

Міністерство охорони здоров'я України
Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ІВАНЧУК ІРИНА МИХАЙЛІВНА

УДК: 616.36-008:616-005.1/.-005.4-08

ДИСЕРТАЦІЯ
СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ КОРИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ
ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ОНКОГЕНЕЗИ ТА ЗА УМОВ
КОРЕКЦІЇ НАНОМАТЕРІАЛАМИ

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

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

_____ Іванчук І.М.

Науковий керівник: **Небесна Зоя Михайлівна**, доктор біологічних наук, професор.

Тернопіль – 2024

АНОТАЦІЯ

Іванчук І. М. Структурно-функціональні зміни кори головного мозку при експериментальному онкогенезі та за умов корекції наноматеріалами. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2024.

Тернопільський національний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2024.

Дисертація присвячена комплексному вивченню структурно-функціональних змін соматосенсорної ділянки кори півкуль головного мозку, метаболічних розладів та змін таксономічного складу мікробіому товстої кишки за умов експериментально диметилгідразин дигідрохлорид-індукованої аденокарциноми товстої кишки *in situ*. Досліджено також ефективність застосування композиції наночастинок металів золота, срібла і заліза (НЧ Au/Ag/Fe) з метою корекції виявлених порушень.

Експериментальне дослідження проведене на 150 безпородних статевозрілих білих щурах самцях вагою 190-200 г. Усі піддослідні тварини були розподілені на чотири експериментальні групи: I – контрольна група; II дослідна група – тварини із диметилгідразин дигідрохлорид-індукованої (ДМГ-індукованою) аденокарциномою товстої кишки *in situ*; III група – тварини із змодельованим неопластичним ураженням товстої кишки, яким з метою корекції вводили композицію НЧ Au/Ag/Fe; IV група – 20 практично здорових тварин, яким вводили композицію НЧ Au/Ag/Fe.

Об'єктом дослідження була кора великих півкуль головного мозку. Забір матеріалу для дослідження та виготовлення гістологічних та електронномікроскопічних препаратів здійснювали відповідно до загальноприйнятих методик.

Встановлено, що у структурі кори півкуль головного мозку інтактних тварин не виявлено видових ознак. Цитоархітектоніка обох півкуль була типовою для ссавців та включала шість шарів, у яких переважали нормохромні нейрони, а також зустрічались поодинокі гіпо- та гіперхромні клітини.

Моделювання аденокарциноми товстої кишки *in situ* тривало тридцять тижнів, забір матеріалу проводився кожні тридцять днів, терміни експерименту були розділені на сім етапів, кожен із яких відповідав 30 добам експерименту.

Проведене дослідження встановило розвиток альтеративних змін нейронів кори великого мозку та прогресуючих порушень мікроциркуляції органа. На перших 3-х етапах експерименту виявлено помірні зміни структурних компонентів кори мозку порівняно з контрольною групою. Переважали нормохромні нейрони, які мали типову морфологічну організацію на світлооптичному та субмікроскопічному рівнях. Встановлено незначні ознаки порушення гемодинаміки. Гемокапіляри соматичного типу переважно містили невелику кількість формених елементів крові, іноді прослідковувалися помірні ознаки стазу або сладж-феномену еритроцитів. Спостерігався помірний периваскулярний набряк, спричинений підвищеною проникністю стінок мікросудин, подекуди стінки судин стоншені та нечітко контуровані. На 4-му етапі експерименту відмічено посилення морфологічних змін. Встановлено зменшення кількості нормохромних та збільшення кількості гіпо- та гіперхромних нейронів. Прогресування гемодинамічних порушень характеризувалося венозним повнокрів'ям, наявністю стазів та сладжів еритроцитів, збільшенням периваскулярного та перицелюлярного набряку.

На 5-6-му етапах спостереження деструктивні зміни в нейронах наростали: у більшості клітин виявлявся інтра- та перицелюлярний набряк. Клітини Беца були у стані тигролізу, подекуди повного. Порушення функціональної спроможності нейронів підтверджувалось зменшенням субстанції Ніссля в них. Підвищена проникність стінок капілярів призводила до вираженого перикапілярного набряку.

Найвиразніші деструктивні зміни в нейронах та компонентах гематоенцефалічного бар'єру виявлено на 7-му етапі спостереження: встановлено наявність глибоких деструктивних змін у нейронах, збільшення кількості гіпо-, гіперхромних, різко гіпо- та різко гіперхромних нейроцитів. Переважна більшість клітин Беца перебували у стані тотального тигролізу, виявлено фрагментацію їх нейроплазми, зменшення наявності субстанції Ніссля, аж до повного її зникнення. Кровоносні капіляри мали деформовану стінку та значно збільшені периваскулярні простори.

Зазначені зміни на мікроскопічному рівні призвели до істотних змін морфометричних параметрів нейроцитів: індекс альтерації достовірно перевищував ідентичний показник інтактних тварин у 4,7 раза ($p < 0,001$); площі перикаріону, ядра та нейроплазми нормохромних нейроцитів III шару кори великих півкуль достовірно перевищили показники тварин контрольної групи на 60,3 %, 21,7 % та на 76,2 % відповідно ($p < 0,001$). Ядерно-цитоплазматичне співвідношення (ЯЦС) достовірно знизилось на 31,1 % ($p < 0,001$).

Встановлені морфологічні зміни клітин соматосенсорної ділянки кори головного мозку призвели до порушення ноцицептивної системи, що оцінювали за тривалістю латентного періоду больової реакції (ЛПБР). Статистично достовірне збільшення тривалості ЛПБР (у 1,55 раза ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою) вперше встановлено на 4-му етапі спостереження. На наступних етапах експерименту встановлено прогресуюче зростання цього показника: у 2,24 раза ($p < 0,01$), у 3,1 раза ($p < 0,01$) та у 3,32 раза ($p < 0,001$) на 5-й, 6-й та 7-й етапи моделювання відповідно.

Метаболічним тригером структурних порушень компонентів соматосенсорної ділянки кори головного мозку піддослідних стала активізація процесів вільнорадикального окиснення (ВРО) і порушення балансу біологічних медіаторів антиоксидантного захисту.

Починаючи з 1-го етапу моделювання патологічного процесу виявлено статистично достовірне збільшення рівня 8-ізопростанів (8-iso PGF 2α) у гомогенаті тканини головного мозку. Цей показник перевищував аналогічний у

контрольній групі тварин у всі терміни спостереження і на завершальному 7-му етапі експерименту був у 3,9 рази ($p < 0,001$) вищим, ніж у групі контролю.

Слід зазначити, що вміст 8-iso PGF 2α у сироватці крові піддослідних тварин почав достовірно збільшуватися на 2-му етапі експерименту і також прогресивно зростав до його завершення.

Аналіз маркерів ВРО показав, що уже на 1-му етапі експерименту (30 діб введення канцерогену) у гомогенаті тканини головного мозку відмічалось достовірне зростання концентрації малонового діальдегіду (МДА), дієнових (ДК) та трієнових (ТК) кон'югатів, а також основ Шиффа (ОШ). На завершальному етапі спостереження (30 тижнів введення канцерогену) концентрація МДА перевищувала аналогічний показник контрольної групи тварин у 4,2 рази ($p < 0,001$), рівень ДК зріс у 2,8 рази ($p < 0,001$), ТК – у 2,9 рази ($p < 0,001$), а ОШ – у 2,7 рази ($p < 0,001$) відповідно.

Прогресування оксидативного стресу призвело до дисбалансу функціонування антиоксидантної системи та поступової інактивації антиоксидантних ферментів і біологічних медіаторів антиоксидантного захисту неферментативної природи. Однак слід зазначити, що виявлений дисбаланс мав різнонаправлений характер: у гомогенаті тканини головного мозку піддослідних тварин впродовж перших 3-ох етапів дослідження встановлено статистично достовірне збільшення активності каталази (Кат) та її достовірне зниження, починаючи з 4-го етапу. Помірне зростання активності супероксиддисмутази (СОД) спостерігалось впродовж перших 4-х етапів, а, починаючи з 5-го етапу, показник почав достовірно знижуватись. На завершальному етапі експерименту активності Кат та СОД були нижчими за аналогічні показники у групі інтактних тварин у 1,8 рази ($p < 0,001$) та у 2,4 рази ($p < 0,001$) відповідно.

Починаючи з 5-го етапу дослідження функціональна спроможність відновленого глутатіону (GSH), а також активність глутатіонпероксидзи (ГП) і глутатонредуктази (ГР) істотно знижувалися і на 7-му етапі спостереження були нижчими відносно ідентичного показника тварин інтактною групи у 1,7 рази ($p < 0,001$), 2,46 рази ($p < 0,001$) і 2,03 рази ($p < 0,001$) відповідно.

Накопичення продуктів ВРО закономірно призвело до наростання проявів ендогенної інтоксикації, що характеризувалось зростанням еритроцитарного індексу інтоксикації (ЕІ) та вмісту середньомолекулярних пептидів (СМП₁, СМП₂) у сироватці крові піддослідних тварин.

Розвиток неопластичного ураження товстої кишки білих щурів істотно змінив таксономічний склад її мікробіому та призвів до зменшення його популяційного рівня порівняно з тваринами інтактної групи. Встановлені зміни відповідають дисбіозу III ступеня.

Застосування композиції НЧ Au/Ag/Fe позитивно впливало на всі досліджувані параметри: суттєво зменшувалися прояви оксидативного стресу та ендотоксемії; спостерігалася виражена тенденція до нормалізації активності ензимів антиоксидантної системи та її біологічних медіаторів неензимної природи та наближення цих показників до аналогічних у групі неуражених тварин. Суттєво знижувалися ЕІ та вміст СМП. Зниження вмісту токсичних катаболітів, оптимізація функціонування антиоксидантної системи, істотне зменшення ступеня дисбіозу за умов коригуючого впливу НЧ Au/Ag/Fe сприяло покращенню морфологічного стану кори головного мозку на мікроскопічному і субмікроскопічному рівнях та відновленню її ноцицептивної реактивності.

Відмічено зменшення альтеративних змін нейроцитів та активація у них проявів регенерації: індекс альтерації був на 34,0 % нижчим ($p < 0,001$) порівняно із показником у групі тварин, які не зазнавали коригуючого впливу. Встановлено нормалізацію гемодинаміки органу, зменшення кількості різко гіпо- та різко гіперхромних нейронів, а також значне зменшення проявів тигролізу.

Покращення структурної організації та функції досліджуваного органа на тлі застосування НЧ Au/Ag/Fe характеризувалося статистично достовірним скороченням ЛПБР: у 1,6 раза ($p < 0,001$) порівняно з групою уражених тварин.

Встановлено також позитивний вплив коригуючого середника на таксономічний склад і популяційний рівень мікробіому товстої кишки уражених тварин. Показано, що після застосування коригуючого середника зміни

мікробіому товстої кишки відповідали II ступеню дисбіозу, який є компенсаторним і не становить вираженої загрози для організму-хазяїна.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше за допомогою комплексу сучасних експериментальних методів досліджено особливості структурно-функціональних змін кори головного мозку піддослідних тварин при індукованому онкогенезі на клітинному і субклітинному рівнях. Вперше встановлено, що альтеративні зміни нейроцитів та порушення їхніх внутрішньоклітинних просторових характеристик розвиваються на тлі виражених метаболічних розладів та порушення якісного і кількісного складу мікробіому товстої кишки. При цьому характер мікроскопічних, субмікроскопічних і морфометричних змін досліджуваних структур, їх стадійність і послідовність прояву змінюються в динаміці розвитку непластичного процесу та залежать від тривалості експозиції канцерогена.

Вперше доведено, що застосування композиції НЧ Au/Ag/Fe сприяло нормалізації метаболічних процесів, зниженню ступеня дисбіозу товстої кишки, зменшенню проявів ендотоксемії та, як наслідок, сприяло зменшенню альтеративних змін нейронів кори головного мозку піддослідних тварин та відновленню ноцицептивної реакції на подразник.

Практичне значення одержаних результатів. Результати, отримані у ході проведеного дослідження, поглиблюють знання про тригерні механізми розвитку структурних змін і функціональних порушень кори головного мозку та можуть слугувати теоретичним підґрунтям щодо розробки патогенетично обґрунтованої терапії супроводу при неоплазіях.

Результати дисертаційної роботи інтегровані у навчальний процес, а також наукову роботу на кафедрі гістології, цитології та ембріології Полтавського державного медичного університету; кафедрах анатомії людини, гістології, цитології та ембріології Івано-Франківського національного медичного університету; кафедрах анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії, гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету; кафедрі морфології Сумського державного університету; на

кафедрах анатомії людини, гістології та ембріології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Ключові слова: кора головного мозку, морфологічні зміни, індукована аденокарцинома товстої кишки, оксидативний стрес, антиоксидантна система, мікробіом, наночастинки металів.

ANNOTATION

Ivanchuk I. M. Structural and functional changes of the cerebral cortex in terms of experimental oncogenesis and under conditions of nanomaterials correction application. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for the Doctor of Philosophy degree in specialty 222 «Medicine» (22 «Health Care»). – Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2024.

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2024.

The dissertation is devoted to broad investigation of structural and functional alterations sensory area of the cerebral cortex, metabolic disorders, and changes of the colon microbiome taxonomic composition caused by experimental DMG-induced colon adenocarcinoma *in situ*. This study also evaluates effectiveness of the gold, silver and iron nanoparticles composition (Au/Ag/Fe NPs) for the correction of the detected disorders.

The experimental study was conducted on 150 mature white outbred male rats with body weight 190-200 g. All experimental animals were divided into four experimental groups: I – control group; II group – animals with DMG-induced colon adenocarcinoma *in situ*; III group – animals with modeled neoplastic lesions of the colon, which obtained Au/Ag/Fe NP composition as a correction method; IV group – 20 intact animals, which obtained Au/Ag/Fe NP composition.

The object of study was the cerebral cortex of the cerebral hemispheres. Material collection and preparation of histological and electron microscopic specimens were carried out according to generally accepted methods

Structure of cerebral cortex of the cerebral hemispheres of intact animals didn't demonstrated any species-specific features. The cytoarchitectonic of both hemispheres was typical for mammals and included six layers dominated by normochromic neurocytes, with some hypo- and hyperchromic cells.

Modeling of colon adenocarcinoma *in situ* lasted for thirty weeks, with material sampling conducted every thirty days. The experiment duration was divided into seven stages, each corresponding to thirty days of the experiment.

The conducted study identified the development of alternative changes in the neurons of cerebral cortex and progressing organ microcirculation disturbances. During the initial three stages of the experiment, moderate changes in the structural components of the brain cortex were observed compared to the control group. Normochromic neurons predominated, demonstrated typical morphological organization at both microscopic and submicroscopic levels. Minor signs of hemodynamic disruption were observed. The capillaries mostly contained a few blood cellular elements, with moderate signs of stasis or erythrocyte aggregation. Moderate perivascular edema was observed, caused by increased permeability of microvessel. Some walls of vessels were thin and slightly contoured. The fourth stage of the experiment was characterized by intensified morphological changes. A decrease in normochromic neurons and an increase in hypo- and hyperchromic neurons were noted. The progression of hemodynamic disorders was identified with full-blooded venous, the presence of stasis and erythrocyte aggregation, and increased perivascular and pericellular edema.

Destructive changes in neurons were intensified during the 5th and 6th stages of observation: intra- and pericellular edema were present in the majority of cells. Betz cells were in a state of tigrolysis, sometimes complete. Impairment of neuronal functional capacity was confirmed by a decrease in Nissl substance within them. Increased permeability of capillary walls resulted in pericapillary edema.

The most destructive changes in neurons and components of the blood-brain barrier were observed on the 7th stage of observation: deep destructive alterations of neurons, along with an increase in the number of hypo- and hyperchromatic neurons, as well as sharply hypo- and hyperchromatic neurons. Betz cells were mostly in a state of total tigrolysis, with neuroplasm fragmentation, accompanied by a decrease in Nissl substance content, up to its complete disappearance. Blood vessels had deformed walls and significantly enlarged perivascular spaces.

Destructive deviations on the microscopic level led to significant changes in the morphometric parameters of neurocytes: the alteration index significantly exceeded the identical parameter of intact animals by 4.7 times ($p < 0.001$); the areas of the perikaryon, nucleus and neuroplasma of normochromic neurocytes of the third layer of the cerebral cortex significantly exceeded those of the control group by 60.3%, 21.7% and 76.2%, respectively ($p < 0.001$). The nuclear-cytoplasmic ratio (NC ratio) significantly decreased by 31.1% ($p < 0.001$).

The established morphological deviations in the cells of the cerebral cortex somatosensory area led to a violation of the nociceptive system, which was evaluated by the duration of the latent period of the pain response (LPPR). A statistically significant increase in the duration of the LPRP (1.55 times ($p < 0.05$) compared to the control group) was first established at the 4th stage of observation. Subsequent stages of the experiment demonstrated a progressive increase in this indicator: 2.24 times ($p < 0.01$), 3.1 times ($p < 0.01$) and 3.32 times ($p < 0.001$) at the 5th, 6th and 7th stages of modeling, respectively.

The activation of free radical oxidation (FRO) and the imbalance of biological mediators of antioxidant defense became a metabolic trigger for structural disorders of the somatosensory cortex components.

Starting from the 1st stage of the pathological process modeling, a statistically significant increase in the level of 8-isoprostane (8-iso PGF₂α) in the brain tissue homogenate was found. This indicator exceeded the one of the control group of animals at all observation periods and at the final 7th stage of the experiment was 3.9 times ($p < 0.001$) higher than in the control group.

The level of 8-iso PGF₂ α in the blood serum of experimental animals began to increase significantly only at the 3rd stage of the experiment and also increased progressively until its completion.

The analysis of free radical oxidation markers demonstrated that at the 1st stage of the experiment (30 days of carcinogen administration), a significant increase in the concentration of malondialdehyde (MDA), diene (DC) and triene (TK) conjugates, as well as Schiff bases was indicated in the brain tissue homogenate. At the final stage of observation (30 weeks of carcinogen administration), the concentration of MDA exceeded the one of the control group of animals by 4.2 times ($p < 0.001$), the level of DC increased by 2.8 times ($p < 0.001$), TC – by 2.9 times ($p < 0.001$), and Schiff bases – by 2.7 times ($p < 0.001$), respectively.

The progression of oxidative stress led to an imbalance in the functioning of the antioxidant system and the gradual inactivation of antioxidant enzymes and biological mediators of antioxidant defense of non-enzymatic nature. However, it should be noted that the identified imbalance was multidirectional: in the brain tissue homogenate of experimental animals during the first 3 stages of the study, a statistically significant increase in catalase (CAT) activity was found along with its significant decrease from the 4th stage. A moderate increase in the activity of superoxide dismutase (SOD) was observed during the first 4 stages, and starting from the 5th stage, it began to decrease significantly. At the final stage of the experiment, the activities of CAT and SOD were 1.8 times ($p < 0.001$) and 2.4 times ($p < 0.001$) lower than those in the group of intact animals, respectively.

Starting from the 5th stage of the study, the functional capacity of reduced glutathione (GSH), as well as the activity of glutathione peroxidase (GPx) and glutathione reductase (GR) significantly decreased and at the 7th stage of observation and were lower than the identical indicator of the intact group by 1.7 times ($p < 0.001$), 2.46 times ($p < 0.001$) and 2.03 times ($p < 0.001$), respectively.

The accumulation of free radical oxidation products led to an increase in the manifestations of endogenous intoxication, which was characterized by an increase in

the erythrocyte intoxication index (EII) and the content of medium molecular weight peptides (SMP1, SMP2) in the blood serum of experimental animals.

The development of neoplastic lesions of the colon of white rats significantly changed the taxonomic composition of its microbiome and led to a decrease in its population levels compared to animals of the intact group. These changes correspond to dysbiosis of the III degree.

Application of the Au/Ag/Fe NF composition had a positive impact on all studied parameters: the manifestations of oxidative stress and endotoxemia significantly reduced; the activity of the enzymes of the antioxidant system and its non-enzymatic biological mediators showed a pronounced tendency to normalization and approximation to similar indicators in the group of unaffected animals. EII and the content of SMP were also significantly reduced. A decrease in the content of toxic catabolites, optimization of the AOS functioning, significantly reduced degree of dysbiosis under the conditions of the corrective effect of Au/Ag/Fe NF contributed to the enhancement of the morphological state of the cerebral cortex at the microscopic and submicroscopic levels and the restoration of its nociceptive reactivity.

We also indicated a decrease in alternative changes of neurocytes and activation of regeneration processes in them: the alteration index was 34.0% lower ($p < 0.001$) compared to the index in the group of animals that did not undergo corrective treatment. The normalization of hemodynamics of the organ, a decrease in the number of sharply hypo- and sharply hyperchromic neurons, as well as a significant reduction in the manifestations of tigrolysis were also stated.

Improvement of the structural organization and function of the studied organ under the effect of Au/Ag/Fe NF was characterized by a statistically significant reduction in LPBI: by 1.6 times ($p < 0.001$) compared to the group of injured animals.

A positive effect of the corrective agent on the taxonomic composition and population level of the colon microbiome of affected animals was also noted. It was found that after the injured of the corrective agent, changes in the colon microbiome corresponded to the II degree of dysbiosis, which is compensatory and does not cause apronounced threat to the organism.

Scientific novelty of the obtained results. The peculiarities of structural and functional changes in the cerebral cortex of experimental animals in terms of induced oncogenesis at the cellular and subcellular levels were investigated for the first time, with the use of modern experimental methods. For the first time, We also identified that alternative changes in neurocytes and disturbances in their intracellular spatial characteristics develop on the background of severe metabolic disorders and disturbances in the qualitative and quantitative composition of the colon microbiome. At the same time, the features of microscopic, submicroscopic and morphometric changes in the studied structures, their particularities and sequence of manifestation change in the dynamics of the development of the nonplastic process and depend on the duration of carcinogen exposure.

The peculiarities of structural and functional changes in the cerebral cortex of experimental animals in terms of induced oncogenesis at the cellular and subcellular levels were investigated first proven with the use of modern experimental methods set. For the first time, it also was found that alternative changes in neurocytes and disturbances in their intracellular spatial characteristics develop on the background of severe metabolic disorders of the qualitative and quantitative composition of the colon microbiome. At the same time, the nature of microscopic, submicroscopic and morphometric changes in the studied structures, their stages and sequence of manifestation changed in the dynamics of the development of the neoplastic process and depended on the duration of carcinogen exposure.

Practical significance of the obtained results. The results obtained in this study deepen knowledge of structural changes and functional disorders of the cerebral cortex triggering mechanisms/ Described above can become a theoretical basis for the development of pathogenetically based maintenance therapy for neoplastic lesions.

The results of the dissertation are integrated into the educational process, as well as scientific work at the Department of Histology, Cytology and Embryology of Poltava State Medical University; Departments of Human Anatomy, Histology, Cytology and Embryology of Ivano-Frankivsk National Medical University; Departments of Anatomy, Clinical Anatomy and Operative Surgery, Histology,

Cytology and Embryology of Bukovinian State Medical University; Department of Morphology of Sumy State University; Department of Human Anatomy, Histology and Embryology of the Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Key words: cerebral cortex, morphological changes, induced colon adenocarcinoma, oxidative stress, antioxidant system, microbiome, metal nanoparticles.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Іванчук ІМ, Лісничук НЄ. Морфологічні зміни кори головного мозку щурів за умов ДМГ-індукованого експериментального канцерогенезу. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2023;22(2):64-73. doi: 10.24061/1727-0847.22.2.2023.19

2. Ivanchuk IM. Restoring redox homeostasis in brain and colon tissues in a DMH-induced colon adenocarcinoma model through the application of metal nanoparticles composition. Medical and Clinical Chemistry. 2023;25(3):13-24. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2023.i3.14126

3. Іванчук ІМ, Небесна ЗМ. Морфологічні зміни кори головного мозку за умов ДМГ-індукованої аденокарциноми та коригувального впливу композиції наночастинок Au/Ag/Fe. Буковинський медичний вісник. 2023;27(3):75-79. DOI: 10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.13

4. Іванчук ІМ, Небесна ЗМ. Субмікроскопічні зміни кори головного мозку щурів при ДМГ-індукованому експериментальному онкогенезі та за умов коригуючого впливу наноматеріалів. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2023;22(4):80-87. doi: 10.24061/1727-0847.22.4.2023.50

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Shepet I, Soroka Yu. The utility of 8-isoprostane as an early marker of neoplastic process development. In: Abstracts of 7th Lublin International Medical

Congress for students and young doctors; 2020 November 26-28; Lublin, Lublin; 2020. p. 31.

6. Shepet I, Nebesna Z, Pokryshko O, Lisnychuk N. Effects of Au/Ag/Fe nanoparticles in the changes of colonic microbiome caused by DMH-induced colon adenocarcinoma. In: Abstracts of Video Conference 16th RECOOP Bridges in Life Sciences; 2021 April 16; USA, USA; 2021. p. 55.

7. Ivanchuk I, Lytvyniuk D. Morphological features of the cerebral cortex changes under the condition of DMH-induced adenocarcinoma in situ. In: Abstracts of XXVI International medical congress of students and young scientists; 2022 April 13-15; Ternopil, Ternopil; 2022. p. 223-224.

8. Ivanchuk IM, Nebesna ZM. Effects of Au/Ag/Fe nanoparticles in changes of the cerebral cortex structure under the condition DMH-induced colon adenocarcinoma in situ. В: Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю Сучасні проблеми вивчення медикоекологічних аспектів здоров'я людини; 2022 Жовт. 11-22; Полтава. Полтава: Укрпромторгсервіс; 2022, с. 136-138.

9. Іванчук ІМ, Небесна ЗМ, Лісничук НЄ, Крамар СБ, Гетманюк ІБ, Огінська НВ. Мікроскопічні та субмікроскопічні зміни гемокапілярів кори головного мозку за умов експериментального канцерогенезу. В: Збірка тез та статей науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини; 2023 Жовт. 19-20; Полтава. Полтава: Укрпромторгсервіс; 2023, с. 70-72.

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	19
Вступ	20
Розділ 1 Сучасні уявлення про онкогенез: предиктори розвитку, особливості перебігу, вплив на центральну нервову систему, засоби корекції (огляд літератури)	26
1.1 Порушення протипухлинного захисту, розвиток синдрому хронічної ендотоксемії, окисний стрес, дисбаланс ланок антиоксидантного захисту та зміни кишкового мікробіому як визначальні фактори пошкодження органів	26
1.2 Функціональні та структурні порушення кори головного мозку за умов непластичного процесу.	37
1.3 Наночастинки металів як перспективний засіб корекції імунних, метаболічних, нейродегенеративних змін при онкогенезі.	39
Розділ 2 Матеріали та методи досліджень	49
2.1 Постановка дослідження та об'єкт досліджень	49
2.2 Методи досліджень та їх обґрунтування	53
2.2.1 Морфологічні дослідження	53
2.2.2 Оцінка порушень ноцицептивної чутливості	54
2.2.3 Підготовка гомогенату тканин	55
2.2.4 Дослідження активності процесів вільнорадикального окиснення	56
2.2.5 Дослідження функціонального стану антиоксидантної системи	57
2.2.6 Методи оцінки хронічної ендотоксемії	61
2.2.7 Дослідження кількісного та якісного складу мікробіому товстої кишки	62

	17
2.2.8 Методи статистичного аналізу	63
Розділ 3 Морфологічний і функціональний стан кори півкуль головного мозку, стан прооксидантно-антиоксидантної рівноваги, біохімічні параметри ендотоксемії, видові особливості мікробіому товстої кишки білих щурів в нормі	65
3.1 Особливості мікроскопічної і субмікроскопічної організації структурних компонентів кори головного мозку інтактних білих щурів та її морфометричні параметри	65
3.2 Оцінка ноцицептивної чутливості	72
3.3 Біохімічні маркери прооксидантно-антиоксидантної рівноваги, біологічні параметри ендотоксемії у тварин контрольної групи	73
3.4 Дослідження кількісного та якісного складу мікробіому товстої кишки тварин інтактною групи	76
Розділ 4 Структурно-функціональні зміни соматосенсорної ділянки кори півкуль великого мозку, метаболічні розлади та зміни якісного і кількісного складу мікробіому товстої кишки при експериментальному онкогенезі	80
4.1 Структурний стан нейронів кори півкуль великого мозку за умов індукованого онкогенезу	80
4.2 Зміни пропріоцептивної чутливості	143
4.3 Зміни маркерів оксидативного стресу, активності ферментативної і неферментативної ланок антиоксидантної системи та біологічних маркерів ендотоксемії в динаміці ДМГ-індукованого неопластичного ураження товстої кишки у піддослідних тварин	145
4.4 Зміни кількісного та якісного складу мікробіому товстої кишки за умов ДМГ-індукованого онкогенезу	154

Розділ 5 Корируючий вплив композиції наночастинок Au/Ag/Fe на морфологічний та функціональний стан кори півкуль головного мозку, порушення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги, біологічні параметри ендотоксемії та особливості мікробіому товстої кишки в умовах ДМГ-індукованого неопластичного ураження товстої кишки	159
5.1 Вплив композиції наночастинок металів на репаративно-регенераторні процеси у корі головного мозку білих щурів за умов неопластичного ураження товстої кишки	159
5.2 Корируючий вплив застосування композиції наночастинок Au/Ag/Fe на зміни пропріоцептивної чутливості піддослідних тварин із неопластичним ураженням товстої кишки	170
5.3 Корируючий вплив композиції наночастинок на маркери оксидативного стресу, активність ферментативної і неферментативної ланок антиоксидантної системи та біологічні маркери ендотоксемії у піддослідних тварин за умов ДМГ-індукованого неопластичного ураження товстої кишки	171
Розділ 6 Аналіз та узагальнення результатів досліджень	179
Висновки	201
Список використаних джерел	205
Додатки	229

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АОС – антиоксидна система;
- АФК – активні форми кисню;
- ВГ – відновлений глутатіон;
- ВРО – вільнорадикальне окиснення;
- ГЕБ – гематоенцефалічний бар'єр;
- ГП – глутатіонпероксидаза;
- ГР – глутатіонредуктаза;
- ДК – дієнові кон'югати;
- ДМГ – диметилгідразину дигідрохлорид;
- ЕІ – ендогенна інтоксикація;
- ЕІІ – еритроцитарний індекс інтоксикації;
- Кат – каталаза;
- Ксмп – коефіцієнт середньо молекулярних пептидів;
- ЛПБР – латентний період больової реакції;
- МДА – малоновий диальдегід;
- НЧ Au/Ag/Fe – наночастинки Au/Ag/Fe;
- ПАК – пероксидазна активність крові;
- ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів;
- СМП – середньомолекулярні пептиди;
- СМП₁ – вміст СМП, визначений при довжині хвилі 254 нм;
- СМП₂ – вміст СМП, визначений при довжині хвилі 280 нм;
- СОД – супероксиддисмутаза;
- ТК – трієнові кон'югати;
- ХЕТ – хронічний ендотоксикоз;
- ЦП – церулоплазмін.

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Проблема поширеності онкологічної захворюваності є однією із найбільш актуальних в медицині на сьогоднішній день [45, 46, 105]. У світі щороку виявляються мільйони нових випадків злоякісних новоутворень. У структурі захворюваності колоректальний рак займає третє місце за поширеністю [18, 45]. Не зважаючи на вагомі успіхи у вивченні причин та особливостей онкозахворювань, частота та смертність від них продовжує рости [77, 83, 91]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, онкологічна захворюваність у світі зростає до 2050 року до 24,0 млн випадків, а смертність – до 16,0 млн випадків. Така динаміка поширеності неопластичних захворювань негативно впливає на якість та середню тривалість життя, а також призводить до непоправних втрат населення.

Відомо, що розвиток злоякісних новоутворень викликає значні морфофункціональні зміни систем і органів організму [103, 134, 146, 202]. Але не до кінця вивченим залишається питання структурних змін кори головного мозку, яка є мішенню при численних ураженнях різних органів та систем організму. Особливої уваги заслуговує вивчення особливостей змін структурної організації кори головного мозку в динаміці розвитку неопластичних процесів різної локалізації.

Актуальним з теоретичної точки зору є вивчення змін структурних компонентів кори головного мозку, перебіг компенсаторно – пристосувальних і регенераторних процесів у динаміці розвитку патологічних змін із застосуванням сучасних морфологічних, електронномікроскопічних та морфометричних методик.

Попередні дослідження показали, що існуючі методи корекції онкогенезу можуть бути недостатньо ефективними [83, 91]. Використання наноматеріалів в якості методу корекції може представляти новий підхід до лікування раку, оскільки наноматеріали мають унікальні фізико-хімічні властивості, які можуть

забезпечити більш точне та ефективне впливання на ракові клітини [102]. Використання наноматеріалів у медичній галузі в останні десятиліття стало активно досліджуваною та перспективною галуззю [165, 170, 177]. Застосування наночастинок для корекції онкогенезу відкриває широкі можливості для розвитку нових методів лікування, які можуть бути більш ефективними та менш інвазивними порівняно з традиційними методами [5, 57, 64, 204].

Наноматеріали можуть бути розроблені для доставки ліків безпосередньо до ракових клітин, мінімізуючи побічні ефекти і збільшуючи ефективність лікування. Це може революціонізувати сучасні методи лікування раку [68, 88, 206].

Також вони можуть бути використані для розробки нових методів діагностики, таких як наносенсори для виявлення ракових клітин на ранніх стадіях, або для поліпшення зображень за допомогою наночастинок у рентгенівських та магнітно-резонансних зображеннях [57, 64, 94].

З практичної точки зору важливим є вивчення морфо-функціонального стану кори головного мозку за умов експериментального онкогенезу після корекції наноматеріалами, метою якої є значне зменшення негативного впливу на організм уражених тканин. Це сприятиме зменшенню проявів неопластичної інтоксикації та позитивно впливатиме на морфофункціональний стан структур кори головного мозку організму, ураженого злоякісним новоутворенням.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в рамках держбюджетної фундаментальної науково-дослідної роботи Центральної науково-дослідної лабораторії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України “Імуногенетика злоякісного росту: вплив експресії гена BCL-2 на стан протипухлинного імунітету та за умов коригувального впливу наноматеріалів” (номер державної реєстрації 0119U002307), співвиконавцем якої є дисертантка.

Мета дослідження: з'ясувати роль метаболічних процесів, змін якісних і кількісних характеристик мікробіому товстої кишки в патогенезі хронічної

неопластичної ендотоксемії та встановити особливості структурно-функціональних змін кори головного мозку, зумовлені хронічною ендегенною інтоксикацією, і патогенетично обґрунтувати застосування композиції наночастинок золота, заліза і срібла для їх корекції.

Завдання дослідження:

1. Дослідити особливості структурних змін кори великих півкуль головного мозку білих щурів, що розвиваються за умов експериментального канцерогенезу, індукованого *N,N*-диметилгідразином, на клітинному та субклітинному рівнях.

2. Встановити особливості проявів інтегральних показників ендегенної інтоксикації, факторів про- та антиоксидантного статусу, зміни таксономічного складу та популяційних рівнів мікробіому товстої кишки в умовах ДМГ-індукованого канцерогенезу.

3. Встановити функціонування системи ноцицептивної реактивності мозку піддослідних тварин в умовах індукованого онкогенезу.

4. Експериментально обґрунтувати патогенетичну доцільність подальшого клінічного дослідження ефективності композиції наночастинок золота, срібла, заліза в якості компонента “терапії супроводу” з метою попередження розвитку або пом’якшення проявів структурних і функціональних порушень кори головного мозку при канцерогенезі.

5. Оцінити ефективність коригуючого впливу композиції наночастинок металів на перебіг про- і антиоксидантних процесів, маркери ендегенної інтоксикації, якісні та кількісні параметри мікробіому товстої кишки піддослідних тварин за умов її неопластичного ураження.

6. Встановити особливості ремоделювання соматосенсорної ділянки кори головного мозку та оцінити ноцицептивну реактивність за умов коригувального впливу композиції наночастинок золота, срібла, заліза.

Об’єкт дослідження: соматосенсорна ділянка кори головного мозку тварин при експериментальному онкогенезі та застосуванні композиції нанометалів.

Предмет дослідження: адаптаційно-компенсаторні реакції та регенераторні процеси в структурних компонентах кори головного мозку експериментальних тварин при експериментальному онкогенезі та за умов корекції.

Методи дослідження: експериментальні – моделювання ДМГ-індукованого канцерогенезу; гістологічні, мікроскопічні та електронномікроскопічні – для встановлення якісних змін структурних компонентів кори головного мозку; морфометричні – для аналізу кількісних характеристик морфологічних компонентів кори головного мозку; біохімічні – для визначення рівнів ендогенної інтоксикації та оксидативного стресу, маркерів антиоксидантної системи; мікробіологічні – для аналізу таксономічних і популяційних характеристик мікробіому товстої кишки; математичні та статистичні – для забезпечення аналізу кількісних показників і достовірності результатів дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше за допомогою комплексу сучасних експериментальних методів досліджено особливості структурно-функціональних змін кори головного мозку піддослідних тварин при індукованому онкогенезі на клітинному і субклітинному рівнях. Вперше встановлено, що альтеративні зміни нейронів та порушення їхніх внутрішньоклітинних просторових характеристик розвиваються на тлі виражених метаболічних розладів та порушення якісного і кількісного складу мікробіому товстої кишки. При цьому характер мікроскопічних, субмікроскопічних і морфометричних змін досліджуваних структур, їх стадійність і послідовність прояву змінюються в динаміці розвитку непластичного процесу та залежать від тривалості експозиції канцерогена.

Вперше доведено, що застосування композиції НЧ Au/Ag/Fe сприяло нормалізації метаболічних процесів, зниженню ступеню дисбіозу товстої кишки, зменшенню проявів ендотоксемії та, як наслідок, призводило до зменшення альтеративних змін нейронів кори головного мозку піддослідних тварин та відновлення ноцицептивної реакції на подразник.

Практичне значення одержаних результатів. Результати, отримані у ході проведеного дослідження, поглиблюють знання про тригерні механізми розвитку структурних змін та функціональних порушень кори головного мозку та можуть слугувати теоретичним підґрунтям щодо розробки патогенетично обґрунтованої терапії супроводу при неоплазіях.

Результати дисертаційної роботи інтегровані у навчальний процес, а також наукову роботу на кафедрі гістології, цитології та ембріології Полтавського державного медичного університету; кафедрах анатомії людини, гістології, цитології та ембріології Івано-Франківського національного медичного університету; кафедрах анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії, гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету; кафедрі морфології Сумського державного університету; на кафедрах анатомії людини, гістології та ембріології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Дисертанткою самостійно визначено мету та завдання дослідження, проведено пошук інформації, аналіз та узагальнення актуальних результатів досліджень українських і закордонних вчених щодо обраної теми дослідження. Авторкою проаналізовано, відібрано та здобуто необхідні навички у сфері виготовлення гістологічних препаратів, проведення морфологічних та морфометричних досліджень, виконано статистичну обробку даних, проаналізовано та узагальнено результати власних досліджень, написано та проілюструвано розділи дисертації.

Спільно з науковим керівником здійснено планування та інтерпретацію результатів проведених досліджень, що дозволило отримати нові, актуальні та релевантні наукові результати. Наукові праці, опубліковані у співавторстві, містять інформацію, яку дисертантка отримала під час свого дослідження, і повністю описують зміст роботи.

Апробація результатів дисертації. Основні результати дисертаційного дослідження оприлюднені на 7-му Люблінському міжнародному медичному конгресі для студентів та молодих лікарів (Люблін, 2020); Video Conference 16th

RECOOP Bridges in Life Sciences (USA, 2021); XXVI міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2022); науково-практичних інтернет-конференціях з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини» (Полтава, 2022, 2023).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових робіт, із них 4 статті у фахових наукових виданнях, 5 публікацій у матеріалах наукових конференцій та конгресів.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 238 сторінках комп'ютерного тексту і складається з анотації, вступу, шести розділів, висновків, списку використаних джерел (у кількості 212 бібліографічних описів) та додатків. Робота ілюстрована 60 рисунками і містить 30 таблиць. Список використаних джерел і додатки викладено на 34 сторінках комп'ютерного тексту.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ОНКОГЕНЕЗ: ПРЕДИКТОРИ РОЗВИТКУ, ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ, ВПЛИВ НА ЦЕНТРАЛЬНУ НЕРВОВУ СИСТЕМУ, ЗАСОБИ КОРЕКЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Порушення протипухлинного захисту, розвиток синдрому хронічної ендотоксемії, окисний стрес, дисбаланс ланок антиоксидантного захисту та зміни кишкового мікробіому як визначальні фактори пошкодження органів

У сучасній медицині та біології рак є однією з найбільш важливих проблем. Злоякісні новоутворення є лідером серед причин смертності в світі. Статистика нашої держави також невтішна: кожен четвертий чоловік та кожна шоста жінка в Україні хворіють на рак [18]. Колоректальний рак – мультифакторний процес, патогенез якого включає комплексну взаємодію різноманітних чинників [48]. Незважаючи на значні успіхи у вивченні причин і особливостей цих захворювань, частота їх виникнення і смертність продовжують зростати.

Світове співтовариство науковців, медичних працівників і громадських організацій намагається зробити все можливе для поглиблення розуміння та покращення ефективності боротьби з цією проблемою, але виклики залишаються великими, що у свою чергу має негативний вплив на середню тривалість життя та приносить непоправні втрати населення [105, 121, 140]. Наукові дослідження онкогенезу зосереджені на зрозумінні біологічних механізмів, які контролюють розвиток раку, пошуку нових молекулярних мішеней для лікування та розробці методів профілактики раку [46, 70, 83, 91, 105].

Розвиток і прогресування злоякісної онкогенезу розбалансовує різні механізми організму, які підтримують гомеостаз [113, 120, 121, 152, 181]. Таким чином, виникнення та розвиток злоякісної пухлини є багатофакторним процесом, у якому кілька факторів взаємодіють один з одним. Наявність в організмі захисних механізмів, які за нормальних обставин є збалансованими та

ефективно перешкоджають розвитку пухлин, запобігає розвитку новоутворів на початкових стадіях [179, 181, 193]. Проте порушення протипухлинного захисту, розвиток синдрому хронічної ендотоксемії, окисний стрес, дисбаланс ланок антиоксидантного захисту та зміни кишкового мікробіому є основними тригерними факторами розвитку та прогресування онкогенезу. Вони часто взаємодіють, і ризик розвитку та прогресування раку може збільшитися, якщо кілька чинників поєднуються. Розуміння взаємодії цих механізмів сприяє вдосконаленню методів профілактики, діагностики та лікування ракових захворювань. Дослідження розвитку та прогресування вищеописаних процесів є надзвичайно актуальним та широко обговорюваним дискусійним питанням сучасної науки, так як воно дозволить поглибити знання про складні взаємозв'язки між різними аспектами функціонування організму за умов онкогенезу.

Загальною рисою більшості типів раку, незалежно від походження, є присутність різних популяцій імунних клітин. Цей факт настановлює на важливе питання, яке є одним із найактуальніших проблем в онкології: як ракові клітини уникають знищення імунною системою? Безліч наукових праць присвячені висвітленню складної ролі імунної системи у розвитку та прогресуванні карцином [41, 49, 207, 210].

Імунологічні механізми відповідають за основні зв'язки, які існують між пухлиною та організмом [49, 67, 78]. Впродовж останніх десятиліть вчені-імунологи намагалися знайти відповіді на найважливіші питання, пов'язані з патогенезом початку і розвитку пухлини, метастазуванням та рецидивуванням, відповідями на лікування. Усе це призвело до появи нового напрямку досліджень, імунотерапія [73].

Імунологія злоякісного росту досліджує антигени, які виробляються організмом при розвитку пухлини, особливості реакції імунної системи на пухлини, як пухлина впливає на імунний гомеостаз організму, а також власне як організм використовує механізми імунного захисту у боротьбі з пухлиною [120, 125]. Американський імунолог Лейвіс Томас першим дослідив імунну систему

пухлин у 1943 році [187]. Він вивчав, як імунна система впливає на розвиток пухлин, що поклало початок сучасній галузі онкоімунології. Його перші дослідження імунології пухлин були проведені шляхом введення пухлинних клітин підшкірно лабораторним мишам. Клітини спочатку росли та утворювали ущільнення, які потім зникали через декілька діб. Це було першим дослідженням, яке підтвердило існування протипухлинного імунітету. Згодом вченими було виявлено, що в організмі людини є пухлинні антигени – онкомаркери. Припускають, що клітини з ознаками злоякісності постійно утворюються у всіх людей протягом життя.

Розвиток неопластичних захворювань в організмі відбувається під інтенсивним контролем імунної протипухлинної системи. Імунна система та загальна резистентність організму відіграють провідну роль у процесі протипухлинного захисту. Імунний нагляд характеризується взаємодією антигенів та антитіл [130, 144]. Наразі всі досліджені пухлинні антигени виявилися неспецифічними. Вони також присутні в нормальних клітинах, але лише в концентрації. Таким чином, відповідь організму неспецифічна та тому неефективна.

Впродовж життя кожної людини у організмі утворюються злоякісні клітини, які у нормі легко знищуються імунною системою без жодних негативних наслідків [71]. Ученими встановлено, що поділ та ріст клітин є регульованими процесами, які дозволяють швидко виробляти нові клітини або пригнічувати їхній поділ за потреби, а також скорочувати тривалість життя непотрібних клітин шляхом запуску процесу апоптозу (в залежності від потреб організму).

Тим не менш, слід підкреслити, що вірогідність виживання трансформованих клітин дуже мала, коли протипухлинний імунітет, який складається з природних цитотоксичних клітин і макрофагів, працює належним чином [144]. Вона збільшується при деяких уроджених чи набутих імунодефіцитних захворюваннях, при старінні, а також через дії імунодепресивних засобів [199].

Поява пухлинних клітин в організмі не обов'язково призводить до розвитку пухлинного процесу. Імунологічно компетентні органи та тканини контролюють різні види клітинних популяцій, тому клітини з антигенними характеристиками усуваються імунологічними реакціями [147]. Пухлинна тканина має змогу рости, тільки коли імунна система перестає контролювати змінені клітини [144, 201]. Протипухлинний захист включає широкий спектр механізмів, які забезпечують контроль росту та реплікації клітин, ремонт ДНК та запобігають утворенню та поширенню злоякісних клітин. Для того, щоб запобігти розвитку неопластичних захворювань, таких як колоректальний рак, звичайний імунний нагляд має вирішальне значення для усунення потенційних патогенів і знищення спорадичних пухлинних клітин. Маскування антигенів, антигенне спрощення, синтез ембріональних антигенів та імунодепресія раковими токсинами – усе це способи уникнення імунологічного контролю [210, 207].

Одним із основних і постійних синдромів канцерогенезу є синдром ендотоксемії [32, 82]. Це нетипова реакція організму на патологічні процеси, спричинені екзогенними або ендогенними факторами. Ендогенна інтоксикація, що супроводжується посиленням та накопиченням шкідливих продуктів метаболізму, є також характерною ознакою багатьох інших захворювань [47, 108, 115, 133]. Саме це призводить до руйнування плазматичних і цитоплазматичних мембран, що призводить до токсемії, що призводить до розвитку або ж прогресування патологічного процесу [11, 187].

Синдром хронічної ендотоксемії – це стан, при якому в організмі постійно присутня висока концентрація токсинів, які походять з бактерій, що зазвичай проживають у кишечнику, але можуть потрапляти в крові через порушення цілісності слизової оболонки кишечника або через поширення в кровообіг з місця запалення [119]. Цей стан може бути спричинений різними факторами, такими як хронічні захворювання кишечника, імунодефіцитні стани, хронічні інфекції тощо [108, 145].

Синдром хронічної ендотоксемії може впливати на ріст і розвиток раку через кілька механізмів. По-перше, токсини, що потрапляють в кров, можуть викликати запалення, яке в свою чергу сприяє росту та поширенню пухлини. Запалення стимулює продукцію цитокінів та інших медіаторів запалення, які можуть сприяти мутаціям у клітинах, а також стимулювати ангиогенез (утворення нових судин) та метастазування (поширення пухлини) [112, 133].

По-друге, деякі токсини можуть безпосередньо впливати на клітини, сприяючи їхній необоротній трансформації у злоякісні клітини або спричиняючи пошкодження ДНК, що може призвести до мутацій і розвитку пухлин [119].

Крім того, високі рівні токсинів в крові можуть пригнічувати імунну систему, знижуючи її здатність боротися з раковими клітинами. Імунодефіцит, що супроводжує синдром хронічної ендотоксемії, може сприяти неконтрольованому росту та розповсюдженню пухлини [133, 194].

Синдром хронічної ендотоксемії може бути одним з факторів, що сприяють росту і розвитку раку, шляхом сприяння запаленню, прямого впливу на клітини та пригнічення імунної системи [145]. Це підкреслює важливість розуміння цього стану і розробки стратегій для його попередження та лікування з метою попередження розвитку раку та покращення результатів лікування ракових захворювань.

Численні патологічні процеси як рак, серцево-судинні, нейродегенеративні, пульмональні захворювання супроводжуються розвитком оксидативного стресу, спричиненого вільними радикалами [139, 151, 159, 160].

Сьогодні термін «оксидативний стрес» (ОС) стосується стану, коли кількість вільних радикалів значно перевищує здатність ендогенних антиоксидантних систем їх утилізувати [28, 144, 186]. Сполуки з неспареними електронами називають вільними радикалами, оскільки вони мають більшу реакційну здатність, ніж їхні нерадикальні аналоги.

Визначення оксидативного стресу залежить від ретельного вивчення прооксидантного стану (продукти перекисного окислення ліпідів (ПОЛ)) і рівня

антиоксидантного захисту організму, який визначається рівнем СОД, каталази та інших факторів [90, 150, 185].

В останні десять років активно вивчається роль імунозапальних процесів у розвитку онкології. Підвищення ПОЛ, розвиток оксидативного стресу, збільшення активності прозапальних цитокінів і вироблення протеїнів активної фази в організмі є загальними ознаками неспецифічного ендогенного запалення [29, 33, 101, 151].

Окислювальний стрес не лише викликає пошкодження клітин, але й може індукувати мутації генів [97, 169]. Його вплив на розвиток ракових пухлин проявляється через безпосередній вплив на внутрішньоклітинну трансдукцію сигналу та фактори транскрипції. Цей вплив може бути опосередкований через антиоксиданти, які зазвичай захищають клітини від окиснювання та його негативних наслідків [51, 98, 195].

Усі форми раку пов'язані з окислювальним стресом, від початкових етапів розвитку канцерогенезу до утворення пухлини, від лікування до профілактики. Активні форми кисню (АФК) очевидно впливають на еволюцію раку різними способами, залежно від концентрації: або викликають пухлиноподібний процес, або підтримують трансформацію та проліферацію ракових клітин, або викликають загибель клітин [99].

Двома можливими механізмами, за допомогою яких активні форми кисню можуть брати участь у канцерогенезі, є вплив на трансдукцію сигналу та фактори транскрипції, а також індукція генних мутацій, які є результатом пошкодження клітини. Фактори, такі як тип задіяних активних форм кисню та інтенсивність стресу, визначають механізм, яким він слідує. Окислювальний стрес впливає на ДНК, фосфоліпіди, білки та вуглеводи на клітинній мембрані. Генетична мутація може виникнути в результаті окислення та пошкодження ДНК [182].

Крім того, існує інформація про те, що гени-супресори пухлин, а також гени, пов'язані з клітинним циклом, можуть зазнавати пошкодження ДНК. Крім того, окислені ліпіди можуть реагувати з металами, утворюючи активні

речовини, такі як альдегіди та епоксиди, або синтезуючи малоновий діальдегід, який може викликати мутацію [72].

Процеси вільнорадикального окислення, які вийшли з-під контролю антиоксидантного захисту, можуть бути причиною швидкого прогресу карциногенезу. Один з найважливіших етапів у діагностиці ряду оксидативних синдромів, які, ймовірно, спричинені реактивними формами кисню (РФК), – це розробка ефективних інструментів для оцінки оксидативного стресу [110].

Стан оксидативного стресу при канцерогенезі та пухлинних станах представляє собою складну мережу взаємодій [85, 163, 198]. Різні речовини, такі як вільні радикали, окиснені жирні кислоти та інші молекули, беруть участь у цьому процесі, викликаючи послідовні зміни в клітинах, що сприяють розвитку раку [86]. Саме тому розуміння механізмів дії окислювального стресу в рамках канцерогенезу є критично важливим для розробки нових підходів до діагностики, профілактики та лікування ракових захворювань.

Існують різні маркери оксидативного стресу в *in vitro*, але вони або недостатньо чутливі, або неспецифічні, або потребують інвазивних процедур. Впродовж десятиліть було докладено багато зусиль, щоб створити достовірного біомаркера, вказує на справжнє, опосередковане вільними радикалами, хімічне окиснення біомолекул [14, 117].

Біомолекули з найбільшим потенціалом – це сполуки, що виникають внаслідок окиснення поліненасичених жирних кислот. Ці різноманітні окислені жирні кислоти постійно формуються в організмі та мають значний вплив на клітинну біологію [55, 67, 176]. Утворення цих продуктів окислення жирних кислот може бути спровоковане як ферментами, так і хімічним окисненням ліпідів, ініційованим вільним радикалом, що утворюється на іншій молекулі [2, 16, 17].

Найбільш визнаними показниками оксидативного стресу в даний час у вивченні *in vivo* є F2-ізопростани, зокрема 8-ізопростагландин F2 α (8-ізо-PGF2 α) [61, 62, 88, 155]. 8-ізопростан вважається одним із найбільш специфічних біологічних маркерів, які дозволяють оцінювати рівень продукції вільних

радикалів з достатнім ступенем точності, достовірності результатів дослідження. Рівні 8-ізопростану служать золотим стандартом для визначення рівня окисного стресу *in vivo* [129, 189, 190].

Кілька досліджень продемонстрували, що кількісна оцінка рівня ізопростану, який утворюється під час оксидативного стресу, може бути використана як корисний маркер проксидативного статусу при різних патогенезах хвороб [75, 130, 132]. Ізопростани мають різні переваги перед іншими маркерами оксидативного стресу, коли використовуються як маркери оксидативного стресу [88].

Порівняно з іншими органами людського тіла, шлунково-кишковий тракт відзначається своєю унікальною особливістю: він є домом для безлічі бактерій та потенційних патогенів [39]. Впродовж останніх десятиліть мікробіом, який представлений великою кількістю різноманітних мікроорганізмів, називають "забутим органом" [125]. Існує багато досліджень, які доводять, що кишковий мікробіом грає критичну роль у регулюванні широкого спектру важливих фізіологічних процесів в організмі.

Мікробіом людини виконує багато важливих завдань для забезпечення гомеостазу організму в цілому, включаючи захист організму людини від шкідливих мікроорганізмів і потенційно небезпечних речовин, значний вплив на структурно-функціональний стан внутрішніх органів, імунну систему, процеси регуляції життєво важливих функцій, а також допомагає збалансувати взаємодію макроорганізму з екзогенними мікробами [43, 206]. Мікробіом керує безліччю метаболічних реакцій, багато з яких все ще не визначені [118].

Індигенна мікробіота виробляє багато важливих і есенціальних речовин, які дуже корисні для організму. Крім того, вона синтезує багато інформаційних і регуляторних молекул, яка є важливою для акумуляції тепла та вільної енергії, а також бере участь у формуванні молекулярних структур макроорганізму [44].

Враховуючи, що метаболічні можливості кишкової мікробіоти приблизно дорівнюють можливостям печінки, мікробіом можна розглядати як додатковий орган. Симбіотичні бактерії метаболізують полісахариди, виробляють необхідні

вітаміни, сприяють розвитку та диференціації епітелію та імунної системи, забезпечують захист від патогенних мікроорганізмів і речовин і є важливою частиною підтримки гомеостазу епітеліальної тканини [24].

Мікробіом людини має величезний біологічний потенціал, щоб захистити макроорганізм і підтримувати його метаболізм. Здоровий мікробіом здатний компенсувати надзвичайно високий потенціал шкідливих ендогенних і екзогенних факторів [53]. І лише після того, як захисні механізми біоценозів значно постраждали, імунна система та інші органи зазнають патологічного навантаження. Органи, які не мають підтримки від індигенної мікробіоти, швидко зазнають патологічних змін. Метаболічний синдром, жирова дистрофія печінки, інсуліно-резистентність, гіперхолестеринемія, автоімунні захворювання, порушення функцій травної системи, запальні захворювання кишечника, алергії та різні види раку є результатом пошкодження мікробіоти [72, 73, 146].

Саме тому розуміння та вивчення кишкового мікробіому важливе для розкриття його ролі у підтриманні здоров'я та розвитку захворювань. Це відкриває нові можливості для розробки стратегій підтримання здоров'я, які можуть включати в себе корекцію мікробіоти, дієту та інші інтервенції, спрямовані на оптимізацію цієї складної екосистеми нашого організму.

Науковці все ще не досягли консенсусу щодо того, чи зміни мікробіому є причиною або наслідком раку [44, 177]. Результати дослідження показують, що мікробіота може змінювати сприйнятливість до раку та його прогресування за допомогою таких механізмів, як видозмінення запальних процесів, індукування пошкодження ДНК, виробництво метаболітів, які індукують онкогенез або ж навпаки пригнічують пухлинний ріст [73].

Незважаючи на різні думки науковців, можна твердо стверджувати, що різноманітність мікроорганізмів у кишечнику пов'язана з розвитком колоректального раку, оскільки вони впливають на механізми обміну людини, регулюють фізіологічні функції кишківника та навіть всю систему травлення [80].

Утворення токсичних метаболітів у результаті ферментації інгредієнтів їжі є важливою частиною зв'язку між кишковою мікробіотою та розвитком колоректального раку [53]. Ці речовини мають здатність зв'язуватися з певними рецепторами поверхні клітин кишечника, що впливає на процес трансдукції внутрішньоклітинних сигналів. Деякі метаболіти кишкової мікробіоти володіють властивостями, які є туморогенними або протипухлинними.

Крім того, існує багато доказів того, що мікробіом можна застосовувати для корекції впливу неопластичного ураження [118, 146]. Наприклад, пробіотики використовуються для стимулювання імунної відповіді або, розділені на маленькі молекули, націлені на мікробні ферменти, мікробіоти можна використовувати для покращення лікування раку.

Helicobacter pylori, а також деякі онкогенні віруси, є одними з найкращих доказів того, що мікроорганізми не просто «пасажери» або «сторонні спостерігачі» в організмі. Аденокарцинома шлунка пов'язана з *H. pylori*, і гастрит, пов'язаний з *H. pylori*, вважається попередником раку [44, 72].

У процесі життєдіяльності мікробіоа кишечника виробляє речовини, які мають канцерогенний ефект. Наприклад, бактерії клубової кишки, включаючи *Clostridia*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Bacteroides* і *Methanobrevibacter smithii* та *Methanosphaera stadtmanae*, виробляють ферменти, відомі як гідролази жовчних кислот. Ці речовини виробляють вторинну жовчну кислоту шляхом декон'югації жирних кислот. Вони впливають на клітини Іто печінки, що призводить до виробництва прозапальних цитокінів. Гепатоцелюлярна карцинома розвивається в результаті впливу хімічних канцерогенів на фоні постійного запального процесу [206].

Загалом можна сказати, що вплив мікробіоти на розвиток клітин є прямим або опосередкованим. Вплив власних бактерій або продуктів їх життєдіяльності на клітини епітелію слизових оболонок забезпечує прямий механізм дії. Екзопродукти мікроорганізмів можуть чинити вплив на системному або локальному рівнях. Локальний вплив відбувається безпосередньо в місці, де бактерії контактують зі слизовою. З іншого боку, активність метаболітів флори,

що переходять у кровотік може провокувати віддалені наслідки, що є причиною системної дії. Кишковий мікробіом також впливає на імунну систему. Бактерії викликають постійне запалення, що призводить до канцерогенезу [43, 53].

Коли науковці вивчали зв'язки між мікробіом та механізмами, що викликають рак, вони описали три категорії впливу: А, В і С [73].

При типі А первинні взаємодії включають імуніцити; у типі В залучаються локальні паренхіматозні клітини, а в класі С локальні взаємодії викликають віддалені ефекти.

Процеси типу В привертають увагу. В основі цього процесу лежить порушення ДНК бактеріями та зміни сигнальних шляхів при пошкодженні ДНК, а також сигнальні каскади, які виконують основні фізіологічні функції клітини, такі як проліферація, диференціювання та апоптоз.

Цитолетальний токсин виробляється *Proteobacteria*, включаючи *E. coli*, *Campilobacter jejuni*, *Helicobacter hepaticus*, *Shigella dysenteriae* та *Salmonella typhi*. Цей токсин потрапляє в цитозоль і ядро клітин через ендоплазматичний ретикулум і апарат Гольджі. Там він спричиняє подвійнониткові пошкодження ДНК. Таким чином, зміни ДНК в клітинах епітелію можуть призвести до їх злоякісної трансформації в майбутньому. Крім того, цитолетальний токсин підвищує рівень запальних маркерів. Ця речовина збільшує секрецію прозапальних цитокінів, включаючи інтерлейкін, що є частиною механізму впливу типу А.

Деякі представники нормальної мікрофлори, як от *Escherichia coli* в тонкому та товстому кишечнику виробляють токсин колібактин, який також впливає на пошкодження ДНК клітин організму хазяїна. Цей токсин викликає у клітинах епітелію кишечника генетичну нестабільність і підвищений рівень мутацій.

Серед представників мікробіоти пацієнтів, хворих на рак товстого кишечника, було виявлено підвищений вміст *F. nucleatum* [44]. Наявність надмірної кількості цієї бактерії навіть пов'язана з певним молекулярним профілем пухлини.

Наведені приклади не є вичерпними. Вони лише демонструють деякі механізми впливу мікробіому шлуново-кишкового тракту на розвиток та прогресування неопластичного ураження та на організм в цілому. Таким чином, можна припустити, що мікробіом відіграє значну роль у розвитку та прогресуванні ракових захворювань людини.

1.2 Функціональні та структурні порушення кори головного мозку за умов непластичного процесу.

Центральна нервова система є однією зі найскладніше організованих та найбільш функціональних систем людського організму, і вона може легко піддаватися негативному впливу розвитку та прогресування різноманітних захворювань [3, 12, 19, 20, 27, 59, 102, 204]. Дослідження глобального тягаря хвороб розглядає наслідки неврологічних розладів у світлі смертності, частоти, поширеності, втрачених років життя та років життя з поправкою на інвалідність [201]. Результати даного дослідження продемонстрували значні негативні наслідки неврологічних та структурних порушень у головному мозку, спровоковані іншими захворюваннями. Через складну будову головного мозку лікування різних неврологічних захворювань є надзвичайно складним та актуальним завданням [13, 45, 204].

Токсичні речовини порушують багато органів і систем організму. Ці зміни можуть бути результатом імунологічних, біохімічних або судинних розладів. Вони впливають не лише на роботу окремих органів, але й на роботу центральної нервової системи зокрема [21, 22, 77, 87].

Порушення проникності гематоенцефалічного бар'єру регулює рух різних речовин з крові до мозку та обмежує потрапляння шкідливих речовин до органу. Пошкодження цього бар'єру може призвести до проникнення в мозкову тканину токсичних речовин та інших метаболітів, що у свою чергу може призвести до розвитку різноманітних порушень центральної нервової системи [63, 94, 100].

Ці дифузні та локальні зміни в центральній нервовій системі можуть включати запалення, дегенерацію нервових клітин, порушення передачі сигналів між нейронами та інші патологічні процеси. Це може призвести до розвитку низки неврологічних захворювань, таких як епілепсія, нейродегенеративні розлади, порушення психічного стану та інші [56, 57, 108, 119, 140].

Саме тому розуміння цих механізмів є важливим для створення методів профілактики та лікування неврологічних захворювань, які виникають через токсичні речовини та порушення роботи імунної та метаболічної систем.

Підвищена потреба в кисні та низький антиоксидантний захист робить центральну нервову систему однією із найбільш метаболічно активних органів. У свою чергу це може призвести до утворення великої кількості АФК та пошкодження нейронів і чутливої глії, а потім до нейродегенерації [17, 38].

Окислювальний стрес є важливим патофізіологічним компонентом багатьох захворювань, включаючи нейродегенеративні розлади [127, 140, 168, 181].

Новітні наукові дослідження намагаються знайти зв'язок між раковими процесами в різних органах та потенційними нейродегенеративними змінами у мозку. Наявні дані свідчать про широкі впливи раку на організм, включаючи запалення, стрес і зміни імунної відповіді, хоча точні механізми цього зв'язку із структурними змінами у головному мозку є маловивченими та ще не повністю зрозумілі [28, 25, 54]. Згодом ці процеси можуть впливати на функції мозку та сприяти розвитку нейродегенеративних змін.

Порушення гомеостазу організму, такі як оксидативний стрес, зниження активності ферментативної та неферментативної ланок АОС, дисбіоз та зміни в імунній відповіді, можуть бути викликані раковим процесом у органах різної локалізації [41]. Через різноманітні механізми, такі як прямі та непрямі шляхи, ці впливи можуть впливати на функції мозку.

Наприклад, деякі види раку можуть виробляти речовини, які змінюють нейрохімічний баланс у мозку, або спричиняють запалення, яке може шкодити нейронам і змінювати їхні функції. Такі процеси можуть сприяти розвитку змін

у мозку, пов'язаних із нейродегенерацією. Тим не менш, щоб повністю зрозуміти точні механізми цього зв'язку, необхідні додаткові дослідження.

Тим не менш, детальніші дослідження необхідні, щоб краще зрозуміти, як рак впливає на нейродегенеративні зміни та функцію мозку. Це може створити нові можливості для розробки ефективних методів профілактики неопластичних уражень та лудосконалення тактик лікування нейродегенеративних захворювань у пацієнтів, які страждають на рак.

1.3 Наночастинки металів як перспективний засіб корекції імунних, метаболічних, нейродегенеративних змін при онкогенезі.

Онкологічні захворювання вимагають постійних інновацій у лікувальних стратегіях. Створення нових протипухлинних засобів – одна з найбільш дискусійних тем у галузі сучасної медицини та онкології зокрема. Хоча традиційні методи лікування, такі як хімотерапія, променева терапія та хірургічні втручання, залишаються невід'ємною частиною боротьби з раком, наукове співтовариство продовжує шукати інноваційні підходи для подолання цієї хвороби. Актуальність вирішення цієї проблеми визначається недостатньою вибірковістю дії наявних препаратів та їхньою високою токсичністю. Нові дослідження в сфері онкології не тільки спрямовані на покращення рівня виживання, але й на зменшення побічних ефектів традиційних методів терапії та збільшення їх ефективності в боротьбі з раковими клітинами. Одним із ключових напрямків вдосконалення протипухлинних засобів є розробка нових сполук, які б мали підвищену ефективність та мінімальну токсичність для здорових тканин [78]. Багатообіцяючим напрямком досліджень є використання нанотехнологій.

Завдяки своїм особливим властивостям наноматеріали мають великий потенціал у медицині та інших сферах [123]. Нанотехнології стали потужним інструментом у біомедичному дослідженні та медичній практиці за останні кілька років. Це відкриває нові можливості для управління та лікування різноманітних захворювань. Вони можуть бути використані для створення нових

матеріалів, інструментів і технологій, які мають багато переваг. На сьогодні нанотехнології є найдинамічнішим проектом у галузі науки та медицини [112]. Велика кількість наноматеріалів вже отримали дозвіл для клінічного використання в Сполучених Штатах Америки та країнах Європи, і більшість з них знаходиться на різних стадіях клінічних та доклінічних випробувань.

Наночастинки продемонстрували багатообіцяючий потенціал [64, 154, 184, 210]. Ці мікроскопічні частки відкривають нові горизонти в онкологічній терапії, надаючи перспективи для покращення результатів лікування та зниження побічних ефектів. Завдяки цьому напряму досліджень, відкриваються перспективи для створення більш точних, ефективних та малоінвазивних методів лікування раку, що може значно покращити якість життя пацієнтів та збільшити їх шанси на виживання.

Наноматеріали мають особливі фізичні та хімічні властивості, які можна модифікувати для відповідних потреб. Наприклад, наночастинки можуть мати унікальні оптичні, магнітні або електронні характеристики, що робить їх підходящими для розробки нових методів діагностики, лікування та контролю за хворобою. Дослідження також підтверджують, що вони можуть мати антимікробний, протигрибковий, противірусний, антиоксидантний та каталітичний ефекти, що робить їх потенційно цінними інструментами у боротьбі з раком [37, 52, 66]. Зараз активно вивчаються фізико-хімічні, біологічні та фізіологічні аспекти впливу наночастинок металів на організм людини [36, 107, 165]. Сучасні дослідження відкривають нові можливості для покращення результатів терапії та підвищення якості життя пацієнтів, і є об'єктом постійного розвитку у сучасній медицині.

На даний час, науковці активно досліджують різні аспекти використання наночастинок у лікуванні раку, включаючи їх взаємодію з клітинами та тканинами, механізми доставки лікарських засобів, а також способи підвищення специфічності та ефективності терапії [111, 115].

Нові стратегії лікування неопластичних захворювань, із використанням нанотехнологій, дозволяють селективно впливати на пухлинні клітини,

мінімізуючи при цьому пошкодження здорових тканин. Нанокompозити, створені з використанням нанотехнологій, не лише можуть забезпечити вибіркoву дію на пухлинні клітини, але і досягти багатовекторності в механізмі протипухлинної дії.

У медицині наноматеріали також використовуються для створення біосумісних матеріалів для лікарських пристроїв, нанокапсул, які доставляють ліки безпосередньо до конкретного місця в організмі, а також чутливих датчиків, які можуть швидко діагностувати хвороби. Наночастинки можна змодифікувати для специфічного націлювання, шляхом зміни їх поверхні для взаємодії та зв'язування з рецепторами або біомаркерами, що пов'язані із певними захворюваннями [164, 175, 183]. Ця функція гарантує, що терапевтичні агенти доставляються точно до уражених клітин, зменшуючи нецільові ефекти. Крім того, наночастинки можуть служити носіями для генної терапії, вводячи терапевтичні гени або РНК для модуляції експресії генів і сприяння нейропротекції.

Розвиток ракових процесів у різних органах, безсумнівно, є однією з головних медичних проблем сучасності, яка супроводжується не тільки локальними патологічними змінами, але й системними наслідками, включаючи нейродегенеративні зміни у мозку. Численні наукові дослідження доводять, що неопластичне ураження призводить до порушення гомеостазу, шляхом розвитку та прогресування запалення, оксидативного стресу та патологічних імунних відповідей, які у свою чергу впливають на функції мозку і можуть сприяти розвитку нейродегенеративних захворювань [128]. Сучасна наука досліджує широкий спектр наноматеріалів щодо їх здатності коригувати неврологічні розлади, спричинені розвитком, прогресуванням або опосередкованим впливом неопластичного процесу. Використання наночастинок для корекції змін у мозку, викликаних раком, є важливим кроком у напрямку розробки інноваційних та ефективних методів лікування раку.

Гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) є надзвичайно важливою структурою, яка регулює транспорт різноманітних речовин з крові до головного мозку. Він

складається з спеціалізованих ендотеліальних клітин капілярів, базальної мембрани та астроцитів, які забезпечують високий рівень селективності та обмежують проникнення різноманітних молекул до мозкової тканини [63, 102]. У мозку гематоенцефалічний бар'єр ефективно перешкоджає переміщенню клітин, частинок і макромолекул, таких як ліки. Через це традиційна система доставки ліків не може забезпечити адекватне відновлення клітинної структури та режими з'єднання, які мають вирішальне значення для функціональне відновлення нейродегенеративних захворювань.

Незважаючи на те, що ГЕБ необхідний для підтримки оптимального функціонування мозку та захисту від потенційно шкідливих речовин, він також ускладнює доставку ліків до тканин мозку, особливо при лікуванні раку мозку чи нейродегенеративних захворювань. Багато ефективних ліків для лікування цих станів не можуть подолати цей бар'єр та викликати необхідний терапевтичний ефект [124]. У свою чергу це значно знижує ефективність препаратів у лікуванні різноманітних нейродегенеративних, зокрема, які є причиненими онкогенезом.

Саме тому важливим завданням сучасної медичної науки є розробка методів подолання ГЕБ і підвищення проникнення лікарських засобів до мозкових тканин [63]. Однією з таких стратегій є використання нанотехнологій, які дозволяють наночастинкам проникати через ГЕБ за допомогою механізмів транспорту. Це дозволяє створити нові ліки та методи лікування, які є більш ефективними для лікування різних захворювань головного мозку. Використання нанотехнологій є перспективним напрямком, оскільки вони надають можливість для доставки лікарських засобів до мішеней у мозку та модулювання нейродегенеративних процесів з високою точністю та ефективністю.

Наночастинки полегшують транспортування терапевтичних речовин через ГЕБ, що гарантує, потрапляння препаратів точно в уражені частини мозку. НЧ також можуть бути розроблені для тривалого вивільнення, що забезпечує довготривалий терапевтичний ефект і зменшує необхідність у частих введеннях.

Наночастинки є невеликими молекулами (переважно <200 нм), що дозволяє їм легко проходити через ГЕБ. Окрім розміру, такі властивості, як заряд (особливо позитивний), відповідна функціональність поверхні, додавання націлюючих лігандів, таких як пептиди, які дозволяють проникати у клітини, створюють усі необхідні умови для успішного перетину ГЕБ наночастинками.

Нанотехнології змінюють та удоконують лікування та діагностику нейродегенеративних захворювань, взаємодіючи із специфічними ділянками мозку шляхом стимуляції та відповіді. Це робиться шляхом взаємодії наноматеріалів або обладнання з біологічними наносистемами на молекулярному рівні, що викликає фізіологічні відповіді. Для діагностики нейродегенеративних захворювань також можуть бути використані деякі магнітні наноматеріали як агенти візуалізації або нанозонди. Функціоналізовані наночастинки також діють як контрастні речовини для різних методів візуалізації, включаючи МРТ і ПЕТ. Дана функція дозволяє точно та швидко діагностувати захворювання на ранніх етапах. Крім того, наночастинки з можливостями біосенсору можуть виявляти специфічні біомаркери, пов'язані з нейродегенерацією, формуючи підґрунтя для раннього виявлення захворювань та їхнього моніторингу [183].

Нанотехнології мають великі перспективи в терапії мозку, оскільки вони захищають терапевтичний агент і дозволяють йому вивільнюватися протягом тривалого періоду часу. Застосування НЧ здатне модулювати виживання нейронів і покращення роботи синаптичних зв'язків, і це є багатообіцяючим терапевтичним підходом для багатьох нейродегенеративних захворювань [138].

Доставка ліків безпосередньо до нервової тканини залишається основною проблемою для лікування всіх нейродегенеративних захворювань. Завданням традиційних методів доставки ліків є забезпечення оптимальної концентрації препарату в ураженій ділянці. Розмір та багатофункціональні характеристики дозволяють наноматеріалам взаємодіяти на молекулярному рівні та доставляти ліки у потрібне місце. НЧ дозволяють створити унікальний наноносій, маркований необхідними селективними лігандами. Така сполука має здатність

зв'язуватися з цільовими клітинами або тканинами, щоб підвищити ефективність і зменшити токсичність лікарського засобу, який міститься в наноносії.

Наноматеріали також були функціоналізованими, з метою забезпечення тривалого та контрольованого вивільнення ліків, а також легко модифікуються, щоб подолати тверді фізіологічні перешкоди. Наноносії, включаючи полімерні, неорганічні та металеві наночастинки, продемонстрували значний потенціал для доставки різноманітних препаратів для лікування неврологічних розладів.

Враховуючи вищеописане, можна стверджувати, що у лікуванні нейродегенеративних розладів використання наночастинок є передовим і перспективним напрямком медичних досліджень.

Деякі наночастинки володіють внутрішніми антиоксидантними властивостями, борючись із окислювальним стресом, ключовим фактором багатьох захворювань, зокрема онкологічних [136]. У цьому контексті деякі наночастинки виявляються не лише ефективними носіями лікарських засобів, але й мають внутрішні антиоксидантні властивості, що підвищує їх терапевтичний потенціал. Ці наночастинки можуть бути побудовані таким чином, щоб вони містили внутрішні запаси або активні групи антиоксидантів, які мають здатність ефективно нейтралізувати вільні радикали та інші окислювальні сполуки, зменшуючи окислювальний стрес і його шкідливі наслідки для клітин організму. Такі наночастинки можуть відкрити нові шляхи лікування раку та інших патологічних станів, пов'язаних з підвищеним окислювальним стресом. Їхній потенційний вплив включає не лише доставку лікарських засобів до мішені, але й здатність знижувати окислювальний стрес безпосередньо на молекулярному рівні [192, 196]. Це робить їх особливо цікавими для подальшого вивчення та розвитку в якості нових методів лікування різних захворювань.

Тераностичні наночастинки поєднують діагностичні та терапевтичні функції. Ця інтеграція дозволяє в режимі реального часу відстежувати відповіді на лікування та полегшує коригування терапевтичних стратегій на основі спостережуваних результатів [197, 209].

Вивчення того, як наночастинки впливають на зміни імунної системи під час онкогенезу, є ще одною важливою та перспективною сферою сучасної наукової діяльності. Розвиток неопластичного процесу супроводжується значними змінами у імунній системі організму. Ці зміни часто виявляються пригніченням або гіперактивністю імунної відповіді. Така патологічна імунна відповідь має значний вплив на туморогенез, прогрес захворювання, метастазування та ефективність лікування [79, 90].

Наночастинки можуть змінити імунну відповідь на фоні розвитку та прогресування неопластичного ураження. Вони можуть підвищити протипухлинну імунну відповідь, зменшити імунне пригнічення та покращення ефективності імунотерапії.

Імунотерапія, яка включає інгібітори імунних контрольних точок, показала значні клінічні результати у лікуванні деяких форм раку [74, 124]. Проте, даний вид лікування також може викликати неспецифічну активацію імунної системи, що призводить до системної токсичності. Здійснено багато спроб створити імунотерапевтичні засоби з використанням наноматеріалів, щоб викликати специфічні протипухлинні імунні реакції. Більшість цих досліджень зосереджена на використанні наночастинок як засобів доставки антигенів або використанні наночастинок вірусного походження як вакцин проти пухлин. Обидва ці підходи базуються на штучно згенерованих антигенах, які часто характеризуються великою варіабельністю та обмеженістю за обсягом, для виклику протипухлинних імунних відповідей.

Останніми роками поява нанотехнологій відкрила нові перспективи у лікуванні раку, особливо варто відзначити роль металевих наночастинок у цьому інноваційному прогресі [76, 157, 158]. Важливість використання металевих наночастинок у лікуванні раку, зосереджуючись на їхніх унікальних властивостях і різноманітних застосуваннях [159].

Проведено безліч досліджень щодо срібних наночастинок (AgNPs) з метою їх потенційного застосування в різних біомедичних застосуваннях, зокрема в терапії раку. Властивості срібних наночастинок (AgNPs), такі як велике

співвідношення поверхні до об'єму, яке впливає на їх оптичні характеристики залежно від розміру, та потенційна здатність до боротьби з бактеріями, вже вивчені й визнані [37, 78, 103]. Згідно з дослідженнями *in vitro*, AgNPs можуть спричиняти смерть ракових клітин у молочних залозах, легенях, товсті кишці та печінці. AgNPs приводять до апоптозу, окисного стресу та пошкодження ДНК у ракових клітинах, що у свою чергу призводить до їх смерті [197]. Застосування AgNPs у лікуванні раку залишається предметом суперечок, що вимагає додаткових досліджень для отримання глибшого розуміння можливих переваг та недоліків. Одним із занепокоєнь є потенційна токсичність AgNPs, оскільки вони можуть накопичуватися в організмі та спричиняти пошкодження клітин, особливо в печінці та нирках. Крім того, розмір та форма AgNPs також можуть впливати на їх токсичність та ефективність. Менші AgNPs мають більшу ймовірність проникнення через клітинні мембрани та викликання цитотоксичності. AgNPs мають різноманітні цікаві біологічні властивості. Вони мають різноманітне застосування, включаючи біомедичні продукти. Крім того, передбачається подальше розширення їх терапевтичного застосування як антивірусних та протиропових препаратів [78, 103].

Наночастинки золота (AuNPs) дуже поширені в біомедичній галузі. AuNPs мають багато унікальних властивостей, таких як легкість синтезу, змінна розмірна гама, легкість модифікації поверхні, поверхневий плазмонний резонанс та поглинання рентгенів [31, 52, 107]. Це робить їх об'єктом уваги у багатьох сферах застосування, включаючи зростаючу галузь наномедицини, біосенсори, цільову доставку лікарських засобів, радіаційну терапію, фототермальну терапію, біомедичне зображення та діагностику та терапію раку.

Наностружки золота є одним із прикладів AuNPs, які мають високий рівень поглинання в близькій інфрачервоній спектральній області і можуть бути використані в термотерапії пухлин (гіпертермія), а також в цільовій терапії пухлин. Було помічено, використовуючи традиційні методи оцінки, що AuNRs мають унікальний вплив на життєздатність ракових клітин, при цьому маючи незначний ефект на нормальні клітини. Автори показали, що AuNRs

вивільнялися з лізосом ракових клітин, а потім транслокувалися в мітохондрії, спричиняючи оксидативний стрес через утворення активних форм кисню. З іншого боку, у нормальних клітинах було більше цілих лізосом, і тому AuNRs не вивільнялися в цитоплазму [115, 142, 156].

Залізо (Fe) є невід'ємною складовою живого організму, яке входить до складу багатьох залізовмісних білків та ферментів, таких як цитохром, пероксидаза, оксидаза, каталаза, гемоглобін, міоглобін та інші. Чим більше макроскопічне залізо подрібнюється, тим більша стає його поверхня і тим більш схильним воно стає до окиснення з утворенням оксидів (NPOFe), які діють як наночастинки заліза (NPF_e) [76, 157,]. Структурний склад багатьох макроорганізмів містить NPOFe, а в деяких бактеріях вони є продуктами синтезу. Фізичні, біологічні та фармакологічні властивості NPF_e та NPOFe залежать від їх розміру: більші частки краще поглинаються макрофагами, але менші мають тенденцію довше циркулювати в крові і добре проникати через стінку капілярів. Фізико-хімічні властивості NPOFe свідчать про потенційне використання їх у детоксикації біологічних рідин, антимікробній терапії, регенерації тканин тощо, проте їх якісно нові властивості визначають значну біодеградацію заліза з вивільненням його іонів. Тому біологічна активність або токсичний ефект цих наночастинок залежить від їх розміру та фізико-хімічного стану, що вимагає подальших досліджень [30, 159]. Антиоксидантні властивості металевих наночастинок є особливо цікавою і водночас найменш вивченою темою.

Незважаючи на деякі наукові дослідження щодо пошуку та синтезу сполук з антиоксидантною/антирадикальною дією, все ще існує потреба в додаткових експериментальних даних про антирадикальні властивості наночастинок металів, особливо нанодисперсій комбінації НЧ Ag, Au, Fe [1].

Нові та ширші дослідження можуть зробити наноматеріали важливою частиною сучасної медицини, відкриваючи нові можливості для точного та ефективного лікування хвороб [52, 58]. Використання металевих наночастинок у лікуванні раку представляє собою новий підхід у тактиці боротьби з цією складною хворобою. Унікальні властивості металевих наночастинок

відкривають безліч перспектив для розв'язання проблем, пов'язаних із онкогенезом.

З розвитком досліджень в галузі нанотехнологій, інтеграція металевих наночастинок у протоколи лікування раку стає багатообіцяючим напрямком для створення більш ефективних, цілеспрямованих та менш інвазивних втручань. У свою чергу це відкриває перспективи для покращення результатів лікування. Застосування металевих наночастинок може забезпечити не тільки ефективніші методи лікування, але й знизити обтяження для пацієнтів, зробивши терапію менш навантажувальною і більш персоналізованою.

Враховуючи переконливі позитивні результати застосування окремих класів металевих наночастинок, ми вирішили зосередити свою увагу на вивченні механізмів впливу їх комбінації.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Постановка досліду та об'єкт досліджень

Експериментальне дослідження було проведено на 150 безпородних статевозрілих білих щурах-самцях вагою 190-200 г, яких утримували в стандартних умовах віварію Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. Тварини перебували у спільному приміщенні, за температури 18-22 °С, мали вільний доступ до питної води та збалансованого стандартного кормового раціону *ad libitum*, відповідно до встановлених норм.

Усі маніпуляції з експериментальними тваринами виконувались згідно з вимог та правил "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей" (Страсбург, Франція, 1986) [59]. Під час виконання диєтаційної роботи були враховані основні положення "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах", затверджених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), а також основні постулати Закону України № 3447-IV "Про захист тварин від жорстокого поводження". Біоетична комісія Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України не виявила жодних порушень етичних стандартів під час виконання даного наукового дослідження (протокол № 75 від 01.11.2023).

Упродовж усього експериментального дослідження велось спотереження за загальним станом, виживанням і вагою піддослідних тварин. Показник летальності у групі тварин із змодельованим патологічним процесом не перевищував 4 %.

Дисертаційна робота виконана в рамках держбюджетної фундаментальної НДР Центральної науково-дослідної лабораторії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України "Імуногенетика

злюжкісного росту: вплив експресії гена BCL-2 на стан протипухлинного імунітету та за умов коригувального впливу наноматеріалів” (номер державної реєстрації 0119U002307), співвиконавцем якої є дисертантка.

Усі піддослідні тварини методом випадкової вибірки були розподілені на чотири окремі експериментальні групи: I – контрольна група (15 інтактних особин); II дослідна група – тварини із ДМГ-індукованою аденокарциномою товстої кишки *in situ* (80 особин); III група – тварини із змодельованим неопластичним ураженням товстої кишки, яким з метою корекції патологічного ураження вводили композицію НЧ металів Au/Ag/Fe (35 особин); IV група – 20 практично здорових тварин, яким також вводили композицію НЧ металів Au/Ag/Fe.

ДМГ-індукована аденокарцинома товстої кишки *in situ* була гістологічно підтверджена у всіх піддослідних тварин II групи через 30 тижнів введення канцерогену.

У поданій нижче таблиці 2.1 представлено розподіл піддослідних тварин за групами та термінами виведення їх з експерименту.

Таблиця 2.1 – Розподіл експериментальних тварин по групах

Групи експериментальних тварин	Кількість тварин
1. Інтактні тварини	15
2. Піддослідні щури з експериментально індукованою аденокарциномою товстої кишки <i>in situ</i>	80
3. Піддослідні щури з експериментально індукованою аденокарциномою товстої кишки <i>in situ</i> , яким після завершення моделювання неопластичного ураження вводили композицію НЧ металів Au/Ag/Fe	35
4. Тварини, яким вводили композицію НЧ металів Au/Ag/Fe	20
Всього:	150

Аденокарциному товстої кишки *in situ* моделювали з використанням N,N-диметилгідразину гідрохлориду (ДМГ) (Sigma-Aldrich Sp. z o.o., Японія, серія D161608). Дана модель є однією з найбільш широко використовуваних в експериментальній онкології та однією з найбільш схожих на спорадичний колоректальний рак у людини [148]. Канцероген попередньо розводили 0,9 % розчином натрію хлориду у співвідношенні 1:100. ДМГ вводили підшкірно у міжлопаткову ділянку з розрахунку 7,2 мг на кілограм маси тіла тварини (в перерахунку на діючу речовину) один раз на тиждень впродовж 30 тижнів. З метою імітації можливих ефектів стресу тваринам контрольної групи здійснювали підшкірні ін'єкції 0,1 мл ізотонічного фізіологічного розчину на 10 грам маси тіла тварини у міжлопаткову ділянку з тією самою частотою, як було вказано раніше.

Композиція НЧ Au/Ag/Fe, яка використовувалася в цьому дослідженні, розроблена в Інституті біологічної хімії ім. Ф. Д. Овчаренка НАН України. Початкова водна дисперсія НЧ срібла була отримана шляхом відновлення нітрату срібла (AgNO_3) за допомогою таніну (дубильної кислоти) у присутності карбонату калію (K_2CO_3). НЧ золота були синтезовані шляхом відновлення тетрахлораурату (III) кислоти ($\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) ($\geq 99,9\%$) на основі слідів металів, Sigma-Aldrich, США) за допомогою триосновного дегідрату цитрату натрію у присутності карбонату калію (K_2CO_3). НЧ заліза були отримані шляхом відновлення хлориду заліза (III) натрієм боргідридом.

Для створення композиції НЧ Au/Ag/Fe, використаної у цьому експерименті, розробниками було використане механічне змішування водних дисперсій НЧ срібла, золота та заліза. Також було проведено оцінку біобезпечності металевих НЧ, а також їх суміші. Оцінка включала в себе аналіз генотоксичності (за допомогою кометного аналізу), цитотоксичності (за допомогою МТТ-тесту), мутагенності (за допомогою Allium-тест) та імунотоксичності в *in vitro* тестах.

Використана композиція НЧ Au/Ag/Fe характеризувалась наступними властивостями:

- розмір НЧ склав: для Au – 30 нм, для Ag – 30 нм, для Fe – 40 нм;
- у 1 мл початкового водного розчину містилися такі концентрації металів:
Au – 3,1 мкг, Ag – 1,6 мг, Fe – 0,1 мг.

Експериментальним тваринам вводили водну дисперсію НЧ Au/Ag/Fe внутрішньошлунково один раз на добу впродовж 21 дня. Добова доза НЧ складала 0,842 мг срібла, 0,0526 мг заліза і 1,625 мікрограма золота на 1 кг маси тіла щура. Перед інтрагастральним введенням початкова водна суміш НЧ Au/Ag/Fe розбавлялася стерильною дистильованою водою у співвідношенні 1:10.

Усі маніпуляції із експериментальними тваринами (введення канцерогену, коригуючого середника, забір крові та зразків тканин для досліджень) здійснювалися у один і той же час доби та у спеціально відведеному приміщенні за температури повітря 18-20 °С.

Задля зручності представлення результатів та оскільки моделювання аденокарциноми товстої кишки *in situ* тривало 30 тижнів, а збір матеріалу проводився кожні 30 днів, експериментальний період і процес збору матеріалу були розділені на сім етапів (кожен етап відповідав 30-денному періоду експерименту). Для виведення тварин із експерименту використовували тіопенталовий наркоз (внутрішньоочеревинне введення 10 % тіопенталу натрію (50мг/кг) (Arterium, Україна) із подальшою декапітацією. Через 24 год після введення канцерогену у тварин, які отримували лише ДМГ, відбирали зразки крові та тканин. У експериментальних тварин, яким вводили НЧ металів, забір крові та фрагментів органу здійснювалося через 72 год після останнього введення НЧ.

З метою дослідження морфологічного стану кори великих півкуль (поля 1-2 парієтальної ділянки кори) отримані шматочки органу занурювали у відповідні фіксатори залежно від подальшого методу дослідження. У той же час у експериментальних тварин відбирали зразки крові для біохімічних досліджень.

2.2 Методи дослідження та їх обґрунтування

2.2.1 Морфологічні дослідження

Мікроскопічну та субмікроскопічну організацію кори головного мозку (соматосенсорної зони зокрема) піддослідних тварин вивчали з використанням загальноприйнятих гістологічних методик.

З метою вивчення особливостей морфологічної організації досліджуваного органу відбиралися зразки тканин кори головного мозку експериментальних тварин усіх груп. Усім тваринам проводилось попереднє зважування перед забором матеріалу. Фрагменти тканини поміщалися у 96 % спирт та 10 % нейтральний розчин формаліну з метою подальшої фіксації. Загальноприйняті методики було використано при подальшій обробці матеріалу та його заливці у парафінові блоки. Порізка матеріалу здійснювалася на роторному мікротомі AMR-400 4-5 мкм. Отримані зрізи забарвлювали гематоксиліном-еозином та за методом Ніссля із застосуванням толуїдинового синього [4].

Дослідження гістологічних препаратів проводилося із використанням світлового мікроскопа MICROmed SEO SCAN. Отримані результати фотодокументувались з використанням відеокамери Vision CCD Camera та системи для виведення зображень із гістологічних препаратів.

Для вивчення субмікроскопічних особливостей будови кори головного мозку шматочки органу відпрепарувували та поміщали у 2,5 % розчин глютаральдегіду, постфіксували 1 % розчином тетраокису осмію на фосфатному буфері. Опісля зразки тканин заливали у суміш епоксидної смоли з аралдитом, відповідно до стандартної схеми [4]. Ультратонкі зрізи, виготовлені на ультрамікротомі Ultratome LKB 4801 A (Bromma, Швеція) контрастували ураніацетатом, цитратом свинцю згідно методу Рейнольдса [4] та вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-125 К (Суми, Україна).

Морфометрія є важливим методом морфології, який дозволяє на високому рівні дати кількісну характеристику особливостей структурної організації органів, зокрема кори головного мозку в нормі. Це також дозволяє виявити особливості та динаміку перебігу пристосувально-компенсаторних та

деструктивно-дегенеративних процесів у головному мозку при ДМГ-індукованій аденокарциномі товстої кишки, а також за умов застосування композиції НЧ Au/Ag/Fe.

Морфометричні дослідження здійснювали у визначені терміни експерименту в препаратах забарвлених гематоксиліном та еозином, а також метиленовим синім, з використанням системи візуального аналізу гістологічних препаратів: світлового мікроскопа MICROmed SEO SCAN та відеокамери Vision CCD Camera з системою виводу гістологічних препаратів на екран монітора комп'ютера. Також у даній методиці використовували програми SEO ImageLabBio, Microsoft Excel та STATISTICA 10.0.

У соматосенсорних ділянках кори великих півкуль головного мозку у 3-5 шарах підраховували кількість незмінених нейронів та нейронів з змінами різного типу: гіперхромні, гіпохромні, різко гіперхромні, різко гіперхромні. Визначали індекс альтерації (розраховували як співвідношення деструктивно змінених нейронів до незмінених).

Описані вище класичні методи дають можливість вивчати структуру досліджуваного органу інтактних тварин та визначити особливості деструктивних та репаративних змін у корі піддослідних тварин із змодельованим неопластичним ураженням товстої кишки та за умов корекції в динаміці експерименту.

2.2.2 Оцінка порушень ноцицептивної чутливості

Функціональні порушення у роботі кори головного мозку тварин досліджувалися шляхом оцінки порогу ноцицептивної чутливості тестом «гарячої пластини» («hot plate»). Цей метод широко використовується у нейронауках з метою визначення чутливості тварин, як правило, гризунів, до болю. Він дозволяє оцінювати реакції тварин на супраспінальному рівні. Піддослідних тварин поміщали на попередньо нагріту до 55 °C плиту для подальшого спостереження за реакцією тварин на тепло. Важливо зазначити, що з метою отримання вірогідних результатів, температура повітря у кімнаті, де

проводиться дослід, повинна бути у діапазоні 18–20 °C [26]. За допомогою секундоміра визначали латентний період больової реакції (ЛПБР), тобто час від початку короткої експозиції на гарячій плиті (зазвичай лише декілька секунд) до першого підйому твариною лап та їхнього облизування, як реакцію на дискомфорт від гарячої поверхні [25, 26]. Після цього тварину одразу знімали із пластини. Для зведення до мінімуму ризиків отримання твариною опіків час реєстрації ЛПБР не перевищував від 30 до 60 с. Усі критерії або ж патерни, що характеризували реакцію піддослідної тварини на термічний подразник, можна розподілити на три категорії: реакції, пов'язані з обнюхуванням і пересуванням по поверхні, реакції на пошкоджуючі дії, які включають облизування передньої лапи, а також реакції уникання або втечі, які включають в себе підняття на задні лапи та стрибки. Важливо підкреслити, що підняття на задні лапи розглядається як окремий патологічний паттерн тривоги [26]. Лизання лапок розглядається як швидка реакція на теплові подразники, яка вказувала на величину болісного порогу. Стрибки, натомість, вказують на більш складну реакцію з певним затримкою та мали в собі емоційний компонент, пов'язаний із спробою уникнути болю. Варто зазначити, що згідно із даними наукових джерел, облизування задньої лапи вважається більш надійним показником реакції, ніж облизування передньої лапи, тому рекомендується використовувати його протягом усього ходу дослідження [25, 26].

Результати даного тесту сприяють розумінню функціональних порушень у піддослідних тварин та дають можливість дослідити вплив коригуючого середника на дані порушення.

2.2.3 Підготовка гомогенату тканин

У дослідженні використовували 10 % гомогенат тканини головного мозку. Для підготовки гомогенату, брали 100 мг тканини головного мозку і додавали 1 мл 0,9 % фізіологічного розчину. Кожен окремий зразок піддавали гомогенізації, використовуючи магнітний гомогенізатор Silent Crusher S з можливістю

регулювання швидкості до 75 000 обертів на хвилину. Отриманий гомогенат використовували для виконання різноманітних методик.

2.2.4 Дослідження активності процесів вільнорадикального окиснення

Наукові джерела вказують на те, що процеси вільнорадикального окиснення, які переважають над системою антиоксидантного захисту організму, можуть сприяти прискоренню та прогресуванню канцерогенезу. Тому важливим вважалось дослідження активності цих вільнорадикальних окислювальних процесів. Для оцінки проявів окисного стресу в тканинах головного мозку та товстої кишки проводили дослідження вмісту 8-ізопростану та концентрації таких показників перекисного окиснення, як: малоновий диальдегід (МДА), дієнові (ДК) та трієнові кон'югати (ТК), основи Шиффа (ОШ).

Визначення вмісту 8-ізопростану

Для визначення вмісту 8-ізопростанів (8-iso PGF₂ α) в гомогенатах тканин та зразках крові застосовувався імуноферментний метод, який базувався на використанні спеціальних діагностичних наборів реагентів, зокрема, 8-Isoprostane ELISA Kit # 516351 виробництва компанії Cayman Chemical (США).

Визначення концентрації МДА

Для дослідження використовувався 1 мл 10 % гомогенату тканини головного мозку або 0,5 мл сироватки крові піддослідних тварин, вода, 30 % розчин трихлороцтової кислоти, 5М соляна кислота та 0,8 % розчин тіобарбітурової кислоти [48]. Суть методу полягає у тому, що МДА вступає у реакцію із тіобарбітуровою кислотою за умов підвищеної температури, що у свою чергу призводить до утворення осаду. Осад, що утворився у результаті реакції, відділявся центрифугуванням із частотою 3000 об/хв, 40 хв. Надосадова рідина фотометрувалась з використанням спектрофотометра LabAnalyt SP-V1000 за довжиною хвилі 535 нм. Кількість МДА визначали у мкмоль/кг тканини (у гомогенатах головного мозку) та мкмоль/л (у сироватці крові).

Визначення концентрації ДК та ТК

Концентрацію ДК і ТК визначали за методикою, яка базується на тому, що гідропероксиди, екстраговані сумішшю гептан-ізопропілу, мають відповідний максимум поглинання ДК і ТК на довжині хвилі 232 і 280 нм [171]. Суть методики полягала в тому, що до сироватки крові об'ємом 0,2 мл, або до 0,4 мл 10 % гомогенату тканини головного мозку додавали суміш гептан-ізопропанолу (в співвідношенні 1:1) та струшували за допомогою лабораторного струшувача впродовж 15 хв. Після цього до кожної пробірки додали по 0,1 мл соляної кислоти (рН=2,0) та 2 мл гептану, інтенсивно перемішували, а після відстоювання і розшарування суміші протягом 30 хвилин відокремлювали верхній гептановий шар та визначали його оптичну щільність на спектрофотометрі Ulab 108UV при довжині хвилі 232 нм і 280 нм. У ролі контрольного зразка використовувалась проба із 0,2 мл дистильованої води.

Концентрацію ДК та ТК виражали в умовних одиницях на мілілітр (ум. од./мл) для сироватки крові та умовних одиницях на грам (ум. од./г) для гомогенату головного мозку.

Визначення концентрації основ Шиффа

Вміст основ Шиффа (ОШ) визначали за допомогою спектрофотометричного методу, основний принцип якого полягає в тому, що процес перекисного окиснення ліпідів супроводжується переорієнтацією подвійних зв'язків, що призводить до зміни їхніх оптичних характеристик [173]. Максимальний показник поглинання ОШ спостерігається при довжині хвилі у 400 нм.

2.2.5 Дослідження функціонального стану антиоксидантної системи

Оцінка ефективності функціонування системи антиоксидантного захисту при раку допомагає визначити, чи відбуваються порушення в рівновазі між продукцією вільних радикалів та антиоксидантним захистом в організмі, що має важливе значення для розвитку та прогресу онкологічних захворювань. Ефективність функціонування системи антиоксидантного захисту (АОЗ) оцінювали за змінами концентрацій та активностей каталази (Кат),

пероксидазної активності крові (ПАК), супероксиддисмутази (СОД), глутатіонпероксидази (ГП), глутатіонредуктази (ГР), концентрацій церулоплазміну (ЦП) та відновленого глутатіону (GSH).

Визначення концентрації ЦП

У кожен пробірку додавали по 0,1 мл сироватки. Для інактивації ферменту до контрольної пробірки додавали 1 мл 0,5 % розчину гідроксиламіну солянокислого. 8 мл розчину ацетатного буферу (рН = 5,5) та 1 мл 1 % п-фенілендіаміну додавали в усі пробірки. Пробірки витримували в термостаті при температурі 37 °С впродовж 60 хвилин. Потім до кожної пробірки, за винятком контролю, додавали по 1 мл гідроксиламіну солянокислого. Проби відтоювались впродовж 30 хв при температурі -4 °С, після чого визначали їхню оптичну щільність, у порівнянні з контролем, на спектрофотометрі спектрофотометрі LabAnalyt SP-V1000 при довжині хвилі 530 нм. Концентрація ЦП була пропорційною інтенсивності забарвлення досліджуваного зразка.

Визначення активності СОД

Активність ферменту СОД визначали шляхом розведення 1 мл 10 % гомогенату тканини мозку у 0,1 М фосфатному буфері з рН=7,4 [178]. Після цього виконували попередню обробку матеріалу, використовуючи хлороформ-спиртову суміш та K_2HPO_4 , після чого проводили центрифугування із швидкістю 12000 об/хв впродовж 15 хвилин за 4 °С. До 0,2 мл отриманого супернатанту додавали 1,3 мл 0,1 М фосфатного буферу з рН=8,3, 1 мл розчину нітротетразолію синього, 0,3 мл розчину феназинметасульфату та 2 мл розчину НАДН₂ (0,2 ммоль/л). Проби стабілізувались в темряві впродовж 10 хвилин з подальшим фотометруванням при $\lambda = 540$ нм на спектрофотометрі LabAnalyt SP-V1000 проти контрольних проб, до яких не додавали супернатант. У холосту пробу додавали 1,3 мл 0,1 М фосфатного буферу з рН=8,3, 1 мл розчину нітротетразолію синього, 0,3 мл розчину феназинметасульфату і 2 мл супернатанту. Активність ферменту розраховувалась в питомих одиницях на 1 мг дослідної тканини мозку.

Визначення каталазної активності

Для визначення активності Кат використовувався метод, що базується на здатності пероксиду водню утворювати стійкий забарвлений комплекс з молібдатом амонію [80].

Під час дослідження використовувалась сироватка крові та гомогенат тканини мозку піддослідних тварин. Для отримання тканинного матеріалу готували 10 % гомогенат тканини головного мозку на тріс-буфері з рН=7,8, молярна концентрація якого становила 0,05 моль/л. 0,1 мл сироватки або гомогенату додавали до 2 мл 0,03 % розчину пероксиду водню. Одночасно готували холосту пробу, в яку замість досліджуваного матеріалу вводили 0,1 мл дистильованої води. Після 10 хвилин реакцію зупиняли, додаючи 1 мл 4 % розчину молібдату амонію. Інтенсивність забарвлення вимірювали на спектрофотометрі LabAnalyt SP-V1000 при довжині хвилі 410 нм проти контрольної проби, в яку замість пероксиду водню додавали 2 мл води.

Активність каталази виражали у мкат/л у досліджуваній сироватці крові та у мкат/кг у гомогенатах тканини головного мозку.

Визначення концентрації GSH

Метод визначення концентрації ВГ базується на утворенні тіонітрофенільного аніону при взаємодії 5,5'-дитіобіс(2-нітробензойної) кислоти, відомої як реактив Елмана, з вільними SH-групами глутатіону. Кількість утвореного тіонітрофенільного аніону безпосередньо пропорційна кількості SH-груп в зразку [813].

Для визначення до 0,2 мл гомогенату мозку (розведеного в співвідношенні 1:4) додають 1,6 мл 3 % розчину перекису водню та 0,2 мл 25 % сульфосаліцилової кислоти. Після цього суміш центрифугують протягом 15 хв при 3000 обертів за хвилину, а потім до 0,5 мл отриманого центрифугату додають 2,5 мл 0,2 моль/л тріс-буферу з рН = 8,4 та 0,05 мл 0,04 % розчину реактиву Елмана. У контрольну пробірку, замість досліджуваного матеріалу, додавали 0,2 мл дистильованої води. Через 10 хвилин проби фотометрують на спектрофотометрі LabAnalyt SP-V1000 при 412 нм проти контрольної проби.

Концентрацію ВГ розраховували, використовуючи коефіцієнт молярної екстинкції для тіонітрофенільного аніону, який становить $11400 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$.

Визначення активності ГП

Для визначення активності ГП до 0,3 мл гомогенату мозку (розведеного в співвідношенні 1:4) додавали 0,5 мл тріс-буферу з $\text{pH} = 7,4$ (молярна концентрація – 0,25 моль/л), 0,1 мл ЕДТА (молярна концентрація 25 ммоль/л) та 0,1 мл азиду натрію (молярна концентрація 0,4 моль/л) [144]. Суміш інкубувалась впродовж 5 хв при кімнатній температурі, після чого додавалось 0,3 мл розчину ВГ (молярна концентрація 50 ммоль/л). Реакцію ініціювали додаванням 0,1 мл перекису водню (молярна концентрація 50 ммоль/л). Після 1 хв реакцію зупиняли додаванням 1 мл 10 % розчину метафосфорної кислоти. Суміш центрифугували, а в отриманому центрифугаті визначали кількість ВГ (при довжині хвилі 340 нм на спектрофотометрі LabAnalyt SP-V1000). Активність ферменту розраховували на основі різниці між екстинкцією ВГ в контрольній пробі (без перекису водню) та дослідній пробі, та виражали у ммольях на одиницю часу на одиницю ваги (ммоль/(хв·кг)).

Визначення активності глутатіонредуктази

Для визначення активності глутатіонредуктази (ГР) була використана кількість НАДФ·Н, яка витрачається у ферментативній реакції відновлення окисленого глутатіону [132]. Середовище для реакції містило наступні компоненти: 0,4 мл 0,25 моль/л тріс-буферу з $\text{pH}=7,4$, 0,1 мл 25 ммоль/л ЕДТА, 0,1 мл 7,5 ммоль/л НАДФ·Н, та 0,5 мл 8 ммоль/л окисленого глутатіону. Змішану реакційну суміш інкубували при температурі 37 °С впродовж 10 хв. Потім вносили 0,1 мл гомогенату мозку (розведеного в співвідношенні 1:10), і суміш знову інкубували ще 10 хв при температурі 37 °С. Реакцію зупиняли, додаючи 2,8 мл охолодженого метанолу. Паралельно готували контрольну пробу, в яку гомогенат тканини мозку вносили після додавання метанолу. Проби центрифугували, а в отриманому центрифугаті спектрофотометрично (при довжині хвилі 340 нм) визначали кількість НАДФ·Н. Ферментну активність розраховували на основі різниці між кількістю НАДФ·Н у контрольній та

дослідних пробах і виражали в мілімолях на одиницю часу на одиницю ваги (ммоль/(хв·кг)).

2.2.6 Методи оцінки хронічної ендотоксемії

Для оцінки проявів синдрому ендогенної інтоксикації, який закономірно супроводжує розвиток і прогресування неопластичного ураження товстої кишки визначали еритроцитарний індекс інтоксикації (ЕІ) та вміст середньомолекулярних пептидів (СМП), а також їх низько- та високомолекулярних фракцій.

Визначення ЕІ

ЕІ визначається за кількістю поглиненого барвника (у даному випадку, 0,025 % розчину метиленового синього) еритроцитами. Цей метод базується на припущенні, що мембрани еритроцитів, маючи здатність адсорбувати та пропускати забарвлені речовини, служать прототипом для всіх клітинних мембран організму і збільшення проникності їхніх мембран вказує на накопичення токсичних катаболітів і розвиток синдрому ендогенної ендотоксемії [119].

Для проведення аналізу в пробірку додавали 1 мл 3,8 % розчину цитрату натрію та 4 мл цільної крові, після чого еритроцити відділяли шляхом центрифугування впродовж 10 хв при 3000 обертів за хвилину. Сироватку видаляли, а 1 мл еритроцитарної маси переносили у пробірку із 3 мл 0,025 % розчину метиленового синього. Після цього розчин перемішували та інкубували впродовж 10-12 хв при кімнатній температурі. Далі зразок центрифугували протягом 10 хв при 3000 обертів за хвилину. Після чого відбирали надосадову рідину і вимірювали екстинцію при довжині хвилі 630 нм на спектрофотометрі Ulab 108UV проти контрольної проби (фізіологічний розчин) [112].

Визначення вмісту СМП

Ще одним показником ендогенної інтоксикації є вміст СМП у сироватці крові, зокрема їх низькомолекулярних (СМП₁) та високомолекулярних (СМП₂) фракцій. Цей метод включає в себе виділення розчинної фракції СМП та

подальшу спектрофотометричну оцінку, вимірюючи десятикратно розведену надосадову рідину при довжинах хвиль 254 нм (СМП₁, ум. од.) та 280 нм (СМП₂, ум. од.) за допомогою спектрофотометра Ulab 108UV. Також розраховували коефіцієнт середньомолекулярних пептидів (K_{СМП}) за допомогою такої формули: $K_{СМП} = СМП_2 / СМП_1$ [112].

Для проведення аналізу до 0,5 мл сироватки крові додають 4,5 мл 10 % розчину трихлороцтової кислоти. Наступне центрифугування проводиться при 3000 обертів за хвилину впродовж 30 хв. Виділену фракцію розводили дистильованою водою у співвідношенні 1:10 із подальшим визначенням оптичної щільності при довжинах хвиль 254 та 280 нм. Результати виражаються в одиницях, які чисельно відповідають значенням екстинкції.

2.2.7 Дослідження кількісного та якісного складу мікробіому товстої кишки

З метою аналізу кількісного та якісного складу мікробіоти товстого кишечника проводили лапаротомію, після чого відбирали зразки товстої кишки завдовжки 3 см за суворих стерильних умов. Вміст видаленої частини кишки було забрано за допомогою стерильного пінцету. Відібраний зразок матеріалу поміщався на стерильному вощеному папері, зважувався та поміщався у центрифужну мірну пробірку. Опісля до пробірки додавався стерильний фізіологічний розчин. Вміст пробірки ретельно розтирався стерильною скляною паличкою до отримання однорідної маси.

З отриманої суспензії були виконані послідовні десятикратні розведення у діапазоні від 10^{-2} до 10^{-11} . Спеціальним шпателем робилися висіви об'ємом 0,1 мл на тверді поживні середовища та 1 мл на рідкі поживні середовища. Культури мікроорганізмів вирощували в оптимальних температурних умовах на спеціальних поживних середовищах, підібраних відповідно до таксономічних характеристик відповідних видів [136]. У ході даного дослідження були використанні наступні поживні середовища:

- середовище Ендо – для визначення ентеробактерій;

- середовище Блаурока та лактоагар – для росту біфідо- і лактобактерій;
- середовище Тарро – для культивування стрептококів;
- фуразолідоно-твіновий агар – для диференціації та кількісного обліку мікрококів та коринебактерій;
- цукровий кров'яний МПА – для вивчення гемолітичних властивостей виділених бактерій та для вирощування анаеробів;
- жовтково-сольовий агар– для виявлення стафілококів;
- середовище Сабуро – для росту дріжджоподібних грибів роду *Candida*.

Після інкубації впродовж 24-96 годин (для факультативних анаеробів) або 5 діб (для облигатних анаеробів) проводився підрахунок кількості колоній, які виростили на середовищі. Кількість мікроорганізмів в 1 мл посівного матеріалу визначали шляхом підрахунку колонієутворюючих одиниць (КУО) з урахуванням розведення за формулою:

$$X=10 \times N \times M,$$

де X – це кількість КУО,

10 – постійний коефіцієнт при посіві 0,1 мл суспензії,

N – кількість колоній, M – розведення (в 10, 100, 1000 разів тощо).

Отримані результати виражалися у десяткових логарифмах (\log КУО/мл). Ідентифікацію виділених культур проводили, враховуючи їх морфологічні, тинкторіальні, культурні та біохімічні характеристики. Для аналізу стану мікробіоти товстої кишки використовувався індекс постійності (ІП) та частота зустрічання (P_i) виділених штамів [70].

2.2.8 Методи статистичного аналізу

Отриманий дані був піддані обробці за допомогою методу варіаційної статистики, використовуючи t -критерій Стюдента. Під час обробки визначали середні значення (M), похибки середньої арифметичної (m), коефіцієнти варіації та середні квадратичні відхилення. Вважали зміни статистично достовірними, якщо рівень значимості (p) був менший або дорівнював 0,05. У графіках та таблицях основної частини дисертації вказувався рівень значимості лише для

результатів, які були достовірними. Різниці між середніми значеннями вважали достовірними при вірогідності альтернативної гіпотези не менше, ніж 0,95.

Для проведення обчислень використовувалася комп'ютерна програма Microsoft Excel XP (USA). Усі отримані результати були піддані обробці за допомогою методу варіаційної статистики, використовуючи однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA за допомогою програми Originpro 7.5.

Таким чином, застосування різноманітних методів дослідження дозволило детально вивчити морфологічні (на мікроскопічному та субмікроскопічному рівнях) особливості структурної організації кори головного мозку піддослідних тварин, виявити структурні зміни у нейронах, компонентах мікроциркуляторного русла. Морфометричний аналіз структурних компонентів кори головного мозку піддослідних тварин дозволив встановити кількісні параметри специфічних змін досліджуваного органа, спричинені прогресуванням ДМГ-індукованої аденокарциноми товстої кишки *in situ*. За допомогою класичних методик було вивчено динаміку змін маркерів оксидативного стресу, ферментативної і неферментативної ланок АОС та індикаторів ендогенної інтоксикації як в умовах неопластичного ураження товстої кишки, так і при коригуючому впливі композиції НЧ Au/Ag/Fe.

РОЗДІЛ 3
МОРФОЛОГІЧНИЙ І ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН КОРИ ПІВКУЛЬ
ГОЛОВНОГО МОЗКУ, СТАН ПРООКСИДАНТНО-
АНТИОКСИДАНТНОЇ РІВНОВАГИ, БІОХІМІЧНІ ПАРАМЕТРИ
ЕНДОТОКСЕМІЇ, ВИДОВІ ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБІОМУ ТОВСТОЇ
КИШКИ БІЛИХ ЩУРІВ В НОРМІ

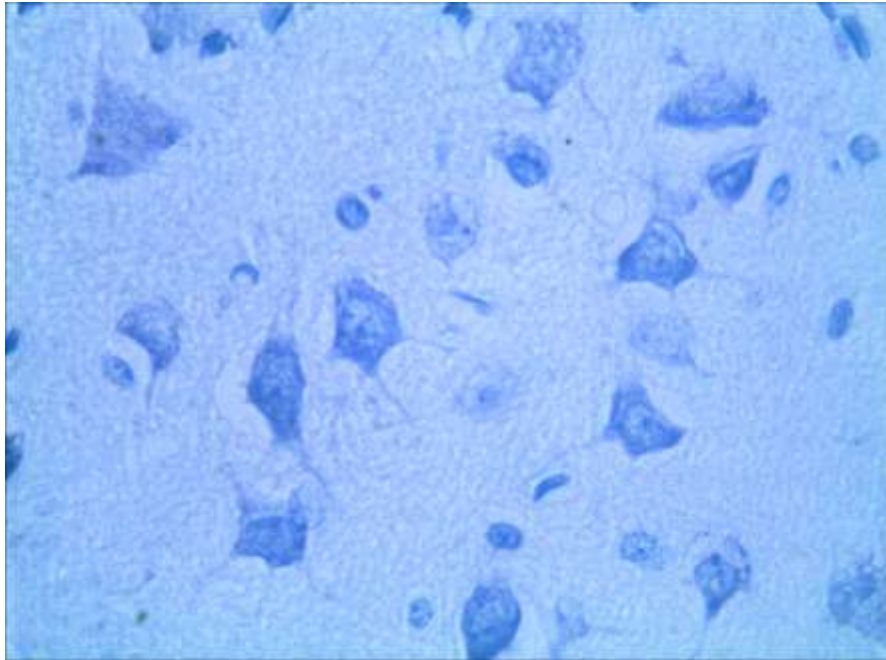
3.1 Особливості мікроскопічної і субмікроскопічної організації структурних компонентів кори головного мозку інтактних білих щурів та її морфометричні параметри

Структура кори півкуль великого мозку інтактних тварин була типовою для ссавців і не мала видових ознак. Цитоархітектоніка обох півкуль була ідентичною і відповідала шестишаровій будові: I – молекулярний шар, II – зовнішній зернистий шар, III – зовнішній пірамідний шар, IV – внутрішній зернистий шар, V – внутрішній пірамідний (гангліонарний) шар і VI – шар поліморфних клітин. Переважали пірамідні нейрони середніх розмірів, які чітко визначались у 3-му та 5-му шарах кори головного мозку.

При гістологічному аналізі зразків кори тварин інтактною групи встановлено, що в органі превалювали нейrocити з нормохромним забарвленням. У гістологічних препаратах кори, забарвлених за Нісслем, нейроплазма клітин проявляла середню інтенсивність забарвлення, у пірамідних нейrocитах також спостерігаються рівномірно розташовані грудки базофільної речовини. Ядра нейронів були великих розмірів, нормохромні, округлої форми. У клітинному ядрі нормохромних нейrocитів переважав еухроматин, виявлялось центрально розміщене чітко диференційоване ядереце (рис. 3.1).

Результати морфометричного аналізу структур кори головного мозку тварин контрольної групи встановили, що середні значення параметрів нейронів III шару становили: площа перикаріона – $(165,43 \pm 4,38)$ мкм², площа ядра –

($48,26 \pm 1,43$) μm^2 , площа нейроплазми – ($117,17 \pm 3,62$) μm^2 , у свою чергу ЯЦС становило $0,412 \pm 0,021$.



Умовні позначки: 1 – нормохромні нейроцити, 2 – нейропіль.

Рисунок 3.1 – Гістологічна організація кори півкуль великого мозку щура інтактної групи. Нормохромні нейроцити. Забарвлення за Нісслем.

Збільшення: $\times 400$

Середні показники параметрів нормохромних нейроцитів нейронів V шару кори великих півкуль головного мозку щурів інтактної групи були наступними: площа перикаріона – ($198,32 \pm 4,96$) μm^2 , площа ядра – ($52,81 \pm 1,32$) μm^2 , а площа нейроплазми – ($145,51 \pm 3,64$) μm^2 . ЯЦС нормохромного нейроцита становив $0,363 \pm 0,009$.

У досліджуваній ділянці кори головного мозку інтактних щурів було також виявлено поодинокі помірно гіпохромні нейроцити, які містили просвітлену цитоплазму із слабо-забарвленими грудками базофільної речовини, краще виреженими у ділянці ядра. Ядро таких нейронів було округлої форми, дещо набрякле, оточене добре контурованою нуклеоломою, містило добре виражене ядрце.

Гіпохромні нейроти ки кори головного мозку інтактних тварин характеризувалися наступними морфометричними параметрами: середня площа перикаріона – $(255,97 \pm 6,40)$ мкм², середня площа ядра – $(50,34 \pm 1,26)$ мкм², середня площа нейроплазми – $(205,63 \pm 5,14)$ мкм², ЯЦС у свою чергу становив $0,4245 \pm 0,006$.

Також під час гістологічного дослідження структурних особливостей кори великих півкуль інтактних тварин зустрічались поодинокі гіперхромні нервові клітини. Характерною ознакою цих клітин була наявність великої кількості добре забарвлених грудок базофільної речовини – тілець Ніссля. Ядро цих нейронів було правильної, округлої форми, інтенсивного забарвлення, містило нечітко диференційоване ядрце.

У ході морфометричного дослідження нейротитів V шару кори великих півкуль головного мозку інтактних щурів встановлено, що середнє значення площі гіперхромного нейротита становило $(169,81 \pm 4,24)$ мкм², середня площа ядра – $(54,35 \pm 1,36)$ мкм², середня площа нейроплазми – $(115,46 \pm 2,89)$ мкм², як результат ядерно-цитоплазматичне співвідношення становило $0,471 \pm 0,012$.

Підраховувавши кількість нормохромних, гіпер- та гіпохромних нейротитів соматосенсорної ділянки кори великих півкуль головного мозку інтактних тварин було вираховано індекс їх альтерації, що становив $0,0253 \pm 0,0010$.

У корі великих півкуль тварин контрольної групи також виявлялися невеликі, округлі клітини нейроглії і гемокапіляри соматичного типу.

Кровоносні капіляри мали неширокі просвіти, заповнені форменими елементами крові, що утворені тонкою стінкою, вистелені ендотеліоцитами, які лежать на тонкій суцільній базальній мембрані. У розчепленнях базальної мембрани або за межами гемокапіляра виявлялися перицити.

Для більш деталізованого та глибшого розуміння будови соматосенсорної зони кори головного мозку інтактних тварин було проведено її дослідження на ультраструктурному рівні. Субмікроскопічне вивчення тканин піддослідного

органу тварин контрольної групи показало, що її структурна організація була типовою, без видоспецифічних особливостей.

При вивченні ультратонких зрізів тканини кори головного мозку інтактних тварин на електронно-мікроскопічному рівні встановлено чіткі межі тіл нейронів та клітин глії із добре контурованими відростками, структуровані компоненти гемокапілярів.

Нормохромні нейрцити переважно мали велике, центрально розміщене електронно-прозоре ядро округлої форми, нейроплазма середньої електронної щільності, з чітко структурованими органелами синтетичного та енергетичного апаратів. Ядра нейронів мали чітко контуровану каріолему, яка у свою чергу складалась із двох мембран із вузьким та рівномірним перинуклеарним простором. Внутрішня мембрана нуклеолеми рівна, однорідна. Зовнішня мембрана дещо хвиляста, з'єднувалась із внутрішньою у ділянці чітких ядерних пор. Каріоплазма містила переважно дифузно розподілений електронно-світлий еухроматин та окремі невеликі грудочки гетерохроматину, що розміщувався переважно поблизу ядерця. Ядерця нейронів мали чіткі контури, осмофільні ділянки із невеликими ділянками просвітлення, гранулярний та фібрилярний компоненти.

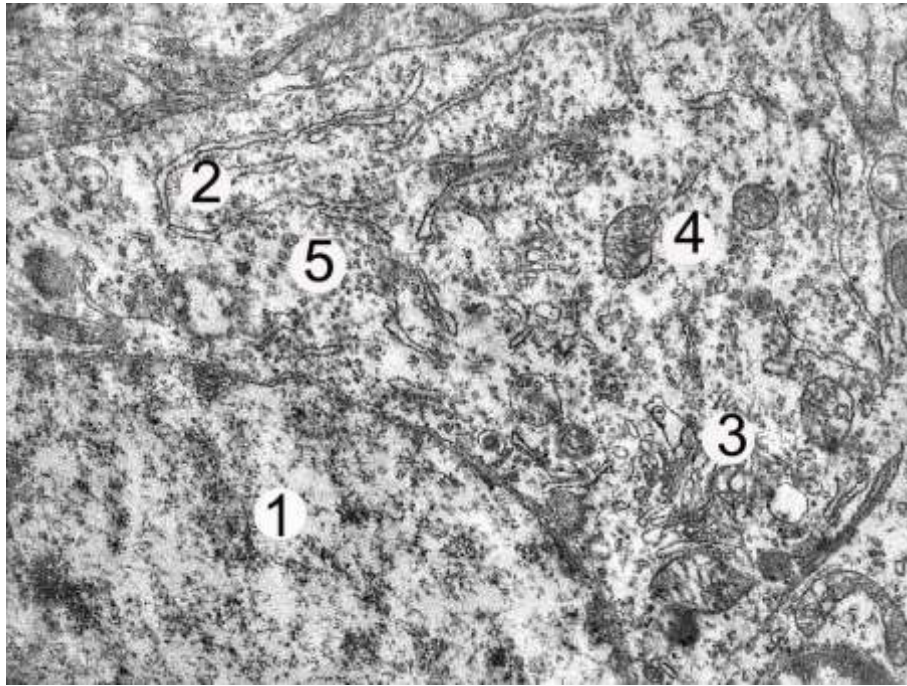
До органел спеціального призначення нервових клітин відноситься гранулярна ендоплазматична сітка (ГЕС). Вона утворена паралельно локалізованими каналцями вузької форми, які з'єднуються між собою системою анастомозів. У свою чергу каналці гранулярної ендоплазматичної сітки утворюють базофільні гранули – так званий тигроїд або ж тільця Ніссля.

Нейроплазма нейронів інтактних тварин містила велику кількість рибосом, розміщених на зовнішній мембрані каналців ГЕС. Вони локалізувались у цитоплазмі нерівномірно. Також спостерігалась наявність великої кількості вільних рибосом, які у деяких випадках формували невеликі групи – полісоми.

Мітохондрії різнилися за формою та розмірами, були нерівномірно розподілені у клітині. Найчастіше ці клітини мали округлу або овальну форми із переважно електроннопрозорим рівномірним мітохондріальним матриксом.

Характерною особливістю цих клітин є наявність зовнішньої гладкої мембрани та внутрішньої, складчастої, що утворює добре виражені кристи.

Субмікроскопічно також виявлено елементи комплексу Гольджі – дископодібні цистерни формують диктіосоми, множинні мікропухирці та вакуолі (рис. 3.2).



Умовні позначки: 1 – фрагмент ядра, 2 – каналці гранулярної ендоплазматичної сітки, 3 – цистерни комплексу Гольджі, 4 – мітохондрії, 5 – полісоми.

Рисунок 3.2 – Субмікроскопічна організація нейрона кори головного мозку тварини інтактної групи. Збільшення: x 12 000

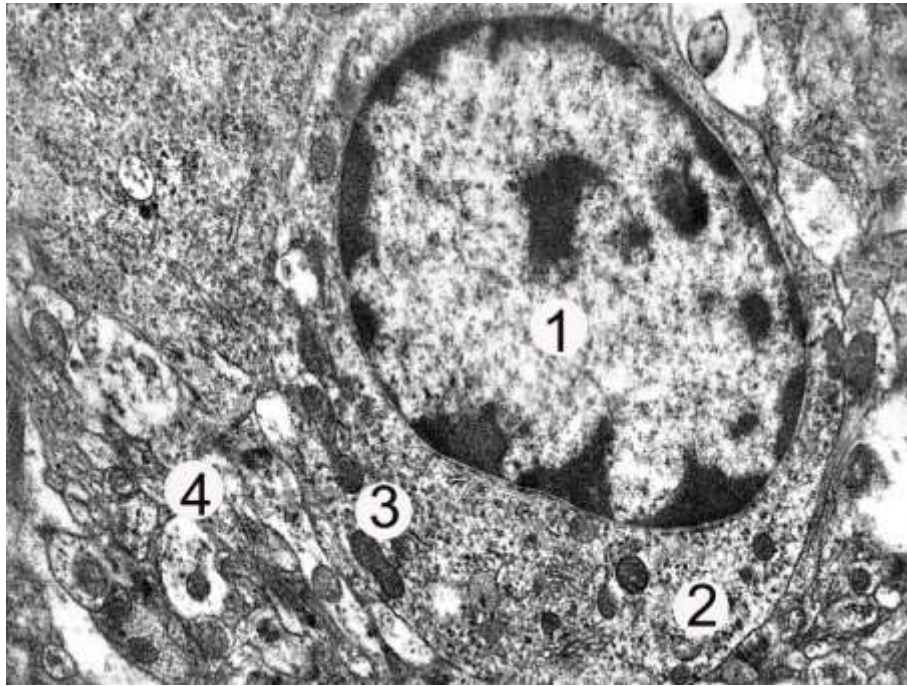
Субмікроскопічне дослідження гліальних елементів кори великих півкуль інтактних тварин показало, що часто нейрони були оточені олігодентроцитами, які виконували функцію клітин-сателітів. Це клітини з електроннощільним цитоплазматичним матриксом та невеликою кількістю відростків. Ядра розміщені переважно ексцентрично, овальної форми, подекуди із ділянками нерівностей – неглибокими інвагінаціями. Їхня каріоплазма гомогенна, осмофільна із елементами гранулярних скупчень хроматину, які розміщувалися

переважно ближче до рівної каріолеми. Характерною особливістю олігодендроцитів є менша площа нейроплазми у порівнянні із головними нейронами та слабо розвинені органели загального призначення. Цистерни ГЕС представлені вузькими каналцями, комплекс Гольджі розміщується поблизу ядра, утворений невеликими цистернами та пухирцями. Мітохондрії округлої форми та невеликих розмірів, містили електронноосвітлий матрикс та невелику кількість крист. У цитоплазмі олігодендроцитів була наявна велика кількість вільних рибосом, а також полісом.

Також у ході електронно-мікроскопічного дослідження клітин нейроглії кори головного мозку щурів контрольної групи виявлено астроцити – клітини з ядром округлої або ж овальної форми, гомогенною каріоплазмою, частково конденсованим хроматином, невеликим ядерцем із невеликою кількістю просвітлених ділянок. Для даного різновиду гліальних клітин характерною ознакою була електронноосвітла цитоплазма із невеликою кількістю органел. Синтетичний апарат слабо розвинений: гранулярна ендоплазматична сітка утворена невеликою кількістю коротких цистерн; комплекс Гольджі – незначною кількістю цистерн, трубочок та міхурців. У цитоплазмі розміщувались поодинокі вільні рибосоми. Мітохондрії невеликих розмірів містили електронноосвітлий матрикс та невелику кількість крист (рис. 3.3).

У переважній більшості астроцити розміщувалися поблизу гемокапілярів кори головного мозку інтактних тварин. Це судини соматичного типу із неширокими просвітами правильної форми, із просвітом, заповненим форменими елементами крові. Стінка капілярів утворена щільно з'єднаними між собою ендотеліальними клітинами, які мали типову будову: плоску та тонку форму, неширокі цитоплазматичні відростки та ядро подовгастої форми із рівною каріолемою, яка не утворювала інвагінації. У каріолемі виявлені невеликих розмірів, компактні ядерця. Цитоплазма цих клітин містила помірно розвинені органели, чисельні вакуолі, мікропіноцитозні пухирці. Гранулярна ендоплазматична сітка ендотеліальних клітин була представлена поодинокими короткими, неширокими каналцями. Комплекс Гольджі

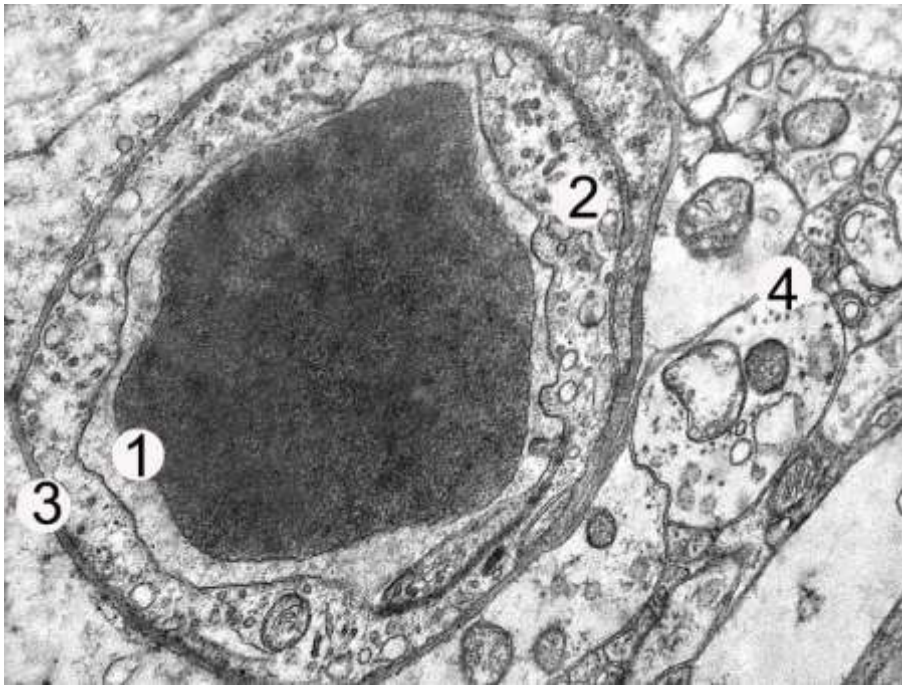
невеликих розмірів. Мітохондрії округлої форми, із помірно електроннощільним матриксом. Люменальна поверхня ендотеліоцитів, що повернена до току крові, була нерівною із мікрворсинками. В цитоплазмі містилися мікропіноцитозні пухирці та кавеоли, що вказує на активний трансендотеліальний транспорт. Базальна мембрана мала форму тонкої і рівної пластинки (рис. 3.4).



Умовні позначки: 1 – ядро, 2 – цитоплазма, 3 – мітохондрії, 4 – нейрофілі.

Рисунок 3.3 – Субмікроскопічна організація астроцита кори головного мозку тварини інтактної групи. Збільшення: x 12 000

Таким чином, проаналізувавши зразки тканин досліджуваних ділянок головного мозку інтактних піддослідних тварин, можна стверджувати, що її будова на світлооптичному і електронномікроскопічному рівнях, а також морфометричні показники мали загальні закономірності структурної організації, які притаманні іншим видам тварин та організму людини.



Умовні позначки: 1 – неширокий просвіт з еритроцитом, 2 – цитоплазматична ділянка з кавеолами та мікропухирцями, 3 – базальна мембрана, 4 – нейроніпіль.

Рисунок 3.4 – Ультраструктурний стан гемокапіляра в корі великого мозку тварини інтактної групи. Збільшення: x 12 000

Результати гістологічного та морфометричного досліджень кори півкуль головного мозку тварин інтактної групи слугують як референтні показники порівняння для подальшого з'ясування та порівняння зі змінами, які розвиваються у досліджуваному органі в динаміці змодельованого неопластичного ураження.

3.2 Оцінка ноцицептивної чутливості

Для встановлення порогу больової чутливості у тварин контрольної групи усі тварини були протестовані на ноцицептивну реактивність в тесті «hot plate». Встановлено, що основним паттерном латентний період больової реакції (ЛПБР) у тварин даної групи було підняття та облизування передніх лап із гарячої поверхні. Встановлений час ЛПБР у піддослідних інтактних тварин

практично не відрізнявся та становив ($11,2 \pm 0,03$) с. Вищенаведене доводить, що функціональна активність кори півкуль головного мозку практично здорових тварин була у межах фізіологічної норми.

3.3 Біохімічні маркери прооксидантно-антиоксидантної рівноваги, біологічні параметри ендотоксемії у тварин контрольної групи

Для проведення аналізу основних показників крові піддослідних тварин, що характерні для білих щурів і вказують на їхній нормальний фізіологічний стан, а також з метою подальшого порівняння цих параметрів з аналогічними показниками у експериментальних тварин з індукованим неопластичним ураженням товстої кишки, ми провели оцінку біологічних факторів розвитку оксидативного стресу, показників прооксидантно-антиоксидантного балансу, маркерів ендотоксемії.

У сучасних дослідженнях вивчення оксидативного стресу в організмі включає використання F2-ізопростанів, зокрема 8-ізопростагландину F2 α (8-ізо-PGF2 α), як золотого стандарту. Вважається, що 8-ізопростан є одним із найбільш специфічних біомаркерів, які дозволяють оцінювати рівень продукції вільних радикалів з високим рівнем точності та достовірності результатів дослідження. Рівні 8-ізопростану є важливими показниками для визначення рівня окисного стресу *in vitro* [55, 63, 89]. Саме тому важливим етапом даного дослідження було визначення даного показника у нормі. Встановлено, що у сироватці крові тварин інтактної групи вміст 8-ізопростану становив ($31,18 \pm 0,80$) пг/мл, а у гомогенаті головного мозку – ($68,4 \pm 1,52$) пг/мл (табл. 3.1).

Концентрація ТБК-активних продуктів у гомогенаті шоловного мозку становила ($2,91 \pm 0,04$) мкмоль/кг. Рівні продуктів пероксидного окиснення ДК та ТК сягнули наступних показників відповідно: ($3,11 \pm 0,02$) мкмоль/кг та ($2,99 \pm 0,02$) мкмоль/кг у гомогенаті тканини головного мозку. Вимірювання продуктів ліпідної пероксидації, таких як МДА, ДК та ТК, є надзвичайно важливим для оцінки оксидативного стресу в організмі, вказати на ступінь

пошкодження клітинних структур у тканинах. Ще одним критерієм оцінки прооксидантно-антиоксидантного статусу було визначення рівня концентрації ОШ у гомогенаті головного мозку, що становило $(3,41 \pm 0,02)$ ум.од/г (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Показники біомаркерів окислювального стресу білих щурів в нормі ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група
8-ізопростани, пг/мл	$31,18 \pm 0,80$
МДА, мкмоль/кг (кора ГМ)	$2,91 \pm 0,04$
ДК, ум.од/г (кора ГМ)	$3,11 \pm 0,02$
ТК, ум.од/г (кора ГМ)	$2,99 \pm 0,02$
ОШ, ум.од/г (кора ГМ)	$3,41 \pm 0,02$

Стан АОС був оцінений шляхом визначення активності таких ферментів, як, Кат, СОД, ЦП, ГП, ГР, а також вимірювання концентрації GSH та визначення ПАК, використовуючи стандартні методи оцінки.

Важливо було дослідити активність Кат та рівень ПАК у нормі, так як вони є одними із основних факторів захисту від окисного стресу. Ці сполуки дезактивують перекис водню та захищають клітини від негативного впливу агресивного супероксид-аніон радикалу. Дослідження виявило, що концентрація Кат та активність ПАК в сироватці крові становить $(0,56 \pm 0,003)$ мкат/л та $(4,127 \pm 0,139)$ мкмоль/(хв×л) відповідно. Активність Кат у гомогенаті тканини головного мозку становила $(0,645 \pm 0,005)$ мкат/кг. Активність СОД в гомогенаті кори головного мозку в нормі складала $(1,28 \pm 0,04)$ ум.од/мг. ЦП – мідьвмісний білок, якому притаманні ферментативні властивостями. Вміст ЦП у сироватці крові інтактних тварин становив $(1,36 \pm 0,02)$ мг/л (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Показники стану прооксидантно-антиоксидантної рівноваги білих щурів в нормі ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група
Кат, мкат/л	$31,18 \pm 0,80$
Кат, мкат/кг (кора ГМ)	$2,91 \pm 0,04$
ПАК, мкмоль/(хв×л)	$3,11 \pm 0,02$
СОД, ум.од/мг (кора ГМ)	$1,28 \pm 0,04$
ЦП, мг/л	$1,36 \pm 0,02$

Ще одним важливим компонентом антиоксидантного захисту є глутатіон-залежна ланка. Для оцінки її функціонування було визначено активність двох ферментів ГП та ГР, а також GSH (неферментний компонент) у гомогенаті тканини головного мозку. Активність ГП становила ($0,624 \pm 0,007$) ммоль/(хв×кг), активність ГР – ($0,523 \pm 0,007$) ммоль/(хв×кг), концентрація GSH складала ($2,15 \pm 0,04$) ммоль/г (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Рівні антиоксидантів у гомогенатах головного мозку інтактних тварин: активність антиоксидантних ферментів ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група
ГП, ммоль/(хв×кг) (кора ГМ)	$0,624 \pm 0,007$
ГР, ммоль/(хв×кг) (кора ГМ)	$0,523 \pm 0,007$
GSH, ммоль/г (кора ГМ)	$2,15 \pm 0,04$

Оцінка рівня ендотоксемії у тварин контрольної групи встановила, що рівні основних її показників, а саме ЕП, низькомолекулярних (СМП₁) та високомолекулярних (СМП₂) фракцій СМП, не перевищували фізіологічну норму. У сироватці крові інтактних тварин ЕП становив ($41,0 \pm 1,03$) %, вміст СМП₁ – ($0,54 \pm 0,03$) ум. од.; СМП₂ – ($0,52 \pm 0,03$) ум. од., а Ксмп – $0,92 \pm 0,02$ (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 – Показники ендогенної інтоксикації білих щурів в нормі (M ± m)

Показник	Контрольна група
ЕП, %	41,0 ± 1,03
СМП ₁ , ум. од.	0,54 ± 0,03
СМП ₂ , ум. од.	0,52 ± 0,03
К _{СМП}	0,92 ± 0,02

Отримана інформація сформувала уявлення про вміст і активність біохімічних маркерів оксидативного стресу, стан прооксидантно-антиоксидантної системи та показники ендотоксемії у тварин інтактної групи. У подальшому це дозволить використовувати отримані дані як контрольні для порівняння та встановлення вираженості змін аналогічних показників у тварин інших дослідних груп.

3.4 Дослідження кількісного та якісного складу мікробіому товстої кишки тварин інтактної групи

Склад мікробіоти товстого кишечника білих щурів включає якісні та кількісні характеристики мікроорганізмів, які населяють цю ділянку. Це включає в себе видовий склад бактерій, грибів та інших мікроорганізмів, які присутні у даному біомі. Якісний склад вказує на види мікроорганізмів та їхні функції в екосистемі товстого кишечника. Кількісний склад передбачає визначення кількості кожного виду або групи мікроорганізмів на одиницю об'єму чи ваги.

У результаті дослідження мікробіому товстого кишечника інтактних тварин було виділено облигатно-анаеробних, факультативно-анаеробних та мікроаерофільних мікроорганізмів, а також дріжджоподібні гриби (табл. 3.5).

Бактеріологічне дослідження мікробіому товстої кишки в інтактній групі тварин включає в себе аналіз різноманітних видів бактерій, серед яких особливу

увагу приділяють облигатно-анаеробним, таким як *Bifidobacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.* та умовно-патогенним кокам.

Таблиця 3.5 – Стан мікробіоти товстого кишечника інтактних тварин

Мікроорганізм	Щільність колонізації, log КУО/мл	Частота зустрічання, %	Індекс постійності, %
Облігатно-анаеробні бактерії			
<i>Bifidobacterium spp.</i>	$(8,02 \pm 0,79) \times 10^7$	90	11,54
<i>Bacteroides spp.</i>	$(7,74 \pm 0,74) \times 10^{10}$	100	12,82
<i>Clostridium spp.</i>	$(2,65 \pm 0,07) \times 10^3$	50	6,21
Умовно-патогенні коки	$(6,05 \pm 0,29) \times 10^7$	70	8,97
Мікроаерофільні бактерії			
<i>Lactobacillus spp.</i>	$(7,44 \pm 0,75) \times 10^7$	90	11,54
Факультативно-анаеробні бактерії			
<i>E. coli</i> з нормальними ферментативними властивостями	$(5,51 \pm 0,23) \times 10^6$	100	12,82
<i>E. coli</i> зі зміненими ферментативними властивостями	$(2,23 \pm 0,25) \times 10^2$	100	12,82
Умовно-патогенні грамнегативні палички	$(1,48 \pm 0,09) \times 10^2$	50	6,42
<i>Staphylococcus spp.</i>	$(2,77 \pm 0,19) \times 10^4$	100	14,1
Дріжджоподібні гриби			
<i>Candida spp</i>	$(1,47 \pm 0,09) \times 10^2$	2,56	20

Bifidobacterium spp. виявлено зі щільністю колонізації $(8,02 \pm 0,79) \log$ КУО/мл. Частота їх зустрічання склала 90 %, а індекс постійності досяг 11,54 %. Це вказує на високу присутність цих бактерій у мікробіомі товстої кишки тварин даної групи.

Bacteroides spp. також виявлено з високою щільністю колонізації – $(7,74 \pm 0,74) \log$ КУО/мл, із частотою зустрічання 100 % та індексом постійності

12,82 %. Це свідчить про те, що ці бактерії наявні у всіх зразках, що досліджувалися, з високою стійкістю та чисельністю.

Clostridium spp., хоча виявлені з меншою щільністю колонізації ($2,65 \pm 0,07$) log КУО/мл, виявлені у половині випадків (частота 50%) з індексом постійності 6,21 %. Це вказує на меншу розповсюдженість цих бактерій у мікробіоті, але з певною стабільністю.

Умовно-патогенні коки виявлені з щільністю колонізації ($6,05 \pm 0,29$) log КУО/мл, з частотою зустрічання 70% та індексом постійності 8,97 %. Ці бактерії можуть відігравати різні ролі в мікробіоті, враховуючи їх умовно-патогенний статус.

Ще одною групою мікроорганізмів, яка була висіяна у ході дослідження мікробіому товстої кишки інтактних тварин були представники мікроаерофільних бактерій – *Lactobacillus spp.*. Ці бактерії відіграють важливу роль у забезпеченні гомеостазу організму тварин, оскільки вони сприяють підтриманню нормального функціонування травної системи, стимулюють імунітет, а також конкурують з патогенними мікроорганізмами. Були виявлені з щільністю колонізації ($7,44 \pm 0,75$) log КУО/мл. Їхня частота зустрічання становила 90 %, а індекс постійності склав 11,54 %. Ці дані вказують на високу присутність цих бактерій у мікробіомі товстої кишки тварин даної групи.

Мікробіологічне дослідження також встановило, що до складу мікробіому товстого кишечника тварин інтактною групи входили факультативно-анаеробні бактерій, а також гриби.

Встановлено, що у мікробіомі товстої кишки тварин контрольної групи кількість *E. coli* зі звичайними ферментативними характеристиками була удвічі більшою за кількість *E. coli* зі зміненими ферментативними властивостями. Також, не виявлено наявності культур, які виявляли б гемолітичні властивості. *E. coli* з нормальними ферментативними властивостями виявлені зі щільністю колонізації ($5,51 \pm 0,23$) log КУО/мл, частота зустрічання 100 %, індекс постійності 12,82 %. *E. coli* зі зміненими ферментативними властивостями

виявлялися з меншою щільністю колонізації ($2,23 \pm 0,25$) log КУО/мл, але з такою ж частотою зустрічання та індексом постійності.

Умовно-патогенні грамнегативні палички виявлені з щільністю колонізації ($1,48 \pm 0,09$) log КУО/мл, з частотою зустрічання 50% та індексом постійності 6,42 %. Це свідчить про те, що ці бактерії присутні у мікробіомі товстої кишки з меншою розповсюдженістю, але з певною стабільністю.

Staphylococcus spp. також виявлені зі щільністю колонізації ($2,77 \pm 0,19$) log КУО/мл, частотою зустрічання 100 % та високим індексом постійності 14,1 %. Ці дані свідчать про широке поширення цих бактерій у піддослідних тварин.

Крім того, виділено представників дріжджеподібних грибів *Candida spp.* з щільністю колонізації ($1,47 \pm 0,09$) log КУО/мл, але з низькою частотою зустрічання 2,56 % та невисоким індексом постійності 20 %.

Отримані дані щодо кількісного та якісного складу облигатно-анаеробних бактерій у мікробіоті товстої кишки тварин інтактної групи вказують на значну різноманітність видів. Ця інформація є важливою для розуміння балансу мікробіому та його можливого впливу на здоров'я та функціонування організму тварин. Дослідження цих параметрів у нормі може допомогти в розумінні ролі змін мікробіоти товстого кишечника білих щурів при змодельованому онкогенезі, та її вплив на гомеостаз та функціонування організму, зокрема центральної нервової системи.

Результати даного розділу викладені у наукових публікаціях автора [6, 7, 8, 9, 94, 95, 96, 166, 167].

РОЗДІЛ 4
СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ СОМАТОСЕНСОРНОЇ
ДІЛЯНКИ КОРИ ПІВКУЛЬ ВЕЛИКОГО МОЗКУ, МЕТАБОЛІЧНІ
РОЗЛАДИ ТА ЗМІНИ ЯКІСНОГО І КІЛЬКІСНОГО СКЛАДУ
МІКРОБІОМУ ТОВСТОЇ КИШКИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ
ОНКОГЕНЕЗИ

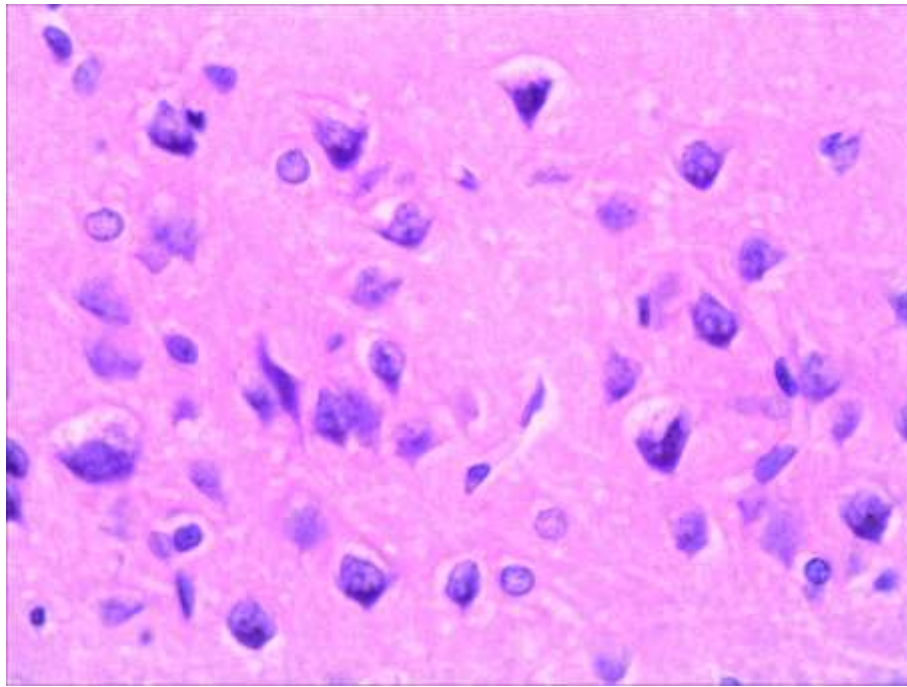
4.1 Структурний стан нейронів кори півкуль великого мозку за умов індукованого онкогенезу

Оскільки моделювання аденокарциноми *in situ* товстої кишки тривало 30 тижнів, а забір матеріалу проводився кожні 30 днів, терміни експерименту та процес забору матеріалу були розділені на 7 етапів (кожен етап відповідав 30 дням експерименту) для зручності представлення результатів.

Проведені гістологічні дослідження кори головного мозку тварин з ДМГ-індукованою аденокарциномою товстої кишки *in situ* впродовж перших трьох місяців експерименту (0-90 днів) виявили помірні зміни структурної організації порівняно з контрольною групою тварин.

Після 30 днів моделювання ДМГ-індукованої аденокарциноми товстої кишки *in situ* шари нейронів кори головного мозку піддослідних тварин залишалися впорядкованими. Так як і в контрольній групі превалювали середніх розмірів пірамідні нейрони, які добре візуалізувались у 3-му та 5-му шарах кори головного мозку.

Більшість нейронів були правильної форми та не мали виражених змін. Переважали нормохромні нейрони. При вивченні препаратів, забарвлених за Нісслем, встановлено, що нейроплазма нормохромних нейронів була добре забарвлена, із рівномірно розташованими грудочками базофільної субстанції. У центрі клітини розміщувалось світле, велике ядро округлої форми, багате на еухроматин. У центрі ядра чітко диференціювалось одне ядро (рис. 4.1).



Умовні позначення: 1 – нормохромні нейроцити, 2 – гіперхромні, 3 – гіпохромні, 4 – гемокапіляр соматичного типу без ознак набряку, 5 – нейропіль.

Рисунок 4.1 – Мікроскопічні зміни кори півкуль великого мозку тварини на 1-у етапі моделювання ДМГ-індукованої карциноми. Нормохромні нейроцити, поодинокі гіпер- і гіпохромні нейроцити. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x 400

При морфометричному аналізі параметрів нейронів III шару кори великих півкуль головного мозку щурів за умов ДМГ-індукованого неопластичного ураження товстої кишки встановлено, що показники статистично недостовірно відрізнялися від показників тварин інтактної групи (табл. 4.1).

У ході аналізу морфометричних параметрів нейроцитів V шару кори великих півкуль головного мозку піддослідних тварин встановлено, що середня площа нормохромного нейроцита, середня площа його ядра та середня площа нейроплазми статистично недостовірно відрізнялася від ідентичних показників тварин контрольної групи (табл. 4.2).

Серед нормохромних пірамідних нейронів зустрічалися поодинокі гіпохромні. Ці нейроцити характеризувались наявністю ядра правильної форми із світлою каріоплазмою. Розміри тіла цих нейронів візуально більші.

Просвітлена цитоплазма, добре контурована, містила невелику кількість малих гранул базofilної речовини, розташованих рівномірно. Виявлялися поодинокі гіпохромні нейрони із початковими ознаками перичилюлярного набряку (див. рис. 4.1).

Таблиця 4.1 – Морфометричні параметри нейронів III шару кори великих півкуль головного мозку щурів за умов ДМГ-індукованого неопластичного ураження товстої кишки

	Площа перикаріона	Площа ядра	Площа нейроплазми	Ядерно-цитоплазматичне співвідношення
Інтактна група	165,43 ± 4,38	48,26 ± 1,43	117,17 ± 3,62	0,412 ± 0,021
1 місяць	173,72 ± 4,66	50,29 ± 1,51	123,43 ± 3,71	0,407 ± 0,020
2 місяць	186,25 ± 4,85 **	52,35 ± 1,75	133,91 ± 3,79 ***	0,391 ± 0,020
3 місяць	190,76 ± 5,02 ***	54,28 ± 1,98 *	136,48 ± 4,05 ***	0,398 ± 0,019
4 місяць	210,65 ± 5,16 ***	51,73 ± 1,77	158,92 ± 4,96 ***	0,326 ± 0,017 ***
5 місяць	235,28 ± 5,84 ***	54,62 ± 2,12 *	180,66 ± 5,35 ***	0,302 ± 0,015 ***
6 місяць	248,12 ± 6,41 ***	56,51 ± 2,35 **	191,61 ± 6,58 ***	0,295 ± 0,014 ***
7 місяць	265,18 ± 7,25 ***	58,74 ± 2,76 ***	206,44 ± 7,05 ***	0,284 ± 0,014 ***
Примітка. * – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників тварин інтактної групи (* – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001).				

Морфометричні характеристики цих нейронів (середня площа нейроцита, середня площа ядра та середня площа нейроплазми) не відрізнялася статистично достовірно від аналогічних показників інтактних тварин (табл. 4.3).

При вивченні препаратів кори головного мозку тварин через 30 днів моделювання ДМГ-індукованого неопластичного ураження товстої кишки також виявлено наявність поодиноких нейроцитів із інтенсивно забарвленою

цитоплазмою. Такі гіперхромні нейрони мали перикаріон звичайних розмірів із центрально розміщеним інтенсивно зафарбованим ядром округлої форми, що містило одне нечітко диференційоване ядрце. Нейроплазма чітко контурована, містила велику кількість тілець Ніссля (див. рис. 4.1).

Таблиця 4.2 – Морфометричні параметри нормохромних нейронів V шару кори великих півкуль головного мозку щурів при змодельованому ДМГ-індукованому неопластичному ураженні товстої кишки та коригуючого впливу композиції НЧ Au/Ag/Fe

	Середня площа нормохромного нейрона, мкм ²	Середня площа ядра нормохромного нейрона, мкм ²	Середня площа нейроплазми нормохромного нейрона, мкм ²	ЯЦС нормохромного нейрона
Інтактна група	198,32 ± 4,96	52,81 ± 1,32	145,51 ± 3,64	0,363 ± 0,009
1 місяць	205,45 ± 5,13	51,34 ± 1,28	151,11 ± 3,78	0,340 ± 0,008
2 місяць	216,86 ± 5,42 *	50,12 ± 1,25	166,74 ± 4,17 ***	0,301 ± 0,007 ***
3 місяць	220,73 ± 5,51 **	48,01 ± 1,20 *	172,72 ± 4,32 ***	0,278 ± 0,007 ***
4 місяць	224,18 ± 5,60 **	47,38 ± 1,18 **	176,8 ± 4,42 ***	0,268 ± 0,006 ***
5 місяць	227,76 ± 5,69 ***	45,09 ± 1,13 ***	182,67 ± 4,57 ***	0,246 ± 0,006 ***
6 місяць	235,45 ± 5,89 ***	43,72 ± 1,09 ***	191,73 ± 4,79 ***	0,228 ± 0,005 ***
7 місяць	248,81 ± 6,22 ***	40,91 ± 1,02 ***	207,90 ± 5,19 ***	0,196 ± 0,005 ***

Примітка. * – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників тварин інтактної групи (* – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001).

Морфометричні характеристики гіперхромних нейронів V шару кори великих півкуль головного піддослідних тварин також статистично недостовірно відрізнялись від показників контрольної групи тварин (табл. 4.4).

Таблиця 4.3 – Морфометричні параметри гіпохромних нейронів V шару кори великих півкуль головного мозку щурів при змодельованому ДМГ-індукованому неопластичному ураженні товстої кишки та коригуючого впливу композиції НЧ Au/Ag/Fe

	Середня площа гіпохромного нейрона, мкм ²	Середня площа ядра гіпохромного нейрона, мкм ²	Середня площа нейроплазми гіпохромного нейрона, мкм ²	ЯЦС гіпохромного нейрона
Інтактна група	255,97 ± 6,40	50,34 ± 1,26	205,63 ± 5,14	0,245 ± 0,006
1 місяць	257,43 ± 6,44	50,07 ± 1,25	207,36 ± 5,18	0,241 ± 0,006
2 місяць	260,12 ± 6,50	49,34 ± 1,23	210,78 ± 5,27	0,234 ± 0,006
3 місяць	262,89 ± 6,57	48,21 ± 1,21	214,68 ± 5,37	0,225 ± 0,006 *
4 місяць	265,63 ± 6,64	46,25 ± 1,16 *	219,38 ± 5,48	0,211 ± 0,005 ***
5 місяць	269,15 ± 6,73	43,38 ± 1,08 ***	225,77 ± 5,64 *	0,192 ± 0,005 ***
6 місяць	272,27 ± 6,81	40,27 ± 1,01 ***	232,00 ± 5,80 **	0,176 ± 0,004 ***
7 місяць	281,02 ± 7,03 *	39,92 ± 1,01 ***	241,10 ± 6,03 ***	0,166 ± 0,004 ***

Примітка. * – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників тварин інтактної групи (* – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001).

Морфометричні характеристики гіперхромних нейронів V шару кори великих півкуль головного піддослідних тварин також статистично недостовірно відрізнялись від показників контрольної групи тварин (табл. 4.4).

Після морфометричного дослідження співвідношення деструктивно змінених нейронів до незмінених у корі головного мозку піддослідних тварин після 30 днів моделювання ДМГ-індукованого канцерогенезу встановлено, що індекс альтерації статистично недостовірно підвищився.

Мікроскопічно встановлено наявність округлих, невеликих клітин нейроглії у нейрополі кори: астроцитів та олігодендроцитів без значних ознак альтерації.

Таблиця 4.4 – Морфометричні параметри гіперхромних нейронів V шару кори великих півкуль головного мозку щурів при змодельованому ДМГ-індукованому неопластичному ураженні товстої кишки та коригуючого впливу композиції НЧ Au/Ag/Fe

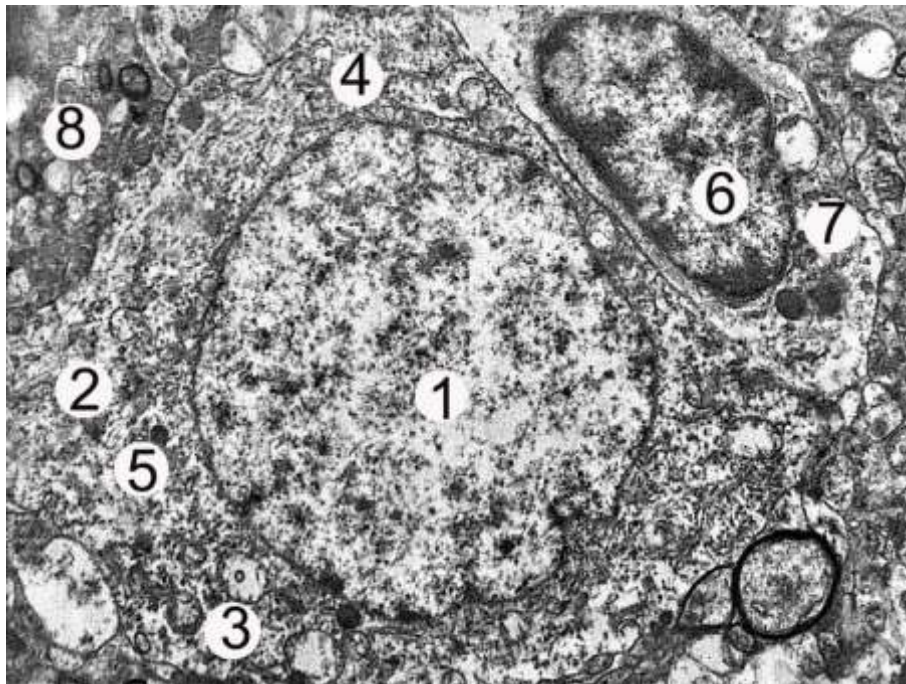
	Середня площа гіперхромного нейрона, мкм ²	Середня площа ядра гіперхромного нейрона, мкм ²	Середня площа нейроплазми гіперхромного нейрона, мкм ²	ЯЦС гіперхромного нейрона
Інтактна група	169,81 ± 4,24	54,35 ± 1,36	115,46 ± 2,89	0,471 ± 0,012
1 місяць	168,32 ± 4,20	54,01 ± 1,35	114,31 ± 2,86	0,472 ± 0,012
2 місяць	166,86 ± 4,17	52,46 ± 1,31	114,40 ± 2,86	0,459 ± 0,011
3 місяць	165,94 ± 4,14	50,78 ± 1,27	115,16 ± 2,88	0,441 ± 0,011
4 місяць	161,25 ± 4,03	49,52 ± 1,24 *	111,73 ± 2,79	0,443 ± 0,011
5 місяць	156,71 ± 3,92 *	46,24 ± 1,16 ***	110,47 ± 2,76	0,419 ± 0,010 **
6 місяць	152,57 ± 3,81 **	44,93 ± 1,12 ***	107,64 ± 2,69	0,417 ± 0,010 ***
7 місяць	148,67 ± 3,72 ***	42,05 ± 1,05 ***	106,62 ± 2,67 *	0,394 ± 0,010 ***

Примітка. * – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників тварин інтактної групи (* – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001).

Олігодендроцити мали перикаріони овальної форми, невеликих розмірів із короткими, тонкими відростками. Ядра округлої форми, багаті на гетерохроматин. Астроцити мали зірчасту сому із центрально розташованим великим ядром та відгалуженими відростками. Відростки цих клітин розміщувалися поблизу гемокапілярів.

Гемокапіляри мали вузькі просвіти, заповнені форменими елементами крові, оточені тонкими стінками, вистелені ендотеліальними клітинами, розташованими на тонкій базальній мембрані. Периваскулярні простори незначно збільшені.

У ході субмікроскопічного вивчення організації кори великих півкуль головного мозку підслідних тварин також не виявлено специфічних особливостей. Перикаріони нейронів мали чіткі рівні контури мембран плазмолеми. Ядра округлої форми містили центрально розташований неконденсований хроматин у електронно світлому ядрі. Нейроплазма помірної електронної щільності. Ядерце розміщене центрально, невеликих розмірів та мало високу електронну щільність (рис. 4.2).

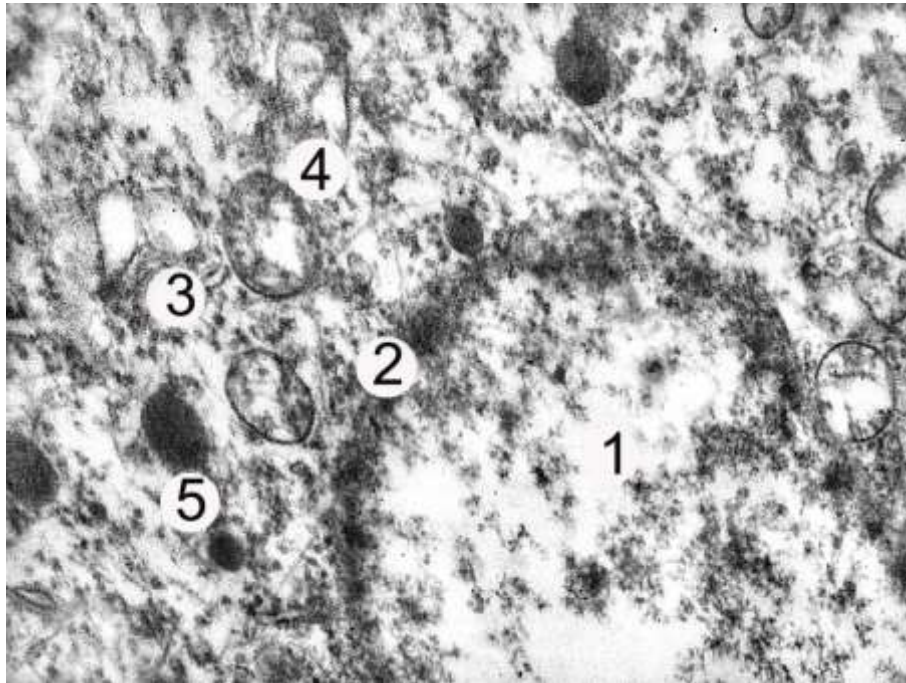


Умовні позначення: 1 – ядро, 2 – цитоплазма нейрона, 3 – мітохондрії, 4 – каналці ендоплазматичної сітки, 5 – первинні лізосоми, 6 – ядро олігодендроцита, 7 – цитоплазма олігодендроцита, 8 – нейропіль.

Рисунок 4.2 – Ультраструктурні зміни нейрона кори великих півкуль головного мозку щурів через 30 днів за умов ДМГ-індукованого неопластичного ураження товстої кишки. Електроннограма. Збільшення x 9 000

Канальці гранулярної ендоплазматичної сітки добре розвинені та контуровані. На мембранах ГЕС розміщувались добре контуровані рибосоми округлої форми. Зовнішня та внутрішня мембрани мітохондрії чітко контуровані. Внутрішня мембрана формувала кристи, частина яких була

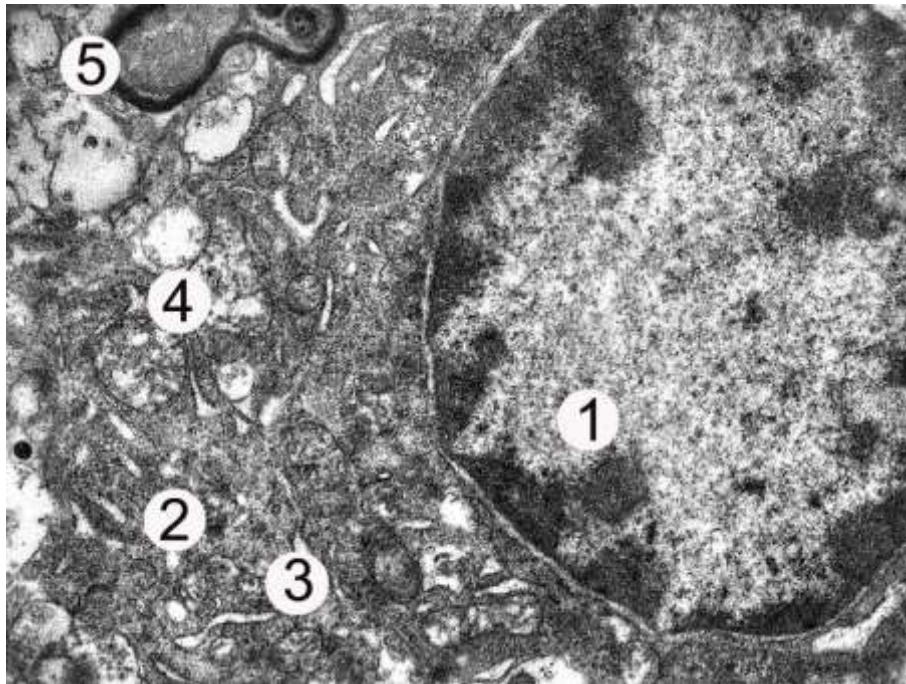
фрагментована. Комплекс Гольджі сформований цистернами, які подекуди були незначно розширеними, містили невелику кількість мікропухирців та вакуолей. Первинні лізосоми були поодинокі, помірно осміюфільні (див. рис. 4.2).



Умовні позначки: 1 – ядро, 2 – каріолема, 3 – каналці гранулярної ендоплазматичної сітки, 4 – мітохондрії, 5 – лізосоми.

Рисунок 4.3 – Ультраструктурні зміни «світлого» нейрона кори великих півкуль головного мозку щурів через 30 днів за умов ДМГ-індукованого неопластичного ураження товстої кишки. Електронограма. Збільшення x 13 000

«Темні» нейрони характеризувалися наступними особливостями: перикаріон незначно менших розмірів, із чіткими контурами, із неглибокими інвагінаціями мембран плазми- та каріолеми. У ядрі виявлявся дрібнозернистий хроматин із скупченням осміюфільного маргінального гетерохроматину. Нейроплазма високої електронної щільності, містила невелику кількість полісом та мітохондрій, помірно розвинені структуровані органели синтетичного та енергетичного апаратів (рис. 4.4).



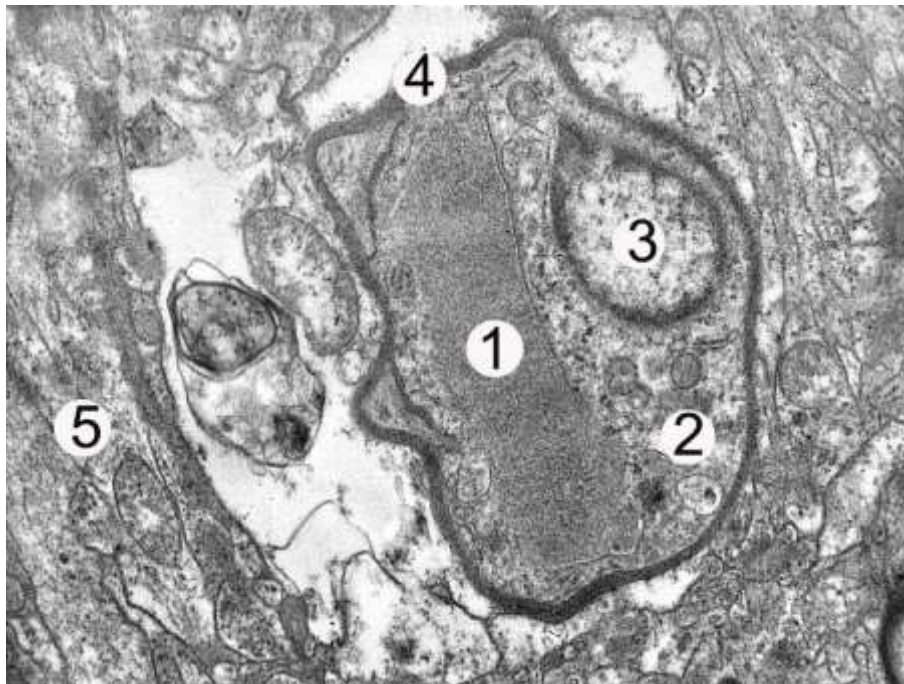
Умовні позначки: 1 – ядро, 2 – нейроплазма, 3 – каналці гранулярної ендоплазматичної сітки, 4 – мітохондрії, 5 – нейропіль.

Рисунок 4.4 – Субмікроскопічні зміни «темного» нейрона кори великих півкуль головного мозку щурів через 30 днів за умов ДМГ-індукованого неопластичного ураження товстої кишки. Електронограма. Збільшення x 11 000

На ультраструктурному рівні стінка гемокапілярів складалася із щільно з'єднаних ендотеліальних клітин. Ендотеліоцити мали плоску форму з подовгастим ядром без інвагінацій, рідко виявлялись ядерця. Цитоплазма містила помірно розвинені органели. Гранулярна ендоплазматична сітка утворена короткими каналцями. У нейроплазмі наявна невелика кількість мітохондрій округлої форми з помірно електроннощільним матриксом. На люменальні поверхні ендотеліоцитів містилися невисокі мікрворсинки. У цитоплазмі виявлялась мікропіноцитозні пухирці та кавеоли, проте їхня кількість була меншою у порівнянні з ендотеліоцитами кори інтактної групи тварин. Базальна мембрана представлена у вигляді тонкої пластинки (рис. 4.5).

Гістологічне дослідження особливостей організації кори головного мозку піддослідних тварин після 60-ти денного моделювання ДМГ-індукованого неопластичного ураження товстої кишки встановило, що у структурі

досліджуваного органу все ще переважали нормохромні нейроти, які характеризувались переважно збереженою структурою. Перикаріони таких нейронів мали чіткі рівні контури мембран плазмолем та центрально розташований неконденсований хроматин у світлому ядрі округлої форми. Ядерце невеликих розмірів, мало високу щільність, розміщено по центру. Нейроплазма нормохромних нейронів містила помірну кількість однорідно розташованих та добре забарвлених грудочок базофільної субстанції (рис. 4.6).

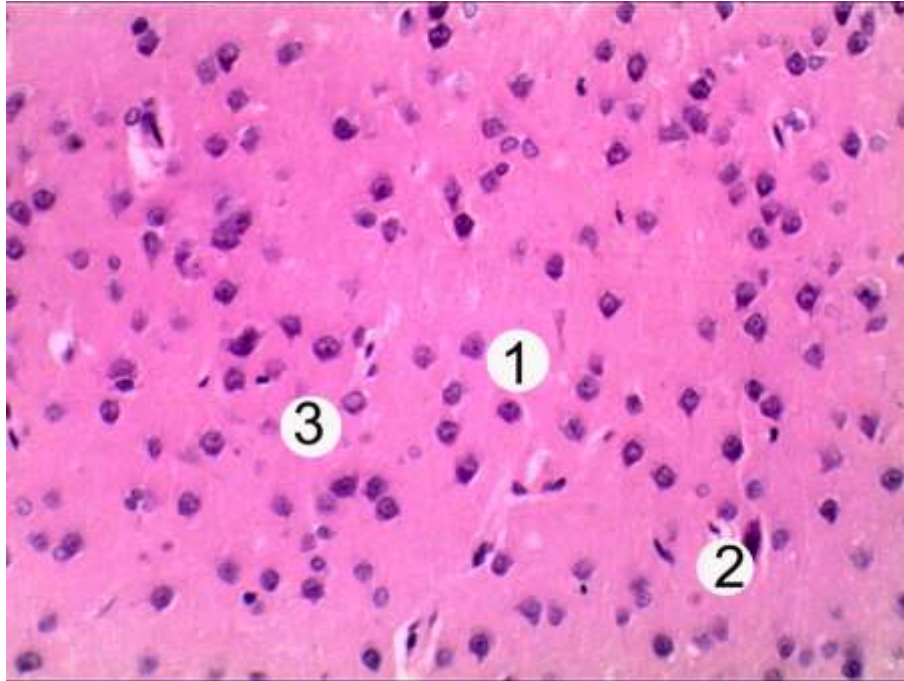


Умовні позначки: 1 – просвіт капіляра, 2 – цитоплазма ендотеліоцита, 3 – ядро ендотеліоцита, 4 – базальна мембрана, 5 – нейропіль.

Рисунок 4.5 – Ультраструктурні зміни гемокапіляра кори великих півкуль головного мозку щурів через 30 днів за умов ДМГ-індукованого неопластичного ураження товстої кишки. Електронограма. Збільшення x 7 000

Морфометричні дослідження параметрів нормохромних нейротів зовнішнього пірамідного шару кори головного мозку через 60 днів після початку моделювання індукованого канцерогенезу, встановили, що показники площі перикаріона та площі нейроплазми достовірно зросли, у порівнянні з показниками тварин інтактної групи, на 12,59 % ($p < 0,01$) та на 14,29 % ($p < 0,001$)

відповідно. У свою чергу площа ядра також збільшувалася, проте статистично недостовірно та становила $(52,35 \pm 1,75)$ мкм², ЯЦС статистично недостовірно зменшилось до $0,391 \pm 0,020$ (див. табл. 4.1).

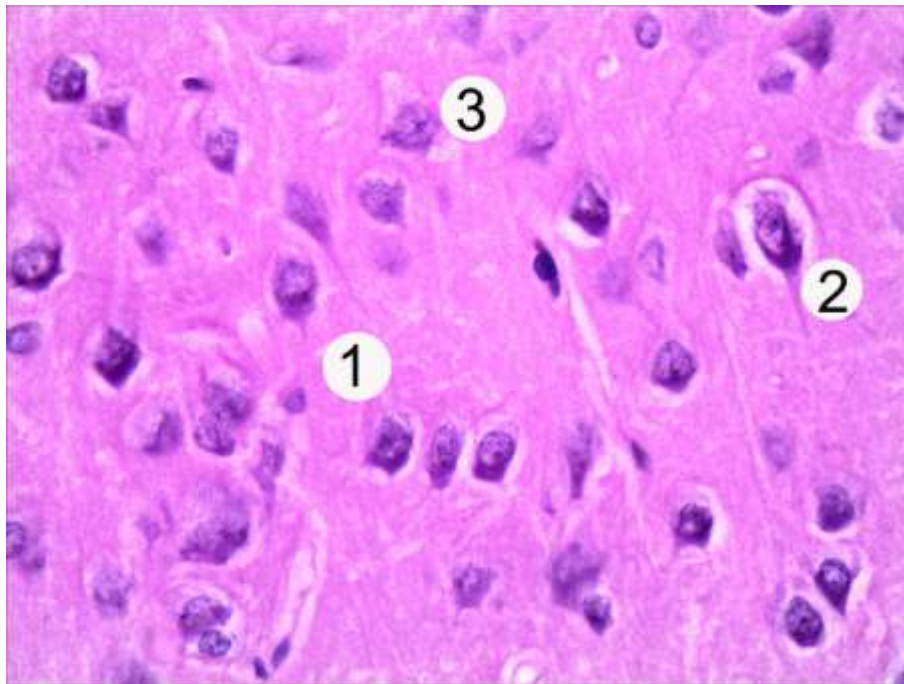


Умовні позначки: 1 – нормохромні нейроцити, 2 – поодинокі гіперхромні, 3 – поодинокі гіпохромні нейроцити.

Рисунок 4.6 – Мікроскопічні зміни кори півкуль великого мозку тварини на 2 місяць моделювання ДМГ-індукованої карциноми. Забарвлення гематоксиліном та еозином. х 200

При дослідженні морфометричних параметрів нормохромних нейронів V шару кори великих півкуль головного мозку піддослідних тварин із змодельованим ДМГ-індукованим неопластичним ураженням товстої кишки встановлено статистично достовірне збільшення середньої площі перикаріонів та їхньої нейроплазми на 9,35 % ($p < 0,05$) та на 14,59 % ($p < 0,001$) відповідно. Середня площа ядер нормохромних нейроцитів статистично недостовірно зменшилась відносно показників тварин контрольної групи та становила $(50,12 \pm 1,25)$ мкм². Відповідно ЯЦС статистично достовірно знизилось на 17,08 % ($p < 0,001$) порівняно з інтактною групою тварин (див. табл. 4.2).

У ході морфологічного дослідження також виявлена невелика кількість гіпохромних нейронів у шарах кори головного мозку піддослідних тварин. Ці нейрони мали перикаріони правильної округлої форми із світлою цитоплазмою, невеликою кількістю грудочок базофільної речовини. Центральні розташовані ядра містили просвітлену каріоплазму та помірну кількість конденсованого хроматину. Для гіпохромних нейронів на цьому етапі спостереження були характерними початкові ознаки незначного перичелюлярного набряку. Поодинокі клітини мали ознаки периферичного тигролізу (рис. 4.7).



Умовні позначки: 1 – нормохромні нейрони, 2 – гіперхромні, 3 – гіпохромні нейрони.

Рисунок 4.7 – Мікроскопічні зміни кори півкуль великого мозку тварини на 2 місяць моделювання ДМГ-індукованої карциноми. Забарвлення гематоксиліном та еозином. х 200

Морфометричні показники параметрів гіпохромних нейронів уражених тварин не відрізнялися статистично достовірно від ідентичних показників групи інтактних тварин на 60 день експерименту. Середня площа перикаріону

гіпохромного нейроцита становила $(260,12 \pm 6,50)$ мкм², середня площа ядра дорівнювала $(49,34 \pm 1,23)$ мкм², а середня площа нейроплазми – $(210,78 \pm 5,27)$ мкм². ЯЦС також не зазано статистично достовірних змін та становило $0,234 \pm 0,006$ (див. табл. 4.3).

Серед популяції нейроцитів кори великих півкуль піддослідних тварин також виявлено незначне збільшення гіперхромних клітин. Ці нейрони мали звичайні розміри, добре контурований перикаріон, інтенсивно забарвлене ядро із переважанням гетерохроматину та однорідно, добре зафарбовану цитоплазму.

Морфометричне дослідження параметрів гіперхромних нейроцитів піддослідних тварин показало, що середня площа перикаріону, ядра та нейроплазми статистично достовірно не відрізнялися від показників тварин інтактної групи та становили $(166,86 \pm 4,17)$ мкм², $(52,46 \pm 1,31)$ мкм², $(114,40 \pm 2,86)$ мкм² відповідно. Ядерно-цитоплазматичне співвідношення також достовірно не відрізнялося від ідентичного показника групи інтактних тварин та становило $0,459 \pm 0,011$ (див. табл. 4.4).

Встановлено, що 60 днів моделювання ДМГ-індукованого ураження товстої кишки призвели до статистично достовірного підвищення індексу альтерації нейроцитів кори головного мозку піддослідних тварин на 12,35 % ($p < 0,05$) у порівнянні з показником тварин інтактної групи (табл. 4.5).

На світлооптичному рівні встановлено, що через 2 місяці експериментального моделювання неопластичного ураження наявні початкові ознаки гемодинамічних порушень органу. Гемокапіляри соматичного типу переважно кровонаповнені, подекуди спостерігалися помірні ознаки стазів, агрегації еритроцитів у вигляді монетних стовпчиків – складж феномер еритроцитів. Просвіт деяких гемокапілярів звужений за рахунок перикапілярного набряку. Стінки судин на деяких проміжках стоншені, не чітко контуровані.

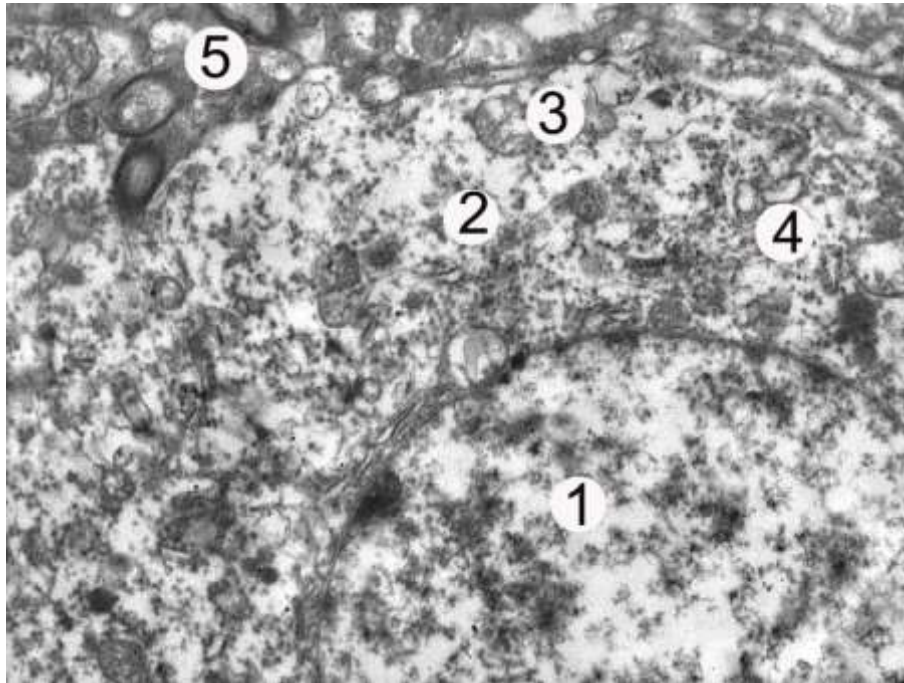
Таблиця 4.5 – Морфометричний аналіз стану соматосенсорної ділянки кори великих півкуль головного мозку щурів за умов ДМГ-індукованого неопластичного ураження товстої кишки

Група тварин		Індекс альтерації
Інтактна група		0,0253 ± 0,0010
Термін введення ДМГ	1 місяць	0,0278 ± 0,0010
	2 місяць	0,0284 ± 0,0010 *
	3 місяць	0,0290 ± 0,0012 *
	4 місяць	0,0305 ± 0,0012 **
	5 місяць	0,0537 ± 0,0021 ***
	6 місяць	0,0842 ± 0,0036 ***
	7 місяць	0,1183 ± 0,0052 ***
Примітка. * – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників тварин інтактної групи (* – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001).		

На ультраструктурному рівні встановлено, що через 60 днів моделювання ДМГ-індукованого канцерогенезу перикаріони нормохромних нейронів мали рівні контури мембран плазмолемі. Ядра містили переважно еухроматин, проте маргінально локалізувалися об'ємні грудки гетерохроматину, нейроплазма мала середню електронну щільність. Ядерце розташоване в центрі, невеликих розмірів, погано контурувалось. Спостерігалось незначне розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки, на її мембранах визначалося помірне зменшення кількості рибосом. Також виявлено потовщення цистерн комплексу Гольджі, наявність великих пухирців та везикул. Кількість мітохондрій зменшувалась, деякі з них мали ознаки гіпертрофії, просвітлений матрикс (рис. 4.8).

На ультраструктурному рівні були встановлені помірні альтераційні зміни у структурі гіпохромних нейронів кори головного мозку піддослідних тварин. Перикаріони мали правильну форму, нейроплазму зниженої електронної щільності. Ядра клітин мали округлу форму з просвітленою каріоплазмою та невеликими ектопованими ядерцями. У таких клітинах встановлено розширення

каналців гранулярної ендоплазматичної сітки та цистерн комплексу Гольджі. Спостерігалось значне зменшення вмісту рибосом і полісом. Мітохондрії мали дещо набряклий матрикс, частково фрагментовані кристи. Також відзначається збільшення кількості первинних і вторинних лізосом (рис. 4.9).

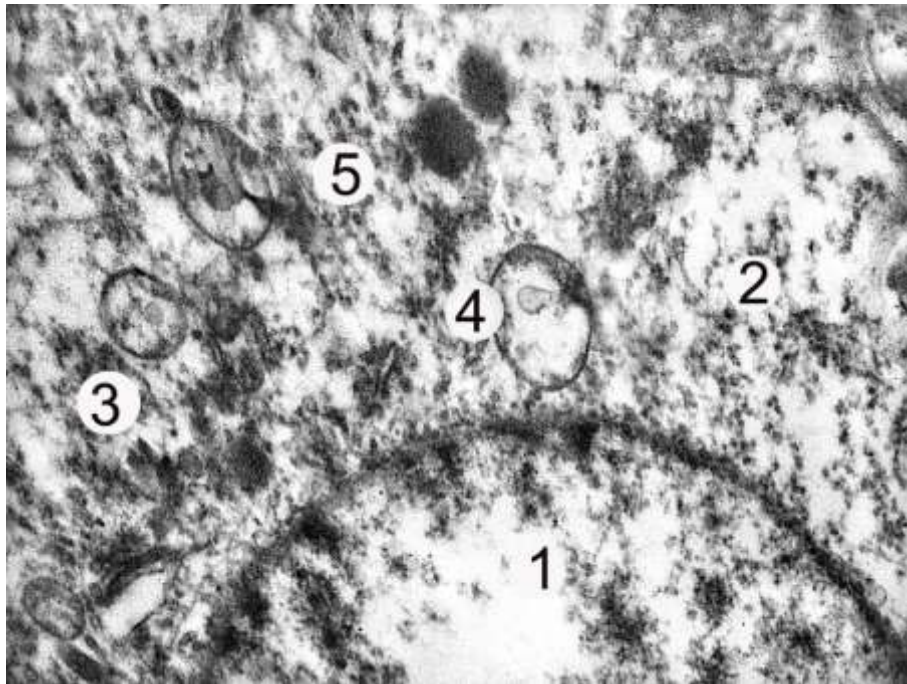


Умовні позначки: 1 – ядро, 2 – цитоплазма нейрона, 3 – мітохондрії, 4 – каналці ендоплазматичної сітки, 5 – нейровіль.

Рисунок 4.8 – Субмікроскопічні зміни фрагмента нормохромного нейрона кори великих півкуль головного мозку щурів через 60 діб за умов ДМГ-індукованого неопластичного ураження товстої кишки. Електроннограма.

Збільшення x 15 000

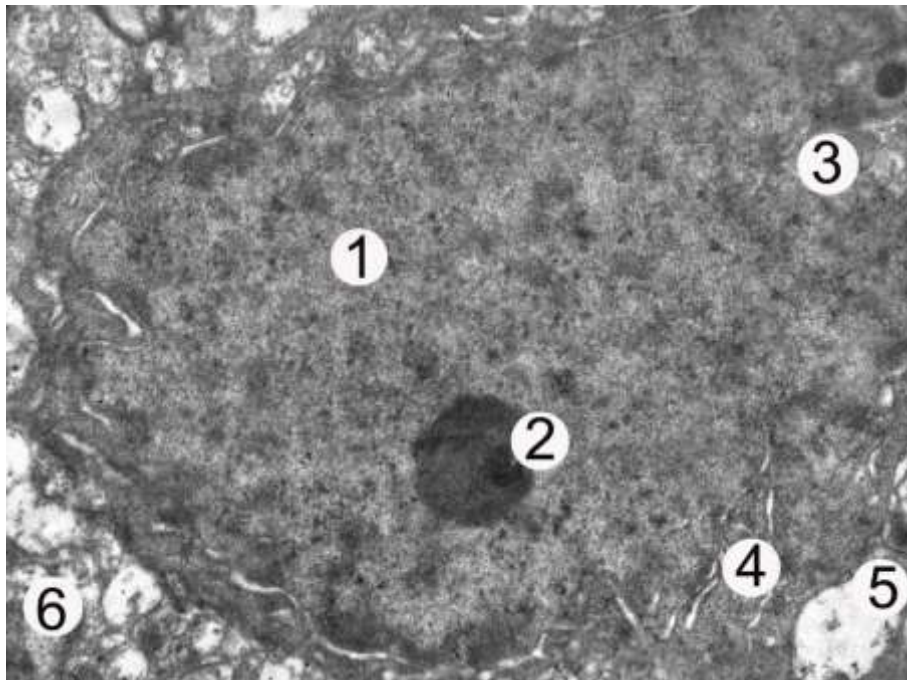
Гіперхромні нейрони на ультраструктурному рівні характеризувалися чітко контурованим перикаріонами із підвищеною електронною щільністю нейро- та каріоплазми. Ядро невеликих розмірів, із нечіткими мембранами каріолеми, у каріоплазмі переважав гетерохроматин. Канальці ГЕР та цистерни комплексу Гольджі помірно розширені. Встановлено зменшення кількості полісом. Поодинокі мітохондрії були вакуолеподібно змінені із редукованими кристами (рис. 4.10).



Умовні позначки: 1 – ядро, 2 – цитоплазма нейрона, 3 – мітохондрії, 4 – каналці ендоплазматичної сітки, 5 – нейрофіл.

Рисунок 4.9 – Субмікроскопічні зміни фрагмента нормохромного нейрона кори великих півкуль головного мозку щурів через 60 діб за умов ДМГ-індукованого неопластичного ураження товстої кишки. Електроннограма.

Збільшення x 15 000

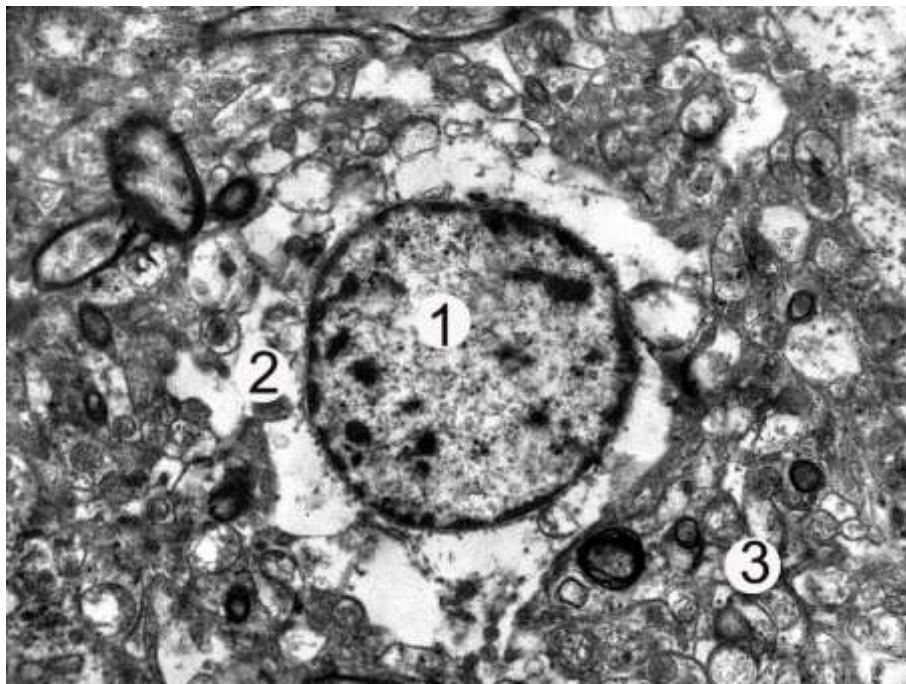


Умовні позначки: 1 – ядро, 2 – ядерце, 3 – осміофільна нейроплазма, 4 – каналці гранулярної ендоплазматичної сітки, 5 – мітохондрії, 6 – нейрофіл.

Рисунок 4.10 – Субмікроскопічні зміни гіперхромного нейрона кори великих півкуль головного мозку щурів через 60 діб за умов ДМГ-індукованого неопластичного ураження товстої кишки. Електроннограма. Збільшення x 10 000

При вивченні компонентів нейроглії на субмікроскопчному рівні виявлено помірну кількість олігодендроцитів після 60 днів моделювання аденокарциноми товстої кишки. Клітини мали правильну, дещо видовжену форму, округле ядро, у якому переважав еухроматин та диференціювались поодинокі грудки гетерохроматину. Каріолема однорідна із нечисленними інвагінаціями.

На ультраструктурному рівні виявлено деформацію астроцитів, незначний набряк відростків та збільшення площі їх цитоплазми. У ядрах переважав еухроматин, гетерохроматин розташовується переважно біля ядерної оболонки, яка мала поодинокі локальні інвагінації. Перинуклеарний простір локально збільшений. Нейроплазма електронно світла, органили із початковими ознаками деструкцій. Деякі мітохондрії мали змінену форму, просвітлений матрикс, кристи частково деструкторизовані. Поодинокі каналці гранулярної ендоплазматичної сітки розширені та вакуолізовані (рис. 4.11).



Умовні позначки: 1 – ядро, 2 – електронно світла нейроплазма, 3 –нейропіль.

Рисунок 4.11 – Субмікроскопічні зміни астроцита кори великих півкуль головного мозку щурів через 60 днів моделювання ДМГ-індукованого неопластичного ураження товстої кишки. Електронограма. Збільшення x 9 000

Деструктивні зміни капілярної стінки характеризувалися пошкодженням ультраструктури ендотеліальних клітин. Ядра ендотеліоцитів були незначно збільшених розмірів та веретеноподібної форми, із неглибокими поодинокими інвагінаціями мембран каріолеми. У деяких ядрах перинуклеарний простір частково розширений. Каріоплазма переважно містила еухроматин, також спостерігалися поодинокі грудки гетерохроматину. Ядерця невеликі та щільні, не часто візуалізувались. В зоні органел парануклеарно спостерігалися великі пухирці, везикули, потовщені непротяжні каналці та цистерни ендоплазматичної сітки та комплексу Гольджі. Базальна мембрана подекуди нечітка, гомогенна (рис. 4.12).



Умовні позначки: 1 – просвіт капіляра з еритроцитом, 2 – цитоплазма ендотеліоцита, 3 – ядро ендотеліоцита, 4 – базальна мембрана, 5 – нейроніаль.

Рисунок 4.12 – Ультраструктурні зміни гемокапіляра кори великих півкуль головного мозку щурів через 60 діб за умов ДМГ-індукованого неопластичного ураження товстої кишки. Електроннограма. Збільшення x 9 000

Проведені гістологічні дослідження встановили прогресування морфологічних змін кори головного мозку щурів із ДМГ-індукованим

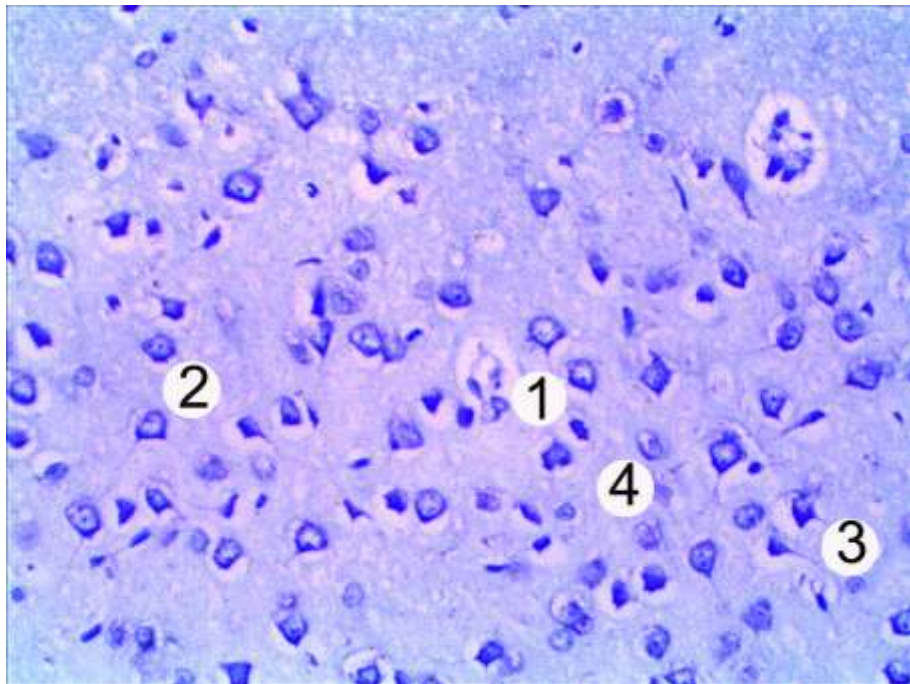
неопластичним ураженням товстої кишки до кінця 3-го етапу спостереження порівняно з контрольною групою тварин. Шари нейронів залишалися переважно впорядкованими, встановлено збільшення кількості гіпо- (зі світлою нейроплазмою і світлим ядром) та гіперхромних нейроцитів (з інтенсивно-синьою нейроплазмою і темно-синім ядром) (рис. 4.13). Такі зміни відображають різні функціональні стани нейронів.

Нейропіль, який заповнював простір між нейронами, мав безструктурний вигляд. Характерною особливістю даного періоду була меніфестація ознак ураження мікроциркуляторного русла. У поодиноких випадках спостерігалися початкові ознаки перицелюлярного та перикапілярного набряку, спричинених підвищеною проникністю їх стінки. Ендотеліоцити плоскі, видовженої форми, містили гомогенну, локально електронно-світлу цитоплазму, розміщені на відносно рівній, фрагментарно набряклій базальній мембрані. Ядра цих клітин переважно правильної, подовгастої форми.

У ході мікроскопічного дослідження компонентів нейроглії піддослідних тварин після 3 місяців експерименту встановлено, що у нейрополі диференціювались поодинокі астроцити та олігодендроцити із початковими ознаками незначних деструктивних змін. Спостерігається нечіткість відростків, їх набряк. Цитоплазма клітин була набрякла, із поодинокими органелами загального призначення. Ядра округлої форми, переважно гіперхромні. Навколо поодиноких клітин нейроглії прослідковувалися початкові ознаки незначного перицелюлярного набряку.

Вивчення гістологічних препаратів, забарвлених за Нісслем, показало, що в більшості перикаріонів нейронів тигроїд мав вигляд малих базофільних грудок, рівномірно заповнюючи нейроплазму. Ці нейрони класифікувалися як нормохромні, оскільки мали помірно базофільну нейроплазму і світле ядро. Дані нейроцити мали чіткі перикаріони з рівним контуром мембран плазмолемі і центрально розташованим неконденсованим хроматином у ядрі, однорідною нейроплазмою. Ядерце переважно було одне, розташоване в центрі ядра, погано контуроване (рис. 4.13).

При вивченні гіпохромних нейроцитів у корі піддослідних тварин після 90 днів експерименту встановлено маніфестацію альтеративних змін. Розміри перикаріонів дещо збільшились та мали чіткі межі. Ядра округлої форми, у світлій каріоплазмі переважав еухроматин хроматин. Нейроплазма гіпохромних нейроцитів слабо забарвлена, містила невелику кількість органел загального та спеціального призначення. Невелика кількість грудочок хроматофільної субстанції розміщувалась переважно парануклеарно. Зростала кількість гіпохромних нейронів із початковими ознаками незначного перицилюлярного набряку (рис. 4.13).



Умовні позначки: 1 – капіляр, 2 – нормохромні нейрони, 3 – гіперхромні нейроцити, 4 – гіпохромні клітини.

Рисунок 4.13 – Мікроскопічні зміни кори півкуль великого мозку тварини на 3 місяць моделювання ДМГ-індукованої карциноми. Альтерація та перицилюлярний набряк нейроцитів, периваскулярний набряк.

Забарвлення за Нісслем. х 200

На світлооптичному рівні гіперхромні нейроцити характеризувались невеликими розмірами перикаріонів, інтенсивно забарвленою нейроплазмою,

багатою на грудочки базофільної речовини, нечітко контурованим ядром, округлої форми, у якому переважав гетерохроматин. Ядерце одне, візуалізувалось не у всіх клітинах, погано контуроване (див. рис. 4.13).

Встановлено, що показники морфометричних параметрів нейронів III шару кори великих півкуль статистично достовірно збільшувались на 3 місяць експерименту. Площа перикаріона, ядра та нейроплазми перевищили показники тварин інтактної групи на 15,31 % ($p < 0,001$), на 12,47 % ($p < 0,05$) та на 16,48 % ($p < 0,001$) відповідно. Ядерно-цитоплазматичне співвідношення знижувалося все ще статистично недостовірно та становило $(0,398 \pm 0,019)$ мкм² (див. табл. 4.1).

У ході морфометричного дослідження параметрів нейронів V шару кори великих півкуль головного мозку щурів за умов 3-ох місячного впливу ДМГ-індукованого неопластичного ураженні товстої кишки встановлено статистично достовірні зміни показників лише нормохромних нейроцитів. Спостерігалось збільшення середньої площі перикаріонів та нейроплазми цих клітин на 11,3 % ($p < 0,01$) та на 18,7 % ($p < 0,001$), проте середня площа ядра статистично достовірно зменшилась на 9,09 % ($p < 0,05$), порівняно з показниками тварин інтактної групи. Вищеописані зміни призвели до статистично достовірного зниження ЯЦС нормохромних нейроцитів на 23,42 % ($p < 0,001$) (див. табл. 4.2).

Морфометричні параметри гіпохромних нейронів V шару кори великих півкуль головного мозку щурів через 3 місяці моделювання ДМГ-індукованого неопластичного ураження товстої кишки також не відрізнялись статистично достовірно від показників тварин контрольної групи. Середня площа перикаріону гіпохромного нейроцита становила $(262,89 \pm 6,57)$ мкм², середня площа ядра дорівнювала $(48,21 \pm 1,21)$ мкм², а середня площа нейроплазми – $(214,68 \pm 5,37)$ мкм². Встановлено статистично достовірне зменшення ЯЦС на 8,16 % ($p < 0,05$) порівняно з показником групи інтактних тварин (див. табл. 4.3).

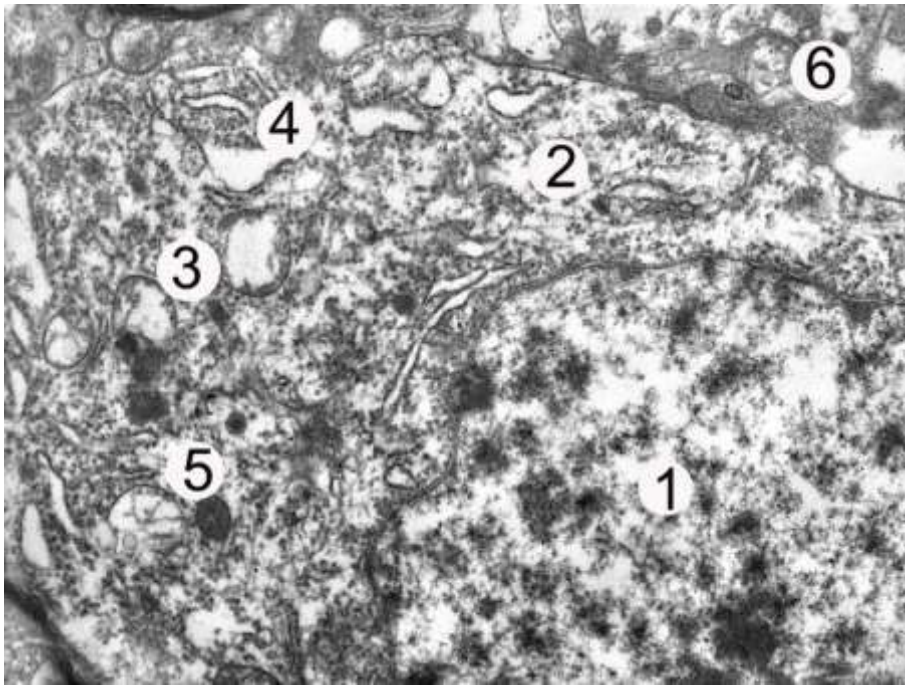
Параметри гіперхромних нейроцитів V шару кори великих півкуль головного мозку піддослідних тварин через 90 днів експерименту статистично

достовірно не відрізнялися від показників тварин інтактної групи. Середня площа гіперхромного нейроцита дорівнювала $(165,94 \pm 4,14)$ мкм², середня площа ядра та нейроплазми становили $(50,78 \pm 1,27)$ мкм² та $(115,16 \pm 2,88)$ мкм² відповідно. ЯЦС досліджуваних нейронів складало $0,441 \pm 0,011$ (див. табл. 4.4).

Встановлено, що 90 днів моделювання ДМГ-індукованого ураження товстої кишки спричинили статистично достовірне підвищення індексу альтерації нейроцитів кори великих півкуль на 14,62 % ($p < 0,05$) у порівнянні з ідентичним показником у тварин інтактної групи (див. табл. 4.5).

При вивченні особливостей структурної організації кори головного мозку піддослідних тварин на 90 день експерименту було встановлено, що на ультраструктурному рівні переважали нормохромні нейрони. Перикаріони таких клітин мали чіткі рівні контури мембран плазмолем. У ядрі переважав переважно центрально розташований еухроматин хроматин. Ядерця рідко зустрічалися, були малих розмірів, мали високу щільність, погано контурувались. Спостерігалось незначне розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки, на її мембранах визначалося помірне зменшення кількості рибосом. Також виявлено розширення цистерн комплексу Гольджі, наявність невеликої кількості незмінених пухирців та везикул. Кількість мітохондрій зменшувалась, деякі з них мали ознаки гіпертрофії, їх матрикс був електронно світлий, виявлялись поодинокі кристи (рис. 4.14).

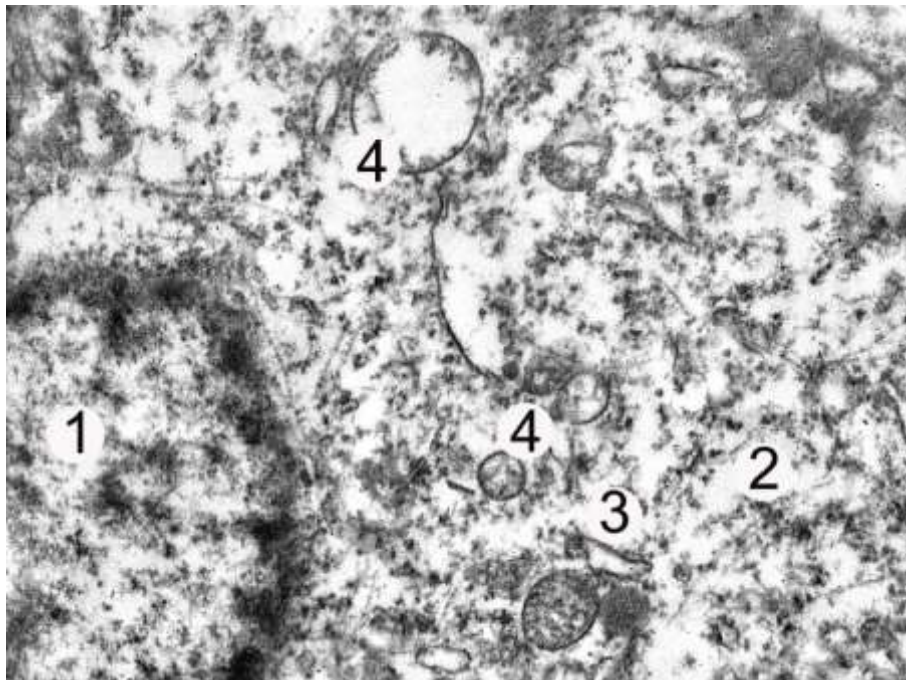
На ультраструктурному рівні гіпохромні нейроцити характеризувались електронно світлою цитоплазмою, круглим ядром із переважанням електронно світлого еухроматину, невеликими інвагінаціями каріолеми. Канальці ендоплазматичної сітки незначно потовщені, містили невелику кількість рибосом. У нейроплазмі також визначались поодинокі мітохондрії невеликих розмірів, часто із частково деструктуризованими кристами (рис. 4.15).



Умовні позначки: 1 – ядро, 2 – нейроплазма, 3 – мітохондрії, 4 – каналці ендоплазматичної сітки, 5 – лізосоми, 6 – нейропіль.

Рисунок 4.14 – Субмікроскопічні зміни фрагмента нормохромного нейрона кори великих півкуль головного мозку щурів через 90 діб за умов ДМГ-індукованого неопластичного ураження товстої кишки. Електронограма.

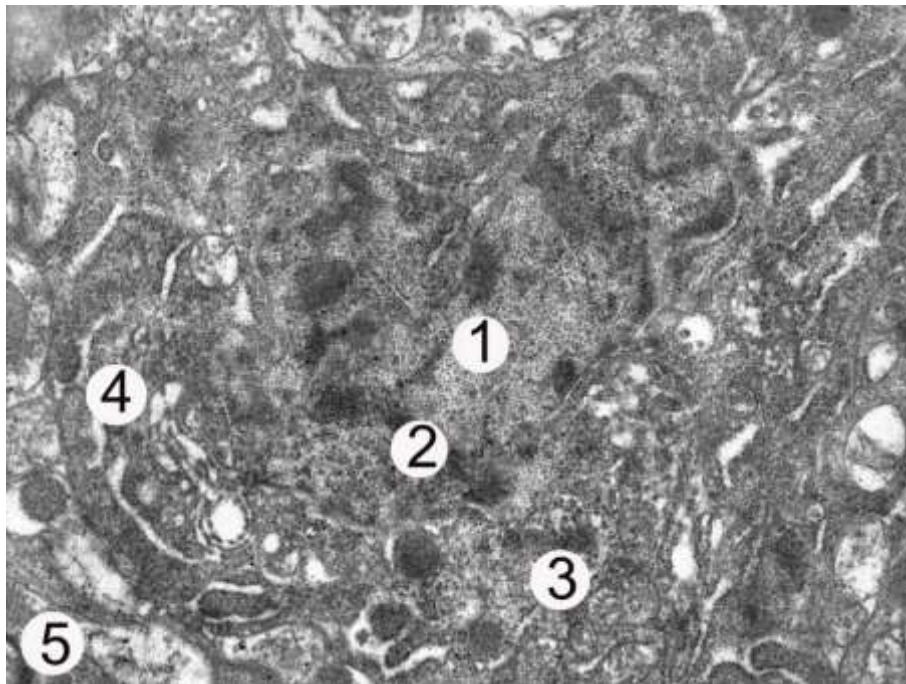
Збільшення x 12 000



Умовні позначки: 1 – ядро, 2 – нейроплазма, 3 – каналці ендоплазматичної сітки, 4 – мітохондрії.

Рисунок 4.15 – Ультраструктурні зміни гіпохромного нейрона кори великих півкуль головного мозку щурів через 90 діб за умов ДМГ-індукованого неопластичного ураження товстої кишки. Електронограма. Збільшення x 13 000

Ультраструктура гіперхромних нейронів кори головного мозку піддослідних тварин на 3 місяць експерименту характеризувалась осмофільною нейроплазмою, електронно щільним ядром округлої форми, у якому переважав гетерохроматин, із глибокими інвагінаціями каріолеми. Цистерни комплексу Гольджі нерівномірно розширені. Канальці гранулярної ендоплазматичної сітки непряжні, із нечітко вираженими рибосомами, ознаками альтерації. Мітохондрії деструктивно змінені, містили електронно світлий матрикс та пошкоджені кристи. Довкола деяких гіпохромних нейроцитів виявлено ознаки перицилюлярного набряку (рис. 4.16).

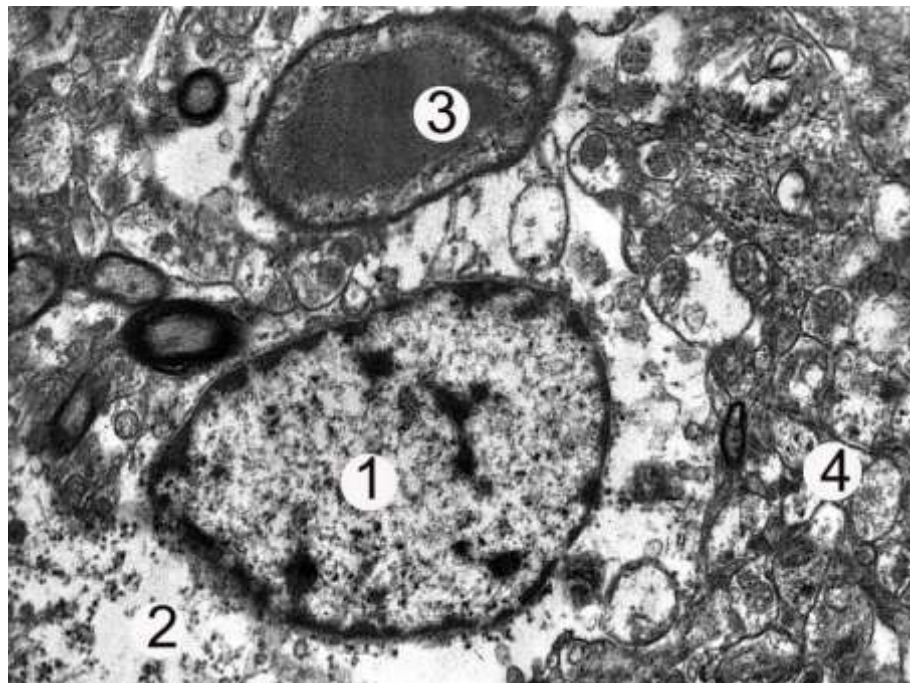


Умовні позначки: 1 – ядро, 2 – нечітка каріолема, 3 – осміюфільна нейроплазма, 4 – канальці гранулярної ендоплазматичної сітки, 5 – нейропіль.

Рисунок 4.16 – Ультраструктурні зміни гіперхромного нейроцита кори великих півкуль головного мозку щурів через 90 діб за умов ДМГ-індукованого неопластичного ураження товстої кишки. Електроннограма. Збільшення x 9 000

Через 90 днів хронічного впливу канцерогену встановлено помірні початкові альтераційні зміни компонентів нейроглії на субмікроскопічному рівні. Для даного типу нервових клітин характерним був набряк цитоплазми та

їх відростків, неправильна форма перикаріонів. Ядра зберігали округлу форму, у них переважав еухроматин, а гетерохроматин переважно знаходиться біля каріолеми, виявлялись її поодинокі інвагінації. Спостерігались локальні ділянки збільшення перинуклеарного простору. Цитоплазма переважно електронно світла, із невеликими ділянками деструкції, містила невелику кількість органел. Мітохондрії невеликих розмірів, містили деструктивно змінені кристи, розташовані в просвітленому матриксі. Переважали розширені, поодинокі каналці гранулярної ендоплазматичної сітки (рис. 4.17).

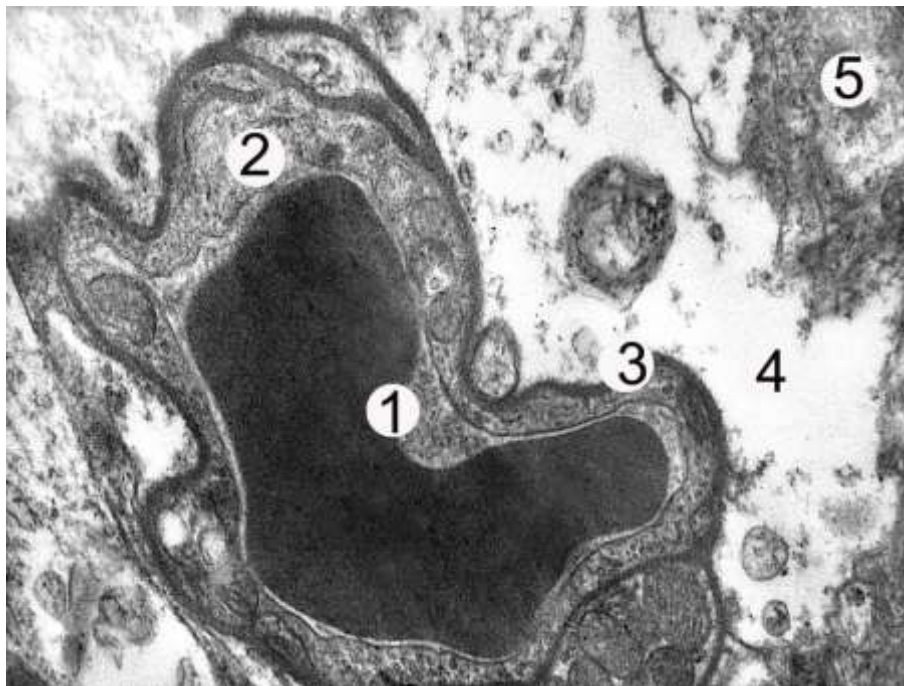


Умовні позначки: 1 – ядро, 2 – електронно світла нейроплазма, 3 – гемокапіляр, 4 – нейропіль.

Рисунок 4.17 – Субмікроскопічні зміни астроцита кори великих півкуль головного мозку щурів через 60 днів моделювання ДМГ-індукованого неопластичного ураження товстої кишки. Електронограма. Збільшення x 8 000

При дослідженні гемокапілярів на ультраструктурному рівні спостерігалось наростання деструктивних змін їхньої стінки. Ендотеліоцити плоскої форми, з подовгастим ядром, у якому переважав еухроматин, каріолема містила поодинокі інвагінації. Перинуклеарний простір місцями розширений.

Ядерця невеликих розмірів, електронно щільні, рідко візуалізувались. У цитоплазмі виявлено незначну кількість органел невеликих розмірів. Канальці ендоплазматичної сітки потовщені, короткі. Невисокі мікроворсинки розміщувались на люменальній поверхні ендотеліоцитів. У цитоплазмі наявні поодинокі кавеоли та мікропіноцитозні пухирці. Базальна переважно однорідна, локально набрякла та потовщена (рис. 4.18).



Умовні позначки: 1 – просвіт капіляра з еритроцитом, 2 – цитоплазма ендотеліоцита, 3 – базальна мембрана, 4 – набряклий периваскулярний простір, 5 – нейропіль.

Рисунок 4.18 – Ультраструктурні зміни гемокапіляра кори великих півкуль головного мозку щурів через 90 діб за умов ДМГ-індукованого неопластичного ураження товстої кишки. Електронограма. Збільшення x 9 000

Вищеописані зміни свідчать про перші прояви адаптаційних відповідей на вплив канцерогену.

Починаючи з 4-го місяця (90-120 днів ДМГ введення) інтенсивність гістологічних змін великих півкуль тварин з ДМГ-індукованим неопластичним ураженням товстої кишки наростала. Виявлено прогресування альтеративних змін у корі головного мозку, незважаючи на збереженість цитоархітектоніки. У

шарах кори спостерігається гетерогенність нейроцитів, що проявлялося наявністю меншої кількості нормохромних клітин і збільшенням кількості гіпо- та гіперхромних нейронів (рис. 4.19 А, В).

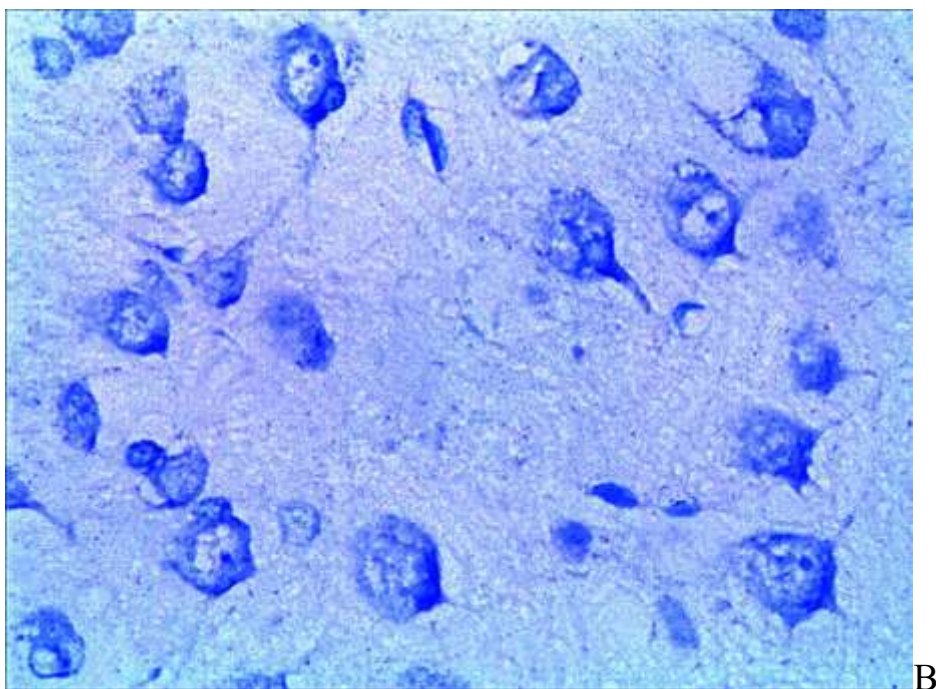
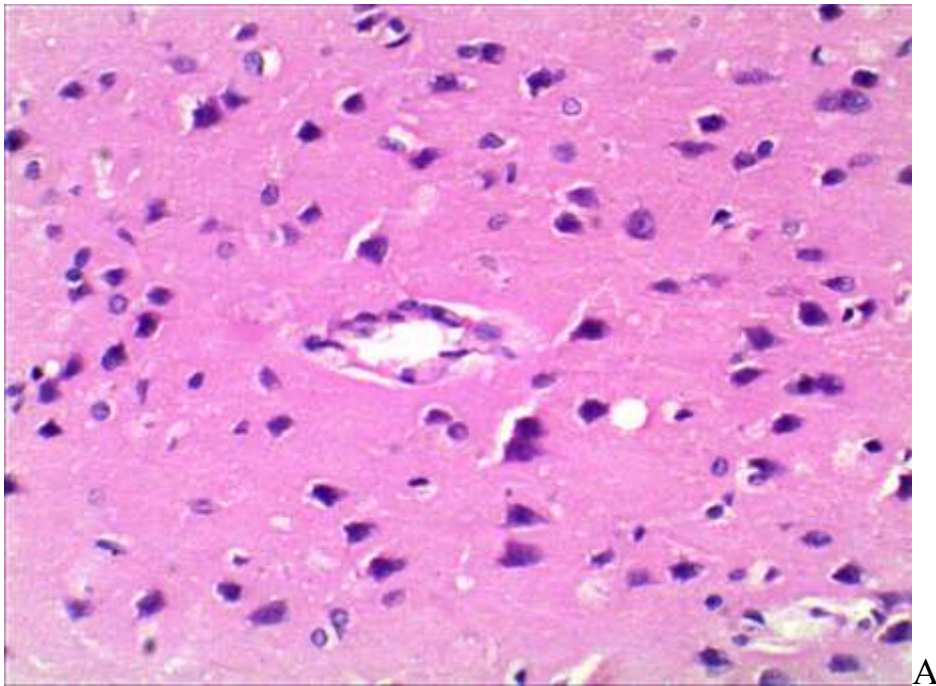


Рисунок 4.19 – Гістологічні зміни кори півкуль великого мозку тварини на 4 місяць моделювання ДМГ-індукованої карциноми. А – Гіперхромні нейроцити пірамідного шару. Забарвлення гематоксиліном та еозином. х 200
В – Гіпохромні нейроцити зернистого шару. Забарвлення за Нісслем. х 400

Встановлено, що через 120 днів моделювання ДМГ-індукованого неопластичного ураження товстої кишки, наявність поодиноких нормохромних нейрокитів у корі головного мозку піддослідних тварин підкреслювала гетерогенність нейронів. Ці клітини містили центрально розташоване світле ядро округлої форми, дещо зменшених розмірів, із переважанням центрально локалізованого еухроматину та грудочками гетерохроматину на периферії. Ядерце погано візуалізувалось, розташоване центрально. Нейроплазма таких нормохромних нейронів була однорідною, мала базофільне забарвлення, помірну кількість грудочок хроматофільної речовини, оточена чітким та рівним контуром плазмолемі.

У ході морфометричного аналізу параметрів нейронів III шару кори великих півкуль піддослідних тварин встановлено, що площа перикаріонів та нейроплазми статистично достовірно перевищувала показники тварин інтактної групи на 27,33% ($p < 0,001$) та на 35,63 % ($p < 0,001$) відповідно. Площа ядер також збільшилася у порівнянні із значенням площі ядер тварин інтактної, проте це було статистично недостовірним. Ядерно-цитоплазматичне співвідношення статистично достовірно зменшилось на 20,87 % ($p < 0,001$) у порівнянні з показником тварин контрольної групи (див. табл. 4.1).

Встановлено, що усі морфометричні параметри нормохромних нейрокитів V шару кори великих півкуль головного мозку піддослідних щурів після 4-ох місяців моделювання ДМГ-індукованого неопластичного ураженні товстої кишки статистично достовірно змінювались у порівнянні із показниками тварин інтактної групи. Регулярний вплив канцерогену призвів до статистично достовірного збільшення середньої площі нормохромних нейрокитів та середньої площі їхньої нейроплазми на 13,04 ($p < 0,01$) та на 21,5 % ($p < 0,001$) відповідно. Продовжувалась тенденція до статистично достовірного зменшення середньої площі ядер піддослідних тварин. У даному терміні дослідження цей показник зменшився на 10,28 % ($p < 0,01$) у порівнянні із показником тварин інтактної групи. Ядерно-цитоплазматичне співвідношення нормохромних нейрокитів також продовжувало достовірно зменшуватись та досягло показника

у $0,268 \pm 0,006$, що було на 26,17 % менше за показник тварин контрольної групи (див. табл. 4.2).

Гіпохромні нейроцити на даному етапі спостереження зберігали чіткі межі плазмолемми та дещо збільшенні розмір перикаріонів. Ядро розміщувалося центрально, округлої форми, багате на еухроматин. Світла нейроплазма цих клітин містила незначну кількість грудочок хроматофільної субстанції. Частина нейронів характеризувалася наявністю ознак неповного тигролізу речовини Ніссля. Навколо перикаріонів гіпохромних нейроцитів спостерігалось наростання ознак перицилюлярного набряку.

При дослідженні морфометричних характеристик гіпохромних нейронів V шару кори великих півкуль головного мозку піддослідних тварин на 4-ий місяць експерименту встановлено статистично достовірне зменшення середньої площі ядра цих клітин на 8,12 % ($p < 0,05$) у порівнянні з параметрами тварин інтактної групи. Середня площа перикаріонів та нейроплазми даного виду нейроцитів статистично достовірно не відрізнялась від параметрів тварин контрольної групи та становила $(265,63 \pm 6,64)$ мкм² та $(219,38 \pm 5,48)$ мкм² відповідно. Ядерно-цитоплазматичне співвідношення гіпохромних нейроцитів на даному етапі експерименту статистично достовірно зменшилось на 13,88 % ($p < 0,001$) у порівнянні із таким же показником у тварин інтактної групи (див. табл. 4.3).

Встановлено переважання гіперхромних нейронів у корі головного мозку піддослідних тварин. Перикаріони гіперхромних нейроцитів мали неправильну форму. Ядро багате на гетерохроматин, зберігало округлу форму, погано контурувалося. У цих нейроцитах ядерця відсутні або ущільнені і зміщені до периферії ядра. Нейроплазма добре контурована, була інтенсивно забарвлена, містила велику кількість грудочок базофільної субстанції.

Середня площа гіперхромного нейроцита та його нейроплазми статистично достовірно не відрізнялася від показників тварин інтактної групи. Дані значення становили $(161,25 \pm 4,03)$ мкм² та $(111,73 \pm 2,79)$ мкм² відповідно. Середня площа ядра цих нейронів почала статистично достовірно зменшуватись на 8,9 % ($p < 0,05$) у порівнянні з показником тварин контрольної групи. Ядерно-

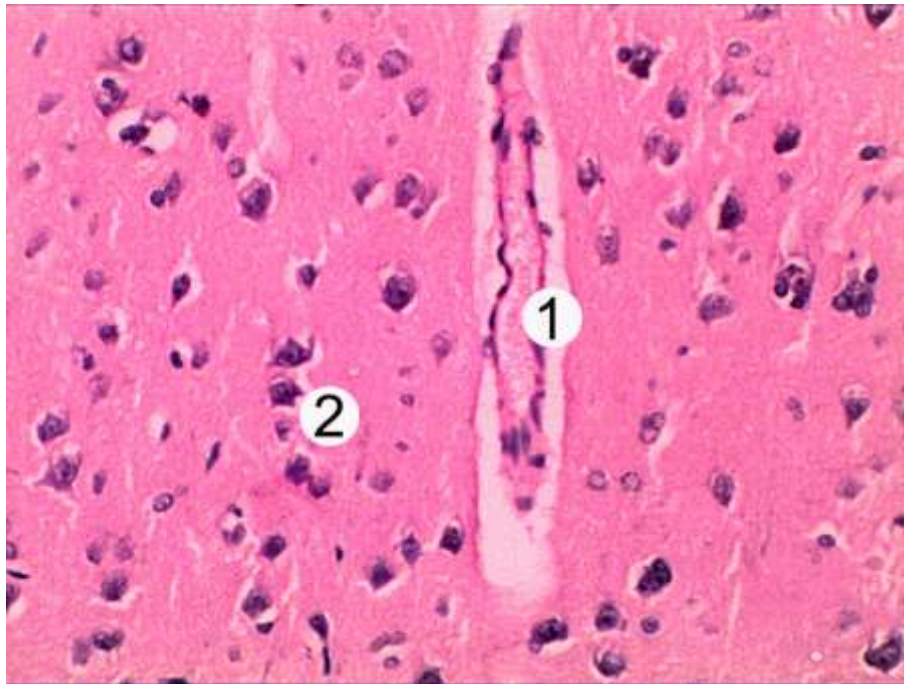
цитоплазматичне співвідношення гіперхромних нейронів V шару кори великих півкуль головного мозку щурів із ДМГ-індукованим неопластичним ураженням товстої кишки статистично достовірно не змінювалось та становило $0,443 \pm 0,011$ (див. табл. 4.4).

Морфометричний аналіз стану соматосенсорної ділянки кори великих півкуль головного мозку щурів за умов 4 місячного моделювання ДМГ-індукованого неопластичного ураження товстої кишки встановив статистично достовірне збільшення індексу альтерації у піддослідних тварин на 20,55 % ($p < 0,01$) порівняно із показником тварин інтактної групи (див. табл. 4.5).

На світлооптичному рівні у нейрополі кори головного мозку піддослідних тварин на 4 місяць ДМГ-індукованого неопластичного ураження товстої кишки встановлено переважання олігодендроцитів та астроцитів із незначними ознаками альтеративних змін.

Після 4 місяців введення ДМГ, почали різко наростати гемодинамічні порушення. Характерною ознакою дисциркуляторних змін на даному етапі були початкові ознаки розвитку явищ стазу, а також повнокрів'я. При гістологічному дослідженні препаратів кори великих півкуль спостерігалось збільшення ознак перицелюлярного та периваскулярного набряків. Судини гемомікроциркуляторного русла у більшості полів зору надмірно повнокровні, із ознаками застою та агрегацією еритроцитів у вигляді «монетних стовпчиків». Деякі капіляри мали звужений просвіт через виражений периваскулярний набряк, що призводить до спадання стінки. Ендотеліальні клітини мали інтенсивно забарвлені ядра, що свідчить про переважання конденсованого хроматину в їх каріоплазмі (рис. 4.20).

Для 4-го місяця експерименту (90-120 днів) характерним було прогресування альтеративних змін структурних компонентів кори головного мозку піддослідних тварин не лише на світлооптичному, а й на ультраструктурному рівнях.



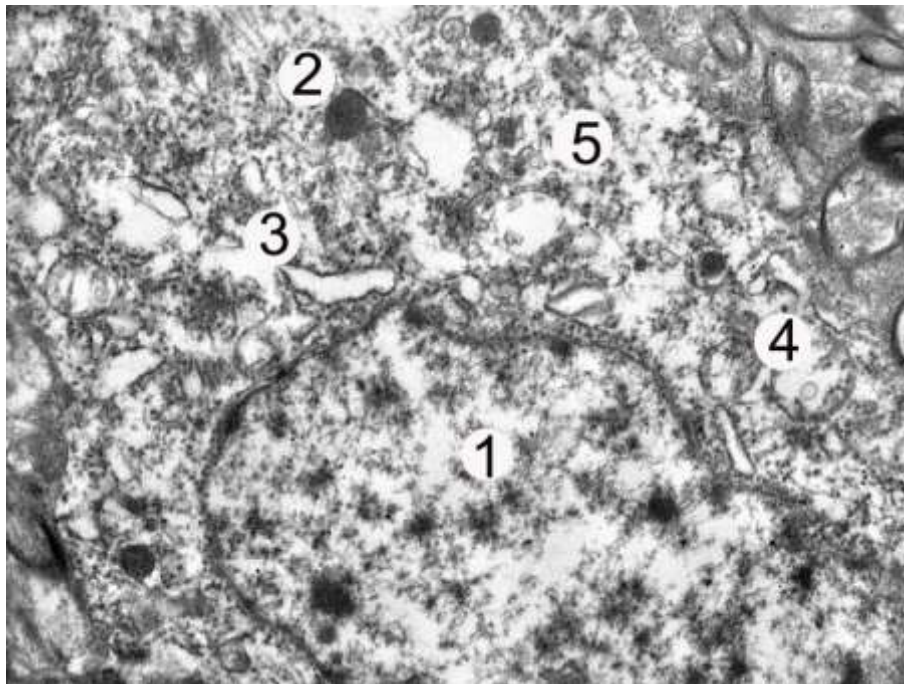
Умовні позначки: 1 – капіляр з периваскулярним набряком, 2 – гіперхромні нейрони.

Рисунок 4.20 – Мікроскопічні зміни гемокапіляра кори півкуль головного мозку тварини на 4 місяць моделювання ДМГ-індукованої карциноми..
Забарвлення гематоксиліном та еозином x 200

У ході дослідження нормохромних нейронів на субмікроскопічному рівні встановлено, що перикаріони цих клітин все ще зберігали чіткі межі, електронно світлу нейроплазму. Ядро було невеликих розмірів, нормальної електронної щільності, із переважанням еухроматину, оточено нуклеолою із поодинокими неглибокими інвагінаціями. У центрі ядра погано візуалізувалось електронно щільне ядрце округлої форми. Канальці гранулярної ендоплазматичної стінки добре розвинені, дещо розширені, містили невелику кількість рибосом. Цистерни комплексу Гольджі розширені, містили небагато пухирців та везикул. У мітохондріях переважав електронно світлий матрикс, деякі кристи із помірними ознаками деструкції (рис. 4.21).

Гіперхромні нейрони невеликі за розмірами, містили осмофільну нейроплазму, округле електронно щільне великих розмірів ядро із значним вмістом гетерохроматину. Каріолема цих клітин нечітка, із численними

інвагінаціями, місцями потовщена. Ядра містили зазвичай одне невелике ядрце округлої, яке погано контурувалося. Встановлено зменшення кількості органел у цитоплазмі нейроцитів. Мітохондрії містили електронно-світлий матрикс, зменшену кількість крист. У матриксі переважали деструктивно змінені кристи із ознаками фрагментації та пошкоджень. Виявлено неоднорідність розмірів та товщини каналців гранулярної ендоплазматичної сітки із зменшенням кількості рибосом. Цистерни комплексу Гольджі також мали нерівномірні розміри, його елементи переважно розширені. Візуалізувалось наростання перицилюлярного набряку (рис. 4.22).



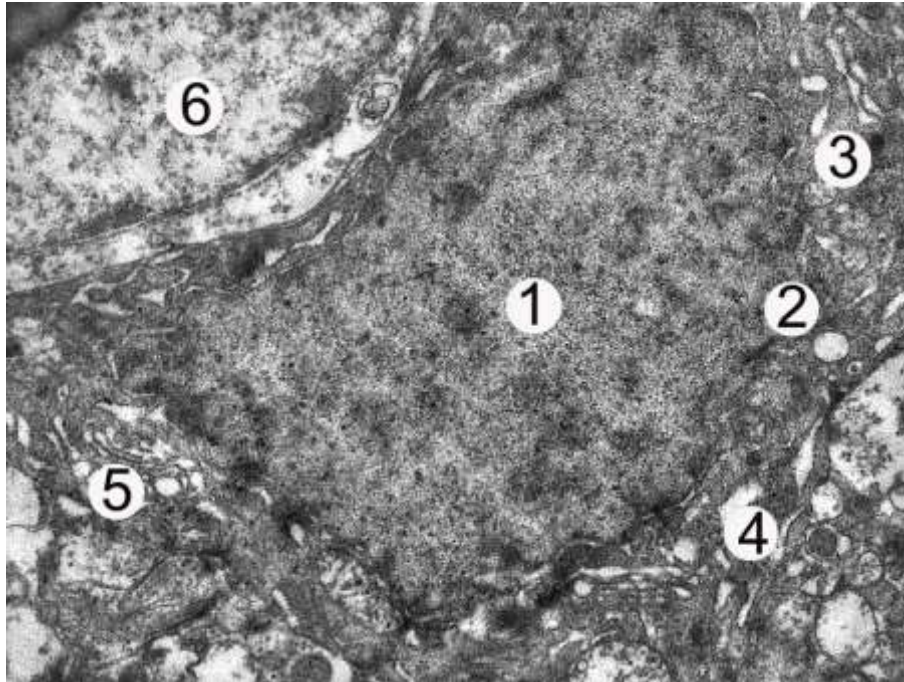
Умовні позначки: 1 – ядро, 2 – лізосоми, 3 – розширені каналці гранулярної ендоплазматичної сітки, 4 – мітохондрії, 5 – нейрофілі.

Рисунок 4.21 – Ультраструктурні зміни фрагмента нормохромного нейроцита кори великих півкуль головного мозку щурів через 120 діб за умов ДМГ-індукованого неопластичного ураження товстої кишки. Електронограма.

Збільшення x 12 000

На даному етапі дослідження у корі головного мозку тварин із експериментальним неопластичним ураженням товстої кишки також виявлено

гіпохромні нейроти. Виявлено, що цитоплазма була електронно-прозорою, містила збільшене округле ядро із великою кількістю конденсованого хроматину. Каріолема містить мало ядерних пор, велику кількість інвагінацій, у деяких частинах виявлені погано контуровані межі.

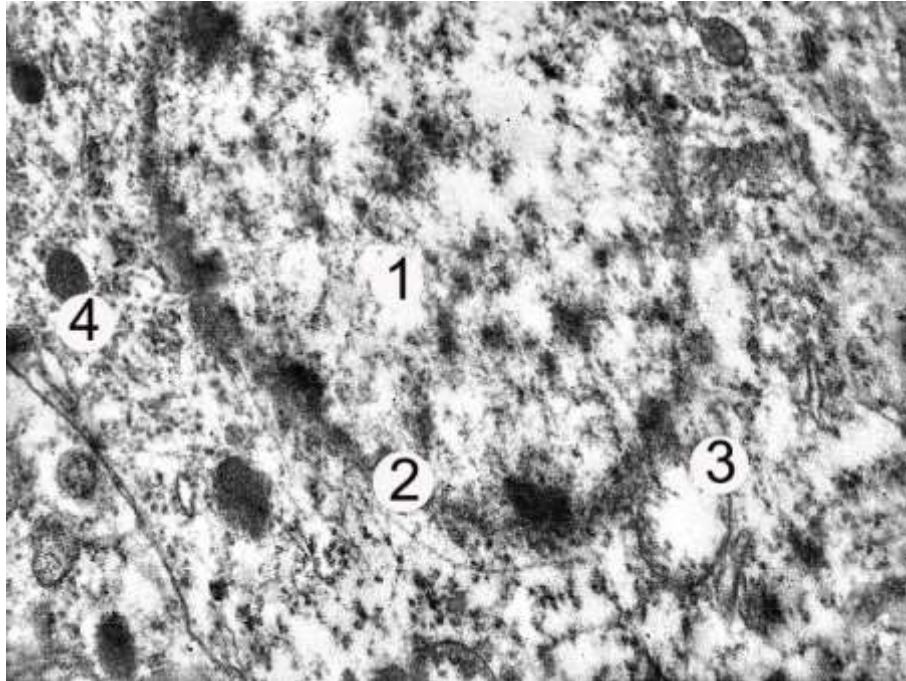


Умовні позначки: 1 – осміюфільне ядро, 2 – нечітка каріолема, 3 – електроннощільна нейроплазма, 4 – каналці гранулярної ендоплазматичної сітки, 5 – комплекс Гольджі, 6 – астроцит.

Рисунок 4.22 – Субмікроскопічні зміни гіперхромного нейрота кори великих півкуль головного мозку щурів через 120 діб за умов ДМГ-індукованого неопластичного ураження товстої кишки. Електроннограма. Збільшення x 8 000

Також встановлено нерівномірне розширення перинуклеарного простору. Невелика кількість змінених органел із зниженою електронною щільністю однорідно розміщувались у нейроплазмі. Переважна більшість органел у цитоплазмі нейротів набрякли та мали ознаки деструктивних змін. Структурні елементи гранулярної ендоплазматичної сітки розширені нерівномірно та фрагментовані. Цистерни комплексу Гольджі невеликих розмірів, звуженої форми, з ділянками набряку. Мітохондрії містили електронно-прозорий, світлий

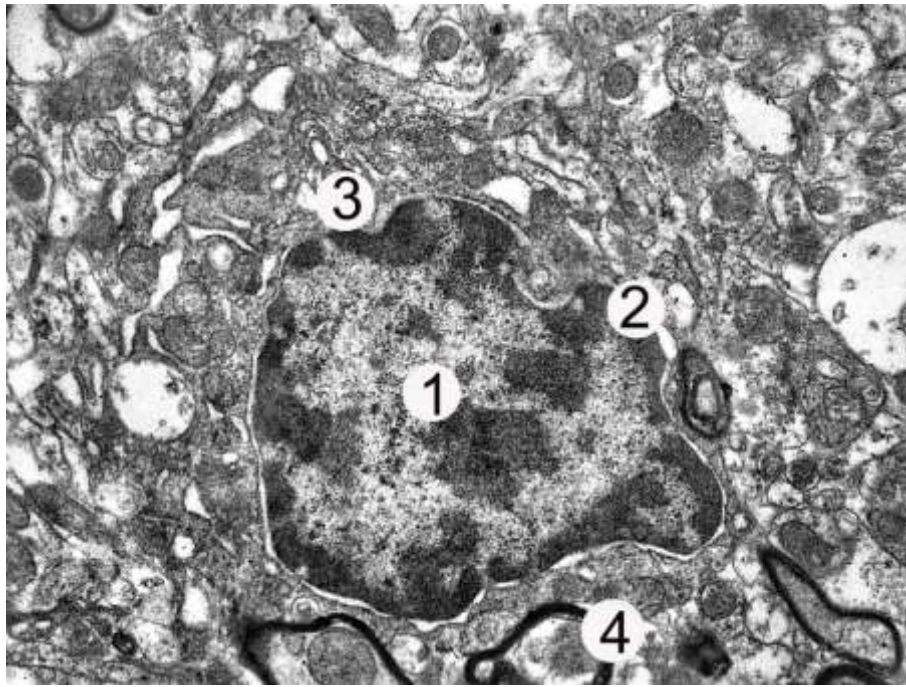
матрикс, невелику кількість крист. Також виявлено мітохондрії зміненої форми з нерівними контурами мембран та ділянками із частковим руйнуванням крист (рис. 4.23).



Умовні позначки: 1 – ядро, 2 – нечітка каріолема, 3 – набрякла мітохондрія в електронносвітлій нейроплазмі, 4 – лізосома.

Рисунок 4.23 – Субмікроскопічні зміни гіпохромного нейрона кори великих півкуль головного мозку щурів через 90 діб за умов ДМГ-індукованого неопластичного ураження товстої кишки. Електроннограма. Збільшення x 10 000

Для структурної організації олігодендроцитів на ультраструктурному рівні під час цього етапу експерименту характерним були початкові ознаки деструктивних процесів у органелах. Ядро правильної форми, із ділянками інвагінацій нуклеолеми, у каріоплазмі переважав еухроматин. Нейроплазма була підвищеної електронної щільності, однорідна. Встановлено збільшення каналців гранулярної ендоплазматичної стінки, переважна більшість з яких містили ділянки неоднорідного потовщення. У нейроплазмі переважали рибосоми. Мітохондрії мали округлу форму, набряклий електронно світлий матрикс, кристи з ознаками деструкції (рис. 4.24).



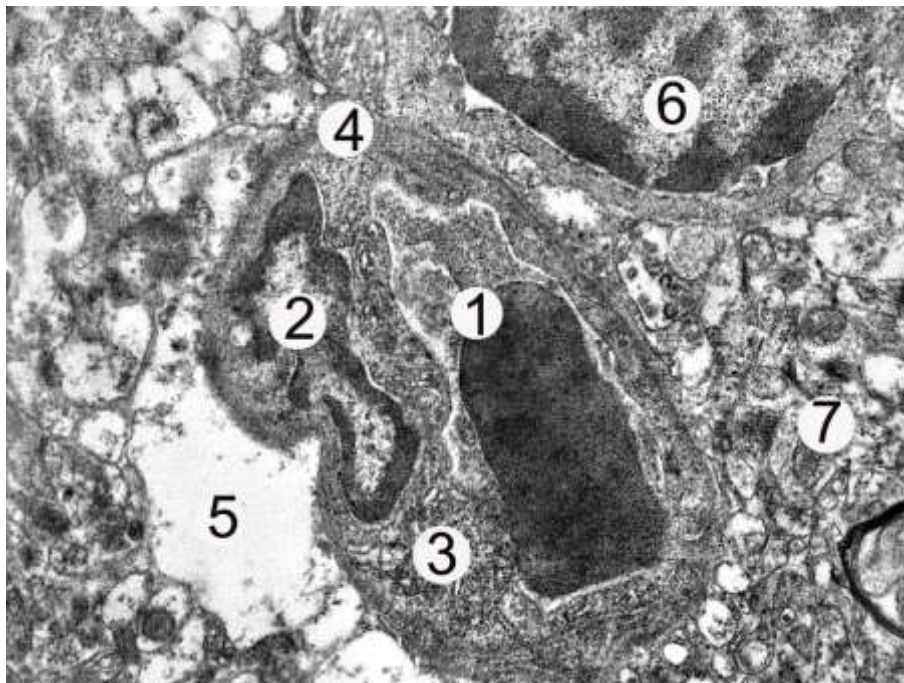
Умовні позначки: 1 – ядро, 2 – каріолема з розширеним перинуклеарним простором, 3 – комплекс Гольджі, 4 – нейропіль.

Рисунок 4.24 – Субмікроскопічні зміни гіпохромного нейрона кори великих півкуль головного мозку щурів через 90 днів за умов ДМГ-індукованого неопластичного ураження товстої кишки. Електронограма. Збільшення x 10 000

Встановлено, що на даному етапі дії канцерогену субмікроскопічно астроцити мали збільшений перикаріон із електронно прозорою та набряклою цитоплазмою. Ядро містить осміофільний гетерохроматин. Перинуклеарні простори розширені. Ядерце електронно щільне, зміщене до периферії. Канальці ендоплазматичної гранулярної сітки були дифузно та неоднорідно розташовані у нейроплазмі. Мітохондрії нечисельні, округлі, добре контуровані.

У результаті прогресування неопластичного ураження товстої кишки встановлено прогресування та гетерогенність змін гемакапілярів кори головного мозку уражених тварин. Виявлено розширення просвітів переважної більшості капілярів, їхній периваскулярний набряк, кровонаповненість судин, що часто призводило до утворення стазу та сладжів. Ендотеліоцити набрякли, розміщені на неоднорідно потовщеній базальній мембрані, яка на певних ділянках мала нечіткі контури. Каріолема містила інвагінації, нечіткі контури її мембран.

Помірно збільшені ядра містили переважно скупчення гетерохроматину, який переважав еухроматин, розміщеного ближче до каріолеми. Також встановлено ушкодження основних органел ендотеліоцитів. Більшість мітохондрій містила просвітлений матрикс та частково фрагментовані кристи. На люменальній поверхні клітин виявлено зменшення кількості мікроворсинок, мікропіноцитозних пухирців та кавеол. Прослідковувалося розширення каналців ендоплазматичної сітки, а також збільшення просвітів цистерн комплексу Гольджі (рис. 4.25).



Умовні позначки: 1 – просвіт капіляра з еритроцитом, 2 – деформоване ядро, 3 – цитоплазма ендотеліоцита, 4 – базальна мембрана, 5 – набряклий периваскулярний простір, 6 – фрагмент астроцита, 7 – нейрон.

Рисунок 4.25 – Ультраструктурні зміни гемокапіляра кори великих півкуль головного мозку щурів через 120 діб за умов ДМГ-індукованого неопластичного ураження товстої кишки. Електронограма. Збільшення x 7 000

Всі вищезазначені ознаки свідчать про активізацію синтетичних процесів у нейронах кори, розвиток компенсаторних процесів та початкових деструктивних змін. Це вказує про ознаки адаптаційних реакцій на дію

ендотоксинів, які з'являються з прогресуванням ДМГ-індукованої аденокарциноми *in situ*.

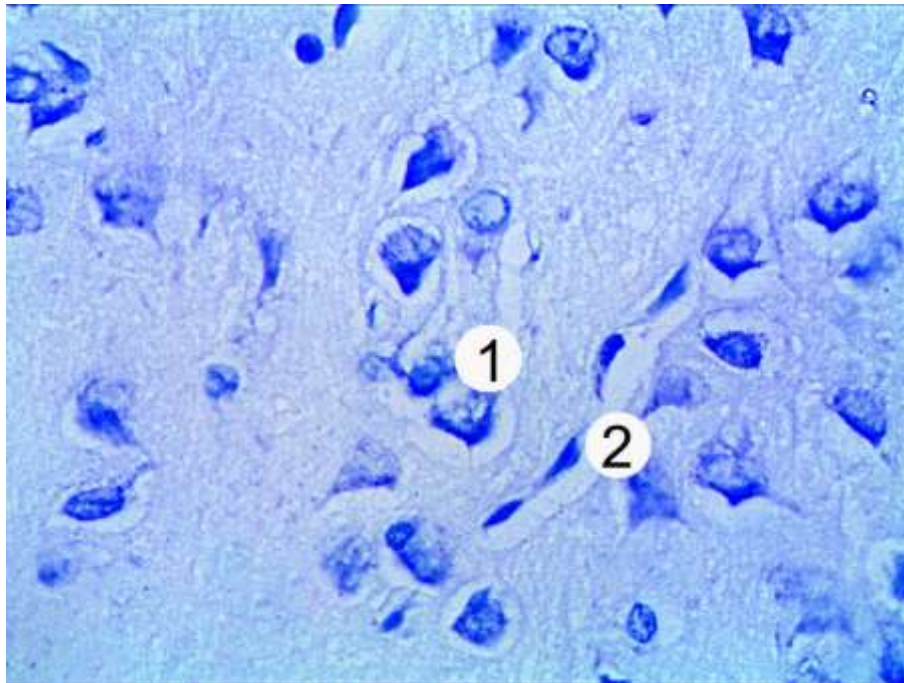
Структурні зміни кори головного мозку ДМГ-уражених тварин на 5-му етапі експерименту характеризувались згладженням цитоархітекτονіки органу. Шари кори головного мозку піддослідних тварин втрачали структурованість нейрокитів. Для цього терміну спостереження також характерний поліморфізм змін нейрокитів кори головного мозку та наростання деструктивних змін в них.

Перикаріони нормохромних нейрокитів зберігали правильну форму із чіткими контурами плазмолемі середньої інтенсивності забарвлення. Їх тіла розташовані окремо, без утворення скупчень. Центральне розміщене нормохромне ядро мало округлу форму, із переважанням еухроматину, добре диференційоване. Ядерце було одне, інтенсивного забарвлення, погано візуалізувалось.

Морфометричні дослідження встановили, що у даний термін досліду усі параметри нейронів III шару кори великих півкуль головного мозку піддослідних тварин статистично достовірно змінювались. Площа перикаріона статистично достовірно збільшилась на 42,22 % ($p < 0,001$), площа нейроплазми зросла на 54,19 % ($p < 0,001$), а площа ядра перевищила показник тварин контрольної групи на 13,18 % ($p < 0,05$). Показник ядерно-цитоплазматичного співвідношення статистично достовірно знижувався та становив $0,302 \pm 0,015$, що було на 26,7 % менше від показника тварин інтактної групи (див. табл. 4.1).

Морфометричні параметри нормохромних нейронів V шару кори великих півкуль головного мозку тварин із змодельованим ДМГ-індукованим неопластичним ураженням товстої кишки також показали достовірне збільшення середньої площі перикаріонів та нейроплазми нормохромних нейрокитів порівняно з параметрами нейронів тварин інтактної групи на 14,84 % ($p < 0,001$) та на 25,54 % ($p < 0,001$) відповідно. Середня площа ядра нормохромних нейрокитів достовірно зменшилась на 14,62 % ($p < 0,001$) у порівнянні із показником тварин інтактної групи. Ядерно-цитоплазматичне співвідношення статистично достовірно зменшилось на 32,23 % ($p < 0,001$) (див. табл. 4.2).

При дослідженні морфологічної організації кори головного мозку піддослідних тварин встановлено, що після 5-ти місяців моделювання ДМГ-індукованого ураження товстої кишки спостерігався виражений перицелюлярний набряк навколо гіперхромних нейронів із прогресуючими ознаками альтерації. Форма їхніх перикаріонів була зменшена, більшість відростків були дезорганізовані. Ядро великих розмірів, багате на гетерохроматин, нечітко контуроване на фоні інтенсивно базофільної нейроплазми (рис. 4.26).



Умовні позначки: 1 – деструктивно змінені нейрони з перицелюлярним набряком, 2 – спавший гемакапіляр із периваскулярним набряком

Рисунок 4.26 – Гістологічні зміни кори півкуль великого мозку тварини на 5 місяць моделювання ДМГ-індукованої карциноми.

Забарвлення за Нісслем. х 400

У ході морфометричного дослідження було встановлено, що вплив ДМГ неопластичного ураження товстої кишки призвів до статистично достовірного зменшення параметрів гіперхромних нейронів у порівнянні із показниками тварин контрольної групи. Середня площа перикаріонів цих клітин достовірно

зменшилась на 7,71 % ($p < 0,05$). Середня площа ядра та ядерно-цитоплазматичне співвідношення статистично достовірно зменшились на 14,92 % $\mu\text{км}^2$ ($p < 0,001$) та на 11,04 % ($p < 0,01$) відповідно. Середня площа нейроплазми гіперхромних нейрокитів також зменшилась, проте статистично недостовірно у порівнянні із показником тварин інтактної групи, та становила ($110,47 \pm 2,76$) $\mu\text{км}^2$ (див. табл. 4.4).

У даному етапі спостереження гіпохромні нейрокити зберігали чітко виражені контури плазмолем. Переважна більшість таких клітин знаходились у стані тигролізу. Перикаріони мали дещо менші розміри, погано контуровані набряклі відростки. Центральне локалізоване ядро округлої форми містило просвітлену каріоплазму, у якій переважав еухроматин. Визначалися поодинокі ектоповані ядерця невеликих розмірів. Нейроплазма цих клітин містила незначну кількість грудочок хроматофільної субстанції. Деякі нейрони проявляли ознаки часткового тигролізу речовини Ніссля.

У гангліонарному шарі кори виявлялися поодинокі клітини Беца, які знаходилися в стані часткового тигролізу, а в деяких випадках і повного. Наростали ознаки виснаження нейронів, що проявлялось зменшенням або зникненням хроматофільної субстанції.

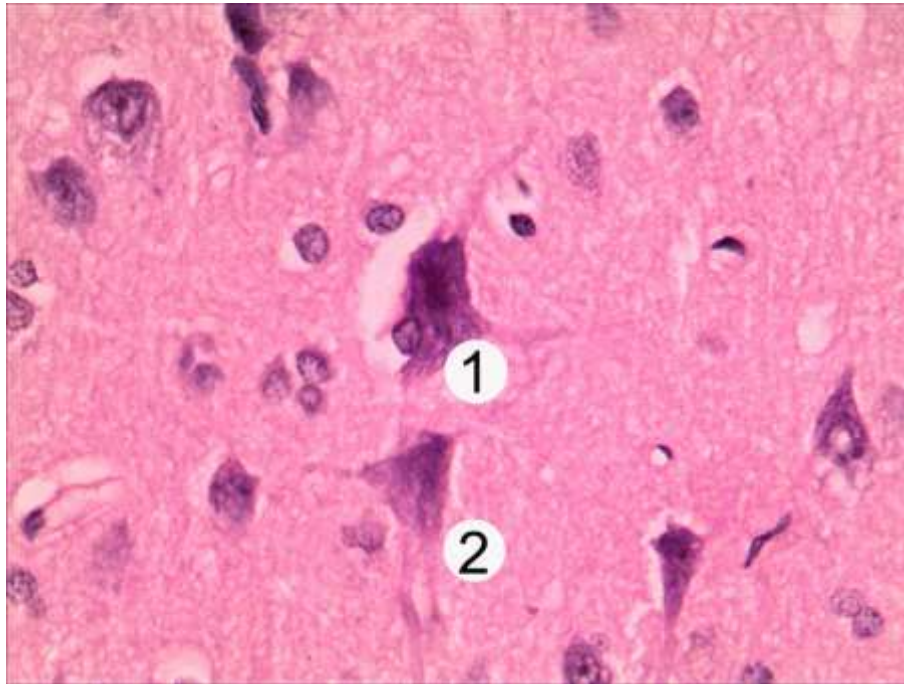
На 5 місяць моделювання ДМГ-індукованого неоплатичного ураження товстої кишки змінювалися морфометричні характеристики гіпохромних та різко гіпорхромних нейрокитів кори головного мозку піддослідних тварин.

Середня площа гіпохромних нейрокитів статистично достовірно не відрізнялася від показників тварин контрольної групи та становила ($269,15 \pm 6,73$) $\mu\text{км}^2$. У свою чергу середня площа ядер достовірно зменшилась на 13,83 % ($p < 0,001$), а середня площа нейроплазми зросла на 9,8 % ($p < 0,05$) у порівнянні із показниками тварин інтактної групи. Ядерно-цитоплазматичне співвідношення статистично достовірно знизилось на 21,63 % ($p < 0,001$) порівняно з аналогічним показником тварин контрольної групи (див. табл. 4.3).

Встановлено неоднорідність морфологічних змін нейронів шарів кори головного мозку. Для даного етапу експерименту характерною була вперше

виявлена наявність різко гіпо- та різко гіперхромних нейроцитів у структурі досліджуваного органу.

Різко гіперхромні нейрони характеризувалися інтенсивно-темно забарвленою нейроплазмою, погано контурованими ядрами, витонченими або частково потовщеними відростками, в деяких випадках набряклими (рис. 4.27).



Умовні позначки: 1 – різко гіперхромна нервова клітина Беца з перичелюлярним набряком, 2 – гіперхромні нейрони

Рисунок 4.27 – Гістологічні зміни кори півкуль великого мозку тварини на 5 місяць моделювання ДМГ-індукованої карциноми. Забарвлення гематоксиліном та еозином. х 400

Для різко гіпохромних нейроцитів на світлооптичному рівні характерним була світла нейроплазма, із ознаками тотального тигролізу, зникненням грудочок хромотофільної речовини.

На цьому етапі дослідження морфометричні параметри різко гіперхромних нейроцитів піддослідних тварин статистично достовірно не змінювалися. Середня площа різко гіперхромних нейроцитів становила $(137,46 \pm 3,44)$ мкм², середня площа ядра дорівнювало $(38,36 \pm 0,959)$ мкм², а середня площа

нейроплазми – $(99,10 \pm 2,48)$ мкм². Ядерно-цитоплазматичне співвідношення складало $0,387 \pm 0,010$.

Морфометричні параметри різко гіпохромних нейроцитів піддослідних тварин на даному етапі спостереження статистично достовірно не змінювалися. Середня площа різко гіпохромних нейроцитів становила $(337,55 \pm 8,44)$ мкм², середня площа ядер дорівнювала $(45,91 \pm 1,15)$ мкм², а середня площа нейроплазми – $(291,64 \pm 7,29)$ мкм². Показник ядерно-цитоплазматичного співвідношення складав $0,157 \pm 0,004$.

Морфометричний аналіз показав, що індекс альтерації нейронів кори великих півкуль головного мозку піддослідних щурів за умов п'ятимісячного моделювання ДМГ-індукованого неопластичного ураження товстої кишки продовжував статистично достовірно збільшуватися та перевищив показник тварин контрольної групи у 2,12 раза ($p < 0,001$) (див. табл. 4.5).

Після 5-ти місяців впливу канцерогену наростали ознаки гемодинамічних порушень у корі великих півкуль піддослідних тварин. Для гемокапілярів було переважно характерне звуження просвітів, внаслідок значного периваскулярного набряку, спричиненого підвищеною проникністю стінки капіляра та відповідно накопичення трансудату у периваскулярному просторі. Стінки судин потовщені, стоншені або гомогенні в різних місцях. Ендотеліоцити збільшених розмірів за рахунок набряку.

Мікроскопічне дослідження кори головного мозку піддослідних тварин після п'яти місяців експерименту показало помірні зміни нейроглії. Було виявлено, що в нейрополі знаходилася помірна кількість астроцитів і олігодендроцитів, переважно деструктивно змінених. Їхні відростки були набряклі погано візуалізовувалися. Цитоплазма клітин однорідна, набрякла, із поодинокими органелами загального призначення. Ядра округлої форми, переважно гіперхромні. Навколо клітин нейроглії встановлено помітні ознаки невеликого перицелюлярного набряку.

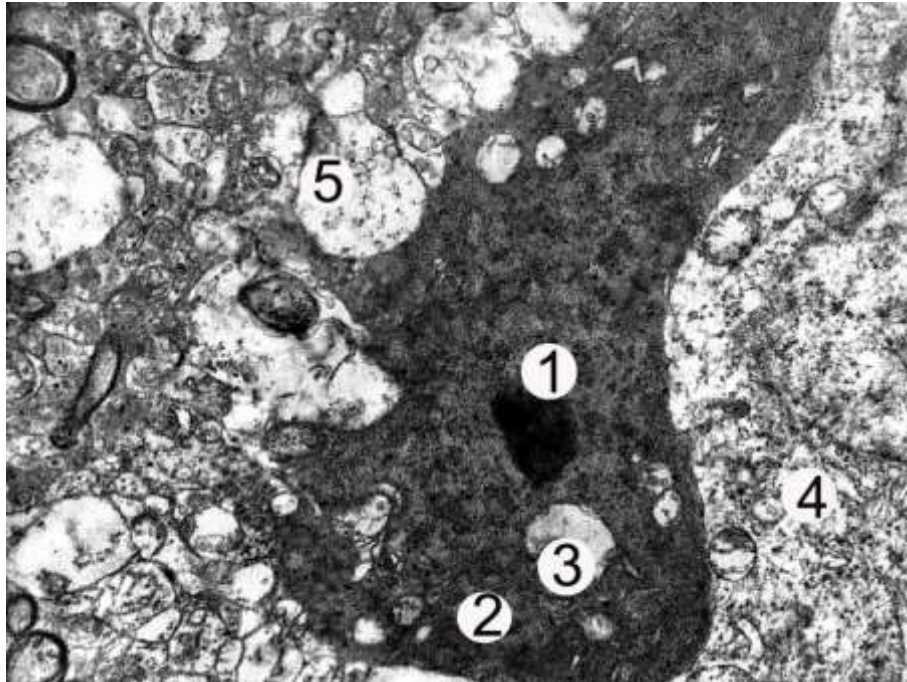
Дослідження нормохромних нейроцитів на субмікроскопічному рівні показало, що після 5-ти місяців експериментального ураження товстої кишки

перикаріони цих клітин містили електронно світлу нейроплазму. Нуклеолема містила поодинокі неглибокі інвагінації. Ядра цих клітин мали дещо змінену форму, у них переважав еухроматин, проте маргінально виявлялися об'ємні грудочки гетерохроматину. Електронно щільне ядро округлої форми, розташоване в центрі ядра, контури якого погано візуалізувалися. Гранулярна ендоплазматична стінка мала добре розвинені каналці, які були дещо розширені та містили невелику кількість рибосом. Цистерни комплексу Гольджі збільшені, містили мало пухирців і везикул. Мітохондрії мали переважно електронно світлий матрикс, а кристи були фрагментовані.

На 5-му місяці експерименту було встановлено, що на субмікроскопічному рівні зміни нейроцитів кори головного мозку тварин із змодельованим неопластичним ураженням товстої кишки мали гетерогенний характер. Встановлено значне зменшення нормохромних нейронів, збільшення «темних» та «інтенсивно темних» клітин кори головного мозку.

Встановлено, що для «темних» нейронів характерними було деструктивні зміни структурних компонентів клітини на ультраструктурному рівні. У ядрі переважав гетерохроматин, розташоване ексцентрично та має електроннощільну структуру. Перинуклеарний простір локально розширений. Каріолема не чітко контурована на усіх ділянках. Встановлено, що для цього терміну експерименту характерні виражені деструктивні зміни мітохондрій: кристи майже повністю зникають, а матрикс мітохондрій стає більш просвітленим. У цитоплазмі виявлено невелику кількість осмофільних лізосом, які були електроннощільними. Канальці гранулярної ендоплазматичної сітки розширені та деформовані, як і елементи комплексу Гольджі.

«Інтенсивно темні» нейроцити містили значно осміофільну нейро- та каріоплазму. Субмікроскопічно встановлено, що ядро мало частково однорідну структуру з нерівними контурами каріолеми. У цитоплазмі спостерігалася система різнокаліберних каналців гранулярної ендоплазматичної сітки. У свою чергу для інших клітинних органел було характерним прогресування деструктивних (рис. 4.28).



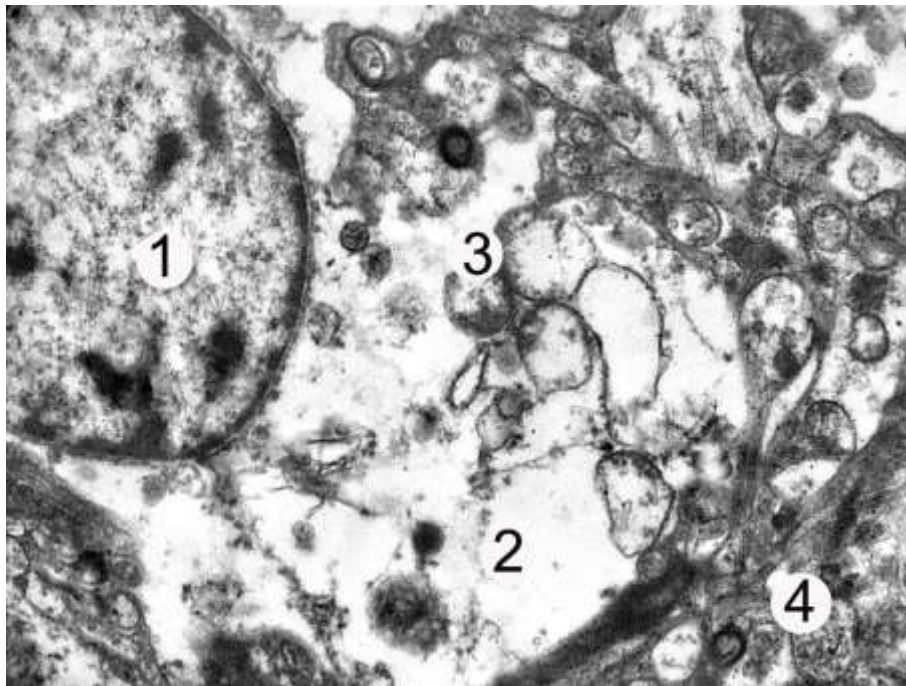
Умовні позначки: 1 – осміюфільне ядро з ядерцем, 2 – електроннощільна нейроплазма, 3 – вакуолеподібна мітохондрія, 4 – фрагмент світлого нейрона, 5 – набряклий нейропіл.

Рисунок 4.28 – Субмікроскопічні зміни гіперхромного нейрона кори великих півкуль головного мозку щурів через 150 діб за умов ДМГ-індукованого неопластичного ураження товстої кишки. Електроннограма. Збільшення x 9 000

У даний термін експерименту встановлено, що при ультраструктурному дослідженні «світлі» нейрони містили нейроплазму зниженої електронної щільності. Централью локалізоване ядро мало округлу форму, переважав електронно світлий еухроматин. Встановлено зменшення кількості ядерних пор та збільшення інвагінацій каріолеми. Перинуклеарний простір був незначно розширений. У нейроплазмі містилася невелика кількість вакуалізованих органел із помірними ознаками альтерації. Канальці гранулярної ендоплазматичної сітки та цистерни комплексу Гольджі слабо розвинені, нерівномірно розширені, місцями фрагментовані. Встановлено, зменшення рибосом та полісом. У поодиноких мітохондріях містилися кристи із ознаками

деструкція. Їхній матрикс набряклий, електронно світлий. Спостерігалось збільшення кількості первинних та вторинних лізосом.

Серед нейронів кори головного мозку піддослідних тварин після 5 місяців моделювання ДМГ-індукованої аденокарциноми товстої кишки *in situ* встановлено наявність поодиноких «інтенсивно світлих» нейронів. Перикаріони цих нервових клітин мали зменшені розміри, відростки набряклі, погано контуровані. Ядро розташоване центрально в перикаріоні, мало округлу форму, у якому переважав еухроматин. Каріолема містила мало пор та велику кількість інвагінацій. Нейроплазма містила деструктивно змінені органели. Канальці гранулярної ендоплазматичної сітки розширені, містили поодинокі рибосоми. Цистерни комплексу Гольджі набряклі та фрагментовані. Мітохондрії були поодинокі, містили електронно світлий матрикс та пошкоджені кристи (рис. 4.29).

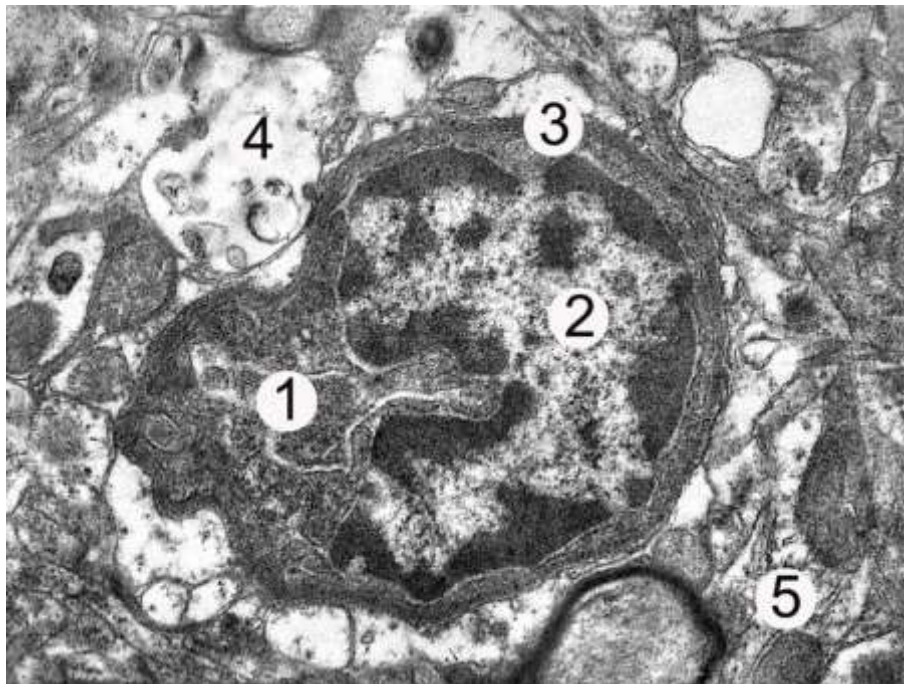


Умовні позначки: 1 – ядро, 2 – електронно світла нейроплазма, 3 – деструктуризовані мітохондрія в нейроплазмі, 4 – лізосома, 5 – нейропіль.

Рисунок 4.29 – Субмікроскопічні зміни гіпохромного нейрона кори великих півкуль головного мозку щурів через 150 діб за умов ДМГ-індукованого неопластичного ураження товстої кишки. Електроннограма. Збільшення x 12 000

5-ий місяць експерименту також характеризувалися змінами судинного русла кори головного мозку піддослідних тварин на ультраструктурному рівні. Встановлено, що переважна більшість гемокапілярів була із значно звуженим просвітом, у наслідок вираженого периваскулярного набряку.

Субмікроскопічно встановлено збільшення соми ендотеліоцитів із ділянками просвітлень, ущільнень та набряку цитоплазми. Ядра цих клітин змінені, неправильної форми, пікнотичні, із переважанням гетерохроматину, який розміщувався ближче до каріолеми. Ядерна оболонка містила виражені інвагінації (рис. 4.30).



Умовні позначки: 1 – вузький просвіт капіляра, 2 – деформоване ядро, 3 – цитоплазма ендотеліоцита, 4 – базальна мембрана, 5 – набряклий периваскулярний простір, 6 – нейрон.

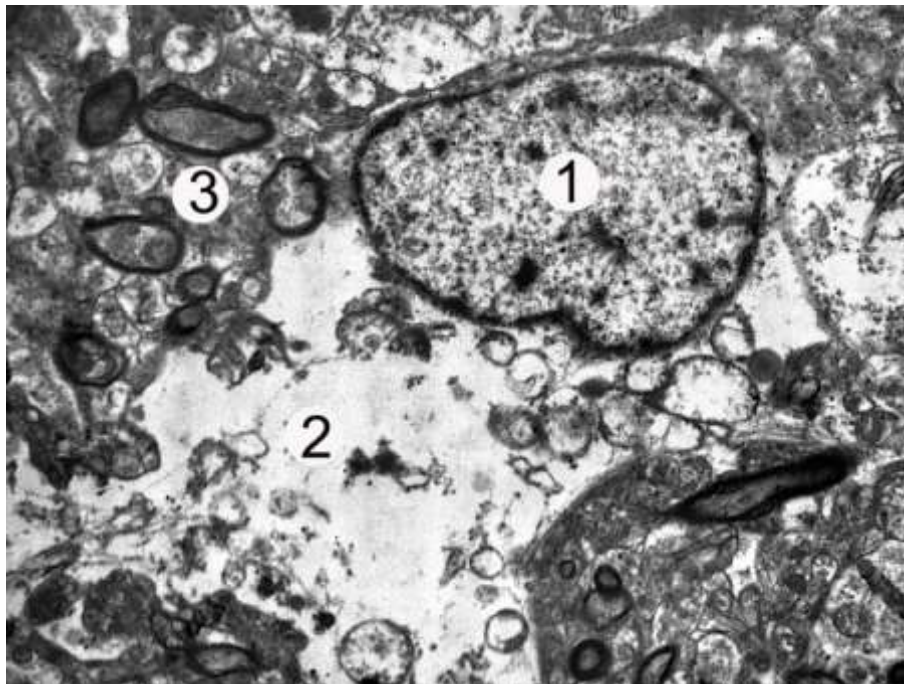
Рисунок 4.30 – Субмікроскопічні зміни гемокапіляра кори великих півкуль головного мозку щурів через 150 діб за умов ДМГ-індукованого неопластичного ураження товстої кишки. Електроннограма. Збільшення x 7 000

У цитоплазмі ендотеліоцитів виявлялись нечіельні органели, які були деструктуризовані. Гіпертрофовані мітохондрії мали просвітлений матрикс і

помірно пошкоджені кристи. Канальці гранулярної ендоплазматичної сітки та цистерни комплексу Гольджі частково розширені. Невелика кількість мікропіноцитозних міхурців розташована вздовж люменальної поверхні плазмолемі. Базальна мембрана осміофільна, з нечіткими ділянками (рис. 4.30).

У ході дослідження впливу неопластичного ураження товстої кишки на кору піддослідних тварин встановлено наростання ультраструктурних порушень клітин нейроглії на субмікроскопічному рівні.

Встановлено, що у астроцитах кори головного мозку піддослідних тварин наростали альтеративні зміни. Цитоплазма була набрякла, зниженої електронної щільності. Ядро округлої форми, переважно локалізувалось ближче до периферії, підвищеної електронної щільності, у якому переважав гетерохроматин (рис. 4.31).



Умовні позначки: 1 – ядро, 2 – електронно світла нейроплазма, 3 – нейрофілі.

Рисунок 4.31 – Субмікроскопічні зміни гемокapіляра кори великих півкуль головного мозку щурів через 150 діб за умов ДМГ-індукованого неопластичного ураження товстої кишки. Електроннограма. Збільшення x 8 000

Виявлена невелика кількість розширених канальців гранулярної ендоплазматичної сітки, які були деструктивно змінені, містили невелику кількість рибосом. Мітохондрії зміненої форми, містили електронно щільний матрикс та деструктуризовані кристи (див. рис. 4.31).

При вивченні олігодентроцитів на ультраструктурному рівні встановлено, що у ядрі переважив гетерохроматин. Каріолема мала нечіткі межі, помірну кількість інвагінацій. Нейроплазма містила невелику кількість органел із ознаками альтерації. Мітохондрії округлої форми, набряклі та мають електронно-світлий матрикс. На поверхні канальців гранулярної ендоплазматичної сітки розміщувалась помірна кількість рибосом, деякі із них, були потовщені або значно стоншені.

Упродовж 6-го місяця дослідження було виявлено значні зміни в нейронах кори головного мозку піддослідних тварин. Характерними ознаками цього етапу експерименту була дезорганізація шарів та значний поліморфізм змін нейронів досліджуваного органу.

Нормохромні нейрони розташовані поодинокі. Перикаріони зберігали правильну форму. Плазмолема таких нейронів мала середню інтенсивність забарвлення та чіткі контури. У центрі перикаріону було розташоване нормохромне ядро із переважанням еухроматину, добре контуроване, мало округлу форму. Інтенсивно зафарбоване ядро клітини погано візуалізувалось.

Встановлено статистично достовірні зміни морфометричних параметрів нейронів III шару кори великих півкуль головного мозку щурів за умов 6-ти місячного моделювання ДМГ-індукованого неопластичного ураження товстої кишки. Площа перикаріонів та площа нейроплазми цих клітин достовірно збільшилися на 50,0 % ($p < 0,001$) та на 63,53 % ($p < 0,001$) відповідно порівнян з показниками тварин інтактної групи. Також встановлено статистично достовірне збільшення площі ядра нейронів III шару кори великих півкуль піддослідних тварин на 17,09 % ($p < 0,01$). Ядерно-цитоплазматичне співвідношення у свою чергу статистично достовірно зменшилося на 28,4 % ($p < 0,001$) у порівнянні із показником тварин контрольної групи (див. табл. 4.1).

На 6-му місяці моделювання неопластичного ураження товстої кишки виявлено статистично достовірні зміни морфометричних параметрів нормохромних нейронів V шару кори великих півкуль головного мозку піддослідних тварин. Встановлено, що показники середньої площі нормохромних нейронів та показники середньої площі нейроплазми достовірно збільшувалися у порівнянні із показниками тварин інтактної групи на 18,72 % ($p < 0,001$) та на 31,76 % ($p < 0,001$) відповідно. Середня площа ядер цих нейроцитів статистично достовірно зменшувалася на 17,21 % ($p < 0,001$) у порівнянні із показником тварин контрольної групи. Ядерно-цитоплазматичне співвідношення достовірно зменшилось у порівнянні із показником інтактної групи на 37,2 % ($p < 0,001$) (див. табл. 4.2).

Встановлено, що після 6-ти місяців моделювання ДМГ-індукованого неопластичного процесу товстої кишки у корі головного мозку піддослідних тварин переважали гіперхромні або ж навіть різко гіперхромні нейроцити. Характерною ознакою таких клітин на світлооптичному рівні було інтенсивне забарвлення нейроплазми та прогресування деструктивних змін. Деякі клітини мали незначно змінену форму. Ядра таких нейроцитів невеликих розмірів, у яких переважав гетерохроматин. Переважна більшість цих нейронів містила інтра- та перицелюлярний набряк.

Через 6 місяців експерименту виявлялося достовірне зменшення середньої площі перикаріонів гіперхромних нейроцитів, а також середньої площі їхніх ядер на 10,15 % ($p < 0,01$) та на 17,33 % ($p < 0,001$) відповідно. Середня площа нейроплазми цих клітин незначно зменшилась, проте дане відхилення не було статистично достовірним. Ядерно-цитоплазматичне співвідношення гіперхромних нейроцитів достовірно зменшилось на 11,46 % ($p < 0,001$) у порівнянні із показником тварин інтактної групи (див. табл. 4.4).

На цьому етапі дослідження параметри різко гіперхромних нейронів V шару кори великих півкуль головного мозку щурів при змодельованому ДМГ-індукованому неопластичному ураженні товстої кишки статистично достовірно не змінювалися. Середня площа різко гіпохромних нейроцитів становила (134,21

$\pm 3,36$) мкм², середня площа ядра дорівнювала $(35,94 \pm 0,899)$ мкм², а середня площа нейроплазми – $(98,27 \pm 2,46)$ мкм². Ядерно-цитоплазматичне співвідношення складало $0,366 \pm 0,009$, що також статистично достовірно не відрізнялося від показника тварин інтактної групи.

Гіпохромні нейрцити у корі головного мозку піддослідних тварин зберігали чіткі межі плазмолемми на 6-му етапі моделювання неопластичного ураження товстої кишки. Деякі нейрони були в стані часткового тигролізу речовини Ніссля. Перикаріони мали дещо менші розміри та набрякли, погано контуровані відростки. У центрально локалізованому округлому ядрі переважав еухроматин, просвітлена каріоплазма. Встановлено поодинокі ектоповані ядерця, які були невеликого розміру. Нейроплазма цих клітин містила небагато хроматофільної субстанції.

Крім того, після 6-ти місяців експерименту у корі піддослідних тварин виявлялися різко гіпохромні нейрони із вираженими ознаками тотального хроматолізу. Дана особливість зарактеризувалась цілковитим зникненням хроматофільної речовини Ніссля з нейроплазми клітин.

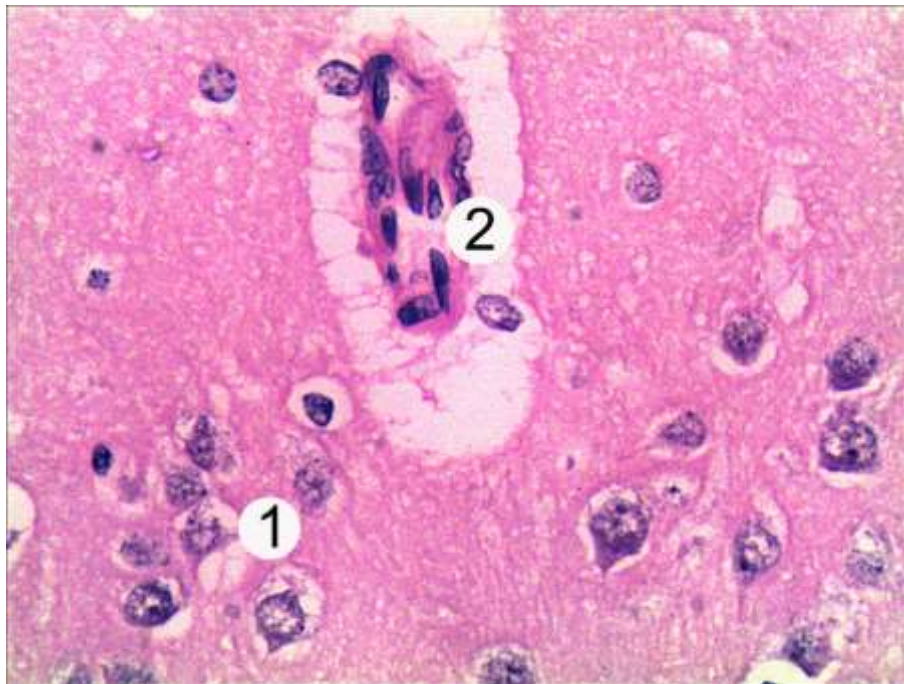
У ході морфометричного дослідження спостерігалось статистично достовірне зменшення середньої площі ядра гіпохромних нейроцитів на 20,0 % ($p < 0,001$) відносно показника групи інтактних тварин. Середня площа нейроплазми таких нейроцитів достовірно збільшилась на 12,83 % ($p < 0,01$). Середня площа перикаріонів також мала тенденцію до збільшення, проте цей показник достовірно не відрізнявся від показника тварин контрольної групи та становив $(272,27 \pm 6,81)$ мкм². Ядерно-цитоплазматичне співвідношення статистично достовірно знизилось у порівнянні з інтактним показником на 28,16 % ($p < 0,001$) (див. табл. 4.3).

У даний термін дослідження морфометричні параметри різко гіпохромних нейроцитів у піддослідних тварин незначно зменшувалися, проте ці зміни статистично достовірно не відрізнялися від аналогічних показників тварин інтактної групи. Середня площа таких нейроцитів складала $(331,17 \pm 8,28)$ мкм², середня площа їх ядер дорівнювала $(42,75 \pm 1,07)$ мкм², а середня площа

нейроплазми становила $(288,42 \pm 7,21)$ мкм². Показник ядерно-цитоплазматичного співвідношення склав $0,148 \pm 0,004$.

Через 6 місяців моделювання ДМГ-індукованої аленоканциноми товстої кишки у ході морфометричного дослідження встановлено статистично достовірне збільшення індексу альтерації у піддослідних тварин у 3,33 рази ($p < 0,001$) в порівнянні з показником тварин інтактної групи (див. табл. 4.5).

Встановлено, що шестимісячний вплив канцерогену призвів до виражених гемодинамічних порушень на світлооптичному рівні. Спостерігався набряк цитоплазми ендотеліоцитів та значний набряк периваскулярних просторів, що у свою чергу призвело до звуження просвіту гемокапілярів. Стінка судин деструктуризована, стоншена. У поодиноких випадках виявлялись гемокапіляри із просвітами, які спались (рис. 4.32).



Умовні позначки: 1 – гемокапіляр із значним периваскулярним набряком, 2 – деструктивно змінені нейрони із вираженим перичелюлярним набряком

Рисунок 4.32 – Гістологічні зміни кори півкуль великого мозку тварини на 5 місяць моделювання ДМГ-індукованої карциноми. Забарвлення

гематоксиліном та еозином. х 400

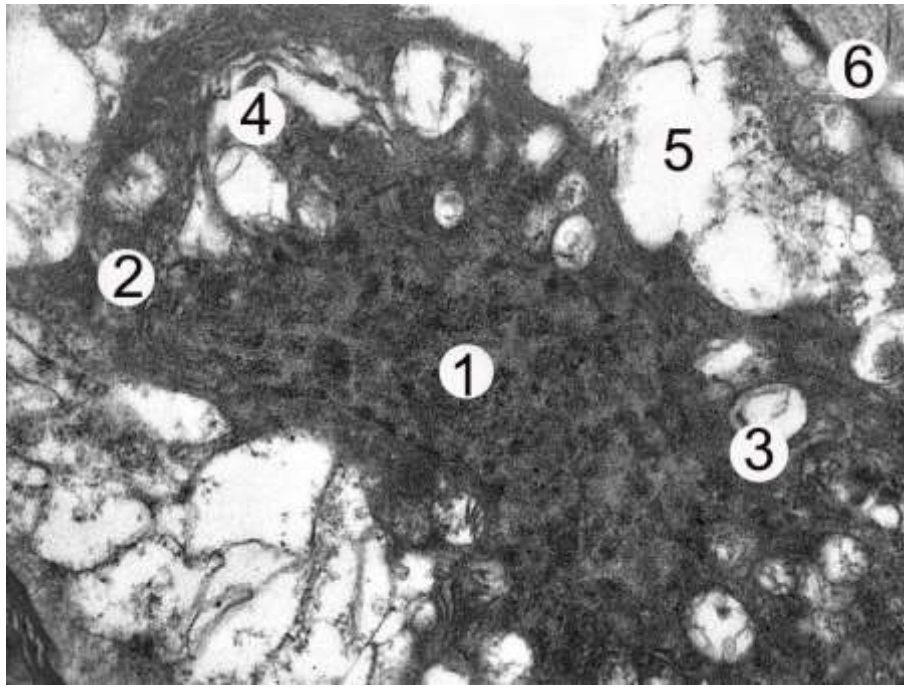
У ході дослідження також виявлено, що нейропіль містив невелику кількість астроцитів і олігодендроцитів, більшість із яких були деструктивно змінені. Їхні відростки переважно були набряклі. Цитоплазма клітин однорідна із ознаками незначного набряку. Ядра округлої форми, переважно гіперхромні. Наявні ознаки невеликого перичелюлярного набряку навколо клітин нейроглії.

Після 6-ти місяців моделювання ДМГ-індукованого нееластичного ураження товстої кишки, дослідження ультраструктурної організації кори великих півкуль показало, що у шарах досліджуваного органу переважали «темні» та «інтенсивно темні» нейрцити.

"Темні" клітини містили ядра невеликих розмірів. Каріолема нечітка, гетерогенна, із ділянками нерівностей, із невеликими інвагінаціями. Каріо- та нейроплазма таких нейрцитів на ультраструктурному рівні характеризувалася підвищеною осмофільністю. Такі клітини мали неправильні електронно світлі порожнини через нерівномірне розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки.

Прогресування альтераційних процесів у ядрі та органелах були характерними ознаками «інтенсивно темних» нейрцитів на ультраструктурному рівні. Виявлено значне потовщення погано виражених цистерн комплексу Гольджі, а також невелику кількість міхурців навколо цистерн. Гранулярна ендоплазматична сітка мала розширені каналці. Поодинокі мітохондрії неправильної форми мали просвітлений матрикс, дезорганізовані та фрагментовані кристи (рис. 4.33).

На ультраструктурному рівні у цей термін експерименту виявлено наявність «світлих» клітин. Такі нейрони містили електронно світлу нейроплазму із невеликою кількістю органел. Ядро округлої форми, електронно прозоре, оточене каріолемою із невеликою кількістю ядерних пор, незначно збільшеним перинуклеарним простором. Парануклеарно локалізувались розширені каналці гранулярної ендоплазматичної сітки із невеликою кількістю рибосом. Мітохондрії гіпертрофовані, вакуолеподібні, із просвітленим матриксом та пошкодженими кристами.



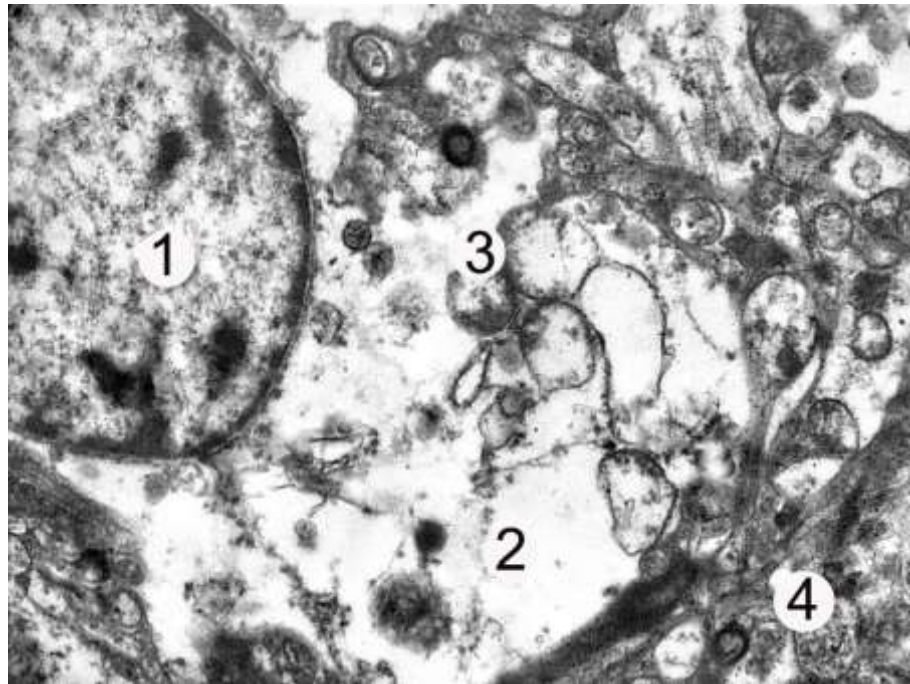
Умовні позначки: 1 – осміюфільне ядро, 2 – електроннощільна нейроплазма, 3 – деструктуризована мітохондрія, 4 – деформовані каналці комплексу Гольджі, 5 – набряклий нейропіль.

Рисунок 4.33 – Субмікроскопічні зміни гіперхромного нейрона кори великих півкуль головного мозку щурів через 180 діб за умов ДМГ-індукованого неопластичного ураження товстої кишки. Електроннограма. Збільшення x 9 000

«Інтенсивно світлі» нейрони мали схожу організацію на ультраструктурному рівні. Ядро округле, із електронновітлою каріоплазмою. Нейроплазма цих клітин різко просвітлено, містила фрагменти деструктивно змінених органел, які погано візуалізувалися (рис. 4.34).

У цей період дослідження також було встановлено прогресування деструктивних змін елементів мікроциркуляторного русла. Стінка гемокапілярів ущільнена, нечітка та містила деструктивно змінені ділянки. Наявні глибокі інвагінації каріолеми. Ядра таких ендотеліоцитів осміюфільні, пікнотично змінені, з переважанням гетерохроматину. Органели містили численні деструктивні зміни. Канальці гранулярної ендоплазматичної сітки та цистерни комплексу Гольджі погано розвинені, розширені. Мітохондрії поодинокі, містили набряклий електронно світлий матрикс із редукованими кристами.

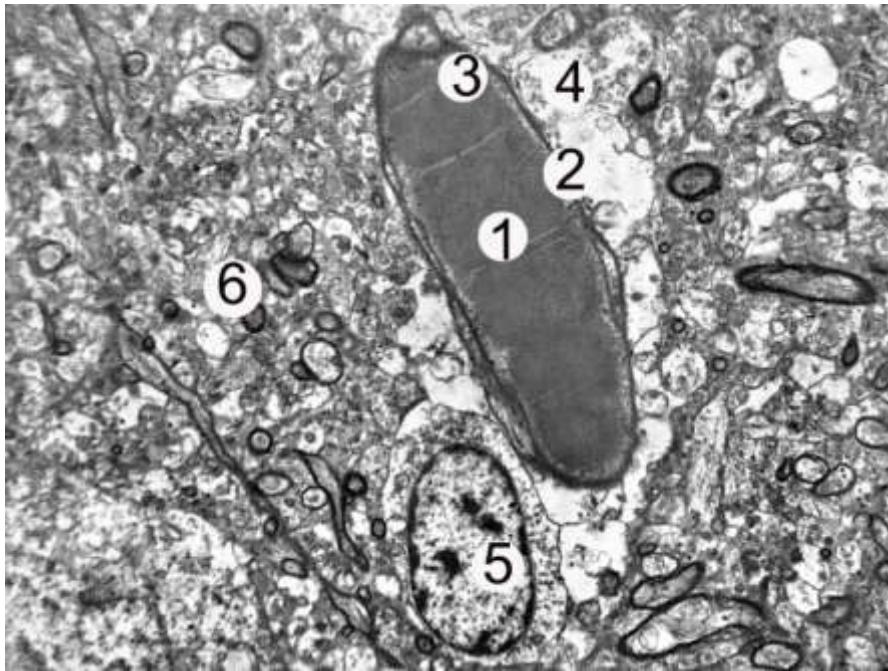
Базальна мембрана мала нечітко контуровані ділянки та неоднорідну структуру (рис. 4.35).



Умовні позначки: 1 – ядро, 2 – електронно світла нейроплазма, 3 – деструктивно змінені мітохондрії, 4 –нейропіль.

Рисунок 4.34 – Субмікроскопічні зміни гіперхромного нейрона кори великих півкуль головного мозку щурів через 180 діб за умов ДМГ-індукованого неопластичного ураження товстої кишки. Електроннограма. Збільшення x 9 000

Дослідження на ультраструктурному рівні встановили, що на 6-ий місяць експерименту продовжували прогресувати структурно-дегенеративні зміни у астроцитах. Ці клітини містили округле ядро, у якому переважав електронно щільний гетерохроматин, розташоване переважно центрально, містило ділянки розширення перинуклеарного простору. Каріолема неоднорідна, із ділянками потовщень, містила поодинокі інвагінації. У цитоплазмі астроцитів були виявлені нечисельні органели, які характеризувалися прогресуючими альтеративними змінами. Мітохондріальний матрикс осміофільний із невеликою кількістю переважно фрагментованих крист.



Умовні позначки: 1 – сладж ефект еритроцитів в просвіті капіляра, 2 – базальна мембрана, 3 – цитоплазма ендотеліоцита, 4 – набряклий периваскулярний простір, 5 – астроцит, 6 – нейропіль.

Рисунок 4.35 – Субмікроскопічні зміни гемокапіляра кори великих півкуль головного мозку щурів через 180 діб за умов ДМГ-індукованого неопластичного ураження товстої кишки. Електронограма. Збільшення x 7 000

Вивчення олігодентроцитів на ультраструктурному рівні також встановило прогресування альтеративних змін у клітинах. Ядра містили велику кількість гетерохроматину. Каріолема мала нечіткі межі та глибокі інвагінації. Нейроплазма містила невелику кількість органел, які у переважній більшості мали ознаки альтерації різного ступеня вираженості. Канальці гранулярної ендоплазматичної сітки та цистерни комплексу Гольджі погано виражені, розширені, із ознаками деструкції. Поодинокі рибосоми, розміщені на поверхні каналців гранулярної ендоплазматичної сітки, були потовщені або значно стоншені. Мітохондрії були округлої форми, містили ознаки набряку електронноосвітлого мариксу, пошкоджені кристи.

Проведені гістологічні дослідження тканини кори півкуль великого мозку на 7-му етапі експериментального канцерогенезу показали найбільш виражені деструктивні зміни в нейронах, які характеризувалися поліморфізмом клітин

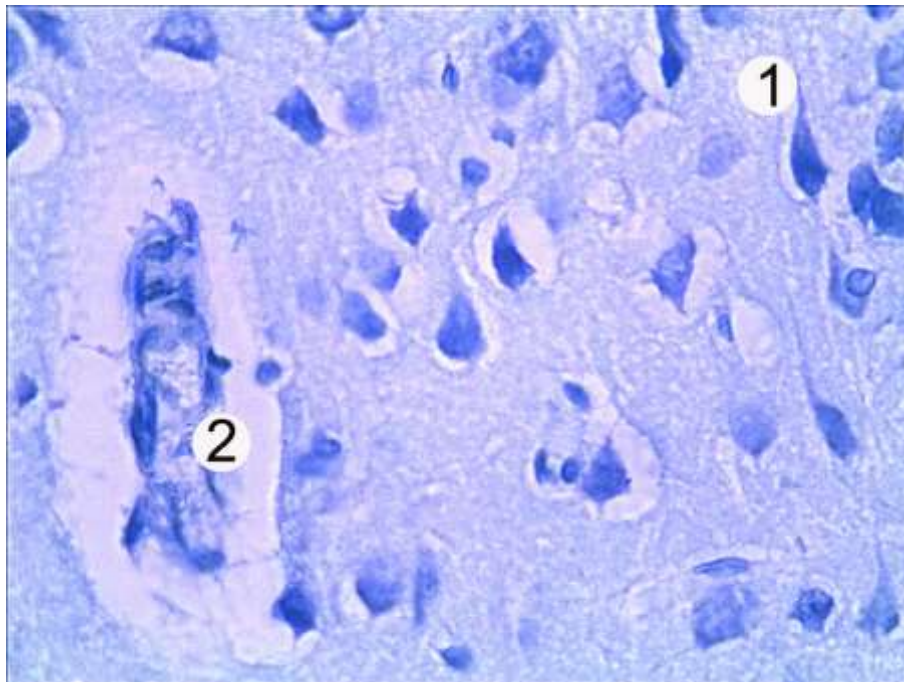
усіх шарів кори, найбільшою мірою пірамідного та гангліонарного. Виявлялося збільшення кількості гіпохромних, гіперхромних (підморфних), різко гіпохромних та різко гіперхромних нейронів.

У ході дослідження структури кори головного мозку тварин із змодельованим неопластичним ураженням товстої кишки встановлено наявність поодиноких нормохромних нейронів. Перикаріони цих клітин зберігали правильну округлу форму. Нейроплазма однорідна, середньої інтенсивності забарвлення. У центрі клітини розміщувалось округле ядро, у якому переважав еухроматин. Каріолема добре контурована. У ядрі слобко візуалізувалось одне ядрце, інтенсивного забарвлення.

Морфометричні параметри нейронів III шару кори великих півкуль головного мозку щурів за умов впливу 7-ми місячного ДМГ-індукованого неопластичного ураження товстої кишки встановили статистично достовірні зміни усіх показників. Достовірно зросла середня площа перикаріону та середня площа нейроплазми нейронів на 60,3 % ($p < 0,001$) та на 76,19 % ($p < 0,001$) відповідно. Площа ядра цих нейронів статистично достовірно збільшилась на 21,72 % ($p < 0,001$) у порівнянні з показником тварин інтактної групи. Ядерно-цитоплазматичне співвідношення також статистично достовірно зменшилось на 31,07 % ($p < 0,001$) у порівнянні з показником тварин контрольної групи (див. табл. 4.1)..

Результати морфометричних досліджень встановили, що на 7-ий місяць моделювання неопластичного ураження товстої кишки піддослідних тварин спостерігалися статистично достовірні зміни морфометричних параметрів нормохромних нейронів V шару кори великих півкуль головного мозку. У порівнянні з тваринами інтактної групи середня площа нормохромних нейронів статистично достовірно зросла на 25,46 % ($p < 0,001$), а середня площа нейроплазми достовірно збільшилась на 42,88 % ($p < 0,001$). Середня площа ядра нейрокитів цих клітин статистично достовірно знизилась на 22,53 % ($p < 0,001$). У порівнянні з показником інтактної групи, ядерно-цитоплазматичне співвідношення достовірно зменшилося на 46,0 % ($p < 0,001$) (див. табл. 4.2).

Для цього періоду характерним було різке збільшення «темних» і «інтенсивно темних» нейронів. Ці клітини мали ущільнені перикаріони, інтенсивно базofilно забарвлену нейро- та каріоплазму. Ядра невеликі, мали нечітку форму, каріолема утворювала інвагінації. Значно витончені відростки слабо забарвленні і були хвилеподібною форми. Виявлені зміни в нейронних відростках та перикаріонах можуть ініціювати порушення процесів взаємодії між нейронами (рис. 4.36).



Умовні позначки: 1 – гіперхромні нейроцити із вираженим перецилюлярним набряком, 2 – деструктуризований гемокапіляр із вираженим периваскулярним набряком.

Рисунок 4.36 – Гістологічні зміни кори півкуль великого мозку тварини на 7 місяць експериментального канцерогенезу. Забарвлення за Нісслем. х 400

Через 7 місяців експерименту було виявлено достовірне зменшення середньої площі перикаріонів гіперхромних нейроцитів на 12,45 % ($p < 0,001$), а також достовірне зменшення середньої площі ядра на 22,63 % ($p < 0,001$). Середня площа нейроплазми цих клітин також статистично достовірно зменшилась на 7,66 % ($p < 0,05$) у порівнянні з показником тварин контрольної групи. Ядерно-

цитоплазматичне співвідношення гіперхромних нейроцитів достовірно зменшилося на 16,35 % ($p < 0,001$) у порівнянні з показником тварин інтактної групи (див. табл. 4.4).

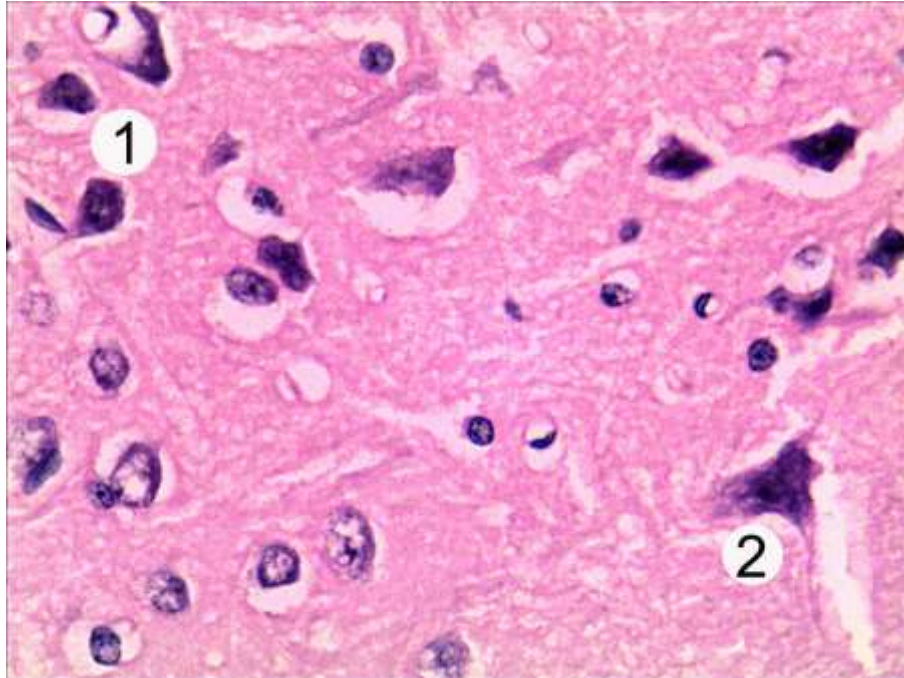
На цьому етапі дослідження морфологічні параметри різко гіпохромних нейроцитів піддослідних тварин статистично достовірно не змінювалися. Середня площа різко гіпохромних нейроцитів становила $(128,93 \pm 3,22)$ мкм², середня площа ядра дорівнювала $(32,07 \pm 0,802)$ мкм², а середня площа нейроплазми – $(96,86 \pm 2,42)$ мкм². Ядерно-цитоплазматичне співвідношення становило $0,331 \pm 0,008$.

Відростки «світлих» нейроцитів були набряклими, потовщеними, мали нечіткі контури. Прослідковувалось збільшення кількості нейронів з вираженими деструктивними змінами. Також виявляються клітини-тіні з вираженим руйнуванням нейроплазми. Для гангліонарного шару була характерна наявність великої кількості клітин Беца у стані тигролізу, який в більшості випадків носив тотальний характер. У нейронах спостерігається поступове зменшення вмісту грудок хроматину Ніссля аж до його відсутності, що свідчить про максимальний ступінь виснаження нейроцитів (рис. 4.37).

Морфометричне дослідження показало статистично достовірне зменшення середньої площі ядра гіпохромних нейроцитів на 20,7 % ($p < 0,001$) порівняно з показником групи інтактних тварин. Середня площа нейроплазми цих нейроцитів достовірно зросла на 17,25 % ($p < 0,001$). Середня площа перикаріонів також мала тенденцію до достовірного збільшення на 9,8 % ($p < 0,05$) відносно показників тварин контрольної групи. Ядерно-цитоплазматичне співвідношення статистично достовірно знизилося на 32,24 % ($p < 0,001$) порівняно з показником тварин інтактної групи.

У даний термін морфометричного дослідження параметри різко гіпохромних нейроцитів у піддослідних тварин незначно зменшилися. Ці зміни не були статистично достовірно значущими порівняно з показниками тварин інтактної групи. Середня площа різко гіпохромних нейроцитів становила $(325,88 \pm 8,15)$ мкм², середня площа ядра дорівнювала $(41,39 \pm 1,04)$ мкм².

Середня площа нейроплазми становила $(284,49 \pm 7,11)$ мкм². Ядерно-цитоплазматичне співвідношення також статистично достовірно не відрізнялося від показника групи інтактних тварин та складало $0,145 \pm 0,004$.



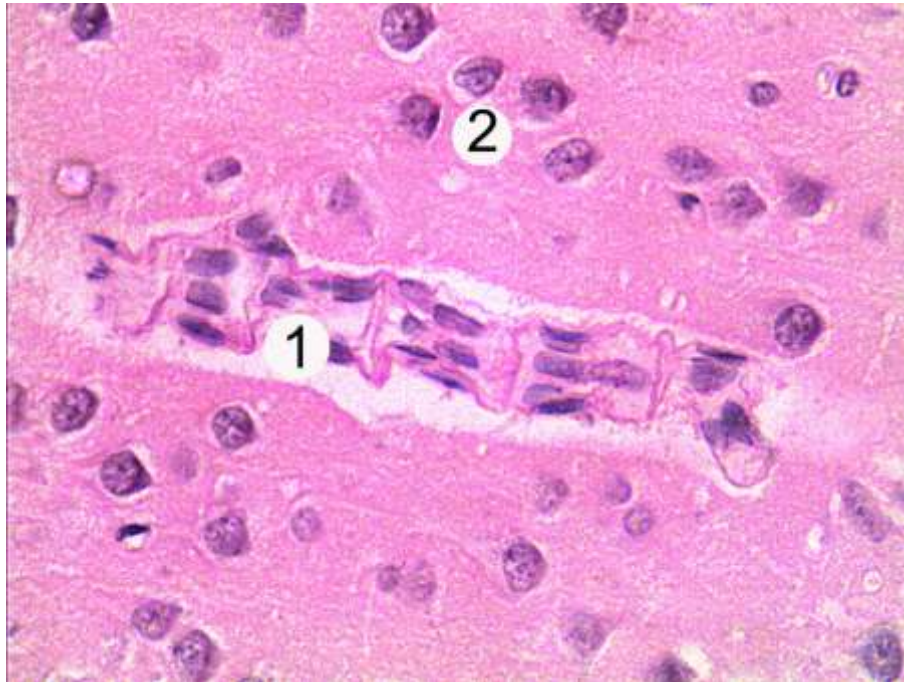
Умовні позначки: 1 – гіперхромні нейроцити, 2 – різко гіперхромні нейрони із вираженим перецилюлярним набряком.

Рисунок 4.37 – Гістологічні зміни кори півкуль великого мозку тварини на 7 місяць експериментального канцерогенезу. Забарвлення гематоксиліном та еозином. х 400

Збільшення деструктивно змінених нейронів кори головного мозку піддослідних тварин на 7 місяць експерименту призвело до статистично достовірного підвищення індексу альтерації у 4,67 раза ($p < 0,001$) у порівнянні з показником тварин інтактної групи (див. табл. 4.5).

У цей термін дослідження морфологічно в корі великих півкуль були виявлені кровоносні капіляри з вузькими просвітами, в яких виявлялись поодинокі формені елементи крові. Стінка таких гемокапілярів утворена деструктизованими ендотеліоцитами із нечітко контурованою базальною

мембраною. Такі кровоносні капіляри мали різко збільшені периваскулярні простори та деформовану стінку (рис. 4.38).



Умовні позначки: 1 – деформація стінки судини, 2 – альтерація нейроцитів.

Рисунок 4.38 – Мікроскопічні зміни гемокапіляра кори півкуль головного мозку тварини на 7 місяць моделювання ДМГ-індукованої карциноми. Периваскулярний набряк та. Забарвлення гематоксиліном та еозином. х 200

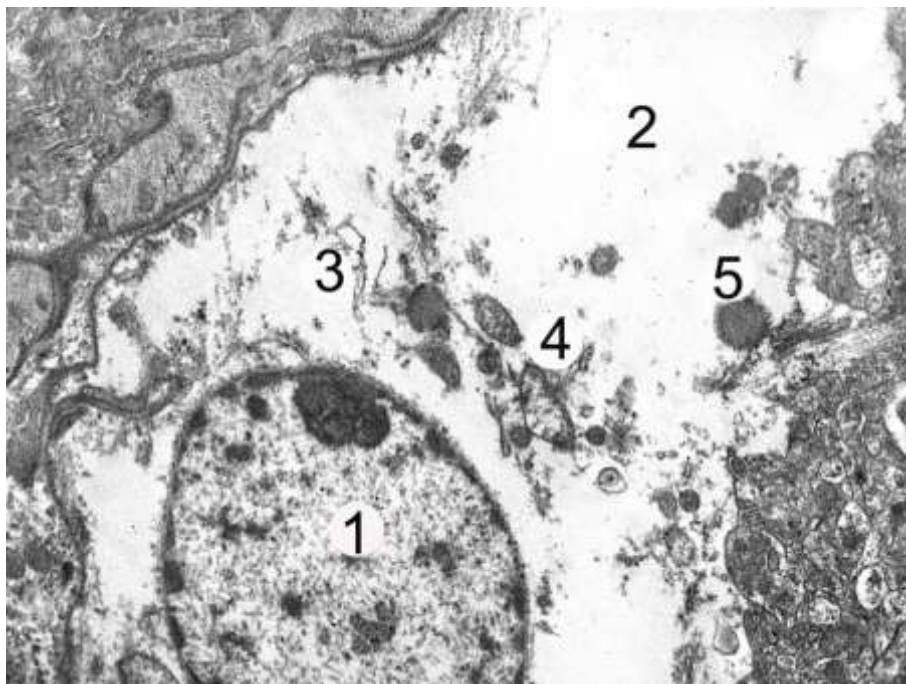
Ультраструктурно встановлено, що після 30-тижневого моделювання експериментального онкогенезу спостерігалися виражені, значні пошкодження, а також деструктивні зміни в нейронах та гемокапілярах кори півкуль великого мозку.

Субмікроскопічно спострігалися «світлі» та «інтенсивно світлі» нейроцити із просвітленням нейроплазми, спричиненим розпадом та зникненням базофільної субстанції. Дана особливість свідчить про тигроліз – стан функціонального виснаження нейронів.

«Світлі» клітини містили ядра округлої форми із електронно світлою каріоплазмою, локально, нерівномірно збільшеним перинуклеарним простором, невеликою кількістю ядерних пор. У ядрі цих клітин рідко визначалися невеликі

осміюфільні ядерця. У «світлих» клітинах, поблизу від ядра, спостерігаються розширені каналці гранулярної ендоплазматичної сітки, на мембранах каналців виявлено невелику кількість рибосом. Майже усі мітохондрії мали збільшені розміри, вакуолеподібну форму та ознаки пошкодження мембран, їх матрикс просвітлений, кристи деструктуризовані, фрагментовані.

У «інтенсивно світлих» нейроцитах нейроплазма була різко просвітлена, позбавлена органел. Гранулярна ендоплазматична сітка представлена поодинокими нерівномірно розширеними та фрагментованими каналцями, виявлялися мітохондрії із ділянками різко просвітленого матриксу та невеликі за розміром з електроннощільним матриксом і нечітко контурованими кристами. Також виявлені вторинні лізосоми та ліпофусцинові включення в нейроплазмі клітин (рис. 4.39).

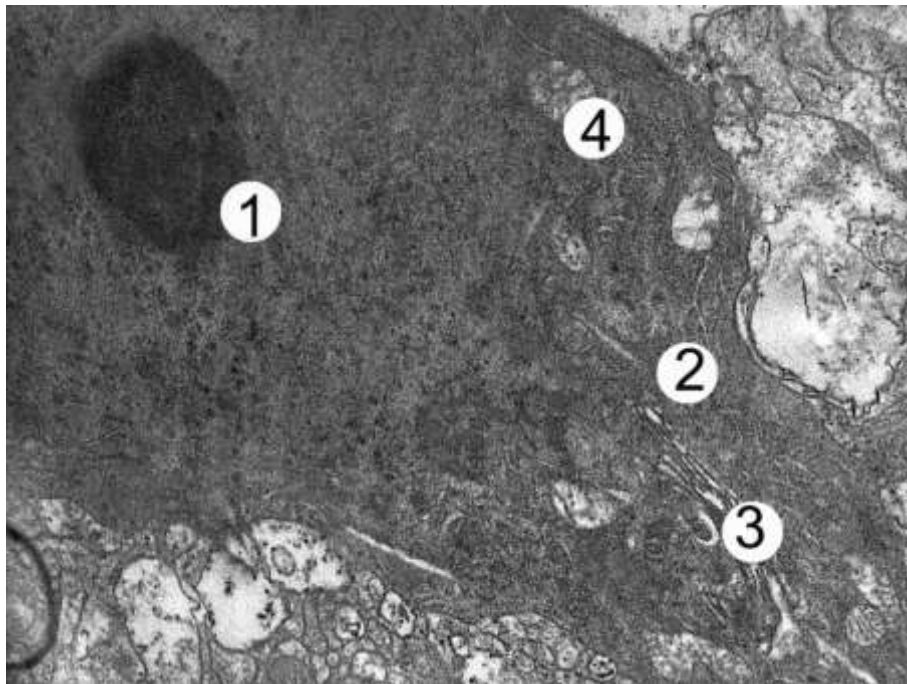


Умовні позначки: 1 – ядро, 2 – позбавлена органел електронносвітла нейроплазма, 3 – фрагменти каналців гранулярної ендоплазматичної сітки, 4 – мітохондрії, 5 – ліпофусцинова крапля.

Рисунок 4.39 – Ультраструктурний стан «інтенсивно світлого» нейроцита кори головного мозку експериментальної тварини при ДМГ-індукованій аденокарциномі товстої кишки. x 10 000

Також у ході дослідження ультраструктурної організації кори великих півкуль після 7 місяців моделювання ДМГ-індукованого нееластичного ураження товстої кишки було виявлено переважання "темних" та "інтенсивно темних" нейрцити у шарах досліджуваного органу.

"Темні" клітини мали невеликі ядра із нечіткою, нерівною каріолемою, яка подекуди формувала глибокі інвагінації. Перикаріони містили різко осмофільну каріо- та нейроплазму, мали зменшені розміри та тонкі відростки. Канальці гранулярної ендоплазматичної сітки у таких клітинах були нерівномірно розширеними, частково пошкодженими, які утворювали неправильні, світлі порожнини (рис. 4.40).



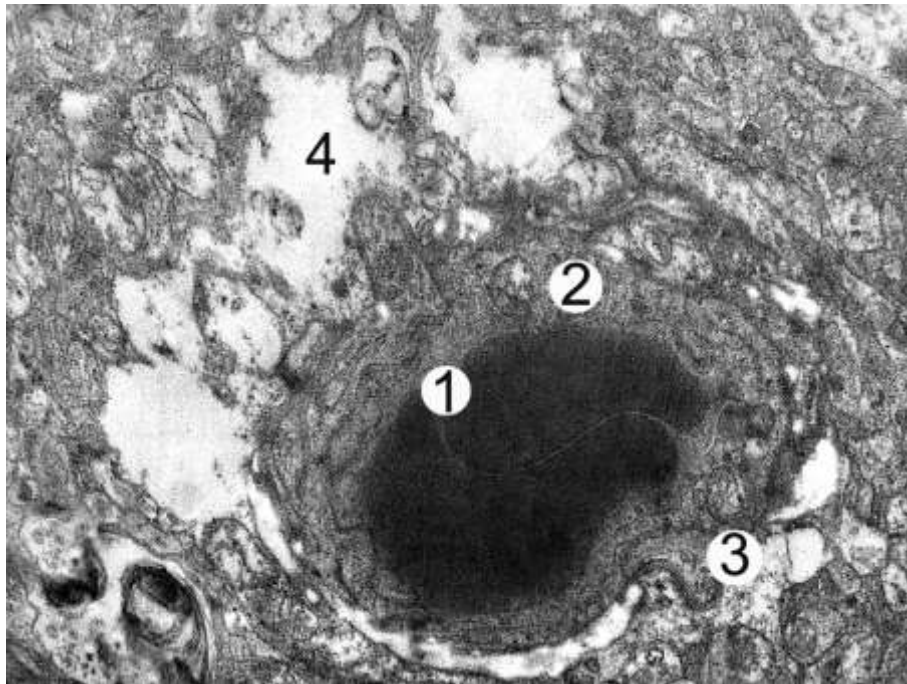
Умовні позначки: 1 – осміюфільне ядро з ядрцем, 2 – електроннощільна нейроплазма, 3 – поодинокі канальці гранулярної ендоплазматичної сітки, 4 – мітохондрія.

Рисунок 4.40 – Ультраструктурний стан "інтенсивно темного" нейрцита кори головного мозку експериментальної тварини при ДМГ-індукованій аденокарциномі товстої кишки. х 10 000

Характерними ознаками «інтенсивно темних» нейроцитів на ультраструктурному рівні були виражені альтераційні процеси ядра та цитоплазми. Виявлено значне потовщення погано контурованих цистерн комплексу Гольджі з невеликою кількістю міхурців навколо них. Канальці гранулярної ендоплазматичної сітки розширені, деякі з них були вакуолоподібними. Візуалізувалися поодинокі рибосоми. Поодинокі, неправильної форми мітохондрії, містили просвітлений матрикс, дезорганізовані та фрагментовані кристи.

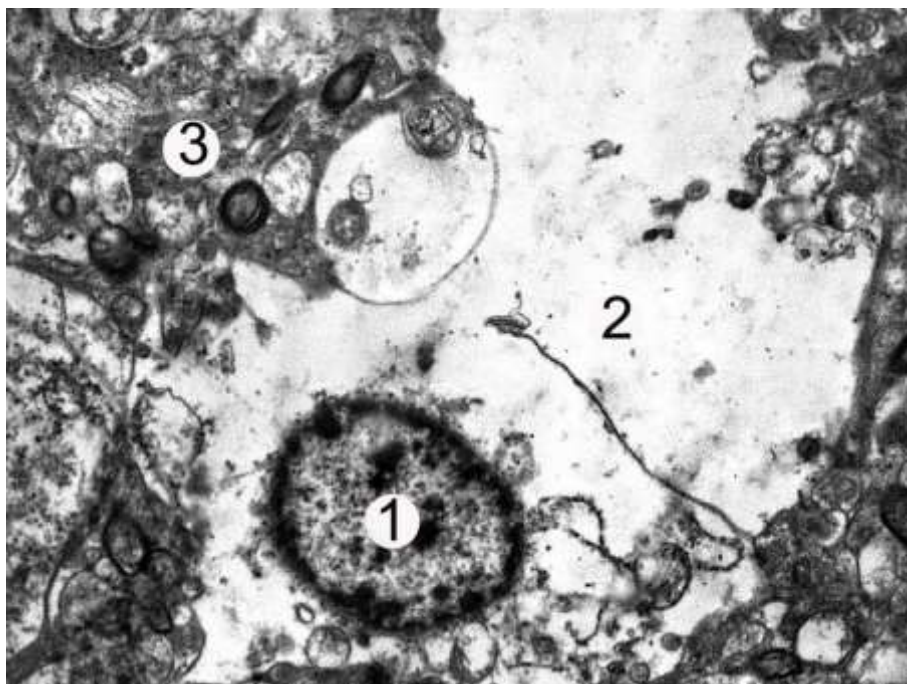
Субмікроскопічно в корі великих півкуль дослідних тварин із змодельованим онкогенезом встановлені значні зміни гемодинаміки, зокрема судин мікроциркуляторного русла. Капілярна стінка ущільнена, гомогенна, нечітка та деструктивно змінена. Ендотеліальні клітини гемокапілярів із ділянками просвітлення цитоплазми, люменальна поверхня неоднорідна, містила поодинокі мікроворсинки, які місцями були повністю відсутні, в цитоплазмі мало мікропіноцитозних пухирців. Ядра, пікнотичні, із ділянками конденсованого маргінально локалізованого хроматину, який утворює великі осмофільні зони. Поодинокі мітохондрії невеликих розмірів мали електронно світлий матрикс, деформовані кристи, місцями повністю зруйновані. Ендотеліоцити лежали на нерівномірно потовщеній, нечіткій базальній мембрані. Спостерігалися розширені, набряклі периваскулярні простори. Виявлені зміни свідчать про порушення трансендотеліального транспорту та трофіки нейроцитів (рис. 4.41).

Субмікроскопічно встановлено, що на 7-ий місяць експерименту астроцити також зазнавали виражених структурно-дегенеративних змін. Відростки астроцитів були набряклими, потовщеними. Ядро цих клітин великих розмірів, розміщене ексцентрично. Мембрани каріолеми були гомогенними, нечіткими, локально розширеним перинуклеарний простір. Ядро містило осмофільний електроннощільний гетерохроматин. У цитоплазмі цих клітин виявлялися поодинокі органели із ознаками виражених альтеративних змін. Видовженої форми мітохондрії містили осмофільний матрикс із кристами, які були практично повністю фрагментовані та пошкоджені (рис. 4.42).



Умовні позначки: 1 – просвіт капіляра із еритроцитами, 2 – ендотелій, 3 – базальна мембрана, 4 – периваскулярний простір.

Рисунок 4.41 – Ультраструктурні зміни гемокапіляра кори півкуль головного мозку тварини при ДМГ-індукованому онкогенезі. x 8 000



Умовні позначки: 1 – ядро, 2 – тотально електронно світла цитоплазма, 4 – нейрофіл.

Рисунок 4.42 – Ультраструктурні зміни астроцита кори півкуль головного мозку тварини при ДМГ-індукованому онкогенезі. x 7 000

Дослідження олігодентроцитів на ультраструктурному рівні також показало прогресування альтеративних змін у клітинах. У ядрах переважав гетерохроматин. У каріолемі виявлялися неглибокі інвагінації та нечіткі межі. Нейроплазма містила поодинокі органели із різко вираженими альтераційними змінами. Канальці гранулярної ендоплазматичної сітки та цистерни комплексу Гольджі розширені та погано контуровані. Спостерігалось виражене зменшення кількості рибосом на поверхні каналців гранулярної ендоплазматичної сітки. Мітохондрії округлої форми містили набряклий електронно світлий матрикс, у якому розміщувалися поодинокі кристи, значно фрагментовані.

Отже, дослідження морфологічних змін кори головного мозку піддослідних тварин із ДМГ-індукованим неопластичним ураженням товстої кишки встановили виражені деструктивні зміни в структурі досліджуваного органу. Ступінь морфологічних змін у нейронах та елементах мікроциркуляторного русла кори великих півкуль залежить від етапу експерименту та тривалості впливу канцерогену. При експериментальному канцерогенезі встановлені значні альтеративні зміни «нейроцит-гемокапіляр-астроцит».

4.2 Зміни пропріоцептивної чутливості

Для оцінки функціональних порушень кори головного мозку за умов експериментального канцерогенезу було проведено тест «hot plate».

Структурні зміни, виявлені у ході морфологічного дослідження, призвели до порушення міжнейрональної взаємодії у корі великих півкуль, зокрема у соматосенсорній зоні. У свою чергу це спричинило функціональні порушення даного органу, які проявилися змінами температурної чутливості у експериментальних тварин через збільшення ЛПБР (табл. 4.6).

Особливості функціонування нейронів соматосенсорної зони кори півкуль головного мозку зафіксовано під час проведення дослідження на тваринах з експериментальним онкогенезом. Виявлено, що на початковому етапі

експерименту спостерігалися помірні порушення ноцицептивної чутливості. Упродовж перших трьох етапів моделювання неопластичного ураження (1-3 місяць введення ДМГ) тривалість ЛПБР практично не змінювалася та майже не відрізнялася від показників контрольної групи тварин, зокрема спостерігалось перевищування показників контрольної групи у 1,27 раза.

Таблиця 4.6 – Динаміка змін ноцицептивної чутливості у білих щурів з ДМГ-індукованим канцерогенезом з використанням тесту «hot plate»

Група тварин		ЛПБР
Інтактна група		11,2 ± 0,03
Термін введення ДМГ	1-3 місяць	15,7 ± 0,03
	4 місяць	19,2 ± 0,04 **
	5 місяць	27,5 ± 0,06 ***
	6 місяць	38,6 ± 0,07***
	7 місяць	41,2 ± 0,08 ***
Примітка. * – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників тварин інтактної групи (** – p < 0,01; *** – p < 0,001).		

Однак з четвертого місяця експерименту спостерігалось систематичне збільшення тривалості ЛПБР у піддослідних щурів у порівнянні з контрольною групою. Цей ефект підтверджувався протягом усіх наступних періодів дослідження: у 4 місяць – у 1,55 раза, у 5 місяць – у 2,24 раза, у 6 місяць – у 3,1 раза. На завершальному етапі дослідження (7 місяць) ЛПБР у тварин експериментальної групи перевищила значення контрольної групи в 3,32 раза.

Проведене дослідження доводить, що за умов експериментального онкогенезу, що супроводжується вираженим посиленням синдрому ендогенної інтоксикації, утворенням великої кількості токсичних катаболітів у результаті наростання проявів оксидативного стресу і накопиченням їх у крові, суттєво змінюється функціональна активність нейронів соматосенсорної зони кори

півкуль головного мозку. Це проявляється порушенням швидкості пропріоцептивної реакції тварин на високотемпературне подразнення, що статистично достовірно збільшує тривалість ЛПБР.

4.3 Зміни маркерів оксидативного стресу, активності ферментативної і неферментативної ланок антиоксидантної системи та біологічних маркерів ендотоксемії в динаміці ДМГ-індукованого неопластичного ураження товстої кишки у піддослідних тварин

Синтез і накопичення продуктів ліпопероксидації є типовим результатом ряду біохімічних реакцій, які відбуваються як у нормальних фізіологічних умовах, так і в процесі розвитку патологічних станів. Визначення динаміки змін індикаторів перекисного окиснення є важливим прогностичним критерієм при оцінці ступеню вираженості патологічного процесу.

Проведене нами дослідження показників окиснювального стресу, таких як: 8-ізопростани і продукти ліпопероксидації (МДА, ДК, ТК, ОШ) підтвердили, що ДМГ-індуковане неопластичне ураження товстої кишки супроводжується збільшенням їх вмісту у біологічних середовищах, що вказує на прогресування патологічного процесу і розвиток оксидативного стресу.

8-ізопростани є важливим, достовірним та сучасним маркером оксидативного стресу *in vivo*, кількісне визначення якого рекомендується для оцінки ушкоджень, спричинених прогресуванням деструктивної дії окисників різного генезу.

Визначення рівнів 8-ізопростану в крові та тканині головного мозку встановило його статистично достовірне підвищення у тварин з неопластичним ураженням товстої кишки порівняно з ідентичними показниками тварин контрольної групи впродовж усіх термінів експерименту. Слід вказати, що рівень ізопростанів, як маркера фізіологічних оксидативних процесів, дещо підвищувався у сироватці крові та тканині головного мозку навіть у тварин контрольної групи внаслідок вікових змін організму ($p \geq 0,05$).

Рівень 8-ізопростанів незначно збільшився у сироватці крові піддослідних тварин впродовж першого місяця моделювання неопластичного ураження, що було статистично недостовірним ($p \geq 0,05$). Проте вже з 2-о місяця експерименту зафіксовано статистично достовірне зростання даного показника у сироватці крові піддослідних тварин, яке продовжувалося на усіх подальших термінах експерименту. На 2-ий місяць моделювання ДМГ-індукованого неопластичного ураження товстої кишки встановлено, рівень 8-ізопростанів достовірно перевищив ідентичний показник тварин інтактної групи на 51,23 %, на 3-й місяць – у 2,3 раза, на 4-й місяць – у 4,5 раза, на 5-й місяць – у 6,1 раза, на 6-й місяць – у 7,4 раза та на 7-й місяць спостереження – у 9,3 раза ($p < 0,001$) (табл. 4.7) .

Таблиця 4.7 – Зміни концентрації 8-ізопростанів у сироватці крові піддослідних тварин у динаміці ДМГ-індукованої аденокарциноми товстої кишки *in situ*

Група тварин		Показник
		8-ізопростани, пг/мл
Контроль		28,7 ± 0,80
Термін введення ДМГ	1 місяць	39,8 ± 1,52
	2 місяці	43,41 ± 1,82***
	3 місяці	65,72 ± 2, 51***
	4 місяці	128,41 ± 2,73***
	5 місяців	174,12 ± 2,9***
	6 місяців	211,42 ± 3,24***
	7 місяців	265,74 ± 3,43***
Примітка. * – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників тварин інтактної групи (***– $p < 0,001$).		

Дещо інша тенденція спостерігалась при дослідженні рівня 8-ізопростанів у гомогенаті тканини головного мозку. Так, уже через 30 днів від початку моделювання ДМГ-індукованого неопластичного ураження товстої кишки цей

показник перевищував аналогічний у тварин контрольної групи у 2,7 раза ($p < 0,001$), а на 2-му місяці введення ДМГ – у 3,0 раза вищий ($p < 0,001$). У наступні терміни експерименту також було встановлено підвищення цього маркера окисного стресу. На 4-й місяць спостереження він перевищив ідентичний показник групи інтактних тварин у 3,4 раза ($p < 0,001$), а на 7-й місяць – у 3,9 раза ($p < 0,001$) у гомогенаті тканини головного мозку порівняно з аналогічними показниками контрольної групи тварин. (табл. 4.8).

Таблиця 4.8 – Зміни концентрації 8-ізопростанів у тканині головного мозку піддослідних тварин у динаміці ДМГ-індукованої аденокарциноми товстої кишки *in situ*.

Група тварин		Показник
		8-ізопростани, пг/мл
Контроль		68,4 ± 1,52
Термін введення ДМГ	1 місяць	186,3 ± 1,62***
	2 місяці	199,71 ± 1,19***
	3 місяці	213,4 ± 2,15***
	4 місяці	248,9 ± 7,52***
	5 місяців	254,2 ± 3,86***
	6 місяців	265,8 ± 4,59***
	7 місяців	286,9 ± 3,93***
Примітка. * – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників тварин інтактною групи (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$).		

Також нами встановлено, що змодельоване неопластичне ураження товстої кишки збільшує концентрацію ТБК-активних продуктів у тканині головного мозку. Виявлено статистично достовірне підвищення концентрації ТБК-активних продуктів, зокрема МДА, у гомогенаті тканин досліджуваного органу, починаючи вже з 1-го місяця експерименту: 1-ий місяць – на 24,4 % ($p < 0,01$), 2-ий місяць – на 43,6 % ($p < 0,001$), 3-ій місяць – на 51,2 % ($p < 0,001$),

4-ий місяць – на 55,8 % ($p < 0,001$), 5-ий місяць – на 65,3 % ($p < 0,001$), 6-ий місяць – у 3,5 рази ($p < 0,001$), 7-ий місяць – у 4,2 рази ($p < 0,001$) (табл. 4.9).

Таблиця 4.9 – Показники процесів ліпопероксидації в біологічних субстратах тварин з хронічним ендотоксикозом ($M \pm m$)

Група тварин		Показник			
		ТБК-АП, мкмоль/кг	ДК, ум.од/г	ТК, ум.од/г	ОШ, ум.од/г
Контроль		$2,91 \pm 0,040$	$3,11 \pm 0,022$	$2,99 \pm 0,018$	$3,41 \pm 0,024$
Термін введення ДМГ	1 місяць	$3,85 \pm 0,041^{***}$	$3,95 \pm 0,019^{***}$	$3,19 \pm 0,020^{**}$	$4,02 \pm 0,023^{***}$
	2 місяць	$5,16 \pm 0,052^{***}$	$4,11 \pm 0,021^{***}$	$3,25 \pm 0,024^{***}$	$4,46 \pm 0,026^{***}$
	3 місяць	$5,96 \pm 0,038^{***}$	$5,53 \pm 0,024^{***}$	$3,31 \pm 0,027^{***}$	$4,86 \pm 0,030^{***}$
	4 місяць	$6,58 \pm 0,040^{***}$	$5,77 \pm 0,019^{***}$	$5,21 \pm 0,029^{***}$	$5,96 \pm 0,034^{***}$
	5 місяць	$8,39 \pm 0,041^{***}$	$6,25 \pm 0,021^{***}$	$6,41 \pm 0,034^{***}$	$7,61 \pm 0,032^{***}$
	6 місяць	$10,25 \pm 0,047^{***}$	$7,43 \pm 0,024^{***}$	$7,37 \pm 0,032^{***}$	$8,51 \pm 0,039^{***}$
	7 місяць	$12,33 \pm 0,049^{***}$	$8,58 \pm 0,029^{***}$	$8,81 \pm 0,030^{***}$	$9,29 \pm 0,040^{***}$

Примітка. * – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників тварин інтактної групи (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$).

Концентрації ДК та ТК у гомогенаті тканин головного мозку за умов ДМГ-індукованої аденокарциноми товстої кишки також достовірно збільшувалися уже з 1-го місяця експерименту. Рівень ДК збільшився на 21,3 % ($p < 0,001$) впродовж 1-го місяця експерименту відносно аналогічного показника у тварин контрольної групи, рівень ТК – збільшився на 6,3 % ($p < 0,01$) у цей ж термін. До 7-го місяця прогресування неопластичного ураження товстої кишки концентрація ДК та ТК зросла у 2,8 ($p < 0,001$) та 2,9 ($p < 0,001$) разів відповідно, порівняно із ідентичним показником у інтактних тварин (див. табл. 4.9).

Встановлено статистично достовірне збільшення концентрації ОШ у тканині головного мозку піддослідних тварин за умов неопластичного ураження товстої кишки, порівняно з аналогічним показником у інтактній групі, також

починаючи вже з 1-го місяця експерименту: 1-ий місяць – на 15,2 % ($p < 0,001$), 2-ий місяць – на 23,5 % ($p < 0,001$), 3-ій місяць – на 29,8 % ($p < 0,001$), 4-ий місяць – на 42,8 % ($p < 0,001$), 5-ий місяць – на 55,2 % ($p < 0,001$), 6-ий місяць – на 60,0 % ($p < 0,001$), 7-ий місяць – у 2,7 рази ($p < 0,001$) (див. табл. 4.9).

Отримані дані вказують на прогресування процесів вільнорадикального окиснення у досліджуваних біологічних матеріалах тварин за умов індукованої аденокарциноми товстої кишки *in situ*.

Стан системи антиоксидантного захисту оцінено на основі вимірювання концентрацій та активності різних антиперекисних сполук ферментативної і неферментативної природи, а саме СОД, Кат, ВГ, ГП та ГР у гомогенаті тканин головного мозку, а також концентрації ЦП у сироватці крові піддослідних тварин. Вищеописаний розвиток та прогресування оксидативного стресу порушував баланс окисно-відновних процесів та призводив до поступової інактивації антиоксидантних ферментів та сполук неферментативної природи.

Встановлено, що розвиток та прогресування неопластичного ураження призводить до істотних змін активності Кат у гомогенаті тканин головного мозку піддослідних тварин. Однак слід зазначити, що ці зміни були різнонаправленими. Так, впродовж перших чотирьох місяців експерименту спостерігалось достовірне зростання активності зазначеного фермента. Однак, починаючи з 5-го місяця спостереження, відмічалось статистично достовірне зниження активності даного ферменту АОС у досліджуваному органі, порівняно із ідентичним показником у групі інтактних тварин (табл. 4.10).

Наше дослідження продемонструвало, що в гомогенаті тканин головного мозку піддослідних тварин спостерігається статистично достовірне збільшення активності СОД впродовж перших трьох місяців експериментального онкогенезу. Проте вже з 5 місяця відзначалось значне достовірне зниження активності СОД у гомогенаті тканин головного мозку тварин із змодельованою аденокарциномою товстої кишки на 7,0 % ($p < 0,05$) на 5 місяць, у 1,7 рази ($p < 0,01$) на 6 місяць та у 2,4 рази ($p < 0,001$) на 7 місяць відносно аналогічного показника тварин контрольної групи (табл. 4.10).

Таблиця 4.10 – Показники функціонування антиоксидантної системи в тканині головного мозку уражених тварин ($M \pm m$)

Група тварин		Показник	
		Кат, мкат/кг	СОД, ум.од/мг
Контроль		$0,645 \pm 0,005$	$1,28 \pm 0,042$
Термін введення ДМГ	1 місяць	$0,745 \pm 0,004^{**}$	$1,76 \pm 0,051^{**}$
	2 місяць	$0,841 \pm 0,005^{**}$	$1,88 \pm 0,060^{***}$
	3 місяць	$0,933 \pm 0,004^{***}$	$1,85 \pm 0,052^{***}$
	4 місяць	$0,681 \pm 0,003^{***}$	$1,33 \pm 0,044$
	5 місяць	$0,555 \pm 0,002^{***}$	$1,19 \pm 0,034^*$
	6 місяць	$0,486 \pm 0,003^{***}$	$0,774 \pm 0,002^{**}$
	7 місяць	$0,361 \pm 0,004^{***}$	$0,528 \pm 0,001^{***}$
Примітка. * – величини, які статистично достовірно відрізняються від варин інтактної групи (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$).			

Глутатіон-залежна ланка АОС, що включає такі ферменти, як ГП, ГР, а також медіатор неферментативної природи GSH, відіграє ключову роль у захисті клітин від оксидативного стресу, нейтралізації вільних радикалів, а також відновленні інших компонентів АОС.

Розвиток та прогресування ДМГ-індукованої аденокарциноми товстої кишки спровокувало істотний дисбаланс функціонування глутатіон-залежної ланки АОС піддослідних тварин. Нами встановлено, що уже впродовж перших етапів експерименту спостерігалися зміни як активностей ГП і ГР, так і концентрації GSH і вони прогресували в динаміці розвитку неопластичного процесу. Однак слід зазначити, що у перші 3 місяці експерименту концентрація GSH та активності ГП і ГР статистично значимо зростали, реагуючи на посилення процесів ліпопероксидації. Проте, починаючи з 4го місяця спостереження функціональна спроможність зазначених антиоксидних чинників почала достовірно знижуватися і на 7му етапі експерименту активність ГП була

у 2,46 раза ($p < 0,001$) нижчою від аналогічного показника у групі інтактних тварин. Починаючи з 5-го місяця дослідження, встановлено каскадне статистично достовірне зниження і активності ГР: на 5-ий місяць – у 1,7 раза ($p < 0,001$), на 6-ий місяць – у 1,83 раза ($p < 0,001$), на 7-ий місяць – у 2,03 раза ($p < 0,001$) у порівнянні з аналогічним показником у групі інтактних тварин у ідентичні терміни експерименту (табл. 4.11).

Таблиця 4.11 – Стан глутатіон-залежної ланки антиоксидантної системи білих щурів за умов ДМГ-індукованого неопластичного ураження товстої кишки ($M \pm m$)

Група тварин		Показник		
		GSH, ммоль/г	ГП, ммоль/(хв·кг)	ГР, ммоль/(хв·кг)
Контроль		2,15 ± 0,041	0,624 ± 0,007	0,523 ± 0,007
Термін введення ДМГ	1 місяць	2,22 ± 0,052	0,715 ± 0,007***	0,600 ± 0,007***
	2 місяць	2,35 ± 0,06*	0,711 ± 0,006***	0,603 ± 0,006***
	3 місяць	2,43 ± 0,054***	0,709 ± 0,005***	0,595 ± 0,006**
	4 місяць	2,06 ± 0,044	0,578 ± 0,005**	0,549 ± 0,006
	5 місяць	1,71 ± 0,032*	0,423 ± 0,005***	0,307 ± 0,005***
	6 місяць	1,54 ± 0,034***	0,355 ± 0,004***	0,285 ± 0,004***
	7 місяць	1,26 ± 0,024***	0,253 ± 0,002***	0,257 ± 0,004***
Примітка. * – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників тварин інтактної групи (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$).				

Змодельоване неопластичне ураження товстої кишки також вплинуло на концентрацію GSH у гомогенаті тканини головного мозку піддослідних тварин. Так, починаючи з 5-го місяця спостереження, вона почала достовірно знижуватися відносно ідентичного показника тварин інтактної групи: на 5-ий

місяць – у 1,26 раза ($p < 0,05$), на 6-ий місяць – у 1,4 раза ($p < 0,001$) та у 1,7 раза ($p < 0,001$) на 7-ий місяць експерименту (див. табл. 4.11).

Аналізуючи ефективність функціонування ланок АОС в динаміці змодельованого неопластичного ураження, було також приділено увагу аналізу змін концентрації ЦП у сироватці крові піддослідних тварин. Встановлено динамічне статистично достовірне збільшення концентрації ЦП продовж усіх термінів експерименту у порівнянні із ідентичним показником групи інтактних тварин: 1-ий місяць – на 31,7 %, 2-ий місяць – на 30,3 %, 3-ій місяць – на 42,6 %, 4-ий місяць – на 52,1 %, 5-ий місяць – на 58,3 % , 6-ий місяць – у 2,9 раза, 7-ий місяць – у 3,4 раза ($p < 0,001$ для всіх описаних показників) (табл. 4.12).

Табляця 4.12 – Динаміка змін концентрації церулоплазміну у сироватці крові піддослідних тварин з неопластичним ураженням товстої кишки.

Група тварин		Показник
		Церулоплазмін, мг/л
Контроль		1,36 ± 0,02
Термін введення ДМГ	1 місяць	1,99 ± 0,02
	2 місяці	1,95 ± 0,02
	3 місяці	2,37 ± 0,03
	4 місяці	2,84 ± 0,03***
	5 місяців	3,26 ± 0,03***
	6 місяців	3,95 ± 0,04***
	7 місяців	4,57 ± 0,05***
Примітка. * – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників тварин інтактної групи (***– $p < 0,001$).		

Одним з етапів оцінки впливу індукованого онкогенезу на стан організму піддослідних тварин було визначення біологічних маркерів ендотоксемії (ЕП, СМП₁, СМП₂, К_{СМП}) у сироватці крові піддослідних тварин. Відмічено поступове зростання досліджуваного показника у всі терміни спостереження. За умов

гістологічно підтвердженого на 7му етапі експерименту неопластичного ураження товстої кишки становив встановлено статистично достовірне збільшення ЕП з $(41,01 \pm 1,03)$ % до $(90,07 \pm 1,72)$ %, що у 2,2 раза ($p < 0,001$) перевищувало аналогічний показник у групі інтактних тварин.

Визначення вмісту СМП як важливого прогностичного маркера порушень обміну речовин, який змінюється у відповідності до змін метаболічного стану організму, показало, що рівень як СМП₁, так і СМП₂ у сироватці крові піддослідних тварин після 7-ми місяців моделювання неопластичного ураження достовірно перевищував ідентичні показники у групі практично здорових тварин. Відповідно, у цей термін спостереження встановлено збільшення К_{СМП} у 1,3 раза ($p < 0,001$) у сироватці крові тварин з ДМГ-індукованим ураженням товстої кишки в порівнянні з аналогічним показником тварин контрольної групи (табл. 4.13).

Табляця 4.13 – Зміни маркерів ендотоксемії за умов індукованого неопластичного ураження товстої кишки ($M \pm m$).

Показник	Контрольна група	ДМГ
ЕП, %	$41,0 \pm 1,03$	$90,7 \pm 1,12^{***}$
СМП ₁	$0,54 \pm 0,03$	$0,95 \pm 0,03^{***}$
СМП ₂	$0,52 \pm 0,03$	$0,89 \pm 0,04^{***}$
К _{СМП}	$0,92 \pm 0,02$	$1,24 \pm 0,03^{***}$
Примітка. * – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників тварин інтактної групи (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$).		

Проведене дослідження маркерів оксидативного стресу, індикаторів синдрому ендогенної інтоксикації, а також показників функціонування ферментативної та глутатіон-залежної ланок АОС виявило, що розвиток ДМГ-індукованої неоплазії товстої кишки у піддослідних тварин супроводжується вираженим дисбалансом окисно-відновної рівноваги,

наростанням проявів оксидативного стресу і суттєвим зростанням рівня ендотоксемії в організмі.

4.4 Зміни кількісного та якісного складу мікробіому товстої кишки за умов ДМГ-індукованого онкогенезу

Розвиток експериментального неопластичного ураження товстої кишки білих щурів істотно вплинув на стан її мікробіому. Дослідження на 7 місяць ДМГ-індукованого канцерогенезу показали відмінності мікробіому у тварин експериментальної та контрольної груп. У порівнянні з інтактними щурами уражені тварини мали значно нижчий популяційний рівень мікробіоти товстого кишечника (табл. 4.14).

Таблиця 4.14 – Стан мікробіоти товстого кишечника за умов індукованого онкогенезу

Мікроорганізм	Інтактні тварини, n=10			Дослідна група I (ДМГ), n=10		
	щільність колонізації, logКУО/мл	частота зустрічання, %	індекс постійності, %	щільність колонізації, logКУО/мл	частота зустрічання, %	індекс постійності, %
1	2	3	4	5	6	7
Облігатно-анаеробні бактерії						
<i>Bifidobacterium spp.</i>	(8,02 ± 0,79) x10 ⁷	90	11,54	(2,07 ± 0,09) x10 ² ***	10	1,11
<i>Bacteroides spp.</i>	(7,74 ± 0,74) x10 ¹⁰	100	12,82	(5,86 ± 1,21) x10 ^{10*}	100	11,24
<i>Clostridium spp.</i>	(2,65 ± 0,07) x10 ³	50	6,21	(3,89 ± 0,08) x10 ^{4*}	100	11,24
Умовно-патогенні коки	(6,05 ± 0,29) x10 ⁷	70	8,97	(4,18 ± 0,73) x10 ^{6*}	90	12,36

Продовження таблиці 4.14

1	2	3	4	5	6	7
Мікроаерофільні бактерії						
<i>Lactobacillus spp.</i>	(7,44 ± 0,75) x10 ⁷	90	11,54	(1,76 ± 0,06) x10 ² ***	40	4,49
Факультативно-анаеробні бактерії						
<i>E. coli</i> з нормальними ферментативними властивостями	(5,51 ± 0,23) x10 ⁶	100	12,82	(3,62 ± 0,32) x10 ² *	60	6,74
<i>E. coli</i> зі зміненими ферментативними властивостями	(2,23 ± 0,25) x10 ²	100	12,82	(4,28 ± 0,81) x10 ⁵ * x10 ⁵ *	100	11,24
Умовно-патогенні грамнегативні палички	(1,48 ± 0,09) x10 ²	50	6,42	(3,84 ± 0,25) x10 ⁴ ***	100	17,98
<i>Staphylococcus spp.</i>	(2,77 ± 0,19) x10 ⁴	100	14,1	(3,33 ± 0,15) x10 ⁴ *	100	12,36
Дріжджоподібні гриби						
<i>Candida spp</i>	(1,47 ± 0,09) x10 ²	2,56	20	(3,49 ± 0,60) x10 ⁴ ***	100	11,24
Примітка. * – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників тварин інтактної групи (* – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001).						

У ході мікробіологічного дослідження було виявлено значні кількісні та якісні зміни в мікробіомі товстої кишки у тварин із ДМГ-індукованою аденокарциномою товстої кишки, зокрема серед облигатно-анаеробних бактерій. При порівнянні експериментальної та контрольної груп слід відзначити, що рівень анаеробних мікроорганізмів у популяції щурів, з індукованим канцерогенезом, був істотно меншим за рівень у контрольній групі, досягаючи критичного зниження. У групі піддослідних тварин з ДМГ-індукованим онкогенезом щільність колонізації *Bifidobacterium spp.* достовірно зменшилася у 3,8 раза (p < 0,001), частота зустрічання становила 100 %, а індекс постійності був у 10,4 раза нижчий. Це може вказувати на важливу роль *Bifidobacterium spp.*

у мікробіомі товстої кишки, і його зменшення може бути пов'язане з розвитком аденокарциноми.

Щільність колонізації *Bacteroides spp.* у піддослідних тварин залишалася стабільною, але частота зустрічання у цій групі значно знижена у порівнянні із інтактними тваринами. Щільність колонізації достовірно зменшилась порівняно з групою інтактних тварин ($p < 0,05$). Збереження щільності порівняно з контрольною групою може свідчити про певну стійкість цього виду бактерій до змін, але знижена частота зустрічання може бути індикатором дисбалансу.

Також було встановлено збільшення щільності колонізації *Clostridium spp.* у групі тварин, уражених ДМГ у 1,5 раза ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою. Частота зустрічання і індекс постійності також були значно вищі у групі з ДМГ. Це може свідчити про зміни в співвідношенні різних штамів *Clostridium spp.*, що може бути пов'язаним з прогресуванням аденокарциноми.

Збільшення щільності колонізації умовно-патогенних коків, зростання їх частоти зустрічання і індексу постійності у групі тварин з ДМГ-індукованою аденокарциномою може вказувати на можливу роль цих коків у патогенезі та прогресуванні аденокарциноми товстої кишки.

Виявлено значне зниження показників *Lactobacillus spp.* у групі тварин із ДМГ-індукованою аденокарциномою товстої кишки порівняно з контрольною групою. Щільність колонізації *Lactobacillus spp.* зменшилася в 4,2 раза ($p < 0,001$) порівняно з контрольною групою. Це може вказувати на серйозний дисбаланс у популяції цих бактерій, оскільки вони відіграють важливу роль у підтримці мікробіому товстої кишки, виробленні корисних речовин та захисті від патогенних мікроорганізмів. Також спостерігалось зниження частоти зустрічання цих мікроорганізмів у групі з тварин з ДМГ-індукованим канцерогенезом в 2,3 раза, що у свою чергу вказує на те, що ці бактерії стають менш розповсюдженими в середовищі товстої кишки порівняно з нормальною популяцією. Індекс постійності також зменшився у групі піддослідних тварин у 2,6 раза, що свідчить про меншу стійкість та стабільність популяції *Lactobacillus spp.* у цій групі тварин. Ці зміни можуть свідчити про важливу роль даних

мікроорганізмів підтримці нормального складу мікробіому товстої кишки. Недостатня кількість цих бактерій може впливати на функції товстої кишки та збільшувати уразливість або ж сприяти прогресуванню різноманітних патогенних станів.

У ході дослідження кількісного і якісного складу факультативно-анаеробних бактерій виявлено суттєві відмінності в мікробіомі товстої кишки між контрольною групою тварин і тваринами з ДМГ-індукованою аденокарциномою.

У групі з ДМГ щільність колонізації популяції *E. coli* нормальними ферментативними властивостями знизилася в 1,5 раза ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою. Також спостерігалось зниження частоти зустрічання цієї популяції бактерій в групі з ДМГ до 60 % відсотків порівняно з 100 % у контрольній групі.

Щільність колонізації *E. coli* зі зміненими ферментативними властивостями у групі тварин із ДМГ збільшилася в 1,9 раза ($p < 0,05$) у порівнянні з контрольною групою, проте частота зустрічання залишилася на рівні 100 % і в групі з ДМГ, і в контрольній групі.

У тварин із ДМГ-індукованим онкогенезом щільність колонізації умовно-патогенних грамнегативних паличок збільшилася в 2,6 раза ($p < 0,001$) порівняно з контрольною групою. Частота зустрічання у групі з ДМГ залишилася на рівні 100 %.

У тварин піддослідної групи щільність колонізації *Staphylococcus spp.* збільшилася в 1,2 раза ($p < 0,05$) в порівнянні з контрольною групою. Частота зустрічання залишилася на рівні 100 % як у групі з ДМГ, так і в контрольній групі.

У групі з тварин, які отримували ДМГ, щільність колонізації дріжджоподібних грибів *Candida spp.* збільшилася в 2,4 раза ($p < 0,001$) порівняно з контрольною групою. Частота зустрічання залишилася на рівні 100 %.

Різде зниження популяційного рівня мікробіоти у тварин з експериментальною аденокарциномою товстої кишки вказує на відкриття

можливості для поселення у кишечнику умовно-патогенних ентеробактерій та інших мікроорганізмів, що сприяють розвитку запальних захворювань шлунково-кишкового тракту. Крім цього, спостерігалася порушення таксономічного складу мікроорганізмів у товстому кишечнику, що свідчить про розвиток серйозного дисбіозу III ступеню у щурів зі змодельованим неопластичним процесом у кишці.

Результати даного розділу викладені у наукових публікаціях автора [6, 7, 8, 9, 94, 95, 96, 166, 167].

РОЗДІЛ 5

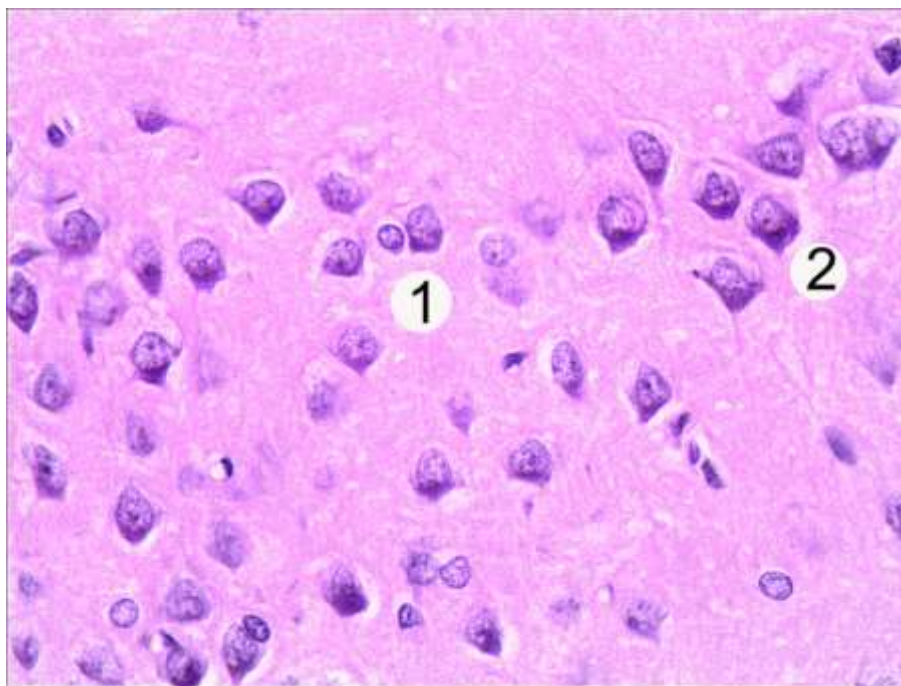
**КОРИГУЮЧИЙ ВПЛИВ КОМПОЗИЦІЇ НАНОЧАСТИНОК Au/Ag/Fe
НА МОРФОЛОГІЧНИЙ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН КОРИ
ПІВКУЛЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ, ПОРУШЕННЯ ПРООКСИДАНТНО-
АНТИОКСИДАНТНОЇ РІВНОВАГИ, БІОЛОГІЧНІ ПАРАМЕТРИ
ЕНДОТОКСЕМІЇ ТА ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБІОМУ ТОВСТОЇ КИШКИ
В УМОВАХ ДМГ-ІНДУКОВАНОГО НЕОПЛАСТИЧНОГО УРАЖЕННЯ
ТОВСТОЇ КИШКИ**

5.1 Вплив композиції наночастинок металів на репаративно-регенераторні процеси у корі головного мозку білих щурів за умов неопластичного ураження товстої кишки

Досліджено композицію НЧ Au/Ag/Fe на предмет її потенційного позитивного впливу на морфологічну організацію кори великих півкуль. Нами встановлено, що застосування цього методу корекції призвело до значного зменшення деструктивних проявів ураження компонентів кори головного мозку порівняно з другою групою тварин, яким моделювали канцерогенез.

Виявлено помітне зменшення деструктивних змін нейроцитів усіх шарів кори головного мозку тварин з ДМГ-індукованою аденокарциномою товстої кишки. Застосування композиції нано-матеріалів призвело до зменшення кількості різко гіпо-, різко гіперхромних нейронів та до зменшення проявів тигролізу у клітинах. Також було відзначено помірну кількість гіпо- та гіперхромних нейроцитів.

Вагомим проявом позитивного впливу вищеописаного методу корекції було збільшення кількості нормохромних нейроцитів у пірамідному та гангліонарному шарах кори (рис. 5.1). Це клітини округлої або овальної форми із чітко контурованим, центральним розміщеним ядром, базофільною цитоплазмою, добре вираженими відростками без ознак набряку.



Умовні позначки: 1 – нормохромні нейроцити, 2 – поодинокі гіперхромні нейрони.

Рисунок 5.1 – Мікроскопічний стан кори півкуль великого мозку тварини за умов застосування композиції нанометалів. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x 400

Морфометричне дослідження нейронів III шару кори головного мозку щурів із ДМГ-індукованою аденокарциномною товстої кишки встановило, що застосування композиції металевих НЧ призвело до незначного статистично недостовірного зниження параметрів клітин у порівнянні із групою уражених тварин, які не отримували корекцію. Площа перикаріона зменшилась на 2,24 % ($p > 0,05$). Площа ядра та площа нейроплазми нейроцитів також недостовірно зменшилась порівняно з показниками II групи тварин на 6,06 % та 1,15 % відповідно. Ядерно-цитоплазматичне співвідношення становило $0,270 \pm 0,013$, проте воно недостовірно відрізнялося від групи тварин, яким не проводили корекцію (табл. 5.1).

На данай термін експерименту встановлено, що середня площа перикаріонів та середня площа нейроплазми нормохромних нейронів V шару кори великих півкуль головного мозку уражених тварин, які отримували

композицію НЧ, недостовірно знизилась на 5,93 % та на 32,52 % відповідно ($p > 0,05$). Середня площа ядра цих нейронів збільшилася на 1,86 % (табл. 5.2).

Таблиця 5.1 – Морфометричні параметри нейронів III шару соматосенсорної ділянки кори великих півкуль головного мозку щурів при ДМГ-індукованому неопластичному ураженні товстої кишки за умов коригуючого впливу композиції НЧ Au/Ag/Fe

	Площа перикаріона	Площа ядра	Площа нейроплазми	Ядерно-цитоплазматичне співвідношення
Інтактна група	165,43 ± 4,38	48,26 ± 1,43	117,17 ± 3,62	0,412 ± 0,021
7 місяць введення ДМГ	265,18 ± 7,25 ***	58,74 ± 2,76 ***	206,44 ± 7,05 ***	0,284 ± 0,014 ***
Корекція НЧ Au/Ag/Fe	259,25 ± 6,63 ***	55,18 ± 2,23 **	204,07 ± 6,41 ***	0,270 ± 0,013 ***
Примітка. * – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників контрольної групи тварин (* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$; # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$)				

Таблиця 5.2 – Морфометричні параметри нормохромних нейронів V шару кори великих півкуль головного мозку щурів при змодельованому ДМГ-індукованому неопластичному ураженні товстої кишки та коригуючого впливу композиції НЧ Au/Ag/Fe

	Середня площа нормохромного нейрона, мкм ²	Середня площа ядра нормохромного нейрона, мкм ²	Середня площа нейроплазми нормохромного нейрона, мкм ²	ЯЦС нормохромного нейрона
Інтактна група	198,32 ± 4,96	52,81 ± 1,32	145,51 ± 3,64	0,363 ± 0,009
7 місяць	248,81 ± 6,22 ***	40,91 ± 1,02 ***	207,90 ± 5,19 ***	0,196 ± 0,005 ***
НАНО	234,05 ± 5,85 ###	41,67 ± 1,04 ###	192,83 ± 4,82 ###	0,216 ± 0,005 ###
Примітка. * – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників контрольної групи тварин *** – $p < 0,001$; # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$)				

За умов використання композиції металевих НЧ спостерігалось зменшення гіпохромних нейроцитів у корі головного мозку піддослідних тварин із неопластичним ураженням товстої кишки. Гіпохромні нейрони мали округлої форми перикаріони із просвітленою нейроплазмою, яка містила мало грудочок рівномірно розподіленої базофільної речовини. У центрі клітини локалізувалось чітко контуроване округле ядро із світлою каріоплазмою. У каріоплазмі визначалось одне ядерце круглої форми, інтенсивного забарвлення, розміщене переважно маргінально. Довкола деяких нормохромних клітин наявний помірний перицелюлярний набряк.

Під час аналізу впливу застосування композиції НЧ на морфометричні параметри гіпохромних нейронів V шару кори великих півкуль головного мозку тварин при змодельованому ДМГ-індукованому неопластичному встановлено, що показники даних клітин статистично достовірно не відрізнялися від групи тварин, які не отримували корекцію. Виявлено достовірне збільшення ядерно-цитоплазматичного співвідношення до $(0,185 \pm 0,004)$ мкм², що на 24,49 % перевищило ідентичний показник тварин із змодельованим канцерогенезом. Середня площа гіпохромних нейроцитів, площа їхнього ядра та нейроплазми становили $(270,85 \pm 6,77)$ мкм², $(42,15 \pm 1,05)$ мкм² та $(228,70 \pm 5,72)$ мкм² відповідно (табл. 5.3).

У корі головного мозку піддослідних щурів із ДМГ-індукованою аденокарциномою товстої кишки спостерігалася наявність невеликої кількості нейроцитів із інтенсивно забарвленою нейроплазмою, у якій візуалізувалась велика кількість грудочок хроматофільної субстанції. Відростки добре контуровані, без ознак набряку. Такі гіперхромні нейрони округло-овальної форми містили центрально розміщене добре забарвлене округле ядро із ядерцем, що погано контуровалося.

За умов застосування композиції НЧ Au/Ag/Fe у корі головного мозку уражених тварин зустрічалися поодинокі різко гіпохромні нейроцити. На світлооптичному рівні у світлій нейроплазмі таких клітин наявні ознаки

тотального тигролізу та зникнення грудочок хроматофільної речовини аж до повної відсутності.

Таблиця 5.3 – Морфометричні параметри гіпохромних нейронів V шару кори великих півкуль головного мозку щурів при змодельованому ДМГ-індукованому неопластичному ураженні товстої кишки та коригуючого впливу композиції НЧ Au/Ag/Fe

	Середня площа гіпохромного нейрона, мкм ²	Середня площа ядра гіпохромного нейрона, мкм ²	Середня площа нейроплазми гіпохромного нейрона, мкм ²	ЯЦС гіпохромного нейрона
Інтактна група	255,97 ± 6,40	50,34 ± 1,26	205,63 ± 5,14	0,245 ± 0,006
7 місяць	281,02 ± 7,03 *	39,92 ± 1,01 ***	241,10 ± 6,03 ***	0,166 ± 0,004 ***
НАНО	270,85 ± 6,77	42,15 ± 1,05 ###	228,70 ± 5,72 ##	0,185 ± 0,004 ###
Примітка. * – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників контрольної групи тварин (* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001; # – p<0,05, ## – p<0,01, ### – p<0,001)				

Середня площа різко гіпохромних нейронів, їхня площа ядра та нейроплазми достовірно не змінювалися при застосуванні композиції НЧ. Середня площа перикаріонів таких нейронів становила (329,49 ± 8,24) мкм², середня площа ядра та нейроплазми дорівнювали (40,74 ± 1,02) мкм² та (288,75 ± 7,22) мкм² відповідно. ЯЦС різко гіпохромних нейронів складав 0,141 ± 0,004, що також достовірно не відрізнялося від показників групи уражених тварин.

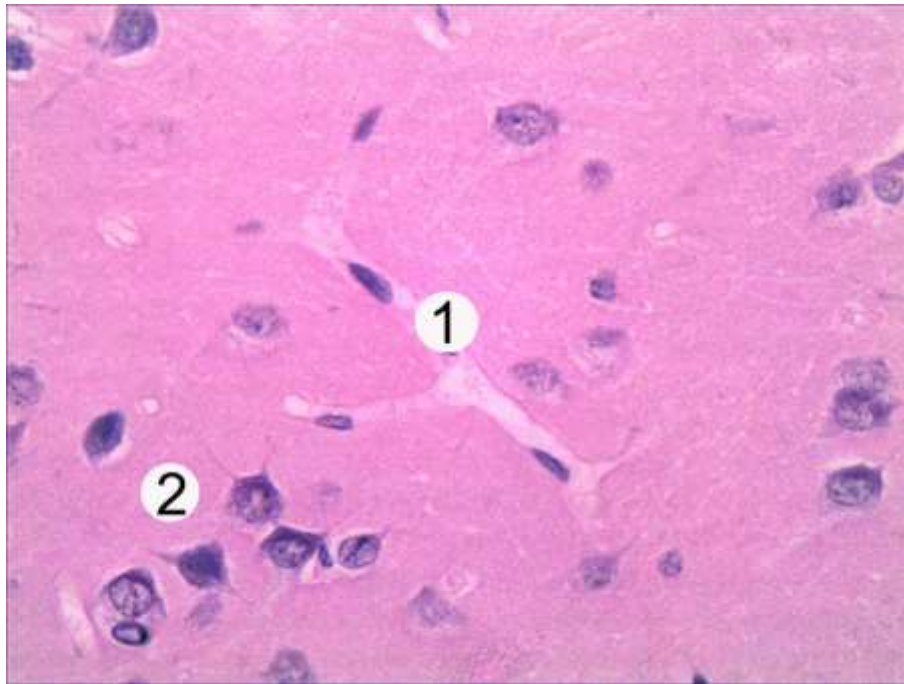
Спостерігалось також зменшення різко гіперхромних нейронів у корі головного мозку піддослідних тварин після введення композиції металевих НЧ. Такі поодинокі нейрони характеризувались нейроплазмою різко інтенсивного забарвлення. Ядро округлої форми, великих розмірів, насиченого забарвлення, розміщувало переважно маргінально. Відростки таких клітин не потовщені. Виявлено незначно виражений перичелюлярний набряк клітин.

Аналіз морфометричних показників різко гіперхромних нейроцитів при застосуванні корекції також достовірно не змінився відносно параметрів тварин із неопластичним ураженням товстої кишки, які не отримували композицію НЧ. Середня площа перикаріонів таких нейроцитів дорівнювала $(133,25 \pm 3,33)$ мкм², середня площа ядер та нейроплазми досліджуваних клітин складала $(34,51 \pm 0,863)$ мкм² та $(98,74 \pm 2,47)$ мкм² відповідно.

Мікроскопічно визначалось відновлення структурної організації компонентів гемокциркуляторно русла у порівнянні із групою тварин, яким не проводилась корекція. Значно зменшилися прояви периваскулярного набряку та стазу у судинах. Просвіти капілярів все ще залишались помірно повнокровними, незначно розширеними, проте їхня стінка була добре контурована. Судинна стінка цих судин утворена одним шаром ендотеліоцитів, розміщених на чіткій базальній мембрані. Сома цих клітин мала веретеноподібну форму, з чітко окресленим та центрально розміщеним ядром із світлою каріоплазмою, невеликою кількістю органел, розміщених у цитоплазмі, переважно парануклеарно (рис. 5.2).

Встановлено, що застосування композиції металевих НЧ призвело до нормалізації структурної організації клітин нейроглії тварин із ДМГ-індукованою аденокарциномою товстої кишки на світлооптичному рівні. Нейропіль кори великих півкуль піддослідних тварин містив астроцити та олігодендроцити з зменшеними ознаками альтерації.

Перикаріони астроцитів правильної, зірчастої форми. Встановлено зменшення ознак набряку світлої нейроплазми. Ядра цих клітин великих розмірів, круглі, світлого забарвлення із чітко контурованою каріолемою. Відростки цих клітин знаходилися навколо гемокапілярів. Олігодендроцити мали овальну форму та невеликі розміри, містили короткі, тонкі відростки. Округлі ядра розміщувались у однорідно забарвлені, світлій нейроплазмі.



Умовні позначки: 1 – гемокапіляр з помірним просвітом, 2 – нейроцити.

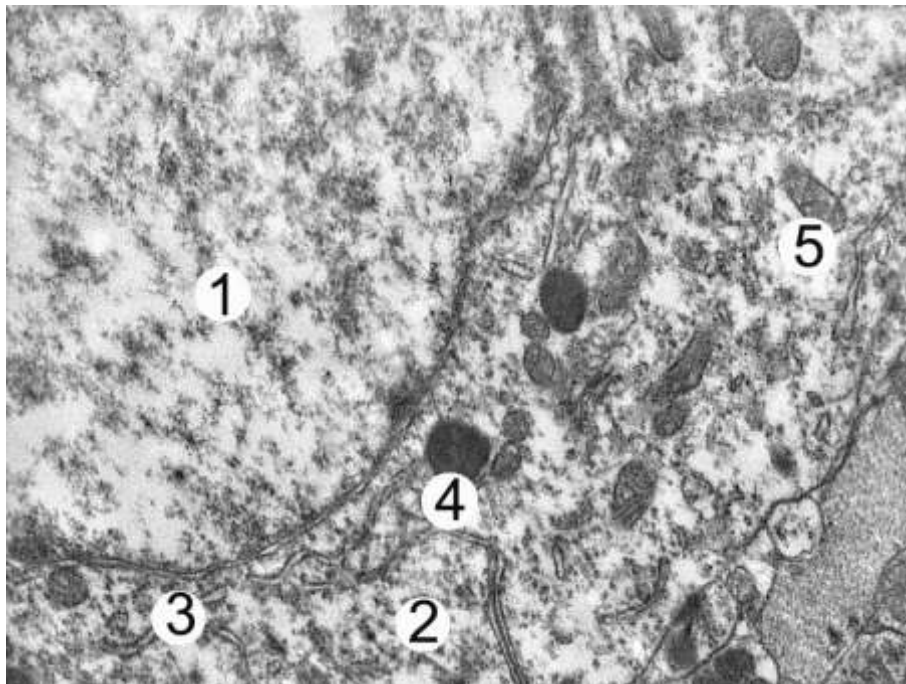
Рисунок 5.2 – Мікроскопічний стан кровоносного капіляра кори головного мозку тварини при застосуванні композиції НЧ Au/Ag/Fe.

Забарвлення гематоксиліном та еозином. x 200

У третій експериментальній групі встановлено позитивний вплив композиції НЧ Au/Ag/Fe на ультраструктуру компонентів кори головного мозку за умов ДМГ-індукованої аденокарциноми товстої кишки.

У тварин з аденокарциномою товстої кишки, за умов корекції спостерігали значне зменшення деструктивних змін нейронів кори. У нормохромних нейроцитах на ультраструктурному рівні встановлено, що електронносвітлі ядра клітин мали відносно правильну, округлу форму, добре контуровані мембрани каріолеми. У каріоплазмі виявлялося одне або два гіпертрофованих ядерця. Перинуклеарний простір нуклеолеми частково, локально розширений, пори ядерної мембрани добре структуровані, чисельні. У частини нейронів спостерігається підвищена активність ядер: каріоплазма містила переважно еухроматин, грудочки гетерохроматину поодинокі, велика кількість рибосомальних гранул розміщених поблизу каріолеми.

Для нормохромних нейронів характерним було наявність добре розвиненої гранулярної ендоплазматичної сітки із незначно розширеними канальцями, везикулами та мікропухирцями, а також чітко контуровані цистерни та вакуолі комплексу Гольджі. У нейроплазмі також спостерігалися круглі, видовжені мітохондрії з переважно матриксом високої електронної щільності, і незначно пошкодженими кристами. Цитоплазма нейронів багата на полісоми, у ній також виявлено поодинокі первинні і вторинні лізосоми (рис. 5.3).



Умовні позначки: 1 – фрагмент ядра, 2 – нейроплазма, 3 – канальці гранулярної ендоплазматичної сітки, 4 – лізосома, 5 – мітохондрії.

Рисунок 5.3 – Електронномікроскопічний стан нейрона кори головного мозку щура при ДМГ-індукованому онкогенезі та за умов змодельованої застосування композиції нанометалів. х 12 000

У результаті застосування композиції металевих НЧ, кількість різко «інтенсивно світлих» та «інтенсивно темних» нейронів помітно зменшилась, як і вираженість процесів внутрішньоклітинного тигролізу. Також спостерігалася помірна кількість «світлих» та «темних» нейронів.

«Світлі» нейрцити кори великих півкуль піддослідних тварин характеризувались наявністю електронно світлої нейроплазми. Ультраструктура яких клітин була незначно порушена порівняно з нейрцитами групи тварин, яким не вводили композицію НЧ. У ядрі видовженої форми таких клітин переважав еухроматин, маргінально зустрічались поодинокі грудочки гетерохроматину. У каріолемі багато ядерних пор, виявлялися поодинокі неглибокі інвагінації. Перинуклеарний простір рівномірний, на деяких ділянках спостерігається незначне розширення. У нейроплазмі візуалізувались добре контуровані каналці гранулярної ендоплазматичної сітки, які містили помірну кількість рибосом, та цистерни комплексу Гольджі. Мітохондрії відрізнялися за формою та ступенем регенерації. Переважна більшість цих органел були округлої форми, містили осміофільний мітохондріальний матрикс та контуровані кристи. Також зустрічались мітохондрії витягнутої форми з електронно-світлим матриксом та незначно фрагментованими кристами.

У порівнянні з тваринами контрольної групи за умов застосування коригуючого чинника у гіперхромних нейрцитах кори великих півкуль уражених тварин спостерігалось краще збереження органел. Нейроплазма електронно-щільна, осміофільна, містила добре збережені органели із зменшенням ознак альтерації. Цистерни комплексу Гольджі та каналці гранулярної ендоплазматичної сітки були погано відуалізувались, не збільшені. Виявлялася невелика кількість невеликих, мітохондрій округлої форми у нейроплазмі. Вони мали чітку зовнішню та внутрішню мембрану, незначні пошкодження кристи та електроннощільний мітохондріальний матрикс. Каріолема була добре контурованою, рівномірною, містила велику кількість ядерних пор.

Інтенсивно «світлі» нейрцити кори великих півкуль характеризувались електронно-світлою нейроплазмою. Ядро округле, у ньому переважав еухроматин, також зустрічались поодинокі грудочки гетерохроматину. Перинуклеарний простір містив невеликі ділянки розширення. Нейроплазма містила помірну кількість органел без значних альтераційних змін. Цистерни комплексу Гольджі

незначно розширені, а каналці гранулярної ендоплазматичної сітки без ознак деструкції. Спостерігались мітохондрії видовженої форми із збереженими кристами, містили електронно світлий матрикс.

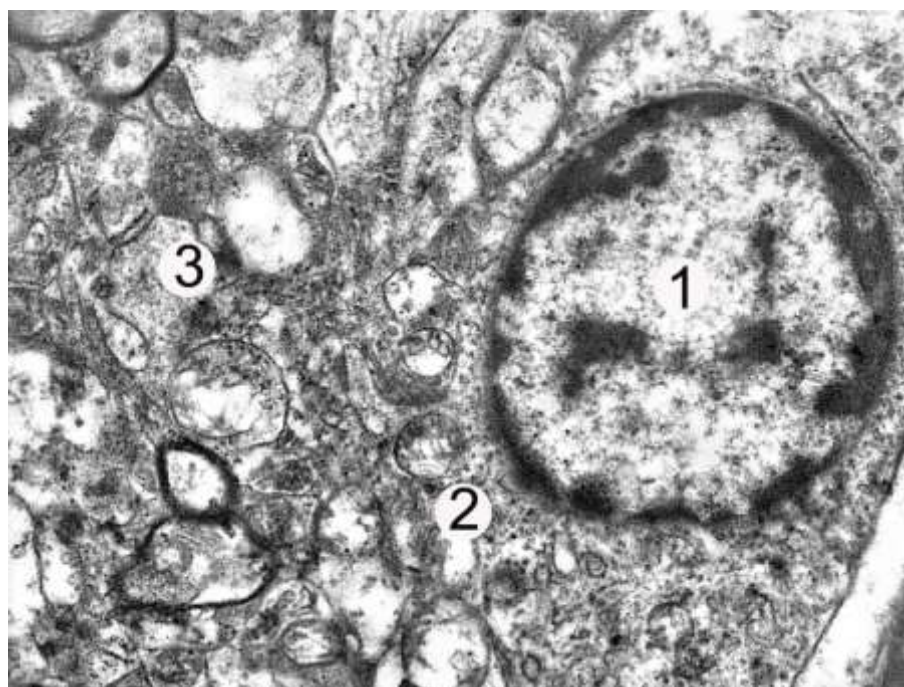
«Інтенсивно темні» нейрони кори великих півкуль піддослідних тварин містили інтенсивно забарвлену осміофільну нейро- та каріоплазми. Дослідження цих клітин на субмікроскопічному рівні встановили, що ядро мало округлу форму та нечітко контуровану каріолему. Система різнокаліберних каналців гранулярної ендоплазматичної сітки та цистерн комплексу Гольджі займала невелику ділянку нейроблазми та погано візуалізувалась.

Порівняно з контрольною групою тварин, було встановлено, що астроцити містили багату на органели нейроплазмою. У ядрі округлої форми переважав еухромати, а електроннощільний гетерохроматин візуалізувався маргінально. Каріолема мала чіткі контури, невелику кількість ядерних пор. Нейроплазма була електронносвітлою, містила багато рибосом, добре розвинені канали гранулярної ендоплазматичної сітки та поодинокі лізосоми. Мітохондрії округлої форми з збереженими кристи та світлою мітохондріальним матриксом.

Ультраструктурні дослідження компонентів нейроглії показали, що олігодендроцити містили велике овальне з перевагою еухроматину та грудочками гетерохроматину. Виявлено ділянки розширення перинуклеарного простіру на місці. Цитоплазма електронно світла, однорідна, не містить будь-яких ознак набряку. Порівняно невелика кількість органел середньої електронної щільності була розподілена в цитоплазмі. Незначно збільшені канали з невеликою кількістю рибосом були частиною помірно розвиненої гранулярної ендоплазматичної сітки. У мітохондріях виявлено електронносвітлий матрикс і кристи без ознак руйнування (рис. 5.4).

Результати електронномікрокопічного дослідження ультраструктури гемокапілярів також свідчать про відновлення транскапілярного обміну. Ендотеліоцити правильної веретеноподібної форми. В подовгастих ядрах виявляється еухроматин проте багато маргінально розміщеного гетерохроматину, мембрани каріолеми чіткі, формують інвагінації, наявні

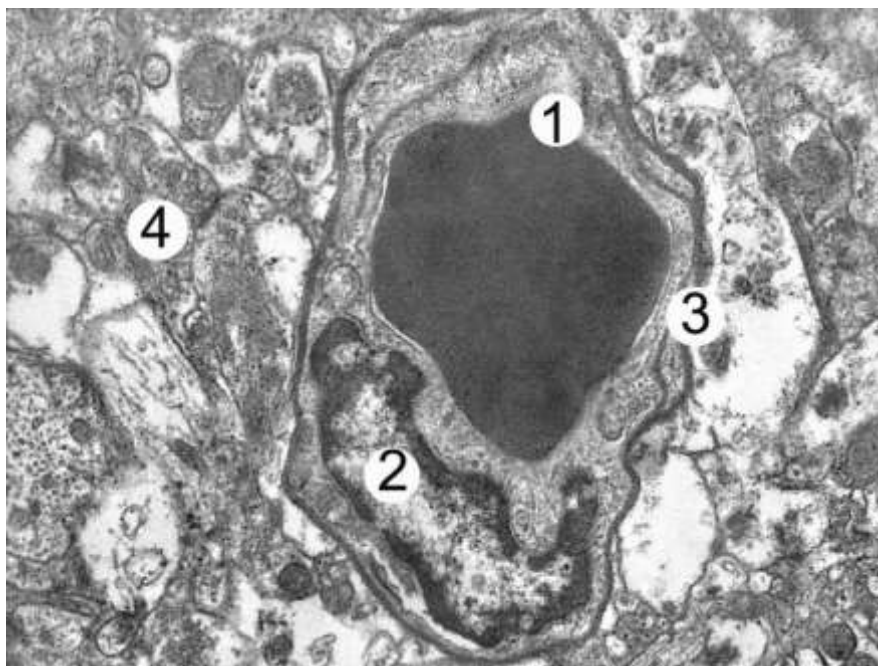
чисельні ядерні пори. Цитоплазма ендотеліоцитів містить чисельні піноцитозні пухирці, кавеоли. Гранулярна ендоплазматична сітка утворена незначно потовщеними та короткими каналцями із помірною кількістю рибосом та полісом. Також у цитоплазмі ендотеліоцитів виявлялися мітохондрії із добре контурованими кристами та помірно електроннощільним матриксом. Люменальна частина ендотеліоцитів містила добре виражені мікрворсинки. Базальна мембрана переважно чітка, без виражених ознак набряку та потовщення, чітко контурована (рис. 5.5).



Умовні позначки: 1 – ядра, 2 – нейроплазма, 3 – нейроріпль.

Рисунок 5.4 – Електронномікроскопічний стан олігодендроцита кори головного мозку щура при ДМГ-індукованому онкогенезі та за умов змодельованої застосування композиції нанометалів. х 9 000

Проведене морфологічне та морфометричне дослідження встановило, що у корі головного мозку тварин із неопластичним ураженням товстої кишки відбувається за умов застосування композиції НЧ Au/Ag/Fe відбувалось відновлення структурних компонентів органу, зменшення альтеративних змін та регенерації тріади «гемокапіляр-гліоцит-нейроцит».



Умовні позначки: 1 – просвіт капіляра з еритроцитом, 2 – ядро ендотеліоцита, 3 – базальна мембрана, 4 – нейропіль.

Рисунок 5.5 – Ультраструктурний стан гемокапіляра кори головного мозку тварини при ДМГ-індукованому онкогенезі та застосуванні композиції наночастинок Au/Ag/Fe. x 10 000

5.2 Корируючий вплив застосування композиції наночастинок Au/Ag/Fe на зміни пропріоцептивної чутливості піддослідних тварин із неопластичним ураженням товстої кишки

Нами було проведено аналіз функціональних проявів морфологічних змін нейроцитів кори півкуль головного мозку, спричинених зміною порогу ноцицептивної чутливості за умов застосування композиції НЧ Au/Ag/Fe при ДМГ-індукованій аденокарциномі товстої кишки. Встановлено, що покращення структурної організації компонентів кори головного мозку призвело до пришвидшення міжнейральної взаємодії у досліджуваному органі.

Проведене нами дослідження встановило статистично достовірне зниження часу ЛПБР у 1,6 раза ($p < 0,001$) у відповідь на температурне подразнення у порівнянні з ідентичним показником у групі тварин з неопластичним

ураженням товстої кишки. Однак важливо підкреслити той факт, що попри позитивний вплив композиції НЧ на ноцицептивну реакцію піддослідних тварин, їхній поріг больової реакції на термічний подразник залишався статистично значуще вищим, ніж у контрольній групі тварин (табл. 5.4).

Таблиця 5.4 – Зміни ноцицептивної чутливості у білих щурів з ДМГ-індукованим канцерогенезом з використанням тесту «hot plate» за умов коригуючого впливу композиції НЧ металів.

Група тварин	ЛПБР
Інтактна група	11,2 ± 0,03
7 місяць введення ДМГ	41,2 ± 0,08 ***
ДМГ + НЧ Au/Ag/Fe	25,2 ± 0,09 ***
Примітка. * – позначено величини, які статистично достовірно відрізняються від показників тварин інтактної групи (* – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001).	

5.3 Коригуючий вплив композиції наночастинок на маркери оксидативного стресу, активність ферментативної і неферментативної ланок антиоксидантної системи та біологічні маркери ендотоксемії у піддослідних тварин за умов ДМГ-індукованого неопластичного ураження товстої кишки

Проведене нами дослідження ефективності застосування композиції металевих наночастинок Au/Ag/Fe продемонструвало високу ефективність у посиленні антиоксидантних властивостей, спрямованих на зниження прогресування оксидативного стресу.

Зазначений коригуючий чинник призвів до значного зниження рівнів 8-ізопростанів у сироватці крові та у тканині головного мозку піддослідних тварин, порівняно з ідентичними показниками тварин із ДМГ-індукованою аденокарциномою товстої кишки *in situ*. Також важливо зазначити, що результати нашого дослідження не виявили суттєвих відмінностей у концентраціях 8-ізопростану у тварин контрольної групи, які отримували композицію НЧ. Встановлено, що після застосування композиції НЧ металів

рівень 8-ізопростану достовірно зменшився в 1,5 раза як у сироватці крові, так і в гомогенаті товстої кишки, порівняно з аналогічними показниками у групі тварин неопластичним ураженням (табл. 5.5).

Таблиця 5.5 – Вплив композиції НЧ Au/Ag/Fe на рівні 8-ізопростанів у сироватці крові та гомогенатах головного мозку тварин в умовах експериментального канцерогенезу.

	8-ізопростани, пг/мл	
	у сироватці крові	у гомогенаті головного мозку
Інтактна група	28,7 ± 6,40	68,4 ± 1,52
7 місяць	265,7 ± 7,03 *	286 ± 1,01 ***
ДМГ + НЧ Au/Ag/Fe	185,03 ± 1,48 ###	182,4 ± 1,05 ###
Примітка. * – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників контрольної групи тварин (* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001; # – p<0,05, ## – p<0,01, ### – p<0,001)		

У ході нашого дослідження встановлено, що використання композиції НЧ Au/Ag/Fe призводить до статистично достовірного зниження концентрації МДА у гомогенаті кори головного мозку піддослідних тварин у 2,1 раза (p < 0,001) порівняно з ідентичним показником у групі тварин із неопластичним ураженням товстої кишки (табл. 5.6).

Рівень ДК та ТК у гомогенаті головного мозку уражених тварин за умов застосування коригуючого чинника значно знизилась на у 1,5 раза та 1,4 раза % відповідно (p < 0,001) (табл. 5.6).

Отримані дані також дозволили зробити висновок, що застосування композиції НЧ призвело до зниження концентрації ОШ у гомогенаті мозку піддослідних тварин із неопластичним ураженням товстої кишки у 1,7 раза (p < 0,001), порівняно з групою тварин, що не отримували корекцію (табл. 5.6).

Виявлена тенденція до зниження рівнів маркерів оксидативного стресу у сироватці крові та тканині головного мозку тварин із неопластичним ураженням товстої кишки за умов застосування композиції НЧ металів вказує на

пригнічення активності процесів ВРО. Це, у свою чергу, сприяє зниженню концентрації токсичних метаболітів.

Таблиця 5.6 – Вплив застосування композиції НЧ металів Au/Ag/Fe на маркери оксидативного стресу у тканині мозку тварин з ДМГ-індукованою аденокарциномою товстої кишки *in situ*.

Група тварин	Показник			
	ТБК-АП, мкмоль/кг	ДК, ум.од/г	ТК, ум.од/г	ОШ, ум.од/г
Контроль	2,91 ± 0,04	3,11 ± 0,02	2,99 ± 0,02	3,41 ± 0,02
7 місяць	12,33 ± 0,05***	8,58 ± 0,03***	8,81 ± 0,03***	9,29 ± 0,04***
ДМГ + НЧ Au/Ag/Fe	5,83 ± 0,04####	5,62 ± 0,03##	6,13 ± 0,02##	5,55 ± 0,03####

Примітка. * – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників контрольної групи тварин (* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001; # – p<0,05, ## – p<0,01, #### – p<0,001)

При корекції змодельованого патологічного процесу композицією НЧ металів встановлено статистично достовірне підвищення вмісту Кат та СОД у гомогенаті тканини головного мозку у 1,5 раза (p<0,001) та 1,7 раза (p<0,001) відповідно, порівняно з групою тварин із змодельованим неопластичним ураженням товстої кишки (табл. 5.7).

У свою чергу застосування коригуючого середника призвело до значного зниження концентрації ЦП у сироватці крові тварин із ДМГ-індукованою аденокарциномою товстої кишки у 2,2 раза (p<0,001), порівняно з групою тварин, які не отримували корекцію (табл. 5.7).

Застосування композиції НЧ Au/Ag/Fe за умов експериментального неопластичного ураження товстої кишки проявило виражений антиоксидантний ефект, що проявляється підвищенням активності компонентів глутатіон-залежної ланки АОС.

Встановлено, що використання композиції металевих НЧ ініціювало статистично достовірне збільшення концентрації GSH, а також підвищення

активності ГП та ГР у гомогенаті тканини досліджуваного органу у 1,6 раза, у 2,0 раза та у 1,7 раза відповідно ($p < 0,001$) (табл. 5.8).

Табляця 5.7 – Вплив композиції металевих НЧ Au/Ag/Fe на рівень та активність маркерів антиоксидантної системи у тварин з ДМГ-індукованою аденокарциномою товстої кишки

Група тварин	Показник		
	Кат, мкат/кг	СОД, ум.од/мг	Церулоплазмін, мг/л
Контроль	0,645 ± 0,005	1,28 ± 0,04	1,36 ± 0,02
7 місяць	0,361 ± 0,004***	0,528 ± 0,001***	4,57 ± 0,05***
ДМГ + НЧ Au/Ag/Fe	0,535 ± 0,003 ###	0,893 ± 0,003 ###	2,09 ± 0,04 ###

Примітка. * – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників контрольної групи тварин (* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$; # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$)

Таблиця 5.8 – Вплив композиції металевих НЧ Au/Ag/Fe на рівень та активність компонентів глутатіон-залежної ланки АОС у тварин з ДМГ-індукованою аденокарциномою товстої кишки

Група тварин	Показник		
	GSH, ммоль/г	ГП, ммоль/(хв·кг)	ГР, ммоль/(хв·кг)
Контроль	2,15 ± 0,04	0,624 ± 0,007	0,523 ± 0,007
7 місяць	1,26 ± 0,02***	0,253 ± 0,002***	0,257 ± 0,004***
ДМГ + НЧ Au/Ag/Fe	2,02 ± 0,02 ###	0,496 ± 0,003 ###	0,444 ± 0,006 ###

Примітка. * – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників контрольної групи тварин (* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$; # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$)

Застосування композиції металевих НЧ за умов розвитку неопластичного ураження товстої кишки мало позитивний вплив і на маркери ендотоксимії. ЕП статистично достовірно знизився у 1,7 раза ($p < 0,001$), порівняно із аналогічним показником групи тварин, які не отримували корекцію НЧ (табл. 5.9).

Композиція металевих НЧ також спричинила зниження вмісту СМП у сироватці крові піддослідних тварин у порівнянні із тваринами, яким не проводили корекцію: вміст СМП₁ знизився на 45,7 % ($p < 0,001$), а СМП₂ – на 46,1 % ($p < 0,001$). У свою чергу це також призвело до зниження Ксмп у сироватці крові тварин із ДМГ-індукованим неопластичним ураженням товстої кишки, яким вводили композицію НЧ, на 12,1 % ($p < 0,01$) (табл. 5.9).

Таблиця 5.9 – Вплив застосування композиції НЧ Au/Ag/Fe на маркери ендогенної токсимії у тварин із ДМГ-індукованої аденокарциномою товстої кишки *in situ*

Показник	Контрольна група	ДМГ	ДМГ + НЧ Au/Ag/Fe
ЕП, %	41,0 ± 1,03	90,7 ± 1,12***	52,08 ± 1,05 ###
СМП ₁	0,54 ± 0,03	0,95 ± 0,03***	0,59 ± 0,04 ###
СМП ₂	0,52 ± 0,03	0,89 ± 0,04***	0,48 ± 0,02 ###
К _{СМП}	0,92 ± 0,02	1,24 ± 0,03***	1,09 ± 0,03 ###
Примітка. * – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників контрольної групи тварин (* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$; # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$)			

5.4 Корируючий вплив наноматеріалів на кількісний та якісний склад мікробіому товстої кишки за умов експериментального неопластичного ураження товстої кишки

Одним із завдань цього експериментального дослідження було оцінити вплив індукованого канцерогенезу на стан мікробіоти товстої кишки, а також визначити ефективність впливу композиції нанометалів Au/Ag/ Fe на їхні якісні та кількісні характеристики.

Встановлено, що застосування композиції НЧ призвело до покращення кількісного та якісного складу мікробіому товстої кишки за умов її експериментального неопластичного ураження (табл. 5.10).

Таблиця 5.10 – Стан мікробіоти товстого кишечника в нормі, за умов індукованого онкогенезу та при застосуванні наноматеріалів

Мікроорганізм	Інтактні тварини, n=10			Дослідна група I, n=10			Дослідна група II, n=10		
	щільність колонізації, logКУО/мл	частота зустрічання, %	індекс постійності, %	щільність колонізації, logКУО/мл	частота зустрічання, %	індекс постійності, %	щільність колонізації, logКУО/мл	частота зустрічання, %	індекс постійності, %
Облігатно-анаеробні бактерії									
<i>Bifidobacterium spp.</i>	$(8,02 \pm 0,79) \times 10^7$	90	11,54	$(2,07 \pm 0,09) \times 10^2$ ***	10	1,11	$(6,04 \pm 1,13) \times 10^6$ ###	100	9,71
<i>Bacteroides spp.</i>	$(7,74 \pm 0,74) \times 10^{10}$	100	12,82	$(5,86 \pm 1,21) \times 10^{10*}$	100	11,24	$(6,34 \pm 0,50) \times 10^7\#$	100	9,71
<i>Clostridium spp.</i>	$(2,65 \pm 0,07) \times 10^3$	50	6,21	$(3,89 \pm 0,08) \times 10^{4*}$	100	11,24	$(2,99 \pm 0,09) \times 10^3\#$	100	9,71
Умовно-патогенні коки	$(6,05 \pm 0,29) \times 10^7$	70	8,97	$(4,18 \pm 0,73) \times 10^{6*}$	90	12,36	$(4,37 \pm 0,93) \times 10^4$	80	7,77
Мікроаерофільні бактерії									
<i>Lactobacillus spp.</i>	$(7,44 \pm 0,75) \times 10^7$	90	11,54	$(1,76 \pm 0,06) \times 10^2$ ***	40	4,49	$(5,72 \pm 0,72) \times 10^6$ ###	90	8,74
Факультативно-анаеробні бактерії									
<i>E. coli</i> з нормальними ферментативними властивостями	$(5,51 \pm 0,23) \times 10^6$	100	12,82	$(3,62 \pm 0,32) \times 10^2 *$	60	6,74	$(5,65 \pm 0,90) \times 10^6 \#$	100	9,71
<i>E. coli</i> зі зміненими ферментативними властивостями	$(2,23 \pm 0,25) \times 10^2$	100	12,82	$(4,28 \pm 0,81) \times 10^{5*}$	100	11,24	$(3,03 \pm 0,28) \times 10^2 \#$	100	9,71
Умовно-патогенні грамнегативні палички	$(1,48 \pm 0,09) \times 10^2$	50	6,42	$(3,84 \pm 0,25) \times 10^4$ ***	100	17,98	$(2,76 \pm 0,13) \times 10^3 \#$	100	14,56
<i>Staphylococcus spp.</i>	$(2,77 \pm 0,19) \times 10^4$	100	14,1	$(3,33 \pm 0,15) \times 10^4 *$	100	12,36	$(2,79 \pm 0,02) \times 10^3\#$	100	10,68
Дріжджоподібні гриби									
<i>Candida spp</i>	$(1,47 \pm 0,09) \times 10^2$	2,56	20	$(3,49 \pm 0,60) \times 10^4$ ***	100	11,24	$(2,19 \pm 0,08) \times 10^2 \#$	100	9,7

Щільність колонізації *Bifidobacterium spp.* достовірно збільшилася з $(2,07 \pm 0,09) \times 10^2$ до $(6,04 \pm 1,13) \times 10^6$ log КУО/мл), а таклакож зріс індекс постійності зріс. Це може вказувати на зменшення кількості, але можливої більшої стійкості цієї популяції.

Встановлено збільшення щільності колонізації *Bacteroides spp.* з $(5,86 \pm 1,21) \times 10^{10}$ до $(6,34 \pm 0,50) \times 10^7$ log КУО/мл, а індекс постійності зменшився. Щільність колонізації *Clostridium spp.* достовірно зменшилась, а індекс постійності знизився.

Недостовірно збільшилась щільність колонізації умовно-патогенними коками, а також спостерігалось зменшення індексу постійності також зменшився.

Щільність колонізації *Lactobacillus spp.* статистично достовірно зросла у 3,25 рази ($p < 0,001$). Індекс постійності та частота зустрічання також підвищились.

Щільність колонізації *E. coli* з нормальними ферментативними властивостями достовірно зросла ($p < 0,05$), також встановлення наростання частоти зустрічання та індексу постійності. Для *E. coli* зі зміненими ферментативними властивостями були характерними наступні показники: щільність колонізації зменшилась, а індекс постійності зменшився залишився незмінним і становив 100% .

Щільність колонізації умовно-патогенних грамнегативних паличок достовірно зменшилась ($p < 0,05$), а індекс постійності також мав тенденцію до зниження.

Щільність колонізації *Staphylococcus spp.* також достовірно зменшилась, але індекс постійності зменшився ($p < 0,05$).

У всіх піддослідних тварин 3-ої групи були виділені гриби роду *Candida*. Однак їх щільність колонізації на порядок нижча, порівняно з 2-ою групою, що свідчить про захисні властивості наночастинок.

У результаті порівняння змін кількісного та якісного складу мікробіоти в обох дослідних групах можна стверджувати, що композиція НЧ Au/Ag/Fe має позитивний вплив на неї.

Домінуючі лакто- і біфідобактерії зустрічаються в нормі, але їх щільність колонізації була зниженою на два порядки. Вищеописані зміни належать до II ступеню дисбіозу, який є компенсаторним і не становить значної небезпеки для організму-хазяїна.

Результати даного розділу викладені у наукових публікаціях [7, 94, 96, 166].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Злоякісні новоутворення є провідною причиною смертності в усьому світі. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, колоректальний рак є одним з найпоширеніших видів раку у світі [105, 121, 198]. Смертність від колоректального раку залишається високою, незважаючи на науковий та медичний прогрес у розумінні патогенезу та постійне удосконалення методів лікування даного захворювання [18, 45].

Колоректальний рак – мультифакторний процес, патогенез якого включає комплексну взаємодію різноманітних чинників [28, 39, 148, 162, 179, 181, 198, 212].

Синдром ендогенної інтоксикації супроводжує розвиток неопластичних захворювань [15, 34]. Ендотоксемія представляє собою складний, прогресуючий синдром, що виникає внаслідок накопичення токсичних речовин у крові. Це призводить до перевантаження природного процесу детоксикації на рівнях, що перевищують функціональні можливості фізіологічних процесів захисту [23, 30]. Дані процеси спричиняють неминуче порушення гомеостазу, що в свою чергу змінює структурні та функціональні особливості мембран клітин та інших клітинних компонентів, а це призводить до порушення нормального функціонування центральної нервової системи.

Оптимальне функціонування центральної нервової системи забезпечується багатофункціональною структурою – гематоенцефалічним бар'єром. Він складається з клітин ендотелію капілярів мозку, які за рахунок особливої структури утворюють специфічний бар'єр, що перешкоджає проникненню більшості речовин з крові до мозку [211]. Різноманітні токсичні агенти, біохімічні, судинні порушення спричиняють структурно-функціональні порушення кори головного мозку, зокрема проникності гематоенцефалічного бар'єру [62].

Нейрони є високочутливими навіть до невеликого впливу токсинів. Саме тому нейротоксичність є серйозним викликом для сучасної токсикології, оскільки ушкодження незначної кількості нейронів призводить до небезпечних та часто незворотніх наслідків [10]. Ступінь пошкодження нервової тканини залежить від особливостей гліального оточення нейроцита, організації гемомікроциркуляторного русла та хроматофільної субстанції.

Незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених етіології, патогенезу, прогресуванню та метастазуванню колоректального раку, вплив цього захворювання на центральну нервову систему, зокрема кору півкуль головного мозку, залишався маловивченим.

Наше дослідження спрямоване на вивчення та аналіз ролі метаболічних процесів, змін якісних і кількісних характеристик мікробіому товстої кишки в патогенезі хронічної неопластичної ендотоксемії, а також на встановлення особливості структурно-функціональних змін кори головного мозку, зумовлених хронічною ендогенною інтоксикацією, і патогенетичне обґрунтування застосування композиції наночастинок золота, заліза і срібла для їх корекції.

Штучно індуковані пухлини у лабораторних тварин за допомогою певних канцерогенів дозволяють досліджувати різні аспекти онкогенезу, які не можна ефективно вивчити безпосередньо на людському організмі. За даними наукових джерел, однією з таких є модель диметилгідразину, яка є ефективним інструментом для вивчення патогенетичних особливостей розвитку канцерогенезу [169].

Нами було проведено аналіз адаптаційно-компенсаторних реакцій, структурно-функціональних та регенераторних процесів компонентів кори головного мозку експериментальних тварин при експериментальній ДМГ-індуковані аленокарциномі товстої кишки *in situ*. Під час проведеного експериментального дослідження нами було також вивчено доцільність застосування композиції наночастинок золота, заліза і срібла для корекції виявлених порушень. Із використанням комплексу сучасних методик було з'ясовано роль метаболічних процесів, змін якісних і кількісних характеристик

мікробіому товстої кишки в патогенезі експериментального неопластичного ураження товстої кишки, та встановлено особливості структурно-функціональних змін кори головного мозку, зумовлені хронічною ендогенною інтоксикацією.

Встановлено, що у структурі кори півкуль великого мозку інтактних тварин не виявлено видових ознак. Цитоархітектоніка обох півкуль була типовою для ссавців та включала шість шарів, у яких переважали нормохромні нейрони, а також зустрічались поодинокі гіпо- та гіперхромні клітини. Нейрони мали типову будову як на світлооптичному, так і на ультраструктурному рівнях.

Астроцити макроглії містили округлі ядра з переважанням еухроматину у каріоплазмі та електронно-світлою нейроплазмою з елементами каналців гранулярної ендоплазматичної сітки та невеликою кількістю рибосом. Олігодендроцити мають перикаріони полігональної форми з тонкими відростками, мали більшу щільність і кількість органел нейроплазми порівняно з астроцитами. Отримані результати дослідження організації кори головного мозку інтактних тварин корелюють з попередніми дослідженнями інших науковців [147].

Проведене нами дослідження встановило, що 30-ти тижневий вплив ДМГ-індукованого канцерогенезу призводить до розвитку значних деструктивних змін кори великого мозку. Дані порушення характеризувалися альтерацією нейронів та прогресуючими порушеннями мікроциркуляції. Структурно-функціональні зміни кори головного мозку експериментальних тварин залежали від тривалості впливу канцерогену та були найбільш виражені у пізні терміни (30 тижнів) змодельованого неопластичного процесу у товстій кишці.

На перших трьох етапах експерименту були виявлені помірні зміни морфологічної організації кори великих півкуль мозку порівняно з контрольною групою. Кора головного мозку піддослідних тварин зберігала свою цитоархітектоніку. Переважали нормохромні нейрони, які мали типову морфологічну організацію на світлооптичному та субмікроскопічному рівнях.

Серед нормохромних пірамідних нейронів зустрічалися поодинокі гіпо- та гіперхромні клітини. Встановлено незначні ознаки порушення гемодинаміки у корі головного мозку піддослідних тварин. Гемокапіляри соматичного типу переважно містили невелику кількість формених елементів крові, іноді прослідковувалися помірні ознаки стазу або сладж-феномену еритроцитів. Спостерігався помірний периваскулярний набряк, спричинений підвищеною проникністю стінок мікросудин, подекуди стінки судин стоншені та нечітко контуровані.

4-й етап моделювання ДМГ-індукованого канцерогенезу характеризувався маніфестацією морфологічних змін. Встановлено зменшення кількості нормохромних, збільшення гіпо- та гіперхромних нейроцитів, появу ознак альтерації клітин. Характерним для цього періоду було прогресування гемодинамічних порушень: венозне повнокров'я, наявність стазів та сладжів еритроцитів, збільшення периваскулярного та перицелюлярного набряку.

Відомо, що гіперхромні нейрони відображають функціональний стан, який характеризується сповільненою синтетичною активністю та зниженим синтезом РНК. Пул нейронів, описаний вище, є неактивним і може відновити свою функціональність після різних впливів, таких як ендотоксемія. Тим не менш, гіперхромні нейрони, які є клітинами, які тривалий час перебували на піку активності, характеризуються виснаженням деяких органел, що призводить до зниження їх функціональної активності [3].

Для більш детального розуміння змін соматосенсорної ділянки кори головного мозку тварин із ДМГ-індукованою аденокарциномою товстої кишки було проведено дослідження її компонентів на ультраструктурному рівні. Встановлено, що у ранні терміни експерименту (1-ий – 4-ий етапи) виявлено пошкодження органел синтетичного апарату, розширення цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки та цистерн комплексу Гольджі, зменшення кількості рибосом та просвітлення цитоплазматичного матриксу, які спричинили прогресування процесів тигролізу та вакуалізації цитоплазми у нейроцитах.

Вищеописані зміни синтетичного апарату нейроцитів, скоріш за все, викликані надмірною потребою білка у нервових клітинах [105, 173].

На 5-6-у етапах встановлено порушення цитоархітекτονіки кори. Деструктивні зміни в нейроцитах наростали. Клітини Беца були у стані тигролізу, подекуди повного. Порушення функціональної спроможності нейронів підтверджувалось зменшенням субстанції Ніссля в них. Підвищена проникність стінок капілярів призводила до вираженого периваскулярного набряку. Також у більшості нейроцитів виявлявся інтра- та перицелюлярний набряк. Схожі порушення структурної організації нейроцитів також відзначали інші дослідники [173], особливо на фоні моделювання ендогенної інтоксикації із застосуванням тетрахлорметану та бактерійного ліпополісахариду *E.coli*.

На ультраструктурному рівні встановлено прогресування деструктивних змін синтетичного апарату не лише нейроцитів, а й клітин глії. На ранніх термінах експерименту дані зміни носили компенсаторно-репаративний характер, в пізні періоди експериментального канцерогенезу виявлена гіперплазія та альтеративні зміни більшості нейроцитів, клітин глії. Ендотеліоцити кровоносних капілярів, поєднуються із глибокими, часто необоротними змінами плазматичних та внутрішньоклітинних мембран. Виражені деструктивні зміни структурних компонентів кори головного мозку були встановлені також дослідниками і при розвитку інших патологій, зокрема нейродегенеративних захворювань головного мозку [57].

Найбільш виразні деструктивні зміни в нейронах та компонентах гематоенцефалічного бар'єру виявляються на 7-у місяці експериментального моделювання неопластичного ураження товстої кишки. Встановлена наявність глибоких деструктивних змін у нейронах, що характеризувалося збільшенням кількості гіпо-, гіперхромних, різко гіпо- та різко гіперхромних нейроцитів.

Поява та збільшення кількості гіперхромних та різко гіперхромних нейроцитів свідчать про розвиток дистрофічних порушень у корі головного мозку піддослідних тварин на фоні експериментального неопластичного ураження товстої кишки. Для гіперхромних нейроцитів характерна зворотність

змін за сприятливих умов, а різко гіперхромні характеризуються необоротістю деструктивних змін.

Клітини Беца у значній мірі у стані тотального тигролізу, виявлено фрагментацію їх нейроплазми, зменшення вмісту субстанції Ніссля, аж до повного її зникнення. Кровоносні капіляри мали деформовану стінку. Спостерігалось потовщення базальної мембрани, просвітлення цитоплазми ендотеліоцитів, набряк відростків астроцитів, який призводив до збільшення периваскулярних просторів. Усі вищеописані зміни слугують морфологічним підтвердженням підвищеної проникності судинної стінки.

Пошкодження ультраструктури нейроцитів, клітин нейроглії та гемокапілярів супроводжувалося порушенням електролітного та водного балансів. Підвищення осмотичного тиску у цитоплазмі призвело до набряку та просвітлення цитоплазми нейроцитів. Інтрацелюлярний набряк призвів до збільшення розмірів перикаріонів нейроцитів, згладження їхніх контурів.

Морфометричне дослідження параметрів нейроцитів кори головного мозку піддослідних тварин у динаміці моделювання ДМГ-індукованої аденокарциноми *in situ* показало переважно недостовірні зміни їх показників, особливо на ранніх термінах експерименту, які підтверджувалися змінами гістологічної організації органу.

Зміни у структурній організації компонентів кори головного мозку тварин із неопластичним ураженням товстої кишки на мікроскопічному рівні призвели до змін морфометричних параметрів нейроцитів на 7-й місяць досліду. Встановлено, що індекс альтерації достовірно перевищив ідентичний показник інтактних тварин у 4,67 раза ($p < 0,001$). Площа перикаріону, ядра та нейроплазми нормохромних нейроцитів III шару кори великих півкуль достовірно перевищили показники тварин контрольної групи на 60,3 %, на 21,72 % та на 76,19 % відповідно ($p < 0,001$). ЯЦС цих нейроцитів достовірно знизилось на 31,07 % ($p < 0,001$).

Встановлено, що середня площа нормохромних нейроцитів V шару досліджуваного органу, а також площа їхньої нейроплазми достовірно

перевищили показники групи інтактних тварин на 25,46 % та 42,88 % відповідно ($p < 0,001$). У свою чергу, середня площа їхнього ядра та ЯЦС достовірно знизилась на 22,53 % та 46,0 % відповідно ($p < 0,001$).

Середня площа гіпохромних нейронів, а також площа їхньої нейроплазми достовірно збільшилася на 9,8 % та на 17,25 % відповідно ($p < 0,001$). Середня площа їхніх ядер та ЯЦС достовірно зменшились на 20,71 % та на 32,24 % відповідно ($p < 0,001$) на 7-й місяць експерименту.

Такі морфометричні параметри гіперхромних нейронів достовірно зменшились на 7-й місяць експерименту. Середня площа таких нейронів знизилась на 12,45 % ($p < 0,001$) у порівнянні із показниками тварин інтактної групи, середня площа ядра – на 22,63 %, середня площа нейроплазми на 7,66 %, а ЯЦС на 16,35 % ($p < 0,001$). Зміна показників морфометричних параметрів нейронів вказує на значні альтеративні зміни структурних компонентів кори головного мозку і тріади «нейрон-гліоцит-гемокapіляр».

Прогресування неопластичного ураження товстої кишки призвело до порушення больової чутливості піддослідних тварин. У перших трьох етапах моделювання неопластичного ураження товстої кишки тривалість латентного періоду больової реакції (ЛПБР) майже не змінювалася та статистично достовірно не відрізнялася від показників контрольної групи тварин.

З 4-о місяця експерименту у піддослідних щурів спостерігалось статистично достовірне збільшення тривалості ЛПБР у 1,55 раза ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою. Тривалість ЛПБР продовжувала статистично достовірно збільшуватися у порівнянні із показником тварин інтактної групи у динаміці експерименту. На 5-ий місяць ЛПБР достовірно перевищив ідентичний показник інтактних тварин у 2,24 раза ($p < 0,01$), на 6-ий місяць – у 3,1 раза ($p < 0,01$). На 7-й місяць моделювання ДМН-індукованої аденокарциноми товстої кишки рівень ЛПБР у тварин експериментальної групи продовжував достовірно збільшуватися у порівнянні із показником контрольної групи та перевищив його у 3,32 раза ($p < 0,001$).

Метаболічним субстратом структурних порушень компонентів соматосенсорної ділянки кори головного мозку піддослідних стала активізація процесів вільнорадикального окиснення і порушення балансу біологічних медіаторів антиоксидантного захисту.

Уже через 30 днів від початку моделювання ДМГ-індукованого неопластичного ураження товстої кишки було виявлено статистично достовірне збільшення рівня 8-ізопростанів (8-iso PGF₂ α) у гомогенаті тканини головного мозку. Цей показник перевищував аналогічний параметр контрольної групи тварин у 2,7 раза на перший місяць ($p < 0,001$), у 3,0 раза на другий ($p < 0,001$) та у 3,1 раза ($p < 0,001$) на третій місяць експерименту (рис. 6.1).

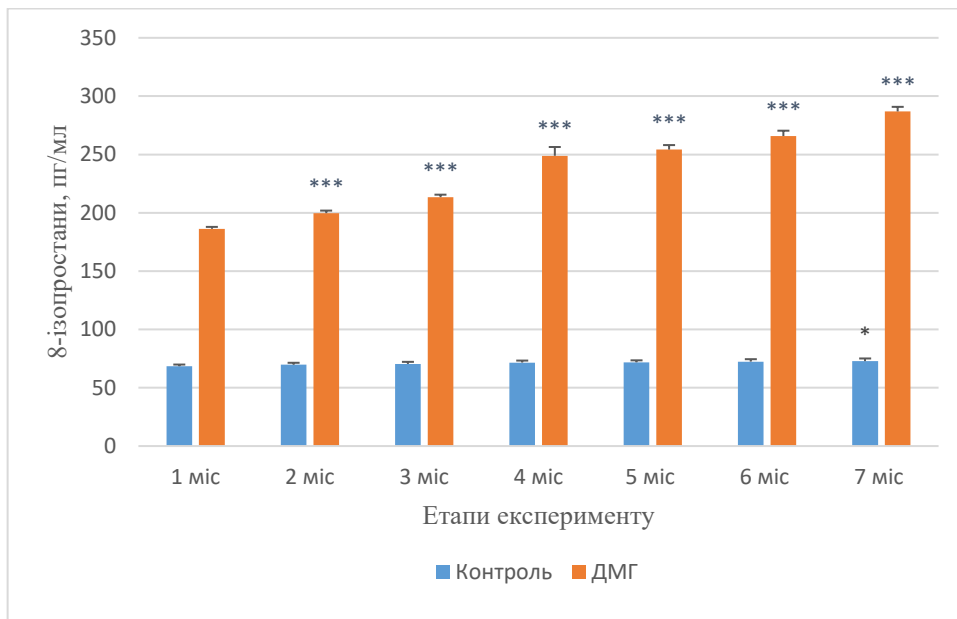


Рисунок 6.1 – Зміни концентрації 8-ізопростанів у сироватці крові піддослідних тварин у динаміці ДМГ-індукованої аденокарциноми товстої кишки *in situ*.

Примітка. * – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників тварин інтактної групи (* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$).

У свою чергу вміст 8-ізопростанів у сироватці крові піддослідних тварин почав достовірно збільшуватися лише з 3-го місяця експерименту. Цей показник перевищив аналогічний у групі інтактних тварин у 2,1 раза ($p < 0,001$) (рис. 6.2).

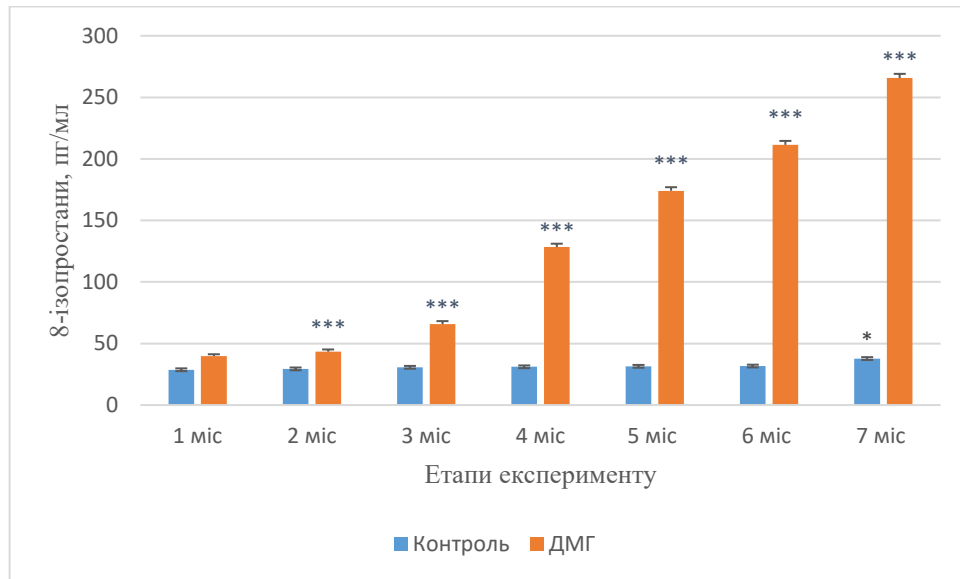


Рисунок 6.2 – Зміни концентрації 8-ізопространів у сироватці крові піддослідних тварин у динаміці ДМГ-індукованої аденокарциноми товстої кишки *in situ*.

Примітка. * – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників тварин інтактної групи (* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$).

Починаючи вже з 1-о місяця експерименту виявлено достовірне підвищення концентрації МДА у гомогенаті тканин головного мозку на 24,4 % ($p < 0,01$), на 43,6 % ($p < 0,001$) на 2-й місяць та на 51,2 % ($p < 0,001$) на 3-й місяць.

Концентрації дієнових (ДК) та трієнових (ТК) кон'югатів у гомогенаті тканин головного мозку за умов ДМГ-індукованої аденокарциноми товстої кишки також достовірно збільшувалися уже з 1-го місяця експерименту. Рівень ДК збільшився на 21,3 % ($p < 0,001$), рівень ТК – на 6,3 % ($p < 0,01$) у порівнянні з ідентичним показником групи інтактних тварин.

Встановлено статистично достовірне збільшення концентарації основ Шиффа (ОШ) у тканині головного мозку піддослідних тварин на 15,2 % ($p < 0,001$) на 1-й місяць, на 23,5 % ($p < 0,001$) на 2-й місяць та на 29,8 % ($p < 0,001$) на 3-й місяць порівняно з аналогічним показником у групі інтактних тварин.

Прогресування оксидативного стресу порушувало баланс окисно-відновних процесів і призводило до поступової інактивації антиоксидантних ферментів і біологічних медіаторів антиоксидантного захисту неферментативної

природи. У гомогенаті тканин головного мозку піддослідних тварин спостерігалось статистично достовірне збільшення активності супероксиддисмутази (СОД) та каталази (Кат) впродовж перших трьох місяців експериментального онкогенезу.

Збільшення кількості вільних радикалів в організмі порушує процеси відновлення міді в клітинах і спричиняє окислення функціональних груп, зокрема, тіолових. Це може призвести до зниження активності СОД в тканинах. Крім того, вищеописані патологічні процеси, можуть викликати зміни у формі молекул ферментів, що призводить до втрати їхніх функціональних властивостей.

Кат – це природній захист організму від антиоксидантів. Це фермент клітин, який спеціалізується на перетворенні перекису водню в безпечні речовини, такі як вода та кисень. Перекис водню утворюється у ході метаболізму кисню та інших нормальних клітинних процесів. Тим не менш, ця сполука може бути шкідливою у великих кількостях через те, що це реактивна кисневмісна рідина, яка має здатність пошкоджувати клітинні структури та біомолекули, зокрема ДНК. Для запобігання утворення токсичних продуктів Кат ініціює реакцію розкладання перекису водню на безпечні компоненти. Це має вирішальне значення для захисту клітин від окислювальних пошкоджень, а також допомагає організму підтримувати рівновагу між оксидантними та антиоксидантними процесами [91, 151, 213].

ЦП виконує важливу роль у підтримці антиоксидантного захисту, забезпечуючи не лише транспортування міді з метою забезпечення та підтримки функціональної активності антиоксидантних ферментів, зокрема СОД, проте також взаємодіє із вільними радикалами, забезпечуючи потужні антиоксидантні властивості, спрямовані на захист клітин від окислювальних пошкоджень [91].

Концентрація церулоплазміту (ЦП) у сироватці крові піддослідних тварин статистично достовірно збільшилася на 42,6 % ($p < 0,001$) на 3-ій місяць експерименту у порівнянні із ідентичним показником групи інтактних тварин (рис. 6.3).

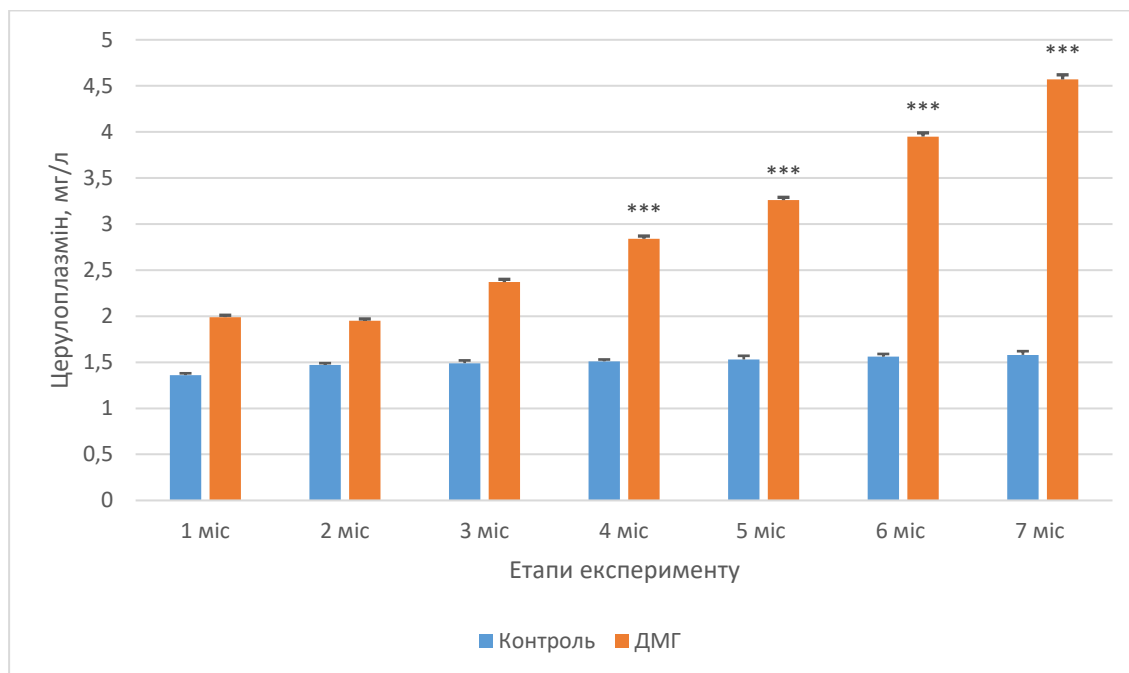


Рисунок 6.3 – Динаміка змін концентрації церулоплазміну у сироватці крові піддослідних тварин з неопластичним ураженням товстої кишки.

Примітка. * – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників тварин інтактної групи (* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$).

Упродовж 90 днів експерименту концентрація відновленого глутатіону (GSH), а також активність глутатіонпероксидзи (ГП) і глутатонредуктази (ГР) статистично достовірно зростали.

Підтверджено, що ДМГ-індукована аденокарцинома товстої кишки *in situ*, починаючи із 4-го місяця експерименту, спровокувала статистично достовірне підвищення рівня маркерів оксидативного стресу та зниження активності антиоксидантних факторів. Рівні 8-ізопростанів у сироватці крові статистично достовірно перевищили показники тварин інтактної групи у 4,1 раза ($p < 0,001$) та у 3,6 раза ($p < 0,001$) у гомогенаті головного мозку. Встановлено достовірне підвищення концентрації МДА у гомогенаті тканин досліджуваного органу на 55,8 % ($p < 0,001$). Концентрація ОШ статистично достовірно перевищила показник тварин інтактної групи на 42,8 % ($p < 0,001$).

Механізм антиоксидантної активності глутатіон-залежної системи пов'язаний із здатністю глутатіону відновлювати оксид водню (H_2O_2), органічні пероксиди, такі як гідрпероксиди (R-O-O-H) та алкілпероксиди (R-O-O-R), за

допомогою селеновмісного ферменту ГП. Цей процес перетворює їх на нешкідливі органічні спирти (R-OH), які потім можуть бути подальше окислені. У свою чергу окислений глутатіон, відновлюється до вихідного рівня за допомогою НАДФН-залежного ферменту – ГР. Ще одним важливим компонентом захисної системи глутатіону є його здатність до кон'югації, що у свою чергу сприяє детоксикації ксенобіотиків та внутрішніх метаболітів [82, 91, 133].

Динаміка змін параметрів глутатіон-залежної ланки АОС демонструє, що прогресування ДМГ-індукованої аденокарциноми товстої кишки спричиняє порушення синтезу ГП та ГР в ендоплазматичному ретикулумі. У свою чергу це демонструє негативний вплив метаболітів токсичних речовин та продуктів ПОЛ на ферменти, які тісно пов'язані з ГП та ГР, і є важливими для їх правильного функціонування.

Починаючи з четвертого місяця дослідження, функціональна спроможність відновленого глутатіону, а також активність ГП і ГР значно знизилася. Активність ГП у групі піддослідних тварин була у 2,46 рази ($p < 0,001$) нижчою, а активність ГР знизилась у 2,03 рази ($p < 0,001$) у порівнянні з аналогічним показником у групі інтактних тварин на цьому етапі експерименту. Також встановлено статистично достовірне збільшення концентрації ЦП у порівнянні із ідентичним показником тварин контрольної групи на 52,1 % ($p < 0,001$).

Встановлено, що рівні маркерів оксидативного стресу та активність антиоксидантних факторів продовжували статистично достовірно змінюватися на 5-й місяць експерименту. Рівень 8-ізопростану у сироватці крові достовірно перевищив показники тварин інтактної групи у 5,5 рази ($p < 0,001$) на 5-й місяць та на 6,7 рази ($p < 0,001$) на 6-й місяць. Цей показник достовірно збільшився у 3,7 рази ($p < 0,001$) на 5-й місяць та у 3,9 рази ($p < 0,001$) на 6-й місяць моделювання канцерогенезу у порівнянні із показником тварин інтактної групи. Встановлено достовірне збільшення концентрації ОШ у тканині головного мозку піддослідних тварин за умов неопластичного ураження товстої кишки,

порівняно з аналогічним показником у інтактній групі, на 55,2 % ($p < 0,001$) на 5-й місяць та на 60,0 % ($p < 0,001$) на 6-ий місяць експерименту. Тим не менш, починаючи з 5-о місяця дослідження, у досліджуваному органі спостерігалось статистично достовірне ($p < 0,001$) зниження активності каталази. У тварин із змодельованою аденокарциномою товстої кишки також відзначено значне достовірне зниження активності СОД у гомогенаті тканин головного мозку на 7,0 % ($p < 0,05$) на 5-ий місяць та у 1,7 раза ($p < 0,01$) на 6 місяць експерименту. Також встановлено статистично достовірне збільшення концентрації ЦП впродовж 5-го та 6-го місяців експерименту на 58,3 % ($p < 0,001$) та у 2,9 раза ($p < 0,001$) відповідно, у порівнянні із ідентичним показником групи інтактних тварин. Встановлено каскадне статистично достовірне зниження активності ГР та ГП у 1,7 раза ($p < 0,001$) та у 1,5 раза ($p < 0,001$) відповідно, на 5-ий місяць спостереження. Концентрація GSH у гомогенаті тканини головного мозку піддослідних тварин достовірно знижувалася відносно ідентичного показника тварин інтактної групи у 1,26 раза ($p < 0,05$) на 5-ий місяць та у 1,4 раза ($p < 0,001$) на 6-ий місяць експерименту. Концентрації ЦП у сироватці крові піддослідних тварин статистично достовірно збільшилась у порівнянні із ідентичним показником групи інтактних тварин у 3,4 раза ($p < 0,001$).

Встановлено достовірне зростання концентрації 8-ізопростанів у тканині головного мозку у 3,9 раза ($p < 0,001$) та у 7,0 раза ($p < 0,001$) у сироватці крові піддослідних тварин відносно аналогічного показника контрольної групи на 7-й місяць експериментального канцерогенезу. Через сім місяців прогресування неопластичного ураження товстої кишки концентрація ДК зросла у 2,8 разів ($p < 0,001$), а ТК – у 2,9 разів ($p < 0,001$) у порівнянні із показниками інтактних тварин. Виявлено статистично достовірне збільшення концентрації ОШ у тканині головного мозку піддослідних тварин у 2,7 раза ($p < 0,001$) порівняно з аналогічним показником у інтактній групі. Встановлено, що активності Кат та СОД достовірно знижувалмся у гомогенаті тканин головного мозку тварин із змодельованою аденокарциномою товстої кишки у 1,8 раза ($p < 0,001$) та у 2,4 раза ($p < 0,001$) відповідно на 7 місяць дослідження відносно аналогічних

показників тварин контрольної групи. Доведено, що функціональна спроможність антиоксидних ферментів продовжувала достовірно знижуватися. Активність ГП та ГР була достовірно нижчою від аналогічного показника у групі інтактних тварин у 2,46 раза ($p < 0,001$) та у 2,03 раза ($p < 0,001$) відповідно. Концентрація GSH також статистично значимо достовірно знизилась відносно ідентичного показника тварин інтактної групи у 1,7 раза ($p < 0,001$). У свою чергу концентрація ЦП достовірно збільшилась у 3,4 раза ($p < 0,001$), порівняно із ідентичним показником групи інтактних тварин.

Вивчення патофізіологічних механізмів розвитку канцерогенної ендотоксемії є надзвичайно важливим, оскільки за показниками синдрому ендогенної інтоксикації можна не тільки оцінити загальний гомеостаз організму, але й прогнозувати розвиток патологічного процесу та визначати ефективність застосованого лікування. Наразі для оцінки інтенсивності проявів ХЕТ використовують різноманітні маркери ендотоксикозу. Ці маркери показують, наскільки добре працюють детоксикаційні та регуляторні системи організму, а також дозволяють визначити закономірності розвитку функціональних порушень в організмі під час ХЕТ [32].

Встановлено зростання біологічних маркерів ендотоксемії (еритроцитарного індексу інтоксикації (ЕІ), середньомолекулярних пептидів (СМП₁, СМП₂), коефіцієнт середньо молекулярних пептидів ($K_{СМП}$) у сироватці крові піддослідних тварин на 7-ий місяць експерименту. ЕІ статистично достовірно перевищив показники групи інтактних тварин у 2,2 раза ($p < 0,001$). Рівні СМП₁ так СМП₂ у сироватці крові піддослідних також достовірно перевищували ідентичні показники у групі практично здорових тварин. Відповідно, у порівнянні з аналогічними показниками тварин контрольної групи, на цього терміні спостереження було виявлено збільшення $K_{СМП}$ у 1,3 раза ($p < 0,001$) (рис. 6.4).

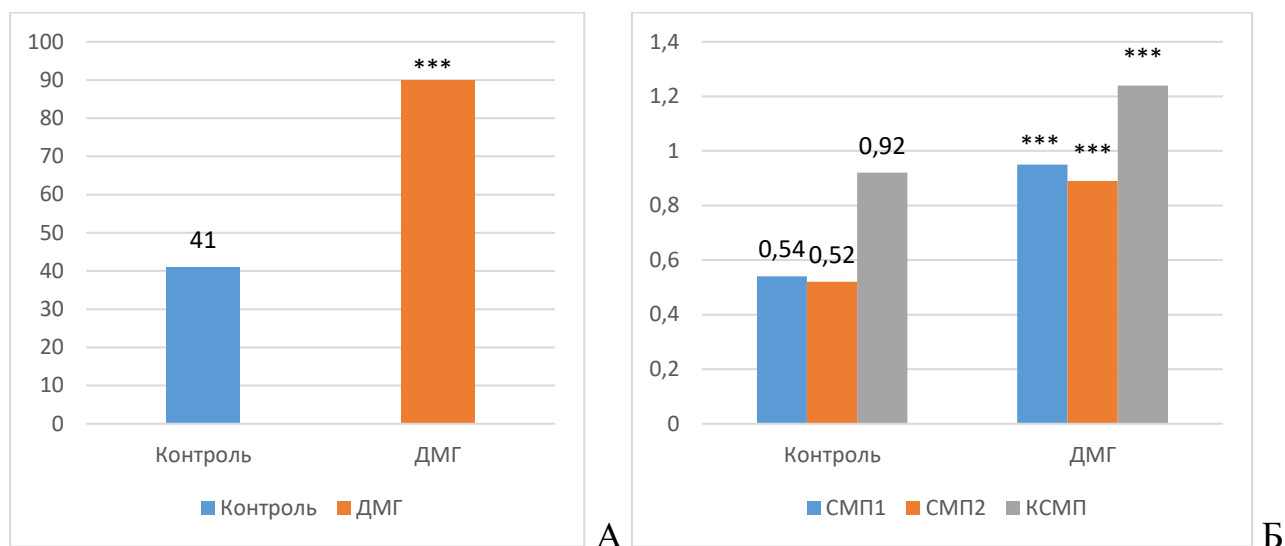


Рисунок 6.4 – Зміни маркерів ендотоксемії (А – ЕІІ, %; Б – СМІ₁, СМІ₂, КСМІ) за умов індукованого неопластичного ураження товстої кишки ($M \pm m$).

Примітка. * – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників тварин інтактної групи (* – $p < 0,05$, *** – $p < 0,001$).

Експериментальне неопластичне ураження товстої кишки білих щурів істотно вплинуло на їхній мікробіом. Уражені тварини мали значно менший популяційний рівень мікробіоти у товстій кишці в порівнянні з тваринами інтактної групи. Встановлені порушення таксономічного складу мікроорганізмів у товстому кишечнику піддослідних тварин свідчили про розвиток дисбіозу III ступеню у щурів зі змодельованим неопластичним процесом товстої кишки.

Враховуючи вищеописані метаболічні порушення, зміни мікробіому товстої кишки, а також структурні порушення в морфологічній організації кори головного мозку піддослідних тварин із ДМГ-індукованим канцерогенезом подальше дослідження було спрямоване на можливі шляхи корекції патологічного впливу ДМГ. Враховуючи багатообіцяючі та перспективні результати дослідження ефективності металевих наночастинок [59] нами проведено дослідження коригуючого впливу композиції НЧ Au/Ag/Fe на кору головного мозку піддослідних тварин із неопластичним ураженням товстої кишки, метаболічні процеси а також таксономічний склад мікробіому кишківника.

Встановлено, що застосування композиції нанометалів Au/Ag/Fe призводить до зменшення негативного впливу розвитку та прогресування неопластичного ураження товстої кишки на кору головного мозку піддослідних тварин. Використання наночастинок Au/Ag/Fe сприяло частковому відновленню структурних елементів кори головного мозку, як на мікроскопічному, так і на субмікроскопічному рівнях порівняно з тваринами, яким моделювали ДМГ-індукований канцерогенез без застосування корекції. Застосування композиції нанометалів у групі піддослідних тварин із неопластичним ураженням товстої кишки призвело до відновлення цитоархітекtonіки кори півкуль головного мозку. Спостерігалось зменшення альтеративних змін нейроцитів та активація проявів регенерації у нейроцитах, а також ознаки нормалізації гемодинаміки органу. Застосування нанометалів призвело до зменшення кількості різко гіпо- та різко гіперхромних нейронів, а також до значного зменшення проявів тигролізу у клітинах. Виявлено помірну кількість як гіперхромних, так і гіпохромних нейроцитів.

Нормалізація морфологічної організації структурних компонентів кори головного мозку уражених тварин, які отримували композицію НЧ, призвела до відновлення морфометричних параметрів різних видів нейроцитів. ЯЦС нормохромних нейроцитів V шару кори великих півкуль достовірно збільшилось на 10,2 % ($p < 0,01$). ЯЦС також достовірно збільшилося у порівнянні із показником уражених тварин на 24,49 % ($p < 0,01$).

Встановлено, що застосування композиції НЧ призвело до достовірного зниження індексу альтерації на 34,0 % рази ($p < 0,001$) порівняно із показником групи тварин, яким не проводилася корекція.

У результаті дослідження виявлено статистично достовірне скорочення латентного періоду больової реакції піддослідних тварин у 1,6 рази ($p < 0,001$) порівняно з групою щурів із неопластичним ураженням товстої кишки. Важливо підкреслити, що, хоча композиція наночастинок позитивно впливала на ноцицептивну реакцію тварин, поріг їхньої больової реакції на термічний

подразник залишався статистично вищим, ніж у контрольній групі тварин (рис. 6.5).

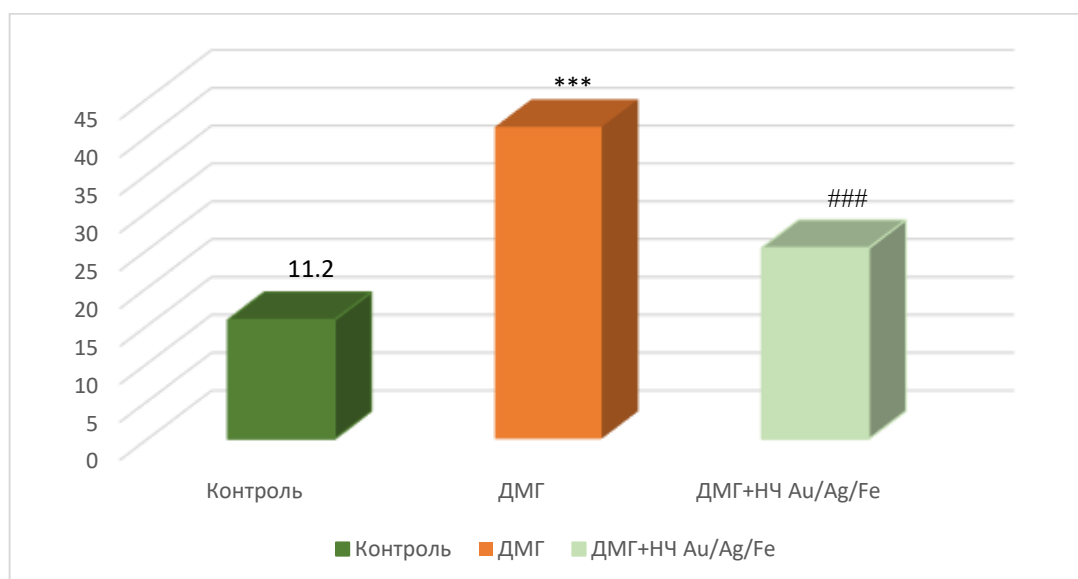


Рисунок 6.5 – Динаміка змін ноцицептивної чутливості у білих щурів з ДМГ-індукованим канцерогенезом з використанням тесту «hot plate» за умов коригуючого впливу композиції НЧ металів.

Примітка. * – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників тварин інтактної групи (* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$, # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$).

Підтверджено, що використання НЧ Au/Ag/Fe сприяло зменшенню проявів оксидативного стресу і відновленню активності ензимів антиоксидантної системи та її біологічних медіаторів неензимної природи. Встановлено достовірно значне зниження рівнів 8-ізопростанів у сироватці крові та у тканині головного мозку піддослідних тварин у 1,5 раза, ($p < 0,001$) порівняно з ідентичними показниками тварин із ДМГ-індукованою аденокарциномою товстої кишки *in situ* (рис. 6.6).

Концентрація МДА у гомогенаті кори головного мозку піддослідних тварин статистично достовірно знизилась у 2,1 раза ($p < 0,001$). Під впливом коригуючого чинника рівень ДК та ТК у гомогенаті головного мозку піддослідних тварин статистично достовірно зменшився у 1,5 та у 1,4 раза відповідно ($p < 0,001$). Концентрація ОШ у гомогенаті мозку піддослідних

тварин із неопластичним ураженням товстої кишки статистично достовірно зменшилась у 1,7 раза ($p < 0,001$), порівняно з групою тварин, яка не отримувала корекцію (рис. 6.7).

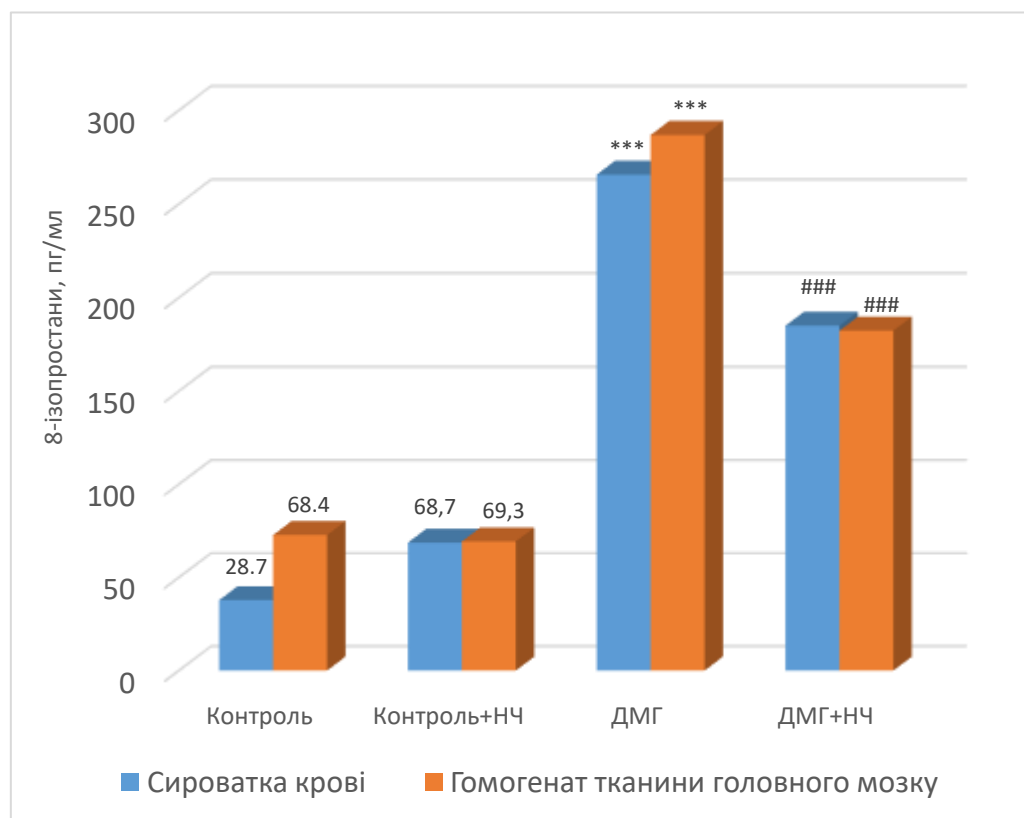


Рисунок 6.6 – Вплив композиції НЧ Au/Ag/Fe на рівні 8-ізопространів у сироватці крові та гомогенатах головного мозку тварин в умовах експериментального канцерогенезу.

Примітка. * – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників тварин інтактної групи (* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$, # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$).

У групі тварин із змодельованим неопластичним ураженням товстої кишки при застосування коригуючого середника було виявлено статистично достовірне збільшення вмісту Кат та СОД у гомогенаті тканини головного мозку у 1,5 раза ($p < 0,001$) та 1,7 раза ($p < 0,001$) відповідно. Концентрації ЦП у сироватці крові тварин із ДМГ-індукованою аденокарциномою товстої кишки достовірно знизилась у 2,2 раза ($p < 0,001$), порівняно з групою тварин, які не отримували корекцію. Досліджено, що застосування композиції металевих НЧ призвело до статистично достовірного збільшення концентрації GSH, а також до підвищення

активності ГП і ГР у 1,6 раза, у 2,0 раза та у 1,7 раза відносно у гомогенаті тканини досліджуваного органу ($p < 0,001$) (рис. 6.8).

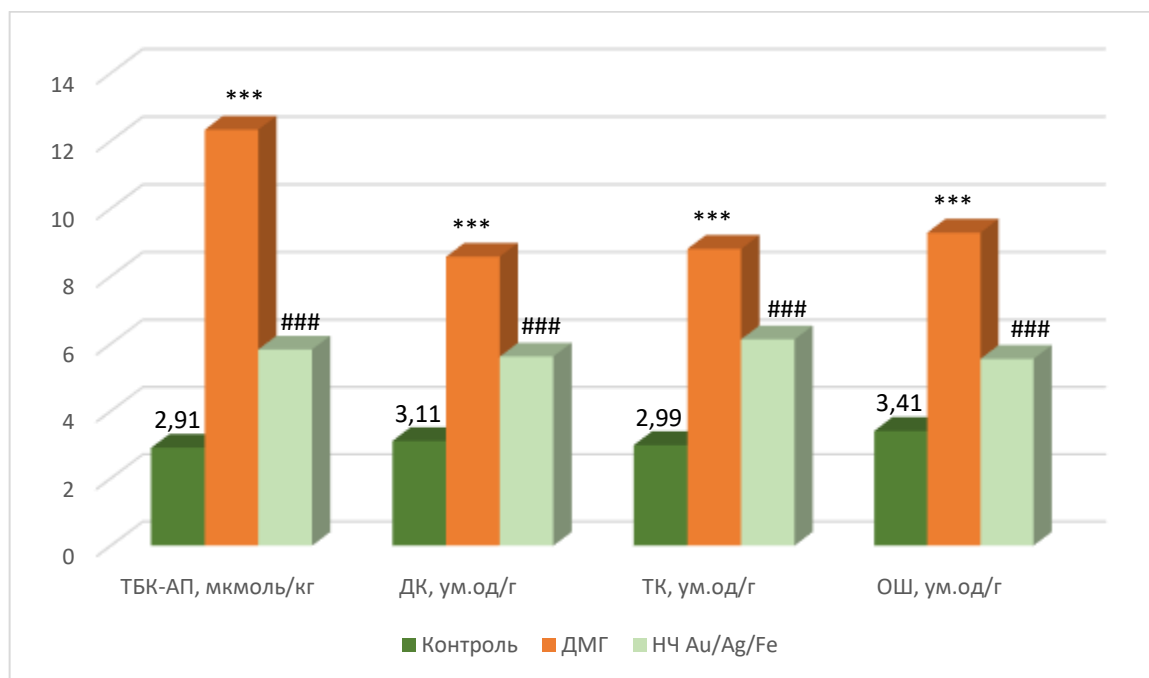


Рисунок 6.7 – Вплив застосування композиції НЧ металів Au/Ag/Fe на маркери оксидативного стресу у тканині мозку тварин з ДМГ-індукованою аденокарциномою товстої кишки *in situ*.

Примітка. * – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників тварин інтактної групи (***) – $p < 0,001$; # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$).

Застосування композиції нанометалів призвело до покращення рівнів маркерів ендотоксимії. ЕП статистично достовірно знизився у 1,7 раза ($p < 0,001$) у порівнянні із тваринами, які не отримували даний вид корекції. Корируюча композиція металевих наночастинок спричинила зниження рівня специфічних м'язових протеїнів (СМП) у сироватці крові випробуваних тварин порівняно з тими, яким не проводили корекцію: вміст СМП1 зменшився на 45,7% ($p < 0,001$), а СМП2 – на 46,1% ($p < 0,001$) (рис. 6.9).

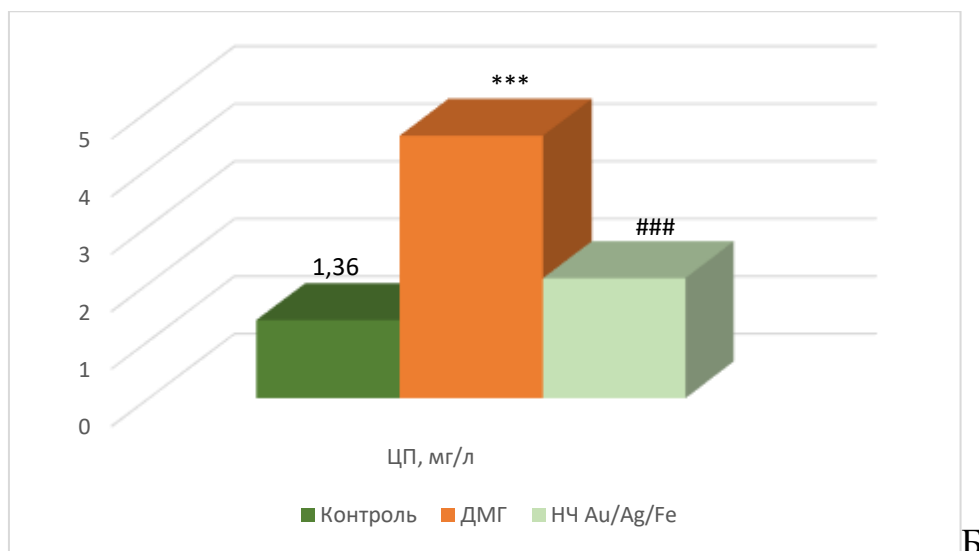
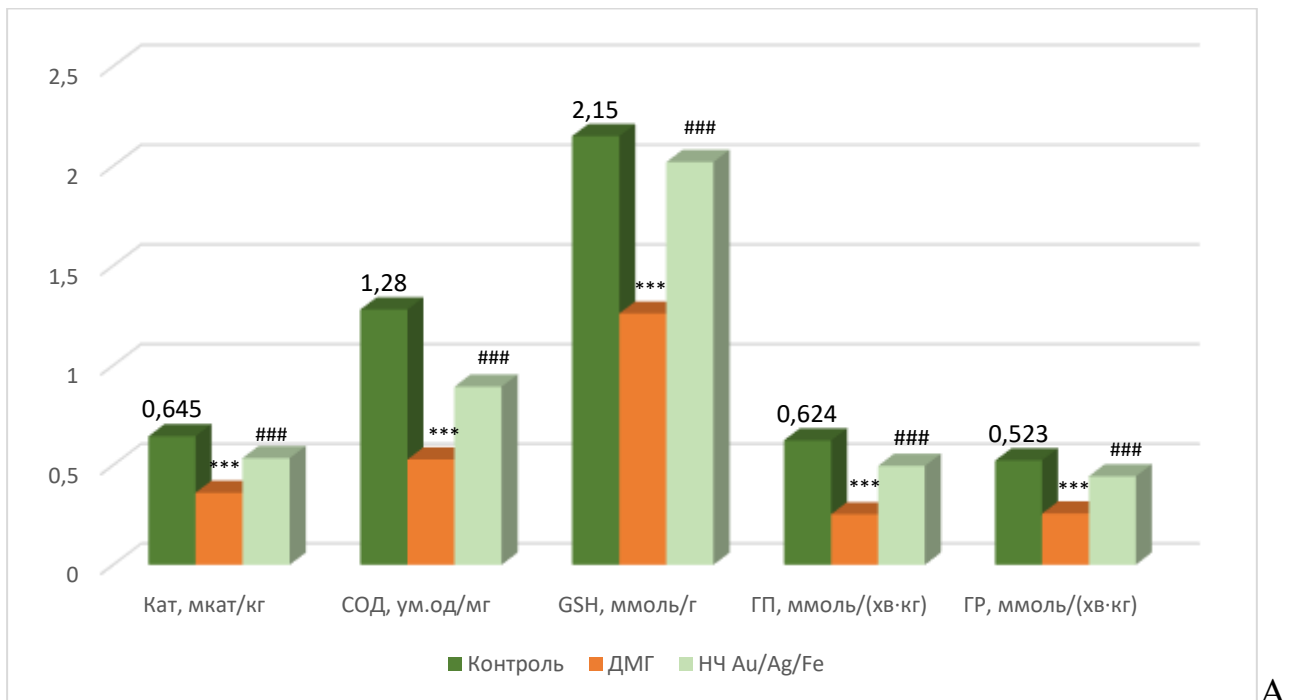


Рисунок 6.8 – Вплив композиції металевих НЧ Au/Ag/Fe на рівень та активність маркерів антиоксидантної системи (А – у тканині головного мозку; Б – у сироватці крові) тварин з ДМГ-індукованою аденокарциномою товстої кишки

Примітка. * – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників тварин інтактної групи (* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$, # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$).

Порівнюючи зміни мікробіоти обох дослідних груп, можна стверджувати про позитивний вплив на неї НЧ Au/Ag/Fe. Встановлено, що після застосування коригуючого середника таксономічні особливості мікробіому товстої кишки

тварин із ДМГ-індукованим неопластичним ураженням товстої кишки відповідали II-у ступеню дисбіозу, що є компенсаторним і не становить вираженої загрози для організму-хазяїна.

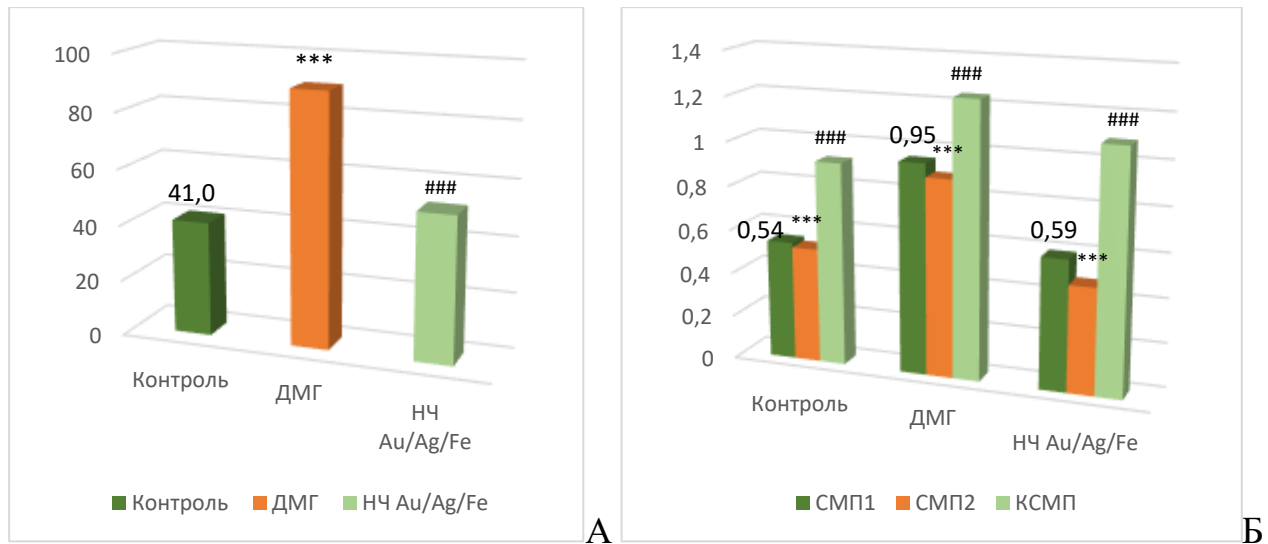


Рисунок 6.9 – Вплив застосування композиції НЧ Au/Ag/Fe на маркери ендогенної токсимії у тварин із ДМГ-індукованої аденокарциномою товстої кишки *in situ*

Примітка. * – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників тварин інтактної групи (* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$, # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$).

Отже, підсумовуючи дослідження структурно-функціональних змін кори головного мозку тварин за умов індукованого онкогенезу як на клітинному, так і на субклітинному рівнях, за допомогою сучасних експериментальних методів вперше було встановлено, що значні метаболічні розлади та зміни кількісного та якісного складу мікробіому товстої кишки є причиною альтеративних змін нейронів. Нами також було доведено, що характер змін, які відбуваються в досліджуваних структурах на мікроскопічному, субмікроскопічному рівнях, а також їх стадійність і послідовність прояву змінюються в процесі розвитку непластичного процесу та залежать від тривалості експозиції канцерогену.

У ході дослідження нами було вперше доведено, що застосування комбінації НЧ Au/Ag/Fe призвело до нормалізації метаболічних процесів, зменшення дисбіозу товстої кишки та проявів ендотоксемії. Як наслідок

застосування даного методу корекції прослідковувалося зменшення альтеративних змін нейронів кори головного мозку та відновлення ноцицептивної реакції на подразник, а також нормалізація функціонування «нейроцит-гліоцит-гемокапіляр»

Результати нашого дослідження можуть допомогти в розробці патогенетично обґрунтованої терапії супроводу при онкології.

ВИСНОВКИ

Дисертація містить теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального наукового завдання, яке полягає у встановленні структурно-функціональних змін кори головного мозку піддослідних тварин на клітинному і субклітинному рівнях, особливостей проявів оксидативного стресу, дисбалансу функціонування ферментативної та неферментативної ланок АОС, а також змін таксономічного складу і популяційних особливостей мікробіому товстої кишки при індукованому онкогенезі. Доведено, що застосування композиції НЧ Au/Ag/Fe сприяло нормалізації метаболічних процесів, зниженню ступеню дисбіозу товстої кишки, зменшенню проявів ендотоксемії та, як наслідок, призводило до зменшення альтеративних змін нейронів кори головного мозку піддослідних тварин та відновлення ноцицептивної реакції на подразник.

1. Результати гістологічних досліджень показали, що ДМГ-індукований канцерогенез супроводжується значними альтеративними змінами нейроцитів кори великого мозку. Вираженість морфологічних змін у нейроцитах, компонентах мікроциркуляторного русла кори великих півкуль та тріаді «нейроцит-гліоцит-гемокапіляр» є стадійною і залежить від етапу експерименту та тривалості дії канцерогену. Встановлено, що на тлі експериментального неопластичного ураження товстої кишки відбуваються найбільш глибокі деструктивні зміни у нейроцитах та компонентах гематоенцефалічного бар'єру. На мікроскопічному рівні відмічено істотні порушення морфометричних параметрів нейроцитів: індекс альтерації був у 4,7 раза вищим у порівнянні з ідентичними показниками нормальних тварин ($p < 0,001$); площа перикаріону, ядра та нейроплазми нормохромних нейроцитів кори великих півкуль значно перевищувала показники контрольної групи на 60,3 %, 21,7 % та 76,2 % відповідно ($p < 0,001$); ядерно-цитоплазматичне співвідношення зменшилося на 31,1 % ($p < 0,001$).

2. Структурні зміни компонентів кори головного мозку, спричинені експериментальним канцерогенезом, призвели до порушення міжнейральної

взаємодії у корі великих півкуль, що характеризувалося істотним зниженням функціональної активності нейронів соматосенсорної зони кори головного мозку, а саме порушенням швидкості пропріоцептивної реакції тварин на високотемпературне подразнення. Латентний період больової реакції тварин з неопластичним ураженням товстої кишки статистично достовірно збільшився у 3,32 рази ($p < 0,001$) порівняно із аналогічним показником у тварин інтактної групи.

3. Метаболічним тригером структурних порушень компонентів соматосенсорної ділянки кори головного мозку піддослідних стала активізація процесів вільнорадикального окиснення, порушення балансу біологічних медіаторів антиоксидантного захисту та посилення синдрому неопластичної ендотоксемії. За умов індукованої аденокарциноми товстої кишки *in situ* виявлено наростання проявів оксидативного стресу у гомогенаті тканини головного мозку: рівень 8-iso PGF 2α достовірно перевищив ідентичний показник групи інтактних тварин у 3,9 рази; концентрації МДА, ДК, ТК та ОШ також достовірно зросли у 4,2 рази, у 2,8 рази, у 2,9 рази та у 2,7 рази відповідно; активність Кат та СОД зменшились у 1,8 рази та у 2,4 рази відповідно; функціональна спроможність GSH достовірно знизилась у 1,7 рази, активність ГП та ГР знизилась відповідно у 2,46 рази та у 2,03 рази ($p < 0,001$ для всіх описаних показників). У сироватці крові піддослідних відзначено достовірне підвищення рівнів 8-iso PGF 2α та церулоплазміну у 9,3 рази ($p < 0,001$) та у 3,4 рази відповідно ($p < 0,001$) у порівнянні із аналогічними показниками тварин контрольної групи. Накопичення продуктів ВРО закономірно призвело до наростання проявів ендогенної інтоксикації, що проявилось у достовірному зростанні ЕП у 2,2 рази ($p < 0,001$), збільшення СМП $_1$ та СМП $_2$ у 1,8 рази та у 1,7 рази відповідно ($p < 0,001$).

4. Неопластичне ураження товстої кишки білих щурів призвело до істотних змін таксономічного складу її мікробіому та зменшення його популяційного рівня в порівнянні з тваринами інтактної групи: рівень облигатно-анаеробних мікроорганізмів суттєво зменшився, досягаючи критичного значення;

достовірно знизилася щільність колонізації *Bifidobacterium spp.* та *Bacteroides spp.* Щільність колонізації *Lactobacillus spp.* була у 4,2 раза нижчою ($p < 0,001$), ніж у групі неуражених тварин. Натомість істотно збільшилася щільність колонізації *Clostridium spp.* та умовно-патогенних коків. Щільність колонізації *E. coli* з нормальними ферментативними властивостями знизилася у 1,5 раза ($p < 0,05$), а щільність колонізації *E. coli* зі зміненими ферментативними властивостями збільшилася у 1,9 раза ($p < 0,05$). Встановлені зміни відповідають дисбіозу

III ступеню.

5. Застосування композиції НЧ Au/Ag/Fe позитивно впливало на всі досліджувані параметри: суттєво зменшувалися прояви оксидативного стресу, що проявилася у достовірному зменшенні рівнів 8-iso PGF₂ α як у сироватці, так і у гомогенаті тканини головного мозку, а також у істотному зниженні концентрації МДА, ДК, ТК та ОШ у гомогенаті тканин головного мозку піддослідних тварин. Відзначалося відновлення активності ензимів антиоксидантної системи та її біологічних медіаторів неензимної природи, які виявляли виражену тенденцію до нормалізації та наближення до аналогічних показників у групі неуражених тварин. Суттєво знижувалися і маркери ендогенної ендотоксемії.

6. Встановлено позитивний коригуючий вплив композиції НЧ Au/Ag/Fe на морфологічний стан структурних компонентів кори головного мозку: індекс альтерації був на 34,0 % нижчим ($p < 0,001$) порівняно із показником у групі тварин, які не зазнавали коригуючого впливу; відмічено нормалізацію гемодинаміки органу, зменшення кількості різко гіпо- та різко гіперхромних нейронів, а також значне зменшення проявів тигролізу. Дослідження морфометричних параметрів нейронів кори головного мозку піддослідних тварин встановило, що застосування композиції НЧ призводить до покращення внутрішньопросторових характеристик клітин.

Відновлення структурної організації досліджуваного органа на тлі застосування НЧ Au/Ag/Fe характеризувалося покращенням міжнейральної

взаємодії та покращенням ноцицептивної реактивності, що проявлялося статистично достовірним скороченням латентного періоду больової реакції тварин з коригованим онкогенезом у 1,6 раза ($p < 0,001$) порівняно з групою уражених тварин.

7. Встановлено позитивний вплив коригуючого середника на таксономічний склад і популяційний рівень мікробіому товстої кишки уражених тварин: достовірно знизилась щільність колонізації грибів роду *Candida*; частота зустрічання лакто- і біфідобактерій збільшилась; щільність колонізації *E. coli* з нормальними ферментативними властивостями зросла, а щільність колонізації *E. coli* зі зміненими ферментативними властивостями, у свою чергу, знизилась. Такі особливості таксономічної організації мікробіому товстої кишки відповідали II ступеню дисбіозу, який є компенсаторним і не становить вираженої загрози для організму-хазяїна.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Андрійчук ІЯ, Грицишин ЛЄ, Іванчук ІМ, Сорока ЮВ, Лісничук НЄ. Корегуюча дія наночастинок Au/Ag/Fe за умов оксидативного стресу при індукованій аденокарциномі товстої кишки. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2023;(11):56-64. doi: 10.26565/2617-409X-2023-11-07.
2. Воронкова ЮС, Голобородько КК, Маренков ОМ, Горбань ВА. Проблема дослідження оксидативного стресу у біологічних дослідженнях. Питання біоіндикації та екології. 2016;21:222-234.
3. Гавришук ЮМ, Герасимюк ІЄ, Геник ТР. Особливості ультраструктурної перебудови нейронів головного мозку після стенозу аорто-клубового сегмента в щурів. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука. 2019;(4):41-45. doi:10.11603/2414-4533.2018.4.9711.
4. Горальський ЛП, Хомич ВТ, Кононський ОІ. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патології. Житомир: Полісся; 2011. 288 с.
5. Гриценко ЙМ, Беденюк АД, Гриценко СЙ. Симультанний та двохетапний підходи в пацієнтів на метастатичний колоректальний рак із синхронним ураженням печінки. Шпит. хірургія Журн. ім. Л Я Ковальчука. 2020;(1):119-24. doi: 10.11603/2414-4533.2020.1.10610.
6. Іванчук ІМ, Лісничук НЄ. Морфологічні зміни кори головного мозку щурів за умов ДМГ-індукованого експериментального канцерогенезу. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2023;22(2):64-73. doi: 10.24061/1727-0847.22.2.2023.19
7. Іванчук ІМ, Небесна ЗМ. Морфологічні зміни кори головного мозку за умов ДМГ-індукованої аденокарциноми та коригувального впливу композиції наночастинок Au/Ag/Fe. Буковинський медичний вісник. 2023;27(3):75-79. doi: 10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.13

8. Іванчук ІМ, Небесна ЗМ. Субмікроскопічні зміни кори головного мозку щурів при ДМГ-індукованому експериментальному онкогенезі та за умов коригуючого впливу наноматеріалів. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2023;22(4):80-87. doi: 10.24061/1727-0847.22.4.2023.50

9. Іванчук ІМ, Небесна ЗМ, Лісничук НЄ, Крамар СБ, Гетманюк ІБ, Огінська НВ. Мікроскопічні та субмікроскопічні зміни гемокапілярів кори головного мозку за умов експериментального канцерогенезу. В: Збірка тез та статей науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини; 2023 Жовт. 19-20; Полтава. Полтава: Укрпромторгсервіс; 2023, с. 70-72.

10. Качур ОІ, Фіра ЛС, Лихацький ПГ. Ендогенна інтоксикація в щурів з експериментальним канцерогенезом після застосування цитостатика на тлі сорбційної терапії. Медична та клінічна хімія. 2020;22(2):39-46. doi: 10.11603/mcsh.2410-681X.2020.v.i2.11356.

11. Качур ОІ, Фіра ЛС, Лихацький ПГ. Ентеросорбція як перспективний метод усунення порушень в умовах індукованого канцерогенезу. Colloquium-journal. 2020;(5 (57)):8-13. doi: 10.24411/2520-6990-2020-11387.

12. Колесник ВВ, Олійник Ю. Діагностичне значення методів дослідження для вивчення морфологічної перебудови структур головного мозку людини. Науковий вісник Ужгородського університету. 2013;3(48):238-43.

13. Литвинюк СО, Волков КС, Вольська АС, Небесна ЗМ, Крамар СБ. Структурна реорганізація нейронів СА1 поля гіпокампа в динаміці після експериментальної термічної травми та при застосуванні ліофілізованої ксеноскіри. Запорізький медичний журнал. 2017;2(101):200–205. doi: 10.14739/2310-1210.2017.2.95734.

14. Лісничук Н, Демків І, Сорока Ю, Сорока І, Чихира О. Перебіг окисно-відновних процесів у селезінці білих щурів в умовах індукованого канцерогенезу. Вісник Львівського університету. Серія біологічна. 2016; (73):368-369.

15. Лісничук НЄ, Андрійчук ІЯ, Сорока ЮВ. Біологічні маркери ендотоксемії в умовах індукованого онкогенезу. Інформаційний лист. 2017; 278:1-7.

16. Лісничук НЄ, Демків ІЯ, Сорока ЮВ, Чихира ОВ. Про-антиоксидантний баланс у корі головного мозку, печінці, нирці і селезінці білих щурів в умовах канцерогенезу. Український біохімічний журнал. 2016;5(93):18-19.

17. Нетюхайло ЛГ, Харченко СВ. Активні форми кисню (огляд літератури). Молодий вчений. 2014;9:131-135.

18. Рак в Україні, 2021-2022 – Захворюваність, смертність, показники діяльності онкослужби. Бюлетень Національного канцер- реєстру України № 24. Internet: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_24/index.htm.

19. Сорока Ю, Волков КС, Лісничук НЄ. Морфофункціональний стан нейронів соматосенсорної зони кори великого мозку за умов хронічної ендотоксемії та її сорбційної корекції. Вісник наукових досліджень. 2015;1:96-99.

20. Сорока Ю, Волков КС, Лісничук НЄ. Морфофункціональні зміни кори головного мозку при хронічному ендотоксикозі. Здобутки експериментальної та клінічної медицини. 2014; 2:164-167.

21. Сорока Ю, Демків ІЯ, Сорока ЮВ, Лісничук НЄ. Цитокінопосередковані імунореактивні зміни в корі півкуль великого мозку при хронічному ендотоксикозі та його сорбційній корекції. Вісник проблем біології і медицини. 2015;2(118):191-195.

22. Сорока Ю, Демків ІЯ. Імунологічні зміни в організмі піддослідних тварин при експериментальному хронічному ендотоксикозі. Актуальні питання експериментальної і клінічної біохімії та фармакології: всеукраїнська науково-практична конференція. Медична хімія. 2014;3(60):116-117.

23. Сорока Ю. Оксидативний стрес та фактор антиоксидного захисту в умовах хронічного ендотоксикозу. Вісник проблем біології і медицини. 2014;4(116):160-163.

24. Широбоков ВП, Янковський ДС, Димент ГС. Мікробіом людини та сучасні методи його оздоровлення. Інфекційні хвороби. 2014; 2:64-69.

25. Явтушенко ІВ, Левков АА, Костенко ВО. Зміни поведінкових реакцій щурів після відтворення черепно-мозкової травми та їхня корекція модуляторами транскрипційних чинників. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2020;20(4):157-162.

26. Ядловський ОЄ, Суворова ЗС, Науменко МВ. Особливості застосування методу “Гаряча пластина” у фармакологічних дослідженнях. Фармакологія та лікарська токсикологія. 2020;14(3):177-184. [doi:10.33250/14.03.177](https://doi.org/10.33250/14.03.177).

27. Abdul Manan H, Idris Z, Reza MF, Wan Mohamad WN, Abdullah JM. Observation of Tumour-induced Reorganization in Structural and Functional Architecture of the Brain in Three Pre-surgical Patients with Left Frontal-temporal Brain Tumour: A Combination of MEG, DTI and Neuropsychological Assessment. Sains Malays. 2017;46(10):1877-86. doi: 10.17576/jsm-2017-4610-26.

28. Acevedo-León D, Gómez-Abril SÁ, Sanz-García P, Estañ-Capell N, Bañuls C, Sáez G. The role of oxidative stress, tumor and inflammatory markers in colorectal cancer patients: A one-year follow-up study. Redox Biol. 2023:102662. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102662>.

29. Acevedo-León D, Monzó-Beltrán L, Pérez-Sánchez L, Naranjo-Morillo E, Gómez-Abril SÁ, Estañ-Capell N, et al. Oxidative Stress and DNA Damage Markers in Colorectal Cancer. International Journal of Molecular Sciences. 2022; 23(19):11664. <https://doi.org/10.3390/ijms231911664>.

30. Acevedo-León D, Monzó-Beltrán L, Pérez-Sánchez L, Naranjo-Morillo E, Gómez-Abril SÁ, Estañ-Capell N, et al. Oxidative Stress and DNA Damage Markers in Colorectal Cancer. Int J Mol Sci. 2022;23(19):11664. doi: 10.3390/ijms231911664.

31. Adwas AA, Elsayed ASI, Azab AE, et al. Oxidative stress and antioxidant mechanisms in human body. J Appl Biotechnol Bioeng. 2019;6(1):43-47. doi: 10.15406/jabb.2019.06.00173.

32. Ali A, Zafar H, Zia M, Ul Haq I, Phull AR, Ali JS, Hussain A. Synthesis, characterization, applications, and challenges of iron oxide nanoparticles. *Nanotechnol Sci Appl*. 2016;9:49-67. doi: 10.2147/NSA.S99986.

33. Aljohani FS, Hamed MT, Bakr BA, Shahin YH, Abu-Serie MM, Awaad AK, et al. In vivo bio-distribution and acute toxicity evaluation of greenly synthesized ultra-small gold nanoparticles with different biological activities. *Sci Rep*. 2022;12(1):6269. doi: 10.1038/s41598-022-10251-7.

34. André P, Laugerette F, Féart C. Metabolic Endotoxemia: A Potential Underlying Mechanism of the Relationship between Dietary Fat Intake and Risk for Cognitive Impairments in Humans? *Nutrients*. 2019;11(8):1887. doi: 10.3390/nu11081887.

35. Arfin S, Jha NK, Jha SK, Kesari KK, Ruokolainen J, Roychoudhury S, et al. Oxidative Stress in Cancer Cell Metabolism. *Antioxidants*. 2021;10(5):642. doi: 10.3390/antiox10050642.

36. Ashcheulova T, Gerasimchuk N. Relationships of oxidative stress and systemic inflammation markers depending on the degree and duration of hypertension. *Visnyk of Dnipropetrovsk University. Biology, medicine*. 2016;7(2):118-122. doi: 10.15421/021621.

37. Awashra M, Młynarz P. The toxicity of nanoparticles and their interaction with cells: an in vitro metabolomic perspective. *Nanoscale Advances*. 2023;5(10):2674-2723. doi: 10.1039/D2NA00534D

38. Bao J, Jiang Z, Ding W, Cao Y, Liu Y, Liu J. Silver nanoparticles induce mitochondria-dependent apoptosis and late non-canonical autophagy in HT-29 colon cancer cells. *Nanotechnology Reviews*. 2022;11(1):1911-1926. doi: 10.1515/ntrev-2022-0114

39. Bardaweel SK, Gul M, Alzweiri M, Ishaqat A, AlSalamat HA, Bashatwah RM. Reactive Oxygen Species: the Dual Role in Physiological and Pathological Conditions of the Human Body. *Eurasian J Med* 2018;50(3):193-201.

40. Barko PC, McMichael MA, Swanson KS, Williams DA. The Gastrointestinal Microbiome: A Review. *J. Vet. Intern. Med*. 2018; 32(1):9-25.

41. Basak D, Uddin MN, Hancock J. The Role of Oxidative Stress and Its Counteractive Utility in Colorectal Cancer (CRC). *Cancers (Basel)*. 2020;12(11):3336. doi: 10.3390/cancers12113336.

42. Basak D, Uddin MN, Hancock J. The Role of Oxidative Stress and Its Counteractive Utility in Colorectal Cancer (CRC). *Cancers*. 2020;12(11):3336. doi: 10.3390/cancers12113336.

43. Beatty GL, Gladney WL. Immune escape mechanisms as a guide for cancer immunotherapy. *Clin Cancer Res*. 2015;21(4):687-92. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1860.

44. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*. 2014 Mar 27;157(1):121-41. doi: 10.1016/j.cell.2014.03.01.

45. Bhatt AP, Redinbo MR, Bultman SJ. (2017). The role of the microbiome in cancer development and therapy. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2017;67(4):326-344. doi: 10.3322/caac.21398.

46. Bozek K, Wei Y, Yan Z, Liu X, Xiong J, Sugimoto M, et al. Organization and evolution of brain lipidome revealed by large-scale analysis of human, chimpanzee, macaque, and mouse tissues. *Neuron*. 2015;85(4):695-702. doi: 10.1016/j.neuron.2015.01.003.

47. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre L, Jemal A. Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin*. 2018;68:394-424.

48. Brody H. Colorectal cancer. *Nature*. 2015;521(7551): S1. doi:10.1038/521S1a.

49. Brown GC. The endotoxin hypothesis of neurodegeneration. *J Neuroinflammation*. 2019;16(1):180. doi: 10.1186/s12974-019-1564-7.

50. Buege JA, Aust SD. Microsomal lipid peroxidation. In: *Methods in Enzymology*. Elsevier. 1978. p. 302–10.

51. Candeias SM, Gaip US. The Immune System in Cancer Prevention, Development and Therapy. *Anticancer Agents Med Chem*. 2016;16(1):101-7.

52. Carini F, Mazzola M, Rappa F, Jurjus A, Geagea AG, Al Kattar S, Bou-Assi T, et al. Colorectal Carcinogenesis: Role of Oxidative Stress and Antioxidants. *Anticancer Res.* 2017;37(9):4759-4766. doi: 10.21873/anticanres.11882.

53. Carlos Lopez-Chaves, Juan Soto-Alvaredo, Maria Montes-Bayon, Jörg Bettmer, Juan Llopis, Cristina Sanchez-Gonzalez Gold nanoparticles: Distribution, bioaccumulation and toxicity. In vitro and in vivo studies *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine.* 2018;1(14):1-12.

54. Caruso R, Lo BC, Núñez G. Host-microbiota interactions in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(7):411-426.

55. Chandra M, Panchatcharam M, Miriyala S. Biomarkers in ROS and Role of Isoprostanes in Oxidative Stress. *Free Radicals and Diseases. InTech.* 2016;3:176-190. doi:10.5772/64706.

56. Chang D, Wang F, Zhao YS, Pan HZ. Evaluation of Oxidative Stress in Colorectal Cancer Patients. *Biomed Environ Sci.* 2008;21(4):286-9. doi: 10.1016/s0895-3988(08)60043-4

57. Chen L, Liu B. Relationships between Stress Granules, Oxidative Stress, and Neurodegenerative Diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:1809592. doi: 10.1155/2017/1809592.

58. Chen X, Guo C, Kong J. Oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res.* 2012;7(5):376-85. doi: 10.3969/j.issn.1673-5374.2012.05.009.

59. Cheng Z, Li M, Dey R, Chen Y. Nanomaterials for cancer therapy: current progress and perspectives. *J Hematol Oncol.* 2021;14(1):85. doi: 10.1186/s13045-021-01096-0.

60. Christensen TD, Spindler KL, Palshof JA, Nielsen DL. Systematic review: brain metastases from colorectal cancer--Incidence and patient characteristics. *BMC Cancer.* 2016;16:260. doi: 10.1186/s12885-016-2290-5.

61. Council of Europe Treaty Series – Explanatory Reports. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe. Strasbourg; 1986, 56.

62. Czerska M, Mikołajewska K, Zieliński M, Gromadzińska J, Wąsowicz W. Today's oxidative stress markers. *Med Pr.* 2015;66(3):393-405. doi: 10.13075/mp.5893.00137.
63. Czerska M, Zieliński M, Gromadzińska J. Isoprostanes – A novel major group of oxidative stress markers. *Int J Occup Med Environ Health.* 2016;29(2):179-90. doi: 10.13075/ijomeh.1896.00596.
64. Daneman R, Prat A. The blood-brain barrier. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015;7(1):a020412. doi: 10.1101/cshperspect.a020412.
65. Datta A, Mishra S, Manna K, Saha KD, Mukherjee S, Roy S. Pro-Oxidant Therapeutic Activities of Cerium Oxide Nanoparticles in Colorectal Carcinoma Cells. *ACS Omega.* 2020;5(17):9714-9723. doi: 10.1021/acsomega.9b04006.
66. Davis ME, Chen ZG, Shin DM. Nanoparticle therapeutics: an emerging treatment modality for cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 2008;7(9):771-82. doi: 10.1038/nrd2614.
67. de la Harpe KM, Kondiah PPD, Choonara YE, Marimuthu T, du Toit LC, Pillay V. The Hemocompatibility of Nanoparticles: A Review of Cell-Nanoparticle Interactions and Hemostasis. *Cells.* 2019;8(10):1209. doi: 10.3390/cells8101209.
68. Demkiv IYa, Lisnychuk NYe, Soroka Yu V, Chikhira OV. Oxidation-reduction equilibrium in the spleen of white rats under conditions of induced carcinogenesis. *Medical and clinical chemistry.* 2016;8(3):38-42.
69. Den Haan JM, Arens R, Van Zelm MC. The activation of the adaptive immune system: cross-talk between antigen-presenting cells, T cells and B cells. *Immunol Lett.* 2014;2(162):103-12.
70. Di Stefano A. Nanotechnology in Targeted Drug Delivery. *Int J Mol Sci.* 2023;24(9):8194. doi:10.3390/ijms24098194.
71. Ding Z, Jiang T, Piao Y, Han T, Han Y, Xie X. Meta-analysis of the association between APC promoter methylation and colorectal cancer. *Onco Targets Ther.* 2015;8:211-22. doi: 10.2147/OTT.S75827.

72. Dobler G. Recent taxonomic changes and update of nomenclature for bacteria identified in clinical material. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003; (22):643-646.
73. Fidelle M, Yonekura S, Picard M, Cogdill A, Hollebecque A, Roberti MP, Zitvogel L. Resolving the Paradox of Colon Cancer Through the Integration of Genetics, Immunology, and the Microbiota. *Front Immunol*. 2020;11:600886. doi: 10.3389/fimmu.2020.600886.
74. Gagnie`re J, Raisch J, Veziat J, Barnich N, Bonnet R, Buc E, et al. Gut microbiota imbalance and colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2016;22(2):501-18. doi: 10.3748/wjg.v22.i2.501
75. Ganesh K, Stadler ZK, Cercek A, Mendelsohn RB, Shia J, Segal NH, Diaz LA Jr. Immunotherapy in colorectal cancer: rationale, challenges and potential. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(6):361-375. doi: 10.1038/s41575-019-0126-x.
76. Gào X, Brenner H, Holleczeck B, Cuk K, Zhang Y, Anusruti A, et al. Urinary 8-isoprostane levels and occurrence of lung, colorectal, prostate, breast and overall cancer: Results from a large, population-based cohort study with 14 years of follow-up. *Free Radic Biol Med*. 2018;123:20-26. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.065.
77. Garcés V, Rodríguez-Nogales A, González A, et al. Bacteria-Carried Iron Oxide NP for Treatment of Anemia. *Bioconj Chem*. 2018;29(5):1785-1791. doi:10.1021/acs.bioconjchem.8b00245.
78. Giacci MK, Bartlett CA, Smith NM, Iyer KS, Toomey LM, Jiang H, et al. Oligodendroglia Are Particularly Vulnerable to Oxidative Damage after Neurotrauma In Vivo. *J Neurosci*. 2018;38(29):6491-6504. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1898-17.2018.
79. Gomes HIO, Martins CSM, Prior JAV. Silver Nanoparticles as Carriers of Anticancer Drugs for Efficient Target Treatment of Cancer Cells. *Nanomaterials (Basel)*. 2021;11(4):964. doi: 10.3390/nano11040964.
80. Gonzalez H, Hagerling C, Werb Z. Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression. *Genes Dev*. 2018;32(19-20):1267-1284. doi: 10.1101/gad.314617.118.

81. Gopalakrishnan V, Helmink BA, Spencer CN, Reuben A, Wargo JA. The Influence of the Gut Microbiome on Cancer, Immunity, and Cancer Immunotherapy. *Cancer Cell*. 2018 Apr 9;33(4):570-580. doi: 10.1016/j.ccell.2018.03.015.

82. Griendling KK, FitzGerald GA. Oxidative stress and cardiovascular injury: Part I: basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS. *Circulation*. 2003;108(16):1912-6. doi: 10.1161/01.CIR.0000093660.86242.

83. Griffith OW. Determination of glutathione and glutathione disulfide using glutathione reductase and 2-vinylpyridine. *Analytical Biochemistry*. 1980;106(1): 207-212. doi: 10.1016/0003-2697(80)90139-6.

84. Grytcishin LE, Fira LS, Lykhatskyi PH, Fira DB. Development of the inflammatory process and endogenic intoxication in colorectal cancer after the application of cytostatics and hepatoprotectors. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020;10:381-392.

85. Guren MG. The global challenge of colorectal cancer. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2019;4(12):894-5.

86. Hayes JD, Dinkova-Kostova AT, Tew KD. Oxidative Stress in Cancer. *Cancer Cell*. 2020;38(2):167-197. doi: 10.1016/j.ccell.2020.06.001

87. Hayes JD, Dinkova-Kostova AT, Tew KD. Oxidative Stress in Cancer. *Cancer Cell*. 2020;38(2):167-97. doi: 10.1016/j.ccell.2020.06.001.

88. Heimans JJ, Reijneveld JC. Factors affecting the cerebral network in brain tumor patients. *J Neurooncol*. 2012;108(2):231-7. doi: 10.1007/s11060-012-0814-7.

89. Herasymchuk NM. 8-isoprostane as the main marker of oxidative stress. *Zaporozhye medical journal*. 2018;20(3):853-859. doi: 10.14739/2310-1210.2018.6.146780.

90. Hong Zhao, Ruihua Ding, Xin Zhao, Yiwei Li, Liangliang Qu, Hao Pei, Lara Yildirim. Graphene-based nanomaterials for drug and/or gene delivery, bioimaging, and tissue engineering. *Drug Discovery Today*. 2017; (22)1302-1317.

91. Hu X, Li YQ, Li QG, Ma YL, Peng JJ, Cai SJ. Baseline Peripheral Blood Leukocytosis Is Negatively Correlated With T-Cell Infiltration Predicting Worse

Outcome in Colorectal Cancers. *Front Immunol.* 2018; 9:2354. doi:10.3389/fimmu.2018.02354.

92. Ighodaro OM, Akinloye OA. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alex J Med.* 2018;54(4):287-93. doi: 10.1016/j.ajme.2017.09.001.

93. Islam MR, Akash S, Rahman MM, Nowrin FT, Akter T, Shohag S, et al. Colon cancer and colorectal cancer: Prevention and treatment by potential natural products. *Chem Biol Interact.* 2022;368:110170. doi: 10.1016/j.cbi.2022.110170.

94. Ivanchuk IM. Restoring redox homeostasis in brain and colon tissues in a DMH-induced colon adenocarcinoma model through the application of metal nanoparticles composition. *Medical and Clinical Chemistry.* 2023;25(3):13-24. doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2023.i3.14126.

95. Ivanchuk I, Lytvyniuk D. Morphological features of the cerebral cortex changes under the condition of DMH-induced adenocarcinoma in situ. In: Abstracts of XXVI International medical congress of students and young scientists; 2022 April 13-15; Ternopil, Ternopil; 2022. p. 223-224.

96. Ivanchuk IM, Nebesna ZM. Effects of Au/Ag/Fe nanoparticles in changes of the cerebral cortex structure under the condition DMH-induced colon adenocarcinoma in situ. В: Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю Сучасні проблеми вивчення медикоекологічних аспектів здоров'я людини; 2022 Жовт. 11-22; Полтава. Полтава: Укрпромторгсервіс; 2022, с. 136-138.

97. Kachur O, Fira L, Lykhatskyi P, Fira D, Kramar S. State of humoral immunity and cytokine profile in rats under experimental carcinogenesis with applying enterosorption chemotherapeutic factors. *Polski merkuriush lekarski.* 2020;288:431-436.

98. Kachur O, Fira L, Lykhatskyi P, Fira D, Garlitska N. Evaluation of membrane-destructive processes in rats with induced carcinogenesis of the colon using the citostatic vincristine. *Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny.* 2022;73(2):1-6.

99. Kachur O, Fira L, Lykhatskyi P, Fira D, Stechyshyn I. The state of pro- and antioxidant systems in rats with DMH-induced colon carcinogenesis on the background of extracorporeal detoxification. *Pharmacia*. 2021;68(4):941-946.

100. Kachur O, Fira L, Lykhatskyi P, Fira D, Stechyshyn I. The state of pro- and antioxidant systems in rats with DMH-induced colon carcinogenesis on the background of extracorporeal detoxification. *Pharmacia*. 202;68(4):941-946.

101. Kadry H, Noorani B, Cucullo L. A blood-brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity. *Fluids Barriers CNS*. 2020;17(1):69. doi: 10.1186/s12987-020-00230-3.

102. Kennedy L, Sandhu JK, Harper ME, Cuperlovic-Culf M. Role of Glutathione in Cancer: From Mechanisms to Therapies. *Biomolecules*. 2020;10(10):1429. doi: 10.3390/biom10101429.

103. Knox EG, Aburto MR, Clarke G. The blood-brain barrier in aging and neurodegeneration. *Mol Psychiatry*. 2022;27:2659–2673. doi: 10.1038/s41380-022-01511-z.

104. Kovács D, Igaz N, Gopisetty MK, Kiricsi M. Cancer Therapy by Silver Nanoparticles: Fiction or Reality? *Int J Mol Sci*. 2022;23(2):839. doi: 10.3390/ijms23020839.

105. Krishna S, Hervey-Jumper SL. Neural Regulation of Cancer: Cancer-Induced Remodeling of the Central Nervous System. *Adv Biol (Weinh)*. 2022;6(9):e2200047. doi: 10.1002/adbi.202200047

106. Kroemer G, Galluzzi L, Brenner C. Mitochondrial membrane permeabilization in cell death. *Physiol Rev*. 2007; 87:99-163.

107. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seuff erlein T, Sung JJ, Boelens PG, et al. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15065. doi: 10.1038/nrdp.2015.65

108. Kumar D, Mutreja I, Chitcholtan K, Sykes P. Cytotoxicity and cellular uptake of different sized gold nanoparticles in ovarian cancer cells. *Nanotechnology*. 2017;28(47):475101. doi: 10.1088/1361-6528/aa935e.

109. Kurabe S, Itoh K, Nakada T, Fujii Y. Evidence for cerebellar motor functional reorganization in brain tumor patients: An fMRI study. *Neurosci Lett. Trava.* 2016;622:45-8. doi: 10.1016/j.neulet.2016.04.036.

110. Kurita N, Yamashiro K, Kuroki T, Tanaka R, Urabe T, Ueno Y, et al. Metabolic endotoxemia promotes neuroinflammation after focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Amp Metab* 2020;40(12):2505-20. doi: 10.1177/0271678x19899577.

111. Kwiecien S, Jasnos K, Magierowski M, Sliwowski Z, Pajdo R, Brzozowski B, et al. Lipid peroxidation, reactive oxygen species and antioxidative factors in the pathogenesis of gastric mucosal lesions and mechanism of protection against oxidative stress – induced gastric injury. *J Physiol Pharmacol.* 2014;65(5):613-22.

112. Kwon JY, Koedrith P, Seo YR. Current investigations into the genotoxicity of zinc oxide and silica nanoparticles in mammalian models in vitro and in vivo: carcinogenic/genotoxic potential, relevant mechanisms and biomarkers, artifacts, and limitations. *Int J Nanomedicine.* 2014;9 Suppl 2(Suppl 2):271-86. doi: 10.2147/IJN.S57918.

113. Lisnychuk N, Dybkova S, Rieznichenko L, Vivchar Z. Can Au/Ag/Fe nanoparticle composition restore blood cell counts in terms of DMH-induced colon adenocarcinoma? *Modern issues of medicine and management.* 2021;18-32. doi: 10.52340/mid.2021.638

114. Lisnychuk NYe, Andriichuk IYa, Soroka YuV, Stravska MV, Yavorska SI. (2018). Influence of induced carcinogenesis on biological markers of endotoxemia. *World of Medicine and Biology.* 2018;14(63):137. doi: 10.26724/2079-8334-2018-1-63-137-140.

115. Liu H, Liu X, Zhang C, Zhu H, Xu Q, Bu Y, Lei Y. Redox Imbalance in the Development of Colorectal Cancer. *J Cancer* 2017;8(9):1586-1597. doi: 10.7150/jca.18735.

116. Louis Bondaz, Philippe Fontaine, François Muller, Nadège Pantoustier, Patrick Perrin, Isabelle Morfin, et al. Controlled Synthesis of Gold Nanoparticles in

Copolymers Nanomolds by X-ray Radiolysis. *Langmuir*. 2020;36(22):6132-6144. doi:10.1021/acs.langmuir.0c00554

117. Lupien SJ, Juster RP, Raymond C, Marin MF. The effects of chronic stress on the human brain: From neurotoxicity, to vulnerability, to opportunity. *Front Neuroendocrinol*. 2018;49:91-105. doi: 10.1016/j.yfrne.2018.02.001.

118. Lushchak VI. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stresses and their classifications. *Ukr Biochem J*. 2015;87(6):11-8. doi: 10.15407/ubj87.06.011.

119. Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. *N Engl J Med*. 2016; 375(24):2369-2379

120. Lytvyniuk SO, Volkov KS, Nebesna ZM. Morphofunctional Modifications of neurocytes of the rat hippocampal CA3 area after experimental thermal trauma. *Neurophysiology*. 2016;48(6):399–406. DOI: 10.1007/s11062-017-9616-z.

121. Manilla V, Di Tommaso N, Santopaolo F, Gasbarrini A, Ponziani FR. Endotoxemia and Gastrointestinal Cancers: Insight into the Mechanisms Underlying a Dangerous Relationship. *Microorganisms*. 2023;11(2):267. doi: 10.3390/microorganisms11020267.

122. Markman JL, Shiao SL. Impact of the immune system and immunotherapy in colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2015;6(2):208-23. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2014.077.

123. Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Pradilla Dieste A, Cerrada E, Rodriguez Yoldi MJ. Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci*. 2017;18(1):197. doi:10.3390/ijms18010197.

124. McNamara K, Syed Thorat ND, Bauer J, Mulvihill JJ. (2020). *Biomedical Applications of Nanoalloys*. Elsevier EBooks. 2020;381-432. doi:10.1016/b978-0-12-819847-6.00016-4.

125. Medrano-Escalada Y, Plaza-Manzano G, Fernández-de-Las-Peñas C, Valera-Calero JA. Structural, Functional and Neurochemical Cortical Brain Changes Associated with Chronic Low Back Pain. *Tomography*. 2022;8(5):2153-2163. doi: 10.3390/tomography8050180.

126. Merino RJA, Taracena PS, Díaz GEJ. Gut microbiota: "the forgotten organ". *Acta Med.* 2021;19(1):92-100. doi:10.35366/98577

127. Mezheyeuski A, Micke P, Martín-Bernabé A, Backman M, Hrynchuk I, Hammarström K, Ström S, et al. The Immune Landscape of Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(21):5545. doi: 10.3390/cancers13215545.

128. Miller E, Morel A, Saso L, Saluk J. Isoprostanes and neuroprostanes as biomarkers of oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:572491. doi: 10.1155/2014/572491.

129. Milne GL, Dai Q, Roberts LJ II. The isoprostanes-25 years later. *Biochim Biophys Acta.* 2015;18(51):433-445

130. Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, Smyth MJ. New insights into cancer immunoediting and its three component phases--elimination, equilibrium and escape. *Curr Opin Immunol.* 2014;27:16-25. doi: 10.1016/j.coi.2014.01.004.

131. Miyazaki Y, Nakamura T, Takenouchi S, Hayashi A, Omori K, Murata T. Urinary 8-iso PGF₂ α and 2,3-dinor-8-iso PGF₂ α can be indexes of colitis-associated colorectal cancer in mice. *PLoS One.* 2021;16(1):e0245292. doi: 10.1371/journal.pone.0245292.

132. Mize C.E., Langdon R.G. (1962). Hepatic glutathione reductase. I. Purification and general kinetic properties. *J Biol Chem*, 237, 1589-1595.

133. Mohammad S, Thiemermann C. Role of Metabolic Endotoxemia in Systemic Inflammation and Potential Interventions. *Front Immunol.* 2021;11:594150. doi: 10.3389/fimmu.2020.594150.

134. Müller S, Köhler F, Hendricks A, Kastner C, Börner K, Diers J, et al. Brain Metastases from Colorectal Cancer: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis to Establish a Guideline for Daily Treatment. *Cancers (Basel)*. 2021;13(4):900. doi: 10.3390/cancers13040900.

135. Murer SB, Aeberli I, Braegger CP, Gittermann M, Hersberger M, Leonard SW, Taylor AW, Traber MG, Zimmermann MB. Antioxidant supplements reduced oxidative stress and stabilized liver function tests but did not reduce inflammation in a

randomized controlled trial in obese children and adolescents. *J Nutr.* 2014; 144:193-201.

136. Murray PR, Baron EI, Jorgensen IH. *Manual of clinical microbiology.* Washington: ASM Press. 2023. 3466 p.

137. Ndayisaba A, Kaindlstorfer C, Wenning GK. Iron in Neurodegeneration – Cause or Consequence? *Front Neurosci.* 2019;13:180. doi: 10.3389/fnins.2019.00180.

138. Ndisang JF, Vannacci A, Rastogi S. Oxidative stress and inflammation in obesity, diabetes, hypertension, and related cardiometabolic complications. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:506948. doi: 10.1155/2014/506948.

139. Olufunmilayo EO, Gerke-Duncan MB, Holsinger RMD. Oxidative Stress and Antioxidants in Neurodegenerative Disorders. *Antioxidants.* 2023;12(2):517. doi: 10.3390/antiox12020517.

140. Ou B, Zhao J, Guan S, Lu A. Survival of colorectal cancer in patients with or without inflammatory bowel disease: a metaanalysis. *Dig Dis Sci.* 2016;61(3):881-9. doi: 10.1007/s10620-015-3940-1.

141. Ou X, Liu Y, Zhang M. et al. Plasmonic gold nanostructures for biosensing and bioimaging. *Microchim Acta.* 2021; 188:304. doi: 10.1007/s00604-021-04964-1.

142. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med.* 1967; 70(1): 158-169.

143. Paiva CN, Bozza MT. Are reactive oxygen species always detrimental to pathogens? *Antioxid Redox Signal.* 2014;20(6):1000-37. doi: 10.1089/ars.2013.5447.

144. Pancione M, Giordano G, Remo A, Febbraro A, Sabatino L, Manfrin E, Ceccarelli M, Colantuoni V. Immune escape mechanisms in colorectal cancer pathogenesis and liver metastasis. *J Immunol Res.* 2014;2014:686879. doi: 10.1155/2014/686879.

145. Patrice D. Cani, Rodrigo Bibiloni, Claude Knauf, Aurélie Waget, Audrey M. Neyrinck, Nathalie M. Delzenne, Rémy Burcelin. Changes in Gut Microbiota Control Metabolic Endotoxemia-Induced Inflammation in High-Fat Diet-Induced

Obesity and Diabetes in Mice. *Diabetes*. 2008;57(6):1470-1481. doi: 10.2337/db07-1403

146. Pekny M, Pekna M, Messing A, Steinhäuser C, Lee JM, Parpura V, et al. Astrocytes: a central element in neurological diseases. *Acta Neuropathol*. 2016;131(3):323-45. doi: 10.1007/s00401-015-1513-1.

147. Pernot S, Terme M, Voron T. Colorectal cancer and immunity: what we know and perspectives. *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (14):3738. doi:10.3748/wjg.v20.i14.3738.

148. Perše M, Cerar A. Morphological and molecular alterations in 1,2 dimethylhydrazine and azoxymethane induced colon carcinogenesis in rats. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011:473964. doi: 10.1155/2011/473964.

149. Petrov D, Daura X, Zagrovic B. Effect of Oxidative Damage on the Stability and Dimerization of Superoxide Dismutase 1. *Biophys J*. 2016;110(7):1499-1509. doi: 10.1016/j.bpj.2016.02.037.

150. Piecuch A, Kurek J, Kucharzewski M, Wyrobiec G, Jasiński D, Brzozowa-Zasada M. Catalase immunoexpression in colorectal lesions. *Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny*. 2020;15(4):330-337. doi:10.5114/pg.2020.101562.

151. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:8416763. doi: 10.1155/2017/8416763.

152. Pleguezuelos-Manzano C, Puschhof J, Rosendahl Huber A, van Hoeck A, Wood HM, Nomburg J, et al. Mutational signature in colorectal cancer caused by genotoxic pks+ *E. coli*. *Nature*. 2020;580(7802):269-273. doi: 10.1038/s41586-020-2080-8.

153. Raja G, Jang YK, Suh JS, Kim HS, Ahn SH, Kim TJ. Microcellular Environmental Regulation of Silver Nanoparticles in Cancer Therapy: A Critical Review. *Cancers (Basel)*. 2020;12(3):664. doi: 10.3390/cancers12030664.

154. Rasool M, Malik A, Ghuman AA, Ashraf MAB, Arooj M, Waquar S, et al. Implications of Isoprostanes and Matrix Metalloproteinase-7 Having Potential Role in

the Development of Colorectal Cancer in Males. *Front Oncol.* 2018;8:205. doi: 10.3389/fonc.2018.00205.

155. Reznichenko LS, Dybkova SM, Hruzyna TG, Ulberg ZR, Todor IN, et al. Gold nanoparticles synthesis and biological activity estimation in vitro and in vivo. *PubMed.* 2012;34(1):25-28.

156. Rieznichenko LS, Doroshenko AM, Dybkova SM. Estimation of iron nanoparticles' substance biosafety in vitro and in vivo. *Galician Medical Journal.* 2014;3(21):87-90.

157. Rieznichenko LS, Doroshenko AM. Safety assessment of the iron NP – a substance with antianemic properties – under the oral administration to rats. *Veterinary biotechnology.* 2020; 37:63-75. doi:10.31073/vet_biotech37-07.

158. Rieznichenko LS, Dybkova SM, Doroshenko AM, Chekman IS, Ulberg ZR. Synthesis of iron nanoparticles and characterization of their biosafety. *Visnyk Problem Biologii i Medytsyny.* 2014;2(3):319-324.

159. Rizzor A, Pajarillo E, Johnson J, Aschner M, Lee E. Astrocytic Oxidative/Nitrosative Stress Contributes to Parkinson's Disease Pathogenesis: The Dual Role of Reactive Astrocytes. *Antioxidants (Basel).* 2019;8(8):265. doi:10.3390/antiox8080265.

160. Rodríguez-Rodríguez A, Egea-Guerrero JJ, Murillo-Cabezas F, Carrillo-Vico A. Oxidative stress in traumatic brain injury. *Curr Med Chem.* 2014;21(10):1201-11. doi: 10.2174/0929867321666131217153310

161. Roxburgh CS, McMillan DC. Cancer and systemic inflammation: treat the tumour and treat the host. *Br J Cancer.* 2014;110(6):1409-12. doi: 10.1038/bjc.2014.90.

162. Rytsyk O, Soroka Y, Shepet I, Vivchar Z, Andriichuk I, Lykhatskyi P, et al. Experimental evaluation of the effectiveness of resveratrol as an antioxidant in colon cancer prevention. *Nat Prod Commun.* 2020;15(6):1934578X2093274.

163. Ryzhenko GF, Gorbatiuk OI, Andriiaschuk VO, Zhovnir OM, T. Uhovs'ka, Tiutiun SM, et al. Experimental justification of application of colloidal solutions of nano-particles of metals AuNP, AgNP, CuNP and FeNP in biogeotechnology of

manufacture of vaccines. *Wiśnik Agrarnej Nauki*. 2017;95(7):36-42. doi: 10.31073/agrovisnyk201707-07

164. Sawicki K, Czajka M, Matysiak-Kucharek M, Fal B, Drop B, Męczyńska-Wielgosz S, Sikorska K, Kruszewski M, Kapka-Skrzypczak L. Toxicity of metallic nanoparticles in the central nervous system. *Nanotechnol Rev*. 2019;8(1):175-200 <https://doi.org/10.1515/ntrev-2019-0017>

165. Sebastian R. Nanomedicine – the Future of Cancer Treatment: A Review. *J Cancer Prev Curr Res*. 2017;8(1): 00265. doi: 10.15406/jcpcr.2017.08.00265.

166. Shepet I, Nebesna Z, Pokryshko O, Lisnychuk N. Effects of Au/Ag/Fe nanoparticles in the changes of colonic microbiome caused by DMH-induced colon adenocarcinoma. In: Abstracts of 16th RECOOP Bridges in Life Sciences”; 2021 April 16; USA, USA; 2021. p. 55.

167. Shepet I, Soroka Yu. The utility of 8-isoprostane as an early marker of neoplastic process development. In: Abstracts of 7th Lublin International Medical Congress for students and young doctors; 2020 November 26-28; Lublin, Lublin; 2020. p. 31.

168. Silva-Reis R, Castro-Ribeiro C, Gonçalves M, Ferreira T, Pires MJ, Iglesias-Aguirre CE, et al. An Integrative Approach to Characterize the Early Phases of Dimethylhydrazine-Induced Colorectal Carcinogenesis in the Rat. *Biomedicines*. 2022;10(2):409. doi: 10.3390/biomedicines10020409.

169. Singh A, Kukreti R, Saso L, Kukreti S. Oxidative Stress: A Key Modulator in Neurodegenerative Diseases. *Molecules*. 2019;24(8):1583. doi: 10.3390/molecules24081583.

170. Singh M, Harris-Birtill DC, Markar SR, Hanna GB, Elson DS. Application of gold nanoparticles for gastrointestinal cancer theranostics: A systematic review. *Nanomedicine*. 2015;11(8):2083-98. doi: 10.1016/j.nano.2015.05.010.

171. Skrzydlewska E, Sulkowski S, Koda M, Zalewski B, Kanczuga-Koda L, Sulkowska M. Lipid peroxidation and antioxidant status in colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2005;11(3):403-6. doi: 10.3748/wjg.v11.i3.403.

172. Smith EF, Shaw PJ, De Vos KJ. The role of mitochondria in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci Lett*. 2019;710:132933. doi: 10.1016/j.neulet.2017.06.052.

173. Soroka YuV, Andriichuk IYa, Lykhatskyi PH, Fira LS, Lisnychuk NYe. Violation of the prooxidant-antioxidant balance in the spleen tissue under experimental carcinogenesis. *Georgian Med News*. 2020;308:3-8.

174. Stanford SM, Nguyen TP, Chang J, Zhao Z, Hackman GL, Santelli E, Sanders CM, et al. Targeting prostate tumor low-molecular weight tyrosine phosphatase for oxidation-sensitizing therapy. *Sci Adv*. 2024;10(5):eadg7887. doi: 10.1126/sciadv.adg7887.

175. Stone WL, Krishnan K, Campbell SE, Palau VE. The role of antioxidants and pro-oxidants in colon cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2014;6(3):55-66. doi: 10.4251/wjgo.v6.i3.55.

176. Suraya R, Nagano T, Kobayashi K, Nishimura Y. Microbiome as a Target for Cancer Therapy. *Integr Cancer Ther*. 2020;19:1534735420920721. doi: 10.1177/1534735420920721.

177. Swain S, Sahu PK, Beg S, Babu SM. Nanoparticles for Cancer Targeting: Current and Future Directions. *Curr Drug Deliv*. 2016;13(8):1290-1302. doi: 10.2174/1567201813666160713121122.

178. Sykes JA, McCormack FX Jr, O'Brien TJ. A preliminary study of the superoxide dismutase content of some human tumors. *Cancer Res*. 1978;38(9):2759-62.

179. Tariq K, Ghias K. Colorectal cancer carcinogenesis: a review of mechanisms. *Cancer Biol Med*. 2016;13 (1):120-135. doi:10.28092/j.issn.2095-3941.2015.0103.

180. Taso OV, Philippou A, Moustogiannis A, Zevolis E, Koutsilieris M. (2019). Lipid peroxidation products and their role in Neurodegenerative Diseases. *Annals of Research Hospitals*. 2019;3:2–2. doi: 10.21037/arh.2018.12.02.

181. Testa U, Pelosi E, Castelli G. Colorectal cancer: genetic abnormalities, tumor progression, tumor heterogeneity, clonal evolution and tumor-initiating cells. *Med Sci (Basel)*. 2018;6(2):31. doi: 10.3390/medsci6020031.

182. Thwala LN, Ndlovu SC, Mpofu KT, Lugongolo MY, Mthunzi- Kufa P. Nanotechnology- Based Diagnostics for Diseases Prevalent in Developing Countries: Current Advances in Point-of- Care Tests. *Nanomaterials*. 2023;13(7):1247. doi: 10.3390/nano13071247.

183. Tian H, Zhang T, Qin S, Huang Z, Zhou L, Shi J, et al. Enhancing the therapeutic efficacy of nanoparticles for cancer treatment using versatile targeted strategies. *J Hematol Oncol*. 2022;15(1):132. doi: 10.1186/s13045-022-01320-5.

184. Traverso N, Ricciarelli R, Nitti M, Marengo B, Furfaro AL, Pronzato MA, et al. Role of Glutathione in Cancer Progression and Chemoresistance. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2013:1-10. doi: 10.1155/2013/972913

185. Tuomisto AE, Mäkinen MJ, Väyrynen JP. Systemic inflammation in colorectal cancer: Underlying factors, effects, and prognostic significance. *World Journal of Gastroenterology*. 2019;25(31):4383-404.

186. Valent P, Groner B, Schumacher U, Superti-Furga G, Busslinger M, Kralovics R, Zielinski C, et al. Paul Ehrlich (1854-1915) and His Contributions to the Foundation and Birth of Translational Medicine. *J Innate Immun*. 2016;8(2):111-20. doi: 10.1159/000443526.

187. Van den Boogaard M, Ramakers BP, van Alfen N, van der Werf SP, Fick WF, Hoedemaekers CW, et al. Endotoxemia-induced inflammation and the effect on the human brain. *Crit Care*. 2010;14(3):R81. doi: 10.1186/cc9001.

188. van 't Erve TJ, Kadiiska MB, London SJ, Mason RP. Classifying oxidative stress by F2-isoprostane levels across human diseases: A meta-analysis. *Redox Biol*. 2017;12:582-599. doi: 10.1016/j.redox.2017.03.024.

189. van 't Erve TJ, Lih FB, Kadiiska MB, Deterding LJ, Eling TE, Mason RP. Reinterpreting the best biomarker of oxidative stress: The 8-iso-PGF(2 α)/PGF(2 α) ratio distinguishes chemical from enzymatic lipid peroxidation. *Free Radic Biol Med*. 2015;83:245-51. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.03.004.

190. Venkatachalam K, Vinayagam R, Arokia Vijaya Anand M, Isa NM, Ponnaiyan R. Biochemical and molecular aspects of 1,2-dimethylhydrazine (DMH)-

induced colon carcinogenesis: a review. *Toxicol Res (Camb)*. 2020;9(1):2-18. doi: 10.1093/toxres/tfaa004

191. Wang L, Liu Y, Li W, Jiang X, Ji Y, Wu X, et al. Selective targeting of gold nanorods at the mitochondria of cancer cells: implications for cancer therapy. *Nano Lett*. 2011;11(2):772-80. doi: 10.1021/nl103992v.

192. Wang LH, Wu CF, Rajasekaran N, Shin YK. Loss of Tumor Suppressor Gene Function in Human Cancer: An Overview. *Cell Physiol Biochem*. 2018;51(6):2647-93. doi: 10.1159/000495956.

193. Wang WK, Chiang WC, Lai CH, Lee CH. Salmonella-Mediated Cytolethal Distending Toxin Transfer Inhibits Tumor Growth. *Hum Gene Ther*. 2018;29(11):1327-1335. doi: 10.1089/hum.2018.030.

194. Wang Y, Qi H, Liu Y, Duan C, Liu X, Xia T, Chen D, Piao HL, Liu HX. The double-edged roles of ROS in cancer prevention and therapy. *Theranostics*. 2021;11(10):4839-4857. doi: 10.7150/thno.56747.

195. Wang Y, Yu L, Kong X, Sun L. Application of nanodiagnostics in point-of-care tests for infectious diseases. *Int J Nanomedicine*. 2017;12:4789-4803. doi:10.2147/IJN.S137338

196. Wei L, Lu J, Xu H, Patel A, Chen ZS, Chen G. Silver nanoparticles: synthesis, properties, and therapeutic applications. *Drug Discov Today*. 2015;20(5):595-601. doi: 10.1016/j.drudis.2014.11.014.

197. Wierzbicki PM, Rybarczyk A. The Hippo pathway in colorectal cancer. *Folia Histochem Cytobiol*. 2015;53(2):105-19. doi: 10.5603/FHC.a2015.0015.

198. Winkels RM, Heine-Bröring RC, van Zutphen M, van Harten-Gerritsen S, Kok DE, van Duijnhoven FJ, et al. The COLON study: Colorectal cancer: Longitudinal, Observational study on Nutritional and lifestyle factors that may influence colorectal tumour recurrence, survival and quality of life. *BMC Cancer*. 2014;14:374. doi: 10.1186/1471-2407-14-374.

199. Wu J, Li Q, Fu X. *Fusobacterium nucleatum* contributes to the carcinogenesis of colorectal cancer by inducing inflammation and suppressing host immunity. *Transl Oncol*. 2019;12(6):846-51.

200. Xi Y, Xu P. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Transl Oncol.* 2021;14(10):101174. doi: 10.1016/j.tranon.2021.101174.
201. Xiong Y, Wang Y, Tiruthani K. Tumor immune microenvironment and nano-immunotherapeutics in colorectal cancer. *Nanomedicine.* 2019;21:102034. doi: 10.1016/j.nano.2019.102034
202. Yang L, He W, Xie Q, Liu S, Kong P, Jiang C, Zhang B, Xia L. Brain metastases in newly diagnosed colorectal cancer: a population-based study. *Cancer Manag Res.* 2018;10:5649-5658. doi: 10.2147/CMAR.S180173.
203. Yang Y, Zhang Q, Ren J, Zhu Q, Wang L, Zhang Y, et al. Evolution of Brain Morphology in Spontaneously Hypertensive and Wistar- Kyoto Rats From Early Adulthood to Aging: A Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Study. *Front Aging Neurosci.* 2021;13:757808. doi: 10.3389/fnagi.2021.757808.
204. Yeşilot Ş, Aydın Acar Ç. Silver nanoparticles; a new hope in cancer therapy? *Eastern Journal of Medicine.* 2019;24(1),111-116. doi: 10.5505/ejm.2019.66487
205. Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, et al. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature* 2013;499(7456): 97-101.
206. Yusuf A, Almotairy ARZ, Henidi H, Alshehri OY, Aldughaim MS. Nanoparticles as Drug Delivery Systems: A Review of the Implication of Nanoparticles' Physicochemical Properties on Responses in Biological Systems. *Polymers.* 2023;15(7):1596 doi: 10.3390/polym15071596.
207. Zamarron BF, Chen W. Dual Roles of Immune Cells and Their Factors in Cancer Development and Progression. *Int J Biol Sci* 2011;7(5):651-658. doi:10.7150/ijbs.7.651.
208. Zhang L, Wang L, Hu Y, Liu Z, Tian Y, Wu X, et al. Selective metabolic effects of gold nanorods on normal and cancer cells and their application in anticancer drug screening. *Biomaterials.* 2013;34(29):7117-26. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.05.043.

209. Zhang XF, Shen W, Gurunathan S. Silver Nanoparticle-Mediated Cellular Responses in Various Cell Lines: An in Vitro Model. *Int J Mol Sci.* 2016;17(10):1603. doi: 10.3390/ijms17101603.

210. Zhang Y, Rajput A, Jin N, Wang J. Mechanisms of Immunosuppression in Colorectal Cancer. *Cancers (Basel).* 2020;12(12):3850. doi: 10.3390/cancers12123850.

211. Zheng W, Aschner M, Ghersi- Egea JF. Brain barrier systems: a new frontier in metal neurotoxicological research. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2003;192(1):1-11. doi: 10.1016/s0041-008x(03)00251-5.

212. Zińczuk J, Maciejczyk M, Zaręba K, Romaniuk W, Markowski A, Kędra B, Zalewska A, et al. Antioxidant Barrier, Redox Status, and Oxidative Damage to Biomolecules in Patients with Colorectal Cancer. Can Malondialdehyde and Catalase Be Markers of Colorectal Cancer Advancement? *Biomolecules.* 2019;9(10):637. doi: 10.3390/biom9100637.

ДОДАТОК А**СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Іванчук ІМ, Лісничук НЄ. Морфологічні зміни кори головного мозку щурів за умов ДМГ-індукованого експериментального канцерогенезу. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2023;22(2):64-73. doi: 10.24061/1727-0847.22.2.2023.19
2. Ivanchuk IM. Restoring redox homeostasis in brain and colon tissues in a DMH-induced colon adenocarcinoma model through the application of metal nanoparticles composition. Medical and Clinical Chemistry. 2023;25(3):13-24. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2023.i3.14126
3. Іванчук ІМ, Небесна ЗМ. Морфологічні зміни кори головного мозку за умов ДМГ-індукованої аденокарциноми та коригувального впливу композиції наночастинок Au/Ag/Fe. Буковинський медичний вісник. 2023;27(3):75-79. DOI: 10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.13
4. Іванчук ІМ, Небесна ЗМ. Субмікроскопічні зміни кори головного мозку щурів при ДМГ-індукованому експериментальному онкогенезі та за умов коригуючого впливу наноматеріалів. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2023;22(4):80-87. doi: 10.24061/1727-0847.22.4.2023.50
5. Shepet I, Soroka Yu. The utility of 8-isoprostane as an early marker of neoplastic process development. In: Abstracts of 7th Lublin International Medical Congress for students and young doctors; 2020 November 26-28; Lublin, Lublin; 2020. p. 31.
6. Shepet I, Nebesna Z, Pokryshko O, Lisnychuk N. Effects of Au/Ag/Fe nanoparticles in the changes of colonic microbiome caused by DMH-induced colon adenocarcinoma. In: Abstracts of Video Conference 16th RECOOP Bridges in Life Sciences; 2021 April 16; USA, USA; 2021. p. 55.
7. Ivanchuk I, Lytvyniuk D. Morphological features of the cerebral cortex changes under the condition of DMH-induced adenocarcinoma in situ. In: Abstracts of

XXVI International medical congress of students and young scientists; 2022 April 13-15; Ternopil, Ternopil; 2022. p. 223-224.

8. Ivanchuk IM, Nebesna ZM. Effects of Au/Ag/Fe nanoparticles in changes of the cerebral cortex structure under the condition DMH-induced colon adenocarcinoma in situ. В: Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю Сучасні проблеми вивчення медикоекологічних аспектів здоров'я людини; 2022 Жовт. 11-22; Полтава. Полтава: Укрпромторгсервіс; 2022, с. 136-138.

9. Іванчук ІМ, Небесна ЗМ, Лісничук НЄ, Крамар СБ, Гетманюк ІБ, Огінська НВ. Мікроскопічні та субмікроскопічні зміни гемокапілярів кори головного мозку за умов експериментального канцерогенезу. В: Збірка тез та статей науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини; 2023 Жовт. 19-20; Полтава. Полтава: Укрпромторгсервіс; 2023, с. 70-72.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації:

- 7th Lublin International Medical Congress for students and young doctors (м. Люблін, 26-28 листопада 2020 р.) *(публікація та усна доповідь)*;

- 16th RECOOP Bridges in Life Sciences (США, 16 квітня 2021 р.) *(публікація та усна доповідь)*;

- XXVI міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 13-15 квітня 2022 р.) *(публікація та усна доповідь)*;

- Науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини» (м. Полтава, 11-12 Жовтня 2022 р.) *(публікація та усна доповідь)*;

- Науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини» (м. Полтава, 19-20 Жовтня 2023 р.) *(публікація та усна доповідь)*.

ДОДАТОК В.1

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор Інституту вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Буковинського державного
медичного університету,
Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ

доцент  «
20 24 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: матеріали дисертації «Структурно-функціональні зміни кори головного мозку при експериментальному онкогенезі та за умов корекції наноматеріалами».

2. Установа-розробник: Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Розроблювач: аспірантка кафедри гістології та ембріології І.М. Іванчук.

3. Джерела інформації:

Іванчук ІМ, Лісничук НС. Морфологічні зміни кори головного мозку щурів за умов ДМГ-індукованого експериментального канцерогенезу. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2023;22(2):64-73. DOI 10.24061/1727-0847.22.2.2023.19

Іванчук ІМ, Небесна ЗМ. Морфологічні зміни кори головного мозку за умов ДМГ-індукованої аденокарциноми та коригувального впливу композиції наночастинок Au/Ag/Fe. Буковинський медичний вісник. 2023;27(3):75-79. DOI 10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.13

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Буковинський державний медичний університет, кафедра анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії.

5. Термін впровадження: грудень 2023 року – лютий 2024 року та продовжує впроваджуватися.

6. Форми впровадження: у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії, а також у наукову роботу кафедри.

Затверджено на засіданні кафедри (протокол № 12 від «05» лютого 2024 р.).

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



Олександр СЛОБОДЯН

ДОДАТОК В.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор закладу вищої освіти
 з науково-педагогічної роботи
 Буковинського державного медичного
 університету
 доцент  Ходоровський В.М.
 “ 29 ”  2023 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: матеріали дисертації “Структурно-функціональні зміни кори головного мозку при експериментальному онкогенезі та за умов корекції наноматеріалами”.

2. Установа-розробник, автор: Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, аспірантка кафедри гістології та ембріології І. М. Іванчук.

3. Джерело інформації: наукові роботи у фахових виданнях:

Іванчук ІМ, Лісничук НЄ. Морфологічні зміни кори головного мозку шурів за умов ДМГ-індукованого експериментального канцерогенезу. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2023;22(2):64-73. DOI 10.24061/1727-0847.22.2.2023.19

Іванчук ІМ, Небесна ЗМ. Морфологічні зміни кори головного мозку за умов ДМГ-індукованої аденокарциноми та коригувального впливу композиції наночастинок Au/Ag/Fe. Буковинський медичний вісник. 2023;27(3):75-79. DOI 10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.13

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету.

5. Форма впровадження: у навчальний процес (у матеріали лекцій та практичних занять) та наукову роботу кафедри.

6. Термін впровадження: 2023-2024 навчальний рік.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

8. Протокол засідання кафедри: № 6 від 15 грудня 2023 р.

Відповідальний за впровадження:
 завідувач кафедри гістології, цитології
 та ембріології Буковинського державного
 медичного університету
 д.мед.н., професор



Олександр ЦИГИКАЛО

ДОДАТОК В.3

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Проректор закладу вищої освіти
 з науково-педагогічної роботи
 Тернопільського національного
 медичного університету імені
 І.Я. Горбачевського МОЗ України
 д-р мед. наук, проф. А. І. Шульгай

“ 03 ” 10 / 2023 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: матеріали дисертації “Структурно-функціональні зміни кори головного мозку при експериментальному онкогенезі та за умов корекції наноматеріалами”.

2. Установа-розробник, автор: Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, аспірантка кафедри гістології та ембріології І. М. Іванчук.

3. Джерело інформації: наукові роботи у фахових виданнях:

Іванчук ІМ, Лісничук НЄ. Морфологічні зміни кори головного мозку щурів за умов ДМГ-індукованого експериментального канцерогенезу. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2023;22(2):64-73. DOI 10.24061/1727-0847.22.2.2023.19

Іванчук ІМ, Небесна ЗМ. Морфологічні зміни кори головного мозку за умов ДМГ-індукованої аденокарциноми та коригувального впливу композиції наночастинок Au/Ag/Fe. Буковинський медичний вісник. 2023;27(3):75-79. DOI 10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.13

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра гістології та ембріології Тернопільського національного медичного університету.

5. Форма впровадження: у навчальний процес (у матеріали лекцій та практичних занять) та наукову роботу кафедри.

6. Термін впровадження: 2023-2024 навчальний рік.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

8. Протокол засідання кафедри: № 9 від 03.10. 2023 р.

Відповідальний за впровадження:
 завідувач кафедри гістології та ембріології
 Тернопільського національного
 медичного університету
 імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
 д-р біол. наук, професор

З. М. Небесна

ДОДАТОК В.4

ЗАТВЕРДЖУЮ

В. о. першого проректора
Івано-Франківського національного
медичного університету МОЗ України
проф. Мойсєєнко М. І.



" 01 " 2

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: матеріали дисертації "Структурно-функціональні зміни кори головного мозку при експериментальному онкогенезі та за умов корекції наноматеріалами".

2. Установа-розробник, автор: Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, аспірантка кафедри гістології та ембріології І. М. Іванчук.

3. Джерело інформації: наукові роботи у фахових виданнях:

Іванчук ІМ, Лісничук НЄ. Морфологічні зміни кори головного мозку щурів за умов ДМГ-індукованого експериментального канцерогенезу. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2023;22(2):64-73. DOI 10.24061/1727-0847.22.2.2023.19

Іванчук ІМ, Небесна ЗМ. Морфологічні зміни кори головного мозку за умов ДМГ-індукованої аденокарциноми та коригувального впливу композиції наночастинок Au/Ag/Fe. Буковинський медичний вісник. 2023;27(3):75-79. DOI 10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.13

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра анатомії людини Івано-Франківського національного медичного університету.

5. Форма впровадження: у навчальний процес (у матеріали лекцій та практичних занять) та наукову роботу кафедри.

6. Термін впровадження: 2023-2024 навчальний рік.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

Протокол засідання кафедри: № 5 від 01.12. 2023 р.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри анатомії людини
Івано-Франківського національного
медичного університету МОЗ України
д-р мед. наук, професор

Оксана ПОШАДИНЕЦЬ

ДОДАТОК В.5

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Полтавського державного медичного
університету

д-р. мед. наук, проф. Шенітько В.М.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: матеріали дисертації “Структурно-функціональні зміни кори головного мозку при експериментальному онкогенезі та за умов корекції наноматеріалами”.

2. Установа-розробник, автор: Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, аспірантка кафедри гістології та ембріології І. М. Іванчук.

3. Джерело інформації: наукові роботи у фахових виданнях:

Іванчук ІМ, Лісничук НС. Морфологічні зміни кори головного мозку щурів за умов ДМГ-індукованого експериментального канцерогенезу. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2023;22(2):64-73. DOI 10.24061/1727-0847.22.2.2023.19

Іванчук ІМ, Небесна ЗМ. Морфологічні зміни кори головного мозку за умов ДМГ-індукованої аденокарциноми та коригувального впливу композиції наночастинок Au/Ag/Fe. Буковинський медичний вісник. 2023;27(3):75-79. DOI 10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.13

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра гістології, цитології та ембріології Полтавського державного медичного університету.

5. Форма впровадження: у навчальний процес (у матеріали лекцій та практичних занять) та наукову роботу кафедри.

6. Термін впровадження: 2023-2024 навчальний рік.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

8. Протокол засідання кафедри: № 4 від 03 10 2023 р.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри гістології,
цитології та ембріології
Полтавського державного
медичного університету
д-р мед. наук, професор



ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ
Мачальник відділу кадрів
З. Г. Бойко

Шенітько В.І.

ДОДАТОК В.6



АКТ

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

“Структурно-функціональні зміни кори головного мозку при експериментальному онкогенезі та за умов корекції наноматеріалами”

(номер держреєстрації НДР, назва теми, етапу, назва теми дисертації)

яка виконана в період з вересня 2023 р. по жовтень 2023 р.

розроблено “Структурно-функціональні зміни кори головного мозку при експериментальному онкогенезі та за умов корекції наноматеріалами”

(назва результату НДР/дисертаційної роботи)

Здобувач – аспірантка кафедри гістології та ембріології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України Іванчук Ірина Михайлівна

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

Комісія в складі:

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

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

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

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

Встановила, що результати науково-дослідної роботи використовуються в навчальному процесі за освітньою програмою Медицина

(назва програми)

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

шляхом реалізації наступного: При викладанні дисципліни «Анатомія людини», модуль «ЦНС» для розширення знань студентів щодо морфологічних змін кори головного мозку та у науковій роботі кафедри.

“14” листопада 2023 р.

Голова комісії:

(підпис)

Вікторія ПЕТРАШЕНКО

(ім'я та ПРІЗВИЩЕ)

Члени комісії:

(підпис)

Людмила ПРИСТУПА

(ім'я та ПРІЗВИЩЕ)

(підпис)

Юрій АТАМАН

(ім'я та ПРІЗВИЩЕ)

(підпис)

Валентина БУМЕЙСТЕР

(ім'я та ПРІЗВИЩЕ)

ДОДАТОК В.7

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного
медичного університету імені
І.Я. Горбачевського МОЗ України
д-р мед. наук, проф. А.Г. Шулгай

" 02 " 10 2023 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: матеріали дисертації "Структурно-функціональні зміни кори головного мозку при експериментальному онкогенезі та за умов корекції наноматеріалами".
2. Установа-розробник, автор: Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, аспірантка кафедри гістології та ембріології І. М. Іванчук.
3. Джерело інформації: наукові роботи у фахових виданнях:
Іванчук ІМ, Лісничук НС. Морфологічні зміни кори головного мозку щурів за умов ДМГ-індукованого експериментального канцерогенезу. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2023;22(2):64-73. DOI 10.24061/1727-0847.22.2.2023.19
Іванчук ІМ, Небесна ЗМ. Морфологічні зміни кори головного мозку за умов ДМГ-індукованої аденокарциноми та коригувального впливу композиції наночастинок Au/Ag/Fe. Буковинський медичний вісник. 2023;27(3):75-79. DOI 10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.13
4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра анатомії людини Тернопільського національного медичного університету.
5. Форма впровадження: у навчальний процес (у матеріали лекцій та практичних занять) та наукову роботу кафедри.
6. Термін впровадження: 2023-2024 навчальний рік.
7. Зауваження та пропозиції: немає.
8. Протокол засідання кафедри: №10 від 02.10 2023 р.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри анатомії людини
Тернопільського національного
медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
д-р мед. наук, професор



І. С. Герасимюк