Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ Здоров’я УКРАЇНИ

ОДЕСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**КУЗНЕЦОВА Ольга Володимирівна**

УДК 616.3:502.55:620.26+557.146.1

**ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ПОРУШЕНЬ НЕРВОВОЇ**

**СИСТЕМИ ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ РІЗНИХ**

**ПРОТИПУХЛИННИХ ПРЕПАРАТІВ**

14.03.04 - патологічна фізіологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

##### Одеса – 2009

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано в Одеському державному медичному університеті Міністерства охорони здоров’я України.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України **Шандра Олексій Антонович,** Одеський державний медичний університет МОЗ України, м. Одеса, завідувач кафедри фізіології

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Сервецький Костянтин Леонідович**, Одеський державний медичний університет МОЗ України, м. Одеса, завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією

доктор медичних наук, професор **Клименко Микола Олексійович,** Харьківський національний медичний університет МОЗ України, м. Харків, завідувач кафедри патологічної фізіології

Захист відбудеться «27» травня 2009 р. о 11 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 41.600.01 при Одеському державному медичному університеті МОЗ України (65082, м. Одеса, пров. Валіховський, 2).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Одеського державного медичного університету (65082, м. Одеса, пров. Валіховський, 3).

Автореферат розісланий «24» квітня 2009 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

д.мед.н., професор

В.В. Годован

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Незважаючи на значні успіхи, досягнуті в лікуванні деяких злоякісних пухлин цитостатичними препаратами, однією з серйозних проблем хіміотерапії є частий розвиток побічних ефектів [Quasthoff S., Hartung H.P., 2002; Chaudhry V. et al., 2003; Ocean A.J., Vahdat L.T., 2004; Mielke S. et al., 2006; Moulin D.E. et al., 2007; Vinik A.I. et al., 2007; Wallace J.M. et al., 2007; Косинер Р., 2006; Данилов А.Б., Давидов О.Г., 2007]. Нейротоксична дія цитостатиків включає розвиток периферичної полінейропатії, ретробульбарних невритів, нейросенсорної глухоти та ін. [Осипова Н.А., Новиков А.Г., 1998; Косинер Р., 2006; Данилов А.Б., Давидов О.Г., 2007]. Це обумовлено тим, що високоорганізована нервова тканина найбільш чуттєво реагує як на власне пухлинний вплив та його наслідок, так і на агресивну протипухлинну терапію, яка здійснюється. Так, невропатична біль виникає на різних етапах протипухлинної терапії у 15-40 % пацієнтів із злоякісними пухлинами [Kloke O. 2003; Oscar R., 2006]. При проведенні хіміотерапії сучасними високореактивними препаратами платини і таксанами невропатична біль виникає, як правило, після 2-4 курсів хіміотерапії. Відомо, що тривале застосування протипухлинних препаратів є однією з особливостей проведення різних протоколів лікування онкологічних пацієнтів, що, в свою чергу, також спричиняє розвиток побічних ефектів [Schuchter L.M. et al., 2002; Strumberg D. et al., 2002; Lenz G. et al., 2003; Meier T. et al., 2003; Ocean A.J., Vahdat L.T., 2004; Maizels M. et al., 2005; Gilron I., Coderre T.J., 2007].

Нейротоксичні ефекти при проведенні хіміотерапії є основним дозолімітуючим фактором і можуть бути причиною переривання, а іноді повного припинення подальшого лікування хворих по загальноприйнятим схемам медикаментозної терапії [Cavaletti G., Zanna C., 2002; Quasthoff S., Hartung H.P., 2002; Santini V., 2001; de Vos F., 2003; Gilron I., Coderre T.J., 2007].

Патофізіологічні механізми розвитку периферичних нейропатій як в цілому, так і зокрема больового синдрому, залишаються недостатньо з'ясованими, але припуcкають за цих умов порушення трофіки нервів за рахунок ураження vasa nervorum, а також внаслідок порушення внутрішньоклітинних механізмів та енергетичної функції мітохондрій, обумовлених недостатнім синтезом деяких нейротрофічних факторів росту [Костюк О.П., 1993; Honczarenko K. et al., 2008; Baloh R.H. et al., 2009; Fleming C.E. et al., 2009; Freeman P.M. et al., 2009; Jurado J. et al., 2009; Ziegler D. et al., 2009]. Однією з причин недостатньої дослідженості патофізіологічних механізмів нейротоксичних порушень в умовах хіміотерапії є відсутність адекватних експериментальних моделей, що додатково ускладнює розробку її патогенетичної терапії. Вищевикладене свідчить про актуальність проведення експериментальних та клінічних досліджень, спрямованих на з’ясування нейропатофізіологічних механізмів порушень нервової системи, обумовлених застосуванням протипухлинних препаратів та розробки підходів до їх профілактики та терапії.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри онкології, з курсом рентгенології, променевої діагностики та терапії Одеського державного медичного університету (ОДМУ) «Поліпшення якості життя хворих на злоякісні пухлини, що отримують різні види спеціального лікування» (№ держреєстрації U 01044010507). Дисертант є співвиконавцем теми.

**Мета і задачі дослідження.** Мета роботи - з'ясування патофізіологічних механізмів порушень функціонування нервової системи за умов тривалого застосування паклітакселу, цисплатину та вінкристину, а також експериментальна розробка їх патогенетично обґрунтованої терапії.

Для досягнення поставленої мети вирішувались такі *задачі*:

1. Розробити експериментальну модель, адекватну для дослідження нейротоксичних ефектів протипухлинних препаратів.
2. Оцінити в порівняльному аспекті нейротоксичні ефекти, обумовлені введенням паклітакселу, цисплатину та вінкристину у щурів. Для цього дослідити динаміку змін показників поведінкової активності, м’язового тонусу, швидкості проведення збудження по нервовому волокну та маси тіла при застосуванні протипухлинних препаратів. Визначити залежність паклітаксел-, цисплатин- та вінкристинспричинених проявів нейротоксичності у щурів від препарату та його дози.
3. Дослідити в порівняльному аспекті динаміку та терміни розвитку дисфункцій сенсорних та моторних нервових волокон за умов периферичної полінейропатії, спричиненої застосуванням протипухлинних препаратів.
4. В умовах експерименту дослідити нейропротекторні ефекти месни,
L-карнітину та димесни за умов їхнього сумісного застосування з паклітакселом, цисплатином та вінкристином.
5. Дослідити зміни периферичної нервової системи в онкологічних пацієнтів при проведенні курсів хіміотерапії з використанням паклітакселу, цисплатину та вінкристину.
6. З’ясувати ефективність нейропротекторних ефектів месни за умов її сумісного застосування з паклітакселом, цисплатином та вінкристином при проведенні курсів хіміотерапії в онкологічних хворих.

*Об'єкт дослідження*– патофізіологічні механізми нейротоксичності протипухлинних препаратів.

*Предмет дослідження* – розвиток порушень центральної та периферичної нервової системи, спричинених тривалим застосування протипухлинних препаратів у експериментальних тварин та у онкологічних хворих.

*Методи дослідження –* патофізіологічні, електрофізіологічні, нейрофізіологічні, клінічні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** В експериментальних умовах відтворено адекватну модель нейротоксичності, обумовленої введенням протипухлинних препаратів – вінкристину, цисплатину, паклітакселу, та наведено в динаміці поведінкові та електрофізіологічні характеристики моделі. Вперше показано, що динаміка показників швидкості проведення збудження по сенсорним та моторним нервовим волокнам є надійним маркером початку розвитку та інтенсивності периферичної нейропатії, викликаної систематичним введенням протипухлинних препаратів різних груп. При цьому визначено, що поведінкові зміни та порушення рухової активності розвиваються, починаючи з 14 доби з моменту введення цитостатиків. Вперше здійснено порівняльне дослідження нейротоксичності різних цитостатиків, виявлено найбільш виражену нейротоксичність під впливом паклітакселу порівняно з ефектами вінкристину та цисплатину.

Вперше доведено, що розвиток експериментальної периферичної полінейропатії, індукованої застосуванням протипухлинних препаратів, продовжується після припинення введення вказаних сполук, що підтверджується подальшим погіршенням проходження збудження по нервовим волокнам. За цих умов в більшому ступені уражуються сенсорні волокна порівняно з відповідними процесами, які тривають в моторних волокнах.

Упродовж експериментальних досліджень вперше доведено, що сумісне введення месни, димесни та L-карнітину з протипухлинними препаратами суттєво зменшує прояви нейротоксичності, обумовленої дією цитостатиків. Вперше встановлено, що найбільш виражені нейропротекторні властивості має димесна порівняно з месною та L-карнітином. Показано, що нейропротекторна дія дімесни спостерігалася лише за умов паклітаксел- та цисплатин-спричиненої нейротоксичності та була відсутня за умов застосування вінкристину, що можна пояснити відмінностями дії цих цитостатиків.

Вперше теоретично обґрунтовано і показано в клініці високу діагностичну ефективність електрофізіологічних досліджень (електронейроміографічне дослідження) при периферичній нейропатії в умовах застосування хіміотерапії. На підставі отриманих даних доведено патогенетично обґрунтовану нейропротекторну ефективність комплексного застосування месни при розвитку периферичної нейропатії.

**Практичне значення одержаних результатів.** Отримані результати розширюють науково-теоретичні уявлення про патогенез периферичної нейропатії, яка є проявом токсичної дії різних видів протипухлинних препаратів. Вперше показано, що перші прояви нейротоксичності в умовах хіміотерапії полягають переважно у порушеннях чутливості в кінцівках, руховими розладами та розвиваються через 1-2 місяці від початку лікування.

Розроблено експериментальну модель нейротоксичності, індукованої застосуванням цитостатичних препаратів, та показано найбільш інформативні параметри моделі, які можуть бути використані для дослідження патогенетичних механізмів нейротоксичності та розробки більш адекватних методів її корекції.

Отримані дані щодо особливостей порушення периферичної нервової системи та типові зміни швидкості проведення збудження, амплітуди моторної відповіді м'язу та потенціалу дії нерву під час проведення електронейроміографічного дослідження відкривають нові можливості для розширення уявлень про механізми нейропатії.Автором вперше запропоновано використання методу електронейроміографічного дослідження як обов’язкового для всіх онкологічних хворих, які приймають курси поліхіміотерапії з потенційно нейротоксичними цитостатиками.

На підставі отриманих даних розроблено оригінальну методику диференційної діагностики патології нервової системи в онкологічних хворих «Спосіб диференційної діагностики патології нервової системи у онкологічних хворих» (патент України № 27833 від 12.11.2007 р.).

Результати роботи впроваджено у навчальний процес на кафедрах фізіології, клінічної та патологічної фізіології, нейрохірургії та неврології, онкології Одеського державного медичного університету МОЗ України.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є особистою науковою працею автора.Автором був проведений патентно-інформаційний пошук та аналіз наукової літератури з проблеми, був обґрунтований напрямок та сформульована мета і задачі, визначений об'єм наукового дослідження, відпрацьована модель і проведені експериментальні та клінічні дослідження. Дисертантом проведена статистична обробка отриманих результатів, написані всі розділи дисертаційної роботи та публікації.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи були повідомлені на III конференції українського товариства нейронаук з міжнародною участю (Донецьк, 2005); IV, V та VII Всеукраїнській патофізіологічній конференції «Наукові читання ім. В.В. Підвисоцького» (Одеса, 2005, 2006, 2008); 5-му міжнародному конгресі з патологічної фізіології (Пекін, 2006); науковій конференції патофізіологів «Актуальні питання патофізіології» (Сімферополь, 2006); XI з'їзді онкологів України (Судак, 2006); V Національному конгресі патофізіологів України «Сучасні проблеми патофізіології: від молекулярно-генетичних до інтегративних аспектів» (Запоріжжя, 2008).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових робіт, з яких 4 статті в фахових наукових журналах, рекомендованих ВАК України (2 статті - одноосібні), 1 патент України та 8 тез у міжнародних та вітчизняних виданнях.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертацію викладено на 160 сторінках комп’ютерного тексту. Вона складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, розділу власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій і списку використаних джерел. Роботу ілюстровано 12 таблицями та 18 рисунками. Список використаних джерел нараховує 191 найменування, з яких 174 – іноземні.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріал та методи досліджень.** Для вивчення особливостей порушень нервової системи за умов застосування різних протипухлинних препаратів була проведена робота в двох напрямках: експериментальному та клінічному. Дослідження проведено згідно вимог GCP та комісії з біоетики ОДМУ (протокол №79 від 05.09.2008 р.). Експериментальні дослідження були проведені за умов хронічного експерименту на 560 статевозрілих щурах лінії Вістар масою 180-250 г розведення віварію ОДМУ. Тварин утримували в однакових умовах на стандартному раціоні за встановленими нормами (О. В. Стефанов, 2001). Для відтворення периферичної нейропатії, спричиненої дією протипухлинних препаратів щурам внутрішньоочеревинно (в/очер) протягом 3 тижнів вводили паклітаксел (Bristol Arzneimittel GmbH, Німеччина), цисплатин (Bristol Arzneimittel GmbH, Німеччина) та вінкристин (Bristol Arzneimittel GmbH, Німеччина). Паклітаксел (ПТ) уводили в готовій формі з понеділка по п'ятницю по одній ін'єкції на добу. Вінкристин (ВК) розчиняли у 0,5 % розчині метоцеля та вводили з понеділка по четвер по одній ін'єкції на добу. Цисплатин (ЦП) розчиняли ex tempore в розчині солютолу/пропандіолу у співвідношенні 3:1 та вводили з понеділка по п'ятницю по одній ін'єкції на добу.

Експерименти проводили в наступних групах тварин: I група щурів – контроль (n=20), це тварини, котрим вводили метоцель; II, III, IV групи (n=10) – щури, яким вводили ПТ відповідно дозами 1,25, 2,5 і 5,0 мг/кг; V, VI, VII групи (n=10) – щури, яким вводили ЦП відповідно дозами 1,0, 1,5 і 2,0 мг/кг; VIII, IX, X групи (n=10) – щури, яким вводили ВК відповідно дозами 0,5, 1,0 і 2,0 мг/кг. В окремій серії експериментів для розробки нейропротекторної терапії за умов периферичної нейропатії, спричиненої застосуванням протипухлинних препаратів, щурам в/очер вводили месну («ASTA Medica AG», Німеччина) дозою 2,0 г/кг, L-карнітин (L-K) («Sigma», США)дозою 100 мг/кг та димесну (Sumimoto Chemicals Co., LTD, Японія) дозою 2 г/кг маси тіла. Результати введень протипухлинних препаратів, а також їхніх сумісних введень з нейропротекторними засобами оцінювали за динамікою зміни показників поведінкової та рухової активності, швидкості проведення збудження (ШПЗ) по хвостовому нерву, а також маси тіла та тонусу м’язів на 7-у, 14-у та 21-у доби дослідів. Швидкість розповсюдження збудження (м/с) у щурів по хвостовому нерву визначали відповідно до методики Myoshi Т., Goto I. (1973). Динаміку зміни м'язового тонусу і координації тварин визначали за допомогою тесту «обертового стрижня» [Christiensen D. et al., 1999]. Оцінку результатів тесту проводили, враховуючи термін, впродовж якого щури утримувалися на стрижні, швидкість обертання якого становила в середньому 8 обертів за хвилину. Для дослідження рухової активності в тесті «відкрите поле» щурів розміщували в центрі відкритого поля [Буреш Я. и соавт., 1991].

Клінічні дослідження були проведені на базі відділень хіміотерапії Одеського обласного онкологічного диспансеру. Під спостереженням знаходилося 95 жінок з різними онкологічними захворюваннями, які отримували курси поліхіміотерапії (ПХТ). Середній вік хворих складав (48,4±2,5) років. Всі пацієнтки були розділені на 3 групи. Першу групу становили 25 жінок, які приймали курси ПХТ з ПТ дозою 175 мг/м2. Другу групу хворих складали 23 жінки, які приймали курси ПХТ з ЦП дозою 75 мг/м2, третю групу – 22 жінки, які приймали курси ПХТ з ВК дозою 1,5 мг/м2. До окремої групи, контрольної, увійшли 25 жінок з різними онкологічними захворюваннями, яким не проводили ПХТ у зв'язку з відсутністю необхідності до неї.

Всім хворим до початку лікування і після закінчення 6 курсу ПХТ проводилося повне клінічне та електронейроміографічне (ЕНМГ) дослідження. Пацієнткам контрольної групи клінічне та ЕНМГ дослідження проводили до початку лікування та через 6 міс після початку ПХТ. При ЕНМГ дослідженні визначали швидкість розповсюдження нервового імпульсу білатерально по таким нервам: n. tibialis, n. peroneus, n. medianus, n. ulnaris [Ковражкина Е.А. и соавт., 2004; Morcos M. et al., 2001]. Дослідження проводили за допомогою нашкірних електродів, при цьому активний електрод накладали на моторну точку м'яза, референтний - на ділянку сухожилля цього м'яза або на кістковий виступ, що розташовувався дистальніше активного електрода. Проводили стимуляцію таких м’язів стоп: m. abductor hallucis і m. extensor digitorum brevis, а також м'язів кистей: m. abductor pollicis brevis і m. abductor digiti minimi. За результатами ЕНМГ дослідження виявляли та оцінювали такі показники: форму моторної відповіді м'яза (М-відповіді) при стимуляції відповідного нерва, амплітуду М-відповіді, резидуальну латентність М-відповіді, потенціал дії (ПД) нерва при стимуляції сенсорних волокон, швидкість проведення збудження по моторним (ШПЗм) і сенсорним частинам волокон (ШПЗс).

Статистичну обробку одержаних результатів проводили за допомогою загальноприйнятих методів аналізу з використанням параметричних та непараметричних критеріїв [Герасимов А.Н., 2007]. Вірогідними вважали розбіжності при p<0,05.

**Результати дослідження та їх обговорення.** *Дослідження розвитку нейротоксичності за умов застосування протипухлинних препаратів – паклітакселу, цисплатину та вінкристину.* Введення ПТ (2,5 та 5,0 мг/кг) спричиняло зменшення кількості пересічених квадратів, починаючи з 7-ї доби дослідів, відповідно на 40 % та на 42 % порівняно з аналогічними даними у щурів контрольної групи (Р<0,05). У разі введення ЦП (2,0 мг/кг) досліджуваний показник на 7-у добу досліду був на 43 % менше порівняно з відповідними даними у щурів контрольної групи (Р<0,05). Кількість пересічених квадратів внаслідок введення ВК (1,0 мг/кг та 2,0 мг/кг) при дослідженні на 7-й добі також була меншою порівняно з аналогічними даними у щурів контрольної групи на 36 % і 44 % (Р<0,05). Вертикальна рухова активність щурів внаслідок введення їм протипухлинних препаратів також зменшувалася: починаючи з 7-ї доби дослідів: кількість вертикальних стійок у щурів після введення ПТ (5,0 мг/кг) та ЦП (2,0 мг/кг) зменшилася, відповідно на 40 % та 28 % порівняно до таких даних у щурів контрольної групи (Р<0,05). Подібні зміни досліджуваних показників горизонтальної та вертикальної рухової активності щурів в тесті “відкрите поле” реєстрували при дослідженні також на 14-у та 21-у добу дослідів.

Вже на 7-у добу дослідів щури, яким вводили ПТ (2,5 мг/кг та 5,0 мг/кг), ЦП (2,0 мг/кг) та ВК (2,0 мг/кг), утримувалися на обертовому стрижні значно менший термін порівняно з аналогічними даними до початку дослідів (Р<0,05). Решта спостережень свідчить про значне зниження м'язового тонусу у щурів після введення ПТ, ЦП та ВК у всіх дозах протягом трьох тижнів.

За умов введення щурам ПТ (5,0 мг/кг) величина ШПЗ на 14 добі досліду дорівнювала (20,5±1,8) м/с, що було менше аналогічних контрольних показників на 28 % (P<0,05; рис. 1). ШПЗ по хвостовому нерву щурів, яким вводили ЦП (2,0 мг/кг), в цей час була на 30 % менше порівняно з аналогічними даними в контрольних спостереженнях (P<0,05). Після введення щурам ВК у дозі 2,0 мг/кг досліджуваний показник дорівнював (20,8±1,5) м/с, що було на
27 % менше порівняно з відповідними контрольними показниками (P<0,05). На 21 добі досліду величина досліджуваного показника у щурів після введення ПТ (2,5 та 5,0 мг/кг) дорівнювала, відповідно, (19,6±1,8) м/с та (16,8±1,5) м/с, що було менше порівняно з аналогічними контрольними показниками, відповідно, на 26 % та 37 % (в обох групах P<0,05). Показник ШПЗ у щурів, яким вводили ЦП (1,5 та 2,0 мг/кг), був на 31 % та 38 % (в обох групах P<0,05) меншим порівняно з аналогічними даними в контрольних спостереженнях. Після введення ВКС у дозі 2,0 мг/кг досліджуваний показник становив (17,7±1,5) м/с, що було на 33 % (P<0,05) менше порівняно з відповідними контрольними показниками (див. рис. 1).

Рис. 1. Вплив протипухлинних препаратів на динаміку зміни показників швидкості проведення збудження (м/с) по хвостовому нерву щурів впродовж експерименту.

 У рис. 1-2 \* - p<0,05 - достовірні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними контрольними значеннями.

В окремій серії дослідів вивчали динаміку зміни показників ШПЗ по моторним та сенсорним волокнам упродовж 10 тижнів після припинення введення максимальних доз ПТ, ЦП та ВК. Встановлено, що після припинення введення ПТ (5,0 мг/кг) упродовж 3 тижнів показники ШПЗ по моторним волокнам залишалися без змін, проте, починаючи з 5 тижня після припинення введення ПТ досліджувані показники зростали (рис. 2).

Рис. 2. Динаміка зміни швидкості проведення збудження по моторним та сенсорним волокнам після припинення введення максимальних доз протипухлинних препаратів.

Показники ШПЗ по сенсорним волокнам, навпаки, упродовж терміну після припинення введення ПТ зменшувалися, сягаючи 1,6 м/с на 10 тижні після припинення введення ПТ (див. рис. 2). Аналогічні дані було отримано при дослідженні показників ШПЗ по моторним та сенсорним волокнам після припинення введення максимальних доз ЦП та ВК. Досліджувані показники ШПЗ по сенсорним волокнам при цьому продовжували зменшуватися упродовж 10 тижнів після припинення введення цитостатиків, дорівнюючи 7,0 м/с та 5,0 м/с (див. рис. 2), відповідно, в разі введення ЦП та ВК. Величини ШПЗ по моторним волокнам в цих дослідах починали збільшуватися на 3 та 2 тижні після припинення введення ЦП та ВК, відповідно.

Внаслідок введення ПТ (2,5 та 5,0 мг/кг) на 7-й добі досліду маса тіла щурів знижалася, відповідно, на 10 % та 13 % порівняно з відповідними даними до початку дослідів (Р<0,05). Аналогічне зменшення маси тіла щурів відбувалося внаслідок введення максимальної дози ВК (Р<0,05). Досліджувані показники маси тіла у щурів всіх досліджуваних груп із введенням ЦП та ВК на 14-й та 21-й добах досліду були суттєво нижчими порівняно з відповідними даними до початку дослідів (Р<0,05).

Таким чином, отримані дані свідчать про формування у щурів комплексу порушень, обумовлених введення їм ПТ, ЦП та ВК. Виявлені зміни характеризувалися зменшенням показників горизонтальної та вертикальної рухової активності в тесті “відкрите поле”, зниженням м'язового тонусу та координації щурів на обертовому стрижені, зниженням показників ШПЗ та маси тіла тварин. Зважаючи на результати, виявлені в чотирьох тестах, нейротоксична дія досліджуваних цитостатиків зменшується у наступному ряді препаратів: ПТ > ВК > ЦП. Слід зазначити, що прояви нейротоксичності продовжували прогресувати також після припинення введення цитостатичних препаратів, що було виявлено дослідженням показників ШПЗ. В цьому аспекті важливо, що продовжується погіршення ШПЗ по сенсорним волокнам на противагу моторним, що свідчить про те, що саме сенсорні волокна в більшому ступені уражуються за умов експериментальної периферичної полінейропатії.

*Вплив месни та L-K на паклітаксел-, цисплатин- та вінкристин-індуковану нейротоксичність.* За умов сумісного введення месни (2,0 г/кг) з ПТ, ЦП та ВК величини досліджуваних показників горизонтальної рухової активності щурів не зменшувалися, а залишалися на рівні, який був зафіксований на 7-й добі дослідів. Відсутність тенденції щодо суттєвого зменшення показників горизонтальної рухової активності була відзначена в групах щурів, яким сумісно вводили L-К (100 мг/кг) з ПТ, ЦП та ВК.

У разі сумісного введення щурам месни та L-К з паклітакселом, цисплатином та вінкристином кількість вертикальних стійок також залишалася на рівні, який був відзначений на 7-й добі спостереження. На 7-й добі досліду щури із введеними протипухлинними препаратами на тлі месни та L-К утримувалися на обертовому стрижені суттєво менший термін порівняно з відповідними групами тварин без введення месни та L-К.

Після сумісного введення месни з ПТ, ЦП та ВК термін утримання щурів на обертовому стрижені, починаючи з 14-ї доби спостереження, не мав суттєвих розбіжностей з аналогічними даними до початку дослідів (36,6±2,7) с. На 21-й добі показники зміни м’язового тонусу під впливом месни мали тенденцію щодо збільшення порівняно з відповідними даними у щурів на 14-й добі спостереження. Таку ж саму спрямованість за цих умов мали ефекти L-К.

Показники ШПЗ після сумісного введення щурам месни та L-К з ПТ, ЦП та ВК, починаючи з 7 доби досліду, не відрізнялися від контрольних показників (27,0±1,7 м/с). Упродовж більш пізніх термінів досліджувані показники ШПЗ під впливом месни та L-К мали тенденцію щодо зростання. У щурів яким вводили ПТ, ЦП та ВК у максимальних дозах разом із месною, на 14 добу величина ШПЗ становила (24,0±1,6) м/с, (23,0±1,6) м/с та (23,0±1,7) м/с (P<0,05 в усіх групах). При цьому, більш виражена тенденція стосовно нормалізації показників ШПЗ в щурів була зареєстрована при застосуванні L-К. У щурів яким вводили ПТ, ЦП та ВК у максимальних дозах разом із L-К, на 21 добу величина ШПЗ становила (25,5±1,8) м/с, (26,5±1,8) м/с та (27,5±2,2) м/с.

За аналогічних умов сумісного введення досліджуваних протипухлинних препаратів з протективними речовинами показники маси тіла щурів упродовж перших 7 діб досліду були меншими (P<0,05 в усіх групах) порівняно з контрольними даними (192,0±9,0 г), проте, починаючи з 14-ї доби спостереження, вони не мали суттєвих розбіжностей з аналогічними даними до початку дослідів (188,0±9,0 г). На 21-й добі спостережень досліджувані показники під впливом месни зростали на 3-13 % порівняно з відповідними даними у щурів на 14-й добі. Слід відмітити аналогічну спрямованість ефектів L-К стосовно зміни показників маси тіла щурів в разі введення ПТ, ЦП та ВК. Отже, за умов сумісного введення з ПТ, ЦП та ВК нейропротекторні властивості месни та L-К виявлялися запобіганням подальшої редукції показників рухової активності в тесті «відкрите поле», зменшення показників м’язевого тонусу, ШПЗ по хвостовому нерву та маси тіла щурів. Звертає на себе увагу приблизна однаковість вираженості нейропротекторних властивостей месни та L-К, окрім дослідів по визначенню показників ШПЗ, в яких тенденцію до більш вираженої ефективності мав L-К.

*Вплив димесни на паклітаксел-, цисплатин- та вінкристин-індуковану нейротоксичність.*  При сумісному введенні димесни (2,0 г/кг) разом із ПТ, ЦП та ВК кількість пересічених щурами квадратів у «відкритому полі» була меншою на 30-41, 25-47 та 41-46 %, відповідно, починаючи з 7-ї доби дослідів порівняно з аналогічними показниками у щурів до початку досліду (Р<0,05). На 14 добу досліду за цих умов було нівельовано зменшення показників кількості рухової активності в групах щурів із введенням димесни та ПТ (лише в дозі 2,5 мг/кг), дімесни та ЦП. У щурів, яким вводили димесну та ВК, також відбувалося зменшення показників горизонтальної рухової активності (Р<0,05). На 21 добу досліду сумісне застосування димесни з ПТ, ЦП та ВК сприяло тому, що у всіх групах щурів відмічалося зростання досліджуваних показників рухової активності за виключенням групи із введенням дімесни та ВК (5,0 мг/кг).

Додаткове введенням димесни спричиняло зростання показників ШПЗ у досліджуваних групах щурів. Цей ефект набував статистичної вірогідності на 21-й добі досліду, ШПЗ у группах щурів, що приймали паклітаксел, цисплатин та вінкристин була відповідно (25,0±1,9) м/с, (24,0±1,7) м/с та (24,0±1,8) м/с (P<0,05). Динаміка маси тіла в щурів із сумісним введенням димесни та цитостатиків суттєво не змінювалася упродовж 14 діб досліду. На 21 добі спостережень досліджувані показники під впливом димесни поверталися до початкових значень, не маючи розбіжностей з контрольними даними (26,0±1,9) м/с.

Таким чином, проведені досліди показали нейропротекторну активність димесни у щурів за умов периферичної полінейропатій, спричиненої застосуванням ПХТ. Захисні властивості димесни проявлялися запобіганням редукції та відновленням показників вертикальної рухової активності в тесті «відкрите поле», відновленням показників ШПЗ, а також маси тіла щурів. Враховуючи результати експериментального тестування ефектів димесни та дані, які отримані за умов введення месни та L-К, зрозуміло, що діапазон нейропротекторних ефектів у димесни ширший за такий у месни.

Результати цієї частини досліджень можуть стати підґрунтям доцільності клінічної апробації препаратів з потенційним нейропротекторним ефектом при лікуванні пацієнтів, яким тривалий час призначають протипухлинні препарати, з метою усунення побічних нейротоксичних ефектів.

*Вплив протипухлинних препаратів на сенсорні та моторні волокна нервів кінцівок в онкологічних хворих.* У більшості пацієнток перед початком ПХТ не було виявлено ЕНМГ-ознак уражень периферичної нервової системи. Найбільш поширеними скаргами пацієнток, що приймали курси ПХТ із ПТ, були скарги на оніміння в кінчиках пальців рук і ніг (спочатку - ніг, потім - рук) у 25 хворих; парестезії у 20 хворих; відчуття слабкості в м'язах у 17 хворих; синдром затримки рідини у 12 хворих, який виявлявся у вигляді набряків нижніх кінцівок та обличчя. У хворих, які приймали курси ПХТ з ЦП, скарги з боку ЦНС були відсутні. Скарги на оніміння в кінчиках пальців рук і ніг з'являлися у 7 пацієнток після закінчення лікування (після 6 курсу ПХТ). Найбільш частими скаргами у хворих цієї групи (10 пацієнтів) була дистальна симетрична парестезія. У хворих, які приймали курси ПХТ з ВК, найбільш частими були скарги на: депресію, апатію, пригнічений стан – у 20 хворих; оніміння в кінчиках пальців рук і ніг у 15 хворих; зниження пам'яті – у 14 хворих; слабкість м'язів – у 10 хворих; міалгії – у 10 хворих та парестезії в 11 хворих. Отже, у пацієнток всіх груп мали місце скарги з боку периферичної або ЦНС, в той час, як в контрольній групі вони були відсутні, що підтверджує індукуючу роль цитостатиків в розвитку порушень нервової системи. Під впливом прийому ПТ та ЦП відзначалися переважно скарги, які свідчать про розвиток периферичної нейропатії. В групі хворих, які приймали ВК, домінували скарги, які вказують на наявність центральної нейропатії.

Дані ЕНМГ-досліджень хворих, які приймали тривалі курси ПХТ, свідчать про те, що патогенна дія ПХТ на стан моторних волокон нервів виявлялася головним чином зниженням ШПЗм по нервах нижніх кінцівок у хворих, що приймали ПТ (43,7±7,0 м/с) і по нервах верхніх кінцівок у хворих, що приймали ЦП (45,2±10,1 м/с). Очевидно також підвищення амплітуди М-відповіді з м'язів переважно нижніх кінцівок у частини хворих, що приймали ЦП (12,40±2,10 мкВ) або ВК (8,80±2,20 мкВ). З боку сенсорної частини нервів під впливом проведеної ПХТ найчастіше суттєво знижувалася амплітуда ПД нерва і ШПЗс, що відображає, відповідно, порушення здібності до збудження і проведення імпульсу по сенсорній частині нерва. У хворих, що приймали ПТ або ЦП, такі зміни мали місце по нервах всіх чотирьох кінцівок, а у хворих, які приймали ВК, лише по нервах нижніх кінцівок.

Проведена порівняльна характеристика біопотенціалів м´язів (М-відповідей) та нервів (ПД нерву) в онкологічних хворих через 6 місяців від початку ПХТ виявила, що вплив досліджуваних цитостатиків продовжувався також й після припинення їх введення хворим. В онкологічних хворих, які приймали курси ПХТ з ПТ, знижувалась амплітуда ПД нерву при стимуляції сенсорних волокон нервів верхніх (0,73±0,80 мкВ) і нижніх кінцівок (0,85±0,23, мкВ) що свідчить про переважно аксональне ураження з залученням сенсорних волокон в дистальних сегментах. Зниження ШПЗм по нервах нижніх кінцівок (моторна ділянка – 46,4±6,8 м/с; сенсорна ділянка – 43,7±7,0 м/с), можливо, вказує на розвиток процесів демієлінізації у відповідних аксонах.

У хворих, які приймали курси ПХТ з ЦП, суттєво знижувалась амплітуда ПД нерва при стимуляції сенсорних волокон нервів верхніх (0,76±0,40 мкВ) і нижніх кінцівок (0,50±0,20 мкВ), що також свідчить на користь аксонального ураження. Показане значне зниження ШПЗм по нервах верхніх кінцівок (48,7±8,6 м/с) та ШПЗс по всіх досліджених аксонах в таких хворих вказує на наявність виражених процесів демієлінізації.

У досліджених пацієнток, які приймали курси ПХТ з ВК, типовими порушеннями є збільшення резідуальної латентності М-відповіді та латентності ПД нерва, що свідчить про наявність дистальної симетричної сенсомоторної полінейропатії. В них зареєстровано суттєве зниження ШПЗс по нервам нижніх кінцівок (41,9±10,2 м/с), що свідчить про розвиток процесів демієлінізації із залученням товстих сенсорних нервових волокон.

Отже, тривала дія ПТ, ЦП та ВК спричиняє токсичний ефект різного ступеня вираженості, який проявляється здебільше зниженням збудливості аксонів кінцівок та їхньої здатності до проведення імпульсу, більшою мірою, по сенсорній частині волокон внаслідок демієлінізації. Моторна частина аксонів при цьому меншою мірою схильна до токсичного впливу цитостатиків. Це узгоджується з даними наших експериментальних досліджень, а також з клінічною картиною дистальної сенсорної полінейропатії у хворих, котрі одержували курси ПХТ впродовж 6 місяців, та з результатами ЕНМГ-досліджень.

*Дослідження комплексного клінічного застосування протипухлинних препаратів на тлі нейропротекторної терапії.* У 26 онкологічних хворих жінок, яким перед застосуванням цитостатиків вводили месну протягом всього періоду лікування, через 6 міс від початку ПХТ почастішали скарги з боку центральної та периферичної нервової системи. Проте, вираженість цих порушень об'єктивно була нижчою, ніж у пацієнток, які приймали курси ПХТ без нейропротектора.

Оцінка стану моторної ділянки нервів нижніх і верхніх кінцівок виявила зростання амплітуди М-відповіді з м'язів верхніх кінцівок (10,20±0,16 мкВ) у хворих, які приймали ПТ на тлі месни, порівняно з хворими, які приймали лише ПТ. ШПЗм не відрізнялася ані від початкового фону, ані від таких даних у хворих, які приймали цитостатики на тлі месни. Резідуальна латентність М-відповіді не розрізнялася в жодній групі. У хворих, що приймали ВК на тлі нейропротекторної терапії, амплітуда ПД нерва верхніх кінцівок (9,10±2,10 мкВ) суттєво підвищилася.

Амплітуда ПД сенсорних нервів нижніх (1,60±0,23 мкВ) та верхніх кінцівок (1,52±0,80 мкВ) у хворих, які приймали ПТ на тлі месни, була значно вищою порівняно з відповідними даними у хворих, які приймали лише ПТ. У хворих, що приймали ВК на тлі месни, ШПЗс по нервах нижніх кінцівок (52,1±5,6 м/с) значно відрізнялося від відповідної групи хворих, що приймали лише ВК (41,9±10,2 м/с) (Р<0,05), і не відрізнялося від контрольної групи. В групі хворих, які приймали ЦП на тлі месни, суттєвих змін ані відносно контролю, ані відносно відповідної групи хворих, які не приймали нейропротекторної терапії, не виявлено. Резідуальна латентність ПД нерва в жодній з підгруп не мала відмінностей ані від контрольної групи, ані від відповідних груп хворих, які приймали цитостатики без нейропротекторної терапії.

Отже, в умовах сумісного введення месни з ПТ, ЦП та ВК спостерігалася нейропротекторна дія месни, яка виражалася переважно збереженням функції сенсорної ділянки нервів, а також збереженістю М-відповіді м´язів верхніх кінцівок у хворих, які приймали ПТ на тлі введення месни.

### ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне узагальнення і нове вирішення проблеми патофізіологічних механізмів порушень нервової системи за умов тривалого застосування протипухлинних препаратів. Отримані дані свідчать про те, що тривале введення паклітакселу, цисплатину та вінкристину сприяє формуванню у тварин комплексу поведінкових та електрофізіологічних порушень, а в онкологічних хворих – виникненню електрофізіологічних і клінічних проявів, які характеризують розвиток системних нейротоксичних ефектів. Проведені спостереження стосовно сумісного застосування протипухлинних препаратів з нейропротекторними речовинами виявили певні захисні ефекти, що є експериментальним підґрунтям доцільності клінічного тестування розроблених експериментальних схем нейропротекції в онкологічних хворих.

1. Введення щурам паклітакселу, цисплатину та вінкристину спричиняє формування комплексу порушень – зменшення показників горизонтальної (на 42, 43 та 44 %; P<0,05) та вертикальної (на 40, 28 та 31 %; P<0,05) рухової активності, зниження м'язового тонусу (на 27, 24 та 34 %; P<0,05) та координації, зменшення показників швидкості проведення збудження по нервовим волокнам (на 28, 30 та 27 %; P<0,05), а також маси тіла (на 13, 11 та 17 %; P<0,05).
2. Виявлені поведінкові та електрофізіологічні порушення є залежними від дози препаратів, а також від самих протипухлинних сполук. Показано, що нейротоксична дія досліджуваних препаратів зменшується у такому ряді - паклітаксел > вінкристин > цисплатин. Виявлені та досліджені порушення є характеристиками експериментальної моделі, застосування якої є адекватним для дослідження нейротоксичних ефектів протипухлинних препаратів.
3. Виявлена нейротоксична дія досліджуваних препаратів продовжується упродовж 10 тижнів після припинення їх введення, що характеризується переважним ураженням сенсорних волокон порівняно з моторними за умов розвитку периферичної полінейропатії, спричиненої застосуванням протипухлинних препаратів.
4. Месна, димесна та L-карнітин при сумісному введенні з паклітакселом, цисплатином та вінкристином спричиняють розвиток нейропротекторного ефекту. При цьому, нейропротекторна дія вказаних препаратів характеризується відновленням показників рухової активності та електрофізіологічних показників та виявляється на 14-у добу їхнього сумісного введення.
5. Введення протипухлинних препаратів онкологічним хворим спричиняло зниження швидкості проведення збудження по моторним волокнам нервів нижніх кінцівок у хворих, що приймали паклітаксел (43,7±7,0) м/с, що достовірно менше відповідних контрольних показників на 13 %, і по нервах верхніх кінцівок у хворих, що приймали цисплатин (45,2±10,1) м/с, що достовірно менше за контроль на 21 %, а також підвищенням амплітуди М-відповіді з м'язів переважно нижніх кінцівок хворих, що приймали цисплатин або вінкристин. Виявлені клінічні та електрофізіологічні порушення в онкологічних хворих, обумовлені застосуванням паклітакселу, цисплатину та вінкристину, реєструються впродовж 6-ти міс від початку лікування.
6. Сумісне введення месни з протипухлинними препаратами призводило до розвитку нейропротекторного ефекту, який виражався переважно збереженням функції сенсорної ділянки нервів, а також збереженістю М-відповіді м´язів верхніх кінцівок у хворих, які приймали паклітаксел на тлі нейропротекторної терапії.
7. Виражені нейропротекторні ефекти дімесни є експериментальним підгрунтям для подальшого клінічного дослідження її нейропротекторних ефектів при лікуванні пацієнтів, яким тривалий час призначають протипухлинні препарати.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. З діагностичною метою в онкологічних хворих доцільним є застосування методу стимуляційної електронейроміографії, що дозволяє виявити ураження периферичних нервів нижніх та верхніх кінцівок з давністю захворювання більше 2-х місяців.
2. Для профілактики та підвищення ефективності лікування порушень нервової системи, спричинених токсичною дією паклітакселу, цисплатину, вінкристину, пропонується застосування месни в дозі 400 мг (внутрішньовенна крапельна інфузія) 1 раз на добу перед введенням цитостатиків. Тривалість лікування корелює з кількістю курсів поліхіміотерапії.

ПЕРЕЛІК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

* 1. Кузнєцова О. В. Дослідження порівняльної нейротоксичності за умов застосування різних протипухлиних препаратів / О. В. Кузнєцова, В. В. Степула, Б. Нікель, О. А. Шандра, Р. С. Вастьянов // Одеський медичний журнал. – 2005. – № 3. – С. 21–25. Особистий внесок диссертанта - обробка результатів, аналіз літератури, підготовка статті до друку.
	2. Кузнєцова О. В. Фармакологічна корекція за допомогою месни та
	L-карнитину експериментальної нейротоксичності, індукованої протипухлинними препаратами / О. В. Кузнєцова // Одеський медичний журнал. – 2006. – № 2. – С. 12–17.
	3. Кузнецова О. В. Особенности нарушений периферической нервной системы у онкологических больных, принимающих курсы полихимиотерапии / О. В. Кузнецова, И. А. Колкер, А. А. Шандра // Запорізький медичний журнал. –2007. – № 2. – С. 22–25. Особистий внесок диссертанта - обробка результатів, аналіз літератури, підготовка статті до друку.
	4. Кузнєцова О. В. Профілактика розвитку нейротоксичних реакцій, спричинених застосуванням протипухлинних препаратів, під впливом препарату TavoceptTM (BNP7787) в експерименті / О. В. Кузнєцова // Вісник психіатрії та психофармакотерапії. – 2007. – № 2(12). – С. 133–138.
	5. Патент 27833 А, Україна, МПК А 61 В 5/0488. Спосіб диференційної діагностики патології нервової системи у онкологічних хворих / Шандра О. А., Кузнєцова О. В., Колкер І. А. ; заявник та патентовласник Одеськ. держ. мед. ун–т. – № u 200708743 ; заявл. 30.07.2007 ; опубл. 12.11.2007. Бюл. №18. Особистий внесок диссертанта - обробка результатів, оформлення заявки.
	6. Кузнецова О. В. Влияние Месны на нейротоксические эффекты таксола, винкристина и цисплатины / О. В. Кузнецова, В. В. Степула // III конф. Укр. общества нейронаук с межд. участием, 24–25 липня 2005 р. : тези доп. – Донецьк : ДДМУ, 2005. – С. 156–157. Особистий внесок диссертанта - обробка результатів, аналіз літератури, підготовка статті до друку.
	7. Кузнецова О. В. Изучение возможностей коррекции нейротоксических эффектов таксола, винкристина и цисплатины / О. В. Кузнецова, А. А. Шандра, В. В. Степула // IV Всеукраїнська патофізіологічна конференція «Наукові читання В.В. Підвисоцького», 26-27 травня 2005 р. : тези доп. – Одеса : ОДМУ, 2005. – С. 57–58. Особистий внесок диссертанта - обробка результатів, аналіз літератури, підготовка статті до друку.
	8. Кузнецова О. В. Изучение возможностей коррекции нейротоксических эффектов таксола, винкристина и цисплатина / О. В. Кузнецова, А. А. Шандра, И. А. Колкер // V Всеукраїнська патофізіологічна конференція «Наукові читання В.В. Підвисоцького», 25-26 травня 2006 р. : Одеса : тези доп. – Одеса : ОДМУ, 2006. – С. 57–58. Особистий внесок диссертанта - проведення експериментальних досліджень, підготовка тез до друку.
	9. Kuznetsova O. V. Influence of neurotoxicity displays on life`s quality of oncology patients / O. V. Kuznetsova, A. A. Shandra, I. A. Kolker // Тhe 5-th International Congress of Pathophysiology, June 28 – July 1, 2006 : abstracts. - Рeijing, 2006. – Р. 34–35. Особистий внесок диссертанта - проведення експериментальних досліджень, обробка результатів, підготовка статті до друку.
	10. Кузнецова О. В. Современные представления о патогенетических механизмах нейропатии, индуцированной применением противоопухолевых препаратов / О. В. Кузнецова, А. А. Шандра // Актуальні питання патофізіології : наукова конференція, 5-6 жовтня 2006 р. : тези доп. – Сімферополь : КДМУ, 2006. – С. 57–58. Особистий внесок диссертанта - проведення експериментальних досліджень, аналіз літератури, підготовка тез до друку.
	11. Кузнецова О. В. Оценка сравнительной нейротоксичности разных противоопухолевых препаратов с использованием электромиографического метода исследовния / О. В. Кузнецова, И. А. Колкер, Н. В. Марцинковская, В. В. Степула // XI з'їзд онкологів України, 28 травня-2 липня 2006 р. : тези доп. – Судак : КДМУ, 2006. – С. 246–247. Особистий внесок диссертанта - проведення експериментальних досліджень, аналіз літератури, підготовка тез до друку, підготовка доповіді.
	12. Кузнецова О. В., Шандра А. А. Профилактика развития нейротоксических реакций, выхзванных применением противоопухолевых преператов, под влиянием препарата TavoceptTM в эксперименте / О. В. Кузнецова, А. А. Шандра // VII Всеукраїнська патофізіологічна конференція «Наукові читання В.В. Підвисоцького», 22-23 травня 2008 р. : Одеса : тези доп. – Одеса : ОДМУ, 2006. – С. 80. Особистий внесок диссертанта - проведення експериментальних досліджень, підготовка тез до друку.
	13. Кузнецова О. В. Влив димесни на прояви нейротоксичності, спричинені застосуванням різних протипухлинних препаратів / О. В. Кузнецова // Патологія. – 2008. – Т.5, №2. – С. 70 (Сучасні проблеми патофізіології від молекулярно-генетичних до інтегративних аспектів : V національний Конгрес патофізіологів України, 17-19 вересня 2008 р. : тези доп. - Запоріжжя : ЗДМУ, 2008).

### АНОТАЦІЯ

Кузнєцова О.В. Патофізіологічні механізми порушень нервової системи за умов застосування різних протипухлинних препаратів. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 - патологічна фізіологія. - Одеський державний медичний університет МОЗ України. – Одеса, 2009.

Дисертація присвячена вирішенню однієї з актуальних проблем – з'ясуванню патофізіологічних механізмів порушень функціонування нервової системи викликаних дією цитостатиків.

За умов тривалого застосування паклітакселу, цисплатину та вінкристину в щурів розвиваються нейротоксичні зміни, при цьому, нейротоксична дія досліджуваних препаратів зменшується у наступному ряді: паклітаксел > вінкристин > цисплатин. Отримані дані свідчать про те, що тривале введення паклітакселу, цисплатину та вінкристину сприяють формуванню у тварин комплексу поведінкових та електрофізіологічних порушень, а в онкологічних хворих сприяють виникненню електрофізіологічних і клінічних проявів, які характеризують розвиток системних нейротоксичних ефектів. Проведені спостереження стосовно сумісного застосування протипухлинних препаратів з месною, димесною та L-карнітином виявили певні захисні ефекти, що є експериментальним підґрунтям доцільності клінічного тестування розроблених експериментальних схем нейропротекції в онкологічних хворих.

Ключові слова: периферична нейропатія, цитостатики, механізми нейротоксичністі.

### АННОТАЦИЯ

**Кузнецова О.В. Патофизиологические механизмы нарушений нервной системы в условиях применения разных противоопухолевых препаратов.** – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 - патологическая физиология. – Одесский государственный медицинский университет МЗ Украины. – Одесса, 2009.

Диссертация посвящена решению одной из актуальных проблем – исследование патофизиологических механизмов нарушений нервной системы вызванных использованием цитостатиков.

При условии длительного применения паклитаксела, цисплатина и винкристина у крыс развиваются нейротоксические изменения, при этом, нейротоксическое действие исследуемых препаратов уменьшается в следующем ряду: паклитаксел > винкристин > цисплатин. Выявленные нарушения характеризуются уменьшением показателей горизонтальной и вертикальной двигательной активности в тесте «открытое поле», снижением мышечного тонуса и координации движений крыс на вращающем стержне, снижением показателей скорости проведения возбуждения и уменьшением массы тела крыс. Проявления нейротоксического действия противоопухолевых препаратов продолжали прогрессировать также и после прекращения введения цитостатиков, что подтверждалось при исследовании показателей скорости проведения возбуждения. В связи с чем, следует отметить, что именно снижением скорости проведения возбуждения по сенсорным нервным волокнам является основным маркером периферической полинейропатии, вызванной использованием противоопухолевых препаратов в экспериментальных условиях.

При проведении курсов полихимиотерапии с использованием паклитаксела, цисплатина и винкристина у онкологических больных развиваются нарушения периферической нервной системы по типу аксонопатии и демиелинизации, которые имеют свои особенности, в известной мере коррелирующие с типом противоопухолевого препарата, который применяется. Применение паклитаксела у онкологических больных сопровождается развитием полинейропатии смешанного аксонально-демиелинизирующего характера, с подавляющим поражением проксимальних сегментов моторных и сенсорных волокон нервов верхних и нижних конечностей. Проведение курсов полихимиотерапии с цисплатином обусловливает развитие у 43,5 % больных аксонально-демиелинизующей сенсорно-моторной полинейропатии с проявлениями феномена «растормаживания» моторных нервных волокон. В результате введения винкристина у 36,4 % онкологических больных развиваются дистальные сенсомоторные полинейропатии демиелинизирующего характера с проявлением феномена «растормаживания» моторных нервных волокон.

Месна, димесна и L-карнитин при условиях их совместимого введения с паклитакселом, цисплатином и винкристином способствуют развитию нейропротекторного эффекта.

Выраженые нейропротекторные еффекты месны и димесны являются подпочвой целесообразности их клинической апробации при лечении пациентов, которым длительное время назначают противоопухолевые препараты, с целью устранения побочных нейротоксичних эффектов.

На основании полученных результатов разработаны рекомендации по профилактике и лечению нарушений нервной системы, вызванных токсическим действием паклитаксела, цисплатина и винкристина.

***Ключевые слова:*** периферическая нейропатия, цитостатики, механизмы нейротоксичности.

**SUMMARY**

Kuznetsova О.V. Pathophysiology mechanisms of nervous system disturbances in condition of different anticancer drugs administration. **– Manuscript.**

Thesis for a scientific degree of candidate of medical sciences in specialty 14.03.04 – pathological physiology. - Odessa State Medical University Ministry of Health Care of Ukraine. – Odessa, 2009.

Dissertation is devoted to the decision of one of issues of the day - research of pathophysiology mechanisms of the nervous system’s violations subject on the condition of cytostatics prescription.

Neurotoxic changes develop for rats in an atmosphere of paclitaxel, cisplatin and vincristin application. The neurotoxic of the probed preparations diminishes in the following row: paclitaxel > vincristin > cisplatin.

Application of paclitaxel is accompanied by development of mixed polyneuropathy with axonal-demielinisation character, with the overwhelming defeat of proximal segments of agile and sensory fibres of nerves overhead and lower extremities. Application of cisplаtin stipulates development of axonal-demielinisation sensory-agile polyneuropathy with the displays of the phenomenon of «re-inhibition» of agile nervous fibres in 43,5 % patients. As a result of introduction of vincristin develop distal sensomotor polyneuropathy with demielinisation character in 36,4 % oncologic patients. Compatible introduction of mesna, dimesna or L-karnitin also with paclitaxel, cisplatin and vincristin draw development of neuroprotection effect.

***Key words****:* peripheral neuropathy, cytostatics, mechanisms of neurotoxicity.

Підписано до друку 22.04.2009 р. Формат 60 х 90/16.

Папір офсетний. Гарнітура Times ET. Друк офсетний.

Умов. друк. арк. 0,9. Наклад 100 прим. Замов. № 1105

Надруковано ЗАТ «Літопис і Ко»

Свідоцтво про державну реєстрацію А00 №261038

м. Одеса, вул. Бабеля, 53-а, тел. (048) 728-65-42

  Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>