

УДК 615.277.3+612.014.46+616.316+616.08+543.544.942.2

**МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ ПІДНИЖНЬОЩЕЛЕПНОЇ СЛИННОЇ ЗАЛОЗИ ПІД ВПЛИВОМ ЦИСПЛАТИНУ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ ЕНТЕРОСГЕЛЕМ В ЕКСПЕРИМЕНТІ****Геращенко С.Б., Гвоздик І.М., Дельцова О.І.***Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра гістології, цитології та ембріології, м.Івано-Франківськ*

**РЕЗЮМЕ:** в експерименті на 25 білих щурах гістологічними і морфометричними методами (термін досліджу 28 днів після припинення введення цисплатину) виявляються виразні ознаки пошкодження структурних компонентів піднижньощелепної слинної залози. Корекція ентеросгелем від 3-ої до 21-ої доби виявила поліпшення морфо-функціонального стану піднижньощелепної слинної залози, стабілізацію морфометричних показників ацинусів і епітеліоцитів вставних, посмугованих і міжчасткових проток. Стан антиоксидантної системи поліпшився (рівень каталази і церулоплазміну збільшився, вміст малонового альдегіду і дієнових кон'югатів зменшився).

**Ключові слова:** піднижньощелепна слинна залоза, цисплатин, ентеросгель

**Вступ.** При застосуванні в лікуванні онкологічних хворих цисплатинових комплексів часто виникають стоматологічні ускладнення, які проявляються мукозитами і ксеростомією на фоні гіпофункції слинних залоз [10, 8]. Зменшення секреції слинних залоз призводить до порушення жування, ковтання, мови, є причиною запальних процесів у ротовій порожнині, пошкодження зубів і порушення смаку [7, 14]. Дослідники при застосуванні цитостатиків у патогенезі мукозиту встановили порушення систем перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної [9, 11, 13]. Морфологічним дослідженням слинних залоз присвячені поодинокі роботи, в яких вказується на те, що під впливом хіміотерапії відбувається пошкодження glanduloцитів ацинусів і епітеліоцитів вивідних проток [15]. K.Sadaharu [12] у гострому експерименті при введенні цисплатину виявив ультрамікроскопічні зміни в клітинах піднижньощелепної слинної залози, найбільше виражені в динаміці досліджу на 5-у і 7-у добу поспіль, і показав значні зміни в секреторній і протоковій системі піднижньощелепної слинної залози.

Введення хіміопрепаратів спричиняє руйнування пухлини з викидом великої кількості токсинів і на тлі пухлинної ендотоксемії, ще більш поглиблює дисфункцію різних органів, сприяє розвитку поєданого ендотоксикозу, вираженого зниження активності природних систем детоксикації. Ендотоксикоз змушує припинити чи відстрочити протипухлинну терапію, тому запобігання інтоксикації є важливою проблемою в онкологічній практиці [5]. Видалення токсичних речовин, що утворюються при ендотоксикозах, послаблює функціональне навантаження на організм і спонукає до використання сорбентів, зокрема ентеросорбентів [3]. Оскільки більшість онкологічних захворювань, як правило, супроводжуються синдромом ендогенної інтоксикації [6], викликаного поєднанням ракового та терапевтичного впливу на організм, є всі передумови для застосування різних сорбційних методів, зокрема ентеросорбції. Широкого застосування набув

вітчизняний препарат ентеросгель, що характеризується високими лікувальними властивостями, значною біо- та гемосумісністю [5]. Вважають, що препарат не має протипоказів, не викликає побічних ефектів, оскільки не чинить токсичного, алергічного, подразнюючого впливу і тому за безпечністю і простотою застосування ентеросгель є важливим засобом для профілактики великої кількості захворювань та їх ускладнень, підвищення якості та тривалості життя хворих [1, 2]. Водночас корекція ентеросорбентами змін піднижньощелепної слинної залози в людини та в експерименті, які виникли внаслідок хіміотерапії цисплатином, до цього часу не досліджувалися.

**Мета дослідження.** Дослідити морфо-функціональний стан піднижньощелепної слинної залози під впливом цисплатину та його корекції ентеросгелем в експерименті.

**Матеріали та методи.** Цисплатин (Цисплатин КМП, №Р.09.03/07324) вводили 25 білим щурам репродуктивного віку внутрішньоочеревино в дозі 2 мг/кг маси один раз на тиждень упродовж 9 тижнів. Ентеросгель (№UA/4415/01/01, "Екологоохоронна фірма Креома-фарм) тварини отримували по 1,5 мл 50% водного розчину гідрогелю метилкремнієвої кислоти (0,7 г діючої речовини) упродовж 14 днів після останнього введення цисплатину. 10 інтактних тварин служили контролем. Матеріал забирали через 3, 7, 14, 21 та 28 днів після останнього введення цисплатину.

Утримання тварин та маніпуляції проводилися у відповідності до положень "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах", ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001 р.) та вимог Додатку 4 до "Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин (Наказ МОЗ №755, 1977 р.). Тварин виводили з експерименту передозуванням ефірного наркозу і забирали шматочки піднижньощелепної слинної залози для патогістологічного дослідження. Матеріал фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну, гістологічні зрізи виготовляли

загальноприйнятим методом і забарвлювали гематоксиліном та еозином. Мікропрепарати піддавали гістологічному і морфометричному аналізу. Морфометричне дослідження мікропрепаратів зрізів піднижньощелепної слинної залози проводили окуляр-мікрометром МОВ-1-15х. Вимірювали зовнішній діаметр і площу ацинуса, висоту і кількість сероцитів в ацинусі; а також зовнішній діаметр, просвіт, висоту і кількість епітеліоцитів вставних, посмугованих і міжчасткової вивідних проток піднижньощелепної залози.

У сироватці крові щурів визначали загальновідомі методи: 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. Бабенком (1999). Кров забирали безпосередньо перед дослідженням і в визначений термін досліду після декапітації тварин під ефірним наркозом.

Обробку отриманих у дослідженнях цифрових даних проводили варіаційно-статистичними методами з використанням персонального комп'ютера і програмного забезпечення "Statistica" та "Excel".

**Результати дослідження та їх обговорення.** Через 3 доби морфологічна і морфометрична картина піднижньощелепної слинної залози мало чим відрізняються від такої без корекції енторосгелем. Паренхіма залози у стані колапсу, ацинуси залози щільно упаковані. Зовнішній діаметр ацинусів – (21,11±0,25) мкм та їхня площа – (334,69±5,55) мкм<sup>2</sup> менші від інтактних, відповідно – (24,48±0,36) мкм і (435,80±12,90) мкм<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ . Ядра гландулоцитів мають різну форму, часто їхні контури не виявляють чіткості, трапляються ядра в стані пікнозу. Інколи гландулоцити містять великі ядра, цитоплазма навколо ядер просвітлена з дрібними вакуолями і базофільними гранулами, або, навпаки, ущільнена. Межі ацинусів розрізнити важко, розташування сероцитів у них неупорядковане.

В усіх полях зору виявляються вставні протоки, які на поперечному перерізі мають округлу форму. Навколо них спостерігається набряк, неоднаково виражений по периметру стінки протоки. Зовнішній діаметр вставної протоки складає (24,34±0,73) мкм, в інтактних тварин – (30,26±0,42) мкм, через 3 доби без корекції енторосгелем – (24,29±1,00) мкм,  $p < 0,05$ . Ядра епітеліоцитів цих клітин "різко" зсунуті базально. Висота епітеліоцитів по периметру стінки неоднакова, але в середньому менша – (7,67±0,21) мкм, ніж в інтактних тварин – (10,25±0,24) мкм,  $p < 0,05$ . Цитоплазма епітеліоцитів помірно еозинофільна, із поодинокими вакуолями. Кількість гландулоцитів на поперечному перерізі вставної протоки менша (7,53±0,32), ніж в інтактних тварин (7,93±0,18),  $p < 0,05$ .

Навколо посмугованих вивідних проток визначаються пучки колагенових волокон. Ознаки на-

бряку в цих ділянках мінімальні. Зовнішній діаметр посмугованих проток мало відрізняється від інтактних, просвіт розширений до (21,63±0,99) мкм, в інтактних – (14,19±0,47) мкм,  $p < 0,05$ , висота епітеліоцитів знижена – (6,01±0,26) мкм, в інтактних – (9,70±0,36) мкм,  $p < 0,05$ . Просвіти посмугованих проток не містять згущеного вмісту. У посмугованих вивідних протоках на внутрішній поверхні стінки в різних її ділянках виявляється другий ряд епітеліоцитів, які мають великі круглі ядра, що свідчить про прояви регенераторних процесів.

Навколо міжчасткових вивідних проток у сполучній тканині, яка їх оточує, незначний набряк. Зовнішній діаметр цих проток становить (47,48±1,30) мкм, без корекції енторосгелем – (50,66±1,47) мкм, в інтактних – (40,41±0,82) мкм,  $p < 0,05$ . Діаметр їхнього просвіту більший – (28,54±1,13) мкм відносно інтактних – (26,22±0,58) мкм,  $p < 0,05$ , але менший, ніж без корекції енторосгелем (29,76±1,07 мкм,  $p < 0,05$ ). Кількість епітеліоцитів на поперечному перерізі менша від інтактних тварин. У міжчастковій сполучній тканині набряк і повнокрів'я кровеносних судин зменшилися, порівняно з таким самим терміном без введення енторосгелю. Ядра епітеліоцитів дислоковані апікально. Аналізуючи отримані через 3 доби експерименту результати, слід вказати на те, що під впливом енторосгелю починає проявлятися позитивна динаміка змін як у структурних компонентах ацинуса підщелепної слинної залози, так і в системі її вивідних проток.

На наступному терміні дослідження (через 7 діб) паренхіма залози виглядає ущільненою. Від цього терміну і до 21-ої доби зовнішній діаметр ацинусів наближається до нормального показника і вірогідно не відрізняється між 7-ою, 14-ою та 21-ою добами досліду, відповідно – (23,04±0,42) мкм, (23,97±0,21) мкм, (24,47±0,17 мкм – ( $p > 0,05$ ). Виражена динаміка спостерігається стосовно показника площі ацинуса – він зростає від (398,60±17,22) мкм<sup>2</sup> (через 7 діб) до (427,31±11,12) мкм<sup>2</sup> (через 21 добу) –  $p < 0,05$ . Ядра гландулоцитів різні за розмірами, часто неправильної форми, мають нечіткі контури. У клітинах трапляються дуже великі ядра з периферійною конденсацією хроматину. Гландулоцити в окремих ацинусах містять вакуолізовану цитоплазму і дрібну базофільну зернистість, в інших – тільки зернистість (тобто зберігаються ознаки вакуольної і білкової дистрофії). Їхня висота має тенденцію до збільшення показника аж до 28-ої доби, але через 7 діб цей показник ще не досягає величини інтактних тварин – (10,59±0,20) мкм, в інтактних – (11,81±0,16) мкм,  $p > 0,05$ . Кількість гландулоцитів на поперечному перерізі ацинуса незначно збільшується, порівняно з попереднім терміном досліду – (7,66±0,32), в інтактних – (7,93±0,18),  $p > 0,05$ . Просвіти ацинусів не прослідковуються, або мають дуже маленький діаметр.

Зовнішній діаметр вставних вивідних проток дещо збільшується –  $(26,46 \pm 0,66)$  мкм, порівняно з параметром через 3 доби, але його зростання залишається невірогідним до показника в інтактних тварин. Просвіт протоки зменшується від 3-ої доби до  $(9,45 \pm 0,14)$  мкм. Це відбувається, головним чином, за рахунок зростання висоти епітеліоцитів до  $(9,85 \pm 0,28)$  мкм ( $p < 0,05$ , порівняно з показником через 3 доби). Ядра епітеліоцитів цих проток ідентифікуються в центрі клітин. Висота епітеліоцитів уздовж периметру стінки неоднакова, але в середньому більша, ніж у попередній термін. Цитоплазма світла, у ній виявляються гранули слизу, але ступінь ослизнення епітеліоцитів вставних вивідних проток незначний. Кількість епітеліоцитів достовірно зростає до  $8,67 \pm 0,23$  у порівнянні з інтактними тваринами ( $p < 0,05$ ). Навколо стінки протоки зберігається набряк.

У посмугованих вивідних протоках інколи спостерігається еозинофільний вміст. У цьому згортку визначаються вакуолі як в центрі, так і по периферії. У навколопротоковому просторі виявляються фібробласти і тонкі колагенові волокна. Ядра епітеліоцитів зсунуті до центру – і їхня висота наближається до нормальної величини –  $(9,70 \pm 0,22)$  мкм. Кількість епітеліоцитів також досягла нормальних показників –  $12,18 \pm 0,18$ , тоді як без корекції ентеросгелем цей показник зменшився, порівняно з 3-ою добою досліду.

Просвіти міжчасткових проток зменшені, порівняно з таким самим терміном без корекції ентеросгелем, але вони ще розширені, порівняно з інтактними, вільні від вмісту. Висота епітеліоцитів невірогідно збільшується і залишається такою до кінця досліду, а саме через: 7 діб –  $(10,51 \pm 0,31)$  мкм, 14 діб –  $(10,82 \pm 0,14)$  мкм, 21 добу –  $(10,40 \pm 0,21)$  мкм і 28 діб –  $(10,06 \pm 0,22)$  мкм. Тобто висота епітеліоцитів міжчасткових проток стабілізується і досягає максимуму через 14 діб, тоді як в експерименті з введенням цисплатину без корекції ентеросгелем їхня висота має іншу динаміку змін – відповідно  $(6,16 \pm 0,24)$  мкм,  $(11,10 \pm 0,39)$  мкм,  $(15,56 \pm 0,32)$  мкм та  $(13,65 \pm 0,33)$  мкм. Їхні ядра дислоковані апікально. Кількість епітеліоцитів збільшується, порівняно з попереднім терміном досліду до  $20,80 \pm 1,06$  ( $p < 0,05$ ), не досягаючи показника в інтактних тварин, тоді як при введенні тільки цисплатину цей показник, навпаки, зменшується до  $16,40 \pm 0,51$ . Міжчасткова сполучна тканина містить пучки колагенових волокон, набряк і повнокрів'я кровеносних судин не виражені.

Отже, через 7 діб досліду ми виявили поліпшення стану всіх структурних складових піднижньощелепної слинної залози. Найвиразніше це проявилось значним зростанням площі ацинусів, нормалізацією висоти сероцитів, тенденцією до збільшення кількості сероцитів на поперечному зрізі ацинуса. Збільшився зовнішній діаметр вставних проток, стабілізувалися показники просвіту протоки і висоти її епітеліоцитів, збільшилася кі-

лькість епітеліоцитів. Подібні зміни відбулися в стінці посмугованих проток – нормалізувався зовнішній діаметр, їхній просвіт і кількість епітеліоцитів на поперечному зрізі, зросла висота епітеліоцитів на 61,56%. Зовнішній діаметр міжчасткових проток зменшувався, нормалізувався діаметр просвіту і висота епітеліоцитів, продовжувала зростати кількість епітеліоцитів на поперечному перерізі. Такий характер морфологічних змін свідчить про позитивний вплив ентеросгелю, що особливо проявилось у відновленні glanduloцитів і епітеліоцитів, підтверджених морфометричним дослідженням. Відомо, що при введенні цисплатину він може кумулюватися у структурних компонентах залози і впливати на них деструктивно. Цисплатин виводиться з тканин через ацинарні клітини у секреторні продукти залози і тим самим зумовлює прояви цисплатинової токсичності впродовж усієї системи вивідних проток. K.Sadaharu [12] раніше показав, що в піднижньощелепній залозі, як і в нирках, відбувається реабсорбція цисплатинових сполук у посмугованих вивідних протоках. На нашу думку, ентеросгель перешкоджає реабсорбції цисплатину зі слини, як і з інших біологічних рідин (кишкового вмісту і крові) [2], запобігає їхньому всмоктуванню і тим самим подальшому вторинному пошкодженню ацинарних і протокових клітин.

Починаючи з 14-ої доби і до кінця експерименту, зовнішній діаметр ацинусів наближений до нормального. Площа ацинуса продовжує зростати до 21-ої доби, а через 28 діб дещо зменшується (на 3,5%), але залишається близькою до показника в інтактних тварин. Контури ацинусів чітко ідентифікуються, за винятком невеликої кількості, які зберігають неправильну форму і дезорганізацію в розташуванні сероцитів. Ядра glanduloцитів різні за розмірами, переважно округлої форми. Приблизно половина glanduloцитів містить дрібні вакуолі в цитоплазмі, їхня цитоплазма світла з дрібною базифільною зернистістю. Від 14-ої і до 28-ої доби кількість секреторних клітин на поперечному перерізі ацинуса близька до норми, але через 21 добу є найбільшою (через 14 діб –  $8,13 \pm 0,27$ , через 21 добу –  $8,40 \pm 0,25$ , через 28 діб –  $8,07 \pm 0,28$ ).

Вставні вивідні протоки на поперечному перерізі мають округлий просвіт і незначно деформовані зовнішні контури. Зовнішній діаметр цих вивідних проток майже нормальних розмірів і різниця між контролем і цим терміном досліду недостовірна від 14-ої до 28-ої доби, а саме: відповідно –  $(29,10 \pm 0,47)$  мкм,  $(30,58 \pm 0,44)$  мкм,  $(30,91 \pm 0,47)$  мкм. Навколо них спостерігаються тонкі волокна сполучної тканини. Діаметр просвіту проток наближається до інтактної величини. Ядра епітеліоцитів цих проток посідають базальне положення в клітині. Висота епітеліоцитів по периметру стінки однакова, досягає показників інтактних тварин і залишається такою до 28-ої доби досліду: через 14 діб –  $(10,19 \pm 0,24)$  мкм, через 21 добу –

(10,26±0,21), через 28 діб – (10,22±0,20) мкм,  $p > 0,05$ , відносно інтактних – (10,25±0,24) мкм). Їхня цитоплазма стала менш еозинофільною, містить поодинокі вакуолі і базофільні гранули.

Зовнішній діаметр посмугованих вивідних проток через 14 і 21 добу досягає показників інтактних тварин. Просвіт цих проток вільний від вмісту і становить (14,02±0,48) мкм, і залишається таким до 21-ої доби – (13,98±0,48) мкм. Їхній діаметр відповідає попередньому терміну досліду і не відрізняється від інтактного. У навколопротоковому просторі визначаються поодинокі фіброласти. Ядра епітеліоцитів цих вивідних проток зсунуті до центру. Висота епітеліоцитів уздовж периметру проток майже однакова і невірогідно перевищує норму. Цитоплазма епітеліоцитів слабо базофільна. Кількість епітеліоцитів від 14-ої до 28-ої доби майже не змінюється і залишається більшою від інтактних тварин (через 14 діб – 13,02±0,23, через 21 добу – 13,09±0,25, через 28 діб – 12,45±0,37, інтактні особини – 12,17±0,24).

Зовнішній діаметр міжчасткових проток від 14-ої до 28-ої доби ще перевищує норму, але ці морфометричні зміни не вірогідні. Просвіти міжчасткових проток вільні від вмісту і їхній діаметр наближається до показника інтактних тварин. Ядра їх епітеліоцитів розташовані в центрі клітини. Висота епітеліоцитів дещо більша від інтактних. Кількість епітеліоцитів на поперечному зрізі протоки досягає показника інтактних тварин і залишається такою до 21-ої доби досліду (через 14 діб – 22,40±0,51, через 21 добу – 22,60±0,62, інтактні щури – 22,20±0,71). Міжчасткова сполучна тканина містить фіброласти і пучки колагенових волокон, набряк і повнокрів'я кровоносних судин відсутні.

У слизових відділах залози мукоцити заповнені слизом. Ядра мукоцитів мають чіткі контури і локалізуються базально. Границі між мукоцитами контуруються чітко на всій довжині від базального полюса до апікального. Прошарки сполучної тканини між ними набувають нормального забарвлення.

Таким чином, від 14-ої до 21-ої доби експерименту з корекцією ентеросгелем ми спостерігали нормалізацію стану ацинусів та вивідних проток підщелепної слинної залози. Морфометричні показники, які визначалися, досягли величини інтактних тварин.

У морфо-функціональному стані піднижньощелепної слинної залози піддослідних тварин через 28 діб відбуваються подальші зміни. В ацинусах невірогідно зменшуються зовнішній діаметр, площа і кількість гладулоцитів. У вставних протоках важливим є зменшення кількості епітеліоцитів. У посмугованих вивідних протоках зовнішній діаметр, діаметр просвіту, висота і кількість епітеліоцитів зменшуються невірогідно до показників 21-ої доби. У міжчасткових протоках залишаються на рівні 21-ої доби зовнішній діаметр, збільшується діаметр просвіту, зменшується висота і кількість епітеліоцитів на поперечному перерізі. Тобто, морфометричні показники ацинусів і вивідних проток вірогідно не відрізняються від показників у інтактних тварин.

При застосуванні ентеросгелю визначалося вірогідне зменшення рівня маркерів інтенсивності перекисного окислення ліпідів ТБК-активних продуктів – малонового альдегіду і дієнових кон'югатів і до 28-ої доби їх вміст майже досягав норми (табл.1). Рівень каталази (фермент першої лінії антиоксидантного захисту) підвищувався впродовж введення ентеросгелю і через 28 діб невірогідно відрізнявся від показників інтактних тварин. При введенні ентеросгелю відзначалася тенденція до нормалізації рівня церулоплазміну (основний антиоксидант плазми крові). Вказані зміни свідчили про пригнічення реакцій ПОЛ і посилення антиоксидантного захисту за умови використання ентеросгелю. Це доводить стійкий позитивний вплив на структури піднижньощелепної слинної залози ентеросгелю протягом двох тижнів після останнього його введення, ослаблення проявів стоматотоксичності і відновлення функціональної здатності слинних залоз, поліпшенню стану антиоксидантної системи, що може сприяти запобіганню ксеростомії і цитостатичних мукозитів.

Таблиця 1

Показники системи перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту крові щурів при введенні ентеросгелю на фоні дисплатин-індукованої стоматотоксичності ( $M \pm m$ ,  $n=5$ )

Показник	Інтактні тварини	Термін експерименту з введенням ентеросгелю (доби після останнього введення дисплатину)				
		3	7	14	21	28
МА, нмоль/с·л	3,26 ±0,06	6,02 ±0,35	5,88 ±0,24	5,12 ±0,34	3,64 ±0,28	3,22 ±0,14
Дієнові кон'югати, у.о.	1,85 ±0,03	6,89 ±0,26	5,82 ±0,16	3,62 ±0,16	2,91 ±0,19	2,12 ±0,56
Церулоплаз-мін, у.о	50,30 ±0,68	66,07 ±2,78	58,44 ±3,06	52,04 ±2,18	50,48 ±1,72	50,52 ±1,24
Каталаза, кат. число	8,21 ±0,06	2,67 ±0,12	4,94 ±0,22	6,62 ±0,13	7,34 ±0,56	7,83 ±0,66

**Висновки.**

1. При корекції ентеросгелем виниклих під впливом цисплатину цитотоксичних проявів у паренхімі піднижньощелепної слинної залози від 3-ої до 21-ої доби виявляється динамічне поліпшення морфо-функціонального стану піднижньощелепної слинної залози: в ацинусах – збільшення його площі, зростання висоти і відновлення кількості гландулоцитів; у вставних протоках – нормалізація зовнішнього діаметра і просвіту, висоти епітеліоцитів із вираженою регенераторною реакцією; у посмугованих і міжчасткових протоках – досягнення морфометричних показників, характерних для інтактних тварин. Через 28 діб визначається

помірне пониження всіх морфометричних показників.

2. Під впливом ентеросгелю поліпшуються показники стану перекисного окислення ліпідів (вірогідне зменшення вмісту ТБК-продуктів – малнового альдегіду і дієнових кон'югатів) і показників антиоксидантного захисту (підвищення рівня і нормалізація вмісту церулоплазміну).

**Перспективи подальших досліджень.** Вивчення пошкоджень гландулоцитів піднижньощелепної слинної залози під впливом цисплатину та їх корекції ентеросгелем допоможуть стоматологам і онкологам розпізнати ранні прояви побічної дії цього цитостатика і попередити їх розвиток.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Асинова М.И. Значение энтеросорбции в лечении заболеваний у людей пожилого и старческого возраста / М.И.Асинова // Журнал практичного лікаря. – 2005. – №4. – С.68-70.
2. Долженко В.Г. Влияние энтеросорбции на продолжительность жизни / М.Н.Долженко, В.Г.Семенов // Доктор. – 2002. – №5. – С.65.
3. Корильчук Т.Б. Корекція печінково-ниркових порушень, викликаних токсичними ураженнями хімічної етіології / Т.Б.Корильчук // Медична хімія. – 2006. – Т.8, №4. – С.70-73.
4. Палий И.Г. Современный взгляд на проблему энтеросорбции: выбор оптимального препарата / И.Г.Палий, И.Г.Резниченко // Журнал практичного лікаря. – 2007. – №3. – С.57-61.
5. Семенов В.Г. Энтеросгель: история успеха / В.Г.Семенов // Провизор. – 2006. – №7. – С.36.
6. Застосування ентеросорбентів у комплексному лікуванні гематологічних хворих / А.А.Стариков, Е.І.Гаврилюк, Л.В.Баронська [та ін.] // Журнал практичного лікаря. – 2004. – №1. – С.24-27.
7. Amerongen A.V. Saliva – the defender of the oral cavity / A.V.Amerongen, E.C.Veerman // Oral Dis. – 2002. – Vol.8. – P.12-22.
8. Feio M. Xerostomia in palliative care / M.Feio, P.Sapeta // Acta Med.Port. – 2005. – Vol.18, №6. – P.459-465.
9. Ferreira P.R. Protective effect of alpha-tocopherol in head and neck cancer radiation-induced mucositis: a double-blind randomized trial // P.R.Ferreira, J.F.Fleck, A.Diehl // Head and Neck. – 2004. – Vol.26. – P.13-21.
10. Jensen S.B. Xerostomia and hypofunction of the salivary glands in cancer therapy / S.B.Jensen, A.M.Pedersen, J.Reibel // Support Care Cancer. – 2003. – Vol.11, №4. – P.207-225.
11. Nicolatou-Galitis O. Oral candidiasis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy with amifostine cytoprotection / O.Nicolatou-Galitis // Oral Oncol. – 2004. – Vol.39. – P.397-401.
12. Sadaharu K. Morphological Alterations of Submandibular Glands Caused by Cisplatin in the Rat / K.Sadaharu // Kurume Med. J. – 2005. – Vol.52. – P.29-38.
13. Suntharalingam M. The evaluation of amifostine for mucosal protection in patients with advanced locoregional squamous cell carcinomas of the head and neck (SCCHN) treated with concurrent weekly carboplatin, paclitaxel, and daily radiotherapy / M. Suntharalingam, J.Jaboin, R.Taylor // Semin. Oncol. – 2004. – Vol.31 (Suppl.18). – P.2-7.
14. Vissink A. Oral sequelae and neck radiotherapy / A.Vissink, J.Jansma, F.K.Spijkervet // Crit. Rev. Oral Biol. Med. – 2003. – Vol.14. – P.199-212.
15. Yamamoto T. Protective effects of EGCG on salivary cells treated with gamma-radiation or cisplatin(II)diammine dichloride / T. Yamamoto, J. Staples, J.Wataha [et al.] // Anticancer Res. – 2004. – Vol.24. – P.3065-3073.

**SUMMARY****MORPHO-FUNCTIONAL CHANGES OF SUBMANDIBULAR SALIVARY GLAND UNDER THE INFLUENCE OF CISPLATIN AND ITS CORRECTION ENTEROSGEL IN EXPERIMENT**

**Geraschenko S.B., Gvozdik I.M., Deltsova O.I.**

In the experiment on 45 white rats cisplatin intoxication by morphologic and morphometric methods (term of the experiment 28 days) is has been revealed the pronounced disturbance in status of structural components of the submandibular salivary gland. The correction with enterosgel from the 3-rd to 21-st days is has been revealed the improvement of the morpho-functional status of submandibular salivary glands: the stabilization of the morphometric indexes of the acinus and epithelocytes of the intercalated, striated and interlobular ducts. Status of the antioxidant system has grow strong (content of the malone aldeguide and dien conjugates has decreased, content of the catalase and ceruloplasmin has increased).

**Key words:** submandibular salivary gland, cisplatin, enterosgel