

*Анискевич О.Р., Юдина О.А.*

## **КЛЕТОЧНАЯ ГИБЕЛЬ В ОСНОВЕ АНТРАЦИКЛИНОВОЙ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ**

*УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро»*

*г. Минск, Республика Беларусь*

*Одной из серьёзнейших проблем на стыке онкологии и кардиологии является проблема кардиотоксичности противоопухолевой терапии. Антрациклины обладают необратимым кардиотоксическим эффектом, приводя к развитию хронической сердечной недостаточности. Механизмы кардиотоксичности разнообразны и практически не изучены. Одними из важнейших механизмов являются апоптоз и аутофагия кардиомиоцитов. Глубокое изучение этих процессов позволит разрабатывать методы протективного и терапевтического воздействия на миокард, а с другой – заложит основу для создания критериев и методик морфологической дифференциальной диагностики токсических кардиомиопатий.*

*Ключевые слова: кардиотоксичность, антрациклин, доxorубин, апоптоз, аутофагия*

*Aniskevich O., Yudina O.*

## **CELLULAR DEATH IN THE BASIS OF ANTHRACYCLIN CARDIOTOXICITY**

*Health care facility “Municipal Clinical Pathoanatomical Bureau”,*

*Minsk City, Republic of Belarus*

*One of the most serious problems at the intersection of oncology and cardiology is the problem of cardiotoxicity of antitumor therapy. Anthracyclines have an irreversible cardiotoxic effect, leading to the development of chronic heart failure. Mechanisms of cardiotoxicity are diverse and practically not studied. One of the most important mechanisms is apoptosis and autophagy of myocardial cells. Careful study of these processes will allow us to develop methods for protective and therapeutic effects on the myocardium, and on the other – will lay the foundation for the development of criteria and methods for the morphological differential diagnosis of toxic cardiomyopathies.*

*Key words: cardiotoxicity, anthracycline, doxorubicin, apoptosis, autophagy*

**Введение.** Одной из серьёзнейших междисциплинарных проблем на стыке онкологии и кардиологии является сегодня проблема кардиотоксичности противоопухолевой терапии, реализующаяся посредством многих, ещё практически не изученных, механизмов и проявляющаяся в развитии хронической сердечной недостаточности, вплоть до летального исхода.

Среди наиболее значимых практических вопросов – разработка методов и

критериев дифференциальной диагностики лекарственно-обусловленных кардиомиопатий и других заболеваний миокарда, имеющих сходную клиническую картину. В частности, большое значение приобретает эндомиокардиальная биопсия. Исследование эндомиокардиального биоптата может дать достаточно полезной информации только в том случае, если будет выполняться высококвалифицированными морфологами с применением тщательно разработанных и многократно апробированных методик и алгоритмов. Качество исследования каждого биоптата тем более приобретает особую важность, если учесть сложность его получения. Разработка же критериев и методик диагностики патологических процессов невозможна без глубокого понимания их физиологии, патофизиологии и биохимии.

#### **Современные сведения об антрациклиновой кардиотоксичности.**

Наиболее значимым осложнением антрациклиновой терапии злокачественных новообразований считается кардиотоксичность (дисфункция миокарда и ХСН). Кардиотоксичность может проявиться как во время проведения терапии (*острая*), так и спустя годы, даже десятилетия (*ранняя* и *поздняя*), после окончания лечения. Антрациклины, способны вызывать прогрессирующее ремоделирование миокарда как следствие повреждения кардиомиоцитов. Другие препараты могут вызывать преходящую дисфункцию сердца без долговременных последствий [1, 2].

Показано, что в группе детей, излеченных от ЗНО, получавших антрациклины, в последующем наблюдается 15-кратное увеличение риска развития сердечной недостаточности по сравнению с контрольной группой.

Доксорубин вызывает ХСН в 5% случаев при достижении кумулятивной пожизненной дозы в  $400 \text{ мг/м}^2$ , а более высокие дозировки ведут к экспоненциальному повышению риска, до 48% – при  $700 \text{ мг/м}^2$ . При этом, чувствительность к токсическому действию у пациентов существенно отличается: многие переносят стандартную дозу препаратов без каких-либо отдалённых осложнений, у других же пациентов кардиотоксический эффект может возникнуть уже после первого введения [1].

**Представления о механизмах кардиотоксичности.** В общем случае токсичность цитостатиков проявляется на активно пролиферирующих клеточных системах. Кардиомиоциты не обладают высокой пролиферативной активностью, и токсический эффект на них реализуется через иные механизмы. Установлена зависимость токсического эффекта от таких факторов, как кумулятивная доза, общая доза, скорость введения, возраст, пол, наличие предсуществующих кардиоваскулярных заболеваний, и др.

К механизмам *прямого* повреждающего эффекта относят: лизис миофибрилл, связывание с сократительными белками миоцита, повреждение митохондрий и нарушение энергетического обмена клетки, нарушение внутриклеточной концентрации кальция, связывание с мембранными липидами, гибель эндотелиальных клеток, апоптоз кардиомиоцитов.

К механизмам *непрямого* действия относят эффекты, реализуемые через вторичные метаболиты антрациклинов: доксорубицинол, даунорубицинол, доксорубицина деоксиагликон, доксорубицинола гидроксиагликон, которые могут приводить к нарушению гомеостаза железа и кальция, а также вызывать повреждение миокарда через индукцию оксидантного стресса; также к антрациклиновым метаболитам относят реактивные кислородные образования (ROS), которые через воздействие на мембранные липиды приводят к прямому повреждению мембраны кардиомиоцитов [1, 2].

**Понятие об аутофагии и апоптозе.** Согласно современным представлениям, клетка считается погибшей, если она потеряла целостность плазматической мембраны; подверглась (включая ядро) фрагментации на дискретные тела; мёртвая клетка или её фрагменты поглощены соседними клетками. Помимо этого существуют так называемые точки невозврата (массивная активация каспаз, потеря мембранного потенциала митохондрий, выход остатков фосфотидилсерина на внешнюю поверхность клеточной мембраны). Однако они могут быть обратимыми при определённых обстоятельствах [3].

Ранняя классификация клеточной гибели основалась на морфологических

признаках и выделяла *апоптоз (тип I)*, проявляющийся маргинацией хроматина, пикнозом ядра, кариорексисом и гетерофагией; *аутофагию (тип II)*, сопровождающаяся массивной вакуолизацией цитоплазмы; и *некроз (тип III)* без признаков фагоцитоза продуктов клеточной деградациии.

В 2012 г. Номенклатурный комитет по клеточной гибели (NCCD) предложил отказаться от морфологической идентификации в пользу количественной оценки биохимических параметров. Согласно новой классификации, выделяют две группы гибели клеток:

- *accidental cell death, ACD* – развивающаяся неконтролируемым образом в результате структурного срыва, обусловленного несовместимыми с жизнью повреждениями, не имеет прямых мишеней для терапевтических вмешательств.

- *regulated cell death, RCD* – генетически запрограммированная «регулируемая» гибель. *Programmed cell death, PCD* – «программированная» клеточная гибель – частный случай регулируемой: физиологические случаи, без нарушения функционального состояния клетки (например, при эмбриональном развитии и иммунном ответе) [4].

Выделяют 12 видов программируемой клеточной гибели, среди наиболее распространённых – апоптоз, аутофагия, кератинизация и некроз. Среди нетипичных – аноиксис, параптоз, пироптоз, пиронекроз, энтоз, валлеровское перерождение (вторичная дегенерация нервных волокон) [3].

Понятие «**апоптоз**» было введено для обозначения формы клеточной гибели, характеризующейся уменьшением объёма цитоплазмы, конденсацией хроматина сначала у ядерной мембраны (*маргинация*), а затем всего ядра (*пикноз*), ядерной фрагментацией (*кариорексис*), своеобразным процессом «вспенивания» мембран (*блеббинг*) и формированием апоптозных телец, сохраняющих целостность плазматической мембраны. По современной классификации, апоптоз определяется как каспазозависимый вариант RCD.

**Аутофагия** – лизосомально-опосредованный процесс катаболизма, эндогенный защитный механизм. Аутофагия сопровождает жизнедеятельность любой клетки, однако может инициировать клеточную гибель. Процессы

аутофагии стимулируются дефицитом питательных веществ, наличием в цитоплазме повреждённых органелл, частично денатурированных белков и их агрегатов, а также окислительным или токсическим стрессом. При аутофагическом типе программированной клеточной гибели происходит «переваривание» всех клеточных органелл. Нарушения аутофагии играют роль в развитии новообразований, кардиомиопатий, мышечных и нейродегенеративных заболеваний [3, 4].

Выделяют три вида **аутофагии**: (1) *микроаутофагия*, заключающаяся в изоляции и поглощении цитоплазматических образований лизосомами; (2) *шаперон-зависимая аутофагия*, участвующая в селективной деградации цитозольных белков, и (3) *макроаутофагия*, которая характеризуется образованием аутофагосомы, представляющей собой изолированный двойной мембраной компартмент с внутриклеточным содержимым, в последующем сливающийся с лизосомой [4].

Морфологическими признаками аутофагии являются на ранних стадиях – формирование множества вакуолей (аутофагосом), уменьшение митохондрий и площади эндоплазматического ретикулума, увеличение аппарата Гольджи; иногда – интенсивный эндоцитоз. На поздних стадиях количество аутофагосом увеличивается, многие из них содержат включения липидов. Ядро может конденсироваться [3].

**Роль аутофагии и апоптоза в токсическом эффекте антрациклинов.** В обычном состоянии апоптоз кардиомиоцитов встречается редко. Так, приблизительная распространённость TUNEL-положительных КМЦ составляет 0,01–0,001%. На поздней стадии ХСН апоптотические клетки обнаруживаются в диапазоне 0,12–0,70%. Учитывая ограниченную способность КМЦ к пролиферации, низкий уровень апоптоза может иметь серьёзные последствия. Рассчитано, что апоптотическая активность, составляющая 0,1%, приведёт к потере около 37% числа кардиомиоцитов в течение 1 года.

Известно, что механизмы, вызывающие кардиотоксичность химиопрепаратов (в частности, антрациклинов), могут быть связаны с

окислительным стрессом, митохондриальной дисфункцией и апоптозом.

Наиболее существенные изменения возникают в митохондриях, особенно в белках, участвующих в окислительном фосфорилировании и антиоксидантной защите. Также установлено, что происходит увеличение числа шаперонов и белков, участвующих в шаперон-опосредованной аутофагии. Отмечено, что доксорубин-индуцированная аутофагия может быть специфична в зависимости от видовой принадлежности: применение доксорубина стимулирует аутофагию у крыс, но подавляет у мышей.

На основе результатов исследований можно предположить, что снижение инициации аутофагии защищает от доксорубиновой кардиотоксичности.

При развитии **токсических кардиомиопатий** наблюдается деформация и фрагментация митохондрий КМЦ. Дисфункциональный поврежденный митохондриальный аппарат вызывает воспалительный ответ и переизбыток АФК, что приводит к гибели клеток миокарда. Для избавления от дефектных митохондрий активируется аутофагия (*митофагия*) [4].

Многочисленные исследования подтверждают значимое повышение активности аутофагии клеток в миокарде при широком спектре заболеваний сердца, а также как ответ на воздействие различных патогенных факторов. Обсуждается возможность управления аутофагией в качестве терапевтического метода при лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

Доказано, что апоптоз играет ключевую роль в развитии сердечной недостаточности, инициируя гибель функционально-активных клеток миокарда и способствуя прогрессированию заболевания. В качестве кардиопротективной терапии рассматриваются возможности ингибирования апоптоза, однако данные исследования не предусматривают сложные перекрёстные механизмы сигнальных путей индукции аутофагии и апоптоза, обеспечивающих адаптацию клетки к экстремальным воздействиям [4].

**Заключение.** Проведённый краткий обзор публикаций по вопросам токсического повреждения кардиомиоцитов при противоопухолевой терапии показал, что остро стоит проблема изучения клеточных и биохимических

механизмов реализации повреждающего действия препаратов. Понимание и глубокое изучение апоптоза и аутофагии как одних из важнейших механизмов реализации необратимых кардиотоксических эффектов химиопрепаратов с одной стороны позволит разрабатывать методы протективного и терапевтического воздействия на поражённый миокард, а с другой – заложит основу для создания критериев и методик морфологической дифференциальной диагностики токсических кардиомиопатий.

#### Литература

1. Меморандум ESC по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности, разработанный под эгидой комитета по практике ESC 2016. Российский кардиологический журнал. 2017; 143(3): 105–139.
2. Матяш М.Г., Кравчук Т.Л., Высоцкая В.В. (и др.) Индуцированная антрациклинами кардиотоксичность: механизмы развития и клинические проявления. Сибирский онкологический журнал. 2008; 30(6): 66–75.
3. Ковалева О.В., Шитова М.С., Зборовская И.Б. Аутофагия: клеточная гибель или способ выживания? Клиническая онкогематология. 2014; 7(3): 103–113.
4. Коршунова А.Ю. Патогенетические особенности клеточной гибели при альтерации миокарда различного генеза: Дис. ... канд. мед.наук. М.; 2016. 141 с.