

М.М. Островський

Івано-Франківський
національний медичний
університет, Івано-Франківськ,
Україна

Надійшла: 11.04.2021

Прийнята: 15.05.2021

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2021.2.31-38>

УДК 616-009+616-009.6+611.08

КОРЕКЦІЯ ПАКЛІТАКСЕЛ-ІНДУКОВАНИХ УЛЬТРАМІКРОСТРУКТУРНИХ ПОШКОДЖЕНЬ МОТОНЕЙРОНІВ СПИННОГО МОЗКУ

Ostrovskiy M.M. ✉ **Correction of ultrastructural paclitaxel-induced spinal cord motoneurons lesions. Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine.**

ABSTRACT. Background. Paclitaxel-induced peripheral neuropathy (PIP) is a major side effect of paclitaxel in patients with cancer with no fully known mechanisms. The **aim** of the study was to investigate the fine sub-microscopic structure of the spinal cord anterior horn neurons in PIP combined with 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate administration. **Methods.** The experiment was performed on 80 white rats, which were administered intraperitoneally with Paclitaxel (Actavis, Romania), pre-dissolved in an isotonic saline at a dose of 2 mg / kg body weight four times a day to achieve a dose of 8 mg / kg. Then 48 of these animals were injected intraperitoneally 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate at a dose of 10 mg / kg (32 rats received intraperitoneally water for injection). Observation periods were 1, 7, 14, 21, 28 days. **Results.** We found that 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine corrects the morpho-functional state of the motor neurons of the spinal cord and revealed a positive metabolic effect on them. **Conclusion.** This was manifested by the improvement of the electron microscopic picture of the neuronal structures responsible for their protein-synthetic (granular endoplasmic reticulum, ribosomes and polysomes), respiratory (mitochondria), and protective (lysosomes) functions.

Key words: paclitaxel, paclitaxel-induced peripheral neuropathy, spinal cord, 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate.

Citation:

Ostrovskiy MM. [Correction of ultrastructural paclitaxel-induced spinal cord motoneurons lesions]. *Morphologia*. 2021;15(2):31-8. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2021.2.31-38>

✉ dr.ostrovskiy@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Індукована паклітакселом периферійна нейропатія є поширеним побічним ефектом цього препарату для лікування раку. Вона спричиняє в пацієнтів сильні болі, що призводить до припинення лікування чи до особливо тяжкого перебігу реабілітаційного періоду. Для вивчення патогенезу нейропатії дослідники запропонували експериментальні моделі паклітаксел-індукованих периферійних нейропатій і при введенні препарату тваринам виявили сенсорну нейропатію з явищами гіпоалгезії [1, 2].

Інформація щодо структурних основ патоморфогенезу паклітаксел-індукованих нейропатій у мишей приведена в роботі KM Wozniak et al [3]. Через 2 тижні нейрофізіологічні та поведінкові тести виявили дозозалежний ефект пошкодження перикаріонів чутливих нейронів та мієлінових волокон сідничого нерва, відсутність ознак регенеративного процесу. Автори довели, що перикаріони псевдооднопольосних нейронів спинномозкових гангліїв великого діаметра уражаються найглибше, у перикаріонах серед-

нього і малого діаметра морфологічні зміни виражені меншою мірою [4]. Однак слід зазначити, що приведені роботи не містять системних досліджень структури периферійних нервів та їхніх сегментарних центрів.

Дослідження показали, що паклітаксел викликає змінену сигналізацію кальцію, вивільнення нейропептидів та факторів росту, пошкодження мітохондрій та утворення реактивних видів кисню, а також може активувати іонні канали, які опосередковують реакцію на позаклітинні сигнали. Останні дослідження також пропонують роль матрично-металопротеїнази 13 в опосередкуванні невропатії. Ці різноманітні зміни можуть бути вторинними у зв'язку з порушенням транспорту мікротрубочок, викликаним паклітакселом [5].

Експериментальні дані вказують на те, що підвищення регуляції хемокіну CXCL1 та його рецептору CXCL1 є важливим для розвитку та підтримання невропатичного болю, спричиненого паклітакселом, у мишей. Тому блокування спинальної сигналізації CXCL1 / CXCR2 може

бути новим інноваційним терапевтичним підходом для лікування цього клінічного побічного ефекту [6]. Стимуляція спинного мозку продемонструвала ефективність для послаблення деяких невропатичних больових станів, запобігала механічній та холодовій гіперчутливості, спричиненій паклітакселом, та модулювала експресію генів спинного мозку у щурів [7].

Для корекції нейропатій набули поширення метаболічні препарати, яким притамані антиоксидантні, антигіпоксичні та мембраностабілізуючі властивості, серед них - 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат, який належить до гетероароматичних фенолів, зокрема до похідних 3-оксипіридину та янтарної кислоти [8,9].

Дискутабельним залишалось питання щодо використання 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату при онкологічних захворюваннях з огляду на потенційний стимулюючий вплив на канцерогенез. Було встановлено, що 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат також пригнічує спонтанне метастазування як при монотерапії, так і при комбінованому застосуванні з деякими протипухлинними препаратами [10,11]. Отже використовуючи 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат в якості корекції паклітаксел-індукованої нейропатії, можна досягнути прямого впливу на відомі патофізіологічні механізми розвитку даної нейропатії, а також пригнічення спонтанного метастазування основної патології.

Мета – вивчити тонку субмікроскопічну структуру нейронів переднього рогу спинного мозку за корекції паклітаксел-індукованої нейропатії 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом.

Матеріали та методи

Експеримент проведено на базі кафедри гістології, цитології та ембріології ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет». В експерименті використали рандомбредних білих щурів масою 150-200 г. Тварин утримували в умовах віварію при температурі 21-24 °С, за звичайного світлового режиму (день-ніч) та на харчовому раціоні з доступом до їжі та води *ad libitum*. Експеримент проведено у відповідності з рекомендаціями ARRIVE та Директивою ЄС 2010/63 / EU про захист використовуваних тварин для наукових цілей. Щурам внутрішньоочеревинно вводили паклітаксел (Actavis, Румунія) у дозі 2 мг/кг маси тіла через одну добу 4 рази, сумарна доза – 8 мг/кг за методом RS Polomano [12]. Після цього тварин поділили на дослідну групу – 48 тварин, яким вводили 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат (препарат «Армадін», виробництва ТОВ Науково-виробнича фірма «Мікрохім», Україна-Іспанія), і контрольну (32 тварини, введення води для ін'єкцій) групу. У нормі електронномікро-

скопичну картину спинного мозку визначили на 10 інтактних тваринах. В експерименті утримання щурів та всі маніпуляції над ними проводили з дотриманням біоетичних вимог. Тварин виводили з експерименту шляхом знеживлення з застосуванням ефірного наркозу. Матеріал для дослідження (передні роги спинного мозку) забирали через 1, 7, 14, 21, 28 діб після останнього введення армадіну. Електронномікроскопічне дослідження здійснювали згідно загальноприйнятих методів електронномікроскопічного дослідження і вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-125К, фотографували зображення при збільшенні 4000-12000 разів.

Результати

Відразу після закінчення 10-денного введення армадіну в електронномікроскопічній картині нейронів передніх рогів спинного мозку спостерігали неоднорідність їхнього морфофункціонального стану (рис. 1). У нейронах визначалися сферичні ядра з чітко контурованою ядерною оболонкою, в якій розрізняються зовнішня і внутрішня ядерні перетинки. Навколядерний простір звичайної ширини. У центрі ядра ідентифікується ядрце. За ступенем електронної щільності нейроплазми є нейрони зі "світлою" (рис.1А) і "темною" (рис.1Б) нейроплазмою. У "світлих" нейронах кількісно ідентифікується більше мітохондрій, які характеризуються округлою чи видовженою формою, чітко вираженими зовнішньою і внутрішньою мітохондріальною перетинками. Внутрішньомітохондріальні гребені локалізуються в їхньому матриксі рівномірно. Окремі з гребенів мають розширення по своїй довжині і на поперечному перерізі виглядають як пухирці. У нейроплазмі трапляються нечисленні лізосоми і автофагосоми. Гранулярна ендоплазматична сітка має вигляд плоских цистерн із вузьким просвітом.

У "темних" нейронах вияляються, переважно, ядрця з щільною волокнистою частиною. Навколядерний простір в окремих ділянках нерівномірно розширений і сполучається з цистернами гранулярної ендоплазматичної сітки. Саме в цих нейронах спостерігається гіпертрофія останньої і комплексу Гольджі. Гіалоплазма нейрона насичена рибосомами і полірибосомами. У нейроплазмі присутні лізосоми і автофагосоми. Тобто, 10-денний курс введення армадіну позитивно впливає на морфо-функціональний стан мітохондрій й активує синтетичні процеси в нейронах.

Через 7 діб після проведеного курсу корекції армадіном у нейронах простежується зростання активності гранулярної ендоплазматичної сітки (рис.2). Рибосоми, прикріплені до біомембрани мішечків і цистерн ендоплазматичної сітки, забезпечують біосинтез білків для відновлення білкових мікроструктур нейрона.

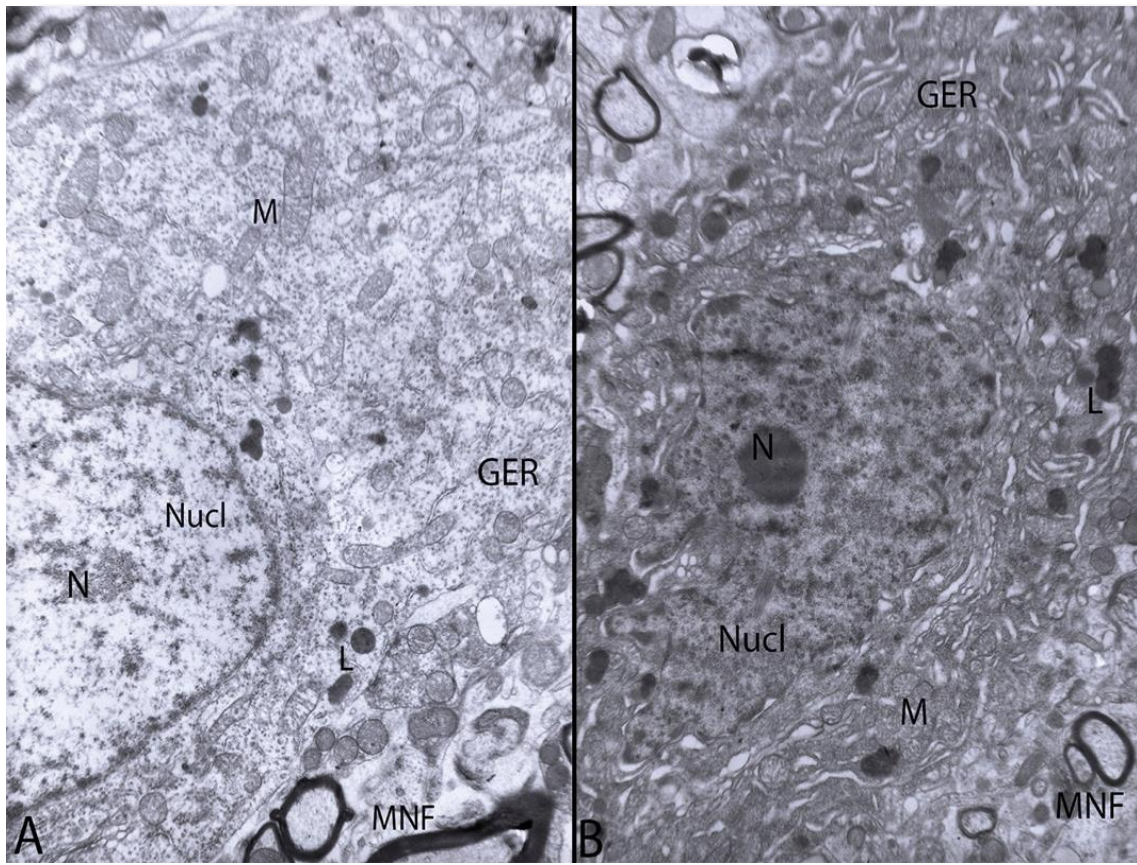


Рис. 1. Неоднорідність морфо-функціонального стану різних нейронів передніх рогів спинного мозку відразу після закінчення 10-денного введення армадіну: А – "світлий" нейрон; В – "темний" нейрон. Електронні мікрофотографії. GER – гранулярна ендоплазматична сітка, Nucl – ядро, N – ядерце, L – лізосома, М – мітохондрія, MNF – мієлінове нервово волокно. А – $\times 4000$, В – $\times 6400$.

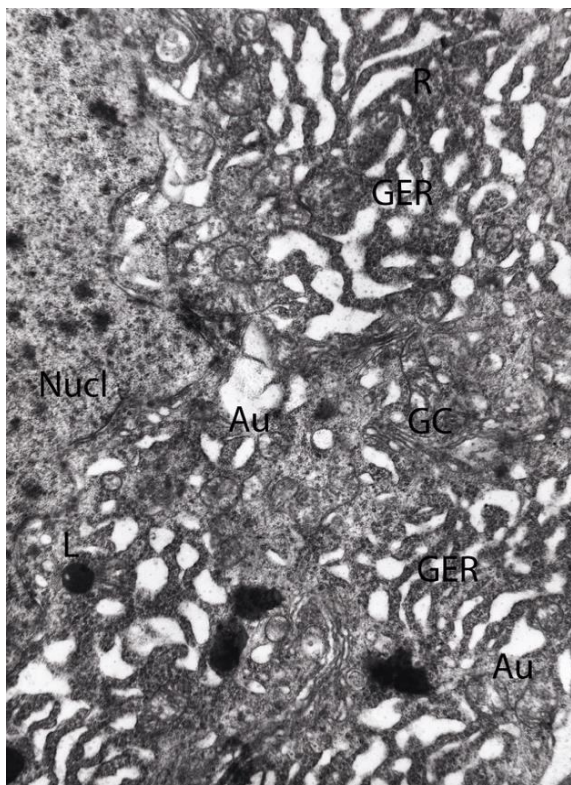


Рис. 2. Зростання активності гранулярної ендоплазматичної сітки (GER), у нейроні переднього рогу спинного мозку гіпертрофія комплексу Гольджі (GC). Термін дослідю - 7 днів Електронна мікрофотографія. Au – автофагосома, L – лізосома, рибосоми (R), Nucl – ядро. $\times 6400$.

У нейроплазмі спостерігаються численні рибосоми і полірибосоми. Водночас відмічено гіпертрофію комплексу Гольджі, що створює умови для утворення апарату очищення нейронів від токсичних і шкідливих продуктів задля пришвидшення повноцінної регенерації цих клітин. Підтвердженням цьому факту є присутність у нейроплазмі достатньої кількості лізосом і автофагосом.

14-а доба експерименту характеризується стабільним станом мітохондрій у нейронах (рис. 3). Мітохондрії зберігають округлу й овальну форму. Їхня зовнішня мітохондріальна перетинка збережена і непошкоджена. Гребінці внутрішньої мітохондріальної перетинки стають дещо рідшими. Матрикс мітохондрій світлий, електроннопрозорий. Окремі мітохондрії вакуолізовані з укороченими гребінцями, схильні до утворення вакуоль різного розміру з пластівцеподібним вмістом. Біля них локалізуються поодинокі лізосоми і автофагосоми. У нейроплазмі мішечки гранулярної ендоплазматичної сітки округлої форми з рівномірно прикріпленими рибосомами.

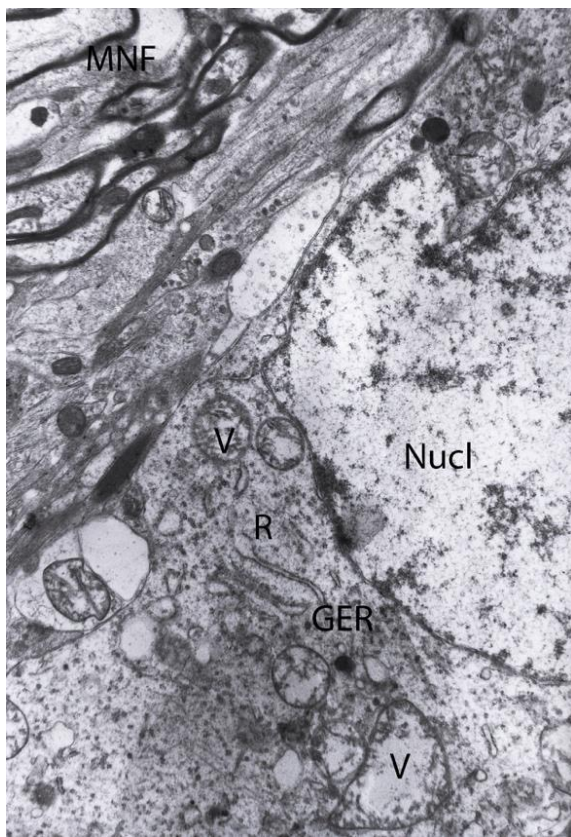


Рис. 3. Стабільний стан мітохондрій у нейроні, мішечки гранулярної ендоплазматичної сітки (GER) округлої форми з рівномірно прикріпленими рибосомами (R). Термін дослідження - 14 діб. Електронна мікрофотографія. V – вакуоля, MNF – мієлінові нервові волокна, Nucl – ядро. $\times 6400$.

Менше трапляється їхніх плоских цистерн. Присутня невелика кількість вільних рибосом і

полірибосом. Поблизу нейронів спостерігаються поперечні і тангенціальні перерізи тонких мієлінових нервових волокон. Вони мають округлу чи видовжену форму з незначними випинаннями. Їхня мієлінова оболонка має кілька шарів ламелярних структур, які щільно прилягають одна до одної. В їхніх осевих циліндрах визначаються численні мікрофіламенти, мікротрубочки, поодинокі мітохондрії, між якими трапляються вакуолі.

На 21-у добу (рис.4) після останнього введення армадіну в нейронах передніх рогів спинного мозку спостерігаються подальші зміни, як засвідчують їхній високий відновний потенціал. Ядра розташовуються в центрі клітини і мають глибокі інвагінації в каріоплазму. Ядерна оболонка виявляє зовнішню і внутрішню ядерні пластинки. У каріоплазмі переважає еухроматин. Нейроплазма насичена мітохондріями різних розмірів. Дрібні мітохондрії містять довгі гребінці прямолинійного напрямку.

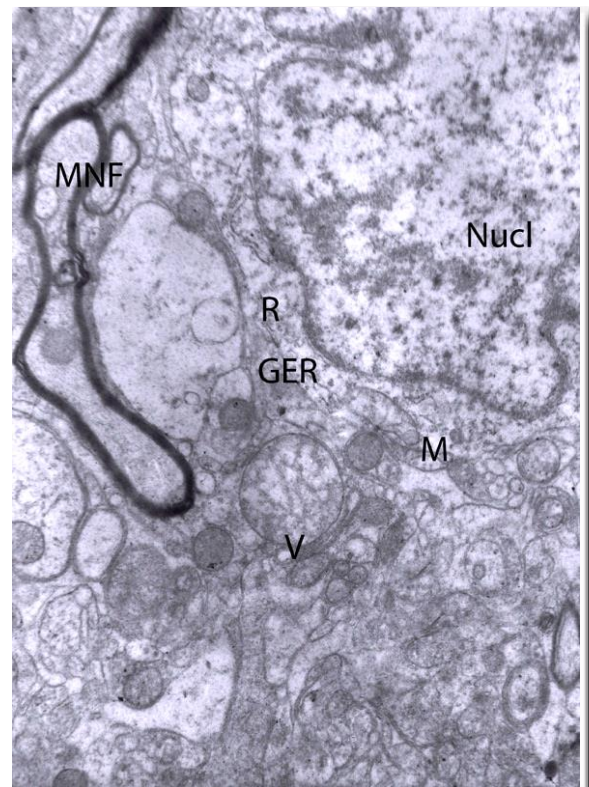


Рис. 4. Високий відновний потенціал нейрона: насичення нейроплазми мітохондріями (M), видовжені цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки (GER) із численними прикріпленими рибосомами вільні рибосоми (R), поодинокі вакуолі (V) із пластівцеподібним вмістом. Термін дослідження - 21 доба. Електронна мікрофотографія. MNF – мієлінові нервові волокна, Nucl – ядро. $\times 4000$.

Великі мітохондрії визначаються наявністю чітко ідентифікованою зовнішньою мітохондріальною перетинкою. Матрикс мітохондрій електроннопрозорий. Гребінці таких мітохондрій не

прямі, а покручені. Цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки видовжені з численними прикріпленими рибосомами. Між ними простежуються вільні рибосоми і полісоми. Інколи трапляються великі вакуолі з пластівцеподібним вмістом.

На терміні експерименту 28 діб (рис. 5) зберігаються прояви позитивних змін у стані більшості нейронів. Розрізняються "світлі" і "темні" нейрони. У "світлих" нейронах у цитоплазмі виявляються мітохондрії нормальної будови, численні рибосоми і полісоми та елементи ендоплазматичної сітки в помірній кількості. У "темних" нейронах нейроплазма виглядає електронноці-

льною через присутність у ній розширених, гіпертрофованих цистерн і мішечків гранулярної ендоплазматичної сітки, які засвідчують у них високий ступінь білоксинтезувальних процесів. Поміж ними ідентифікуються мітохондрії нормальної будови і численні рибосоми і полісоми. По периметру ядра спостерігаються зв'язки мішечків ендоплазматичної сітки з навколядерним простором. Ядро наближається до овальної форми з чіткими обрисами зовнішньої та внутрішньої ядерних перетинками. У його каріоплазмі євхроматин. В ядерці, яке розташовується по центру клітини розрізняється гранулярний і фібрилярний компоненти.

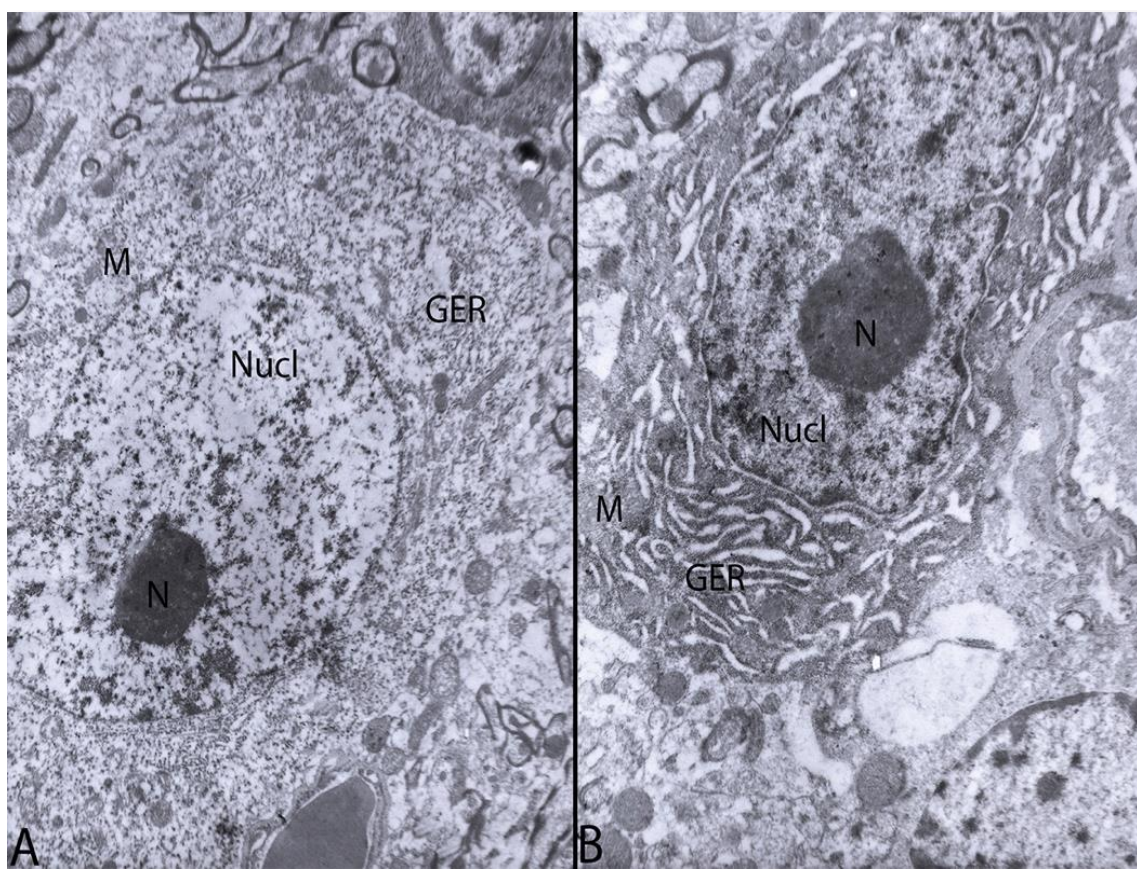


Рис. 5. Прояви позитивних змін у морфо-функціональному стані "світлих" (А) і "темних" (В) нейронів. Термін експерименту - 28 діб. Електронні мікрофотографії. GER – гранулярна ендоплазматична сітка, М - мітохондрія, Nucl – ядро, N – ядерце. А – $\times 4000$, В – $\times 6400$.

Відомо, що при паклітаксел-індукованій нейропатії відбувається пошкодження чутливих і рухових компонентів сегментарних центрів периферійних нервів, патологічний процес у них розвивається повільно та характеризується малоактивними відновними процесами [13]. Це потребує цілеспрямованої корекції метаболічними препаратами, до яких за своїми фармакодинамічними властивостями належить 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату (армадіну). Наші результати показали, що ця

діюча речовина після 10-денного курсового введення чинить позитивний вплив на мотонейрони передніх рогів спинного мозку, які забезпечують і координують рухову функцію в сегментарних центрах периферійних нервів.

Обговорення

На основі клінічних особливостей, симптомів та ознак, про які найчастіше повідомляють пацієнти, які страждають на ППН, було проведено декілька морфологічних досліджень на тваринних моделях та досліджень *in vitro* з метою

оцінки нейротоксичності паклітакселу [14]. Численні дослідження патоморфогенезу ПППН вказують на багатофакторний характер нейропатії, індукованої цим цитостатиком. Серед основних - дисфункція мітохондрій та окислювальний стрес, порушення транспорту іонів, аутофагія, пошкодження нейротубулярного апарату [15]. Вивчення антиоксидантів як варіантів нейропротекторної терапії має давню історію, але використання традиційних лікарських засобів може лише частково мінімізувати токсичну дію паклітакселу на периферичну нервову систему. Як це не парадоксально, але використання вискоєфективних препаратів (аміфостин, глутамін, ацетил-L-карнітин), які в експериментальних умовах виявляли досить виражений нейропротекторний ефект на ранніх стадіях нейропатії, в клінічній практиці не виявляло достатньо високої ефективності у довгостроковому періоді. Термін подальшого спостереження. Більше того, результати рандомізованого плацебо-контрольованого багаточасового дослідження SWOG S0715 [16] показали, що застосування ацетил-L-карнітину під час хіміотерапії викликало більш виражений нейротоксичний ефект паклітакселу у пацієнтів з раком молочної залози порівняно з плацебо. У той же час дослідження антиоксидантів, у тому числі препаратів рослинного походження, як нейропротекторів не зупиняються, а проводяться на більш глибокому рівні з урахуванням їх впливу на тонкі механізми окисного стресу [15]. Ми першими застосували 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридин сулцинат як нейропротектор при експериментальній нейропатії, викликаній паклітакселом, і довели його позитивний вплив на параметри мотонейронів спинного мозку протягом досить тривалого періоду часу (28 днів). 10-денне введення 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сулцинату позитивно впливає на морфофункціональний стан мітохондрій та активізує синтетичні процеси в нейронах після хіміотерапії. Протягом 14-21-ї доби у нейронах спостерігається високий відновлювальний потенціал, про що свідчить стабільний стан мітохондрій та структурних компонентів зернистого ендоплазматичного ретикулула. На 28-й день експерименту позитивні зміни в стані більшості нейронів зберігаються. Отримані результати морфометричного аналізу повністю узгоджуються з даними нейрофізіологічних досліджень [17] і вказують на можливість використання 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сулцинату як ефективного нейропротектора в периферичній нейропатії, спричиненій паклітакселом.

Висновки

1. Відразу після закінчення 10-денного введення армادіну в електронномікроскопічній картині клітин передніх рогів спинного мозку спостерігали неоднорідність морфофункціонального стану різних нейронів. За сту-

пенем електронної щільності нейроплазми розрізняються нейрони зі "світлою" і "темною" нейроплазмою. У "світлих" нейронах кількісно ідентифікується більше мітохондрій, які характеризуються округлою чи видовженою формою, чітко вираженими зовнішньою і внутрішньою мітохондріальною перетинками. У нейроплазмі трапляються нечисленні лізосоми і автофагосоми. Гранулярна ендоплазматична сітка має вигляд плоских цистерн із вузьким просвітом. У "темних" нейронах спостерігається гіпертрофія гранулярної ендоплазматичної сітки і комплексу Гольджі. Гіалоплазма нейронів насичена рибосомами і полірибосомами. У нейроплазмі присутні лізосоми і автофагосоми. Тобто, 10-денний курс введення армадіну позитивно впливає на морфо-функціональний стан мітохондрій й активує регенераторні і синтетичні процеси в нейронах.

2. Через 7 діб після проведеного курсу корекції армادیном у нейронах простежується зростання активності гранулярної ендоплазматичної сітки, які забезпечують біосинтез білків для відновлення мікроструктур нейрона (насиченість нейроплазми рибосомами і полірибосомами). Водночас відмічено гіпертрофію комплексу Гольджі, що створює умови для утворення апарату очищення нейронів від токсичних і шкідливих продуктів задля пришвидшення повноцінної регенерації цих клітин (лізосоми і автофагосоми).

3. Протягом 14-21-ї доби в нейронах спостерігається високий відновний потенціал, який за-свідчується стабільним станом мітохондрій і структурних компонентів гранулярної ендоплазматичної сітки. Але окремі мітохондрії вакуолізовані з укороченими гребінцями, схильні до утворення вакуоль різного розміру з пластівцеподібним вмістом. Біля них локалізуються поодинокі лізосоми і автофагосоми. Присутня невелика кількість вільних рибосом і полірибосом.

4. На терміні експерименту 28 діб зберігаються прояви позитивних змін у стані більшості нейронів. Розрізняються "світлі" і "темні" нейрони. У "світлих" нейронах у цитоплазмі виявляються мітохондрії нормальної будови, численні рибосоми і полісоми. У "темних" нейронах присутні розширені, гіпертрофовані цистерни і мішечки гранулярної ендоплазматичної сітки. По-між ними ідентифікуються мітохондрії нормальної будови і численні рибосоми і полісоми.

5. Застосування 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сулцинату (армадіну) із метою корекції морфо-функціонального стану рухових нейронів переднього рогу спинного мозку виявило позитивний метаболічний вплив на них, що проявилось поліпшенням електронномікроскопічної картини структур нейронів, які відповідають за їхні білоксинтезувальну (гранулярна ендоплазматична сітка, рибосоми і полісоми), дихальну (мітохондрії), захисну функції (лізосоми).

Перспективи подальших досліджень

Подальше поглиблене дослідження вимагає оптимізації схем прийому лікарських засобів, вивчення тонких патоморфогенетичних механізмів антиоксидантного впливу на обмінні процеси нейронів передніх рогів спинного мозку при

нейропатії, спричиненій паклітакселом, та в корекційному лікуванні.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Літературні джерела References

1. Hidaka T, Shima T, Nagira K. Herbal medicine Shakuyaku-kanzo – to reduces paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy in mice. *Eur. J. Pain.* 2009;13(1):22–7.
2. Gauchan P, Andoh T, Ikeda K. Mechanical allodynia induced by paclitaxel, oxaliplatin and vincristine: different effectiveness of gabapentin and different expression of voltage-dependent calcium channel alpha(2)delta-1 subunit. *Biol. Pharm. Bull.* 2009;32 (4): 732–4.
3. Wozniak KM, Nomoto R, Lapidus RG. Comparison of neuropathy-inducing effects of eribulin mesylate, paclitaxel, and ixabepilone in mice. *Cancer Res.* 2011;71 (11):3952–62.
4. Peters CM, Jimenez-Andrade JM, Kuskowski MA. An evolving cellular pathology occurs in dorsal root ganglia, peripheral nerve and spinal cord following intravenous administration of paclitaxel in the rat. *Brain Res.* 2007;1168:46–59.
5. Staff NP, Fehrenbacher JC, Caillaud M, Damaj MI, Segal RA, Rieger S. Pathogenesis of paclitaxel-induced peripheral neuropathy: A current review of in vitro and in vivo findings using rodent and human model systems. *Exp Neurol.* 2020 Feb;324:113121.
6. Manjavachi MN, Passos GF, Trevisan G, Araujo SB, Pontes JP et al. Spinal blockage of CXCL1 and its receptor CXCR2 inhibits paclitaxel-induced peripheral neuropathy in mice. *Neuropharmacology.* 2019; Jun (151):136-143.
7. Sivanesan E, Stephens KE, Huang Q, Chen Z, Ford NC, Duan W et al. Spinal cord stimulation prevents paclitaxel-induced mechanical and cold hypersensitivity and modulates spinal gene expression in rats. *Pain Rep.* 2019; Sep 12;4(5):e785.
8. Dronov SN. Pharmacology of mexidol and its implementation into neuropsychiatric practice. *Visnyk VDNZU «Ukrainska medychna stomatolohichna akademiia».* 2016;15,3(51),1:328-35. Russian.
9. 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.
10. Volchehorskyi YA, Moskvychyeva MH. Mexidol effects on the manifestation of the distal symmetric polyneuropathy in patients with diabetes with diabetic foot syndrome. *Farmateka.* 2007;20(154):76-9. Russian.
11. Skopyn P. The effect of mexidol on the antitumor activity of anticancer drugs. *Aspyrantskyi vestnyk Povolzhia.* 2009;3-4:104-6. Russian.
12. Polomano RC, Mannes FJ, Clark US. A painful peripheral neuropathy in the rat produced by the chemotherapeutic drug, Paclitaxel. *Pain.* 2001; 94(3):293-304.
13. Peters CM, Jimenez-Andrade JM, Kuskowski MA. An evolving cellular pathology occurs in dorsal root ganglia, peripheral nerve and spinal cord following intravenous administration of paclitaxel in the rat. *Brain Res.* 2007; 1168:46–59.
14. Cavaletti G, Alberti P, Marmiroli P. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity in the era of pharmacogenomics. *Lancet Oncol* 2011;12:1151–1161.
15. Robson da Costa et al. Taxane-induced neurotoxicity: Pathophysiology and therapeutic perspectives. *Br J Pharmacol.* 2020;177:3127–3146.
16. Hershman, D. L. et al. Two-year trends of taxane-induced neuropathy in women enrolled in a randomized trial of acetyl L-carnitine (SWOG S0715). *Journal of the National Cancer Institute,* 2018;110(6):669–676.
17. Ostrovskyi M.M. Neurophysiological outcomes of paclitaxel-induced peripheral neuropathy combined with experimental 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate correction. *The Pharma Innovation.* 2019;8 (12):33-36.

Островський М.М. Корекція паклітаксел-індукованих ультрамікроструктурних пошкоджень мотонейронів спинного мозку.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Паклітаксел-індукована периферійна нейропатія (ППН) є основним побічним ефектом паклітакселу у онкологічних пацієнтів, причому механізми її виникнення до кінця невідомі. **Метою** експерименту було дослідити тонку субмікроскопічну структуру нейронів переднього

рогу спинного мозку при ППН у поєднанні з введенням 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату. **Методи.** Експеримент проводили на 80 білих щурах, яким внутрішньоочеревинно вводили паклітаксел (Actavis, Румунія), попередньо розчинений у ізотонічному фізіологічному розчині у дозі 2 мг / кг маси тіла чотири рази на день для досягнення дози 8 мг / кг. Потім 48 з цих тварин вводили внутрішньоочеревно 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридин сукцинат у дозі 10 мг / кг (32 щури отримували внутрішньоочеревно воду для ін'єкцій). Періоди спостережень становили 1, 7, 14, 21, 28 днів. **Результати.** Ми виявили, що 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат коригує морфо-функціональний стан рухових нейронів спинного мозку та виявив позитивний метаболічний ефект на них. **Підсумок.** Це проявилось покращенням електронно-мікроскопічної картини нейрональних структур, відповідальних за їх білоксинтетичну (гранульований ендоплазматичний ретикулум, рибосоми та полісоми), дихальну (мітохондрії) та захисну (лізосоми) функції.

Ключові слова: паклітаксел, спинний мозок, нейрони, 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат.

Островський Н.Н. Коррекция паклитаксел-индуцированных ультрамикроструктурных повреждений мотонейронов спинного мозга.

РЕФЕРАТ. Актуальность. Паклитаксел-индуцированная периферическая нейропатия (ПИПН) является основным побочным эффектом паклитаксела у онкологических пациентов, причем механизмы ее возникновения до конца неизвестны. **Целью** эксперимента было исследовать тонкую субмикроскопическую структуру нейронов переднего рога спинного мозга при ПИПН в сочетании с введением 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината. **Методы.** Эксперимент проводили на 80 белых крысах, которым внутрибрюшинно вводили паклитаксел (Actavis, Румыния), предварительно растворенный в изотоническом физиологическом растворе в дозе 2 мг / кг массы тела четыре раза в день для достижения дозы 8 мг / кг. Затем 48 из этих животных вводили внутрибрюшинно 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридин сукцинат в дозе 10 мг / кг (32 крысы получали внутрибрюшинно воду для инъекций). Периоды наблюдений составили 1, 7, 14, 21, 28 дней. **Результаты.** Мы обнаружили, что 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридину сукцинат корректирует морфо-функциональное состояние двигательных нейронов спинного мозга и обнаружил положительный метаболический эффект на них. **Заключение.** Это проявилось улучшением электронно-микроскопической картины нейрональных структур, ответственных за их биосинтетичну (гранулированный эндоплазматический ретикулум, рибосоми и полисоми), дихательную (мітохондрії) и защитную (лізосоми) функции.

Ключевые слова: паклитаксел, спинной мозг, нейроны, 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат.