

УДК 591.39 + 616.36-002 + 591.4 + 615.065 + 615.244

МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СІТКІВКИ ПІД ВПЛИВОМ ЦИСПЛАТИНУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ**Дельцова О.І., Вадюк Р.Л.***Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра гістології, цитології та ембріології, м. Івано-Франківськ*

РЕЗЮМЕ: в експерименті на 40 білих щурах встановлено, що в динаміці експерименту з введенням цисплатину у сітківці розвиваються значні морфологічні зміни дистрофічного характеру (набряк, деструкція нейроцитів), підтверджені морфометрично (розширення фоторецепторного, зовнішнього сітчастого і внутрішнього ядерного, гангліонарного та звуження зовнішнього ядерного і внутрішнього сітчастого). Різні за ступенем вираженості і поширеності дистрофічні процеси зберігаються в сітківці протягом 28 днів після останнього введення цисплатину. У крові зростає вміст малонового альдегіду і дієнових кон'югатів, ослаблюється система антиоксидантного захисту.

Ключові слова: сітківка, цисплатин, морфологія, антиоксидантна система

Вступ. Хіміотерапія злоякісних пухлин, яка базується на використанні комплексів металів, зокрема цисплатину, у клініці почала застосовуватися з кінця 1970 року. З того часу синтезовано багато препаратів, основною діючою речовиною в яких є комплекси цисплатину з цис-геометрією. Нині вони використовуються або у вигляді монотерапії, або в комбінації з іншими протипухлинними препаратами, хірургічним і променевим методами. Препарати платини є базовими в різноманітних програмах комбінованої терапії пухлин і вважаються одними з найефективніших у сучасній хіміотерапії, оскільки ракові клітини пухлин не виробляють або мають слабу резистентність до цисплатину, порівняно з іншими цитостатиками [2]. Водночас цитостатики характеризуються високою токсичністю, на усунення якої застосовується не менше зусиль, ніж на пошуки нових лікарських протипухлинних засобів. Хіміотерапія супроводжується значною побічною дією, яка пошкоджує життєвоважливі органи і системи організму, призводить до зниження адаптивно-компенсаторних механізмів, прогресування і генералізації пухлинного процесу, загострення супутніх захворювань [5].

Повідомлення про зорову токсичність почали з'являтися в літературі з кінця 90-их років минулого століття. Одними з перших про зорову токсичність цисплатину у хворої на астроцитому повідомили S.Urba, A.A.Forastiere [20]. У хворої на рак яєчника M.F. Marmor [16] спостерігав зниження гостроти зору і кольоросприйняття після лікування цисплатином. Зір відновився більше, ніж через рік. Електроретинограма цієї хворої набула нормального вигляду через 15 місяців після застосування курсу цисплатину. E.M.Rankin, J.F.Pitts [19] описали виникнення в пацієнтів пігментної макулопатії і вторинної зорової нейропатії при лікуванні карбоплатином. Про незворотну дію цисплатину на сітківку, зоровий нерв і кіркові зорові шляхи повідомляли F.T.Fraunfelder, F.W.Fraunfelder [11]. Зорові розлади I-III ступенів токсичності були виявлені

при хіміотерапії у хворих на рак молочної залози [9]. Описані також токсичні нейропатії, які включали набряк диска і сітківки, неврит зорового нерва під впливом цисплатину [17]. Літературні дані щодо патогістологічних досліджень сітківки за умов впливу цитостатиків поодинокі [15].

Мета дослідження. Вивчити морфологічні зміни сітківки в динаміці розвитку цисплатин-індукованої інтоксикації в експерименті на щурах.

Матеріали та методи. Експерименти були проведені на 64 білих рандомбредних щурах-самцях (*Rattus Norvegicus* L.) масою 150-170 г. 30 тваринам вводили хіміопрепарат Цисплатин-КМП (№ Р.09.03/07324) внутрішньоочередово в дозі 2 мг/кг маси тіла 1 раз на тиждень упродовж 9 тижнів. 24 тваринам вводили в ті ж терміни внутрішньоочередово 1,5 мл ізотонічного розчину NaCl (контрольна група). 10 інтактних тварин слугували для визначення біохімічних показників крові і морфометричних показників сітківки в нормі. Щурі дослідних і контрольної груп перебували в ідентичних умовах, забір та обробка матеріалу здійснювалися паралельно. Утримання тварин і маніпуляції проводилися відповідно до "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах", ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001р.), та вимог додатку 4 до "Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин", затверджених наказом Міністерства охорони здоров'я № 755 від 12 серпня 1977 р. "Про заходи щодо подальшого удосконалення організаційних форм роботи з використанням експериментальних тварин", що узгоджується з положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985 р.).

Забір матеріалу проводили на 1-у, 3-ю, 7-у, 14-у, 21-у і 28-у доби після останнього введення цисплатину і в такі ж терміни контролю. Тварин виводили з експерименту шляхом передозування ефірним наркозом. Приготування матеріалу для

світлооптичного дослідження проводили за загальноприйнятими методиками (Меркулов Г.А., 1969). Гістологічні препарати, забарвлені гематоксилином і еозином, піддавали якісному і морфометричному аналізу. Морфометричне дослідження сітківки проводили з допомогою окуляр-мікрометра МОВ-1-15х. Вимірювалася товщина кожного шару сітківки чітко на поперечному зрізі.

У сироватці крові щурів визначали маркери інтенсивності процесів перекисного окислення ліпідів – ТБК-активних продуктів (малонового альдегіду) за методом Е.Н. Коробейникової (1989), дієнових кон'югатів – за В.Б.Гавриловим, А.Р.Гавриловою, Й.Ф.Хмарою (1988); показників антиоксидантної системи: каталази і церулоплазміну – за Г.О. Бабенко (1999). Кров забирали безпосередньо перед дослідженням і в визначений термін досліду після декапітації тварин під ефірним наркозом. Обчислюючи похідні параметрів і коефіцієнтів, використовували електронні таблиці Microsoft® Excel 2000.

Результати дослідження та їх обговорення. Через одну добу після останнього введення цисплатину у фоторецепторному шарі в окремих ділянках спостерігали зменшення довжини зовнішніх сегментів паличок і колбочок, а інколи відсутність останніх. В окремих ділянках цього шару виявлялося переміщення ядер із зовнішнього ядерного шару у фоторецепторний шар. Упродовж усього шару визначалися ознаки його набряку. Товщина шару паличок і колбочок становила $(36,94 \pm 0,61)$ мкм, норма – $(21,50 \pm 0,29)$ мкм, збільшення на 41,80%, $p < 0,05$. У зовнішньому ядерному шарі часто спостерігалися гомогенні дифузні безклітинні зони. Визначалося потоншення зовнішнього ядерного шару до $(32,56 \pm 0,44)$ мкм, норма – $(41,76 \pm 0,30)$ мкм, зменшення на 22,30%, $p < 0,05$. Зовнішній сітчастий шар став розширеним – $(13,34 \pm 0,41)$ мкм, норма – $(5,62 \pm 0,11)$ мкм, збільшення на 137,36%, $p < 0,05$. У внутрішньому ядерному шарі часто виявлялися амакринові клітини з великим об'ємом цитоплазми. Внутрішній ядерний шар став більш широким, ніж у нормі, і досяг $(20,22 \pm 0,41)$ мкм, норма – $(16,80 \pm 0,13)$ мкм, збільшення на 16,91%, $p < 0,05$. Внутрішній сітчастий шар значно звужився і становив $(18,58 \pm 0,38)$ мкм, норма – $(25,86 \pm 0,22)$ мкм, зменшення на 28,15%, $p < 0,05$. У гангліонарному шарі визначалися мікрокісти (мікрокістозна дегенерація), набряк і зменшення кількості нервових клітин. Його товщина збільшилася вдвічі – до $(10,30 \pm 0,25)$ мкм, норма – $(5,16 \pm 0,22)$ мкм, зростання на 49,90%, $p < 0,05$. Шар нервових волокон мало змінився, його товщина визначалася $(2,52 \pm 0,15)$ мкм, норма – $(2,36 \pm 0,10)$ мкм, зменшення на 6,78%, $p > 0,05$. У ньому траплялися невеликі крововиливи. Внутрішня погранична мембрана потовщена, а під нею розрізнялися крововиливи. Загалом товщина сітківки досягла $(134,46 \pm 1,01)$ мкм, норма – $(118,68 \pm 0,59)$ мкм, збільшення на 13,30%, $p < 0,05$.

Через 3 доби після останнього введення цисплатину у фоторецепторному шарі визначалося порушення цілості зовнішніх сегментів паличок і колбочок, їх неоднакова довжина. Ділянок із повною відсутністю зовнішніх сегментів паличок і колбочок не спостерігали. Між окремими групами виявлялися великі пухирі. Товщина фоторецепторного шару продовжувала зростати і стала $(36,66 \pm 0,80)$ мкм, збільшення на 70,51%, порівняно з нормою, $p < 0,05$. Мембрана Бруха потовщена. Зовнішній ядерний шар, як і в попередній термін, залишався звуженим – $(33,52 \pm 0,52)$ мкм, $p < 0,05$, порівняно з нормою. У ньому спостерігалися окремі групи ядер, відокремлені одна від одної досить широкими прозорими проміжками. У деяких ділянках виявлялося переміщення ядер зовнішнього ядерного шару у фоторецепторний. Визначалися невеликі крововиливи. Зовнішній сітчастий шар розширений до $(10,14 \pm 0,18)$ мкм, $p < 0,05$. У ньому розрізнялися групи формених елементів крові, переважно, еритроцитів. У внутрішньому ядерному шарі залишалися прояви набряку, окремі групи нейроцитів розділені широкими прозорими проміжками, наявні пухирі (мікрокістозна дегенерація). Ширина внутрішнього ядерного шару збільшена, порівняно з нормою до $(18,78 \pm 0,52)$ мкм, $p < 0,05$. Внутрішній сітчастий шар залишався звуженим – $(19,80 \pm 0,53)$ мкм, $p < 0,05$. У шарі гангліонарних клітин спостерігалися мікроаневризми. Нейроцити часто мали ядра неправильної форми і еозинофільну цитоплазму. Товщина цього шару велика – $(9,36 \pm 0,60)$ мкм, $p < 0,05$, що більше від норми, але дещо менше від 1-ої доби досліду. Товщина сітківки зменшилася від 1-ої доби до $(130,32 \pm 2,73)$ мкм, $p < 0,05$, але збереглася великою, порівняно з нормою. Морфологічні зміни, які ми спостерігали через 1-3 доби після останнього введення цисплатину, стосуються всіх шарів сітківки. Ми порівняли наші результати з даними В.І. Katz [15] морфологічних досліджень сітківки після проведеного курсу хіміотерапії цисплатином у людини. Автор показав, що на автопсії через 8 місяців після проведення курсу лікування цисплатином шар гангліонарних клітин був нерівномірно розширений і містив приблизно 3-4 клітинні шари. Внутрішній ядерний шар мав нерівномірну товщину зі зменшенням кількості клітин. Зовнішній ядерний і фоторецепторний шари виглядали не зміненими. Ми на основі патоморфологічного і морфометричного дослідження доповнили ці дані, вказавши на значний набряк сітківки, збільшення її товщини та фоторецепторного, зовнішнього сітчастого, внутрішнього ядерного, гангліонарного шарів і шару нервових волокон. При цьому зовнішній ядерний і внутрішній сітчастий шари потоншилися.

7-а доба досліду характеризувалася подальшими змінами у всіх шарах сітківки. В окремих ділянках сітківки посилювалося переміщення ядер із зовнішнього ядерного у фоторецепторний шар. Спостерігалася втрата фоторецепторними клітинами їхніх зовнішніх сегментів, вогнищеве змен-

шення довжини зовнішніх сегментів паличок і колбочок. Між зовнішніми сегментами фоторецепторних клітин траплялися поодинокі еритроцити. Товщина фоторецепторного шару залишалася збільшеною – $(35,36 \pm 0,73)$ мкм, $p < 0,05$, на 64,47% порівняно з нормою. У зовнішньому ядерному шарі, який зберігався звуженим по всій довжині – $(32,80 \pm 0,67)$ мкм, $p < 0,05$, відносно норми на 21,46%, виявлялися поодинокі гомогенні дифузні безклітинні зони, що мали вигляд мікрокісти. Зовнішній сітчастий шар потовщений до $(9,78 \pm 0,19)$ мкм $p < 0,05$, збільшення відносно норми на 74,02%. Для його морфологічної картини також характерна наявність мікрокіст. Товщина внутрішнього ядерного шару – $(19,14 \pm 0,23)$ мкм, $p < 0,05$, збільшення відносно норми на 13,93%, у ньому, крім біполярних нейронів, виявлялися збільшені амакринові клітини. Внутрішній сітчастий шар звужений, як і на 3-ю добу дослідження, до $(19,74 \pm 0,29)$ мкм, $p < 0,05$, відносно норми на 23,66%. У цьому шарі визначалися поодинокі ядра нейронів. У гангліонарному шарі відстань між нейронами збільшувалася, а його товщина мало відрізнялася від 3-ї доби експерименту. Ядра нейронів мали неправильну форму, спостерігалися ознаки вакуолізації та некрозу окремих нейронів і мікрокістозної дегенерації. Шар нервових волокон дещо потовщений – до $(2,76 \pm 0,10)$ мкм, норма – $(2,36 \pm 0,10)$ мкм, $p < 0,05$, із невеликими крововиливами. Внутрішня погранична мембрана потовщена. Такі зміни можуть характеризувати процеси деструкції паличок і колбочок, зокрема руйнування їх зовнішніх сегментів. Порушення, які виявляються в сітчастих шарах і шарі нервових волокон, сигналізують за втягнення в патологічний процес аксонів фоторецепторних, біполярних і гангліонарних нейронів сітківки, що можна пояснити, як і в досліді з метаноловою інтоксикацією щурів [4], токсичними впливами цисплатину.

Через 14 діб після припинення введення цисплатину довжина зовнішніх сегментів фоторецепторних клітин майже однакова. Товщина шару паличок і колбочок залишалася великою – $(33,34 \pm 0,62)$ мкм, $p < 0,05$, із тенденцією до зменшення, порівняно з попередніми термінами дослідження. Ділянки зі скороченими за довжиною зовнішніми сегментами паличок і колбочок траплялися рідко. Тривало переміщення поодиноких ядер із зовнішнього ядерного шару у фоторецепторний шар. У зовнішньому ядерному шарі спостерігалися досить широкі прозорі прошарки між ядрами цієї зони. Гомогенні дифузні безклітинні ділянки не визначалися. Товщина зовнішнього ядерного шару поступово зменшувалася, порівняно з попередніми термінами дослідження, і стала $(31,10 \pm 0,31)$ мкм, $p < 0,05$, що на 25,53%, менше від норми. Зовнішній сітчастий шар широкий – $(10,46 \pm 0,51)$ мкм, $p < 0,05$, на 86,12% більше від норми, набряклий. Внутрішній ядерний шар характеризувався наявністю великих ядер біполярних і амакринових клітин. Ядра останніх ма-

ли округлу форму, а цитоплазма вирізнялася більшим об'ємом. Товщина внутрішнього ядерного шару наближалася до нормального показника – $(16,08 \pm 0,57)$ мкм, $p > 0,05$. Внутрішній сітчастий шар із цього терміну дослідження в динаміці до 28-ої доби прогресивно зменшувався і становив відповідно $(15,68 \pm 0,45)$ мкм, 14 доба, $p < 0,05$; $(11,88 \pm 0,22)$ мкм, 21 доба, $p < 0,05$, і $(7,00 \pm 0,07)$ мкм, 28 доба, $p < 0,05$. У гангліонарному шарі визначалося зменшення кількості нервових клітин, поодинокі мікрокісти. Ядра і форма гангліонарних нейронів різної форми, переважно округлі. Траплялися нейрони з ядрами неправильної форми і ядрами в стані каріопікнозу. Товщина гангліонарного шару найбільша з усіх термінів експерименту – $(9,96 \pm 0,20)$ мкм, $p < 0,05$. Шар нервових волокон починав динамічно стоншуватися і становив відповідно $(2,52 \pm 0,08)$ мкм, 14 доба, $p > 0,05$; $(2,36 \pm 0,10)$ мкм, 21 доба, $p > 0,05$, і $(2,10 \pm 0,10)$ мкм, 28 доба, $p > 0,05$. Внутрішня погранична мембрана залишалася потовщеною. Загалом товщина сітківки в цей термін наближалася до нормальних величин і становила $(119,14 \pm 0,10)$ мкм, $p > 0,05$. Таким чином, товщина різних шарів сітківки відхилялася від норми і в цей термін у найбільшій мірі виявлялося потовщення фоторецепторного, зовнішнього сітчастого і гангліонарного шарів зі збереженням потоншених інших шарів сітківки. Зменшення товщини зовнішнього ядерного шару і прозорі прошарки між його клітинами можна трактувати як зменшення кількості клітин у ньому. У цей термін починала зменшуватися товщина сітківки. Наші морфометричні дані відповідають результатам, отриманим В.А.Науменко [6] при визначенні товщини сітківки за допомогою оптичної когерентної томографії в клініці, які, на думку автора, є об'єктивним методом діагностики макулярного набряку при діабетичній макулопатії.

Подальші патоморфологічні зміни сітківки проявлялися наступними моментами. Через 21 добу довжина зовнішніх сегментів фоторецепторних клітин однакова, але траплялися ділянки зі зменшеними зовнішніми сегментами паличок і колбочок. Але, безумовно, прослідковувалося його зменшення в динаміці до кінця дослідження – $(30,18 \pm 0,29)$ мкм, 21 доба, $p < 0,05$, і $(21,70 \pm 0,49)$ мкм, 28 доба, $p > 0,05$. У зовнішньому ядерному шарі визначалося незначне відокремлення ядер нейронів одне від одного. Цей шар мав найменшу товщину, порівняно з іншими термінами дослідження – $(26,42 \pm 0,43)$ мкм, $p < 0,05$. Зовнішній сітчастий шар потоншився до $(8,66 \pm 0,40)$ мкм, $p < 0,05$. Мікрокісти відсутні. Ядра нейронів внутрішнього ядерного шару характеризувалися округлою формою. Амакринові клітини виявлялися не часто. У цей термін дослідження товщина внутрішнього ядерного шару зменшилася до $(12,14 \pm 0,35)$ мкм, $p < 0,05$. Внутрішній сітчастий шар також потоншився. У гангліонарному шарі тривало зменшення кількості нервових клітин, виявлялися поодинокі мікрокісти. Ядра і форма цих мультипо-

лярних нейронів переважно округлі. Траплялися нейрони з ядрами неправильної форми і зернистою цитоплазмою. Товщина гангліонарного шару поступово зменшилася і становила $(9,60 \pm 0,41)$ мкм, $p < 0,05$. Сітківка стала тоншою, досягаючи $(101,24 \pm 1,45)$ мкм, $p < 0,05$.

На 28 добу зовнішні сегменти фоторецепторних клітин мали майже однакову довжину і на вільних кінцях набували пухирчастого вигляду. Мембрана Бруха потовщена. Можливо, за рахунок розширення зовнішніх сегментів товщина фоторецепторного шару становила $(21,70 \pm 0,49)$ мкм, $p < 0,05$, що наближалось до значень норми. У зовнішньому ядерному шарі ядра нейронів відокремлені одне від одного. Водночас товщина цього шару залишалася зменшеною – $(29,30 \pm 0,32)$ мкм, $p < 0,05$. Зовнішній сітчастий шар стоншився до $(5,42 \pm 0,08)$ мкм, $p < 0,05$ і ущільнився. Ядра нейронів внутрішнього ядерного шару мали округлу форму і більш світліше забарвлення, ніж у зовнішньому ядерному. Внутрішній ядерний і сітчастий шари значно стоншені. У гангліонарному шарі визначалося зменшення кількості нейронів або їх відсутність на коротких ділянках. Ядра і форма гангліонарних клітин переважно округлі. Траплялися нейрони з каріопікнотичними ядрами і гранулярною цитоплазмою. Товщина гангліонарного шару зменшилася до $(6,02 \pm 0,14)$ мкм, $p < 0,05$. Шар нервових волокон став найтоншим з усіх термінів дослідження. У цілому, у сітківці зростали атрофічні процеси, що проявилось найвиразнішим її потоншенням, порівняно з нормою. Її товщина досягла $(81,24 \pm 1,12)$ мкм, $p < 0,05$. Морфологічна картина клітин сітківки в пізні терміни дослідження (21-28 діб після останнього введення цисплатину) характеризувалася, у першу чергу, подальшими дистрофічними порушеннями у фоторецепторному шарі. Зовнішні сегменти паличок і колбочок за довжиною наближалися до нормальних показників, але виявляли ознаки розширення. Тобто, як і при інших токсичних впливах, у зовнішніх сегментах паличок і колбочок визначався найбільший ступінь пошкодження [3]. Шари, які містять ядра нейронів (зовнішній і внутрішній ядерні,

гангліонарний) продовжували потоншуватися, що можна асоціювати зі зменшенням кількості клітин у них, тобто токсичний вплив цисплатину реалізує свою дію на нервовий ланцюг сітківки. Стоншення шару нервових волокон свідчить за зменшення кількості аксонів нейронів, що складають зоровий нерв. У клініці це може проявитися ознаками часткової атрофії зорового нерва з погіршенням гостроти зору і показників сумарних меж полів зору і порогу електричної чутливості зорового нерва по фосгену [7].

Зміни в сітківці відбувалися на фоні порушення прооксидантно-оксидантного статусу крові (таблиця 1). Вміст ТБК-активних продуктів (малонового альдегіду) найбільшим виявився через 1-3 доби після останнього введення цисплатину, із поступовим його зменшенням до 21 доби і повторним підвищенням через 28 діб. Вміст дієнових кон'югатів також підвищився в найбільшому ступені в ті ж самі терміни і в динаміці дослідження рівномірно зменшувався і залишався вірогідно високим на 28 добу. Підвищення рівня малонового альдегіду свідчить за значні порушення в системі пероксидації. Подібні відхилення спостерігали В.А.Барабой і співавт. [1], В.А.Туманов та ін. [10], R.Pratibha et al. [18], S.Iseri et al. [14] та інші при підвищенні рівнів процесів перекисного окислення ліпідів. Визначаючи показники системи антиоксидантного захисту, ми встановили виражене зменшення вмісту каталази і підвищення рівня церулоплазміну. Ці зміни призводять до розвитку оксидативного стресу [12, 13, 18, 14], який є основою пошкодження плинності біологічних мембран – відбувається конформаційна перебудова їх складових адаптаційними змінами білкового і ліпідного компонентів та проникності. У нормі в клітині існує багатоконпонентна система антиоксидантного захисту, яка дозволяє підтримувати інтенсивність вільнорадикальних процесів на оптимальному рівні [7]. Під впливом цисплатину їх різка активація зумовлює розвиток патологічного стану у сітківці.

Таблиця 1

Показники стану пероксидації і антиоксидантної системи щурів під впливом цисплатину (M ± m)

Показник	Термін дослідження (доби)						
	Норма	1	3	7	14	21	28
ТБК-активні продукти, нмоль с.л	3,24 ± 0,17	7,24 ± 0,05*	6,96 ± 0,02*	6,45 ± 0,03*	6,31 ± 0,05*	6,26 ± 0,03*	6,42 ± 0,09
Дієнові кон'югати, у.о.	1,91 ± 0,02	8,15 ± 0,02*	7,38 ± 0,07*	6,98 ± 0,03*	6,57 ± 0,05*	5,97 ± 0,04*	5,45 ± 0,11*
Каталаза, каталазне число	8,36 ± 0,19	3,08 ± 0,02*	2,98 ± 0,02*	3,12 ± 0,05*	3,05 ± 0,03*	3,14 ± 0,02*	3,28 ± 0,02
Церулоплазмін, у.о.	51,27 ± 0,47	69,37 ± 0,40*	65,72 ± 0,45*	62,19 ± 0,51*	64,43 ± 0,25	69,46 ± 0,21*	75,47 ± 0,26*

Примітка. * – різниця між показниками норми і дослідження вірогідна, $p < 0,05$

Висновки. Цисплатин-індукована ретиноксичність характеризується значними гістологічними і морфометричними змінами сітківки, які проявляються найбільшою вираженістю до 14 доби після проведеного 9-тижневого курсу цисплатину (набряк, потовщення фоторецепторного, зовнішнього сітчастого і гангліонарного шарів сітківки зі збереженням потоншених інших шарів). Через 21-28 доби шари, які містять ядра нейроцитів (зовнішній і внутрішній ядерні, гангліонарний), продовжують потоншуватися, що асоціюється зі зменшенням кількості клітин у цих шарах, а стоншення шару нервових волокон засвідчує зменшення кількості аксонів нейроцитів, що складають зоровий нерв. Цисплатин-індукована зорова токсичність

проявляється на фоні порушення прооксидантно-оксидантного статусу крові і розвитку оксидативного стресу (збільшення вмісту малонового альдегіду і дієнових кон'югатів, зменшення вмісту каталази і підвищення рівня церулоплазміну), який є основою пошкодження біологічних мембран клітин нейронного ланцюга сітківки.

Перспективи подальших досліджень. Встановлені факти цисплатин-індукованої ретиноксичності потребують подальшого дослідження клітин сітківки на ультраструктурному рівні з метою визначення напрямку їх корекції і поліпшення якості життя хворих, яким призначаються курси протипухлинного лікування з застосуванням цисплатину.

ЛІТЕРАТУРА

1. Барабой В.А. Корекція гепатотоксичної дії цисплатину препаратами природного походження та метаболічної структури / В.А.Барабой, Н.О.Горчакова, С.А.Олійник [та інші] // Ліки. – 2000. – №5. – С.60-62.
2. Дорожовець Х. Майбутнє нашої онкології за цисплатином. Імпортом чи українським? / Х.Дорожовець // Аптека Галицька. – 2003. – №11. – С.8-9.
3. Жабоедов Г.Д. Ультраструктурные изменения хориореетинального комплекса и их роль в патогенезе светового ретинального ожога / Г.Д.Жабоедов, Н.К.Гребень, Л.А.Стеченко [и др.] // Офтальмологический журнал. – 2003. – №4. – С.91-94.
4. Жабоедов Г.Д. Влияние трофина на морфо-функциональное состояние зрительного анализатора крыс при метаноловой интоксикации / Г.Д.Жабоедов, В.И.Цымбалюк, А.Т.Носов [и др.] // Офтальмологический журнал. – 2004. – №5. – С.62-66.
5. Мосиенко В.С. Возможности, недостатки и перспективы лекарственной терапии опухолевой болезни / В.С.Мосиенко // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2001. – №1(9). – С.10-13.
6. Науменко В.А. Исследование толщины сетчатки макулярной области с помощью оптической когерентной томографии в норме и при сахарном диабете / В.А.Науменко // Офтальмологический журнал. – 2004. – №1. – С.50-53.
7. Сазонтова Т.Г. Значение баланса прооксидантов и антиоксидантов – равнозначных участников метаболизма / Т.Г.Сазонтова, Ю.В.Архипенко. – 2007. – №3. – С.2-17.
8. Салдан Й.Р. Класифікація часткової атрофії зорового нерва / Й.Р.Салдан, І.В.Галінська // Офтальмологический журнал. – 2003. – №6. – С.93-95.
9. Семиглазов В.Ф. Новые результаты эндокринотерапии рака молочной железы (роль ароматина) / В.Ф.Семиглазова, В.В.Семиглазов, А.А.Клетель [и др.] // Вопросы онкологии. – 2004. – №6. – С.729-736.
10. Туманов В.А. Вплив нового вітчизняного багатоконпонентного рослинного екстракту на окислювальний гомеостаз в органах і крові шурів у разі експериментальної цисплатинової інтоксикації / В.А.Туманов, Барабой В.А., С.А.Олійник [та інші] // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2000. – №3. – С.69-72.
11. Fraunfelder F.T. Drug-Induced Ocular Side Effects // F.T.Fraunfelder, F.W. Fraunfelder // Boston:Butterworth Heinemann, 2001. – P.446-450.
12. Hara M. Melatonin, a pineal secretory product with antioxidant properties, protects against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats / M.Hara, M.Yoshida, H.Nishijima [et al.] // J. Pineal Res. – 2001. – Vol.30, №3. – P.129-138.
13. Iraz M. Protective effect of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) administration on cisplatin-induced oxidative damage to liver in rat / M.Iraz, E.Ozerol, M.Gulec [et al.] // Cell Biochem. Funct. – 2006. – Vol.24, №4. – P.357-361.
14. Iseri S. Simvastatin attenuates cisplatin-induced kidney and liver damage in rats / S.Iseri, F.Ercan, M. Yksel [et al.] // Toxicology. – 2007. – Vol.230, №2-3. – P.256-264.
15. Katz B.J. Persistent severe visual and electroretinographic abnormalities after intravenous Cisplatin therapy / B.J.Katz, J.H.Ward, K.B.Digre [et al.] // J. Neuroophthalmol. – 2003. – Vol.23, №2. – P. 132-135.
16. Marmor M.F. Negative-type electroretinogram from cisplatin toxicity / M.F.Marmor // Doc. Ophthalmol. – 1993. – Vol.84, №3. – P.237-246.
17. Martin M. Toxic optic neuropathy due to cisplatin therapy: a case report / M.Martin, J.Weber-Varaszegi, J.Flammer // Klin. Monatsbl. Augenheilkd. – 2005. – Vol.222, №3. – P.244-247.
18. Pratibha R. Enzymatic studies of cisplatin induced oxidative stress in hepatic tissue of rats / R.Pratibha, R.Sameer, P.V.Rataboli // Eur. J. Pharmacol. – 2006. – Vol.532, №3. – P.290-293.
19. Rankin E.M. Ophthalmic toxicity during carboplatin therapy / E.M.Rankin, J.F.Pitts // Ann. Oncol. – 1993. – Vol.4. – P.337-338.
20. Urba S. Retrobulbar neuritis in a patient treated with intraarterial cisplatin for head and neck cancer / S.Urba, A.A.Forastiere // Cancer. – 1988. – Vol.62, №10. – P.2094-2097.
21. Yuce A. Ellagic acid prevents cisplatin-induced oxidative stress in liver and heart tissue of rats / A.Yuce, A.Atessahin, A.O.Ceribasi // Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. – 2007. – Vol.101, №5. – P.345-349.

SUMMARY

MORPHO-FUNCTIONAL STATUS OF RETINA UNDER THE INFLUENCE OF CISPLATIN IN EXPERIMENT

Deltsova O. I., Vaduk R.L.

Having performed the experiment on 40 white rats we established, that in the dynamics of the experiment with the introduction of cisplatin significant morphologic changes of the dystrophic character in retina develop (oedema, destruction of neurons). They are morphologically confirmed (thickness of rods and cones layer, outer plexiform layer, inner nuclear layer, ganglion cell layer increased and thickness of outer nuclear layer and inner plexiform layer decreased). Being different in the degree of pronouncing and spread dystrophic changes are kept in the retina during the 28 days after the last introduction of cisplatin. The blood activity of the malone aldehyde, dien conjugates has increased. The antioxidant system has grow weak.

Key words: retina, cisplatin, morphology, antioxidant system