**Геращенко Сергій Борисович. Морфогенез експериментальних токсичних нейропатій, викликаних препаратами, які застосовуються для лікування онкологічних захворювань: дисертація д-ра мед. наук: 14.03.09 / Національний медичний ун-т ім. О.О.Богомольця. - К., 2003**

|  |  |
| --- | --- |
|

|  |
| --- |
| **Геращенко С.Б. Морфогенез експериментальних токсичних нейропатій, викликаних препаратами, які застосовуються для лікування онкологічних захворювань.**– Рукопис.Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.09– гістологія, цитологія, ембріологія.Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ, 2003.Дисертація присвячена дослідженню проблеми нейротоксичності препаратів, які використовуються для лікування злоякісних пухлин. В експерименті на щурах показано, що етопозид, доксорубіцин, цисплатин і вінкристин викликають токсичні нейропатії. Вони відрізняються характером морфологічних змін, послідовністю і термінами виникнення. Це зумовлено відмінністю впливу цитостатиків різних класів на окремі компоненти нейро-гліо-капілярних комплексів периферійних нервів, спинномозкових вузлів і рухових сегментарних центрів**.** На основі результатів комплексного системного морфо-фунціонального аналізу розроблена концепція морфогенезу токсичних нейропатій, яка передбачає виділення послідовних стадій. Кожній фазі притаманні особливості, які зумовлені своєрідним поєднанням взаємообумовлених реактивних змін, процесів альтерації і компенсації в аферентних і еферентних нейронах та перинейрональних структурах, які забезпечують трофіку нервових клітин (мікрогеморусло, сполучнотканинна строма, гліоцити). |

 |
|

|  |
| --- |
| **1**. Дисертаційна робота є вирішенням актуальної проблеми – розробки концепції морфогенезу експериментальних токсичних нейропатій, які викликаються препаратами різних груп, що використовуються в хіміотерапії злоякісних пухлин, на основі комплексного морфо-функціонального дослідження периферійних нервів, їх рухових і чутливих сегментарних центрів.**2**. Особливості морфологічних змін, послідовність і терміни їх виникнення при введенні експериментальним тваринам антибластомних хіміопрепаратів різних класів відрізняються і зумовлюються відмінністю механізмів токсичної дії кожного з них на нейро-гліо-капілярні комплекси периферійних нервів, їх чутливих і рухових сегментарних центрів та відзначаються своєрідним і унікальним поєднанням процесів альтерації і компенсації.**3**. Етопозид-індукована нейропатія характеризується прогресуючим перебігом, супроводжується поглибленням дистрофічних змін мієлінових і безмієлінових нервових волокон і завершується атрофією, дегенерацією і розпадом переважно мієлінових нервових волокон різного діаметру.**4**. Розвиток нейропатії, викликаної етопозидом, перебігає в три стадії:**–** фаза первинної аксональної реакції (3 доба досліду), в основі якої лежить порушення ультраструктури осьових циліндрів мієлінових і безмієлінових нервових волокон, яке супроводжується поліморфними дистрофічними змінами перикаріонів переважно аферентних нейронів;**–** фаза поглиблення дистрофічних змін рухових і чутливих нейронів на тлі порушення системи мікроциркуляції периферійних нервів та їх сегментарних центрів з підвищенням проникливості кровоносних капілярів, прогресуванням набряку тканини ендоневрію, сполучнотканинної строми спинномозкових вузлів та перивазальним набряком вентральних рогів сірої речовини спинного мозку (7 доба експерименту);**–** фаза дегенеративних змін (15 доба спостереження) проявляється глибокими порушеннями всіх класів нервових провідників, атрофією і руйнуванням мієлінових нервових волокон, глибокими дистрофічними змінами, цитолізом і резорбцією гліоцитами нейронів спинномозкових вузлів та відновленням структури частини клітин рухового нейронного пула.**5**. Доксорубіцин-індукована нейропатія є повільно прогресуючим захворюванням, яке зумовлюється токсичним впливом препарату на тіла рухових і чутливих нейронів, мієлінові і безмієлінові нервові волокна та мікрогемосудини спинномозкових вузлів і периферійних нервів.**6**. У процесі розвитку доксорубіцин-індукованої токсичної нейропатії можна виділити три стадії:**–** стадія ураження аферентного компоненту периферійного нерва (12 доба), яка характеризується пошкодженням чутливих нейронів на фоні порушення системи мікроциркуляції і функції гематоендоневрального бар’єру з формуванням набряку ендоневральної сполучної тканини;**–** стадія тотального пошкодження провідникового компоненту периферійного нерва (17 – 24 доба досліду), зумовлена втягненням у патологічний процес мотонейронів та прогресуванням змін аферентних нейроцитів;**–** стадії дегенеративних змін (30 доба експерименту) властиве поєднання дистрофічних і атрофічних змін мієлінових і безмієлінових нервових волокон, розпад частини мієлінових нервових волокон на фоні порушення функції гемато-ендоневрального бар’єру, глибоких дистрофічних уражень нейронів і гліальних клітин рухового і чутливого сегментарних центрів.**7**. Пошкодження периферійної нервової системи, викликане цисплатином, є нейропатією з повільно прогресуючим перебігом. Її основнимими проявами є ураження ядерцевого апарату сенсорних нейронів і органел клітин, які зумовлюють порушення біосинтезу білка і процесів аксонного транспорту, дезорганізація системи мікроциркуляції спинномозкових вузлів і ендоневрію.**8**. Перебіг цисплатин-індукованої периферійної нейропатії характеризується наявністю трьох основних фаз:**–** фаза ураження чутливого компоненту сідничого нерва (4 доба) відзначається одночасним пошкодженням перикаріонів і периферійних відростків аферентних нейронів на тлі порушення ультраструктури і проникливості мікрогемосудин сполучнотканинної строми спинномозкового вузла. Формування набряку сполучної тканини при збереженні цілісності гемато-ендоневрального бар’єру для крупномолекулярних білків є сприяючим фактором пошкодження нервових волокон;**–** фаза поглиблення дистрофічних змін провідникового компоненту сідничого нерва і його аферентного сегментарного центру на тлі нормалізації ендоневральної мікроциркуляції (7 – 21 доби експерименту);**–** фаза гетерогенних порушень (31 доба спостереження) характеризується поєднанням прогресуючого пошкодження аферентних нейронів та початкових проявів відновлення структури нейроцитів і явищами спотвореної регенерації мієлінових нервових волокон.**9**. Виникнення вінкристин-індукованої периферійної нейропатії зумовлене порушенням нейротрубочок і нейрофіламентів переважно аферентних нейронів і ураженням білоксинтезуючих органел. Сприяючим фактором прогресування периферійної нейропатії, викликаної вінкристином, є порушення ендоневральної мікроциркуляції.**10**. У динаміці розвитку вінкристин-індукованої периферійної нейропатії можна виділити дві основні стадії:**–** стадія порушення архітектоніки і структури нейротрубочок і нейрофіламентів мієлінових і безмієлінових нервових волокон, неглибоких дистрофічних змін перикаріонів аферентних нейронів спинномозкових вузлів (7 доба);**–**стадія дезорганізації ендоневральної мікроциркуляції та глибоких дистрофічних порушень провідникового компоненту і перикаріонів аферентного сегментарного центра сідничого нерва (8-21 доба).**11**. Використання комплексного комп’ютерного морфометричного дослідження за допомогою аналізатора зображень дозволило встановити специфічні порушення метричних параметрів нейро-гліо-капілярних співвідношень, викликані етопозидом, доксорубіцином, цисплатином і вінкристином, та діагностувати характер структурно-функціональних змін периферійних нервів та їх сегментарних центрів на етапах морфогенезу токсичних нейропатій.**12**. Отримана комплексна системна морфологічна характеристика токсичних нейропатій на етапах їх розвитку може служити підгрунтям для пошуку і апробації нейропротекторних середників з метою зменшення побічного впливу хіміопрепаратів на нервову систему, що сприятиме підвищенню ефективності хіміотерапії злоякісних новотворів і поліпшенню якості життя хворих. |

 |