

## ГІСТОСТЕРЕОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА МІОКАРДІОПАТІЇ, ІНДУКОВАНОЇ ЦИТОСТАТИЧНИМИ ПРЕПАРАТАМИ

©П. О. Ваврух, Я. Я. Боднар

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»

**РЕЗЮМЕ.** Дослідженні гістостереометричні показники міокарда лівого шлуночка шурів при хронічному внутрішньоочеревинному введені циклофосфану. Тварин виводили з експерименту на 30, 60 і 90 добу. Встановлено, що при хронічній інтоксикації цитостатичним препаратом «Циклофосфан» в серці експериментальних тварин розвивається замісний фіброз із зливом компенсаторних процесів.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА.** кардіоміопатія, цитостатична терапія, циклофосфан, міокард, гістостереометрія, шури.

**Вступ.** Антибіотики антрациклінового ряду (даунорубіцин, деторубіцин, доксорубіцин, рубідазон та ін.) належать до високоектичесивих антиканцерогенних препаратів при лікуванні хворих на гострі лейкемії, злюкісні лімфоми та рак. Серйозним недоліком їх клінічного використання є селективна кардіотоксичність [10], а патологія серцево-судинної системи в 7–22 % випадків реєструється як ускладнення цитостатичної хіміотерапії [3, 8, 11].

Гострі побічні ефекти препаратів виявляються через декілька хвилин після внутрішньовенно-го введення одноразової дози і проявляються зниженням артеріального тиску, тахікардією, аритміями. Хронічні порушення серцевої діяльності переважно пов’язані з формуванням кардіоміопатії (КМП), що розвивається через декілька тижнів і місяців після початку хіміотерапії, є серйозними і становлять більш виражену загрозу для життя пацієнтів. Віддалені кардіотоксичні ефекти появляються через 5–20 років після завершення курсу хіміотерапії [4, 12, 9]. Передбачити реальну тяжкість і наслідки КМП та серцевої недостатності у хворих після застосування антрациклінових антибіотиків практично неможливо.

Кардіотоксичні властивості інших цитостатиків, зокрема циклофосфану (ЦФ), вивчені в меншій мірі. Вважається, що в цитотоксичності ЦФ провідне місце належить активації пероксидації ліпідів. Однак характер структурних змін міокарда при дії алкілюючих сполук практично не досліджений. Не з’ясовані основні типи ушкоджень кардіоміоцитів, не встановлені можливості і типи їх регенерації.

**Мета дослідження:** з’ясувати гістостереометричні характеристики міокарда шурів при хронічній інтоксикації цитостатичними препаратами на різних термінах експерименту.

**Матеріал і методи дослідження.** Дослідження виконано на 60 статевозрілих шурах-самцях масою 180–250 г шляхом внутрішньоочеревинного введення 1 раз в 5 днів циклофосфану («Артеріум», Україна) в дозі 15 мг/кг маси тіла. Щурям контрольної групи вводили внутрішньо-

очеревинно 0,9 % розчин натрію хлориду відповідно. На 30, 60, 90 добу після початку експерименту, але не менше ніж через 72 години після останньої ін’екції [5], тварин наркотизували тіопенталом і шляхом декапітації проводили їх евтаназію. При проведенні досліджень дотримувались міжнародних принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та з іншою науковою метою» (Страсбург, 1986 р.) і національних норм з біоетики (І національний конгрес з біоетики, Київ, 2001 р.) [7].

Серця піддослідних тварин фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну. Для морфологічного дослідження були використані стандартні методики з фарбуванням гематоксиліном-еозином, за Ван-Гізоном та залізним гематоксиліном Гейденгайна [6]. Світлооптично визначали об’ємну частку КМЦ, судин, інтерстицію і сполучної тканини, об’ємні співвідношення строма/перенхіма та капіляри/КМЦ, середню товщину КМЦ, середню площину поперечного перерізу КМЦ та ядер КМЦ, абсолютне число КМЦ [1]. Отримані кількісні величини обробляли статистично. Різницю між порівнюваними морфометричними параметрами визначали за Стьюдентом [2].

**Результати й обговорення.** Основні параметри міокарда при хронічному введені циклофосфану подані в таблиці 1. Із представлених даних випливає, що цитотоксичний вплив антибіотика антрациклінового ряду проявляється атрофічними змінами кардіоміоцитів і прогресивним розвитком дифузного кардіосклерозу.

Це положення стверджується тим, що об’ємна частка (ОЧ) кардіоміоцитів протягом експерименту знизилася на 20,4 %, а інтерстицію, навпаки, зросла в 1,8 раза при несуттєвій зміні ОЧ судин і капілярно-міоцитарного індексу. Зазначені взаємовідношення були ще більш виразні при розрахунку співвідношень строма/паренхіма, адже інтерстиціально-міоцитарний індекс зрос у 2,3 раза. Отже, можна вважати, що збільшення ОЧ інтерстицію відбувається за рахунок розростання сполучної тканини і мікклітинного набряку. Okрім цього, морфометричні дані

**Огляди літератури, оригінальні дослідження, короткі повідомлення**

заперечують судинний (ішемічний) генез кардіосклерозу і підтверджують безпосередній цитотоксичний вплив циклофосфану. Це підтверджується і гістологічними даними. Так в міокарді тварин на 90 день експерименту визначався периваскуляр-

ний і міжм'язовий склероз у поєднанні із набряком та васкулярним склерозом. Зміни кардіоміоцитів були гетерогенні, стоншення поєднувалися із гіпертрофією, звивистість із контрактурними змінами, виявлялись також осередки міоцитолізу.

Таблиця 1. Морфометричні характеристики міокарда шлуночків серця щурів при хронічному введенні циклофосфану ( $M \pm m$ )

Показник	Контрольна група (n=15)	Тривалість введення циклофосфану		
		30 діб (n=15)	60 діб (n=15)	90 діб (n=15)
Об'ємна частка КМЦ, %:	75,1±3,8	64,1±1,8*	61,0±3,4**	59,8±1,9**
Об'ємна частка судин, %	2,8±0,2	2,1±0,4	2,2±0,3	2,1±0,7
Об'ємна частка сполучної тканини і міжклітинної рідини, %	22,2±0,9	43,8±1,0***	36,8±1,1***	39,1±1,9***
Інтерстиціально-міоцитарний індекс	0,30 ±0,03	0,70±0,06***	0,60±0,06***	0,70±0,08***
Капілярно-міоцитарний індекс	0,04±0,01	0,03±0,02	0,03±0,02	0,04±0,02
Товщина міоцита, мкм	44,5±1,7	38,8±1,4*	32,2±1,2***	32,4±1,7***
Площа поперечного перерізу міоцита, мкм <sup>2</sup>	150,2±9,6	142,1±7,5	133,2±5,4	126,1±5,9*
Площа поперечного перерізу ядра міоцита, мкм <sup>2</sup>	30,1±1,7	19,4±1,2***	16,7±0,7***	15,9±1,0***
Ядерно-цитоплазматичний індекс	0,20±0,03	0,10±0,01**	0,10±0,01**	0,10±0,01**

Примітки: 1. \* – p < 0,05; 2. \*\* – p < 0,01; 3. \*\*\* – p < 0,001

Зазначені морфологічні зміни свідчать про зрыв компенсаторного процесу. Так, товщина та площа поперечного перерізу КМЦ при кардіоміопатії, зумовленій хронічним введенням циклофосфану, зменшувалися у 1,4 та 1,2 раза, ядерно-цитоплазматичний індекс – на 50 %, що доводить первинну кардіоспецифічну токсичну дію даного антибіотика.

**Висновок.** При хронічній інтоксикації цитостатичним препаратом «Циклофосфан» в серці експериментальних тварин розвивається замісний фіброз із зрывом компенсаторних процесів.

**Перспективи подальших досліджень.** З метою поглибленого вивчення процесів ремоделювання серця при хронічній дії на організм антибіотиків антрациклінового ряду доцільно провести масометричне і планіметричне дослідження органа.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 2002. – 240 с.
2. Васильев А. Научные вычисления в Microsoft Excel / А. Васильев. – М. : Издательский дом «Вильямс», 2004. – 512 с.
3. Курляндский Б. А. Общая токсикология / Курляндский Б. А., Филов В. А. – М. : Медицина, 2002. – 608 с.
4. Лушникова Е. Л. Морфологические и молекулярно-генетические основы дилатационной кардиомиопатии / Лушникова Е. Л., Непомнящих Л. М., Розенберг В. Д. – М. : Изд-во РАМН, 2004. – 192 с.
5. Семенов Д. Е. Особенности антрациклиновой модели кардиомиопатии: снижение синтеза белка, нарушение внутриклеточной регенерации и безнекротическая элиминация кардиомиоцитов / Д. Е. Семенов, Е. Л. Лушникова, Л. М. Непомнящих // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2001. – № 5. – С. 594–600.
6. Семченко В. В. Гистологическая техника / В. В. Семченко, С. А. Барашкова, В. И. Ноздрин. – Омск–Орел: Омская областная типография, 2006. – 290 с.
7. Этические принципы при работе с лабораторными животными / В. Е. Чадаев, О. А. Кузьмина, И. Ю. Кузьмина [и др.] // Експериментальна і клінічна медицина. – 2008. – № 3. – С. 162–164.
8. Ashrafian H. Reviews of translational medicine and genomics in cardiovascular disease: new disease taxonomy and therapeutic implications cardiomyopathies: therapeutics based on molecular phenotype / H. Ashrafian, H. Watkins // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 27, N49, № 12. – P. 1251–1264.
9. Role of diastolic properties in the transition to failure in a mouse model of the cardiac dilatation / P. N. Costandi, L. R. Frank, A. D. McCulloch, J. H. Omens // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 2006. – Vol. 291(6). – P. 2971–2979.
10. De Beer E. X. Doxorubicin and mechanical performance of cardiac trabeculae after acute and chronic treatment: A review / E. X. De Beer, A. E. Bottone, E. E. Voest // Eur. J. Pharmacol. – 2001. – Vol. 415. – P. 1–11.
11. Human carbonyl reductase overexpression in the heart advances the development of doxorubicin-induced cardiotoxicity in transgenic mice / G. L. Forrest, B. Gonzalez, W. Tseng [et al.] // Cancer Res. – 2000. – Vol. 60. – P. 5158–5164.
12. Haehling S. Statins: a treatment option for chronic heart failure? / S. Haehling, D. O. Okonko, S. D. Anker // Heart-Fail-Monit. – 2004. Vol. 4(3). – P. 90–97.

## **HISTOSTEREOMETRYC CHARACTERISTICS OF MYOCARDIOPATHY INDUCED CYTOSTATIC MEDICINE**

**©P. O. Vavrukh, Ya. Ya. Bodnar**

*HSEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky»*

SUMMARY. Left ventricle myocardium of rats with chronic intraperitoneal entering cyclophosphamide was investigated by histostereometryc method. Animals were deduced from the experiment in 30-th, 60-th and 90-th day. It was astablished that chronic intoxication of cyclophosphamide in the heart of experimental animals develope the replacement fibrosis with breakdown of compensatory processes.

KEY WORDS: cardiomyopathy, cytostatic therapy with cyclophosphamide, myocardium, histostereometryc, rats.