаміну ТК під впливом кофеїну [259]. Встановлена в нашій роботі модуляція секреції мастоцитів під впливом блокатора кальцієвих каналів форидону дозволяє підтвердити раніше висунуті Teraoka H. зі співавторами припущення про опосередкованість вивільнення секреторних гранул ТК опосередковано за участі кальцію.

Варто зазначити, що за ступенем свого впливу на морфо-функціональні процеси структур стінки товстої кишки, кофеїн виявив більш потужні ефекти порівняно з іншими стимуляторами моторики (Е510 і кверцетином). Можливо, це пояснюється більшістю механізмів реалізації його ефектів, які опосередковані не лише модуляцією виділення гастроінтестинальних гормонів і медіаторів мастоцитів, а й також зміною проникності мембран гладеньких міоцитів для Ca^{++}, що не властиво для дії кверцетину і NH_4Cl.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлені нові дані щодо особливостей морфо-функціональних змін структур стінки товстої кишки на тлі застосування екзогенних біологічно активних речовин. На підставі одержаних результатів проведеного комплексного дослідження зроблено наступні висновки:

1. Товста кишка людини виконує кілька важливих функцій, належне здійснення яких визначається скоротливою діяльністю гладеньких м'язів стінки кишки. Сучасна морфологічна наука за останні десятиліття досягла значних успіхів у вивченні морфо-фізіологічних аспектів скоротливої діяльності товстої кишки. Втім, відсутність вичерпного знання з означеної проблематики робить питання детального вивчення регуляторних механізмів моторної функції не лише перспективним, а й необхідним явищем для кращого розуміння дисфункцій моторики товстої кишки. Втім, до сих пір наявні значні прогалини у розумінні того, як і яким чином біологічно активні речовини природнього і синтетичного походження впливають на перебіг морфофункціональних процесів в товстій кишці, що гостро актуалізує появу фундаментальних досліджень з означеної проблематики.

2. Встановлено, що всі обрані для дослідження біологічно активні речовини виявляють різноспрямований вплив на скоротливу діяльність препаратів м'язової смужки стінки товстої кишки. Виявлено, що флокаліну, форидону, суміші означених речовин і сполуці «С» властиві ефекти зниження рухової активності товстої кишки, а хлорид амонію, кверцетин і кофеїн проявили свою здатність до посилення моторики товстої кишки.

Максимальний ефект за ступенем прояву і тривалості серед речовин-міорелаксантів встановлено у сполуки «С», мінімальний – у флокаліну. Так, зменшення амплітуди базальних скорочень мязової смужки після дії флокаліну склало 41,4%, а їх частота знизилася на 40,0%. При цьому, параметри амплітуди спонтанних скорочень після впливу флокаліну зменшилися на 42,83% ($p<0,05$), а зниження їх частоти склало 30,0%. На відміну від цього, ефекти сполуки «С» були більш значними - амплітуда базальних скорочень знижувалася на 85,03%

($p<0,05$), а показники частоти базальних рухів - на 78,0%. При застосуванні сполуки «С» базальна рухова діяльність іноді припинялася повністю. Амплітуда спонтанних скорочень при цьому знижувалася на 93,66% ($p<0,05$), а частота – на 85,0% ($p<0,05$).

3. Серед стимуляторів рухової функції товстої кишки максимальна ефективність була притаманна кофеїну, мінімальна і найменш тривала – хлориду амонію. Так, динаміка базальної моторної активності після дії хлориду амонію не відрізнялася статистично вірогідною достовірністю, амплітуда скорочень зросла на 47,1%, частота - на 24,0%. Амплітуда спонтанних рухів препаратів кишки після уведення Е510 зросла з 77,71% ($p<0,05$), а їх частота - 115,0% ($p<0,05$). Дія кофеїну була більш потужною. Так, амплітуда базальних рухів кишки зросла на 96,49% ($p<0,05$), а їх частота – на 48,0% ($p<0,05$). Що стосується змін спонтанної скоротливої активності стінки товстої кишки під впливом кофеїну, то вона була максимальною серед усіх зареєстрованих в наших дослідах - збільшення амплітуди цих скорочень склало 109,55% ($p<0,05$), а частоти – 240,0% ($p<0,05$).

4. Дослідження динаміки секреторної активності тучних клітин в умовах нашого експерименту засвідчило наявність впливу усіх обраних для експерименту речовин на процеси екзоцитозу мастоцитів. Встановлено наявність стимулюючого впливу флокаліну, форидону, суміші цих речовин, а також хлориду амонію, на процеси дегрануляції мастоцитів як поверхневої фасції живота, так і брижі. Максимальний ефект стимуляції дегрануляції був зафіксований при застосуванні суміші флокаліну і форидону на брижі в умовах in vitro – на 13,65% ($p<0,05$). Найменший ефект зареєстровано при застосуванні флокаліну. Означена тенденція була характерною як для умов in vivo, так і в експерименті in vitro.

Зареєстрований нами ефект кверцетину і кофеїну на функціональну активність тучних клітин відрізнявся прямо протилежним характером змін – під дією означених речовин індекс і ступень дегрануляції тучних клітин зазнавали суттєвого зниження. Варто відмітити, що ефект кофеїну переважав над впливом

кверцетину для мастоцитів як в умовах in vivo так і in vitro, та склав 18,79% ($p<0,05$) у брижі. Слід зазначити, що найменший ступінь змін у секреторній діяльності тучних клітин під впливом застосованих речовин було зареєстровано у препаратах ПФЖ, порівняно з препаратами брижі.

Водночас, найбільшою мірою зміни у дегрануляції мастоцитів були виражені в умовах in vitro, порівняно з ефектом застосування обраних речовин in vivo. З цього можна зробити припущення, що модуляція скоротливої активності гладеньких м'язів стінки товстої кишки під дією обраних для експерименту препаратів, обумовлена впливом речовин, які більшою мірою виділяються мастоцитами брижі, аніж поверхневою фасцією живота.

5. Усі обрані для дослідження біологічно активні речовини проявили свій вплив на ультраструктуру і функціональну активність кровоносних капілярів стінки товстої кишки. Так, ознаки вазодилатації були помічені після застосування флокаліну, форидону і їх суміші. Натомість, хлорид амонію, кверцетин і кофеїн виявили прямо протилежну дію – під їх впливом просвіт кровоносних судин дрібного калібру звужувався. При цьому ефекти флокаліну, форидону, суміші цих препаратів, а також кверцетину і кофеїну характеризувалися реактивними оборотними змінами ультраструктури кровоносних капілярів, без ознак патологічних змін. Натомість, дія хлориду амонію призводила до появи порушень судинної стінки, перицитів і базальної мембрани гемокапілярів, а також викликала зміни їх проникності, що свідчить про значний несприятливий вплив Е510 на структуру кровоносних судин мікроциркуляторного русла стінки товстої кишки.

6. Відсутність виражених патологічних ознак, виявлена нами при аналізі мікро- і ультраструктури стінки товстої кишки і ультраструктури кровоносних капілярів і мастоцитів товстої кишки під впливом суміші флокаліну і форидону, дозволяє припустити, що цьому комплексу речовин, а також кожній з цих речовин окремо не властиві шкідливі побічні ефекти по відношенню до морфофункціональних процесів у тканинах товстої кишки. При застосуванні окремо флокаліна і форидона, а також їх суміші не виявлено ознак токсичного

впливу, встановлені нами зміни при застосуванні цих речовин носять реактивний оборотний характер і, за умов нашого експерименту, не призводять до розвитку необоротних явищ.

7. При аналізі мікро- і ультраструктури стінки товстої кишки при застосуванні хлориду амонію встановлено непрямі ознаки лімфоцитарної інфільтрації, видозміни лімфоїдних фолікулів, наявність розпушення і ознаки набряку підслизової основи слизової оболонки товстої кишки, а також порушення бар'єрної функції капіляра, видозміни мембрани еритроцитів, маргінація гетерохроматину. Наявні зміни дозволяють припустити наявність у Е510 ознак несприятливого впливу на морфофункціональні процеси в стінці товстої кишки. Відповідно, стимуляція хлоридом амонію скорочувальної діяльності гладеньких мязів стінки товстої кишки і стінки кровоносних судин виникає, скоріше за все, як реактивна термінова захисна відповідь означених структур кишки на токсичний вплив означеної сполуки. В реалізації ефектів NH_4Cl лежить участь медіаторів перитонеальних мастоцитів, імунних компонентів слизової оболонки кишки тощо.

8. Кофеїн за ступенем свого впливу на морфо-функціональні процеси структур стінки товстої кишки, виявив більш потужні ефекти порівняно з іншими стимуляторами скорочувальної активності гладеньких мязів (хлоридом амонію і кверцетином). Можливо, це пояснюється більшістю механізмів реалізації його ефектів, які опосередковані не лише модуляцією виділення гастроінтестинальних гормонів і медіаторів мастоцитів, а й також зміною проникності мембран гладеньких міоцитів для Са++, що не властиво для дії кверцетину і NH_4Cl.

Перспективи подальших досліджень полягають у більш поглибленому вивченні сигналізаційних внутрішньоклітинних шляхів обраних для роботи біологічно активних речовин та їх ролі у регуляції якісного та кількісного складу кишкової мікробіоти. Цікавим з точки зору поглиблення вивчення порушеної тематики представляється також дослідження впливу обраних речовин на морфологічні зміни міжклітинного матриксу та інтерстиціальних

клітин стінки кишок (дослідження впливу біологічно активних речовин на синтез колагену, еластину та інших компонентів міжклітинного матриксу, а також аналіз змін в активності макрофагів, фібробластів та інтерстиціальних клітин Кахала). Перспективним напрямком продовження тематики дослідження є також вивчення впливу біологічно активних речовин на нейрогуморальну регуляцію, діяльність ентеральної нервової системи та виявлення потенційної синергічної взаємодії з гормонами кишкового тракту. Означені напрями досліджень можуть сприяти глибшому розумінню механізмів дії біологічно активних речовин та їх ролі у регуляції функцій гладеньких м'язів кишок і діяльності кишкового мікробіому, що матиме важливе значення як для фундаментальної науки, так і для спортивної практики.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Результати представленого дисертаційного дослідження можуть слугувати для практичного застосування для покращання результативності у спорті вищих досягнень і оздоровчій руховій активності.

Практичні рекомендації для спортсменів:

1. Оптимізація харчування та використання біологічно активних речовин в осіб зі зниженою моторикою кишок - включення продуктів, що містять кверцетин (цибуля, яблука, капуста, гречнева крупа, томати, перець, оливкова олія, вишня, горіхі тощо) і кофеїн (чай зелений і чорний, кава, мате, какао, чорний шоколад) з метою посилення рухової активності стінки кишок. Це сприятиме полегшенню процесів перемішування хімуса, кращому всмоктуванню поживних речовин та підвищенню енергії під час тренувань.

2. Спортсменам рекомендується обмежити вживання продуктів із хлоридом амонію (харчової добавки Е510, поліпшувача хліба і борошна), а саме – хліба і хлібо-булочних виробів промислового виробництва, печиво, макаронні вироби. Часте вживання продуктів з вмістом Е510 може спричинити важкість у животі, викликати відчуття дискомфорту і завадити досягненню високих спортивних результатів. Окрім цього, продукти з додаванням Е510 можуть викликати несприятливі зміни в слизовій оболонці товстої кишки та порушувати її бар'єрну функцію. Це може призвести до появи запальних процесів товстої кишки (коліт тощо), розвитку аутоімунних порушень тощо.

3. Особам зі зниженою моторикою товстої кишки рекомендується застосування кофеїну як стимулятора скоротливої активності кишок - вживання кофеїну перед тренуваннями. Кофеїн сприяє значному підвищенню моторики товстої кишки, що полегшує евакуацію вмісту кишківника перед фізичними вправами. Рекомендується випивати чашку кави (200-300 мг кофеїну) за 30-40 хвилин до тренування. Водночас, наголошуємо на уникненні надмірного споживання кофеїну, яке може призвести до посиленої активності кишківника та розвитку діареї, що є небажаним під час тривалих тренувань або змагань.

4. Корекція режиму прийому спазмолітиків флокаліну та форидону. Якщо спортсмен приймає ці препарати з метою зниження артеріального тиску або зменшення нагнітальної функції серця, то слід врахувати релаксуючу дію обох засобів у разі підвищеної моторики кишківника або спазмів (особливо перед змаганнями). Флокалін і форидон можуть розглядатися як спазмолітики, але за умови попередньої консультації з лікарем. Використовувати обидва препарата слід не пізніше ніж за 1 годину до старту змагань, щоб забезпечити належне засвоєння поживних речовин без надмірної активації кишкової моторики.

5. З метою підтримки функції мастоцитів та місцевого імунітету, спортсменам рекомендуємо включати в раціон харчування продукти з кверцетином. Окрім посилення моторики, кверцетин зменшує секрецію прозапальних медіаторів мастоцитів, що сприяє зниженню ризику запальних процесів у кишківнику. Рекомендується вживати добавки з кверцетином (500-1000 мг на день) або продукти, багаті на нього. Водночас, радимо уникати частого вживання продуктів з Е510 через його негативні ефекти на мастоцити і несприятливий вплив на структури стінки товстої кишки.

6. Індивідуалізація дієти. З метою підвищення ефективності спортивної діяльності, спортсменам рекомендовано пройти тести на харчову непереносимість, що дозволить уникнути вживання продуктів, які можуть викликати дискінезії кишківника. З огляду на результати тестів, бажаним є вживання персоналізованих добавок з кверцетином для підтримки моторики, а також пробіотиків для нормалізації кишкового мікробіому і профілактики дисбіозу.

7. Регулярність прийому їжі. Дотримання чітко встановленого режиму прийому їжі сприяє рівномірному навантаженню на кишківник, запобігає застою хімусу і нормалізує рухову функцію кишок, що виключає необхідність застосовувати додаткові засоби корекції моторики кишківника.

Ці рекомендації спрямовані на підтримку здоров'я кишківника спортсменів, оптимізацію їхньої дієти та забезпечення комфортного тренувального процесу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Іваненко Г. І., Соловйов А. В., Мельниченко О. С. Спортивне харчування: навчальний посібник. Київ: Видавничий дім «Київський університет». 2020. 246 с.

2. Яловик В, Яловик А. Функціональні харчувальні засоби відновлення у видах спорту з проявом витривалості: метод. Розробка. Луцьк : Вежа-Друк, 2019. 116 с.

3. Панфілов В.М., Волков В.М. Основи фізіології та біохімії спортивної працездатності. Київ: Видавничий центр КНЕУ. 2020. 196 с.

4. Vitale K, Getzin A. Nutrition and Supplement Update for the Endurance Athlete: Review and Recommendations. *Nutrients*. 2019. Vol. 11, № 6. P. 1289. doi: 10.3390/nu11061289.

5. Bigard X. Nutrition in sports. *Rev Prat*. 2020. Vol. 70, № 5. P. 561 - 565. doi: 10.3390/nu11061289.

6. Мельніков А., Шинкарук В., Яковлев Р. Оцінка впливу спортивного харчування на фізичний розвиток спортсменів. *Академічні візії*. 2024. Вип. 29. С. 1 – 10.

7. Malsagova K. A., Kopylov A. T., Sinitsyna A. A., Stepanov A. A., Izotov A. A., Butkova T. V., Chingin K. et al. Sports Nutrition: Diets, Selection Factors, Recommendations. *Nutrients*. 2021. Vol. 13, № 11. 3771. doi: 10.3390/nu13113771.

8. Bharucha A. E., Brookes S. J. H. Neurophysiologic Mechanisms of Human Large Intestinal Motility. Physiology of the Gastrointestinal Tract, Elsevier Inc. 2018. 1812 p.

9. Heitmann P. T., Vollebregt P. F., Knowles C. H., Lunniss P. J., Dinning P. G., Scott S. M. Understanding the physiology of human defaecation and disorders of continence and evacuation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021. Vol. 18, № 11. P. 751-769. doi: 10.1038/s41575-021-00487-5.

10. Joshi V., Strege P. R., Farrugia G., Beyder A. Mechanotransduction in gastrointestinal smooth muscle cells: role of mechanosensitive ion channels. *Am J*

Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2021. Vol. 320, № 5. G897-G906. doi: 10.1152/ajpgi.00481.2020.

11. Lin A. Y., Varghese C., Du P., Wells C. I., Paskaranandavadivel N., Gharibans A. A., Erickson J. C. et al. Intraoperative serosal extracellular mapping of the human distal colon: a feasibility study. *Biomed Eng Online*. 2021. Vol. 20, № 1. 105. doi: 10.1186/s12938-021-00944-x.

12. Tajmalzai A., Najah D. M. Stercoral colitis due to massive fecal impaction: a case report and literature review. *Radiol Case Rep*. 2021. Vol. 16, № 8. P. 1946 - 1950. doi: 10.1016/j.radcr.2021.04.067.

13. Степанов Ю. М., Мосійчук Л. М., Кленіна І. А., Татарчук О. М., Петішко О. П., Шевцова О. М. Предиктори вісцерального ожиріння в пацієнтів з патологією шлунково-кишкового тракту. *Гастроентерологія*. 2024. Т. 58, № 1. С. 6 - 12. doi: 10.22141/2308-2097.58.1.2024.580.

14. Huizinga J. D., Hussain A., Chen J. H. Interstitial cells of Cajal and human colon motility in health and disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2021. Vol. 321, № 5. G552 - G575. doi: 10.1152/ajpgi.00264.2021.

15. Shah E. D., Almario C. V., Spiegel B. M., Chey W. D. Presentation and Characteristics of Abdominal Pain Vary by Irritable Bowel Syndrome Subtype: Results of a Nationwide Population-Based Study. *Am J Gastroenterol*. 2020. Vol. 115, № 2. P. 294 - 301. doi: 10.14309/ajg.0000000000000502.

16. Deutsch D., Bouchoucha M., Uzan J., Raynaud J.-J., Sabate J.-M., Benamouzig R. Abdominal Pain Severity Is Mainly Associated with Bloating Severity in Patients with Functional Bowel Disorders and Functional Abdominal Pain. Dig Dis Sci. 2021. Vol. 67, № 7. P. 3026 - 3035. doi: 10.1007/s10620-021-07175-z.

17. Притула В. П., Сільченко М. І., Курташ О. О., Хуссейні С. Ф., Руденко Є. О. Хірургічне лікування тотального аганглiозу товстої кишки у дітей. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2020. Т. 2, № 36. С. 45 - 51. DOI: https://doi.org/10.24061/2413-4260.X.2.36.2020.5.

18. Camilleri M. Abnormal gastrointestinal motility is a major factor in explaining symptoms and a potential therapeutic target in patients with disorders of

gut-brain interaction. *Gut.* 2023. Vol. 72, № 12. P. 2372 - 2380. doi: 10.1136/gutjnl-2023-330542.

19. Erbay I. H., Alexiadis A., Rochev Y. Computational insights into colonic motility: Mechanical role of mucus in homeostasis and inflammation. *Comput Biol Med*. 2024. № 176. 108540. doi: 10.1016/j.compbiomed.2024.108540.

20. Рябоконь О. В., Ушеніна Н. С., Фурик О. О., Калашник К. В., Оніщенко Т. Є. Дифенціальна діагностика гострого діарейного синдрому: навчальний посібник для здобувачів ступеня доктора філософії за третім освітньо-науковим рівнем: Запоріжжя: ЗДМУ, 2020. 80 с.

21. Caputi V., Hill L., Figueiredo M., Popov J., Hartung E., Margolis K. G., Baskaran K., Joharapurkar P., Moshkovich M., Pai N. Functional contribution of the intestinal microbiome in autism spectrum disorder, attention deficit hyperactivity disorder, and Rett syndrome: a systematic review of pediatric and adult studies. *Front Neurosci*. 2024. № 18. 1341656. doi: 10.3389/fnins.2024.1341656.

22. Кривенко В. І., Качан І. С., Пахомова С. П., Федорова О. П., Колесник М. Ю., Непрядкіна І. В. Основні Клінічні синдроми в гастроентерології: навч. посіб. Запоріжжя : ЗДМУ, 2016. 121 с.

23. Wang J.-K., Yao S.-K. Roles of Gut Microbiota and Metabolites in Pathogenesis of Functional Constipation. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021. Vol. 2021. 5560310. doi: 10.1155/2021/5560310.

24. Zhang S., Wang R., Li D., Zhao L., Zhu L. Role of gut microbiota in functional constipation. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2021. Vol. 9. № 5. P. 392 - 401. doi: 10.1093/gastro/goab035.

25. Sharma A., Rao S. S. C., Kearns K., Orleck K. D., Waldman S. A. Review article: diagnosis, management and patient perspectives of the spectrum of constipation disorders. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021. Vol. 53, № 12. P. 1250 - 1267. doi: 10.1111/apt.16369.

26. Rao S. S. C., Brenner D. M. Efficacy and Safety of Over-the-Counter Therapies for Chronic Constipation: An Updated Systematic Review. *Am J Gastroenterol.* 2021. Vol. 116, № 6. P. 1156 - 1181. doi: 10.14309/ajg.0000000000001222.

27. Rusch J. A., Layden B. T., Dugas L. R. Signalling cognition: the gut microbiota and hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023. Vol. 14. 1130689. doi: 10.3389/fendo.2023.

28. Griffiths J. A., Yoo B. B., Thuy-Boun P., Cantu V. J., Weldon K. C., Challis C. et al. Peripheral neuronal activation shapes the microbiome and alters gut physiology. *Cell Rep*. 2024. Vol. 43, № 4. 113953. doi: 10.1016/j.celrep.2024.113953.

29. Peruzzi N., Eckermann M,. Frohn J., Salditt T., Ohlsson B., Bech M. Volumetric changes of the enteric nervous system under physiological and pathological conditions measured using x-ray phase-contrast tomography. *JGH Open*. 2024. Vol. 8, № 9. e70027. doi: 10.1002/jgh3.70027.

30. Bonaz B., Sinniger V., Pellissier S. Therapeutic Potential of Vagus Nerve Stimulation for Inflammatory Bowel Diseases. *Front Neurosci*. 2021. Vol. 15. 650971. doi: 10.3389/fnins.2021.650971.

31. Westwater M. L., Mancini F., Shapleske J., Serfontein J., Ernst M., Ziauddeen H., Fletcher P. C. Dissociable hormonal profiles for psychopathology and stress in anorexia and bulimia nervosa. *Psychol Med*. 2020. Vol. 51, № 16. P. 1 - 11. doi: 10.1017/S0033291720001440.

32. Baritaki S., de Bree E., Chatzaki E., Pothoulakis C. Chronic Stress, Inflammation, and Colon Cancer: A CRH System-Driven Molecular Crosstalk. *J Clin Med*. 2019. Vol. 8, № 10. 1669. doi: 10.3390/jcm8101669.

33. Diwakarla S., Finkelstein D. I., Constable R., Artaiz O., Di Natale M., McQuade R. M. et al. Chronic isolation stress is associated with increased colonic and motor symptoms in the A53T mouse model of Parkinson's disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2020. Vol. 32, № 3. e13755. doi: 10.1111/nmo.13755.

34. Donadon M., Santoro M. M. The origin and mechanisms of smooth muscle cell development in vertebrates. *Development*. 2021. Vol. 148, № 7. dev197384. doi: 10.1242/dev.197384.

35. Colijn S., Nambara M., Malin G., Sacchetti E. A., Stratman A. N. Identification of distinct vascular mural cell populations during zebrafish embryonic development. *Dev Dyn*. 2024. Vol. 253, № 5. P. 519 - 541. doi: 10.1002/dvdy.681.

36. Cheng S., Xia I. F., Wanner R., Abello J., Stratman A. N., Nicoli S. Hemodynamics regulate spatiotemporal artery muscularization in the developing circle of Willis. *Elife.* 2024. Vol. 13. RP94094. doi: 10.7554/eLife.94094.

37. Franchi-Mendes T., Silva M., Cartaxo A. L., Fernandes-Platzgummer A., Cabral J. M. S., da Silva C. L. Bioprocessing Considerations towards the Manufacturing of Therapeutic Skeletal and Smooth Muscle Cells. *Bioengineering (Basel).* 2023. Vol. 10, № 9. 1067. doi: 10.3390/bioengineering10091067.

38. Samoilenko T., Shishkina V., Antakova L., Goryushkina Y., Kostin A., Buchwalow I., Tiemann M., Atiakshin D. Smooth Muscle Actin as a Criterion for Gravisensitivity of Stomach and Jejunum in Laboratory Rodents. *Int J Mol Sci*. 2023. Vol. 24, № 22. 16539. doi: 10.3390/ijms242216539.

39. Ashraf J. V., Al Haj Zen A. Role of Vascular Smooth Muscle Cell Phenotype Switching in Arteriogenesis. *Int J Mol Sci.* 2021. Vol. 22, № 19. 10585. doi: 10.3390/ijms221910585.

40. Hill-Eubanks D. C., Werner M. E., Heppner T. J., Nelson M. T. Calcium signaling in smooth muscle. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2011. Vol. 3, № 9. a004549. doi: 10.1101/cshperspect.a004549.

41. Andrew A., Rawdon B. B. Intestinal mesenchyme provokes differentiation of intestinal endocrine cells in gizzard endoderm. *Differentiation.* 1990. Vol. 43, № 3. P. 165 - 74. doi: 10.1111/j.1432-0436.1990.tb00443.x.

42. Lin M., Hartl K., Heuberger J., Beccaceci G., Berger H., Li H. et al. Establishment of gastrointestinal assembloids to study the interplay between epithelial crypts and their mesenchymal niche. *Nat Commun*. 2023. Vol. 14, № 1. 3025. doi: 10.1038/s41467-023-38780-3.

43. Rubin D. C. Intestinal morphogenesis. Curr Opin Gastroenterol. 2007. Vol. 23, № 2. P. 111 -114. doi: 10.1097/MOG.0b013e3280145082.

44. Kraiczy J., McCarthy N., Malagola E., Tie G., Madha S., Boffelli D., Wagner D. E., Wang T. C., Shivdasani R. A. Graded BMP signaling within intestinal crypt architecture directs self-organization of the Wnt-secreting stem cell niche. *Cell Stem Cell.* 2023. Vol. 30, № 4. P. 433 - 449.e8. doi: 10.1016/j.stem.2023.03.004.

45. Ben-Shahar Y., Pollak Y., Bitterman A., Coran A. G., Bejar I. N., Sukhotnik I. Sonic hedgehog signaling controls gut epithelium homeostasis following intestinal ischemia-reperfusion in a rat. *Pediatr Surg Int*. 2019. Vol. 35, № 2. P. P. 255 - 261. doi: 10.1007/s00383-018-4406-2.

46. Gilliam E. A., Schlieve C. R., Fowler K. L., Rea J. N., Schall K. A., Huang S., Spence J. R., Grikscheit T. C. Grading TESI: Crypt and villus formation in tissue-engineered small intestine alters with stem/progenitor cell source. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2020. Vol. 319, № 2. G261-G279. doi: 10.1152/ajpgi.00387.2019.

47. Gays D., Hess C., Camporeale A., Ala U., Provero P., Mosimann C., Santoro MM. An exclusive cellular and molecular network governs intestinal smooth muscle cell differentiation in vertebrates. *Development.* 2017. Vol. 144, № 3. P. 464 - 478. doi: 10.1242/dev.133926.

48. Chen H., Li X., Gao L., Zhang D., Han T. Construction and identification of an immortalized rat intestinal smooth muscle cell line. *Neurogastroenterol Motil.* 2022. Vol. 34, № 8. e14359. doi: 10.1111/nmo.14359.

49. Pomerleau V., Nicolas V. R., Jurkovic C. M., Faucheux N., Lauzon M. A., Boisvert F. M., Perreault N. FOXL1+ Telocytes in mouse colon orchestrate extracellular matrix biodynamics and wound repair resolution. *J Proteomics*. 2023. Vol. 271. 104755. doi: 10.1016/j.jprot.2022.104755.

50. Durel J. F., Nerurkar N. L. Mechanobiology of vertebrate gut morphogenesis. *Curr Opin Genet Dev*. 2020. Vol. 63. P. 45 - 52. doi: 10.1016/j.gde.2020.04.002.

49. Alfonso A. B., Pomerleau V., Nicolás V. R., Raisch J., Jurkovic C. M., Boisvert F. M., Perreault N. Comprehensive Profiling of Early Neoplastic Gastric Microenvironment Modifications and Biodynamics in Impaired BMP-Signaling FoxL1^{+}-Telocytes. *Biomedicines.* 2022. Vol. 11, № 1. P. 19. doi: 10.3390/biomedicines11010019.

50. Gays D., Hess C., Camporeale A., Ala U., Provero P., Mosimann C., Santoro MM. An exclusive cellular and molecular netw ork governs intestinal smooth

muscle cell differentiation in vertebrates. *Development*. 2017. Vol. 144, № 3. P. 464 - 478. doi: 10.1242/dev.133926.

51. Zeng L., Childs S. J. The smooth muscle microRNA miR-145 regulates gut epithelial development via a paracrine mechanism. *Dev Biol.* 2012. Vol. 367, № 2. P. 178 - 186. doi: 10.1016/j.ydbio.2012.05.009.

52. Durel J. F., Nerurkar N. L. Mechanobiology of vertebrate gut morphogenesis. *Curr Opin Genet Dev*. 2020. Vol. 63. P. 45 - 52. doi: 10.1016/j.gde.2020.04.002.

53. Huycke T. R., Miller B. M., Gill H. K., Nerurkar N. L., Sprinzak D., Mahadevan L., Tabin C. J. Genetic and Mechanical Regulation of Intestinal Smooth Muscle Development. *Cell.* 2019. Vol. 179, № 1. P. 90 - 105. doi: 10.1016/j.cell.2019.08.041.

54. Cotton J. L., Li Q., Ma L., Park J.-S., Wang J., Ou J., Zhu L. J. et al. YAP/TAZ and Hedgehog Coordinate Growth and Patterning in Gastrointestinal Mesenchyme. *Dev Cell*. 2017. Vol. 43, № 1. P. 35 - 47. doi: 10.1016/j.devcel.2017.08.019.

55. Murthy K. S. Signaling for contraction and relaxation in smooth muscle of the gut. *Annu Rev Physiol*. 2006. Vol. 68. P. 345 - 374. doi: 10.1146/annurev.physiol.68.040504.094707.

56. Smith C. A., Miner A. S., Barbee R. W., Ratz P. H. Metabolic Stress-Induced Activation of AMPK and Inhibition of Constitutive Phosphoproteins Controlling Smooth Muscle Contraction: Evidence for Smooth Muscle Fatigue? *Front Physiol*. 2017. Vol. 8, № 8. P. 681. doi: 10.3389/fphys.2017.00681.

57. Siri S., Zhao Y., Maier F., Pierce D. M., Feng B. The Macro- and Micro-Mechanics of the Colon and Rectum I: Experimental Evidence. *Bioengineering (Basel).* 2020. Vol. 7, № 4. 130. doi: 10.3390/bioengineering7040130.

58. Bourgouin S., Bege T., Lalonde N., Mancini J., Masson C., Chaumoitre K., Brunet C. et al. Three-dimensional determination of variability in colon anatomy: applications for numerical modeling of the intestine. *J Surg Res*. 2012. Vol. 178, № 1. P. 172 - 180. doi: 10.1016/j.jss.2012.03.054.

59. Rubio C. A. Innominate Grooves of the Colon: Histological Reappraisal. *Anticancer Res*. 2020. Vol. 40, № 12. P. 7031 - 7035. doi: 10.21873/anticanres.14729.

60. Vadlamudi H. C., Raju Y. P., Yasmeen B. R., Vulava J. Anatomical, biochemical and physiological considerations of the colon in design and development of novel drug delivery systems. *Curr Drug Deliv*. 2012. Vol. 9, № 6. P. 556 - 565. doi: 10.2174/156720112803529774.

61. Carniel E. L., Gramigna V., Fontanella C. G., Frigo A., Stefanini C., Rubini A., Natali A. N. Characterization of the anisotropic mechanical behaviour of colonic tissues: experimental activity and constitutive formulation. *Exp Physiol*. 2014. Vol. 99, № 5. P. 759 - 71. doi: 10.1113/expphysiol.2013.076091.

62. Carniel E. L., Gramigna V., Fontanella C. G., Frigo A., Stefanini C., Rubini A., Natali A. N. Characterization of the anisotropic mechanical behaviour of colonic tissues: experimental activity and constitutive formulation. *Exp Physiol*. 2014. Vol. 99, № 5. P. 759 - 571. doi: 10.1113/expphysiol.2013.076091.

63. Massalou D., Masson C., Foti P., Afquir S., Baque P., Berdah S.-V., Bege T. Dynamic biomechanical characterization of colon tissue according to anatomical factors. *J Biomech*. 2016. Vol. 49, № 16. P. 3861 - 3867. doi: 10.1016/j.jbiomech.2016.10.023.

64. Massalou D., Masson C., Afquir S., Baque P., Arnoux P.-J., Bege T. Mechanical effects of load speed on the human colon. *J. Biomech*. 2019. Vol. 91, № 2. P. 102 – 108. doi: 10.1016/j.jbiomech.2019.05.012.

65. Chen J., Ahn T., Colon-Bernal I. D., Kim J., Banaszak Holl M. M. The Relationship of Collagen Structural and Compositional Heterogeneity to Tissue Mechanical Properties: A Chemical Perspective. *ACS Nano*. 2017. Vol. 11, № 11. P. 10665 - 10671. doi: 10.1021/acsnano.7b06826.

66. Siri S., Maier F., Santos S., Pierce D. M., Feng B. Load-bearing function of the colorectal submucosa and its relevance to visceral nociception elicited by mechanical stretch. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2019. Vol. 317. G349 – G358.

67. Maier F., Siri S., Santos S., Chen L., Feng B., Pierce D. M. The heterogeneous morphology of networked collagen in distal colon and rectum of mice

quantified via nonlinear microscopy. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater*. 2020. Vol. 113. 104116.

68. Puertolas S., Pena E., Herrera A., Ibarz E., Gracia L. A comparative study of hyperelastic constitutive models for colonic tissue fitted to multiaxial experimental testing. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater*. 2020. Vol. 102. 103507.

69. Brauchle E., Kasper J., Daum R., Schierbaum N., Falch C., Kirschniak A., Schäffer T. E., Schenke-Layland K. Biomechanical and biomolecular characterization of extracellular matrix structures in human colon carcinomas. *Matrix Biol*. 2018. Vol. 68 – 69. P. 180 – 193.

70. Sarna S. K. Enteric descending and afferent neural signaling stimulated by giant migrating contractions: essential contributing factors to visceral pain. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007. Vol. 292, № 2. G572 - 581. doi: 10.1152/ajpgi.00332.2006.

71. Ravi K., Bharucha A. E., Camilleri M., Rhoten D., Bakken T., Zinsmeister A. R. Phenotypic variation of colonic motor functions in chronic constipation. *Gastroenterology*. 2010. Vol. 138, № 1. P. 89 - 97. doi: 10.1053/j.gastro.2009.07.057.

72. Malcolm A., Camilleri M. Coloanal motor coordination in association with high-amplitude colonic contractions after pharmacological stimulation. *Am J Gastroenterol.* 2000. Vol. 95, № 3. P. 715 - 719. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.01840.x.

73. Tabe Y., Mochiki E., Yanai M., Toyomasu Y., Ando H., Ohno T., Yamauchi H. et al. Characterization of special propulsive contractions during rectal evacuation in a canine model of intestinal extrinsic denervation and rectal transection. *Int J Colorectal Dis*. 2010. Vol. 25, № 1. P. 53 - 61. doi: 10.1007/s00384-009-0799-7.

74. Sarna S. K. Colonic Motility: From Bench Side to Bedside. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2010. Available at: https://www.ncbi. nlm.nih.gov/pubmed/21452445.

75. Jouet P., Coffin B., Lemann M., Gorbatchef C., Franchisseur C., Jian R., Rambaud J.-C. et al. Tonic and phasic motor activity in the proximal and distal colon of healthy humans. *Am J Physiol*. 1998. Vol. 274, № 3. G459 - 464. doi: 10.1152/ajpgi.1984.

76. Erickson J. C., Bruce L. E., Taylor A., Richman J., Higgins C., Wells C. I., O'Grady G. Electrocolonography: Non-Invasive Detection of Colonic Cyclic Motor Activity From Multielectrode Body Surface Recordings. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2020. Vol. 67, № 6. P. 1628 - 1637.

77. Chen J.-H., Yu Y., Yang Z., Yu W.-Z., Chen W. L., Yu H., Kim M. J. et al. Intraluminal pressure patterns in the human colon assessed by high-resolution manometry. *Sci Rep*. 2017. Vol. 7. 41436. doi: 10.1038/srep41436.

78. Rosli R. M., Heitmann P. T., Kumar R., Hibberd T. J., Costa M., Wiklendt L., Wattchow D. A. et al. Distinct patterns of myogenic motor activity identified in isolated human distal colon with high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil.* 2020. Vol. 32, № 10. e13871. doi: 10.1111/nmo.13871.

79. Tan W., Lee G., Chen J. H., Huizinga J. D. Relationships Between Distention-, Butyrate- and Pellet-Induced Stimulation of Peristalsis in the Mouse Colon. *Front Physiol*. 2020. Vol. 11. P. 109. doi: 10.3389/fphys.2020.00109.

80. Min Y. W., Ko E. J., Kim L. H., Lee J. Y., Kim H. C., Lee W. Y., Rhee P. L. Increased Tone of the Human Colon Muscle by Bisacodyl In Vitro. *J Neurogastroenterol Motil.* 2018. Vol. 24, № 2. P. 317 - 323. doi: 10.5056/jnm17063.

81. Li Y.-W., Yu Y.-J., Fei F., Zheng M.-Y., Zhang S.-W. High-resolution colonic manometry and its clinical application in patients with colonic dysmotility: A review. *World J Clin Cases*. 2019. Vol. 7, № 18. P. 2675 - 2686. doi: 10.12998/wjcc.v7.i18.2675.

82. Chen J.-H., Parsons S. P., Shokrollahi M., Wan A., Vincent A. D., Yuan Y., Maham Pervez M. et al. Characterization of Simultaneous Pressure Waves as Biomarkers for Colonic Motility Assessed by High-Resolution Colonic Manometry. *Front Physiol*. 2018. Vol. 9. 1248. doi: 10.3389/fphys.2018.01248.

83. Scratcherd T., Grundy D. The physiology of intestinal motility and secretion. *Br J Anaesth*. 1984. Vol. 56, № 1. P. 3 - 18. doi: 10.1093/bja/56.1.

84. Wells C. I., O'Grady G., Bissett I. P. Colonic Electromechanical Abnormalities Underlying Post-operative Ileus: A Systematic and Critical Review. *J Neurogastroenterol Motil.* 2019. Vol. 25, № 1. P. 36 - 47. doi: 10.5056/jnm18030.

85. Huizinga J. D., Pervez M., Nirmalathasan S., Chen J.-H. Characterization of haustral activity in the human colon. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2021. Vol. 320, № 6. G1067-G1080. doi: 10.1152/ajpgi.00063.2021.

86. Pervez M., Ratcliffe E., Parsons S. P., Chen J.-H., Huizinga J. D. The cyclic motor patterns in the human colon. *Neurogastroenterol Motil*. 2020. Vol. 32, № 5. e13807. doi: 10.1111/nmo.13807.

87. Sarna S. K. Neuronal locus and cellular signaling for stimulation of ileal giant migrating and phasic contractions. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2003. Vol. 284, № 5. G789 - 797. doi: 10.1152/ajpgi.00451.2001.

88. Gabella G. Spatial lay-out of various smooth muscles. *J Smooth Muscle Res.* 2021. Vol. 57, № 10. P. 19 - 34. doi: 10.1540/jsmr.57.19.

89. Spear E. T., Mawe G. M. Enteric neuroplasticity and dysmotility in inflammatory disease: key players and possible therapeutic targets. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2019. Vol. 317, № 6. G853 - G861. doi: 10.1152/ajpgi.00206.2019.

90. Dinning P. G., Wiklendt L., Maslen L., Gibbins I., Patton V., Arkwright J. W., Lubowski D. Z et al. Quantification of in vivo colonic motor patterns in healthy humans before and after a meal revealed by high-resolution fiber-optic manometry. *Neurogastroenterol Motil*. 2014. Vol. 26, № 10. P. 1443 - 1457. doi: 10.1111/nmo.12408.

91. Huizinga J. D. Recent advances in intestinal smooth muscle research: from muscle strips and single cells, via ICC networks to whole organ physiology and assessment of human gut motor dysfunction. *J Smooth Muscle Res*. 2019. Vol. 55. P. 68 – 80. doi: 10.1540/jsmr.55.68.

92. Dinning P. G. A new understanding of the physiology and pathophysiology of colonic motility? *Neurogastroenterol Motil*. 2018. Vol. 30, № 11. e13395. doi: 10.1111/nmo.13395.

93. Bassotti G. 1907-2020: more than one century of colonic mass movements in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2021. Vol. 320, № 1. G117 - G124. doi: 10.1152/ajpgi.00375.202093.

94. Chey W. Y., Jin H. O., Lee M. H., Sun S. W., Lee K. Y. Colonic motility abnormality in patients with irritable bowel syndrome exhibiting abdominal pain and diarrhea. *Am J Gastroenterol.* 2001. Vol. 96, № 5. P. 1499 - 1506. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03804.x.

95. Bassotti G., de Roberto G., Chistolini F., Sietchiping-Nzepa F., Morelli O., Morelli A. Twenty-four-hour manometric study of colonic propulsive activity in patients with diarrhea due to inflammatory (ulcerative colitis) and non-inflammatory (irritable bowel syndrome) conditions. *Int J Colorectal Dis*. 2004. Vol. 19, № 5. P. 493 - 397. doi: 10.1007/s00384-004-0604-6.

96. Sarna S. K. Molecular, functional, and pharmacological targets for the development of gut promotility drugs. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006. Vol. 291, № 4. G545 – G555. doi:10.1152/ajpgi.00122.2006.

97. Bampton P. A., Dinning P. G., Kennedy M. L., Lubowski D. Z., deCarle D., Cook I. J. Spatial and temporal organization of pressure patterns throughout the unprepared colon during spontaneous defecation. *Am J Gastroenterol*. 2000. Vol. 95, № 4. P. 1027 - 1035. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.01839.x.

98. Black C. J., Ford A. C. Chronic idiopathic constipation in adults: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and clinical management. *Med J Aust*. 2018. Vol. 209, № 2. P. 86 - 91. doi: 10.5694/mja18.00241.

99. Височина І. Л., Башкірова Н. С., Єфімова Н. О. Лікування пацієнтів із закрепом на амбулаторному етапі лікарем загальної практики – сімейної медицини. *Медичні перспективи*. 2018. Т. XXIII, № 1-2. С. 22 - 25.

100. Tosto M., D'Andrea P., Salamone I., Pellegrino S., Costa S., Lucanto M. C., Pallio S. et al. Functional constipation masked as irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol*. 2020. Vol. 20, № 1. P. 86. doi: 10.1186/s12876-020-01244-9.

101. Barth B. B., Travis L., Spencer N. J., Grill W. M. Control of colonic motility using electrical stimulation to modulate enteric neural activity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2021. Vol. 320, № 4. G675 - G687. doi: 10.1152/ajpgi.00463.2020.

102. Jaung R., Varghese C., Lin A. Y., Paskaranandavadivel N., Du P., Rowbotham D., Dinning P. et al. High-Resolution Colonic Manometry Pressure

Profiles Are Similar in Asymptomatic Diverticulosis and Controls. *Dig Dis Sci*. 2021. Vol. 66, № 3. P. 832 - 842. doi: 10.1007/s10620-020-06320-4.

103. Shafik A. A., El-Sibai O., Ali Y. A. Videodefecography: a study of the rectal motile pattern. *Surg Radiol Anat*. 2003. Vol. 25, № 2. P. 139 - 44. doi: 10.1007/s00276-003-0114-1.

104. Malone J. C., Thavamani A. Physiology, Gastrocolic Reflex. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.

105. Гресько Н. І. Структурна перебудова стінки товстої кишки за впливу чинників зовнішнього та внутрішнього середовищ. *Вісник проблем біології і медицини*. 2016. Т. 2, № 2. С. 58 - 61.

106. Neuvonen M. I., Kyrklund K., Rintala R. J., Pakarinen M. P. Bowel Function and Quality of Life After Transanal Endorectal Pull-through for Hirschsprung Disease: Controlled Outcomes up to Adulthood. *Ann Surg.* 2017. Vol. 265, № 3. P. 622 - 629. doi: 10.1097/SLA.0000000000001695.

107. Stamatopoulos K., Karandikar S., Goldstein M., O'Farrell C., Marciani L., Sulaiman S., Hoad C. L. et al. Dynamic Colon Model (DCM): A Cine-MRI Informed Biorelevant In Vitro Model of the Human Proximal Large Intestine Characterized by Positron Imaging Techniques. *Pharmaceutics*. 2020. Vol. 12, № 7. P. 659. doi: 10.3390/pharmaceutics12070659.

108. Гринь В. Г. Морфофункціональна характеристика окремих органів травної системи людини. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2021. Т. 5, № 33. С. 9 – 15.

109. Kumral D., Zfass A. M. Gut Movements: A Review of the Physiology of Gastrointestinal Transit. *Dig Dis Sci*. 2018. Vol. 63, № 10. P. 2500 - 2506. doi: 10.1007/s10620-018-5259-1.

110. Du P., Calder S., Angeli T. R., Sathar S., Paskaranandavadivel N., O'Grady G., Cheng L. K. Progress in Mathematical Modeling of Gastrointestinal Slow Wave Abnormalities. *Front Physiol.* 2018. Vol. 8. P. 1136. doi: 10.3389/fphys.2017.01136.

111. Du P., Paskaranandavadivel N., Angeli T. R., Cheng L. K. The virtual intestine: in silico modeling of small intestinal electrophysiology and motility and the

applications. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2016. Vol. 8, № 1. P. 69 - 85. doi: 10.1002/wsbm.1324.

112. Das R., Wille L., Zhang L., Chen C., Winchester W., Selimkhanov J., Wykosky J. et al. A quantitative systems pharmacology model of colonic motility with applications in drug development. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2019. Vol. 46, № 5. P. 485 - 498. doi: 10.1007/s10928-019-09651-6.

113. Penfold J. A., Wells C. I., Du P., Qian A., Vathe R., Bissett I. P., O'Grady G. Relationships between serum electrolyte concentrations and ileus: A joint clinical and mathematical modeling study. *Physiol Rep.* 2021. Vol. 9, № 3. e14735. doi: 10.14814/phy2.14735.

114. Довбинчук Т. В., Закордонець Л. В., Путніков А. В., Варенюк І. М., Тяпко О. П., Рослова Н. М., Сергійчук Т. М. та ін. Транспорт води через епітелій товстої кишки щурів за умов експериментального дизбіозу. *Фізіол. журн.* 2015. Т. 61, № 6. С. 76 - 85.

115. Mearin F., Lacy B. E., Chang L., Chey W. D., Lembo A. J., Simren M., Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016. Vol. 16. S0016-5085(16)00222-5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031.

116. Gong X., Xu X., Lin S., Cheng Y., Tong J., Li Y. Alterations in biomechanical properties and microstructure of colon wall in early-stage experimental colitis. *Exp Ther Med*. 2017. Vol. 14, № 2. P. 995 – 1000. doi: 10.3892/etm.2017.4607.

117. Feng B., Guo T. Visceral pain from colon and rectum: The mechanotransduction and biomechanics. *J Neural Transm (Vienna).* 2020. Vol. 127, № 4. P. 415 - 429. doi: 10.1007/s00702-019-02088-8.

118. Keogh C. E., Kim D. H. J., Pusceddu M. M., Knotts T. A., Rabasa G., Sladek J. A., Hsieh M. T. et al. Myelin as a regulator of development of the microbiota-gut-brain axis. *Brain Behav Immun*. 2021. Vol. 91. P. 437 - 450. doi: 10.1016/j.bbi.2020.11.001.

119. Temiz T. K., Demir O., Simsek F., Kaplan Y. C., Bahceci S., Karadas B., Celik A. et al. Effect of nitrergic system on colonic motility in a rat model of irritable

bowel syndrome. *Indian J Pharmacol*. 2016. Vol. 48, № 4. P. 424 - 429. doi: 10.4103/0253-7613.

120. Akbarali H. I., Dewey W. L. The gut-brain interaction in opioid tolerance. *Curr Opin Pharmacol.* 2017. Vol. 37. P. 126 - 130. doi: 10.1016/j.coph.2017.10. 012.

121. Chitano P., Wang L., Tin G. Y. Y., Ikebe M., Paré P. D., Seow C. Y. Smooth muscle function and myosin polymerization. *J Cell Sci*. 2017. Vol. 130, № 15. P. 2468 - 2480. doi: 10.1242/jcs.202812.

122. Wang Q., Wang K., Solorzano-Vargas R. S., Lin P.-Y., Walthers C. M., Thomas A.-L., Martin M. G. et al. Bioengineered intestinal muscularis complexes with long-term spontaneous and periodic contractions. *PLoS One*. 2018. Vol. 13, № 5. e0195315. doi: 10.1371/journal.pone.0195315.

123. Swaminathan M., Fung C., Finkelstein D. I., Bornstein J. C., Foong J. P. P. Alpha-Synuclein Regulates Development and Function of Cholinergic Enteric Neurons in the Mouse Colon. *Neuroscience.* 2019. Vol. 423. P. 76 - 85. doi: 10.1016/j.neuroscience.2019.10.029. 186189.

124. Huizinga J. D. Recent advances in intestinal smooth muscle research: from muscle strips and single cells, via ICC networks to whole organ physiology and assessment of human gut motor dysfunction. *J Smooth Muscle Res*. 2019. Vol. 55. P. 68 – 80. doi: 10.1540/jsmr.55.68.

125. Holmes G. M., Blanke E. N. Gastrointestinal dysfunction after spinal cord injury. *Exp Neurol*. 2019. Vol. 320. 113009.. doi: 10.1016/j.expneurol.2019.113009.

126. Romanski K. W. Importance of the enteric nervous system in the control of the migrating motility complex. *Physiol Int*. 2017. Vol. 104, № 2. P. 97 - 129. doi: 10.1556/2060.104.2017.2.4.

127. Bonaz B., Sinniger V., Pellissier S. The Vagus Nerve in the Neuro-Immune Axis: Implications in the Pathology of the Gastrointestinal Tract. *Front Immunol.* 2017. Vol. 2, № 8. 1452. doi: 10.3389/fimmu.2017.01452.

128. Bianco F., Lattanzio G., Lorenzini L., Diquigiovanni C., Mazzoni M., Clavenzani P., Calza L. et al. Novel understanding on genetic mechanisms of enteric neuropathies leading to severe gut dysmotility. *Eur J Histochem.* 2021. Vol. 65 (s1). 3289. doi: 10.4081/ejh.2021.3289.

129. Holland A. M., Bon-Frauches A. C., Keszthelyi D., Melotte V., Boesmans W. The enteric nervous system in gastrointestinal disease etiology. *Cell Mol Life Sci*. 2021. Vol. 78, № 10. P. 4713 - 4733. doi: 10.1007/s00018-021-03812-y.

130. Gallego D., Mane N., Gil V., Martinez-Cutillas M., Jimenez M. Mechanisms responsible for neuromuscular relaxation in the gastrointestinal tract. Revista Española de Enfermedades Digestivas. *Rev Esp Enferm Dig*. 2016. Vol. 108, № 11. P. 721 - 731. doi: 10.17235/reed.2016.4058/2015.

131. Holland A. M., Bon-Frauches A. C., Keszthelyi D., Melotte V., Boesmans W. The enteric nervous system in gastrointestinal disease etiology. *Cell Mol Life Sci*. 2021. Vol. 78, № 10. P. 4713 - 4733. doi: 10.1007/s00018-021-03812-y.

132 Spencer N. J., Hu H. Enteric nervous system: sensory transduction, neural circuits and gastrointestinal motility. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020. Vol. 17, № 6. P. 338 - 351. doi: 10.1038/s41575-020-0271-2.

133. Spencer N. J., Hibberd T. J., Travis L., ,Wiklendt L., Costa M., Hu H., Brookes S. J. et al. Identification of a Rhythmic Firing Pattern in the Enteric Nervous System That Generates Rhythmic Electrical Activity in Smooth Muscle. *J Neurosci.* 2018. Vol. 38, № 24. P. 5507 - 5522. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3489-17.2018.

134. Gould T. W., Swope W. A., Heredia D. J., Corrigan R. D., Smith T. K. Activity within specific enteric neurochemical subtypes is correlated with distinct patterns of gastrointestinal motility in the murine colon. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2019. Vol. 317, № 2. G210 - G221. doi: 10.1152/ajpgi.00252.2018.

135. Tornblom H., Simren M., Abrahamsson H. Gastrointestinal motility and neurogastroenterology. *Scand J Gastroenterol*. 2015. Vol. 50, № 6. P. 685 -697. doi: 10.3109/00365521.2015.1027265.

136. Camilleri M., David R., Linden D. R. Measurement of Gastrointestinal and Colonic Motor Functions in Humans and Animals. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2016. Vol. 2, № 4. P. 412 - 428. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2016.04.003.

137. Viramontes B. E., Malcolm A., Camilleri M., Szarka L. A., McKinzie S., Burton D. D., Zinsmeister A. R. Effects of an alpha(2)-adrenergic agonist on gastrointestinal transit, colonic motility, and sensation in humans. *Am J Physiol*

Gastrointest Liver Physiol. 2001. Vol. 281, № 6. G1468-76. doi: 10.1152/ajpgi.2001.281.6.G1468.

138. Ciurea R. N., Rogoveanu I., Pirici D., Târtea G. C., Streba C. T., Florescu C., Cătălin B., Puiu I., Târtea E. A., Vere C. C. B2 adrenergic receptors and morphological changes of the enteric nervous system in colorectal adenocarcinoma. *World J Gastroenterol.* 2017. Vol. 23, № 7. P. 1250 - 1261. doi: 10.3748/wjg.v23.i7.1250.

139. Lu V. B., Rievaj J., O'Flaherty E. O., Smith C. A., Pais R., Pattison L. A., Tolhurst G. et al. Adenosine triphosphate is co-secreted with glucagon-like peptide-1 to modulate intestinal enterocytes and afferent neurons. *Nat Commun*. 2019. Vol. 10, № 1. 1029. doi: 10.1038/s41467-019-09045-9.

140. Jimenez M., Clave P., Accarino A., Gallego D. Purinergic neuromuscular transmission in the gastrointestinal tract; functional basis for future clinical and pharmacological studies. *Br J Pharmacol*. 2014. Vol. 171, № 19. P. 4360 - 4375. doi: 10.1111/bph.12802.

141. Burnstock G. Purinergic signalling in the gastrointestinal tract and related organs in health and disease. *Purinergic Signal*. 2014. Vol. 10, № 1. P. 3 - 50. doi: 10.1007/s11302-013-9397-9.

142. Zizzo M. G., Mastropaolo M., Grahlert J., Mule F., Serio R. Pharmacological characterization of uracil nucleotide-preferring P2Y receptors modulating intestinal motility: a study on mouse ileum. *Purinergic Signal*. 2012. Vol. 8, № 2. P. 275 - 285. doi: 10.1007/s11302-011-9281-4.

143. Najjar S. A., Edwards B. S., Albers K. M., Davis B. M., Smith-Edwards K. M. Optogenetic activation of the distal colon epithelium engages enteric nervous system circuits to initiate motility patterns. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2021. Vol. 321, № 4. G426 - G435. doi: 10.1152/ajpgi.00026.2021.

144. Martinez C. G., Zamith-Miranda D., da Silva M. G., Ribeiro K. C., Brandao I. T., Silva C. L., Diaz B. L. et al. P2×7 purinergic signaling in dilated cardiomyopathy induced by auto-immunity against muscarinic M2 receptors: autoantibody levels, heart functionality and cytokine expression. *Sci Rep*. 2015. Vol. 23, № 5. 16940. doi: 10.1038/srep16940.

145. Ma J., Zhong M., Xiong Y., Gao Z., Wu Z., Liu Y., Hong X. Emerging roles of nucleotide metabolism in cancer development: progress and prospect. *Aging (Albany NY)*. 2021. Vol. 13, № 9. P. 13349 - 13358. doi: 10.18632/aging.202962.

146. Drokhlyansky E., Smillie C. S., Van Wittenberghe N., Ericsson M., Griffin G. K., Eraslan G., Dionne D. et al. The Human and Mouse Enteric Nervous System at Single-Cell Resolution. *Cell.* 2020. Vol. 182, № 6. P. 1606 - 1622. e23. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.003.

147. Morarach K., Mikhailova A., Knoflach V., Memic F., Kumar R., Li W., Ernfors P., Marklund U. Diversification of molecularly defined myenteric neuron classes revealed by single-cell RNA sequencing. *Nat Neurosci*. 2021. Vol. 24, № 1. P. 34 - 46. doi: 10.1038/s41593-020-00736-x.

148. Beck K., Voussen B., Reigl A., Vincent A. D., Parsons S. P., Huizinga J. D., Friebe A. Cell-specific effects of nitric oxide on the efficiency and frequency of long distance contractions in murine colon. *Neurogastroenterol Motil*. 2019. Vol. 31, № 6. e13589. doi: 10.1111/nmo.13589.

149. Auli M., Martinez E., Gallego D., Opazo A., Espin F., Marti-Gallostra M., Jimenez M., Clave P. Effects of excitatory and inhibitory neurotransmission on motor patterns of human sigmoid colon in vitro. *Br J Pharmacol*. 2008. Vol. 155, № 7. P. 1043 - 1055. doi: 10.1038/bjp.2008.332.

150. Corsetti M., Vos R., Gevers A., Demedts I., Janssens J., Tack J. Influence of nitric oxide synthase inhibition on the motility and sensitivity of distal colon in man. *Neurogastroenterol Motil.* 2023. Vol. 25, № 4. e256-62. doi: 10.1111/nmo.12093.

151. Hockerfelt U., Franzen L., Norrgard O., Forsgren S. Early increase and later decrease in VIP and substance P nerve fiber densities following abdominal radiotherapy: a study on the human colon. *Int J Radiat Biol*. 2022. Vol. 78, № 11. P. 1045 - 53. doi: 10.1080/09553000210158047.

152. Lay J., Carbone S. E., DiCello J. J., Bunnett N. W., Canals M., Poole D. P. Distribution and trafficking of the μ-opioid receptor in enteric neurons of the guinea pig. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016. Vol. 311, № 2. G252-66. doi: 10.1152/ajpgi.00184.2016.

153. Lecci A., Capriati A., Altamura M., Maggi C. A. Tachykinins and tachykinin receptors in the gut, with special reference to NK2 receptors in human. *Auton Neurosci.* 2006. Vol. 126-127. P. 232 - 249. doi: 10.1016/j.autneu.2006.02.014.

154. Lu P., Luo H., Quan X., Fan H., Tang Q., Yu G., Chen W., Xia H. The role of substance P in the maintenance of colonic hypermotility induced by repeated stress in rats. *Neuropeptides.* 2016. Vol. 56. P. 75 - 82. doi: 10.1016/j.npep.2016.01.006.

155. Priem E. K., De Maeyer J. H., Vandewoestyne M. et al. Predominant mucosal expression of 5-HT4 (+h) receptor splice variants in pig stomach and colon. *World J. Gastroenterol*. 2023. Vol. 19, № 24. P. 3747 – 3460.

156. Garella R., Squecco R., Baccari M. C. Site-related Effects of Relaxin in the Gastrointestinal Tract Through Nitric Oxide Signalling: An Updated Report. *Curr Protein Pept Sci.* 2017. Vol. 18, № 12. P. 1254 - 1262. doi: 10.2174/1389203718666170612104719.

157. Stengel A., Tache Y. Minireview: nesfatin-1--an emerging new player in the brain-gut, endocrine, and metabolic axis. *Endocrinology*. 2011. Vol. 152, № 11. P. 4033 - 4038. doi: 10.1210/en.2011-1500.

158. Maselli M. A., Piepoli A. L., Guerra V., Caruso M. L., Pezzolla F., Lorusso D., Demma I., De Ponti F. Colonic smooth muscle responses in patients with diverticular disease of the colon: effect of the NK2 receptor antagonist SR48968. *Dig Liver Dis.* 2024. Vol. 36, № 5. P. 348 - 354. doi: 10.1016/j.dld.2004.01.014.

159. Nakamura A., Tanaka T., Imanishi A., Kawamoto M., Toyoda M., Mizojiri G., Tsukimi Y. Bidirectional regulation of human colonic smooth muscle contractility by tachykinin NK(2) receptors. *J Pharmacol Sci.* 2021. Vol. 117, № 2. P. 106 - 115. doi: 10.1254/jphs.11118fp.

160. Kim H. S. 5-Hydroxytryptamine4 receptor agonists and colonic motility. *J Smooth Muscle Res.* 2009. Vol. 45, № 1. P. 25 - 29. doi: 10.1540/jsmr.45.25.

161. Li J. P., Zhang T., Gao C. J., Kou Z. Z., Jiao X. W., Zhang L. X., Wu Z. Y., He Z. Y., Li Y. Q. Neurochemical features of endomorphin-2-containing neurons in the submucosal plexus of the rat colon. *World J Gastroenterol*. 2015. Vol. 14;21(34):9936-44. doi: 10.3748/wjg.v21.i34.9936.

162. Graybeal A. J., Willis J. L., Morales-Marroquin E., Tinsley G. M., Messiah S. E., Shah M. Emerging evidence of the relationship between fat-free mass and ghrelin, glucagon-like peptide-1, and peptide-YY. *Nutrition.* 2022. Vol. 103-104. 111815. doi: 10.1016/j.nut.2022.111815.

163. Hong S. H., Choi K. M. Gut hormones and appetite regulation. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2024. Vol. 31, № 3. P. 115 - 121.

164. Chen W., Binbin G., Lidan S., Qiang Z., Jing H. Evolution of peptide YY analogs for the management of type 2 diabetes and obesity. *Bioorg Chem*. 2023. Vol. 140. P. 106808. doi: 10.1016/j.bioorg.2023.106808.

165. Barakat G. M., Ramadan W., Assi G., Khoury N. B. E. Satiety: a gut-brain-relationship. *J Physiol Sci.* 2024. Vol. 74, № 1. 11. doi: 10.1186/s12576-024-00904-9.

166. Moris J. M., Heinold C., Blades A., Koh Y. Nutrient-Based Appetite Regulation. *J Obes Metab Syndr*. 2022. Vol. 31, № 2. P. 161 - 168. doi: 10.7570/jomes22031.

167. Kang H., Park C., Choi Y. K., Bae J., Kwon S., Kim J., Choi C., Seok C., Im W., Choi H. J. Sructural basis for Y2 receptor-mediated neuropeptide Y and peptide YY signaling. *Structure.* 2023. Vol. 31, № 1. P. 44 – 57. e6. doi: 10.1016/j.str.2022.11.010.

168. Humenick A., Chen B. N., Lauder C. I., Wattchow D. A., Zagorodnyuk V. P., Dinning P. G. et al. Characterization of projections of longitudinal muscle motor neurons in human colon. *Neurogastroenterol Motil.* 2019. Vol. 31, № 10. e13685. DOI: 10.1111/nmo.13685.

169. Pauwelyn V., Ceelen W., Lefebvre R. A. Synergy between 5-HT(4) receptor stimulation and phosphodiesterase 4 inhibition in facilitating acetylcholine release in human large intestinal circular muscle. *Neurogastroenterol Motil.* 2018. Vol. 30, № 2. doi: 10.1111/nmo.13162.

170. May A. T., Crowe M. S., Blakeney B. A., Mahavadi S., Wang H., Grider J. R., Murthy K. S. Identification of expression and function of the glucagon-like peptide-1 receptor in colonic smooth muscle. *Peptides*. 2019. Vol. 112. P. 48 - 55. doi: 10.1016/j.peptides.2018.11.007M.

171. Li Z., Hao M. M., Van den Haute C., Baekelandt V., Boesmans W., Vanden Berghe P. Regional complexity in enteric neuron wiring reflects diversity of motility patterns in the mouse large intestine. *Elife.* 2019. Vol. 8. e42914. doi: 10.7554/eLife.42914.

172. Yuan P. Q., Bellier J.-P., Li T., Kwaan M. R., Kimura H., Tache Y. Intrinsic cholinergic innervation in the human sigmoid colon revealed using CLARITY, three-dimensional (3D) imaging, and a novel anti-human peripheral choline acetyltransferase (hpChAT) antiserum. *Neurogastroenterol Motil*. 2021. Vol. 33, № 4. e14030. DOI: 10.1111/nmo. 14030.

173. Brehmer A. Classification of human enteric neurons. *Histochem Cell Biol*. 2021. Vol. 156, № 2. P. 95 - 108. doi: 10.1007/s00418-021-02002-y.

174. Drumm B. T., Rembetski B. E., Huynh K., Nizar A., Baker S. A., Sanders K. M. Excitatory cholinergic responses in mouse colon intramuscular interstitial cells of Cajal are due to enhanced Ca2+ release via M3 receptor activation. *FASEB J.* 2020. Vol. 34, № 8. P. 10073 - 10095. doi: 10.1096/fj.202000672R.

175. Roth W., Zadeh K., Vekariya R., Ge Y., Mohamadzadeh M. Tryptophan Metabolism and Gut-Brain Homeostasis. *Int J Mol Sci.* 2021. Vol. 22, № 6. 2973. doi: 10.3390/ijms22062973.

176. Liu N., Sun S., Wang P., Sun Y., Hu Q., Wang X. et al. The Mechanism of Secretion and Metabolism of Gut-Derived 5-Hydroxytryptamine. *Int J Mol Sci.* 2021. Vol. 22, № 15. 7931. doi: 10.3390/ijms22157931.

177. Koopman N., Katsavelis D., Ten Hove A. S., Brul S., de Jonge W. J., Seppen J. The Multifaceted Role of Serotonin in Intestinal Homeostasis. *Int J Mol Sci.* 2021. Vol. 22, № 17. 9487. doi: 10.3390/ijms22179487.

178. Shen X., Mu X. Systematic Insights into the Relationship between the Microbiota-Gut-Brain Axis and Stroke with the Focus on Tryptophan Metabolism. *Metabolites*. 2024. Vol. 14, № 8. P. 399. doi: 10.3390/metabo14080399.

179. Gershon M. D., Margolis K. G. The gut, its microbiome, and the brain: connections and communications. *J Clin Invest*. 2021. Vol. 131, № 18. e143768. doi: 10.1172/JCI143768.PMID: 34523615.

180. Aikiyo S., Kishi K., Kaji N., Mikawa S., Kondo M., Shimada S., Hori M. Contribution of Serotonin 3A Receptor to Motor Function and Its Expression in the Gastrointestinal Tract. *Digestion*. 2021. Vol. 102, № 4. P. 516 - 526. doi: 10.1159/000509209.

181. Wood J. D. Serotonergic Integration In the Intestinal Mucosa. *Curr Pharm Des.* 2020. Vol. 26, № 25. P. 3010 - 3014. doi: 10.2174/1381612826666200612161542.

182. Asavasupreechar T., Saito R., Miki Y., Edwards D. P., Boonyaratanakornkit V., Sasano H. Systemic distribution of progesterone receptor subtypes in human tissues. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020. Vol. 199. 105599. doi: 10.1016/j.jsbmb.2020.105599.

183. Chalazonitis A., Li Z., Pham T. D., Chen J., Rao M., Lindholm P., Saarma M. et al. Cerebral dopamine neurotrophic factor is essential for enteric neuronal development, maintenance, and regulation of gastrointestinal transit. *J Comp Neurol*. 2020. Vol. 528, № 14. P. 2420 - 2444. doi: 10.1002/cne.24901.

184. Karaki S. I., Tanaka R. Role of PGE(2) in colonic motility: PGE(2) attenuates spontaneous contractions of circular smooth muscle via EP(4) receptors in the rat colon. *J Physiol Sci*. 2021. Vol. 71, № 1. P. 8. doi: 10.1186/s12576-021-00791-4.

185. Sanders K. M., Drumm B. T., Cobine C. A., Baker S. A. Ca(2+) dynamics in interstitial cells: foundational mechanisms for the motor patterns in the gastrointestinal tract. *Physiol Rev.* 2024. Vol. 104, № 1. P. 329 - 398. doi: 10.1152/physrev.00036.2022.

186. Mawe G. M., Sanders K. M., Camilleri M. Overview of the Enteric Nervous System. *Semin Neurol.* 2023. Vol. 43, № 4. P. 495 - 505. doi: 10.1055/s-0043-1771466.

187. Radenkovic G., Petrovic V., Zivanovic D., Stoiljkovic N., Sokolovic D., Zivkovic N. et al. Interstitial Cells of Cajal and Neural Structures in the Human Fetal Appendix. *J Neurogastroenterol Motil.* 2021. Vol. 27, № 1. P. 127 - 133. doi: 10.5056/jnm20100.

188. Cook I. J., Furukawa Y., Panagopoulos V., Collins P. J., Dent J. Relationships between spatial patterns of colonic pressure and individual movements of content. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2020. Vol. 278. G329–G341.

189. Röhm K., Diener M., Huber K., Seifert J. Characterization of Cecal Smooth Muscle Contraction in Laying Hens. *Vet Sci*. 2021. Vol. 8, № 6. 91. doi: 10.3390/vetsci8060091.

190. Дроздовська С. Б., Бабак С. В., Лук'янцева Г. В., Ільїн В. М. Скоробогатов А. М., Дубинська С. М., Сосновський В. В. Роль мастоцитів у підтримці гомеостазу слизової оболонки товстої кишки. *Вісник проблем біології і медицини.* 2024. Т. 172, № 1. С. 12 - 20. DOI 10.29254/2077-4214-2024-1-172-12-20.

191. Komi D. E., Wöhrl S., Bielory L. Mast Cell Biology at Molecular Level: A Comprehensive Review. *Clinic. Rev. Allergy Immunol*. 2020. Vol. 58. P. 342 – 365. doi: 10.1007/s12016-019-08769-2.

192. Traina G. Mast Cells in Gut and Brain and Their Potential Role as an Emerging Therapeutic Target for Neural Diseases. *Front Cell Neurosci*. 2019. Vol. 30, № 13. P. 345. doi: 10.3389/fncel.2019.00345.

193. Forsythe P. Mast cells in neuroimmune interactions. Trends Neurosci. 2019. Vol. 42. P. 43 – 55. doi: 10.1016/j.tins.2018.09.006.

194. Bowcutt R., Forman R., Glymenaki M., Carding S. R., Else K. J., Cruickshank Sh. M. Heterogeneity across the murine small and large intestine. *World J. Gastroenterol*. 2014. Vol. 20, № 41. P. 15216 - 15232.

195. Garcia-Rodriguez K. M., Goenka A., Thomson D. D., Bahri R., Tontini C., Salcman B., Hernandez-Pando R., Bulfone-Paus S. Bacillus Calmette-Guérin-Induced Human Mast Cell Activation Relies on IL-33 Priming. *Int J Mol Sci*. 2022. Vol. 23, № 14. 7549. doi: 10.3390/ijms23147549.

196. Albert-Bayo M., Paracuellos I., González-Castro A. M., Rodríguez-Urrutia A., Rodríguez-Lagunas M. J., Alonso-Cotoner C., Santo J., Vicario M. Intestinal Mucosal Mast Cells: Key Modulators of Barrier Function and Homeostasis. *Cells.* 2019. Vol. 8, № 2. P. 135. DOI: 10.3390/cells8020135.

197. Riquelme-Neira R., Walker-Vergara R., Fernández-Blanco J. A., Vergara P. IL-10 Modulates the Expression and Activation of Pattern Recognition Receptors in Mast Cells. *Int J Mol Sci.* 2023. Vol. 24, № 12. 9875.

198. Woźniak E., Owczarczyk-Saczonek A., Lange M., Czarny J., Wygonowska E., Placek W., Nedoszytko B. The Role of Mast Cells in the Induction and Maintenance of Inflammation in Selected Skin Diseases. *Int J Mol Sci*. 2023. Vol. 24, № 8. P. 7021. doi: 10.3390/ijms24087021.

199. Jimenez M., Cervantes-García D., Córdova-Dávalos L. E., Pérez-Rodríguez M. J., Gonzalez-Espinosa C., Salinas E. Responses of mast cells to pathogens: beneficial and detrimental roles. *Front Immunol*. 2021. Vol. 15, № 12. 685865. doi: 10.3389/fimmu.2021.685865.

200. Galli S. J., Tsai M. Mast cells in allergy and infection : versatile effector and regulatory cells in innate and adaptive immunity. *Eur. J. Immunol.* 2010. Vol. 40, № 7. P. 1843 - 1851.

201. Hepworth M. R., Daniłowicz-Luebert E., Rausch S., Metz M., Klotz Ch., Maurer M., Hartmann S. Mast cells orchestrate type 2 immunity to helminths through regulation of tissue-derived cytokines. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012. Vol. 109, № 17. P. 6644 - 6649.

202. Wernersson S., Pejler G. Mast cell secretory granules: armed for battle. *Nat Rev Immunol*. 2014. Vol. 14, № 7. P. 478 - 494. DOI: 10.1038/nri3690.

203. Uranga J. A., Martínez V., Abalo R. Mast Cell Regulation and Irritable Bowel Syndrome: Effects of Food Components with Potential Nutraceutical Use. *Molecules.* 2020. Vol. 25, № 18. 4314. doi: 10.3390/molecules25184314.

204. Schulman E. S., Nishi H., Pelleg A. Degranulation of human mast cells: modulation by P2 receptors' agonists. *Front Immunol.* 2023. Vol. 14. 1216580. doi: 10.3389/fimmu.2023.1216580.

205. Chaki S., Alkanfari I., Roy S., Amponnawarat A., Hui Y., Oskeritzian C., Ali H. Inhibition of Orai Channel Function Regulates Mas-Related G Protein-Coupled Receptor-Mediated Responses in Mast Cel. *Front Immunol*. 2022. Vol. 20, № 12. 803335. doi: 10.3389/fimmu.2021.803335.

206. Sahid M., Kiyoi T. Mast cell activation markers for in vitro study. J Immunoassay Immunochem. 2020. Vol. 41, № 4. P. 778 - 816. doi: 10.1080/15321819.2020.1769129.

207. Steiner P., Arlt E., Boekhoff I., Gudermann T., Zierler S. Two-Pore Channels Regulate Inter-Organellar Ca2+ Homeostasis in Immune Cells. *Cells*. 2022. Vol. 11, № 9. 1465. doi: 10.3390/cells11091465.

208. Ji T., Corbalán-García S., Hubbard SR. Crystal structure of the C-terminal four-helix bundle of the potassium channel KCa3.1 *PLoS One*. 2018. Vol. 13, № 6. e0199942. doi: 10.1371/journal.pone.0199942.

209. Струтинський Р., Мохорт М., Ягупольський Л., Мойбенко О. Флокалін - новий вітчизняний кардіопротектор. *Вісник фармакології та фармації*. 2010. №3. С.44–56.

210. Струтинський Р. Б., Мойбенко О. О., Чебанов В. А., Горобець М. Ю. Моделювання промислового процесу виробництва препарату Флокалін та визначення його оптимально-ефективної дози для лікування захворювань серця. *Наука та інновації*. 2013. Т. 9, № 1. С. 55-63.

211. Струтинський Р. Б., Нагібін В. С., Струтинська Н. А., Янчій О. Р., Мойбенко О. О. Вплив флокаліну на розвиток апоптозу та некрозу при аноксії–реоксигенації ізольованих неонатальних кардіоміоцитів. *Фізіол. журн*. 2013. Т. 59, № 3. С. 13 – 19.

212. Мойбенко О. О., Струтинський Р. Б., Ягупольський Л. М., Мохорт М. А., Шаламай А. С. Організація заводського виготовлення препарату Флокалін - нового вітчизняного міотропного спазмолітика і кардіопротектора. *Наука та інновації*. 2009. Т. 5, №1. С.80 – 84.

213. Гоженко А. І., Філіпець Н. Д., Філіпець О. О., Шухтін В. В., Дзецюх Д. І., Ухтіна І. М. Вплив активізації АТР-залежних калієвих каналів флокаліном на стан протеолізу і фібринолізу в умовах експериментального хронічного пошкодження нирок. *Лікарська справа*. 2016. № 5–6. С. 22 – 26.

214. Тарасова К. В., Карвацький І. М., Шевчук В. Г., Ягупольський Л. М. Комплексний вплив активаторів і блокаторів мембранних каналів на показники

гемодинаміки щурів з нормальним артеріальним тиском та спонтанною гіпертензією. *Фізіол. журн*. 2004. Т. 50, № 4. С. 117 - 122.

215. Тарасенко О. О. Вплив нового антагоніста кальцію форидон-гелю на показники велоергометрії. Перспективи створення в Україні лікарських препаратів різної спрямованості дії: Матер. наук.-практ. семінару (26 листопада 2004 р., м. Харків). За ред. проф. О.І. Тихонова. – Х.: Вид-во НФаУ, 2004. 540 с.

216. Андреєв Н. А, Моїсеєв В. С. Профілактика та лікування ішемічної хвороби серця. *Нова медицина*. 2002. № 8. С. 13–17.

217. Кузьмина О. А. Клиническая фармакология, фармакокинетика антагонистов кальция и их применение в современной медицине. *Международный медицинский журнал*. 2006. Т. 1. С. 117-121.

218. Colin A., Tor Magnusson A. Procedure for the isolation of noradrenaline (together with Adrenaline), dopamine, 5-hydroxytryptamine and histamine from the same tissue sample using a single column of strongly acidic cation exchange resin. *Acta Pharm. et Tonicol*. 1987. Vol. 42. P. 35–57.

219. Hidvégi M, Nichelatti M. Bacillus Calmette-Guerin vaccination Policy and Consumption of Ammonium Chloride-Enriched Confectioneries May Be Factors Reducing COVID-19 Death Rates in Europe. Isr Med Assoc J. 2020 Aug;22(8):501-504;

220. Yang W, Dai H, Skuza L, Wei S. Enhanced Cd Phytoextraction by Solanum nigrum L. from Contaminated Soils Combined with the Application of N Fertilizers and Double Harvests. Toxics. 2022 May 19;10(5):266. doi: 10.3390/toxics10050266.;

221. Aziz SB, Dannoun EMA, Brza MA, Sadiq NM, Nofal MM, Karim WO et al. An Investigation into the PVA:MC:NH(4)Cl-Based Proton-Conducting Polymer-Blend Electrolytes for Electrochemical Double Layer Capacitor (EDLC) Device Application: The FTIR, Circuit Design and Electrochemical Studies. Molecules. 2022 Feb 2;27(3):1011. doi: 10.3390/molecules27031011.

222. Ramírez MA, Morales J, Cornejo M, Blanco EH, Mancilla-Sierpe E, Toledo F et al. Intracellular acidification reduces l-arginine transport via system y(+)L but not via system y(+)/CATs and nitric oxide synthase activity

in human umbilical vein endothelial cells. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2018 Apr;1864(4 Pt A):1192-1202. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.01.032.

223. Seglen P.O., Reith A. Ammonia inhibition of protein degradation in isolated rat hepatocytes. Quantitative ultrastructural alterations in the lysosomal system. Exp. Cell Res. 1976, 100, 276–280.

224. Bates P.J., Coetzee G.A., Van der Westhuyzen D.R. The degradation of endogenous and exogenous proteins in cultured smooth muscle cells. Biochim. Biophys. Acta 1982, 719, 377–387.

225. Jiang H, Zou S, Chaudhari S, Ma R. Short-term high-glucose treatment decreased abundance of Orai1 protein through posttranslational mechanisms in rat mesangial cells. Am J Physiol Renal Physiol. 2018 May 1;314(5):F855-F863. doi: 10.1152/ajprenal.00513.2017.

226. Di Trani L, Savarino A, Campitelli L, Norelli S, Puzelli S, D'Ostilio D et al. Different pH requirements are associated with divergent inhibitory effects of chloroquine on human and avian influenza A viruses. Virol J. 2007 May 3;4:39. doi: 10.1186/1743-422X-4-39.

227. Ufuk A, Assmus F, Francis L, Plumb J, Damian V, Gertz M, Houston JB, Galetin A. In Vitro and in Silico Tools To Assess Extent of Cellular Uptake and Lysosomal Sequestration of Respiratory Drugs in Human Alveolar Macrophages. Mol Pharm. 2017 Apr 3;14(4):1033-1046. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.6b00908.

228. Kovsan J, Ben-Romano R, Souza SC, Greenberg AS, Rudich A. Regulation of adipocyte lipolysis by degradation of the perilipin protein: nelfinavir enhances lysosome-mediated perilipin proteolysis. J Biol Chem. 2007 Jul 27;282(30):21704-11. doi: 10.1074/jbc.M702223200.

229. Lee JU, Lee HJ, Kim JN, Kim MK, Kim SR, Chang HS et al. Effects of Ammonium Chloride on Ozone-induced Airway Inflammation: the Role of Slc26a4 in the Lungs of Mice. Korean Med Sci. 2020 Aug 17;35(32):e272. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e272.

230. Dun Y, Yan J, Wang M, Wang M, Liu L, Yu R, Zhang S. Rac1-dependent endocytosis and Rab5-dependent intracellular trafficking are required by Enterovirus

A71 and Coxsackievirus A10 to establish infections. Biochem Biophys Res Commun. 2020 Aug 13;529(1):97-103.

231. Luo C, Shen G, Liu N, Gong F, Wei X, Yao S et al. Ammonia drives dendritic cells into dysfunction. J Immunol. 2014 Aug 1;193(3):1080-9. doi: 10.4049/jimmunol.1303218.

232. Tong R, Li Y, Yu X, Zhang N, Liao Q, Pan L. The immunotoxicity mechanism of NH4Cl exposure to Litopenaeus vannamei based on the cerebral ganglion-eyestalk-haemocytes axis. Sci Total Environ. 2023 Dec 20;905:166876. doi: 10.1016/j.scitotenv.2023.166876.

233. Eng C.H., Abraham R.T. Glutaminolysis yields a metabolic by-product that stimulates autophagy. Autophagy 2010, 6, 968–970.

234. Skeberdis VA, Rimkute L, Skeberdyte A, Paulauskas N, Bukauskas FF. pH-dependent modulation of connexin-based gap junctional uncouplers. J Physiol. 2011 Jul 15;589(Pt 14):3495-506. doi: 10.1113/jphysiol.2011.209072.

235. Ghosh M, Carlsson F, Laskar A, Yuan XM, Li W. Lysosomal membrane permeabilization causes oxidative stress and ferritin induction in macrophages. FEBS Lett. 2011 Feb 18;585(4):623-9. doi: 10.1016/j.febslet.2010.12.043.

236. Xiong J, Luu TTT, Venkatachalam K, Du G, Zhu MX. Glutamine Produces Ammonium to Tune Lysosomal pH and Regulate Lysosomal Function. Cells. 2022 Dec 24;12(1):80. doi: 10.3390/cells12010080.

237. Mayol JM, Alarma-Estrany P, O'Brien TC, Song JC, Prasad M, Adame-Navarrete Y. et al. Electrogenic ion transport in mammalian colon involves an ammonia-sensitive apical membrane K+ conductance. Dig Dis Sci. 2003 Jan;48(1):116-25. doi: 10.1023/a:1021746717702.

238. Mouillé B, Robert V, Blachier F. Adaptative increase of ornithine production and decrease of ammonia metabolism in rat colonocytes after hyperproteic diet ingestion. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2004 Aug;287(2):G344-51. doi: 10.1152/ajpgi.00445.2003.

239. Liu X, Blouin JM, Santacruz A, Lan A, Andriamihaja M, Wilkanowicz S et al. High-protein diet modifies colonic microbiota and luminal environment but not colonocyte metabolism in the rat model: the increased luminal bulk connection. Am J

Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2014 Aug 15;307(4):G459-70. doi: 10.1152/ajpgi.00400.2013.

240. Blachier F, Andriamihaja M, Kong XF. Fate of undigested proteins in the pig large intestine: What impact on the colon epithelium? Anim Nutr. 2021 Sep 17;9:110-118. doi: 10.1016/j.aninu.2021.08.001.

241. Villodre Tudela C, Boudry C, Stumpff F, Aschenbach JR, Vahjen W, Zentek J, Pieper R. Down-regulation of monocarboxylate transporter 1 (MCT1) gene expression in the colon of piglets is linked to bacterial protein fermentation and pro-inflammatory cytokine-mediated signalling. Br J Nutr. 2015 Feb 28;113(4):610-7. doi: 10.1017/S0007114514004231.

242. Andriamihaja M, Davila AM, Eklou-Lawson M, Petit N, Delpal S, Allek F et al. Colon luminal content and epithelial cell morphology are markedly modified in rats fed with a high-protein diet. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2010 Nov;299(5):G1030-7. doi: 10.1152/ajpgi.00149.2010.

243. Розова К. В., Ковальчук О. І., Раскалей Т. Я., Раскалей В. Б., Хмельницька Ю. К., Петрущенкова М. С., Малюга С. С. Морфо-функціональні особливості кишкового бар'єру товстої кишки. Вісник проблем біології і медицини. 2024. Т. 174, № 3. С. 76 – 86. DOI 10.29254/2077-4214-2024-3-174-76-86.

244. Lytton SD, Fischer W, Nagel W, Haas R, Beck FX. Production of ammonium by Helicobacter pylori mediates occludin processing and disruption of tight junctions in Caco-2 cells. Microbiology (Reading). 2005 Oct;151(Pt 10):3267-3276. doi: 10.1099/mic.0.28049-0.

245. Shaik Y., Caraffa A., Ronconi G., Lessiani G., Conti P. Impact of polyphenols on mast cells with special emphasis on the effect of quercetin and luteolin. *Centr Eur J Immunol*. 2018. Vol. 43, № 4. P. 476 - 481. DOI: https://doi.org/10.5114/ceji.2018.81347.

246. Davoodvandi A., Shabani Varkani M., Clark C. C. T., Jafarnejad S., Quercetin as an Anticancer Agent: Focus on Esophageal Cancer. *J. Food Biochem*. 2020. Vol. 44. e13374.

247. Chiu H.-F., Venkatakrishnan K., Golovinskaia O., Wang C.-K. Gastroprotective Effects of Polyphenols against Various Gastro-Intestinal Disorders: A Mini-Review with Special Focus on Clinical Evidence. *Molecules*. 2021. Vol. 26, № 7. 2090. doi: 10.3390/molecules26072090.

248. Shabbir U., Rubab M., Daliri E., Chelliah R., Javed A., Oh D.-H. Curcumin, Quercetin, Catechins and Metabolic Diseases: The Role of Gut Microbiota. *Nutrients.* 2021. Vol. 13, № 1. 206. doi: 10.3390/nu13010206.

249. Al-Ishaq R. K., Overy A. J., Büsselberg D. Phytochemicals and Gastrointestinal Cancer: Cellular Mechanisms and Effects to Change Cancer Progression. *Biomolecules*. 2020. Vol. 10, № 1. 105. doi: 10.3390/biom10010105.

250. Terao J. Potential Role of Quercetin Glycosides as Anti-Atherosclerotic Food-Derived Factors for Human Health. *Antioxidants (Basel).* 2023. Vol. 12, № 2. P. 258. doi: 10.3390/antiox12020258.

251. Zhao G., Xue S. Mechanism of Quercetin as a Multidrug-resistant Reversing Compound in Oxaliplatin-resistant Gastric-cancer Cell Lines. *Altern Ther Health Med.* 2023. Vol. 29, № 8. P. 54 - 59.

252. Ding L., Dang S., Sun M., Zhou D., Sun Y., Li E., Peng S., Li J., Li G. Quercetin induces ferroptosis in gastric cancer cells by targeting SLC1A5 and regulating the p-Camk2/p-DRP1 and NRF2/GPX4 Axes. *Free Radic Biol Med*. 2024. Vol. 213. P. 150 - 163. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.01.002.

253. Huang J., Chen J., Li J. Quercetin promotes ATG5-mediating autophagy-dependent ferroptosis in gastric cancer. *J Mol Histol*. 2024. Vol. 55, № 2. P. 211 - 225. doi: 10.1007/s10735-024-10186-5.;

254. Zúñiga-Hernández S., García-Iglesias T., Macías-Carballo M., Pérez-Larios A., Gutiérrez-Mercado Y., Camargo-Hernández G., Rodríguez-Razón C. A Bioinformatic Assay of Quercetin in Gastric Cancer. *Int J Mol Sci*. 2024. Vol. 25, № 14. 7934. doi: 10.3390/ijms25147934.

255. Liang Z., Xu Y., Zhang Y., Zhang X., Song J., Jin J., Qian H. Anticancer applications of phytochemicals in gastric cancer: Effects and molecular mechanism. *Front Pharmacol*. 2023. Vol. 12, № 13. 1078090. doi: 10.3389/fphar.2022.1078090.

256. Arnab M. K. H., Islam M. R., Rahman M. S. A comprehensive review on phytochemicals in the treatment and prevention of pancreatic cancer: Focusing on their mechanism of action. *Health Sci Rep*. 2024. Vol. 7, № 5. e2085. doi: 10.1002/hsr2.2085.

257. Asgharian P., Tazehkand A. P., Soofiyani S. R., Hosseini K., Martorell M., Tarhriz V., Ahangari H. et al. Quercetin Impact in Pancreatic Cancer: An Overview on Its Therapeutic Effects. *Oxid Med Cell Longev*. 2021. Vol. 2021. 4393266. doi: 10.1155/2021/4393266.

258. Riemschneider S., Hoffmann M., Slanina U., Weber K., Hauschildt S., Lehmann J. Indol-3-Carbinol and Quercetin Ameliorate Chronic DSS-Induced Colitis in C57BL/6 Mice by AhR-Mediated Anti-Inflammatory Mechanisms. *Int J Environ Res Public Health*. 2021. Vol. 18, № 5. 2262. doi: 10.3390/ijerph18052262.

259. Olszanecki R., Gebska A., Kozlovski V. I., Gryglewski R. J. Flavonoids and nitric oxide synthase. *J Physiol Pharmacol*. 2022. Vol. 53, № 4 Pt 1. P. 571-584.

260. Saccon T., Nagpal R., Yadav H., Cavalcante M., de Carvalho Nunes A., Schneider A., Gesing A. et al. Senolytic Combination of Dasatinib and Quercetin Alleviates Intestinal Senescence and Inflammation and Modulates the Gut Microbiome in Aged Mice. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2021. Vol. 76, № 11. P. 1895 - 1905. doi: 10.1093/gerona/glab002.

261. Alam S. B., Wagner A., Willows S., Kulka M. Quercetin and Resveratrol Differentially Decrease Expression of the High-Affinity IgE Receptor (FcεRI) by Human and Mouse Mast Cells. *Molecules*. 2022. Vol. 27, № 19. 6704. doi: 10.3390/molecules27196704.

262. Kandere-Grzybowska K., Kempuraj D., Cao J., Cetrulo CL., Theoharides TC. Regulation of IL-1-induced selective IL-6 release from human mast cells and inhibition by quercetin. *Br J Pharmacol*. 2006. Vol. 148, № 2. P. 208 – 215. doi: 10.1038/sj.bjp.0706695.

263. Peluso I., Miglio C., Morabito G., et al. Flavonoids and immune function in human: a systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2015. Vol. 55. P. 383-395.

264. Kempuraj D., Castellani M. L., Petrarca C., et al. Inhibitory effect of quercetin on tryptase and interleukin-6 release, and histidine decarboxylase mRNA transcription by human mast cell-1 cell line. *Clin Exp Med*. 2006. Vol. 6. P. 150-156.

265. Antonio A., Newmire D.E., Stout J.R., Antonio B., Gibbons M., Lowery L.M., Harper J et al. Common questions and misconceptions about caffeine supplementation: what does the scientific evidence really show? *J Int Soc Sports Nutr.* 2024. Vol. 21, № 1. 2323919. do: 10.1080/15502783.2024.2323919.

266. Abalo R. Coffee and Caffeine Consumption for Human Health. *Nutrients.* 2021. Vol. 13, № 9. 2918. doi: 10.3390/nu13092918.

267. Faudone G., Arifi S., Merk D. The Medicinal Chemistry of Caffeine. *J Med Chem*. 2021. Vol. 64, № 11. P. 7156 - 7178. doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c00261.

268. Kennedy M. Effects of theophylline and theobromine on exercise performance and implications for competition sport: A systematic review. *Drug Test Anal.* 2021. Vol. 13, № 1. P. 36 - 43. doi: 10.1002/dta.2970.

269. Fiani B., Zhu L., Musch B.L., Briceno S., Andel R., Sadeq N., Ansari A.Z. The Neurophysiology of Caffeine as a Central Nervous System Stimulant and the Resultant Effects on Cognitive Function. *Cureus.* 2021. Vol. 13, № 5. e15032. doi: 10.7759/cureus.15032.

270. Lima-Silva A. E., Cristina-Souza G., Silva-Cavalcante M. D., Bertuzzi R., Bishop D. J. Caffeine during High-Intensity Whole-Body Exercise: An Integrative Approach beyond the Central Nervous System. *Nutrients*. 2021. Vol. 13, № 8. 2503. doi: 10.3390/nu13082503.

271. Mota-Rojas D., Villanueva-García D., Hernández-Ávalos I., Casas-Alvarado A., Domínguez-Oliva A., Lezama-García K. et al. Cardiorespiratory and Neuroprotective Effects of Caffeine in Neonate Animal Models. *Animals (Basel).* 2023. Vol. 13, № 11. 1769. doi: 10.3390/ani13111769.

272. Mendpara V., Garg S., Shah P., Bhavsar J., Anamika F., Patel M., Munjal R. S. et al. Is Coffee and Tea a Threat or Ally to Cardiovascular Health? *Cureus*. 2023. Vol. 15, № 12. e49991. doi: 10.7759/cureus.49991.

273. Surma S., Romańczyk M., Filipiak K. J., Lip G. Y. H. Coffee and cardiac arrhythmias: Up-date review of the literature and clinical studies. *Cardiol J.* 2023. Vol. 30, № 4. P. 654 - 667. doi: 10.5603/CJ.a2022.0068.

274. Zhao J., Huang Y., Yu X. Caffeine intake and the risk of incident kidney stones: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2022. Vol. 54, № 10. P. 2457 - 2466. doi: 10.1007/s11255-022-03295-1.

275. Giontella A., de La Harpe R., Cronje H. T., Zagkos L., Woolf B., Larsson S. C., Gill D. Caffeine Intake, Plasma Caffeine Level, and Kidney Function: A Mendelian Randomization Study. *Nutrients*. 2023. Vol. 15, № 20. 4422. doi: 10.3390/nu15204422.

276. Nehlig A. Effects of Coffee on the Gastro-Intestinal Tract: A Narrative Review and Literature Update. *Nutrients*. 2022. Vol. 14, № 2. 399. doi: 10.3390/nu14020399.

277. Iriondo-DeHond A., Uranga J. A., Del Castillo. M. D., Abalo R. Effects of Coffee and Its Components on the Gastrointestinal Tract and the Brain-Gut Axis. *Nutrients*. 2020. Vol. 13. P. 88.

278. Rodak K., Kokot I., Kratz EM. Caffeine as a Factor Influencing the Functioning of the Human Body-Friend or Foe? Nutrients. 2021 Sep 2;13(9):3088. doi: 10.3390/nu13093088.

279. Mizoguchi E., Sadanaga T., Okada T., Minagawa T., Jun Akiba J. Does caffeine have a double-edged sword role in inflammation and carcinogenesis in the colon? *Intest Res*. 2023. Vol. 21, № 3. P. 306 - 317. doi: 10.5217/ir.2022.00118.

280. Mukhtar I., Iftikhar A., Imran M., Ijaz M. U., Irfan S., Anwar H. The Competitive Absorption by the Gut Microbiome Suggests the First-Order Absorption Kinetics of Caffeine. *Dose Response*. 2021. Vol. 19, № 3. 15593258211033111. doi: 10.1177/15593258211033111.

281. Dai A., Hoffman K., Xu A. A., Gurwara S., White D. L., Kanwal F., Jang A., El-Serag H. B., Petrosino J. F., Jiao L. The Association between Caffeine Intake and the Colonic Mucosa-Associated Gut Microbiota in Humans-A Preliminary Investigation. *Nutrients*. 2023. Vol. 15, № 7. 1747. doi: 10.3390/nu15071747.

282. Mansour A., Mohajeri-Tehrani M. R., Karimi S., Sanginabadi M., Poustchi H., Enayati S., Asgarbeik S., Nasrollahzadeh J. Short term effects of coffee components consumption on gut microbiota in patients with non-alcoholic fatty liver and diabetes: A pilot randomized placebo-controlled, clinical trial. *EXCLI J*. 2020. Vol. 19. P. 241 – 250.

283. Бабак С. В., Малько К. С. Мікробіом товстої кишки при різних видах харчування. *Вісник Черкаського університету*. 2024. № 1. С. 53 - 62.

284. Yashima M., Sato Y., Kazama I. Catechin synergistically potentiates mast cell-stabilizing property of caffeine. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021. Vol. 17, № 1. P. 11. doi: 10.1186/s13223-020-00502-5.

285. Teraoka H., Akiba H., Takai R., Taneike T., Hiraga T., Ohga A. Inhibitory effects of caffeine on Ca2+ influx and histamine secretion independent of cAMP in rat peritoneal mast cells. *Gen Pharmacol*. 1997. Vol. 28, № 2. P. 237 - 243. doi: 10.1016/s0306-3623(96)00186-3.

286. Shin H. Y., Lee C. S., Chae H. J., Kim H. R., Baek S. H., An N. H., Kim M. H. Inhibitory effect of anaphylactic shock by caffeine in rats. *Int J Immunopharmacol*. 2000. Vol. 22, № 6. P. 411 - 418. doi: 10.1016/s0192-0561(00)00006-0.

287. Горальський ЛП, Хомич ВТ, Кононський ОІ. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патології. Навчальний посібник. Видання третє, виправлене і доповнене. Житомир: Полісся; 2015, 286 с.

288. Линднер ДП, Коган ЕМ. Тучные клетки как регулятор тканевого гомеостаза и их место в ряду биологических регуляторов. Архив патологии. 1997. Т. 8, №42. С. 1288.

289. Council of Europe. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose. Strasbourg: Council of Europe; 1986. 52 p.

290. Durcan C., Hossain M., Chagnon G., Peric D., Girard E. Mechanical experimentation of the gastrointestinal tract: a systematic review. Biomech Model Mechanobiol. 2024. Vol. 23, № 1. P. 23 - 59. doi: 10.1007/s10237-023-01773-8.

291. Corsetti M., Costa M., Bassotti G., Bharucha A.E., Borrelli O., Dinning P., Di Lorenzo C. et al. First translational consensus on terminology and definitions of colonic motility in animals and humans studied by manometric and other techniques. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019. Vol. 16, № 9. P. 559 - 579. doi: 10.1038/s41575-019-0167-1.

293. Folkerts J., Gaudenzio N., Maurer M., Hendriks R.W., Stadhouders R., Tam S.Y., Galli S.J. Rapid identification of human mast cell degranulation regulators using functional genomics coupled to high-resolution confocal microscopy. Protoc. 2020. Vol. 15, № 3. P. 1285 - 1310. doi: 10.1038/s41596-019-0288-6.

294. Lazki-Hagenbach P., Klein O., Sagi-Eisenberg R. The actin cytoskeleton and mast cell function. Curr Opin Immunol. 2021. Vol. 72. P. 27 - 33. doi: 10.1016/j.coi.2021.03.002.

295. Dvorak A.M. Ultrastructure of human mast cells.Int Arch Allergy Immunol. 2002. Vol. 127, 2. P. 100 - 105. doi: 10.1159/000048177.

296. Azouz N.P., Hammel I., Sagi-Eisenberg R. Characterization of mast cell secretory granules and their cell biology. DNA Cell Biol. 2014. Vol. 33, № 10. P. 647 - 651. doi: 10.1089/dna.2014.2543.

297. Dvorak A.M. Human mast cells. Adv Anat Embryol Cell Biol. 1989. Vol. 114. P. 1 - 107.

298. Rumessen J.J., Vanderwinden J.M., Hansen A., Horn T. Ultrastructure of interstitial cells in subserosa of human colon. Cells Tissues Organs. 2013. Vol. 197, № 4. P. 322 - 232. doi: 10.1159/000346314.

299. Lin J.L., Chen C.G., Shen Z.Z., Piao Z.X., Li W.Q., Liu L. et al. Actin cytoskeleton reorganization correlates with polarization of secretory vesicle and cell morphology in the degranulation of mast cell subtypes in human colon tissues. Acta Histochem. 2014. Vol. 116, № 2. P. 407 - 414. doi: 10.1016/j.acthis.2013.09.004.

300. Strutynskyi R., Strutynska N., Mys L., Goshovska Y., Korkach Y., Fedichkina R., Okhai I., Strutynskyi V., Sagach V. Glutathione Upregulates the Expression of KATP Channels and Vasorelaxation Responses and Inhibits mPTP Opening and Oxidative Stress in the Heart Mitochondria of Old Rats. Biomed Res Int. 2023. 3562847. doi: 10.1155/2023/3562847.

301. Chiarioni G., Scattolini C., Bonfante F., Brentegani M.T., Vantini I. Effect of nifedipine on mouth-to-cecum transit of liquid meal in normal subjects. Dig Dis Sci. 1993. Vol. 38, № 6. P. 1022 - 1025. doi: 10.1007/BF01295716 301.

302. Asano T., Noda Y., Tanaka K.I., Yamakawa N., Wada M., Mashimo T., Fukunishi Y., Mizushima T., Takenaga M. A(2B) adenosine receptor inhibition by the dihydropyridine calcium channel blocker nifedipine involves colonic fluid secretion. Sci Rep. 2020. Vol. 10, № 1. 3555. doi: 10.1038/s41598-020-60147-7.

303. Wang H., Ma D., Zhu X., Liu P., Li S., Yu B., Yang H. Nimodipine inhibits intestinal and aortic smooth muscle contraction by regulating Ca2+-activated Cl- channels. Toxicol Appl Pharmacol. 2021. Vol. 421. 115543. doi: 10.1016/j.taap.2021.115543.

304. Мартынюк В.С., Абу Хадда Р.Ш. Реакция тучных клеток на действие морфина и переменного магнитного поля в условиях in vitro. Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского. Биология. Химия. 2003. №1 (55), с. 28 – 34.

305. Безруков В.В., Купраш Л.П., Горчакова Н.О., Бєленічев І.Ф., Нагорна О.О., Гріненко Ю.О. та ін. Фармакотерапія в геріатричній клініці : монографія Фармакотерапія в геріатричній клініці: монографія. Дніпро : Журфонд, 2019. 166 с.

306. Kim J.E., Lee M.R., Park J.J., Choi J.Y., Song B.R., Son H.J. et al. Quercetin promotes gastrointestinal motility and mucin secretion in loperamide-induced constipation of SD rats through regulation of the mAChRs downstream signal. Pharm Biol. 2018. Vol. 56, № 1. P. 309 - 317. doi: 10.1080/13880209.2018.1474932.

307. Liu W., Zhi A. The potential of Quercetin to protect against loperamide-induced constipation in rats. Food Sci Nutr. 2021. Vol. 9, № 6. P. 3297 - 3307. doi: 10.1002/fsn3.2296.

308. Huang W.F., Ouyang S., Li S.Y., Lin Y.F., Ouyang H., Zhang H., Lu CJ. Effect of quercetin on colon contractility and L-type Ca(2+) channels in colon smooth muscle of guinea-pig. Sheng Li Xue Bao. 2009. Vol. 61, № 6. P. 567 - 76.

309. Modzelewska B., Drygalski K., Kleszczewski T., Chomentowski A., Koryciński K., Kiełczewska A. et al. Quercetin relaxes human gastric smooth muscles directly through ATP-sensitive potassium channels and not depending on the nitric oxide pathway. Neurogastroenterol Motil. 2021 Jul;33(7):e14093. doi: 10.1111/nmo.14093.

310. Su C., Li H., Chen B., Li C., Zhang C., Xu L., Lan M et al. Pharmacological effects of Pugionium cornutum (L.) Gaertn. extracts on gastrointestinal motility are partially mediated by quercetin. BMC Complement Med Ther. 2021 Sep 3;21(1):223. doi: 10.1186/s12906-021-03395-y.

311. Trezza A., Spiga O., Mugnai P., Saponara S., Sgaragli G., Fusi F. Functional, electrophysiology, and molecular dynamics analysis of quercetin-induced contraction of rat vascular musculature. Eur J Pharmacol. 2022 Mar 5:918:174778. doi: 10.1016/j.ejphar.2022.174778.

312. Ding Y., Che D., Li C., Cao L., Wang J., Ma P., Zhao T et al. Quercetin inhibits Mrgprx2-induced pseudo-allergic reaction via PLCγ-IP3R related Ca2+ fluctuations. Int Immunopharmacol. 2019 Jan:66:185-197. doi: 10.1016/j.intimp.2018.11.025.

313. Bojarowicz H., Przygoda M. Common use of caffeine and its effect on human organism. Probl. Hig. Epidemiol. 2012, 93, 8–13313. Bojarowicz H., Przygoda M. Common use of caffeine and its effect on human organism. Probl. Hig. Epidemiol. 2012, 93, 8–13.

314. Lohsiriwat S., Puengna N., Leelakusolvong S. Effect of caffeine on lower esophageal sphincter pressure in Thai healthy volunteers. Dis. Esophagus 2006, 19, 183–188.

315. Tazzeo T., Bates G., Roman H.N., Lauzon A.-M., Khasnis M.D., Eto M., Janssen L.J. Caffeine relaxes smooth muscle through actin depolymerization. Am. J. Physiol. Cell. Mol. Physiol. 2012, 303, L334–L342.

316. Boekema P.J., Samsom M., Van Berge Henegouwen G.P., Smout A.J. Coffee and gastrointestinal function: Facts абули пind fiction: A review. Scand. J. Gastroenterol. Suppl. 1999, 33, 35–39.

317. Rao S.C., Welcher K., Zimmerman B., Stumbo P. Is coffee a colonie stimulant? Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1998. 10, 113–118.

318. Радченко Н.В., Давидовська Т.Л., Цимбалюк О.В., Мірошниченко М.С., Іванов О.Я. Механічні характеристики хімічно скінованих гладеньких м'язів caecum. участь внутрішньоклітинних депо ca2+ у формуванні їх вихідного та ca2+-індукованого напруження. Фізика живого. 2008. Т. 16, № 2. С.32-37.

319. Ford A.C., Staudacher H.M., Talley N.J. Postprandial symptoms in disorders of gut-brain interaction and their potential as a treatment target. Gut. 2024. Vol. 73, № 7. P. 1199 - 1211. doi: 10.1136/gutjnl-2023-331833.

320. Киричек П.В. Зміни скоротливої активності гладеньком'язових клітин товстої кишки під впливом біологічно активних речовин. Вісник проблем біології та медицини. 2020. Вип. 4 (158). С. 148-151. https://vpbm.com.ua/ua/vyipusk-4-(158)-2020/14370.

321. Лук'янцева Г.В., Киричек П.В., Олійник Т.М., Моторна Н.В., Луць Ю.П. Сучасний погляд на регуляторні механізми моторної функції товстої кишки. Вісник проблем біології і медицини. 2021. Вип. 4(162). С. 40-46. https://vpbm.com.ua/ua/vipusk-4-(162),-2021/14991.

322. Kirichek P.V. Modulation of the contractile activity in the smooth muscles of the colon by biologically active substances. Вісник Черкаського університету, серія біологічні науки. 2024. № 1. С. 29 - 34. https://bio-ejournal.cdu.edu.ua/article/view/5145.

323. Киричек П.В., Лук'янцева Г.В. Зміни секреторної активності мастоцитів під впливом біологічно активних речовин. Вісник проблем біології і медицини. 2024. Вип. 3 (174). С. 280-289. https://vpbim.com.ua/wp-content/uploads/2024/10/36-min.pdf.

324. Киричек П., Лук'янцева Г. Зміни структури тканин стінки товстої кишки під впливом біологічно активних речовин. Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка, серія Біологія. 2024. № 4 (99). С. 29 – 37. DOI: https://doi.org/10.17721/1728.2748.2024.99.27-33.

325. Лук’янцева Г.В., Киричек П.В., Олійник Т.М., Моторна Н.В. Моторна функція товстої кишки як одна з запорук забезпечення результативності у сучасному спорті. Збірник тез І Всеукраїнської наукової конференції «Сучасні погляди молоді на фізичну культуру, спорт та здоров’я людини», присвяченої Дню науки в Україні. ХДАФК. - Х. : «Видання ХДАФК»,-2023.- 294 с. м. Харків 2023. https://www.researchgate.net/profile/HannaTolchieva/publication/371693254_Sucasni_pogladi_molodi_na_fizicnu_kulturu_sport_ta_zdorov'a_ludini/links/64908650b9ed6874a5c0e57b/Sucasni-pogladi-molodi-na-fizicnu-kulturu-sport-ta-zdorova-ludini.pdf

326. Лук’янцева Г.В., Киричек П.В. Рухова функція товстої кишки як одна з запорук забезпечення спортивної результативності. Адаптаційні психофізіологічні проблеми фізичної культури і спорту: матеріали міжн. наук.-практичної конф. (Київ-Черкаси, 7-8 грудня 2023 р.) / Національний університет фізичного виховання і спорту України. – Київ, Черкаський національний університет імені Богдана Хмельницького. – Черкаси, 2023. – 300 с. https://uni-sport.edu.ua/sites/default/files/vseDocumenti/tezy_2023_1.pdf

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Киричек П. В. Зміни скоротливої активності гладеньком'язових клітин товстої кишки під впливом біологічно активних речовин. *Вісник проблем біології та медицини*. 2020. № 4 (158). С. 148–151. DOI: 10.29254/2077-4214-2020-4-158-148-151 Фахове видання України. *Особистий внесок здобувача полягає в постановці проблеми, проведенні досліджень, обробці і аналізі результатів*.

2. Лук'янцева Г. В., Киричек П. В., Олійник Т. М., Моторна Н. В., Луць Ю. П. Сучасний погляд на регуляторні механізми моторної функції товстої кишки. *Вісник проблем біології і медицини*. 2021. № 4 (162). С. 40–46. DOI: 10.29254/2077-4214-2021-4-162-40-46 Фахове видання України. *Особистий внесок здобувача полягає в постановці проблеми, проведенні досліджень, обробці і аналізі результатів. Внесок Лук'янцевої Г. В. – концепція та дизайн роботи, остаточне затвердження статті, внесок Олійник Т. М. - критичний огляд статті, внесок Моторної Н. В. – допомога у написанні статті, внесок Луць Ю. П. – допомога у зборі даних і написанні статті.*

3. Kirichek P. Modulation of the contractile activity in the smooth muscles of the colon by biologically active substances*. Visnyk Cherkas'koho universytetu: seriya biolohichni nauky.* 2024. No. 1. C. 29–34. DOI: 10.31651/2076-5835-2018-1-2024-1-29-34 Фахове видання України. *Особистий внесок здобувача полягає в постановці проблеми, проведенні досліджень, обробці і аналізі результатів*.

4. Киричек П. В., Лук'янцева Г. В. Зміни секреторної активності мастоцитів під впливом біологічно активних речовин. *Вісник проблем біології і медицини*. 2024. № 3 (174). С. 280–289. DOI: 10.29254/2077-4214-2024-3-174-280–289 Фахове видання України. *Особистий внесок здобувача полягає в постановці проблеми, організації та проведенні досліджень, обробці і аналізі результатів. Внесок Лук'янцевої Г. В. – концепція та дизайн роботи, критичний огляд, остаточне затвердження статті.*

5. Киричек П., Лук'янцева Г. Зміни структури тканин стінки товстої кишки під впливом біологічно активних речовин. *Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Біологія*. 2024. № 4 (99). С. 29–37. Фахове видання України. DOI: https://doi.org/10.17721/1728.2748.2024.99.27-33 *Особистий внесок здобувача полягає в організації та проведенні досліджень, обробці і аналізі результатів. Внесок Лук'янцевої Г. В. – концепція та дизайн роботи, критичний огляд, остаточне затвердження статті.*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

6. Лук'янцева Г. В., Киричек П. В., Олійник Т. М., Моторна Н. В. Моторна функція товстої кишки як одна з запорук забезпечення результативності у сучасному спорті. *Сучасні погляди молоді на фізичну культуру, спорт та здоров'я людини :* зб. тез доп. І Всеукр. наук. конф.,18 трав. 2023 р., Харків. Харків: ХДАФК, 2023. С. 188–190. URL:https://www.researchgate.net/profile/HannaTolchieva/publication/371693254_Sucasni_pogladi_molodi_na_fizicnu_kulturu_sport_ta_zdorov'a_ludini/links/64908650b9ed6874a5c0e57b/Sucasni-pogladi-molodi-na-fizicnu-kulturu-sport-ta-zdorova-ludini.pdf *Особистий внесок здобувача полягає в організації та проведенні досліджень, обробці і аналізі результатів. Внесок Лук'янцевої Г. В. – концепція та дизайн роботи, внесок Олійник Т. М. – критичний огляд, внесок Моторної Н. В. – допомога у написанні тексту тез.*

7. Лук'янцева Г. В., Киричек П. В. Рухова функція товстої кишки як одна з запорук забезпечення спортивної результативності. *Адаптаційні психофізіологічні проблеми фізичної культури і спорту* : матеріали І Міжнар. наук.-практ. конф., 7-8 груд. 2023 р., Київ – Черкаси. Зб. наук. праць. Черкаси, 2023. С. 50–51. URL: https://unisport.edu.ua/sites/default/files/vseDocumenti/tezy_2023_1.pdf *Особистий внесок здобувача полягає в організації та проведенні досліджень, обробці і аналізі результатів. Внесок Лук'янцевої Г. В. – концепція та дизайн роботи, критичний огляд, остаточне затвердження тексту тез.*

ДОДАТОК Б

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

№	Назва конференції	Форма участі	Місце і дата проведення
1	І Всеукраїнська наукова конференція «Сучасні погляди молоді на фізичну культуру, спорт та здоров’я людини», присвячена Дню науки в Україні	публікація	м. Харків, 18 травня 2023 р.
2	І Міжнародна науково-практична конференція «Адаптаційні психофізіологічні проблеми фізичної культури і спорту»	публікація	м. Київ - Черкаси, 7 - 8 грудня 2023 р.

ДОДАТОК В

АКТ
впровадження результатів наукових досліджень в освітній процес кафедри медичної біології та спортивної дієтології Національного університету фізичного виховання і спорту України

м. Київ «30» вересня 2024 р.

Ми, ті, що підписалися нижче, склали цей акт про те, що виконавці теми Лук'янцева Галина Володимирівна та Киричек Павло Володимирович за результатами роботи, виконаної відповідно до Плану науково-дослідної роботи Національного університету фізичного виховання і спорту України на 2021-2025 рр. за темою «Вплив екзогенних та ендогенних факторів на перебіг адаптаційних реакцій організму до фізичних навантажень різної інтенсивності» (державний реєстраційний номер 0121U108187), внесли такі рекомендації і пропозиції:

Назва пропозиції, форма впровадження і коротка характеристика	*Наукова новизна та її значення, рекомендації з подальшого використання*	*Ефект від впровадження*
Назва пропозиції: «Особливості морфофункціональних процесів у гладеньких м'язах товстої кишки за умов впливу біологічно активних речовин». *Форма впровадження* – методичні рекомендації для практичних занять з дисципліни «Загальна фізіологія людини». *Коротка характеристика*: визначено особливості комплексних морфологічних змін і моторної активності товстої кишки після застосування біологічно активних речовин природнього і синтетичного походження. *Аналоги у вітчизняній і світовій практиці відсутні.*	*Наукова новизна*: визначено відмінності в особливостях гістологічної будови і рухової діяльності товстої кишки на тлі застосування біологічно активних речовин. Доведено наявність стимулюючого впливу кверцетину, кофеїну і NH_4Cl на скорочення гладеньких м'язів кишки, стабілізація структури мастоцитів і капілярів без ознак патологічних змін тканин кишки. Також встановлено наявність інгібуючого впливу флокаліну, форидону та їх суміші на скорочення гладеньких м'язів кишки, посилення дегрануляції мастоцитів і вазодилятація без ознак патологічних змін тканин кишки. *Рекомендації*: результати досліджень можуть використовуватися в освітньому процесі при викладанні дисциплін зі спеціалізації Фізична терапія, ерготерапія.	Матеріали дослідження було використано при проведенні практичних занять зі студентами 1 курсу, групи 13ТР2 і 13ТР10, спеціалізація Фізична терапія, ерготерапія, з дисципліни «Загальна фізіологія людини» впродовж вересня 2024 р. Впровадження результатів досліджень сприяло розширенню компетенцій студентів щодо особливостей морфологічних і функціональних змін тканин товстої кишки під впливом біологічно активних речовин. Це сприяло якісній оцінці сприйняття матеріалу занять і підвищення ефективності проведення занять, що мало соціальний ефект.

Автори розробки:
Професор кафедри медико-біологічних дисциплін Галина ЛУК'ЯНЦЕВА
Аспірант кафедри медико-біологічних дисциплін Павло КИРИЧЕК

Представник НУФВСУ:
Проректор з навчально-методичної роботи Оксана ШИНКАРУК

Представник установи, де виконувалось впровадження:
Завідувач кафедри медичної біології
та спортивної дієтології Вікторія ПАСТУХОВА

ДОДАТОК Г

АКТ
впровадження результатів наукових досліджень в освітній процес кафедри фізіології і анатомії ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка

м. Київ «02» жовтня 2024 р.

Ми, ті, що підписалися нижче, склали цей акт про те, що виконавці теми Лук'янцева Галина Володимирівна та Киричек Павло Володимирович за результатами роботи, виконаної відповідно до Плану науково-дослідної роботи Національного університету фізичного виховання і спорту України на 2021-2025 рр. за темою «Вплив екзогенних та ендогенних факторів на перебіг адаптаційних реакцій організму до фізичних навантажень різної інтенсивності» (державний реєстраційний номер 012U108187), внесли такі рекомендації і пропозиції:

Назва пропозиції, форма впровадження і коротка характеристика	*Наукова новизна та її значення, рекомендації з подальшого використання*	*Ефект від впровадження*
Назва пропозиції: «Особливості морфофункціональних процесів у гладеньких м'язах товстої кишки за умов впливу біологічно активних речовин». *Форма впровадження* – методичні рекомендації для практичних занять з дисципліни «Фізіологія». *Коротка характеристика*: визначено особливості комплексних морфологічних змін і моторної активності товстої кишки після застосування біологічно активних речовин природнього і синтетичного походження. *Аналоги у вітчизняній і світовій практиці відсутні.*	*Наукова новизна:* визначено відмінності в особливостях гістологічної будови і рухової діяльності товстої кишки на тлі застосування біологічно активних речовин. Доведено наявність стимулюючого впливу кверцетину, кофеїну і NH_4Cl на скорочення гладеньких м'язів кишки, стабілізація структури мастоцитів і капілярів без ознак патологічних змін тканин кишки. Також встановлено наявність інгібуючого впливу флокаліну, форидону та їх суміші на скорочення гладеньких м'язів кишки, посилення дегрануляції мастоцитів і вазодилятація без ознак патологічних змін тканин кишки. *Рекомендації:* результати досліджень можуть використовуватися в освітньому процесі при викладанні дисциплін зі спеціалізації Фізична терапія, ерготерапія.	Матеріали дослідження було використано при проведенні практичних занять зі студентами 2 курсу, ОП «Медицина» з дисципліни «Фізіологія» впродовж вересня 2024 р. Впровадження результатів досліджень сприяло розширенню компетенцій студентів щодо особливостей морфологічних і функціональних змін тканин товстої кишки під впливом біологічно активних речовин. Це сприяло якісній оцінці сприйняття матеріалу занять і підвищення ефективності проведення занять, що мало соціальний ефект.

Автори розробки:
Професор кафедри медичної біології і спортивної дієтології — Галина ЛУК'ЯНЦЕВА
аспірант кафедри медичної біології і спортивної дієтології — Павло КИРИЧЕК
Представник НУФВСУ:
Проректор з навчально-методичної роботи — Оксана ШИНКАРУК

Представники установи, де виконувалось впровадження:
Заступник директора з наукової роботи ННЦ «Інститут біології та медицини — Олександр КОРОТКИЙ
Завідувач кафедри фізіології і анатомії — Олександр КОВАЛЬЧУК

ДОДАТОК Д

АКТ
впровадження результатів наукових досліджень в освітній процес кафедри фізіології з основами біоетики та біобезпеки Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

м. Київ «29» листопада 2024 р.

Ми, ті, що підписалися нижче, склали цей акт про те, що виконавці теми Лук'янцева Галина Володимирівна та Киричек Павло Володимирович за результатами роботи, виконаної відповідно до Плану науково-дослідної роботи Національного університету фізичного виховання і спорту України на 2021-2025 рр. за темою «Вплив екзогенних та ендогенних факторів на перебіг адаптаційних реакцій організму до фізичних навантажень різної інтенсивності» (державний реєстраційний номер 012U108187), внесли такі рекомендації і пропозиції:

Назва пропозиції, форма впровадження і коротка характеристика	*Наукова новизна та її значення, рекомендації з подальшого використання*	*Ефект від впровадження*
Назва пропозиції: «Особливості морфофункціональних процесів у гладеньких м'язах товстої кишки за умов впливу біологічно активних речовин». *Форма впровадження* – методичні рекомендації для практичних занять з дисципліни «Нормальна фізіологія». *Коротка характеристика*: визначено особливості комплексних морфологічних змін і моторної активності товстої кишки після застосування біологічно активних речовин природнього і синтетичного походження. *Аналоги у вітчизняній і світовій практиці відсутні.*	*Наукова новизна:* визначено відмінності в особливостях гістологічної будови і рухової діяльності товстої кишки на тлі застосування біологічно активних речовин. Доведено наявність стимулюючого впливу кверцетину, кофеїну і Е510 на скорочення стінки товстої кишки, стабілізація структури мастоцитів і капілярів без ознак патологічних змін тканин кишки. Також встановлено наявність інгібуючого впливу флокаліну, форидону та їх суміші на скорочення гладеньких м'язів кишки і посилення дегрануляції мастоцитів без ознак патологічних змін тканин кишки. *Рекомендації:* результати дослідження можуть використовуватися в освітньому процесі при викладанні дисциплін зі спеціалізації Нормальна фізіологія.	Матеріали дослідження було використано при проведенні практичних занять зі студентами 2 курсу медичного факультету впродовж жовтня – листопада 2024 р. Впровадження результатів досліджень сприяло розширенню компетенцій студентів щодо особливостей морфологічних і функціональних змін тканин товстої кишки під впливом біологічно активних речовин. Це сприяло якісній оцінці сприйняття матеріалу занять і підвищення ефективності проведення занять, що мало соціальний ефект.

Автори розробки:
Професор кафедри медичної біології і спортивної дієтології — Галина ЛУК'ЯНЦЕВА
аспірант кафедри медичної біології і спортивної дієтології — Павло КИРИЧЕК
Представник НУФВСУ:
Проректор з навчально-методичної роботи — Оксана ШИНКАРУК

Представники Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України:
Проректор з наукової роботи — Іван КЛІЩ
Завідувач кафедри фізіології з основами біоетики та біобезпеки — Степан ВАДЗЮК

ДОДАТОК Е

ЗАТВЕРДЖУЮ
ДИРЕКТОР ІНСТИТУТУ ФІЗІОЛОГІЇ
ІМ.О.О. БОГОМОЛЬЦЯ НАН УКРАЇНИ
АКАДЕМІК МИКОЛА ВЕСЕЛОВСЬКИЙ

АКТ
впровадження результатів наукових досліджень
в науково-дослідну роботу відділу гіпоксії
Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України

м. Київ «24» березня 2025 р.

Ми, ті, що підписалися нижче, склали цей акт про те, що виконавці теми ЛУК'ЯНЦЕВА Галина Володимирівна та КИРИЧЕК Павло Володимирович за результатами роботи, виконаної відповідно до Плану науково-дослідної роботи Національного університету фізичного виховання і спорту України на 2021-2025 рр. за темою «Вплив екзогенних та ендогенних факторів на перебіг адаптаційних реакцій організму до фізичних навантажень різної інтенсивності» (державний реєстраційний номер 012U108187), внесли такі рекомендації і пропозиції:

Назва пропозиції, форма впровадження і коротка характеристика	*Наукова новизна та її значення, рекомендації з подальшого використання*	*Ефект від впровадження*
Назва пропозиції: «Морфофункціональні особливості гладеньких м'язів товстої кишки за умов впливу екзогенних біологічно активних речовин». *Форма впровадження* – рекомендації щодо проведення досліджень з патогенетичної корекції гіпоксичних зрушень: за допомогою блокаторів різних шляхів метаболізму арахідонової кислоти; активаторів клітинних АТФ-залежних калієвих каналів; сполук, що усувають мітохондріальну дисфункцію; сполук, що стабілізують біомембрани та інгібують процеси їх пошкоджень водночас з індукцією активності ферментів антиоксидантного захисту. *Коротка характеристика*: визначено особливості комплексних морфологічних змін і моторної активності товстої кишки після застосування біологічно активних речовин природнього і синтетичного походження. *Аналоги у вітчизняній і світовій практиці відсутні.*	*Наукова новизна:* визначено відмінності в особливостях гістологічної будови і рухової діяльності товстої кишки на тлі застосування біологічно активних речовин. Доведено наявність стимуляції скорочень товстої кишки під впливом кверцетину, кофеїну і NH4Cl, а також зниження секреції мастоцитів і звуження гемокапілярів брижі. Також встановлено наявність інгібіторного впливу флокаліну, форидону на скорочення товстої кишки, посилення дегрануляції мастоцитів і дилатація гемокапілярів без ознак патології тканин кишки. *Рекомендації:* результати дослідження можуть використовуватися в наукових дослідженнях, створенні експериментальних моделей, проектних розробках при вивченні механізмів пов'язаних з вивченням особливостей механізмів транспорту і утилізації кисню при гіпоксичних станах різного генезу.	Матеріали дослідження доповнили наукову тематику відділу гіпоксії, що дозволило поглибити уявлення про вплив біологічно активних речовин на функціональний стан гладеньких м'язів у контексті тканинної реактивності при зміненому газовому гомеостазі. Встановлені закономірності змін моторної активності кишки та судинної відповіді під дією сполук із міотропними і вазоактивними ефектами створили підґрунтя для дослідження глибинних ланок патогенезу гіпоксичних станів на органному, тканинному, клітинному, субклітинному та молекулярно-генетичному рівнях. Отримані дані використовуються для планування експериментів, аналітичних оглядів і підготовки міждисциплінарних досліджень.

Завідувач відділу гіпоксії
Інституту фізіології НАН України,
д.м.н. Алла ПОРТНИЧЕНКО

Проректор з науково-педагогічної роботи, доц. Ольга Борисова
Виконавці: Галина Лук'янцева
Павло Кириче

ДОДАТОК Ж

ЗАТВЕРДЖУЮ
ДИРЕКТОР ІНСТИТУТУ ФІЗІОЛОГІЇ
ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ НАН УКРАЇНИ
АКАДЕМІК МИКОЛА ВЕСЕЛОВСЬКИЙ

АКТ
впровадження результатів наукових досліджень в науково-дослідну роботу відділу клінічної фізіології сполучної тканини Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України

м. Київ «24» березня 2025 р.

Ми, ті, що підписалися нижче, склали цей акт про те, що виконавці теми ЛУК'ЯНЦЕВА Галина Володимирівна та КИРИЧЕК Павло Володимирович за результатами роботи, виконаної відповідно до Плану науково-дослідної роботи Національного університету фізичного виховання і спорту України на 2021-2025 рр. за темою «Вплив екзогенних та ендогенних факторів на перебіг адаптаційних реакцій організму до фізичних навантажень різної інтенсивності» (державний реєстраційний номер 012U108187), внесли такі рекомендації і пропозиції:

Назва пропозиції, форма впровадження і коротка характеристика	*Наукова новизна та її значення, рекомендації з подальшого використання*	*Ефект від впровадження*
Назва пропозиції: «Морфофункціональні особливості гладеньких м'язів товстої кишки за умов впливу екзогенних біологічно активних речовин». *Форма впровадження* – рекомендації щодо проведення досліджень з механізмів регуляції фізіологічної регенерації сполучної тканини в умовах норми і патології та пошук засобів їх цілеспрямованої корекції в умовах норми і патології. *Коротка характеристика*: визначено особливості комплексних морфологічних змін і моторної активності товстої кишки після застосування біологічно активних речовин природнього і синтетичного походження. *Аналоги у вітчизняній і світовій практиці відсутні.*	*Наукова новизна:* визначено відмінності в особливостях гістологічної будови і рухової діяльності товстої кишки на тлі застосування біологічно активних речовин. Доведено наявність стимуляції скорочень товстої кишки під впливом кверцетину, кофеїну і NH_4Cl, а також зниження секреції мастоцитів і звуження гемокапілярів брижі. Також встановлено наявність інгібіторного впливу флокаліну, форидону на скорочення товстої кишки, посилення дегрануляції мастоцитів і дилатація гемокапілярів без ознак патології тканин кишки. *Рекомендації:* результати дослідження можуть використовуватися в наукових дослідженнях, створенні експериментальних моделей, проектних розробках при вивченні механізмів регуляції фізіологічної регенерації сполучної тканини в умовах норми і патології.	Матеріали дослідження доповнили наукову тематику відділу клінічної фізіології сполучної тканини. Зокрема, встановлені особливості впливу біологічно активних речовин на гладенькі м'язи товстої кишки та секреторну активність мастоцитів дозволили поглибити уявлення про клітинні механізми регуляції моторної функції кишки в нормі та за умов впливу модуляторів іонних каналів, біофлавоноїду кверцетину і алкалоїду кофеїну. Отримані дані використані для розвитку дослідницьких напрямів і використовуються в експериментальних моделях, проектних розробках та підготовці наукових публікацій.

Завідувач відділу клінічної фізіології
сполучної тканини
Інституту фізіології НАН України,
д.м.н. Володимир ПОРТНІЧЕНКО

Проректор з науково-педагогічної роботи Ольга Борисова

Виконавці: Галина Лук'янцева
Павло Кириченко