

УДК 616.833+616-091.8+615.277

**Гевка О.І.**

## **МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ НЕЙРОНІВ СПИННОМОЗКОВИХ ВУЗЛІВ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ПЕРИФЕРІЙНІЙ НЕЙРОПАТІЇ, ВИКЛИКАНІЙ ПАКЛІТАКСЕЛОМ**

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

*Представлені результати експериментального моделювання периферійної нейропатії, викликані паклітакселом, демонструють патоморфологічні зміни в структурі нейронів спинномозкових вузлів L<sub>2</sub>-S<sub>1</sub>. Хіміопрепарат вводили внутрішньоочередивно 35 білим рандомбредним щурам в сумарній дозі 8 мг/кг маси тіла та вивчали отримані протягом 120 діб дані за допомогою світлової мікроскопії та з використанням методів комп'ютерного морфометричного аналізу. Результати дослідження щодо морфологічних порушень перикаріонів та ядер псевдоуніполярних нейронів свідчать про їх суттєву роль у патоморфогенезі паклітаксел - індукованої нейропатії.*

Ключові слова: паклітаксел, спинномозковий вузол, периферійна нейропатія, морфометрія

### **Вступ**

Паклітаксел (П) є одним з найбільш ефективних та часто вживаних хіміопрепаратів, що застосовується при лікуванні пацієнтів з різноманітними пухлинами [1, 3, 4, 14]. Поряд з цим клінічні результати демонструють і побічні токсичні ефекти П, які впливають на подальший перебіг захворювання та терапії [5, 6]. Одним з найбільш грізних та лімітуючих дозу ускладнень є нейротоксичність. Вона проявляється симптомами сенсорної та моторної периферійної нейропатії, морфогенетичні механізми якої ще не є повністю встановленими [8, 15, 17]. Для розуміння процесів пато- і морфогенезу паклітаксел-індукованої нейропатії мають значення експериментальні роботи багатьох вчених [10, 13, 16]. Зокрема Peters C.M. et al [11, 12] в своїх дослідженнях продемонстрували пошкодження нейронів та інших клітин периферійної нервової системи, мікрогліальну активацію на рівні спинного мозку, макрофагальну активацію в спинномозковому вузлі і в периферійному нерві. Важливими є наукові праці Jamieson et al [7], які виявили збільшення розмірів ядерця в нервових клітинах спінальних гангліїв L<sub>5</sub>. Проте, такі наукові праці нечисленні і не дають детальної характеристики морфогенезу пошкодження нервових клітин та волокон під впливом П.

Зважаючи на вищезазначене, метою даного дослідження було вивчення змін структури нейронів спинномозкових гангліїв у процесі розвитку П-індукованої нейропатії на світлооптичному рівні за допомогою методів комп'ютерного морфометричного аналізу.

### **Матеріали і методи дослідження**

Об'єктом дослідження були нейрони спинномозкових вузлів (СМВ) L<sub>2</sub>-S<sub>1</sub> 35 білих рандомбредних щурів масою 150-200г, яким вводили внутрішньоочередивно паклітаксел (Actavis, Румунія) в дозі 2 мг/кг маси тіла, через одну добу 4 рази (сумарна доза 8 мг/кг) [13]. 15 тварин, яким вводили внутрішньоочередивно ізотонічний розчин NaCl еквівалентного об'єму, служили в якості контролю. Забір матеріалу дослідних та контрольних тварин проводили на 1, 7, 15, 27, 60, 90, 120 доби після останнього введення препарату.

Серійні зрізи СМВ були забарвлені за Нісслем. Для вимірювання метричних характеристик використовували програмне забезпечення UTHSCSA Image Tool® for Windows® (version 2.00) в інтерактивному режимі з застосуванням мікрофотонасадки МФН-10 (об'єктив  $\times 40$  і фотоокуляр Гомал  $\times 1,7$ ). Для калібрування аналізатора зображень використовували тестовий зразок "МИРА" (ГК 7.216.028-01, виробництво НДІ "Квант"). В інтерактивному режимі визначались периметри профілів нейронів (Pn) та їх ядер (Pя), площі профілів перикаріонів (Sn) та площі профілів ядер (Sя). Для обчислення похідних параметрів – коефіцієнтів форми профілів нервових клітин ( $K_n = 4\pi S_n / P_n^2$ ) та їх ядер ( $K_я = 4\pi S_я / P_я^2$ ), а також статистичної обробки результатів використовували електронні таблиці Microsoft Excel 2000 та програми BioStat і STATISTICA for Windows. У зв'язку з тим, що розподіл метричних показників у варіаційних рядах відрізнявся від нормального, достовірність відмінностей показників між групами оцінювалась за допомогою непараметричного критерію Мана-Уїтні.

### **Результати дослідження**

При світлооптичному дослідженні зрізів СМВ на 1-у добу експерименту (перша доба після останнього введення П) візуалізуються базально зафарбовані нейрони округлої форми з великими міхурцеподібними ядрами. У них добре видно ядерця, що дещо зміщені на периферію. Речовина Ніссля розміщується рівномірно по всій клітині. У деяких зрізах спостерігаються клітини неправильної округлої форми, в яких ядра не відзначаються.

На 7-у добу спостерігаємо нейрони з дещо зміненими обрисами перикаріонів, ядра в яких погано візуалізуються або взагалі відсутні. Відмічаємо підвищене скупчення гліоцитів. Базофільна субстанція має вигляд великих грудок. В окремих клітинах бачимо ядра зі стерними контурами та гіпохромними ядерцями, периферійний хроматоліз.

15-а доба дослідження характеризується деформацією нервових клітин через перичелюлярний набряк. Ядра з нечіткими межами, ядерця розміщуються центрально, чітко окреслені. Тиг-

роїд представлений ніжною зернистістю, подекуди спостерігаємо вогнищевий хроматоліз на периферії перикарионів.

На 27-у добу визначаються псевдоуніполярні нейрони різних розмірів та форми. Ядерця видно не у всіх клітинах, вони займають центральне положення в ядрі. Хроматофільна речовина забарвлюється базофільно та розміщується у вигляді грудок, у деяких клітинах гомогенізується на периферії.

У мікрорепаратах СМВ на 60-у добу експерименту спостерігаємо деформацію контурів більшості нервових клітин. У частини нейронів ядра просвітлені, вакуолізовані, обриси ядерця чіткі, в інших межі ядер розмиті, а ядерця взагалі не візуалізуються. Субстанція Ніссля в одних клітинах збирається у вигляді крупних скупчень, у деяких – крупновогнищевий крайовий тигроліз.

На 90-у добу досліджу тіла нейронів округлились, біля деяких зберігається перицелюлярний набряк. Грудки тигроїду інтенсивно базофільно зафарбовані, подекуди відмічаємо хроматоліз. Ядра з ядерцями в більшості клітинах видно добре, хоч і з нечіткими контурами.

120-а доба характеризується наявністю в зрізах нейронів округлої форми з чітко окресленими ядрами. Ядерця дещо зміщені на периферію. Базофільна речовина розподілена рівномірно, у вигляді пилоподібної зернистості, а в окремих клітинах збивається у грудки.

При світловій мікроскопії зрізів, отриманих від

контрольної групи тварин на різних термінах досліджу, суттєвих змін в порівнянні з нормою не відзначалося.

У динаміці розвитку П-індукованої нейропатії спостерігаємо зміни в характері розподілу нейронів СМВ за величиною показників площ профілів перикарионів вже на 1-шу добу експерименту (рис.1). У порівнянні з діаграмою контрольної групи тварин відмічаємо зниження числових значень в домінуючих інтервалах 200-400 мкм<sup>2</sup> (від (42,97±0,8)% до (37,04±1,1)%) та 400-600 мкм<sup>2</sup> (від (33,03±0,5)% до(32,92±0,2)%), (p<0,05). Також з'являються не представлені в контролі показники більше 1200 мкм<sup>2</sup>, щоправда з невеликими значеннями(1200-1400 мкм<sup>2</sup> – (2,47±0,08)% ; 1400-1600 мкм<sup>2</sup> – (1,65±0,03)%; 1600-1800 мкм<sup>2</sup> – (0,41±0,01)%). До 15-ої доби досліджу величини площ профілів нейронів знову коливаються в межах до 1200 мкм<sup>2</sup> з одним піком в інтервалі 200-400 мкм<sup>2</sup> – (58,79±1,7)%. На 60-у добу діаграма кардинально змінюється щодо контролю та попередніх термінів дослідження: показники розподіляються рівномірніше в межах до 2000 мкм<sup>2</sup>, при чому з незначною перевагою в деяких інтервалах (200-400 мкм<sup>2</sup> – (16,83±0,2)%; 600-800 мкм<sup>2</sup> – (15,84±0,3)%; 1000-1200 мкм<sup>2</sup> – (19,80±0,5)%), (p<0,05). До 120-ої доби гістограма поступово наближається до початкового вигляду з числовими перевагами в межах 200-400 мкм<sup>2</sup> та 400-600 мкм<sup>2</sup>.

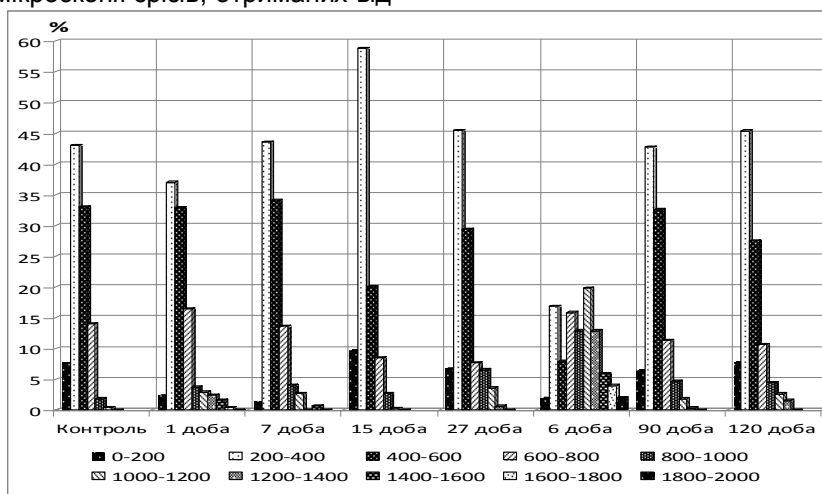


Рис.1. Гістограма розподілу нейронів СМВ за величиною показника площ профілів перикарионів у динаміці розвитку П-індукованої нейропатії.

Аналіз морфометричних даних показників площ профілів ядер нейронів гангліїв контрольних щурів демонструє, що найбільший відсоток знаходиться в діапазоні 50-100 мкм<sup>2</sup> і становить 67,42±2,1(рис.2). Протягом першого тижня після останнього введення П числові позиції домінуючого інтервалу дещо знижуються (1-ша доба - (55,97±0,8)%; 7доба - (65,31±0,7)%), проте вже на 15-у добу досягають свого найвищого піку – (72,12±1,1)% у порівнянні з іншими термінами та контролем (p<0,05). 60 доба характеризується

появою величин в межах 200-250 мкм<sup>2</sup> та 250-300 мкм<sup>2</sup> хоч і незначних ((1,98)% та (0,99)% відповідно). Стосовно інших змін діаграми, то явний пік її відсутній, натомість наявні великі значення в трьох інтервалах 50-100 мкм<sup>2</sup> – (29,7±1,2)%; 100-150 мкм<sup>2</sup> – (33,7±0,7)%; 150-200 мкм<sup>2</sup> – (23,8±0,06)%. На 120-у добу числовий розподіл знову змінюється залишаючи відсоткову першість ((60,46±1,9)%) в межах 50-100 мкм<sup>2</sup>, як і в контролі(p<0,05).

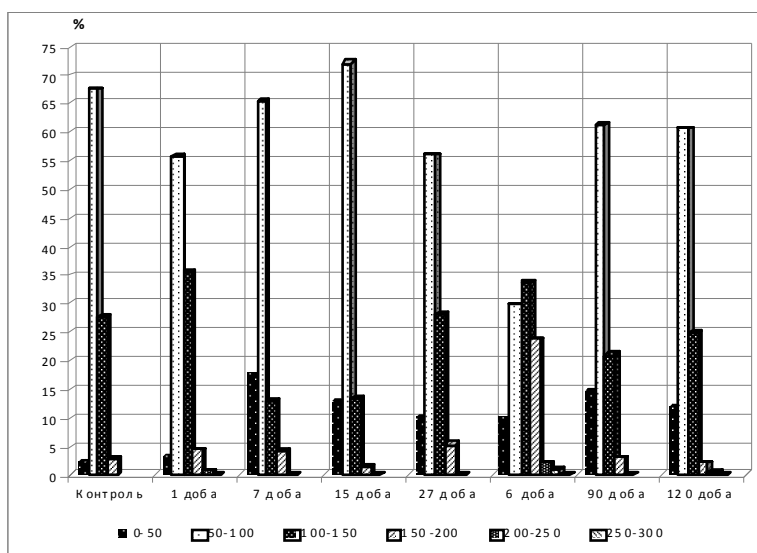


Рис.2. Гістограма розподілу нейронів СМВ за величиною показників площ профілів ядер у динаміці розвитку П-індукованої нейропатії.

У розподілі псевдоуніполярних нейронів за показником їх ядерно-цитоплазматичного співвідношення на 1-у добу експерименту домінує інтервал 0,2-0,3 – (47,32±0,8)%, що є вищим, ніж такий у тварин, яким не вводили хіміопрепарат – (37,56±0,5)%, ( $p < 0,05$ ). На 7-у добу відсотки показників в межах 0,1-0,2 та 0,2-0,3 майже зрівнюються і в середньому становлять 46,9. Протягом наступних термінів (15- 27добу) діаграма прагне до переваги в єдиному інтервалі 0,2-0,3 ((47,18±1,6)%). На 60-у добу пік гістограми знову зміщується в межі 0,1-0,2 і залишається в найбільшому своєму значенні (70,3±2,2)%, а інтервали з показниками ядерно-цитоплазматичного співвідношення >0,5, які спостерігались до цього, взагалі відсутні. До закінчення досліду діаграма наближається до початкового рівня, зсуваючи перевагу значень в межі 0,2-0,3 (на 90 добу – (47,21±0,9)%; на 120 добу - (43,62±1,3)%, що є дещо більшими, ніж у контролі – (37,56±0,5)%,  $p < 0,05$ ).

Нейропатія, зумовлена введенням П, характеризується суттєвими змінами важливого інтегрованого показника – коефіцієнта форми профілю нейронів. Вже до 7-ої доби експерименту спостерігається значне зниження Кн до (25,17±0,3)% в інтервалі 0,8-0,9, а його показник в межах 0,7-0,8 достовірно зростає – (44,22±0,9)% (у контрольних щурів відповідно – (52,94±1,1)% та (39,37±1,2)%,  $p < 0,05$ ). На 27-у добу досліду діаграма носить бімодальний характер з візуалізацією піків у двох сусідніх інтервалах 0,7-0,8 та 0,8-0,9 – в середньому (43,77±0,8)%. 60-а доба характеризується переміщенням домінанти в проміжок 0,7-0,8 – (51,49±0,06)%; а інтервал 0,8-0,9, що був ведучим на початкових термінах дослідження становить (6,93±0,1)%. У подальшому, до 120-ої доби спостерігаємо поступове зниження значень в межах 0,7-0,8 (42,73±0,7)% та збільшення в 0,8-0,9 (49,82±1,6)%.

Аналіз динаміки змін показника коефіцієнту форми профілів ядер нейронів СМВ контрольних тварин показує, що домінуючим є діапазон 0,8-0,9 – (77,83±2,3)%. Порівнюючи з дослідними щурами на 1-у добу пік діаграми залишається в інтервалі 0,8 – 0,9, проте значно знижується – (65,02±0,6)%, за рахунок зростання вдвічі показника в межах 0,7-0,8 – (30,86±1,1)%, ( $p < 0,05$ ). На 7-у добу бачимо вирівнювання числових значень у вищезгаданих проміжках з незначною перевагою першого ((47,62±0,7) % і (42,18±0,8)% відповідно). Протягом наступних термінів експерименту спостерігаємо поступове повернення діаграми до попереднього вигляду з піком в інтервалі 0,8-0,9 (на 27-у добу – (72,11±1,4)%). З'являються також числові значення раніше не представлених проміжків 0,5-0,6 – (0,3±0,01)% та 0,6-0,7 – (1,78±0,08)%. На 60-у добу експерименту гістограма знову кардинально змінюється: різко підвищуються числові значення в інтервалах 0,6-0,7 – (15,84±0,5)%; 0,7-0,8 – (35,64±0,3)%; 0,8-0,9 – (45,54±1,1)%. На 90-у добу спостерігаємо зсув піку діаграми вліво в межі 0,7-0,8 – (41,82±1,7)%, хоча в інтервалі 0,8-0,9 показники залишаються далі високими – (38,29±0,07)%. Знову візуалізуються незначні числові значення в проміжках 0,5-0,6 – (3,35±0,1)%; 0,3-0,4 та 0,4-0,5 – по (0,18±0,005)%. На 120-у добу діаграма ілюструє відсоткову перевагу інтервалу 0,8-0,9 – (68,62±0,2)%, як і у тварин, яким не вводили хіміопрепарат ( $p < 0,05$ ).

#### Результати та їх обговорення

У даному дослідженні, використовуючи сучасні методи комп'ютерної морфометрії, вперше детально описуються зміни метричних показників нейронів СМВ в динаміці розвитку П-індукованої нейропатії. Отримані нами результати морфометричного аналізу демонструють хвилеподібний характер порушень показників тіл та ядер нейронів ган-

гліїв L<sub>2</sub>-S<sub>1</sub> протягом 120 днів. Ці дані співпадають з результатами дослідів Jamieson S.M.F. et al [7], які вивчали вплив П на СМВ та відзначали зростання розмірів ядер у залежності від дози середника (по 10 чи 20 мг/кг на добу внутрішньоочередово протягом 6-ти діб). Водночас Polomano R.C et al [13], які працювали за подібною до нашої схемою введення препарату, виявили у дослідних щурів теплову та механічну гіпералгезію, холодову та механічну алодинію, однак при світлооптичному дослідженні СМВ L4-L5 закономірностей суттєвих змін нейронів не встановили. У своїх дослідках Mimura Y. et al [9] спостерігали ознаки дегенерації СМВ та периферійних нервів - фрагментацію аксонів та мієлінових волокон, фагоцитоз в нервових волокнах, що збігається з отриманими нами результатами, проте ми не можемо погодитись з твердженням цих авторів про відсутність ознак порушення в мотонейронах спинного мозку та вентральних корінців, оскільки проведені нами попередні дослідження чітко демонструють морфологічні зміни в рухових нейронах спинного мозку дослідних тварин [2]. Peters C.M. et al [11, 12] в своїх працях описують поряд з холодовою гіпералгезію та механічною алодинією і макрофагальну активацію та виражене підвищення фактору ураження клітин (ATF3-activating transcription factor 3) у люмбальних гангліях, тоді як у наших мікропрепаратах макрофагальної активації не спостерігалось. На нашу думку описані нами зміни можуть бути пов'язані з набряком клітин, із затримкою виведення продуктів синтезу у відростки, із деформацією та зі зменшенням об'єму нервових клітин внаслідок зменшення концентрації білка. Порушення розмірів і форми перикарионів та ядер нейронів в поєднанні з різним ступенем хроматолізу свідчать про порушення у роботі білоксинтезуючого апарату клітини.

### Висновки

У проведеній експериментальній роботі отримані дані щодо порушень структури та метричних показників перикарионів нейронів СМВ протягом 120 діб після завершення введення П. Це свідчить про те, що пошкодження нервових клітин СМВ можуть відігравати суттєву роль у патоморфогенезі П-індукованої нейропатії.

### Перспективи подальших досліджень

Наступним кроком у вивченні морфогенезу периферійної нейропатії, зумовленої П, стане електронно-мікроскопічний аналіз нейронів СМВ. Розкриття механізмів пошкодження та встанов-

лення співвідношення між ступенем і характером ураження перикарионів та провідних компонентів периферійних нервів і є метою подальшого дослідження.

### Література

1. Бычков М.Б. Химиотерапия распространенного немелкоклеточного рака легкого / М.Б. Бычков // Вестник РОНЦ РАМН. – 2003. – Т.14, №1. – С.8-12.
2. Гевка О. І. Морфологічні зміни рухових нейронів спинного мозку щурів при експериментальній периферійній нейропатії, викликаній паклітакселом / О.І. Гевка // Галицький лікарський вісник. – 2011. – Т.18, №4. – С.21-24.
3. Гершанович М.Л. Сравнительная клиническая оценка эффективности и переносимости паклитаксела-лэнс и таксола при комбинированной химиотерапии рецидивов и платинорезистентных форм рака яичников / М.Л. Гершанович, Е.В. Махнова, М.Е. Лившиц [и др.] // Вопросы онкологии. – 2004. – Т.50, №6. – С.716-719.
4. Горбунова В.А. Значение таксанов в лечении рака молочной железы / В.А. Горбунова, Н.С. Бесова // Вопросы онкологии. – 2004. – Т.50, №4. – С. 492-498.
5. Chanan-Khan A. Prevention and management of cardiotoxicity from antineoplastic therapy / A. Chanan-Khan, S. Srinivasan, M.S. Czuczman // J. Supp. Oncol. – 2004. – V.2, №3. – P.251-266.
6. Guastalia J.P. The Taxanes: toxicity and quality of life considerations in advanced ovarian cancer / J.P. Guastalia, V. Dieras // British J. Cancer. – 2003. – №89(3). – P.16-22.
7. Jamieson S.M.F. Paclitaxel induces nucleolar enlargement in dorsal root ganglion neurons in vivo reducing oxaliplatin toxicity / S.M.F. Jamieson, J. Liu, T. Hsu [et al.] // British J. Cancer. – 2003. – №88(12). – P.1942-1947.
8. Kuroi K. Neurotoxicity of Taxanes: Symptoms and Quality of Life Assessment / K. Kuroi, K. Shimozuma // Breast Cancer. – 2004. – V.11. – №1. – P.92-99.
9. Mimura Y. Schedule dependency of paclitaxel-induced neuropathy in mice: a morphological study / Y. Mimura, H. Kato, K. Eguchi [et al.] // Neurotoxicology – 2000. – №21(4). – P.513-520.
10. Persohna E. Morphological and morphometric analysis of paclitaxel and docetaxel-induced peripheral neuropathy in rats / E. Persohna, A. Canta, S. Schoepfer [et al.] // Eur. J. Cancer. 2005. – V.56, №10. – P.1460-1466.
11. Peters C.M. An evolving cellular pathology occurs in dorsal root ganglia, peripheral nerve and spinal cord following intravenous administration of paclitaxel in the rat / C.M. Peters, J.M. Jimenez-Andrade, M.A. Kuskowski [et al.] // Brain Res. – 2007. – №1168. – P.46-59.
12. Peters C.M. Intravenous paclitaxel administration in the rat induces a peripheral sensory neuropathy characterized by macrophage infiltration and injury to sensory neurons and their supporting cells / C.M. Peters, J.M. Jimenez-Andrade, B.M. Jonas [et al.] // Exp. Neurol. – 2007. – №203(1). – P.42-54.
13. Polomano R.C. A painful peripheral neuropathy in the rat produced by the chemotherapeutic drug, Paclitaxel / R.C. Polomano, A.J. Mannes, U.S. Clark [et al.] // Pain. – 2001. – №94(3). – P.293-304.
14. Pushkarev V.M. Effects of low and high concentrations of antitumor drug taxol in anaplastic thyroid cancer cells / V.M. Pushkarev, D.V. Starenki, V.A. Saenko [et al.] // Exp. Oncol. – 2009. – №31(1). – P.16-21.
15. Scripture C.D. Peripheral neuropathy induced by Paclitaxel: Recent insights and future perspectives / C. D. Scripture, W. D. Figg, A. Sparreboom // Curr. Neuropharmacol. – 2006. – №4. – P.165-172.
16. Siau C. Pacclitaxel - and Vincristine - evoke painful peripheral neuropathies: loss of epidermal innervation and activation of Langerhans cells / C. Siau, W. Xiao, G. J. Bennett // Exp. Neurol. – 2006. – №201(2). – P.507-514.
17. Stillman M. Management of Chemotherapy - induced peripheral neuropathy / M. Stillman, J.P. Cata // Curr. Pain and Headache Rep. – 2006. – №10. – P.279-287.

### Реферат

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ НЕЙРОНОВ СПИНОМОЗГОВЫХ УЗЛОВ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ, ВЫЗВАННОЙ ПАКЛИТАКСЕЛОМ  
Гевка О. И.

Ключевые слова: паклитаксел, спинномозговой узел, периферическая нейропатия, морфометрия

Представленные результаты экспериментального моделирования периферической нейропатии, вызванной паклитакселом, демонстрируют патоморфологические изменения в структуре нейронов спинномозговых узлов L<sub>2</sub>-S<sub>1</sub>. Химиопрепарат вводили внутривентриально 35 белым рандомбредным крысам в суммарной дозе 8мг/кг массы тела и изучали полученные в течение 120 суток данные в условиях световой микроскопии и с помощью методов компьютерного морфометрических анализа. Ре-

зультаты исследования морфологических нарушений перикарионов и ядер псевдоуниполярных нейронов свидетельствуют об их существенной роли в патоморфогенезе паклитаксел-индуцированной нейропатии.

### Summary

MORPHOLOGICAL CHANGES OF NEURONS IN SPINAL GANGLIA IN RATS UNDER EXPERIMENTAL PERIPHERAL NEUROPATHY INDUCED BY PACLITAXEL

Gevka O. I.

Key words: paclitaxel, spinal ganglion, peripheral neuropathy, morphometry

This paper presents the results of experimental model of peripheral neuropathy induced by paclitaxel. They demonstrate pathological changes in the structure of neurons in lumbosacral spinal ganglia L<sub>2</sub>-S<sub>1</sub>. This chemical was administered intraperitoneally to 35 white random bred rats in a total dose of 8mg/kg of body weight. The rats were under the observation for 120 days and data obtained were studied by light microscopy and by morphometric methods of computer analysis. The results of the studying morphological disturbances in perikarions and nuclei of neurons indicated their significant role in pathomorphogenesis of paclitaxel-induced neuropathy.

УДК: 616.316-092.9:577.12

**Гордієнко Л.П., Кондро М.М.**

### **ВПЛИВ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ НА РОЗВИТОК ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ В ТКАНИНАХ СЛИННИХ ЗАЛОЗ ЩУРІВ**

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава  
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

*За умов моделювання метаболічного синдрому виникають патологічні зміни в тканинах слинних залоз внаслідок активації вільно-радикальних процесів та розвитку ендотоксемії.*

Ключові слова: слинні залози, ожиріння, метаболічний синдром, оксидативний стрес, молекули середньої маси.

Робота є фрагментом НДР «Роль біорегуляторів у механізмі розвитку патологічних змін органів системи травлення», реєстраційний номер №0109U007982.

#### **Вступ**

Ожиріння є актуальною проблемою сучасної медицини і було визнано ВООЗ новою неінфекційною епідемією XXI сторіччя. Глобальні зміни в способі життя людства, зростання в раціоні висококалорійних продуктів, хаотичний режим харчування, обмеження фізичної активності призводять до пандемії аліментарного ожиріння, що характеризується надмірним накопиченням у жировій тканині триацилгліцеролів. Розрахунки показують, що в 2025 році ожирінням у світі будуть страждати 40 % чоловіків і 50 % жінок [4,15]. В Україні 20,4 % жінок та 11 % чоловіків мають надлишкову масу тіла [7]. Зайва вага та ожиріння призводять до розвитку метаболічного синдрому, наслідками якого є цукровий діабет II типу, серцево-судинні захворювання, що можуть привезти до ранньої інвалідизації та значного зменшення тривалості життя [3, 8,]. Нині частота метаболічного синдрому в економічно розвинутих країнах становить 20 – 30 % серед осіб середнього віку та близько 70 % серед хворих на цукровий діабет II типу [9].

Важливе значення у розвитку патологічних змін при метаболічному синдромі має надмірна активація вільно-радикальних процесів, і як наслідок порушення балансу між про- та антиоксидантною системою [14, 17, 18]. Активні форми кисню ініціюють розвиток перекисного окиснення фосфоліпідів мембран та білків клітини, порушуючи їх цілісність, інактивують клітинні та мем-

бранні ферменти [9, 10]. Активація вільно-радикальних процесів призводить до ендогенної інтоксикації, що супроводжується підвищенням вмісту молекул середньої маси (МСМ) [11].

Існує тісний взаємозв'язок між метаболічним синдромом і станом слинних залоз, які є чутливими до метаболічних та функціональних змін в організмі, особливо в патологічних умовах [1, 2, 13, 16, 19].

#### **Мета**

Метою дослідження було вивчення вільно-радикальних процесів у тканинах слинних залоз щурів за умов метаболічного синдрому.

#### **Матеріали і методи**

Експерименти виконані на 20 білих щурах-самцях вагою 180-200 г з дотриманням рекомендацій щодо проведення медико-біологічних досліджень згідно з Європейською конвенцією. У щурів моделювали метаболічний синдром. На початку експерименту щурів розділили на 2 групи. Щури I контрольної групи отримували стандартне харчування, що містить 20,6% жирів, 32,4% білків, 47% вуглеводів, і воду ad libitum. Щури II групи отримували змішане харчування, яке складалось із стандартного харчування (47%), солодкого концентрованого молока (44%), олії (8%), крохмалю (1%) (дієта # С 11024), і води ad libitum [17, 20].

В гомогенаті слинних залоз для оцінки вільно-радикальних процесів визначали вміст ТБК-