

УДК 616.831-091.8:616.345-006.6]-092.9
DOI: 10.24061/1727-0847.22.2.2023.19

І. М. Іванчук, Н. Є. Лісничук*

*Кафедра гістології та ембріології (зав. – проф. З. М. Небесна), *Центральна науково-дослідна лабораторія Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України*

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ КОРИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ ЗА УМОВ ДМГ-ІНДУКОВАНОГО ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗУ

Резюме. Розвиток будь-якої неоплазії супроводжується прогресуванням синдрому ендогенної інтоксикації. Вплив токсичних продуктів спричиняє значні порушення гомеостазу, що мають серйозний вплив на центральну нервову систему та кору великих півкуль зокрема. Саме тому метою нашого дослідження було встановити зміни морфологічної реорганізації кори великих півкуль щурів при ДМГ-індукованій аденокарциномі *in situ*. У дослідженні використано 85 статевозрілих білих щурів-самців. Усіх тварин було розподілено на 2 групи: I – 35 інтактних тварини, II – 50 тварин із ДМГ-індукованою аденокарциномою. Гістологічні препарати виготовляли відповідно до загальноприйнятих методик. Препарати вивчали за допомогою світлового мікроскопу MICROmed SEO SCAN та фотодокументували за допомогою відеокамери Vision CCD Camera. Гістологічна організація кори півкуль великого мозку інтактних тварин мала типову гістоархітекtonіку. На перших трьох етапах експерименту були виявлені помірні зміни морфологічної організації кори порівняно з контрольною групою. Четвертий етап моделювання ДМГ-індукованого канцерогенезу характеризувався маніфестацією морфологічних змін, встановлено зменшення кількості нормохромних, збільшення гіпо- та гіперхромних нейроцитів, поява ознак альтерації клітин. Характерним для цього періоду було прогресування гемодинамічних порушень: венозне повнокров'я, наявність стазів та сладжів еритроцитів, збільшення периваскулярного та перицелюлярного набряку. На 5-6-му етапах виявилось порушення цитоархітекtonіки кори. Деструктивні зміни в нейроцитах наростали. Клітини Беца були у стані тигролізу, подекуди повного. Порушення функціональної спроможності нейронів підтверджувалось зменшенням субстанції Ніссля в них. Підвищена проникність стінок капілярів призводила до вираженого перицелюлярного набряку нейроцитів. Також у більшості нейроцитів виявлявся інтрацелюлярний набряк. 7-й етап модельованого канцерогенезу характеризувався наявністю глибоких деструктивних змін у нейронах: збільшення кількості гіпо-, гіперхромних, різко гіпо- та різко гіперхромних нейроцитів, фрагментація нейроплазми нейроцитів, клітини Беца у значній мірі у стані тотального тигролізу, зменшення в них вмісту субстанції Ніссля, аж до повної її відсутності. Кровоносні капіляри мали деформовану стінку та значно збільшенні периваскулярні простори. Отже, проведені дослідження встановило розвиток та динаміку альтеративних змін нейроцитів кори великого мозку, спровокованих ДМГ-індукованим канцерогенезом. Дані порушення характеризувалися альтерацією нейроцитів та прогресуючими порушеннями мікроциркуляції. Усі виявлені морфологічні зміни уражених тварин головного мозку доводять їх залежність від тривалості впливу канцерогену.

Ключові слова: кора великих півкуль, нейроцити, морфологічні зміни, ДМГ.

Злоякісні новоутворення є лідером серед причин смертності в світі. Статистика нашої держави також невтішна: кожен четвертий чоловік та кожна шоста жінка в Україні хворіють на рак [1]. Колоректальний рак – мультифакторний процес, патогенез якого включає комплексну взаємодію різноманітних факторів. Синдром ендогенної інтоксикації безперервно супроводжує розвиток неопластичного ураження [2, 3].

Ендотоксемія – складний, багатокомпонентний, прогресуючий синдром, що спричиняється накопиченням токсичних речовин у кровотоці. Це призводить до перевантаження природного процесу детоксикації на рівнях, що перевищують функціональні можливості метаболічних процесів захисту [4]. Дані процеси спричинюють неминуче порушення гомеостазу, що в свою чергу змінює структурні та функціональні особливості мемб-

ран клітин та інших клітинних компонентів, а це призводить до порушення нормального функціонування центральної нервової системи [5].

Оптимальне функціонування центральної нервової системи забезпечується багатофункціональною структурою – гематоенцефалічним бар'єром. Він складається з клітин ендотелію судин мозку, які за рахунок особливої організації утворюють специфічний бар'єр, що перешкоджає проникненню більшості речовин з крові до мозку [6]. Різноманітні токсичні агенти, біохімічні, судинні порушення спричиняють структурно-функціональні порушення кори головного мозку, зокрема проникності гематоенцефалічного бар'єру [7].

Нейрони є високочутливими навіть до невеликого впливу токсинів. Саме тому нейротоксичність є серйозним викликом для сучасної токсикології, оскільки ушкодження навіть незначної кількості нейронів призводить до небезпечних та часто незворотних наслідків [8]. Ступінь пошкодження нервової тканини на пряму залежить від особливостей гліального оточення нейрона, організації гемомікроциркуляторного русла та хроматофільної субстанції [9].

Незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених етіології, патогенезу, прогресуванню та метастазуванню колоректального раку, вплив цього захворювання на центральну нервову систему, зокрема кору півкуль головного мозку, залишається маловивченим.

Мета дослідження: дослідити особливості морфологічних змін кори головного мозку в динаміці розвитку ДМГ-індукованої аденокарциноми товстої кишки *in situ*.

Матеріал і методи. Експериментальні тварини. Дослідження проводили на 85 білих статевозрілих безпородних щурах-самцях масою тіла $195,0 \pm 5,0$ г. Тварини утримувалися в стандартних умовах виварію Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. Вага тіла та виживаність контролювалися впродовж усього експерименту. Тварини мали вільний доступ до питної води та загальної дієти *ad libitum*. Усі маніпуляції з тваринами проводили відповідно до вимог «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» [10]. Експерименти на тваринах, проведені в цьому дослідженні, були схвалені Біоетичним комітетом Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. Щурів випадковим чином розподілили на 2 групи: 1-ша – 35 контрольних тварин, 2-га – 50 тварин із ДМГ-індукованою колоректальною аденокарциномою *in situ*. Кожні 30 днів, через 24 години після останнього запланованого введення ДМГ,

рівну кількість щурів з кожної експериментальної групи глибоко анестезували тіопенталом (50 мг/кг, внутрішньочеревно, Arterium, NUA/3916/01/02) та умертвляли шляхом знекровлення. Наприкінці експериментального періоду аденокарциному товстої кишки *in situ* гістологічно ідентифікували у всіх щурів, які отримували ДМГ.

Моделювання колоректального раку. ДМГ-індуковану аденокарциному товстої кишки моделювали шляхом введення N, N-диметилгідрозину гідрохлориду (Sigma-Aldrich Sp. z o.o., Польща, серія D161608), попередньо розчиненого в ізотонічному розчині хлориду натрію у співвідношенні 1:100. Хімічний канцероген вводили підшкірно в міжлопаткову ділянку в дозі 7,2 мг/кг маси тіла (в перерахунку на діючу речовину) 1 раз на тиждень протягом 30 тижнів. Тваринам контрольної групи проводили підшкірні ін'єкції 0,1 мл фізіологічного розчину із зазначеною вище частотою для імітації можливих ефектів стресу [11].

Морфологічні дослідження. Мікроскопічні особливості організації кори великих півкуль (у ділянці соматосенсорної зони) вивчалися із застосуванням загальноприйнятих гістологічних досліджень.

Шматочки тканини кори півкуль великого мозку піддослідних тварин усіх дослідних груп були забрані для здійснення подальших гістологічних досліджень. Забраний матеріал фіксувався в 96 % спирті, а також 10 % нейтральному розчині формаліну. Досліджуваний матеріал піддавався подальшій обробці, включаючи заливку в парафінові блоки, згідно загальноприйнятих методик. Зрізи, товщиною 4-5 мкм, отримані з використанням роторного мікротома AMR-400, забарвлювали гематоксиліном та еозином, а також за методом Ніссля з використанням толуїдинового синього [12]. Препарати вивчали за допомогою світлового мікроскопу MICROmed SEO SCAN та фотодокументували за допомогою відеокамери Vision CCD Camera.

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

Структура кори півкуль великого мозку інтактних тварин була типовою і не мала видових ознак, спостерігались нейрони з центрально розміщеними ядрами та однорідною цитоплазмою та незмінні кровоносні судини. Цитоархітектоніка обох півкуль була ідентичною і відповідала шестишаровій будові: I – молекулярний шар, II – зовнішній зернистий шар, III – зовнішній пірамідний шар, IV – внутрішній зер-

нистий шар, V – внутрішній пірамідний (гангліонарний) шар і VI – шар поліморфних клітин.

При гістологічному аналізі кори тварин інтактної групи, встановлено, що в органі переважали нейрцити з нормохромним забарвленням. У гістологічних препаратах кори, забарвлених за Ніслем, нейроплазма клітин проявляла середню інтенсивність забарвлення, у пірамідних нейрцитах також спостерігаються рівномірно розташовані грудки базofilної речовини. Ядра нейрцитів мали округлу форму, у яких переважав еухроматин, виявлялись чітко диференційовані ядерця (рис. 1). У корі великих півкуль тварин контрольної групи також виявлялися невеликі, округлі клітини нейроглії і гемокapіляри соматичного типу. Кровоносні капіляри мали неширокі просвіти, заповнені форменими елементами крові, що утворені тонкою стінкою, вистелені ендотеліоцитами, які лежать на базальній мембрані. Навколо капілярів знаходились світлі неширокі периваскулярні простори (див. рис. 1).

Дані результати гістологічного дослідження кори півкуль шурів інтактної групи слугують як контрольні для порівняння зі змінами на різних термінах спостереження неопластичного ураження.

Проведені гістологічні дослідження кори великих півкуль виявили помірні зміни на перших трьох етапах експерименту (0-90 днів ДМГ введення) порівняно з контрольною групою тварин. Шари нейронів залишалися переважно впорядкованими. Більшість нейрцитів різних шарів мали чіткі перикаріони з рівним контуром мембран плазмолемі і центрально розташованим неконденсованим хроматином у ядрі. Ядерце у цих клітинах переважно було одне, розташоване в центрі ядра. Нейропіль, який заповнював простір між нейронами, мав безструктурний вигляд. Кровоносні судини, зокрема капіляри, що пронизували нейропіль, мали відносно неширокий просвіт

та помірний периваскулярний набряк. У поодиноких випадках спостерігалися початкові ознаки перицелюлярного та перикапілярного набряку (рис. 2).

Вивчення гістологічних препаратів забарвлених за Ніслем показало, що в більшості перикаріонів нейронів тигроїд мав вигляд малих базofilних грудок, рівномірно заповнюючи нейроплазму. Ці нейрони класифікувалися як нормохромні, оскільки мали помірно синю нейроплазму і світле ядро. Рідко виявлялися гіперхромні клітини (з інтенсивно-синьою нейроплазмою і темно-синім ядром) і гіпохромні клітини (зі світлою нейроплазмою і світлим ядром). Такі зміни відображають різні функціональні стани нейронів. Вираженість і прогресування морфологічних змін кори головного мозку почали помірно наростати до кінця 3-го етапу спостереження (рис. 3).

Починаючи з 4-го місяця (90-120 дні ДМГ введення) інтенсивність гістологічних змін великих півкуль тварин з ДМГ-індукованим канцерогенезом наростала; виявлено прогресування альтеративних змін у корі головного мозку, незважаючи на збереженість цитоархітекtonіки. У шарах кори спостерігається гетерогенність нейрцитів, що проявлялося наявністю меншої кількості нормохромних клітин і збільшенням кількості гіпо- та гіперхромних нейронів. Згідно наукових даних [13], гіперхромні нейрони відображають функціональний стан, характеризуються сповільненою синтетичною активністю та зниженим синтезом РНК. Вищеописані клітини представляють неактивний пул нейронів, які можуть відновлювати свій функціональний стан після різних впливів, включаючи ендотоксемию [14]. Гіпохромні нейрони, натомість, є клітинами, які тривалий час перебували на піку активності, і в даний момент відбувається виснаження деяких органел, що призводить до зниження їх функціональної активності (рис. 4).

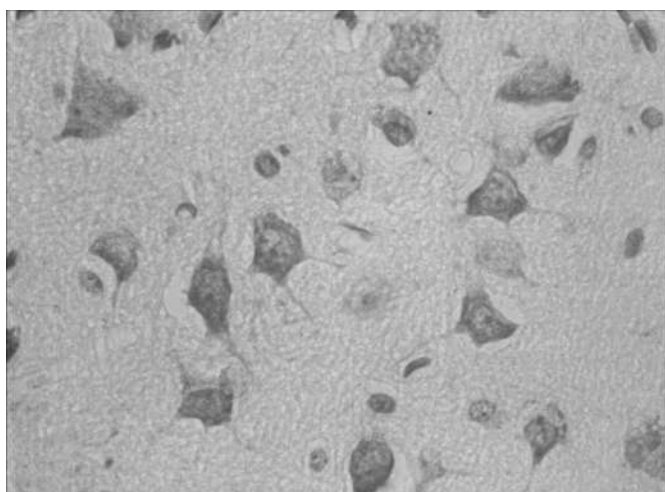


Рис. 1. Гістологічна організація кори півкуль великого мозку шура інтактної групи. Нормохромні нейрцити. Забарвлення за Ніслем. $\times 400$

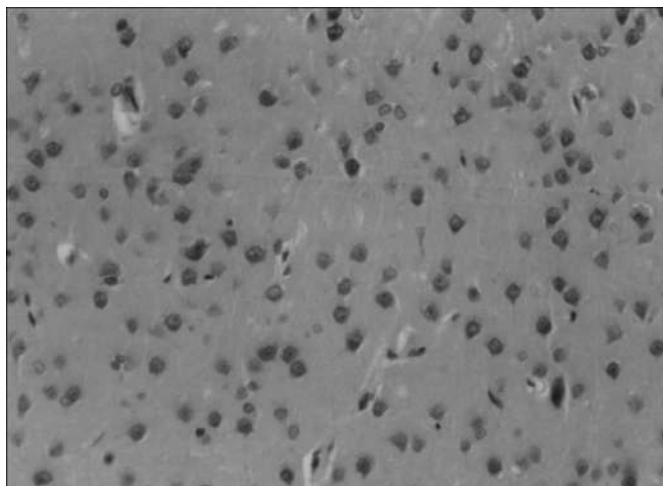


Рис. 2. Мікроскопічні зміни кори півкуль великого мозку тварини на 2-й місяць моделювання ДМГ-індукованої карциноми. Нормохромні нейрони, поодинокі гіпер- і гіпхромні нейрони. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x200

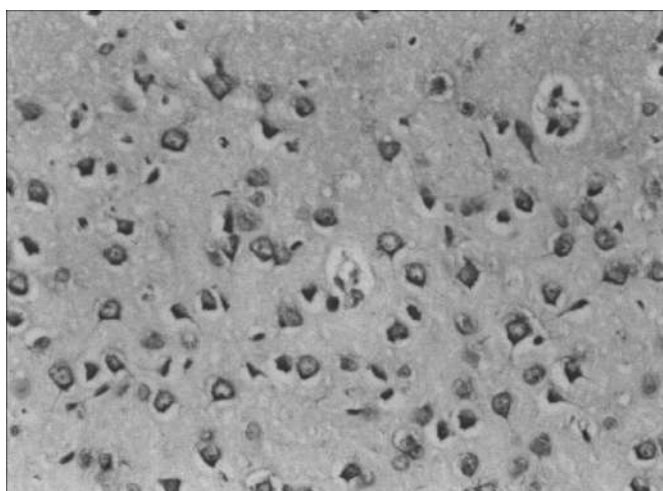


Рис. 3. Мікроскопічні зміни кори півкуль великого мозку тварини на 3-й місяць моделювання ДМГ-індукованої карциноми. Альтерація та перичилюлярний набряк нейронів, периваскулярний набряк. Забарвлення за Нісслем. x200

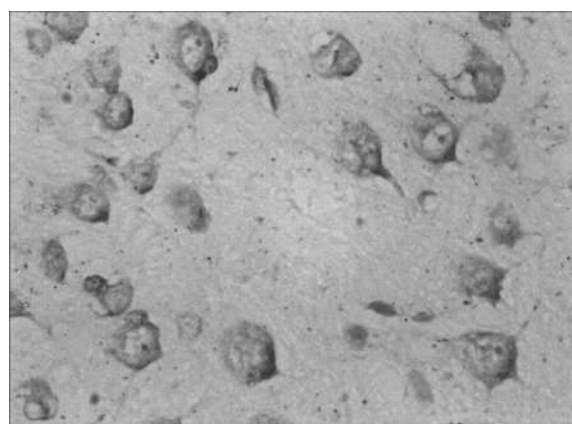
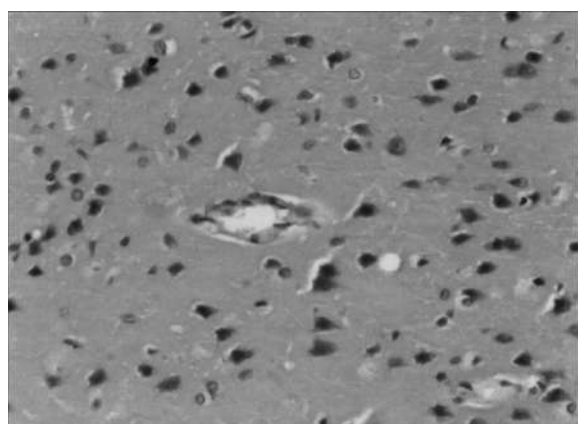


Рис. 4. Гістологічні зміни кори півкуль великого мозку тварини на 4-й місяць моделювання ДМГ-індукованої карциноми: А – Гіперхромні нейрони пірамідного шару. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x200; В – Гіпхромні нейрони зернистого шару. Забарвлення за Нісслем. x400

З 4-го місяця спостереження також виявлено наростання альтеративних змін нейроцитів кори головного мозку щурів. Перикаріони гіперхромних нейроцитів мали неправильну форму, у яких погано контурувалося ядро. У цих нейроцитах ядерця відсутні або ущільнені і зміщені до периферії ядра. Частина нейронів характеризувалася наявністю ознак неповного тигролізу речовини Ніссля.

Після 4-х місяців введення ДМГ, почали різко посилюватися гемодинамічні порушення. Характерною ознакою дисциркуляторних змін на даному етапі були початкові ознаки розвитку явищ стазу, а також венозного повнокров'я. При гістологічному дослідженні препаратів кори великих півкуль спостерігалось збільшення ознак перичелюлярного та периваскулярного набряків. Судини гемомікроциркуляторного русла у більшості полів зору надмірно повнокровні, із ознаками застою та агрегацією еритроцитів у вигляді «монетних стовпчиків». Деякі капіляри мали звужений просвіт через виражений периваскулярний набряк, що призводить до спадання стінки. Ендотеліальні клітини мали інтенсивно забарвлені ядра, що свідчить про переважання конденсованого хроматину в їх каріоплазмі (рис. 5).

Всі вищезазначені ознаки свідчать про активізацію синтетичних процесів у нейронах кори, розвиток компенсаторних процесів та початкових деструктивних змін. Це вказує про ознаки адаптаційних реакцій на дію ендотоксинів, які з'являються з прогресуванням ДМГ-індукованої аденокарциноми *in situ*.

Структурні зміни кори ДМГ-уражених тварин на 5-6-му етапах експерименту характеризувались згладженням цитоархітекτονіки, шари втрачали свою структурованість нейроцитів. Для цих термінів спостереження також характерний полі-

морфізм змін нейроцитів кори головного мозку та наростання деструктивних змін в них.

Перичелюлярний набряк зірчастих і пірамідних нейронів спостерігався в зовнішньому зернистому та гангліонарному шарах. Форма їхніх перикаріонів була змінена, більшість відростків були дезорганізовані. У пірамідному шарі виявлено окремі деструктуризовані пірамідні нейроцити. Для таких клітин характерним було зменшення розмірів, зміна форми, гіперхромні перикаріони, інтенсивно базofilна нейроплазма, контури ядер погано візуалізуються (рис. 6).

Для капілярів було переважно характерне звуження просвітів, внаслідок значного периваскулярного набряку, спричиненого підвищеною проникністю стінки капіляра та відповідно накопичення трансудату у периваскулярному просторі. Встановлено неоднорідність морфологічних змін нейронів пірамідного, внутрішнього зернистого і гангліонарного шарів кори головного мозку. У багатьох нейронах виявлений стан тигролізу, також спостерігались поодинокі «темні» і «інтенсивно-темні» нейрони, гіперхромні та пікноморфні клітини відповідно.

У гангліонарному шарі кори виявлялися поодинокі клітини Беца, які знаходилися в стані часткового тигролізу, а в деяких випадках і повного. Наростали ознак виснаження нейронів, що проявлялось зменшенням або зникненням хроматофільної субстанції. Також були виявлені численні гіперхромні нейрони, для яких характерні інтенсивно-темно забарвлена нейроплазма, погано контуровані ядра, витончені або частково потовщені відростки, в деяких випадках набряклі. У гангліонарному шарі кори відзначалися гетерогенні ділянки, де клітини Пуркіньє локалізувались щільно або помітно розріджено (рис. 7).

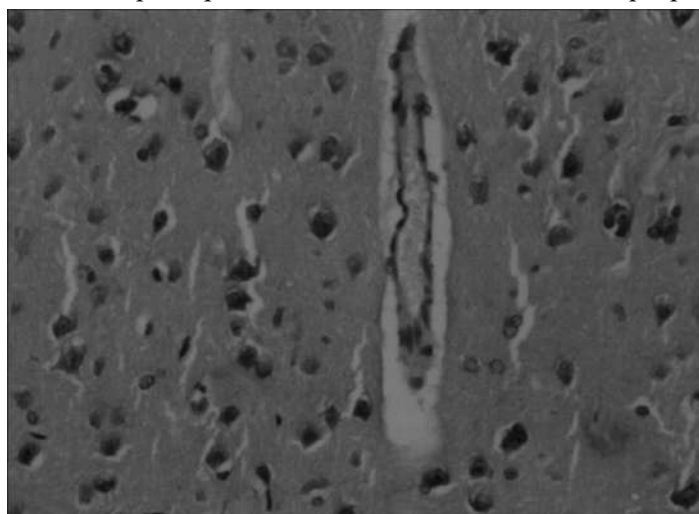


Рис. 5. Мікроскопічні зміни гемокapіляра кори півкуль головного мозку тварини на 4-й місяць моделювання ДМГ-індукованої карциноми. Збільшення периваскулярного набряку та звужений просвіт судини. Забарвлення гематоксилином та еозином x200

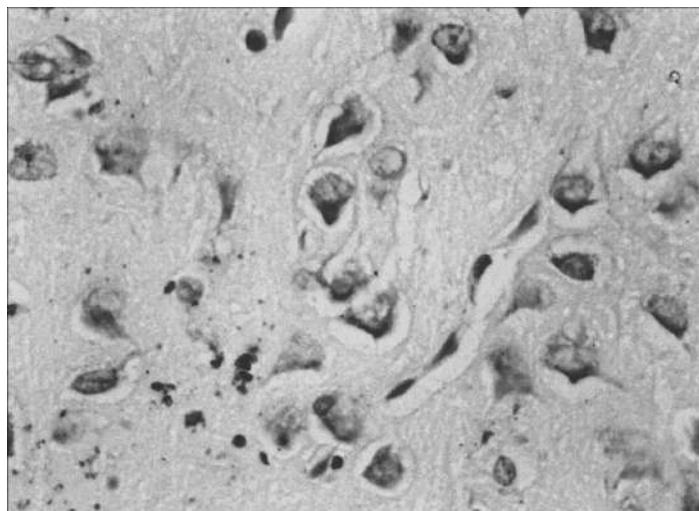


Рис. 6. Гістологічні зміни кори півкуль великого мозку тварини на 6-й місяць моделювання ДМГ-індукованої карциноми. Альтерація нейроцитів та виражений перичилюлярний набряк гіпохромних нейронів. Гемокapіляр із периваскулярним набряком. Забарвлення за Нісслем. x400

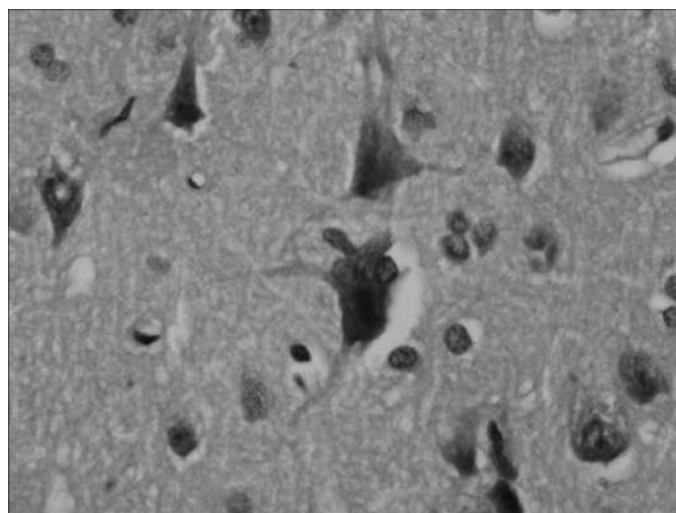


Рис. 7. Гістологічні зміни кори півкуль великого мозку тварини на 6-й місяць моделювання ДМГ-індукованої карциноми. Гіперхромні пірамідні нейроцити та клітина Беца. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x400

Проведені гістологічні дослідження тканини кори півкуль великого мозку на 7-му етапі експериментального канцерогенезу показали найбільш виражені деструктивні зміни в нейронах, які характеризувалися поліморфізмом клітин усіх шарів кори, найбільшою мірою пірамідного та гангліонарного. Виявлялося збільшення кількості гіпохромних, гіперхромних (пікноморфних), різко гіпохромних та різко гіперхромних нейронів.

Відростки «світлих» нейроцитів були набряклими, потовщеними, мали нечіткий контур. Для цього періоду характерним було різке збільшення «темних» і «інтенсивно темних» нейронів. Ці клітини мали ущільнені перикаріони, інтенсивно базофільно забарвлену нейро- та каріоплазму. Ядра невеликі, мали нечітку форму, каріолема утворю-

вала інвагінації. Значно витончені відростки слабо забарвленні і мають хвилеподібну форму. Виявлені зміни в нейронних відростках та перикаріонах можуть ініціювати порушення процесів взаємодії між нейронами (рис. 8).

Прослідковувалось збільшення кількості пірамідних нейронів з вираженими деструктивними змінами. Також виявлені клітини-тіні з вираженим руйнуванням нейроплазми. Для гангліонарного шару була характерна наявність великої кількості клітин Беца у стані тигролізу, який в більшості випадків носить тотальний характер. У нейронах спостерігається поступове зменшення вмісту грудок хроматину Ніссля аж до його відсутності, що свідчить про максимальний ступінь виснаження нейроцитів (рис. 9, 10).

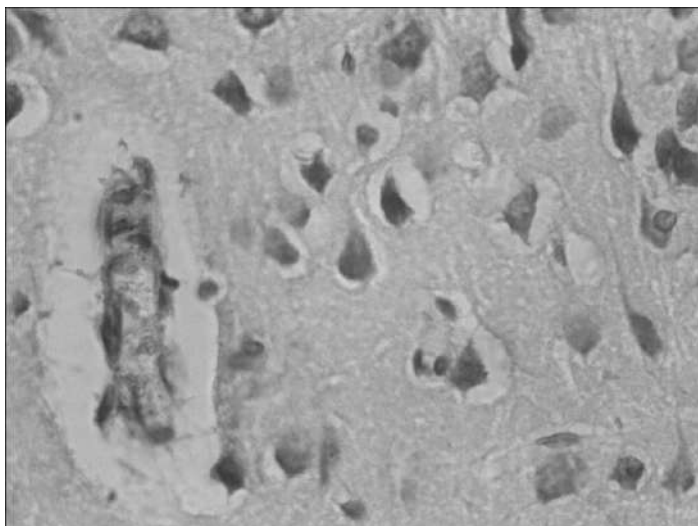


Рис. 8. Гістологічні зміни кори півкуль великого мозку тварини на 7-й місяць експериментального канцерогенезу. Гіперхромні та гіпохромні нейрони із вираженим перецилюлярним набряком. Забарвлення за Ніслем. x400

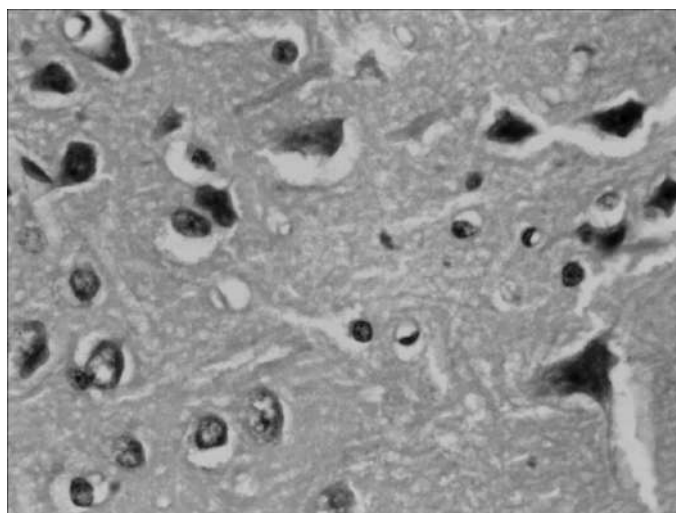


Рис. 9. Гістологічні зміни кори півкуль великого мозку тварини на 7-й місяць експериментального канцерогенезу. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x400

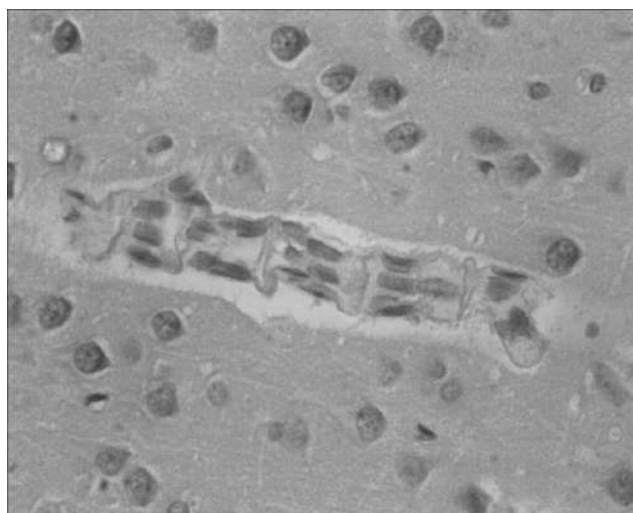


Рис. 10. Мікроскопічні зміни гемокapіляра кори півкуль головного мозку тварини на 7-й місяць моделювання ДМГ-індукованої карциноми. Периваскулярний набряк та деформація стінки судини. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x200

У цей термін дослідження морфологічно в корі великих півкуль були виявлені кровоносні капіляри з вузькими просвітами, в яких виявлялись поодинокі формені елементи крові. Стінка таких гемокапілярів утворена деструктивними ендотеліоцитами із нечітко контурованою базальною мембраною. Такі кровоносні капіляри мали різко збільшені периваскулярні простори та деформовану стінку.

Висновки. Результати гістологічних досліджень показали, що експериментальний ДМГ-індукований канцерогенез супроводжується значними змінами нейроцитів кори великого мозку. Ці зміни включають деструктивне ураження нейроцитів разом з порушеннями мікроциркуляції, що може бути проявом токсичної енцефалопатії. Було встановлено, що ступінь морфологічних змін

у нейроцитах та компонентах мікроциркуляторного русла кори великих півкуль у дослідних тварин є стадійними і залежать від етапу експерименту та тривалості дії канцерогену. Встановлено, що на 7-й місяць після розвитку неопластичного ураження товстої кишки відбуваються найбільш глибокі деструктивні зміни у нейроцитах та компонентах гемато-енцефалічного бар'єру.

Перспективи подальших досліджень. Виявлена стадійність та залежність від тривалості дії канцерогену морфологічних змін у нейроцитах та компонентах мікроциркуляторного русла кори великих півкуль у тварин з ДМГ-індукованим канцерогенезом свідчать про опосередкований вплив канцерогенезу на кору піддослідних тварин та підтверджують необхідність подальшого вивчення та деталізації дослідження цієї теми.

Список використаної літератури

1. Рак в Україні, 2021-2022 – Захворюваність, смертність, показники діяльності онкослужби. Бюлетень Національного канцер-реєстру України № 24 [Internet]. [www.ncru.inf.ua. \[цитовано 8 лют. 2023\].](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_24/index.htm) Доступно на: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_24/index.htm.
2. Качур ОІ, Фіра ЛС, Лухацький ПГ, Гарліцька НІ. Динаміка змін маркерів ендогенної інтоксикації у щурів із змодельованим канцерогенезом товстої кишки та після застосування вінкристину на тлі ентеперосорбції. *Norwegian Journal of Development of the International Science*. 2020;46:3-8.
3. Rytsyk O, Soroka Y, Shepet I, Vivchar Z, Andriichuk I, Lykhatskyi P, et al. Experimental evaluation of the effectiveness of resveratrol as an antioxidant in colon cancer prevention. *Nat Prod Commun [Internet]*. 2020;15(6):1934578X2093274.
4. 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 Jan 19;11(2):267. doi: 10.3390/microorganisms11020267.
5. Brown GC. The endotoxin hypothesis of neurodegeneration. *J Neuroinflammation*. 2019 Sep 13;16(1):180. doi: 10.1186/s12974-019-1564-7.
6. Колесник ВВ, Олійник ІЮ. Діагностичне значення методів дослідження для вивчення морфологічної перебудови структур головного мозку людини. *Науковий вісник Ужгородського університету*. 2013;3(48):238-43.
7. Zheng W, Aschner M, Ghersi-Egea JF. Brain barrier systems: a new frontier in metal neurotoxicological research. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2003 Oct 1;192(1):1-11. doi: 10.1016/s0041-008x(03)00251-5.
8. Lupien SJ, Juster RP, Raymond C, Marin MF. The effects of chronic stress on the human brain: From neurotoxicity, to vulnerability, to opportunity. *Front Neuroendocrinol*. 2018 Apr;49:91-105. doi: 10.1016/j.yfrne.2018.02.001.
9. Yang Y, Zhang Q, Ren J, Zhu Q, Wang L, Zhang Y, et al. Evolution of Brain Morphology in Spontaneously Hypertensive and Wistar-Kyoto Rats From Early Adulthood to Aging: A Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Study. *Front Aging Neurosci*. 2021 Nov 30;13:757808. doi: 10.3389/fnagi.2021.757808.
10. ECOLEX | The gateway to environmental law [Internet]. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes; [цитовано 8 верес. 2023]. Доступно на: <https://www.ecolex.org/details/treaty/european-convention-for-the-protection-of-vertebrate-animals-used-for-experimental-and-other-scientific-purposes-tre-001042/>.
11. Perše M, Cerar A. Morphological and molecular alterations in 1,2 dimethylhydrazine and azoxymethane induced colon carcinogenesis in rats. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011:473964. doi: 10.1155/2011/473964.
12. Горальський ЛП, Хомич ВТ, Кононський ОІ. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патології. *Житомир: Полісся*; 2011. 288 с.

13. Zimatkin SM, Bon' EI. Dark Neurons of the Brain. *Neurosci Behav Physi* 2018;48:908-912. <https://doi.org/10.1007/s11055-018-0648-7>.

14. Kolomeets NS, Kleshchinov VN. Plastic metabolism in neurons in the hypochromic type of alterations. *Neurosci Behav Physiol*. 1991 May-Jun;21(3):203-10. doi: 10.1007/BF01191656.

References

1. Rak v Ukraini, 2021-2022 – Zakhvoryuvanist', smertnist', pokaznyky diyal'nosti onkosluzhby. *Byuletен' Natsional'noho kantser-reyestru Ukrainy № 24 [Internet]*. www.ncru.inf.ua. [tsytovano 8 lyut. 2023]. Dostupno na: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_24/index.htm. [in Ukrainian].

2. Kachur OI, Fira LS, Lykhats'kyi PH, Harlits'ka NI. Dynamika zmin markeriv endohennoyi intoksykatsiyi u shchuriv iz zmodel'ovanyim kantserohenezom товstoyi kыshky ta pislya zastosuvannya vinkrystynu na tli enterosorbtsiyi. *Norwegian Journal of Development of the International Science*. 2020;46:3-8. [in Ukrainian].

3. Rytsyk O, Soroka Y, Shepet I, Vivchar Z, Andriichuk I, Lykhatskyi P, et al. Experimental evaluation of the effectiveness of resveratrol as an antioxidant in colon cancer prevention. *Nat Prod Commun [Internet]*. 2020;15(6):1934578X2093274.

4. 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 Jan 19;11(2):267. doi: 10.3390/microorganisms11020267.

5. Brown GC. The endotoxin hypothesis of neurodegeneration. *J Neuroinflammation*. 2019 Sep 13;16(1):180. doi: 10.1186/s12974-019-1564-7.

6. Kolesnyk VV, Olynyk IYU. Diahnostychnе znachennya metodiv doslidzhennya dlya vyvchennya morfolohichnoyi perebudovy struktur holovnoho mozku lyudyny. *Naukovyy visnyk Uzhhorods'koho universytetu*. 2013;3(48):238-43. [in Ukrainian].

7. Zheng W, Aschner M, Gherzi-Egea JF. Brain barrier systems: a new frontier in metal neurotoxicological research. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2003 Oct 1;192(1):1-11. doi: 10.1016/s0041-008x(03)00251-5.

8. Lupien SJ, Juster RP, Raymond C, Marin MF. The effects of chronic stress on the human brain: From neurotoxicity, to vulnerability, to opportunity. *Front Neuroendocrinol*. 2018 Apr;49:91-105. doi: 10.1016/j.yfrne.2018.02.001.

9. Yang Y, Zhang Q, Ren J, Zhu Q, Wang L, Zhang Y, et al. Evolution of Brain Morphology in Spontaneously Hypertensive and Wistar-Kyoto Rats From Early Adulthood to Aging: A Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Study. *Front Aging Neurosci*. 2021 Nov 30;13:757808. doi: 10.3389/fnagi.2021.757808.

10. ECOLEX | The gateway to environmental law [Internet]. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes; [tsytovano 8 veres. 2023]. Dostupno na: <https://www.ecolex.org/details/treaty/european-convention-for-the-protection-of-vertebrate-animals-used-for-experimental-and-other-scientific-purposes-tre-001042/>.

11. Perše M, Cerar A. Morphological and molecular alterations in 1,2 dimethylhydrazine and azoxymethane induced colon carcinogenesis in rats. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011:473964. doi: 10.1155/2011/473964.

12. Horal's'kyi LP, Khomych VT, Konons'kyi OI. Osnovy histolohichnoyi tekhniky i morfofunktsional'ni metody doslidzhen' u normi ta pry patolohiyi. *Zhytomyr: Polissya*; 2011. 288 s. [in Ukrainian].

13. Zimatkin SM, Bon' EI. Dark Neurons of the Brain. *Neurosci Behav Physi* 2018;48:908-912. <https://doi.org/10.1007/s11055-018-0648-7>.

14. Kolomeets NS, Kleshchinov VN. Plastic metabolism in neurons in the hypochromic type of alterations. *Neurosci Behav Physiol*. 1991 May-Jun;21(3):203-10. doi: 10.1007/BF01191656.

MORPHOLOGICAL CHANGES OF RATS' CEREBRAL CORTEX UNDER CONDITIONS OF DMH-INDUCED EXPERIMENTAL CARCINOGENESIS

Abstract. The progression of the endogenous intoxication syndrome accompanies the development of any neoplasm. The influence of toxic products leads to significant disruptions in homeostasis, which seriously affects the central nervous system, specifically the cortex of the large hemispheres. Therefore, the purpose of our study was to establish changes in the morphological reorganization of the cortex of the large hemispheres of rats with DMG-induced adenocarcinoma in situ. The study used 85 mature white male rats. All animals were divided into 2 groups: I – 35 intact animals and II – 50 animals with DMG-induced colon adenocarcinoma.

Histological slides of the brain were prepared by the generally accepted methodology. The drugs were studied using a MICROMed SEO SCAN light microscope and photo-documented using a Vision CCD Camera. The histological organization of the cerebral cortex of intact animals had typical histoarchitectonics. In the first three stages of the experiment, moderate changes in the morphological organization of the cortex were detected compared to the control group. The fourth stage of DMG-induced carcinogenesis modeling was characterized by the manifestation of morphological changes, a decrease in the number of normochromic, an increase in hypo- and hyperchromic neurocytes, and the appearance of cell alteration signs. Typical for this period also was the progression of hemodynamic disorders: venous hyperemia, stasis, aggregation of erythrocytes («sludge»), and an increase in perivascular and pericellular edema. At the 5th and 6th stages of the experiment, a violation of the cytoarchitectonics of the cortex was revealed. Destructive changes in neurocytes increased. Betz cells were in a state of tigrolysis, sometimes in total one. A decrease in the Nissl substance in neurons confirmed their impaired functional capacity. Increased permeability of capillary walls led to severe pericellular edema of neurocytes. Intracellular edema was also detected in most neurocytes. The 7th stage of the induced carcinogenesis was characterized by the presence of severe destructive changes in neurons: an increase in the number of hypo-, hyperchromic, sharply hypo-, and sharply hyperchromic neurocytes, a fragmentation of neurocyte neuropil, most of Betz cells in a state of total tigrolysis, a decrease in the content of Nissl substance in them, up to its complete absence. Blood capillaries had a deformed wall and significantly enlarged perivascular spaces. Consequently, the study established the development and dynamics of alterative changes in the neurocytes of the cerebral cortex caused by DMG-induced carcinogenesis. These disorders were characterized by alteration of neurocytes and progressive microcirculation disorders. All identified morphological changes in the brains of affected animals prove their dependence on the duration of carcinogen exposure.

Key words: cerebral cortex, neurocytes, morphological changes, DMH.

Відомості про авторів:

Іванчук Ірина Михайлівна – аспірант кафедри гістології та ембріології, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль;

Ліничук Наталія Євгенівна – PhD, старший науковий співробітник, Центральна науково-дослідна лабораторія, Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль.

Information about the authors:

Ivanchuk Iryna M. – Post-graduate Student at the Department of Histology and Embryology of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil;

Lisnychuk Nataliya Ye. – Dr., PhD, Senior Researcher, Central Research Laboratory of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil.

Надійшла 09.05.2023 р.

Рецензент – проф. Р. Є. Булик (Чернівці)