

DOI: 10.26693/jmbs04.06.040

УДК 591.39+616.36–002+615.277.3

Геращенко С. Б., Кулинич Г. Б.,
Дельцова О. І., Іванишин Н. М.

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ ПІД ВПЛИВОМ ПАКЛІТАКСЕЛУ І ЦИСПЛАТИНУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Івано–Франківський національний медичний університет, Україна

gera271261@gmail.com

Мета – вивчити гістоструктуру печінки під дією антибластомних препаратів паклітакселу та цисплатину після їх внутрішньоочеревинного введення. Паклітаксел вводили внутрішньоочеревинно 25 білим щурам у дозі 0,1 мг діючої речовини в 0,5 мл 0,9 % хлориду натрію за методом R. S. Polomano et al. (2001). Цисплатин вводили внутрішньоочеревинно 23 тваринам у дозі 2 мг на кг маси тіла один раз на тиждень 9 тижнів. Термін досліду – 1, 7, 14, 21 і 28 днів. Тварин виводили з експерименту шляхом передозування ефірного наркозу. Гістологічні зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином згідно загальноприйнятих методів. При роботі з тваринами дотримувалися належних біоетичних норм.

Отримані результати свідчать за токсичний вплив хіміопрепаратів різної природи: паклітакселу – препарату рослинного походження таксанового ряду, та цисплатину – комплексної сполуки платини, на морфо–функціональний стан печінки. Після введення паклітакселу в печінковій часточці спостерігалися дисконкомплексация печінкових пластинок. Вони мали неоднакову товщину. Переважна більшість гепатоцитів перебувала в стані дрібновакуольної гідропічної дистрофії, в окремих визначались явища каріопікнозу і каріорексису. У синусоїдах – розширення просвіту, повнокров'я. У порталних трактах спостерігали крововиливи різних розмірів, помірну лімфоцитарно–макрофагальну інфільтрацію. При введенні тваринам цисплатину в печінці ідентифікуються значні порушення – деформація печінкових часточок, дисконкомплексация в них печінкових пластинок, дистрофічні, некробіотичні і некротичні зміни гепатоцитів усіх зон, поява внутрішньочасточкових лімфо–плазмоцитарних інфільтратів. У міжчасточковій сполучній тканині набряк. Судини гемомікроциркуляторного русла повнокровні та деформовані.

Морфогенез паклітаксел– та цисплатин–індукованої гепатотоксичності має спільні риси і характеризується наступною динамікою реактивних, альтеративних і компенсаторних процесів: 1–а – 7–а доби – фаза наростання ущільнення паренхіми, гідропічної дистрофії гепатоцитів із морфологічни-

ми проявами токсичного ятрогенного гепатиту; 7–а – 14–а доби – фаза прогресуючих дистрофічних змін, які переходять у некробіотичні та вогнищеві некротичні; 14–а – 28–а доби – фаза компенсаторних змін із деяким ослабленням проявів запальної реакції.

Ключові слова: печінка, хіміопрепарати, паклітаксел, цисплатин.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом науково–дослідної теми Івано–Франківського національного медичного університету «Морфофункціональна 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. Токсичність, зокрема гепатотоксичність, хіміопрепаратів є серйозним ускладненням в 18,9 % випадків [12] та однією з основних причин для відмови від їхнього використання [6] в онкологічній клініці. Тому дослідження на тваринах широко використовуються для оцінки безпеки хіміопрепаратів [4]. Паклітаксел – високоактивний протипухлинний засіб, належить до групи препаратів рослинного походження таксанового ряду і має широке застосування в протоколах терапії хворих на злоякісні пухлини різних органів. При використанні паклітакселу в хворих часто виявляється гепатотоксичність із порушенням печінкових маркерів у 2,5–3 рази вище верхньої межі референтних показників [3, 11].

Цисплатин – хіміопрепарат, який належить до групи комплексних сполук платини, широко використовується в численних клінічних протоколах для лікування онкологічних хворих. Препарати платини мають понад 40 побічних ефектів, серед яких гепатотоксичність є найбільш розповсюдженою [5, 8]. Початок дії цисплатину в експерименті починається після його одноразового введення через 75–100 год [9]. У механізмі дії дослідники наголошують на

патогенетичні впливи окисного та мітохондріально-го стресу, пошкодження ДНК гепатоцитів, пришвидження та посилення апоптозу [1, 2, 13]. Гістопатологічні дослідження впливу цисплатину на печінку поодинокі [7].

Мета роботи – вивчити гістоструктуру печінки під дією антибластомних препаратів паклітакселу та цисплатину після їх внутрішньоочеревинного введення.

Матеріал та методи дослідження. Паклітаксел вводили внутрішньоочеревинно 25 білим щурам у дозі 0,1 мг діючої речовини в 0,5 мл 0,9 % хлориду натрію за методом R. S. Polomano et al. [10]. Цисплатин вводили внутрішньоочеревинно 23 тваринам у дозі 2 мг на кг маси тіла один раз на тиждень протягом 9 тижнів. Терміни досліду – 1, 7, 14, 21 і 28 діб. Тварин виводили з експерименту шляхом передозування ефірного наркозу. Гістологічні зрізи забарвлювали гематоксилином і еозином згідно загальноприйнятих методів.

Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006, ст. 26), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

Результати дослідження та їх обговорення.

Будова печінкової часточки в результаті введення паклітакселу. Уже на 1у–7у добу після введення паклітакселу в печінковій часточці спостерігається дисконкомплексція та дезорганізація печінкових пластинок (**рис. 1а**). Пластинки мають неоднакову товщину і втрачають радіальність розташування в печінковій часточці. За їхнім ходом між гепатоцитами виявляються лімфоцити. Гепатоцити характеризуються різною формою і розмірами. Трапляються гепатоцити округлої форми. Переважна більшість гепатоцитів деформовані і перебувають у стані білкової дистрофії (**рис. 1б**).

На 14–у добу ознаки реактивного гепатиту посилюються. Дезорганізація печінкових пластинок поглиблюється і розповсюджується в напрямку від периферійних ділянок часточки до центральних. Гепатоцити гетерогенні за формою і розміром, що пов'язано з їхньою вакуолізацією. У гепатоцитах визначаються дрібні вакуолі, часто схильні до злиття (**рис. 2 а**). Характерною ознакою є деформація і збільшення об'єму ядер. В ядрах виявляються фігури мітозу, зростає кількість двоядерних гепатоцитів. Саме вони обумовлюють округлення гепатоцитів і збільшення розмірів не тільки ядер, але й клітин загалом. У перичентральній зоні печінкової

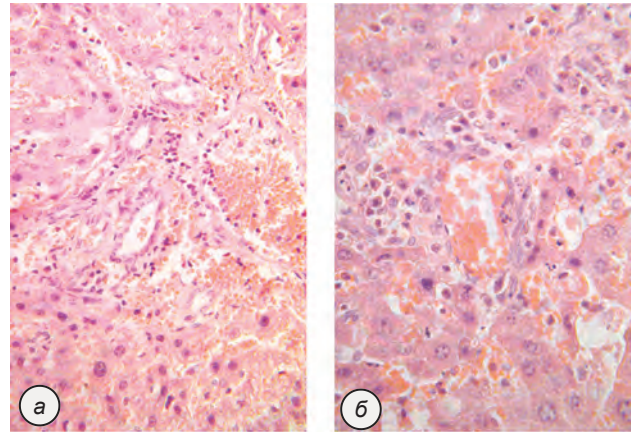


Рис. 1. Дисконкомплексція печінкових пластинок, виражене повнокров'я синусоїдів (а), деформація гепатоцитів, інтралобулярні поліморфноклітинні інфільтрати (б) в печінці щурів на 7–у добу після останнього введення паклітакселу. Мікрофотографії. Заб. гематоксилином та еозином. Зб.: ок.10, об. 8.

часточки можна розрізнити гепатоцити з важкими ступенями пошкодження. У цьому терміні експерименту в паренхімі часточки з'являються поодинокі лімфо–плазмоцитарні інфільтрати з домішкою макрофагів.

На 14–у добу ознаки реактивного гепатиту посилюються. Дезорганізація печінкових пластинок поглиблюється і розповсюджується в напрямку від периферійних ділянок часточки до центральних. Гепатоцити гетерогенні за формою і розміром, що пов'язано з їхньою вакуолізацією. У гепатоцитах визначаються дрібні вакуолі, часто схильні до злиття (**рис. 2а**). Характерною ознакою є деформація і

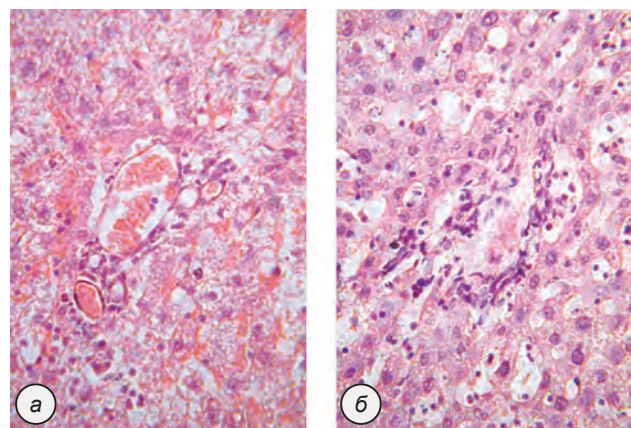


Рис. 2. Поглиблення дезорганізації печінкових пластинок, вакуолізація цитоплазми гепатоцитів на 14–у добу (а), поява ліпідних крапель у цитоплазмі гепатоцитів, фібро-бластно–макрофагальна інфільтрація строми портальних трактів на 28–у добу (б) після останнього введення паклітакселу. Мікрофотографії. Заб. гематоксилином та еозином. Зб.: ок.10, об. 8

збільшення об'єму ядер. В ядрах виявляються фігури мітозу, зростає кількість двоядерних гепатоцитів. Саме вони обумовлюють округлення гепатоцитів і збільшення розмірів не тільки ядер, але й клітин загалом. У перицентральної зони печінкової часточки можна розрізнити гепатоцити з важкими ступенями пошкодження. У цьому терміні експерименту в паренхімі часточки з'являються поодинокі лімфо-плазмоцитарні інфільтрати з домішкою макрофагів. Стінки синусоїдів тоншають. Простір Діссе розширений. У судинному рисунку печінкової часточки з'являються новоутворені капіляри, наростає лімфо-макрофагальна інфільтрація, зростає число клітин Купфера. У портальних трактах набряк збільшується. У міжчасточковій сполучній тканині ідентифікується достатньо велика кількість макрофагів.

У пізніші терміни (28 діб) зростає число гепатоцитів із ліпідними вакуолями. Ядра багатьох із них розташовуються ексцентрично, їхня мітотична активність знижується. Привертає увагу поглиблення і поширення явищ "капіляризації". Ідентифікуються інтралобулярні лімфо-плазмоцитарні інфільтрати. У сполучній тканині тріад активізуються фібробласти, макрофаги скупчуються в окремі групи довкола судин і жовчних проток (**рис. 2б**).

Слід відзначити, що клінічні дослідження також показали виражену гепатотоксичність паклітакселу, що проявляється у вигляді підвищення печінкових маркерів – АСТ, АЛТ, білірубину, лужної фосфатази більше, ніж у 2,5 рази над верхньою межею референтних показників [11,14].

Будова печінкової часточки в результаті введення цисплатину. За тривалого введення цисплатину (1 раз на тиждень, 9 тижнів) у перші 7 діб після останнього введення спостерігаються порушення гістоструктури печінкової часточки з деформацією її контурів (**рис. 3а**). У середині часточки виявляються ознаки дисконкомплексції печінкових пластинок, починаючи з її периферійних відділів. Гепатоцити у стані набряку і білкової дистрофії, їхня форма стає округлою. У деяких гепатоцитах визначається слабоеозинофільне забарвлення, окремі містять оптично порожню цитоплазму. У першій зоні багатьох печінкових ацинусів ідентифікуються гепатоцити з нерівномірним забарвленням цитоплазми – від базифільного до еозинофільного у стані некробіозу і некрозу. Ядра гепатоцитів округлі. У деякої кількості з них виявляються ознаки пошкодження – каріопікноз і каріорексис. Судинний рисунок печінкової часточки характеризується повнокров'ям, синусоїди та центральні вени розширені.

На 14-у добу експерименту дезорганізація в печінкових часточках поширюється на всі зони (**рис. 3б**). У гепатоцитах дрібні вакуолі мають схильність до укрупнення частіше, ніж у попередній

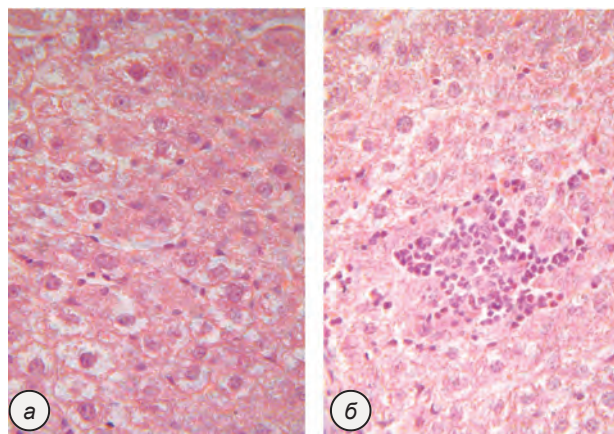


Рис. 3. Вакуолізація цитоплазми гепатоцитів на 7-у добу (а), інтралобулярний лімфо-плазмоцитарний інфільтрат на 14-у добу (б) після останнього введення цисплатину.

Мікрофотографії. Заб.: гематоксилін і еозин.
Зб.: ок.10, об.20

термін. У цитоплазмі частини з них окрім базифільної зернистості спостерігаються дрібні вакуолі. У першій зоні печінкового ацинуса ділянки з явищами некрозу і некробіозу розширюються. У середині часточки трапляються лімфо-плазмоцитарні інфільтрати різних розмірів.

Просвіт центральної вени печінкових часточок деформований, розширений, переповнений форменими елементами крові, переважно еритроцитами. Синусоїдні капіляри нерівномірно розширені. В їхній стінці ідентифікується значна кількість макрофагоцитів. Простір Діссе широкий. Простежується порушення структури судинного полюсу гепатоцитів. Печінкові часточки оточені помірно кількістю набряклої сполучної тканини, в якій розташовуються лімфо-макрофагальні інфільтрати.

У динаміці експерименту на 21-у та 28-у добу в морфологічній картині печінки триває стан дисконкомплексції печінкових пластинок в усіх зонах печінкового ацинуса (**рис. 4**). Некротичні ділянки охоплюють обширні площі печінкової тканини з кількох часточок, або поширюються на всю площу окремих часточок. Ступінь вираженості макрофагальної реакції знижується. Центральні вени і синусоїди різко розширені. Міжчасточкова сполучна тканина набрякла, інфільтрована клітинними елементами лімфо-плазмоцитарного ряду. Печінкові тріади збережені.

Таким чином тривале введення цисплатину (9 тижнів) призводить до значних структурних порушень тканини печінки. У першу чергу, це дезорганізація печінкових часточок і печінкових пластинок у них. У гепатоцитах усіх зон виявляються дистрофічні, некробіотичні і некротичні зміни гепатоцитів усіх зон. Подібні зміни виникають уже через

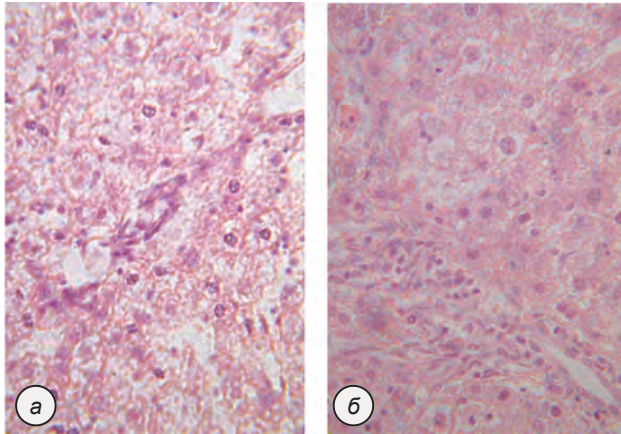


Рис. 4. Нерівномірне розширення просвіту гемокапілярів синусоїдного типу, ділянки некрозу в печінковій часточці на 21-у добу (а), набряк та інфільтрація міжчасточкової сполучної тканини, дистрофічні та некробіотичні зміни гепатоцитів I зони на 28-у добу після останнього введення цисплатину (б).

Мікрофотографії. Заб.: гематоксилін і еозин.
Зб.: а – ок.10, об.8; б – ок.10, об.20

75–120 годин після внутрішньоочередного введення цисплатину в експерименті [8] і характеризують цитотоксичний вплив препарату. Причиною таких змін вважають окисний стрес [2], зокрема мітохондріальний [13]. Цисплатин пошкоджує ДНК гепатоцитів, пришвидшує їхній апоптоз, посилює гепатотоксичну дію [1], яка потребує корекції для усунення побічного ефекту при використанні препаратів платини в протоколах лікування онкохворих цими сполуками.

Висновки

- Отримані результати свідчать за токсичний вплив хіміопрепаратів різного походження: паклітакселу – препарату таксанового ряду рослинного походження, та цисплатину – комплексної

сполуки платини, на морфо–функціональний стан печінки.

- Після введення паклітакселу в печінковій часточці спостерігається дисконкомплексція печінкових пластинок. Пластинки мають неоднакову товщину. Переважна більшість гепатоцитів перебуває у стані білкової дистрофії з дрібновакуольною гідропічною вакуолізацією, в ядрах – каріопікноз і каріорексис. У синусоїдах – розширення просвіту, повнокров'я. У портальних трактах визначаються крововиливи різних розмірів, помірна лімфо–макрофагальна інфільтрація.
- При введенні тваринам цисплатину в печінці ідентифікуються значні порушення – деформація печінкових часточок, дисконкомплексція в них печінкових пластинок, дистрофічні, некробіотичні і некротичні зміни гепатоцитів усіх зон, поява внутрішньопечінкових лімфо–плазмоцитарних інфільтратів. У міжчасточковій сполучній тканині набряк, судини гемомікроциркуляторного русла повнокровні та деформовані.
- Морфогенез паклітаксел– та цисплатин–індукованої гепатотоксичності має спільні риси і характеризується наявністю певної динаміки реактивних, альтеративних і компенсаторних процесів: 1–а – 7–а доби – фаза наростання ущільнення паренхіми, вакуольно–гідропічної дистрофії гепатоцитів із морфологічними проявами токсичного ятрогенного гепатиту; 7–а – 14–а доби – фаза прогресуючих дистрофічних змін, які переходять у некробіотичні та вогнищеві некротичні; 14–а – 28–а доби – фаза компенсаторних змін із деяким ослабленням проявів запальної реакції.

Перспективою подальшого дослідження є вивчення функціонального стану печінки після застосування паклітакселу і цисплатину задля уточнення патогенезу індукованої хіміопрепаратами гепатотоксичності та розробки методів коригуючої терапії.

References

- Karadeniz A, Simsek N, Karakus E, Yildirim S, Kara A, Can I, et al. *Oxid Med Cell Longev*. 2011; 2011: 981793. PMID: 21904651. PMCID: PMC3166579. doi: 10.1155/2011/981793
- Cagin YF, Erdogan MA, Sahin N, Parlakpınar H, Atayan Y, Polat A, et al. Apocynin on Cisplatin–induced Hepatotoxicity in Rats. *Arch Med Res*. 2015; 46(7): 517–26. PMID: 26319609. DOI: 10.1016/j.arcmed.2015.08.005
- Costa ML, Rodrigues JA, Azevedo J, Vasconcelos V, Eiras E, Campos MG. Hepatotoxicity induced by paclitaxel interaction with turmeric in association with a microcystin from a contaminated dietary supplement. *Toxicol*. 2018; 150: 207–11. PMID: 29857089. DOI: 10.1016/j.toxicon.2018.05.022
- Csöbönyeiová M, Polák Š, Danišovič L. Toxicity testing and drug screening using iPSC–derived hepatocytes, cardiomyocytes, and neural cells. *Can J Physiol Pharmacol*. 2016; 94(7): 687–94. PMID: 27128322. DOI: 10.1139/cjpp–2015–0459
- EI–Shitani NA, Eid B. Proanthocyanidin protects against cisplatin–induced oxidative liver damage through inhibition of inflammation and NF–kb/TLR–4 pathway. *Environ Toxicol*. 2017; 32(7): 1952–63. PMID: 28371137. DOI: 10.1002/tox.22418
- Matsuo T, Nakamura L, Suzuki Y. A case of secondary sclerosing cholangitis caused by chemotherapy with nab–paclitaxel. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi*. 2015; 112(5): 888–95. PMID: 25947025. DOI: 10.11405/nisshoshi.112.888
- Nasr AY. Morphological, biochemical, histological and ultrastructural effects of micriprostol on cisplatin–induced hepatotoxicity in adult male rats. *Saudi Med J*. 2013; Dec 34(12): 1231–47. PMID: 24343463

8. Oun R, Moussa YE, Wheate NJ. The side effects of platinum-based therapy drugs: a review for chemists. *Dalton Trans.* 2018; 47(18): 6645–53.
9. Pezechki Z, Knostrali A, Necuei M, Knoshnood S, Zandi E, Elamian M. The protective Effect of Naringenin–Oxime in Cisplatin-induced Toxicity in Rats. *J Nephropathol.* 2017; 63(3): 163–7.
10. 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. PMID: 11731066. DOI: 10.1016/s0304–3959(01)00363–3
11. Xie JD, Huang Y, Chen DT, Pan JH, Bi BT, Feng KY, et al. Fentanyl Enhances Hepatotoxicity of Paclitaxel via Inhibition of CYP3A4 and ABCB1 Transport Activity in Mice. *PLoS One.* 2015; 10(12): e0143701. PMID: 26633878. PMCID: PMC4669130. DOI: 10.1371/journal.pone.0143701
12. Xu JP, Hao XZ, Zhang XR, Yang S, Shi YK. Efficacy and safety of the combination of paclitaxel and platinum in advanced thymic carcinoma. *Thorac Cancer.* 2016; 7(2): 222–5. PMID: 27042225. PMCID: PMC4773309. DOI: 10.1111/1759–7714.12320
13. Waseem M, Bhardway M, Tabassum H, Raisuddin S, Parvez S. Cisplatin hepatotoxicity mediated by mitochondrial stress. *Drug Chem Toxicol.* 2015; 38(4): 452–9. PMID: 25678195. DOI: 10.3109/01480545.2014.992437
14. Wei Y, Pu X, Zhao L. Preclinical studies for the combination of paclitaxel and curcumin in cancer therapy (Review). *Oncol Rep.* 2017; Jun; 37(6): 3159–66. PMID: 28440434. DOI: 10.3892/or.2017.5593

УДК 591.39+616.36–002+615.277.3

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ ПОД ВЛИЯНИЕМ ПАКЛИТАКСЕЛА И ЦИСПЛАТИНА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Герашченко С. Б., Кулинич Г. Б., Дельцова Е. И., Ивановшин Н. Н.

Резюме. Паклитаксел вводили внутривентриально 25 белым крысам в дозе 0,1 мг действующего вещества в 0,5 мл 0,9% хлорида натрия по методу R. S. Polomano et al. (2001). Цисплатин вводили внутривентриально 23 животным в дозе 2 мг на кг массы тела один раз в неделю 9 недель. Срок эксперимента – 1, 7, 14, 21 и 28 сут. Животных выводили из эксперимента передозировкой эфирного наркоза. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином согласно общепринятых методов. При работе с животными придерживались соответствующих биоэтических норм.

Полученные результаты свидетельствуют о токсическом влиянии химиопрепаратов разной природы: паклитаксела – препарата таксанового ряда растительного происхождения, и цисплатина – комплексного соединения платины, на морфофункциональное состояние печени.

После введения паклитаксела в печеночной дольке наблюдается дискомплексация печеночных пластинок. Пластинки имели неодинаковую толщину. Подавляющее большинство гепатоцитов пребывало в состоянии мелковакуольной гидропической дистрофии, в ядрах – кариопикноз и кариорексис. В синусоидах – расширение просвета, полнокровие. В портальных трактах наблюдали кровоизлияния разных размеров, умеренную лимфо–макрофагальную инфильтрацию.

При введении животным цисплатина в печени идентифицируются значительные нарушения – деформация печеночных долек, дискомплексация в них печеночных пластинок, дистрофические, некробиотические и некротические изменения гепатоцитов всех зон, появление внутривентриальных лимфо–плазмочитарных инфильтратов. В междольковой соединительной ткани отек, сосуды гемомикроциркуляторного русла полнокровны и деформированы.

Морфогенез паклитаксел– и цисплатин–индуцированной гепатотоксичности имеет похожие черты и характеризуется динамикой протекающих реактивных, альтеративных и компенсаторных процессов: 1–7 сут – фаза нарастания уплотнения паренхимы, вакуольно–гидропической дистрофии гепатоцитов с морфологическими проявлениями токсического ятрогенного гепатита; 7–14 сут – фаза прогрессирующих дистрофических изменений, которые переходят в некробиотические и очаговые некротические; 14–28 сут – фаза компенсаторных изменений с некоторым ослаблением проявлений воспалительной реакции.

Ключевые слова: печень, химиопрепараты, паклитаксел, цисплатин.

UDC 591.39+616.36–002+615.277.3

Morphological and Functional State of Liver under the Impact of Paclitaxel and Cisplatin in the Experiment

Herashchenko S. B., Kulynych G. B., Deltsova O. I., Ivanyshyn N. M.

Abstract. Being a serious adverse effect of chemotherapy, toxicity, especially hepatotoxicity with 18.9% prevalence is one of the most common reasons of treatment refusal.

The purpose of the study was to investigate the histological structure under the influence of anti-tumor drugs paclitaxel and cisplatin after their intraperitoneal administration.

Material and methods. 25 white rats were injected intraperitoneally with Paclitaxel, the dose being 0.1 mg of active substance in 0.5 ml of 0.9% NaCl, according to the method suggested by R. S. Rolomano et al. (2001). Cisplatin was injected intraperitoneally to 23 animals, the dose being 2 mg to each kg of body mass. The injections were conducted during 9 weeks once a week.

Results and discussion. In the experiment, the maintenance of the rats and all manipulations over them were conducted in compliance with bioethical requirements. Animals were removed from the experiment by degradation using ethereal anesthesia. The experiment terms were set to be 1, 7, 14, 21 and 28 days. The animals were desensitized with etheric anesthesia according to the standard.

The results proved for the strong effect of Paclitaxel. On the 1st–7th days hepatocytes differed from each other in shape and size. The vast majority of hepatocytes were deformed. On the 14th day the signs of reactive hepatitis increased. Disorganization of various hepatic cords was ubiquitous and widened in each part of the peripheral sections in direction to central ones. In emerging hepatocytes, vacuoles were often prone to unite into large vacuoles. The nuclei contained mitosis figures, the number of double-nucleated hepatocytes increased. There appeared new capillaries in the vascular pattern of hepatic lobules (lobules "capillary"). The edema increased in portal triads. At a later stage (28 days) the number of hepatocytes with lipid vacuoles also increased. Their mitotic activity was reduced. Intralobular lympho-plasmocytic infiltrates were identified.

With prolonged administration of cisplatin (once a week, 9 weeks) within 7 days after the last injection, hepatic histological structure disorders were observed, the shape of hepatocytes became rounded. In some hepatocytes, a weak eosinophilic staining was detected, some containing an optically hollow cytoplasm. Violation of the vascular pole of hepatocytes was observed. The vascular pattern of the liver lobe was characterized by hyperemia, sinusoids and central veins were enlarged. On the 14th day of the experiment, disorganization in the liver lobules extended to all areas. In the first zone of the hepatic acinus, the areas with necrosis and necrobiosis widened. Lympho-plasmocytic infiltrates of various sizes occurred inside the lobules. In the dynamics of the experiment on the 21st – 28th days the morphological structure of the liver differed. Necrotic areas covered large areas of liver tissue with several lobes. Central veins and sinusoids were sharply enlarged. The interlobular connective tissue was swollen, infiltrated by cellular elements of the lympho-plasmocytic row. The liver triads were preserved.

Conclusion. The morphogeneses of Paclitaxel-induced and Cisplatin-induced hepatotoxicities have common traits and are characterized by dynamic processes of alteration, compensation and reaction: Days 1–7: growing parenchyma compaction, vacuolar-hydroponic dystrophy of hepatocytes with morphological manifestations of toxic iatrogenic hepatitis; Days 7–14 – the phase of progressive dystrophic changes, which passed into necrobiotic and focal necrotic changes; Days 14–28 – a phase of compensatory changes with some attenuation of inflammatory reactions.

Keywords: liver, chemotherapy medication, Paclitaxel, Cisplatin.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 02.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування