

лись ознаки адаптаційних і компенсаторних процесів, підтвержені морфометрично. На 60-у добу досліджу в печінці визначалися залишкові ознаки — дрібновакуольна дистрофія, слаба інфільтрація лімфоцитами і плазмочитами, недосягнення гепатоцитами нормальних клітинних параметрів. До 14-ї доби досліджу в гепатоцитах наростала дисфункція окисно-відновних (зменшення активності сукцинатдегідрогенази) і катаболічних (збільшення активності кислоти фосфатази) процесів, із 21-ї доби активність ферментів мала тенденцію до стабілізації, але на кінець досліджу не досягла показників норми.

Електронномікроскопічно під впливом пестициду 2,4-Д у цитоплазмі встановлено токсичне набухання ядер, виразні порушення структури плазмолем гепатоцитів та ендотеліоцитів, пошкодження органел мембранного типу, зменшення кількості вільних і прикріплених до сплосчених цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки рибосом, і як наслідок, дистрофічно-деструктивні процеси в гепатоцитах. Зростала кількість лізосом і пероксисом, ліпідних вакуоль, автофагосом, у мітохондріях виявлявся різний ступінь пошкодження мембран. У відновний період (21-30 доби) в ядрах і ядерцях гепатоцитів визначалися ознаки регенераторних процесів. У стінці синусоїдів виявлено потоншення ендотеліального вистелення, обмежена кількість органел у них, роз'єднання міжендотеліальних контактів, в окремих ділянках руйнування стінки з виходом еритроцитів у простір Діссе.

Морфогенез токсичного гепатиту за дії пестициду 2,4-Д супроводжувався дисбалансом процесів перекисного окислення ліпідів і антиоксидантної системи — збільшенням у крові вмісту первинних (дієнових кон'югатів) і вторинних (малонового альдегіду) продуктів вільнорадикального окислення та зменшенням активності церулоплазміну і каталази. Розвивалися синдроми цитолізу (зростання активності аланінамінотрансферази і аспартатамінотрансферази) і холестази (підвищення активності лужної фосфатази).

Результати світлооптичного, морфометричного та електронномікроскопічного дослідження за інтоксикації пестицидом 2,4-Д підтвердили, що саме мембранопшкоджувальний механізм дії є одним із визначальних у виникненні реактивних, альтеративних і компенсаторно-приспосувальних процесів при інтоксикації пестицидом 2,4-Д на тлі оксидативного стресу (14 діб), але, незважаючи на перевагу дистрофічно-деструктивних процесів, після припинення введення пестициду 2,4-Д (21-30 доби) у гепатоцитах спостерігали відновлювальні процеси: гіпертрофію ядер, появу двоядерних клітин. Від 30-ї доби визначалися прояви зриву адаптаційних процесів.

РЕТИНОТОКСИЧНІ ПРОЯВИ ЦИСПЛАТИНУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Вадюк Р.Л.*, Дельцова О.І., Герашенко С.Б.
ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет", м. Івано-Франківськ, Україна

Препарати цисплатину вважають одними з найефективніших у сучасній хіміотерапії. У літературі триває накопичення даних щодо цисплатин-індукованої нейротоксичності його сполук, механізм якої залишається до кінця не з'ясованим.

Експерименти проведені на 54 білих щурах-самцях: I група (30 щурів) внутрішньоочеревинно вводили Цисплатин-КМП (№ Р.09.03/07324) щотижнево (9 тижнів) за методом G.Cavaletti et al. (2002), у сумарній дозі 2,7 мг; II група (24 щура) — контрольна до I групи, внутрішньоочеревинно вводили 1,5 мл 0,9% розчину NaCl один раз на тиждень (9 тижнів). Термін забору матеріалу (сітківка ока та кров) — через 1, 3, 7, 14, 21 і 28 діб після останнього введення цисплатину. При плануванні і проведенні роботи дотримувалися загальних етичних принципів експериментів на тваринах (Київ, 2006). Методи дослідження: гістологічні, морфометричні, гістохімічні та ультраструктурні, біохімічні.

Після 9-тижневого введення цисплатину спостерігали набряк усіх шарів сітківки, у шарі паличок і колбочок — зменшення довжини і локальну відсутність зовнішніх сегментів; переміщення ядер із зовнішнього ядерного в шар паличок і колбочок; гомогенні дифузні безклітинні зони в зовнішньому ядерному шарі; мікрокістозну дегенерацію внутрішнього ядерного шару; мікроаневризми і зменшення кількості гангліонарних нейронів. Основний комплекс потовщений. Морфометрично в сітківці ока після припинення введення цисплатину виявили значне розширення шару паличок і колбочок, стоншення зовнішнього ядерного, розширення і поступову нормалізацію показників зовнішнього сітчастого, стоншення внутрішнього ядерного і сітчастого; зростання товщини гангліонарного, значні зміни в шарі нервових волокон. Атрофію сітківки через 28 діб підтвердило зменшення її товщини до (81,24 ± 1,12) мкм, інтактні тварини — (119,06 ± 0,59) мкм, $p < 0,05$.

Електронномікроскопічно в пігментозитах сітківки виявлено каріопікноз, у цитоплазмі — численні вакуолі різних розмірів, набряк, невелику кількість гранул меланіну. Зовнішні сегменти фоторецепторних клітин деформовані, їхня плазмолема мала ділянки деструкції. У паличках відмічено руйнування дисків, у колбочках — деструкцію і розпад зовнішнього сегмента, у мітохондріях внутрішнього сегмента — локальне руйнуванням крист і внутрішньої мітохондріальної мембрани. Для біполярних і гангліонарних нейронів характерні дистрофічні зміни з вираже-

ним набряком, їхня деформація і каріопікноз. У ділянці основного комплексу помітні локальні розширення і звуження. Стінка капілярів тонка, на люменальній поверхні дистрофічно змінених ендотеліоцитів ідентифікувалися вітрилопо-подібні відростки.

Розвиток токсичних пошкоджень сітківки ока під впливом цисплатину перебігав у наступні фази: упродовж 1-7 діб — реактивні і альтеративні процеси (некроз і апоптоз ядер паличкових і колбочкових зорових клітин, деструкція зовнішніх сегментів паличок, дистрофічні зміни біполярних і гангліонарних нейронів); 8-14-а доби — прогресуючі дистрофічні і некробіотичні зміни (втрата і зменшення довжини зовнішніх сегментів фоторецепторних клітин, набряк зовнішнього і внутрішнього ядерних шарів); 15-21-а доби — фаза компенсаторних процесів у клітинах нейронного ланцюга сітківки зі зменшенням набряку і дистрофічних проявів. До 28-ї доби нормалізації будови сітківки не визначалося.

При біохімічному дослідженні сироватки крові виявлено погіршення стану антиоксидантної системи і посилення активності процесів перекисного окислення ліпідів: вміст дієнових кон'югатів у сироватці крові через 1 добу був найбільшим — (8,15 0,02) од. і через 28 діб перевершував інтактний показник у 2,85 разів. Вміст ТБК-активних продуктів (малонового альдегіду) через 1 добу був більшим на 123,46 % від показника інтактних тварин, а через 28 діб перевершував його на 98,15 %. Через 1 добу каталазне число різко зменшилося до 3,08 0,02, $p < 0,05$, і через 28 діб становило 3,28 0,02, $p < 0,05$. Активність церулоплазміну протягом усього експерименту була вірогідно підвищена.

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ РУХОВИХ НЕЙРОНІВ СПИННОГО МОЗКУ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ТОКСИЧНІЙ ПАКЛІТАКСЕЛ-ІНДУКОВАНІЙ НЕЙРОПАТІЇ

Герашенко С.Б.*, Дельцова О.І., Гевка О.І.
ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет", м. Івано-Франківськ, Україна

Паклітаксел (Таксол) — хіміопрепарат рослинного походження, належить до групи таксанів і має широкий спектр протипухлинної дії. Поширеним побічним ефектом є нейротоксичність, яка може проявлятися на всіх рівнях нервової системи.

Метою дослідження було вивчення структурних змін мотонейронів спинного мозку в процесі розвитку паклітаксел-індукованої нейропатії.

Об'єктом дослідження були нейрони ІХ пластини (за Рекседом) попереково-крижового відділу спинного мозку 35 білих щурів, яким вво-

дили внутрішньоочеревинно паклітаксел (Actavis, Румунія) у дозі 2 мг/кг маси тіла, через одну добу 4 рази (сумарна доза 8 мг/кг). 15 тваринам (контроль) внутрішньоочеревинно вводили ізотонічний розчин NaCl еквівалентного об'єму. Забір матеріалу проводили на 1, 7, 15, 27, 60, 90, 120 доби після останнього введення препарату. Серійні строго поперечні зрізи фрагментів спинного мозку забарвлені за Нісслем і вивчені морфометричним методом.

При світлооптичному дослідженні зрізів спинного мозку на першу добу після останнього введення паклітакселу в мотонейронах хроматофільна речовина розміщується у вигляді крупних грудок по всій клітині. В окремих нейронах контури ядер розмиті, у цитоплазмі — периферійний вогнищевий хроматоліз. На 7 добу нейрони мають неправильну зірчасту форму, їх межі нечіткі, контури ядер стерті, ядерця зміщені на периферію. На 15 добу визначається перичелюлярний набряк нейронів, їхні відростки контуруються на значному протязі, грудки хроматофільної речовини скупчуються перинуклеарно. Ядра з нечіткими обрисами. В окремих нейронах тигроїд має вигляд пилоподібної зернистості, забарвленої слабобазофільно. 27 доба характеризується деформацією більшості мотонейронів, перичелюлярним набряком. Ядра просвітлені, деякі вакуолізовані, ядерця зміщені на периферію. Хроматофільна речовина представлена ніжною і місцями грубою зернистістю, подекуди виявляється субтотальний хроматоліз. На 60 добу контури більшості нейронів округлилися, ядра з нечіткими межами, просвітлені, ядерця не видно. Речовина Ніссля в деяких клітинах на периферії утворила гомогенну масу, в інших — перинуклеарний хроматоліз, в окремих клітинах аксони виявляються на значній відстані від перикаріона. Спостерігається підвищене скупчення гліоцитів навколо нейронів. На 90-у добу тіла нейронів округлої форми, грудки хроматофільної речовини інтенсивно базофільно забарвлені, подекуди вогнищевий крайовий хроматоліз, ядра дещо зміщені на периферію, ядерця округлі. На 120 добу нейрони залишаються сплюсненими, ядра простежуються в окремих клітинах. Тигроїд має вигляд базофільних зерен різної величини. У контрольній групі суттєвих змін у нейронах у порівнянні з нормою не відзначено.

Отримані результати морфометричного аналізу вказують на порушення метричних показників перикаріонів нейронів. Від першої до 120-ї доби значно зростає до (62,2±0,7)% кількість дрібних нейронів із площею профілю 200-400 мкм², у гістограмі переважають нейрони з ядрами з площею профілю 50-100 мкм² — (75,6±0,4)%; клітини з площею профілю ядер більше 150 мкм² відсутні. Ядерно-цитоплазматичне співвідношення досягає найбільшого ви-