

ПАТОМОРФОГЕНЕЗ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ЦИСПЛАТИНІНДУКОВАНОЇ ПЕРИФЕРІЙНОЇ НЕЙРОПАТІЇ

С.Б.Геращенко, О.І.Дельцова

Кафедра гістології, цитології та ембріології (зав. – проф. О.І.Дельцова) Івано-Франківської державної медичної академії

Нейротоксичність є важливим побічним ефектом хіміотерапії з використанням високих доз цисплатину (ЦП), який лімітує їх застосування в онкологічній клініці у зв'язку з відсутністю ефективних нейропротекторних чинників, що, в свою чергу, вимагає досконалого вивчення патоморфогенезу та патоморфології ЦП-індукованої периферійної нейропатії (ЦП-ІПН). Експериментальні та клінічні дослідження, присвячені цій проблемі, містять суперечливі дані щодо характеру ураження чутливих і рухових нейронів [1] і не дають цілісної картини розвитку токсичних ЦП-ІПН.

Мета дослідження. Розробка концепції морфогенезу ЦП-ІПН на підставі комплексного системного аналізу нейровазальних взаємовідношень периферійних нервів та їх сегментарних центрів у динаміці розвитку захворювання в експерименті.

Матеріал і методи. У дослідках на 95 білих нелінійних статевозрілих щурах обох статей моделювали токсичну периферійну нейропатію інтраперитонеальним введенням тваринам препарату ЦИСПЛАТИН "Ebewe" в дозі 2 мг/кг один раз на тиждень протягом дев'яти тижнів [2]. Збір матеріалу здійснювали на 4, 7, 14, 21 і 31 доби після останнього введення. Контрольним 50 щурам вводили 0,9% розчин NaCl за тією ж схемою.

Об'єктом нейрогістологічного, морфометричного і електронно-мікроскопічного дослідження служили сідничні нерви (СН), спинно-мозкові вузли (СМВ) L₂-L₅ та руховий сегментарний центр СН у спинному мозку (СМ) на рівні L₂-S₁. Морфометричне дослідження проводили за допомогою аналізатора зображень на базі програмного забезпечення UTHSCSA Image Tool (v.2.0). За мітку проникності мікрогемосудин СН і СМ використовували пероксидазу хрому (ПХ) виробництва НВО "Біолар" та НВК "Лектинотест" (RZ 2,7, активність 686-692 од/мг) (М.М. Mesulam, 1982).

Результати дослідження та їх обговорення. При світлооптичному дослідженні зрізів СН встановлено, що первинною реакцією (4 доба) на введення препарату є набухання осьових циліндрів мієлінових нервових волокон (МНВ) на фоні не різко вираженого набряку ендоневральної сполучної тканини. З 7 до 21 доби виявляється численна популяція МНВ, які характеризуються зморщенням і деформацією осьових циліндрів. При цьому зберігається велика кількість волокон з набухлими аксонами і відносно тонкою мієліною оболонкою. На 31 добу визначаються МНВ з ознаками гіпертрофії і гіперплазії мієлінової оболонки та атрофією осьових циліндрів. При електронно-мікроскопічному дослідженні на 4 добу виявлено набухання аксоплазми осьових циліндрів, яке супроводжується розрідженням мікротрубочок і нейрофіламентів та порушенням тонкої організації мієлінової оболонки. Переважній більшості нейролемоцитів властиве розширення і вакуольна трансформація ендоплазматичної сітки та елементів комплексу Гольджі. На 14-21 добу деформація осьових циліндрів супроводжується зростанням числа і щільності нейрофіламентів і мікротрубочок. На 31 добу спостерігається фрагментація мієлінової оболонки волокон великого діаметра, формується періаксональний набряк, виявляються інтра- та періаксональні скупчення органел і мембранних структур. У цитоплазмі нейролемоцитів виникає гідропічна дистрофія. Порушення метричних параметрів осьових циліндрів є визначальним фактором змін мієлоархітекτονіки СН. Кореляційний аналіз співвідношення між площами осьових циліндрів і мієлінової оболонки, яка їх оточує, виявив,

що вже на ранніх етапах розвитку нейропатії в процес втягуються нейролемоцити, що проявляється набуханням і, в деяких випадках, відносним стоншенням мієлінової оболонки.

Отримані дані відрізняються від результатів досліджень, присвячених вивченню патоморфології периферійних нервів після введення ЦП [3], в яких вказується на переважне пошкодження МНВ великого діаметра. Нами виявлено значні зміни в дрібних МНВ, порушення конфігурації їх осевих циліндрів і мієлінової оболонки. Ми також не поділяємо думки R.G. Van der Hoop et al. [4], які не виявили вірогідного зростання частки МНВ великого діаметра під впливом ЦП. Водночас отримані нами результати узгоджуються з висновками авторів, які довели наявність пошкодження МНВ різного діаметра в периферійних нервах хворих, які лікувалися ЦП [5], та СН щурів при введенні препарату в сумарній дозі 15 мг/кг [6].

Характер змін метричних показників ендоневральних гемокапілярів виявив хвилеподібне зростання площі їх поперечного перерізу, просвіту і стінки. На 4 добу порушення метричних параметрів супроводжується помірно вираженим набряком ендоневрія, згодом ці явища зникають. Відносна нормалізація метричних показників капілярів спостерігається на 31 добу досліджу. Протягом усього терміну спостереження ультраструктура стінки капілярів виражених змін не зазнає. Подібна динаміка змін периферійних нервів описана при багатьох видах нейропатій і підсумована Y. Olsson (1984). Таким чином, слід погодитись з думкою R.M. Lorsch et al. [7] про те, що зміни ендоневральної мікроциркуляції є не лише епіфеноменом, що відображає характер та інтенсивність метаболічних процесів у нервовому стовбурі, але й виступає важливим фактором патогенезу периферійних нейропатій на ранніх етапах їх виникнення.

Нейроцити рухового сегментарного центру СН, гліальні клітини і гемокапіляри суттєвих змін не зазнають. Водночас у перикарионах аферентних нейронів спостерігаються виражені порушення. Вже на 4 добу морфометричний аналіз виявив зниження середніх значень площі профілю ядра, на 7 добу

зменшується площа профілю клітини і зростає площа ядра. Далі знижуються величини всіх метричних характеристик аферентних нейронів. Знижуються середні значення показника площі ядра мантийних гліоцитів, лише на 31 добу його величина не відрізняється від контролю. На 4 добу в частині ядра аферентних нейронів ультраструктурно визначається дисоціація фібрилярного і гранулярного компонентів з незначною деформацією, в ядрі – вогнищеві скупчення рибосом. На 7 добу виявляються ядра з явищами мультифокальної сегрегації та розширеними лакунами. На 21 і 31 доби в багатьох ядрах поєднуються явища дисоціації ядерцевого матеріалу з вогнищами сегрегації їх фібрилярного і гранулярного компонентів. Зміни цитоплазми тіл аферентних нейронів пов'язані, головним чином, з порушеннями структури гранулярної ендоплазматичної сітки.

У гемокапілярах СМВ визначається висока активність процесів трансендотеліального транспорту. Це проявляється лабільністю люменальної плазмолемі, великою кількістю мікропіноцитозних міхурців, мультивезикулярних тілець та вакуолей, порушенням будови міжендотеліальних контактів, дистрофічними змінами органел. Частіше, ніж у контролі, визначаються фенестри. Зростає кількість і довжина перичитоендотеліальних контактів, порушується структура базальної мембрани. Виявлені факти свідчать, що при ЦП-ІПН порушення структури аферентних нейронів тісно корелюють зі зростанням проникності стінки гемокапілярів СМВ. На підставі цих результатів ми вважаємо, на відміну від G. Cavaletti, G. Tredici [8], що порушення гемомікроциркуляторного русла СМВ є одним із важливих факторів морфогенезу ЦП-ІПН.

Висновок. На підставі вивчення нейрогліовазальних взаємовідношень сідничного нерва, його рухового і чутливого сегментарних центрів запропонована концепція патоморфогенезу ЦП-індукованої токсичної нейропатії, яка передбачає виділення трьох послідовних етапів. Перша стадія (4 доба) відзначається одночасним пошкодженням перикарионів і периферійних відростків аферентних нейронів на тлі порушення ультраструк-

тури і проникності мікрогемосудин сполучнотканинної строми спинно-мозкових вузлів. Формування набряку сполучної тканини при збереженні цілісності гематоендонеурального бар'єру сідничого нерва для великомолекулярних білків є сприятливим чинником пошкодження нервових волокон. Другій стадії (7-21 доба) властиве поглиблення дистрофічних змін провідникового компоненту сідничого нерва і його аферентного сегментарного центру на тлі нормалізації ендонеуральної мікроциркуляції. Третя стадія (31 доба) характеризується поєднанням прогресуючо-

го пошкодження аферентних нейронів, початкових проявів відновлення структури нейронів і явищами спотвореної регенерації мієлінових нервових волокон.

Перспективи наукового пошуку. Розроблена концепція морфогенезу ЦП-індукованої нейропатії дозволяє цілеспрямовано вести пошук лікарських препаратів, що володіють протекторними властивостями, для зниження побічного впливу препарату на периферійну нервову систему з метою впровадження їх у комплексні схеми хіміотерапії хворих зі злоякісними пухлинами.

Література

1. Gregg R.W., Molepo J.M., Monpetit V.J.A. et al. Cisplatin neurotoxicity – the relationship between dosage, time, and platinum concentration in neurologic tissues, and morphological evidence of toxicity // *J. Clin. Oncol.* – 1992. – V. 10, № 5. – P. 795-803.
2. Cavaletti G., Petruccioli M.G., Tredici G. et al. Effects of repeated administration of low-doses of cisplatin on the rat nervous-system // *Internat. J. Tiss. React. – Experim. Clin. Aspects.* – 1991. – V. 13, № 3. – P. 151-157.
3. Cavaletti G., Marzorati L., Bogliun G. et al. Cisplatin-induced peripheral neurotoxicity is dependent on total-dose intensity and single-dose intensity // *Cancer.* – 1992. – V. 69, № 1. – P. 203-207.
4. Van der Hoop R.G., Hamers F.P.T., Neijt J.P. et al. Protection against cisplatin-induced neurotoxicity by ORG-2766 – Histological and electrophysiological evidence // *J. Neurolog. Sci.* – 1994. – V. 126, № 2. – P. 109-115.
5. Krarup-Hansen A., Rietz B., Krarup C. et al. Histology and platinum content of sensory ganglia and sural nerves in patients treated with cisplatin and carboplatin: an autopsy study // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* – 1999. – V. 25, № 1. – P. 29-40.
6. Authier N., Fialip J., Eschaliere A., Coudore F. Assessment of allodynia and hyperalgesia after cisplatin administration to rats // *Neurosci. Lett.* – 2000. – V. 291, № 2. – P. 73-76.
7. Lopachin R.M., Castiglia C.M., Saubermann A.J. Perturbation of axonal elemental composition and water-content – implication for neurotoxic mechanisms // *Neurotoxicol.* – 1992. – V. 13, № 1. – P. 123-137.
8. Cavaletti G., Tredici G. Cisplatin neuropathy // *Neurol.* – 1995. – V. 45, № 3, Pt. 1. – P. 596-597.

ПАТОМОРФОГЕНЕЗ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ЦИСПЛАТИНІНДУКОВАНОЇ ПЕРИФЕРИЙНОЇ НЕЙРОПАТІЇ

С.Б.Геращенко, О.І.Дельцова

Резюме. Сформульована власна концепція патоморфогенезу цисплатиніндукованої периферійної нейропатії. Вона передбачає виділення трьох стадій, особливості яких визначаються поєднанням взаємообумовлених реактивних змін, процесів альтерації і компенсації в нейрогліокапілярних комплексах спинно-мозкових вузлів, периферійних нервах та їх рухових сегментарних центрів.

Ключові слова: цисплатин, токсична нейропатія, периферійний нерв, спинно-мозковий вузол, спинний мозок.

PATHOMORPHOGENESIS OF EXPERIMENTAL CISPLATIN-INDUCED PERIPHERAL NEUROPATHY

S.B.Gerashchenko, O.I.Deltsova

Abstract. A modern personal concept of the pathomorphogenesis cisplatin-induced peripheral neuropathy has been formulated. It implies the identification of 3 stages, whose features are determined by a combination of interdependent reactive changes, alteration and compensation processes in neuro-glio-capillary complexes of the peripheral nerves, spinal ganglia and their motor segmental centres.

Key words: Cisplatin, toxic neuropathy, peripheral nerve, spinal ganglion, spinal cord.

State Medical Academy (Ivano-Frankivs'k)

Надійшла в редакцію 07.04.2004 р.