

## **УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕОРГАНИЗАЦИИ МИОКАРДА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АНТРАЦИКЛИНОВОЙ КАРДИОМИОПАТИИ**

*Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, г. Минск*

Доксорубицин — антибиотик антрациклинового ряда, который широко используется в медицинской практике для лечения онкологических заболеваний. Наряду с эффективным противоопухолевым эффектом данный препарат является причиной развития в организме ряда осложнений, одним из которых является дозозависимая кумулятивная кардиотоксичность, ведущая к развитию кардиомиопатии и застойной сердечной недостаточности в различные периоды после лечения антрациклиновыми антибиотиками [6].

Кардиотоксическое действие антрациклинов часто является основным фактором, препятствующим проведению полного курса цитостатической терапии, и бывает настолько выраженным, что вынуждает прекратить лечение еще до достижения противоопухолевого эффекта [4]. Антрациклиновые повреждения сердца отличаются длительным скрытым течением и возможностью возникновения как в период проведения, так и спустя многие годы после окончания противоопухолевой терапии [5]. Антрациклиновую кардиотоксичность в подобных случаях рассматривают как хроническую отдаленную кардиомиопатию, которая протекает с клинической картиной хронической сердечной недостаточности [3].

В основе токсического поражения сердечной мышцы антибиотиками антрациклинового ряда лежит повреждение структурных компонентов миоцита. Антрациклины связываются с сократительными белками клеток сердца, повреждая их структуру, индуцируют лизис миофибрилл, что в совокупности приводит к значительному снижению сократимости миокарда. Установлено, что в большей степени повреждающее действие оказывают метаболиты антрациклинов, которые проникают в клеточное ядро и связываются с ДНК, нарушая синтез нуклеиновых кислот и белков, и реактивные кислородные образования, которые, воздействуя на липидный слой мембран сердечных миоцитов, вызывают их повреждение [2].

Целью проводимых исследований явилось изучение ультраструктурной организации миокарда и сосудов микроциркуляторного русла сердечной мышцы экспериментальных животных при моделировании у них хронической отдаленной антрациклиновой кардиомиопатии.

**Материал и методы.** Объектом исследования являлся миокард левого желудочка 9 половозрелых беспородных крыс-самцов, у которых путем внутривентрикулярного введения антибиотика доксорубицина в кумулятивной дозе 16 мг/кг в течение 60 сут (по 2 мг/кг 1 раз в нед. в течение 8 нед.) была смоделирована хроническая отдаленная антрациклиновая кардиомиопатия. Контрольные исследования были проведены на миокарде группы животных, получавших в том же объеме внутримышечные инъекции 0,9 % изотонического раствора хлорида натрия. Животные находились на стандартном содержании и питания вивария и выводились из эксперимента на 60 сут после последней инъекции препарата.

В работе использован электронно-микроскопический метод исследования. Материал обрабатывали по общепринятой методике [1]. Срезы готовили на ультратоме LKB (Швеция) и просматривали в электронном микроскопе JEM-100 В (Япония).

**Результаты и обсуждение.** Общетоксическое действие доксорубицина оценивалось по внешнему виду животных, у которых на 60 сут после последней инъекции доксорубицина отмечался «лягушачий живот» вследствие развившегося асцита на фоне застойной сердечной недостаточности в малом круге кровообращения, а также некроз тканей вокруг места инъекции препарата. У всех животных отмечались макроскопические изменения внутренних органов, обусловленные их токсическим поражением и распространенным спаечным процессом. Сердце принимало шаровидную форму вследствие его ремоделирования по дилатационному типу, которое сопровождалось увеличением полостей органа и истончением его стенок.

Исследования ультраструктурной организации миокарда левого желудочка крыс выявили признаки необратимого поражения сократительного аппарата кардиомиоцитов (КМЦ) — миофибрилл, для которых характерен гетерогенный тип повреждений. В одном и том же КМЦ одни сократительные элементы могут подвергаться фрагментации, а другие — фрагментации и истончению путем разволокнения на отдельные миофиламенты. Пучки мышечных волокон имеют разнонаправленный ход, теряют четкость Z-линий; местами пограничная линия между саркомерами отсутствует вследствие ее разрушения. В области разволокнения миофиламентов выявляются множественные очаги миоцитолита, которые местами сливаются и формируют объемные зоны, заполненные хлопьевидным осадком и ламеллярными структурами.

В КМЦ отмечаются очаговые разрушения сарколеммы, фрагменты которой на многих участках полностью отделяются от саркоплазмы и мигрируют в интерстиций миокарда. Через разрушенную клеточную оболочку в межклеточное пространство сердечных миоцитов проникают органеллы саркоплазмы, где они разрушаются, образуя скопления ламеллярных структур. Для данной стадии антрациклиновой кардиомиопатии характерны явления аутофагии, при которой происходит отшнуровывание части КМЦ вместе с сарколеммальной оболочкой

в интерстициальное пространство и формирование бесформенных структур, которые в дальнейшем подвергаются разрушению и лизису.

Ядра КМЦ расположены в подсарколеммальной области, представлены округлыми структурами с неглубокими инвагинациями кариолеммы и заполнены преимущественно мелкодисперсными включениями эухроматина с вкраплениями гетерохроматиновых глыбок и рибосомальных гранул. В кариоплазме выявляются электронно-прозрачные зоны, лишенные хроматина. Данный феномен «таяния» хроматина следует рассматривать как реакцию КМЦ на токсическое действие доксорубина, сопровождающуюся угнетением синтетической функции ядра.

Выраженные полиморфные изменения претерпевают митохондрии КМЦ. Многие из них выявляются в виде крупных осмиофильных структур, другие — с отеком поврежденным матриксом. Митохондрии, сосредоточенные в подсарколеммальной зоне, подвергаются лизису, или имеют периферические зоны просветления. Некоторые митохондрии подвергаются некротическому распаду и аутофагии.

Большинство сосудов микроциркуляторного русла миокарда находится в спавшемся состоянии. Ядра эндотелиоцитов гипертрофированы и заполняют большую часть просвета сосуда. Эндотелиальная выстилка капилляров истончается, образует многочисленные выросты на люминальной и аблюминальной поверхностях. Некоторые сосуды подвергаются полному разрушению с выходом эритроцитов в интерстициальное пространство с образованием интракардиальных гематом.

Расширяется площадь интерстициального фиброза миокарда. На фоне деструктивных процессов в сердечной мышце активизируются фибробласты соединительной ткани интерстиция, продуцирующие компоненты межклеточного вещества. Разрастание соединительной ткани приводит к развитию диффузного заместительного фиброза вследствие разрушения капилляров и саркоплазмы КМЦ. Новообразованные коллагеновые волокна сдавливают сохранившиеся капилляры миокарда, которые утрачивают свою функцию и отдаляются от КМЦ, способствуя развитию ишемии миокарда.

**Выводы.** Таким образом, ультраструктурными критериями поражения миокарда при отдаленной хронической антрациклиновой кардиомиопатии являются: измененная структура ядер КМЦ, которые заполнены мелкодисперсными включениями эухроматина, чередующимися с электронно-прозрачными зонами разрушенного хроматина — феномен «таяния» хроматина, указывающий на угнетение синтетической функции клетки; гетерогенные повреждения миофибрилярного аппарата КМЦ — фрагментация, разволокнение, истончение, разнонаправленность хода миофибрилл в пределах одного сердечного миоцита, разрушение Z-линий; осмиофильность, отечность митохондрий, их некротический распад и аутофагия; обширные очаги деструкции и лизиса саркоплазмы КМЦ; выключение сосудов микроциркуляторного русла из кровообращения вследствие их деструктивно-некротических повреждений и полного разрушения; разрастание в интерстиции миокарда коллагеновых волокон и расширение площади интерстициального фиброза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Боголепов, Н. Н. Методы электронно-микроскопического исследования мозга / Н. Н. Боголепов. М., 1976. 71 с.
2. Akae, M. Mitochondrial ATP-sensitive potassium channels inhibit apoptosis induced by oxidative stress in cardiac cells / M. Akae, A. Ohler, B. O'Rourke // *Circ. Res.* 2001. Vol. 22, N 88 (12). P. 1267–1275.
3. Doyle, J. J. Chemotherapy and cardiotoxicity in older breast cancer patients : a population-based study / J. J. Doyle, A. I. Neugut, J. S. Jacobson // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23, N 34. P. 8597–8605.
4. Grenier, M. A. Epidemiology of anthracycline cardiotoxicity in children and adults / M. A. Grenier, S. E. Lipshultz // *Semin. Oncol.* 1998. Vol. 25 (4 Suppl 10). P. 72–85.
5. *Doxorubicin-induced* cardiomyopathy 17 years after chemotherapy / S. Kumar [et al.] // *Tex Heart Inst. J.* 2012. Vol. 39, N 3. P. 424–427.
6. Yeh, E. T. Cardiovascular complications of cancer therapy : incidence, pathogenesis, diagnosis and management / E. T. Yeh, C. L. Bickford // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. Vol. 16, N 53 (24). P. 2231–2247.

*Novakovskaya S. A., Archakova L. I.*

### **Ultrastructural features reorganization of the myocardium in chronic anthracycline cardiomyopathy**

*Institute of Physiology of NAS of Belarus, Minsk*

The basic criteria for ultrastructural myocardial damage in the simulation experiment of chronic remote anthracycline cardiomyopathy were established.

**Key words:** myocardium, cardiomyocyte, anthracycline cardiomyopathy