

## **СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ ПІД ВПЛИВОМ ДІЇ ЦИКЛОФОСФАМІДУ**

**Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (м. Вінниця)**

Дана робота є фрагментом НДР «Морфогенез и патоморфоз захворювань шлунково-кишкового тракту, сечостатевої, нейроендокринної та імунної систем», № держ. реєстрації 0111U010551.

За останні півсторіччя онкозахворюваність у світі зросла майже на 50%. В Україні майже кожен 50 мешканець страждає на онкозахворювання, більше 850 тис. пацієнтів знаходяться на обліку. Онкологічні захворювання є другою за частотою причиною смерті, а також однією з основних причин інвалідизації українського населення. У двох третинах випадків онкопатологія вперше виявляється у третій – четвертій стадіях захворювання [17]. Патологія, що зайшла так далеко потребує системного полікомпонентного лікування. Хіміотерапія є одним з найбільш поширених методів, що присутній у більшості схем лікування онкохворих [1, 11, 13, 14].

Найбільш чутливими мішенями до дії хіміотерапевтичних засобів є синтетична фаза мітотичного циклу клітини та межа переходу із пресинтетичної в синтетичну фазу. Найменш чутливою до хіміопрепаратів клітина стає у фазі мітотичного спокою. Таким чином, пошкодження швидкопроліферуючих тканин формує перелік найбільш частих та виражених ускладнень хіміотерапії, що, в свою чергу, може диктувати зменшення дозування або відмову від заздалегідь ефективних схем лікування. Тому при удосконаленні цього методу лікування обов'язково враховують як збільшення впливу на пухлинні клітини так і зниження пошкоджуючої дії цитостатичних засобів на нормальні тканини.

Циклофосфамід успішно застосовується як симптоматично, так і в багаточисельних стандартних схемах лікування онкологічної патології [4, 8, 22]. Не менш ефективно циклофосфамід застосовують і у лікуванні непухлинних патологій, як, зокрема, імунодепресивний засіб та для пригнічення впливу відторгнення трансплантату [15, 22, 31, 36]. Також циклофосфамід використовують для моделювання побічної дії в експерименті [26].

Висока ефективність циклофосфаміду пояснюється комплексним впливом препарату на організм. Виділяють цитотоксичну, цитостатичну, імунодепресивну дії. Цитотоксична дія проявляється порушенням ядер клітин, що ростуть і діляться, пригніченням мітотичної активності. У клітинах пухлини виникають дегенеративні та дистрофічні зміни, що призводять до загибелі клітин та лізису. На місці пухлинних

елементів, що загинули, та навколо зони некрозу розростається сполучна тканина [24]. Цитостатична дія проявляється затримкою поділу та росту клітин, завдяки порушенню синтезу ДНК. Імунодепресивна дія виражається у пригніченні продукції антитіл та імунної відповіді [1].

За принципом дії циклофосфамід відносять до алкілувальних сполук [11], механізм дії яких пов'язаний утворенням поперечних зв'язків з азотистими основами ДНК. Важливим є те, що цей ефект не залежить від періоду клітинного циклу [29]. Водночас циклофосфамід порушує енергетичний обмін клітини. Порушення внутрішньої та зовнішньої мітохондріальних мембран, виявлене як мікроскопічно так і ультроструктурно, є одним з найбільш ранніх морфологічних проявів токсичної дії циклофосфаміду [30].

Циклофосфамід є транспортною формою, котра набуває біологічної активності в організмі після перетворення у генотоксичні метаболіти. Біотрансформується препарат у різних тканинах організму, переважно у крові та печінці [7, 32, 33]. Біодоступність циклофосфаміду при пероральному і внутрішньовенному введенні не відрізняється і сягає 90-96%. Алкілувальні агенти накопичуються в активнопроліферуючих нормальних тканинах (кістковий мозок, печінка, епітелій травної трубки, селезінка) та у пухлині. Виводиться циклофосфамід та його метаболіти нирками, через слинні, шкірні залози та жовч [37, 39].

Виразеність та частота токсичних ефектів циклофосфаміду залежать від тривалості лікування та індивідуальних особливостей організму. При цьому токсичні прояви можуть суттєво випереджувати терапевтичну дію, що має повільний розвиток [34].

Частота виникнення гастроінтестинальної токсичності при застосуванні циклофосфаміду сягає 90% [13]. Клінічно проявляється нудота, блювота, анорексія, стоматит, діарея, болісні відчуття у ділянці черевної порожнини, шлунково-кишкові кровотечі, геморагічний коліт. Важкість ускладнення має дозозалежний характер. При застосуванні високих доз циклофосфаміду характерне виникнення відстроченої нудоти та блювання, що пояснюється ресинтезом метаболіту SN-38, який завдяки своїм цитостатичним здатностям, пошкоджує епітелій тонкої кишки та викликає пізню діарею. Диспепсичні прояви обумовлені прямою токсичною дією цитостатика

безпосередньо на одну з найбільш активнопроліферуючих тканин – епітелій тонкої кишки [16]. Структурні зміни (атрофія, виразки, ерозії) обумовлюють приєднання бактеріальних та грибкових інфекцій, підвищення висіюваності стафілококів та лактозо-негативних ентеробактерій, тобто збільшення вмісту умовно-патогенних мікроорганізмів, зниження показників адгезії стафілококів, зміну чутливості до антибіотикотерапії [28]. Ці процеси призводять до виникнення супутньої патології травної системи, порушення балансу між абсорбцією травних речовин, солей жовчних кислот, секрету підшлункової залози, реабсорбцією електролітів та води. Досліджені деякі морфологічні прояви ураження тонкої кишки: розширення інтерстиційних просторів у всіх оболонках тонкої кишки, лімфатичних капілярів та судин, що морфологічно підтверджує порушення лімфовідтоку, зменшення кількості Пейрових пляшок, зміна кількості лейкоцитів та показників мікроциркуляції, що більше виражені у власній пластинці слизової оболонки тонкої кишки, ніж у підслизовій та м'язовій оболонках, порушення щіткової кайомки та десквамації епітелію виявляються у товстій та тонкій кишці [6]. Враховуючи частоту та важкість ураження травної трубки перед початком хіміотерапії рекомендовано обстеження органів ШКТ та відстрочка лікування цитостатиками при виявленні ерозивно-виразкового ураження слизової оболонки травної трубки [4].

За різними джерелами частота гепатотоксичності циклофосфаміду, що проявляється ураженням структури та метаболізму печінки, сягає від 14,3 до 100%, що пояснюється різними методиками та критеріями встановлення [19]. Значно порушується антигіпоксична, білковоутворююча та антитоксична функції печінки, зменшується маса печінки. Зміні структури тканини печінки під впливом циклофосфаміду приділено багато уваги дослідників. Виявлені такі морфологічні прояви токсичного ураження печінки цитостатиком: значні зміни у мітохондріях та мембранах ендоплазматичного ретикулула, геморагічні, фіброзні, атрофічні, некротичні зміни, пошкодження мембранних структур гепатоцитів, мілко – та середньокраплинна жирова дистрофія гепатоцитів, мілковогнищеві некрози гепатоцитів переважно у періпортальній зоні, моноклеарна клітинна інфільтрація, порушення кровообігу, гіперхромія ядер, розширення синусоїдів, обтурація синусоїдних капілярів клітинами Купфера та лімфоцитами, яка більше виражена у періпортальній зоні. Ці зміни носять досить стійкий та дозозалежний характер [35].

Щодо ураження інших органів, відомі такі ниркові ускладнення як нефропатія, некроз ниркових каналців. Слід відмітити незначну частоту таких уражень. Ураження сечовидільних шляхів проявляються циститом, карциномою сечового міхура, уретритом, фіброзом та атипією клітин сечового міхура, з гематурією та кровотечею сечового міхура. Можливий розвиток пухлин сечовидільних шляхів [40].

У 24% випадків застосування циклофосфаміду діагностується патологія легень у вигляді інтерстиційного пневмоніту, що носить стійкий характер. Легеневий фіброз має відстрочений характер. Токсичний ефект на епітеліальні тканини легень оказують метаболіти циклофосфаміду.

У 12% пацієнтів, яким застосовували високодозу терапію циклофосфамідом, рееструються прояви кардіотоксичності – серцебиття, серцева недостатність, геморагічний міоперикардит [20]. Ендотеліальні ушкодження можуть призводити навіть до фатальних випадків. Морфологічними підтвердженнями кардіотоксичності являються зниження маси серця (на 11%), розвиток контрактурних пошкоджень кардіоміоцитів, зменшення діаметру кардіоміоцитів (на 14%), ультраструктурно спостерігається помірно виражений лізис міофібрил, деструкція мітохондрій з утворенням мієліноподібних залишкових тілець, інвагінації ядерної оболонки та транслокації у субсарколемальну зону розширення везикул гранулярної та гранулярної саркоплазматичної сітки [10, 20].

Імунотоксичність циклофосфаміду проявляється гальмуванням утворення антитіл, мієлодепресією, апоптозом у клітинах тимусу. Відносно мало пригнічується тромбоцитопоез. Вивченню цієї токсичної дії приділена достатньо велика увага дослідників та досягнуто значних успіхів у подоланні наслідків токсичного ефекту [16, 18, 27].

Зміни репродуктивної функції мають зворотний характер та проявляються аспермією, азооспермією та загибеллю сперматозоїдів у чоловіків та аменореєю, порушенням менструального циклу, пригнічення функції яєчників у жінок [9].

Більшість з відомих на сьогоднішній день засобів для усунення, профілактики та зменшення побічної дії з боку травної трубки мають симптоматичну направленість але не усувають причину.

Для корекції мукозитів застосовують гормоноподібні, протизапальні, в'язучі, калоформуючі засоби, пом'якшуючи калові маси та інші. Для профілактики та лікування токсичних ентеропатій – п-тірозол, аскорбіген тощо. У клінічну практику увійшли препарати, що попереджують пошкодження нормальних тканин травної трубки – апретитант, ондансетрон, гранісетрон, тропісетрон, триетилперазин, дикарбомін, ліпін, аміфосфін, кислоту ферулову, омега-3, полісахариди мат'ї-мачехи звичайної, айру болотного та ехінацеї пурпурної [4, 6, 11, 26, 29, 38].

Бензофуракаїн – давно відомий препарат широкого спектру дії, що пригнічує синтез простагландинів, має антибрадікінінову дію. Поєднання у ньому антиоксидантного, місцевоанестезуючого, анальгетичного, протизапального, судинорозширюючого, активуючого нуклеїновий та енергетичний обмін клітини, коронаророзширюючого, інгібуючого споживання кисню міокардом, антиагрегантний, стимулюючий вплив на мікроциркуляцію, імунні та репаративні процеси та інших якостей дає можливість його застосування для корегування багатьох патологій та симптомів у ряді країн [5, 25]. Перевагою перед

традиційними ненаркотичними анальгетиками бензофуорокаїну є відсутність ульцерогенності, нефротоксичності та дистрофогенного впливу на міокард [23]. Бензофуорокаїн добре переноситься: не впливає на показники гемодинаміки, не змінює біохімічні показники крові та сечі, не порушує гістологічну структуру внутрішніх органів, не пошкоджує шкіру та м'язи, не має тератогенної та ембріотоксичної дії [5]. Відома анальгетична дія бензофуорокаїну при больовому синдромі різного ґенезу: стенокардії, інфаркті міокарду, панкреатиті, перитоніті, гострому плевриті, плевропневмонії, нирковій та печінковій колиці, після стоматологічних операцій, при захворюваннях та травмах периферійної нервової системи, артропатіях обмінного походження, опіковій хворобі, злоякісних новоутвореннях, холодовій травмі, інфільтраційній анестезії [2, 5, 25].

Відомий вплив бензофуорокаїну на регенераторні процеси, стимулює репаративні процеси при інфаркті міокарда, сприяє більш ранній епітелізації в опіковій рані, стимулює репаративні процеси у шлунково-кишковому тракті, відновлює залозову будову шлунка (завдяки активізації ранньої регенерації мікроциркуляторного русла у зоні дефекту шляхом збільшення кількості функціонуючих капілярів), стимулює репаративний остеогенез [12]. Відновлює слизову оболонку кишки у зоні анастомозу при накладенні кишкового шву в умовах перитоніту на тлі гострої кишкової непрохідності, (збільшуючи активність клітин генеративного ряду кишкових крипт, покращуючи мікроциркуляцію) [3]. Бензофуорокаїн сприяє загоєнню ран, покращуючи процеси трофіки, підвищуючи вміст РНК, глікозаміногліканів та лужної фосфатази в раньовому регенераті, які позитивно впливають на перебіг біохімічних реакцій ранового процесу [12]. Бензофуорокаїн активує регенераторні процеси в печінці та легенях. Механізм стимулюючої дії бензофуорокаїну на регенерацію тканин перш за все пов'язаний з позитивним впливом на клітинну фазу запальної стадії регенерації, що проявляється підвищенням фагоцитарної активності нейтрофілів та прискоренням проліферативних процесів у ранах. Цьому сприяє здатність бензофуорокаїну стимулювати мікрогемоциркуляцію шляхом збільшення

кількості функціонуючих капілярів та покращення реологічних властивостей крові [12]. Застосування бензофуорокаїну сприяє збільшенню функціональної активності ядер нейтрофільних лейкоцитів та епітеліальних клітин.

Бензофуорокаїн має здатність пригнічувати інтенсивність деяких імунних процесів, індукованих ад'ювантним артритом. Препарат покращує показники центральної гемодинаміки при термічній травмі завдяки збільшенню числа функціонуючих капілярів.

**Заклучення.** Проблема токсичного впливу циклофосфаміду на зміни морфології органів-мішеней давно та досить активно вивчається дослідниками світу та зокрема нашої країни. Добре вивчені морфологічні зміни тканин печінки, легень, серця, сечовидільної та статевій систем. На клітинному рівні досліджені зміни гемопоезу та імунної системи. Але зустрічаються лише поодинокі роботи, присвячені вивченню структурних змін тонкої кишки під впливом циклофосфаміду. Ці роботи не висвітлюють повної картини токсичних змін тому, що не вивчалися зміни структури на багатьох з важливих для динаміки патології термінах. Не приділена увага вивченню змін проліферативної активності на близьких та віддалених термінах. У літературі є достатньо інформації про зміни кількості сполучної ткани в органах під впливом циклофосфаміду, але не знайдено даних про вплив цитостатика на формування та розвиток фіброзних та склеротичних змін в стінці тонкої кишки.

Давно відомі властивості бензофуорокаїну прискорювати відновлення тканин травної трубки. Але існують лише поодинокі роботи, що розглядають ці питання на мікроскопічному рівні. Не вивчалися зміни морфології тонкої кишки, що ушкоджена дією циклофосфаміду, після корекції їх бензофуорокаїном. Здатність бензофуорокаїну стимулювати репаративну регенерацію слугувала основою для вибору цього препарату у якості можливого коректора токсичної дії циклофосфаміду та вивчити зміни проліферативної активності тканин тонкої кишки під впливом комбінації циклофосфаміду з бензофуорокаїном в динаміці.

### Список літератури

1. Бабак О. Я. Клінічна фармакологія / О. Я. Бабак, О. М. Біловол, І. С. Чекман. – Київ: Медицина, 2008. – 768 С.
2. Белозеров А. В. К вопросу лечения кожных ран / А. В. Белозеров // Матеріали наук. -практ. конф., присвяченої 80-річчю від дня народження проф О. О. Столярчука «Фенікаберан (вінбарон) і бензофуорокаїн: нові підходи до фармакотерапії запальних та ішемічних процесів» / Винница, 1999. – С. 12.
3. Вільцанюк А. А. Вплив бензофуорокаїну на регенерацію тканини в зоні анастомозу накладеного в умовах перитоніту / А. А. Вільцанюк, В. Г. Середин, В. В. Биктіміров // Матеріали науково-практичної конференції присвяченої 80-річчю від дня народження проф О. О. Столярчука «Фенікаберан (вінбарон) і бензофуорокаїн: нові підходи до фармакотерапії запальних та ішемічних процесів» / Винница, 1999. – С. 7.
4. Гайдамака Е. В. Профилактика и лечение интерстициальных поражений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта у больных раком молочной железы, получающих химиотерапию: дисс. ... кандидата мед. наук: 14. 00. 14 / Е. В. Гайдамака. – М., 2009. – 139 С.
5. Галенко-Ярошевский П. А. О местноанестезирующих свойствах бензофуорокаина в эксперименте / П. А. Галенко-Ярошевский / Симпозиум – совещание «Экспериментальное и клиническое изучение бензофуорокаина». Тез. докл. / Винница, 1990. – С. 10.

## ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

6. Гершанович М. Л. Коррекция желудочно-кишечных осложнений в химиотерапии / М. Л. Гершанович // Материалы третьей ежегодной Российской онкологической конференции 29 ноября – 1 декабря 1999 года, Санкт-Петербург НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, г. Санкт-Петербург. – www.rosoncowsweb. ru
7. Кашуро В. А. Система глутатиона и перекисное окисление липидов в патогенезе острых тяжелых интоксикаций циклофосфаном: дисс. . . кандидата мед. наук: 14. 00. 20, 03. 00. 04 / В. А. Кашуро. – Воен. мед. акад., СПб., 2003. – 209 С.
8. Клименко В. И. Эффективность и токсичность флудары, комбинации флудары и циклофосфамида у больных хроническим лимфолейкозом. Результаты многоцентрового исследования // В. И. Клименко, И. А. Крячок, В. Г. Бабешко [и др.] // Український медичний часопис. – 2005. – № 1 (45) I/II. – С. 98-105.
9. Кукес В. Г. Клиническая фармакология / гл. ред. В. Г. Кукес. – М., «ГЭОТАР-Медиа», 2008. – 1052 С.
10. Лушникова Е. Л. Численность кардиомиоцитов в миокарде крыс при воздействии на организм агентов с противоопухолевой активностью – циклофосфана и тритерпеноидов / Е. Л. Лушникова, Т. Г. Толстикова, Л. М. Непомнящих [и др.] // Бюл. Экспер. биол. – 2007. – Т. 144, № 9. – С. 331 – 337.
11. Машковский М. Д. Лекарственные средства. Изд. Пятнадцатое переработанное, исправленное, дополненное / М. Д. Машковский. – М.: Новая волна, 2005. – 1200 С.
12. Орнотай В. В. Експериментальне обґрунтування використання бензофурокаїну в якості стимулятора регенераторних процесів / В. В. Орнотай // Матеріали науково-практичної конференції присвяченої 80-річчю від дня народження проф. О. О. Столярчука «Фенікаберан (вінбарон) і бензофурокаїн: нові підходи до фармакотерапії запальних та ішемічних процесів» / Вінниця, 1999. – С. 11.
13. Переводчикова Н. И. Руководство по полихимиотерапии опухолевых заболеваний: 2-е издание дополненное и переработанное / Ред. Н. И. Переводчикова. – М.: Практическая медицина, 2005. – 704 С.
14. Поддубная И. В. Достижения современной химиотерапии // И. В. Поддубная / Современная онкология. – 2003. – Т. 5, № 2. – С. 49-58.
15. Попова Е. Н. Идиопатический фиброзирующий альвеолит и хронические идиопатические интерстициальные пневмонии: современные аспекты диагностики и лечения / Е. Н. Попова, Л. В. Козловская, В. В. Фомин, Б. М. Корнев // Consilium Medicum. – 2005. – Т. 7, № 4. – (Электронный ресурс).
16. Птушкин В. В. Лечение и профилактика осложнений химиолучевой терапии у больных с лимфомами / В. В. Птушкин // Практическая онкология. – 2005. – Т. 5, № 3. – С. 223-230.
17. Рак в Україні 2007-2008. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень національного канцер-реєстру України № 10 / [З. П. Федоренко та ін.]; під ред. І. Д. Щепотіна; Національний інститут раку. – Київ: Мерк Сероно, 2009. – 104 С.
18. Сакаева Д. Д. Оптимизация химиотерапии злокачественных опухолей: Предупреждение и коррекция осложнений: автореф. дисс. на соискание ученой степени доктора мед. наук: спец. 14. 00. 25 «Фармакология, клиническая фармакология», 14. 00. 14 «Онкология» // Дина Дамировна Сакаева. – Уфа, 2004. – 43 С.
19. Саратиков А. С. Коррекция токсичности циклофосфана гепатопротекторами полифенольной природы / А. С. Саратиков, А. В. Ратькин, В. Н. Фролов [и др.] // Бюллетень Сибирской медицины. – 2004. – № 1. – С. 52-56.
20. Свиридов Е. А. Ультраструктурный и морфометрический анализ кардиомиоцитов при действии циклофосфана и тритерпеноидов: дисс. на соискание ученой степени канд. биол. наук: спец. 03. 00. 25 «Гистология, цитология, клеточная биология» / Е. А. Свиридов. – Новосибирск, 2008. – 143 С.
21. Стадник Е. А. Сравнение эффективности режимов химиотерапии флударабин+циклофосфан и флударабин+циклофосфан+ритуксимаб, оценка факторов прогноза при этих режимах у больных хроническим лимфолейкозом: автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14. 00. 29 «Гематология и переливание крови» / Е. А. Стадник. – С. -Пб., 2009. – 20 С.
22. Стадник Е. А. Современная лекарственная терапия и прогностические факторы при хроническом лимфолейкозе / Е. А. Стадник, Е. А. Никитин, Ю. А. Алексеева [и соавт.] / Обзор литературы и собственные данные // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – Т. 7, Прил. 3. - С. 41-52.
23. Степанюк Г. И. Противовоспалительные, анальгетические и вазоактивные свойства производных бензофурокаина: автореф. дисс. на соискание ученой степени доктора мед. наук: спец. 14. 00. 25 «Фармакология» / Степанюк Георгий Иванович. – К., 1989. – 40 С.
24. Стручков В. А. Природа первичных повреждений хроматина опухолевых клеток алкилирующими агентами и их роль в цитотоксическом эффекте / В. А. Стручков // Актуальные проблемы экспериментальной химиотерапии опухолей. – Черноголовка, 1980. – Вып. 1. – С. 122-126.
25. Томашевський А. В. Експериментальне обґрунтування використання бензофурокаїну при відмороженні / А. В. Томашевський, Г. І. Степанюк, В. Т. Рауцкієнє // Медицина сьогодні і завтра. – 2004. – № 4. – С. 66-69.
26. Шепелева В. В. Фармакологическое исследование ряда гистопротекторов растительного происхождения для профилактики и лечения осложнений химиотерапии: автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. биол. наук: спец. 14. 00. 25 «Фармакология, клиническая фармакология» / В. В. Шепелева – Санкт-Петербург, 2009. – 22 С.
27. Черепанова В. В. Диагностика и коррекция осложнений современной программной химиотерапии острых лейкозов: автореф. дисс. на соискание ученой степени доктора мед. наук: спец. 14. 00. 29 «Гематология и переливание крови» / В. В. Черепанова. – М., 2004. – 43 с.
28. Шитов Л. Н. Влияние цитостатиков на биологические свойства условно-патогенных бактерий микрофлоры кишечника в эксперименте: дисс. . . кандидата биол. наук: 03. 02. 03 / Шитов Леонид Николаевич. – М., 2010. – 166 С.
29. Чу Э. Химиотерапия злокачественных новообразований / Э. Чу, В. Де Вита-младший. – М.: Практика, 2008. – 448 С.
30. Ajit S. Ultrastructural changes of sarcoma-180 cells after treatment with cis-dichlorodiamine pestium (П) in vivo and in vitro / S. Ajit // Ind. J. Exp. Biol. – 1976 – Vol. 14, № 4. – P. 383-390.
31. Ardizzoni A. Standard Versus Intensified Chemotherapy With Granulocyte Colony-Stimulating Factor Supportin Small-Cell Lung Cancer: A Prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer-Lung Cancer Group Phase III Trial / A. Ardizzoni, V. C. G. Tjan-Heijnen, P. E. Postmus [etal.] // J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol. 20. – P. 3947-3955.

## ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

32. Juma F. D. Firstpass hepatic metabolism of cyclophosphamide / F. D. Juma, H. J. Rogers [etal.] // Brit. J. Clin. Pharmacol. – 1979. – Vol. 7. – P. 422.
33. Kanekal S. Metabolism of cyclophosphamide by lipoxygenases / S. Kanekal, J. P. Kehrer // Drug Metab. Dispos. – 1994. – № 1. – P. 74-78.
34. Kuster W. Early and late complications of chemotherapy of solid tumors / W. Kuster, H. Wilke // MMW Fortschr. Med. – 2004. – Vol. 146, № 31-32. – P. 19-22.
35. Milford D. V. Reversible hepatic dysfunction in association with cyclophosphamide therapy / D. V. Milford, N. Butler, R. Clarke, J. Vaid // European Journal of Pediatrics. – 1995. – V. 154, № 5. – P. 411-2.
36. Radis C. D. Effects of cyclophosphamide on the development of malignancy and on long-term survival of patients with rheumatoid arthritis. A 20-year followup study / C. D. Radis, L. E. Kahl, G. L. Baker [etal.] // Arthritis & Rheumatism. – 1995. – V. 38, № 8. – P. 1120-7.
37. Ramu K. Acrolein mercapturates: synthesis, characterization, and assessment of their role in the bladder toxicity of cyclophosphamide / K. Ramu, L. H. Fraiser, B. Mamiya [etal.] // Chem. Res. Toxicol. – 1995. – № 4. – P. 515-524.
38. Rubenstein E. B. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis / E. B. Rubenstein, D. E. Peterson, M. Schubert [etal.] // Cancer. – 2004. – V. 100. – P. 2026-46.
39. Sladek N. E. Metabolism and pharmacokinetic behavior of cyclophosphamide and related oxazaphosphorines / N. E. Sladek // In «Anticancer Drugs Reactive Metabolism and Drug Interactions», Pergamon Press, Tarrytown, N. Y. – 1994. – P. 79-156.
40. Talar-Williams C. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis / C. Talar-Williams, Y. M. Hijazi, M. M. Walther [etal.] // Annals of Internal Medicine. – 1996. – V. 124, № 5. – P. 477-84.

УДК 616. 1/. 4:611-018. 5:615. 454. 2

### СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ ПІД ВПЛИВОМ ДІЇ ЦИКЛОФОСФАМІДУ

Фоміна Л. В., Бондарчук Г. О.

**Резюме.** В роботі відображений сучасний стан проблеми токсичного впливу циклофосфаміду на морфологію та мітотичну активність клітин стінки тонкої кишки. Розкриті сучасні уявлення щодо попередження та зменшення змін тонкої кишки, що виникають під впливом циклофосфаміду. У якості протектора тканин тонкої кишки запропонований бензофурокаїн.

**Ключові слова:** морфологія, циклофосфаміду, бензофурокаїн.

УДК: 616. 1/. 4:611-018. 5:615. 454. 2

### СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ЦИКЛОФОСФАМИДА

**Резюме.** В работе освещается современное положение проблемы токсического влияния циклофосфамида на морфологию и митотическую активность клеток стенки тонкой кишки. Раскрыты современные представления о предупреждении и уменьшении изменений тонкой кишки, возникающих под действием циклофосфамида. В качестве протектора тканей тонкой кишки предложен бензофурокаин.

**Ключевые слова:** морфология, циклофосфамид, бензофурокаин.

UDC 616. 1/. 4:611-018. 5:615. 454. 2

### Modern Views On The Morphological Changes Of Internal Organs Under The Influence Of Cyclophosphamid

**Summary.** The work reports the modern state of the problem of cyclophosphamide toxic effects on morphology and mitotic activity of the cells of small intestine walls. Disclosed modern ideas on the prevention and reduction of the small intestine changes, due to action of cyclophosphamide. Benzofurocain is proposed as a protector of small intestine tissues.

**Key words:** morphology, cyclophosphamide, benzofurocain.

Стаття надійшла 22. 06. 2012 р.

Рецензент – проф. Дубінін С. І.