

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

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЧЕБЕРНІНА ІННА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 616-006-02:616-008.9:616-091.2

ДИСЕРТАЦІЯ
СТРУКТУРНІ ЗМІНИ ГІПОКАМПА В УМОВАХ ІНДУКОВАНОГО
КАНЦЕРОГЕНЕЗУ ТА ПРИ КОРЕКЦІЇ НАНОМАТЕРІАЛАМИ

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктор філософії.

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

_____ Чеберніна І. О.

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

Тернопіль – 2026

АНОТАЦІЯ

Чеберніна І. О. Структурні зміни гіпокампа в умовах індукованого канцерогенезу та при 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 Міністерства охорони здоров'я України, Тернопіль, 2026.

Тернопільський національний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, Тернопіль, 2026.

Дисертаційне дослідження присвячене вивченню структурно-функціональних змін тканини гіпокампа в умовах експериментального канцерогенезу у товстій кишці з використанням диметилгідразину (ДМГ) та за умов корекції наноматеріалами золота, срібла та заліза (НЧ Au/Ag/Fe). Результати, отримані в процесі комплексних морфологічних досліджень, та їх детальний аналіз продемонстрували ступінь структурних змін гіпокампа щурів з канцерогенезом при використанні композиції наноматеріалів.

Дослід поставлено на 120 білих лабораторних щурах-самцях, що досягли статевої зрілості, вагою 185-210 г. Тварин було поділено на три експериментальні групи: 1-ша група – інтактні тварини, які слугували контролем; 2-га група – тварини з ДМГ-індукованою аденокарциномою товстої кишки *in situ*; 3-тя група – тварини з ДМГ-індукованою аденокарциномою товстої кишки *in situ*, яким вводили композицію НЧ Au/Ag/Fe.

Об'єктом дослідження було визначено гіпокамп щурів, який вивчали за допомогою гістологічних, мікроскопічних, електронномікроскопічних, імуногістохімічних методів.

У щурів моделювали аденокациному товстої кишки за використання диметилгідразину протягом 30 тижнів, що дозволило поділити дослід на

7 етапів, кожен з яких за тривалістю складав 30 днів і у цей термін відбувався забір матеріалу.

Отримані результати свідчили про розвиток альтеративних та дегенеративних змін нейроцитів гіпокампа, а також деструктивних змін у судинах органу. Перші три етапи експерименту характеризувались помірними структурними змінами порівняно з групою інтактних тварин. У клітинному складі гіпокампа переважали нормохромні нейроцити, які на світлооптичному та ультраструктурному рівні мали типову морфологію з початковими альтеративними змінами. Зростала кількість гіпо- та гіперхромних нейроцитів і на третьому етапі дослідження з'являлись різко "темні" та різко "світлі" клітини. У мікросудинах фіксувались перші ознаки порушень гемодинаміки у вигляді повнокрів'я, стазу та сладжів еритроцитів. Просвіт судин збережений, але наростають явища периваскулярного набряку. Набряк формується за рахунок точкового стоншення судинної стінки та збільшення їх проникності. Четвертий етап експерименту демонструє ознаки наростання патологічних змін в гіпокампі. Знижується частка нормохромних нейроцитів, наростає кількість гіпо- та гіперхромних і різко гіпо- та гіперхромних нейроцитів. Гемодинамічні порушення обумовлені вираженим стазами та сладжем еритроцитів, зміною просвіту судин, він місцями звужений або розширений. Вени повнокровні, наростає інтенсивність периваскулярного набряку, що призводило до ішемічних змін гіпокампа.

На 5 та 6 етапі канцерогенезу наростають деструктивні зміни клітин гіпокампа, які проявляються вираженим набряком цитоплазми, перицелюлярним набряком, в цитоплазмі нейроцитів настає тигроліз, подекуди – повний. Периваскулярний набряк інтенсивний, судини виглядають звуженими, що утруднює мікроциркуляцію та збільшує ступінь ішемії, стінка судин деформована та стоншена.

Пік виразності деструктивних процесів настає на 7 етапі дослідження та проявляється різким збільшенням кількості гіпо-, гіперхромних, різко гіпо- та різко гіперхромних нейроцитів порівняно до клітин з нормохромним

збарвленям. Нейроцити мають ознаки тотального тигролізу, зменшення субстанції Ніссля. Капіляри різко деформовані, просвіти звужені або спадаються, що спричинено пошкодженням базальної мембрани та різким периваскулярним набряком.

На ультраструктурному рівні на 1 етапі дослідження нейроцити мали збережену морфологію мембрани, ядра та цитоплазматичних органел з появою перших адаптаційних змін у вигляді мікровезикул. На 2 етапі експерименту з'являються перші ознаки ушкодження у вигляді вакуолізації цитоплазми, набряку мітохондрій та ендоплазматичної сітки. На 3 етапі поєднуються адаптивні та деструктивні процеси, що проявляється появою фагосом, маргіналізацією гетерохроматину та вакуолізацією цитоплазми. На 4-5 етапі глибина деструктивних процесів збільшується, деформуються кристи мітохондрій, різко розширюються цистерни ендоплазматичного ретикулуму. На 6 етапі мітохондрії фрагментовані, є ознаки клітинного розпаду, піктоничні ядра. На останньому етапі дослідження визначаються нейроцити з повною втратою морфології, дезорганізацією органел, пікнозом ядер.

Відповідно до світлооптичних та ультраструктурних змін відбувались зміни морфометричних параметрів нейроцитів гіпокампа. У кінці дослідження індекс альтерації перевищував контрольні значення у 12,79 разів для СА1 поля, у 12,59 разів у СА2 полі і у 11,50 разів у СА3 полі гіпокампа ($p < 0,001$). Значення індексів альтерації входили в референтні значення, типові для деструктивних змін із переважанням патологічно змінених нейронів та свідчили про високий ступінь ушкодження нейроцитів гіпокампа. Морфологічний стрес-індекс нейронів через 7 місяців ДМГ-індукції у полі СА 1 був у 17,26 разів більше за інтактну групу, у полі СА 2 – у 16,19 разів, а у полі СА3 – у 14,49 разів більше за контроль ($p < 0,001$). Отримані дані свідчать про критичний рівень морфологічного стресу з ознаками нейродегенерації. Різко зменшувались показники середньої площі клітини, ядра та нейроплазми різних типів нейроцитів, що призводило до зміни ядерно-цитоплазматичного співвідношення у них.

У різні етапи канцерогенезу відмічено зміну ступеня активації та ознак дегенерації гліальних клітин – астроцитів та міогліоцитів. Протягом перших 6 етапів дослід у полях та зубчастій звивині гіпокампа кількість GFAP-позитивних астроцитів поступово наростала. Найвираженіше збільшення порівняно з контролем відбулось на 6 етапі: у зубчастій звивині – до 1,8 раза, у СА1 – до 1,7 раза, у СА2 – до 1,9 раза, у СА3 – до 2,1 раза порівняно з контролем ($p < 0,001$). На 7 етапі дослід відбулось незначне зменшення кількості активованих астрогліоцитів, що пов'язано з прогресуванням дегенеративних змін та виснаженням компенсаторних механізмів. Iba-1 позитивні мікрогліальні клітини мали схожу динаміку до астроцитів. На 6 етапі дослід у зубчастій звивині їх на 80,36 % більше за контроль, у полі СА1 – у 1,79 раза, у полі СА2 – на 98 % більше відносно контролю ($p < 0,001$), у полі СА3 – у 1,80 раза більше значень у інтактних тварин ($p < 0,001$). На останніх етапах дослід окремі мікрогліоцити перебувають у стані ремоделювання з частково відновленими відростками.

При оцінці цитокінового профілю, окисного стресу та ендотоксемії на 7 етапі дослід виявлено збільшення рівнів 8-ізопростанів у крові та тканині гіпокампа у 8,94 та 7,51 раза відповідно ($p < 0,001$), а також сироваткові маркери еритроцитарного індексу інтоксикації (ЕІ) вирости у 2,27 раза, СМП1 – у 1,94, а СМП2 – у 1,84 раза за контрольну групу ($p < 0,001$). При розрахунку коефіцієнту середньо молекулярних пептидів ($K_{СМП}$) у кінці дослід наростання відбулось у 1,33 раза більше за контрольні значення ($p < 0,001$).

При застосуванні наноматеріалів Au/Ag/Fe на пізніх етапах дослід відбувалось зменшення проявів альтераційних змін, морфологічного стресу нейроцитів гіпокампа та активації нейроглії. У полях гіпокампа та зубчастій звивині зростала кількість нормохромних нейроцитів та зменшення парацелюлярного набряку. На ультраструктурному рівні відмічали часткове відновлення стану та кількості органел клітин, ядро мало більш правильну форму з переважанням еухроматину. Загальна кількість нейроцитів у СА1 полі

гіпокампа щурів з індукованим канцерогенезом за умов корекції зростала у 1,04 раза порівняно із тваринами з аденокарциномою ($p < 0,001$), у полі СА2 – у 1,02 раза ($p < 0,001$), у полі СА3 – у 1,04 раза ($p < 0,001$), у зубчастій звивині – у 1,3 раза ($p < 0,001$). У полі СА1 знизилась частка гіпохромних нейроцитів у 1,24 раза, а гіперхромних – у 1,15 раза порівняно з групою тварин з ДМГ-індукованою аденокарциномою ($p < 0,001$). У полі СА2 гіпохромних клітин стало менше у 1,23 раза, гіперхромних – у 1,65 раза порівняно з групою тварин з ДМГ-індукованою аденокарциномою ($p < 0,001$). У полі СА3 гіпохромні клітини зменшились у 1,14 раза від відповідних значень у групі ДМГ, гіперхромні – у 1,17 раза відповідно ($p < 0,001$). У зубчастій звивині гіпохромних нейроцитів стало менше у 1,31 раза, гіперхромних – 1,17 раза ($p < 0,001$). Також покращувались показники індексу альтерації та морфологічного стресу нейроцитів. Коефіцієнти в усіх полях гіпокампа та зубчастій звивині все ще знаходився в межах 1,0–2,0, що відповідає вираженому морфологічному стресу, але знижувався порівняно з тваринами, у яких спровокований канцерогенез. Зменшувалась кількість GFAP-позитивних астроцитів на 16,4–20,6 % у полях гіпокампа та на 18,6 % у зубчастій звивині і Iba-1-позитивних мікрогліоцитів мікрогліоцити на 12,9–15,8 % у полях та на 14,6 % у зубчастій звивині, знижувалась їх гіпертрофія та вираженість деструктивних змін. При оцінці окисного стресу та маркерів ендогенної токсемії відбулось зниження рівнів 8-ізопростанів крові на 22,5 % від групи з канцерогенезом, тканини гіпокампа – на 20,5 % ($p < 0,05$). ЕП зменшився у 1,75 раза порівняно з групою ДМГ, СМП1 – у 1,62 раза, СМП2 – у 1,91 раза, а $K_{СМП}$ був менший за групу з неоплазією у 1,21 раза ($p < 0,001$).

Отримані дані світлооптичних, ультраструктурних, біохімічних, статистичних методів дослідження гіпокампа щурів свідчить про частковий коригуючий ефект композиції НЧ Au/Ag/Fe.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше визначено закономірності змін нейроцитів та нейроглії гіпокампа в умовах ДМГ-індукованого колоректального канцерогенезу та дано характеристику цим

змінам у зубчастій звивині та полях CA1–CA3. Показано, що розвиток аденокарциноми *in situ* товстої кишки у лабораторних щурів призводив до порушення клітинного складу гіпокампа у вигляді зменшення частки нормохромних клітин та збільшення кількості гіпо- та гіперхромних, а також різко гіпо- та різко гіперхромних клітин, до розвитку дегенеративних змін у нейронах у вигляді порушення цілісності клітинних мембран, органел та ядра. Визначено, що на фоні неопластичного процесу виникало порушення нейрогліальної взаємодії, інтенсивна активація астроцитів та мікрогліоцитів гіпокампа. Встановлено ремоделювання гемокапілярів гіпокампа, що характеризується порушенням ультраструктурної організації ендотелію та периваскулярного простору. Характер мікроскопічних, субмікроскопічних, морфометричних та біохімічних змін у гіпокампі корелював з тривалістю дії диметилгідразину.

Вперше доведено, що застосування композиції НЧ Au/Ag/Fe сприяло відновленню структури зубчастої звивини та CA1–CA3 полів власне гіпокампа, зменшенню проявів альтерації та нейродегенерації, окисного стресу та ендогенної інтоксикації.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані результати поглиблюють знання про механізми відповіді гіпокампа на ендогенні чинники на фоні неоплазії і слугують теоретичним підґрунтям для подальших розробок терапії раку і таргетних впливів на когнітивні порушення на їх фоні.

Результати дисертаційної роботи впроваджені у навчальний процес та наукову роботу кафедри медичної біології, фармакогнозії, ботаніки та гістології Дніпровського державного медичного університету, кафедри гістології, цитології та ембріології Івано-Франківського національного медичного університету, кафедри гістології, цитології та ембріології ДПН «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», кафедри гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету, кафедри гістології та ембріології Тернопільського

національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України.

Ключові слова: щури, експеримент, гіпокамп, головний мозок, канцерогенез, гістопатологічні зміни, електронна мікроскопія, ендогенна інтоксикація, оксидативний стрес, цитокіновий профіль, цитокіни, диметилгідразин, колоректальний рак, аденокарцинома, наночастинки Au/Ag/Fe.

ABSTRACT

Chebernina I.O. Structural changes of the hippocampus under conditions of induced carcinogenesis and their correction by nanomaterials. – Qualification scientific work as a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 “Medicine” (22 “Healthcare”). – I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2026.

The dissertation study is devoted to the investigation of structural and functional changes in hippocampal tissue under conditions of experimental colorectal carcinogenesis induced by dimethylhydrazine (DMH), as well as under correction with gold, silver, and iron nanomaterials Au/Ag/Fe. The results obtained through comprehensive morphological studies and their detailed analysis demonstrated the extent of structural alterations in the hippocampus of rats with carcinogenesis following the application of the nanomaterial composition.

The experiment was conducted on 120 adult male white laboratory rats weighing 185–210 g. The animals were divided into three experimental groups: group 1 – intact animals serving as controls; group 2 – animals with DMH-induced colon adenocarcinoma in situ; group 3 – animals with DMH-induced colon adenocarcinoma in situ treated with a composition of Au/Ag/Fe nanoparticles.

The object of the study was the rat hippocampus, which was examined using histological, microscopic, electron microscopic, and immunohistochemical methods.

Colon adenocarcinoma was modeled in rats using dimethylhydrazine over a period of 30 weeks, which allowed the experiment to be divided into seven stages, each lasting 30 days, during which biological material was collected.

The obtained results indicated the development of alterative and degenerative changes in hippocampal neurons, as well as destructive alterations in the vascular components of the organ. The first three stages of the experiment were characterized by moderate structural changes compared to the intact group. The cellular composition of the hippocampus was predominantly represented by normochromic neurons, which at both the light microscopic and ultrastructural levels exhibited typical morphology with initial signs of alteration. The number of hypo- and hyperchromic neurons increased, and by the third stage of the experiment, markedly “dark” and “light” cells appeared.

In the microvasculature, early signs of hemodynamic disturbances were observed, including congestion, stasis, and erythrocyte sludge formation. The vascular lumen remained preserved; however, perivascular edema progressively increased. This edema developed due to focal thinning of the vascular wall and increased permeability.

The fourth stage of the experiment demonstrated further progression of pathological changes in the hippocampus. The proportion of normochromic neurons decreased, while the number of hypo-, hyperchromic, and markedly altered neurons increased. Hemodynamic disturbances were characterized by pronounced stasis and erythrocyte sludge formation, as well as irregularities in vascular lumen caliber, with areas of both narrowing and dilation. The venules are congested, and the intensity of perivascular edema increases, leading to ischemic changes in the hippocampus.

At stages 5 and 6 of carcinogenesis, destructive changes in hippocampal cells become more pronounced, manifesting as marked cytoplasmic edema and pericellular swelling. Tigrolysis develops in the cytoplasm of neurocytes, in some

cases becoming complete. Perivascular edema is severe, and the vessels appear narrowed, impairing microcirculation and exacerbating the degree of ischemia. The vascular wall is deformed and thinned.

The peak severity of destructive processes was observed at the seventh stage of the experiment and was characterized by a marked increase in the number of hypo-, hyperchromic, as well as severely hypo- and hyperchromic neurons compared to normochromic cells. Neurons exhibited signs of total tigrolysis and a reduction of Nissl substance. Capillaries were severely deformed, with narrowed or collapsed lumens due to damage to the basement membrane and pronounced perivascular edema.

At the ultrastructural level, at the first stage of the experiment, neurons retained normal morphology of the membrane, nucleus, and cytoplasmic organelles, with the appearance of initial adaptive changes in the form of microvesicles. At the second stage, early signs of damage appeared, including cytoplasmic vacuolization, mitochondrial swelling, and dilation of the endoplasmic reticulum. At the third stage, adaptive and destructive processes coexisted, manifested by the appearance of phagosomes, marginalization of heterochromatin, and cytoplasmic vacuolization. At the fourth and fifth stages, the depth of destructive processes increased, with deformation of mitochondrial cristae and marked dilation of the endoplasmic reticulum cisternae. At the sixth stage, mitochondria were fragmented, with signs of cellular disintegration and pyknotic nuclei. At the final stage of the experiment, neurons exhibited complete loss of morphology, disorganization of organelles, and nuclear pyknosis.

In accordance with the light microscopic and ultrastructural changes, alterations in the morphometric parameters of hippocampal neurons were observed. By the end of the experiment, the alteration index exceeded control values by 12.79-fold in the CA1 field, 12.59-fold in CA2, and 11.50-fold in CA3 of the hippocampus ($p < 0.001$). The values of the alteration index fell within reference ranges characteristic of destructive changes with a predominance of pathologically altered neurons, indicating a high degree of neuronal damage in the hippocampus.

The morphological stress index of neurons after 7 months of DMH induction was 17.26 times higher than in the intact group in the CA1 field, 16.19 times higher in CA2, and 14.49 times higher in CA3 ($p < 0.001$). These findings indicate a critical level of morphological stress with features of neurodegeneration. There was a marked decrease in the average area of the cell, nucleus, and neuroplasm in different types of neurons, leading to changes in the nuclear–cytoplasmic ratio.

At different stages of carcinogenesis, changes in the degree of activation and signs of degeneration of glial cells – astrocytes and microglia – were observed. During the first six stages of the experiment, the number of GFAP-positive astrocytes gradually increased in the hippocampal fields and dentate gyrus. The most pronounced increase compared to the control was observed at stage six: up to 1.8-fold in the dentate gyrus, 1.7-fold in CA1, 1.9-fold in CA2, and 2.1-fold in CA3 ($p < 0.001$). At the seventh stage, a slight decrease in the number of activated astrocytes was observed, associated with the progression of degenerative changes and exhaustion of compensatory mechanisms.

Iba-1-positive microglial cells exhibited dynamics similar to astrocytes. At stage six, their number in the dentate gyrus was 80.36 % higher than in the control, 1.79-fold higher in CA1, 98 % higher in CA2 ($p < 0.001$), and 1.80-fold higher in CA3 compared to intact animals ($p < 0.001$). At the final stages of the experiment, some microglial cells were in a remodeling state with partially restored processes.

Assessment of cytokine profile, oxidative stress and endotoxemia at stage seven revealed a significant increase in the levels of 8-isoprostanes in blood and hippocampal tissue by 8.94 and 7.51 times, respectively ($p < 0.001$). In addition, serum markers of erythrocyte intoxication index increased 2.27-fold, SMP1 by 1.94-fold, and SMP2 by 1.84-fold compared to the control group ($p < 0.001$). The calculated coefficient of middle molecular peptides (KSMP) increased by 1.33-fold relative to control values ($p < 0.001$).

Upon administration of Au/Ag/Fe nanomaterials at the later stages of the experiment, a reduction in the manifestations of alterative changes, morphological stress of hippocampal neurons, and activation of neuroglia was observed. In the

hippocampal fields and dentate gyrus, the number of normochromic neurons increased, accompanied by a decrease in pericellular edema. At the ultrastructural level, partial restoration of cellular organelles was noted, and the nuclei exhibited a more regular shape with a predominance of euchromatin.

The total number of neurons in the CA1 field of the hippocampus in rats with induced carcinogenesis under correction conditions increased 1.04-fold compared to animals with adenocarcinoma ($p < 0.001$), in CA2 by 1.02-fold ($p < 0.001$), in CA3 by 1.04-fold ($p < 0.001$), and in the dentate gyrus by 1.3-fold ($p < 0.001$). In the CA1 field, the proportion of hypochromic neurons decreased 1.24-fold and hyperchromic neurons 1.15-fold compared to the DMH-induced adenocarcinoma group ($p < 0.001$). In CA2, hypochromic neurons decreased 1.23-fold and hyperchromic neurons 1.65-fold ($p < 0.001$). In CA3, hypochromic neurons decreased 1.14-fold and hyperchromic neurons 1.17-fold relative to the DMH group ($p < 0.001$). In the dentate gyrus, hypochromic neurons decreased 1.31-fold and hyperchromic neurons 1.17-fold ($p < 0.001$).

Indices of alteration and morphological stress of neurons also improved. The values of the morphological stress index (MSI) in all hippocampal fields and the dentate gyrus remained within the range of 1.0–2.0, corresponding to pronounced morphological stress, but were lower compared to animals with induced carcinogenesis. The number of GFAP-positive astrocytes decreased by 16.4–20.6 % in the hippocampal fields and by 18.6 % in the dentate gyrus. Similarly, Iba-1-positive microglial cells decreased by 12.9–15.8 % in the fields and by 14.6 % in the dentate gyrus, accompanied by reduced hypertrophy and less pronounced destructive changes.

Assessment of oxidative stress and endogenous intoxication markers revealed a decrease in 8-isoprostane levels in blood by 22.5 % and in hippocampal tissue by 20.5% compared to the carcinogenesis group ($p < 0.05$). The erythrocyte intoxication index decreased 1.75-fold relative to the DMH group, SMP1 by 1.62-fold, SMP2 by 1.91-fold, and the coefficient of middle molecular peptides (KSMP) was 1.21-fold lower than in the neoplastic group ($p < 0.001$).

The data obtained using light microscopic, ultrastructural, biochemical, and statistical methods in the study of the rat hippocampus indicate a partial corrective effect of the Au/Ag/Fe nanoparticle composition.

Scientific novelty of the obtained results. For the first time, the patterns of changes in hippocampal neurons and neuroglia under conditions of DMH-induced colorectal carcinogenesis have been identified, and these changes have been characterized in the dentate gyrus and the CA1–CA3 fields. It has been demonstrated that the development of colon adenocarcinoma in situ in laboratory rats leads to alterations in the cellular composition of the hippocampus, manifested by a decrease in the proportion of normochromic cells and an increase in the number of hypo- and hyperchromic, as well as markedly hypo- and hyperchromic neurons, accompanied by degenerative changes in neurons, including disruption of the integrity of cellular membranes, organelles, and nuclei.

It was established that, against the background of the neoplastic process, disturbances in neuron–glia interactions occur, along with pronounced activation of astrocytes and microglial cells in the hippocampus. Remodeling of hippocampal hemocapillaries was also identified, characterized by disruption of the ultrastructural organization of the endothelium and the perivascular space. The nature of microscopic, ultrastructural, morphometric, and biochemical changes in the hippocampus correlated with the duration of dimethylhydrazine exposure.

For the first time, it has been demonstrated that the application of Au/Ag/Fe nanoparticle composition contributes to the restoration of the structure of the dentate gyrus and the CA1–CA3 fields of the hippocampus, as well as to the reduction of alterative changes, neurodegeneration, oxidative stress, and endogenous intoxication.

Practical significance of the obtained results. The findings deepen the understanding of the mechanisms of hippocampal response to endogenous factors in the context of neoplasia and provide a theoretical basis for further development of cancer therapies and targeted interventions for associated cognitive impairments.

The results of the dissertation have been implemented in the educational process and research activities of the Department of Medical Biology, Pharmacognosy, Botany and Histology of Dnipro State Medical University, the Department of Histology, Cytology and Embryology of Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, the Department of Histology, Cytology and Embryology of Danylo Halytsky Lviv National Medical University, the Department of Histology, Cytology and Embryology of Bukovinian State Medical University, and the Department of Histology and Embryology of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Keywords: rats, experiment, hippocampus, brain, carcinogenesis, histopathological changes, electron microscopy, endogenous intoxication, oxidative stress, cytokine profile, cytokines, dimethylhydrazine, colorectal cancer, adenocarcinoma, Au/Ag/Fe nanoparticles.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Chebernina I, Nebesna Z, Ohinska N, Hetmaniuk I, Kulbitska V. Histological changes in the dentate gyrus of the hippocampus in rats with induced colon adenocarcinoma and after correction with nanomaterials. *Rep Morphol.* 2025;31(3):47-52. doi: 10.31393/morphology-journal-2025-31(3)-06 (Здобувачкою виконано аналіз літературних джерел, проведено експериментальне моделювання патології, набір матеріалу, обробку й аналіз результатів, підготовлено матеріали до друку. Nebesna Z. здійснювала наукове керівництво та редагування. Ohinska N., Hetmaniuk I., Kulbitska V. брали участь у зборі матеріалу та обговоренні результатів).

2. Чеберніна І, Небесна З. Морфометричний аналіз нейроцитів полів СА1, СА2, СА3 гіпокампа щурів при ДМГ-індукованому колоректальному раку. *Перспективи та інновації науки.* 2026;2(60):2709-2719. doi:

10.52058/2786-4952-2026-2(60)-2709-2719 (Здобувачкою виконано аналіз літературних джерел, проведено експериментальне моделювання патології, набір матеріалу, статистичну обробку й аналіз результатів, підготовлено матеріали до друку. *Небесна З.М.* здійснювала наукове керівництво та редагування).

3. Chebernina I, Nebesna Z. Ultrastructural changes of hippocampal hemocapillaries in rats with induced colorectal cancer and under correction with nanomaterials. Вісник проблем біології і медицини. 2026;1(1):460-467. doi: 29254/2077-4214-2026-1-180-460-467 (Здобувачкою виконано аналіз літературних джерел, проведено експериментальне моделювання патології, набір матеріалу, аналіз результатів, підготовлено матеріали до друку. *Nebesna Z.* здійснювала наукове керівництво та редагування).

4. Chebernina I, Nebesna Z. Submicroscopic changes in hippocampal neurocytes of rats with induced colon adenocarcinoma under conditions of nanomaterial correction. Шпитальна хірургія. Журнал імені ЛЯ Ковальчука. 2026;(1):148-153. doi: 10.11603/2414-4533.2026.1.16100 (Здобувачкою виконано аналіз літературних джерел, проведено експериментальне моделювання патології, набір матеріалу, аналіз результатів, підготовлено матеріали до друку. *Nebesna Z.* здійснювала наукове керівництво та редагування).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Чеберніна Ю, Небесна ЗМ, Огінська НВ, Кульбіцька ВВ, Шутурма ОЯ. Зміни мікроциркуляторного русла гіпокампа в умовах індукованої аденокарциноми товстої кишки. В: Матеріали Дев'ятої Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю Теорія та практика сучасної морфології; 2025 листоп. 6-7; Дніпро. Дніпро; 2025. с. 187-188.

6. Чеберніна І, Небесний О, Щуровська М. Мікроскопічні зміни нейроцитів зубчастої звивини гіпокампа щурів в умовах ДМГ-індукованого канцерогенезу товстої кишки. В: Матеріали XXII Студентської наукової

конференції з міжнародною участю Перший крок в науку – 2025; 2025 квітня 17-18; Вінниця. Вінниця; 2025. с. 280-281.

7. Чеберніна Ю, Небесна ЗМ, Гетманюк ІБ, Литвинюк СО, Андріішин ОП. Ультраструктурні зміни гіпокампа щурів в умовах Моделювання колоректального раку. В: Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини; 2025 жовтня 23-24; Полтава. Полтава; 2025. с. 402-404.

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	19
Вступ	20
Розділ 1 Сучасні уявлення про морфологію гіпокампа в нормі, під впливом екзо- та ендогенних факторів, а також за дії наноматеріалів (огляд літератури)	25
1.1 Морфологічна організація гіпокампа в нормі	25
1.2 Структурно-функціональні зміни гіпокампа за умов впливу екзо- та ендогенних факторів	30
1.3 Наноматеріали як перспективні агенти корекції змін при канцерогенезі	37
Розділ 2 Матеріали та методи досліджень	44
2.1 Постановка дослідження та об'єкт досліджень	44
2.2 Методи досліджень та їх обґрунтування	47
Розділ 3 Морфологічні зміни структурних компонентів гіпокампа, динаміка змін маркерів оксидативного стресу та ендотоксемії у інтактних тварин та за умов змодельованого канцерогенезу	55
3.1 Мікроскопічна організація гіпокампа та стан маркерів оксидативного стресу і ендотоксемії у білих щурів інтактною групи	55
3.2 Гістологічні, морфометричні та субмікроскопічні зміни гіпокампа тварин на різних етапах канцерогенезу	76
3.3 Мікроскопічні та ультраструктурні зміни астроцитів та мікрогліоцитів гіпокампа на різних етапах канцерогенезу	148

3.4	Зміни маркерів оксидативного стресу та біологічних маркерів ендотоксемії в динаміці у тварин за умов змодельованого канцерогенезу	168
Розділ 4 Корируючий вплив наноконпозиції золота, срібла та заліза на структурно-функціональний стан гіпокампа, ступінь оксидативного стресу та ендотоксемії в умовах індукції аденокарциноми N,N-диметилгідрaziном		
4.1	Вплив конпозиції нанометалів Au/Ag/Fe на регенераторні процеси структурних компонентів гіпокампа за умов змодельованого канцерогенезу	174
4.2	Вплив конпозиції нанометалів Au/Ag/Fe на регенераторні процеси глії гіпокампа білих щурів за умов змодельованого канцерогенезу	192
4.3	Зміни маркерів оксидативного стресу та біологічних маркерів ендотоксемії у тварин з ДМГ-індукованим канцерогенезом та за умов використання наноконпозиції металів Au/Ag/Fe	196
Розділ 6 Аналіз та узагальнення результатів досліджень		199
Висновки		212
Список використаних джерел		215
Додатки		240

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ДМГ – диметилгідразин

ІА – індекс альтерації

ЕІ – еритроцитарний індекс інтоксикації

Ксмп – коефіцієнт середньо молекулярних пептидів

МСІН – морфологічний стрес-індекс нейронів

НЧ – наночастинки

СМП – середньомолекулярні пептиди;

СМП1 – вміст СМП, визначений при довжині хвилі 254 нм;

СМП2 – вміст СМП, визначений при довжині хвилі 280 нм;

ЯЦС – ядерно-цитоплазматичне співвідношення

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Поширеність та необоротні наслідки онкологічної патології є однією з лідируючих причин смертності у світі, а колоректальний рак посідає третє місце по частоті серед інших видів [131, 189]. Наукова спільнота постійно вивчає патогенез впливу, ускладнень та шляхи уникнення розвитку захворювання. Велика увага приділяється пошуку нових мішеней для лікування раку [55, 89, 113, 120]. Захворюваність на рак та смертність несе великий соціальний та економічний тягар для суспільства.

Онкопроцес впливає на організм в цілому та призводить до ряду морфологічних та функціональних змін [150]. Але досі не складене цілісне уявлення щодо структурних змін гіпокампа в умовах онкогенезу. Відомо, що гіпокамп є чутливим до патологічних змін, що виникають у ЦНС та периферичних системах органів [53, 144, 191, 197].

Актуальним є вивчення структурних змін гіпокампа на різних рівнях за допомогою сучасних мікроскопічних, електронномікроскопічних та морфометричних методів дослідження, оцінка перебігу компенсаторно – пристосувальних і регенераторних процесів на фоні прогресування патологічних змін. Попередні дослідження вказують на недостатню ступінь ефективності дії існуючих методів корекції онкопроцесу [79, 89, 104]. На сьогодні в цьому напрямку розглядається роль наноматеріалів через їх унікальні фізико-хімічні властивості. Їх вивчають як носії для доставки ліків, так і підкреслюють самостійний вплив наночастинок на метаболізм та поділ ракових клітин.

Тому наноматеріали активно вивчаються як галузь, що стрімко розвивається та в перспективі відкриває широкі можливості для використання їх у терапії раку різноманітної локалізації. Особливою перевагою є відносно низька токсичність наноматеріалів порівняно з цитостатичними засобами. Окремо варто зазначити, що використовуючи наночастинки для доставки молекул протипухлинних препаратів може нівелювати певну кількість

побічних ефектів, підвищити проникнення препарату в осередок пухлини, впливати на внутрішньопухлинне середовище та потенціювати дію схем протиракового лікування [96, 98, 105].

Ряд досліджень пропонує використовувати наноматеріали також для поліпшення ефективності діагностики раку, зокрема ідентифікувати пухлинно змінені клітини, поліпшувати зображення, отримані в ході рентген-досліджень, чи магнітно-резонансного сканування [98, 109, 112, 129].

З практичної точки зору вагоме значення несе вивчення морфо-функціонального стану гіпокампа на фоні індукованої аденокарциноми товстої кишки після корекції наночастинками для зменшення патологічного впливу її на організм. Це призведе до зниження наслідків та проявів ендогенної інтоксикації, зменшить ступінь мофро-функціональних змін у тканинах гіпокампа, що уражається в умовах канцерогенезу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційне дослідження є частиною науково-дослідної роботи Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України «Морфологічні та метаболічні аспекти канцерогенезу» (номер держреєстрації 0123U100070). Здобувачка є співвиконавицею вказаної науково-дослідної роботи.

Мета дослідження: вивчити особливості структурних змін гіпокампа за умов індукованої хронічної неопластичної ендотоксемії та за умов використання засобу корекції композиції золота, заліза і срібла.

Завдання дослідження:

1. Дослідити структурну організацію гіпокампа білих лабораторних щурів інтактної групи.
2. Дослідити структурні зміни на клітинному та субклітинному рівнях, що виникають у гіпокампі білих лабораторних щурів на фоні індукції аденокарциноми *in situ* шляхом уведення *N,N*-диметилгідразину.
3. Дослідити зміни нейроглії полів гіпокампа у щурів за умов індукованого неопластичного процесу.

4. Встановити особливості змін показників вільнорадикального окиснення, вплив їх на тканини гіпокампа в умовах розвитку неопластичного процесу.
5. Експериментально обґрунтувати ефективність використання композиції наноматеріалів золота, срібла, заліза з метою зменшення проявів структурних змін гіпокампа білих лабораторних щурів.
6. Оцінити вплив наночастинок на прояви оксидативного стресу в гіпокампі на фоні ДМГ-індукованого неопластичного процесу.

Об'єкт дослідження: гіпокамп білих щурів тварин при експериментальному канцерогенезі та за умов застосування композиції наночастинок.

Предмет дослідження: пристосувально-компенсаторні та репаративні процеси структурних компонентів гіпокампа білих лабораторних щурів при індукованому канцерогенезі та за умов корекції наноматеріалами.

Методи дослідження: експериментальні – моделювання ДМГ-індукованого канцерогенезу; гістологічні, імуногістохімічні, мікроскопічні, електронномікроскопічні, які дозволяють встановити якісні та кількісні зміни структурних компонентів гіпокампа; морфометричні – для отримання кількісних параметрів компонентів гіпокампа; біохімічні – для визначення ступеня окисного стресу; статистичні – для забезпечення аналізу достовірності кількісних значень результатів дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше за допомогою комплексу сучасних морфологічних, морфометричних, біохімічних та електронномікроскопічних методів досліджено особливості структурно-функціональних змін гіпокампа білих лабораторних щурів за умов ДМГ-індукованого канцерогенезу. Встановлено, що розвиток неопластичного процесу у товстій кишці супроводжується вираженими структурними порушеннями клітинних і субклітинних компонентів гіпокампа, змінами нейрон-гліальних взаємодій та розвитком пристосувально-компенсаторних реакцій його компонентів.

Уперше показано, що структурні перебудови гіпокампа відбуваються на тлі ендогенної інтоксикації та активації процесів вільнорадикального окиснення, що призводить до розвитку оксидативного стресу і зумовлює пошкодження нейронів та нейроглії полів гіпокампа. Встановлено стадійність та динаміку морфологічних змін нейрональних і гліальних елементів гіпокампа залежно від тривалості розвитку ДМГ-індукованого неопластичного процесу.

Уперше експериментально доведено, що застосування композиції наночастинок золота, срібла та заліза сприяє зменшенню проявів ендогенної інтоксикації та оксидативного стресу, що супроводжується послабленням альтеративних змін нейронів гіпокампа, нормалізацією нейрогліальних взаємодій та активацією репаративно-регенераторних процесів у його структурних компонентах.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати поглиблюють знання про механізми відповіді гіпокампа на ендогенні чинники на фоні неоплазії і слугують теоретичним підґрунтям для подальших розробок терапії раку і таргетних вплив на когнітивні порушення на їх фоні.

Результати дисертаційної роботи впроваджені у навчальний процес та наукову роботу кафедри медичної біології, фармакогнозії, ботаніки та гістології Дніпровського державного медичного університету, кафедри гістології, цитології та ембріології Івано-Франківського національного медичного університету, кафедри гістології, цитології та ембріології ДПН «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», кафедри гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету, кафедри гістології та ембріології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України.

Особистий внесок здобувача. Дисертантка здійснила пошук та послідовний аналіз наукових джерел для визначення напряму власного дослідження. Самостійно сформулювала мету, об'єкт та завдання

дослідження, виконала етапи досліджу, мікроскопічні, морфометричні, електронномікроскопічні методи з подальшою статистичною обробкою результатів. У подальшому узагальнила отримані результати шляхом написання та ілюстрування розділів дисертації.

Спільно з науковим керівником було розроблено планування та інтерпретацію результатів проведених досліджень, сформульовано висновки, що дало можливість отримати результати, які відповідають сучасному рівню наукових досліджень.

Апробація результатів дисертації. Результати дослідження оприлюднено на: Дев'ятій Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (Дніпро, 2025); XXII студентській науковій конференції з міжнародною участю «Перший крок в науку – 2025» (Вінниця, 2025), науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини» (Полтава, 2025).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 7 наукових робіт, із них 4 статті у фахових наукових виданнях, 3 публікації у матеріалах наукових конференцій та конгресів.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 247 сторінках і складається з анотації, вступу, шести розділів, висновків, списку використаних джерел (всього 202 бібліографічних описів) та додатків. Робота ілюстрована 82 рисунками і містить 41 таблицю. Список використаних джерел і додатки викладено на 32 сторінках.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО МОРФОЛОГІЮ ГІПОКАМПА В НОРМІ, ПІД ВПЛИВОМ ЕКЗО- ТА ЕНДОГЕННИХ ФАКТОРІВ, А ТАКОЖ ЗА ДІЇ НАНОМАТЕРІАЛІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Морфологічна організація гіпокампа в нормі

Гіпокамп – це частина лімбічної системи головного мозку, що функціонально відповідає за формування довготривалої пам'яті та емоцій, бере участь у обробці елементів просторового та непросторового середовища, плину часу, страху, стресу та тривоги, сигналізації болю. Як і усі структури головного мозку, гіпокамп формується з нервової трубки, яка на 28 день ембріонального розвитку відокремлюється від шкірної ектодерми. Гіпокампальний зачаток спочатку виникає в дорсальній частині маргінальної зони, його гістологічна ідентифікація можлива на 9-му тижні вагітності. На 13-14 тижні вагітності гіпокамп на медіальній поверхні скроневої частки оточує широко відкриту борозну гіпокампа. На 15-16 тижні гестації починається формування зубчастої звивини, гіпокампальна борозна залишається відкритою, парагіпокампальна звивина збільшується і розташовується медіальніше. На 18-20 тижні ця структура починає нагадувати гіпокамп дорослої людини [75, 81].

Анатомічно ця структура розташована у гіпокампальній борозні. У гіпокампа можна виділити три частини: головку, тіло та хвіст [13, 16]. Разом із зубчастою звивиною, субікулярним комплексом та енторінальною корою гіпокамп формує гіпокампальну формацію, яка розташована на дні скроневого рогу бічного шлуночка та анатомічно є частиною медіальної скроневої частки в усіх видів ссавців, поряд із прилеглою корою головного мозку, через яку здійснюється більшість її зв'язків [91, 165].

Гіпокампальна формація є однією з ключових частин головного мозку, що відповідає за низку складних функцій, пов'язаних з пам'яттю та

когнітивними процесами. Вона не лише відтворює минулі події, але й допомагає створювати просторово-часові карти для орієнтації у середовищі. Завдяки гіпокампальній формації людина може зберігати в пам'яті різноманітні події та аспекти середовища, навіть якщо ці події ніколи не збігалися в часі чи місці. Мозок здатний об'єднувати їх у єдину когнітивну карту за допомогою створення нейронних траєкторій, які поєднують різні події та сутності незалежно від їх часової близькості. Ця унікальна здатність гіпокампальної формації дозволяє людині відтворювати спогади та будувати репрезентацію минулих подій, використовуючи когнітивні карти та нейронні траєкторії для прогнозування майбутніх подій. Аналізуючи дані про минулі події та їх контекст, мозок створює моделі можливого майбутнього. Таким чином, гіпокампальна формація відіграє важливу роль у процесі прийняття рішень та прогнозування майбутніх подій [95, 133].

Гіпокамп відіграє важливу роль у нюхових реакціях, зокрема у запам'ятовуванні запахів. Крім того, він є ключовим для процесів навчання та пам'яті. Дослідження на щурах показали, що пошкодження гіпокампа призводить до значного погіршення навичок навчання, зокрема у завданнях на пасивне уникнення. Щури з пошкодженим гіпокампом мають труднощі у здатності локалізувати предмети у просторі, що впливає на їхню просторову пам'ять та орієнтацію. Вони також виявляють труднощі у перемиканні навичок, що свідчить про проблеми з адаптивною поведінкою. Найбільш характерним порушенням після гіпокампектомії у щурів є утруднення у виробленні відставлених умовних рефлексів. Це означає, що вони мають проблеми із засвоєнням і відтворенням навичок, які залежать від часових інтервалів між стимулом та реакцією [59, 80].

Власне гіпокамп є аллокортексом і включає зубчасту звивину (DG), поля СА (СА3, СА2, СА1) і субікулум. Однією з морфологічних особливостей гіпокампальної формації є те, що клітинна організація нагадує собою примітивну кору в одному шарі клітин, і через це назву аллокортексу. Періаллокортекс продовжує аллокортекс у напрямку до ізокортексу

(неокортекс) і складається з пресубікулума, парасубікулума та енторіальної кори. Пресубікулум є продовженням субікулуму у напрямку до середньої лінії та являє собою зовнішній головний шар дрібних нейронів, який частково перекриває субікулум, безклітинний шар або розсікаючу пластинку та внутрішній головний шар. Парасубікулум представлений зовнішнім клітинним шаром нейронів різного розміру, які мають більш ламінарний розподіл, безклітинну розсікаючу пластинку та внутрішній клітинний шар, який нагадує глибокі шари енторіальної кори. Топографічно парасубікулум починається на рівні головки гіпокампа і простягається приблизно на всю довжину його тіла. Енторіальна кора складається з шести шарів клітин та має ростральну частину, розташовану попереду від гіпокампу та бічного шлуночка, і каудальну частину, яка лежить під гіпокампом [81].

Зубчаста звивина видима на непофарбованих зрізах неозброєним оком і займає найглибше поле в гіпокампальній формації. Зубчасту звивину легко ідентифікувати в гіпокампі ссавців як щільну та вузьку відкриту смугу темно пофарбованих нейронів, які оточують менш щільну центральну область – шар поліморфних клітин, – де проксимальний кінець СА3 «з'єднується» нею [51]. Вона оточена розгорнутими полями власне гіпокампу СА3, СА2, СА1 і медіальніше розташований субікулум. Гіпокампальна борозна відокремлює зубчасту звивину від субікулума та поля СА1. Енторіальна кора розташована на кортикальній поверхні парагіпокампальної звивини медіальної скроневої кори, безпосередньо прилеглої до періринальної кори, і є найбільш зовнішньою частиною гіпокампальної формації [19]. Медіальною межею поля СА3 є шар поліморфних клітин зубчастої звивини. Це поле приймає вигнуту форму від звивини на межі з СА2. Поле СА2 складається з темних і щільно упакованих нейронів, але межа з полями СА3 і СА1 рідко є чіткою. Поле СА1 примикає до поля СА2 в поперечній площині і простягається до межі з субікулом [75, 81].

Для назви субполів гіпокампа у 1934 році Lorente de Nó увів аббревіатуру СА — Cornu Ammonis . Набір полів СА (СА3, СА2 і СА1) розрізняється згідно

розміру нейронів головного шару пірамідних клітин. Пірамідний клітинний шар як у СА3, так і в СА2 характеризується більшим розміром нейронів порівняно з таким у СА1. Поля СА2 та СА3 довго не розділяли остаточно на різні підструктури, але наявність шипуватих виростів, характерних для СА2, безсумнівно виокремлює його у людей, але, до прикладу, у гризунів було ідентифіковано вирости пірамідальних клітин в області СА3 [88, 133, 165].

Більш того, вважається, що дорзальна мережа нейронів формації відповідає переважно за формування орієнтування у просторі, а вентральні зони — за емоційні реакції та поведінку. На сьогоднішній день є наукові дані про те, що гетерогенність класичних типів клітин гіпокампа може бути важливою особливістю для опосередкування функцій гіпокампа. Наприклад, дорсальний полюс субікулума може бути розділений на окремі проксимальні та дистальні підобласті, де проксимальний субікулум складається з молекулярного шару та кількох шарів клітин, кожен з яких відрізняється молекулярними та морфологічними відмінностями, тоді як дистальний субікулум більш однорідний [37, 38].

Згідно з сучасною гістологічною номенклатурою, у власне гіпокампі виділяють три шари: молекулярний (*stratum moleculare*), який включає еумолекулярний (*substratum eumoleculare*), лакунарний (*substratum lacunosum*) та радіальний (*substratum radiatum*) підшари; пірамідний (*stratum pyramidale*); та крайовий (*stratum oriens*) шари. Організація цих шарів зазвичай однакова для всіх полів гіпокампу [142, 159].

Біла речовина гіпокампа складається як з аксонів пірамідних нейронів гіпокампа (еферентні волокна гіпокампа, що йдуть у складі бахромки у склепіння), так і з аферентних волокон, що приходять по склепінню з перегородки. Основним шаром клітин є пірамідальний шар, і він найбільш щільно розташований в СА1 і менше в СА2 і СА3. Особливості будови пірамідних нейронів забезпечують субполя СА неоднорідною структурою. Пірамідні клітини в СА3 можуть бути різного розміру, тоді як пірамідні клітини в СА1, як правило, менші та однорідніші порівняно з клітинами СА3.

Крайовий шар розташований над шаром пірамідальних клітин і включає базальні дендрити пірамідних клітин разом із кількома типами інтернейронів. Нижче від шару пірамідних клітин і світлого шару знаходиться радіальний шар. Тут розташовані рекурентні (асоційовані) зв'язки в межах СА3 і зв'язки між СА3 і СА1 (колатералі Шаффера). Безпосередньо під радіальним шаром знаходиться лакунарний, який отримує вхідні дані від енторінальної кори [72, 73, 142].

У молекулярному шарі містяться тіла трьох видів непірамідних ГАМК-ергічних нейронів. В еумолекулярному підшарі проходить пучок волокон, що спрямовується із субікулума, де завершуються аферентні шляхи з енторінальної кори та ядер середнього таламуса. У лакунарному підшарі проходять аксони, що прямують від гіпокампа до субікулума. В полі СА3, на відміну від полів СА2 та СА1, знаходиться вузька зона без клітин, розташована трохи вище шару пірамідних нейронів, через яку проходять аксони клітин зубчастої звивини (*stratum lucidum*). На дистальному кінці ці волокна утворюють вигин, який позначає межу між полями СА3 і СА2 [81, 106].

Зубчаста звивина складається з трьох шарів: молекулярного (найглибшого на фронтальних зрізах), зернистого шару та мультиформного (найповерхневішого). У цих шарах можна знайти вісім різних типів нейронів: кошикоподібні, клітини-канделябри, зернисті, поліморфні, мохоподібні, веретеноподібні, дрібні поліморфні, зірчасті нейрони [163].

Важливо зазначити, що зубчаста звивина гіпокампальної формації — одна з небагатьох структур головного мозку, що здатна до регенерації. Цей факт було доведено на експериментальних моделях дорослих ссавців. У цій області зберігаються нервові стовбурові клітини, які здатні ділитись та диференціювати до функціональних нейронів, що будуть брати участь у навчанні, пам'яті та загальному пізнанні шляхом інтеграції в уже існуючі нейронні мережі. Ці ж клітини здатні потім утворювати синапси з нейронами енторінальної кори, пірамідальними клітинами області СА3 та СА1 гіпокампа [12, 19, 20, 41].

Нещодавні дослідження показали, що регуляція функцій зубчастої звивини через нейрогенез у субгранулярній зоні впливає на когнітивні функції, що має наслідки для пам'яті та настрою. Завдяки здатності до нейрогенезу, зубчаста звивина більш чутливо реагує на різні фактори навколишнього середовища, такі як фізичні вправи та навчання, а також на нейротрофічні фактори, зокрема нейротрофічний фактор мозку (BDNF). Ця ділянка регулюється сильніше, ніж інші частини гіпокампу, включаючи область CA1 [19, 65].

У гіпокампі є два основні типи нейронних ланцюгів: трисинаптичний і моносинаптичний. Трисинаптичний ланцюг починається з аферентної іннервації від енторинальної кори, яка надходить до зернистих нейронів зубчастої звивини через перфорантний шлях, що проходить через субікулум. Аксони зернистих нейронів утворюють моховидні волокна, які формують синапси з дендритами пірамідних нейронів CA3. Імпульси з CA3 передаються до CA1 і CA2 через волокна Шаффера, які є аксонами пірамідних нейронів CA3. Аксони пірамідних нейронів CA1 проходять через субікулум і утворюють зворотний еферентний зв'язок з енторинальною корою. Моносинаптичний ланцюг оминає зубчасту звивину та поле CA3, передаючи інформацію безпосередньо від енторинальної кори до пірамідних нейронів CA1 [72, 74, 88].

1.2 Структурно-функціональні зміни гіпокампа за умов впливу екзо- та ендогенних факторів

Гіпокамп дуже чутливий до пошкодження ішемією, метаболічними порушеннями, запаленням тканини мозку, фармакологічними впливами, кардіо-васкулярною патологією тощо. Пацієнти з цими захворюваннями часто мають зменшений гіпокамп і стикаються з більш вираженим зниженням когнітивних функцій порівняно зі здоровими особами. Крім того, атрофія гіпокампу є відомим показником, що свідчить про перехід від нормального

процесу старіння до розвитку когнітивних порушень та деменції. Судинні фактори ризику, такі як ожиріння, цукровий діабет і обструктивне апное уві сні, пов'язані зі зменшенням розміру гіпокампу та раннім розвитком розумових девіацій. Накопичення даних свідчить про те, що дисрегуляція нейрогенезу гіпокампа у дорослих може бути пов'язана зі зниженням когнітивних здібностей при неврологічних розладах і психологічними симптомами при психічних розладах [62, 71].

Пошкодження гіпокампу відбувається внаслідок різних нейродегенеративних захворювань, таких як Хвороба Альцгеймера. Патологічні зміни в гіпокампі, такі як утворення нейрофібрилярних клубків і амілоїдних бляшок, спричиняють деградацію синапсів у гіпокампі, що веде до прогресуючого втрати когнітивних функцій. Надмірне накопичення α -синуклеїну в гіпокампі також є характерною ознакою моделей хвороби Паркінсона у мишей, зокрема тих, що експресують мутантний α -синуклеїн. Цікаво, що ураження α -синуклеїном особливо виражене в області CA2 гіпокампу порівняно з іншими ділянками при цій хворобі [142, 199].

Гістологічні дослідження морфологічних змін гіпокампа на фоні змодельованої черепно-мозкової травми виявили збільшення кількості гіпохромних нейронів зі зменшенням розміру грудочок тигроїдної речовини Ніссля або її повним зникненням у значних ділянках нейроплазми. Спостерігали збільшення площі клітин гіпокампа, заокруглення перикаріонів, потовщення та втрата інтенсивності фарбування відростків, перицелюлярний та периваскулярний набряк. Ядра гіпохромних нейронів були збільшені та в частині клітин ексцентрично розміщені. Кровоносні капіляри мали гетерогенні просвіти та нерівномірне кровонаповнення, а також мав місце незначний периваскулярний набряк. Гістологічні дослідження також виявили значні порушення гемодинаміки в сенсомоторній зоні та полях гіпокампа CA1 при моделюванні черепно-мозкової травми. Порушення мікрогемодинаміки проявлялися у дилатації просвітів більшості капілярів та їх різкому повнокровні. Також спостерігалось збільшення периваскулярних просторів та

набряклість та дистрофічні зміни ендотеліоцитів судин мікроциркуляторного русла [167]. На фоні використання препаратів для загальної анестезії підвищується експресія білка Iba-1, маркера нейрозапалення у мікроглії, ростуть рівні TNF- α , IL-1 β та IL-6 в тканині гіпокампа [118].

Є низка досліджень, що відслідковують зв'язок появи змін у ЦНС на фоні патології інших органів та систем. В моделях індукованого коліту спостерігаються значимі зміни кори та гіпокампа, такі як патологія глімфатичного кліренсу, накопичення амілоїдних бляшок, втрата нейронів у корі головного мозку та гіпокампі, що проявлялось погіршенням просторової пам'яті та розпізнавання, активацією мікроглії та збільшення кількості A1-подібних астроцитів. [53, 85, 198]

Підвищення рівня маркерів астроглії, таких як GFAP і S100B, спостерігалось під час підгострої та хронічної фаз запалення. Експерименти на щурах показали виражену та оборотну запальну реакцію в гіпокампі, супроводжувану активацією мікроглії та підвищенням рівня TNF- α . Окрім того, відбувалась активація мітохондрій, пов'язана із запаленням., індукція нейрогенезу та зменшення тривалості S-фази мітозу клітин-попередників, що вказує на змінену кінетику клітинного циклу [74, 102, 187].

Порушення балансу кишкової мікрофлори змінює нейрональні функції, зменшує спонтанні постсинаптичні глутаматергічні струми, змінює інтеграцію дендритної сигналізації і знижує внутрішню збудливість нейронів гіпокампу, також може викликати мікрогліальний праймінг у зубчастій звивині, що пов'язано з гіперімунною відповіддю на стрес і порушенням нейрогенезу гіпокампа. Функціонально пошкодження мікробіоти кишечника призводить до погіршення навчання та пам'яті. Уведення пробіотиків позитивно впливає на поведінку, нейробіохімію та гістологію гіпокампу, зокрема, підвищує внутрішню збудливість пірамідних нейронів CA1 гіпокампа [83, 84].

У дослідженнях, що використовують моделі індукції коліту декстрансульфатом натрію, спостерігалось підвищення рівня інтерлейкіну-6

та регульованого росту онкогену- α в тканині гіпокампу. Це вказує на наявність змін в експресії генів у лімбічній системі, які виникають внаслідок порушень кишково-мозкової взаємодії під час коліту. Такі зміни можуть мати вирішальне значення для виникнення аномальних молекулярних та поведінкових реакцій на стрес у відповідь на цей захворювання [74]. Інше дослідження продемонструвало, що індукований хронічний коліт характеризувався нормальним рівнем нейрогенезу, але спостерігався дефіцитом міграції та інтеграції молодих нейронів у функціональну схему зубчастої звивини. При цьому індукований гострий коліт посилює інфільтрацію гіпокампу макрофагами та запальними мієлоїдними клітинами з периферії разом із підвищеним вивільненням прозапальних цитокінів. Ці висновки розкривають механізми когнітивної дисфункції та дисфункції настрою у пацієнтів із запаленням кишківника [155].

Артеріальна гіпертензія призводить до зменшення об'єму гіпокампа за рахунок атрофії його шарів, зниження нейрогенезу в полі CA1, падіння рівнів гіпокамपालного нейротрофічного фактора мозку, але при цьому не відбуваються зміни у щільності кровоносних судин і стан активації астроцитів і мікроглії. Як наслідок, артеріальна гіпертензія порушує пов'язану з гіпокампом довготривалу пам'ять, формування дендритів і нейрогенез, що може бути спричинено пригніченням сигнальних шляхів нейротрофічного фактора [32, 67, 170].

Широко досліджене питання негативного впливу термічної травми на структури ЦНС, зокрема, в гіпокампі відмічається зростання експресії прозапальних цитокінів IL-6 і TNF α , підвищення відносної експресії проапоптотичних (Bax) і зниження антиапоптотичних (Bcl-2) маркерів, порушення функціонування ГАМК-системи, збільшення щільності опіатних рецепторів та рецепторів мелатоніну обох типів (MT1 та MT2) [46, 92, 107].

Дослідження на тваринах також показали, спровокована пренатальна гіпоксія викликає моторний дефіцит у потомства, індуковане гіпоксією збільшення внутрішнього потоку кальцію в ядрах нейронів, дефіцит ГАМК,

погіршення короткочасної та довгострокової пам'яті, гальмуванню росту мозку у потомства, зменшує кількість нейронів і синаптичну щільність у гіпокампі, що також змінює вивільнення нейромедіаторів. Викликаний гіпоксією дефіцит ГАМК у подальшому збільшував сприйнятливість до судом, епілепсії, порушення міграційної сигналізації в гіпокампі, рухові порушення та пошкодження пам'яті у дорослих нащадків. Пренатальна гіпоксична енцефалопатія помітно зменшувала експресію синаптофізину як у CA1, так і в CA3 полів гіпокампу. Кількість клітин, що експресують нестин, білок розвитку, були знижені, тоді як експресія фактора росту ендотелію судин (VEGF) була посилена в субгранулярній зоні та спостерігався ангіогенез у CA1 і CA3 полях [137, 151].

У осіб, що страждають на апное нічного сну, яке є прикладом переривчастої гіпоксії, відзначається порушення передачі сигналів рецептора NMDA в гіпокампі, зниження синаптичної пластичності CA1 поля, втрата холінергічних проєкцій та нейронів голубої плями, що призводить до зниження когнітивних функцій, особливо, просторової пам'яті та високі рівні симптомів депресії. Це обумовлено ростом фактором, що індукується гіпоксією 1-альфа (HIF-1 α), який чинить безпосередній вплив, в також викликає вторинну нейрональну активацію. Гістологічно визначається витончення кортикального шару молекулярного шару зубчастої звивини та області CA1, а також зниження мієліну глибоких шарів енторінальної кори. Спостерігається зменшення товщини та втрата мієліну, причому нещодавні результати вказують на комбінацію збільшення та зменшення об'єму мієліну в різних субполях гіпокампу. Вважається, що ушкодження гіпокампа переривчастою гіпоксією є певною мірою оборотним [110, 124].

При використанні висококалорійної дієти зі збільшеним вмістом вуглеводів спостерігались ознаки астрогліозу та активації мікроглії у полях CA1, CA3 та зубчастій звивині щурів, зниження кількості перетинів у GFAP-позитивних астроцитах. Миші на дієтах з високим вмістом жиру продемонстрували дефіцит навчання та пам'яті, а також нейрохімічні та

електрофізіологічні зміни, сумісні з глутаматергічними порушеннями в гіпокампі. Посилення регуляції транспортерів глутамату GLT-1 (транспортер глутамату типу 1) і GLAST (транспортер глутамату астроцитів) було виявлено в області CA3 гіпокампу миші після дієти з високим вмістом жиру. У мишей зі стрептозоцин-індукованим цукровим діабетом апоптотичні клітини, кількість астроцитів і мітотична активність у діабетичній групі були значно збільшені порівняно з контролем. Діабет стимулює апоптоз і сприяє проліферації клітин в області CA1 гіпокампа, що може порушити його гомеостаз і функцію [30, 185]. На фоні цукрового діабету в тканині гіпокампа знижується захисні механізми оксидативному стресу, зниження активності супероксиддисмутази, каталази, ростуть рівні карбонільного білка, пошкодження ліпідів. Діабет викликав депресивну поведінку та окислювальний стрес у мозку піддослідних тварин [156].

Під час кетогенної дієти було виявлено тимчасове збільшення GFAP в області гіпокампу CA3, але не в CA1 або зубчастій звивині. Дієти з високим вмістом жиру змушують астроцити вентромедіального гіпоталамуса використовувати жирні кислоти для генерації кетонових тіл. Ці кетонові тіла, отримані з астроцитів, ймовірно, експортуються до нейронів, де вони виробляють надмірну кількість АТФ і активних форм кисню [116]. Ожиріння змінює протеом гіпокампа та порушує нейрогенез і когнітивні функції у дорослих щурів, а втрата ваги за допомогою кетогенної дієти покращує пізнання та впливає на метаболізм гіпокампу. Застосування кетогенної дієти значно підвищило рівень β -гідроксималяної кислоти в сироватці крові, поведінкові та моторні аномалії при індукованій демієлінізації. У гіпокампі на фоні кетогенної дієти в гіпокампі відбувається посилення експресії зрілих олігодендроцитів, що, як наслідок, зменшує поведінку, подібну до тривоги, тим самим збільшуючи пошукову поведінку мишей шляхом сприяння ремієлінізації [115, 116].

У зрілому мозку спостерігається різна кількість рецепторів до тиреоїдних гормонів, з найвищою щільністю в лімбічній системі. Гіпокамп,

основна структура лімбічної системи, дуже чутливий до концентрації гормонів щитовидної залози через високу експресію їхніх рецепторів. При гіпертиреозі в гіпокампі спостерігається двобічна атрофія, а об'єм сірої речовини негативно корелює з рівнем тиреоїдних гормонів у сироватці крові та тривалістю захворювання. Це супроводжується підвищеною експресією мРНК генів, пов'язаних з нейродегенерацією, зниженням рівнів антиоксидантних ферментів і підвищенням перекисного окислення ліпідів [55, 154, 199].

Дослідження показали, що гіпотиреоз призводить до загибелі нейронів у гіпокампі, порушує ріст аксонів і дендритів, а також заважає міграції клітин. Це може бути пов'язано з наявністю окисного стресу, стресу ендоплазматичного ретикулуму та активацією глутаматної ексайтотоксичності, опосередкованої рецептором N-метил-D-аспартату (NMDA). В умовах гіпотиреозу знижується експресія Na⁺/K⁺ АТФази та її активність у мембранах нейронів гіпокампу, що змінює потенціал спокою нейронів. Це призводить до активації NMDA-рецепторів, які сприяють надходженню іонів кальцію в цитоплазму нейронів. Підвищений рівень кальцію активує чутливі до нього кінази, викликаючи пошкодження мітохондрій і, зрештою, апоптоз. Зниження кількості та дозрівання зернистих клітин, разом із асинхронним дозріванням пірамідних клітин при знижених рівнях тиреоїдних гормонів, призводить до значних спотворень у взаємозв'язках між пірамідними та зернистими клітинами. Крім того, у пацієнтів із гіпотиреозом знижений церебральний кровотік до гіпокампу та інших структур, що відповідають за пам'ять, моторику, увагу та когнітивні функції [103, 184].

Залишається недослідженим питання морфологічних та біохімічних змін в гіпокампі на індукований канцерогенез у товстій кишці, не встановлені патогенетичні механізми змін тканини гіпокампу у відповідь на зміни, спричинені онкологічним процесом у органі шлунково-кишкового тракту.

1.3 Наноматеріали як перспективні агенти корекції змін при канцерогенезі

Вже багато років вивчається потенціал нанотехнологій для лікування станів, обумовлених екзогенними та ендогенними факторами, з використанням, зокрема, наночастинок металів. Наночастинки мають розмір від 1 до 100 нм та демонструють різні властивості залежно від їх розміру та функціональності поверхні та отримали широке використання у різних сферах, таких як косметика, електроніка, а також у діагностичних і терапевтичних медичних застосуваннях. При виборі методу лікування враховується терапевтичний потенціал обраного засобу та, що важливо, безпековий профіль. Наночастинки можуть розподілятися та накопичуватися в різних органах, таких як печінка, селезінка, легені та нирки. Деякі дослідження показують, що також можуть накопичуватися і в мозку, якщо вони досить малі (<10 нм) і/або гематоенцефалічний бар'єр не пошкоджений [135]. Кілька досліджень показали, що механізм токсичності наночастинок полягає в індукції запалення, дисфункції мітохондрій, загибелі клітин, спричиненій окисним стресом або безпосереднім контактом наночастинок з ядром та пошкодженням ДНК, що призводить до апоптозу. Каталітичні реакції, опосередковані наноматеріалами, використовуються для втручання в критичні для хвороби біомолекулярні процеси [101, 112, 129].

Гематоенцефалічний бар'єр є важливою захисною структурою центральної нервової системи, яка формується мікросудинною системою мозку. Його головна функція полягає в тому, щоб розмежувати кровоносну систему від позаклітинної рідини мозку, захищаючи нервові клітини від шкідливих та потенційно небезпечних речовин, що циркулюють у крові. Цей бар'єр є своєрідною мембраною, що контролює проникність молекул і зберігає сталість складу внутрішньомозкової рідини. Однією з найважливіших характеристик ГЕБ є його структура: ендотеліальні клітини мікросудин тісно з'єднані щільними контактами, які обмежують проходження молекул і

забезпечують високий електричний опір між клітинами. На відміну від інших тканин організму, де між клітинами можуть бути більші порожнини або фенестрації для легкого обміну речовин, ендотеліальні клітини в мозку практично не мають таких просторів. Це створює труднощі для проникнення лікувальних речовин у мозок і, відповідно, ускладнює терапію багатьох захворювань центральної нервової системи [182, 202].

Завдяки цим особливостям гематоенцефалічний бар'єр часто стає перешкодою для доставки медикаментів до головного мозку. Через щільність бар'єру багато терапевтичних молекул, зокрема більшість сучасних ліків, не можуть самостійно пройти через нього. Однак розвиток нанотехнологій відкрив нові перспективи для вирішення цієї проблеми. Наночастинки є особливо цікавим інструментом для неінвазивної доставки ліків у мозок, оскільки вони мають низку переваг порівняно з традиційними методами доставки медикаментів. Наночастинки мають здатність переносити різноманітні ліки, як гідрофобні, так і гідрофільні, завдяки тому, що можуть утримувати лікарські речовини в порожнинах або зв'язувати їх за допомогою адсорбції чи ковалентного зв'язку. Це дозволяє ефективно використовувати наночастинки для цілеспрямованої доставки ліків, підвищуючи їхню здатність проникати через гематоенцефалічний бар'єр і досягати безпосередньо клітин мозку [117].

Розробка та використання наноліків покращила профілі розчинності, біодоступності, стабільності, біорозподілу, але також знизило токсичність і підвищило терапевтичну ефективність лікування [120].

Наночастинки можуть виступати як транспортні молекули для переміщення активної речовини до органів-мішеней, так і самі бути терапевтичними агентами [157]. Наприклад, модифіковані наночастинки оксиду заліза магнетит (Fe_3O_4), маггеміт ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) і змішані ферити використовуються для магнітно-резонансної томографії, таргентної доставки ліків, білків, антитіл, нуклеїнових кислот, відновлення тканин і розділення біомолекул [50]. Частинок оксиду заліза посіли упевнене місце в методах

візуалізації через їхні унікальні оптичні властивості, які дозволяють їм діяти як біосенсори в живих клітинах [135]. Наночастинки ZnO мають переважні фотокаталітичні властивості в ультрафіолетовому світлі та можуть використовуватися для знищення раку [129].

Велика кількість досліджень присвячена вивченню різних аспектів використання наночастинок металів для лікування, діагностики та профілактики раку. Наноматеріали покращують результативність візуалізаційних методів досліджень пухлин, використовуються як сучасні засоби доставки протипухлинних агентів, мають вплив на імунні та метаболічні процеси організму на клітинному рівні [74, 75]. Дослідження показують терапевтичну цінність використання наночастинок вуглецю, цинку, срібла, золота та титану при меланомі. Поглинання магнітної енергії наночастинок забезпечує локалізоване нагрівання цільової клітини, що призводить до загибелі клітини, що можна ефективно використати проти атипівих клітин. Наноматеріали на основі вуглецю мають унікальну структурну морфологію, малі розміри, високе співвідношення площі поверхні до об'єму. Наночастинки оксиду заліза є біосумісними та нетоксичними, тому можуть бути використані для цільової гіпертермії, тому була розроблена ефективна форма наночастинок оксиду заліза, покритих аміносіланом, для лікування солідних пухлин головного мозку за допомогою гіпертермічної терапії [157, 196].

Наночастинки мезопористого кремнезему показують високу здатність транспортувати протипухлинні агенти до цільових сайтів організму, а також використовуються в комбінації з іншими наноматеріалами, що забезпечило високу здатність до тривалого вивільнення, значного поглинання клітинами, біосумісність і посилення сигналів флуоресценції для візуалізації ракових клітин. Крім того, наночастинки мезопористого кремнезему продемонстрували високу ефективність фототермічного перетворення в інфрачервоному діапазоні, що ефективно пригнічувало ріст пухлинних клітин за допомогою фототермічної терапії [98]. Ці наночастинки можуть

передаватись безпосередньо між макрофагами та гетеротипами клітин раку легенів, від імунних клітин до ракових клітин, сприяють синергічній імунній відповіді [129].

Впровадження нанотехнологій розширює можливості ефективної доставки терапевтичних агентів у змінені тканини. Використання наночастинок при лікуванні пухлин обумовлено, зокрема, тим, що останні мають негерметичні судини, що дозволяє наноматеріалам проникати в анаплазовану тканину, потрапляти в позаклітинний простір мікрооточення пухлини [135, 136]. Вивчення наночастинок в аспекті лікування раку ввело новий термін «тераностичні наночастинки», що об'єднує в собі подвійну функцію – наприклад, діагностика та терапія. Тераностичні наночастинки зазнали хімічних модифікацій та біокон'югацій, що дозволяє націлювати їх на місце пухлини, тривало вивільнятися, щоб накопичуватися та довше перебувати в атипових тканинах, долати бар'єри тіла, зокрема, гематоенцефалічний бар'єр. Лікувальна дія наночастинок найчастіше обумовлена трьома механізмами: магніто-гіпертерміотерапія, фотодинамічна терапія, фототермічна терапія [98].

Залучення наноматеріалів в терапію пухлин сприяє ефективній імунній відповіді на канцерогенез. Зокрема, вони переносять антиген до імунних клітин без будь-якої деградації ендogenousними ферментами, а також модулюють імуносупресивне мікрооточення пухлини у відповідь на протипухлинну імунотерапію [79, 145, 152].

Наночастинки золота наразі є одними з найбільш широко досліджених металевих наноматеріалів через їх можливе використання як векторів доставки, а також як діагностичних і терапевтичних агентів. Вони всебічно вивчаються як контрастні агенти, носії хіміотерапевтичних лікарських засобів, радіосенсибілізатори та фототермічні агенти, забезпечують кращий контроль відкладення енергії в пухлин, покращують візуалізацію пухлин *in vivo* для різних типів раку, може значно зменшити поточні дози ліків і хіміотерапії. [96, 177]. Але досі немає повного розуміння профілю токсичності, хоча, показано,

що наночастинки золота мають нижчу токсичність порівняно з іншими [48, 61]. Терапевтичний потенціал використання частинок золота у лікуванні раку все ще має низку невирішених проблем, включаючи притаманну неспецифічність, низьку ефективність фототермічного перетворення та обмеження проникнення світла збудження в тканини [54].

Є дані, що наночастинки гідроксипатиту кальцію вибірково пригнічують проліферацію ракових клітин. У моделі трансплантації клітин A549 раку легенів миші, лікування цими наночастинками показало майже 40 % пригнічення росту пухлини та не мало значних побічних ефектів [129]. Ряд досліджень продемонстрував, що наночастинки металів мають терапевтичний ефект на метастази. Вони впливають на ракові клітини, що проникли в лімфатичні вузли, пригнічують лімфатичні метастази *in vivo*, впливають на процес метастазування раку молочної залози, передміхурової залози, легень, остеосаркоми [86].

Розроблені методики використання наночастинок для націлювання на аутофагію при лікуванні раку. Наноносії можуть доставляти регулятори аутофагії разом з хімотерапевтичними засобами, що призводить до внутрішньоклітинного накопичення в ракових клітинах і синергічної терапії раку. Наночастинки золота та оксиду цинку викликають посилення опосередкованого окислювальним стресом апоптозу та аутофагії, зменшуючи прогресування раку. Крім того, використання наночастинок для модуляції аутофагії посилює протипухлинні ефекти цисплатину та гефітинібу під час хімотерапії. Використання наноматеріалів розглядається як один з механізмів боротьби з хіміорезистентністю пухлинних клітин. Але варто зазначити, що наночастинки на основі металів також негативно впливають на нормальні клітини, через що мають обмежене клінічне застосування [146, 166].

Наночастинки срібла називають терапевтичною системою «два в одному» через їх здатність доставляти цитотоксичні агенти до цільових тканин і одночасно виступати як внутрішніми цитотоксичними властивостями через реактивні іони срібла [105]. Але вони все одно виказують токсичні ефекти на

здорові тканини, зокрема, генотоксичні. В експерименті була виявлена здатність срібла індукувати хромосомні аберації *in vivo* шляхом пошкодження ультраструктур та посилення оксидативного стресу, радикали якого здатні пошкоджувати ДНК. Також наночастинки срібла порушують клітинні системи відновлення ДНК, що призводить до виснаження антиоксидантних молекул і пошкодження клітинної мембрани, крім того, взаємодія між наночастинками і ДНК може спричинити розрив або денатурацію ДНК і порушити механізми мітозу [158, 174]. Але при цьому наночастинки срібла демонструють протипухлинну активність, виступаючи як активний компонент дії, а саме при меланомі, раку голови та шиї, колоректальному раку спостерігалось значне зниження пухлинного росту, підвищення ефективності променевої терапії при гліомах та радіотерапії при колоректальному раку, гальмування росту пухлини за допомогою фототермічної терапії при раку простати, зменшення частоти легневих метастазів при експериментальних моделях раку [105].

Наночастинки оксиду церію досліджуються в якості носіїв ліків до головного мозку при ішемічних інсультах. Дослідження показали, що ці наночастинки мають чудову здатність поглинати вільні радикали, які утворюються в результаті окислювальних процесів у мікросудинних ендотеліальних клітинах головного мозку та нейронах гіпокампу після періоду киснево-глюкозної депривації та подальшої реоксигенації. Цей процес є критично важливим, оскільки накопичення вільних радикалів викликає значну шкоду клітинам, що може призвести до їхньої загибелі, а також спричинити серйозні порушення в роботі мітохондрій [114].

Застосування наночастинок меланіну демонструє властивості поглинання, хелатування металів, володіє електронною провідністю. В якості наноносія меланін може бути використаний для діагностичних методів візуалізації, контрольованого вивільнення ліків, застосування антиоксидантів тощо. Залежно від клітинної мішені, наноносії меланіну можуть бути ефективно функціоналізовані специфічними лігандами, уникаючи, таким

чином, основні обмеження фактично використовуваних носіїв: цитотоксичність, накопичення, біодеградація та час реакції [33].

Сучасні дослідження приділяють велику увагу використанню наночастинок у лікуванні онкологічних захворювань, зокрема, різноманітних металів. Наноматеріали на сьогодні — це перспективний напрямок, який дозволяє створювати більш точні, ефективні та менш травматичні методи терапії. Особливо цікавим є їх потенціал у впливі на патологічні процеси в гіпокампі під час розвитку канцерогенезу, який не є вивченим. Оскільки, попередні дослідження показали значні переваги застосування певних типів наночастинок в корекції різноманітних станів, стає можливим вивчити механізми, що лежать в основі комбінованого впливу різних наночастинок на зміни в гіпокампі на фоні канцерогенезу. Це дозволить покращити розуміння патогенезу впливу наноматеріалів на відновлення нейрональних функцій, що можуть бути порушені внаслідок канцерогенезу.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Постановка досліду та об'єкт дослідження

Експеримент був проведений з використанням 120 білих щурів-самців, що досягли статевої зрілості. Вага кожної тварини складала 185-210 г. Щурів утримували в умовах віварію Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України у спільному приміщенні. Температурний режим у приміщенні підтримувався на рівні 18-22 °С, а відносна вологість повітря — в межах 40-60 %. Для тварин забезпечувався вільний доступ до питної води, годування здійснювалось стандартним кормовим раціоном *ad libitum* відповідно до встановлених норм. Протягом усього експерименту постійно відслідковували загальний стан щурів, їхню вагу, а також рівень виживання. Летальність в групах тварин з індукованим канцерогенезом склала менше 4 %.

Планування та проведення усіх маніпуляцій дослідження на тваринах було виконано згідно правил та вимог «Європейської конвенції про захисту хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986), у відповідності до положень «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», що ухвалені Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), згідно Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження». Експеримент було ретельно перевірено Комісією з питань біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України на відповідність вимогам чинного законодавства (протокол № 85 від 01 квітня 2026 року). За результатами перевірки не було виявлено жодних порушень етичних стандартів у проведенні цього дослідження.

Піддослідні тварини методом випадкової вибірки були поділені на групи: I група сформована з інтактних тварин (15 щурів), що складала групу

контролю; II група – 80 тварин, у яких було індуковано аденокарциному товстої кишки *in situ* з використанням *N,N*-диметилгідразину; III група – щурі з індукованим канцерогенезом товстої кишки, які отримували композицію наноматеріалів Au/Ag/Fe з метою корекції патологічного ураження (25 тварин). Розподіл піддослідних тварин за групами та термінами виведення їх з експерименту представлено у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 – Розподіл експериментальних тварин по групах

Групи експериментальних тварин	Кількість тварин
1. Інтактні тварини (контрольна група)	15
2. Піддослідні щури з ДМГ-індукованою аденокарциномою товстої кишки <i>in situ</i>	80
3. Піддослідні тварини з ДМГ-індукованою аденокарциномою товстої кишки <i>in situ</i> , яким після завершення моделювання неопластичного ураження вводили композицію наночастинок металів Au/Ag/Fe	25
Всього:	120

Гістологічне дослідження показало наявність аденокарциноми товстої кишки *in situ* у всіх піддослідних щурів, що належали до II групи, через 30 тижнів після введення канцерогену ДМГ.

Аденокарциному товстої кишки *in situ* у лабораторних щурів моделювали шляхом введення тваринам *N,N*-диметилгідразину гідрохлориду (ДМГ, серія D161608, Sigma-Aldrich Sp. z o.o., Японія), який є канцерогеном та використовується у моделях експериментальної онкології через властивість відтворювати розвиток спорадичного колоректального раку (КРР), який зустрічається у людей. Для підготовки розчину ДМГ препарат розчиняли у 0,9 % розчині натрію хлориду у співвідношенні 1:100, що забезпечувало

необхідну концентрацію канцерогену. ДМГ вводили підшкірно у міжлопаткову ділянку кожної тварини з розрахунку 7,2 мг на кілограм маси тіла, що стосується активної речовини. Ін'єкції проводили один раз на тиждень протягом 30 тижнів, що забезпечувало тривалу експозицію до канцерогену, необхідну для розвитку аденокарциноми.

Для контролю та порівняння, тваринам контрольної групи також проводили підшкірні ін'єкції, використовуючи замість ДМГ 0,1 мл ізотонічного фізіологічного розчину на кожні 10 грамів маси тіла. Ін'єкції виконували в ту ж міжлопаткову ділянку і з такою ж частотою – один раз на тиждень, протягом 30 тижнів, з метою відтворення можливих стресових реакцій у тварин без введення канцерогену.

Для корекції патологічного процесу було використано розроблену Інститутом біологічної хімії ім. Ф. Д. Овчаренка НАН України композицію наночастинок металів Au/Ag/Fe. Водну дисперсію наночастинок срібла отримували шляхом відновлення нітрату срібла (AgNO_3) за допомогою таніну (дубильної кислоти) у присутності карбонату калію (K_2CO_3). Відновлення тетрахлораурату (III) кислоти ($\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) ($\geq 99,9\%$) на основі слідів металів Sigma-Aldrich, США) з використанням триосновного дегідрату цитрату натрію у присутності карбонату калію (K_2CO_3) дозволяло отримувати наночастинки золота. Наночастинки заліза синтезували шляхом відновлення хлориду заліза (III) за допомогою натрію боргідриду. Далі здійснювали механічне змішування водних дисперсій наночастинок срібла, золота та заліза.

Перед уведенням композиції піддослідним тваринам проводили оцінку профілю безпеки за допомогою кометного аналізу, МТТ-тесту, Allium-тесту для оцінки ступеня гено-, цитотоксичності та мутагенності відповідно. Імунотоксичність оцінювалась в тестах в *in vitro*.

Композиція наночастинок срібла, золота та заліза відповідає наступним характеристикам:

– розмір наночастинок Au – 30 нм, Ag – 30 нм, Fe – 40 нм;

- концентрації металів у 1 мл водного розчину складала для Au – 3,1 мкг, для Ag – 1,6 мг, для Fe – 0,1 мг;

Тварини III групи протягом 21 дня отримували водну дисперсію наночастинок Au/Ag/Fe, розведену стерильною дистильованою водою 1:10, внутрішньошлунково один раз на добу. Добова доза НЧ складала 0,842 мг срібла, 0,0526 мг заліза і 1,625 мікрограма золота на 1 кг маси тіла піддослідної тварини.

Усі маніпуляції (введення ДМГ, коригуючого середника, забір крові та зразків тканин для досліджень) проводились у спеціально відведеному приміщенні при температурі 18-20 °С у один і той самий час доби.

Тварини, яким було змодельовано аденокарциноматоз товстої кишки, виводились з експерименту кожні 30 днів протягом 30 тижнів з одночасним забором матеріалу для морфологічних, імуногістохімічних та біохімічних досліджень. Виведення щурів з досліду відбувалось з внутрішньоочеревинним використанням 10 % тіопенталу натрію (Arterium, Україна) в дозі 50мг/кг із подальшою декапітацією. Для оцінки морфологічних змін гіпокампа щурів отримані шматочки мозку занурювали у відповідні фіксатори залежно від подальшого методу дослідження. Паралельно у експериментальних тварин відбирали зразки крові для біохімічних досліджень.

2.2 Методи дослідження та їх обґрунтування

2.2.1 Морфологічні дослідження

Вивчення мікроскопічних та субмікроскопічних структур гіпокампа піддослідних щурів здійснювали із застосуванням загальноприйнятих гістологічних методик.

Для здійснення морфологічного дослідження зразки мозку відбирались в усіх лабораторних тварин з усіх експериментальних груп, включно з контролем та проводили попереднє зважування органів. Фрагменти тканин занурювали у 96% спирт та 10 % нейтральний розчин формаліну з метою

подальшої фіксації. При подальшій обробці використовували загальноприйняті методики та заливали у парафінові блоки, які нарізали на роторному мікромомі AMR-400 товщиною 4-5 мкм. Зрізи були забарвлені двома методами: гематоксилін-еозином та методом Ніссля із застосуванням толуїдинового синього [1]. Візуальна оцінка зрізів проводилась за допомогою мікроскопа MICROmed SEO SCAN та відеокамери Vision CCD Camera та системи для виведення зображень із гістологічних препаратів.

Шматочки мозку відпрепарувували для подальшого вивчення субмікроскопічних особливостей будови гіпокампа, поміщали їх у 2,5 % розчин глютаральдегіду, після цього здійснювали фіксацію 1 % розчином тетраокису осмію на фосфатному буфері, заливку робили у суміш епоксидної смоли з аралдитом відповідно до стандартної схеми [1]. Для електронної мікроскопії в електронному мікроскопі ПЕМ-125 К (Суми, Україна) виготовили ультратонкі зрізи на ультрамікромомі Ultratome LKB 4801 A (Bromma, Швеція), робили контрастування їх уранілацетатом, цитратом свинцю згідно методу Рейнольдса [1].

Морфометрію проводили у визначені терміни експерименту в препаратах забарвлених гематоксиліном- еозином, метиленовим синім, з використанням системи візуального аналізу гістологічних препаратів: світлового мікроскопа MICROmed SEO SCAN, відеокамери Vision CCD Camera з системою виводу гістологічних препаратів на екран комп'ютера. Для морфометричного дослідження використовували програми ВидеоТест-5,0, КААРА Imagi Base та табличного процесора Microsoft Excel на персональному комп'ютері. Додатково використовували програму ImageJ та STATISTICA 12.0. У зубчастій звивині та полях гіпокампа CA1, CA2, CA3 робили підрахунки інтактних нейронів та нейронів, у яких були зафіксовані наступні зміни: гіперхромні, гіпохромні, різко гіперхромні, різко гіперхромні. були вираховані співвідношення деструктивно змінених нейронів до незмінених (індекс альтерації).

Морфометрія є ключовим методом у морфологічних дослідженнях, що дозволяє детально й кількісно оцінити структурну організацію структур ЦНС, таких як гіпокамп, у фізіологічних умовах та при патології. Цей метод забезпечує можливість не лише вивчати нормальні показники морфологічних структур, але й виявляти особливості та динаміку розвитку адаптаційно-компенсаторних і деструктивно-дегенеративних процесів у головному мозку. Зокрема, морфометрія є ефективним інструментом для дослідження змін, спричинених ДМГ-індукованою аденокарциномою товстої кишки, а також для оцінки впливу різних терапевтичних агентів, таких як наночастинкова композиція золота, срібла і заліза (Au/Ag/Fe). Завдяки застосуванню цього методу можна не тільки виявити структурні аномалії, але й детально проаналізувати ефективність корекційних підходів, їхню здатність до запобігання патологічним змінам або зворотному розвитку деструктивних процесів у тканинах мозку.

На основі отриманих морфометричних параметрів було розраховано індекс альтерації (ІА) нейронів гіпокампа. Індекс альтерації представляє собою співвідношення кількості нормохромних нейронів до кількості деструктивно змінених нейронів та дозволяє оцінити ступінь ушкодження нейрональної тканини. Для інтерпретації отриманих значень індексу альтерації застосовували умовну градацію ступеня морфологічних змін нейронів. Показники від 0 – 0,2 свідчили про фізіологічну норму або незначні функціональні зміни. ІА в межах 0,2 – 0,5 є маркером легких структурних змін, компенсаторних реакцій або відповідає ранній стадії ушкодження. Значення в межах 0,5 – 1,0 демонструють помірні альтеративні зміни, порушення нейрональної гомеостазії та початок дегенеративних процесів. Перевищення індексу альтерації більше 1,0 свідчить про виражені деструктивні зміни, переважання патологічно змінених нейронів, високий ступінь ушкодження кори.

Також для оцінки ступеня морфологічної напруги та ушкодження нейронної популяції на основі співвідношення різних типів морфологічно

змінених нейроцитів розраховували морфологічний стрес-індекс нейронів (МСІН) за формулою:

$$\text{МСІН} = \frac{1 * N_{\text{гіпохромні}} + 2 * N_{\text{гіперхромні}} + 3 * N_{\text{різко гіпохромні}} + 4 * N_{\text{різко гіперхромні}}}{N_{\text{нормохромні}}}$$

Коефіцієнти (1–4) відображають зростання тяжкості морфологічних змін.

1. < 0,5-Низький рівень морфологічного стресу |
2. 0,5–1,0-Помірний стрес
3. 1,0–2,0-Виражений морфологічний стрес
4. > 2,0-Критичний стрес/нейродегенерація

Важливо зазначити, що для інтактної групи МСІН не дорівнює нулю, тому що поодинокі морфологічно змінені нейрони існують і в нормі.

Для вивчення нейрогліозу на фоні індукованого канцерогенезу тканину гіпокампа обробляли за таким протоколом: зразки тканини гіпокампа промивали у проточній воді протягом 3 годин при кімнатній температурі, після чого проводили поступову дегідратацію в спиртах різної концентрації (50%, 70%, 80%, 96%, 100%), спирт-хлороформі у співвідношенні 1:1 та чистому хлороформі протягом доби за кімнатної температури. Далі здійснювали інфільтрацію зразків сумішшю хлороформу та парафіну (1:1) протягом ночі при температурі 37 °С, а потім проводили заключення у чистий парафін (Sigma-Aldrich, США) при 56 °С протягом години. Фронтальні парафінові зрізи гіпокампа завтовшки 5 мкм отримували за допомогою санного мікротому МС-2 (Україна) та приклеювали на предметні стекла. Депарафінування зрізів виконували шляхом обробки хлороформом протягом 10 хвилин. Гістологічні зрізи товщиною 4 мкм обробляли первинними поліклональними антитілами до Iba-1 (IR524, Дако, Данія) та до GFAP (Invitrogen, США) для визначення мікроглії та астроглії відповідно, витримуючи їх при +4°С протягом 16 годин. Після інкубації зразки промивали та наносили вторинні антитіла проти кролячих антитіл (1:200; «Invitrogen», США), залишаючи їх на 2,5 години при кімнатній температурі. Дослідження

зрізів проводили за допомогою світлового мікроскопа «MICROmed SEO SCAN», а зображення фіксували за допомогою відеокамери «Vision CCD Camera». Подальший аналіз здійснювали в програмі ImageJ, де на основі масштабу, визначеного під час фотографування, розраховували площу мікрогліальних клітин, мічених антитілами до Iba-1.

2.2.2 Приготування тканинного гомогенату

У проведеному дослідженні застосовували 10% гомогенат мозкової тканини. Для його приготування відбирали 100 мг мозкової тканини та додавали 1 мл 0,9 % фізіологічного розчину, забезпечуючи співвідношення маси тканини до об'єму розчину 1:10. Кожен зразок піддавали гомогенізації за допомогою магнітного гомогенізатора Silent Crusher S, який дозволяє регулювати швидкість до 75 000 обертів на хвилину, що забезпечує ефективне подрібнення та змішування тканини для подальших експериментальних процедур. Подібні методики підготовки гомогенатів мозкової тканини широко використовуються в наукових дослідженнях, наприклад, для дослідження нейрохімічних змін при експериментальних моделях нейродегенеративних захворювань, вивчення впливу нових фармакологічних агентів на метаболічну активність нейронів, для аналізу оксидативного стресу при ішемічному ураженні головного мозку тощо.

2.2.3 Дослідження активності процесів вільнорадикального окиснення

В умовах канцерогенезу процеси вільнорадикального окиснення переважають над потужностями антиоксидантних захисних систем, що в свою чергу може сприяти прогресуванню неоплазії. Тому вважається доцільним визначення активності цих вільнорадикальних окислювальних процесів. Щоб оцінити вищезазначені параметри було обрано дослідження рівнів 8-ізопростанів (8-iso PGF₂α) в гомогенатах тканин та зразках крові. Використовували імуноферментний метод та діагностичний набір реагентів 8-

Isoprostane ELISA Kit # 516351 виробництва компанії Cayman Chemical (США).

2.2.4 Методи оцінки хронічної ендотоксемії

Ендогенна інтоксикація – це мультифакторний та складнопатогенетичний синдром, що характеризується накопиченням у біологічних рідинах і тканинах організму токсичних метаболітів ендогенного походження. Вона виникає внаслідок надмірного утворення або недостатньої елімінації продуктів нормального чи патологічно зміненого обміну речовин. Прогресування ендогенної інтоксикації зумовлює порушення взаємодії гомеостатичних механізмів, що спричиняє гострі або хронічні порушення функцій органів і систем організму.

В умовах канцерогенезу товстої кишки для оцінки вираженості ендогенної інтоксикації та впливу її на морфо-функціональний стан гіпокампа було обрано визначення наступних показників: еритроцитарний індекс інтоксикації, вміст середньомолекулярних пептидів, а також їх низько- та високомолекулярних фракцій.

Еритроцитарний індекс інтоксикації оцінюється шляхом визначення ступеня поглинання 0,025 % розчину метиленового синього еритроцитами, що демонструє ступінь проникності мембран клітин організму для токсичних метаболітів та розвиток синдрому ендотоксикозу. Для проведення аналізу спочатку у пробірку додавали 1 мл 3,8 % розчину цитрату натрію, після чого вносили 4 мл цільної крові. Суміш піддавали центрифугуванню при 3000 об/хв протягом 10 хв для відділення еритроцитів. Після видалення сироватки 1 мл еритроцитарної маси переносили у пробірку, що містила 3 мл 0,025 % розчину метиленового синього. Отриману суспензію ретельно перемішували та інкубували при кімнатній температурі протягом 10–12 хв. Після завершення інкубації зразок знову центрифугували за тих самих умов (3000 об/хв, 10 хв). Надосадкову рідину відбирали для подальшого вимірювання екстинкції при

довжині хвилі 630 нм за допомогою спектрофотометра Ulab 108UV, використовуючи як контрольну пробу фізіологічний розчин [109, 122].

Визначення середньомолекулярних пептидів (СМП) у сироватці крові здійснюється шляхом ідентифікації їх низькомолекулярних (СМП₁) та високомолекулярних (СМП₂) фракцій. Для цього потребується виділення розчинної фракції СМП для спектрофотометричного аналізу за допомогою спектрофотометра Ulab 108UV, вимірюючи оптичну щільність десятикратно розведеної надосадової рідини при 254 нм (СМП₁) і 280 нм (СМП₂) з використанням коефіцієнту середньомолекулярних пептидів ($K_{\text{СМП}}$), розрахований як відношення СМП₂ до СМП₁. Аналіз проводять шляхом додавання 4,5 мл 10 % трихлороцтової кислоти до 0,5 мл сироватки крові, після чого зразок центрифугують (3000 об/хв, 30 хв). Отриману фракцію розводять дистильованою водою (1:10) та визначають оптичну щільність при 254 і 280 нм. Результати виражаються у відносних одиницях, що відповідають значенням екстинкції [109].

2.2.6 Методи статистичного аналізу

Отримані дані обробляли та аналізували за допомогою t-критерію Стюдента. Також визначали середні значення (M), похибки середньої арифметичної (m), коефіцієнти варіації та середні квадратичні відхилення. Достовірними вважали дані, рівень значимості яких (p) був менший або дорівнював 0,05. Різницю між середніми значеннями вважали статистично значущою при рівні довірчої ймовірності альтернативної гіпотези не менше 95%. Обчислення робили у комп'ютерній програмі Microsoft Excel (USA), однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA за допомогою програми Originpro 7.5.

Таким чином, застосування різних методів дослідження дозволило детально вивчити морфологічні особливості структурної організації гіпокампа піддослідних тварин на мікроскопічному та субмікроскопічному рівнях, а також виявити структурні зміни в нейронах і компонентах

мікроциркуляторного русла. Морфометричний аналіз структурних елементів гіпокампа дав змогу визначити кількісні параметри специфічних змін цього відділу мозку, спричинених прогресуванням ДМГ-індукованої аденокарциноми товстої кишки *in situ*. Використовуючи класичні методики, було досліджено динаміку змін маркерів оксидативного стресу, функціонування ферментативних і неферментативних ланок антиоксидантної системи (АОС), а також показників ендогенної інтоксикації як за умов неопластичного ураження товстої кишки, так і під впливом коригуючої дії композиції НЧ Au/Ag/Fe.

РОЗДІЛ 3

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ СТРУКТУРНИХ КОМПОНЕНТІВ ГІПОКАМПА, ДИНАМІКА ЗМІН МАРКЕРІВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ТА ЕНДОТОКСЕМІЇ У ІНТАКТНИХ ТВАРИН ТА ЗА УМОВ ЗМОДЕЛЬОВАНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗУ

3.1 Мікроскопічна організація гіпокампа та стан маркерів оксидативного стресу і ендотоксемії у білих щурів інтактною групи

Морфологічна структура гіпокампа інтактних тварин відповідала типовій структурі ссавців. Власне гіпокамп поля СА (СА3, СА2, СА1) і функціонально асоційовані частини – зубчасту звивину і субікулум. В гіпокампі чітко виділяється кілька шарів, що відповідають різним рівням дендритного розгалуження: *alveus*, який містить в основному мієлінові аксони пірамідних нейронів; *stratum oriens*, де розташовані розгалужені базальні дендрити; пірамідний шар, в якому розташовані клітинні тіла пірамідних нейронів; *stratum radiatum*, куди тягнуться нерозгалужені апікальні дендрити; і *stratum moleculare-lacunosum*, що складається з претермінальних і кінцевих гілок апікальних дендритів. Зубчаста звивина складається з щільного шару зернистих клітин, аксони яких закінчуються великими синапсами на пірамідних нейронах області СА3 гіпокампа.

Зубчаста звивина має три шари. Найглибшим у фронтальних відділах є молекулярний (*stratum moleculare*), в якому в основному розташовані дендрити гранулярних клітин, потім зернистий шар (*stratum granulare*), а найвищим – багатоформний (*stratum multiforme*). Нейрони зернистого шару розташовані у 4-8 рядів клітин та щільно прилягають один до одного, невеликого розміру, овальні. Поліморфний шар складається з великих багатокутних клітин, нерівномірно розташованих між волокнистими структурами. В шарі присутні моховиті нейрони. Кошикові нейрони молекулярного шару контактують з кошиковими нейронами зернистого. У

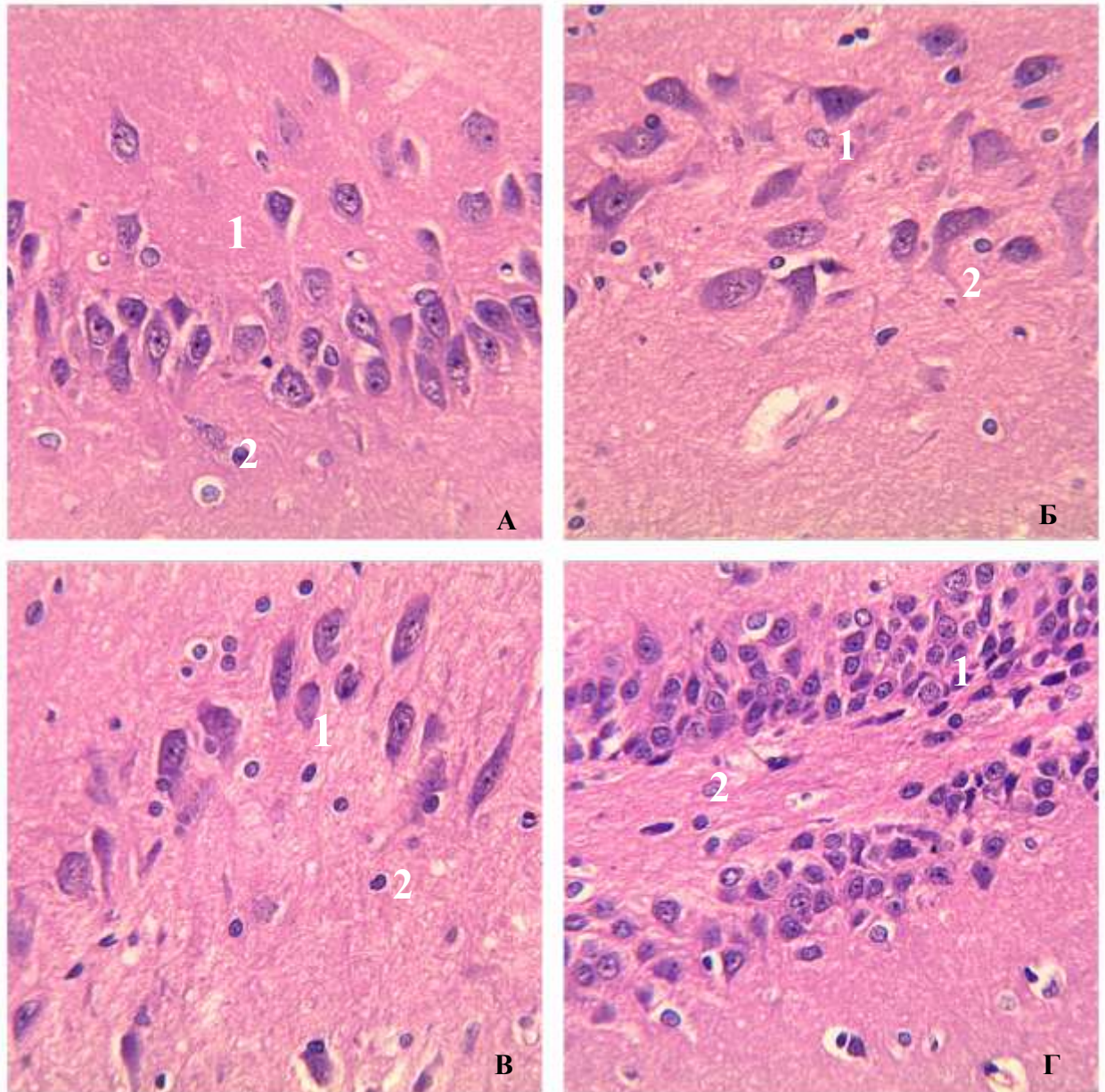
поліморфному шарі є п'ять типів нейронів: мохоподібні, мають пірамідальну або полігональну форму, веретеноподібні, дрібні поліморфні, зірчасті нейрони та клітини-канделябри. Усі ці нейрони є ГАМК-ергічними та здійснюють гальмівні впливи на пірамідні нейрони гіпокампу.

Мікросудинне русло гіпокампа інтактних тварин представлене гемокапілярами соматичного типу, що складаються з суцільного шару ендотеліоцитів. Базальна мембрана капілярів тонка, рівномірна, до неї щільно підходять відростки астроцитів. Просвіт судин вузький, присутні форменні елементи крові.

Під час гістологічного аналізу зрізів тканини гіпокампа було вивчено ультраструктурні особливості нейроцитів гіпокампа, загальна тенденція вигляду яких збігається у різних відділах органу. Поле СА1 характеризувались тонким і щільним пірамідним шаром, нейроцити в ньому дрібні або середніх розмірів, більш округлі, щільно розташовані, мають добре виражені апікальні дендрити. У СА2 полі гіпокампа пірамідний шар нейроцитів розташований менш щільно, нейроцити мають зазвичай більший розмір від поля СА1 і вони більш щільно розташовані. У полі СА3 пірамідні нейроци розташовані найменш щільно, але при цьому цей шар є найтовстішим. Нейроцити тут великого розміру за рахунок великої площі цитоплазми з добре розвиненими дендритами. У зубчастій звинині представлений інший за співвідношенням клітинний склад та структурна організація нейроцитів. Тут превалюють гранулярні нейрони, що є дрібнішими за пірамідні, мають компактні тіла і формують дуже щільний клітинний шар (рис. 3.1).

Цитоплазма нейроцитів мала середньоінтенсивне забарвлення, помірне розташування базофільних грудок. Центральні розташовані ядра характеризувались нормохромністю, правильною округлою формою, з переважанням еухроматину та наявністю чіткого ядерця. Були присутні нечисельні гіпер- та гіпохромні нейроцити. Цитоплазма гіперхромних клітин характеризувалась присутністю базофільних тілець Ніссля. Ядро округле, має рівні краї та інтенсивно забарвлювалось, ядерце диференціювалось слабо. Гіпохромні ж нейроцити містили слабо забарвлену нейроплазму та грудки

базофільної речовини, які переважно розміщувались у ділянці ядра. Ядро зберігало округлу правильну форму з чітко вираженим ядерцем. В гістологічній будові інтактних щурів також присутні невеликі округлі клітини глії – олігодентроцити.

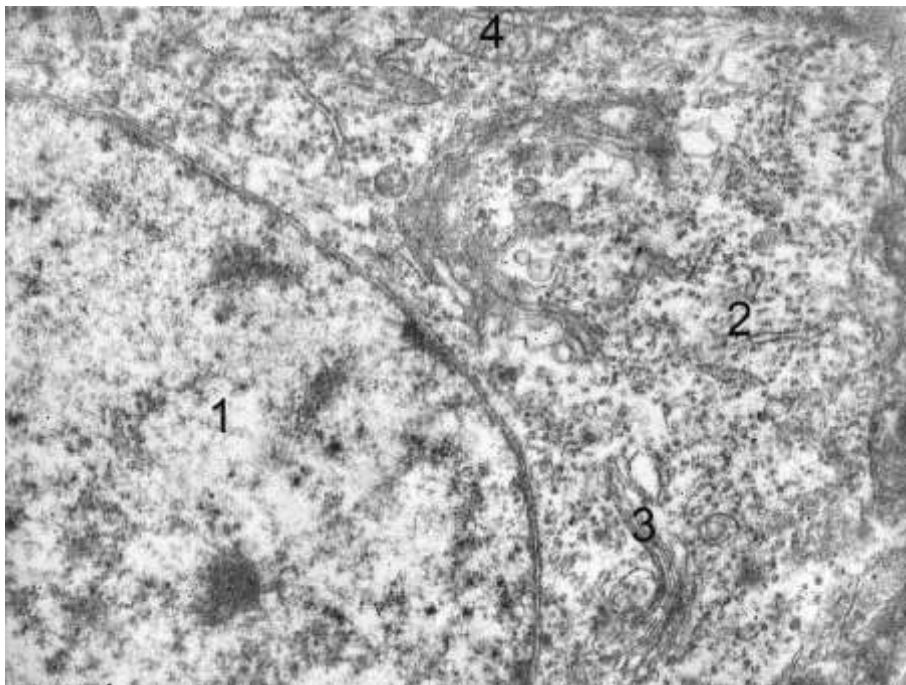


Умовні позначки: А – СА1 поле гіпокампа, Б – СА2 поле гіпокампа, В – СА3 поле гіпокампа, Г – зубчаста звина, 1 – нейрон, 2 – гліальна клітина.

Рисунок 3.1 – Організація полів гіпокампа та зубчастої звивини тварин контрольної групи в нормі. Забарвлення гематоксиліном-еозином. х 25

Проведене електронномікроскопічне вивчення нейронів поля СА1 гіпокампа у щурів інтактної групи показали, що переважають нормохромні

клітини, які розміщені досить щільно. Нейрони містили округле ядро з помірною електронною щільністю, чіткі мембрани каріолеми, нерозширений перинуклеарний простір, ядерні пори. В каріоплазмі переважав активний, оптично світлий еухроматин, визначалися досить великі електроннощільні ядерця. Нейроплазма була також помірної електронної щільності із чисельними рибосомами та добре розвиненими каналцями гранулярної ендоплазматичної сітки. Поблизу ядра визначалися цистерни і вакуолі комплексу Гольджі. Мітохондрії мали округло-овальну форму, чіткі мембрани, з добре контурованими кристами та низької електронної щільності матриксом (рис. 3.2).



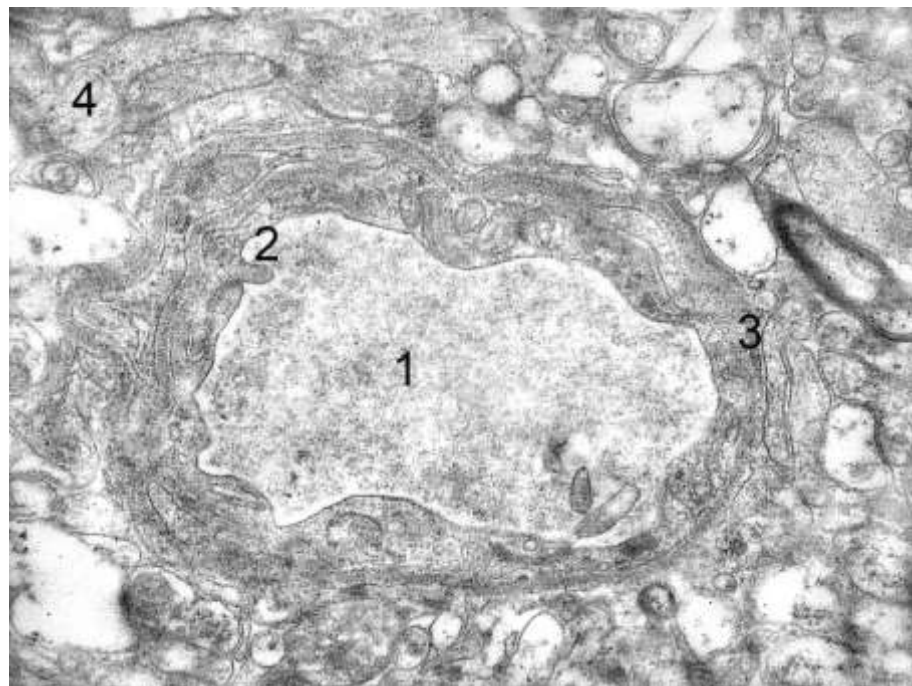
Умовні позначки: 1 – ядро, 2 – каналці гранулярної ендоплазматичної сітки, 3 – диктіосоми комплексу Гольджі, 4 – мітохондрія.

Рисунок 3.2 – Субмікроскопічний стан нейрона гіпокампа тварини інтактної групи. x 19 000

Субмікроскопічний стан нейронів поля CA2 гіпокампа близький до ультраструктури нейронів поля CA1. У полі CA3 нейрони більші за розмірами порівняно з полями CA1 і CA2, розміщені більш рихло. В їх нейроплазмі щільність органел вища. Ультраструктура нейронів зубчастої

звивини подібна до полів CA1 і CA2 тобто електронна щільність нейроплазми та щільність органел помірні.

Електронномікроскопічне вивчення гемокапілярів гіпокампа групи інтактних тварин показало, що вони були соматичного типу, складались з суцільного шару ендотеліальних клітин, що мали плоску форму, цитоплазматичні вирости з чисельними мікропіноцитозними міхурцями, везикулами та мікроворсинками люменальної поверхні клітин. Міжклітинні контакти збережені, чітко контуруються. Їх ядра мали сплюснену форму, в каріоплазмі превалював еухроматин, каріолема була рівною, без інвагінацій та з помірним, нерозширеним перинуклеарним простором. Базальна мембрана тонка, рівномірні, без розшарувань. До базальної мембрани судин щільно підходили відростки астроцитів. Капіляри відзначалися вузьким просвітом і наявністю формених елементів крові всередині (рис. 3.3).



Умовні позначки: 1 – просвіт капіляра, 2 – цитоплазма з мікроворсинками, 3 – базальна мембрана, 4 – нейропіль.

Рисунок 3.3 – Субмікроскопічна організація гемокапіляра гіпокампа тварини інтактної групи $\times 12000$

При морфометричному дослідженні виявлено, що кількість клітин у CA1

полі гіпокампа щурів групи контролю складала (4125 ± 186) клітин/мм², нормохромних нейрокитів з яких було 92,4 % $(3812 \pm 181,4)$ клітин/мм². Кількість гіпохромних нейрокитів налічувала $(241 \pm 10,1)$ клітин/мм², що становило 5,8% від загальної кількості клітин. Гіперхромні нейрони склали 1,7 % загальної кількості клітин та в абсолютному значенні склали $(72 \pm 2,3)$ клітин/мм². У СА2 полі гіпокампа групи контролю кількість нормохромних нейрокитів складала $(3286 \pm 156,2)$ клітин/мм², що становило 92,0 % серед інших нейрокитів. Кількість гіпохромних клітин була $(198 \pm 7,1)$ клітин/мм² та складала 5,6 % від загальної кількості клітин. Гіперхромні нейрони займали 2,4 % загальної кількості клітин і нараховували $(86 \pm 3,5)$ клітин/мм². Загальна кількість клітин СА2 поля складала (3570 ± 163) клітин/мм². У полі СА3 загальна кількість складала (1985 ± 94) клітин/мм², серед яких найбільшу частку займають нормохромні клітини – 88,4 % $((1754 \pm 85,6)$ клітин/мм²). Гіпохромні нейрокити були у кількості $(156 \pm 5,8)$ клітин/мм², що відповідало 7,9 % від усіх клітин, а гіперхромних – 3,8 % $((75 \pm 3,2)$ клітин/мм²). Найвища щільність клітин характерна для СА1, що пов'язано з компактнішим розташуванням пірамідних нейронів. СА3 щільність нижча через більший розмір нейронів і ширший пірамідний шар, тоді як СА2 займає проміжне положення, але часто демонструє показники, близькі до СА1 (табл. 3.1).

При вивченні клітинного складу зубчастої звивини інтактних щурів виявил, що їх загальна кількість складає $(5807 \pm 274,2)$ клітин/мм², серед них превалюють нормохромні нейрокити у кількості $(5485 \pm 265,1)$ клітин/мм², частка їх складає 94,5%. Гіпохромних клітин було $(264 \pm 12,8)$, а гіперхромний – $(58 \pm 2,8)$ клітин/мм². Таке співвідношення перебуває у межах фізіологічної норми (табл 3.2)

Середня площа нормохромного нейрокита поля СА1 тварин контрольної групи складала $(88,76 \pm 3,55)$ мкм², площа ядра такого нейрокита складала $(39,15 \pm 1,57)$ мкм², нейроплазми – $(49,61 \pm 1,98)$ мкм². Ядерно-цитоплазматичне співвідношення (ЯЦС) нормохромного нейрокита поля СА1 складала $0,789 \pm 0,032$.

Таблиця 3.1 – Кількісні показники та відсоткове співвідношення різних типів нейронів у полях гіпокампа тварин інтактної групи ($M \pm m$)

Типи нейронів	Поля гіпокампа					
	CA1		CA2		CA3	
	кількість на 1 мм ²	%	кількість на 1 мм ²	%	кількість на 1 мм ²	%
Нормохромні	3812 ± 181,4	92,4	3286 ± 156,2	92,0	1754 ± 85,6	88,4
Гіпохромні	241 ± 10,1	5,8	198 ± 7,1	5,6	156 ± 5,8	7,9
Гіперхромні	72 ± 2,3	1,7	86 ± 3,5	2,4	75 ± 3,2	3,8
Загальна кількість	4125 ± 186	100	3570 ± 163	100	1985 ± 94	100

Таблиця 3.2 – Кількісні показники та відсоткове співвідношення різних типів нейронів у зубчастій звивині гіпокампа тварин інтактної групи ($M \pm m$)

Типи нейронів	Зубчаста звивина	
	кількість на 1 мм ²	%
Нормохромні	5485 ± 265,1	94,5
Гіпохромні	264 ± 12,8	4,5
Гіперхромні	58 ± 2,8	1,0
Загальна кількість	5807 ± 274,2	100

Середня площа нормохромного нейрона поля CA2 інтактних тварин складала $(228,21 \pm 9,13)$ мкм², площа ядра такого нейрона складала $(81,54 \pm 3,26)$ мкм², нейроплазми – $(146,67 \pm 5,87)$ мкм². ЯЦС нормохромного нейрона поля CA2 складала $0,556 \pm 0,022$. Середня площа нормохромного нейрона поля CA3 інтактних тварин складала $(230,98 \pm 9,24)$ мкм², площа ядра такого нейрона складала $(83,24 \pm 3,33)$ мкм², нейроплазми – $(147,74 \pm 5,91)$ мкм². ЯЦС нормохромного нейрона поля CA3 складала $0,563 \pm 0,023$. При вивченні параметри в зубчастій звивині визначили, що у інтактних тварин середня площа нормохромного нейрона зубчастій звивини тварин контрольної групи складала $(59,73 \pm 2,99)$ мкм², площа ядра такого нейрона складала $(31,25 \pm 1,56)$ мкм², нейроплазми – $(28,48 \pm 1,42)$ мкм². Ядерно-цитоплазматичне співвідношення нормохромного нейрона зубчастій звивини складала $1,097 \pm 0,055$ (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Морфологічна характеристика нормохромних нейронів у полях гіпокампа та зубчастій звивині щурів при ДМГ-індукованому колоректальному канцерогенезі

Група	Параметр	Поля			Зубчаста звивина
		CA1	CA2	CA3	
1	2	3	4	5	6
Інтактна група	Середня площа нормохромного нейрона, мкм ²	88,76 ± 3,55	228,21 ± 9,13	230,98 ± 9,24	59,73 ± 2,99
	Середня площа ядра нормохромного нейрона, мкм ²	39,15 ± 1,57	81,54 ± 3,26	83,24 ± 3,33	31,25 ± 1,56
	Середня площа нейроплазми нормохромного нейрона, мкм ²	49,61 ± 1,98	146,67 ± 5,87	147,74 ± 5,91	28,48 ± 1,42
	ЯЦС нормохромного нейрона	0,789 ± 0,032	0,556 ± 0,022	0,563 ± 0,023	1,097 ± 0,055
1 місяць	Середня площа нормохромного нейрона, мкм ²	88,32 ± 3,53	227,98 ± 9,12	230,45 ± 9,22	59,25 ± 2,96
	Середня площа ядра нормохромного нейрона, мкм ²	38,89 ± 1,56	81,15 ± 3,25	83,01 ± 3,32	30,89 ± 1,54
	Середня площа нейроплазми нормохромного нейрона, мкм ²	49,43 ± 1,98	146,83 ± 5,87	147,44 ± 5,90	28,36 ± 1,42
	ЯЦС нормохромного нейрона	0,787 ± 0,031	0,553 ± 0,022	0,563 ± 0,023	1,089 ± 0,054
2 місяць	Середня площа нормохромного нейрона, мкм ²	87,76 ± 3,51	227,53 ± 9,10	230,01 ± 9,20	58,31 ± 2,92
	Середня площа ядра нормохромного нейрона, мкм ²	38,18 ± 1,53	80,95 ± 3,24	82,77 ± 3,31	29,74 ± 1,49
	Середня площа нейроплазми нормохромного нейрона, мкм ²	49,58 ± 1,98	146,58 ± 5,86	147,24 ± 5,89	28,57 ± 1,43
	ЯЦС нормохромного нейрона	0,770 ± 0,031	0,552 ± 0,022	0,563 ± 0,022	1,041 ± 0,052
3 місяць	Середня площа нормохромного нейрона, мкм ²	87,01 ± 3,48	227,45 ± 9,10	229,87 ± 9,19	57,82 ± 2,89
	Середня площа ядра нормохромного нейрона, мкм ²	37,84 ± 1,51	80,52 ± 3,22	82,18 ± 3,29	28,85 ± 1,44
	Середня площа нейроплазми нормохромного нейрона, мкм ²	49,17 ± 1,97	146,93 ± 5,88	147,69 ± 5,91	28,97 ± 1,45
	ЯЦС нормохромного нейрона	0,770 ± 0,031	0,548 ± 0,022	0,556 ± 0,022	0,996 ± 0,050

Продовження таблиці 3.3

1	2	3	4	5	6
4 місяць	Середня площа нормохромного нейрона, мкм ²	86,87 ± 3,47	226,35 ± 9,05	229,01 ± 9,16	57,37 ± 2,87
	Середня площа ядра нормохромного нейрона, мкм ²	37,72 ± 1,51	80,16 ± 3,21	81,85 ± 3,27	28,54 ± 1,43
	Середня площа нейроплазми нормохромного нейрона, мкм ²	49,15 ± 1,97	146,19 ± 5,85	147,16 ± 5,89	28,83 ± 1,44
	ЯЦС нормохромного нейрона	0,767 ± 0,031	0,548 ± 0,022	0,556 ± 0,022	0,990 ± 0,049
5 місяць	Середня площа нормохромного нейрона, мкм ²	86,45 ± 3,46	225,68 ± 9,03	228,48 ± 9,14	56,21 ± 2,81
	Середня площа ядра нормохромного нейрона, мкм ²	37,38 ± 1,50	79,76 ± 3,19	81,05 ± 3,24	27,25 ± 1,36
	Середня площа нейроплазми нормохромного нейрона, мкм ²	49,07 ± 1,96	145,92 ± 5,84	147,43 ± 5,90	28,96 ± 1,45
	ЯЦС нормохромного нейрона	0,762 ± 0,03	0,547 ± 0,02	0,550 ± 0,02	0,941 ± 0,047 *
6 місяць	Середня площа нормохромного нейрона, мкм ²	85,04 ± 3,40	224,71 ± 8,99	227,54 ± 9,10	55,98 ± 2,80
	Середня площа ядра нормохромного нейрона, мкм ²	36,65 ± 1,47	79,25 ± 3,17	80,55 ± 3,22	27,01 ± 1,35
	Середня площа нейроплазми нормохромного нейрона, мкм ²	48,39 ± 1,94	145,46 ± 5,82	146,99 ± 5,88	28,97 ± 1,45
	ЯЦС нормохромного нейрона	0,757 ± 0,030	0,545 ± 0,022	0,548 ± 0,022	0,932 ± 0,047 *
7 місяць	Середня площа нормохромного нейрона, мкм ²	83,65 ± 3,35	223,04 ± 8,92	226,23 ± 9,05	54,25 ± 2,71
	Середня площа ядра нормохромного нейрона, мкм ²	35,81 ± 1,43	78,45 ± 3,14	79,39 ± 3,18	25,19 ± 1,26
	Середня площа нейроплазми нормохромного нейрона, мкм ²	47,84 ± 1,91	144,59 ± 5,78	146,84 ± 5,87	29,06 ± 1,45
	ЯЦС нормохромного нейрона	0,749 ± 0,030	0,543 ± 0,022	0,541 ± 0,022	0,867 ± 0,043 ***

При оцінці площі гіперхромних нейронів у полі CA1 інтактних тварин отримано наступні дані: площа гіперхромного нейрона поля CA1 – $(75,25 \pm 3,76)$ мкм², площа ядра – $(28,94 \pm 1,45)$ мкм², а нейроплазми – $(46,31 \pm 2,32)$ мкм². ЯЦС гіперхромного нейрона поля CA1 становила $0,625 \pm 0,031$. Середня площа гіперхромного нейрона поля CA2 була $(187,93 \pm 9,40)$ мкм², площа ядра клітини – $(65,59 \pm 3,28)$ мкм², нейроплазми – $(122,34 \pm 6,12)$ мкм². ЯЦС гіперхромного нейрона поля CA2 складала $0,536 \pm 0,027$. Середня площа гіперхромного нейрона поля CA3 складала $(188,36 \pm 9,42)$ мкм², площа ядра такого нейрона складала $(65,92 \pm 3,30)$ мкм², нейроплазми – $(122,44 \pm 6,12)$ мкм². ЯЦС гіперхромного нейрона поля CA3 складала $0,538 \pm 0,027$. При оцінці площі гіперхромних нейронів у зубчастій звивині інтактних тварин отримано наступні дані: площа гіперхромного нейрона зубчастої звивини – $(40,75 \pm 2,04)$ мкм², площа ядра – $(21,63 \pm 1,08)$ мкм², а нейроплазми – $(19,12 \pm 0,96)$ мкм². ЯЦС гіперхромного нейрона зубчастої звивини становила $1,131 \pm 0,057$ (табл. 3.4). При морфометричній оцінці гіпохромних клітин полів гіпокампа середня площа гіпохромного нейрона поля CA1 складала $(146,48 \pm 7,32)$ мкм², площа ядра такого нейрона складала $(56,21 \pm 2,81)$ мкм², нейроплазми – $(90,27 \pm 4,51)$ мкм². ЯЦС гіпохромного нейрона поля CA1 складала $0,623 \pm 0,031$. Середня площа гіпохромного нейрона поля CA2 складала $(346,75 \pm 17,34)$ мкм², площа ядра такого нейрона складала $(112,29 \pm 5,61)$ мкм², нейроплазми – $(234,46 \pm 11,72)$ мкм². ЯЦС гіпохромного нейрона поля CA2 складала $0,479 \pm 0,024$. Середня площа гіпохромного нейрона поля CA3 складала $(348,23 \pm 17,41)$ мкм², площа ядра такого нейрона складала $(113,48 \pm 5,67)$ мкм², нейроплазми – $(234,75 \pm 11,74)$ мкм². ЯЦС гіпохромного нейрона поля CA3 складала $0,483 \pm 0,024$. При вивченні морфометричних параметрів гіпохромних нейронів зубчастої звивини у тварин інтактної групи визначили, що середня площа гіпохромного нейрона складає $(105,78 \pm 5,29)$ мкм², ядра – $(55,27 \pm 2,76)$ мкм², нейроплазми – $(50,51 \pm 2,53)$ мкм², а ЯЦС дорівнює $1,094 \pm 0,055$ (табл. 3.5).

Таблиця 3.4 – Морфологічна характеристика гіперхромних нейронів у полях гіпокампа та зубчастій звивині щурів при ДМГ-індукованому колоректальному канцерогенезі

Група	Параметр	Поля			Зубчаста звивина
		CA1	CA2	CA3	
1	2	3	4	5	6
Інтактна група	Середня площа гіперхромного нейрона, мкм ²	75,25 ± 3,76	187,93 ± 9,40	188,36 ± 9,42	40,75 ± 2,04
	Середня площа ядра гіперхромного нейрона, мкм ²	28,94 ± 1,45	65,59 ± 3,28	65,92 ± 3,30	21,63 ± 1,08
	Середня площа нейроплазми гіперхромного нейрона, мкм ²	46,31 ± 2,32	122,34 ± 6,12	122,44 ± 6,12	19,12 ± 0,96
	ЯЦС гіперхромного нейрона	0,625 ± 0,031	0,536 ± 0,027	0,538 ± 0,027	1,131 ± 0,057
1 місяць	Середня площа гіперхромного нейрона, мкм ²	74,83 ± 3,74	186,23 ± 9,31	187,91 ± 9,40	40,12 ± 2,01
	Середня площа ядра гіперхромного нейрона, мкм ²	28,26 ± 1,41	65,01 ± 3,25	65,28 ± 3,26	20,18 ± 1,01
	Середня площа нейроплазми гіперхромного нейрона, мкм ²	46,57 ± 2,33	121,22 ± 6,06	122,63 ± 6,13	19,94 ± 1,00
	ЯЦС гіперхромного нейрона	0,607 ± 0,030	0,536 ± 0,027	0,532 ± 0,027	1,012 ± 0,051
2 місяць	Середня площа гіперхромного нейрона, мкм ²	73,27 ± 3,66	185,25 ± 9,26	187,02 ± 9,35	39,85 ± 1,99
	Середня площа ядра гіперхромного нейрона, мкм ²	27,65 ± 1,38	63,83 ± 3,19	64,97 ± 3,25	19,25 ± 0,96
	Середня площа нейроплазми гіперхромного нейрона, мкм ²	45,62 ± 2,28	121,42 ± 6,07	122,05 ± 6,10	20,60 ± 1,03
	ЯЦС гіперхромного нейрона	0,606 ± 0,030	0,526 ± 0,026	0,532 ± 0,027	0,934 ± 0,047 *

Продовження таблиці 3.4

1	2	3	4	5	6
3 місяць	Середня площа гіперхромного нейрочита, мкм ²	72,89 ± 3,64	184,92 ± 9,25	186,75 ± 9,34	39,41 ± 1,97
	Середня площа ядра гіперхромного нейрочита, мкм ²	27,14 ± 1,36	63,28 ± 3,16	63,67 ± 3,18	18,98 ± 0,95
	Середня площа нейроплазми гіперхромного нейрочита, мкм ²	45,75 ± 2,29	121,64 ± 6,08	123,08 ± 6,15	20,43 ± 1,02
	ЯЦС гіперхромного нейрочита	0,593 ± 0,030	0,520 ± 0,026	0,517 ± 0,026	0,929 ± 0,046 *
4 місяць	Середня площа гіперхромного нейрочита, мкм ²	69,52 ± 3,48	182,43 ± 9,12	184,21 ± 9,21	38,25 ± 1,91
	Середня площа ядра гіперхромного нейрочита, мкм ²	25,51 ± 1,28	61,49 ± 3,07	62,38 ± 3,12	18,32 ± 0,92 *
	Середня площа нейроплазми гіперхромного нейрочита, мкм ²	44,01 ± 2,20	120,94 ± 6,05	121,83 ± 6,09	19,93 ± 1,00
	ЯЦС гіперхромного нейрочита	0,580 ± 0,029	0,508 ± 0,025	0,512 ± 0,026	0,919 ± 0,046 **
5 місяць	Середня площа гіперхромного нейрочита, мкм ²	66,35 ± 3,32	180,25 ± 9,01	182,17 ± 9,11	36,14 ± 1,81
	Середня площа ядра гіперхромного нейрочита, мкм ²	23,78 ± 1,19 **	60,12 ± 3,01	61,08 ± 3,05	17,05 ± 0,85 ***
	Середня площа нейроплазми гіперхромного нейрочита, мкм ²	42,57 ± 2,13	120,13 ± 6,01	121,09 ± 6,05	19,09 ± 0,95
	ЯЦС гіперхромного нейрочита	0,559 ± 0,028	0,500 ± 0,025	0,504 ± 0,025	0,893 ± 0,045 **

Продовження таблиці 3.4

1	2	3	4	5	6
6 місяць	Середня площа гіперхромного нейрочита, мкм ²	64,25 ± 3,21 *	177,38 ± 8,87	179,29 ± 8,96	34,85 ± 1,74 *
	Середня площа ядра гіперхромного нейрочита, мкм ²	21,87 ± 1,09 ***	58,92 ± 2,95	59,64 ± 2,98	16,28 ± 0,81 ***
	Середня площа нейроплазми гіперхромного нейрочита, мкм ²	42,38 ± 2,12	118,46 ± 5,92	119,65 ± 5,98	18,57 ± 0,93 *
	ЯЦС гіперхромного нейрочита	0,516 ± 0,026 **	0,497 ± 0,025	0,498 ± 0,025	0,877 ± 0,044 ***
7 місяць	Середня площа гіперхромного нейрочита, мкм ²	61,37 ± 3,07 **	175,49 ± 8,77	177,47 ± 8,87	33,34 ± 1,67 **
	Середня площа ядра гіперхромного нейрочита, мкм ²	19,85 ± 0,99 ***	58,01 ± 2,90	58,01 ± 2,90	15,04 ± 0,75 ***
	Середня площа нейроплазми гіперхромного нейрочита, мкм ²	41,52 ± 2,08	117,48 ± 5,87	119,46 ± 5,97	18,30 ± 0,92 *
	ЯЦС гіперхромного нейрочита	0,478 ± 0,024 ***	0,494 ± 0,025	0,486 ± 0,024	0,822 ± 0,041 ***

Таблиця 3.5 – Морфологічна характеристика гіпохромних нейронів у полях гіпокампа та зубчастій звивині щурів при ДМГ-індукованому колоректальному канцерогенезі

Група	Параметр	Поля			Зубчаста звивина
		CA1	CA2	CA3	
1	2	3	4	5	6
Інтактна група	Середня площа гіпохромного нейрона, мкм ²	146,48 ± 7,32	346,75 ± 17,34	348,23 ± 17,41	105,78 ± 5,29
	Середня площа ядра гіпохромного нейрона, мкм ²	56,21 ± 2,81	112,29 ± 5,61	113,48 ± 5,67	55,27 ± 2,76
	Середня площа нейроплазми гіпохромного нейрона, мкм ²	90,27 ± 4,51	234,46 ± 11,72	234,75 ± 11,74	50,51 ± 2,53
	ЯЦС гіпохромного нейрона	0,623 ± 0,031	0,479 ± 0,024	0,483 ± 0,024	1,094 ± 0,055
1 місяць	Середня площа гіпохромного нейрона, мкм ²	145,94 ± 7,30	346,02 ± 17,30	347,85 ± 17,39	105,31 ± 5,27
	Середня площа ядра гіпохромного нейрона, мкм ²	56,01 ± 2,80	111,90 ± 5,60	113,05 ± 5,65	54,96 ± 2,75
	Середня площа нейроплазми гіпохромного нейрона, мкм ²	89,93 ± 4,50	234,12 ± 11,71	234,80 ± 11,74	50,35 ± 2,52
	ЯЦС гіпохромного нейрона	0,623 ± 0,031	0,478 ± 0,024	0,481 ± 0,024	1,092 ± 0,055

Продовження таблиці 3.5

1	2	3	4	5	6
2 місяць	Середня площа гіпохромного нейрона, мкм ²	144,85 ± 7,24	345,31 ± 17,27	346,19 ± 17,31	104,29 ± 5,21
	Середня площа ядра гіпохромного нейрона, мкм ²	54,43 ± 2,72	110,86 ± 5,54	112,35 ± 5,62	53,75 ± 2,69
	Середня площа нейроплазми гіпохромного нейрона, мкм ²	90,42 ± 4,52	234,45 ± 11,72	233,84 ± 11,69	50,54 ± 2,53
	ЯЦС гіпохромного нейрона	0,602 ± 0,030	0,473 ± 0,024	0,480 ± 0,024	1,064 ± 0,053
3 місяць	Середня площа гіпохромного нейрона, мкм ²	142,49 ± 7,12	344,25 ± 17,21	345,73 ± 17,29	103,27 ± 5,16
	Середня площа ядра гіпохромного нейрона, мкм ²	53,16 ± 2,66	109,84 ± 5,49	112,01 ± 5,60	52,38 ± 2,62
	Середня площа нейроплазми гіпохромного нейрона, мкм ²	89,33 ± 4,47	234,41 ± 11,72	233,72 ± 11,69	50,89 ± 2,54
	ЯЦС гіпохромного нейрона	0,595 ± 0,030	0,469 ± 0,023	0,479 ± 0,024	1,029 ± 0,051
4 місяць	Середня площа гіпохромного нейрона, мкм ²	141,58 ± 7,08	343,54 ± 17,18	344,21 ± 17,21	102,05 ± 5,10
	Середня площа ядра гіпохромного нейрона, мкм ²	52,65 ± 2,63	109,02 ± 5,45	111,35 ± 5,57	51,47 ± 2,57
	Середня площа нейроплазми гіпохромного нейрона, мкм ²	88,93 ± 4,45	234,52 ± 11,73	232,86 ± 11,64	50,58 ± 2,53
	ЯЦС гіпохромного нейрона	0,592 ± 0,030	0,465 ± 0,023	0,478 ± 0,024	1,018 ± 0,051

Продовження таблиці 3.5

1	2	3	4	5	6
5 місяць	Середня площа гіпохромного нейрона, мкм ²	139,42 ± 6,97	341,34 ± 17,07	342,78 ± 17,14	100,28 ± 5,01
	Середня площа ядра гіпохромного нейрона, мкм ²	50,31 ± 2,52	107,38 ± 5,37	110,45 ± 5,52	50,21 ± 2,51
	Середня площа нейроплазми гіпохромного нейрона, мкм ²	89,11 ± 4,46	233,96 ± 11,70	232,33 ± 11,62	50,07 ± 2,50
	ЯЦС гіпохромного нейрона	0,565 ± 0,028	0,459 ± 0,023	0,475 ± 0,024	1,003 ± 0,050
6 місяць	Середня площа гіпохромного нейрона, мкм ²	136,35 ± 6,82	340,03 ± 17,00	340,94 ± 17,05	98,36 ± 4,92
	Середня площа ядра гіпохромного нейрона, мкм ²	48,95 ± 2,45	106,25 ± 5,31	109,18 ± 5,46	48,65 ± 2,43
	Середня площа нейроплазми гіпохромного нейрона, мкм ²	87,40 ± 4,37	233,78 ± 11,69	231,76 ± 11,59	49,71 ± 2,49
	ЯЦС гіпохромного нейрона	0,560 ± 0,028	0,454 ± 0,023	0,471 ± 0,024	0,979 ± 0,049
7 місяць	Середня площа гіпохромного нейрона, мкм ²	134,84 ± 6,74	337,28 ± 16,86	335,21 ± 16,76	97,19 ± 4,86
	Середня площа ядра гіпохромного нейрона, мкм ²	47,27 ± 2,36 *	104,19 ± 5,21	107,23 ± 5,36	47,87 ± 2,39 *
	Середня площа нейроплазми гіпохромного нейрона, мкм ²	87,57 ± 4,38	233,09 ± 11,65	227,98 ± 11,40	49,32 ± 2,47
	ЯЦС гіпохромного нейрона	0,540 ± 0,027 *	0,447 ± 0,022	0,470 ± 0,024	0,971 ± 0,049

Підраховавши кількість нормохромних, гіпер- та гіпохромних клітин гіпокампа щурів контрольної групи було вираховано індекс їх альтерації, що становив для поля CA1 $0,0821 \pm 0,0039$, для поля CA2 – $0,0864 \pm 0,0041$, CA3 – $0,1317 \pm 0,0063$. Морфологічний стрес-індекс нейронів (МСІН) у полях гіпокампа щурів групи контролю складав у CA1 полі $0,101 \pm 0,005$, у CA2 полі – $0,113 \pm 0,006$, у CA3 полі – $0,174 \pm 0,009$. У зубчастій звивині ІА складає $0,0587 \pm 0,0028$, а МСІН – $0,0693 \pm 0,0032$, що відповідає фізіологічній нормі (табл. 3.6).

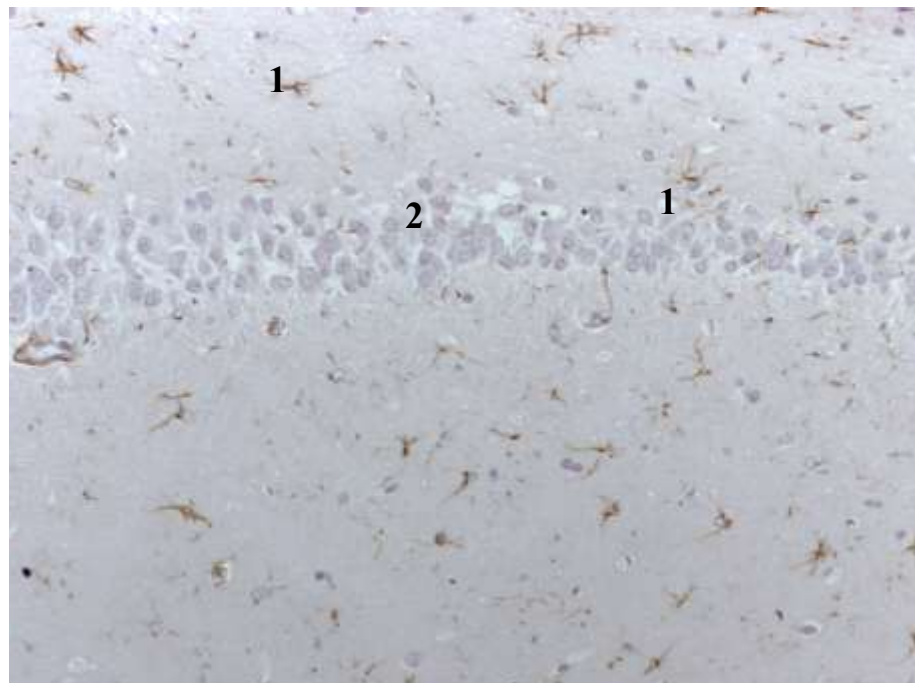
Таблиця 3.6 – Індекс альтерації та МСІН нейроцитів у полях гіпокампа та зубчастій звивині щурів контрольної групи

Група тварин	CA1	CA2	CA3	Зубчаста звивина
ІА	$0,0821 \pm 0,0039$	$0,0864 \pm 0,0041$	$0,1317 \pm 0,0063$	$0,0587 \pm 0,0028$
МСІН	$0,101 \pm 0,005$	$0,113 \pm 0,006$	$0,174 \pm 0,009$	$0,0693 \pm 0,0032$

Нейроглія представляє собою багатофункціональні клітини, що заповнюють проміжок між нейронами та допомагають їм у сигналюванні, забезпечують нервову пластичність, імунний захист та здійснюють метаболічну та трофічну підтримку нейронів. Окремо зазначається роль глії у нейрогенезі, бо окремі ділянки гіпокампа, а саме зубчаста звивина, здатні до проліферації нейрональних стовбурових клітин. Оскільки гіпокампу приписують одну з ключових ролей у забезпеченні синаптичної пластичності, його гліальні клітини також стають мішенню для вивчення структурних змін в умовах ДМГ-індукованого канцерогенезу на різних рівнях. Порушення регуляції гліальної сигналізації може призводити до когнітивних порушень та нейродегенерації. Крім того, добре відомо, що патофізіологічні умови можуть призводити до сильних змін морфології як астроцитів, так і мікроглії, тому вивчення їх змін в умовах індукції аденокарциноми кишки у тварин набуває

важливого значення для розуміння когнітивних порушень у хворих на злоякісні пухлини.

У експерименті досліджували стан астрогліальних клітин на різних етапах ДМГ-індукованого канцерогенезу та за умов корекції композицією наноматеріалів Au/Ag/Fe. В тканині гіпокампа містяться протоплазматичні астроцити, що забезпечують взаємодію з нейронами на рівні синапсів. У тварин контрольної групи астроцити мали зірчасту морфологію за рахунок великої кількості тонких відростків, що часто описується як візуальна картина «чагарника» (рис. 3.4). Ці віростки забезпечують численні контакти з іншими астроцитами та обумовлюють явище двосторонньої сигналізації. Астроцитам тварин групи контролю було притаманне широке розгалуження з формуванням так званого «гліапілю». Перикаріон астроцитів правильної форми, ядро округле, розташоване по центру клітини зі слабо контурованим ядерцем. В ядрі переважає еухроматин.



Умовні позначки: 1 – GFAP-позитивні астроцити гіпокампа, 2 – нейрони гіпокампа.

Рисунок 3.4 – Стан астрогліальних клітин гіпокампа тварин інтактної групи. x 20

На ультраструктурному рівні астроцити контрольної групи мали численні мітохондрії з чіткими кристами, добре розвинену ендоплазматичну сітку та апарат Гольджі. В цитоплазмі рівномірно розташовані гранули глікогену, особливо, у відростках астроцитів. У щурів групи контролю без індукованого канцерогенезу середня кількість GFAP-позитивних астроцитів у зубчастій звивині складала $150,4 \pm 8,1$ на 1 мм^2 , у полі CA1 – $(120,3 \pm 6,12)$ клітин/ мм^2 ; у CA2 – $(70,01 \pm 3,63)$ клітин/ мм^2 ; у CA3 – $(110,12 \pm 7,1)$ клітин/ мм^2 (табл. 3.7).

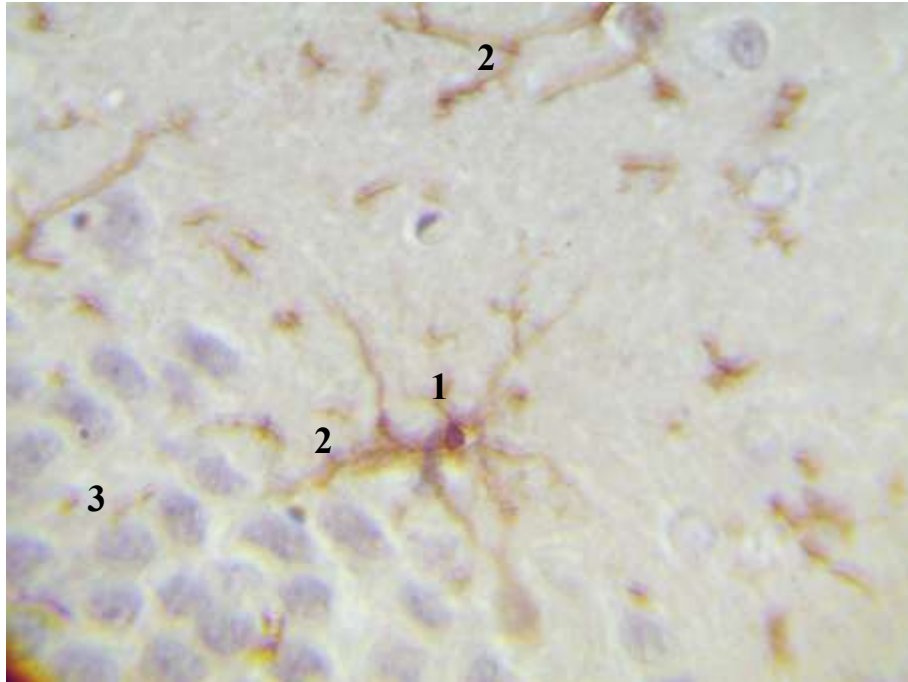
Таблиця 3.7 – Кількість GFAP-позитивних астроцитів у полях гіпокампа та зубчастій звивині інтактних тварин

Група щурів	Зубчаста звивина	Поля гіпокампа		
		CA1	CA2	CA3
	Кількість астроцитів на 1 мм^2	Кількість астроцитів на 1 мм^2	Кількість астроцитів на 1 мм^2	Кількість астроцитів на 1 мм^2
Інтактна група	$150,4 \pm 8,1$	$120,3 \pm 6,12$	$70,01 \pm 3,63$	$110,12 \pm 7,1$

Мікрогліальні клітини ідентифікували за допомогою маркера Iba-1 і у гіпокампі та зубчастій звивині щурів групи контролю вони мали рівномірні тіла, невеликі нормохромні ядра та тонкі слабо розгалужені відростки, від яких відходять більш тонкі відгалуження, формують розріджену мережу навколо нейропілю. Це відповідає вигляду інтактних мікрогліоцитів (рис. 3.5).

На електронномікроскопічному рівні мікрогліоцити мають овальне ядро з переважанням гетерохроматину, оскільки в нормі мікроглія знаходиться у стані спокою або «resting». Мітохондрії цих клітин поодинокі з чіткими кристами, рівномірно розташовані в цитоплазмі. Ендоплазматична сітка слабкорозвинута, кількість рибосом невелика, що відображає низьку синтетичну активність клітини. При цьому наявна велика кількість лізосом,

що свідчить про фагоцитарну функцію таких клітин. Плазматична мембрана має чіткі контури, без ознак деструкції. Відростки мікроглії тонкі, містять актинові філаменти, що забезпечують їх рухливість. У відростках інколи виявляються дрібні везикули та елементи цитоскелета.



Умовні позначки: 1 – Iba1-позитивні мікрогліоцити гіпокампа, 2 – мережа відростків клітини мікроглії, 3 – нейрони гіпокампа

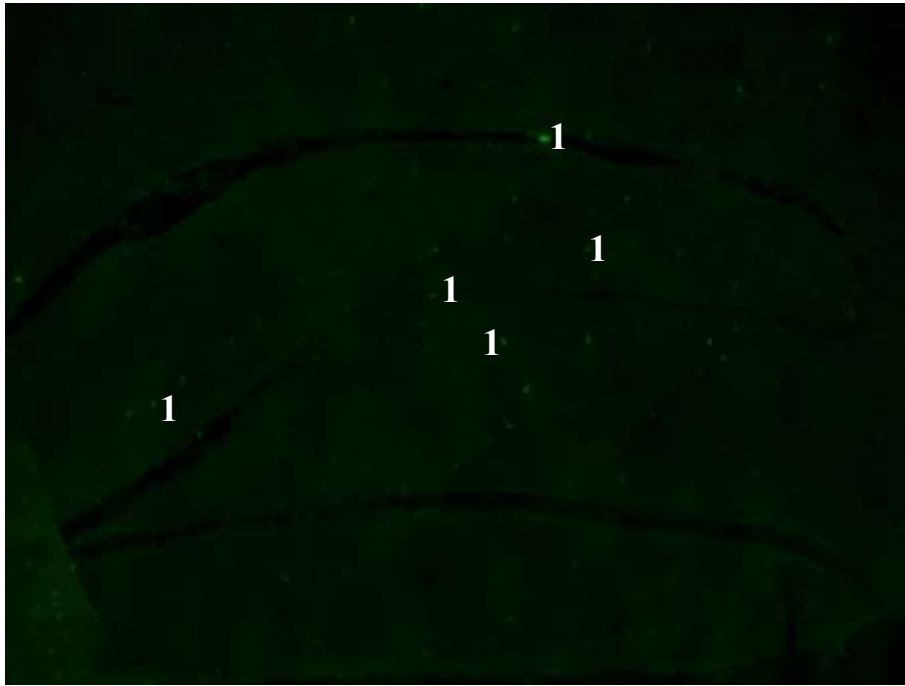
Рисунок 3.5 – Стан мікрогліоцитів гіпокампа тварин інтактної групи. x 40

Середня кількість Iba-1-позитивних мікрогліоцитів у зубчастій звивині інтактних щурів складала $(110,0 \pm 7,0)$ клітин/мм², у полі CA1 – $(120,3 \pm 6,1)$ клітин/мм²; у CA2 – $(70,0 \pm 3,6)$ клітин/мм²; у CA3 – $(110,1 \pm 7,1)$ клітин/мм² (рис. 3.6 і табл. 3.8).

Отримані результати гістологічного та морфометричного досліджень гіпокампа інтактний щурів слугують референтними показниками для подальшого порівняння з тими змінами, що виникають у тканині гіпокампа на фоні ДМГ-індукованої аденокарциноми товстої кишки.

Оцінка окисного стресу та маркерів ендогенної ендотоксемії використовується для визначення динаміки розвитку неопластичного процесу та

встановлення взаємозв'язку між прогресією пухлини, порушенням кишкового бар'єру та стану мікробіоти. У тварин контрольної групи показники маркерів оксидативного стресу та ендотоксемії знаходяться в межах фізіологічної норми. Показник 8-ізопростанів у сироватці крові складав $(31,76 \pm 1,88)$ пг/мл, а у тканини гіпокампа – $(28,49 \pm 1,33)$ пг/мл (табл. 3.9).



Умовні позначки: 1 – Iba1-позитивні мікрогліоцити гіпокампа

Рисунок 3.6 – Слабка вираженість активації Iba1-позитивної мікроглії гіпокампа інтактного щура. Конфокальна мікроскопія. x 10

Таблиця 3.8 – Кількість Iba-1-позитивних мікрогліоцитів у полях гіпокампа та зубчастій звивині щурів групи контролю.

Група щурів	Зубчаста звивина	Поля гіпокампа		
		CA1	CA2	CA3
	Кількість мікрогліоцитів на 1 мм ²	Кількість мікрогліоцитів на 1 мм ²	Кількість мікрогліоцитів на 1 мм ²	Кількість мікрогліоцитів на 1 мм ²
Інтактна група	$110,0 \pm 7,0$	$120,3 \pm 6,1$	$70,0 \pm 3,6$	$110,1 \pm 7,1$

Таблиця 3.9 – Рівні 8-ізопростанів білих щурів в нормі
($M \pm m$)

Група тварин	Показник у сироватці крові 8-ізопростани, пг/мл	Показник у тканині гіпокампа 8-ізопростани, пг/мл
Контроль	$31,76 \pm 1,88$	$28,49 \pm 1,33$

Показники ЕП складали ($39,6 \pm 1,12$) %, СМП₁ – ($0,51 \pm 0,02$) ум. од., СМП₂ – ($0,49 \pm 0,03$) ум. од., а $K_{\text{СМП}} = 0,94 \pm 0,03$ (табл. 3.10)

Таблиця 3.10 – Показники ендогенної інтоксикації білих щурів в нормі
($M \pm m$)

Показник	Контрольна група
ЕП, %	$39,6 \pm 1,12$
СМП ₁ , ум. од.	$0,51 \pm 0,02$
СМП ₂ , ум. од.	$0,49 \pm 0,03$
$K_{\text{СМП}}$	$0,94 \pm 0,03$

3.2 Гістологічні, морфометричні та субмікроскопічні зміни гіпокампа тварин на різних етапах канцерогенезу

Моделювання тваринам аденокарциноми *in situ* товстої кишки шляхом підшкірного введення ДМГ проводили протягом 30 тижнів. Для наочності подання результатів збір матеріалу був розділений на 7 етапів, таким чином, щурів з експерименту виводили кожні 30 днів.

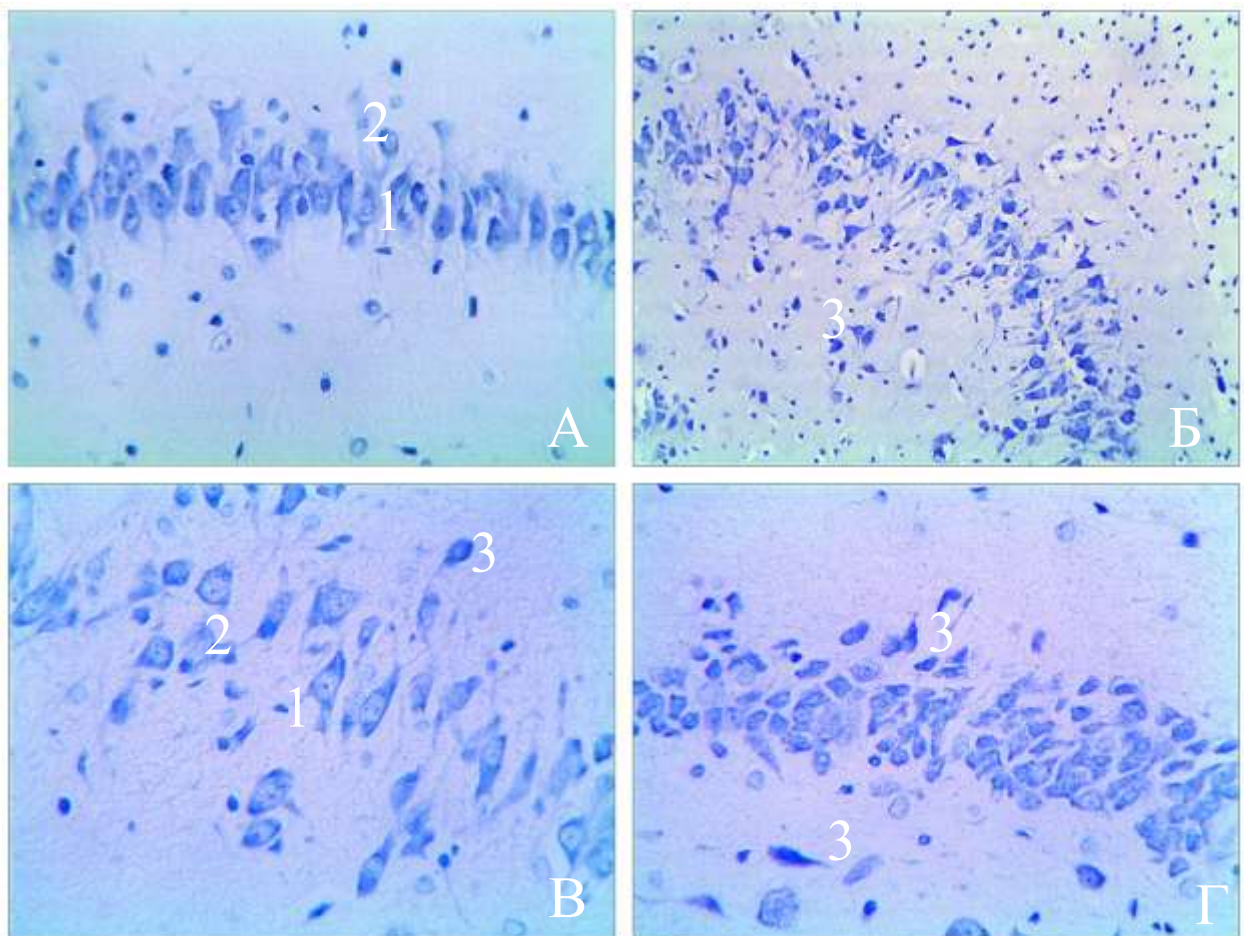
Після 1 місяця від початку дії канцерогену структурна організація полів гіпокампа та зубчастої звивини зберігалась. Чітко візуалізувались пірамідні клітини. В усіх полях гіпокампа та в зубчастій звивині основну масу клітин складали нормохромні нейроцити, у яких помірно забарвлювалась цитоплазма та ядро. Ядро розміщене центрально, велике, округле, з центрально

розташованим чітким ядерцем. У цитоплазмі рівномірно розташована базофільна субстанція Ніссля, яка помірно реагує з барвником. У структурі органу визначали поодинокі гіпохромні та гіперхромні нейроцити. Нейроплазма гіпохромних клітин них світла, мала невелику кількість базофільної речовини у вигляді включень, розташованих рівномірно. Ядро таких клітин світле, округле, з чітким контуром, розташоване по центру клітини. Цитоплазма гіперхромних клітин містить велику кількість субстанції Ніссля, чіткі контури та центрально розташоване ядро. Ядро темне, нечітке, має одне невелике ядерце. Нейроглія гіпокампа через 1 місяць від початку експерименту зберігає свою будову, без ознак нейрозапалення. Олігодендроцити мали овальну компакту форму, короткі та тонкі цитоплазматичні відростки, округлі чіткі гіперхромні ядра. Гіперхромія ядер обумовлювалась великою кількістю гетерохроматину (рис. 3.7).

Гемокапіляри ж мали нормальну будову, але просвіт судин був помірно звужений, заповнений форменими елементами крові. Периваскулярний простір був помірно розширений, без патологічних змін. Ендотеліоцити мікросудин зберігали правильну форму, базальна мембрана однорізна, без потовщень. Поодинокі ендотеліоцити мали ознаки перицелюлярного набряку, але не мали виражених дегенеративних змін. Ядра ендотеліоцитів округлі, правильної форми. На вигляд вони світлі, рівномірно забарвлені, з переважним вмістом еухроматину.

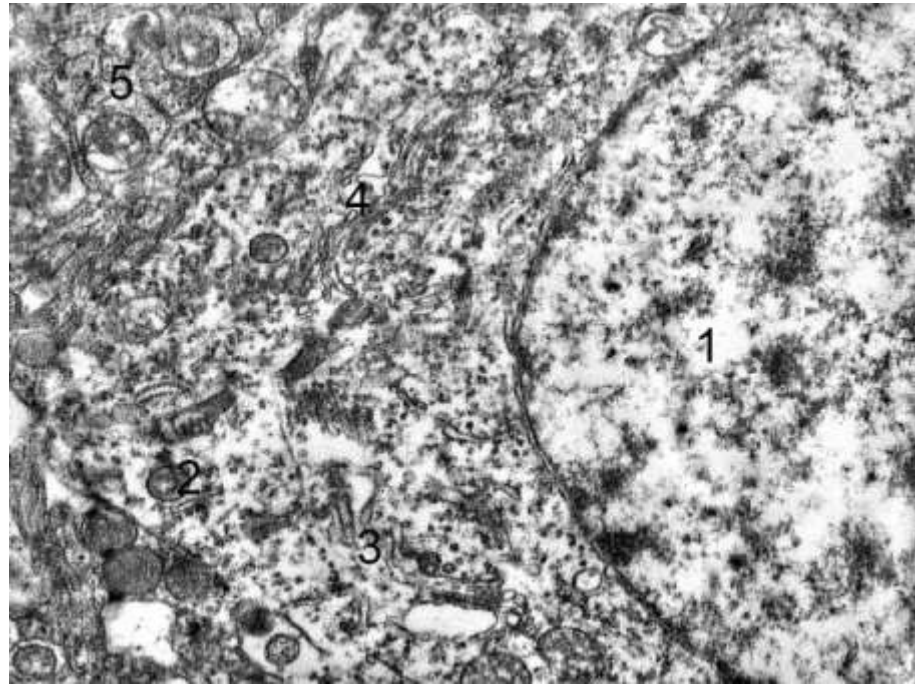
Електронномікроскопічно визначено, що нейроцити гіпокампа через 30 діб від моделювання аденокарциноми товстої кишки були переважно нормохромними, донак виявлялися поодинокі гіперхромні із електроннощільною нейро- та каріоплазмою та гіпохромні або “світлі” з нейроплазмою низької електронної щільності. Нормохромні нейроцити мали незначні зміни пристосувального характеру. Переважали нормохромні з округлими ядрами, чіткими мембранами каріолеми, в каріоплазмі переважав еухроматин та виявлялися невеликі грудки гетерохроматину. Ядерця мали

підвищену осміюфілію та містили фібрилярний компонент. В нейроплазмі містилися добре виражені, незначно розширені каналці гранулярної ендоплазматичної сітки, поблизу ядра диктіосоми комплексу Гольджі. Мітохондрії невеликі, округлі із збереженими кристами та помірної електронної щільності матриксом. Рибосоми в нейроплазмі чисельні згруповані в розетки (рис. 3.8).



Умовні позначки: А – СА1 поле гіпокампа, Б – СА2 поле гіпокампа, В – СА3 поле гіпокампа, Г – зубчаста звивина, 1 – нормохромний нейрон, 2 – гіпохромний нейрон, 3 – гіперхромний нейрон

Рисунок 3.7 – Стан полів гіпокампа та зубчастої звивини у щурів через 1 місяць після індукції канцерогенезу. Забарвлення за методом Ніссля.

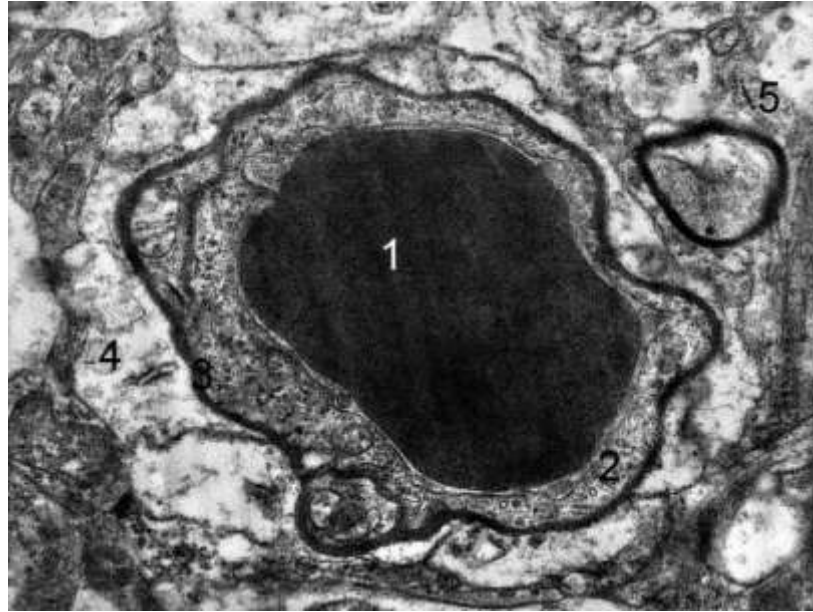


Умовні позначки: 1 – ядро, 2 – мітохондрії, 3 – каналці ендоплазматичної сітки, 4 – диктіосоми комплексу Гольджі, 5 – нейропіль.

Рисунок 3.8 – Ультраструктурні зміни нейрона гіпокампа щурів через 30 днів за умов індукованого канцерогенезу. Електроннограма.

Збільшення x 13 000

У полях гіпокампа та зубчастій звивині визначаються гемокапіляри, їх ультраструктура утворена ендотеліальними клітинами, що з'єднані щільними контактами. Цитоплазматичні ділянки ендотеліоцитів сплюснені, містили добре виражені мікропіноцитозні міхурці та кавеоли. Мітохондрії були відносно збільшені із збереженими кристами. Ядра ендотеліоцитів мали видовжену, еліпсоподібну форму, чітко контуровані мембрани каріолеми. Рідко визначалися ядерця. Люменальна поверхня клітин містила поодинокі мікроворсинки, та на деяких ділянках чіткість. В просвіті капілярів спостерігалися формені елементи крові, переважно еритроцити. Базальна мембрана часто була нерівною, однак чітко контурованою і не набряклою. В розщепленнях базальної мембрани або поза її межами визначалися перицити із округло-овальним ядром та помірною щільністю цитоплазми. Спостерігався незначний периваскулярний набряк (рис. 3.9).



Умовні позначки: 1 – просвіт капіляра з еритроцитом, 2 – цитоплазма ендотеліоцита з чисельними мікропухирцями, 3 – базальна мембрана, 4 – периваскулярний набряк, 5 – нейрофіл.

Рисунок 3.9 – Ультраструктурні зміни гемокапіляра гіпокампа щурів через 30 днів за умов індукованого канцерогенезу. Електронограма.

Збільшення x 7 000

Через 1 місяць від початку індукції аденокарциноми відбулися зміни клітинного складу тканини гіпокампа. Загальна кількість нейроцитів статистично недостовірно зменшувалася порівняно з контрольною групою. У СА1 полі гіпокампа кількість нейроцитів складає $(4027 \pm 199,55)$ клітин/мм², що у 1,02 раза менше за контрольні значення. У полі СА2 кількість нейроцитів також знижувалася в 1,02 раза відносно інтактних значень $(3494 \pm 173,05)$ клітин/мм². У полі СА3 відбулось зменшення загальної кількості нейроцитів у 1,06 раза за інтактну групу $(1872 \pm 92,17)$ клітин/мм² (табл. 3.11).

При порівнянні типів нейроцитів в полях гіпокампа через 1 місяць від початку індукції онкогенезу було отримано статистично незначуще зменшення кількості нормохромних нейроцитів до $(3620 \pm 179,2)$ клітин/мм², що було 1,05 раза менше даних групи контролю. Кількість гіпохромних нейроцитів у полі СА1 навпаки статистично достовірно зростала у 1,36 раза порівняно з контрольною групою $(328 \pm 14,6)$ клітин/мм² ($p < 0,001$).

Таблиця 3.11 – Чисельна щільність нейроцитів та відсоткове співвідношення нейроцитів у полях гіпокампа щурів при ДМГ-індукованому колоректальному канцерогенезі ($M \pm m$)

Група тварин	Поля гіпокампа					
	CA1		CA2		CA3	
	кількість на 1 мм ²	%	кількість на 1 мм ²	%	кількість на 1 мм ²	%
Інтактна група	4125 ± 186,00	100	3570 ± 163,21	100	1985 ± 94,98	100
1 місяць	4027 ± 199,55	97,62	3494 ± 173,05	97,87	1872 ± 92,17	94,31
2 місяць	3997 ± 198,05	96,90	3361 ± 166,35	94,15	1800 ± 88,43	90,68
3 місяць	3804 ± 188,40	92,22	3267 ± 161,65	91,51	1700 ± 83,49 **	84,74
4 місяць	3565 ± 176,45 *	86,42	3109 ± 153,75	87,09	1614 ± 79,18 **	81,31
5 місяць	3465 ± 171,45 *	84,00	2938 ± 145,25 **	82,30	1460 ± 71,42 ***	73,55
6 місяць	3120 ± 154,2 ***	75,64	2710 ± 133,87 ***	75,91	1344 ± 65,68 ***	67,71
7 місяць	2948 ± 145,6 ***	71,47	2501 ± 123,35 ***	70,06	1270 ± 61,91 ***	63,98
Примітка. * – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників контрольної групи тварин (* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$).						

Загальна кількість нейроцитів зубчастої звивини теж знижувалась протягом першого місяця індукції канцерогенезу. Зміна загальної кількості клітин було статистично недостовірним і було у 1,03 раза менше за показники інтактних тварин (табл. 3.12).

Гіперхромних нейроцитів було в 1,10 раза більше за групу інтактних тварин і кількість складала ($79 \pm 2,3$) клітин/мм² ($p < 0,05$). У CA2 полі статистично достовірні зміни ($p < 0,05$) відбулись стосовно збільшення кількості гіперхромних нейроцитів, які переважали групу контролю у 1,13 раза і складала ($97 \pm 3,61$) клітин/мм².

Кількість нормохромних нейроцитів статистично незначимо зменшувалась у 1,03 раза порівняно з контролем ($3185 \pm 157,55$) клітин/мм², а гіпохромний нейронів – у 1,07 раза ($212 \pm 8,9$) клітин/мм². Зміни у полі CA3 були

статистично недостовірними через 1 місяць від початку введення канцерогену. Нормохромні нейроцити зменшились у 1,08 раза порівняно з контролем, кількість їх складала ($1627 \pm 79,75$) клітин/мм². Гіпохромні та гіперхромні нейроцити збільшувались у 1,03 та 1,12 раза відповідно порівняно з контролем. Кількість гіпохромних нейроцитів складала ($161 \pm 6,45$) клітин/мм², а гіперхромних – ($84 \pm 3,3$) клітин/мм² (табл. 3.13). Зростання кількості гіпохромних нейроцитів є в тому числі відповіддю на ішемію гіпокампа через порушення структури гемокапілярів на фоні канцерогенезу.

Таблиця 3.12 – Чисельна щільність нейроцитів та відсоткове співвідношення нейроцитів у зубчастій звивині гіпокампа щурів при ДМГ-індукованому колоректальному канцерогенезі

Група тварин	Зубчаста звивина	
	кількість на 1 мм ²	%
Інтактна група	$5807 \pm 274,2$	100
1 місяць	$5631 \pm 258,5$	96,97
2 місяць	$5325 \pm 251,8$	91,70
3 місяць	$5228 \pm 232,1$	90,03
4 місяць	$4845 \pm 225,3$ *	83,43
5 місяць	$4680 \pm 220,4$ **	80,59
6 місяць	$4389 \pm 199,4$ ***	75,58
7 місяць	$3781 \pm 187,5$ ***	65,11

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

У зубчастій звивині теж відбулись статистично незначущі зміни співвідношення різних за хроматофілією нейроцитів. Так, нормохромних нейроцитів було ($5269,00 \pm 263,45$) клітин/мм², що 1,04 раза менше від аналогічного показника інтактних тварин, кількість гіпохромних нейроцитів зросла у 1,13 раза за контроль і складає ($298,00 \pm 14,90$) клітин/мм². Також на 10,34 % збільшилось гіперхромних клітин, кількість яких на момент 1 місяця індукції складає ($64,00 \pm 3,20$) клітин/мм² (табл. 3.14).

Таблиця 3.13 – Кількісні показники та відсоткове співвідношення різних типів нейронів у полях гіпокампа щурів при ДМГ-індукованому колоректальному канцерогенезі (M ± m)

Термін дослідження	Типи нейронів	Поля гіпокампа					
		CA1		CA2		CA3	
		кількість на 1 мм ²	%	кількість на 1 мм ²	%	кількість на 1 мм ²	%
1	2	3	4	5	6	7	8
1 місяць	Нормохромні	3620 ± 179,2	89,9	3185 ± 157,55	91,2	1627 ± 79,75	86,9
	Гіпохромні	328 ± 14,6 ***	8,1	212 ± 8,9	6,1	161 ± 6,45	8,6
	Гіперхромні	79 ± 2,3 *	2,0	97 ± 3,61 *	2,8	84 ± 3,3	4,5
2 місяць	Нормохромні	3569 ± 176,65	89,3	3022 ± 149,4	89,9	1539 ± 75,35	85,5
	Гіпохромні	345 ± 15,45 ***	8,6	234 ± 10 **	7,0	170 ± 6,9	9,4
	Гіперхромні	83 ± 2,4 **	2,1	105 ± 4,4 **	3,1	91 ± 3,95 **	5,1
3 місяць	Нормохромні	3325 ± 161,45 *	87,4	2870 ± 141,8	87,8	1404 ± 68,6 **	83,5
	Гіпохромні	360 ± 16,2 ***	9,5	249 ± 10,75 ***	7,6	179 ± 7,35 *	10,6
	Різко гіпохромні	16 ± 0,8	0,4	12 ± 0,6	0,4	10 ± 0,5	0,6
	Гіперхромні	98 ± 3,1 ***	2,6	129 ± 4,75 ***	3,9	103 ± 4,55 ***	6,1
	Різко гіперхромні	5 ± 0,25	0,1	7 ± 0,35	0,2	4 ± 0,2	0,2
4 місяць	Нормохромні	3011 ± 158,75 **	84,5	2634 ± 130 **	84,7	1289 ± 62,85 ***	79,9
	Гіпохромні	403 ± 18,35 ***	11,3	308 ± 13,7 ***	9,9	182 ± 7,5 **	11,3
	Різко гіпохромні	24 ± 1,2	0,7	17 ± 0,85	0,5	16 ± 0,8	1,0
	Гіперхромні	117 ± 4,05 ***	3,3	135 ± 5,05 ***	4,3	120 ± 4,76 ***	7,4
	Різко гіперхромні	10 ± 0,5	0,3	15 ± 0,75	0,5	7 ± 0,35	0,4

Продовження таблиці 3.13

1	2	3	4	5	6	7	8
5 місяць	Нормохромні	2638 ± 130,1 ***	76,1	2307 ± 113,65 ***	78,5	1061 ± 51,45 ***	72,7
	Гіпохромні	541 ± 25,25 ***	15,6	415 ± 19,05 ***	14,1	206 ± 8,7 ***	14,1
	Різко гіпохромні	37 ± 1,85	1,1	24 ± 1,2	0,8	21 ± 1,05	1,4
	Гіперхромні	228 ± 9,6 ***	6,6	161 ± 6,35 ***	5,5	153 ± 6,05 ***	10,5
	Різко гіперхромні	21 ± 1,05	0,6	31 ± 1,55	1,1	19 ± 0,95	1,3
6 місяць	Нормохромні	1978 ± 97,1 ***	63,4	1784 ± 87,5 ***	65,8	776 ± 37,2 ***	57,7
	Гіпохромні	673 ± 31,85 ***	21,6	596 ± 28,1 ***	22,0	314 ± 14,1 ***	23,4
	Різко гіпохромні	61 ± 3,05	2,0	49 ± 2,45	1,8	37 ± 1,85	2,8
	Гіперхромні	350 ± 15,7 ***	11,2	208 ± 8,7 ***	7,7	182 ± 7,5 ***	13,5
	Різко гіперхромні	58 ± 2,9	1,9	73 ± 3,65	2,7	35 ± 1,75	2,6
7 місяць	Нормохромні	1438 ± 70,1 ***	48,8	1198 ± 58,2 ***	47,9	505 ± 23,65 ***	39,8
	Гіпохромні	809 ± 38,65 ***	27,4	737 ± 35,15 ***	29,5	442 ± 20,5 ***	34,8
	Різко гіпохромні	103 ± 5,15	3,5	61 ± 3,05	2,4	51 ± 2,55	4,0
	Гіперхромні	502 ± 23,3 ***	17,0	374 ± 17 ***	15,0	205 ± 8,65 ***	16,1
	Різко гіперхромні	96 ± 4,8	3,3	131 ± 6,55	5,2	67 ± 3,35	5,3

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

Таблиця 3.14 – Кількісні показники та відсоткове співвідношення різних типів нейроцитів у зубчастій зививні щурів при ДМГ-індукованому колоректальному канцерогенезі

Термін дослідження	Типи нейроцитів	Зубчаста звивина	
		кількість на 1 мм ²	%
1 місяць	Нормохромні	5269,00 ± 263,45	93,57
	Гіпохромні	298,00 ± 14,90	5,29
	Гіперхромні	64,00 ± 3,20	1,14
2 місяць	Нормохромні	4905,00 ± 245,25	92,11
	Гіпохромні	341,00 ± 17,05 ***	6,40
	Гіперхромні	79,00 ± 3,95 ***	1,48
3 місяць	Нормохромні	4766,00 ± 238,30	91,16
	Гіпохромні	370,00 ± 18,50 ***	7,08
	Різко гіпохромні	5,00 ± 0,25	0,10
	Гіперхромні	84,00 ± 4,20 ***	1,61
	Різко гіперхромні	3,00 ± 0,15	0,06
4 місяць	Нормохромні	4354,00 ± 217,70 **	89,87
	Гіпохромні	385,00 ± 19,25 ***	7,95
	Різко гіпохромні	8,00 ± 0,40	0,17
	Гіперхромні	98,00 ± 4,90 ***	2,02
	Різко гіперхромні	7,00 ± 0,35	0,14
5 місяць	Нормохромні	4124,00 ± 206,20 ***	88,12
	Гіпохромні	426,00 ± 21,30 ***	9,10
	Різко гіпохромні	9,00 ± 0,45	0,19
	Гіперхромні	107,00 ± 5,35***	2,29
	Різко гіперхромні	14,00 ± 0,70	0,30
6 місяць	Нормохромні	3552,00 ± 177,60***	80,93
	Гіпохромні	596,00 ± 29,80 ***	13,58
	Різко гіпохромні	25,00 ± 1,25	0,57
	Гіперхромні	195,00 ± 9,75 ***	4,44
	Різко гіперхромні	21,00 ± 1,05	0,48
7 місяць	Нормохромні	2669,00 ± 133,45***	70,59
	Гіпохромні	742,00 ± 37,10 ***	19,62
	Різко гіпохромні	45,00 ± 2,25	1,19
	Гіперхромні	286,00 ± 14,30 ***	7,56
	Різко гіперхромні	39,00 ± 1,95	1,03

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

Для оцінки змін клітин різного ступеня хроматофілії на 30 день від початку експерименту вивчали морфометричні параметри нейроцитів. На цьому етапі досліджу середня площа нормохромного нейроцита складала $(88,32 \pm 3,53)$ мкм² у полі СА1, ядра – $(38,89 \pm 1,56)$ мкм², нейроплазми – $(49,43 \pm 1,98)$ мкм². ЯЦС нормохромних нейроцитів СА1 поля складало $0,787 \pm 0,031$. У полі СА2 середня площа нормохромного нейроцита становила $(227,98 \pm 9,12)$ мкм², нейроплазми – $(146,83 \pm 5,87)$ мкм², ядра – $(81,15 \pm 3,25)$ мкм². ЯЦС нормохромних нейроцитів СА2 поля складало $0,553 \pm 0,022$. У СА3 полі гіпокампа піддослідних тварин через 30 днів від початку експерименту середня площа нормохромного нейроцита становила $(230,45 \pm 9,22)$ мкм², ядра – $(83,01 \pm 3,32)$ мкм², нейроплазми – $(147,44 \pm 5,90)$ мкм², а ЯЦС було у значенні $0,563 \pm 0,023$. Гіперхромні нейроцити поля СА1 мали середню площу $(74,83 \pm 3,74)$ мкм², СА2 поля – $(186,23 \pm 9,31)$ мкм², СА3 поля – $(187,91 \pm 9,40)$ мкм². Середня площа ядра становила наступні значення: у полі СА1 $(28,26 \pm 1,41)$ мкм², СА2 – $(65,01 \pm 3,25)$ мкм², СА3 – $(65,28 \pm 3,26)$ мкм². Середня площа нейроплазми нейроцитів СА1 поля була $(46,57 \pm 2,33)$ мкм², СА2 поля $(121,22 \pm 6,06)$ мкм², СА3 поля $(122,63 \pm 6,13)$ мкм². ЯЦС гіперхромних нейроцитів гіпокампа у СА1 полі було $0,607 \pm 0,030$, у СА2 полі $0,536 \pm 0,027$, у СА3 полі $0,532 \pm 0,027$. Для гіпохромних нейроцитів через 1 місяць від індукції аденокарциноми показники становили: середня площа нейроцитів у полі СА1 становила $(145,94 \pm 7,30)$ мкм², у полі СА2 – $(346,02 \pm 17,30)$ мкм², у полі СА3 – $(347,85 \pm 17,39)$ мкм². Середня площа ядра гіпохромних нейроцитів у полі СА1 дорівнювала $(56,01 \pm 2,80)$ мкм², у полі СА2 – $(111,90 \pm 5,60)$ мкм², у полі СА3 – $(113,05 \pm 5,65)$ мкм². Середня площа нейроплазми гіпохромних нейроцитів у полі СА1 становила $(89,93 \pm 4,50)$ мкм², у полі СА2 – $(234,12 \pm 11,71)$ мкм², у полі СА3 – $(234,80 \pm 11,74)$ мкм². ЯЦС гіпохромних нейроцитів гіпокампа у полі СА1 складало $0,623 \pm 0,031$, у полі СА2 – $0,478 \pm 0,024$, у полі СА3 – $0,481 \pm 0,024$ (див. табл. 3.3, табл 3.4, табл. 3.5).

Середня площа нормохромного нейрона зубчастій звивини тварин через 1 місяць складала $(59,25 \pm 2,96)$ мкм², площа ядра такого нейрона складала $(30,89 \pm 1,54)$ мкм², нейроплазми – $(28,36 \pm 1,42)$ мкм². Ядерно-цитоплазматичне співвідношення (ЯЦС) нормохромного нейрона зубчастій звивини складала $1,089 \pm 0,054$. При оцінці площі гіперхромних нейронів у зубчастій звивині тварин через 1 місяць отримано наступні дані: площа гіперхромного нейрона зубчастій звивини – $(40,12 \pm 2,01)$ мкм², площа ядра – $(20,18 \pm 1,01)$ мкм², а нейроплазми – $(19,94 \pm 1,00)$ мкм². ЯЦС гіперхромного нейрона зубчастій звивини становила $1,012 \pm 0,051$. При вивченні морфометричних параметрів гіпохромних нейронів зубчастій звивини у тварин групи, у яких 1 місяць вводили ДМГ, визначили, що середня площа гіпохромного нейрона складає $(105,31 \pm 5,27)$ мкм², ядра – $(54,96 \pm 2,75)$ мкм², нейроплазми – $(50,35 \pm 2,52)$ мкм², а ЯЦС дорівнює $1,092 \pm 0,055$ (див. табл. 3.3-3.5).

Підраховавши кількість нормохромних, гіпер- та гіпохромних клітин гіпокампа щурів через 1 місяць від початку введення ДМГ, було визначено індекс їх альтерації, що становив для поля СА1 $0,1124 \pm 0,0051$, СА2 – $0,0970 \pm 0,0043$, СА3 – $0,1505 \pm 0,0071$. Статистично достовірні відмінності з групою контролю у збільшенні ІА були тільки у полі СА2 ($p < 0,05$), де ІА зріз у 1,12 раза (табл. 3.15).

Індекс альтерації нейронів через 1 місяць від початку дослідження зростав у зубчастій звивині гіпокампа та ці зміни були статистично недостовірними ($p < 0,05$). ІА складав $0,0687 \pm 0,0031$, що у 1,17 раза більше за контроль (табл. 3.16)

МСІН гіпокампа через 1 місяць від початку канцерогенезу у полі СА1 складав $0,156 \pm 0,008$, що було у 1,54 раза більше за групу контролю ($p < 0,001$). У полі СА2 даний показник складав $0,134 \pm 0,007$, що було у 1,19 раза більше значень інтактної групи ($p < 0,05$), у СА3 полі показник становив $0,202 \pm 0,010$, що у 1,16 раза більше за контрольну групу ($p < 0,05$) (табл. 3.17).

Таблиця 3.15 – Індекс альтерації нейроцитів у полях гіпокампа щурів при ДМГ-індукованому колоректальному канцерогенезі

Група тварин		CA1	CA2	CA3
Інтактна група		0,0821 ± 0,0039	0,0864 ± 0,0041	0,1317 ± 0,0063
Термін введення ДМГ	1 місяць	0,1124 ± 0,0051	0,0970 ± 0,0043 *	0,1505 ± 0,0071
	2 місяць	0,1199 ± 0,0056	0,1126 ± 0,0052 ***	0,1696 ± 0,0082 ***
	3 місяць	0,1441 ± 0,0068	0,1215 ± 0,0058 ***	0,2108 ± 0,0103 ***
	4 місяць	0,1840 ± 0,0087 *	0,1803 ± 0,0087 ***	0,2521 ± 0,0120 ***
	5 місяць	0,3135 ± 0,0145 ***	0,2735 ± 0,0125 ***	0,3761 ± 0,0174 ***
	6 місяць	0,5773 ± 0,0265 ***	0,5191 ± 0,0245 ***	0,7380 ± 0,0347 ***
	7 місяць	1,0501 ± 0,0402 ***	1,0876 ± 0,0426 ***	1,5149 ± 0,0714 ***
Примітка. * – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників контрольної групи тварин (* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001).				

Таблиця 3.16 – Індекс альтерації нейроцитів у зубчастій звивині гіпокампа щурів при ДМГ-індукованому колоректальному канцерогенезі

Група тварин		Зубчаста звивина
Інтактна група		0,0587 ± 0,0028
Термін введення ДМГ	1 місяць	0,0687 ± 0,0031 *
	2 місяць	0,0856 ± 0,0041 ***
	3 місяць	0,0969 ± 0,0047 ***
	4 місяць	0,1144 ± 0,0056 ***
	5 місяць	0,1348 ± 0,0067 ***
	6 місяць	0,2356 ± 0,0117***
	7 місяць	0,4166 ± 0,0210 ***
Примітка. * – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників контрольної групи тварин (* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001).		

Таблиця 3.17 – Морфологічний стрес-індекс нейронів у полях гіпокампа щурів при ДМГ-індукованому колоректальному канцерогенезі

Група тварин		CA1	CA2	CA3
Інтактна група		0,101 ± 0,005	0,113 ± 0,006	0,174 ± 0,009
Термін введення ДМГ	1 місяць	0,156 ± 0,008 ***	0,134 ± 0,007 *	0,202 ± 0,010 *
	2 місяць	0,166 ± 0,008 ***	0,182 ± 0,009 ***	0,288 ± 0,014 ***
	3 місяць	0,188 ± 0,009 ***	0,199 ± 0,010 ***	0,307 ± 0,015 ***
	4 місяць	0,249 ± 0,012	0,262 ± 0,013 ***	0,386 ± 0,019 ***
	5 місяць	0,452 ± 0,023 ***	0,404 ± 0,020 ***	0,614 ± 0,031 ***
	6 місяць	0,904 ± 0,045 ***	0,813 ± 0,041 ***	1,197 ± 0,060 ***
	7 місяць	1,743 ± 0,087 ***	1,830 ± 0,091 ***	2,521 ± 0,126 ***
Примітка. * – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників контрольної групи тварин (* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001).				

Морфологічний стрес-індекс нейронів через 1 місяць від початку індукції аденокарциноми зростав у зубчастій звивині гіпокампа та ці зміни були статистично достовірними (p<0,05). МСІН складав $0,0809 \pm 0,0041$, що у 1,17 раза більше за контроль (табл. 3.18).

Через два місяці після індукції аденокарциноми у щурів та виведення їх з експерименту в структурі гіпокампа кількісно переважали нормохромні нейроцити зі збереженою структурою. Мембрани клітин чіткі, правильної форми, цитоплазма забарвлюється помірно та рівномірно, містить дифузну базофільну субстанцію. Ядро нормохромного нейроцита розташоване центрально, має рівномірну мембрану. Ядерце округле, чітко визначається та розташоване переважно по центру ядра. Гіпохромні нейроцити поодинокі, зі збереженою морфологією. Цитоплазма таких клітин містить мізерну кількість грудочок базофільної речовини, забарвлюється рівномірно та неінтенсивно. У

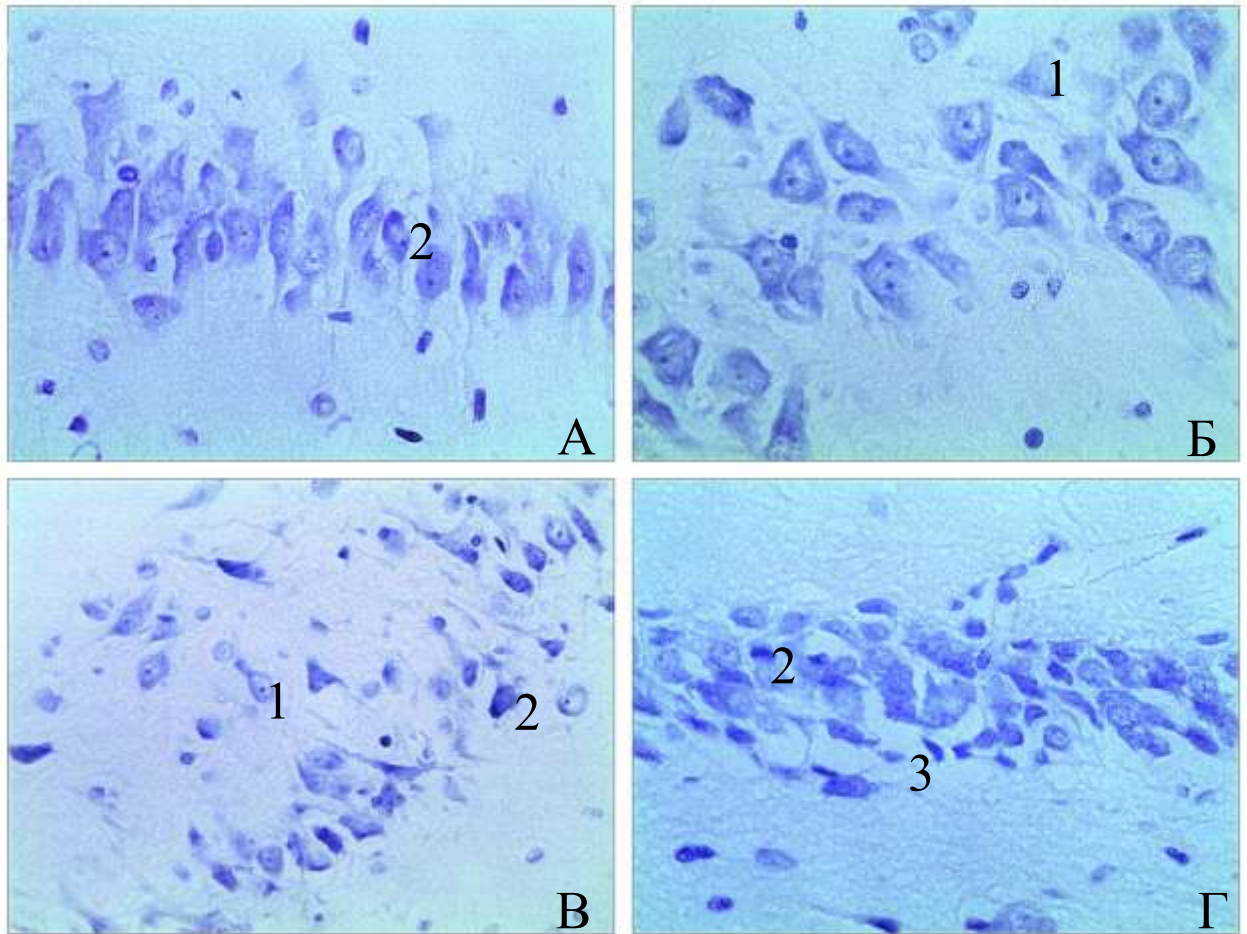
поодиноких гіпохромних нейрочитах спостерігали процеси тигролізу. Ядра світлі, заповнені еухроматином та мають центрально розташоване округле чітке ядрце. Гіперхромні клітини мали рівномірно та інтенсивно забарвлену цитоплазму, по центру клітини розташоване чітко окреслене гіперхромне ядро за рахунок вмісту великої кількості хроматину у стані конденсації. Ядрце округле, диференціюється слабо (рис. 3.10).

Таблиця 3.18 – Морфологічний стрес-індекс нейронів у полях гіпокампа щурів при ДМГ-індукованому колоректальному канцерогенезі та за умов коригуючого впливу композиції НЧ Au/Ag/Fe ($M \pm m$)

Група тварин		Зубчаста звивина
Інтактна група		0,0693 ± 0,0032
Термін введення ДМГ	1 місяць	0,0809 ± 0,0041 *
	2 місяць	0,1017 ± 0,0051 ***
	3 місяць	0,1185 ± 0,0058 ***
	4 місяць	0,1454 ± 0,0073 ***
	5 місяць	0,1753 ± 0,0088 ***
	6 місяць	0,3224 ± 0,0161***
	7 місяць	0,6013 ± 0,0297 ***
Примітка. * – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників контрольної групи тварин (* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$).		

Через 2 місяці від початку дослідження у мікроциркуляторному руслі гіпокампа спостерігали повнокровність судин, поодинокі стази. Деякі судини були нерівномірно звужені через наявний перичелюлярний набряк. Окремі судини витончені або контуруються нечітко. Ендотеліоцити зазнавали мало виражених патологічних змін у вигляді набухання цитоплазми, нерівності люмінальної мембрани за рахунок інвагінацій плазмолем. Базальна мембрана місцями стовщена, але з тенденцією до збереження структури. В ядрах

спостерігались поодинокі інвагінації каріолеми, помірно конденсований хроматин.



Умовні позначки: А – СА1 поле гіпокампа, Б – СА2 поле гіпокампа, В – СА3 поле гіпокампа, Г – зубчаста звивина, 1 – гіпохромний нейрон, 2 – гіперхромний нейрон, 3 – перичелюлярний набряк.

Рисунок 3.10 – Організація полів гіпокампа та зубчастої звивини тварин з ДМГ-індукованою аденокарциномою товсто кишки через 2 місяці.

Забарвлення за методом Ніссля. х 40

Субмікроскопічно встановлено, що через 2 місяці від моделювання ДМГ-індукованого канцерогенезу в гіпокампі дослідних тварин як і в попередній термін дослідження 1 місяць спостерігаються переважно нормохромні нейрони із помірною електронною щільністю каріо- та нейроплазми. Їх ядра мали чіткі, рівні контури мембран каріолеми, подекуди із неглибокими інвагінаціями. В каріоплазмі переважав еухроматин.

Нейроплазма містила непротяжні каналці ендоплазматичної сітки, добре контуровані цистерни і вакуолі комплексу Гольджі. Мітохондрії мали невеликі розміри, проте інколи виявлялися великі, з просвітленим матриксом і частково редукованими кристами. Спостерігалися поодинокі осміофільні лізосоми. Нейроплазма містила значну кількість полісом (рис. 3.11).



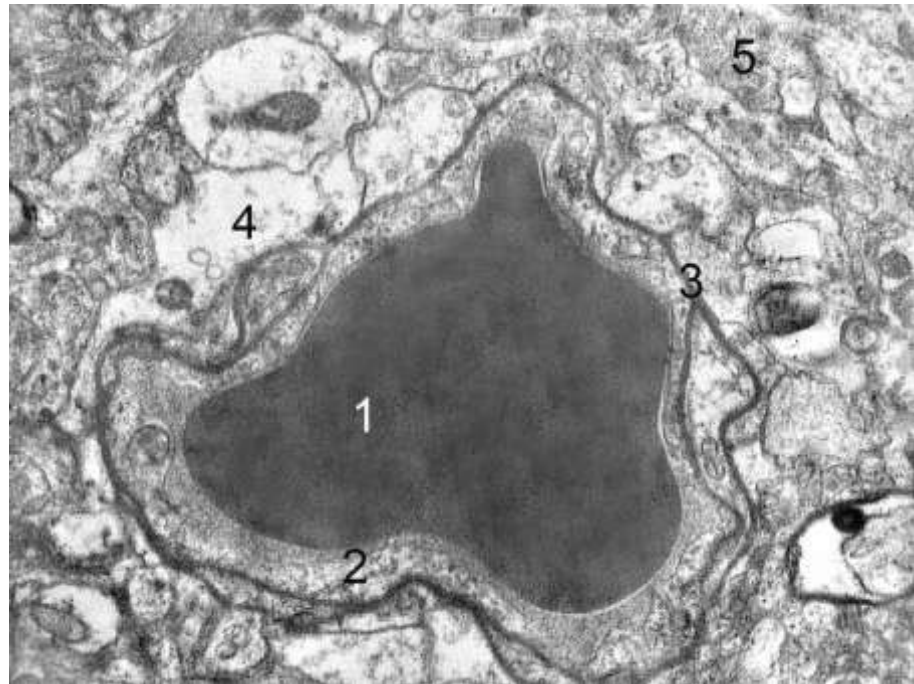
Умовні позначки: 1 – ядро, 2 – інвагінації каріолеми, 3 – каналці ендоплазматичної сітки, 4 – комплекс Гольджі, 5 – деструктуризована мітохондрія, 6 – нейропіль.

Рисунок 3.11 – Ультраструктурні зміни нейрона гіпокампа щурів через 60 днів за умов індукованого канцерогенезу. Електронограма.

Збільшення x 15 000

Через 2 місяці від початку дослідження у мікроциркуляторному руслі гіпокампа спостерігали повнокровність судин, поодинокі стази. Деякі судини були нерівномірно звужені через наявний периваскулярний набряк. Окремі судини витончені або контуруються нечітко. Субмікроскопічно ендотеліоцити зазнавали маловиражених патологічних змін у вигляді незначного набряку цитоплазми, нерівності люменальної мембрани за рахунок інвагінацій

плазмолемі. В цитоплазмі вміст мікропіноцитозних міхурців знижувався. Базальна мембрана нерівна, хвилеподібна, із збереженою ультраструктурою. В ядрах спостерігались поодинокі інвагінації каріолеми, помірно конденсований хроматин (рис. 3.12).



Умовні позначки: 1 – просвіт капіляра з еритроцитом, 2 – цитоплазматичні ділянки ендотеліоцита, 3 – базальна мембрана, 4 – периваскулярний набряк, 5 – нейрон.

Рисунок 3.12 – Ультраструктурні зміни гемокапіляра гіпокампа щурів через 60 днів за умов індукованого канцерогенезу. Електроннограма.

Збільшення x 7 000

На фоні аденокарциноми товстої кишки у щурів через 2 місяці зменшувалась загальна кількість нейроцитів у полях гіпокампа. На даному етапі дослідження різниця не була статистично достовірною. У полі СА1 кількість нейроцитів складає $(3997 \pm 198,05)$ клітин/мм², що у 1,03 рази менше від контрольних даних. У СА2 полі було $(3361 \pm 166,35)$ клітин/мм², що у 1,06 рази менше від інтактних тварин, а у СА3 полі кількість клітин на мм² досягала $1800 \pm 88,43$, що менше за контроль у 1,1 рази (див. табл. 3.11). Загальна

кількість нейроцитів у зубчастій звивині статстично незначимо зменшилась на 8,30 % і складає $(5325 \pm 251,8)$ клітин/мм² (див. табл. 3.12).

Через 60 днів від початку модулювання неопластичного процесу змінилось співвідношення нормо-, гіпо- та гіперхромних нейроцитів гіпокампа. Визначали статистично достовірне збільшення кількості гіпо- та гіперхромних клітин у полі СА1 та СА2, тоді як у полі СА3 статистично достовірно збільшувалась лише кількість гіперхромних нейроцитів. Кількість нормохромних нейроцитів у полі СА1 була $(3569 \pm 176,65)$ клітин/мм², що складало 89,3 % загальної кількості нейроцитів та було у 1,06 раза менше за контроль. Кількість гіперхромних нейроцитів збільшилась у 1,15 раза, ніж у контролі ($p < 0,01$), та складала $(83 \pm 2,4)$ клітин/мм². Гіпохромні нейроцити СА1 поля збільшились у 1,43 раза за контрольні значення ($p < 0,001$), кількість їх була $(345 \pm 15,45)$ клітин/мм². У полі СА2 нормохромних клітин було у 1,08 раза менше за контрольну групу, кількість їх складала $(3022 \pm 149,4)$ клітин/мм² і це було 89,9% від усіх нейроцитів цієї зони. Гіпохромні клітини статистично достовірно збільшувались за контрольні значення у 1,18 раза ((234 ± 10) клітин/мм², $p < 0,01$). Гіперхромних же клітин у полі СА2 було $(105 \pm 4,4)$ клітин/мм², кількість яких у 1,22 раза зросла порівняно з групою інтактних тварин ($p < 0,01$). Поле СА3 на 85,5% складалось з нормохромних нейроцитів ($(1539 \pm 75,35)$ клітин/мм²), але кількість їх недостовірно зменшилась у порівнянні з контролем у 1,14 раза. Кількість гіпохромних клітин збільшилась у 1,09 раза за кількість таких нейроцитів у СА3 полі інтактних щурів та складала $(170 \pm 6,9)$ клітин/мм². Через 2 місяці від індукції аденокарциноми відбувалось достовірне збільшення гіперхромних нейроцитів до $(91 \pm 3,95)$ клітин/мм², що у 1,21 раза більше значень контрольної групи ($p < 0,01$) (див. табл. 3.13).

У зубчастій звивині через 2 місяці відбулись статистично значущі зміни співвідношення різних типів клітин. Нормохромних нейроцитів було $(4905,00 \pm 245,25)$ клітин/мм², що у 1,12 раза менше від аналогічного показника інтактних тварин, але ця різниця статистично недостовірна.

Кількість гіпохромних нейронів зросла у 1,29 раз за контроль і складає $(341,00 \pm 17,05)$ клітин/мм² ($p < 0,001$). Також на 36,21% збільшилась кількість гіперхромних клітин ($p < 0,001$), яка на момент 2 місяця індукції становить $(79,00 \pm 3,95)$ клітин/мм² (табл.). При оцінці площі гіперхромних нейронів у зубчастій звивині тварин через 2 місяці отримано наступні дані: площа гіперхромного нейрона зубчастої звивини – $(39,85 \pm 1,99)$ мкм², площа ядра – $(19,25 \pm 0,96)$ мкм², а нейроплазми – $(20,60 \pm 1,03)$ мкм². ЯЦС гіперхромного нейрона зубчастої звивини становила $0,934 \pm 0,047$ (див. табл. 3.14).

При вивченні морфології клітин гіпокампа через 60 днів від початку досліду спостерігали зміни площі ядер та нейроплазми нейронів гіпокампа. Середня площа нормохромного нейрона СА1 поля гіпокампа піддослідних щурів складала $(87,76 \pm 3,51)$ мкм², ядра – $(38,18 \pm 1,53)$ мкм², нейроплазми – $(49,58 \pm 1,98)$ мкм². ЯЦС поля СА1 складало $0,770 \pm 0,031$. У полі СА2 отримали наступні дані: середня площа нормохромного нейрона – $(227,53 \pm 9,10)$ мкм², ядра – $(80,95 \pm 3,24)$ мкм², нейроплазми – $(146,58 \pm 5,86)$ мкм², і ЯЦС, відповідно, було $0,552 \pm 0,022$. У СА3 полі нормохромні нейрони продемонстрували наступні виміри: середня площа нормохромного нейрона – $(230,01 \pm 9,20)$ мкм², ядра – $(82,77 \pm 3,31)$ мкм², нейроплазми – $147,24 \pm 5,89$ мкм². ЯЦС нормохромних нейронів СА3 поля гіпокампа складало $0,563 \pm 0,022$. Середня площа нормохромного нейрона зубчастої звивини тварин через 2 місяці складала $(58,94 \pm 2,94)$ мкм², площа ядра такого нейрона складала $(30,72 \pm 1,53)$ мкм², нейроплазми – $(28,22 \pm 1,41)$ мкм². ЯЦС нормохромного нейрона зубчастої звивини складала $1,089 \pm 0,054$ (див. табл. 3.3).

Середня площа гіперхромного нейрона СА1 поля гіпокампа щурів через 2 місяці після введення ДМГ становила $(73,27 \pm 3,66)$ мкм², ядра – $(27,65 \pm 1,38)$ мкм², нейроплазми – $(45,62 \pm 2,28)$ мкм². ЯЦС поля СА1 складало $0,606 \pm 0,030$. У полі СА2 середня площа гіперхромного нейрона – $(185,25 \pm 9,26)$ мкм², ядра – $(63,83 \pm 3,19)$ мкм², нейроплазми – $(121,42 \pm 6,07)$ мкм², і ЯЦС, відповідно, було $0,526 \pm 0,026$. У СА3 полі

гіперхромні нейроти мали наступні параметри: середня площа гіперхромного нейрота – $(187,02 \pm 9,35)$ мкм², ядра – $(64,97 \pm 3,25)$ мкм², нейроплазми – $(122,05 \pm 6,10)$ мкм². ЯЦС гіперхромних нейротів СА3 поля гіпокампа складало $0,532 \pm 0,027$. При оцінці площі гіперхромних нейротів у зубчастій звивині тварин через 2 місяці отримано наступні дані: площа гіперхромного нейрота зубчастої звивини – $(39,85 \pm 1,99)$ мкм², площа ядра – $(19,25 \pm 0,96)$ мкм², а нейроплазми – $(20,60 \pm 1,03)$ мкм². ЯЦС гіперхромного нейрота зубчастої звивини становила $0,934 \pm 0,047$ (див. табл. 3.4).

У піддослідних тварин з ДМГ-індукованою аденокарциномою через 2 місяці отримали наступні параметри для гіпохромних нейротів гіпокампа для поля СА1, а саме, середня площа гіпохромного нейрота складає $(144,85 \pm 7,24)$ мкм², ядра – $(54,43 \pm 2,72)$ мкм², нейроплазми – $(90,42 \pm 4,52)$ мкм². ЯЦС гіпохромних клітин поля СА1 складало $0,602 \pm 0,030$. У полі СА2 середня площа гіпохромного нейрота склала $(345,31 \pm 17,27)$ мкм², ядра – $(110,86 \pm 5,54)$ мкм², нейроплазми – $(234,45 \pm 11,72)$ мкм², і ЯЦС, відповідно, було $0,473 \pm 0,024$. У СА3 полі гіпохромні нейроти мали середню площу гіпохромного нейрота – $(346,19 \pm 17,31)$ мкм², ядра – $(112,35 \pm 5,62)$ мкм², нейроплазми – $(233,84 \pm 11,69)$ мкм². ЯЦС гіпохромних нейротів СА3 поля гіпокампа складало $0,480 \pm 0,024$. При вивченні морфометричних параметрів гіпохромних нейротів зубчастої звивини у тварин групи, у яких 2 місяці вводили ДМГ, визначили, що середня площа гіпохромного нейрота складає $(104,29 \pm 5,21)$ мкм², ядра – $(53,75 \pm 2,69)$ мкм², нейроплазми – $(50,54 \pm 2,53)$ мкм², а ЯЦС дорівнює $1,064 \pm 0,053$ (табл. 3.5).

Для оцінки ступеня ушкодження нейронів гіпокампа на фоні онкопроцесу в товстій кишці на основі даних про кількість та співвідношення нормо-, гіпо- та гіперхромних нейротів у полях гіпокампа вираховували ІА. Для поля СА 1 ІА склав $0,1199 \pm 0,0056$ і був у 1,46 раза більше за контрольні значення, що не мало статистичної достовірності. У полі СА2 ІА збільшився у 1,3 раза ($p < 0,001$) і склав $0,1126 \pm 0,0052$, а у СА3 зоні ІА набуло значення

0,1696 ± 0,0082, що у 1,29 раза більше за контрольні результати ($p < 0,001$). Через 2 місяці від початку індукції канцерогенезу ІА полів гіпокампа не перевищували значень 0 – 0,2, що свідчить про помірні функціональні зміни (див. табл. 3.15).

Індекс альтерації нейроцитів через 2 місяці від початку досліджу зростав у зубчастій звивині гіпокампа та ці зміни були статистично достовірними ($p < 0,001$). ІА складав $0,0856 \pm 0,0041$, що у 1,46 раза більше за контроль (див. табл. 3.16).

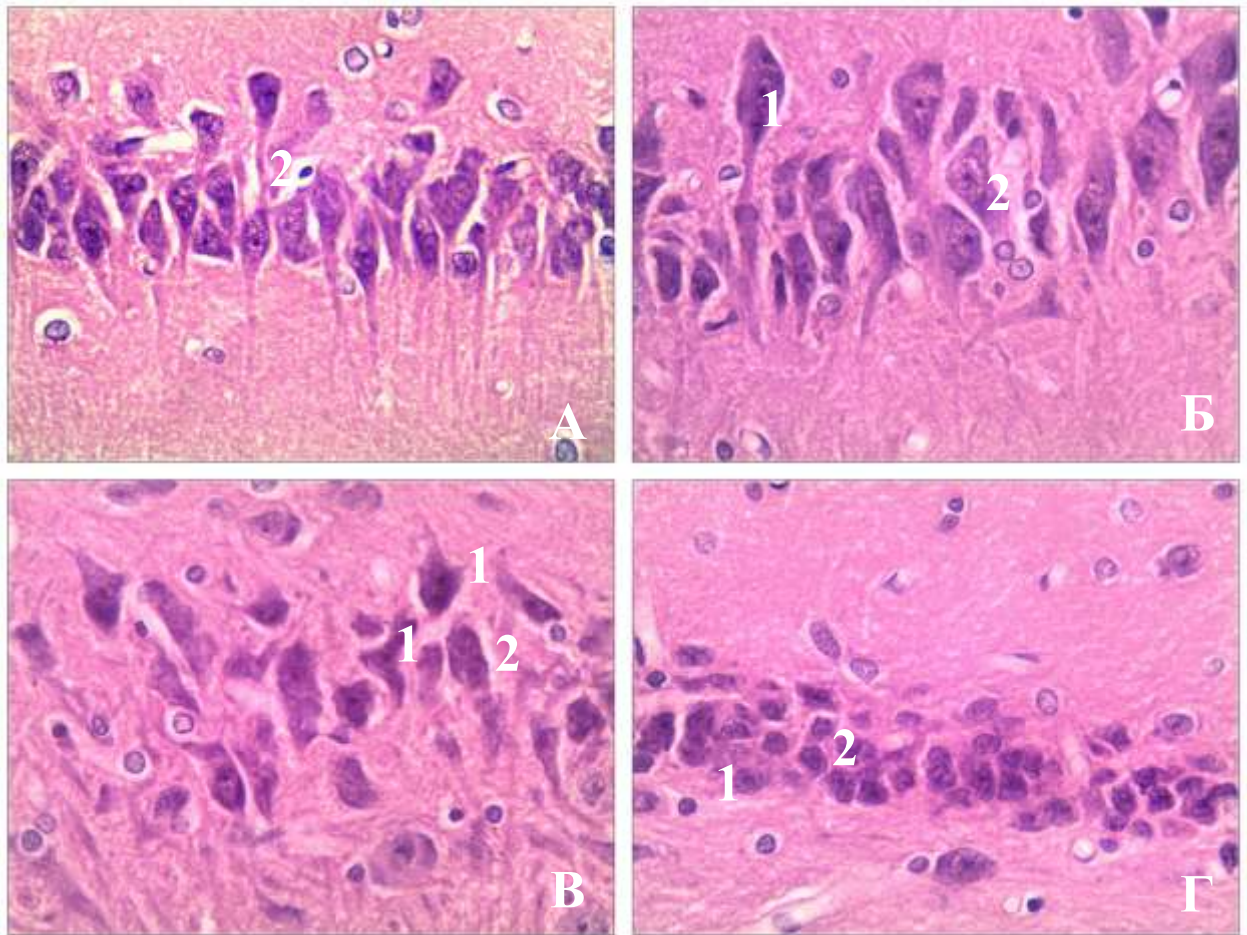
МСІН статистично значимо зростав у всіх полях гіпокампа тварин з онкогенезом. У полі СА1 МСІН відповідає значенню $0,166 \pm 0,008$, що у 1,64 раза більше за контроль ($p < 0,001$). У полі СА2 – $0,182 \pm 0,009$, що більше у 1,61 раза значень інтактної групи ($p < 0,001$). МСІН СА3 поля гіпокампа зріс у 1,66 порівняно з контрольними значеннями ($p < 0,001$) та складає $0,288 \pm 0,014$ (див. табл. 3.15). Коефіцієнти в усіх полях гіпокампа становлять $< 0,5$, що свідчить про низький рівень морфологічного стресу (див. табл. 3.17). Морфологічний стрес-індекс нейронів через 2 місяці від початку досліджу зростав у зубчастій звивині гіпокампа та ці зміни були статистично достовірними ($p < 0,001$). МСІН складав $0,1017 \pm 0,0051$, що у 1,47 раза більше за контроль (див. табл. 3.18).

Через 3 місяці від початку впливу на організм щура ДМУ у гіпокампі зберігалась структурна організація його шарів, але змінився клітинний склад та спостерігалась безструктурність нейропіля, що вказувало на функціонально різні стани клітин. Нормохромні нейроцити мали правильну форму, перикаріон містив рівномірні грудочки тигроїду, цитоплазма забарвлювалась неінтенсивно. Ядра зберігали правильну округлу форму, однорідну світлу каріоплазму за рахунок переважання еухроматину. Ядерця нечіткі, однорідні, розміщувались по центру ядер. Збільшилась кількість нормохромних клітин, але зберігалась нормальна морфологія. Клітини мали чіткі межі, цитоплазма світла, по центру клітини розташоване світле ядро, наповнене неконденсованим хроматином, з центрально розташованим чітким ядерцем.

Перинуклеарно розташовувалась базofilна речовина. Присутні початкові ознаки перицеллюлярного набряку. Гіперхромні нейрони мали інтенсивно забарвлену цитоплазму за рахунок вмісту в ній у великій кількості тигроїду. Ядра цих нейроцитів мали нечітку демаркацію контурів, заповнювались щільно упакованим гетерохроматином, мали слабо виражене ядерце. У частини клітин ядерце не візуалізується.

Через три місяці від початку індукції канцерогенезу товстої кишки вперше помітили наявність різко гіперхромних та різко гіпохромних нейроцитів у гіпокампі, що свідчить про початок виснаження компенсаційних механізмів. Різко гіперхромні нейроцити мали нерівний контур та інтенсивне забарвлення цитоплазми. Ядро таких клітин різко зменшене, забарвлюється інтенсивно за рахунок гетерохроматину. Ядерце зменшене або не візуалізується. Різко гіпохромні нейроцити забарвлювались рівномірно та неінтенсивно, цитоплазма на світлооптичному рівні виглядає світлою. Ядро різко гіпохромного нейроцита нечітке, розташоване по центру клітини, хроматин розріджений. Ядерце мало виражені контури, візуалізувалось в центрі ядра. У деяких клітинах ядерце нечітке. Фіксувались перші дегенеративні зміни нейроглії, такі як нечіткість та набряк відростків, гіперхромія ядер, початкові ознаки перицеллюлярного набряку (рис. 3.13).

Мікроциркуляторне русло гіпокампа через 90 днів від початку досліджу мало ознаки ушкодження у вигляді перикапілярного та перицеллюлярного набряку. Венили гіперемійовані. На електронно мікроскопічному рівні ендотеліоцити мали набряклу та вакуалізовану цитоплазму, випинання та інвагінації плазмолемі, потовщення базальної мембрани, зменшення кількості піноцитозних везикул та клітинних контактів. Ядро мало нерівномірну щільність, переважання гетерохроматину в ньому, неправильну форму за рахунок глибоких інвагінацій плазмолемі. ЕПС ендотеліальних клітин має розширені каналці, поодинокі мітохондрії знаходяться у стані гіпертрофії. Ці зміни свідчать про перехід до деструктивних змін.



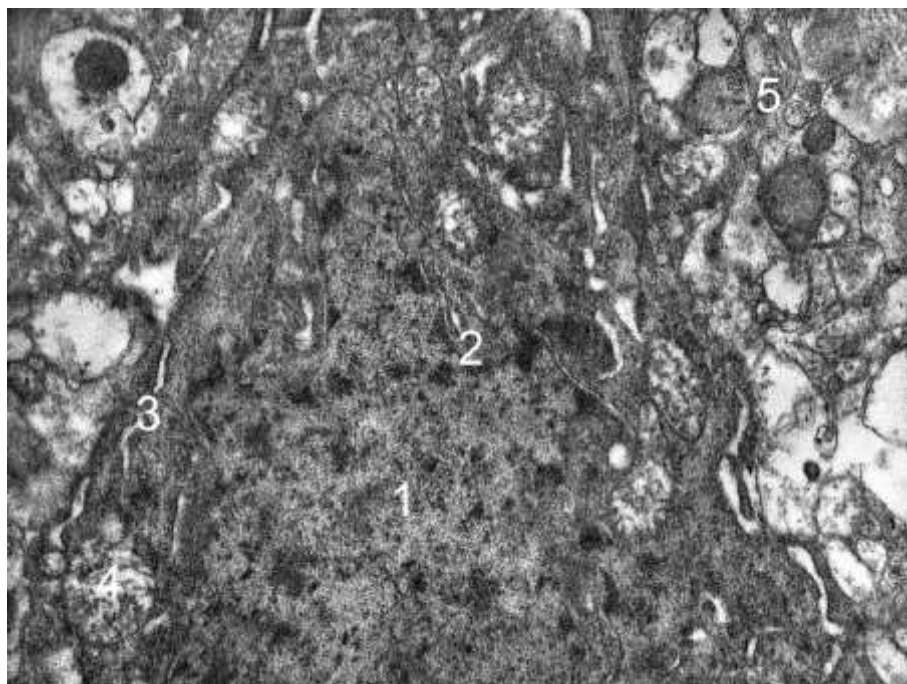
Умовні позначки: А – СА1 поле гіпокампа, Б – СА2 поле гіпокампа, В – СА3 поле гіпокампа, Г – зубчаста звивина, 1 – гіперхромний нейроцит, 2 – перичелюлярний набряк

Рисунок 3.13 – Стан нейроцитів полів гіпокампа та зубчастої звивини тварин з ДМГ-індукованою аденокарциномою товсто кишки через 3 місяці.

Забарвлення гематоксилином-еозином. х 40

Електронномікроскопічно встановлено, що через 3 місяці від змодельованого онкогенезу у гіпокампі тварин переважали нормохромні нейроцити з помірними альтераційними змінами. Зростало число гіперхромних нейроцитів та з'явилися різко гіперхромні. Ультраструктура гіперхромних нейронів характеризувалась підвищеною осміофілією нейро- та каріоплазмою. Ядро мало значну електронну щільність за рахунок зростання вмісту гетерохроматину, глибокі інвагінації каріолеми та нечіткі контури її мембран. Канальці ендоплазматичної сітки непротяжні, подекуди розширені.

Мітохондрії гіпертрофовані, з нечіткими кристами та помірної електронної щільності матриксом. Плазмолема нейронів мала нечіткі контури (рис. 3.14).



Умовні позначки: 1 – осміюфільне ядро, 2 – інвагінації каріолеми, 3 – каналці ендоплазматичної сітки в осміюфільній нейроплазмі, 4 – мітохондрія, 5 – нейропіль.

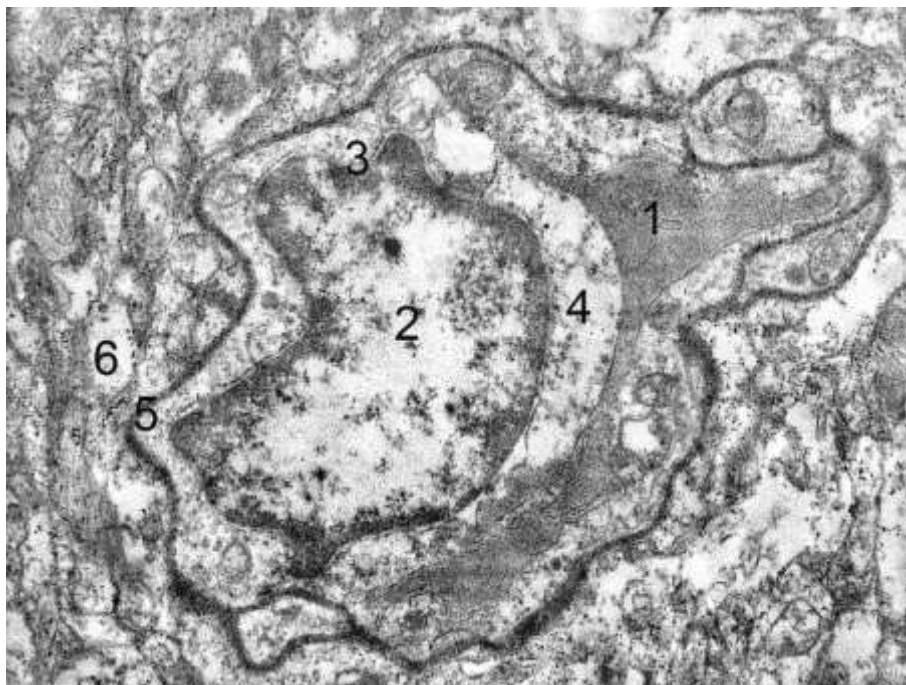
Рисунок 3.14 – Ультраструктурні зміни гіперхромного нейрона гіпокампа щурів через 90 діб за умов індукованого канцерогенезу.

Електронограма. Збільшення x 12 000

Гіпохромні нейрони в цей термін спостереження містили нейро- і каріоплазму низької електронної щільності. Ядро клітини мали округлу форму в якому переважав еухроматин. В нейроплазмі щільність органел зменшена. Канальці гранулярної ендоплазматичної сітки були частково розширені, на їх мембранах містилося небагато рибосом. Мітохондрії були вакуолізовані, їх кристи фрагментовані, матрикс електронноосвітлий.

Мікроциркуляторне русло гіпокампа через 90 днів від початку дослідження мало ознаки ушкодження у вигляді перикапілярного та перицелюлярного набряку, що погіршувало кровоплин та індукувало ішемічне ушкодження

гіпокампа в тому числі. Венули гіперемійовані. На електронномікроскопічному рівні ендотеліоцити гемокапілярів мали набряк та вакуалізовану цитоплазму, випинання та інвагінації плазмолем, потовщення базальної мембрани, зменшення кількості піноцитозних везикул та клітинних контактів. Ядро мало нерівномірну щільність, переважання гетерохроматину в ньому, неправильну форму за рахунок глибоких інвагінацій каріолеми. ЕПС ендотеліальних клітин має розширені каналці, поодинокі мітохондрії знаходяться у стані гіпертрофії. Ці зміни свідчать про перехід до деструктивних змін (рис. 3.15).



Умовні позначки: 1 – просвіт капіляра, 2 – ядро ендотеліоцита, 3 – інвагінації каріолеми, 4 – набряк цитоплазми ендотеліоцита, 5 – базальна мембрана, 6 – нейропіль.

Рисунок 3.15 – Ультраструктурні зміни гемокапіляра гіпокампа щурів через 60 днів за умов індукованого канцерогенезу. Електронограма.

Збільшення x 9 000

Загальна кількість нейроцитів усіх полів гіпокампа та зубчастої звивини знижувалась за умов наявності неопластичного процесу протягом 3 місяців від

початку досліджу. Статистично достовірне зниження загальної кількості нейронів було тільки у полі СА3 ($p < 0,01$), де загальна кількість клітин на мм^2 складає $1700 \pm 83,49$, що у 1,17 разів менше за контроль. У полі СА1 було у 1,08 разів менше нейронів за інтактну групу і складає ($3804 \pm 188,40$) клітин/ мм^2 . У СА2 полі чисельна щільність нейронів на 1 мм^2 складає ($3267 \pm 161,65$), що у 1,09 разів менше контролю (див. табл. 3.11). У зубчастій звивині статистично достовірних змін не було, загальна кількість нейронів зменшилась на 9,97 % порівняно з контролем (див. табл. 3.12).

Через три місяці від початку дії канцерогену у тканині гіпокампа змінилось кількісне співвідношення різних типів нейронів а їх морфометричні параметри. Кількість нормохромних нейронів СА1 поля статистично достовірно зменшувалась у 1,14 разів порівняно з групою контролю ($p < 0,05$) і складала ($3325 \pm 161,45$) клітин/ мм^2 , що займало 87,4 % загальної кількості нейронів цієї зони. Гіпохромні нейрони СА1 поля збільшили у 1,49 разів порівняно з інтактною групою ($p < 0,001$), їх кількість була ($360 \pm 16,2$) клітин/ мм^2 . Гіперхромні нейрони ($98 \pm 3,1$) кількісно зросли у порівнянні з групою контролю у 1,36 разів ($p < 0,001$). Різко гіперхромні та різко гіпохромні клітини уперше фіксувались на 3 місяці досліджу і у полі СА1 склали ($5 \pm 0,25$) та ($16 \pm 0,8$) клітин/ мм^2 відповідно. Кількість нормохромних клітин СА2 поля зменшувалась у 1,14 разів порівняно з даними інтактної групи, але дані зміни не мали статистичних відмінностей. Кількість нормохромних нейронів складала ($2870 \pm 141,8$) клітин/ мм^2 , що займало 87,8 % загальної кількості СА2 поля гіпокампа. Гіпохромні нейрони СА2 поля кількісно зросли у 1,26 разів порівняно з інтактною групою ($p < 0,001$), їх кількість була ($249 \pm 10,75$) клітин/ мм^2 . Гіперхромні нейрони ($129 \pm 4,75$) кількісно зросли порівняно з групою контролю у 1,5 разів ($p < 0,001$). Різко гіперхромні та різко гіпохромні клітини СА2 поля також уперше фіксувались на 3 місяці досліджу, які і у полі СА1, і склали ($7 \pm 0,35$) та ($12 \pm 0,6$) клітин/ мм^2 відповідно. У полі СА 3 кількість нормохромних нейронів

зменшувалась у 1,25 раза порівняно з групою контролю ($p < 0,01$) і складала $(1404 \pm 68,6)$ клітин/мм², що відповідно складало 83,5 % загальної кількості нейроцитів цієї зони. Кількість гіпохромних нейроцитів СА3 поля збільшилась у 1,15 раза порівняно з інтактною групою ($p < 0,05$), їх кількість була $(179 \pm 7,35)$ клітин/мм². Гіперхромні нейроцити $(103 \pm 4,55)$ кількісно зросли порівняно з групою контролю у 1,37 раза ($p < 0,001$). Різко гіперхромні та різко гіпохромні клітини уперше фіксувались на 3 місяці дослідження і у полі СА3 складала $(4 \pm 0,2)$ та $(10 \pm 0,5)$ клітин/мм² відповідно (див. табл. 3.13).

У зубчастій звивині через 3 місяці від початку індукції неопластичного процесу в товстій кишці відбулась кількісна перебудова клітинного складу. Так, нормохромних нейроцитів було $(4766,00 \pm 238,30)$ клітин/мм², що у 1,15 раза менше від аналогічного показника групи контролю без статистичної достовірності, кількість гіпохромних нейроцитів зросла у 1,40 раза за контроль і складає $(370,00 \pm 18,50)$ клітин/мм². З'являються різко гіпохромні нейроцити, кількість яких становить $(5,00 \pm 0,25)$ клітин/мм². Також на 44,83 % збільшилась кількість гіперхромних клітин, яка на момент 3 місяця індукції становить $(84,00 \pm 4,20)$ клітин/мм², та з'являються різко гіперхромні нейроцити у кількості $(3,00 \pm 0,15)$ клітин/мм² (див. табл. 3.14).

При проведенні морфометричного дослідження у гіпокампі після дії ДМГ нормохромні нейроцити СА1 поля гіпокампа мали середня площа клітини $(87,01 \pm 3,48)$ мкм², ядра – $(37,84 \pm 1,51)$ мкм², нейроплазми – $(49,17 \pm 1,97)$ мкм². Відповідно ядерно-цитоплазматичне співвідношення становить $0,770 \pm 0,031$. У полі СА2 середня площа нормохромного нейроцита складала $(227,45 \pm 9,10)$ мкм², ядра – $(80,52 \pm 3,22)$ мкм², нейроплазми – $(146,93 \pm 5,88)$ мкм². Відповідно, ЯЦС нормохромного нейроцита становить $0,548 \pm 0,022$. У СА3 полі на фоні індукції неопластичного процесу отримані наступні дані: середня площа нормохромного нейроцита – $(229,87 \pm 9,19)$ мкм², ядра – $(82,18 \pm 3,29)$ мкм², нейроплазми – $(147,69 \pm 5,91)$ мкм², ЯЦС – $0,556 \pm 0,022$. Середня площа нормохромного нейроцита зубчастої звивини тварин через 3 місяці складала

($57,82 \pm 2,89$) мкм², площа ядра такого нейрона складала ($28,85 \pm 1,44$) мкм², нейроплазми – ($28,97 \pm 1,45$) мкм². Ядерно-цитоплазматичне співвідношення нормохромного нейрона зубчастої звивини складала $0,996 \pm 0,050$ (див. табл. 3.3).

Середня площа гіпохромного нейрона СА1 поля гіпокампа на фоні трьох місяців індукції неопластичного процесу кишки становила ($142,49 \pm 7,12$) мкм², ядра – ($53,16 \pm 2,66$) мкм², нейроплазми – ($89,33 \pm 4,47$) мкм², відповідно ЯЦС гіпохромного нейрона було $0,595 \pm 0,030$. У полі СА2 середня площа гіпохромного нейрона була ($344,25 \pm 17,21$) мкм², ядра – ($109,84 \pm 5,49$) мкм², нейроплазми – ($234,41 \pm 11,72$) мкм², тоді як ЯЦС гіпохромного нейрона дорівнювало $0,469 \pm 0,023$. У полі СА3 гіпокампа середня площа гіпохромного нейрона досягала ($345,73 \pm 17,29$) мкм², ядра – ($112,01 \pm 5,60$) мкм², нейроплазми – ($233,72 \pm 11,69$) мкм². ЯЦС для гіпохромного нейрона поля СА3 дорівнювало $0,479 \pm 0,024$. При вивченні морфометричних параметрів гіпохромних нейронів зубчастої звивини у тварин групи, у яких 3 місяці вводили ДМГ, визначили, що середня площа гіпохромного нейрона складає ($103,27 \pm 5,16$) мкм², ядра – ($52,38 \pm 2,62$) мкм², нейроплазми – ($50,89 \pm 2,54$) мкм², а ЯЦС дорівнює $1,029 \pm 0,051$ (див. табл. 3.5).

Після 90 днів введення канцерогену середня площа різко гіпохромного нейрона СА1 поля гіпокампа становить ($185,38 \pm 8,97$) мкм², ядра – ($23,45 \pm 0,87$) мкм², нейроплазми – ($161,93 \pm 7,80$) мкм², ЯЦС – $0,145 \pm 0,007$. У полі СА2 отримані наступні значення: середня площа різко гіпохромного нейрона – ($441,33 \pm 21,77$) мкм², ядра – ($45,28 \pm 1,96$) мкм², нейроплазми – ($396,05 \pm 19,50$) мкм², ЯЦС різко гіпохромного нейрона – $0,114 \pm 0,006$. У полі СА3 гіпокампа середня площа різко гіпохромного нейрона складала ($450,54 \pm 22,23$) мкм², ядра – ($46,07 \pm 2,00$) мкм², нейроплазми – ($404,47 \pm 19,92$) мкм². ЯЦС різко гіпохромного нейрона поля СА3 дорівнювало $0,114 \pm 0,006$. У полі СА1 гіпокампа середня площа різко гіперхромного нейрона – ($55,29 \pm 2,76$) мкм², ядра – ($19,85 \pm 0,99$) мкм²,

нейроплазми – $(35,44 \pm 1,77)$ мкм², ЯЦС різко гіперхромного нейрона відповідало $0,56 \pm 0,028$. У полі СА2 середня площа різко гіперхромного нейрона – $(140,37 \pm 7,02)$ мкм², ядра – $(33,25 \pm 1,66)$ мкм², нейроплазми – $(107,12 \pm 5,36)$ мкм², відповідно ядерно-цитоплазматичне співвідношення різко гіперхромного нейрона перебувало на рівні $0,31 \pm 0,016$. У полі СА3 гіпокампа середня площа різко гіперхромного нейрона досягала $(141,31 \pm 7,07)$ мкм², площа ядра – $(33,65 \pm 1,68)$ мкм², нейроплазми – $(107,66 \pm 5,38)$ мкм². ЯЦС різко гіперхромного нейрона поля СА3 фіксувалося на рівні $0,31 \pm 0,016$. Середня площа різко гіпохромного нейрона зубчастої звивини тварин через 3 місяці складала $(36,45 \pm 1,82)$ мкм², площа ядра такого нейрона складала $(15,31 \pm 0,77)$ мкм², нейроплазми – $(21,14 \pm 1,06)$ мкм². Ядерно-цитоплазматичне співвідношення різко гіпохромного нейрона зубчастої звивини складала $0,724 \pm 0,036$. Середня площа різко гіперхромного нейрона зубчастої звивини тварин через 3 місяці складала $(110,14 \pm 5,51)$ мкм², площа ядра такого нейрона складала $(60,38 \pm 3,02)$ мкм², нейроплазми – $(49,76 \pm 2,49)$ мкм². ЯЦС різко гіперхромного нейрона зубчастої звивини складала $1,213 \pm 0,061$ (табл. 3.19-3.21).

При оцінці площі гіперхромних нейронів у зубчастій звивині тварин через 3 місяці отримано наступні дані: площа гіперхромного нейрона зубчастої звивини – $(39,41 \pm 1,97)$ мкм², площа ядра – $(18,98 \pm 0,95)$ мкм², а нейроплазми – $(20,43 \pm 1,02)$ мкм². ЯЦС гіперхромного нейрона зубчастої звивини становила $0,929 \pm 0,046$ (див. табл. 3.4).

ІА поля СА1 на фоні дії канцерогену зріс у 1,75 раза ($0,1441 \pm 0,0068$) порівняно з контролем, але ця різниця не була статистично значущою. У полі СА2 показник ІА складає $0,1215 \pm 0,0058$ та перевищує величину інтактної групи у 1,41 раза ($p < 0,001$). ІА нейронів СА3 поля складає $0,2108 \pm 0,0103$, що у 1,6 раза більше за контроль ($p < 0,001$). ІА поля СА3 виходить за межі фізіологічної норми та свідчить про легкі структурні зміни (див. табл. 3.15).

Таблиця 3.19 – Морфологічна характеристика різко гіпохромних нейронів у полях гіпокампа щурів при ДМГ-індукованому колоректальному канцерогенез

Поле	Показник	Термін експерименту					
		3 місяць	4 місяць	5 місяць	6 місяць	7 місяць	НАНО
CA1	Середня площа різко гіпохромного нейрона, мкм ²	185,38 ± 8,97	180,65 ± 8,63	178,21 ± 8,41	174,49 ± 8,12	171,25 ± 7,86	173,81 ± 8,09
	Середня площа різко гіпохромного ядра, мкм ²	23,45 ± 0,87	22,96 ± 0,75	21,84 ± 0,59	21,22 ± 0,46	20,59 ± 0,33	21,47 ± 0,47
	Середня площа різко гіпохромного нейроплазми, мкм ²	161,93 ± 7,80	157,69 ± 7,48	156,37 ± 7,32	153,27 ± 7,06	150,66 ± 6,83	152,34 ± 7,02
	ЯЦС	0,145 ± 0,007	0,146 ± 0,007	0,140 ± 0,007	0,138 ± 0,007	0,137 ± 0,007	0,141 ± 0,007
CA2	Середня площа різко гіпохромного нейрона, мкм ²	441,33 ± 21,77	439,56 ± 21,58	435,36 ± 21,27	433,87 ± 21,09	429,18 ± 20,76	430,48 ± 20,92
	Середня площа різко гіпохромного ядра, мкм ²	45,28 ± 1,96	45,05 ± 1,85	44,25 ± 1,71	43,76 ± 1,59	42,54 ± 1,43	43,73 ± 1,59
	Середня площа різко гіпохромного нейроплазми, мкм ²	396,05 ± 19,50	394,51 ± 19,33	391,11 ± 19,06	390,11 ± 18,91	386,64 ± 18,63	386,75 ± 18,74
	ЯЦС	0,114 ± 0,006	0,114 ± 0,006	0,113 ± 0,006	0,112 ± 0,006	0,110 ± 0,006	0,113 ± 0,006
CA3	Середня площа різко гіпохромного нейрона, мкм ²	450,54 ± 22,23	449,13 ± 22,06	448,94 ± 21,95	446,38 ± 21,72	445,68 ± 21,58	447,25 ± 21,76
	Середня площа різко гіпохромного ядра, мкм ²	46,07 ± 2,00	45,78 ± 1,89	45,61 ± 1,78	45,55 ± 1,68	45,56 ± 1,58	45,39 ± 1,67
	Середня площа різко гіпохромного нейроплазми, мкм ²	404,47 ± 19,92	403,35 ± 19,77	403,33 ± 19,67	400,83 ± 19,44	400,12 ± 19,31	401,86 ± 19,49
	ЯЦС	0,114 ± 0,006	0,113 ± 0,006	0,113 ± 0,006	0,114 ± 0,006	0,114 ± 0,006	0,113 ± 0,006

Таблиця 3.20 – Морфологічна характеристика різко гіпехромних нейрокитів у полях гіпокампа щурів при ДМГ-індукованому колоректальному канцерогенезі

Поле	Показник	Термін експерименту					
		3 місяць	4 місяць	5 місяць	6 місяць	7 місяць	НАНО
СА1	Середня площа різко гіпехромного нейрокита, мкм ²	55,29 ± 2,76	55,03 ± 2,75	54,95 ± 2,75	53,71 ± 2,69	52,83 ± 2,64	53,48 ± 2,67
	Середня площа різко гіпехромного ядра, мкм ²	19,85 ± 0,99	19,72 ± 0,99	19,58 ± 0,98	19,23 ± 0,96	19,18 ± 0,96	19,35 ± 0,97
	Середня площа різко гіпехромного нейроплазми, мкм ²	35,44 ± 1,77	35,31 ± 1,77	35,37 ± 1,77	34,48 ± 1,72	33,65 ± 1,68	34,13 ± 1,71
	ЯЦС	0,56 ± 0,028	0,56 ± 0,028	0,55 ± 0,028	0,56 ± 0,028	0,57 ± 0,028	0,57 ± ±0,028
СА2	Середня площа різко гіпехромного нейрокита, мкм ²	140,37 ± 7,02	140,02 ± 7,00	139,83 ± 6,99	139,68 ± 6,98	138,41 ± 6,92	139,18 ± 6,96
	Середня площа різко гіпехромного ядра, мкм ²	33,25 ± 1,66	33,10 ± 1,66	32,74 ± 1,64	32,31 ± 1,62	31,85 ± 1,59	32,05 ± 1,60
	Середня площа різко гіпехромного нейроплазми, мкм ²	107,12 ± 5,36	106,92 ± 5,35	107,09 ± 5,35	107,37 ± 5,37	106,56 ± 5,33	107,13 ± 5,36
	ЯЦС	0,31 ± 0,016	0,31 ± 0,015	0,31 ± 0,015	0,30 ± 0,015	0,30 ± 0,015	0,30 ± 0,015
СА3	Середня площа різко гіпехромного нейрокита, мкм ²	141,31 ± 7,07	140,85 ± 7,04	140,75 ± 7,04	139,49 ± 6,97	139,28 ± 6,96	139,37 ± 6,97
	Середня площа різко гіпехромного ядра, мкм ²	33,65 ± 1,68	33,51 ± 1,68	33,43 ± 1,67	32,78 ± 1,64	31,95 ± 1,60	32,54 ± 1,63
	Середня площа різко гіпехромного нейроплазми, мкм ²	107,66 ± 5,38	107,34 ± 5,37	107,32 ± 5,37	106,71 ± 5,34	107,33 ± 5,37	106,83 ± 5,34
	ЯЦС	0,31 ± 0,016	0,31 ± 0,016	0,31 ± 0,016	0,31 ± 0,015	0,30 ± 0,015	0,30 ± 0,015

Таблиця 3.21 – Морфологічна характеристика різко гіпохромних та різко гіперхромних нейрокитів у зубчастій звивині щурів при ДМГ-індукованому колоректальному канцерогенезі

Показник	Термін експерименту					
	3 місяць	4 місяць	5 місяць	6 місяць	7 місяць	НАНО
Середня площа різко гіпохромного нейрокита, мкм ²	36,45 ± 1,82	35,21 ± 1,76	33,68 ± 1,68	31,75 ± 1,59	29,16 ± 1,46	32,29 ± 1,61
Середня площа різко гіпохромного ядра, мкм ²	15,31 ± 0,77	14,19 ± 0,71	12,95 ± 0,65	11,99 ± 0,60	11,05 ± 0,55	12,58 ± 0,63
Середня площа різко гіпохромного нейроплазми, мкм ²	21,14 ± 1,06	21,02 ± 1,05	20,73 ± 1,04	19,76 ± 0,99	18,11 ± 0,91	19,71 ± 0,99
ЯЦС	0,724 ± 0,036	0,675 ± 0,034	0,625 ± 0,031	0,607 ± 0,030	0,610 ± 0,031	0,638 ± 0,032
Середня площа різко гіперхромного нейрокита, мкм ²	110,14 ± 5,51	115,38 ± 5,77	124,49 ± 6,22	130,21 ± 6,51	136,17 ± 6,81	133,20 ± 6,66
Середня площа різко гіперхромного ядра, мкм ²	60,38 ± 3,02	59,12 ± 2,96	59,01 ± 2,95	58,25 ± 2,91	56,76 ± 2,84	57,98 ± 2,90
Середня площа різко гіперхромного нейроплазми, мкм ²	49,76 ± 2,49	56,26 ± 2,81	65,48 ± 3,27	71,96 ± 3,60	79,41 ± 3,97	75,22 ± 3,76
ЯЦС	1,213 ± 0,061	1,051 ± 0,053	0,901 ± 0,045	0,809 ± 0,040	0,715 ± 0,036	0,771 ± 0,039

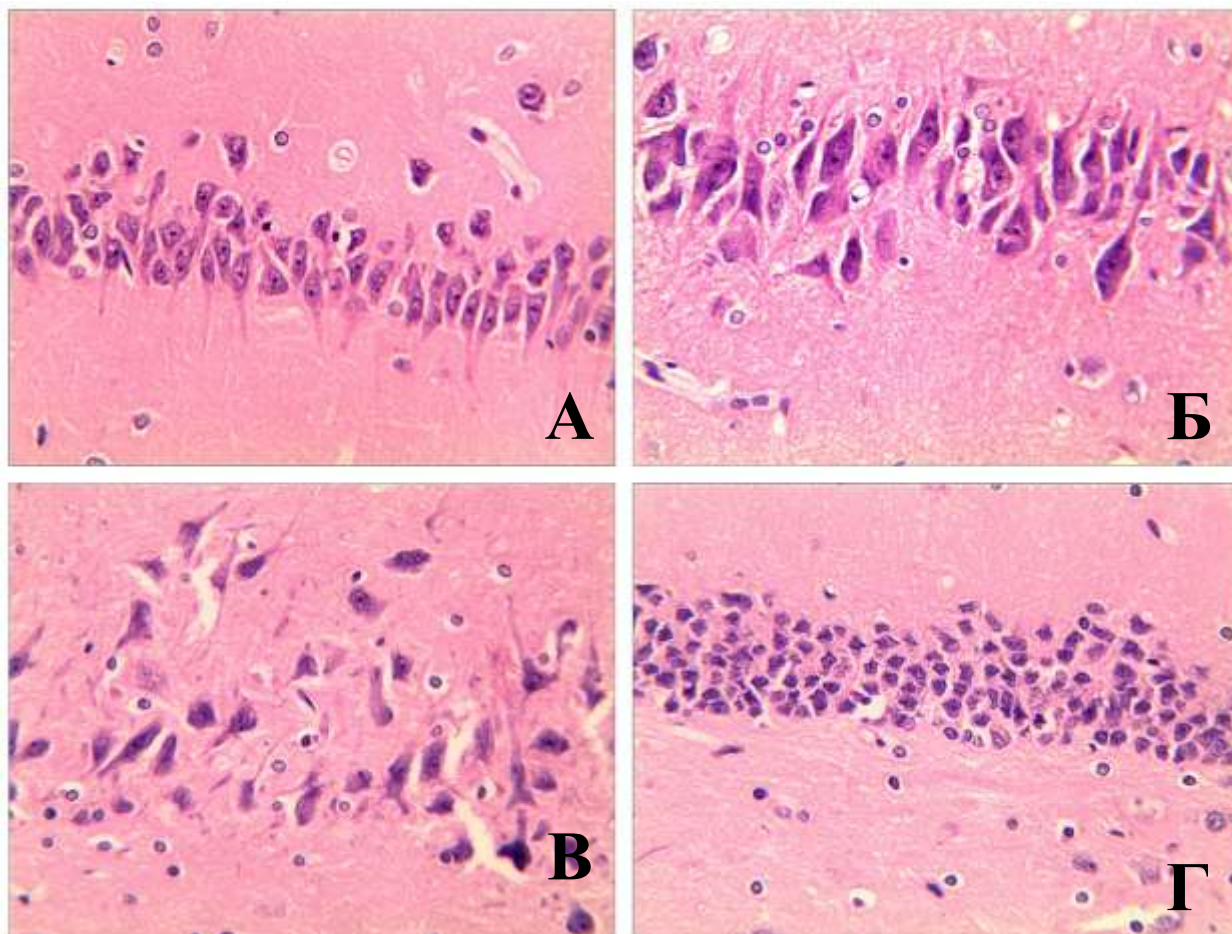
Індекс альтерації нейроцитів через 3 місяці від початку досліджу зростав у зубчастій звивині гіпокампа та ці зміни були статистично достовірними ($p < 0,001$). ІА складав $0,0969 \pm 0,0047$, що у 1,65 раза більше за контроль (див. табл. 3.16).

МСІН нейроцитів СА1 поля зріс у 1,86 раза за контроль та складає $0,188 \pm 0,009$. Показник СА2 поля складає $0,199 \pm 0,010$ та більший за групу інтактних тварин у 1,76 раза, тоді як МСІН нейроцитів поля СА3 складає $0,307 \pm 0,015$ та переважає аналогічний показник контрольної групи у 1,76 раза. Порівняно з контролем збільшення МСІН нейроцитів полів гіпокампа було статистично достовірним ($p < 0,001$) (див. табл. 3.17).

Морфологічний стрес-індекс нейронів через 3 місяці від початку індукції виріс у зубчастій звивині гіпокампа та ці зміни були статистично достовірними ($p < 0,001$). МСІН складав $0,1185 \pm 0,0058$, що у 1,71 раза більше за інтактних тварин (див. табл. 3.18).

У тварин, яких вилучили з досліджу на 4 місяці дії ДМГ було відмічено наростання альтеративних змін, коли стратифікація шарів гіпокампа все ще була збережена. Змінилось співвідношення нормохромних нейроцитів до інших типів клітин в сторону зростання гіпо- та гіперхромних нейроцитів, а також різко «темних» та різко «світлих» нейроцитів. Нормохромні нейроцити характеризувались помірним зменшенням розміру ядра, у якому на периферії конденсувався хроматин у вигляді грудочок. Ядра округлі, розташовані в центрі клітини, мали слабо виражене ядрце. Нейроплазма цих нейронів однорідна, тигроїд розташований дифузно. Мембрана нормохромного нейроцита чітка та однорідна, з поодинокими інвагінаціями. Навколо гіпохромних клітини спостерігали перичелюлярний набряк, площа цих клітин збільшувалась, а цитоплазма мала невелику кількість грудочок базофільної речовини. Ядро було розташоване в центрі клітини, округлої правильної форми з чітким контуром, заповнене еухроматином. У частині нейронів спостерігався неповний тигроліз субстанції Ніссля. Зросла кількість гіперхромних нейроцитів, які характеризувались неправильною формою

перикаріону, гіперхромієб ядер за рахунок гетерохроматину, втратою ядерців або зміщенням його до периферії ядра. Цитоплазма гіперхромних нейроцитів багата на дифузно розташований тигроїд (рис 3.16).



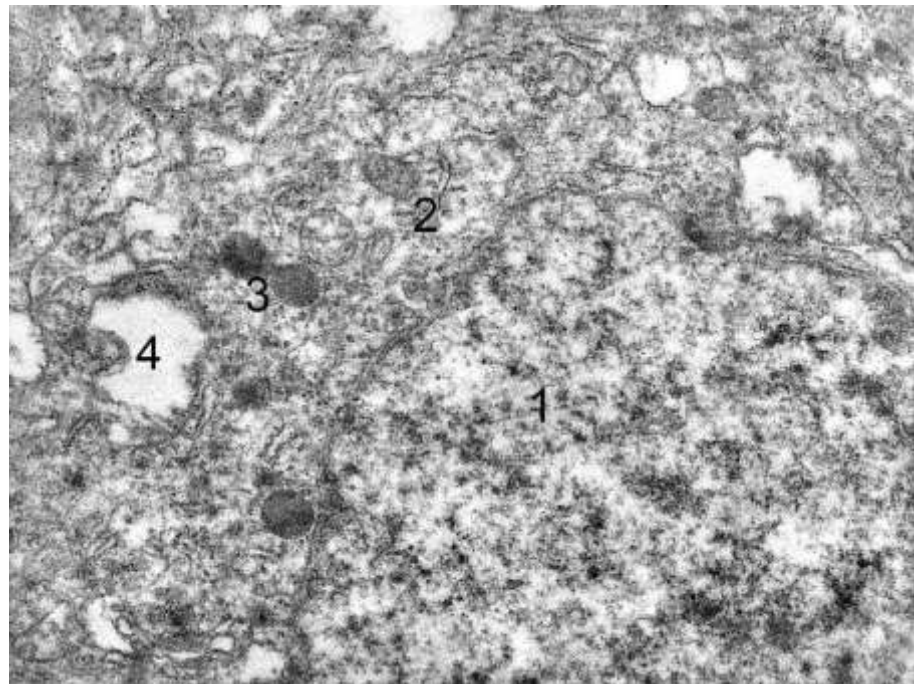
Умовні позначки: А – СА1 поле гіпокампа, Б – СА2 поле гіпокампа, В – СА3 поле гіпокампа, Г – зубчаста звивина

Рисунок 3.16 – Стан нейроцитів полів гіпокампа та зубчастої звивини тварин з ДМГ-індукованою аденокарциномою товсто кишки через 4 місяці.

Забарвлення гематоксиліном-еозином. х 25

Через 4 місяці після ДМГ-індукованої карциноми в гіпокампі дослідних тварин встановлено прогресивне зменшення числа нормохромних нейроцитів. Ультраструктурно ці клітини містили нечітку плазмолему, округлі ядра з дрібносітчастим хроматином. Ядерця були невеликі, в яких переважав фібрилярний компонент. Каріолема нерівна з інвагінаціями, нечітко контурована. Нейроплазма містила помірно розгалужені каналці гранулярної

ендоплазматичної сітки. Мітохондрії були гіпертрофовані, вакуолізовані із лізованими кристами. Спостерігалися осміофільні лізосоми (рис. 3.17).



Умовні позначки: 1 – ядро, 2 – каналці ендоплазматичної сітки, 3 – осміофільні лізосоми, 4 – вакуолізована мітохондрія.

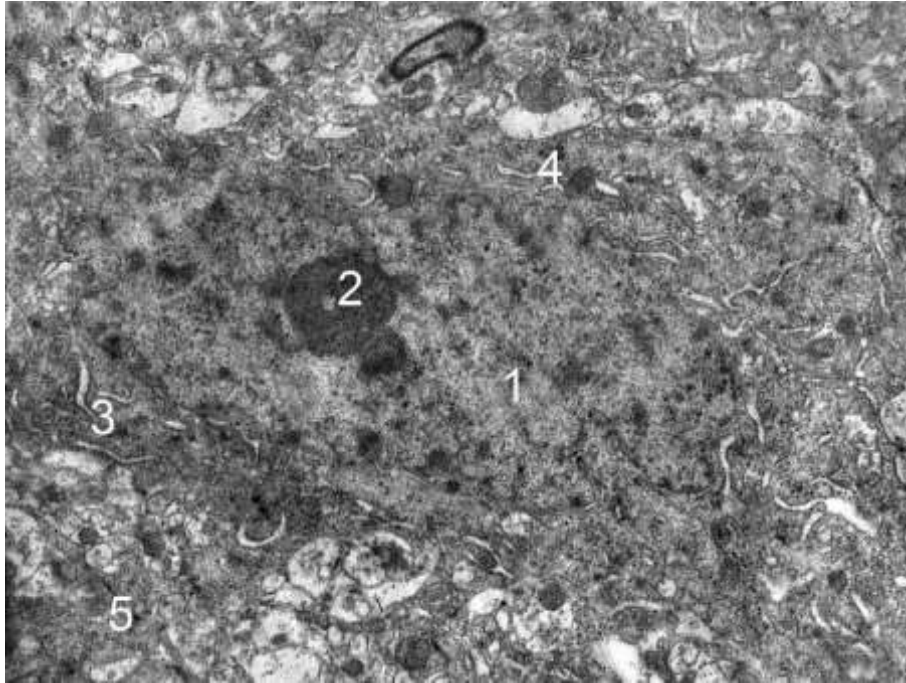
Рисунок 3.17 – Ультраструктурні зміни нормохромного нейрона гіпокампа щурів через 120 діб за умов індукованого канцерогенезу. Електронограма.

Збільшення x 14 000

У цей термін вивчення зросло число гіперхромних нейронів. Їх нейроплазма інтенсивно осміофільна, містила вузькі, непротяжні каналці ендоплазматичної сітки. Осміофільні лізосоми, Ядра об'ємні, містили нефункціональний гетерохроматин, визначалися ядерця. Каріолема була нечіткою, гомогенною (рис. 3.18).

Ультраструктура різко гіпохромних та гіпохромних нейронів характеризувалася електронно-світлою нейроплазмою в якій містилися помірно розвинені, частково розширені каналці ендоплазматичної сітки та цистерни комплексу Гольджі. Мітохондрії поодинокі, переважно вакуолізовані, із лізованими кристами та низької електронної щільності

матриксом. Виявлялися локально зони просвітлення гіалоплазми. Ядра клітин округлі, з нечіткими мембранами каріолеми, в каріоплазмі превалював еухроматин. Ядерця визначалися рідко.



Умовні позначки: 1 – осміюфільне ядро, 2 – ядерце, 3 – каналці ендоплазматичної сітки в осміюфільній нейроплазмі, 4 – лізосоми, 5 – нейропіль.

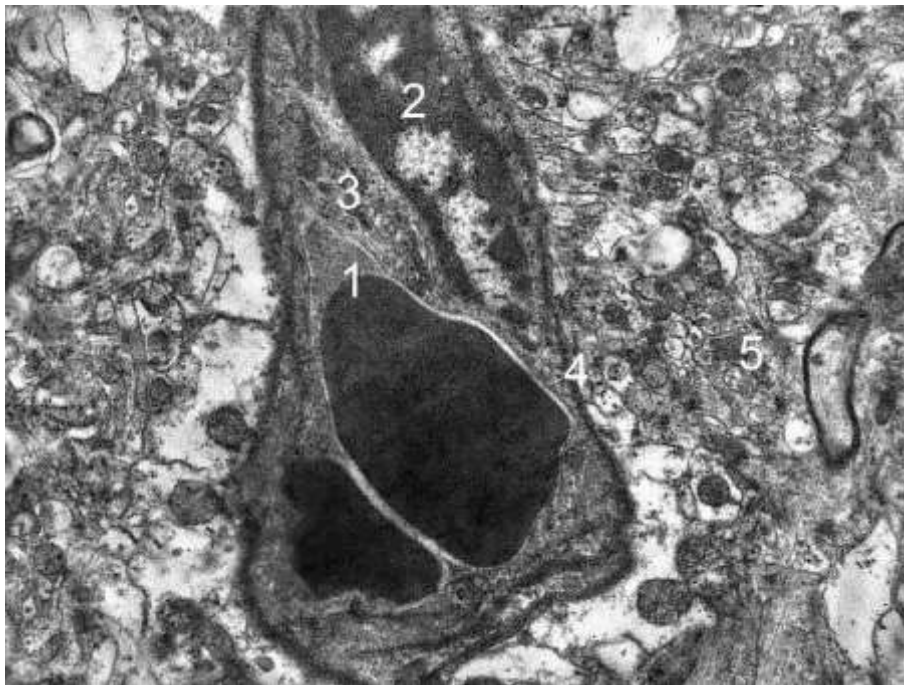
Рисунок 3.18 – Ультраструктурні зміни гіперхромного нейрона гіпокампа щурів через 120 діб за умов індукованого канцерогенезу.

Електроннограма. Збільшення x 10 000

Морфологічні зміни нейроглії відповідають процесам альтерації. Олігодендроцити частково деформовані, цитоплазма з просвітленнями, місцями – ущільнена. Ядро олігодендроцита гіперхромне, зменшене в розмірах. Астроцити мають варіабельну форму, цитоплазма набрякла, базофільна. Ядро розташоване по центру клітини з вираженим ядерцем. В частині астроцитів відзначається гіпертрофія відростків.

У судинах мікроциркуляторного русла гіпокампа на фоні індукованого неопластичного процесу розвивались явища стазу крові, перенаповненість

капілярів. Деякі капіляри місцями звужені за рахунок набряку, стінка в цих місцях відповідно спадається, стоншується. Ендотелій мікросудин десквамований, периваскулярний просвіт набряклий, місцями спостерігалось відшарування ендотелію від базальної мембрани. Ультраструктурно базальна мембрана локально пошкоджена, потовщена або розшарована. Ендотеліоцити знаходяться у стані дистрофії, в ядрах ендотеліоцитів переважає гетерохроматин. Спостерігається набряк цитоплазми, фрагментація та вакуолізація цитоплазматичних органел, поява аутофагосом, зменшення вмісту мікропіноцитозних міхурців (рис. 3.19).



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

Рисунок 3.19 – Ультраструктурні зміни гемокапіляра гіпокампа щурів через 120 днів за умов індукованого канцерогенезу. Електронограма.

Збільшення x 7 000

Морфологічні зміни нейроглії відповідають процесам альтерації. Олігодендроцити частково деформовані, цитоплазма з просвітленнями,

місцями – ущільнена. Ядро олігодендроцита гіперхромне, зменшене в розмірах. Астроцити мають варіабельну форму, цитоплазма набрякла, базофільна. Ядро розташоване по центру клітини з вираженим ядерцем. частині астроцитів відзначається гіпертрофія відростків.

У судинах мікроциркуляторного русла гіпокампа на фоні індукованого неопластичного процесу розвивались явища стази крові, перенаповненість капілярів. Деякі капіляри місцями звужені за рахунок набряку, стінка в цих місцях відповідно спадається, стоншується. Епітелій мікросудин десквамований, периваскулярний просвіт набряклий з інфільтрацією лейкоцитами, місцями спостерігалось відшарування ендотелію від базальної мембрани. Сама базальна мембрана локально пошкоджена, потовщена та розшарована. Ендотеліоцити знаходяться у стані дистрофії, в ядрах ендотеліоцитів переважає гетерохроматин, фрагментація цитоплазматичних органел, поява аутофагосом.

Через 4 місяці у гіпокампі щурів за умов дії канцерогену у полі СА1 відбулось зменшення загальної кількості нейроцитів до $(3565 \pm 176,45)$ клітин/мм². Це сягало 86,42 % від загальної кількості клітин поля та було статистично достовірно у 1,16 раза менше показників контрольної групи щурів ($p < 0,05$). Поле СА2 демонструє зниження нейроцитів у 1,14 раза порівняно з контролем та сягає $(3109 \pm 153,75)$ клітин/мм². Зміни не мають статистичних відмінностей. Зміни у полі СА3 проявились зменшенням кількості нейроцитів до $(1614 \pm 79,18)$ клітин/мм², що у 1,2 раза менше контрольних показників ($p < 0,01$) (табл. 3.11). У зубчастій звивині загальна кількість нейроцитів складала $(4845 \pm 225,3)$ клітин/мм², і це було у 1,20 раза менше за контрольні показники ($p < 0,05$) (див. табл. 3.12).

Змінилось співвідношення різних типів нейроцитів на фоні 4 місяців впливу ДМГ на організм щура та розвиток раку товстої кишки. У полі СА1 кількість нормохромних нейроцитів знизилась у 1,27 раза за контроль та складає $(3011 \pm 158,75)$ клітин/мм². Ці відмінності статистично достовірні ($p < 0,01$). Гіпохромні нейроцити складають 11,3% загальної щільності клітин

поля, що у 1,67 раза більше контрольної групи тварин ($p < 0,001$). Кількість цих клітин на 1 мм^2 у полі СА1 складає $(403 \pm 18,35)$. Різко гіпохромні нейроцити присутні у кількості $(24 \pm 1,2)$ клітин/ мм^2 , що складає 0,7 % усіх клітин поля. Гіперхромні – у кількості $(117 \pm 4,05)$ клітин/ мм^2 , що у 1.63 раза вище контролю ($p < 0,001$). Різко гіперхромні клітини сягали 0,3% загальної маси клітин у кількості $(10 \pm 0,5)$ клітин/ мм^2 . У полі СА2 відбувається схожа динаміка із зменшенням кількості нормохромних нейроцитів до (2634 ± 130) клітин/ мм^2 , що становить 84,7% від усіх клітин поля та у 1.25 раза менше за контрольні значення ($p < 0,01$). Гіпохромні нейрони присутні у кількості $(308 \pm 13,7)$ клітин/ мм^2 , що складає 9,9% від усіх клітин та статистично достовірно менше за контроль у 1,56 раза ($p < 0,001$). Гіперхромні нейроцити збільшились у 1,57 раза ($p < 0,001$) від початку індукції ДМГ та складають $(135 \pm 5,05)$ клітин/ мм^2 . Це 4,3 % від усіх типів нейроцитів поля СА2. Різко гіпохромні та різко гіперхромні нейроцити складають $(17 \pm 0,85)$ та $(15 \pm 0,75)$ клітин/ мм^2 відповідно, що займає по 0,5 % від загальної щільності нейроцитів цієї зони. У полі СА3 фіксували зменшення кількості нормохромних нейроцитів до 79,9% загальної щільності клітин. Кількість їх складала $(1289 \pm 62,85)$ клітин/ мм^2 , що у 1,36 менше контрольних значень ($p < 0,001$). Гіпохромні нейроцити займали 11,3 % поля у кількості $(182 \pm 7,5)$ клітин/ мм^2 , що було у 1,17 більше за відповідні показники інтактних тварин ($p < 0,01$). Гіперхромні клітини СА3 поля становили $(120 \pm 4,76)$ клітин/ мм^2 , що переважало контрольні значення у 1,6 раза ($p < 0,001$). Різко гіпохромні $(16 \pm 0,8)$ клітин/ мм^2 та різко гіперхромні нейроцити $(7 \pm 0,35)$ клітин/ мм^2 займали 1% та 0,4% від загальної кількості клітин відповідно (див. табл. 3.13).

У зубчастій звивині через 4 місяці відбулись статистично значущі зміни співвідношення оптично різних видів нейроцитів. Нейроцитів, що характеризувались нормохромією, було $(4354,00 \pm 217,70)$ клітин/ мм^2 , що у 1,26 раза менше від групи контролю ($p < 0,01$). Кількість гіпохромних нейроцитів зросла у 1,46 раза за контроль і складає $(385,00 \pm 19,25)$ клітин/ мм^2

($p < 0,001$). Кількість різко гіпохромних нейроцитів збільшилась і становить $(8,00 \pm 0,40)$ клітин/ мм^2 . Також на 68,97% збільшилась кількість гіперхромних клітин, яка на момент 4 місяця індукції становить $(98,00 \pm 4,90)$ клітин/ мм^2 , а кількість різко гіперхромних нейроцитів складає $(7,00 \pm 0,35)$ клітин/ мм^2 (див. табл. 3.14).

При мофрометричному дослідженні нейроцитів полів гіпокампа через 4 місяці від початку експерименту з індукцією аденокарциноми спостерігали зміни розмірів структур. Середня площа нормохромного нейроцита СА1 поля гіпокампа піддослідних щурів складала $(86,87 \pm 3,47)$ мкм^2 , ядра – $(37,72 \pm 1,51)$ мкм^2 , нейроплазми – $(49,15 \pm 1,97)$ мкм^2 . Відповідно розраховане ЯЦС поля СА1 складає $0,767 \pm 0,031$. У полі СА2 середня площа нормохромного нейроцита – $(226,35 \pm 9,05)$ мкм^2 , ядра – $(80,16 \pm 3,21)$ мкм^2 , нейроплазми – $(146,19 \pm 5,85)$ мкм^2 , і ЯЦС, відповідно, було $0,548 \pm 0,022$. У СА3 полі нормохромні нейроцити продемонстрували наступні виміри: середня площа нормохромного нейроцита – $(229,01 \pm 9,16)$ мкм^2 , ядра – $(81,85 \pm 3,27)$ мкм^2 , нейроплазми – $(147,16 \pm 5,89)$ мкм^2 . ЯЦС нормохромних нейроцитів СА3 поля гіпокампа складало $0,556 \pm 0,022$. Середня площа нормохромного нейроцита зубчастої звивини тварин через 4 місяці складала $(57,37 \pm 2,87)$ мкм^2 , площа ядра такого нейроцита складала $(28,54 \pm 1,43)$ мкм^2 , нейроплазми – $(28,83 \pm 1,44)$ мкм^2 . Ядерно-цитоплазматичне співвідношення (ЯЦС) нормохромного нейроцита зубчастої звивини складала $0,990 \pm 0,049$ (див. табл. 3.3).

У структурі гіперхромних нейроцитів гіпокампа після дії ДМГ параметри нейроцитів СА1 поля мали наступні показники, такі як середня площа гіперхромного нейроцита – $(69,52 \pm 3,48)$ мкм^2 , ядра – $(25,51 \pm 1,28)$ мкм^2 , нейроплазми – $(44,01 \pm 2,20)$ мкм^2 , а ЯЦС гіперхромного нейроцита – $0,580 \pm 0,029$. У полі СА2 відповідні зміни складали: середня площа гіперхромного нейроцита – $(182,43 \pm 9,12)$ мкм^2 , ядра – $(61,49 \pm 3,07)$ мкм^2 , нейроплазми – $(120,94 \pm 6,05)$ мкм^2 , ЯЦС гіперхромного нейроцита було $0,508 \pm 0,025$. У полі СА3 гіпокампа середня площа гіперхромного нейроцита

становила $(184,21 \pm 9,21)$ мкм², ядра – $(62,38 \pm 3,12)$ мкм², нейроплазми – $(121,83 \pm 6,09)$ мкм². А ЯЦС гіперхромного нейрона поля СА3 складає $0,512 \pm 0,026$. При оцінці площі гіперхромних нейронів у зубчастій звивині тварин через 4 місяці отримано наступні дані: площа гіперхромного нейрона зубчастої звивини – $(38,25 \pm 1,91)$ мкм², площа ядра – $(18,32 \pm 0,92)$ мкм², а нейроплазми – $(19,93 \pm 1,00)$ мкм². ЯЦС гіперхромного нейрона зубчастої звивини становила $0,919 \pm 0,046$ (див. табл. 3.4).

У піддослідних тварин з ДМГ-індукованою аденокарциномою через 4 місяці морфометричні значення для гіпохромних нейронів СА1 поля гіпокампа були наступними: середня площа гіпохромного нейрона складає $(141,58 \pm 7,08)$ мкм², ядра – $(52,65 \pm 2,63)$ мкм², нейроплазми – $(88,93 \pm 4,45)$ мкм². При визначенні ЯЦС гіпохромних клітин поля СА1 отримали значення $0,592 \pm 0,030$. У полі СА2 середня площа гіпохромного нейрона склала $(343,54 \pm 17,18)$ мкм², ядра – $(109,02 \pm 5,45)$ мкм², нейроплазми – $(234,52 \pm 11,73)$ мкм², і ЯЦС, відповідно, було $0,465 \pm 0,023$. У СА3 полі гіпохромні нейрони мали середню площу гіпохромного нейрона – $(344,21 \pm 17,21)$ мкм², ядра – $(111,35 \pm 5,57)$ мкм², нейроплазми – $(232,86 \pm 11,64)$ мкм². ЯЦС гіпохромних нейронів СА3 поля гіпокампа складало $0,478 \pm 0,024$. При вивченні морфометричних параметрів гіпохромних нейронів зубчастої звивини у тварин групи, у яких 4 місяці вводили ДМГ, визначили, що середня площа гіпохромного нейрона складає $(102,05 \pm 5,10)$ мкм², ядра – $(51,47 \pm 2,57)$ мкм², нейроплазми – $(50,58 \pm 2,53)$ мкм², а ЯЦС дорівнює $1,018 \pm 0,051$ (див. табл. 3.5)

При вивченні морфометричних параметрів різко «світлих» нейронів у полі СА1 визначили середню площу нейрона у значенні $(180,65 \pm 8,63)$ мкм², ядра – $(22,96 \pm 0,75)$ мкм², нейроплазми – $(157,69 \pm 7,48)$ мкм², тоді як ЯЦС складає $0,146 \pm 0,007$. У полі СА2 середня площа різко «світлого» нейрона становить $(439,56 \pm 21,58)$ мкм², ядра – $(45,05 \pm 1,85)$ мкм², нейроплазми – $(394,51 \pm 19,33)$ мкм², відповідно ЯЦС різко гіпохромного нейрона – $0,114 \pm 0,006$. У полі СА3 гіпокампа середня площа різко гіпохромного

нейроцита складала $(449,39 \pm 22,18)$ мкм², ядра – $(45,78 \pm 1,89)$ мкм², нейроплазми – $(403,35 \pm 19,77)$ мкм². ЯЦС різко гіпохромного нейроцита поля СА3 дорівнювало $0,113 \pm 0,006$ (див. табл. 3.19).

Середня площа різко гіпохромного нейроцита зубчастої звивини тварин через 4 місяці складала $(35,21 \pm 1,76)$ мкм², площа ядра такого нейроцита складала $(14,19 \pm 0,71)$ мкм², нейроплазми – $(21,02 \pm 1,05)$ мкм². Ядерно-цитоплазматичне співвідношення різко гіпохромного нейроцита зубчастої звивини складала $0,675 \pm 0,034$. Середня площа різко гіперхромного нейроцита зубчастої звивини тварин через 4 місяці складала $(115,38 \pm 5,77)$ мкм², площа ядра такого нейроцита складала $(59,12 \pm 2,96)$ мкм², нейроплазми – $(56,26 \pm 2,81)$ мкм². Ядерно-цитоплазматичне співвідношення різко гіперхромного нейроцита зубчастої звивини складала $1,051 \pm 0,053$ (див. табл. 3.21).

Після 120 днів уведення ДМГ щурам морфометричні показники різко гіперхромних нейроцитів СА1 поля гіпокампа мали такі значення: середня площа різко гіперхромного нейроцита становила $(55,03 \pm 2,75)$ мкм², ядра – $(19,72 \pm 0,99)$ мкм², нейроплазми – $(35,31 \pm 1,77)$ мкм², ЯЦС – $0,56 \pm 0,028$. У полі СА2 отримані такі морфометричні характеристики: середня площа різко гіперхромного нейроцита – $(140,02 \pm 7,00)$ мкм², ядра – $(33,10 \pm 1,65)$ мкм², нейроплазми – $(106,92 \pm 5,35)$ мкм², ЯЦС різко гіперхромного нейроцита – $0,31 \pm 0,016$. У полі СА3 гіпокампа середня площа різко гіперхромного нейроцита дорівнювала $(140,85 \pm 7,04)$ мкм², ядра – $(33,51 \pm 1,68)$ мкм², нейроплазми – $(107,34 \pm 5,38)$ мкм². Тоді як ЯЦС різко гіперхромного нейроцита в СА3 полі становило $0,31 \pm 0,016$ (табл. 3.20).

Індекс альтерації нейроцитів через 4 місяці від початку досліджу зростав у всіх полях органу та ці зміни були статистично достовірними. У полі СА1 ІА складає $0,1840 \pm 0,0087$, що у 2,24 раза більше за контроль ($p < 0,05$), у СА2 полі – $0,1803 \pm 0,0087$, що у 2,09 раза переважає дані інтактної групи ($p < 0,001$), а у полі СА3 маємо зростання ІА у 1,91 раза ($p < 0,001$), який складає $0,2521 \pm 0,0120$. У полі СА1 та СА2 ІА свідчить про поодинокі функціональні

зміни, а у полі СА3 – про легкі структурні зміни з компенсаторною реакцією (див. табл. 3.15).

Індекс альтерації нейронів через 4 місяці від початку дослідження зростає у зубчастій звивині гіпокампа та ці зміни були статистично достовірними ($p < 0,001$). ІА складає $0,1144 \pm 0,0056$, що у 1,95 рази більше за контроль (див. табл. 3.16).

МСІН на даному етапі дослідження у СА1 полі складає $0,249 \pm 0,012$, що свідчить про невираженість морфологічного стресу. МСІН у СА1 полі більший за інтактну групу у 2,46 рази. У СА2 полі збільшення показника було вже статистично відмінним ($p < 0,001$) і складає $0,262 \pm 0,013$, що у 2,32 рази більше контролю. При цьому показник свідчить про незначний стрес. У СА3 полі індекс виріс у 2,22 рази за контроль ($p < 0,001$) та становить $0,386 \pm 0,019$, що свідчить про низький рівень морфологічного стресу (див. табл. 3.17).

Морфологічний стрес-індекс нейронів через 4 місяці від початку дослідження зростає у зубчастій звивині гіпокампа та ці зміни були статистично достовірними ($p < 0,001$). МСІН складає $0,1454 \pm 0,0073$, що у 2,10 рази більше за контроль (див. табл. 3.18).

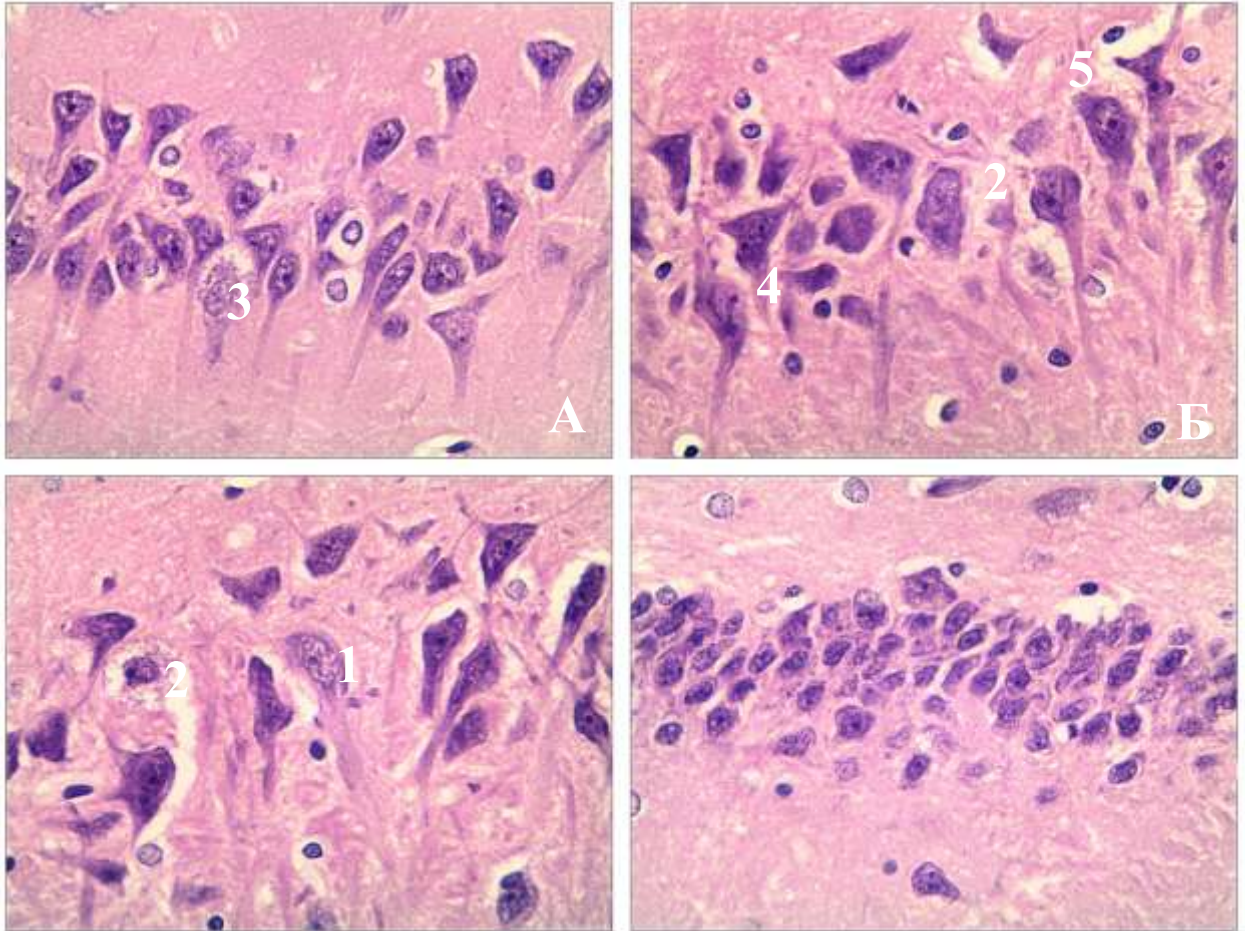
П'ятий місяць дослідження призвів до зміни архітекtonіки гіпокампа, згладженості гістологічних шарів, втрати структурованості нейронів та поглиблення деструктивних змін, які проявлялись різким переважанням гіпо- та гіперхромні нейрони, збільшенням чисельності різко гіперхромних та різко гіпохромних нейронів. Навколо гіперхромних нейронів наростає перикариальний набряк, форма перикариону деформована, об'єм зменшений, відростки дезорганізовані. Ядро значно збільшене, в ньому переважає гетерохроматин, контурується слабо через високу базofilність цитоплазми нейрона. Гіпохромні нейрони перебували у стані тигролізу, перикариони зменшені, відростки набрякли та деформовані. Нейроплазма містила мало базofilної речовини у вигляді грудочок, що скупчувались навколо ядра. Ядро з просвітленою каріоплазмою, містить еухроматин. Об'єм ядра збільшений, ядерця поодинокі, зміщені на периферію. Наростали ознаки

виснаження хроматофільної субстанції у клітинах. У різко гіперхромних нейроцитах нейроплазма набувала густого темного відтінку, контури ядер ставали нечіткими, відростки звуженими або місцями дещо потовщеними, інколи з ознаками набухання. У різко гіпохромних нейроцитах відбувався повний тигроліз речовини Ніссля, що робило цитоплазму контрастно світлою. Відростки та цитоплазма астроцитів набрякали, в ядрах накопичувалася значна кількість гетерохроматину, а каріолема втрачала чіткість контурів і утворювала виражені інвагінації. Навколо нейроглії помітний перицелюлярний набряк (рис 3.20).

Мікросудини гіпокампа місцями різко звужувались, наростав перикапілярний набряк, стінки місцями стоншувались або стовщувались, набряк ендотелію. Відзначено помірну десквамацію ендотелію венул та артеріол. Відбувалася вакуолізація цитоплазми ендотеліоцитів, просвітлення матриксу мітохондрій за рахунок деструкції їх крист, деформація люмінальної мембрани за рахунок глибоких інвагінацій, майже відсутні піноцитозні структури, базальна мембрана місцями розшарована, ядра з ознаками пікнозу, хроматин конденсований.

Ультраструктура нормохромних нейроцитів була подібною як в попередній термін вивчення, проте їх деструкція була більш виражена. Число різко гіперхромних і гіперхромних нейроцитів зростало. Їх плазмолема була нечіткою, слабо контурувалась відносно нейропілю. В осміофільній нейроплазмі спостерігалися розширені, з нечіткими мембранами каналці ендоплазматичної сітки. Парануклеарно виявлялися диктіосоми комплексу Гольджі. Мітохондрії великі, із нечіткими кристами і помірної осміофілії матриксом. Ядро велике, осміофільне, з нерівними, нечіткими контурами каріолеми (рис. 3.21).

Мікросудини гіпокампа місцями різко звужувались, наростав перикапілярний набряк, стінки місцями стоншувались або стовщувались, виявлявся набряк ендотелію. Відзначено помірну десквамацію ендотелію венул та артеріол.

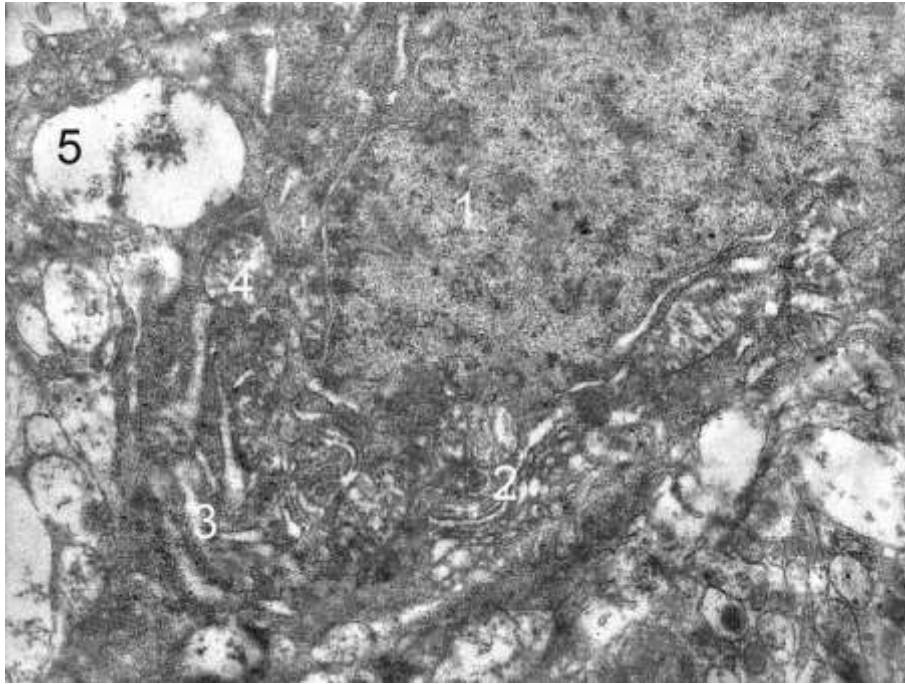


Умовні позначки: А – СА1 поле гіпокампа, Б – СА2 поле гіпокампа, В – СА3 поле гіпокампа, Г – зубчаста звивина, 1 – гіпохромний нейрон, 2 – різко гіпохромний нейрон, 3 – нормохромний нейрон, 4 – гіперхромний нейрон, 5 – перичелюлярний набряк

Рисунок 3.20 – Стан нейронів полів гіпокампа та зубчастої звивини тварин з ДМГ-індукованою аденокарциномою товсто кишки через 5 місяців.

Забарвлення гематоксилином-еозином. х 40

Субмікроскопічно спостерігалась вакуолізація цитоплазми ендотеліоцитів, просвітлення матриксу мітохондрій за рахунок деструкції їх крист, деформація люмінальної мембрани за рахунок глибоких інвагінацій, мало піноцитозних міхурців, базальна мембрана локально розшарована. Ядра з ознаками пікнозу, хроматин конденсований, маргінально локалізований, виявлялись глибокі інвагінації каріолеми (рис. 3.22).



Умовні позначки: 1 – осміюфільне ядро, 2 – диктіосоми комплексу Гольджі, 3 – каналці ендоплазматичної сітки, 4 – мітохондрії, 5 – нейропіль.

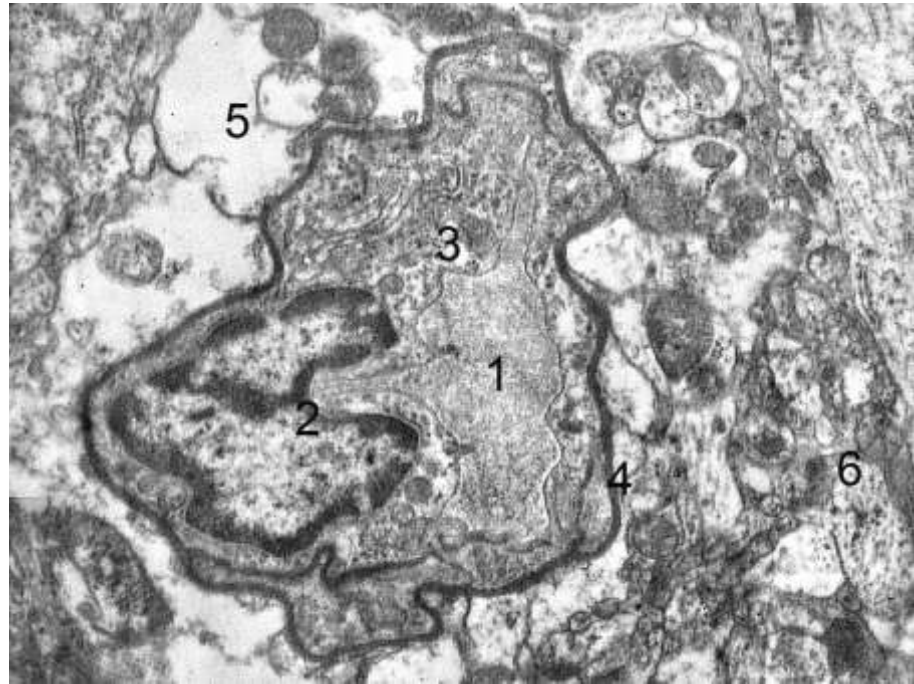
Рисунок 3.21 – Ультраструктурні зміни гіперхромного нейрона гіпокампа щурів через 150 діб за умов індукованого канцерогенезу.

Електронограма. Збільшення x 12 000

На фоні впливу ДМГ через 5 місяців від початку дослідження відбувалось статистично значиме зменшення чисельної кількості нейронів гіпокампа. У полі СА1 кількість нейронів складала $(3465 \pm 171,45)$ клітин/мм², що у 1,19 рази менше контрольної групи ($p < 0,05$). У полі СА2 кількість клітин на мм² була $(2938 \pm 145,25)$, що у 1,22 рази менше контрольних значень ($p < 0,01$). Кількість нейронів СА3 поля була у 1,36 рази менше за контроль ($p < 0,001$) та складала $(1460 \pm 71,42)$ клітин/мм² (див. табл. 3.11). Загальна кількість нейронів зубчастої звивини збільшилась у 1,24 рази за контрольні значення ($p < 0,01$) і складала $4680 \pm 220,4$ клітин/мм² (див. табл. 3.12)

Також змінилось співвідношення різних типів нейронів у полях гіпокампа на фоні 5 місяців тривалості канцерогенезу. У полі СА1 на 5-му місяці експерименту кількість нормохромних нейронів знизилась до

($2638,0 \pm 130,1$) клітин/мм², що становить 76,1 % від загальної щільності клітин та є у 1,45 раза менше порівняно з інтактною групою ($p < 0,001$).



Умовні позначки: 1 – просвіт капіляра, 2 – ядро ендотеліоцита з інвагінаціями каріолеми, 3 – цитоплазма ендотеліоцита, 4 – базальна мембрана, 5 – периваскулярний набряк, 6 – нейроніаль.

Рисунок 3.22 – Ультраструктурні зміни гемокапіляра гіпокампа щурів через 150 днів за умов індукованого канцерогенезу. Електроннограма.

Збільшення x 7 000

Гіпохромні нейрони склали 15,6% клітинного складу, чисельно їх було ($541,00 \pm 25,25$) клітин/мм². Це у 2,24 раза більше за значення, отримані у інтактних тварин ($p < 0,001$). Різко гіпохромні нейрони визначались у кількості ($37,00 \pm 1,85$) клітин/мм² (1,1%). Гіперхромні клітини зростали до ($228,0 \pm 9,6$) клітин/мм², що у 3,17 раза перевищувало показники інтактних тварин ($p < 0,001$) та становило 6,6% загальної кількості нейронів. Різко гіперхромні клітини склали ($21,00 \pm 1,05$) клітин/мм² (0,6 %). У полі CA2 також відмічалася виражена зміна клітинного складу. Кількість нормохромних нейронів зменшилась до ($2307,00 \pm 113,65$) клітин/мм², що становить 78,5 %

усіх клітин поля та у 1,42 раза менше за контроль ($p < 0,001$). Гіпохромні нейроцити визначається у кількості $(415,00 \pm 19,05)$ клітин/мм² (14,1 %), що у 2,10 раза більше інтактних значень ($p < 0,001$). Різко гіпохромні клітини складала $(24,0 \pm 1,2)$ клітин/мм² (0,8 %). Гіперхромні нейроцити зростали до $(161,00 \pm 6,35)$ клітин/мм², що у 1,87 раза перевищувало контроль ($p < 0,001$) і становило 5,5 % від загальної кількості клітин. Різко гіперхромні клітини визначаються у кількості $(31,00 \pm 1,55)$ клітин/мм² (1,1 %). У полі СА3 на 5-му місяці фіксувалось найбільш виражене зниження нормохромних нейроцитів до $(1061,00 \pm 51,45)$ клітин/мм². Це значення відповідало 72,7 % загальної щільності клітин поля та було у 1,65 раза менше за показники групи контролю ($p < 0,001$). Гіпохромні нейроцити займали 14,1% клітинного складу у кількості $(206,0 \pm 8,7)$ клітин/мм², що у 1,32 раза більше інтактної групи ($p < 0,001$). Різко гіпохромні клітини становили $(21,00 \pm 1,05)$ клітин/мм² (1,4 %). Гіперхромні нейроцити зростали до $(153,00 \pm 6,05)$ клітин/мм², що у 2,04 раза перевищувало контроль ($p < 0,001$) та складало 10,5 % усіх клітин поля. Різко гіперхромні клітини визначаються у кількості $(19,00 \pm 0,95)$ клітин/мм² (1,3 %) (див. табл. 3.13).

У зубчастій звивині через 5 місяців ДМГ-індукції канцерогенезу зафіксували статистично значущі кількісного складу нейроцитів. Нормохромних нейроцитів у зубчастій звивині було $(4124,00 \pm 206,20)$ клітин/мм², що у 1,33 раза менше від аналогічного показника інтактних тварин ($p < 0,001$), кількість гіпохромних нейроцитів зросла у 1,61 раза за контроль і складає $(426,00 \pm 21,30)$ клітин/мм² ($p < 0,001$). Кількість різко гіпохромних нейроцитів збільшилась і становить $(9,00 \pm 0,45)$ клітин/мм². Також на 84,48 % збільшилась кількість гіперхромних клітин, яка на момент 5 місяця дослідження становить $(107,00 \pm 5,35)$ клітин/мм² ($p < 0,001$), а кількість різко гіперхромних нейроцитів складає $(14,00 \pm 0,70)$ клітин/мм² (табл. 3.14).

При проведенні морфометричного дослідження у гіпокампі на 5-му місяці після дії ДМГ нормохромні нейроцити СА1 поля гіпокампа мали середню площу клітини $(86,45 \pm 3,46)$ мкм², ядра – $(37,38 \pm 1,50)$ мкм²,

нейроплазми – $(49,07 \pm 1,96)$ мкм². Відповідно ядерно-цитоплазматичне співвідношення становить $0,762 \pm 0,03$. У полі СА2 середня площа нормохромного нейроцита складала $(225,68 \pm 9,03)$ мкм², ядра – $(79,76 \pm 3,19)$ мкм², нейроплазми – $(145,92 \pm 5,84)$ мкм². Відповідно, ЯЦС нормохромного нейроцита становить $0,547 \pm 0,02$. У СА3 полі на 5-му місяці отримані наступні дані: середня площа нормохромного нейроцита – $(228,48 \pm 9,14)$ мкм², ядра – $(81,05 \pm 3,24)$ мкм², нейроплазми – $(147,43 \pm 5,90)$ мкм², ЯЦС – $0,550 \pm 0,02$. Середня площа нормохромного нейроцита зубчастої звивини тварин через 5 місяців складала $(56,21 \pm 2,81)$ мкм², площа ядра такого нейроцита складала $(27,25 \pm 1,36)$ мкм², нейроплазми – $(28,96 \pm 1,45)$ мкм². Ядерно-цитоплазматичне співвідношення нормохромного нейроцита зубчастої звивини складало $0,941 \pm 0,047$ (див. табл. 3.3).

У полі СА1 середня площа гіперхромного нейроцита складає $(66,35 \pm 3,32)$ мкм², ядра – $(23,78 \pm 1,19)$ мкм², нейроплазми – $(42,57 \pm 2,13)$ мкм². Таким чином, ЯЦС гіперхромного нейроцита СА1 поля становить $0,559 \pm 0,028$. У полі СА2 середня площа гіперхромного нейроцита складає $(180,25 \pm 9,01)$ мкм², ядра – $(60,12 \pm 3,01)$ мкм², нейроплазми – $(120,13 \pm 6,01)$ мкм². ЯЦС тут становить $0,500 \pm 0,025$. У полі СА3 середня площа гіперхромного нейроцита складає $(182,17 \pm 9,11)$ мкм², ядра – $(61,08 \pm 3,05)$ мкм², нейроплазми – $(121,09 \pm 6,05)$ мкм². Вирахуване ЯЦС гіперхромного нейроцита СА3 поля становить $0,504 \pm 0,025$. При оцінці площі гіперхромних нейроцитів у зубчастій звивині тварин через 5 місяців отримано наступні дані: площа гіперхромного нейроцита зубчастої звивини – $(36,14 \pm 1,81)$ мкм², площа ядра – $(17,03 \pm 0,85)$ мкм², а нейроплазми – $(19,09 \pm 0,95)$ мкм². ЯЦС гіперхромного нейроцита зубчастої звивини становила $0,893 \pm 0,045$ (див. табл. 3.4).

У піддослідних тварин з ДМГ-індукованою аденокарциномою через 5 місяців морфометричні значення для гіпохромних нейроцитів СА1 поля гіпокампа були наступними: середня площа гіпохромного нейроцита складає $(139,42 \pm 6,97)$ мкм², ядра – $(50,31 \pm 2,52)$ мкм², нейроплазми –

(89,11 ± 4,46) мкм². Середня площа ядра гіперхромного нейрона у полі СА1 на 5-му місяці була меншою за показник інтактної групи на 5,16 мкм², або на 17,83 % (p<0,01). При визначенні ЯЦС гіпохромних клітин поля СА1 отримали значення 0,565 ± 0,028. У полі СА2 середня площа гіпохромного нейрона складала (341,34 ± 17,07) мкм², ядра – (107,38 ± 5,37) мкм², нейроплазми – (233,96 ± 11,70) мкм², і ЯЦС, відповідно, було 0,459 ± 0,023. У СА3 полі гіпохромні нейрони мали середню площу гіпохромного нейрона – (342,78 ± 17,14) мкм², ядра – (110,45 ± 5,52) мкм², нейроплазми – (232,33 ± 11,62) мкм². ЯЦС гіпохромних нейронів СА3 поля гіпокампа складало 0,475 ± 0,024. При вивченні морфометричних параметрів гіпохромних нейронів зубчастої звивини у тварин групи, у яких 5 місяців вводили ДМГ, визначили, що середня площа гіпохромного нейрона складає (100,28 ± 5,01) мкм², ядра – (50,21 ± 2,51) мкм², нейроплазми – (50,07 ± 2,50) мкм², а ЯЦС дорівнює 1,003 ± 0,050 (див. табл. 3.5).

Середня площа різко гіпохромного нейрона СА1 поля гіпокампа на фоні п'яти місяців індукції неопластичного процесу кишки становила (178,21 ± 8,41) мкм², ядра – (21,84 ± 0,59) мкм², нейроплазми – (156,37 ± 7,32) мкм², відповідно ЯЦС різко гіпохромного нейрона було 0,140 ± 0,007. У полі СА2 середня площа різко гіпохромного нейрона була (435,36 ± 21,27) мкм², ядра – (44,25 ± 1,71) мкм², нейроплазми – (391,11 ± 19,06) мкм², тоді як ЯЦС різко гіпохромного нейрона дорівнювало 0,113 ± 0,006. У полі СА3 гіпокампа середня площа різко гіпохромного нейрона досягала (448,94 ± 21,95) мкм², ядра – (45,61 ± 1,78) мкм², нейроплазми – (403,33 ± 19,67) мкм². ЯЦС для різко гіпохромного нейрона поля СА3 дорівнювало 0,113 ± 0,006 (див. табл. 3.19).

Середня площа різко гіпохромного нейрона зубчастої звивини тварин через 5 місяців складала (33,68 ± 1,68) мкм², площа ядра такого нейрона складала (12,95 ± 0,65) мкм², нейроплазми – (20,73 ± 1,04) мкм². Ядерно-цитоплазматичне співвідношення різко гіпохромного нейрона зубчастої звивини складала 0,625 ± 0,031 (табл. 3.21).

Після 5 місяців уведення ДМГ щурам морфометричні показники різко гіперхромних нейроцитів СА1 поля гіпокампа мали такі значення: середня площа різко гіперхромного нейроцита становила $54,95 \pm 2,75$ мкм², ядра – $19,58 \pm 0,98$ мкм², нейроплазми – $35,37 \pm 1,77$ мкм², ЯЦС – $0,55 \pm 0,028$. У полі СА2 отримані такі морфометричні характеристики: середня площа різко гіперхромного нейроцита – $139,83 \pm 6,99$ мкм², ядра – $32,74 \pm 1,64$ мкм², нейроплазми – $107,09 \pm 5,35$ мкм², ЯЦС різко гіперхромного нейроцита – $0,31 \pm 0,015$. У полі СА3 гіпокампа середня площа різко гіперхромного нейроцита дорівнювала $140,75 \pm 7,04$ мкм², ядра – $33,43 \pm 1,67$ мкм², нейроплазми – $107,32 \pm 5,37$ мкм². Тоді як ЯЦС різко гіперхромного нейроцита в СА3 полі становило $0,31 \pm 0,016$ (табл. 3.20).

Середня площа різко гіперхромного нейроцита зубчастої звивини тварин через 5 місяців складала $(124,49 \pm 6,22)$ мкм², площа ядра такого нейроцита складала $(59,01 \pm 2,95)$ мкм², нейроплазми – $(65,48 \pm 3,27)$ мкм². Ядерно-цитоплазматичне співвідношення різко гіперхромного нейроцита зубчастої звивини складала $0,901 \pm 0,045$ (див. табл. 3.21).

Для розрахунку вираженості деструктивних змін на етапі 5 місяців моделювання аденокарциноми у щурів було розраховано ІА, що у полі СА1 складає $0,3135 \pm 0,0145$, що у 3,82 раза більше контрольних значень ($p < 0,001$). У полі СА2 ІА зріс у 3,17 раза та складає $0,2735 \pm 0,0125$ ($p < 0,001$). У СА3 полі ІА становить $0,3761 \pm 0,0174$ та перевищує контрольні значення у 2,86 раза ($p < 0,001$). Значення ІА полів гіпокампа через 5 місяців канцерогенезу свідчить про ранні стадії ушкодження (див. табл 3.15).

Індекс альтерації нейроцитів через 5 місяців від початку дослідження зростає у зубчастій звивині гіпокампа та ці зміни були статистично достовірними ($p < 0,001$). ІА складає $0,1348 \pm 0,0067$, що у 2,30 раза більше за контроль (див. табл. 3.16).

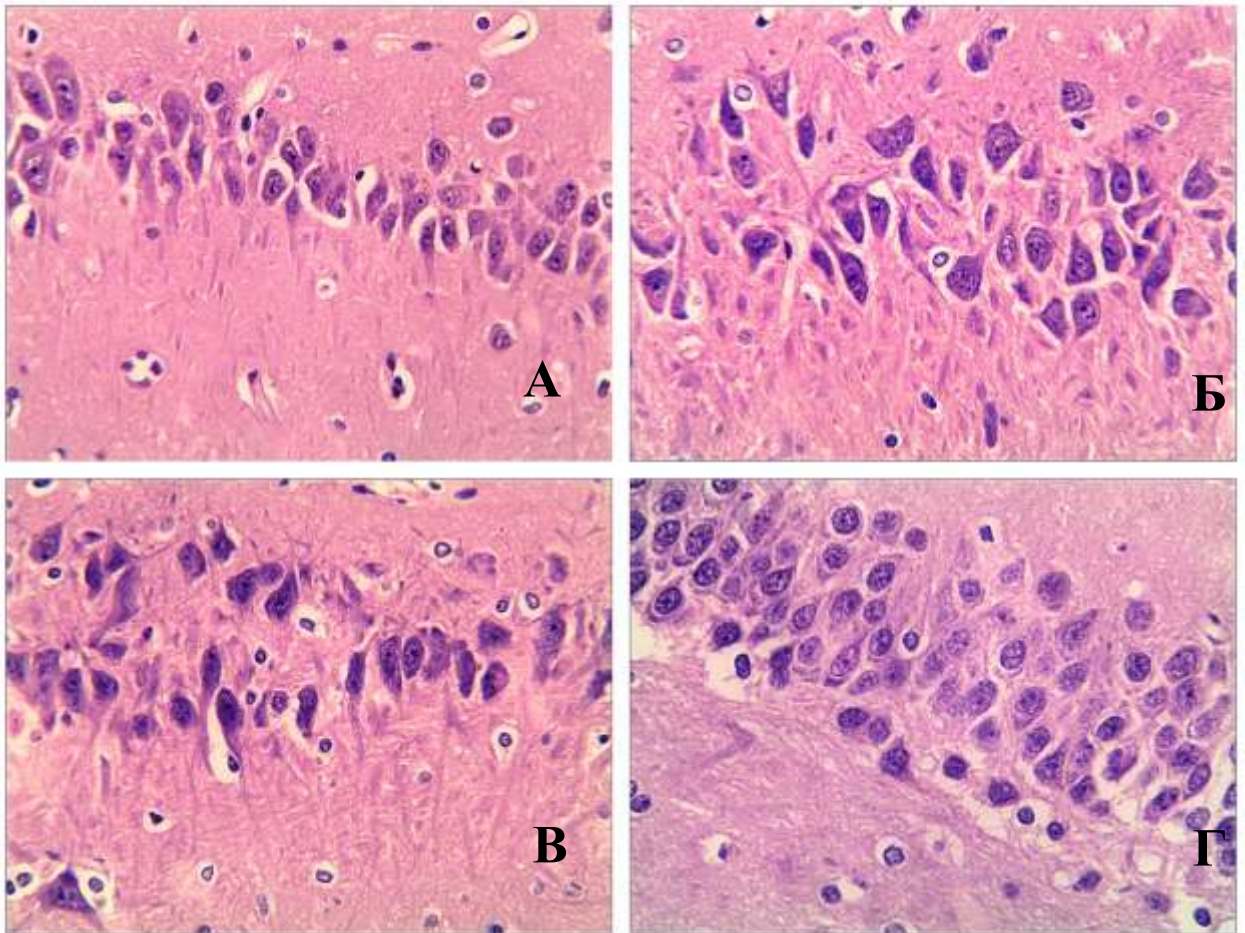
МСІН нейроцитів СА1 поля зріс у 4,48 раза за контроль та складає $0,452 \pm 0,023$. Показник СА2 поля складає $0,404 \pm 0,020$ та більший за групу інтактних тварин у 3,58 раза, тоді як МСІН нейроцитів поля СА3 складає

0,614 ± 0,031 та переважає аналогічний показник контрольної групи у 3,53 раза. Порівняно з контролем збільшення МСІН нейроцитів полів гіпокампа було статистично значимим ($p < 0,001$). Відповідно, у полі СА1 та СА2 показник МСІН свідчить про низький рівень морфологічного стресу, а у полі СА3 – про помірний стрес (табл. 3.17).

Морфологічний стрес-індекс нейронів через 5 місяців від початку дослідження зростав у зубчастій звивині гіпокампа і відмінності були статистично достовірними ($p < 0,001$). МСІН складав $0,1753 \pm 0,0088$, що у 2,53 раза більше за тварин групи контролю (табл. 3.18).

При прогресуванні аденокарциноми *in situ* у щурів через 6 місяців від початку введення ДМГ структура гіпокампа була стерта, шари погано диференціювались. У чисельній кількості переважали гіперхромні та різко гіперхромні клітини. Нейроцити полів гіпокампа мали ознаки деструкції. Зокрема, форма нормохромних нейроцитів деформувалась, ядра набули гіперхромного виду, навколо клітин виражений набряк. Цитоплазма клітин також набрякла. У гіпохромних нейроцитах відбувався тигроліз речовини Ніссля, тоді як у різко гіпохромних тигроліз був тотальним. Ядра гіперхромних нейроцитів світлі, ядерце втрачене або поодинокі, що розташоване на периферії. Оболонка ядра нерівна, деформована. Гіперхромні нейроцити характеризувались деформуванням каріолеми з інвагінаціями, осмофільність підвищена. Самі ядра маленькі, ядерця втрачені або поодинокі, зміщені до периферії ядра. Різко гіперхромні клітини мали деформований перикаріон, безладні стовщені відростки, з ознаками набухання (рис 3.23).

Через 6 місяців спостерігається прогресування мікросудинних уражень і як наслідок глибини ішемічних змін гіпокампа. У венулах і артеріолах відзначається десквамація ендотелію з оголенням базальної мембрани та нерівномірним звуженням просвіту. Ядра ендотеліальних клітин перебували у стані пікнозу. Зміни базальної мембрани були гетерогенними від витончення до потовщення внаслідок відкладення колагену.

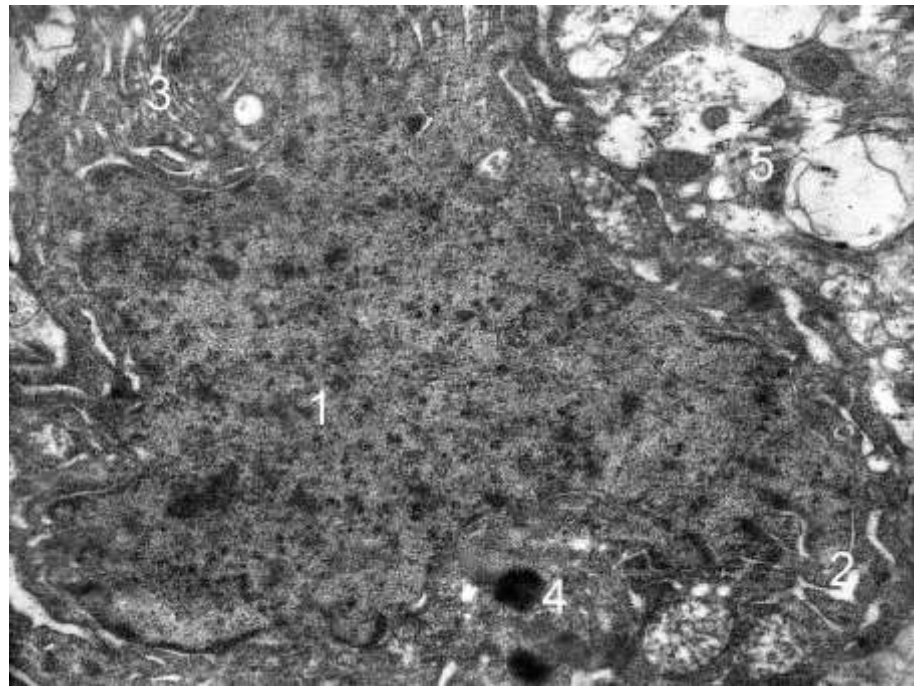


Умовні позначки: А – СА1 поле гіпокампа, Б – СА2 поле гіпокампа, В – СА3 поле гіпокампа, Г – зубчаста звивина.

Рисунок 3.23 – Стан нейронів полів гіпокампа та зубчастої звивини тварин з ДМГ-індукованою аденокарциномою товсто кишки через 6 місяців.

Забарвлення гематоксиліном-еозином. х 25

Електронномікроскопічне вивчення гіпокампа дослідних тварин через 6 місяців ДМГ-індукованого неопластичного ураження показало, що зростала кількість різко гіперхромних та гіперхромних нейронів тобто «інтенсивно темних» та «темних» клітин. Ядра таких клітин досить об'ємні, неправильної форми, з глибокими інвагінаціями каріолеми, інтенсивно осміофільні. В нейроплазмі містилися непротяжні, локально розширені каналці ендоплазматичної сітки, цистерни комплексу Гольджі, осміофільні лізосоми, невеликі мітохондрії із частково фрагментованими кристами (рис. 3.24).



Умовні позначки: 1 – осміюфільне ядро, 2 – каналці ендоплазматичної сітки, 3 – комплекс Гольджі, 4 – лізосоми, 5 – нейропіль.

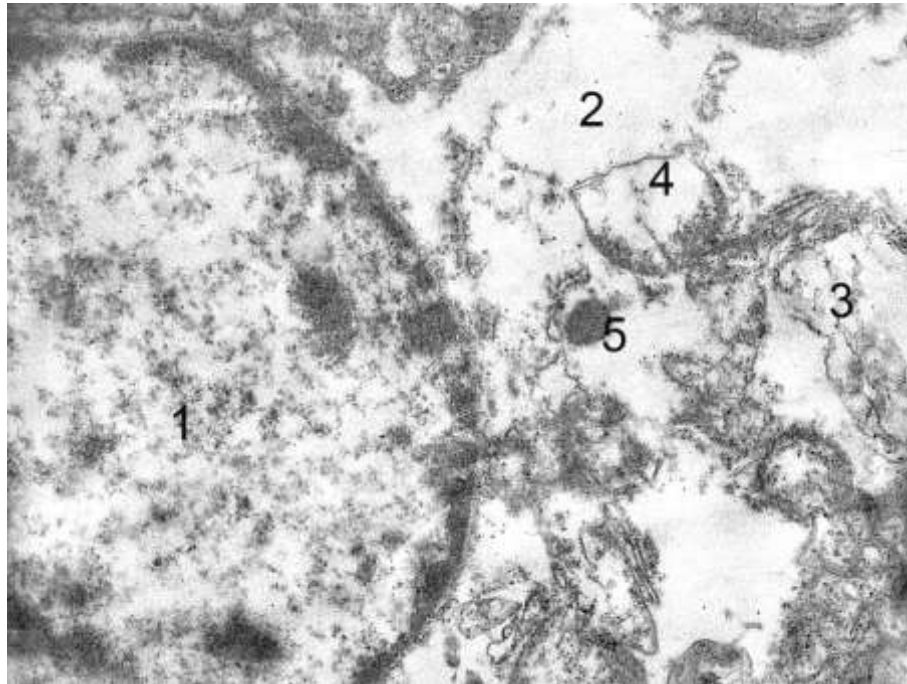
Рисунок 3.24 – Ультраструктурні зміни гіперхромного нейрона гіпокампа щурів через 180 діб за умов індукованого канцерогенезу.

Електронограма. Збільшення x 11 000

«Світлі» та «інтенсивно світлі» нейрони відповідали на мікроскопічному рівні тигролізу, відповідно їх ультраструктура представлена різко просвітленою нейроплазмою, в якій органели поодинокі, деструктуризовані, цілісність їх мембран порушена. Ядра відносно цілісні, округлі, з переважанням в каріоплазмі еухроматину та маргінальною локалізацією гетерохроматину (рис. 3.25).

Через 6 місяців спостерігається прогресування мікросудинних уражень. У венулах і артеріолах відзначається десквамація ендотелію з оголенням базальної мембрани та нерівномірним звуженням просвіту. Ядра ендотеліальних клітин перебували у стані пікнозу. Субмікроскопічно встановлено, що зміни базальної мембрани були гетерогенними від витончення до потовщення. Ядра ендотеліальних клітин осміюфільні, з глибокими інвагінаціями

каріолеми. Цитоплазма гомогенна, в ній погано контуруються органели. Люменальна поверхня клітин втрачає свою цілісність (рис. 3.26).



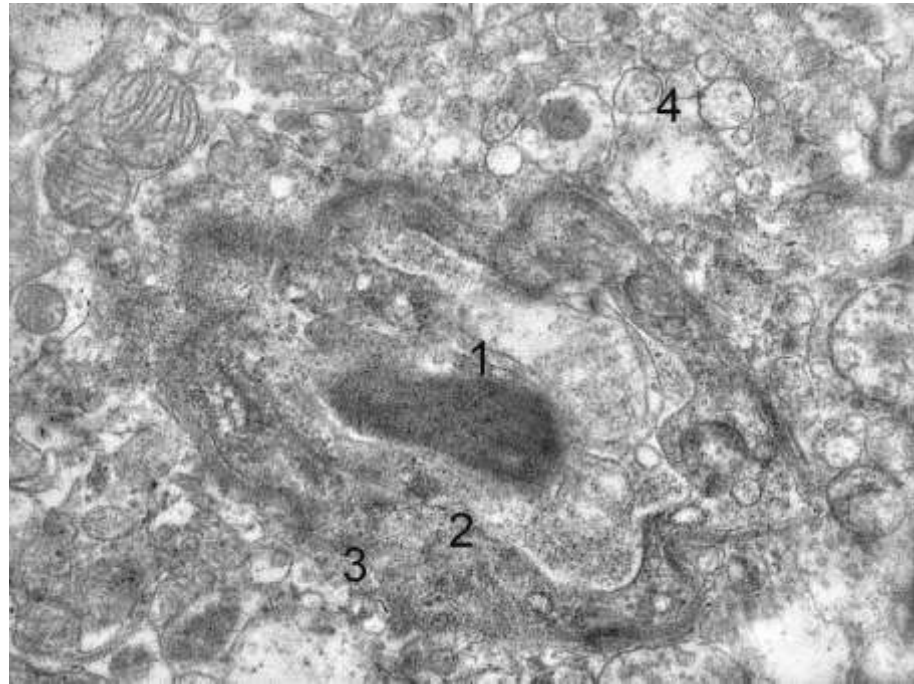
Умовні позначки: 1 – ядро, 2 – електроннопрозора нейроплазма, 3 – фрагментовані каналці ендоплазматичної сітки, 4 – деструктуризована мітохондрія, 5 – лізосома.

Рисунок 3.25 – Ультраструктурні зміни гіперхромного нейрона гіпокампа щурів через 180 діб за умов індукованого канцерогенезу.

Електронограма. Збільшення $\times 17\,000$

Через 6 місяців від початку введення *N,N*-диметилгідразину відбувалось достовірне зменшення чисельної кількості нейронів полів гіпокампа. У полі СА1 кількість нейронів складала $(3120 \pm 154,2)$ клітин/ мм^2 , що у 1,32 рази менше контрольної групи ($p < 0,001$). У полі СА2 кількість клітин на мм^2 становила $(2710 \pm 133,87)$, що у 1,32 рази менше порівняно з контролем ($p < 0,001$). Кількість нейронів у полі СА3 була у 1,48 рази меншою за контрольні значення ($p < 0,001$) та складала $(1344 \pm 65,68)$ клітин/ мм^2 (див. табл. 3.9). Загальна кількість нейронів зубчастої звивини зменшилась у

1,32 раза за показники контролю ($p < 0,001$) і численно складає ($4389 \pm 199,4$) клітин/ мм^2 (див. табл. 3.12).



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

Рисунок 3.26 – Ультраструктурні зміни гемокапіляра гіпокампа щурів через 180 днів за умов індукованого канцерогенезу. Електронограма.

Збільшення $\times 7\ 000$

У той же період достовірно змінювалось кількісне співвідношення різних типів нейроцитів та їх морфометричні дані. Кількість нормохромних нейроцитів CA1 поля статистично достовірно зменшувалась на 36,6 % порівняно з групою контролю ($p < 0,001$) і складала ($1978 \pm 97,1$) клітин/ мм^2 , що займало 63,4 % загальної кількості нейроцитів цієї зони. Гіпохромні нейроцити CA1 поля збільшились на 179,3 % порівняно з інтактною групою ($p < 0,001$), їх кількість була $673 \pm 31,85$ клітин/ мм^2 . Гіперхромні нейроцити ($350 \pm 15,7$) кількісно зросли порівняно з групою контролю на 386,1 % ($p < 0,001$). Різко гіперхромні та різко гіпохромні клітини у полі CA1 складали ($58,0 \pm 2,9$) та ($61,00 \pm 3,05$) клітин/ мм^2 відповідно. Кількість нормохромних

клітин CA2 поля зменшувалась на 34,2 % порівняно з даними інтактної групи ($p < 0,001$). Кількість нормохромних нейроцитів складала ($1784,0 \pm 87,5$) клітин/мм², що займало 65,8 % загальної кількості CA2 поля гіпокампа. Гіпохромні нейроцити CA2 поля кількісно зросли на 201,0 % порівняно з інтактною групою ($p < 0,001$), їх кількість була ($596,0 \pm 28,1$) клітин/мм². Гіперхромні нейроцити ($308,0 \pm 8,7$) кількісно зросли порівняно з групою контролю на 258,1 % ($p < 0,001$). Різко гіперхромні та різко гіпохромні клітини CA2 поля склали ($73,00 \pm 3,65$) та ($49,00 \pm 2,45$) клітин/мм² відповідно. У полі CA3 кількість нормохромних нейроцитів зменшувалась на 55,8 % порівняно з групою контролю ($p < 0,001$) і складала ($776,0 \pm 37,2$) клітин/мм², що відповідно складало 57,7% загальної кількості нейроцитів цієї зони. Кількість гіпохромних нейроцитів CA3 поля збільшилась на 101,3 % порівняно з інтактною групою ($p < 0,001$), їх кількість була ($314,0 \pm 14,1$) клітин/мм². Гіперхромні нейроцити ($182 \pm 7,5$) кількісно зросли порівняно з групою контролю на 142,7 % ($p < 0,001$). Різко гіперхромні та різко гіпохромні клітини у полі CA3 склали ($55,00 \pm 1,75$) та ($37,00 \pm 1,85$) клітин/мм² відповідно (див. табл. 3.13).

У тканині зубчастої звивини через 6 місяців уведення ДМГ відбулись статистично значущі зміни співвідношення нейроцитів. Так, нормохромних нейроцитів було ($3552,00 \pm 177,60$) клітин/мм², що у 1,54 раза менше від аналогічного показника інтактних тварин ($p < 0,001$), кількість гіпохромних нейроцитів зросла у 2,26 раза за контроль і складає ($596,00 \pm 29,80$) клітин/мм² ($p < 0,001$). Кількість різко гіпохромних нейроцитів збільшилась і становить ($25,00 \pm 1,25$) клітин/мм². Також на 236,21 % збільшилась кількість гіперхромних клітин, яка на момент 6 місяця індукції становить ($195,00 \pm 9,75$) клітин/мм² ($p < 0,001$), а кількість різко гіперхромних нейроцитів складає ($21,00 \pm 1,05$) клітин/мм² (див. табл. 3.14).

При морфометричному дослідженні нейроцитів полів гіпокампа через 6 місяців від початку експерименту з індукцією аденокарциноми спостерігали зміни розмірів структур. Середня площа нормохромного нейроцита CA1 поля

гіпокампа піддослідних щурів складала $(85,04 \pm 3,40)$ мкм², ядра – $(36,65 \pm 1,47)$ мкм², нейроплазми – $(48,39 \pm 1,94)$ мкм². Відповідно розраховане ЯЦС поля СА1 складає $0,757 \pm 0,030$. У полі СА2 середня площа нормохромного нейрона – $(224,71 \pm 8,99)$ мкм², ядра – $(79,25 \pm 3,17)$ мкм², нейроплазми – $(145,46 \pm 5,82)$ мкм², і ЯЦС, відповідно, було $0,545 \pm 0,022$. У СА3 полі нормохромні нейрони продемонстрували наступні виміри: середня площа нормохромного нейрона – $(227,54 \pm 9,10)$ мкм², ядра – $(80,55 \pm 3,22)$ мкм², нейроплазми – $(146,99 \pm 5,88)$ мкм². ЯЦС нормохромних нейронів СА3 поля гіпокампа складало $0,548 \pm 0,022$. Середня площа нормохромного нейрона зубчастої звивини тварин через 6 місяців складала $(55,98 \pm 2,80)$ мкм², площа ядра такого нейрона складала $(27,01 \pm 1,35)$ мкм², нейроплазми – $(28,97 \pm 1,45)$ мкм². ЯЦС нормохромного нейрона зубчастої звивини складало $0,932 \pm 0,047$ (див. табл. 3.3).

Відбулись зміни морфометричних параметрів гіперхромних нейронів СА1 поля на фоні 6 місяців індукування аденокарциноми, а саме середня площа гіперхромного нейрона складає $(64,25 \pm 3,21)$ мкм², що менше на 14,62 % ($p < 0,05$) показники інтактних тварин. Середня площа ядра зменшилась порівняно з контролем на 24,43% ($p < 0,001$) і становить $(21,87 \pm 1,09)$ мкм². Середня площа нейроплазми дорівнює $42,38 \pm 2,12$ мкм², а ЯЦС гіперхромного нейрона – $(0,516 \pm 0,026)$, що у 1,21 раза менше контрольних значень ($p < 0,01$). У полі СА2 відповідні зміни складали: середня площа гіперхромного нейрона – $(177,38 \pm 8,87)$ мкм², ядра – $(58,92 \pm 2,95)$ мкм², нейроплазми – $(118,46 \pm 5,92)$ мкм², ЯЦС гіперхромного нейрона було $0,497 \pm 0,025$. У полі СА3 гіпокампа середня площа гіперхромного нейрона становила $(179,29 \pm 8,96)$ мкм², ядра – $(59,64 \pm 2,98)$ мкм², нейроплазми – $(119,65 \pm 5,98)$ мкм². А ЯЦС гіперхромного нейрона поля СА3 складає $0,498 \pm 0,025$. При оцінці площі гіперхромних нейронів у зубчастій звивині тварин через 6 місяців отримано наступні дані: площа гіперхромного нейрона зубчастої звивини – $(34,82 \pm 1,74)$ мкм², площа ядра

– $(16,22 \pm 0,81)$ мкм², а нейроплазми – $(18,60 \pm 0,93)$ мкм². ЯЦС гіперхромного нейрона зубчастої звивини становила $0,872 \pm 0,043$ (див. табл. 3.4).

Для гіпохромних нейронів через 6 місяців від індукції аденокарциноми показники становили: середня площа нейронів у полі СА1 становила $(136,35 \pm 6,82)$ мкм², у полі СА2 – $(340,03 \pm 17,00)$ мкм², у полі СА3 – $(340,94 \pm 17,05)$ мкм². Середня площа ядра гіпохромних нейронів у полі СА1 дорівнювала $(48,95 \pm 2,45)$ мкм², у полі СА2 – $(106,25 \pm 5,31)$ мкм², у полі СА3 – $(109,18 \pm 5,46)$ мкм². Середня площа нейроплазми гіпохромних нейронів у полі СА1 становила $(87,40 \pm 4,37)$ мкм², у полі СА2 – $(233,78 \pm 11,69)$ мкм², у полі СА3 – $(231,76 \pm 11,59)$ мкм². ЯЦС гіпохромних нейронів гіпокампа у полі СА1 складало $0,560 \pm 0,028$, у полі СА2 – $0,454 \pm 0,023$, у полі СА3 – $0,471 \pm 0,024$. При вивченні морфометричних параметрів гіпохромних нейронів зубчастої звивини у тварин групи, у яких 6 місяців вводили ДМГ, визначили, що середня площа гіпохромного нейрона складає $(98,36 \pm 4,92)$ мкм², ядра – $(48,65 \pm 2,43)$ мкм², нейроплазми – $(49,71 \pm 2,49)$ мкм², а ЯЦС дорівнює $0,979 \pm 0,049$ (табл. 3.5.)

Середня площа різко гіпохромного нейрона СА1 поля гіпокампа на фоні шести місяців індукції неопластичного процесу кишки становила $(174,49 \pm 8,12)$ мкм², ядра – $(21,22 \pm 0,46)$ мкм², нейроплазми – $(153,27 \pm 7,06)$ мкм², відповідно ЯЦС різко гіпохромного нейрона було $0,138 \pm 0,007$. У полі СА2 середня площа різко гіпохромного нейрона була $(433,87 \pm 21,09)$ мкм², ядра – $(43,76 \pm 1,59)$ мкм², нейроплазми – $(390,11 \pm 18,91)$ мкм², тоді як ЯЦС різко гіпохромного нейрона дорівнювало $0,112 \pm 0,006$. У полі СА3 гіпокампа середня площа різко гіпохромного нейрона досягала $(446,38 \pm 21,72)$ мкм², ядра – $(45,55 \pm 1,68)$ мкм², нейроплазми – $(400,83 \pm 19,44)$ мкм². ЯЦС для різко гіпохромного нейрона поля СА3 дорівнювало $0,114 \pm 0,006$. Середня площа різко гіпохромного нейрона зубчастої звивини щурів через 6 місяців складала $(31,75 \pm 1,59)$ мкм², площа ядра такого нейрона складала $(11,99 \pm 0,60)$ мкм², нейроплазми – $(19,76 \pm 0,99)$ мкм². Ядерно-цитоплазматичне співвідношення різко

гіпохромного нейрона зубчастої звивини складала $0,607 \pm 0,030$ (див. табл. 3.19-3.21).

Через 6 місяців від початку дослідження показники різко гіперхромних нейронів досягли наступних значень. Середня площа різко гіперхромного нейрона СА1 поля гіпокампа становила $(53,71 \pm 2,69)$ мкм², ядра – $(19,23 \pm 0,96)$ мкм², нейроплазми – $(34,48 \pm 1,72)$ мкм², відповідно ЯЦС різко гіперхромного нейрона було $0,56 \pm 0,028$. У полі СА2 середня площа різко гіперхромного нейрона була $(139,68 \pm 6,98)$ мкм², ядра – $(32,31 \pm 1,62)$ мкм², нейроплазми – $(107,37 \pm 5,37)$ мкм², тоді як ЯЦС різко гіперхромного нейрона дорівнювало $0,30 \pm 0,015$. У полі СА3 гіпокампа середня площа різко гіперхромного нейрона досягала $(139,49 \pm 6,97)$ мкм², ядра – $(32,78 \pm 1,64)$ мкм², нейроплазми – $(106,71 \pm 5,34)$ мкм². ЯЦС для різко гіперхромного нейрона поля СА3 дорівнювало $0,31 \pm 0,015$. Середня площа різко гіперхромного нейрона зубчастої звивини через 6 місяців складала $(130,21 \pm 6,51)$ мкм², площа ядра такого нейрона складала $(58,25 \pm 2,91)$ мкм², нейроплазми – $(71,96 \pm 3,60)$ мкм². Ядерно-цитоплазматичне співвідношення різко гіперхромного нейрона зубчастої звивини складала $0,809 \pm 0,040$ (див. табл. 3.19-3.21).

Індекс альтерації нейронів через 6 місяців від початку дослідження значно зростав у всіх полях гіпокампа та ці зміни були статистично достовірними ($p < 0,001$). У полі СА1 ІА складав $0,5773 \pm 0,0265$, що у 7,03 рази більше за контроль ($0,0821 \pm 0,0039$). У полі СА2 показник дорівнював $0,5191 \pm 0,0245$, що у 6,01 рази перевищує дані інтактної групи ($0,0864 \pm 0,0041$). У полі СА3 індекс альтерації становив $0,7380 \pm 0,0347$, що у 5,60 рази більше порівняно з контролем ($0,1317 \pm 0,0063$) ($p < 0,001$). Показники ІА через 6 місяців дослідження знаходяться в діапазоні 0,5–1,0, що відповідає наявним альтернативним змінам з переходом у дегенеративні, а також про порушення гомеостазії нейронів гіпокампа (див. табл. 3.15).

Індекс альтерації нейронів через 6 місяців від початку дослідження зростав у зубчастій звивині гіпокампа та ці зміни були статистично достовірними

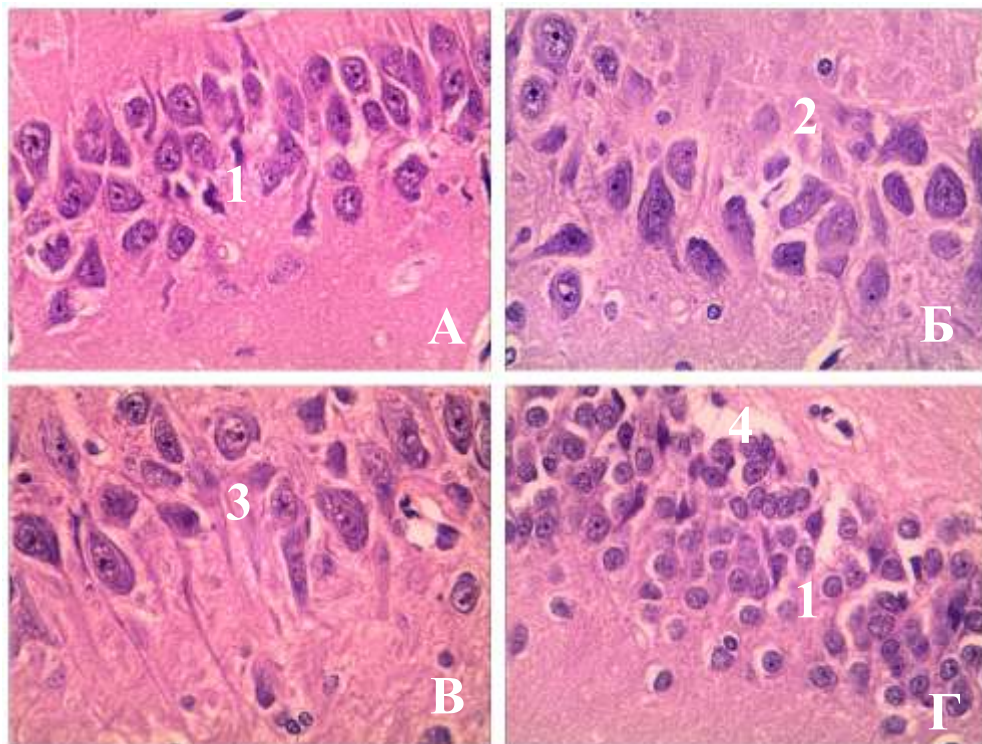
($p < 0,001$). ІА складав $0,2356 \pm 0,0117$, що у 4,02 раза більше за контроль (див. табл. 3.16).

Морфологічний стрес-індекс нейронів (МСІН) на даному етапі досліджу також демонстрував різке зростання. У полі СА1 МСІН складав $0,904 \pm 0,045$, що у 8,95 раза більше за інтактну групу ($0,101 \pm 0,005$) ($p < 0,001$) та свідчить про виражений морфологічний стрес. У полі СА2 показник дорівнював $0,813 \pm 0,041$, що у 7,19 раза перевищує контроль ($0,113 \pm 0,006$) ($p < 0,001$), що відповідає помірному рівню морфологічного стресу. У полі СА3 індекс зріс до $1,197 \pm 0,060$, що у 6,88 раза більше за показник інтактної групи ($0,174 \pm 0,009$) ($p < 0,001$), що свідчить про різко виражений морфологічний стрес (див. табл. 3.17).

Морфологічний стрес-індекс нейронів через 6 місяців від початку досліджу зростав у зубчастій звивині гіпокампа та ці зміни були статистично достовірними ($p < 0,001$). МСІН складав $0,3224 \pm 0,0161$, що у 4,65 раза більше за контроль (див. табл. 3.18).

На останньому, 7-му місяці, канцерогенезу ступінь дегенеративних змін досягла максимальних значень у тканині гіпокампа щурів, що свідчило про токсичне ураження та нейродегенерацію. Шари гіпокампа нестратифіковані, клітини мають поліморфну структуру. Змінилось співвідношення різних типів нейроцитів, а саме збільшення кількості гіпохромних, гіперхромних, різко гіпохромних та різко гіперхромних клітин. Нормохромні клітини поодинокі, зі збереженою формою перикаріону. Цитоплазма в них однорідна, помірно зафарбована, по центру розташоване округле ядро, в якому переважає еухроматин. Каріолема ядра чітко контурована. У ядрі слабо візуалізувалось одне інтенсивно забарвлене ядрце. Частина нейроцитів має зморщені, гіперхромні ядра, характерні для пікнозу, з втратою чіткості контуру. Гіперхромні та різко гіперхромні нейроцити характеризувались ущільненням перикаріону, темно забарвленими цитоплазмою та каріоплазмою. Ядра маленькі, нечіткі, каріолема утворювала інвагінації. Відростки клітин виражено стоншені, хвилеподібної форми та слабо забарвлені. Морфологічні

зміни, виявлені у перикаріонах та відростках нейроцитів, потенційно можуть призводити до дезорганізації міжнейрональних зв'язків. Гіпо- та різко гіпохромні клітини характеризувались світлою цитоплазмою, мали світлі стовщені відростки, прослідковувався виражений пери- та інтрацелюлярний набряк. Виснажувалась субстанція Ніссля. У різко гіперхромних клітинах спостерігався повний тигроліз. Деякі клітини мали виражену деструкцію цитоплазми та приймали форму клітин-тіней. У зернистому шарі спостерігаються полігональні гіперхромні клітини, які є активованою глією. Описані зміни свідчать про максимальний ступінь виснаження нейронів гіпокампа в умовах канцерогенезу (рис. 3.26).



Умовні позначки: А – СА1 поле гіпокампа, Б – СА2 поле гіпокампа, В – СА3 поле гіпокампа, Г – зубчаста звивина, 1 – різко гіперхромні нейроцити, 2 – різко гіпохромні нейроцити, 3 – нейроцит у стані апоптозу, 4 – перичелюлярний набряк

Рисунок 3.26 – Стан нейроцитів полів гіпокампа та зубчастої звивини тварин з ДМГ-індукованою аденокарциномою товсто кишки через 7 місяців.

Забарвлення гематоксиліном-еозином. х 25

До 7 місяця експерименту деструктивні судини мікроциркуляторного русла гіпокампа досягли найвищого рівня. Судини мають нерівномірну будову, потоншення, а місцями – потовщення базальної мембрани, відшарування ендотелію, виражений периваскулярний набряк, що супроводжувався лейкоцитарною інфільтрацією. Ендотеліальні клітини мають зони просвітлення, люмінальна мембрана неоднорідна, з поодинокими мікрворсинками, дефіцитом мікропіноцитозних пухирців. Ядра у стані пікнозу з периферійно розташованим осмофільним хроматином. Спостерігалися розширені, набряклі периваскулярні простори.

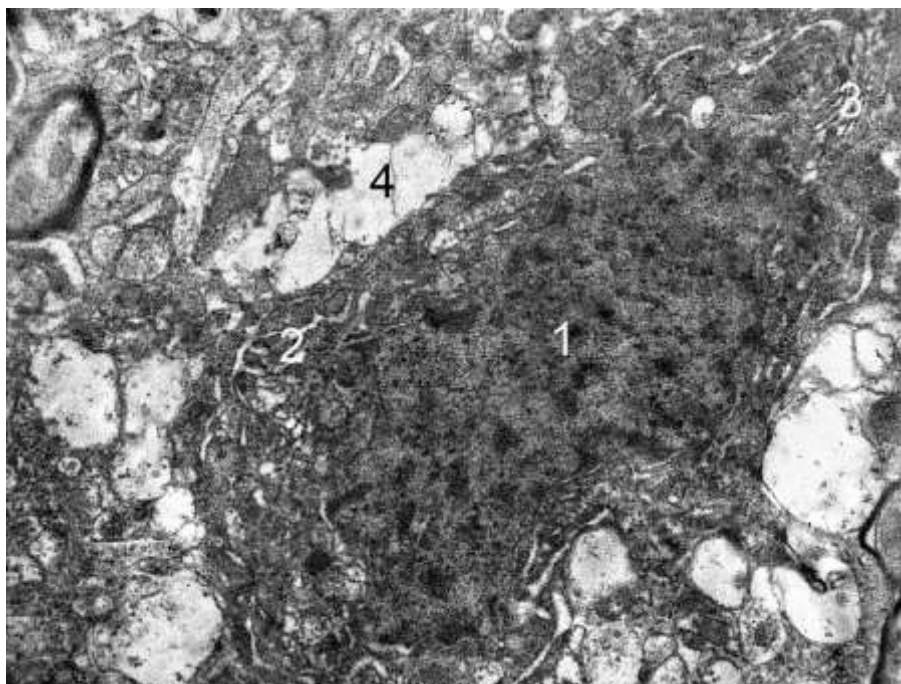
У експериментальній групі, де щури піддавалися впливу канцерогену, на 7 місяці експерименту зростала частка альтеративно змінених нейроцитів, а саме порушення їх ультраструктури, що відображає деструктивну реакцію на вплив канцерогенезу та нейродисфункцію. Частка нормохромних клітин різко знижувалась і вони зазнавали значних ультраструктурних змін.

Плазмолема клітин була нечіткою, часто фрагментувалась. Канальці гранулярної ендоплазматичної сітки розширювались, вакуолізувались, кількість рибосом на їх мембранах редукувалась. У комплексі Гольджі спостерігалось потовщення цистерн, зникали мікропухирці та поодинокі вакуолі. Мітохондрії набрякали, матрикс був просвітлений, кристи редукувались. В ядрах відзначалась маргіналізація хроматину, який був різко осміофільний, спостерігалось зменшення або взагалі відсутність ядерців та локальне розширення перинуклеарного простору.

В «світлих» клітинах з низькою електронною щільністю нейроплазми спостерігались деструктуризовані органели, ектазія каналців гранулярної ендоплазматичної сітки та цистерн комплексу Гольджі, різке зменшення полісом. Мітохондрії мають частково фрагментовані кристи та оптично світлу цитоплазму, що свідчить про збільшення об'єму органели. У нейроплазмі спостерігається накопичення протейнових агрегатів та фрагментованих залишків, відповідно, збільшилась кількість аутофагосом. Каріолема ядра має

нечіткі контури, гомогенні осміюфільні зони, у каріоплазмі переважає еухроматин. Ядерце різко зменшене або відсутнє.

Гіперхромні нейроцити мали нейро- і каріоплазму високої електронної щільності, що надає їм вигляд «темних» клітин. Канальці гранулярної ендоплазматична сітки та цистерн комплексу Гольджі переважно непротяжні, звужені, однак каріоплазма містила багато рибосом та полісом. У мітохондріях спостерігається дезагрегація крист та вакуолеподібна зміна форми органели. Ядра нейроцитів мали високу осміюфільність, спостерігалися великі ядерця, контури ядерних мембран нечіткі, погано контуруються (рис. 3.27).



Умовні позначки: 1 – осміюфільне ядро, 2 – канальці ендоплазматичної сітки, 3 – комплекс Гольджі, 4 – нейропіль.

Рисунок 3.27 – Ультраструктурні зміни гіперхромного нейроцита гіпокампа щурів через 210 діб за умов індукованого канцерогенезу.

Електронограма. Збільшення x 9 000

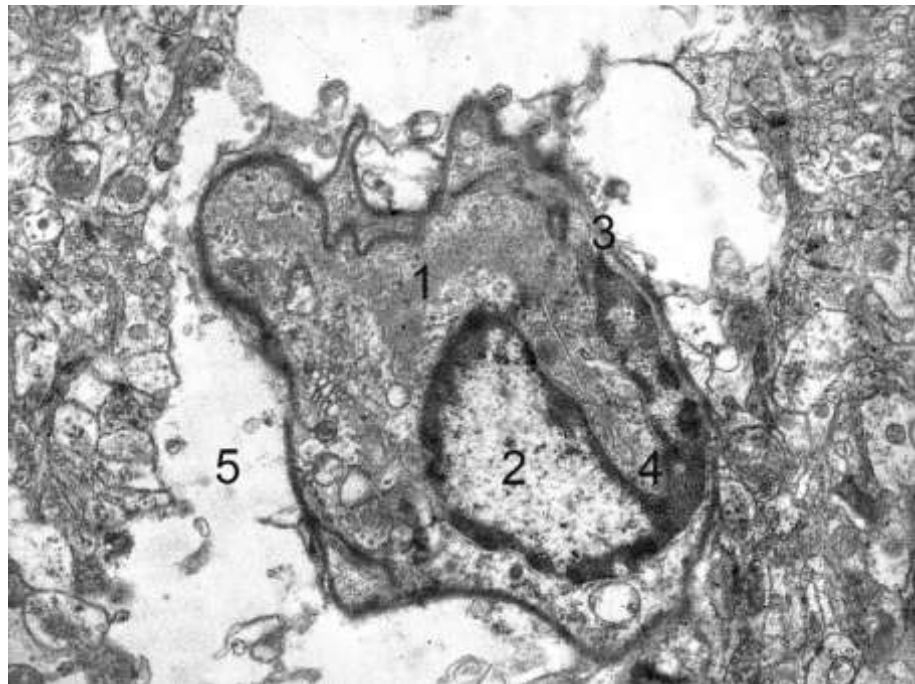
Виявлені зміни нейроцитів полів гіпокампа зумовлені дією оксидативного стресу та стресу ендоплазматичної сітки, порушеннями

енергетичного обміну та дискоординацією міжорганельної взаємодії, що виникають у відповідь на розвиток ДМГ-індукованої аденокарциноми товстої кишки. У нейронах присутнє порушення мембранної цілісності, деструкція органел, що є проявом наростання інтенсивності окисного стресу, дисфункції мітохондрій, ЕПС-стресу, активації аутофагії, підвищенням продукції вільних радикалів, ушкодженням мембран органел. Має місце блокування синтетичних і енергетичних функцій нейрона на тлі токсичного впливу диметилгідразину. До 7 місяця експерименту деструктивні судини мікроциркуляторного русла гіпокампа досягли найвищого рівня. Судини мають нерівномірну будову, потоншення, а місцями – потовщення базальної мембрани, відшарування ендотелію, виражений периваскулярний набряк.

Субмікроскопічне вивчення стану гемокапілярів гіпокампа тварин яким впродовж 30 тижнів вводили ДМГ показало, що для них характерна виражена альтерація, яка характеризувалася нерівномірним кровонаповненням. В розширених просвітах частини капілярів спостерігалось повнокров'я, виражений стаз та складж еритроцитів. Цитоплазма містила просвітлені, набряклі зони, різко знижувався вміст мікропіноцитозних міхурців та везикул. Люменальна поверхня клітин часто була розмита, нечітко контурована, мікроворсинки не спостерігалися. Міжклітинні контакти втрачали свою цілісність були нечіткими. Інші капіляри були колабовані, із вузьким, щілиноподібним просвітом, переважно за рахунок периваскулярного набряку та інтрацелюлярного, ендотеліального. Ядра таких клітин мали неправильну форму з інвагінаціями каріолеми. В каріоплазмі превалював конденсований, маргінально локалізований хроматин (рис. 3.28).

На фоні аденокарциноми товстої кишки у щурів через 7 місяців від початку експерименту відмічалось виражене зменшення загальної кількості нейронів у всіх полях гіпокампа та зубчастій звивині. На даному етапі дослідження різниця була статистично достовірною ($p < 0,001$). У полі CA1 кількість нейронів складала $(2948 \pm 145,6)$ клітин/мм², що у 1,40 раза менше від

контрольних даних. У полі СА2 показник становив $(2501 \pm 123,35)$ клітин/мм², що у 1,43 раза менше порівняно з інтактними тваринами, а у полі СА3 кількість клітин на мм² досягала $(1270 \pm 61,91)$, що було менше за контроль у 1,56 раза ($p < 0,001$) (табл. 3.9). Загальна кількість нейроцитів зубчастої звивини зменшилась у 1,54 раза за показники контролю ($p < 0,001$) і чисельно складає $(3781 \pm 187,5)$ клітин/мм² (див. табл. 3.12).



Умовні позначки: 1 – вузький просвіт капіляра, 2 – ядро ендотеліоцита, 3 – базальна мембрана, 4 – інвагінації каріолеми, 5 – периваскулярний набряк.

Рисунок 3.28 – Ультраструктурні зміни гемокапіляра гіпокампа щурів через 180 днів за умов індукованого канцерогенезу. Електронограма.

Збільшення x 7 000

Через 7 місяців експерименту відмічались виражені та статистично достовірні зміни кількісного співвідношення різних типів нейроцитів у всіх полях гіпокампа ($p < 0,001$). Кількість нормохромних нейроцитів СА1 поля статистично достовірно зменшувалась на 62,4% порівняно з групою контролю ($p < 0,001$) і складала $(1438 \pm 70,1)$ клітин/мм², що займало 48,8 % загальної

кількості нейроцитів цієї зони. Гіпохромні нейроцити СА1 поля збільшилися на 235,7 % порівняно з інтактною групою ($p < 0,001$), їх кількість становила $(809 \pm 38,65)$ клітин/мм². Гіперхромні нейроцити $(502,0 \pm 23,3)$ кількісно зросли порівняно з групою контролю на 577,8% ($p < 0,001$). Різко гіперхромні та різко гіпохромні клітини у полі СА1 склали $(96,0 \pm 4,8)$ та $(103 \pm 5,15)$ клітин/мм² відповідно ($p < 0,001$). Кількість нормохромних клітин СА2 поля зменшувалась на 63,5 % порівняно з даними інтактної групи ($p < 0,001$). Кількість нормохромних нейроцитів складала $(1198,0 \pm 58,2)$ клітин/мм², що займало 47,9 % загальної кількості клітин СА2 поля гіпокампа. Гіпохромні нейроцити СА2 поля кількісно зросли на 272,2 % порівняно з інтактною групою ($p < 0,001$), їх кількість становила $(737,00 \pm 35,15)$ клітин/мм². Гіперхромні нейроцити (374 ± 17) кількісно зросли порівняно з групою контролю на 334,9% ($p < 0,001$). Різко гіперхромні та різко гіпохромні клітини СА2 поля склали $(131,00 \pm 6,55)$ та $(61,00 \pm 3,05)$ клітин/мм² відповідно ($p < 0,001$). У полі СА3 кількість нормохромних нейроцитів зменшувалась на 71,2 % порівняно з групою контролю ($p < 0,001$) і складала $(505,0 \pm 23,6)$ клітин/мм², що відповідно становило 39,8% загальної кількості нейроцитів цієї зони. Кількість гіпохромних нейроцитів СА3 поля збільшилась на 183,3 % порівняно з інтактною групою ($p < 0,001$), їх кількість становила $(442 \pm 20,5)$ клітин/мм². Гіперхромні нейроцити $((205,00 \pm 8,65)$ клітин/мм²) кількісно зросли порівняно з групою контролю на 173,3 % ($p < 0,001$). Різко гіперхромні та різко гіпохромні клітини у полі СА3 склали $(67,00 \pm 3,35)$ та $(51,00 \pm 2,55)$ клітин/мм² відповідно ($p < 0,001$) (див. табл. 3.13).

У зубчастій звивині через 7 місяців відбулись статистично значущі зміни співвідношення різних за хроматофілією нейроцитів. Нормохромних нейроцитів підраховали $(2669,00 \pm 133,45)$ клітин/мм², що у 2,06 раза менше від показника інтактних тварин ($p < 0,001$), кількість гіпохромних нейроцитів зросла у 2,81 раза за контроль і складає $(742,00 \pm 37,10)$ клітин/мм² ($p < 0,001$). Кількість різко гіпохромних нейроцитів збільшилась і становить

(45,00 ± 2,25) клітин/мм². Також на 393,10 % збільшилась кількість гіперхромних клітин (p<0,001), яка на момент 7 місяця індукції становить (286,00 ± 14,30) клітин/мм², а кількість різко гіперхромних нейроцитів складає (39,00 ± 1,95) клітин/мм² (див. табл 3.14).

При вивченні морфології клітин гіпокампа через 7 місяців від початку дослідження спостерігали зміни площі ядер та нейроплазми нейроцитів гіпокампа. Середня площа нормохромного нейроцита СА1 поля гіпокампа піддослідних щурів складала (83,65 ± 3,35) мкм², ядра – (35,81 ± 1,43) мкм², нейроплазми – (47,84 ± 1,91) мкм². ЯЦС поля СА1 складало 0,749 ± 0,030. У полі СА2 отримали наступні дані: середня площа нормохромного нейроцита – (223,04 ± 8,92) мкм², ядра – (78,45 ± 3,14) мкм², нейроплазми – (144,59 ± 5,78) мкм², і ЯЦС, відповідно, було 0,543 ± 0,022. У СА3 полі нормохромні нейроцити продемонстрували наступні виміри: середня площа нормохромного нейроцита – (226,23 ± 9,05) мкм², ядра – (79,39 ± 3,18) мкм², нейроплазми – (146,84 ± 5,87) мкм². ЯЦС нормохромних нейроцитів СА3 поля гіпокампа складало 0,541 ± 0,022. Середня площа нормохромного нейроцита зубчастої звивини тварин через 7 місяців складала (54,25 ± 2,71) мкм², площа ядра такого нейроцита складала (25,19 ± 1,26) мкм², нейроплазми – (29,06 ± 1,45) мкм². Ядерно-цитоплазматичне співвідношення (ЯЦС) нормохромного нейроцита зубчастої звивини складала 0,867 ± 0,043 (див. табл. 3.3).

У полі СА1 середня площа гіпохромного нейроцита складає (134,84 ± 6,74) мкм², ядра – (47,27 ± 2,36) мкм², нейроплазми – (87,57 ± 4,38) мкм². Таким чином, ЯЦС гіпохромного нейроцита СА1 поля становить 0,540 ± 0,027. У полі СА2 середня площа гіпохромного нейроцита складає (337,28 ± 16,86) мкм², ядра – (104,19 ± 5,21) мкм², нейроплазми – (233,09 ± 11,65) мкм². ЯЦС тут становить 0,447 ± 0,022. У полі СА3 середня площа гіпохромного нейроцита складає (335,21 ± 16,76) мкм², ядра – (107,23 ± 5,36) мкм², нейроплазми – (227,98 ± 11,40) мкм². Вирахуване ЯЦС гіпохромного нейроцита СА3 поля становить 0,470 ± 0,024. Статистично

достовірно зменшувалась середня площа ядра гіпохромного нейрона у полі СА1 на 15,9% порівняно з інтактною групою ($p < 0,05$) та ЯЦС – на 13,3 % ($p < 0,05$). При вивченні морфометричних параметрів гіпохромних нейронів зубчастої звивини у тварин групи, у яких 7 місяців вводили ДМГ, визначили, що середня площа гіпохромного нейрона складає $(97,19 \pm 4,86)$ мкм², ядра – $(47,87 \pm 2,39)$ мкм², нейроплазми – $(49,32 \pm 2,47)$ мкм², а ЯЦС дорівнює $0,971 \pm 0,049$ (див. табл. 3.4). Гіпохромні нейрони піково зростали на останньому етапі дослідження, що корелює з виразністю змін у мікроциркуляторному руслі та ступенем ішемії.

Середня площа гіперхромного нейрона СА1 поля гіпокампа на фоні семи місяців індукції неопластичного процесу кишки становила $(61,37 \pm 3,07)$ мкм², що було у 1,23 рази менше за контрольну групу ($p < 0,05$). Середня площа ядра зменшувалась 31,4 % порівняно з інтактною групою тварин ($p < 0,001$) та складала $(19,85 \pm 0,99)$ мкм². Середня площа нейроплазми складає $(41,52 \pm 2,08)$ мкм² і менша за контроль на 10,3 % без статистичної достовірності. Відповідно ЯЦС гіперхромного нейрона було $0,478 \pm 0,024$, що 1,31 рази менше за показники контролю ($p < 0,001$). У полі СА2 середня площа гіперхромного нейрона була $(175,49 \pm 8,77)$ мкм², ядра – $(58,01 \pm 2,90)$ мкм², нейроплазми – $(117,48 \pm 5,87)$ мкм², тоді як ЯЦС гіперхромного нейрона дорівнювало $0,494 \pm 0,025$. У полі СА3 гіпокампа середня площа гіперхромного нейрона досягала $(177,47 \pm 8,87)$ мкм², ядра – $(58,01 \pm 2,90)$ мкм², нейроплазми – $(119,46 \pm 5,97)$ мкм². ЯЦС для гіперхромного нейрона поля СА3 дорівнювало $0,486 \pm 0,024$. При оцінці площі гіперхромних нейронів у зубчастій звивині тварин через 7 місяців отримано наступні дані: площа гіперхромного нейрона зубчастої звивини – $(33,05 \pm 1,65)$ мкм², площа ядра – $(15,12 \pm 0,75)$ мкм², а нейроплазми – $(17,93 \pm 0,90)$ мкм². ЯЦС гіперхромного нейрона зубчастої звивини становила $0,843 \pm 0,042$ (див. табл. 3.5)

При вивченні морфометричних параметрів різко «світлих» нейронів у полі СА1 через 7 місяців визначили середню площу нейрона у значенні

(171,25 ± 7,86) мкм², ядра – (20,59 ± 0,33) мкм², нейроплазми – (150,66 ± 6,83) мкм², тоді як ЯЦС складає 0,137 ± 0,007.

У полі СА2 середня площа різко «світлого» нейрона становить (429,18 ± 20,76) мкм², ядра – (42,54 ± 1,43) мкм², нейроплазми – (386,64 ± 18,63) мкм², відповідно ЯЦС різко гіпохромного нейрона – 0,110 ± 0,006.

У полі СА3 гіпокампа середня площа різко гіпохромного нейрона складала (445,68 ± 21,58) мкм², ядра – (45,56 ± 1,58) мкм², нейроплазми – (400,12 ± 19,31) мкм².

ЯЦС різко гіпохромного нейрона поля СА3 дорівнювало 0,114 ± 0,006. Середня площа різко гіпохромного нейрона зубчастої звивини тварин через 7 місяців складала (29,16 ± 1,46) мкм², площа ядра такого нейрона складала (11,05 ± 0,55) мкм², нейроплазми – (18,11 ± 0,91) мкм². Ядерно-цитоплазматичне співвідношення різко гіпохромного нейрона зубчастої звивини складала 0,610 ± 0,031 (див. табл 3.19, табл 3.20, табл 3.21).

Після 7 місяців уведення ДМГ щурам морфометричні показники різко гіперхромних нейронів СА1 поля гіпокампа мали такі значення: середня площа різко гіперхромного нейрона становила (52,83 ± 2,64) мкм², ядра – (19,18 ± 0,96) мкм², нейроплазми – (33,65 ± 1,68) мкм², ЯЦС – 0,57 ± 0,028. У полі СА2 отримані такі морфометричні характеристики: середня площа різко гіперхромного нейрона – (138,41 ± 6,92) мкм², ядра – (31,85 ± 1,59) мкм², нейроплазми – (106,56 ± 5,33) мкм², ЯЦС різко гіперхромного нейрона – 0,30 ± 0,015. У полі СА3 гіпокампа середня площа різко гіперхромного нейрона дорівнювала (139,28 ± 6,96) мкм², ядра – (31,95 ± 1,60) мкм², нейроплазми – (107,33 ± 5,37) мкм². Тоді як ЯЦС різко гіперхромного нейрона в СА3 полі становило 0,30 ± 0,015. Середня площа різко гіперхромного нейрона зубчастої звивини тварин через 7 місяців складала (136,17 ± 6,81) мкм², площа ядра – (56,76 ± 2,84) мкм², нейроплазми – (79,41 ± 3,97) мкм². ЯЦС різко гіперхромного нейрона зубчастої звивини – 0,715 ± 0,036 (табл 3.19, табл 3.20, табл 3.21).

Індекс альтерації нейроцитів через 7 місяців від початку дослідження різко зростав у всіх полях гіпокампа та ці зміни були статистично достовірними ($p < 0,001$). У полі СА1 ІА складав $1,0501 \pm 0,0402$, що у 12,79 разів більше за контроль ($0,0821 \pm 0,0039$). У полі СА2 показник дорівнював $1,0876 \pm 0,0426$, що у 12,59 разів перевищує дані інтактної групи ($0,0864 \pm 0,0041$). У полі СА3 індекс альтерації становив $1,5149 \pm 0,0714$, що у 11,50 разів більше порівняно з контролем ($0,1317 \pm 0,0063$) ($p < 0,001$). Показники ІА через 7 місяців дослідження перевищують 1,0, що відповідає вираженим деструктивним змінам із переважанням патологічно змінених нейронів та свідчить про високий ступінь ушкодження нейроцитів гіпокампа (див. табл. 3.15).

Індекс альтерації нейроцитів через 7 місяців від початку дослідження зростав у зубчастій звивині гіпокампа та ці зміни були статистично достовірними ($p < 0,001$). ІА складав $0,4166 \pm 0,0210$, що у 7,10 разів більше за контроль (див. табл. 3.16).

Морфологічний стрес-індекс нейронів через 7 місяців ДМГ-індукції показував подальше прогресуюче зростання у всіх полях гіпокампа та був статистично достовірно вищим за контрольні показники ($p < 0,001$). У полі СА1 МСІН складав $1,743 \pm 0,087$, що у 17,26 разів більше за інтактну групу ($0,101 \pm 0,005$) ($p < 0,001$) та відповідає вираженому морфологічному стресу. У полі СА2 показник дорівнював $1,830 \pm 0,091$, що у 16,19 разів перевищує контроль ($0,113 \pm 0,006$) ($p < 0,001$), що також відповідає вираженому морфологічному стресу. У полі СА3 індекс зріс до $2,521 \pm 0,126$, що у 14,49 разів більше за показник інтактної групи ($0,174 \pm 0,009$) ($p < 0,001$) та свідчить про критичний рівень морфологічного стресу з ознаками нейродегенерації (табл. 3.17).

Морфологічний стрес-індекс нейронів через 7 місяців від початку дослідження зростав у зубчастій звивині гіпокампа та ці зміни були статистично достовірними ($p < 0,001$). МСІН складав $0,6013 \pm 0,0297$, що у 8,67 разів більше за контроль (див. табл. 3.18).

3.3 Мікроскопічні та ультраструктурні зміни астроцитів та мікрогліоцитів гіпокампа на різних етапах канцерогенезу

Через один місяць від початку індукції канцерогенезу N,N-диметилгідразином змінюється кількість клітин у різних зонах органу. Так, середня кількість GFAP-позитивних астроцитів у зубчастій звивині зростала до $(155,2 \pm 7,9)$ клітин/мм², що було більше за дані групи контролю у 1,03 раза. Кількість астроцитів CA1 поля гіпокампа складає $(125,1 \pm 6,0)$ клітин/мм², що у 1,04 раза більше контрольних значень. У полі CA2 кількість астроцитів зросла до $(75,0 \pm 3,7)$ клітин/мм², що у 1,07 раза більше за контроль. Поле CA3 показувало збільшення кількості GFAP-позитивних клітин до $(115,3 \pm 7,0)$ клітин/мм², що у 1,05 раза більше даних, отриманих у інтактних тварин. Але ці відмінності, що були виявлені через 1 місяць від початку уведення ДМГ, статистично не достовірні (табл. 3.22).

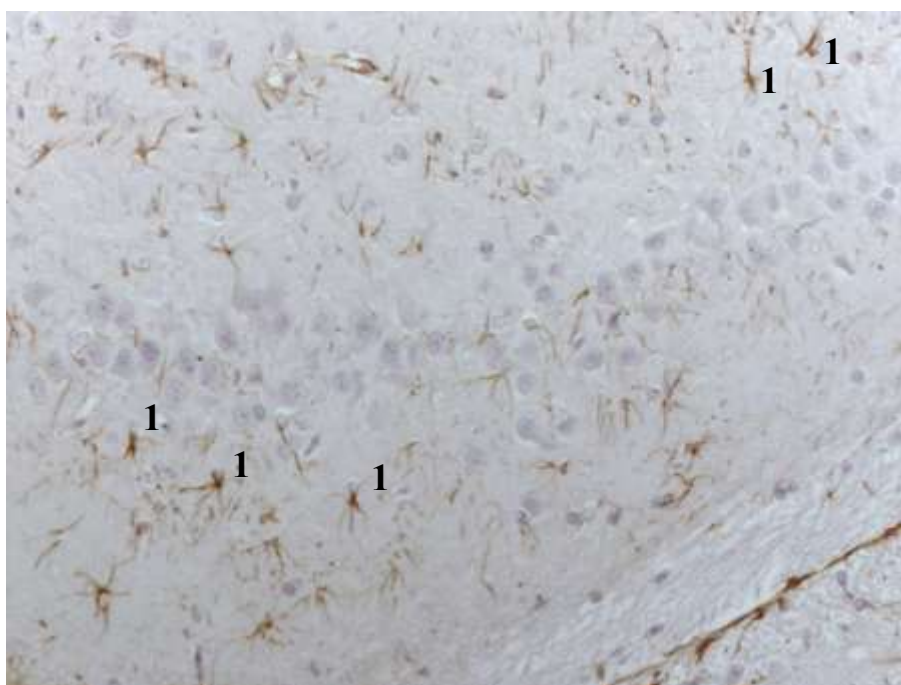
Через 30 днів від початку досліджу на рівні світлової мікроскопії не було помітно виражених змін морфології астроцитів, зберігалась чіткість та правильність контуру клітин, цитоплазма рівномірно зафарбована, ядро округлої форми та має слабо виражене ядрце (рис. 3.29). Але вже були помітні перші зміни на рівні електронномікроскопічних досліджень, а саме помірне розширення та початкові ознаки набухання відростків астроцитів, у цитоплазмі з'являються мікроезорикули та поодинокі вакуолі.

Астроцити, що розташовані біля судин гіпокампа зберігають нормальну ультраструктуру, а деякі астроцити гіпокампа демонструють збільшення кількості гранул глікогену, як свідчення метаболічної адаптації. Мітохондрії здебільшого збережені, інколи з помірним просвітленням матриксу. Цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки незначно розширені. Комплекс Гольджі без істотних змін. В ядрі переважає функціонально активний еухроматин, проте зростає вміст маргільного гетерохроматину (рис. 3.30).

Таблиця 3.22 – Динаміка змін кількості GFAP-позитивних астроцитів у полях гіпокампа та зубчастій звивині щурів за умов ДМГ-індукованого канцерогенезу

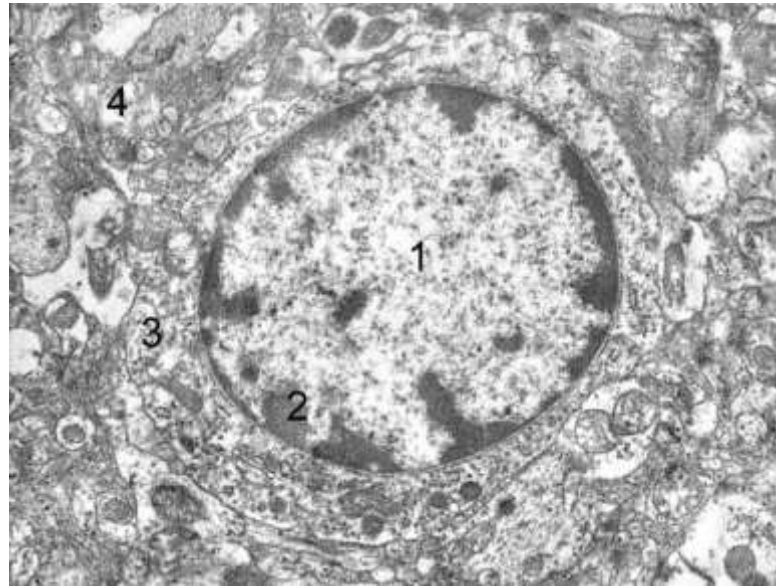
Група щурів	Зубчаста звивина	Поля гіпокампа		
		CA1	CA2	CA3
	Кількість астроцитів на 1 мм ²	Кількість астроцитів на 1 мм ²	Кількість астроцитів на 1 мм ²	Кількість астроцитів на 1 мм ²
Інтактна група	150,4 ± 8,1	120,3 ± 6,12	70,01 ± 3,63	110,12 ± 7,1
1 місяць	155,2 ± 7,9	125,1 ± 6,0	75,0 ± 3,7	115,3 ± 7,0
2 місяць	160,8 ± 8,3	130,4 ± 6,3	80,1 ± 3,9	125,6 ± 7,5
3 місяць	168,5 ± 8,7	138,2 ± 6,7	85,4 ± 4,1	150,4 ± 8,2*
4 місяць	210,4 ± 10,2*	165,6 ± 7,8*	105,2 ± 5,3*	190,6 ± 9,5**
5 місяць	250,6 ± 11,8***	190,3 ± 8,9*	125,3 ± 6,1***	220,3 ± 10,7***
6 місяць	270,3 ± 12,5***	205,4 ± 9,6*	135,1 ± 6,6***	235,1 ± 11,3***
7 місяць	240,1 ± 11,2**	180,2 ± 8,7*	120,0 ± 5,8**	200,2 ± 10,1***

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



Умовні позначки: 1 – GFAP-позитивні астроцити гіпокампа

Рисунок 3.29 – Стан астрогліальних клітин гіпокампа тварин з ДМГ-індукованою аденокарциномою товстої кишки через 1 місяць. х 20



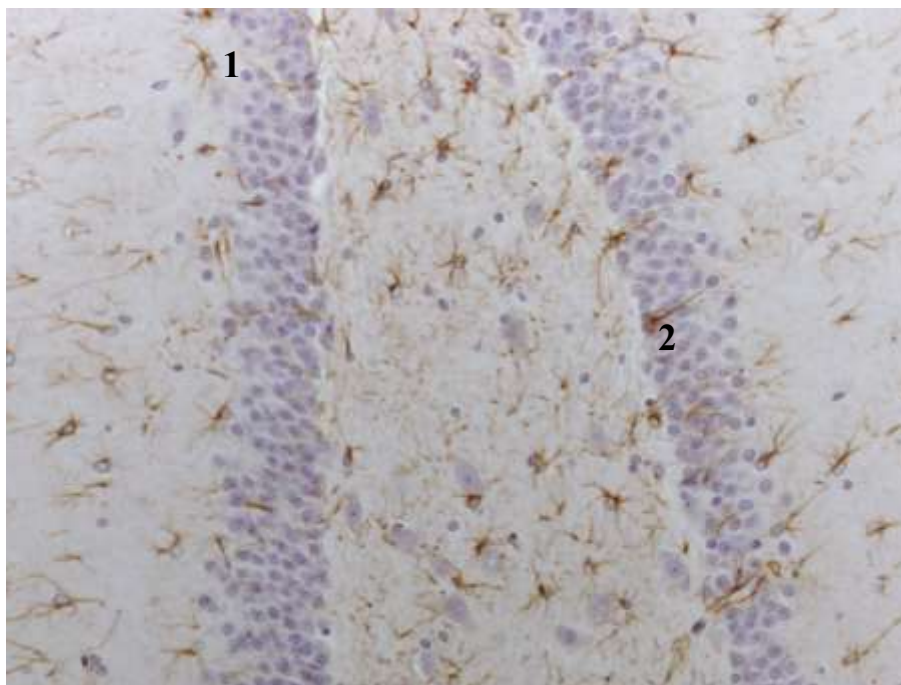
Умовні позначки: 1 – ядро, 1 – маргінальний гетерохроматин, 3 – цитоплазма, 4 – нейропіль.

Рисунок 3.30 – Ультраструктурні зміни астроцита гіпокампа щура через 150 діб за умов індукованого канцерогенезу. Електронограма. Збільшення x 9 000

Через 60 днів від початку індукції аденокарциноми *in situ* у гіпокампі білих щурів продовжує спостерігатись тенденція до наростання явищ астрогліозу та збільшення кількості GFAP-позитивних клітин. Так, середня кількість клітин зубчастої звивини порівняно з контролем збільшилась у 1,07 раза та складає $(160,8 \pm 8,3)$ клітин/мм², у полі CA1 зростання астроцитів до $(130,4 \pm 6,3)$ клітин/мм², що на 8 % більше контрольних значень. Кількість астроцитів поля CA2 складає $(80,1 \pm 3,9)$ клітин/мм², та переважає дані контролю на 14 %. У полі CA3 – $(125,6 \pm 7,5)$ клітин/мм², що у 1,14 раза більше за контрольну групу тварин. Відмінності у кількісному складі астроцитів через два місяці від початку індукції канцерогенезу теж були не достовірними (див. табл. 3.22).

При вивченні астроцитів гіпокампа на світлооптичному рівні через 2 місяці після початку уведення канцерогену помітно периастроцитарне просвітлення, особливо, навколо їх відростків, що свідчить про початкові

ознаки набряку навколо клітин (рис. 3.31). У поодиноких астроцитах помітні ознаки нейронального ушкодження у вигляді піктонично змінених ядер та еозинофілії цитоплазми.



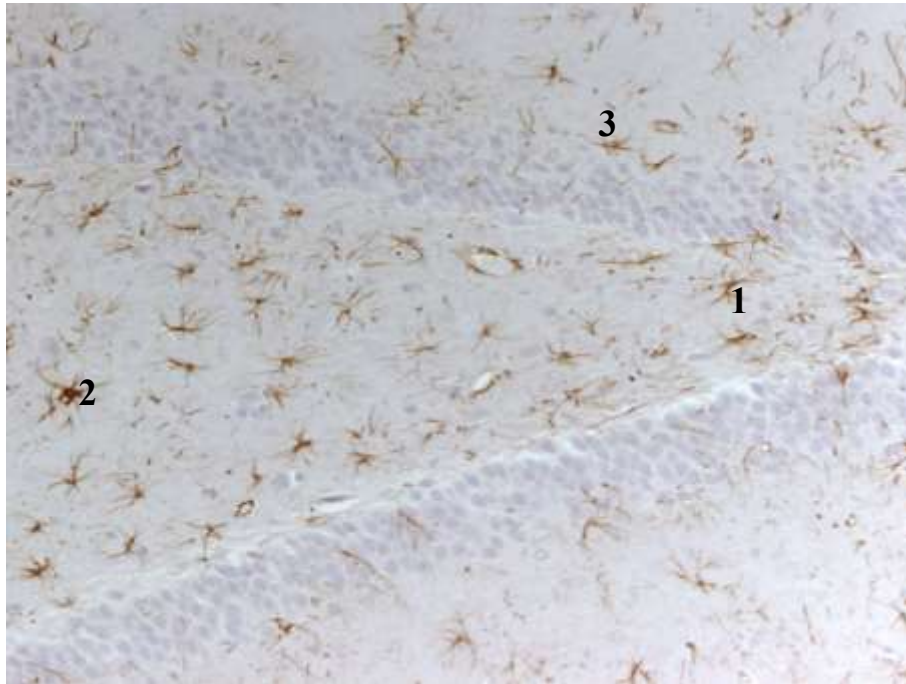
Умовні позначки: 1 – GFAP-позитивні астроцити гіпокампа, 2 – стовщення відростків астроцита.

Рисунок 3.31 – Стан астрогліальних клітин гіпокампа тварин з ДМГ-індукованою аденокарциномою товстої кишки через 2 місяці. x 20

На ультраструктурному рівні у деяких клітинах дещо зменшується розмір ядер, з'являються грудки гетерохроматину. В цитоплазмі таких астроцитів зростає кількість вакуолей та мікропухирців. Плазмолема зберігає цілісність, але місцями формується перичелюлярний набряк. Щільність органел не змінена, але прогресують ознаки ушкодження у вигляді дилатації цистерн ендоплазматичної сітки, набрякання мітохондрій, часткової дезорганізації комплексу Гольджі. Однак більшість астроцитів мають тільки адаптивні зміни у вигляді набряку цитоплазми та каріоплазми, появу вакуолей.

На 3 місяці від початку неопластичного процесу продовжувалось збільшення інтенсивності активації астроглії, що проявлялось у збільшенні

кількості GFAP-позитивних клітин та вираженості структурних змін (рис. 3.32).



Умовні позначки: 1 – GFAP-позитивні астроцити гіпокампа, 2 – збільшення площі тіла астроцита, 3 – периастроцитарний набряк.

Рисунок 3.32 – Стан астрогліальних клітин гіпокампа тварин з ДМГ-індукованою аденокарциномою товстої кишки через 3 місяці. х 20

У зубчастій звивині кількість протоплазматичних астроцитів складає $(168,5 \pm 8,7)$ клітин/ мм^2 , що у 1,12 раза більше за контроль. У полі СА1 – $(138,2 \pm 6,7)$ клітин/ мм^2 , що у 1,15 раза більше контрольної групи, а у полі СА2 – $(85,4 \pm 4,1)$ клітин/ мм^2 , кількість яких на 22 % більше за контроль. Відмінності у кількісному складі астроцитів цих зон через три місяці від початку індукції канцерогену теж були не достовірними. Але поле СА3 демонструє статистично достовірні відмінності у кількості астроцитів $((150,4 \pm 8,2)$ клітин/ мм^2), який у 1,37 раза більше за показник інтактних тварин ($p < 0,05$) (див. табл. 3.22).

Морфологія астроцитів у цей період теж продовжує змінюватись і наростають реактивні зміни. Збільшуються, потовщуються та укорочуються

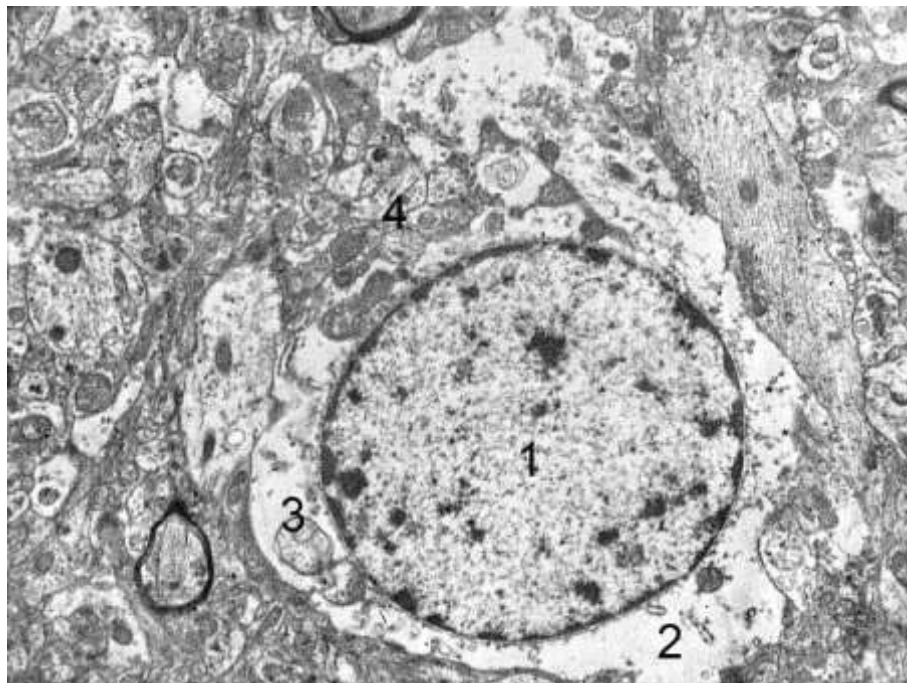
відростки астроцитів, а також з'являються астроцити з ознаками активації, що проявляється збільшенням об'єму цитоплазми та зміщенням ядра.

На ультраструктурному рівні поєднуються деструктивні та адаптивні процеси. У частині астрогіяльних клітин наростає кількість вакуолей, збільшується кількість лізосом та утворення фагосом. Такі зміни говорять про активацію фагоцитарної функції цих клітин. Виражено змінюється морфологія мітохондрій, частина з яких має деструктивні зміни у вигляді руйнування крист, набрякання, порушення цілісності мембрани. А у інших мітохондріях матрикс стає більш компактним, електроннощільним. Цистерни ендоплазматичної сітки розширені, місцями фрагментовані. Комплекс Гольджі демонструє ознаки дезорганізації. Деякі ядра пікнотичні, в окремих астроцитах ядра активні, мають розпушений хроматин.

Через 4 місяці від початку досліджу кількість астроцитів з позитивним GFAP маркером у зубчастій звивині складала $(210,4 \pm 10,2)$ клітин/мм², що на 39,9 % більше контрольних показників ($p < 0,05$). У полі СА1 гіпокампа теж статистично достовірно збільшилась кількість астроцитів до $(165,6 \pm 7,8)$ клітин/мм², що на 38 % більше за контроль ($p < 0,05$). У СА2 зоні органу через 4 місяці кількість астроцитів складає $(105,2 \pm 5,3)$ клітин/мм². Цей показник на 50 % більше за контрольну групу ($p < 0,05$). А у полі СА3 продовжується статистично достовірне зростання щільності астроцитів до $(190,6 \pm 9,5)$ клітин/мм², це значення перевищує контрольні показники у 1,73 раза ($p < 0,01$) (див. табл. 3.22).

Після чотиримісячної тривалості дії канцерогену астроцити гіпокампа демонструють ознаки гліальної активації і дегенеративних змін. Поодинокі астроцити зруйновані з пікнотичними ядрами. На ультраструктурному рівні спостерігається набряк і просвітлення цитоплазми, частина органел таких астроцитів у стані повної деструкції, пазмолема втратила цілісність. В частині астроцитів спостерігається активація за рахунок потовщення і розширення відростків. В таких клітинах активовані процеси фагоцитозу за рахунок формування великої кількості фагосом, залишків клітинного детриту.

Мітохондрії дрібні, з ущільненим матриксом, кристи гарно видимі, що свідчить про енергетичну активацію. Відростки астроцитів різко розширені та активно інкапсулюють фрагменти некротизованих нейроцитів (рис. 3.33).



Умовні позначки: 1 – ядро, 2 – електронносвітла цитоплазма, 3 – деструктуризовані органели, 4 – пошкоджена плазмолема.

Рисунок 3.33 – Ультраструктурні зміни астроцита гіпокампа щура через 150 діб за умов індукованого канцерогенезу. Електроннограма. Збільшення $\times 9\ 000$

Через 5 місяців змодельованого канцерогенезу визначено наступні зміни астроцитарного складу у полях гіпокампа та зубчастій звивині. Кількість GFAP-позитивних астроцитів зубчастої звивини статистично достовірно переважала показники групи контролю на 66,6 % та складає $(250,6 \pm 11,8)$ клітин/ мм^2 ($p < 0,001$). У полі CA1 кількість відповідних клітин на $1\ \text{мм}^2$ була $190,3 \pm 8,9$, що було більше за контроль у 1,58 раза ($p < 0,05$). У CA2 полі гіпокампа кількість астроцитів була $(125,3 \pm 6,1)$ клітин/ мм^2 , що у 1,50 раза статистично достовірно ($p < 0,001$) більше за контрольне значення. CA3 поле демонструє схожу тенденцію до зростання кількості астроцитів, і

показник зріз у 2 раза повіряно з контролем ($(220,3 \pm 10,7)$ клітин/мм², $p < 0,001$) (див. табл. 3.22).

На 5 місяці досягають найбільшої вираженості астроцити з ознаками активації і одночасно астрогліальні клітини, які дегенеративно змінені (рис. 3.34).

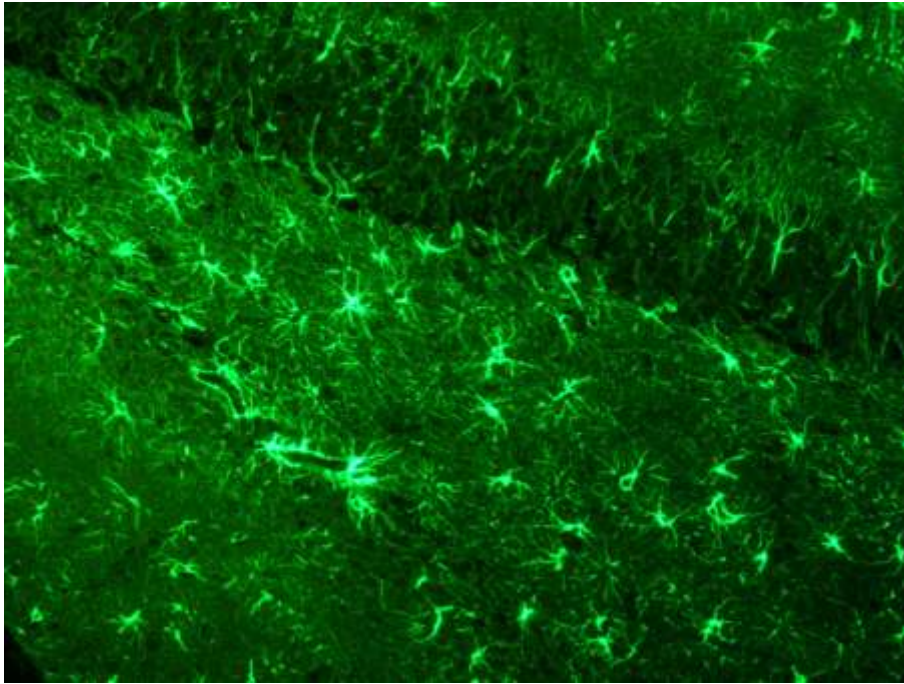
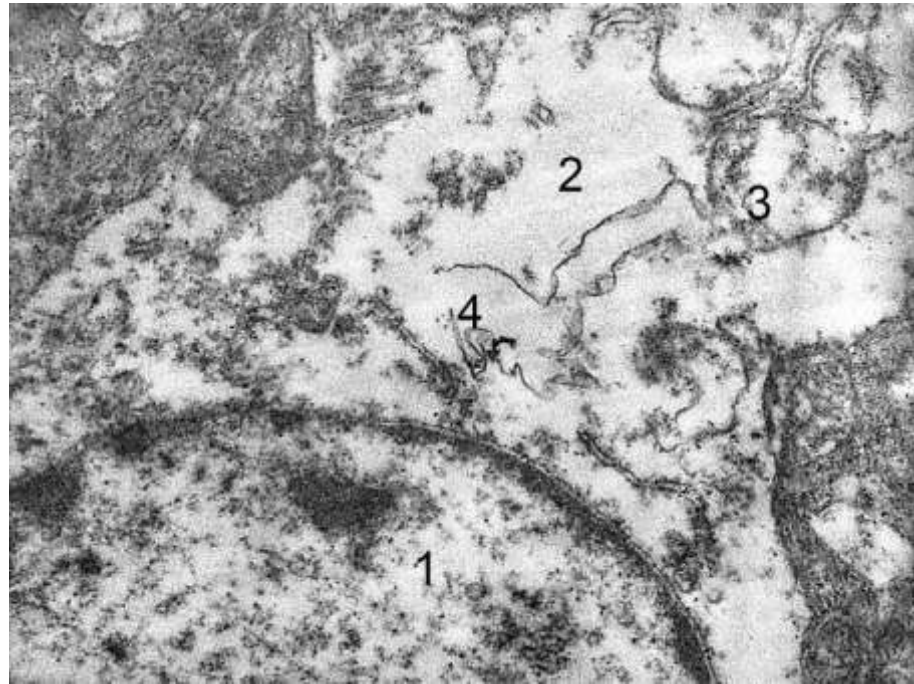


Рисунок 3.34 – Ознаки реактивного астрогліозу в гіпокампі, виражена астроцитарна реакція з підвищенням щільності клітин, гіпертрофією тіл астроцитів та значним потовщенням і розгалуженням відростків у тварин з ДМГ-індукованим колоректальним раком протягом 5 місяців.

Конфокальна мікроскопія. x 20

Подібна тенденція зберігалась і протягом 6 місяця досліду, що співвідноситься з кількісними змінами астроцитів полів гіпокампа та зубчастої звивини. На світлооптичному рівні помітні різконабряклі астроцити з вираженим перицелюлярним набряком, відростки різко вкорочені та потовщені. Ультраструктурні зміни відзначаються набряком цитоплазми, формуванням великих вакуолей, фрагментацією мітохондрій та вираженою дезорганізацією комплексу Гольджі. Спостерігається різке розширення

цистерн ендоплазматичної сітки, порушення цілісності плазматичної мембрани (рис. 3.35).



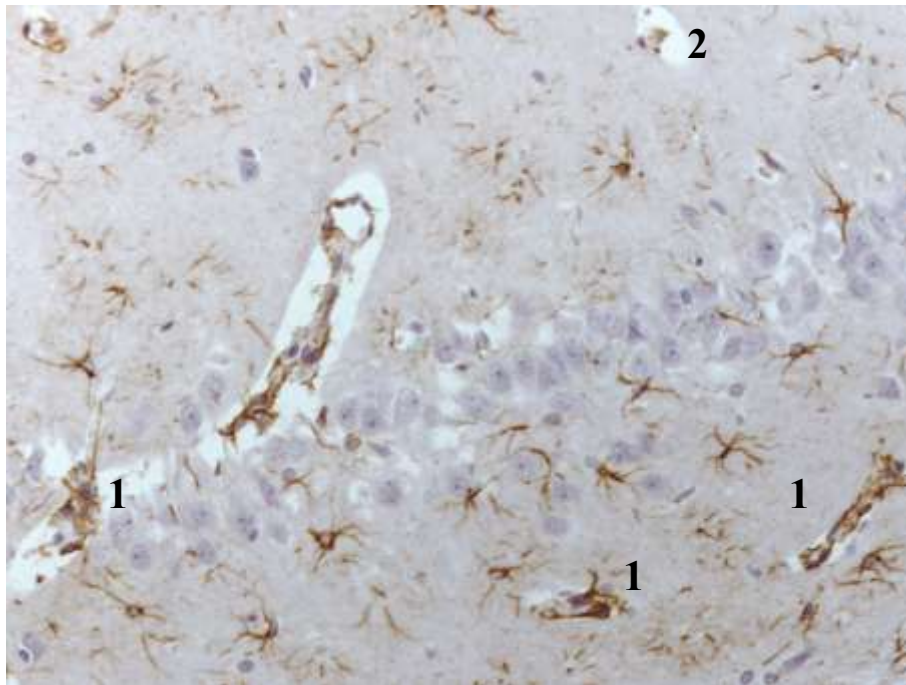
Умовні позначки: 1 – ядро, 2 – електронносвітла нейроплазма, 3 – деструктуризовані мітохондрії, 4 – внутрішньоклітинний детрит.

Рисунок 3.35 – Ультраструктурні зміни астроцита гіпокампа щура через 150 діб за умов індукованого канцерогенезу. Електронограма. Збільшення x 17 000

На 6 місяці експерименту на фоні індукції неоплазії спостерігається пік активації астрогліальних клітин з вираженими структурно-морфологічними та кількісними змінами їх в складі тканини гіпокампа. У зубчастій звивині кількість астроцитів складає $(270,3 \pm 12,5)$ клітин/мм², цей показник переважає дані контрольної групи на 79,7 % і різниця є статистично значущою ($p < 0,001$). У полі CA1 – $(205,4 \pm 9,6)$ клітин/мм², що у 1,71 раза більше кількості астроцитів у контрольних щурів ($p < 0,05$). У полі CA2 астроцити кількісно складають $(135,1 \pm 6,6)$ клітин/мм² і на 93 % більше відносно контролю ($p < 0,001$). У полі CA3 через 6 місяців від початку розвитку аденокарциноми

товстої кишки кількість астроцитів складає $(235,1 \pm 11,3)$ клітин/ мм^2 , що більше за контроль у 2,13 раза ($p < 0,001$) (див. табл. 3.22).

При вивченні структурних змін астрогліальних клітин через 6 місяців дослідження виявили, що збільшилась частка дегенеративно змінених нейроцитів з піктоничними ядрами та зруйнованою клітинною мембраною, прогресує перицелюлярний набряк, що захоплює всю довжину відростків клітин. Самі відростки різко потовщені та вкорочені (рис. 3.36). Більшість астроцитів мають деформовані контури, пошкоджені органели, цитоплазма заповнюється аморфним детритом.

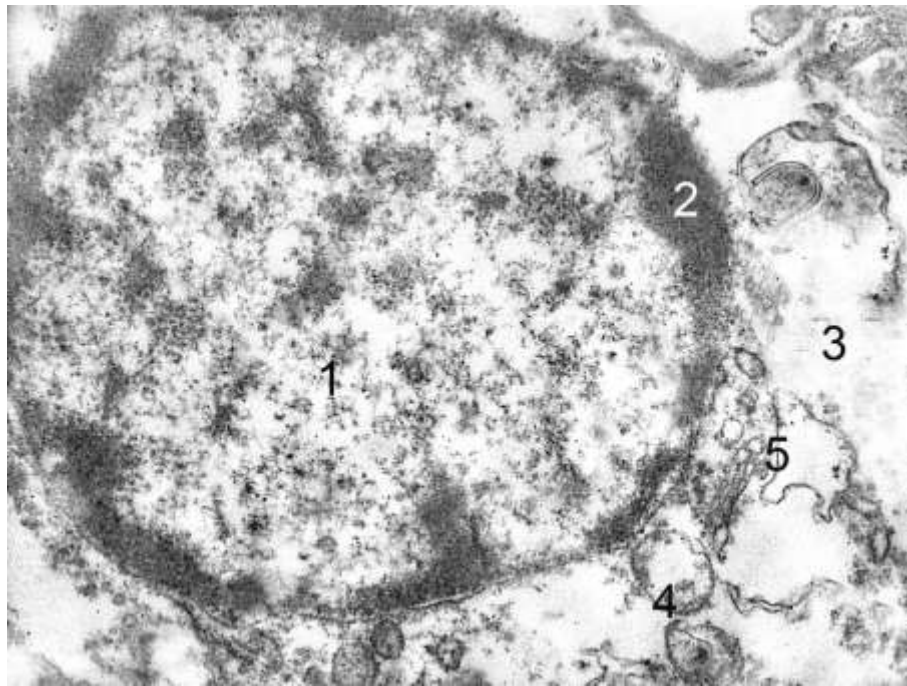


Умовні позначки: 1 – дегенеративно змінені астроцити гіпокампа, 2 – виражений периastroцитарний набряк.

Рисунок 3.36 – Стан астрогліальних клітин у гіпокампі щурів з ДМГ-індукованою аденокарциномою товстої кишки через 6 місяців від початку дослідження. $\times 20$

Мітохондрії зруйновані, частково фіксуються у вигляді безструктурних залишків. Ендоплазматична сітка не ідентифікується, як і рибосоми. Фрагментована плазмолема призводить до виходу клітинного вмісту,

формується перичелюлярні порожнини, частина астроцитів переходить у стадію клітинного розпаду (рис 3.37).



Умовні позначки: 1 – ядро, 2 – маргінальний хроматин, 3 – електронносвітла нейроплазма, 4 – мембрана клітини, 5 – деструктуризовані мітохондрії, 6 – внутрішньоклітинний детрит.

Рисунок 3.37 – Ультраструктурні зміни астроцита гіпокампа щура через 180 діб за умов індукованого канцерогенезу. Електронограма.

Збільшення x 17 000

Останній 7-й місяць канцерогенезу характеризувався зниженням інтенсивності активації астроглії, що говорить про виснаження компенсаторних механізмів та превалюванням процесів нейродегенерації. У зубчастій звивині кількість астроцитів більше за контрольну групу на 59,6 % і складають $(240,1 \pm 11,2)$ клітин/мм² ($p < 0,01$). У полі СА1 кількість астроцитів була $(180,2 \pm 8,7)$ клітин/мм², що на 50 % вище контрольного рівня. У полі СА2 через 7 місяців канцерогенезу кількість GFAP-позитивний астроцитів становить $(120,0 \pm 5,8)$ клітин/мм², і більше за контроль на 71 % ($p < 0,01$). У полі СА3 середнє значення кількості астроцитів складає

($200,2 \pm 10,1$) клітин/ мм^2 та перевищує контрольні значення у 1,82 раза ($p < 0,001$) (див. табл. 3.22).

У кінці експерименту різко зменшується кількість інтактних астроцитів, більшість з них виявляють ознаки дегенеративного ушкодження (рис. 3.38).

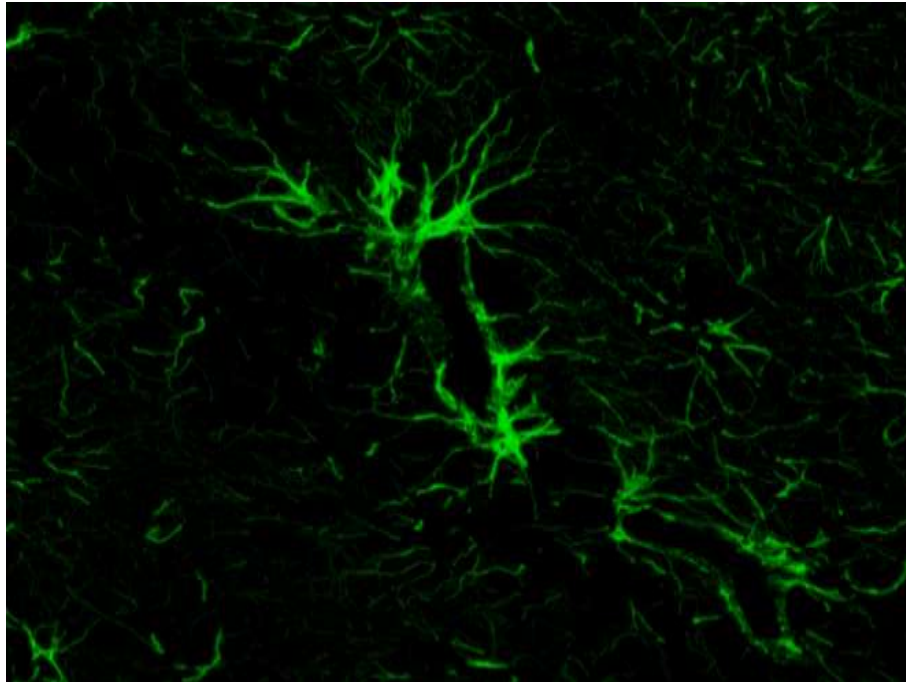


Рисунок 3.38 – Реактивні астроцити гіпокампа щурів на 7 місяці експериментального канцерогенезу. Конфокальна мікроскопія, GFAP. x 40

Знижується інтенсивність астрогліозу через вичерпання компенсаторних механізмів. На ультраструктурному рівні дегенеративні астроцити не мають ядер з повним розпадом хроматину. Цитоплазма представлена безструктурною масою, заповненою вакуолями та продуктами лізису. Органели або відсутні, або ж фрагментовані. Через пошкодження плазмолемі клітинні межі не визначаються. У навколишньому просторі накопичуються фрагменти астроцитів разом із некротичним детритом.

Через 30 днів від початку уведення канцерогену у мікрогліальних клітинах гіпокампа щурів починають з'являтися ознаки початкової активації мікроглії. Тіла клітин помірно збільшувались, змінювалась морфологія їх

відростків шляхом часткової редукції тонких гілочок відростків. Інтенсивність маркеру Iba-1 нерівномірна (рис. 3.39).

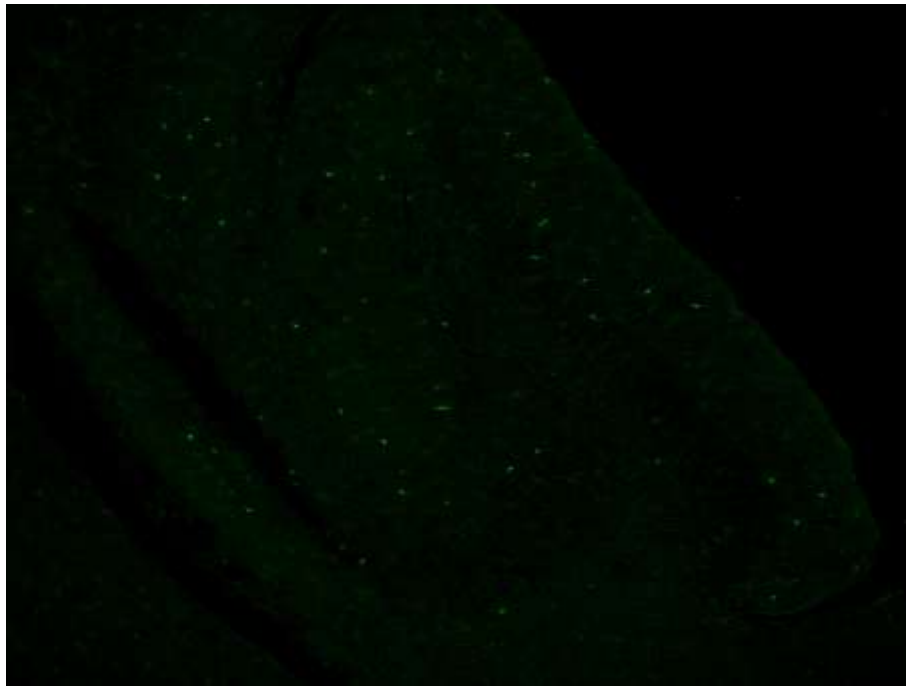


Рисунок 3.39 – Нерівномірна активація мікроглії гіпокампа та зубчастої звивини через 1 місяць від початку індукції канцерогенезу. Конфокальна мікроскопія, маркер Iba-1. x 10

На ультраструктурному рівні морфологія клітин в цілому збережена, але фіксуються збільшення об'єму цитоплазми, поява первинних лізосом, матрикс мітохондрій незначно набряклий, гранулярна ендоплазматична сітка помірно розширена. Ядро правильної овальної форми, наповнене переважно гетерохроматином. При цьому змінюється кількість Iba-1 позитивних мікрогліальних клітин у різних частинах гіпокампа. Так, середня кількість клітин у зубчастій звивині зростала до $(118,5 \pm 8,2)$ клітин/мм², що було більше за дані групи контролю у 1,08 раза. Кількість мікрогліоцитів у полі CA1 становить $(125,1 \pm 7,4)$ клітин/мм², що у 1,04 раза більше контрольних значень. У полі CA2 кількість зросла до $(78,9 \pm 5,1)$ клітин/мм², що у 1,13 раза більше за контроль. Поле CA3 показувало збільшення кількості Iba-1 позитивних клітин до $(128,6 \pm 8,4)$ клітин/мм², що у 1,17 раза більше даних, отриманих у

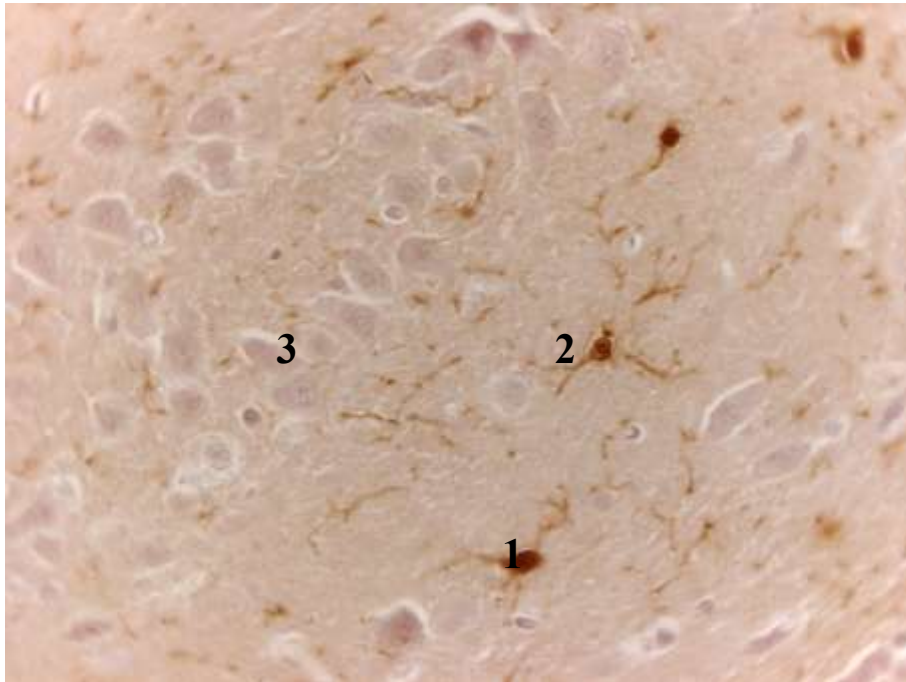
інтактних тварин. Але ці відмінності, що були виявлені через 1 місяць від початку уведення ДМГ, статистично не достовірні (табл. 3.23).

Таблиця 3.23 – Динаміка змін кількості Іба-1-позитивних мікрогліоцитів у полях гіпокампа та зубчастій звивині щурів за умов ДМГ-індукованого канцерогенезу

Група щурів	Зубчаста звивина	Поля гіпокампа		
		CA1	CA2	CA3
	Кількість мікрогліоцитів на 1 мм ²	Кількість мікрогліоцитів на 1 мм ²	Кількість мікрогліоцитів на 1 мм ²	Кількість мікрогліоцитів на 1 мм ²
Інтактна група	110,0 ± 7,0	120,3 ± 6,1	70,0 ± 3,6	110,1 ± 7,1
1 місяць	118,5 ± 8,2	125,1 ± 7,4	78,9 ± 5,1	128,6 ± 8,4
2 місяць	125,3 ± 8,9	130,2 ± 8,1	91,7 ± 5,3*	138,0 ± 9,2
3 місяць	145,8 ± 9,7 *	135,4 ± 7,6*	95,3 ± 5,8**	150,3 ± 10,8*
4 місяць	168,2 ± 10,5 **	165,2 ± 9,8***	108,9 ± 6,7***	172,8 ± 12,1**
5 місяць	185,6 ± 11,2 ***	178,4 ± 10,2***	122,5 ± 7,9***	189,6 ± 9,5***
6 місяць	198,4 ± 9,3 ***	215,6 ± 12,5***	138,6 ± 4,7***	197,9 ± 7,3***
7 місяць	170,1 ± 8,1 **	188,9 ± 6,8**	116,9 ± 4,2***	150,0 ± 6,9**
Примітка. * – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників контрольної групи тварин (* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001).				

Через 2 місяці від початку експерименту у щурів продовжували фіксуватись ознаки активації мікроглії, Іба-1 визначається більш інтенсивно, все більше мікрогліальних клітин набували збільшення цитоплазми та вкорочення кількості відростків (рис. 3.40). На електронномікроскопічному рівні визначено збільшення кількості лізосом та фагозосом у цитоплазмі мікрогліоцитів, комплекс Гольджі перебуває у активованому стані, цистерни ендоплазматичної сітки помірно розширені з вираженою кількістю рибосом. В цитоплазмі поодинокі вакуолі, мітохондрії збережені, з вираженим

набряком крист. Також відбувається тенденція до збільшення кількості клітин Іба-1 позитивної мікроглії. Так, середня кількість мікрогліоцитів зубчастої звивини порівняно з контролем збільшилась у 1,14 раза та складає $(125,3 \pm 8,9)$ клітин/мм², у полі СА1 зростання мікроглії до $(130,2 \pm 8,1)$ клітин/мм², що на 8 % більше контрольних значень. Кількість мікроглії поля СА2 складає $(91,7 \pm 5,3)$ клітин/мм², та переважає дані контролю на 31%. У полі СА3 – $(138,0 \pm 9,2)$ клітин/мм², що у 1,25 раза більше за контрольну групу тварин. Відмінності у кількісному складі мікроглії через два місяці від початку індукції канцерогенезу теж були не достовірними (див. табл. 3.23).



Умовні позначки: 1 – Іба-1 позитивні мікрогліоцити, 2 – початковий набряк, 3 – нейрони гіпокампа.

Рисунок 3.40 – Стан мікроглії у гіпокампі щурів з ДМГ-індукованою аденокарциномою товстої кишки через 2 місяці від початку дослідження. х 40

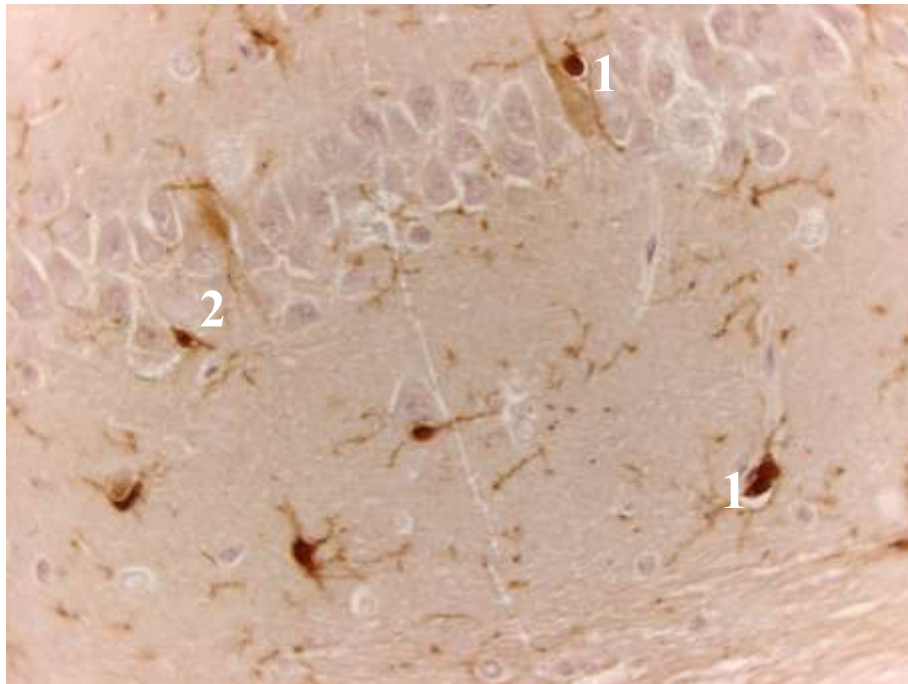
Через 3 місяці дослідження ознаки активації ставали більш вираженими та супроводжувались збільшенням розмірів тіл мікрогліоцитів, потовщувались відростки зі зменшенням їх видимої довжини. Поодинокі клітини мали вигляд

гіпертрофованих з помірно вкороченими відростками, що формують мережу. Ядро таких клітин неправильної форми, має поодинокі інвагінації мембрани, гетерохроматин зміщений до периферії. Кількість лізосом та аутофагосом велика, мітохондрії набряклі, деякі з них з втратою крист. Цитоплазма вакуолізована. Також продовжувалось збільшення кількості мікрогліоцитів. У зубчастій звивині кількість клітин мікроглії складає $(145,8 \pm 9,7)$ клітин/мм², що у 1,33 раза більше за контроль ($p < 0,05$). У полі СА1 – $(135,4 \pm 7,6)$ клітин/мм², що у 1,13 раза більше контрольної групи ($p < 0,05$), а у полі СА2 – $(95,3 \pm 5,8)$ клітин/мм², кількість яких на 36 % більше за контроль ($p < 0,01$). Поле СА3 демонструє статистично достовірні відмінності у кількості мікроглії ($(150,3 \pm 10,8)$ клітин/мм²), який у 1,37 раза більше за показники інтактних тварин ($p < 0,05$) (див. табл. 3.23).

Через 120 днів від початку розвитку аденокарциноми товстої кишки *in situ* підвищується експресія Iba-1 позитивних клітин в гіпокампі, що свідчить про посилення мікрогліальної активації (рис. 3.41). Клітини все більше формують мережеві контакти відростками і збільшують гіпертрофію тіл. В окремих мікрогліоцитах ядра пікнотичні, в інших – гетерохроматин різко зміщений по периферії ядра. ЕПС фрагментований, кількість рибосом зменшена, цитоплазма вакуолізована, мітохондрії зруйновані або різко набряклі з деформацією крист. Лізосоми гіпертрофовані, з неоднорідним вмістом.

Кількість мікроглії з позитивним Iba-1 маркером у зубчастій звивині складала $(168,2 \pm 10,5)$ клітин/мм², що на 52,91 % більше контрольного показника ($p < 0,01$). У полі СА1 гіпокампа теж статистично достовірно збільшилась кількість мікроглії до $(165,2 \pm 9,8)$ клітин/мм², що на 37,33 % більше за контроль ($p < 0,001$). У СА2 зоні органу через 4 місяці кількість мікроглії складає $(108,9 \pm 6,7)$ клітин/мм². Цей показник на 55,57 % більше за контрольну групу ($p < 0,001$). А у полі СА3 продовжується статистично достовірне зростання щільності мікроглії до $(172,8 \pm 12,1)$ клітин/мм², це

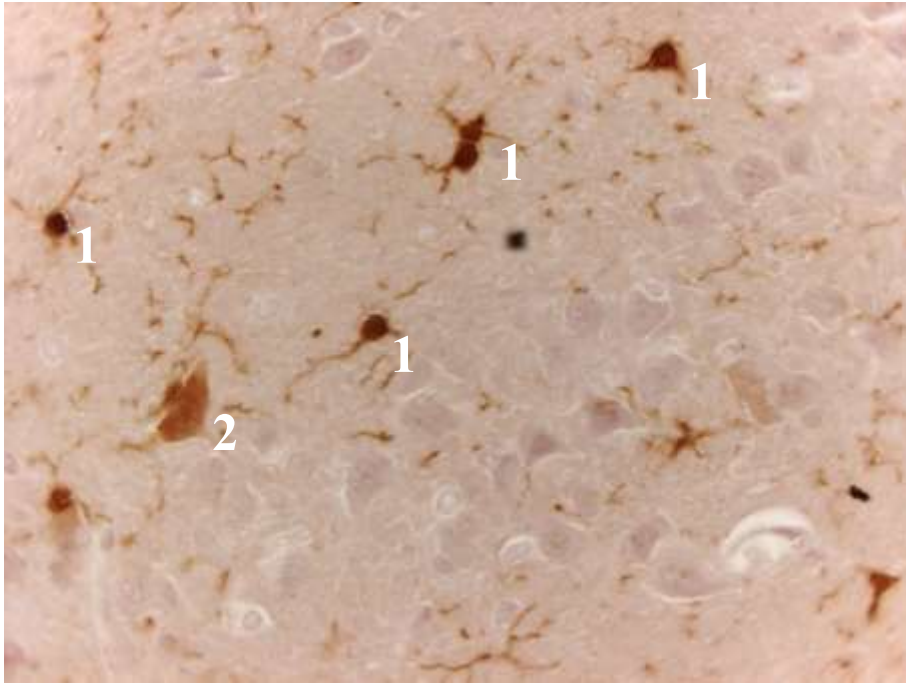
значення перевищує контрольні показники у 1,57 раза ($p < 0,01$) (див. табл. 3.23).



Умовні позначки: 1 – перичелюлярний набряк мікроглії, 2 – мікрогліоцит з втраченими відростками.

Рисунок 3.41 – Стан Iba-1 позитивних мікрогліальних клітин у гіпокампі щурів з ДМГ-індукованою аденокарциномою товстої кишки через 4 місяці від початку дослідження. $\times 40$

Через 5 місяців від початку ДМГ-індукування карциноми товстої кишки у щурів їх гіпокампулярна мікроглія перебуває у стані вираженої активації та збільшення кількості Iba-1 позитивних клітин. Самі мікрогліоцити характеризуються великими тілами, товстими та короткими відростками, зменшенням інтенсивності їх розгалуження (рис. 3.42). Частина клітин набуває амебоїдної форми, що свідчить про максимально активований стан до фагоцитарного типу. Такі клітини втрачають відростки та набувають округлої форми. Спостерігається пік кількості аутофагосом всередині клітин, цитоплазма вакуолізована, мембранні оргanelи зруйновані та фрагментовані. Виявляється фрагментація і ядра.



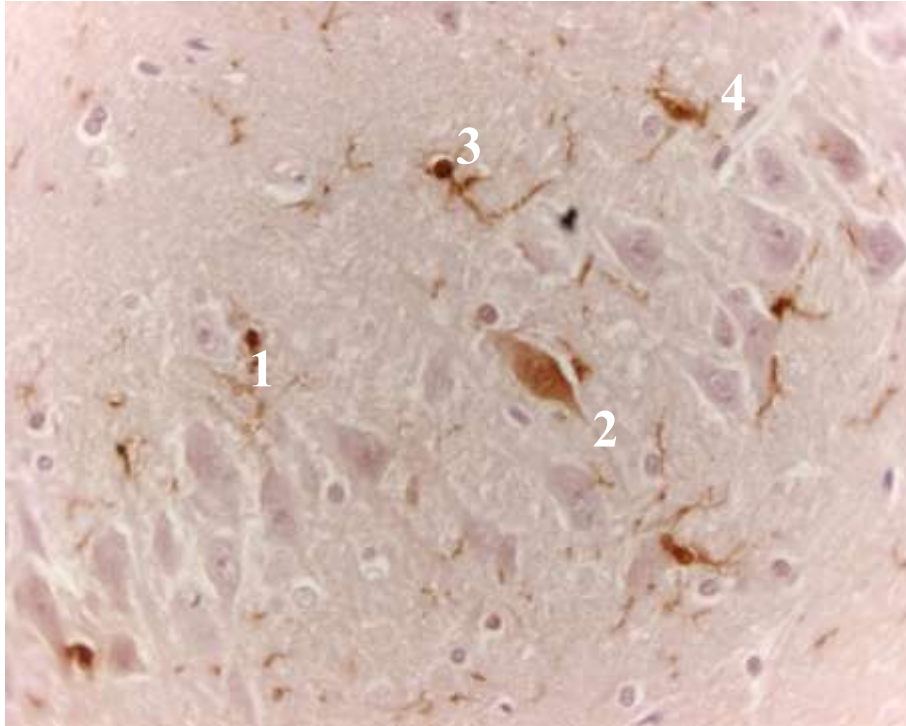
Умовні позначки: 1 – Iba-1 позитивні мікрогліоцити гіпокампа з відростками, 2 – амебоїдна морфологія активованого мікрогліоцита.

Рисунок 3.42 – Iba-1-позитивна мікроглії у тканині гіпокампа щура на 5 місяці канцерогенезу. x 40.

В кінці 5 місяця експерименту визначено наступні зміни мікрогліального складу у полях гіпокампа та зубчастій звивині. Кількість Iba-1-позитивної мікроглії зубчастої звивини статистично достовірно переважала показники групи контролю на 68,73 % та складає $(185,6 \pm 11,2)$ клітин/мм² ($p < 0,001$). У полі CA1 кількість відповідних клітин на 1 мм² була $178,4 \pm 10,2$, що було більше за контроль у 1,48 раза ($p < 0,001$). У CA2 полі гіпокампа кількість клітин мікроглії було $(122,5 \pm 7,9)$ клітин/мм², що у 1,75 раза статистично достовірно ($p < 0,001$) більше за контрольні значення. CA3 поле демонструє схожу тенденцію до зростання кількості мікроглії, і тут показник зріз у 1,72 раза повіряно з контролем ($(189,6 \pm 9,5)$ клітин/мм², $p < 0,001$) (див. табл. 3.23).

Шостий місяць експерименту характеризується найбільш вираженими змінами у стані мікроглії гіпокампа піддослідних тварин. Все більше клітин набувають округлої неправильної форми, що відповідає амебоїдній з

активацією функції фагоцитозу (рис. 3.43). Інші мікрогліоцити мають стовщені відростки та гіпертрофовані тіла. Ультроструктурно об'єми клітин зменшені, ядра ущільнені, цитоплазма наповнена залишковими тільцями. Відростки клітин редуковані.



Умовні позначки: 1 – Iba-1 позитивні мікрогліоцити гіпокампа з відростками, 2 – амебоїдна морфологія активованого мікрогліоцита, 3 – перицелюлярний набряк, 4 – мікрогліальна клітина з втраченими відростками та зміною морфології на амебоїдну.

Рисунок 3.43 – Iba-1-позитивна мікроглії у тканині гіпокампа щура на 6 місяці канцерогенезу. х 40

Кількість Iba-1 позитивних гліоцитів різко зростає. У зубчастій звивині їх кількість складає $(198,4 \pm 12,5)$ клітин/ мм^2 , цей показник перевищує дані контрольної групи на 80,36 % і різниця є статистично значущою ($p < 0,001$). У полі CA1 – $(215,6 \pm 12,5)$ клітин/ мм^2 , що у 1,79 раза більше кількості мікроглії у контрольних щурів ($p < 0,001$). У полі CA2 мікроглія кількісно складає $(138,6 \pm 7,9)$ клітин/ мм^2 і на 98 % більше відносно контролю ($p < 0,001$). У полі

СА3 через 6 місяців від початку розвитку аденокарциноми товстої кишки кількість мікроглії складає $(197,9 \pm 12,5)$ клітин/мм², що більше за контроль у 1,80 раза ($p < 0,001$) (див. табл. 3.23).

В останній місяць експерименту спостерігається персистуюча активація мікроглії. Кількість Iba-1 позитивних клітин залишається підвищеною, але меншою за попередній місяць (рис. 3.44). Такі зміни свідчать про виснаження компенсаторно-адаптаційних реакцій. Окремі мікрогліоцити перебувають у стані ремоделювання з частково відновленими відростками. Ультраструктурно спостерігаються поодинокі мікрогліальні клітини з різко редукованою цитоплазмою, яка характеризується тотальною вакуолізацією. Активні лізосоми практично відсутні, натомість визначаються численні залишкові дегенеративні структури. Ядра клітин мають ознаки глибоких деструктивних змін, зокрема відзначаються явища каріорексису та каріолізису.

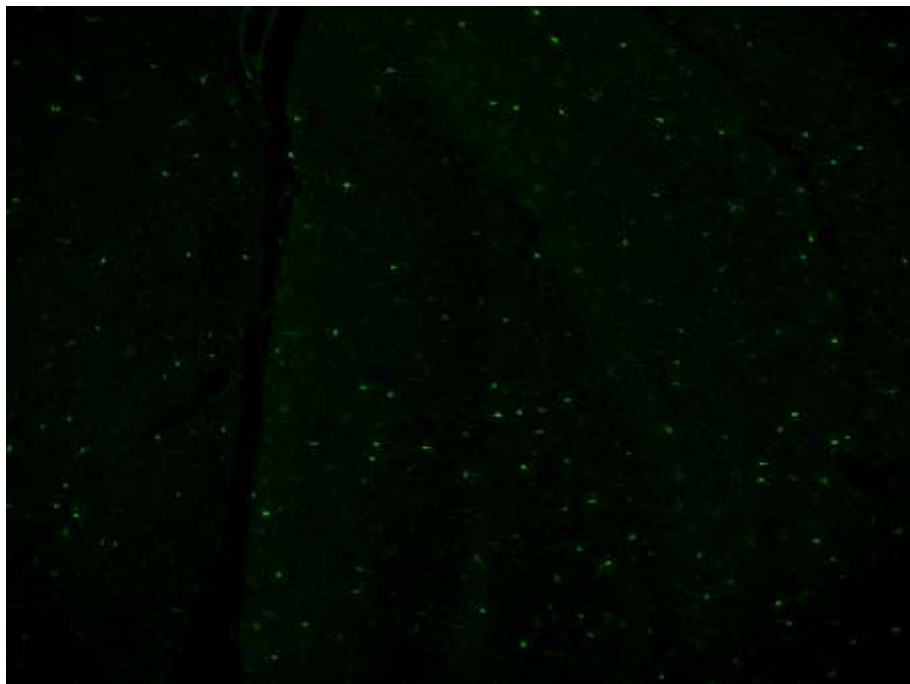


Рисунок 3.44 – Інтенсивність активації Iba-1-позитивної мікроглії у тканині гіпокампа щура на 7 місяці канцерогенезу. Конфокальна мікроскопія. x 10

7-й місяць канцерогенезу характеризувався зниженням інтенсивності активації мікроглії, що говорить про виснаження компенсаторних механізмів

та превалюванням процесів нейродегенерації. У зубчастій звивині кількість мікроглії більше за контрольну групу на 54,64 % і складають $(170,1 \pm 11,2)$ клітин/мм² ($p < 0,01$). У полі СА1 кількість мікроглії була $(188,9 \pm 10,2)$ клітин/мм², що на 57,02 % вище контрольного рівня ($p < 0,001$). У полі СА2 через 7 місяців канцерогенезу кількість Іба-1 позитивної мікроглії становить $(116,9 \pm 7,9)$ клітин/мм², і більше за контроль на 67 % ($p < 0,001$). У полі СА3 середнє значення кількості мікроглії складає $(150,0 \pm 10,5)$ клітин/мм² та перевищує контрольні значення у 1,36 раза ($p < 0,01$) (див. табл. 3.23).

3.4 Зміни маркерів оксидативного стресу та біологічних маркерів ендотоксемії в динаміці у тварин за умов змодельованого канцерогенезу

На фоні ДМГ-індукованого колоректального раку виникає системний вплив, зокрема, за рахунок розвитку генералізованого запалення, збільшення рівнів цитокінів, оксидативного стресу та ендотоксемії. Це обумовлено не тільки безпосереднім впливом неопластичного процесу, а і вторинними метаболічними зсувами, інтенсивність яких корелює з тривалістю канцерогенезу. Однією з ключових змін визначають оксидативний стрес, який характеризується дисбалансом між утворенням вільних радикалів та активацією антиоксидатних систем. Наслідком цього є посилений розвиток перекисного окиснення ліпідів, ушкодження клітинних мембран, порушення гомеостазу клітин, виникнення апоптичних та некротичних змін. Важливим є визначення рівнів 8-ізопростанів, як показових маркерів перекисного окиснення ліпідів через високу стабільність. Вони синтезуються в процесі вільнорадикального окиснення арахідонової кислоти, що входить до складу фосфоліпідів клітинних мембран.

Хронічна ендотоксемія також закономірно виникає в процесі прогресування онкопроцесу та виказує системний характер впливу на організм. В цей час фіксуються стійко високі рівні ендогенних токсинів у

крові, які обумовлені виснаженням детоксикаційних ресурсів на фоні ДМГ-індукованого раку товстої кишки, порушенням кишкового бар'єру, стану мікробіоти та прогресування запального процесу. Кишковий бар'єр в нормі непроникний через особливості будови епітелію та місцевий імунний захист, але в умовах прогресії пухлинного росту виникає підвищення проникності кишкової стінки і це створює умови для попадання токсинів в загальний кровотік. Тому для оцінки хронічної ендотоксемії були виміряні рівні середньомолекулярних пептидів, які свідчать і про рівні продуктів розпаду, так і самі здатні порушувати функцію клітинних мембран, змінювати проникність судинної стінки, пригнічувати ферментні системи та впливати на клітини імунної системи. Визначення еритроцитарного індекса інтоксикації дає можливість оцінити стан ендогенної ендотоксемії, оскільки еритроцит є прототипом всіх клітинних мембран організму і виказує стан її проникності.

Вже з першого місяця експерименту відбувалось статистично достовірне збільшення рівнів маркеру оксидативного стресу як в крові, так і в тканині гіпокампа. Так, через 1 місяць від початку уведення тваринам канцерогену, рівні 8-ізопростану крові зросли у 1,28 раза порівняно з інтактними тваринами ($p < 0,001$) і склали $(40,74 \pm 1,61)$ пг/мл, у тканині гіпокампа – у 1,20 раза ($p < 0,05$) і становили $(34,11 \pm 1,17)$ пг/мл. Через два місяці від початку індукції аденокарциноми, рівні 8-ізопростану крові зросли у 1,48 раза порівняно з групою контролю ($p < 0,001$) і мали рівні $(47,11 \pm 1,39)$ пг/мл, у тканині гіпокампа в цей час вони збільшились у 1,34 раза ($p < 0,05$) порівняно з контролем і становили $(38,21 \pm 1,71)$ пг/мл. Через три місяці від початку дослідження рівні 8-ізопростану в крові збільшились у 2,18 раза порівняно з їх рівнями у інтактних тварин ($p < 0,001$) і склали $(69,38 \pm 2,15)$ пг/мл, у тканині гіпокампа зростання порівняно з контролем було у 2,11 раза ($p < 0,01$) і рівні становили $(60,08 \pm 2,89)$ пг/мл. Через чотири місяці експерименту рівні 8-ізопростану крові зросли у 4,92 раза порівняно з інтактними тваринами ($p < 0,001$) і склали $(156,32 \pm 7,72)$ пг/мл, у тканині гіпокампа – у 4,36 раза ($p < 0,001$) і

становили ($124,16 \pm 4,47$) пг/мл. Через п'ять місяців від початку уведення ДМГ рівні 8-ізопростану крові зросли у 6,22 раза порівняно з інтактними тваринами ($p < 0,001$) і складала ($197,41 \pm 8,66$) пг/мл, у тканині гіпокампа – у 6,26 раза ($p < 0,001$) і становили ($178,28 \pm 7,84$) пг/мл. Через шість місяців досліду з уведенням ДМГ тваринам рівні 8-ізопростану крові зросли у 7,54 раза порівняно з інтактними тваринами ($p < 0,001$) і складала ($239,42 \pm 8,79$) пг/мл, у тканині гіпокампа – у 7,21 раза ($p < 0,001$) і становили ($205,52 \pm 9,31$) пг/мл. Через сім місяців від початку індукції аденокарциноми, рівні 8-ізопростану крові зросли у 8,94 раза порівняно з інтактними тваринами ($p < 0,001$) і складала ($284,02 \pm 9,97$) пг/мл, у тканині гіпокампа – у 7,51 раза ($p < 0,001$) і становили ($213,91 \pm 9,45$) пг/мл (табл. 3.24).

Таблиця 3.24 – Концентрація 8-ізопростанів у сироватці крові та тканині гіпокампа піддослідних тварин у динаміці ДМГ-індукованого канцерогенезу ($M \pm m$)

Група тварин		Показник у сироватці крові 8-ізопростани, пг/мл	Показник у тканині гіпокампа 8-ізопростани, пг/мл
Контроль		$31,76 \pm 1,88$	$28,49 \pm 1,33$
Термін спостереження	1 місяць	$40,74 \pm 1,61^{***}$	$34,11 \pm 1,17^*$
	2 місяці	$47,11 \pm 1,39^{***}$	$38,21 \pm 1,71^*$
	3 місяці	$69,38 \pm 2,15^{***}$	$60,08 \pm 2,89^{**}$
	4 місяці	$156,32 \pm 7,72^{***}$	$124,16 \pm 4,47^{***}$
	5 місяців	$197,41 \pm 8,66^{***}$	$178,28 \pm 7,84^{***}$
	6 місяців	$239,42 \pm 8,79^{***}$	$205,52 \pm 9,31^{***}$
	7 місяців	$284,02 \pm 9,97^{***}$	$213,91 \pm 9,45^{***}$

При ДМГ-індукції аденокарциноми у щурів відбувались зміни цитокінового профілю та зсуви параметрів ендогенної інтоксикації у сироватці крові. Так, відмічено поступове наростання досліджуваних показників у всі

строки експерименту. У кінці експерименту на 7 місяці моделювання було гістологічно підтверджено розвиток неоплазії та зафіксоване статистично достовірне зростання ЕП до $(89,7 \pm 1,22)$ %, що більше за контроль у 2,27 раза ($p < 0,001$).

При визначення вмісту СМП як показника зрушеного метаболізму в умовах неоплазії, відбудось наростання показників як СМП₁ та і СМП₂ у сироватці крові піддослідних тварин після 7-ми місяців ДМГ-індукції аденокарциноми. Рівень СМП₁ збільшився у 1,94 порівняно з контролем та складав $(0,99 \pm 0,05)$ ум. од. Збільшення параметра було статистично достовірним ($p < 0,001$).

При оцінці СМП₂ у сироватці крові тварин виявлено його збільшення порівняно з інтактними тваринами у 1,84 раза. Наростання значення було статистично достовірним ($p < 0,001$) і через 7 місяців досліду складало $(0,90 \pm 0,06)$ ум. од. Відповідно у цей термін і зростає значення К_{СМП} та складає $1,25 \pm 0,04$, що у 1,33 раза більше за контрольні значення ($p < 0,001$) (табл. 3.25).

Таблиця 3.25 – Зміни маркерів ендотоксемії за умов індукованого неопластичного ураження товстої кишки ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група	ДМГ
ЕП, %	$39,6 \pm 1,12$	$89,7 \pm 1,22^{***}$
СМП ₁ , ум. од.	$0,51 \pm 0,02$	$0,99 \pm 0,05^{***}$
СМП ₂ , ум. од.	$0,49 \pm 0,03$	$0,90 \pm 0,06^{***}$
К _{СМП}	$0,94 \pm 0,03$	$1,25 \pm 0,04^{***}$
Примітка. * – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників тварин інтактної групи (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$).		

Таким чином, оцінка маркерів окисного стресу та хронічної еногенної токсемії дозволила підтвердити патологічні зміни в гіпокампі, що були

отримані в результаті мікроскопічних та субмікроскопічних дослідженнях, та вказує на глибокі порушення оксидно-відновної рівноваги, наростання оксидативного стресу та рівнів токсемії крові тварин з ДМГ-індукованою аденокарциномою.

Висновки.

1. У піддослідних тварин на фоні ДМГ-індукованої аденокарциноми товстої кишки *in situ* у полях CA1, CA2, CA3 гіпокампа та зубчастій звивині розвиваються виражені альтеративні зміни нейроцитів у вигляді зміни їх кількісного співвідношення з наростанням кількості гіпо- та гіперхромних нейроцитів, а з третього місяця дослідження – і різко гіпо- та різкогіперхромних клітин.

2. Виникають розлади у функціонуванні та будові мікроциркуляторного русла, що мають стадійний характер та прогресують залежно від тривалості канцерогенезу. Судини змінюють просвіт від різко звужених за рахунок периваскулярного набряку до дилатованих з повнокрів'ям та стазом еритроцитів.

3. Морфологічні зміни нейроцитів характеризуються розвитком дистрофічних і дегенеративних процесів, що супроводжуються порушенням ультраструктурної організації клітин, з втратою та розпадом органел, гетерохромією ядра та зникненням з цитоплазми тигроїду.

4. Встановлено, що ДМГ-індукований канцерогенез супроводжується прогресивною активацією гліальних клітин і посиленням нейродегенеративних змін у гіпокампі. У полях гіпокампа зростає кількість GFAP та Iba-1 позитивних клітин, аномально змінюється їх морфологія, що свідчить про реакцію гіпокампа на канцерогенез у товстій кишці.

5. В умовах експериментального канцерогенезу відзначається прогресуюче зростання інтенсивності оксидативного стресу, що проявляється достовірним підвищенням рівня 8-ізопростанів у сироватці крові та тканині гіпокампа, максимальне на пізніх етапах дослідження.

6. Розвиток неопластичного процесу супроводжується наростанням ендогенної інтоксикації, що підтверджується підвищенням еритроцитарного індексу інтоксикації, рівнів середньомолекулярних пептидів (СМП1, СМП2) та їх коефіцієнта, що відображає порушення метаболічного гомеостазу.

Результати досліджень, що висвітлені у розділі, опубліковано у наукових працях автора [7, 8, 9, 10].

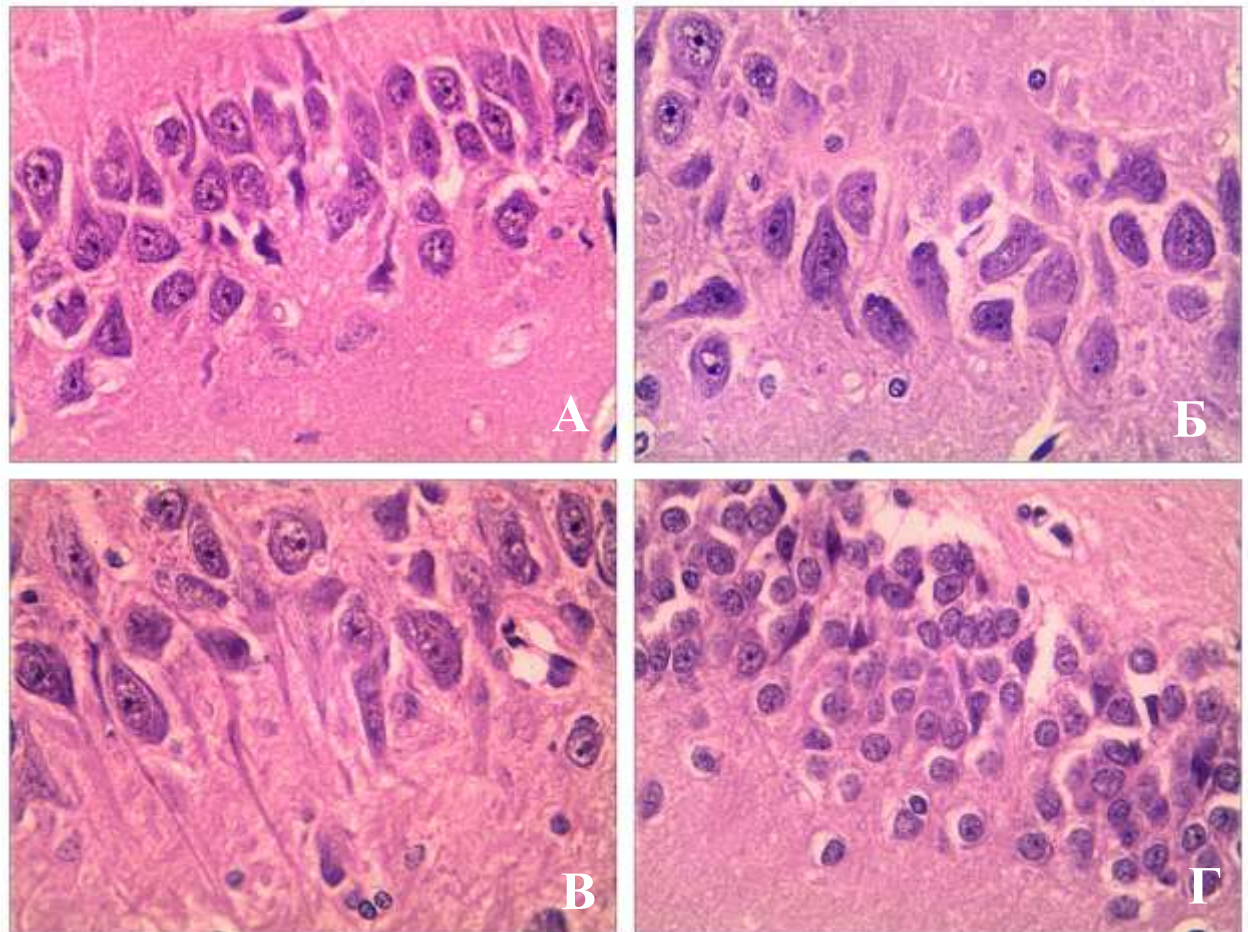
РОЗДІЛ 4

**КОРИГУЮЧИЙ ВПЛИВ НАНОКОМПОЗИЦІЇ ЗОЛОТА, СРІБЛА ТА
ЗАЛІЗА НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ГІПОКАМПА,
СТУПІНЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ТА ЕНДОТОКСЕМІЇ В
УМОВАХ ІНДУКЦІЇ АДЕНОКАРЦИНОМИ N,N-
ДИМЕТИЛГІДРАЗИНОМ**

4.1 Вплив композиції нанометалів Au/Ag/Fe на регенераторні процеси структурних компонентів гіпокампа за умов змодельованого канцерогенезу

Виявлено позитивний вплив композиції нанометалів Au/Ag/Fe на морфологічну організацію гіпокампа тварин. Нами встановлено статично значуще зменшення деструктивних процесів в органі порівняно з групою, якій моделювали канцерогенез. Результати показали зменшення виразності деструктивних змін нейроцитів полів CA1, CA2, CA3 гіпокампа та зубчастої звивини за умов використання Au/Ag/Fe, що проявилось зменшенням кількості різко гіперхромних та гіпохромних нейроцитів в структурі органу, кількість гіпо- та гіперхромних нейроцитів залишалась помірною.

Використання наночастинок призвело до збільшення кількості нормохромних нейроцитів, що мали правильну форму, чіткий контур перикаріону, базофільну цитоплазму. Ядра таких клітин були розміщені по центру, в них переважав еухроматин, ядрце розміщувалось по центру та добре контурувалось. Відростки нормохромних нейроцитів були добре виражені та не проявляли ознак набряку. Довкола деяких нормохромних клітин залишається невиразний перицелюлярний набряк. Збільшення кількості клітин, що притаманні нормальній морфології гіпокампа є значимим проявом позитивного впливу вищеописаного методу корекції за умов канцерогенезу (рис. 4.1).



Умовні позначки: А – СА1 поле гіпокампа, Б – СА2 поле гіпокампа, В – СА3 поле гіпокампа, Г – зубчаста звивина

Рисунок 4.1 – Стан нейроцитів полів гіпокампа та зубчастої звивини тварин з ДМГ-індукованою аденокарциномою товсто кишки та за умов корекції наноматеріалами. Збарвлення гематоксиліном-еозином. х 25

При вивченні морфології клітин гіпокампа у групі щурів із застосуванням корекції композицією НЧ Au/Ag/Fe спостерігали зміни площі ядер та нейроплазми нейроцитів гіпокампа. Середня площа нормохромного нейроцита СА1 поля гіпокампа піддослідних щурів складала $(84,38 \pm 3,38)$ мкм², ядра – $(36,37 \pm 1,45)$ мкм², нейроплазми – $(48,01 \pm 1,92)$ мкм². ЯЦС поля СА1 складало $0,758 \pm 0,030$. У полі СА2 отримали наступні дані: середня площа нормохромного нейроцита – $(224,85 \pm 8,99)$ мкм², ядра – $(79,28 \pm 3,17)$ мкм², нейроплазми – $(145,57 \pm 5,82)$ мкм², і ЯЦС, відповідно, було $0,545 \pm 0,022$. У СА3 полі нормохромні нейроцити продемонстрували наступні виміри:

середня площа нормохромного нейрона – $(226,48 \pm 9,06)$ мкм², ядра – $(79,95 \pm 3,20)$ мкм², нейроплазми – $(146,53 \pm 5,86)$ мкм². ЯЦС нормохромних нейронів СА3 поля гіпокампа складало $0,546 \pm 0,022$. Середня площа нормохромного нейрона зубчастої звивини тварин при корекції наноматеріалами складала $(56,75 \pm 2,84)$ мкм², площа ядра такого нейрона складала $(26,78 \pm 1,34)$ мкм², нейроплазми – $(29,97 \pm 1,50)$ мкм². Ядерно-цитоплазматичне співвідношення нормохромного нейрона зубчастої звивини складала $0,894 \pm 0,045$ (табл. 4.1).

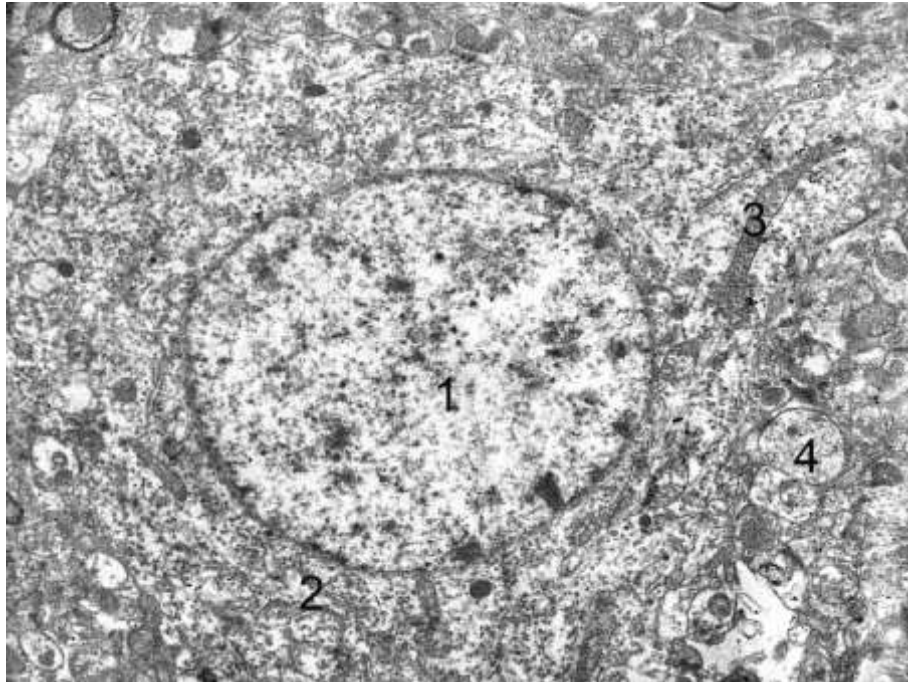
Морфологія гіпохромних нейронів за умов корекції наноматеріалами виглядала наступним чином, що перикаріони їх були округлої форми, цитоплазма просвітлена з наявністю невеликої кількості грудочок базофільної речовини, які розміщувались рівномірно. Ядро теж мало світлу каріоплазму, розташування його центральне. Ядерце поодиноким, чітко контуроване, розміщене у центрі ядра або маргінально.

Електронномікроскопічно встановлено, що в нормохромних нейронах зменшилась вираженість ультраструктурних порушень, відновились цілісність плазмолем, каналці ендоплазматичної сітки були нерозширені, відновлювалась кількість рибосом на них. Ядра клітин є помірно осміофільними, ядерні пори чіткі, ядерце помірно виражене. Це свідчить про нормалізацію метаболізму та відновлення білкового синтезу (рис. 4.2).

Гіпохромні клітини демонстрували зниження розширень цистерн апарату Гольджі, зменшувались розміри каналців ендоплазматичної сітки, зростала кількість рибосом і полісом, при цьому зменшувалась кількість аутофагосом цитоплазми та частково відновлювалась структура крист мітохондрій. Ядра таких клітин набувають чіткіших контурів, з'являється невелике, але помітне ядерце, переважає еухроматин. Органели гіперхромних нейронів гіпокампа містили цілісні мембрани, рідко були розширені каналці ендоплазматичної сітки або комплексу Гольджі.

Таблиця 4.1 – Морфометричні параметри нормохромних нейронів полів гіпокампа при змодельованому ДМГ-індукованому неопластичному ураженні товстої кишки та коригуючого впливу композиції НЧ Au/Ag/Fe

Група	Параметр	Зубчаста звивина	Поля		
			CA1	CA2	CA3
Інтактна група	Середня площа нормохромного нейрона, мкм ²	59,73 ± 2,99	88,76 ± 3,55	228,21 ± 9,13	230,98 ± 9,24
	Середня площа ядра нормохромного нейрона, мкм ²	31,25 ± 1,56	39,15 ± 1,57	81,54 ± 3,26	83,24 ± 3,33
	Середня площа нейроплазми нормохромного нейрона, мкм ²	28,48 ± 1,42	49,61 ± 1,98	146,67 ± 5,87	147,74 ± 5,91
	ЯЦС нормохромного нейрона	1,097 ± 0,055	0,789 ± 0,032	0,556 ± 0,022	0,563 ± 0,023
7 місяць	Середня площа нормохромного нейрона, мкм ²	54,25 ± 2,71	83,65 ± 3,35	223,04 ± 8,92	226,23 ± 9,05
	Середня площа ядра нормохромного нейрона, мкм ²	25,19 ± 1,26	35,81 ± 1,43	78,45 ± 3,14	79,39 ± 3,18
	Середня площа нейроплазми нормохромного нейрона, мкм ²	29,06 ± 1,45	47,84 ± 1,91	144,59 ± 5,78	146,84 ± 5,87
	ЯЦС нормохромного нейрона	0,867 ± 0,043 ***	0,749 ± 0,030	0,543 ± 0,022	0,541 ± 0,022
НАНО	Середня площа нормохромного нейрона, мкм ²	56,75 ± 2,84	84,38 ± 3,38	224,85 ± 8,99	226,48 ± 9,06
	Середня площа ядра нормохромного нейрона, мкм ²	26,78 ± 1,34	36,37 ± 1,45	79,28 ± 3,17	79,95 ± 3,20
	Середня площа нейроплазми нормохромного нейрона, мкм ²	29,97 ± 1,50	48,01 ± 1,92	145,57 ± 5,82	146,53 ± 5,86
	ЯЦС нормохромного нейрона	0,894 ± 0,045	0,758 ± 0,030	0,545 ± 0,022	0,546 ± 0,022



Умовні позначки: 1 – ядро нейрона, 2 – каналці гранулярної ендоплазматичної сітки в нейроплазмі, 3 – мітохондрія, 4 – нейрофіл.

Рисунок 4.2 – Ультраструктурні зміни гемокapіляра гіпокампа щурів через 30 днів за умов індукованого канцерогенезу та застосування композиції нанометалів *Au/Ag/Fe*. Електронорама. Збільшення $\times 9\ 000$

Каріоплазма ядер містить небагато масивних агрегатів гетерохроматину, мембрани каріолеми мали відносно чіткі контури, визначалися ядерні пори. Спостерігається зменшення вакуолізації мітохондрій та фрагментації їх крист.

Середня площа гіпохромного нейрона CA1 поля гіпокампа у групі тварин за умов корекції композицією НЧ *Au/Ag/Fe* становила $(135,21 \pm 6,76)$ мкм², ядра – $(47,97 \pm 2,40)$ мкм², нейроплазми – $(87,24 \pm 4,36)$ мкм², відповідно ЯЦС гіпохромного нейрона було $0,550 \pm 0,027$. У полі CA2 середня площа гіпохромного нейрона була $(339,34 \pm 16,97)$ мкм², ядра – $(105,32 \pm 5,27)$ мкм², нейроплазми – $(234,02 \pm 11,70)$ мкм², тоді як ЯЦС гіпохромного нейрона дорівнювало $0,450 \pm 0,023$. У полі CA3 гіпокампа середня площа гіпохромного нейрона досягала $(337,41 \pm 16,87)$ мкм², ядра – $(108,26 \pm 5,41)$ мкм², нейроплазми –

(229,15 ± 11,46) мкм². ЯЦС для гіпохромного нейрочита поля СА3 дорівнювало 0,472 ± 0,024. При вивченні морфометричних параметрів гіпохромних нейрочитів зубчастої звивини у тварин групи корекції наноматеріалами визначили, що середня площа гіпохромного нейрочита складає (99,27 ± 4,96) мкм², ядра – (49,34 ± 2,47) мкм², нейроплазми – (49,93 ± 2,50) мкм², а ЯЦС дорівнює 0,988 ± 0,049 (табл. 4.2).

Гіперхромні нейрочити були присутні у невеликій кількості. На препаратах визначались поодинокі та характеризувались інтенсивно зафарбованою нейроплазмою, з великою кількістю грудочок базофільної речовини. Відростки розгалужені, чітко контуровані та без ознак набряку. Ядро центрально розташовано, темне за рахунок переважання гетерохроматину, містить ядерце, що слабо контурується.

Середня площа гіперхромного нейрочита СА1 поля гіпокампа у групі тварин за умов корекції композицією НЧ Au/Ag/Fe становила (62,12 ± 3,11) мкм². Середня площа ядра складала (19,95 ± 1,01) мкм². Середня площа нейроплазми дорівнювала (42,17 ± 2,11) мкм². Відповідно ЯЦС гіперхромного нейрочита було 0,473 ± 0,024. У полі СА2 середня площа гіперхромного нейрочита була (173,25 ± 8,66) мкм², ядра – (56,29 ± 2,81) мкм², нейроплазми – (116,96 ± 5,85) мкм², тоді як ЯЦС гіперхромного нейрочита дорівнювало 0,481 ± 0,024. У полі СА3 гіпокампа середня площа гіперхромного нейрочита досягала (178,34 ± 8,92) мкм², ядра – (59,21 ± 2,96) мкм², нейроплазми – (119,13 ± 5,96) мкм². ЯЦС для гіперхромного нейрочита поля СА3 дорівнювало 0,497 ± 0,025. При оцінці площі гіперхромних нейрочитів у зубчастій звивині тварин при корекції наноматеріалами отримано наступні дані: площа гіперхромного нейрочита зубчастої звивини – (35,72 ± 1,78) мкм², площа ядра – (16,85 ± 0,84) мкм², а нейроплазми – (18,87 ± 0,94) мкм². ЯЦС гіперхромного нейрочита зубчастої звивини становила 0,893 ± 0,044 (табл. 4.3).

Таблиця 4.2 – Морфометричні параметри гіпохромних нейронів полів гіпокампа при змодельованому ДМГ-індукованому неопластичному ураженні товстої кишки та коригуючого впливу композиції НЧ Au/Ag/Fe

Група	Параметр	Зубчаста звивина	Поля		
			CA1	CA2	CA3
Інтактна група	Середня площа гіпохромного нейрона, мкм ²	105,78 ± 5,29	146,48 ± 7,32	346,75 ± 17,34	348,23 ± 17,41
	Середня площа ядра гіпохромного нейрона, мкм ²	55,27 ± 2,76	56,21 ± 2,81	112,29 ± 5,61	113,48 ± 5,67
	Середня площа нейроплазми гіпохромного нейрона, мкм ²	50,51 ± 2,53	90,27 ± 4,51	234,46 ± 11,72	234,75 ± 11,74
	ЯЦС гіпохромного нейрона	1,094 ± 0,055	0,623 ± 0,031	0,479 ± 0,024	0,483 ± 0,024
7 місяць	Середня площа гіпохромного нейрона, мкм ²	0,979 ± 0,049	134,84 ± 6,74	337,28 ± 16,86	335,21 ± 16,76
	Середня площа ядра гіпохромного нейрона, мкм ²	97,19 ± 4,86	47,27 ± 2,36 *	104,19 ± 5,21	107,23 ± 5,36
	Середня площа нейроплазми гіпохромного нейрона, мкм ²	47,87 ± 2,39 *	87,57 ± 4,38	233,09 ± 11,65	227,98 ± 11,40
	ЯЦС гіпохромного нейрона	49,32 ± 2,47	0,540 ± 0,027 *	0,447 ± 0,022	0,470 ± 0,024
НАНО	Середня площа гіпохромного нейрона, мкм ²	99,27 ± 4,96	135,21 ± 6,76	339,34 ± 16,97	337,41 ± 16,87
	Середня площа ядра гіпохромного нейрона, мкм ²	49,34 ± 2,47	47,97 ± 2,40 *	105,32 ± 5,27	108,26 ± 5,41
	Середня площа нейроплазми гіпохромного нейрона, мкм ²	49,93 ± 2,50	87,24 ± 4,36	234,02 ± 11,70	229,15 ± 11,46
	ЯЦС гіпохромного нейрона	0,988 ± 0,049	0,550 ± 0,027	0,450 ± 0,023	0,472 ± 0,024

Таблиця 4.3 – Морфометричні параметри гіперхромних нейронів полів гіпокампа при змодельованому ДМГ-індукованому неопластичному ураженні товстої кишки та коригуючого впливу композиції НЧ Au/Ag/Fe

Група	Параметр	Зубчаста звивина	Поля		
			CA1	CA2	CA3
Інтактна група	Середня площа гіпохромного нейрона, мкм ²	40,75 ± 2,04	146,48 ± 7,32	346,75 ± 17,34	348,23 ± 17,41
	Середня площа ядра гіпохромного нейрона, мкм ²	21,63 ± 1,08	56,21 ± 2,81	112,29 ± 5,61	113,48 ± 5,67
	Середня площа нейроплазми гіпохромного нейрона, мкм ²	19,12 ± 0,96	90,27 ± 4,51	234,46 ± 11,72	234,75 ± 11,74
	ЯЦС гіпохромного нейрона	1,131 ± 0,057	0,623 ± 0,031	0,479 ± 0,024	0,483 ± 0,024
7 місяць	Середня площа гіпохромного нейрона, мкм ²	33,34 ± 1,67 **	134,84 ± 6,74	337,28 ± 16,86	335,21 ± 16,76
	Середня площа ядра гіпохромного нейрона, мкм ²	15,04 ± 0,75 ***	47,27 ± 2,36 *	104,19 ± 5,21	107,23 ± 5,36
	Середня площа нейроплазми гіпохромного нейрона, мкм ²	18,30 ± 0,92 *	87,57 ± 4,38	233,09 ± 11,65	227,98 ± 11,40
	ЯЦС гіпохромного нейрона	0,822 ± 0,041 ***	0,540 ± 0,027 *	0,447 ± 0,022	0,470 ± 0,024
НАНО	Середня площа гіпохромного нейрона, мкм ²	35,76 ± 1,79	135,21 ± 6,76	339,34 ± 16,97	337,41 ± 16,87
	Середня площа ядра гіпохромного нейрона, мкм ²	17,05 ± 0,85	47,97 ± 2,40 *	105,32 ± 5,27	108,26 ± 5,41
	Середня площа нейроплазми гіпохромного нейрона, мкм ²	18,71 ± 0,94	87,24 ± 4,36	234,02 ± 11,70	229,15 ± 11,46
	ЯЦС гіпохромного нейрона	0,911 ± 0,046 **	0,550 ± 0,027	0,450 ± 0,023	0,472 ± 0,024

За умов дії наноконпозиції Au/Ag/Fe залишались наявними поодинокі різко гіпохромні нейроцити з ознаками тотального тигролізу на світловій мікроскопії, а також різко гіперхромні нейроцити з інтенсивно забарвленою нейроплазмою, з центрально розташованим округлим ядром насиченого забарвлення. У цих клітинах ядра розміщувались маргінально, ядерце майже не контурувалось.

Після застосування композиції НЧ Au/Ag/Fe у щурів морфометричні показники різко гіпохромних нейроцитів СА1 поля гіпокампа мали такі значення: середня площа різко гіпохромного нейроцита становила $(173,81 \pm 8,09)$ мкм², ядра – $(21,47 \pm 0,47)$ мкм², нейроплазми – $(152,34 \pm 7,02)$ мкм², ЯЦС – $0,141 \pm 0,007$. У полі СА2 отримані такі морфометричні характеристики: середня площа різко гіпохромного нейроцита – $(430,48 \pm 20,92)$ мкм², ядра – $(43,73 \pm 1,59)$ мкм², нейроплазми – $(386,75 \pm 18,74)$ мкм², ЯЦС різко гіпохромного нейроцита – $0,113 \pm 0,006$. У полі СА3 гіпокампа середня площа різко гіпохромного нейроцита дорівнювала $(447,25 \pm 21,76)$ мкм², ядра – $(45,39 \pm 1,67)$ мкм², нейроплазми – $(401,86 \pm 19,49)$ мкм². Тоді як ЯЦС різко гіпохромного нейроцита в СА3 полі становило $0,113 \pm 0,006$. Середня площа різко гіпохромного нейроцита зубчастої звивини тварин при корекції наноматеріалами складала $(30,42 \pm 1,52)$ мкм², площа ядра такого нейроцита складала $(11,78 \pm 0,59)$ мкм², нейроплазми – $(18,64 \pm 0,93)$ мкм². Ядерно-цитоплазматичне співвідношення різко гіпохромного нейроцита зубчастої звивини складала $0,632 \pm 0,032$ (див. табл. 3.19, 3.21).

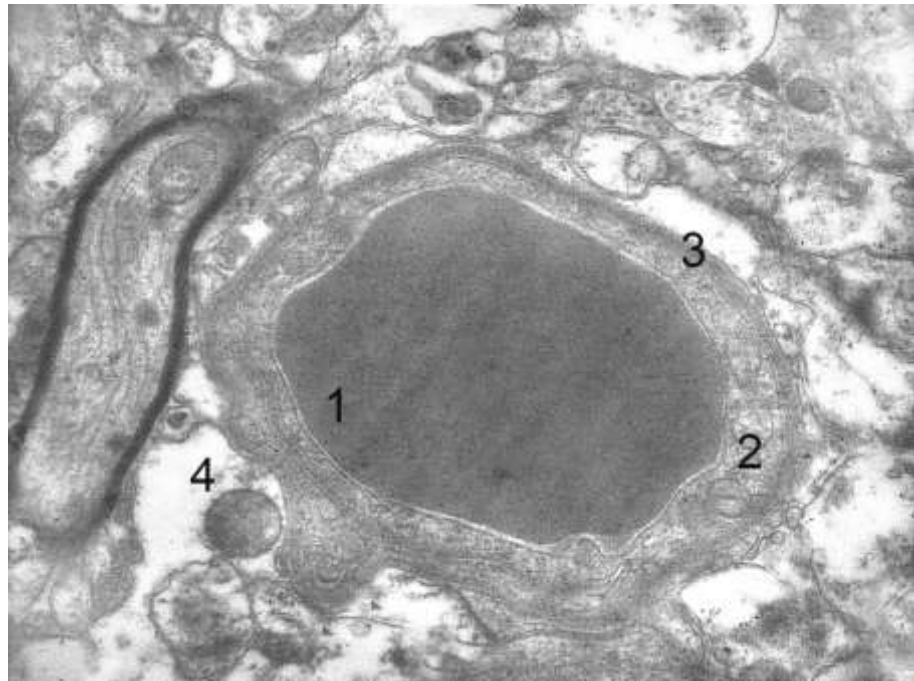
Після застосування композиції НЧ Au/Ag/Fe у щурів морфометричні показники різко гіперхромних нейроцитів СА1 поля гіпокампа мали такі значення: середня площа різко гіперхромного нейроцита становила $(53,48 \pm 2,67)$ мкм², ядра – $(19,35 \pm 0,97)$ мкм², нейроплазми – $(34,13 \pm 1,71)$ мкм², ЯЦС – $0,57 \pm 0,028$. У полі СА2 отримані такі морфометричні характеристики: середня площа різко гіперхромного нейроцита – $(139,18 \pm 6,96)$ мкм², ядра – $(32,05 \pm 1,60)$ мкм², нейроплазми –

($107,13 \pm 5,36$) μm^2 , ЯЦС різко гіперхромного нейроцита – $0,30 \pm 0,015$. У полі СА3 гіпокампа середня площа різко гіперхромного нейроцита дорівнювала ($139,37 \pm 6,97$) μm^2 , ядра – ($32,54 \pm 1,63$ μm)², нейроплазми – ($106,83 \pm 5,34$) μm^2 . Тоді як ЯЦС різко гіперхромного нейроцита в СА3 полі становило $0,30 \pm 0,015$. Середня площа різко гіперхромного нейроцита зубчастої звивини тварин при корекції наноматеріалами складала ($133,20 \pm 6,66$) μm^2 , площа ядра такого нейроцита складала ($57,98 \pm 2,90$) μm^2 , нейроплазми – ($75,22 \pm 3,76$) μm^2 . Ядерно-цитоплазматичне співвідношення різко гіперхромного нейроцита зубчастої звивини складала $0,771 \pm 0,039$ (див. табл. 3.20, табл. 3.21).

Використання наноматеріалів золота, срібла та заліза призвело до відновлення стану мікроциркуляторного русла гіпокампа порівняно з такими у щурів з неопластичним процесом товстої кишки. Знижувалась виразність периваскулярного набряку, стазу у судинах, що відновлювало мікроциркуляцію. Стінка капілярів добре контурована, чітка, правильної форми. Просвіт судин помірно розширений, капіляри кровонаповнені. Ендотеліоцити розміщувались на рівній та чіткій базальній мембрані. Клітини були правильної форми, зі світлою цитоплазмою без ознак її набрякання. Ядро розташоване по центру, помірно зафарбоване, має чітке ядрце. Органелли мають тенденцію до перинукларного розташування.

Після уведення композиції наноматеріалів Au/Ag/Fe в структурі гемокапілярів гіпокампа тварин з ДМГ-індукованим канцерогенезом спостерігались відновні, регенераторні зміни. Гемокапіляри гіпокампа в більшості полів мали збережений або помірно розширений просвіт, без явищ масивного спадання. Кровонаповнення судин було помірним, траплялись поодинокі стази крові. Спостерігалось зменшення периваскулярного набряку, який тепер мав вогнищевий характер і не призводив до значного звуження просвіту капілярів. Контури судин у більшості випадків чіткі, рівномірні, без різкої деформації порівняно з групою тварин з індукованим канцерогенезом без корекції. В ендотеліальних клітинах значно зменшувався набряк

цитоплазми, органели розташовувалися більш упорядковано, зростав вміст мікропіноцитозних міхурців, що сприяло відновленню транскапілярного обміну. Мітохондрії мали переважно збережений матрикс, у частині з них відновлювалася цілісність крист. Канальці гранулярної ендоплазматичної сітки були помірно розширені, без масивної фрагментації. Зменшувалась кількість глибоких інвагінацій і випинань каріолеми. Ядра мали овальну форму, збільшувалась частка еухроматину. Базальна мембрана була незначно потовщеною, однак її структура ставала більш однорідною, без виражених розшарувань та фрагментацій (рис. 4.3).



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

Рисунок 4.3 – Ультраструктурні зміни гемокапіляра гіпокампа щурів тварини при ДМГ-індукованому канцерогенезі та застосуванні композиції наноматеріалів Au/Ag/Fe. Електроннограма. Збільшення x 8 000

При оцінці чисельної щільності нейроцитів полів гіпокампа було виявлено статистично значиме збільшення їх у групі щурів з використанням наночастинок порівняно з групою онкогенезу (табл. 4.4). Так, загальна

кількість нейроцитів у СА1 полі гіпокампа щурів з індукованим канцерогеном складала $(2948,0 \pm 145,6)$ клітин/мм², а у групі корекції – $(3055,00 \pm 150,95)$ клітин/мм², що було у 1,04 раза більше за тварин з аденокарциномою ($p < 0,001$). У полі СА2 на фоні застосування наноконпозиції Au/Ag/Fe кількість нейроцитів зросла у 1,02 раза ($p < 0,001$) за показники тварин з ДМГ-індукованим раком і складала $(2560,0 \pm 126,3)$ клітин/мм². Поле СА3 демонструє подібну тенденцію до зростання чисельної кількості нейроцитів гіпокампа за умов введення нанометалів. Кількість нейроцитів у цій групі була $(1325,00 \pm 64,65)$ клітин/мм², що переважає дані тварин з раком товстої кишки у 1,04 раза ($p < 0,001$). У зубчастій звивини загальна кількість клітин була $(4273,0 \pm 211,3)$ на мм², що переважало групу з ДМГ на 13,01 % ($p < 0,001$) (табл. 4.5)

Таблиця 4.4 – Чисельна щільність нейроцитів та відсоткове співвідношення нейроцитів у полях гіпокампа щурів при ДМГ-індукованому колоректальному канцерогенезі за умов коригуючого впливу композиції НЧ Au/Ag/Fe ($M \pm m$)

Група тварин	Поля гіпокампа					
	СА1		СА2		СА3	
	кількість на 1 мм ²	%	кількість на 1 мм ²	%	кількість на 1 мм ²	%
Інтактна група	4125 ± 186	100	3570 ± 163	100	1985 ± 94	100
7 місяць ДМГ	2948 ± 145,6 ***	71,47	2501 ± 123,35 ***	70,06	1270 ± 61,9 ***	63,98
НАНО	3055 ± 150,95 ***	74,06	2560 ± 126,3 ***	71,71	1325 ± 64,65 ***	66,75
Примітка. * – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників контрольної групи тварин (* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$).						

Також змінювалося співвідношення різних типів нейроцитів у полях гіпокампа під впливом композиції наночастинок Au/Ag/Fe порівняно з групою тварин через 7 місяців ДМГ-індукованого канцерогенезу. У полі СА1 за умов застосування наноконпозиції кількість нормохромних нейроцитів зросла до

(1743,00 ± 85,35) клітин/мм², що становило 57,1% від загальної щільності клітин та було у 1,21 раза більше порівняно з групою 7 місяців ДМГ (p<0,001).

Таблиця 4.5 – Чисельна щільність нейроцитів та відсоткове співвідношення нейроцитів зубчастої звивини щурів при ДМГ-індукованому колоректальному канцерогенезі за умов коригуючого впливу композиції НЧ Au/Ag/Fe (M ± m)

Група тварин	Зубчаста звивина	
	кількість на 1 мм ²	%
Інтактна група	5807 ± 274,2	100
7 місяць	3781 ± 187,5 ***	65,11
НАНО	4273 ± 211,3 ***	73,58

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

Кількість гіпохромних нейроцитів зменшилась до (725,00 ± 34,45) клітин/мм² (23,7 %), що є у 1,24 раза менше від значень у групі ДМГ (p<0,001). Різко гіпохромні нейроцити визначались у кількості (74,0 ± 3,7) клітин/мм² (2,4 %), що у 1,39 раза менше порівняно з тваринами з канцерогенезом без корекції. Гіперхромні клітини зменшилися до (438,0 ± 20,1) клітин/мм² (14,3 %), що у 1,15 раза менше від показників групи ДМГ (p<0,001). Різко гіперхромні клітини складали (75,00 ± 3,75) клітин/мм² (2,5 %), що було у 1,28 раза менше порівняно з відповідними значеннями у групі 7 місяців ДМГ. У полі СА2 також відзначалося покращення клітинного складу гіпокампа. Кількість нормохромних нейроцитів зросла до (1589,00 ± 77,75) клітин/мм² (62,1%), що у 1,33 раза більше порівняно з групою 7 місяців ДМГ (p<0,001). Гіпохромні нейроцити зменшилися до (597,00 ± 28,15) клітин/мм² (23,3 %), що у 1,23 раза менше від відповідних значень у групі канцерогенезу (p<0,001). Різко гіпохромні клітини визначались у кількості (50,0 ± 2,5) клітин/мм² (2,0 %), що у 1,22 раза менше порівняно з

групою ДМГ. Гіперхромні нейроцити зменшилися до $(226,0 \pm 9,6)$ клітин/мм² (8,8 %), що у 1,65 раза менше від показників групи 7 місяців ДМГ ($p < 0,001$). Різко гіперхромні клітини склали $(98,0 \pm 4,9)$ клітин/мм² (3,8 %), що у 1,34 раза менше порівняно з групою ДМГ. У полі САЗ також спостерігалася позитивна динаміка під впливом наноконструкції. Кількість нормохромних нейроцитів зросла до $(646,0 \pm 30,7)$ клітин/мм² (48,8 %), що у 1,28 раза більше порівняно з групою 7 місяців ДМГ ($p < 0,001$). Гіпохромні нейроцити зменшилися до $(387,00 \pm 17,75)$ клітин/мм² (29,2 %), що у 1,14 раза менше від відповідних значень у групі ДМГ ($p < 0,001$). Різко гіпохромні клітини визначалися у кількості $(45,00 \pm 2,25)$ клітин/мм² (3,4 %), що у 1,13 раза менше порівняно з групою канцерогенезу. Гіперхромні нейроцити зменшилися до $(193,00 \pm 8,05)$ клітин/мм² (14,6 %), що у 1,17 раза менше від значень у групі 7 місяців ДМГ ($p < 0,001$). Різко гіперхромні клітини склали $(54,0 \pm 2,7)$ клітин/мм² (4,1 %), що у 1,24 раза менше порівняно з відповідними показниками у групі ДМГ (табл. 4.6).

У зубчастій звивині також змінювалося співвідношення різних типів нейроцитів під впливом композиції наночастинок Au/Ag/Fe порівняно з групою тварин через 7 місяців ДМГ-індукованого канцерогенезу. Кількість нормохромних нейроцитів зросла до $(3482,0 \pm 174,1)$ клітин/мм², що становило 81,49 % від загальної щільності клітин та було у 1,30 раза більше порівняно з групою 7 місяців ДМГ ($p < 0,001$). Кількість гіпохромних нейроцитів зменшилась до $(567,00 \pm 28,35)$ клітин/мм² (13,27 %), що є у 1,31 раза менше від значень у групі ДМГ ($p < 0,001$). Різко гіпохромні нейроцити визначались у кількості $(15,00 \pm 0,75)$ клітин/мм² (0,35 %), що у 3,00 раза менше порівняно з тваринами з канцерогенезом без корекції. Гіперхромні клітини зменшилися порівняно з групою 7 місяців ДМГ ($(286,0 \pm 14,3)$ клітин/мм²), що становить у 1,17 раза менше від показників групи ДМГ. Різко гіперхромні клітини склали значно меншу кількість порівняно з відповідними значеннями у групі 7 місяців ДМГ ($(39,00 \pm 1,95)$ клітин/мм²), що також свідчить про позитивну динаміку змін клітинного складу під впливом наноконструкції (табл. 4.7).

Таблиця 4.6 – Кількісні показники та відсоткове співвідношення різних типів нейроцитів у полях гіпокампа щурів при ДМГ-індукованому колоректальному канцерогенезі за умов коригуючого впливу композиції НЧ Au/Ag/Fe ($M \pm m$)

Термін досліджу	Типи нейроцитів	Поля гіпокампа					
		CA1		CA2		CA3	
		кількість на 1 мм ²	%	кількість на 1 мм ²	%	кількість на 1 мм ²	%
Інтактна група	Нормохромні	3812 ± 181,4	92,4	3286 ± 156,2	92,0	1754 ± 85,6	88,4
	Гіпохромні	241 ± 10,1	5,8	198 ± 7,1	5,6	156 ± 5,8	7,9
	Гіперхромні	72 ± 2,3	1,7	86 ± 3,5	2,4	75 ± 3,2	3,8
7 місяць ДМГ	Нормохромні	1438 ± 70,1 ***	48,8	1198 ± 58,2 ***	47,9	505 ± 23,65 ***	39,8
	Гіпохромні	809 ± 38,65 ***	27,4	737 ± 35,15 ***	29,5	442 ± 20,5 ***	34,8
	Різко гіпохромні	103 ± 5,15	3,5	61 ± 3,05	2,4	51 ± 2,55	4,0
	Гіперхромні	502 ± 23,3 ***	17,0	374 ± 17 ***	15,0	205 ± 8,65 ***	16,1
	Різко гіперхромні	96 ± 4,8	3,3	131 ± 6,55	5,2	67 ± 3,35	5,3
НАНО	Нормохромні	1743 ± 85,35 ***	57,1	1589 ± 77,75 ***	62,1	646 ± 30,7 ***	48,8
	Гіпохромні	725 ± 34,45 ***	23,7	597 ± 28,15 ***	23,3	387 ± 17,75 ***	29,2
	Різко гіпохромні	74 ± 3,7	2,4	50 ± 2,5	2,0	45 ± 2,25	3,4
	Гіперхромні	438 ± 20,1 ***	14,3	226 ± 9,6 ***	8,8	193 ± 8,05 ***	14,6
	Різко гіперхромні	75 ± 3,75	2,5	98 ± 4,9	3,8	54 ± 2,7	4,1

Таблиця 4.7 – Кількісні показники та відсоткове співвідношення різних типів нейроцитів зубчастої звивини щурів при ДМГ-індукованому

колоректальному канцерогенезі та за умов коригуючого впливу композиції НЧ Au/Ag/Fe ($M \pm m$)

Термін досліджу	Типи нейроцитів	Зубчаста звивина	
		кількість на 1 мм ²	%
1 місяць	Нормохромні	5269,00 ± 263,45	93,57
	Гіпохромні	298,00 ± 14,90	5,29
	Гіперхромні	64,00 ± 3,20	1,14
	Різко гіперхромні	21,00 ± 1,05	0,48
7 місяць	Нормохромні	2669,00 ± 133,45***	70,59
	Гіпохромні	742,00 ± 37,10 ***	19,62
	Різко гіпохромні	45,00 ± 2,25	1,19
	Гіперхромні	286,00 ± 14,30 ***	7,56
	Різко гіперхромні	39,00 ± 1,95	1,03
НАНО	Нормохромні	3482,00 ± 174,10***	81,49
	Гіпохромні	567,00 ± 28,35 ***	13,27
	Різко гіпохромні	15,00 ± 0,75	0,35
	Гіперхромні	189,00 ± 9,45 ***	4,42
	Різко гіперхромні	20,00 ± 1,00	0,47

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

При визначенні ступеня альтеративних змін було використано розрахунок індексу альтерації, що представляє собою співвідношення незмінених (нормохромних) нейронів до кількості деструктивних нейронів. І за умов використання наноконпозиції відбулось статистично значиме зменшення цього показника, що свідчило про відновлення мофроструктури гіпокампа щурів. Відповідно, ІА у полі СА1 гіпокампа тварин, що отримали композицію Au/Ag/Fe, складає $0,7527 \pm 0,0351$, що порівняно з групою з онкопроцесом менше у 0,72 раза ($p < 0,001$) та свідчить про перехід від виражених деструктивних змін до помірних. У полі СА2 відповідне значення

зменшувалось у 0,56 раза ($p < 0,001$) та складає $0,6111 \pm 0,0290$. У полі СА3 ІА відповідає значенню $1,0511 \pm 0,0485$, що знаходиться в діапазоні високого ступеня ушкодження нейронів, але є меншим за показники тварин з канцерогенезом у 0,69 раза ($p < 0,001$) (табл. 4.8).

Таблиця 4.8 – Індекс альтерації нейроцитів у полях гіпокампа щурів при ДМГ-індукованому колоректальному канцерогенезі за умов коригуючого впливу композиції НЧ Au/Ag/Fe

Група тварин	СА1	СА2	СА3
Інтактна група	$0,0821 \pm 0,0039$	$0,0864 \pm 0,0041$	$0,1317 \pm 0,0063$
7 місяць ДМГ	$1,0501 \pm 0,0402$ ***	$1,0876 \pm 0,0426$ ***	$1,5149 \pm 0,0714$ ***
НАНО	$0,7527 \pm 0,0351$ ***	$0,6111 \pm 0,0290$ ***	$1,0511 \pm 0,0485$ ***
Примітка. * – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників контрольної групи тварин (* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$).			

Індекс альтерації зубчастої звивини порівняно з групою 7 місяців ДМГ ($0,4166 \pm 0,0210$) у групі корекції ($0,2272 \pm 0,0114$) зменшився у 1,83 раза. Абсолютне значення ІА в зубчастій звивині після уведення наночастинок входить у діапазон показників, що відповідають легким структурним змінам, це свідчить про позитивний вплив нанометалів на стан цієї зони в умовах дії канцерогену (табл. 4.9).

МСІН зменшувався у всіх полях гіпокампа тварин за умов застосування композиції НЧ Au/Ag/Fe порівняно з групою тварин із 7-місячним ДМГ-індукованим канцерогенезом. У полі СА1 МСІН становив $1,218 \pm 0,061$, що у 1,43 раза менше порівняно з групою 7 місяців ДМГ ($p < 0,001$). У полі СА2 – $1,001 \pm 0,050$, що у 1,83 раза менше значень групи ДМГ ($p < 0,001$). МСІН СА3 поля гіпокампа зменшився у 1,45 раза порівняно з тваринами з онкогенезом без корекції ($p < 0,001$) та складав $1,740 \pm 0,087$. Коефіцієнти в усіх полях

гіпокампа знаходяться в межах 1,0–2,0, що відповідає вираженому морфологічному стресу, однак їх зниження порівняно з групою 7 місяців ДМГ свідчить про частковий коригуючий ефект композиції НЧ Au/Ag/Fe (табл. 4.10).

Таблиця 4.9 – Індекс альтерації нейроцитів у зубчастої звивини гіпокампа щурів при ДМГ-індукованому колоректальному канцерогенезі та за умов коригуючого впливу композиції НЧ Au/Ag/Fe ($M \pm m$)

Група тварин	Зубчаста звивина
Інтактна група	0,0587 ± 0,0028
7 місяць ДМГ	0,4166 ± 0,0210 ***
НАНО	0,2272 ± 0,0114 ***

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

Таблиця 4.10 – Морфологічний стрес-індекс нейронів у полях гіпокампа щурів при ДМГ-індукованому колоректальному канцерогенезі за умов коригуючого впливу композиції НЧ Au/Ag/Fe

Група тварин	CA1	CA2	CA3
Інтактна група	0,101 ± 0,005	0,113 ± 0,006	0,174 ± 0,009
7 місяць ДМГ	1,743 ± 0,087 ***	1,830 ± 0,091 ***	2,521 ± 0,126 ***
НАНО	1,218 ± 0,061 ***	1,001 ± 0,050 ***	1,740 ± 0,087 ***

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

Морфологічний стрес-індекс нейронів зубчастої звивини порівняно з групою 7 місяців ДМГ ($0,6013 \pm 0,0297$) у групі корекції ($0,3073 \pm 0,0154$) зменшився у 1,96 раза. Абсолютне значення МСІН у зубчастій звивині після уведення наночастинок входить у діапазон показників, що відповідають низького рівня морфологічного стресу, це свідчить про позитивний вплив нанометалів на зубчасту звивину в умовах дії канцерогену (табл. 4.11).

Таблиця 4.11 – Морфологічний стрес-індекс нейронів у зубчастій звивині щурів при ДМГ-індукованому колоректальному канцерогенезі та за умов коригуючого впливу композиції НЧ Au/Ag/Fe ($M \pm m$)

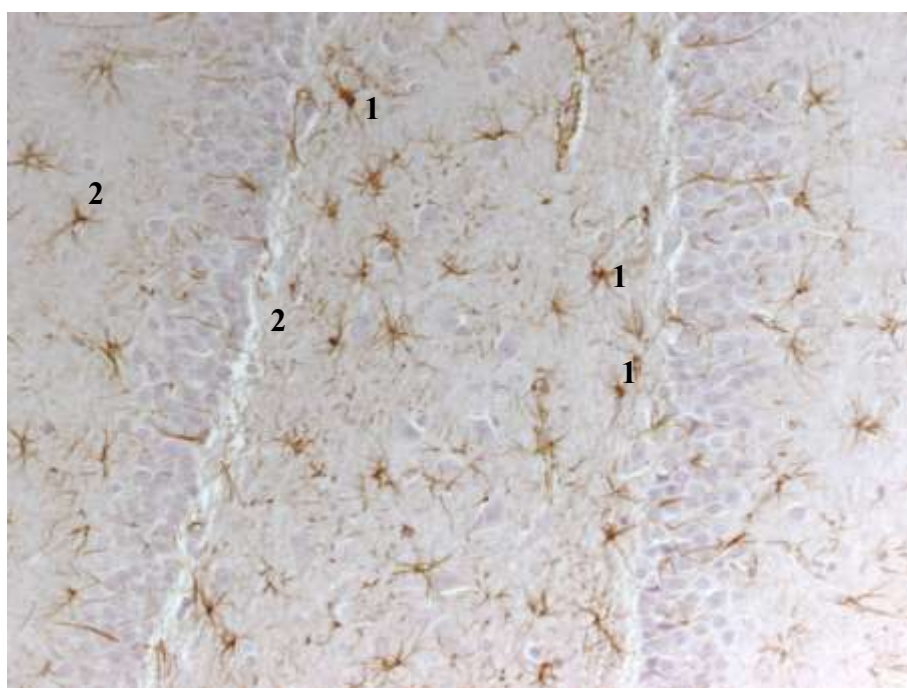
Група тварин	Зубчаста звивина
Інтактна група	0,0693 ± 0,0032
7 місяць ДМГ	0,6013 ± 0,0297 ***
НАНО	0,3073 ± 0,0154 ***
Примітка. * – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників контрольної групи тварин (* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$).	

4.2 Вплив композиції нанометалів Au/Ag/Fe на регенераторні процеси глії гіпокампа білих щурів за умов змодельованого канцерогенезу

Виявлено позитивний вплив композиції наончастинок Au/Ag/Fe на стан глії гіпокампа піддослідних тварин, а саме щурів з ДМГ-індукованою аденокарциномою товстої кишки. Результати дослідження показали зменшення кількості активованих GFAP-позитивних астроцитів та Iba-1позитивний клітин мікроглії у зубчастій звивині та полях CA1, CA2, CA3 гіпокампа. Також частково нормалізувалась морфологія гліальних клітин та зменшилась вираженість деструктивних процесів.

У тварин в кінці індукції неопластичного процесу спостерігалось різке збільшення кількості GFAP-позитивних астроцитів відносно контролю на 59,6 % у зубчастій звивині, на 50 % – у CA1 полі, на 71% – у CA2 полі та на 82 % у полі CA3, що демонструє виражені ознаки астрогліозу у відповідь на хронічне ушкодження та розвиток нейрозапалення. Після застосування композиції нанометалів у зубчастій звивині відбулось зниження GFAP-позитивних астроцитів на 18,6 %, у полі CA1 – на 16,4 %, у полі CA2 – 20,58 % ($p < 0,05$) і у полі CA3 кількість активованих астроцитів зменшилась на 19,88 % ($p < 0,01$) (табл. 4.12). Візуально астроцити мають менш виражену гіпертрофію, зменшується товщина та довжина відростків. Зменшується клітинна

поліморфність, рідше виявляються ознаки дистрофії та деструкції. Але кількість клітин залишається все одно більшою за контрольні значення, що може вказувати на помірну активацію астроглії (рис. 4.4). Ультраструктурно спостерігається часткове відновлення органел, знижується деформація та набряк мітохондрій, кристи стають чіткішими, зменшується дилатація цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки та підвищується кількість рибосом. Ядра набувають більш правильної форми, хроматин розташовується більш рівномірно, зникає його маргіналізація. Відростки астроцитів відновлюють контакти із судинами та іншими нейроцитами гіпокампа.



Умовні позначки: 1 – GFAP-позитивні астроцити гіпокампа 2 – помірний перицелюлярний набряк.

Рисунок 4.4 – Стан астрогілальних клітин гіпокампі щура з канцерогенезом та за умов корекції наноматеріалами. х 20

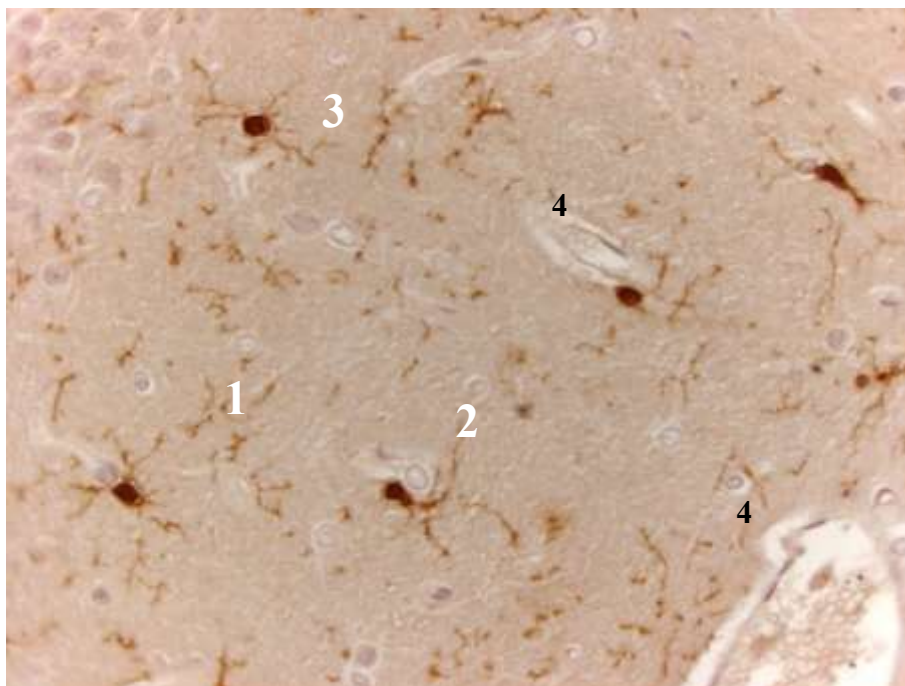
Також відмічається позитивний вплив нанометалів на стан мікроглії зубчастої звивини на поля гіпокампа. Після їх використання кількість Іва-1 позитивний мікрогліоцитів зменшилась у зубчастій звивині на 14,58 %, у полі СА1 відбулось зниження клітин на 15,19 %, а полі СА2 – на 15,83 %. У полі

CA3 падіння кількості мікрогліоцитів з позитивним Iba-1 маркером було на 12,93 %. Кількість клітин не досягла повної нормалізації, але зменшувалась вираженість нейрозапальних процесів. Після застосування наноматеріалів на світлооптичному рівні фіксується зниження активованих мікрогліоцитів, що мають амебоїдну форму, а при цьому зростає частка клітин із більш розгалуженими відростками, зменшується гіпертрофія цитоплазми (рис. 4.5).

Таблиця 4.12 – Чисельна щільність астроцитів у зубчастій зививні та полях гіпокампа щурів при ДМГ-індукованому колоректальному канцерогенезі за умов коригуючого впливу композиції НЧ Au/Ag/Fe ($M \pm m$)

Група щурів	Зубчаста зививина	CA1	CA2	CA3
	Кількість астроцитів на 1 мм ²	Кількість астроцитів на 1 мм ²	Кількість астроцитів на 1 мм ²	Кількість астроцитів на 1 мм ²
Інтактна група	150,4 ± 8,1	120,3 ± 6,1	70,01 ± 3,63	110,12 ± 7,1
7 місяць ДМГ	240,1 ± 11,2**	180,2 ± 8,7**	120,0 ± 5,8**	200,2 ± 10,1***
НАНО	195,3 ± 9,6*	150,6 ± 7,4*	95,3 ± 5,1*	160,4 ± 8,3**
Примітка. * – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників контрольної групи тварин (* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001).				

На ультраструктурному рівні об'єм цитоплазми та її вакуолізація зменшуються, з'являються поодинокі лізосоми. Ядра відновлюють контур до більш чіткого, хроматин розташовується більш рівномірно. Відростки клітин менш редуковані, що свідчить про часткове відновлення функціонального стану мікроглії (табл. 4.13).



Умовні позначки: 1 – Iba-1 позитивні мікрогліоти гіпокампа з відростками, 2 – відновлення відростків мікрогліота, 3 – помірний перичелюлярний набряк, 4 – судина.

Рисунок 4.5 – Iba-1-позитивна мікроглії у тканині гіпокампа щура з канцерогенезом та за умов корекції наноматеріалами. x 40

Таблиця 4.13 – Чисельна щільність мікрогліоцитів у зубчастій звивині та полях гіпокампа щурів при ДМГ-індукованому колоректальному канцерогенезі за умов коригуючого впливу композиції НЧ Au/Ag/Fe ($M \pm m$)

Група щурів	Зубчаста звивина	CA1	CA2	CA3
	Кількість мікрогліоцитів на 1 мм ²	Кількість мікрогліоцитів на 1 мм ²	Кількість мікрогліоцитів на 1 мм ²	Кількість мікрогліоцитів на 1 мм ²
Інтактна група	110,0 ± 7,0	120,3 ± 6,1	70,0 ± 3,6	110,1 ± 7,1
7 місяць ДМГ	170,1 ± 8,1 **	188,9 ± 6,8**	116,9 ± 4,2***	150,0 ± 6,9**
НАНО	145,3 ± 7,5*	160,2 ± 6,1*	98,4 ± 3,9**	130,6 ± 5,8*

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

4.3 Зміни маркерів оксидативного стресу та біологічних маркерів ендотоксемії у тварин з ДМГ-індукованим канцерогенезом та за умов використання наноконпозиції металів Au/Ag/Fe

Після уведення композиції нанометалів Au/Ag/Fe піддослідним тваринам з ДМГ-індукованою аденокарциномою товстої кишки було також оцінено зміни рівнів цитокінів, параметрів окисного стресу та ендогенної інтоксикації. Було оцінено рівні 8-ізопростанів порівняно з групою тварин, вилучених на 7 місяці експерименту. Так, після уведення наночастинок золота, срібла та заліза отримано значення 8-ізопростанів ($220,0 \pm 9,1$) пг/мл у сироватці крові, що було на 22,5 % менше порівняно з групою ДМГ ($p < 0,05$). В той час кількість 8-ізопростанів у тканині гіпокампа тварин складала ($170,0 \pm 7,8$) пг/мл що на 20,5 % нижче відповідного показника групи інтактних тварин. Різниця була статистично значимою ($p < 0,05$) (табл. 4.15).

Таблиця 4.15 – Концентрація 8-ізопростанів у сироватці крові та тканині гіпокампа щурів при ДМГ-індукованому колоректальному канцерогенезі за умов коригуючого впливу композиції НЧ Au/Ag/Fe

Група тварин	Показник у сироватці крові 8-ізопростани, пг/мл	Показник у тканині гіпокампа 8-ізопростани, пг/мл
Контроль	$31,76 \pm 1,88$	$28,49 \pm 1,33$
7 місяців	$284,02 \pm 9,97^{***}$	$213,91 \pm 9,45^{***}$
ДМГ + НЧ Au/Ag/Fe	$220,0 \pm 9,1\#$	$170,0 \pm 7,8\#$
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 оцінці параметрів хронічної ендогенної токсемії виявлено, що уведення наночастинок золота, срібла та заліза призвело до зниження вмісту

СМП, порівняно із щурами, яким не вводили корекційну наноконпозицію. Так, рівні СМП₁ зменшились у 1,62 раза порівняно з тваринами з неоплазією ($p < 0,001$) і складали ($0,61 \pm 0,03$) ум. од. У цей час рівні СМП₂ складали ($0,47 \pm 0,08$) ум. од. і були менші від групи ДМГ у 1,91 раза ($p < 0,001$). $K_{СМП}$ знизився до $1,03 \pm 0,07$ і був менший за групу з неоплазією у 1,21 раза ($p < 0,001$). Еритроцитарний індекс інтоксикації теж статистично достовірно ($p < 0,001$) зменшився у 1,75 раза порівняно з групою ДМГ і складав ($51,15 \pm 1,09$) % (табл. 4.16).

Таблиця 4.16 – Зміни маркерів ендотоксемії за умов індукованого неопластичного ураження товстої кишки ($M \pm m$).

Показник	Контрольна група	ДМГ	ДМГ + НЧ Au/Ag/Fe
ЕП, %	$39,6 \pm 1,12$	$89,7 \pm 1,22^{***}$	$51,15 \pm 1,09^{###}$
СМП ₁ , ум. од.	$0,51 \pm 0,02$	$0,99 \pm 0,05^{***}$	$0,61 \pm 0,03^{###}$
СМП ₂ , ум. од.	$0,49 \pm 0,03$	$0,90 \pm 0,06^{***}$	$0,47 \pm 0,08^{###}$
$K_{СМП}$	$0,94 \pm 0,03$	$1,25 \pm 0,04^{***}$	$1,03 \pm 0,07^{###}$
Примітка. * – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників контрольної групи тварин (* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$; # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$)			

Висновки.

1. Застосування композиції наноматеріалів Au/Ag/Fe у тварин з ДМГ-індукованим канцерогенезом сприяє зменшенню виразності структурних змін гіпокампа та зубчастої звивини, що проявляється частковою нормалізацією морфологічної організації нейроцитів та зменшенням ступеня деструкції.

2. Під впливом наночастинок відбувається нормалізація кількісного складу нейроцитів, кількість нормохромних клітин зростає, при цьому кількість гіпохромних та гіперхромних нейроцитів зменшується статистично достовірно. Це поєднується з покращенням мікроциркуляції, зменшенням

периваскулярного набряку і стазу крові та відновленням структурної організації гемокапілярів, що свідчить про загальний коригуючий і нейропротекторний ефект наноконпозиції.

3. Використання наноконпозиції призводить до достовірного зниження індексу альтерації та морфологічного стрес-індексу нейронів, що свідчить про зменшення ступеня ушкодження нейронів гіпокампа та зубчастої звивини.

4. На ультраструктурному рівні встановлено часткове відновлення нейронів, що проявляється нормалізацією плазмолем, зменшенням вакуолізації мітохондрій і фрагментації їх крист, зниженням дилатації цистерн ендоплазматичної сітки та збільшенням кількості рибосом і полісом, що свідчить про активацію білкового синтезу та підвищення метаболічної активності клітин.

5. Показано здатність наноматеріалів знижувати реактивність астрогліальних клітин та мікроглії, інтенсивність нейрозапалення, ймовірно через вплив на оксидативний стрес, мікроциркуляцію або клітинний метаболізм. Показники не відновлюються до даних контрольної групи, але процеси нейродегенерації стають менш вираженими.

6. Застосування наноматеріалів супроводжується зниженням рівнів цитокінів, оксидативного стресу та ендотоксемії, що проявляється зменшенням інтенсивності пероксидації ліпідів і рівня токсичних метаболітів у крові та тканині гіпокампа.

Результати досліджень, що висвітлені у розділі, опубліковано у наукових працях автора [43, 44, 45].

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Колоректальний рак посідає третє місце серед усієї структури злоякісних новоутворень у світі та вважається одним з «big killers» в онкології. Найбільша частота захворюваності на рак товстої кишки спостерігається у Європі, Австралії та Новій Зеландії. У цих країнах, особливо у Східній Європі, зафіксовано найвищий показник смертності від нього. Науковці прогнозують приріст захворюваності на колоректальний рак з 1,9 мільйонів у 2020-му році до 3,2 мільйона випадків у 2040 році. Кількість смертей від цієї онкопатології у 2020 році складала 0,9 мільйона, а у 2040 році прогнозують зростання до 1,6 мільйона смертей відповідно. Погіршення прогнозу щодо захворюваності на аденокарциному товстої кишки відбувається, не зважаючи на постійні дослідження етіології, патогенезу та новітніх розробок у лікуванні колоректального раку [104, 131, 160].

Рак товстої кишки має мультифакторіальну природу та виникає внаслідок взаємодії між генетичними факторами та факторами навколишнього середовища, що через послідовні стадії призводить до переходу аденоми в карциному. Також велику роль грають дієта, запалення та стан мікробіоти кишки, які потенціюють канцерогенез через імунні та оксидативні механізми [21, 89, 90, 113, 132, 150, 160].

Розвиток неопластичного процесу супроводжується явищами ендогенної інтоксикації, які формуються у відповідь на потрапляння токсинів в кров і чинять системну дію на організм [125, 134]. При виснаженні захисних процесів, що активуються у відповідь на ендотоксемію, виникає порушення сталості внутрішнього середовища з розвитком порушень на молекулярному, клітинному, тканинному, органному та системному рівнях [47, 93]. Це впливає на стан функціонування структур центральної нервової системи. В нормі центральна нервова система захищена від проникнення речовин з крові гематоенцефалічним бар'єром, ендотеліальні клітини судин якого різко

обмежують парацелюлярний транспорт. В умовах ендогенної ендотоксемії порушується цілісність бар'єру та зростає його проникність для токсичних агентів [26, 63].

Гіпокамп – це структура, яка за результатами численних досліджень, демонструє високу чутливість до патогенних впливів [14, 22, 23, 94, 144, 183, 190, 195]. Виникають дегенеративні зміни нейронів, гліальних клітин та гемокапілярного русла, що призводить до низки когнітивних порушень [34, 64, 77, 138, 191, 197]. Але на сьогоднішній день залишається не до кінця вивченим вплив колоректального раку на структурно-функціональний стан полів гіпокампа та зубчастої звивини, не зважаючи на численні наукові дані щодо етіології, патогенезу та прогресування цієї нозології.

Також численні багаторічні дослідження присвячені вивченню можливостей наночасточок для лікування онкопатології, особливо, наночастинок металів. Наночастинки є потенційно ефективним інструментом для неінвазивної доставки ліків через гематоенцефалічний бар'єр без його ушкодження, і так само можуть бути терапевтичними агентами. Наноматеріали покращують результативність візуалізаційних методів досліджень пухлин, використовуються як сучасні засоби доставки протипухлинних агентів, мають вплив на імунні та метаболічні процеси організму на клітинному рівні [157, 196].

Тому метою нашого дослідження було вивчення структурно-функціональних змін гіпокампа, обумовлених ендотоксемією, на фоні індукції канцерогенезу товстої кишки. Також одним із завдань було вивчення впливу на гіпокамп композиції нанометалів золота, заліза і срібла для корекції змін, спровокованих неопластичним процесом товстої кишки.

Вивчення патогенезу пухлинного росту та різних аспектів онкогенезу на людському організмі має певні складнощі, які пов'язані з етичними аспектами втручання у людський організм, проблемами пізньої діагностики новоутворів, індивідуальною варіабельністю пухлин та різні строки розвитку неопластичних процесів. Тому використовуються моделі штучного

онкогенезу на лабораторних тваринах, зокрема, з використання диметилгідразину, що дозволяє передбачувано відтворити розвиток неоплазії товстої кишки у щурів з патогенетичною побідністю до формування пухлини у людському організмі у вигляді переходу від норми до дисплазії, з подальшим розвитком аденоми та прогресуванні її у аденокарциному. Також диметилгідразинова модель є органоспецифічною, що дозволяє цілеспрямовано досліджувати саме колоректальний канцерогенез і його наслідки впливу на інші органи та системи. ДМГ-індукований рак супроводжується викидом в кров маркерів оксидативного стресу та запалення, що дає можливість вивчати механізми ураження тканин на різних рівнях [139, 182].

Ми вивчали структурно-функціональні зміни гіпокампа та зубчастої звивини білих щурів на світлооптичному та ультраструктурному рівнях, що дало змогу зробити висновки про глибину та стадійність адаптаційно-компенсаторних реакцій та дегенеративно-регенераторних процесів при експериментальній ДМГ-індуковані аденокарциномі товстої кишки *in situ*. Важливою була оцінка ступеня окисного стресу та хронічної ендотоксемії в сироватці крові та тканині гіпокампа, що дозволяло сформувати цілісне уявлення про патологічні зміни в гіпокампі. Також вивчались особливості впливу та доцільність використання композиції наночастинок золота, заліза і срібла для корекції змін, що виникли на фоні онкопроцесу товстої кишки. Також було висвітлено роль наночастинок в корекції метаболічних процесів та хронічної ендотоксемії, як факторів впливу на стан гіпокампа щурів в умовах індукованої неоплазії.

Виявлено, що будова гіпокампальної формації білих лабораторних щурів відповідає типовій структурі ссавців. В ньому виокремлюють зубчасту звивину, власне гіпокамп (*Cornu Ammonis*, або поля CA1, CA2, CA3) і субікулум. Гістологічна будова являє власне гіпокампа чітко виділяється кілька шарів: *alveus*, який містить в основному мієлінові аксони пірамідних нейронів; *stratum oriens*, де розташовані розгалужені базальні дендрити; пірамідний шар, в якому розташовані клітинні тіла пірамідних нейронів;

stratum radiatum, куди тягнуться нерозгалужені апікальні дендрити; і *stratum moleculare-lacunosum*, що складається з претермінальних і кінцевих гілок апікальних дендритів. Зубчаста звивина складається з щільного шару зернистих клітин, аксони яких закінчуються великими синапсами на пірамідних нейронах області СА3 гіпокампа. Мікросудинне русло гіпокампа інтактних тварин представлене гемокапілярами соматичного типу, що складаються з суцільного шару ендотеліоцитів. Базальна мембрана капілярів тонка, рівномірна, до неї щільно підходять відростки астроцитів. Просвіт судин вузький, присутні форменні елементи крові. Астроцити гіпокампа мають зірчасту морфологію за рахунок великої кількості тонких відростків. Мікрогліальні клітини мають тонкі слабо розгалужені відростки, що формують мережу та округле тіло з слабо видимим ядром [17, 42]. Гіпокамп кровопотачається за участі двох артеріальних систем – внутрішніх сонної та базилярної артерій. Від внутрішньої сонної артерії відгалужується середня мозкова артерія, що перфузує головку гіпокампа, а від базилярної – задня мозкова, зона кровопостачання якої в гіпокампі сягає полів гіпокампа, зубчастої звивини та енторинальної кори. Через розгалужену та дворівневу систему кровопостачання гіпокампа можна зробити висновок про високу метаболічну та функціональну активність органу і високу чутливість до гіпоксії [100].

Отримані дані щодо будови гіпокампа інтактних тварин корелюють з наявними дослідженнями інших авторів та будуть використані для порівняння отриманих результатів під час досліду, виступаючи контрольними значеннями [126, 159].

У процесі дослідження було виявлено, що під час тривалого уведення диметилгідразину тваринам протягом 30 тижнів експерименту виникали значні альтеративні та дегенеративні зміни гіпокампа та зубчастої звивини на світлооптичному та ультраструктурному рівні, що прогресивно поглиблювались з тривалістю уведення ДМГ. Виникали зміни в нейронах полів гіпокампа, зубчастої звивини, глибина яких корелювала зі ступенем

активації астро- та мікрогілії та наростанням рівнів маркерів окисного стресу та ендотоксемії. Патологічних змін зазнавали мікросудини гіпокампа. Схожі зміни морфології нейроцитів гіпокампа отримували автори на фоні розвитку гіпоксії, яка провокувала пікноз нейронів гіпокампу та підвищену експресію апоптотичних білків [121], інші автори підкреслюють роль гіпоксії у розвитку нейрозапалення [14]. Є публікації щодо вивчення гістологічних змін гіпокампа обох півкуль головного мозку щурів умов хронічної церебральної гіпоперфузії, які виявили збільшення кількості клітин гіпокампа з ознаками фрагментації ядра [82].

Перші 90 днів експерименту призвели до помірних структурно-морфологічних змін організації гіпокампу щурів порівняно з інтактними тваринами. Структурна організація полів гіпокампа та зубчастої звивини зберігалась, серед нейроцитів превалювали клітини з нормохромним забарвленням та збереженою морфологічною організацією. Зустрічались поодинокі гіпер- та гіпохромні нейроцити, що свідчило про наростання інтенсивності дегенеративних змін у органі на фоні канцерогенезу. Під кінець третього етапу експерименту з'явилися різко гіпер- та різко гіпохромні нейроцити, що демонструвало початок виснаження компенсаційних механізмів та розвиток нейродистрофії. Гіперхромні нейроцити з'являються через такі зміни в клітинах, як конденсація хроматину з подальшим пікнозом ядра, зменшення об'єму клітини за рахунок дегідратації цитоплазми. Це відповідь клітин гіпокампа на оксидативний стрес, який запускає механізми апоптозу, та на гіпоксію, що формується в умовах ушкодження мікроциркуляторного русла. В таких клітинах знижується синтетична активність у відповідь на ендотоксемію, але може бути відновлена після усунення ушкоджуючого агента. Нейроцити, які на світлооптичному рівні виглядають «світлими», зазнають набярку та вакуолізації цитоплазми, в них переважає еухроматин, що обумовлює їх гіперхромність. Такі зміни вважаються оборотними і викликані порушенням гематоенцефалічного бар'єра та ендотоксемічним стресом.

На перших трьох етапах експерименту виникали легкі та помірні зміни гемодинаміки гіпокампа у тварин у вигляді вираженої альтерації капілярів з нерівномірним кровонаповненням та місцями розширенням їх просвіту. До кінця третього місяця уведення ДМГ фіксували помірні ознаки стазу та сладжі еритроцитів у просвіті капілярів. Стінки судин ставали проникними, місцями стоншеними, що призводило до розвитку помірного периваскулярного набряку.

На 4 етапі канцерогенезу шляхом уведення ДМГ відбувалось помітне наростання як морфологічних змін, що проявлялось зменшенням кількості нормохромних нейроцитів в полях гіпокампа та збільшенням частки гіпо- та гіперхромних клітин, так і гемодинамічних розладів. У судинах венозний застій, стази та сладжі еритроцитів, збільшення периваскулярного та перицелюлярного набряку.

На 5-6-му етапах спостерігали виразні порушення пошарової структури гіпокампа та зубчастої звивини. У чисельній кількості переважали гіперхромні та різко гіперхромні клітини. Нейроцити полів гіпокампа мали ознаки деструкції. У гіпохромних нейроцитах відбувався тигроліз речовини Ніссля, тоді як у різко гіпохромних тигроліз був тотальним. Гіперхромні нейроцити характеризувались деформуванням каріолеми з інвагінаціями та підвищеною осміфільністю. У венулах і артеріолах відзначається десквамація ендотелію з оголенням базальної мембрани та нерівномірним звуженням просвіту. Найбільш виражені зміни виникали на 7 етапі досліду і проявлялись значним збільшенням кількості гіпо-, гіперхромних, різко гіпо- та різко гіперхромних нейроцитів над часткою нормохромних клітин. Капілярне русло гіпокампа зазнало значної деструкції, артеіоли деформовані, просвіт їх нерваномірний за рахунок вазодилатації та вазоконстрикції, венули різко розширені та деформовані, периваскулярний набряк виразний, через що місцями стінка судин спадається. Подібні зміни зазначені у публікаціях інших науковців [6, 27, 147] на фоні ендо- та екзогенної інтоксикації.

При проведенні мофрометричних досліджень гіпокампа щурів на фоні ДМГ-індукції раку товстої кишки було визначено ознаки альтеративних та дегенеративних змін, що корелювали з гістологічними змінами. На 1 етапі канцерогенезу кількісні зміни нейроцитів полів гіпокампа та зубчастої звивини були статистично недостовірні, але вже спостерігалось зниження загальної чисельності клітин та перебудова клітинного складу зі збільшенням частки гіпо- та гіперхромних нейроцитів. Середня площа ядра та цитоплазми, а також ЯЦС недостовірно зменшувались порівняно з контролем. ІА статистично достовірно зростав у полі СА2, а МСІН – у всіх відділах гіпокампа. На 2 етапі канцерогенезу відбувалось наростання дегенеративних змін у гіпокампі шляхом збільшення кількості гіпо- та гіперхромних нейроцитів та зменшення їх морфометричних параметрів. ІА статистично значимо збільшувався у СА2 та СА 3 полі, а МСІН продовжував статистично значимо наростати у всіх полях гіпокампа. Це свідчить про прогресування функціональних змін та морфологічного стресу нейроцитів. На 3 місяці в клітинній структурі гіпокампа з'являються різко гіпохромні та різко гіперхромні нейроцити, що свідчить про початок виснаження компенсаційних механізмів. На 4-6 етапі канцерогенезу мофрометричні зміни поступово прогресують у всіх відділах гіпокампа і корелюють з терміном досліджу. Наростають ознаки альтеративних та дегенеративних змін, посилюється морфологічний стрес клітин. 7 етап експерименту показує найбільш виражені дегенеративні зміни у мофрометричних показниках (рис. 5.1), у полі СА1 загальна кількість нейроцитів зменшилась у 1,40 раза за контроль, у полі СА2 – у 1,43 раза, у полі СА3 – у 1,56 раза ($p < 0,001$). При цьому кількість гіпохромних нейроцитів СА 1 поля зросла на 235,7 % порівняно з інтактною групою ($p < 0,001$), СА2 – на 272,2 %, СА3 – 183,3 % ($p < 0,001$). Гіперхромні нейроцити показували подібну тенденцію зі статистично достовірним збільшенням ($p < 0,001$) їх кількості в полях гіпокампа. У зубчастій звивині в цей час загальна кількість нейроцитів знизилась у 1,54 раза ($p < 0,001$), кількість

нормохромних – на 62,4 %, паралельно з цим зростала кількість гіпер- та гіпохромний нейроцитів у 3,36 та 6,78 раза відповідно ($p < 0,001$) (рис. 5.2).

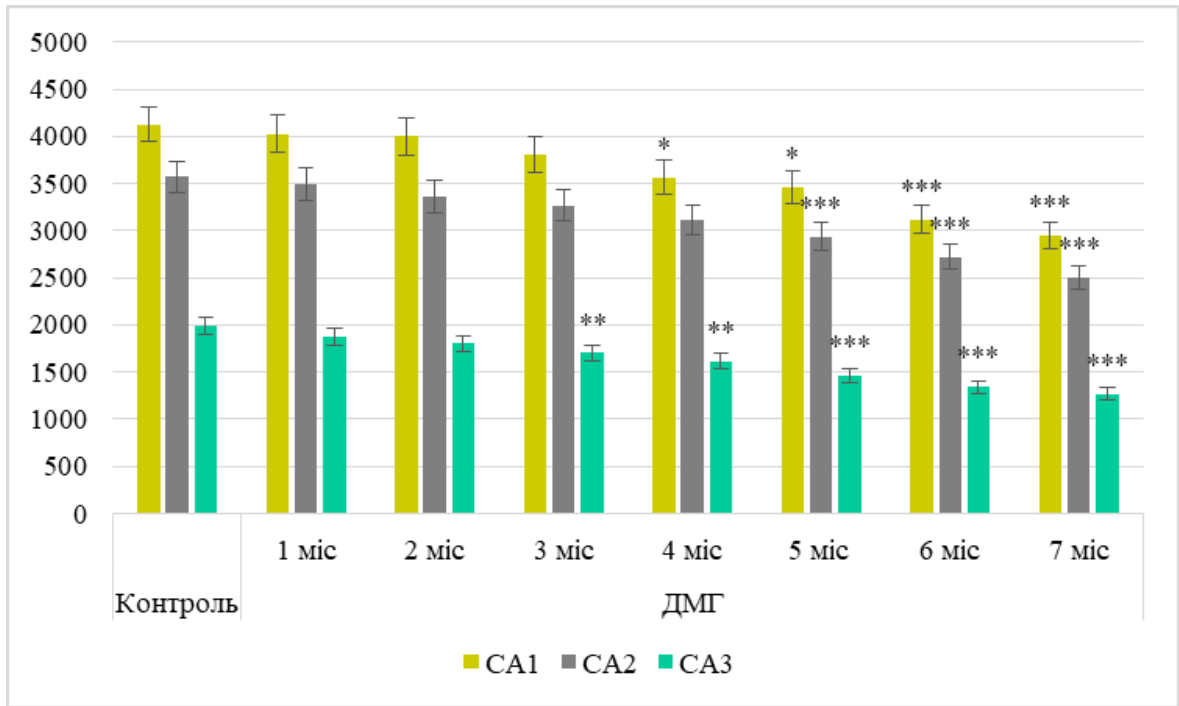


Рисунок 5.1 – Динаміка змін чисельної щільності нейроцитів у полях гіпокампа щурів при ДМГ-індукованому колоректальному канцерогенезі (M ± m)

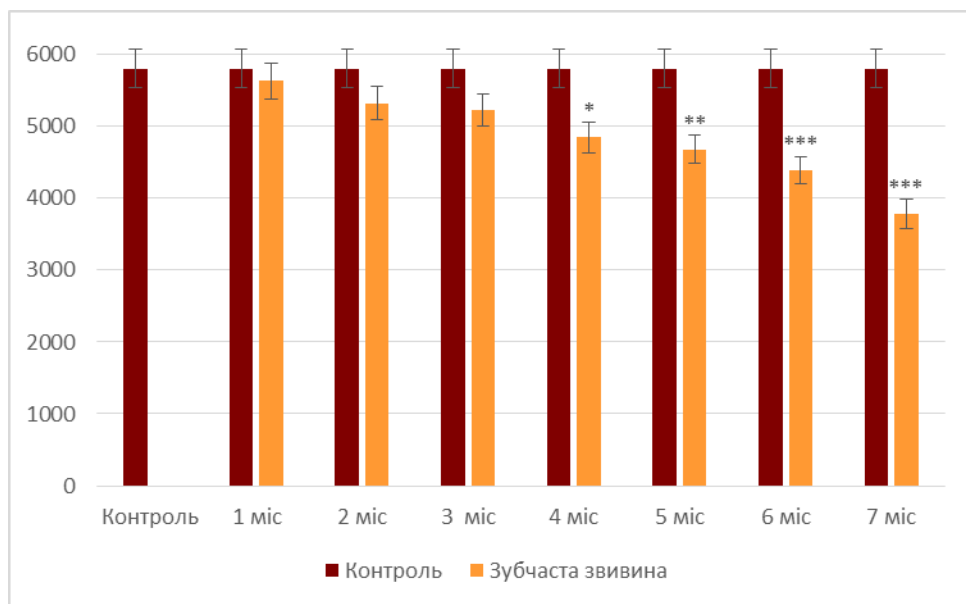


Рисунок 5.2 – Чисельна щільність нейроцитів та відсоткове співвідношення нейроцитів у зубчастій звивині гіпокампа щурів при ДМГ-індукованому колоректальному канцерогенезі

Досягли свого піку показники ІА та МСІН. У полі СА1 відбулось наростання індексу альтерації у 12,79 раза більше за контроль, у полі СА2 – у 12,59 раза, у полі СА3 – у 11,50 раза ($p < 0,001$). У зубчастій звивині індекс альтерації зростає у 7,10 раза більше за контроль. Показники ІА через 7 місяців досліду перевищують 1,0, що відповідає вираженим деструктивним змінам із переважанням патологічно змінених нейронів та свідчить про високий ступінь ушкодження нейроцитів гіпокампа. МСІН на останньому етапі досліду у полі СА1 зростав у 17,26 раза за інтактну групу ($p < 0,001$), у полі СА2 – у 16,19 раза ($p < 0,001$), у полі СА3 – у 14,49 раза більше за показник інтактної групи ($p < 0,001$), а зубчастій звивині – у 8,67 раза більше за контроль ($p < 0,001$), що свідчить про критичний рівень морфологічного стресу з ознаками нейродегенерації (рис. 5.3, 5.4).

При оцінці маркерів окисного стресу спостерігали наростання рівнів 8-ізопростанів до $(284,02 \pm 9,97)$ пг/мл у крові, і до $(213,91 \pm 9,45)$ пг/мл у тканинах гіпокампа. Це перевищувало контрольні показники в крові у 8,94 раза і у 7,51 раза в тканинах гіпокампа. Ряд науковців [31, 76, 111, 193] також підтверджують велику роль 8-ізопростанів як надійного маркера окислативного стресу. Маркери ендотоксемії (ЕП, СМП₁ та СМП₂) статистично достовірно зростали на останніх етапах канцерогенезу, що свідчило про прогресуючу ендогенну інтоксикацію організму, накопичення токсичних метаболітів та виснаження детоксикаційних систем.

На фоні розвитку ДМГ-індукованого раку товстої кишки в гіпокампулярній формації щурів, а саме в полях СА1, СА2 та СА3 та зубчастій звивині, відбулась кількісна та морфологічна перебудова гліальних клітин – мікролії та астроглії (рис. 5.5, 5.6).

Ультраматроскопічні зміни гліоцитів гіпокампа мали схожі альтеративно-дегенеративні зміни до нейроцитів протягом усіх етапів досліду. На перших 6 етапах досліду відбувалось наростання кількості мікрогліоцитів та астроцитів, що свідчило про розвиток нейрозапалення та активацію гліальних клітин.

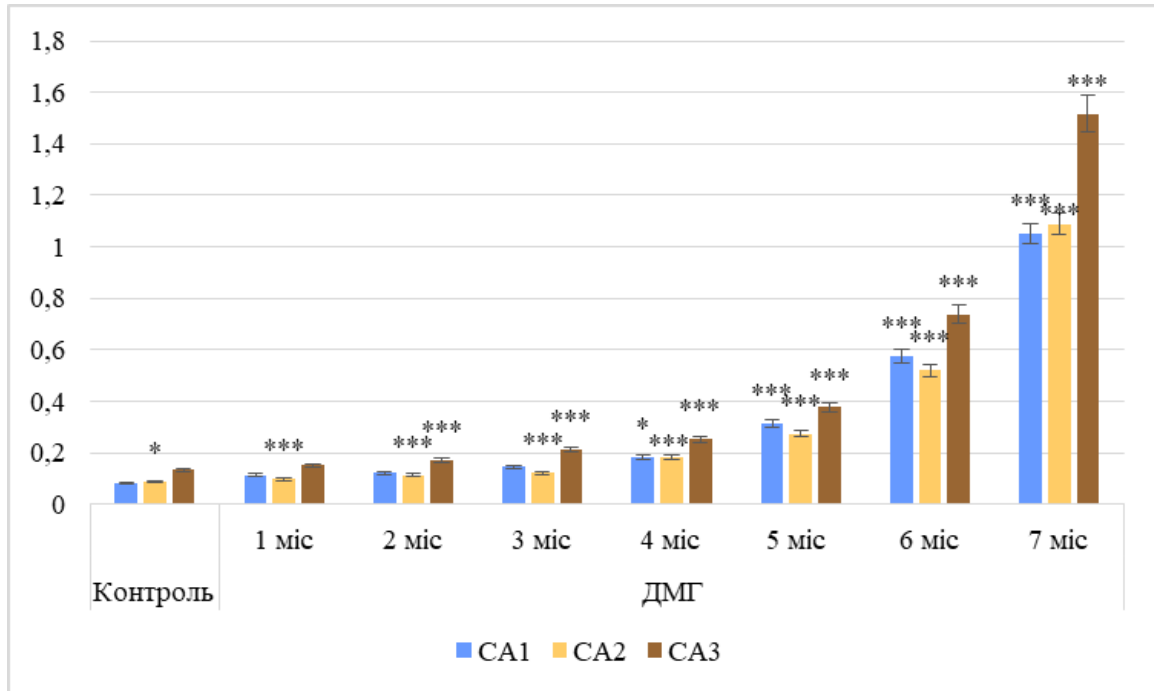


Рисунок 5.3 – Динаміка зміни індексу альтерації нейронів у полях гіпокампа щурів при ДМГ-індукованому колоректальному канцерогенезі

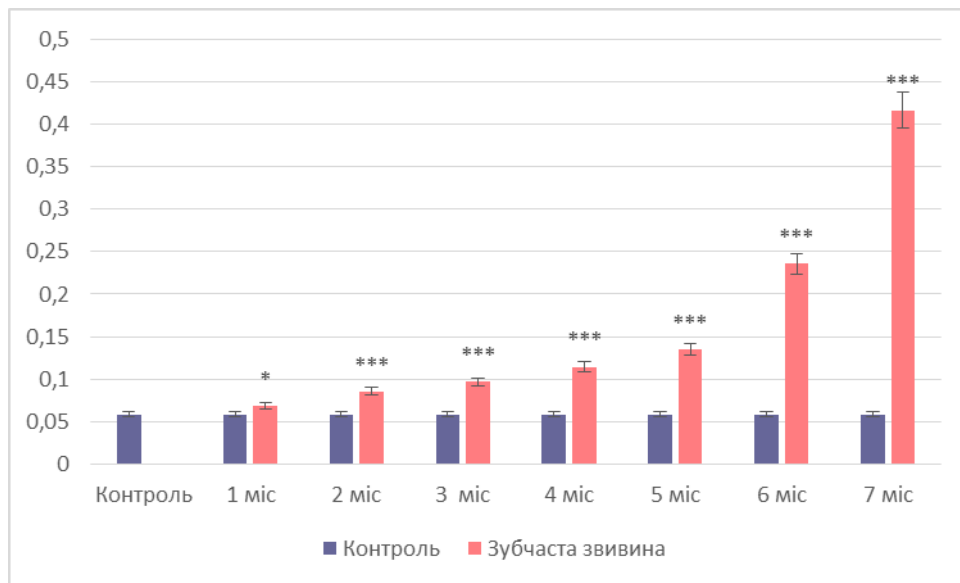


Рисунок 5.4 – Індекс альтерації нейронів у зубчастій звивині гіпокампа щурів при ДМГ-індукованому колоректальному канцерогенезі

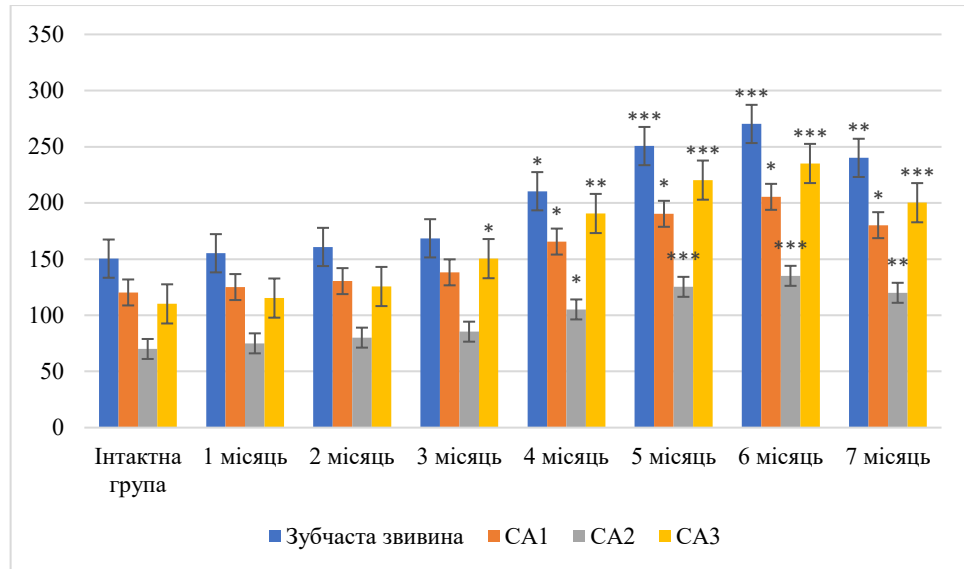


Рисунок 5.5 – Динаміка змін GFAP-позитивних астроцитів у полях гіпокампа та зубчастій звивині щурів при ДМГ-індукованому колоректальному канцерогенезі

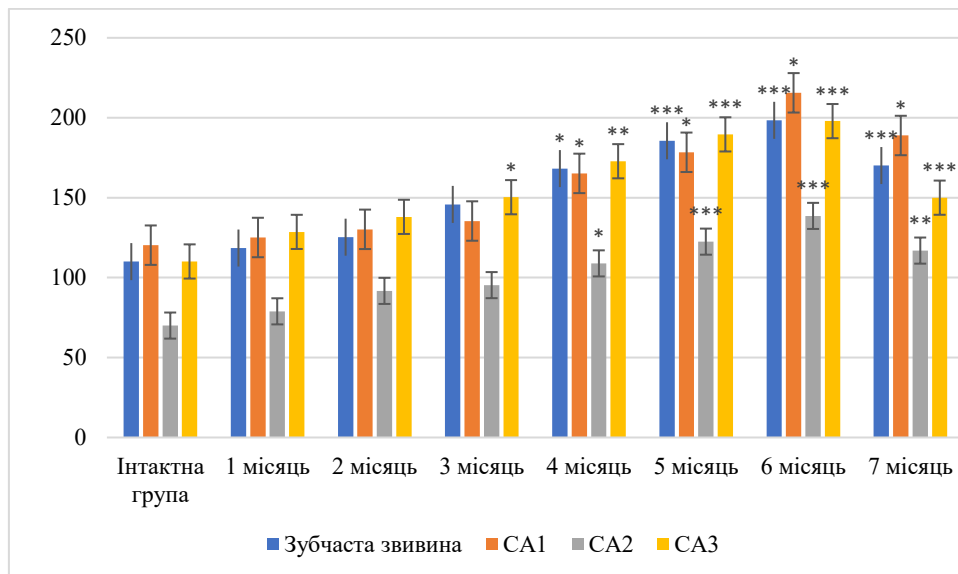


Рисунок 5.6 – Динаміка змін Iba-1 позитивних мікрогліоцитів у полях гіпокампа та зубчастій звивині щурів при ДМГ-індукованому колоректальному канцерогенезі

На 6 етапі експерименту відбулось максимальне збільшення Iba-1 позитивний мікрогліоцитів: у CA1 полі їх кількість збільшилась у 1,79 раза ($p < 0,001$), у CA2 полі – на 98 %, у CA3 полі – у 1,8 раза, а кількість

мікрогліоцитів зубчастої звивини зросла на 80,36 % $p < 0,001$). Кількість GFAP-позитивних астроцитів у полі CA1 зросла 1,71 раза, у CA2 полі – на 93 %, у CA3 полі – у 2,13 раза, а у зубчастій звивині на 79,7 % ($p < 0,001$) порівняно з контролем. Але на 7 етапі кількість клітин частково знизилась, що свідчило про виснаження механізмів тривалої адаптації гліоцитів гіпокампа та зубчастої звивини на фоні хронічного стресу. Схожі хвилеподібні зміни нейрогліальної реакції у гіпокампі та зубчастій виникають і при інших патологіях органів та систем і представлені у численних наукових роботах [18, 24, 68, 74, 102, 108, 149, 162, 180, 186].

Після уведення композиції нанометалів щурам зі змодельованою аденокарциномою товстої кишки диметилгідразинном відбулись позивні зміни на усіх досліджуваних рівнях. При світлооптичному вивченні полів гіпокампа та зубчастої звивини щурів з ДМГ, яким вводили коригуючу суміш наночастинок Au/Ag/Fe, знижувалась кількість гіпо- та гіпорхромних нейроцитів, зменшувалась виразність парацеолулярного набряку. Пр цьому зростала кількість клітин з нормальної хроматофілією та морфологією. Не відбувалось відновлення значень інтактної групи, але у порівнння зі щурами, що піддавались дії ДМГ, показники статистично достовірно покращувались. На ультраструктурному рівні спостерігали відновлення клітинних мембран, нормалізацію стану ендоплазматичної сітки та комплексу Гольджи, збільшення кількості рибосом і полісом, зменшення аутофагосом, відновлення структури крист мітохондрій та більшення кількості цих органел. Морфологія ядра характеризувалась переважанням еухроматину та чіткістю ядерної оболонки. При вивченні мікроциткуляторного русла у тварин з групи корекції виявляли зменшення набряку ендотеліоцитів, відновлення транкапілярного обміну.

При оцінці кількісного складу нейроцитів відзначали збільшення загальної кількості нейроцитів у всіх полях гіпокампа у 1,02–1,04 раза та у зубчастій звивині приріст складав 13,01 %. Змінювалось співвідношення клітинних популяцій, зростала частка нормохромних нейроцитів (57–62 % у

полях CA1–CA2 і 81,5% у зубчастій звивині; зменшувалась у 1,13–1,65 разів кількість гіпохромних, гіперхромних і різко змінених клітин. Зменшувалась кількість GFAP-позитивних астроцитів на 16,4–20,6% у полях гіпокампа та на 18,6 % у зубчастій звивині Іба-1-позитивних мікрогліоцитів мікрогліоцити на 12,9–15,8 % у полях та на 14,6 % у зубчастій звивині, знижувалась їх гіпертрофія та вираженість деструктивних змін. Індекс альтерації морфологічний стрес-індекс нейронів теж знижувався, що свідчить про зменшення ступеня ушкодження нейронів, але не досягав нормальних значень.

Після введення наночастинок відзначалося зниження рівня 8-ізопростанів у сироватці крові – на 22,5 %, у тканині гіпокампа – на 20,5 %, що вказує на зменшення ступеня інтенсивності перекисного окиснення та на певний антиоксидантний ефект наноконструкції. На фоні застосування наночастинок відбувалося зниження маркерів ендогенної інтоксикації (ЕІ, СМП1, СМП2), що вказує на зменшення токсичного навантаження та часткове відновлення детоксикаційних систем організму.

Визначені зміни можуть пояснити когнітивні порушення, що виникають у хворих на онкопатологію, оскільки гіпокамп має інтегративні функції психічної діяльності. Введення наноконструкції Au/Ag/Fe призводить до позитивних зрушень показників на різних рівнях, виразності окисного стресу та ендотоксемії, що має позитивні впливи на відновлення функціонування гіпокампа та зубчастої звивини тварин на фоні індукції кишкової неоплазії за використання ДМГ. Отримані результати можуть бути корисними при розробці комплексної корекції при лікувальному супроводі онкопроцесу.

ВИСНОВКИ

Дисертаційне дослідження містить теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального наукового завдання, суть якого полягала у встановленні структурно-функціональних змін гіпокампа та зубчастої звивини білих лабораторних щурів за умов змодельованої аденокарциноми товстої кишки N,N-диметилгідразином. Було доведено, що використання наноконпозиції металів Au/Ag/Fe знижувало альтеративні та дегенеративні зміни в тканині гіпокампа, ступінь нейрозапалення, номалізувало показники окисного стресу та знижувало прояви хронічної ендотоксемії у піддослідних тварин.

1. У піддослідних тварин у полях CA1, CA2 та CA3 гіпокампа і у зубчастій звивині на фоні індукції аденокарциноми товстої кишки *in situ* виникали альтеративні зміни на клітинному та субклітинному рівнях, виражені морфологічні зміни нейроцитів та мікроциркуляторного русла. Всі зміни характеризувались стадійністю згідно етапу дослідження та тривалості уведення диметилгідразину. Встановлено, що в умовах експериментально індукваного неопластичного процесу товстої кишки спостерігаються виражені деструктивні зміни нейроцитів і гемокапілярів гіпокампа та зубчастої звивини.

2. При вивченні стану нейроглії гіпокампа та зубчастої звивини на фоні індукції ДМГ-канцерогенезу відбувалась активація астроцитів та мікрогліоцитів, що свідчило про нейрозапалення у відповідь на прогресування неоплазії в кишці. Кількість Iba-1 позитивних мікрогліоцитів через 6 місяців канцерогенезу зубчастій звивині зростала у 1,80 раз, у полі CA1 – у 1,79 раз, у полі CA2 – у 1,98 раз, у полі CA3 – 1,80 раз ($p < 0,001$ для всіх описаних показників). Кількість GFAP-позитивних астроцитів у зубчастій звивині зростала у 1,79 раз порівняно з контролем, у CA1 полі – 1,71 раз, у CA2 полі – 1,93 раз, у CA3 полі – у 2,13 раз ($p < 0,001$ для всіх описаних показників). Змінювалась морфологія мікроглії, вона набувала амебоїдної морфології, що свідчило про посилення фагоцитарної активності та розвиток нейрозапалення.

Астроцити змінювали морфологію відростків, які ставали різко потовщені та вкорочені.

3. При вивченні параметрів вільнорадикального окиснення та ендотоксемії були визначені рівні 8-ізопростанів сироватки крові та тканини гіпокампа, а також еритроцитарний індекс інтоксикації та рівні низькомолекулярних та високомолекулярних фракцій середньомолекулярних пептидів. Тенденція змін маркерів окисного стресу та ендотоксемії корелювала з тривалістю канцерогенезу та глибиною гістологічних ультраструктурних змін нейроцитів та ступенем активації глії. На останньому етапі дослідження кількість 8-ізопростанів в крові зростала у 8,94 рази порівняно з інтактними тваринами ($p < 0,001$); у тканині гіпокампа – у 7,51 рази ($p < 0,001$). При визначенні вмісту СМП як показника зрушеного метаболізму в умовах неоплазії після 7-ми місяців ДМГ-індукції аденокарциноми рівень СМП₁ збільшився у 1,94 порівняно з контролем ($p < 0,001$), рівень СМП₂ у сироватці крові тварин виріс у 1,84 рази. ($p < 0,001$), $K_{СМП}$ у 1,33 рази більше за контрольне значення ($p < 0,001$).

4. Встановлено ефективність використання композиції наноматеріалів золота, срібла, заліза з метою зменшення проявів структурних змін гіпокампа білих лабораторних щурів. У тканині гіпокампа та зубчастої звивини частково відновлювався кількісний клітинний склад – знижувалась кількість гіпо- та гіпорхромних нейроцитів, при цьому зростала кількість клітин з нормальної хроматофілією. Кількість нормохромних нейроцитів зубчастої звивини зростала у 1,3 рази, СА1 поля – у 1,21 рази, СА2 поля – у 1,33 рази, СА3 поля – у 1,28 рази ($p < 0,001$ для всіх описаних показників). При цьому знижувалась кількість гіпо- та гіпорхромних нейроцитів: у зубчастій звивині у 1,31 та 1,17 рази відповідно, у полі СА1 – у 1,24 та 1,15 рази відповідно, у полі СА2 – у 1,23 та 1,65 рази відповідно та у полі СА3 – у 1,14 та 1,17 рази відповідно ($p < 0,001$ для всіх описаних показників). При обчисленні індексу альтерації та морфологічного стрес-індексу нейронів у зубчастій звивині ІА знизився у 1,83 рази, МСІН – у 1,96 рази; у полі СА 1 показник ІА був менше у 0,72 рази, а

МСІН – у 1,43 раза; у полі СА2 – ІА знижувався у 0,56 раза, а МСІН – у 1,83 раза; у полі СА3 ІА знизився у 0,69 раза, а МСІН – у 1,45 раза ($p < 0,001$ для всіх описаних показників). Значення ІА та МСІН після корекції не відповідали фізіологічним нормам, але значно покращувались порівняно з групою з індукованим канцерогенезом без корекції. При оцінці ультраструктурних змін нейроцитів гіпокампа та зубчастої звивини на фоні корекції наночастинками Au/Ag/Fe встановлено часткове відновлення субмікроскопічного стану нейроцитів, зменшується вираженість деструктивних змін, відновлюється цілісність плазмолем, нормалізується структура мітохондрій із зменшенням їх вакуолізації та фрагментації крист, знижується дилатація цистерн ендоплазматичної сітки, збільшується кількість рибосом і полісом, що свідчить про активацію білкового синтезу. Ядра клітин набувають більш чітких контурів із переважанням еухроматину, що вказує на підвищення метаболічної активності та відновлення функціонального стану нейроцитів. Покращувався стан мікроциркуляторного русла. Знижувалась інтенсивність периваскулярного набряку, стазу крові, відновлювався розмір просвіту капілярів та нормалізувався стан їх стінки. Спостерігалось покращення стану ендотеліоцитів, зменшення їх набряку, упорядкування органел, відновлення базальної мембрани та підвищення ефективності транскапілярного обміну, що свідчить про відновлення мікроциркуляторного русла гіпокампа.

5. Встановлено ефективність використання композиції наноматеріалів золота, срібла, заліза з метою зменшення виразності окисного стресу та ступеня хронічної ендотоксемії. При вимірюванні рівнів 8-ізопростанів крові щурів з індукованим канцерогенезом, яким водили коригуючу наноконпозицію, рівні їх статистично достовірно зменшувались на 22,5 %, а рівні у тканині гіпокампа знизились на 20,5 %. При оцінці маркерів ендотоксемії рівні СМП₁ були нижчі зі групу ДМГ у 1,62 раза, рівні СМП₂ – у 1,91 раза, а К_{СМП} знизився у 1,2 раза ($p < 0,001$ для всіх описаних показників).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Горальський ЛП, Хомич ВТ, Кононський ОІ. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патології. Житомир: Полісся; 2011. 288 с.
2. Козлова ЮВ, Козлов СВ, Маслак ГС, Нетроніна ОВ, Абраїмова ОЄ. Оцінка експресії MMP2 в структурах головного мозку щурів в динаміці посттравматичного періоду після впливу ударної повітряної хвилі. Перспективи та інновації науки. 2024;38(4):1293-1302. doi: 10.52058/2786-4952-2024-4(38)-1293-1303.
3. Колдунов ВВ, Козлова КС, Клопоцький ГА. Поведінкові порушення у тесті «Відкрите поле» самиць у гострому періоді вибухо-індукованої травми головного мозку. Перспективи та інновації науки. 2023;16(34):865-876. doi: 10.52058/2786-4952-2023-16(34)-865-876.
4. Мамай ІЮ. Морфологічні особливості гіпокампальної формації нащадків щурів після введення PGE₂ самки для стимуляції пологової діяльності. Вісник морської медицини. 2021;(3(92));101-104.
5. Світлицький АО, Беленічев ІФ, Ганчева ОВ, Грекова ТА. Патогенетичні зв'язки когнітивних порушень при артеріальній гіпертензії з анатомо-функціональними особливостями морфології та кровопостачання гіпокампа (огляд літератури). Pathologia. 2024;21(2):162-169. doi: 10.14739/2310-1237.2024.2.299090.
6. Ушакова ГО, Бабець ЯВ, Кириченко СВ. Молекулярні механізми розвитку енцефалопатії. Дніпро: ДНУ імені Олеса Гончара; 2017. 203 с.
7. Чеберніна І, Небесна З. Морфометричний аналіз нейронів полів CA1, CA2, CA3 гіпокампа щурів при ДМГ-індукованому колоректальному раку. Перспективи та інновації науки. 2026;2(60):2709-2719. doi: 10.52058/2786-4952-2026-2(60)-2709-2719
8. Чеберніна І, Небесний О, Щуровська М. Мікроскопічні зміни нейронів зубчастої звивини гіпокампа щурів в умовах ДМГ-індукованого

- канцерогенезу товстої кишки. В: Матеріали XXII Студентської наукової конференції з міжнародною участю Перший крок в науку – 2025; 2025 квітня 17-18; Вінниця. Вінниця; 2025. с. 280-281.
9. Чеберніна ІО, Небесна ЗМ, Гетманюк ІБ, Литвинюк СО, Андріішин ОП. Ультраструктурні зміни гіпокампа щурів в умовах Моделювання колоректального раку. В: Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини; 2025 жовтня 23-24; Полтава. Полтава; 2025. с. 402-404.
 10. Чеберніна ІО, Небесна ЗМ, Огінська НВ, Кульбіцька ВВ, Шутурма ОЯ. Зміни мікроциркуляторного русла гіпокампа в умовах індукованої аденокарциноми товстої кишки. В: Матеріали Дев'ятої Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю Теорія та практика сучасної морфології; 2025 листоп. 6-7; Дніпро. Дніпро; 2025. с. 187-188.
 11. 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: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020;20(4):157-162. doi: 10.31718/2077-1096.20.4.157.
 12. Abbott LC, Nigussie F. Adult neurogenesis in the mammalian dentate gyrus. *Anat Histol Embryol.* 2020;49(1):3-16. doi: 10.1111/ahc.12496.
 13. Abd-Ellatief RB, Mohamed HK, Kotb HI. Reactive astrogliosis in an experimental model of fibromyalgia: effect of dexmedetomidine. *Cells Tissues Organs.* 2018;205(2):105-119. doi: 10.1159/000488757.
 14. Althammer F, Roy RK, Kirchner MK, Campos-Lira E, Whitley KE, Davis S, et al. Angiotensin II-Mediated Neuroinflammation in the Hippocampus Contributes to Neuronal Deficits and Cognitive Impairment in Heart Failure Rats. *Hypertension.* 2023;80(6):1258-1273. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21070.146.

15. Althammer F, Krause EG, de Kloet AD, et al. Identification and three-dimensional reconstruction of oxytocin receptor expressing astrocytes in the rat and mouse brain. *STAR Protoc.* 2022;3(1):101160. doi:10.1016/j.xpro.2022.101160
16. Alves IS, Coutinho AMN, Vieira APF, Rocha BP, Passos UL, Gonçalves VT, et al. Imaging Aspects of the Hippocampus. *Radiographics.* 2022;42(3):822-840. doi: 10.1148/rg.210153
17. Andersen P, Morris R, Amaral D, Bliss T, O'Keefe J. Hippocampal formation. In: Andersen PM, Amaral D, Bliss T, O'Keefe J, editors. *The hippocampus book*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2007. Available from <https://scispace.com/pdf/the-hippocampus-book-4k6vdf3rsn.pdf>.
18. Ammothumkandy A, Cayce A, Shariq M, Bonaguidi MA. Astroglia's role in synchronized spontaneous neuronal activity: from physiology to pathology. *Front Cell Neurosci.* 2025;19:1544460. doi: 10.3389/fncel.2025.1544460
19. Anacker C, Hen R. Adult hippocampal neurogenesis and cognitive flexibility – linking memory and mood. *Nat Rev Neurosci.* 2017 Jun;18(6):335-346. doi: 10.1038/nrn.2017.45.
20. Anacker C, Luna VM, Stevens GS, Millette A, Shores R, Jimenez JC, Chen B, Hen R. Hippocampal neurogenesis confers stress resilience by inhibiting the ventral dentate gyrus. *Nature.* 2018 Jul;559(7712):98-102. doi: 10.1038/s41586-018-0262-4.
21. Anbari K, Ghanadi K. Colorectal Cancer: Risk Factors, Novel Approaches in Molecular Screening and Treatment. *Int J Mol Cell Med.* 2025;14(1):576-605. doi: 10.22088/IJMCM.BUMS.14.1.576
22. Andrade A, Bachmann M, Bobot M, Bruchfeld A, Fridolin I, Mani LY, Xu H; CONNECT Action (Cognitive Decline in Nephro-Neurology European Cooperative Target) collaborators. Cognitive impairment in chronic kidney disease: role of brain imaging, functional imaging, electroencephalography,

- cerebrospinal fluid biomarkers and sensors. *Nephrol Dial Transplant*. 2025;40(Supplement_2):ii18-ii27. doi: 10.1093/ndt/gfae256
23. Appiah CB, Aikins AO, Farmer GE, Cunningham JT. Brain nitric oxide and inflammation in chronic intermittent hypoxia: contributors to cognitive impairment and hypertension. *Brain Behav Immun Health*. 2025;48:101077. doi: 10.1016/j.bbih.2025.10107713.
 24. Augustin E, Vinasco-Sandoval T, Riquelme-Perez M, Plassard D, Gaudin M, Aurégan G, et al. Hippocampal Astrocyte Morphology Follows an Unexpected Trajectory With Age in a Transgenic Rodent Model of Tauopathy. *Glia*. 2025;73(7):1502-1519. doi: 10.1002/glia.70019
 25. Babur E, Altunkaya M, Tufan E, Süer C, Dursun N. Hyperthyroidism-Induced Upregulation of Neurodegeneration-Related Gene Expression in Metaplasticity-Induced Hippocampus. *Neuroendocrinology*. 2024;114(4):400-410. doi: 10.1159/000536045.
 26. Barichello T, Generoso JS, Collodel A, Petronilho F, Dal-Pizzol F. The blood-brain barrier dysfunction in sepsis. *Tissue Barriers*. 2021;9(1):1840912. doi: 10.1080/21688370.2020.1840912
 27. Basysta KI, et al. Neurochemical changes in the cortex and hippocampus of rats of different age under experimental hyperglycaemia in behavioral studies. *Bull Probl Biol Med*. 2021;3(161):356–359. doi: 10.29254/2077-4214-2021-3-161-356-359.148.
 28. Berezin AE, Berezina TA, Novikov EV, Berezin OO. Low levels of adropin are associated with acute kidney injury after decongestion in patients with acutely decompensated heart failure. *J Mol Cell Cardiol Plus*. 2025;12:100302. doi: 10.1016/j.jmccpl.2025.100302
 29. Berman RF, Matson MR, Bachman AM, Lin NH, Coyne S, Frelka A, Pearce RA, Messing A, Hagemann TL. GFAP mutation and astrocyte dysfunction lead to a neurodegenerative profile with impaired synaptic plasticity and cognitive deficits in a rat model of Alexander disease. *eNeuro*. 2025;12(3):ENEURO.0504-24.2025. doi: 10.1523/ENEURO.0504-24.2025.

30. Bondan EF, Cardoso CV, Martins MFM, Otton R. Memory impairments and increased GFAP expression in hippocampal astrocytes following hypercaloric diet in rats. *Arq Neuropsiquiatr.* 2019;77(9):601-608. doi: 10.1590/0004-282X20190091
31. Bowers I, Subedi B. Isoprostanes in Wastewater as Biomarkers of Oxidative Stress During COVID-19 Pandemic. *Chemosphere* 2021;271:129489. doi: 10.1016/j.chemosphere.2020.129489.
32. Cai G, Wang Y, Chen R, Xu S, Luo J, Sun Q, et al. Hypertension Status Moderated the Relationship between the Hippocampal Subregion of the Left GC-ML-DG and Cognitive Performance in Subjective Cognitive Decline. *Dis Markers.* 2022 Oct 15;2022:7938001. doi: 10.1155/2022/7938001.
33. Caldas M, Santos AC, Veiga F, Rebelo R, Reis RL, Correlo VM. Melanin nanoparticles as a promising tool for biomedical applications – a review. *Acta Biomater.* 2020;105:26-43. doi: 10.1016/j.actbio.2020.01.044.
34. Cantone AF, Burgaletto C, Di Benedetto G, Gaudio G, Giallongo C, Caltabiano R, et al. Rebalancing Immune Interactions within the Brain-Spleen Axis Mitigates Neuroinflammation in an Aging Mouse Model of Alzheimer's Disease. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2025;20(1):15. doi: 10.1007/s11481-025-10177-7
35. Casals E, Gusta MF, Bastus N, Rello J, Puntès V. Silver Nanoparticles and Antibiotics: A Promising Synergistic Approach to Multidrug-Resistant Infections. *Microorganisms.* 2025;13(4):952. doi: 10.3390/microorganisms13040952
36. Çelik K, Bilim P, Garip G, Durmaz B, Yildirim Sözmen E, Baka M. Acute hypoxia exposure following prenatal stress impairs hippocampus and novelty-seeking behavior in adolescent rats. *Int J Dev Neurosci.* 2022;82(1):85-95. doi: 10.1002/jdn.10162.
37. Cembrowski MS, Spruston N. Heterogeneity within classical cell types is the rule: lessons from hippocampal pyramidal neurons. *Nat Rev Neurosci.* 2019;20:193-204.

38. Cembrowski MS, Wang L, Lemire AL, Copeland M, DiLisio SF, Clements J, Spruston N. The subiculum is a patchwork of discrete subregions. *Elife*. 2018;7:e37701. doi: 10.7554/eLife.37701.
39. Chaigneau T, Dorothée G, Krantic S. Subtle Alterations in Hippocampal Neuronal Activity Coincide With Early Sex-Specific Differences in Amyloidosis and Microglia in a Pre-Symptomatic Mouse Model of Alzheimer-Like Pathology. *Glia*. 2025;73(8):1727-1745. doi: 10.1002/glia.70029.
40. Chaikovska VR, Pershyn MU. The effect of alcohol on brain structures involved in the formation of addiction. *Rep Vinnytsia Natl Med Univ*. 2024;28(3):540-544. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2024-28(3)-27/
41. Charvet CJ, Finlay BL. Comparing adult hippocampal neurogenesis across species: translating time to predict the tempo in humans. *Front Neurosci*. 2018;12:706. doi: 10.3389/fnins.2018.00706.
42. Chauhan P, Jethwa K, Rathawa A, et al. The Anatomy of the Hippocampus. In: Pluta R, editor. *Cerebral Ischemia* [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2021 Nov 6. Chapter 2. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK575732/> doi: 10.36255/exonpublications.cerebralischemia.2021.hippocampus
43. Chebernina I, Nebesna Z, Ohinska N, Hetmaniuk I, Kulbitska V. Histological changes in the dentate gyrus of the hippocampus in rats with induced colon adenocarcinoma and after correction with nanomaterials. *Rep Morphol*. 2025;31(3):47-52. doi: 10.31393/morphology-journal-2025-31(3)-06
44. Chebernina I, Nebesna Z. Submicroscopic changes in hippocampal neurocytes of rats with induced colon adenocarcinoma under conditions of nanomaterial correction. *Шпитальна хірургія. Журнал імені ЛЯ Ковальчука*. 2026;(1):148-153. doi: 10.11603/2414-4533.2026.1.16100
45. Chebernina I, Nebesna Z. Ultrastructural changes of hippocampal hemocapillaries in rats with induced colorectal cancer and under correction

- with nanomaterials. *Bull Probl Biol Med.* 2026;1(1):460-467. doi: 29254/2077-4214-2026-1-180-460-467
46. Chen J, Zhang D, Zhang J, Wang Y. Pathological changes in the brain after peripheral burns. *Burns Trauma.* 2023;11:tkac061. doi: 10.1093/burnst/tkac061
47. Chen TY, Huang WY, Liu KH, Lin S, Wu HM. Circulating endotoxin is correlated with fatty acid binding protein 2 and leukocyte nuclear factor- κ B activation in menopausal women. *Sci Rep.* 2025;15(1):38693. doi: 10.1038/s41598-025-22447-8
48. Chen Y, Feng X. Gold nanoparticles for skin drug delivery. *Int J Pharm.* 2022;625:122122. doi: 10.1016/j.ijpharm.2022.122122.
49. Chiang TI, Hung YY, Wu MK, Huang YL, Kang HY. TNIP2 mediates GR β -promoted inflammation and is associated with severity of major depressive disorder. *Brain Behav Immun.* 2021;95:454-461. doi: 10.1016/j.bbi.2021.04.021141.
50. Dadfar SM, Roemhild K, Drude NI, von Stillfried S, Knüchel R, Kiessling F, Lammers T. Iron oxide nanoparticles: Diagnostic, therapeutic and theranostic applications. *Adv Drug Deliv Rev.* 2019;138:302-325. doi: 10.1016/j.addr.2019.01.005.
51. de Almeida Miranda D, de Sousa AA, Dos Reis RR, Dos Santos ZA, Diniz JAP, da Costa Vasconcelos PF, et al. Layer-Specific Astrocyte Morphological Responses in the CA3 Hippocampus Region During Piry Virus-Induced Encephalitis. *Hippocampus.* 2026;36(2):e70085. doi: 10.1002/hipo.70085.
52. Deng H, Zhang Y, Yu H. Nanoparticles considered as mixtures for toxicological research. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev.* 2018;36(1):1-20. doi: 10.1080/10590501.2018.1418792.
53. Dhamre R, Sawrav S, Adarkar S, Sakaria R, J Bhatia S. Psychiatric comorbidities in patients with inflammatory bowel disease. *Indian J Gastroenterol.* 2018;37:307.

54. Dheyab MA, Aziz AA, Khaniabadi PM, Jameel MS, Oladzadabbasabadi N, Rahman AA, Braim FS, Mehrdel B. Gold nanoparticles-based photothermal therapy for breast cancer. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2023;42:103312. doi: 10.1016/j.pdpdt.2023.103312.
55. Di Stefano A. Nanotechnology in Targeted Drug Delivery. *Int J Mol Sci.* 2023;24(9):8194. doi: 10.3390/ijms24098194.
56. Dilliard SA, Cheng Q, Siegwart DJ. On the mechanism of tissue-specific mRNA delivery by selective organ targeting nanoparticles. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021;118(52):e2109256118. doi: 10.1073/pnas.2109256118
57. Disouky A, Sanborn MA, Sabitha KR, Mostafa MM, Ayala IA, Bennett DA, et al. Human hippocampal neurogenesis in adulthood, ageing and Alzheimer's disease. *Nature.* 2026:10.1038/s41586-026-10169-4. doi: 10.1038/s41586-026-10169-4.
58. Dong TN, Clem RL. Discrete Circuits of the Ventral Hippocampus in Threat-Based Learning and Memory. *Hippocampus.* 2026;36(1):e70059. doi: 10.1002/hipo.70059.
59. Dubek J, kocic J, Sheard E, Rovet J. Hippocampal abnormalities in youth with alcohol-related neurodevelopmental disorder. *J Int Neuropsychol Soc.* 2014;20(2):181-191. doi: 10.1017/S1355617713001343.
60. Duchene B, Caffry S, Kaminsky DA, Que LG, Poynter ME, Dixon AE. Functional significance of 8-isoprostanes in sinonasal disease and asthma. *Respir Med.* 2021;185:106506. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106506.
61. Eilers A, Witt S, Walter J. Aptamer-Modified Nanoparticles in Medical Applications. *Adv Biochem Eng Biotechnol.* 2020;174:161-193. doi: 10.1007/10_2020_124.
62. Elcombe EL, Lagopoulos J, Duffy SL, Lewis SJ, Norrie L, Hickie IB, Naismith SL. Hippocampal volume in older adults at risk of cognitive decline: the role of sleep, vascular risk, and depression. *J Alzheimers Dis.* 2015;44(4):1279-1290. doi: 10.3233/JAD-142016.

63. Epel B, Viswakarma N, Hameed S, Freidin MM, Abrams CK, Kotecha M. Assessment of blood-brain barrier leakage and brain oxygenation in Connexin-32 knockout mice with systemic neuroinflammation using pulse electron paramagnetic resonance imaging techniques. *Magn Reson Med.* 2024;91(6):2519-2531. doi: 10.1002/mrm.29994
64. Eslimi Esfahani D, Zarrindast MR. Cholestasis and behavioral disorders. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2021;14(2):95-107.
65. Fares J, Bou Diab Z, Nabha S, Fares Y. Neurogenesis in the adult hippocampus: history, regulation, and prospective roles. *Int J Neurosci.* 2019;129(6):598-611. doi: 10.1080/00207454.2018.1545771.
66. Fathi Karkan S, Mohammadhosseini M, Panahi Y, Milani M, Zarghami N, Akbarzadeh A, Abasi E, Hosseini A, Davaran S. Magnetic nanoparticles in cancer diagnosis and treatment: a review. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2017;45(1):1-5. doi: 10.3109/21691401.2016.1153483.
67. Feng R, Rolls ET, Cheng W, Feng J. Hypertension is associated with reduced hippocampal connectivity and impaired memory. *EBioMedicine.* 2020;61:103082. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.103082.
68. Ferrari-Souza JP, Povala G, Rahmouni N, Bellaver B, Ferreira PCL, De Bastiani MA, et al. Microglia modulate A β -dependent astrocyte reactivity in Alzheimer's disease. *Nat Neurosci.* 2026;29(1):81-87. doi: 10.1038/s41593-025-02103-0.
69. Fixemer S, Miranda de la Maza M, Hammer GP, Jeannelle F, Schreiner S, Gérardy JJ, et al. Microglia aggregates define distinct immune and neurodegenerative niches in Alzheimer's disease hippocampus. *Acta Neuropathol.* 2025;149(1):19. doi: 10.1007/s00401-025-02857-8.
70. Fixemer S, Ameli C, Hammer G, et al. Microglia phenotypes are associated with subregional patterns of concomitant tau, amyloid- β and α -synuclein pathologies in the hippocampus of patients with Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Acta Neuropathol Commun.* 2022;10(1):36. doi:10.1186/s40478-022-01342-7

71. Fotuhi M, Do D, Jack C. Modifiable factors that alter the size of the hippocampus with ageing. *Nat Rev Neurol*. 2012;8(4):189-202. doi: 10.1038/nrneurol.2012.27.
72. Friend LN, Williamson RC, Merrill CB, Newton ST, Christensen MT, Petersen J, Wu B, Ostlund I, Edwards JG. Hippocampal Stratum Oriens Somatostatin-Positive Cells Undergo CB1-Dependent Long-Term Potentiation and Express Endocannabinoid Biosynthetic Enzymes. *Molecules*. 2019; 24(7):1306. doi: 10.3390/molecules24071306.
73. Fröhlich F. 2016. Chapter 8, Microcircuits of the hippocampus. *Network neuroscience*. 1st Edition. San Diego, CA: Academic Press. p. 97-108.
74. Gampierakis IA, Koutmani Y, Semitekolou M, et al. Hippocampal neural stem cells and microglia response to experimental inflammatory bowel disease (IBD) [published correction appears in *Mol Psychiatry*. 2020 Sep 1;:]. *Mol Psychiatry*. 2021;26(4):1248-1263. doi: 10.1038/s41380-020-0651-6.
75. Ge X, Shi Y, Li J, Zhang Z, Lin X, Zhan J, et al. Development of the human fetal hippocampal formation during early second trimester. *Neuroimage*. 2015;119:33-43. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.06.055.
76. Geraci G, Sorce A, Zanolli L, et al. Relationship Between 8-iso-prostaglandin- $F_{2\alpha}$ and Predicted 10-Year Cardiovascular Risk in Hypertensive Patients. *Life (Basel)*. 2025;15(3):401. doi: 10.3390/life15030401.
77. Giuli L, Maestri M, Santopaolo F, Pompili M, Ponziani FR. Gut Microbiota and Neuroinflammation in Acute Liver Failure and Chronic Liver Disease. *Metabolites*. 2023;13(6):772. doi: 10.3390/metabo13060772.
78. Goyal A, Rao S, Saha A, Sugur H, Poulouse R, Shirke O, et al. Role of astrocytic and microglial phenotype in the biology of hippocampal sclerosis. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2025;51(5):e70044. doi: 10.1111/nan.70044.197.
79. Grimaldi AM, Incoronato M, Salvatore M, Soricelli A. Nanoparticle-based strategies for cancer immunotherapy and immunodiagnostics. *Nanomedicine*. 2017; 12(19): 2349-2365. doi: 10.2217/nnm-2017-0208.

80. Hamilton GF, Bucko PJ, Miller DS, DeAngelis RS, Krebs CP, Rhodes JS. Behavioral deficits induced by third-trimester equivalent alcohol exposure in male C57BL/6J mice are not associated with reduced adult hippocampal neurogenesis but are still rescued with voluntary exercise. *Behav Brain Res.* 2016;314:96-105. doi: 10.1016/j.bbr.2016.07.052.
81. Hannula DE, Duff MC, editors. *The hippocampus: from cells to systems.* Cham: Springer International Publishing; 2017. doi: 10.1007/978-3-319-50406-3.
82. Harmatina OY, Rozova KV, Portnychenko AH. Histological changes in the hippocampus of both cerebral hemispheres of Wistar and SHR rats under experimental chronic cerebral hypoperfusion. *Pathologia.* 2020;(3):378-383. doi: 10.14739/2310-1237.2020.3.221868.
83. He H, He H, Mo L, You Z, Zhang J. Priming of microglia with dysfunctional gut microbiota impairs hippocampal neurogenesis and fosters stress vulnerability of mice. *Brain Behav Immun.* 2024;115:280-294. doi: 10.1016/j.bbi.2023.10.031.
84. He H, He H, Mo L, Yuan Q, Xiao C, Ma Q, Yi S, Zhou T, You Z, Zhang J. Gut microbiota regulate stress resistance by influencing microglia-neuron interactions in the hippocampus. *Brain Behav Immun Health.* 2024;36:100729. doi: 10.1016/j.bbih.2024.100729.
85. He XF, Li LL, Xian WB, et al. Chronic colitis exacerbates NLRP3-dependent neuroinflammation and cognitive impairment in middle-aged brain [published correction appears in *J Neuroinflammation.* 2022;19(1):18]. *J Neuroinflammation.* 2021;18(1):153. doi: 10.1186/s12974-021-02199-8.
86. Hegde M, Naliyadhara N, Unnikrishnan J, Alqahtani MS, Abbas M, Girisa S, Sethi G, Kunnumakkara AB. Nanoparticles in the diagnosis and treatment of cancer metastases: Current and future perspectives. *Cancer Lett.* 2023;556:216066. doi: 10.1016/j.canlet.2023.216066.

87. 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.
88. Hunt DL, Linaro D, Si B, Romani S, Spruston N. A novel pyramidal cell type promotes sharp-wave synchronization in the hippocampus. *Nat Neurosci*. 2018;21(7):985-995. doi: 10.1038/s41593-018-0172-7.
89. Ibeanu GC, Rowaiye AB, Okoli JC, Eze DU. Microbiome Differences in Colorectal Cancer Patients and Healthy Individuals: Implications for Vaccine Antigen Discovery. *Immunotargets Ther*. 2024;13:749-774. doi: 10.2147/ITT.S486731
90. Imanbayev NM, Koyshybaev AK, Kereyeva NM, Aitmagambetova MA, Zharylgapov AB. Colorectal cancer and its microenvironment: a brief review. *Med J Islam Repub Iran*. 2024;38:108. doi: 10.47176/mjiri.38.108.
91. Insausti R, Muñoz-López M, Insausti AM. The CA2 hippocampal subfield in humans: A review. *Hippocampus*. 2023;33(6):712-729. doi:10.1002/hipo.23547
92. Jain M, Khadilkar N, De Sousa A. Burn-related factors affecting anxiety, depression and self-esteem in burn patients: an exploratory study. *Ann Burns Fire Disasters*. 2017;30(1):30-34.
93. Jian E, Wang M, Zhang Z, Heng Y, Zhang C, Chen Q, et al. The metabolic endotoxemia and gut microbiota: research trajectories and hot trends across the centuries (1999-2024). *Front Microbiol*. 2025;16:1634803. doi: 10.3389/fmicb.2025.1634803
94. Jiang T, Li Y, Liu H, Sun Y, Zhang H, Zhang Q, et al. Blood-brain barrier disruption and neuroinflammation in the hippocampus of a cardiac arrest porcine model: Single-cell RNA sequencing analysis. *Neural Regen Res*. 2026;21(2):742-755. doi: 10.4103/NRR.NRR-D-24-01269.
95. Jin W, Qin H, Zhang K, Chen X. Spatial Navigation. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1284:63-90. doi: 10.1007/978-981-15-7086-5_7.

96. Jindal M, Nagpal M, Singh M, Aggarwal G, Dhingra GA. Gold Nanoparticles-Boon in Cancer Theranostics. *Curr Pharm Des.* 2020;26(40):5134-5151. doi: 10.2174/1381612826666200701151403. PMID: 32611300.
97. John T, Zhou Y, Aljishi A, Rieck B, Turk-Browne NB, Damisah EC. Learning of visual sequences by neurons in the human hippocampus. Preprint. *bioRxiv.* 2026;2025.03.04.641300. doi: 10.1101/2025.03.04.641300.
98. Kandasamy G, Maity D. Multifunctional theranostic nanoparticles for biomedical cancer treatments – A comprehensive review. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2021;127:112199. doi: 10.1016/j.msec.2021.112199.
99. Karat BG, Genc S, Raven EP, Palombo M, Khan AR, Jones DK. Microstructural variation of hippocampal substructures across childhood and adolescence quantified with high-gradient diffusion MRI. *Commun Biol.* 2026;9:416. doi: 10.1038/s42003-026-09622-x.
100. Kim T, Rasero J, Marsland AL, Scudder MR, Ibrahim TS, Gianaros PJ. Hippocampal vascular supply and its mediating role in systemic physiological influences on hippocampal volume. *Front Aging Neurosci.* 2025;17:1590242. doi: 10.3389/fnagi.2025.1590242.
101. Kim YG, Lee Y, Lee N, Soh M, Kim D, Hyeon T. Ceria-Based Therapeutic Antioxidants for Biomedical Applications. *Adv Mater.* 2024;36(10):e2210819. doi: 10.1002/adma.202210819.
102. Klein B, Mrowetz H, Thalhamer J, Scheiblhofer S, Weiss R, Aigner L. Allergy enhances neurogenesis and modulates microglial activation in the hippocampus. *Front Cell Neurosci.* 2016;10:169.
103. Koromilas C, Liapi C, Schulpis KH, Kalafatakis K, Zarros A, Tsakiris S. Structural and functional alterations in the hippocampus due to hypothyroidism. *Metab Brain Dis.* 2010;25(3):339-54. doi: 10.1007/s11011-010-9208-8.
104. Kostiuchenko VV, et al. Analysis of the incidence rate of colorectal cancer among residents of the Sumy region. *Eastern Ukrainian Medical Journal.* 2020;8(4):407-423. doi: 10.21272/eumj.2020;8(4):407-423.

105. 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.
106. Kozlova YuV, Kozlov SV. Primary changes of the rat hippocampus after exposure to an air blast wave. *Pathologia.* 2025;22(3):233-238. doi: 10.14739/2310-1237.2025.3.340915
107. Krstic B, Selakovic D, Jovicic N, et al. Complex Hippocampal Response to Thermal Skin Injury and Protocols with Hyperbaric Oxygen Therapy and *Filipendula ulmaria* Extract in Rats. *Int J Mol Sci.* 2024;25(5):3033. doi: 10.3390/ijms25053033.
108. Kwak D, Park JH, Kim YH, Yoo HI. Decoding hippocampal subfield and glial responses in ischemia using single-cell transcriptomics. *J Transl Med.* 2025 Jun 17;23(1):671. doi: 10.1186/s12967-025-06738-2.
109. 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.
110. Lee MH, Sin S, Lee S, Wagshul ME, Zimmerman ME, Arens R. Cortical thickness and hippocampal volume in adolescent children with obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2023;46(3):zsac201. doi: 10.1093/sleep/zsac201.
111. Levels of 8-isoprostane and advanced oxidation protein products in relation to sperm count and motility. *Iraqi Natl J Med.* 2026;8(1):12-18. doi: 10.37319/iqnjm.8.1.3.
112. Li J, Wu T, Li S, Chen X, Deng Z, Huang Y. Nanoparticles for cancer therapy: a review of influencing factors and evaluation methods for biosafety. *Clin Transl Oncol.* 2023;25(7):2043-2055. doi: 10.1007/s12094-023-03117-5.
113. Li Q, Geng S, Luo H, Wang W, Mo YQ, Luo Q, et al. Signaling pathways involved in colorectal cancer: pathogenesis and targeted therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2024;9(1):266. doi: 10.1038/s41392-024-01953-7.

114. Li X, Han Z, Wang T, Ma C, Li H, Lei H, et al. Cerium oxide nanoparticles with antioxidative neurorestoration for ischemic stroke. *Biomaterials*. 2022;291:121904. doi: 10.1016/j.biomaterials.2022.121904.
115. Liśkiewicz AD, Liśkiewicz D, Marczak Ł, Przybyła M, Grabowska K, Student S, et al. Obesity-associated deterioration of the hippocampus is partially restored after weight loss. *Brain Behav Immun*. 2021;96:212-226. doi: 10.1016/j.bbi.2021.05.030.
116. Liu C, Zhang N, Zhang R, Jin L, Petridis AK, Loers G, et al. Cuprizone-Induced Demyelination in Mouse Hippocampus Is Alleviated by Ketogenic Diet. *J Agric Food Chem*. 2020;68(40):11215-11228. doi: 10.1021/acs.jafc.0c04604.
117. Liu D, Zhu M, Zhang Y, Diao Y. Crossing the blood-brain barrier with AAV vectors. *Metab Brain Dis*. 2021 Jan;36(1):45-52. doi: 10.1007/s11011-020-00630-2.
118. Liu Q, Sun YM, Huang H, Chen C, Wan J, Ma LH, et al. Sirtuin 3 protects against anesthesia/surgery-induced cognitive decline in aged mice by suppressing hippocampal neuroinflammation. *J Neuroinflammation*. 2021;18(1):41. doi: 10.1186/s12974-021-02089-z.
119. Liu Q, Zhou CR, Wang HB, Liu YP, Dong W, Wan J, et al. Increased reactive astrocytes in hippocampal CA1 region mediated by decreased CXCR7 is involved in postoperative cognitive dysfunction in aged mice. *Cell Biol Toxicol*. 2025;41(1):133. doi: 10.1007/s10565-025-10083-x.
120. Liu Y, Yang G, Jin S, Xu L, Zhao CX. Development of High-Drug-Loading Nanoparticles. *Chempluschem*. 2020;85(9):2143-2157. doi: 10.1002/cplu.202000496.
121. Lu G, Rili G, Shuang M. Impact of hypoxia on the hippocampus: A review. *Medicine (Baltimore)*. 2025;104(12):e41479. doi: 10.1097/MD.00000000000041479.

122. Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. *N Engl J Med.* 2016; 375(24):2369-2379. doi: 10.1056/NEJMra1600266.
123. Lysyanyi NI. Double role of microglia in pathogenesis of multiple sclerosis. *Ukr Neurol J.* 2018;(3-4):5-10. doi: 10.30978/unj2018-3-5.
124. Macey PM. Damage to the hippocampus in obstructive sleep apnea: a link no longer missing. *Sleep.* 2019;42(1):zsy266. doi: 10.1093/sleep/zsy266.
125. 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.
126. Mazher KM, Hassan RM. Histological, histochemical, and immunohistochemical studies of hippocampus in male New Zealand rabbits. *Anat Rec (Hoboken).* 2021;304(2):393-399. doi: 10.1002/ar.24418.
127. Meera S, Sarangarajan R, Rajkumar K. 8-Isoprostane: A salivary oxidative stress biomarker for oral submucous fibrosis and oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2020;24(2):279-284. doi: 10.4103/jomfp.JOMFP_235_19.
128. Meron Asher S, Goshen I. Astrocytes as Active Participants in Memory. *J Neurochem.* 2025;169(10):e70258. doi: 10.1111/jnc.70258.
129. Min SH, Lei W, Jun CJ, Yan ZS, Guang YX, Tong Z, et al. Design strategy and research progress of multifunctional nanoparticles in lung cancer therapy. *Expert Opin Investig Drugs.* 2023;32(8):723-739. doi: 10.1080/13543784.2023.2254683.
130. Miranda D, de Sousa A, Reis R, Santos Z, Diniz JA, Vasconcelos P, et al. Layer-specific astrocyte morphological responses in the CA3 hippocampus region during Piry virus-induced encephalitis. *Hippocampus.* 2026; 36(2):e70085. doi:10.1002/hipo.70085.
131. Morgan E, Arnold M, Gini A, Lorenzoni V, Cabasag CJ, Laversanne M, et al. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality

- estimates from GLOBOCAN. *Gut*. 2023;72(2):338-344. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327736.
132. Muñiz Pedrogo DA, Sears CL, Melia JMP. Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease: A Review of the Role of Gut Microbiota and Bacterial Biofilms in Disease Pathogenesis. *J Crohns Colitis*. 2024;18(10):1713-1725. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjae061.
 133. Nadel L. The hippocampal formation and action at a distance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(51):e2119670118. doi: 10.1073/pnas.2119670118.
 134. Nahmias Blank D, Maimon O, Hermano E, Draï E, Chen O, Popovtzer A, et al. Unraveling the Role of Metabolic Endotoxemia in Accelerating Breast Tumor Progression. *Biomedicines*. 2025;13(8):1868. doi: 10.3390/biomedicines13081868.
 135. Najahi-Missaoui W, Arnold RD, Cummings BS. Safe Nanoparticles: Are We There Yet? *Int J Mol Sci*. 2020;22(1):385. doi: 10.3390/ijms22010385.
 136. Nasirmoghadas P, Mousakhani A, Behzad F, Beheshtkhoo N, Hassanzadeh A, Nikoo M, et al. Nanoparticles in cancer immunotherapies: An innovative strategy. *Biotechnol Prog*. 2021;37(2):e3070. doi: 10.1002/btpr.3070.
 137. Nick H, Fenik P, Zhu Y, Veasey S. Hypocretin/orexin influences chronic sleep disruption injury in the hippocampus. *Front Aging Neurosci*. 2022;14:1025402. doi: 10.3389/fnagi.2022.1025402.
 138. Ntuli Y, Shawcross DL. Infection, inflammation and hepatic encephalopathy from a clinical perspective. *Metab Brain Dis*. 2024;39(8):1689-1703. doi: 10.1007/s11011-024-01402-y.
 139. Onose J, Imai T, Hasumura M. Rapid induction of colorectal tumours in rats initiated with 1,2-dimethylhydrazine followed by dextran sodium sulfate treatment. *Cancer Lett*. 2003;198(2):145-152. doi: 10.1016/s0304-3835(03)00316-1.

140. Oprica L, Andries M, Sacarescu L, et al. Citrate-silver nanoparticles and their impact on some environmental beneficial fungi. *Saudi J Biol Sci.* 2020;27(12):3365-3375. doi: 10.1016/j.sjbs.2020.09.004.
141. Pacca-Corrêa JBL, Fernandes BM, Siqueira M, Schafbenker R, Baumart GJ, Damico IV, et al. Astrocyte States in Brain Aging and Neurodegeneration: At the Crossroads of Senescence and Reactivity. *Neurochem Res.* 2026;51(2):102. doi: 10.1007/s11064-026-04709-7.
142. Pang CC-C, Kiecker C, O'Brien JT, Noble W, Chang RC-C. Ammon's horn 2 (CA2) of the hippocampus: a long-known region with a new potential role in neurodegeneration. *Neuroscientist.* 2018;24(6):617-631. doi: 10.1177/1073858418778747.
143. Parashar A, Mehta V, Malairaman U, Thakur M, Sharma V. Assessment of Hippocampal, Prefrontal Cortical, and Striatal Dopaminergic Circuitry Underlying Altered Social Behavior in Diabetes. *Mol Neurobiol.* 2026;63(1):386. doi: 10.1007/s12035-026-05694-2.
144. Park H, Lee CH. The Impact of Pulmonary Disorders on Neurological Health (Lung-Brain Axis). *Immune Netw.* 2024;24(3):e20. doi: 10.4110/in.2024.24.e20.
145. Park W, Heo Y-J, Han DK. New opportunities for nanoparticles in cancer immunotherapy. *Biomater Res.* 2018;22 :24. doi: 10.1186/s40824-018-0133-y.
146. Paskeh MDA, Entezari M, Clark C, Zabolian A, Ranjbar E, Farahani MV, et al. Targeted regulation of autophagy using nanoparticles: new insight into cancer therapy. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2022;1868(3):166326. doi: 10.1016/j.bbadis.2021.166326.
147. Pavlyuk IV, Belenichev IF, Kucherenko LI. Antioxidant modulation of NO-dependent mechanisms of oxidative stress initiation in brain of rats subjected to chronic alcohol intoxication. *Biol Markers Guided Ther.* 2016;3(1):177-184. doi: 10.12988/bmgt.2016.6617.

148. Perše M, Cerar A. The dimethylhydrazine induced colorectal tumours in rat – experimental colorectal carcinogenesis. *Radiol Oncol.* 2005;39(1):61-70.
149. Phillips KA, Boyen SK, Oliveira KX, Meredith R, Sherwood CC. Changes in microglial morphologies during brain aging in common marmosets. *Brain Struct Funct.* 2026;231:27. doi:10.1007/s00429-026-03082-z.
150. Pierantoni C, Cosentino L, Ricciardiello L. Molecular Pathways of Colorectal Cancer Development: Mechanisms of Action and Evolution of Main Systemic Therapy Compounds. *Dig Dis.* 2024;42(4):319-324. doi: 10.1159/000538511.
151. Prabhakar NR, Peng YJ, Nanduri J. Hypoxia-inducible factors and obstructive sleep apnea. *J Clin Invest.* 2020;130(10):5042-5051. doi: 10.1172/JCI137560.
152. Qian H, Liu B, Jiang X. Application of nanomaterials in cancer immunotherapy. *Mater Today Chem.* 2018;7:53-64. doi: 10.1016/j.mtchem.2018.01.001.
153. Rao A, Chen N, Kim MJ, Blumenfeld J, Yip O, Liang Z, et al. Microglia depletion reduces human neuronal APOE4-related pathologies in a chimeric Alzheimer's disease model. *Cell Stem Cell.* 2025;32(1):86-104.e7. doi: 10.1016/j.stem.2024.10.005.
154. Rao G, Verma R, Mukherjee A, Haldar C, Agrawal NK. Melatonin alleviates hyperthyroidism induced oxidative stress and neuronal cell death in hippocampus of aged female golden hamster, *Mesocricetus auratus*. *Exp Gerontol.* 2016;82:125-30. doi: 10.1016/j.exger.2016.06.014.
155. Reichmann F, Hassan AM, Farzi A, Jain P, Schuligoi R, Holzer P. Dextran sulfate sodium-induced colitis alters stress-associated behaviour and neuropeptide gene expression in the amygdala-hippocampus network of mice. *Sci Rep.* 2015;5:9970. doi: 10.1038/srep09970.
156. Réus GZ, Dos Santos MA, Abelaira HM, Titus SE, Carlessi AS, Matias BI, et al. Antioxidant treatment ameliorates experimental diabetes-induced depressive-like behaviour and reduces oxidative stress in brain and pancreas. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32(3):278-88. doi: 10.1002/dmrr.2732.

157. Richards BA, Goncalves AG, Sullivan MO, Chen W. Engineering protein nanoparticles for drug delivery. *Curr Opin Biotechnol.* 2024;86:103070. doi: 10.1016/j.copbio.2024.103070.
158. Rodriguez-Garraus A, Azqueta A, Vettorazzi A, López de Cerain A. Genotoxicity of Silver Nanoparticles. *Nanomaterials (Basel).* 2020;10(2):251. doi: 10.3390/nano10020251.
159. Ropireddy D, Bachus SE, Ascoli GA. Non-homogeneous stereological properties of the rat hippocampus from high-resolution 3D serial reconstruction of thin histological sections. *Neuroscience.* 2012;205:91-111. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.12.055.
160. Roshandel G, Ghasemi-Kebria F, Malekzadeh R. Colorectal cancer: epidemiology, risk factors, and prevention. *Cancers (Basel).* 2024;16(8):1530. doi: 10.3390/cancers16081530.
161. Salami M, Soheili M. The microbiota-gut- hippocampus axis. *Front Neurosci.* 2022;16:1065995. doi: 10.3389/fnins.2022.1065995.
162. Salter EW, Lackie E, Georgiou J, Collingridge GL. Emergence of microglia structural and functional heterogeneity between hippocampal subregions during development into early adulthood. *bioRxiv [Preprint].* 2026 Feb 5. doi: 10.64898/2026.02.04.703826.
163. Sanchez-Vega L, Juárez I, Gomez-Villalobos Mde J, Flores G. Cerebrolysin reverses hippocampal neural atrophy in a mice model of diabetes mellitus type 1. *Synapse.* 2015;69(6):326-35. doi: 10.1002/syn.21819.
164. Schöttker B, Xuan Y, Gào X, Anusruti A, Brenner H. Oxidatively Damaged DNA/RNA and 8-Isoprostane Levels Are Associated With the Development of Type 2 Diabetes at Older Age: Results From a Large Cohort Study. *Diabetes Care.* 2020;43(1):130-136. doi: 10.2337/dc19-1379.
165. Schultz C, Engelhardt M. Anatomy of the hippocampal formation. *Front Neurol Neurosci.* 2014;34:6-17. doi: 10.1159/000360925.

166. Seca C, Ferraresi A, Phadngam S, Vidoni C, Isidoro C. Autophagy-dependent toxicity of amino-functionalized nanoparticles in ovarian cancer cells. *J Mater Chem B*. 2019;7(35):5376-5391. doi: 10.1039/c9tb00935c.
167. Semenenko SI. Peculiarities of morphological changes in brain structures of rats under conditions of model traumatic brain injury. *Clin Exp Pathol*. 2021;20(2(76)):73-79. doi: 10.24061/1727-4338.xx.2.76.2021.11.
168. Serebrovska Z, Xi L, Fedoriuk M, Dosenko V, Shysh A, Khetsuriani M, et al. Intermittent hypoxia-hyperoxia training ameliorates cognitive impairment and neuroinflammation in a rat model of Alzheimer's disease. *Brain Res*. 2025;1847:149301. doi: 10.1016/j.brainres.2024.149301.
169. Shahidehpour RK, Nelson PT, Katsumata Y, Bachstetter AD. Exploring the link between dystrophic microglia and the spread of Alzheimer's neuropathology. *Brain*. 2025;148(1):89-101. doi: 10.1093/brain/awae258.
170. Shih YH, Tsai SF, Huang SH, Chiang YT, Hughes MW, Wu SY, et al. Hypertension impairs hippocampus-related adult neurogenesis, CA1 neuron dendritic arborization and long-term memory. *Neuroscience*. 2016;322:346-57. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.02.045.
171. Shmatko YV, Vostrotin OV. Psychopathological disorders in patients with ischemic stroke. *Psychiatry Neurology and Medical Psychology*. 2025;27:104-121. doi: 10.26565/2312-5675-2025-27-09.
172. Silkina YuV, Khudyakov AE, Klopotsky GA, Khmel SI. The role of astrocytes in the homeostasis maintaining in the nerve tissue. *World of Medicine and Biology*. 2018;14(2(64)):220-225. doi: 10.26724/2079-8334-2018-2-64-220-225.
173. Silva MC, Rocha J, Pires CS, Ribeiro LC, Brolese G, Leite MC, et al. Transitory gliosis in the CA3 hippocampal region in rats fed on a ketogenic diet. *Nutr Neurosci*. 2005;8(4):259-64. doi: 10.1080/10284150500475032.
174. Souza LRR, da Silva VS, Franchi LP, de Souza TAJ. Toxic and Beneficial Potential of Silver Nanoparticles: The Two Sides of the Same Coin. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1048:251-262. doi: 10.1007/978-3-319-72041-8_15.

175. Squires A, Park J. Emerging roles of astrocytes in hippocampal circuitry and behavior. *Front Cell Neurosci.* 2025;19:1694643. doi: 10.3389/fncel.2025.1694643.
176. Stephenson KA, Peters P, Rae MG, O'Malley D. Astrocyte proliferation in the hippocampal dentate gyrus is suppressed across the lifespan of dystrophin-deficient mdx mice. *Exp Physiol.* 2025;110(4):585-598. doi: 10.1113/EP092150.
177. Sultana R, Yadav D, Puranik N, Chavda V, Kim J, Song M. A Review on the Use of Gold Nanoparticles in Cancer Treatment. *Anticancer Agents Med Chem.* 2023;23(20):2171-2182. doi: 10.2174/0118715206268664231004040210.
178. Sun Y, Tian B, Liang J, Bu M, Deng X, Deng K, et al. Hippocampal iron overload and spatial reference memory impairment: Insights from a rat model. *Neurosci Lett.* 2024;843:138014. doi: 10.1016/j.neulet.2024.138014.
179. Svitlytskyi AO, Bielenichev IF, Hancheva OV, Hrekova TA. Pathogenetic links between cognitive impairment in arterial hypertension and anatomical and functional characteristics of hippocampal morphology and blood supply (a literature review). *Pathologia.* 2024;21(2):162-169. doi:10.14739/2310-1237.2024.2.299090.
180. Takase H, Hamanaka G, Hoshino T, Ohtomo R, Guo S, Mandeville ET, et al. Transcriptomic Profiling Reveals Neuroinflammation in the Corpus Callosum of a Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2024;97(3):1421-1433. doi: 10.3233/JAD-231049.
181. Tan Z, Bussies P, Sarn N. Morphological and functional differences between hippocampal and cortical microglia and its impact on neuronal over-excitation in a germline Pten mutant mouse model. *Neuroscience,* 2025;570:159-172. doi: 10.1016/j.neuroscience.2025.02.044.
182. Terstappen GC, Meyer AH, Bell RD, Zhang W. Strategies for delivering therapeutics across the blood-brain barrier. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20(5):362-383. doi: 10.1038/s41573-021-00139-y.

183. Ting W, Helong X, Xiaoyu W, Chuanqiang W, Xiao H, Yang Y, et al. Identification of NF- κ B pathway-related biomarkers in myocardial ischemia-reperfusion injury: based on transcriptomics analysis and RT-qPCR validation. *Sci Rep.* 2026;16:11729. doi: 10.1038/s41598-026-47878-9.
184. Torres-Manzo AP, Franco-Colín M, Blas-Valdivia V, Pineda-Reynoso M, Cano-Europa E. Hypothyroidism Causes Endoplasmic Reticulum Stress in Adult Rat Hippocampus: A Mechanism Associated with Hippocampal Damage. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:2089404. doi: 10.1155/2018/2089404.
185. Ünver Saraydin S, Özdenoglu Kutlu B, Saraydin D. Effects of diabetes on apoptosis and mitosis in rat hippocampus. *Biotech Histochem.* 2021;96(6):460-467. doi: 10.1080/10520295.2020.1818827.
186. Valiukas Z, angalakis K, Apostolopoulos V, Feehan J. Microglial activation states and their implications for Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimers Dis.* 2025 Jan;12(1):100013. doi: 10.1016/j.tjpad.2024.100013.
187. Vitali R, Prioreshi C, Lorenzo Rebenaque L, Colantoni E, Giovannini D, Frusciante S, et al. Gut-Brain Axis: Insights from Hippocampal Neurogenesis and Brain Tumor Development in a Mouse Model of Experimental Colitis Induced by Dextran Sodium Sulfate. *Int J Mol Sci.* 2022;23(19):11495. doi: 10.3390/ijms231911495.
188. Wang B, Zeng H, Liu J, Sun M. Effects of Prenatal Hypoxia on Nervous System Development and Related Diseases. *Front Neurosci.* 2021;15:755554. doi: 10.3389/fnins.2021.755554.
189. World Health Organization. Colorectal cancer [Интернет]. Женева: WHO;. Доступно за посиланням: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/colorectal-cancerdate>).
190. Wu LY, Lu YY, Zheng SS, Cui YD, Lu J, Zhang AH. Associations between renal function, hippocampal volume, and cognitive impairment in 544 outpatients. *Front Neurol.* 2024;15:1347682. doi: 10.3389/fneur.2024.1347682.

191. Xu D, Zhang Y, Xie B, Yao H, Yuan Y, Yuan S, Zhang J. The spleen mediates chronic sleep restriction-mediated enhancement of LPS-induced neuroinflammation, cognitive deficits, and anxiety-like behavior. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(15):15446-15461. doi: 10.18632/aging.103659.
192. Yamamoto M, Takano T. Astrocyte-Mediated Plasticity: Multi-Scale Mechanisms Linking Synaptic Dynamics to Learning and Memory. *Cells*. 2025;14(24):1936. doi: 10.3390/cells14241936.
193. Yao J, Dai X, Yu X, Zheng L, Zheng J, Kuang B, et al. The role of potential oxidative biomarkers in the prognosis of intracerebral hemorrhage and the exploration antioxidants as possible preventive and treatment options. *Front. Mol. Biosci*. 2025;12:1541230. doi: 10.3389/fmolb.2025.1541230.
194. Young CE, Samuel MA. Microglia sensing of peripheral signals that bridge the brain and body. *Mol Neurodegener*. 2025;20(1):114. doi: 10.1186/s13024-025-00905-1.
195. Yu YH, Kim SW, Im H, Oh SW, Cho NJ, Park S, et al. Cognitive Sequelae and Hippocampal Dysfunction in Chronic Kidney Disease following 5/6 Nephrectomy. *Brain Sci*. 2022;12(7):905. doi: 10.3390/brainsci12070905.
196. Zaimy MA, Saffarzadeh N, Mohammadi A, Pourghadamyari H, Izadi P, Sarli A, et al. New methods in the diagnosis of cancer and gene therapy of cancer based on nanoparticles. *Cancer Gene Ther*. 2017;24(6):233-243. doi: 10.1038/cgt.2017.16.
197. Zhang B, Zhong J, Gao Z. A Brain-Spleen Axis Regulates Humoral Immunity. *Neurosci Bull*. 2021;37(3):427-429. doi: 10.1007/s12264-020-00610-7.
198. Zhang N, Zhang Q, Xie L, Li C, Zhuang Z, Lin S, et al. Electroacupuncture and Moxibustion Regulate Hippocampus Glia and Mitochondria Activation in DSS-Induced Colitis Mice. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020;2020:2530253. doi: 10.1155/2020/2530253.
199. Zhang W, Liu X, Zhang Y, Song L, Hou J, Chen B, et al. Disrupted functional connectivity of the hippocampus in patients with hyperthyroidism: evidence

- from resting-state fMRI. *Eur J Radiol.* 2014;83(10):1907-1913. doi: 10.1016/j.ejrad.2014.07.003.
200. Zhang Z, Huang P, Yang Y, Wu H, Yao X, Wang Y, et al. Astrocyte-related proteins mediate the association of YWHAG with Alzheimer's pathology and enhance its diagnostic value. *Transl Psychiatry.* 2026;[Epub ahead of print]. doi: 10.1038/s41398-026-04020-7.
201. Zheng Y, Xu W, Suo Z, Qu Y, Lin L, Zhang E, et al. Inflammation associated microglial expansion disrupts hippocampal glial network communication, driving postoperative neurocognitive impairment. *J Neuroinflammation.* 2025;22(1):256. doi: 10.1186/s12974-025-03566-5.
202. Zhou Y, Peng Z, Seven ES, Leblanc RM. Crossing the blood-brain barrier with nanoparticles. *J Control Release.* 2018;270:290-303. doi: 10.1016/j.jconrel.2017.12.015.

ДОДАТОК А**СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Chebernina I, Nebesna Z, Ohinska N, Hetmaniuk I, Kulbitska V. Histological changes in the dentate gyrus of the hippocampus in rats with induced colon adenocarcinoma and after correction with nanomaterials. *Rep Morphol.* 2025;31(3):47-52. doi: 10.31393/morphology-journal-2025-31(3)-06
2. Чеберніна І, Небесна З. Морфометричний аналіз нейронів полів СА1, СА2, СА3 гіпокампа щурів при ДМГ-індукованому колоректальному раку. *Перспективи та інновації науки.* 2026;2(60): 2709-2719. doi: 10.52058/2786-4952-2026-2(60)-2709-2719
3. Chebernina I, Nebesna Z. Ultrastructural changes of hippocampal hemocapillaries in rats with induced colorectal cancer and under correction with nanomaterials. *Bull Probl Biol Med.* 2026;1(1):460-467. doi: 29254/2077-4214-2026-1-180-460-467
4. Chebernina I, Nebesna Z. Submicroscopic changes in hippocampal neurocytes of rats with induced colon adenocarcinoma under conditions of nanomaterial correction. *Шпитальна хірургія. Журнал імені ЛЯ Ковальчука.* 2026;(1): 148-153. doi: 10.11603/2414-4533.2026.1.16100
5. Чеберніна І, Небесний О, Щуровська М. Мікроскопічні зміни нейронів зубчастої звивини гіпокампа щурів в умовах ДМГ-індукованого канцерогенезу товстої кишки. В: *Матеріали ХХІІ студентської наукової конференції з міжнародною участю Перший крок в науку – 2025; 2025 квітня 17-18; Вінниця. Вінниця; 2025. с. 280-281.*
6. Чеберніна ІО, Небесна ЗМ, Гетманюк ІБ, Литвинюк СО, Андрієшин ОП. Ультраструктурні зміни гіпокампа щурів в умовах Моделювання колоректального раку. В: *Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини; 2025 жовтня 23-24; Полтава. Полтава; 2025. с. 402-404.*

7. Чеберніна ІО, Небесна ЗМ, Огінська НВ, Кульбіцька ВВ, Шутурма ОЯ. Зміни мікроциркуляторного русла гіпокампа в умовах індукованої аденокарциноми товстої кишки. В: Матеріали Дев'ятої Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю Теорія та практика сучасної морфології; 2025 листоп. 6-7; Дніпро. Дніпро; 2025. с. 187-188.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дослідження:

- 21st International Medical Doctoral Conference (м. Градець-Кралове Чеська республіка, 20-22 листопада 2024 року) – *усна доповідь*;
- XXII студентська наукова конференція з міжнародною участю «Перший крок в науку – 2025» (м. Вінниця, 17-18 квітня 2025 року) – *публікація та усна доповідь*;
- науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини» (м. Полатва 23-24 жовтня 2025 року) – *публікація та усна доповідь*;
- восьма всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (м. Дніпро 6-8 листопада 2024 року) – *публікація та усна доповідь*;
- 22nd International Medical Doctoral Conference (м. Градець-Кралове Чеська республіка, 19-21 листопада 2025 року) – *усна доповідь*.

ДОДАТОК В.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор з науково-педагогічної роботи
ДНУ «Львівський національний
медичний університет імені Данила Галицького»
к. мед. н., доцент Грина СОЛОНИНКО



«05» лютого 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: матеріали дисертації “Структурні зміни гіпокампа в умовах індукованого канцерогенезу та при корекції наноматеріалами”.
2. Установа-розробник, автор: Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, аспірантка кафедри гістології та ембріології І.О. Чеберніна
3. Джерело інформації: наукова робота у фаховому виданні:
Histological changes in the dentate gyrus of the hippocampus in rats with induced colon adenocarcinoma and after correction with nanomaterials / I. O. Chebernina et al. *Reports of Morphology*. 2025. Vol. 31, no. 3. P. 47–52. URL: [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2025-31\(3\)-06](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2025-31(3)-06) **Scopus**.
4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра гістології, цитології та ембріології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.
5. Форма впровадження: у освітньо-науковий процес кафедри гістології, цитології та ембріології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.
6. Зауваження та пропозиції: не вносилися.
7. Протокол засідання кафедри: № 2 від «03» лютого 2026 року.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри гістології,
цитології та ембріології
Львівського національного
медичного університету
імені Данила Галицького
д. мед. наук, доцент

Ілона ЧЕЛПАНОВА

ДОДАТОК В.2

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Проректор закладу вищої освіти з
 науково-педагогічної роботи
 Тернопільського національного
 медичного університету
 імені І.Я.Горбачевського Міністерства
 охорони здоров'я України
 д-р мед. наук, проф. Аркадій ШУЛЬГАЙ

" 12 " 02 2026 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: матеріали дисертації "Структурні зміни гіпокампа в умовах індукованого канцерогенезу та при корекції наноматеріалами".
2. Установа-розробник, автор: Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, аспірантка кафедри гістології та ембріології І.О. Чеберніна
3. Джерело інформації: наукова робота у фаховому виданні:
 Histological changes in the dentate gyrus of the hippocampus in rats with induced colon adenocarcinoma and after correction with nanomaterials / I. O. Chebernina et al. *Reports of Morphology*. 2025. Vol. 31, no. 3. P. 47–52. URL: [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2025-31\(3\)-06](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2025-31(3)-06) **Scopus**.
4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра гістології та ембріології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України.
5. Форма впровадження: у навчальний процес (у матеріали лекцій та практичних занять) та наукову роботу кафедри.
6. Термін впровадження: січень-лютий 2025-2026 навчального року.
7. Зауваження та пропозиції: немає.
8. Протокол засідання кафедри: № 2 від 09.02.2026 р.

Відповідальний за впровадження:
 завідувач кафедри гістології та ембріології
 Тернопільського національного
 медичного університету
 імені І.Я.Горбачевського
 Міністерства охорони здоров'я України
 д-р біол. наук, професор



Зоя НЕБЕСНА

ДОДАТОК В.3

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної
роботи

Івано-

Франківського національного
медичного університету

д-р мед. наук, проф. С.Б. Герашенко

“ 23 січня 2026 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: матеріали дисертації “Структурні зміни гіпокампа в умовах індукованого канцерогенезу та при корекції наноматеріалами”.
2. Установа-розробник, автор: Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров’я України, аспірантка кафедри гістології та ембріології І.О. Чеберніна
3. Джерело інформації: наукова робота у фаховому виданні:
Histological changes in the dentate gyrus of the hippocampus in rats with induced colon adenocarcinoma and after correction with nanomaterials / I. O. Chebermina et al. *Reports of Morphology*. 2025. Vol. 31, no. 3. P. 47–52. URL: [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2025-31\(3\)-06](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2025-31(3)-06) **Scopus**.
4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра гістології, цитології та ембріології Івано-Франківського національного медичного університету.
5. Форма впровадження: у навчальний процес (у матеріали лекцій та практичних занять) та наукову роботу кафедри.
6. Термін впровадження: січень-лютий 2025-2026 навчального року.
7. Зауваження та пропозиції: немає.
8. Протокол засідання кафедри: №7 від 23 січня 2026 р.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри гістології, цитології
та ембріології
Івано-Франківського національного
медичного університету МОЗ України
канд мед. наук, доцент

Галія КУЛІНИЧ

ДОДАТОК В.4

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Проректор з наукової роботи
 ДДМУ «Дніпровський державний
 медичний університет»
 д-р мед. н. проф. Гудар'ян О.О.



02 2026 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: матеріали дисертації "Структурні зміни гіпокампа в умовах індукованого канцерогенезу та при корекції наноматеріалами".
2. Установа-розробник, автор: Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, аспірантка кафедри гістології та ембріології І.О. Чеберніна
3. Джерело інформації: наукова робота у фаховому виданні:
 Histological changes in the dentate gyrus of the hippocampus in rats with induced colon adenocarcinoma and after correction with nanomaterials / I. O. Chebernina et al. *Reports of Morphology*. 2025. Vol. 31, no. 3. P. 47–52. URL: [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2025-31\(3\)-06](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2025-31(3)-06) **Scopus**.
4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра медичної біології, фармакогнозії, ботаніки та гістології Дніпровського державного медичного університету.
5. Форма впровадження: у навчальний процес (у матеріали лекцій та практичних занять) та наукову роботу кафедри.
6. Термін впровадження: січень-лютий 2025-2026 навчального року.
7. Зауваження та пропозиції: немає.
8. Протокол засідання кафедри: №7 від 27 січня 2026 р.

Відповідальний за впровадження:
 завідувач кафедри
 медичної біології, фармакогнозії,
 ботаніки та гістології
 д-р біол. наук, професор



Віра ШАТОРНА

ДОДАТОК В.5

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи Буковинського державного медичного університету
 доцент
 Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ

“ 30 ” 03 2026 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: матеріали дисертації “Структурні зміни гіпокампа в умовах індукованого канцерогенезу та при корекції наноматеріалами”.
2. Установа-розробник, автор: Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, аспірантка кафедри гістології та ембріології І.О. Чеберніна
3. Джерело інформації: наукова робота у фаховому виданні:
 Histological changes in the dentate gyrus of the hippocampus in rats with induced colon adenocarcinoma and after correction with nanomaterials / I. O. Chebermina et al. *Reports of Morphology*. 2025. Vol. 31, no. 3. P. 47–52. doi: 10.31393/morphology-journal-2025-31(3)-06 (Scopus).
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: січень-лютий 2025-2026 навчального року.
7. Зауваження та пропозиції: немає.
8. Протокол засідання кафедри: протокол № 9 від 04.03.2026.

Відповідальний за впровадження:
 завідувач кафедри гістології, цитології
 та ембріології Буковинського державного
 медичного університету,
 доктор медичних наук, професор



Олександр ЦИГИКАЛО