

Структурно-функціональні зміни мітохондрій кардіоміоцитів під дією блокатора Ca^{2+} каналів дигідропіридинового ряду димеодипіну на тлі доксорубіцинової кардіоміопатії



С.В. Пакришень, М.А. Мохорт, О.М. Килимник

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», Київ

Мета роботи — вивчити кардіопротекторні властивості димеодипіну в умовах доксорубіцинової кардіоміопатії з оцінкою кількісних та якісних змін мітохондрій кардіоміоцитів та стану енергетичного метаболізму міокарда.

Матеріали і методи. Дослідження проводили на 35 статевозрілих білих нелінійних щурах обох статей з масою 140–270 г. Тварин було розподілено на три групи. Перша (6 щурів) складалася із інтактних тварин. У 2-й та 3-й групах кардіоміопатію моделювали шляхом чотириразового внутрішньоочеревинного введення розчину доксорубіцину в дозі 5 мг/кг з інтервалом 7 діб і подальшою двотижневою експозицією для 2-ї групи тварин (18 щурів). Тваринам 3-ї групи (11 щурів) з дня третьої ін'єкції доксорубіцину (на 14-ту добу) щоденно протягом 28 діб вводили димеодипін перорально по 1,5 мг/кг. Тварин усіх груп умертвляли через 14 діб після останнього введення доксорубіцину. Вивчали ультраструктурні зміни та проводили морфометричний порівняльний аналіз змін мітохондрій кардіоміоцитів, гістохімічно виявляли активність і локалізацію сукцинатдегідрогенази і лактатдегідрогенази.

Результати та обговорення. У міокарді тварин після застосування доксорубіцину вірогідно зменшуються всі досліджувані морфометричні параметри мітохондрій порівняно з інтактними тваринами ($p < 0,05$), а саме: зменшуються площа зрізу мітохондрій з $(41,72 \pm 2,06)$ до $(35,11 \pm 1,51) \cdot 10^{-2}/\mu\text{км}^2$, кількісна щільність з $(41,72 \pm 2,06)$ до $(35,11 \pm 1,51) \cdot 10^{-2}/\mu\text{км}^2$, об'ємна щільність з $(30,6 \pm 2,9)$ до $(21,14 \pm 1,60) \%$, тобто відповідно на 16, 20 та 31 %, що вказує на виразні альтеративні зміни енергетичного апарату кардіоміоцитів. У разі застосування димеодипіну морфометричні показники мітохондрій (площа зрізу та кількісна щільність) вірогідно не відрізняються від показників інтактних тварин ($p > 0,05$) і спостерігається вірогідна різниця порівняно з морфометричними показниками мітохондрій нелікованих тварин ($p < 0,05$), а саме: збільшення площі зрізу на 5 % та об'ємної щільності мітохондрій на 25 %, що свідчить про відновлення структури мітохондрій і, як наслідок, — про відновлення енергетичних процесів у міокарді.

Висновки. Внутрішньоочеревинне введення щурам розчину доксорубіцину в дозі 5 мг/кг з інтервалом 7 діб і подальшою двотижневою експозицією спричинює в мітохондріях кардіоміоцитів альтеративні зміни, тобто вірогідне зменшення ($p < 0,05$) площі зрізу, кількісної щільності, об'ємної щільності, та енергодефіцит (послаблення реакції на сукцинатдегідрогеназу з одночасним підвищенням активності лактатдегідрогенази порівняно з показниками інтактних тварин). Застосування блокатора каналів Ca^{2+} димеодипіну нівелює негативний вплив доксорубіцину на мітохондрії кардіоміоцитів: площа зрізу і об'ємна щільність, активність сукцинатдегідрогенази та лактатдегідрогенази вірогідно не відрізнялися від референтних показників інтактних тварин ($p > 0,05$).

Ключові слова: мітохондрії, доксорубіцинова кардіоміопатія, димеодипін, антагоністи Ca^{2+} .

Стаття надійшла до редакції 12 лютого 2013 р.

Пакришень Світлана Віталіївна, аспірант
01023, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1
Тел. (44) 255-14-47. E-mail: svetlana.pakrishen@mail.ru

Антрациклінова кардіоміопатія — одна з важливих проблем онкології та кардіології через тяжкі ускладнення, що загрожують життю пацієнтів, які послуговуються антрацикліновими антибіотиками, зокрема доксорубіцином [4, 10]. Кардіотоксична дія доксорубіцину — головний чинник, який лімітує проведення адекватної цитостатичної терапії, й іноді буває такою серйозною, що вимагає припинення лікування задовго до досягнення оптимального протипухлинного ефекту [5]. Варто зазначити, що порівняно з найпоширенішими ускладненнями (нудота, блювання, мукозити, цитопенія) вияви кардіотоксичності, менш виразні. Інколи на ранніх етапах, коли немає скарг та клінічних даних, їх помічають лише за допомогою ЕКГ [11].

Серед значущих патогенетичних механізмів кардіотоксичної дії антрациклінових антибіотиків — активізація перекисного окиснення ліпідів, пошкодження мітохондрій, внутрішньоклітинне перевантаження іонами кальцію [1, 12]. Саме з цих причин увагу дослідників привертають блокатори каналів Ca^{2+} , зокрема похідні дигідропіридинового ряду, оскільки більшість препаратів цієї групи виробляють в Україні, вони мають помірну ціну і їх широко застосовують у кардіологічних клініках.

У відділі фармакології серцево-судинних засобів ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» вивчали кардіопротекторні властивості оригінального фторовмісного блокатора іонів кальцію III покоління димедипіну [7].

Мета роботи — вивчити кардіопротекторні властивості димедипіну в умовах доксорубіцинової кардіоміопатії з оцінкою кількісних та якісних змін мітохондрій кардіоміоцитів та стану енергетичного метаболізму міокарда.

Матеріали і методи

Дослідження проводили на 35 статевозрілих білих нелінійних щурах обох статей масою 140—270 г, отриманих з віварію ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України». Усі маніпуляції з тваринами проводили відповідно до Закону України [3] та Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин [9].

До 1-ї групи входили інтактні щури (6 тварин). Тваринам 2-ї та 3-ї груп ($n = 29$) внутрішньоочеревинно чотири рази вводили доксорубіцин у дозі 5 мг/кг з інтервалом в 1 тиждень. Тварин 2-ї групи ($n = 18$) виводили з експерименту через 14 діб після останньої ін'єкції доксорубіцину. Тваринам 3-ї групи ($n = 11$) після третьої ін'єкції доксорубіцину (14-та доба) перорально щоденно вводили димедипін у дозі 1,5 мг/кг протягом 28 діб. Тварин 3-ї групи виводили з експерименту на 14-ту добу після останньої ін'єкції доксорубіцину (1-ша доба після останнього введення димедипіну). Усіх тварин

умертвляли шляхом цервікальної дислокації під ефірним наркозом.

Об'єктом морфологічного дослідження для світлової мікроскопії слугував міокард лівого шлуночка, шматочки якого фіксували в рідині Карнуа. Гістохімічно за методом М. Nachlas і співавторів досліджували активність сукцинатдегідрогенази (СДГ), а за методом R. Hess і співавторів [8] — лактатдегідрогенази (ЛДГ). Препарати вивчали й фотографували за допомогою мікроскопа Olympus BX41.

Для електронної мікроскопії фрагменти міокарда лівого шлуночка фіксували в 4 % розчині параформальдегіду з подальшою фіксацією в 1 % розчині осмієвої кислоти, зневоднювали в спиртах концентрації, що зростала, та заключали в суміш епону з аралдитом [2]. Ультратонкі зрізи отримували на ультратомі LKBIII, контрастували ураніацетатом та цитратом свинцю і досліджували в електронному мікроскопі ПЕМ1010. Мікрофотографії отримували з використанням цифрової фотокамери LeicaDFC320 та комп'ютерної програми LeicaQWin.

Для кількісної оцінки ультраструктур кардіоміоцитів визначали кількісну і об'ємну щільність, площу зрізу мітохондрій. Для статистичного аналізу даних використано дискриптивну статистику. Середні значення змінних порівнювали за допомогою параметричних методів (t-критерію Стьюдента) за нормального розподілу ознак, виражених у інтервальному шкалі. Відповідність ознак нормального розподілу перевіряли за допомогою методу Шапіро—Уїлка. В інших випадках використовували непараметричний метод (U-критерій Манна—Уїтні, Колмогорова—Смирнова). Всі дані представлено у вигляді середнього та похибки середнього значення. Різницю вважали значущою при $p < 0,05$. Усі розрахунки здійснено у програмі SPSS 13.0.

Результати та обговорення

Ультраструктура міокарда щурів після введення доксорубіцину характеризується гетерогенністю структури зі значною кількістю КМЦ із тяжкими ознаками альтерації. В одних міоцитах спостерігається генералізований лізис усіх органел зі збереженою сарколемою, в інших, при збережених ядрах і зруйнованих філаментах, помітна значна кількість рибосом та полісом. Виявляють також кардіоміоцити з виразними некробіотичними змінами, деструкцією міофібрил, руйнуванням та патологічними змінами мітохондрій, порушенням цілісності саркоплазми з виходом органел за межі клітини.

Розміри значної кількості мітохондрій зменшені, їхній матрикс різко електроннощільний, кількість крист значно менша, вони майже не диференціюються, в деяких органелах є лише поодинокі фрагменти двоконтурних перегорожок. Зрідка виявляють мітохондрії з просвітленим матриксом і ознаками набряку. Зовнішня мембрана частково

зруйнована, іноді на значній довжині, в деяких кардіоміоцитах є тільки тіні мітохондрій.

Морфометрично виявлено вірогідне зменшення порівняно з інтактними тваринами всіх досліджуваних показників мітохондрій: площі зрізу, кількісної та об'ємної щільності їх відповідно на 16, 20 і 31 %. Таким чином, представництво енергетичного апарату кардіоміоцитів істотно знижується, що призводить до морфологічних порушень міокарда (таблиця).

Одним із механізмів ушкоджень мітохондрій кардіоміоцитів під впливом доксорубіцину є підвищення вмісту внутрішньоклітинного кальцію й активізація енергозалежних Ca^{2+} насосів. Ці процеси, як відомо, сприяють нагромадженню іонів кальцію в мітохондріях, пошкоджуючи їхню ультраструктуру, та призводять до порушення енергетичного метаболізму міоцитів [6]. У дослідженні ці дані підтверджено гістохімічними тестами на дегідрогенази.

Після курсу введення доксорубіцину активність СДГ порівняно з міокардом інтактних тварин у більшості м'язових волокон значно коливалася. Спостерігали як цілковиту відсутність реакції на ензим в одних волокнах, так і значну активність СДГ, яка перевищувала таку в інших волокнах інтактних тварин (рис. 1А, В). Змінювався й характер специфічного осаду продукту реакції: замість синіх часточок диформазану з'являлися пурпурово-червоні гранули моноформазану; збільшувалася кількість великих, інтенсивно забарвлених часточок неправильної форми чи, навпаки, дуже дрібних пілоподібних зерен. Подекуди виявляли піломорфні часточки, що утворювали брилки. Посилення поліморфізму гранул диформазану, часткове злипання їх між собою є морфологічними ознаками гіпоксичного ушкодження міокарда [4], а поява поліморфних конгломератів свідчить про порушення функції мітохондрій унаслідок значно підвищеної проникності їхніх мембран у цих ділянках міокарда. Мозаїчність гістохімічної реакції на СДГ (поліморфізм, зменшення вмісту гранул формазану чи повне зникнення їх) найімовірніше пов'язана з осередковим некрозом та некробіозом м'язових волокон. На протипагу зниженню активності СДГ, у міокарді щурів після курсу ін'єкцій доксорубіцину

виявляють фокуси високої активності ЛДГ (рис. 2А, В), що свідчить про компенсаторне посилення гліколізу й надалі може призводити до нагромадження лактату та розвитку внутрішньоклітинного ацидозу — одного з компонентів доксорубіциніндукованих ушкоджень серцевого м'яза.

Електронномікроскопічне дослідження впливу димеодину на міокард після курсу введення доксорубіцину виявило зменшення зон міоцитолізу, набряку в міжклітинному просторі, появу нових і розкриття колатеральних судин. Водночас значна частина кардіоміоцитів залишається деструктивно зміненою.

Мітохондрії тварин 3-ї групи переважно овальної форми, проте відрізняються за розмірами, зовнішні мембрани поодиноких органел мають дрібні осередки альтерації та нерівні контури. Спостерігається гетерогенність розташування та кількості крист. Ділянки компартментів матриксу помірної електронної щільності є значними, у частині мітохондрій матрикс просвітлений. Мітохондрії з виразними деструктивними змінами (гомогенізацією матриксу, повною фрагментацією та лізисом крист) виявляють рідко. Морфологічним доказом часткового відновлення енергетичних процесів у міокарді слід вважати компенсаторне збільшення вмісту мітохондрій дрібних (юних) форм.

Усі досліджувані морфометричні показники стану мітохондрій тварин 3-ї групи вірогідно не відрізняються від таких інтактних щурів, а площа зрізу та об'ємна щільність органел вірогідно більші (відповідно на 5 і 25 %) порівняно з такими групи тварин, яким вводили доксорубіцин. Це також свідчить про позитивний вплив антагоніста Ca^{2+} димеодину на структурно-функціональний стан міокарда (див. таблицю).

Після курсового введення димеодину у щурів 3-ї групи активність СДГ у міокарді вища, ніж у тварин 2-ї групи, але рівня інтактних тварин реакція для виявлення СДГ не досягає (рис. 1). У м'язових волокнах міокарда продукт гістохімічної реакції на СДГ мав вигляд досить широких, чітких, повздовжніх мало фрагментованих ліній, що місцями зливалися між собою, та дуже дрібних зерен, які чергувалися з великими брилками формазану.

Т а б л и ц я

Морфометричні показники мітохондрій у кардіоміоцитах піддослідних щурів ($M \pm m$)

Група тварин	Площа зрізу, $10^{-2}/\text{мкм}^2$	Кількісна щільність, $10^{-2}/\text{мкм}^3$	Об'ємна щільність, %
1-ша (інтактні; n = 6)	41,72 ± 2,06	51,50 ± 3,29	30,6 ± 2,9
2-га (доксорубіцин; n = 18)	35,11 ± 1,51*	41,34 ± 2,75*	21,14 ± 1,60*
3-тя (димеодин; n = 11)	39,89 ± 1,08 [#]	47,24 ± 2,18	28,34 ± 2,10 [#]

* Різниця щодо 1-ї групи статистично значуща ($p < 0,05$).[#] Різниця щодо 2-ї групи статистично значуща ($p < 0,05$).

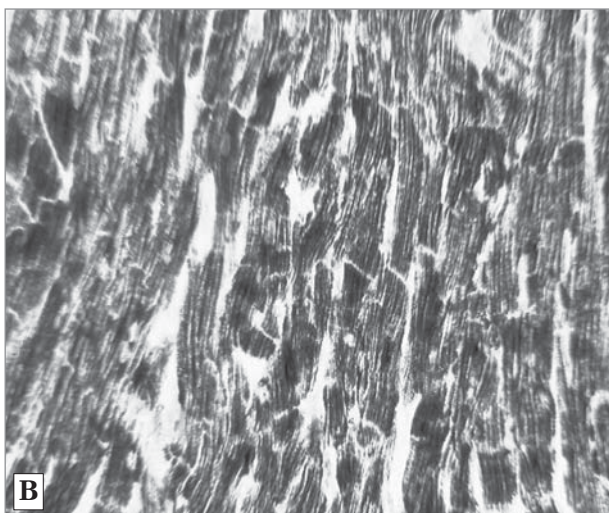
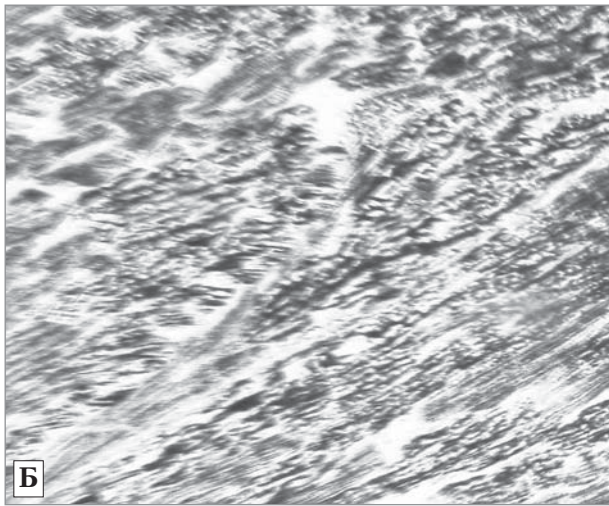
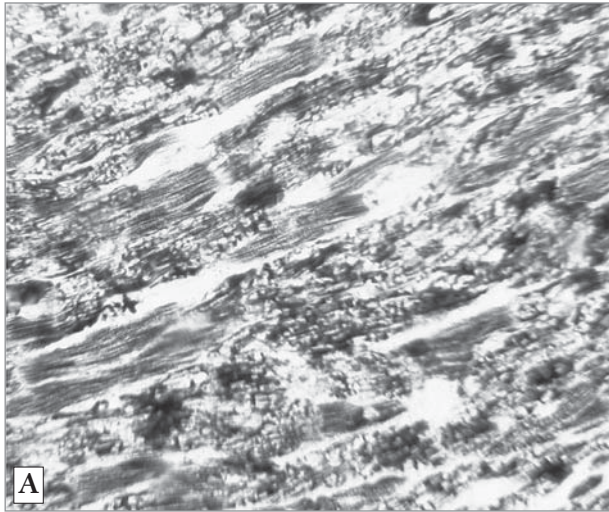


Рис. 1. Активність СДГ у міокарді щурів (методика М. Nachlas і співавт.) після курсу введення доксорубіцину (А), димедипіну (Б) та в інтактної тварини (В). × 200

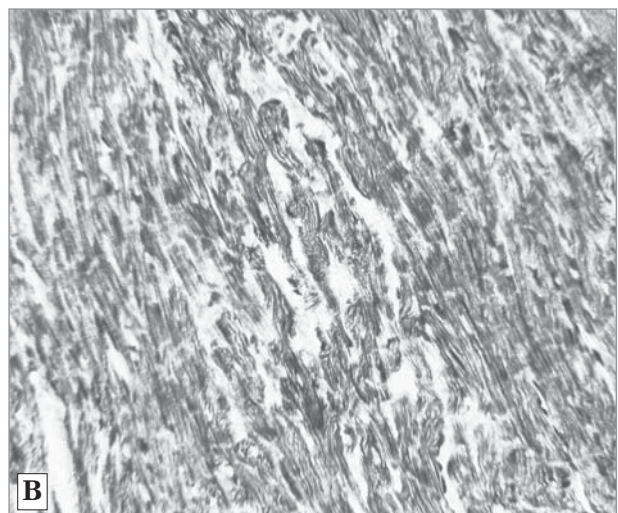
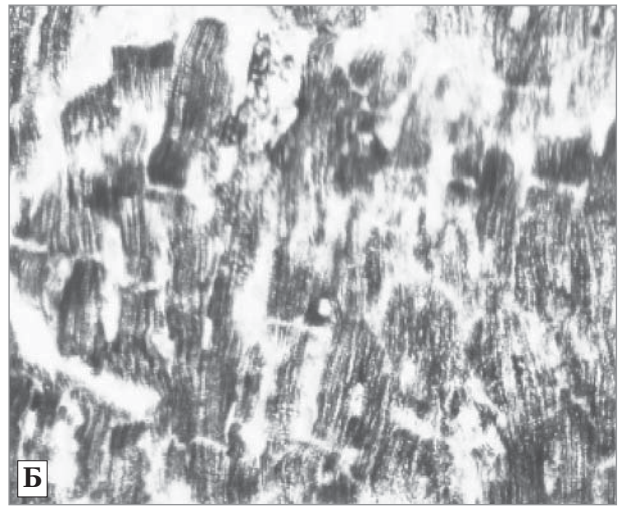
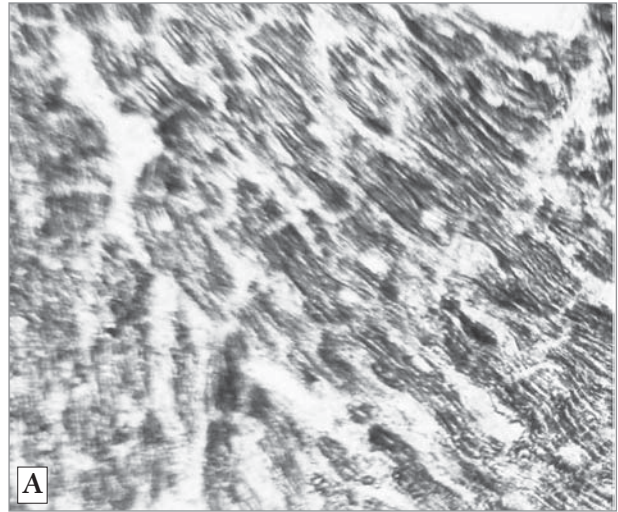


Рис. 2. Активність ЛДГ у міокарді щурів (методика R. Hess і співавт.) після курсу введення доксорубіцину (А), димедипіну (Б) та в інтактної тварини (В). × 200

Активність ЛДГ у міокарді щурів 3-ї групи загалом була нижчою, ніж у тварин, яким вводили доксорубіцин (рис. 2А, Б). Виявляли осередки як високої, так і низької активності цього ензиму. Частіше, як в інтактних тварин, спостерігали осади дрібнодисперсного формазану (рис. 2Б, В). Зменшення вмісту специфічного осаду продукту реакції на ЛДГ з одночасним посиленням активності СДГ вказує на поліпшення енергетичного обміну клітин м'язового синцитію міокарда шляхом часткового відновлення проникності мембран мітохондрій після застосування димедипіну на тлі доксорубіциніндукованої кардіоміопатії.

Висновки

Внутрішньоочеревинне введення щурам розчину доксорубіцину в дозі 5 мг/кг з інтервалом 7 діб

і подальшою двотижневою експозицією зумовлює в мітохондріях кардіоміоцитів альтеративні зміни, що виражається у вірогідному зменшенні ($p < 0,05$) площі зрізу з $(41,72 \pm 2,06)$ до $(35,11 \pm 1,51) \cdot 10^{-2}/\text{мкм}^2$, кількісної щільності з $(51,50 \pm 3,29)$ до $(41,34 \pm 2,70) \cdot 10^{-2}/\text{мкм}^3$, об'ємної щільності з $(30,6 \pm 2,9)$ до $(21,14 \pm 1,60) \%$, та енергодефіцит: послаблення реакції на сукцинатдегідрогеназу з одночасним підвищенням активності лактатдегідрогенази порівняно з показниками інтактних тварин.

Застосування блокатора каналів Ca^{2+} димедипіну в дозі 1,5 мг/кг протягом 28 діб нівелює негативний вплив доксорубіцину на мітохондрії кардіоміоцитів: площа зрізу їх $(35,11 \cdot 10^{-2}/\text{мкм}^2 \pm 1,51 \cdot 10^{-2}/\text{мкм}^2)$, об'ємна щільність $(28,34 \% \pm 2,10 \%)$, активність сукцинатдегідрогенази та лактатдегідрогенази вірогідно не відрізнялися від референтних показників інтактних тварин ($p > 0,05$).

Література

1. Букей Т.И., Филиппов А.К., Василец Л.А., Поротиков В.И. Влияние антрациклиновых антибиотиков на ионные токи и сокращение волокон предсердия лягушки, связанное с $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменом // Укр. кардіол. журн.— 1999.— № 5.— С. 48—51.
2. Гайер Г. Электронная гистохимия: Пер. с нем.— М.: Мир, 1974.— 488 с.
3. Закон України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» // Відомості Верховної Ради України.— 2006.— № 27.— С. 230.
4. Калинин Н.В. Повреждения антрациклинами.— Донецк: Каштан, 2008.— 382 с.
5. Кетинг Е.В., Калинин Н.В. Дисперсия интервала ST при воздействии антрациклинов.— М.: Морга-Экспо, 2000.— 107 с.
6. Кетинг Е.В., Калинин Н.В. Гистопатологические изменения миокарда крыс при остром воздействии антрациклиновых антибиотиков // III Українська конференція молодих вчених, присвячена пам'яті академіка В.В. Фролькіса. Тези доповідей.— К., 2002.— С. 86.
7. Мохорт М.А., Серединська Н.М., Шаламай А.С. та ін. Експериментальне обґрунтування хімічної природи димедипіну та можливості використання його в якості блокатора трансмембранного току кальцію через потенціалозалежні кальцеві канали // Фармакол. та лікарська токсикол.— 2009.— № 1 (8).— С. 48—54.
8. Пирс Э. Гистохимия.— М.: Иностранная литература, 1962.— 962 с.
9. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe.— Strasbourg, 1986.— 53 p.
10. Minotti G., Menna P., Salvatorelli E. et al. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic development sinantitumor activity and cardiotoxicity // Pharmacol. Rev.— 2004.— Vol. 56 (2).— P. 185—229.
11. Shen F., Chu S., Bence A. Quantitation of Doxorubicin Uptake, Efflux and Modulation of Multidrug Resistance in MDR Human Cancer Cells // J. Pharmacol. Exp. Ther.— 2008.— Vol. 324, N 1.— P. 95—102.
12. Xu M.F., Tang P.L., Qian Z.M. et al. Effects by doxorubicin on the myocardium are mediated by oxygen free radicals // Life Sci.— 2001.— Vol. 68.— P. 889—901.

Структурно-функциональные изменения митохондрий кардиомиоцитов под влиянием блокатора Ca^{2+} каналов дигидропиридинового ряда димедипина на фоне доксорубициновой кардиомиопатии

С.В. Пакришень, Н.А. Мохорт, Е.Н. Килимник

Цель работы — изучить кардиопротекторные свойства димедипина в условиях доксорубициновой кардиомиопатии с оценкой количественных и качественных изменений митохондрий кардиомиоцитов и состояния энергетического метаболизма миокарда.

Материалы и методы. Исследования проводили на 35 половозрелых белых нелинейных крысах обоих полов с массой 140—270 г. Животных распределили на три группы. Первая (6 крыс) состояла из интактных животных. Во 2-й и 3-й группах кардиомиопатию моделировали путем четырехкратного внутрибрюшинного введения раствора доксорубицина в дозе 5 мг/кг с интервалом в 7 сут и последующей двухнедельной экспозицией для 2-й группы животных (18 крыс). Животным 3-й группы (11 крыс) со дня третьей инъекции доксорубицина (на 14-е сутки) ежедневно в течение 28 сут вводили димедипин перорально по 1,5 мг/кг. Животных всех групп умерщвляли через 14 сут после последнего введения доксорубицина. Изучали ультраструктурные изменения и проводили морфометрический сравнительный анализ изменений митохондриальной кардиомиоцитов, гистохимически выявляли активность и локализацию сукцинатдегідрогеназы и лактатдегідрогеназы.

Результаты и обсуждение. В миокарде животных после применения доxorубина достоверно уменьшаются все исследуемые морфометрические параметры митохондрий по сравнению с интактными животными ($p < 0,05$), а именно: уменьшаются площадь среза митохондрий с $(41,72 \pm 2,06)$ до $(35,11 \pm 1,51) 10^{-2}/\text{мкм}^2$, количественная плотность с $(41,72 \pm 2,06)$ до $(35,11 \pm 1,51) 10^{-2}/\text{мкм}^2$, объемная плотность с $(30,6 \pm 2,9)$ до $(21,14 \pm 1,60) \%$, то есть соответственно на 16, 20 и 31 %, что указывает на выразительные альтеративные изменения энергетического аппарата кардиомиоцитов. В случае применения димеодипина морфометрические показатели митохондрий (площадь среза и количественная плотность) достоверно не отличаются от показателей интактных животных ($p > 0,05$) и наблюдают достоверные различия по сравнению с морфометрическими показателями митохондрий нелеченных животных ($p < 0,05$), а именно: увеличение площади среза на 5 % и объемной плотности митохондрий на 25 %, что свидетельствует о восстановлении структуры митохондрий и, как следствие, — о восстановлении энергетических процессов в миокарде.

Выводы. Внутривентриальное введение крысам раствора доxorубина в дозе 5 мг/кг с интервалом 7 сут и последующей двухнедельной экспозицией вызывает в митохондриях кардиомиоцитов альтеративные изменения, то есть достоверное уменьшение ($p < 0,05$) площади среза, количественной плотности, объемной плотности, и энергодифицит (ослабление реакции на сукцинатдегидрогеназу с одновременным повышением активности лактатдегидрогеназы по сравнению с показателями интактных животных). Применение блокатора каналов Ca^{2+} димеодипина нивелирует негативное влияние доxorубина на митохондрии кардиомиоцитов: площадь среза и объемная плотность, активность сукцинатдегидрогеназы и лактатдегидрогеназы достоверно не отличались от референтных показателей интактных животных ($p > 0,05$).

Ключевые слова: митохондрии, доxorубициновая кардиомиопатия, димеодипин, антагонисты Ca^{2+} .

Structural and functional changes of cardiomyocyte mitochondria under the influence of Ca^{2+} channel blocker of dihydropyridine line of dimeodipin induced by doxorubicin cardiomyopathy

S.V. Pakrishen, N.A. Mokhort, E.N. Kylymnyk

The purpose — to study the cardioprotective properties of dimeodipin during the doxorubicin-induced cardiomyopathy development with the assessment of quantitative and qualitative changes in mitochondria of cardiomyocytes and myocardial energy metabolism.

Materials and methods. The experiment was held on 35 white nonlinear adult rats of both sexes weighing 140–270 g. The animals were divided into three groups. The first group (6 rats) included intact animals. The animals of the second and third groups were injected with doxorubicin in a dose of 5 mg/kg four times once a week with the following two-week exposure for the second group of animals (18 rats) (cardiomyopathy model). The animals of the third group (11 rats) took dimeodipin orally in a dose of 1.5 mg/kg for a 28 days' period after the third injection of doxorubicin (on day 14). The animals of all groups were killed in 14 days after the last administration of doxorubicin. Ultrastructural changes of mitochondria in myocardium were investigated and morphometric comparative analysis was conducted. The activity and localization of succinate dehydrogenase (SDH) and lactate dehydrogenase (LDH) were studied by histochemical methods.

Results and discussion. A significant reduction in all the studied mitochondrial morphometric parameters of cardiomyocytes was registered after the application of doxorubicin compared with intact animals ($p < 0,05$): mitochondrial square cut reduction from (41.72 ± 2.06) to $(35.11 \pm 1.51) 10^{-2}/\text{mkm}^2$, quantitative density from (41.72 ± 2.06) to $(35.11 \pm 1.51) 10^{-2}/\text{mkm}^2$, bulk density from $(30.6 \pm 2.9 \%)$ to $(21.14 \pm 1.60 \%)$, i.e. by 16.20 and 31 %, respectively, indicating expressed alterative changes in ultrastructure of myocytes. The morphometric characteristics of mitochondria (square cut and quantitative density) after dimeodipin appliance were not significantly different from those of intact animals ($p > 0,05$) but had significant difference from mitochondrial morphometric parameters of untreated animals ($p < 0,05$): increase in cut area by 5 % and in bulk density of mitochondria by 25 %, indicating the mitochondrial structure restoration and consequent recovery of energy processes.

Conclusions. Itra-abdominal injection of doxorubicin in a dose of 5 mg/kg once a week with the following two-week exposure resulted in alteration changes: substantial reduction in mitochondrial square cut, quantitative density, bulk density and energy deficiency (weakened response to succinate dehydrogenase and increased activity of lactate dehydrogenase as compared with intact animals). The use of Ca^{2+} channel blocker of dimeodipine eliminates negative effects of doxorubicin on mitochondria of cardiomyocytes: mitochondrial square cut, bulk density, succinate dehydrogenase and lactate dehydrogenase activities were not significantly different from the reference indicators of intact animals ($p > 0,05$).

Key words: mitochondria, doxorubicin-induced cardiomyopathy, dimeodipin, Ca^{2+} antagonists.