

ГІСТОСТЕРЕОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА АНТРАЦИКЛІНОВОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ ТА ПРИ ЇЇ КОРЕКЦІЇ

ГІСТОСТЕРЕОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА АНТРАЦИКЛІНОВОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ ТА ПРИ ЇЇ КОРЕКЦІЇ – В експерименті на білих щурах встановлено, що для антрациклінової кардіоміопатії, спричиненої введенням циклофосфану, характерний замісний фізроз, а при спільному введенні циклофосфану та карболайну спостерігається запобігання карболайном значного впливу цитостатика на міокард.

ГИСТОСТЕРЕОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНТРАЦИКЛИНОВОЙ КАРДИОМИОПАТИИ И ПРИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ – В эксперименте на белых крысах установлено, что для антрациклиновой кардиомиопатии, вызванной введением циклофосфана, характерный заместительный физроз, а при совместном введении циклофосфана и карболайна наблюдается предотвращение карболайном значительного влияния цитостатика на миокард.

HISTOSTEREOMETRIC CHARACTERISTICS OF ANTHRACYCLINE CARDIOMYOPATHY AND ITS CORRECTION – Histostereometric characteristics of anthracycline cardiomyopathy and in its correction by carbolayn was studied in the experiment on white rats. It was determined the peculiarities of cardiomyopathy when administered cyclophosphamide and positive impact on carbolayn histological condition of structural components myocardial dynamics experiment.

Ключові слова: серце, кардіоміопатія, циклофосфан, карболайн.

Ключевые слова: сердце, кардиомиопатия, циклофосфан, карболайн.

Key words: heart, cardiomyopathy, cyclophosphamide, carbolayn.

ВСТУП Застосування антрациклінів у складі різноманітних схем поліхіміотерапії дозволило досягти значного поліпшення результатів лікування онкологічних хворих. Крім терапевтичної дії, всі протипухлинні антрациклінові антибіотики викликають ряд побічних ефектів, зумовлених низькою вибірковістю дії, головним з яких є потенційно необоротна кумулятивна дозозалежна кардіотоксичність, що призводить до розвитку кардіоміопатії та застійної серцевої недостатності в різні періоди після лікування [3, 4, 6, 7]. Водночас, структурні прояви антрациклінової кардіоміопатії та їх корекція недостатньо з'ясовані.

Метою роботи стало гістостереометричне вивчення міокарда при хронічній інтоксикації цитостатичними препаратами та корекція його структурних змін карболайном.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослідження виконано на 46 статевозрілих щурах-самцях масою 180–250 г на стандартному утриманні й харчуванні віварію. Тварин було поділено на три групи. Щурам першої групи вводили внутрішньоочеревинно 1 раз в 5 днів «Циклофосфан» («Артеріум», Україна) в дозі 15 мг/кг маси тіла. Експериментальним тваринам другої групи вводили внутрішньоочеревинно 1 раз в 5 днів циклофосфан («Артеріум», Україна) в дозі 15 мг/кг маси тіла та карболайн (ІЕПОР ім. Р. Е. Кавецького НАН України) в дозі 1 г/кг внутрішньошлунково 1 раз на день. Щурам контрольної групи вводили внутрішньоочеревинно 0,9 % розчин натрію хлориду відповідно. На 30; 60 добу після початку експе-

рименту, але не менше ніж через 72 год після останньої ін'єкції [4], тварин наркотизували тіопенталом і шляхом декапітації проводили їх евтаназію. Після декапітації та розтину грудної клітки проводили екстерпацію серця. Вилучений орган фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну. Для морфологічного дослідження було використано загальноприйняті методики фарбування гематоксиліном та еозином, за Ван-Гізоном та залізним гематоксиліном Гейденгайна [5]. Світлооптично визначали об'ємну частку кардіоміоцитів (КМЦ), судин, сполучної тканини, об'ємні співвідношення строма/КМЦ та капіляри/КМЦ, середню товщину КМЦ, середню площу поперечного розрізу КМЦ та ядер КМЦ [1, 3].

При проведенні досліджень дотримувались міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та з інших наукових цілей (Страсбург, 1986) і національних норм з біоетики (1 національний конгрес з біоетики, Київ, 2001 р.) [6]. Статистичний аналіз отриманих кількісних даних проводили за допомогою методів варіаційної статистики. Різницю між порівнюваними морфометричними параметрами визначали за Стьюдентом [2].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При тривалому введенні циклофосфану (ЦФ) було виявлено основні кількісні ознаки антрациклінової кардіоміопатії (табл. 1).

Як випливає із наведених даних, об'ємна частка КМЦ на 30 добу експерименту в тварин при введенні циклофосфану зменшилась на 14,6 %, порівняно із контролем, а на тлі введення карболайну – на 11,7 %, що на 20 % менше, ніж при введенні цитостатика.

Об'ємна частка сполучної тканини і міжклітинної рідини на 30 добу експерименту при дії циклофосфану зросла на 49,3 % і становила (33,0±1,0) % (p<0,001). При корекції кардіоміопатії карболайном ми спостерігали зниження цього показника на 27,5 % відносно групи тварин, якими вводили ЦФ та на 35,7 % відносно контрольної групи тварин (p<0,001).

Інтерстиційно-міоцитарний індекс на 30 добу експерименту зріс на 75,9 %, порівняно з контролем (p<0,001), проте при впливі протекторної дії карболайну цей показник знизився на 27,3 % і продемонстрував збільшення на 55,2 % (p<0,001) порівняно із контролем.

Площа поперечного перерізу ядра міоцита зменшилась на 35,5 % (p<0,001) відносно контролю у тварин, яким вводили циклофосфан, а площа поперечного перерізу міоцита – на 5,4 %. Ядерно-цитоплазматичний індекс знизився на 30 % (p<0,01) відносно контролю і становив 0,14±0,01, проте при дії карболайну цей показник зменшився відносно попереднього на 50 %. На тлі впливу карболайну на 30 добу експерименту площа поперечного перерізу ядра зменшувалась лише на 19,6 % (p<0,05), що на 44,7 % менше, ніж у попередній серії.

При морфометрії кардіоміоцитів відмічено, що на 30 добу експерименту їх товщина при введенні цик-

Таблиця 1. Морфометричні характеристики міокарда шлуночків щурів, яким вводили циклофосфан і поєднання циклофосфану та карболайну (M±m)

Показник	Контрольна група (n=8)	Циклофосфан		Циклофосфан та карболайн	
		тривалість експерименту			
		30 дб (n=8)	60 дб (n=10)	30 дб (n=10)	60 дб (n=10)
Об'ємна частка КМЦ, %:	75,1±3,8	64,1±1,8*	61,0±3,4**	66,3±1,9	64,8±2,3 *
Об'ємна частка судин, %	2,8±0,2	2,9±0,4	3,2±0,3	3,7±0,4	5,1±0,4 ***
Об'ємна частка сполучної тканини і міжклітинної рідини, %	22,1±0,9	33,0±1,0***	35,8±1,1***	30,0±1,0 ***	30,1±1,2 ***
Інтерстиціально-міоцитарний індекс	0,30 ±0,01	0,52±0,02***	0,61±0,04***	0,46±0,03***	0,47±0,03 ***
Капілярно-міоцитарний індекс	0,04±0,01	0,05±0,01	0,05±0,01	0,06±0,01	0,08±0,02
Товщина міоцита, мкм	44,5±1,7	38,8±1,4*	32,2±1,2***	40,1±1,4	39,8±1,3
Площа поперечного перерізу міоцита, мкм ²	150,2±9,6	142,1±7,5	133,2±5,4	142±7,8	140±6,3
Площа поперечного перерізу ядра міоцита, мкм ²	30,1±1,7	19,4±1,2***	16,7±0,7***	24,2±1,3	22,0±1,1 **
Ядерно-цитоплазматичний індекс	0,21±0,02	0,14±0,01**	0,13±0,01**	0,17±0,01	0,16±0,01 *

Примітка. 1) * – p<0,05; 2) ** – p<0,01; 3) *** – p<0,001 порівняно з контрольною групою.

лофосфану зменшувалась на 12,8 % (p<0,05), проте на тлі протекторної дії карболайну його товщина зменшувалась на 9,9 %, що на 22,6 % менше від експериментальної групи.

На 60 добу експерименту в групі тварин, яким вводили циклофосфан, об'ємна частка кардіоміоцитів зменшувалась на 18,8 % (p<0,01), порівняно з контролем, і на 4,8 % із аналогічною групою на 30 добу експерименту. При протекторній дії карболайну цей показник знижувався відносно контролю на 13,7 % (p<0,05), що на 27,1 % менше, ніж у групі тварин, яким вводили ЦФ.

Об'ємна частка судин у тварин при введенні ЦФ на 60 добу експерименту становила (3,2±0,3) %, що відповідало зростанню на 14,3 % відносно контрольної групи тварин. Тваринам, яким вводили циклофосфан з карболайном, на 60 добу експерименту ми спостерігали зростання даного показника на 82,1 % (p<0,001) відносно контрольної групи, що більше на 82,5 % порівняно з досліджуваною групою.

Об'ємна частка сполучної тканини і міжклітинної рідини на 60 добу експерименту в групі тварин з введенням ЦФ зростала на 62 % (p<0,001), порівняно із контролем, проте на тлі кардіопротекторної дії карболайну показник зменшився на 41,6 % відносно дослідної групи, якій вводили цитостатик, і становив (5,1±0,02) % (p<0,01), що на 36,2 % перевищує показник контролю (p<0,001).

Інтерстиційно-міоцитарний індекс на 60 добу експерименту при введенні ЦФ становив 0,57±0,06 (p<0,001), що на 62 % більше, ніж у контрольній групі тварин, проте на тлі впливу карболайну цей показник зменшувався на 41,6 %, порівняно з групою тварин, яким вводили ЦФ, і зростав на 36,2 % порівняно з контролем (p<0,05).

Товщина кардіоміоцитів у дослідних тварин, порівняно з контрольною групою, на 60 добу при введенні ЦФ зменшилась на 27,6 % (p<0,001), а при поєднаному введенні ЦФ та карболайну – лише на 10,6 % (p<0,05).

Також відмічено, що площа поперечного перерізу кардіоміоцита на 60 добу експерименту в тварин, яким вводили ЦФ, зменшувалась на 11,3 %, порівняно з контрольною групою тварин, а при поєднаній дії ЦФ із карболайном – на 61,6 %, порівняно із даними тварин першої групи, та зменшення на 10,6 % порівняно

із даними групи контролю. Площа поперечного перерізу ядра кардіоміоцита на 60 добу експерименту в групі з введенням ЦФ знижувалась на 44,5 % (p<0,001), а в групі з введенням ЦФ та карболайну – на 26,9 % (p<0,01). При цьому ядерно-цитоплазматичний індекс зменшувався відповідно на 35 та 20 %.

ВИСНОВКИ Для антрациклінової кардіоміопатії, спричиненої введенням циклофосфану, характерне зменшення об'ємної частки кардіоміоцитів та збільшення об'ємної частки сполучної тканини, міжклітинної рідини та судин, що може свідчити про замісний фіброз. При спільному введенні циклофосфану та карболайну спостерігається зменшення частки сполучної тканини та міжклітинної рідини, збільшується об'ємна частка кардіоміоцитів, на тлі збільшення об'ємної частки судин, що може вказувати на запобігання карболайном значного впливу цитостатика на міокард.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

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. Гнатюк М. С. Кількісна морфологія поразеного серця (лекція) / М. С. Гнатюк, В. В. Франчук. – Тернопіль, 1996. – 24 с.
4. 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.
5. Семченко В. В. Гистологическая техника / В. В. Семченко, С. А. Барашкова, В. И. Ноздрин. – Омск-Орел : Омская областная типография, 2006. – 290 с.
6. Этические принципы при работе с лабораторными животными / В. Е. Чадаев, О. А. Кузьмина, И. Ю. Кузьмина [и др.] // Экспериментальная і клінічна медицина. – 2008. – № 3. – С. 162–164.
7. Ashrafian H, Watkins H. Reviews of translational medicine and genomics in cardiovascular disease: new disease taxonomy and therapeutic implications cardiomyopathies: therapeutics based on molecular phenotype // J Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 27, № 49, № 12. – P. 1251–1264.
8. 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. – 291(6). – P. 2971–2979. Epub 2006 Jul 21.

Отримано 22.03.13