

АНОТАЦІЯ

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

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

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

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

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

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

Встановлено, що у структурі кори півкуль головного мозку інтактних тварин не виявлено видових ознак. Цитоархітектоніка обох півкуль була

типовою для ссавців та включала шість шарів, у яких переважали нормохромні нейрони, а також зустрічались поодинокі гіпо- та гіперхромні клітини.

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

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

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

Найвиразніші деструктивні зміни в нейронах та компонентах гематоенцефалічного бар'єру виявлено на 7-му етапі спостереження: встановлено наявність глибоких деструктивних змін у нейронах, збільшення

кількості гіпо-, гіперхромних, різко гіпо- та різко гіперхромних нейроцитів. Переважна більшість клітин Беца перебували у стані тотального тигролізу, виявлено фрагментацію їх нейроплазми, зменшення наявності субстанції Ніссля, аж до повного її зникнення. Кровоносні капіляри мали деформовану стінку та значно збільшені периваскулярні простори.

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

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

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

Починаючи з 1-го етапу моделювання патологічного процесу виявлено статистично достовірне збільшення рівня 8-ізопростанів (8-iso PGF 2α) у гомогенаті тканини головного мозку. Цей показник перевищував аналогічний у контрольній групі тварин у всі терміни спостереження і на завершальному 7-му етапі експерименту був у 3,9 раза ($p < 0,001$) вищим, ніж у групі контролю.

Слід зазначити, що вміст 8-iso PGF2 α у сироватці крові піддослідних тварин почав достовірно збільшуватися на 2-му етапі експерименту і також прогресивно зростав до його завершення.

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

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

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

Накопичення продуктів ВРО закономірно призвело до наростання проявів ендогенної інтоксикації, що характеризувалось зростанням еритроцитарного

індексу інтокикації (ЕІ) та вмісту середньомолекулярних пептидів (СМП₁, СМП₂) у сироватці крові піддослідних тварин.

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

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

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

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

Встановлено також позитивний вплив коригуючого середника на таксономічний склад і популяційний рівень мікробіому товстої кишки уражених тварин. Показано, що після застосування коригуючого середника зміни мікробіому товстої кишки відповідали ІІ ступеню дисбіозу, який є компенсаторним і не становить вираженої загрози для організму-хазяїна.

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

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

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

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

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

ANNOTATION

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

The most destructive changes in neurons and components of the blood-brain barrier were observed on the 7th stage of observation: deep destructive alterations of neurons, along with an increase in the number of hypo- and hyperchromatic neurons,

as well as sharply hypo- and hyperchromatic neurons. Betz cells were mostly in a state of total tigrolysis, with neuroplasm fragmentation, accompanied by a decrease in Nissl substance content, up to its complete disappearance. Blood vessels had deformed walls and significantly enlarged perivascular spaces.

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

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

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

Starting from the 1st stage of the pathological process modeling, a statistically significant increase in the level of 8-isoprostane (8-iso PGF 2α) in the brain tissue homogenate was found. This indicator exceeded the one of the control group of animals at all observation periods and at the final 7th stage of the experiment was 3.9 times ($p < 0.001$) higher than in the control group.

The level of 8-iso PGF 2α in the blood serum of experimental animals began to increase significantly only at the 3rd stage of the experiment and also increased progressively until its completion.

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

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

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

The accumulation of free radical oxidation products led to an increase in the manifestations of endogenous intoxication, which was characterized by an increase in the erythrocyte intoxication index (EII) and the content of medium molecular weight peptides (SMP1, SMP2) in the blood serum of experimental animals.

The development of neoplastic lesions of the colon of white rats significantly changed the taxonomic composition of its microbiome and led to a decrease in its

population levels compared to animals of the intact group. These changes correspond to dysbiosis of the III degree.

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

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

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

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

Scientific novelty of the obtained results. The peculiarities of structural and functional changes in the cerebral cortex of experimental animals in terms of induced oncogenesis at the cellular and subcellular levels were investigated for the first time, with the use of modern experimental methods. For the first time, We also identified

that alternative changes in neurocytes and disturbances in their intracellular spatial characteristics develop on the background of severe metabolic disorders and disturbances in the qualitative and quantitative composition of the colon microbiome. At the same time, the features of microscopic, submicroscopic and morphometric changes in the studied structures, their particularities and sequence of manifestation change in the dynamics of the development of the nonplastic process and depend on the duration of carcinogen exposure.

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

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

The results of the dissertation are integrated into the educational process, as well as scientific work at the Department of Histology, Cytology and Embryology of Poltava State Medical University; Departments of Human Anatomy, Histology, Cytology and Embryology of Ivano-Frankivsk National Medical University; Departments of Anatomy, Clinical Anatomy and Operative Surgery, Histology, Cytology and Embryology of Bukovinian State Medical University; Department of Morphology of Sumy State University; Department of Human Anatomy, Histology and Embryology of the Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

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

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

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

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

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

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

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Shepet I, Soroka Yu. The utility of 8-isoprostane as an early marker of neoplastic process development. In: Abstracts of 7th Lublin International Medical Congress for students and young doctors; 2020 November 26-28; Lublin, Lublin; 2020. p. 31.

6. Shepet I, Nebesna Z, Pokryshko O, Lisnychuk N. Effects of Au/Ag/Fe nanoparticles in the changes of colonic microbiome caused by DMH-induced colon

adenocarcinoma. In: Abstracts of Video Conference 16th RECOOP Bridges in Life Sciences; 2021 April 16; USA, USA; 2021. p. 55.

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

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

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