

DOI: 10.26693/jmbs02.05.020
УДК 611.843+616-08-07+611.08

Довга Н. З.

УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ В СІТКІВЦІ ОКА ПРИ КОРЕКЦІЇ ПАКЛІТАКСЕЛ-ІНДУКОВАНОЇ РЕТИНОТОКСИЧНОСТІ АНТИОКСИДАНТНИМ ПРЕПАРАТОМ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

serg_shklyar@ukr.net

В експерименті 80 білим щурам внутрішньоочеревинно вводили паклітаксел (Actavis, Румунія) у дозі 2 мг/кг маси тіла через одну добу 4 рази, сумарна доза – 8 мг/кг, після чого 48 тваринам вводили внутрішньоочеревинно 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат (армадін) у дозі 10 мг/кг (у контролі 32 щура отримували внутрішньоочеревинно воду для ін'єкцій). Встановлено, що позитивний вплив армадіну на сітківку при паклітаксел-індукованій ретинопатії проявляється з 7-14-ї доби активацією пігментоцитів, чіткими обрисами перетинчастих дисків паличок і колбочок; збільшенням об'єму перикаріонів нейронів, мітохондрії мають добре виражені мембрани і гребінці; синаптичні контакти між нейронами та їхніми відростками в зовнішньому сітчастому шарі (сферулі) чітко окреслені. У капілярах сітківки в цитоплазмі ендотеліоцитів уздовж люменальної плазмолемі зосереджуються мікропіноцитозні пухирці. На 21–27-у добу нормалізується стан базального комплексу, двополосних і гангліонарних нейронів, структур внутрішнього сітчастого і шару нервових волокон. Від 60-ї доби починають проявлятися ознаки недостатності впливу армадіну. На 90–120-у доби триває дестабілізація мембран дисків зовнішніх сегментів фоторецепторних клітин, у мітохондріях виявляються порушення внутрішньої мітохондріальної мембрани; активується діяльність променевиких гліоцитів.

Ключові слова: паклітаксел, ретинопатія, армадін.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом науково-дослідної теми ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» «Морфо-функціональна характеристика уражень центральної і периферійної нервової систем, органів чуття, викликаних хіміопрепаратами, що застосовуються для лікування онкологічних захворювань, та розробка схем нейропротекторної терапії», № держ. реєстрації 0117U000672.

Вступ. Паклітаксел – препарат групи таксанів сьогодні широко використовується в схемах антиб-

ластомного лікування з високим коефіцієнтом впливу на пухлини різних органів і систем. Водночас спостерігаються побічні реакції на паклітаксел, у тому числі, й порушення зору [9, 15, 5]. На думку дослідників, у патогенезі порушень зору відіграють роль кілька факторів, серед яких структурні зміни пігментного епітелію, що призводить до порушень його взаємодії з фоторецепторним шаром сітківки, загибеллю паличок і колбочок шляхом апоптозу й некрозу [10, 4]. Ці процеси відбуваються на тлі окислювальних ушкоджень, тісно пов'язаних із мітохондріальною дисфункцією клітин [14, 7, 12, 6]. Зроблено висновок про можливий напрямок лікування чи корекції таких станів антиоксидантами, але на доказ цього проведена обмежена кількість досліджень із вивченням нейропротекторної дії антиоксидантів [2, 13, 11].

Мета дослідження – вивчити ультраструктурні зміни в сітківці ока при корекції паклітаксел-індукованої ретинотоксичності 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом (армадіном) в експерименті.

Матеріал і методи дослідження. В експерименті 80 рандомбредним білим щурам масою 150-200 г внутрішньоочеревинно вводили паклітаксел (Actavis, Румунія) у дозі 2 мг/кг маси тіла через одну добу 4 рази, сумарна доза – 8 мг/кг за методом R.S. Polomano et al. [1], після чого тварин рандомізували на I (48 тварин) і II (32 тварин) дослідні групи. У I дослідній групі тваринам вводили внутрішньоочеревинно 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат (Армадін, виробництво ТОВ Науково-виробнича фірма "Мікрохім", Україна) у дозі 10 мг/кг в 0,5 мл води для ін'єкцій. У II групі (контроль) тварини отримували внутрішньоочеревинно воду для ін'єкцій еквівалентного об'єму. Армадін – 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат – мембранопротектор, антиоксидант, належить до засобів, що впливають на нервову систему. Матеріал для дослідження забирали через 1, 7, 15, 21, 27, 60, 90 і 120 діб після останнього введення препарату.

Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються

для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013). На кінець досліду тварин виводили з експерименту передозуванням ефірного наркозу, забирали шматочки сітківки для електронномікроскопічного дослідження, обробляли їх згідно загальноприйнятих методів із наступним вивченням в електронному мікроскопі ПЭМ-125К при прискорюючій напрузі 75 кВ із наступним фотографуванням при збільшенні від 4000 до 22000 разів.

Результати дослідження та їх обговорення.

Через одну добу після останнього введення арматину у шарі паличок і колбочок палички мають неоднакову товщину зі звуженнями і розширеннями по довжині (рис. 1).

Виявляються дистрофічні, а подекуди й деструктивні зміни у внутрішньому сегменті паличок, зв'язувальна війка часто зруйнована. Спостерігається набряк, деформація зовнішніх сегментів, дезорганізація перетинчастих дисків паличок, їхня вакуолізація. Перетинки дисків нечітко окреслені. Міжсегментні простори нерівномірно розширені. Між дисками зруйнованих зовнішніх сегментів визначаються поодинокі і групи меланосом. У зовнішньому ядерному шарі в перикаріонах фоторецепторних клітин нейроплазма набрякла, органели ідентифікуються з трудом. У зовнішньому сітчастому шарі спостерігаються відростки фоторецепторних і двополюсних клітин різних розмірів і починають більш чіткіше виокремлюватися аксолема і нейронема дендритів, а подекуди і компоненти сферул – ділянок синаптичних контактів паличок із горизонтальними і двополюсними нейронами. У двополюсних нейронах внутрішнього ядерного шару у

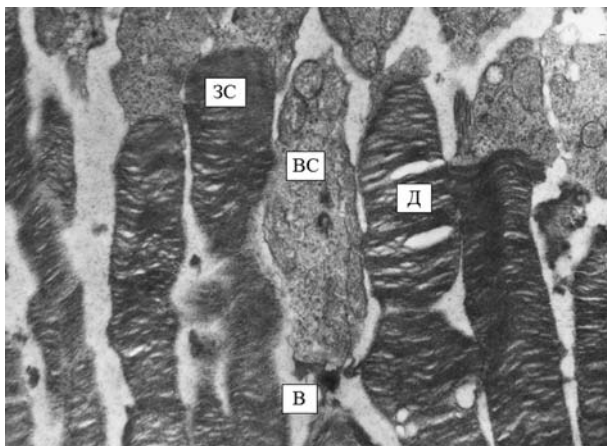


Рис. 1. Деформація, неоднакова товщина зовнішніх (ЗС) і внутрішніх сегментів (ВС) фоторецепторних клітин, вакуолізація дисків (Д) паличок, деструкція зв'язувальної війки (В). Термін досліду – 1 доба. Електронна мікрофотографія. Зб.: x6000

нейроплазмі мітохондрії мають укорочені гребінці, трапляються вакуолі і розширені цистерни гладкої ендоплазматичної сітки. Гангліонарні нейрони знаходяться в різному морфо-функціональному стані, переважно в стану набряку нейроплазми, яка являє собою вузький обідок навколо ядра. У капілярах внутрішнього судинного сплетення сітківки просвіт вузький, часто заповнений еритроцитами; ендотеліальне вистелення тонке, базальна мембрана не розширена.

На 7–15-у доби після припинення введення арматину активуються пігментоцити пігментного шару: вони містять численні меланосоми, їхні апікальні відростки виглядають коротшими, ніж у контролі. Водночас їх стало менше біля зовнішніх сегментів фоторецепторних клітин. Перетинчасті диски паличок мають чіткі обриси, великі вакуолі тут не спостерігаються. Міждискові простори розширені в зовнішніх сегментах, які локалізуються біля відростків пігментоцитів, глибше і ближче до зовнішнього ядерного шару вони звужуються. У перикаріонах фоторецепторних клітин об'єм нейроплазми збільшується, мітохондрії мають негусті гребінці і збережену внутрішню і зовнішню мітохондріальні мембрани. Сфери збільшуються і в кількості, і в розмірах, містять мітохондрії і мають чітко окреслену плазмолему. Частіше спостерігаємо синаптичні контакти між нейронами та їхніми відростками в зовнішньому сітчастому шарі. У двополюсних нейронах ядра окреслені чітко. В їхній цитоплазмі ідентифікуються мітохондрії, які локалізуються групами, цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки, вільні рибосоми і полісоми. У капілярах внутрішнього судинного сплетення сітківки відмічається розширення їхнього просвіту, де вільно розташовуються еритроцити. У цитоплазмі ендотеліоцитів біля люменальної плазмолемі зосереджуються мікропіноцитозні пухирці, що свідчить за спрямоване переміщення речовин із просвіту капіляра в напрямку базальної плазмолемі.

На 21–27-у добу поліпшується стан капілярів судинно-капілярної пластинки (рис. 2). Складові мембрани Бруха стають тоншими, нормалізується товщина їхньої базальної мембрани.

Інвагінації базальної плазмолемі пігментоцитів стали глибшими, а відростки апікальної – коротшими. В їхній цитоплазмі розрізняємо мітохондрії, комплекс Гольджі, цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки і зменшення кількості меланосом, які локалізуються саме в апікальному полюсі біля зовнішніх сегментів паличок і колбочок. Останні розміщуються впорядковано, мають чіткі контури їхньої зовнішньої плазмолемі і перетинчастих дисків. Вакуолі трапляються рідко і мають вигляд розширення порожнин дисків.

Ядра фоторецепторних нейронів не виявляють відхилень від норми. У зовнішньому сітчастому шарі ідентифікуються їхні відростки і відростки двополюсних нейронів із чіткими мембранами. Спостерігаються сферули, які тісно прилягають до плазмалеми горизонтальних нейронів, утворюючи з ними численні синаптичні контакти, мають різні розміри і містять мітохондрії. Між ними локалізуються ділянки променевих гліоцитів із мітохондріями нормальної будови, за винятком окремих із них, які мають укорочені кристи і набряклий матрикс. Ультраматроскопічна будова двополюсних і гангліонарних нейронів, структур внутрішнього сітчастого і шару нервових волокон нормалізувалася.

У 60-добовий термін досліду в ультраматроскопічній картині сітківки відбулися наступні зміни. Так, в основному комплексі (мембрані Бруха), волокнисті шари розширилися, еластичний шар став переривистим. Основна пластинка капілярів і пігментного епітелію розпушена. Інвагінації плазмалеми на базальному полюсі пігментоцитів поглибилися. Тут же локалізуються численні мітохондрії з густими і щільно упакованими гребінцями. Ближче до апікального полюсу з'явилося багато меланосом. Апікальна плазмалема виявляє довгі відростки, спрямовані до зовнішніх сегментів паличок і колбочок. Саме в цих ділянках фіксуються меланосоми. Зовнішні сегменти фоторецепторних клітин мають неоднакову товщину – їхні звуження перемежуються з розширеннями. Збільшилися міжсегментні простори. Перетинчасті диски набувають розширень, аж до вакуоль різних розмірів.

Перикаріони фоторецепторних клітин містять невелику кількість органел. У зовнішньому сітчастому шарі синаптичні контакти стали менш виразними, ніж у попередній термін досліду. Це проявля-

ється зменшенням площі аксонних закінчень паличок і колбочок і дендритних – двополюсних нейронів. Капіляри зовнішнього капілярного сплетення сітківки (між зовнішнім ядерним і внутрішнім ядерним шарами демонструють розширений просвіт. В ендотеліоцитах їхньої стінки цитоплазма стоншена. У внутрішньому сітчастому шарі поперечні перерізи відростків нейронів суміжних шарів деформуються, їхні мембрани не виявляють чіткості. Нейрони гангліонарного шару представлені в цей термін "світлими" і "темними". "Світлі" нейрони мають великі ядра, набрякту нейроплазму, в якій набухлі мітохондрії невеликих розмірів. "Темні" нейрони володіють ущільненою цитоплазмою, мітохондріями з достатньо довгими гребенями, цистернами гранулярної та агранулярної ендоплазматичної сітки, вільними рибосомами і полісомами.

Через 90 діб після останнього введення арматину пігментоцити мають видовжені ядра з грубою периферійною конденсацією хроматину (рис. 3).

В їхній цитоплазмі виявляються набряклі мітохондрії, комплекс Гольджі має розширені мішечки і каналці. Біля них часто спостерігаються меланосоми на різних ступенях розвитку, вміст яких дрібногранулярний, забарвлення від світлосірого до чорного. З'являються автофагічні фігури. Інвагінації цитолемі базального полюсу неглибокі. Базальна мембрана пігментного епітелію розпушена.

Триває деформація зовнішніх сегментів паличок і колбочок. При наближенні зовнішнього сегмента до пігментоцита меланосоми переміщуються в відростки його апікальної плазмалеми і руйнують наближені до них перетинчасті диски. Мембрани дисків контуруються нечітко. У зовнішньому ядерному шарі привертає увагу зменшення об'єму перикаріонів фоторецепторних нейронів, водночас із

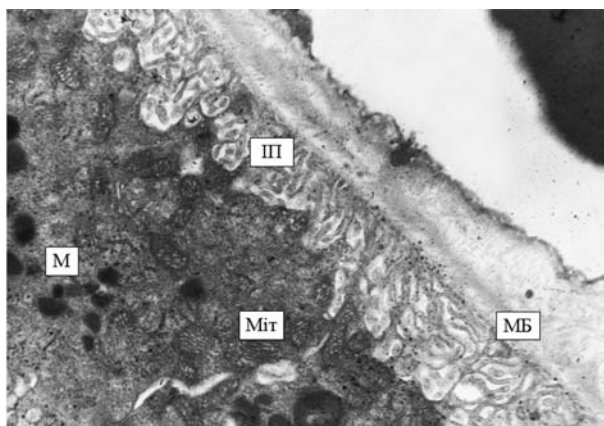


Рис. 2. Нормалізація товщини мембрани Бруха (МБ), глибокі інвагінації базальної плазмалеми пігментоцитів (ІП), їхні меланосоми (М), мітохондрії (Міт). Термін досліду – 27 діб. Електронна мікрофотографія. Зб.: x6000

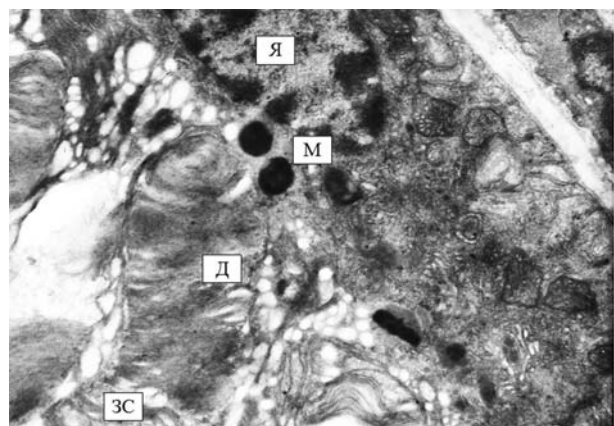


Рис. 3. Ядро (Я) пігментоцита, набряклі мітохондрії, меланосоми (М), деформація зовнішніх сегментів (ЗС) паличок, деструкція перетинчастих дисків (Д). Термін досліду – 90 діб. Електронна мікрофотографія. Зб.: 12000

поглибленням у них дистрофічних процесів. У зовнішньому сітчастому шарі контактуючі з ними дендрити двополюсних нейронів набрякли, деформовані. Синаптичні контакти мають розмиті пре- і постсинаптичні мембрани. Цитоплазма двополюсних нейронів набрякла, вони тісно прилягають один до одного. У капілярах внутрішнього капілярного сплетення спостерігається значне нерівномірне потовщення базальної мембрани, в розщепленні якої перебувають перичити на достатньо великій ділянці по периметру капіляра. В ендотеліоцитах на люменальній поверхні спостерігаються відростки парусоподібної форми.

У наступному терміні досліду (120 діб) триває дестабілізація ультрамікроскопічної будови компонентів сітківки. У базальному комплексі (мембрани Бруха) основна пластинка капіляра тонка, переривиста, зовнішній і внутрішній волокнисті шари розширені і розпушені, еластичний шар тонкий. базальна мембрана пігментного епітелію рівномірна за товщиною. Інвагінації базальної плазмолемі пігментоцита неширокі. Ядро пігментоцита округле з пмірною периферійною конденсацією хроматину. У цитоплазмі спостерігаються мітохондрії, численні меланосоми й автофагосоми. Мішечки і пухирці комплексу Гольджі розширені. Відростки апікальної плазмолемі довгі, тонкі, наближені до зовнішніх сегментів паличок і колбочок. Між ними часто і густо локалізуються меланосоми. Відростки охоплюють частини зовнішніх сегментів з усіх боків. Перетинчасті диски не мають чіткості контурів їхніх мембран, часто перебувають у стані деструкції з утворенням фагосом. Цитоплазма перикаріонів фоторецепторних нейронів (зовнішній ядерний шар) набрякла. У зовнішньому сітчастому шарі відростки нейронів на поперечному зрізі виявляють ознаки набряку, мітохондрії аксонів деформовані, набрякли та, переважно, із короткими гребінцями, зовнішня мітохондріальна мембрана збережена. Двополюсні нейрони зменшені в розмірах, щільно прилягають один до одного. Характерним для цього терміну досліду є наявність численних відростків променевих гліоцитів в усіх шарах сітківки. Розгалуження відростків променевих гліоцитів у цей термін підкреслює їхнє значення для підтримки ретинальних нейронів, коли виникає потреба в забезпеченні їхньої трофіки та антиоксидантної дії на фоторецептори і регуляції гемато-енцефалічного

бар'єру сітківки [8]. Досить часто спостерігаються капіляри як у зовнішньому, так і у внутрішньому капілярному сплетенні сітківки.

Висновки

1. Встановлено позитивний вплив армадіну на сітківку при паклітаксел-індукованій ретинопатії, що проявляється з 7–14-ї доби активацією пігментоцитів, чіткими обрисами перетинчастих дисків паличок і колбочок, зменшенням кількості внутрішньодискових вакуоль; збільшенням об'єму перикаріонів нейронів, мітохондрії мають добре виражені мембрани і гребінці; синаптичні контакти між нейронами та їхніми відростками в зовнішньому сітчастому шарі (сферули) чітко окреслені. У капілярах сітківки в цитоплазмі ендотеліоцитів біля люменальної плазмолемі зосереджуються мікропіноцитозні пухирці.
2. На 21–27-у добу поліпшується стан капілярів судинно-капілярної пластинки. Складові мембрани Бруха стають тоншими, нормалізується товщина їхньої базальної мембрани. У цитоплазмі ендотеліоцитів спостерігається мікропіноцитоз. будова двополюсних і гангліонарних нейронів, структур внутрішнього сітчастого і шару нервових волокон нормалізується.
3. Від 60-ї доби починають проявлятися ознаки недостатності впливу армадіну: розпушуються базальні мембрани капілярів й епітелію, деформуються зовнішні сегменти фоторецепторних клітин, збільшуються міжсегментні простори, утворюються вакуолі в перетинчастих дисках, у нейроплазмі нейронів з'являються ознаки набряку.
4. На 90–120-у доби триває дестабілізація мембран зовнішніх дисків фоторецепторних клітин, у мітохондріях виявляються порушення внутрішньої мітохондріальної мембрани, активується діяльність променевих гліоцитів. Отримані нами результати підтверджують думку про те, що армадін (синонім мексидол) протягом одного місяця після останнього його введення чинить позитивний вплив на мембранні структури нейронів та сприяє збереженню гангліонарних клітин сітківки при паклітаксел-індукованій ретинопатії. Починаючи з 90-ї доби, дія армадіну слабшає і нейрони набувають дистрофічних змін.

Перспективи подальших досліджень. Використання антиоксидантного лікарського засобу (армадіну) у схемах хіміотерапії з використанням паклітакселу може сприяти збереженню морфологічних структур і функції сітківки, що потребує подальших клінічних досліджень.

References

1. Polomano RC, Mannes FJ, Clark US, Bennett GJ. A painful peripheral neuropathy in the rat produced by the chemotherapeutic drug, Paclitaxel. *Pain*. 2001; 94 (3): 293-304.
2. O'Driscoll C, Doonan E, Sanvicens N, Messeguer A, Cotter TG. A novel free radical scavenger rescues retinal cells in vivo. *Exp Eye Res*. 2011; 93 (1): 65-74. DOI: 10.1016/j.exer.2011.04.007.
3. Tezcan Y, Surmeli M, Tastekin D, et al. Bilateral Cystoid Macular Edema Secondary to Paclitaxel Treatment. *Arch Iran Med*. 2015; 18 (9): 606-7.

4. Bonilha VL. Age and disease-related structural changes in the retinal pigment epithelium. *Clin Ophthalmol.* 2008; 2 (2): 413-24.
5. Tanaka Y, Bando H, Hara H, Ito Y, Okamoto Y. Cystoid macular edema induced by nab-paclitaxel. *Breast Cancer.* 2015; 22 (3): 324-6. DOI: 10.1007/s12282-012-0373-y.
6. Duggett NA, Griffiths LA, Flatters SJL. Paclitaxel-induced painful neuropathy is associated with changes in mitochondrial bioenergetics, glycolysis, and an energy deficit in dorsal root ganglia neurons. *Pain.* 2017; 158 (8): 1499-508. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000939.
7. Flatters SJ. The contribution of mitochondria to sensory processing and pain. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2015; 131: 119-46. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2014.12.004.
8. Vecino E, Rodriguez FD, Ruzafa N, Pereiro X, Sharma SC. Glia-neuron interactions in the mammalian retina. *Prog Retin Eye Res.* 2016; 51: 1-40. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2015.06.003.
9. Kuznetcova TI, Cech P, Herbort CP. The mystery of angiographically silent macular oedema due to taxanes. *Int Ophthalmol.* 2012; 32 (3): 299-304. DOI: 10.1007/s10792-012-9558-9.
10. Mecklenburg L, Schraermeyer U. An overview on the toxic morphological changes in the retinal pigment epithelium after systemic compound administration. *Toxicol Pathol.* 2007; 35 (2): 252-67. DOI: 10.1080/01926230601178199.
11. McCormick B, Lowes DA, Colvin L, Torsney C, Galley HF. MitoVitE, a mitochondria-targeted antioxidant, limits paclitaxel-induced oxidative stress and mitochondrial damage in vitro, and paclitaxel-induced mechanical hypersensitivity in a rat pain model. *Br J Anaesth.* 2016; 117 (5): 659-66. DOI: 10.1093/bja/aew309.
12. Duggett NA, Griffiths LA, McKenna OE, de Santis V, Yongsanguanchai N, Mokori EB, Flatters SJL. Oxidative stress in the development, maintenance and resolution of paclitaxel-induced painful neuropathy. *Neuroscience.* 2016; 333: 13-26. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.06.050.
13. Peng CX, Li GL. Current opinions about using of medication intervention as neuroprotective therapy for degenerative ocular fundus diseases. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2012; 48 (10): 943-7.
14. Rojas JC, Gonzalez-Lima F. Mitochondrial optic neuropathy: In vivo model of neurodegeneration and neuroprotective strategies. *Eye Brain.* 2010; 2: 21-37. DOI: 10.2147/EB.S9363.
15. Noguchi Y, Nishimura R, Kawara H, et al. Survey of current status of adverse ocular reactions to paclitaxel and a retrospective analysis for aiding in early detection of adverse reactions. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2013; 40 (6): 819-22.

УДК 611.843+616-08-07+611.08

**УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СЕТЧАТКЕ ГЛАЗА
ПРИ КОРРЕКЦИИ ПАКЛИТАКСЕЛ-ИНДУЦИРОВАННОЙ
РЕТИНОТОКСИЧНОСТИ АНТИОКСИДАНТНЫМ ПРЕПАРАТОМ**

Довга Н. З.

Резюме. В эксперименте 80 белым крысам внутрибрюшинно вводили паклитаксел (Actavis, Румыния) в дозе 2 мг/кг массы тела через одни сутки 4 раза, суммарная доза – 8 мг/кг, после чего 48 животным вводили внутрибрюшинно армадин (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат в дозе 10 мг/кг, 32 крысы (контроль) получали внутрибрюшинно воду для инъекций. Установлено, что положительное влияние армадина на сетчатку при паклитаксел-индуцированной ретинопатии проявляется с 7–14 сут активацией пигментоцитов, четкими контурами мембранных дисков палочек и колбочек; увеличением объема перикарионов нейронов, митохондрии имеют хорошо выраженные мембраны и гребешки; синаптические контакты между нейронами и их отростками в наружном сетчатом слое (сферулы) четко очерчены. В капиллярах сетчатки в цитоплазме эндотелиоцитов вдоль люменальной плазмалеммы сосредотачиваются микропиноцитозные везикулы. На 21–27 сут нормализуется состояние базального комплекса, двухплюсовых и ганглионарных нейронов, структур внутреннего сетчатого и слоя нервных волокон. От 60 сут начинают проявляться признаки недостаточности влияния армадина. На 90–120 сут происходит дестабилизация мембран дисков наружных сегментов фоторецепторных клеток, в митохондриях выявляются нарушения внутренней митохондриальной мембраны; активизируется деятельность лучевых глиоцитов.

Ключевые слова: паклитаксел, ретинопатия, армадин.

UDC 611.843+616-08-07+611.08

**Ultrastructural Changes in the Retina during the Process
of Paclitaxel-Induced Retinotoxicity Correction using Antioxidant Drug**

Dovga N.

Abstract. Paclitaxel is widely used in the antineoplastic treatment schemes, although with side effects observed. Last ones can include vision defects, whose pathogenesis is determined by a few factors: the structural changes of the pigmental epithelium; the rods and cones termination, oxidation caused damage, mitochondrial dysfunction. From our point of view, such states' treatment or correction can be conducted by means of antioxidants. The

purpose of the research is to study the ultrastructural changes in the retina during the Paclitaxel-induced retinotoxicity correction using Armadin.

Materials and methods. 80 white rats received intraperitoneal injections of Paclitaxel (Actavis, Romania) dosed 2 mg/kg of body weight, 4 times every 24 hours were examined. The total dosage equaled 8 mg/kg. 48 animals were injected with Armadin at the dosage of 10 mg/kg of body weight (the control group of 32 animals received intraperitoneal injections of water). Pieces of retina were taken to be studied using the electronic microscope.

Results. One day after the last Armadin injection the rods and cones layer showed the unequal thickness of rods as well as dystrophic and destructive changes in the inner segment of rods; the connecting cilium was often destroyed. We could observe swelling, outer segments deformation, disorganization of the membranous discs of rods and their vacuolization. Between the outer segment discs separate melanosomes and their groups could be defined. In the neuron perikaryons the neuroplasm was swollen, the organelles were hard to recognize, the processes of photoreceptor and bipolar cells were of different sizes, and the components of the spherule became more recognizable. In bipolar neurons the neuroplasm contained mitochondria with shortened cristae; there were vacuoles and enlarged cisternae of the smooth endoplasmic reticulum. In the ganglion neurons the neuroplasm was swollen. In the retina capillaries the endothelial layer was thin.

On the 7th and 15th days the pigment cells became active; they contained numerous melanosomes, their apical processes have become shorter than those in the control group. The membranous discs of the rods had outstanding contours, there were no big vacuoles. The neuroplasm volume in the perikaryons of photoreceptor cells increased, the mitochondria have well distinguished membranes and cristae. The plasma membrane of the spherules was also distinct. In the cytoplasm of bipolar neurons all organelles were easily identified. In the endothelial cells' cytoplasm capillaries micropinocytotic vesicles were concentrated along the luminal plasma membrane.

On the 21st and 27th days the basal complex state improved. The invaginations of the basal plasma membrane of pigment cells became deeper, and the processes of the apical membrane became shorter, the melanosomes became less numerous. The vacuoles were rare to see, and the cavities of the discs were enlarged. The neuron nuclei were within the frames of norm. The spherules contained mitochondria and were tightly placed alongside the plasma membrane of the horizontal neurons and created numerous synaptic contacts with them. Between the spherules and the horizontal neurons areas of radial glial cells were located. The ultramicroscopic structure of bipolar and ganglion neurons as well as the structures of inner plexiform and neuron fiber layers have been normalized.

Within a 60 day term the main plate of capillaries and pigmental epithelium in the main complex (Bruch's membrane) were expanded. The invaginations of plasma membrane have been deepened; there were lots of mitochondria with thick and tightly packed cristae. Approaching the apical pole we could observe a lot of melanosomes and long processes. The outer segments of photoreceptor cells had the uneven width and contained vacuoles, the intersegmental spaces have been expanded. The synaptic contacts of neurons were less distinct comparing to the previous period. In the endothelial cells of the retina capillaries the cytoplasm was thinned. The neuron processes were deformed and their membranes were not very distinct.

In 90 days the pigment cells contained swollen mitochondria in their cytoplasm; Golgi bodies had enlarged vesicles and tubules, the melanosomes were on different stages of development, autophagic vesicles appeared, too. The outer segments of rods and cones continued being deformed. Melanosomes destroyed the nearby membranous discs. The neuron dendrites were swollen and deformed. The synaptic contacts had ambiguous pre- and postsynaptic membranes. The capillaries were characterized by the uneven thickening of the basal membrane. The endothelial cells on the luminal surface acquired sail-shaped processes.

In the next period of the experiment (120 days) the ultramicroscopic structure of retina components continued deforming.

Conclusions. It has been found out, that the positive effect of Armadin in Paclitaxel-induced retinopathy manifested itself since the 7th-15th day through the activation of pigment cells, the distinct contours of membranous discs in rods and cones; the increased volume of neuron perikaryons; mitochondria had well-distinctive membranes and cristae; the synaptic contacts between the neurons and their processes in the outer plexiform layer (spherules) were well outlined. In the retina capillaries in the cytoplasm of endothelial cells, along the luminal plasma membrane micropinocytotic vesicles were concentrated. On the 21st-27th day the state of the basal complex, of bipolar and ganglion neurons, of inner plexiform and neuron fiber layers improved. Starting from the 60th day the first signs of Armadin lack appeared. On the 90th-120th day the destabilization of cell membranes kept developing, the mitochondria manifested the inner membrane damages; the radial glial cells became more active.

Keywords: Paclitaxel, retinopathy, Armadin.

Стаття надійшла 24.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування