

УДК 615.277.3

### ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ КАРДИОПРОТЕКЦИИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ АНТРАЦИКЛИНОВОГО РЯДА

А. М. Тишина, Н. А. Плотникова, С. П. Кемайкин

Противоопухолевые препараты антрациклинового ряда оказывают повреждающее воздействие на ткань миокарда. Мелатонин обладает кардиопротекторными свойствами. В эксперименте изучались патоморфологические изменения в миокарде при коррекции мелатонином кардиотоксического эффекта препарата антрациклинового ряда — доксорубицина.

Применение лекарственных препаратов является практически неотъемлемой частью адекватного современного лечения онкологических больных [3]. Возникающие при этом побочные эффекты существенно ухудшают качество жизни пациентов и имеют дозозамещающий характер, который ставит жесткие условия при принятии решения о модификации доз цитостатиков, режиме их введения и даже о возможности продолжения противоопухолевой терапии. Ранняя профилактика, своевременное распознавание и коррекция осложнений химиотерапии являются обязательными условиями грамотного и безопасного лечения онкологических больных.

Способность противоопухолевых препаратов оказывать цитотоксическое действие наиболее часто реализуется в отношении интенсивно пролиферирующих клеток кишечного эпителия, костного мозга, волосяных фолликулов и имеет обратимый характер [2–3]. Сердечная мышца состоит из кардиомиоцитов, обладающих ограниченным пролиферативным и регенераторным потенциалом, что обуславливает развитие, как правило, персистирующих проявлений токсичности.

Наибольшим повреждающим воздействием на сердечно-сосудистую систему обладают антрациклиновые антибиотики, алкилирующие агенты, таксаны, фторпиримидины, трастузумаб [3]. Для коррекции кардиотоксического воздействия антибиотиков антрациклинового ряда препаратом выбора является мелатонин, обладающий антиоксидантной активностью. В литературе имеются сведения о способности данного препарата оказывать кардиопротекторное действие [1]. С учетом важной роли продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в развитии антрациклиновой кардиотоксичности представляет интерес изучение кардиопротекторных свойств мелатонина в эксперименте.

Целью нашего исследования являлось изучение влияния противоопухолевых препаратов на патоморфологические изменения миокарда экспериментальных животных с перевиваемой карциномой Льюиса и определение перспектив лекарственной метаболической кардиопротекции. Экспериментальная часть работы проведена на 100 нелинейных белых мышках массой 20–22 г, которые содержались в стандартных условиях вивария при стандартном режиме освещения. В

© Тишина А. М., Плотникова Н. А.,  
Кемайкин С. П., 2013

возрасте трех месяцев животные были поделены на две равные группы. Суспензию клеток карциномы легкого Льюиса ( $10^6$  клеток в растворе Хенкса) перевивали внутримышечно в область бедра всем грызунам. Первой группе мышей на 7-й и 12-й день эксперимента вводили доксорубин в дозе 4 мг/кг, животные второй группы получали доксорубин и мелатонин (Sigma, St. Louis; MS, США) в дозе 2 мг/л с питьевой водой с 19:00 до 7:00 ч. Длительность опыта составила три недели. У некоторых грызунов из каждой группы была взята ткань миокарда для гистологических исследований. Микропрепараты тканей опухолей, ткани миокарда фотографировали цифровой камерой Nikon L110 с помощью микроскопа Микмед-2 при увеличении  $\times 100$  и  $\times 400$ . У всех животных, участвующих в эксперименте, в месте имплантации развивалась карцинома Льюиса. Микроскопическое исследование первичных опухолевых узлов показало, что их ткань представлена скоплением полиморфных клеток с характерным плотным расположе-

нием, выраженным атипизмом, нарушением ядерно-цитоплазматического соотношения в сторону увеличения размеров ядер. В ткани перевиваемых неоплазий выявлялось большое количество гигантских атипичных опухолевых клеток. Кроме того, отмечалось наличие многоядерных клеток, ядра которых имели округлую, полигональную, бобовидную, палочковидную форму, встречались клетки с сегментированными ядрами. В отдельных опухолевых клетках наблюдались фигуры митоза, что отражает их высокую пролиферативную активность.

При патоморфологическом исследовании ткани сердца мышей первой группы в кардиомиоцитах выявлялись паренхиматозная белковая дистрофия по типу зернистой и гиалиново-капельной, лизис миофибрилл, уменьшение поперечно-полосатой исчерченности. Наблюдались также отек интерстиция и разволокнение миокарда с очагами лимфогистиоцитарной инфильтрации. В сосудах микроциркуляторного русла отмечались явления полнокровия и стаза (рис. 1, 2).

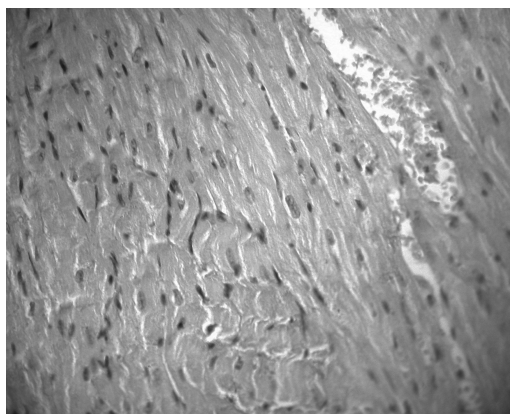


Рис. 1. Миокард. Явления полнокровия и стаза (гематоксилин и эозин; об. 40, ок. 10)

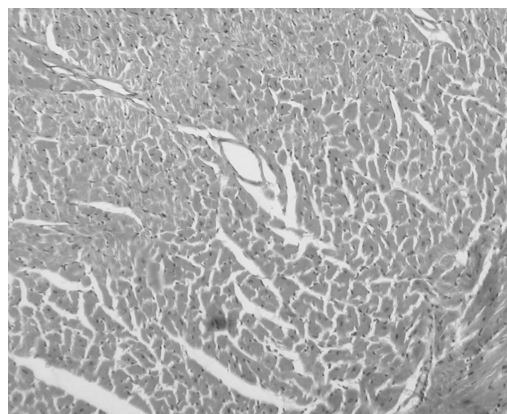


Рис. 2. Миокард. Явления отека интерстиция и разволокнения миокарда (гематоксилин и эозин; об. 40, ок. 10)

У мышей в группе с коррекцией антрациклинового повреждения миокарда мелатонином морфологические проявления подострого повреждения сердечной мышцы были менее выражены. В кардиомиоцитах сохранялась поперечно-полосатая исчерченность, уменьшались отек и гиперемия интерстиция. Лимфогистиоцитарная инфильтрация встречалась в единичных случаях (рис. 3).

Известно, что противоопухолевые препараты могут оказывать различные побочные

эффекты. Большинство ассоциированных с цитостатиками видов токсичности связано с быстро пролиферирующими клеточными системами и, как правило, спонтанно регрессируют с минимальной длительной токсичностью. Клетки миокарда имеют ограниченную регенеративную способность и могут быть восприимчивыми к перманентному или проходящему воздействию химиотерапевтических агентов. Индуцированная антрациклинами кардиотоксичность является потенци-

ально фатальной и может значимо ухудшать качество жизни пациентов, а также существенно повышать стоимость медицинской помощи.

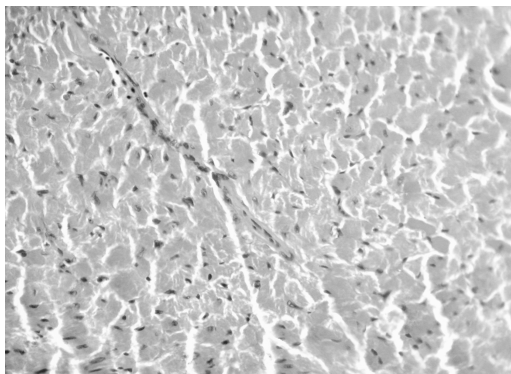


Рис. 3. Миокард. Очаговый характер лимфогистиоцитарных инфильтратов в строме (гематоксилин и эозин; об. 40, ок. 10)

В эксперименте подтвержден кардиопротекторный эффект мелатонина у мышей с перевиваемой карциномой Льюиса. При применении мелатонина морфологические проявления подострого повреждения сердечной мышцы были менее выражены. В кардиомиоцитах сохранялась поперечно-полосатая исчерченность, уменьшались явления отека и гиперемии интерстиция. Лимфогистиоцитарная инфильтрация встречалась в единичных случаях.

**Выводы.** При применении доксорубицина у мышей с перевиваемой карциномой Льюиса развивались морфологические проявления антрациклиновой кардиопатии, выражающиеся в развитии паренхиматозной белковой дистрофии кардиомиоцитов, отеке стромы, разволокнении миокарда, межуточной инфильтрации. При коррекции антрациклиновой кардиопатии мелатонином отмечались достоверная положительная динамика морфологических изменений сердечной мышцы и онкостатический эффект.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. **Анисимов В. Н.** Мелатонин : роль в организме и применение в клинике / В. Н. Анисимов. — СПб. : Система, 2007. — 40 с.
2. **Кветная Т. В.** Мелатонин : роль и значение в возрастной патологии / Т. В. Кветная, И. В. Князькин. — СПб. : ВМедА, 2003. — 137 с.
3. **Семенова А. И.** Кардио- и нейротоксичность противоопухолевых препаратов (патогенез, клиника, профилактика, лечение) / А. И. Семенова // Практ. онкология. — 2009. — Т. 10, № 3. — С. 52—67.

*Поступила 07.12.2012.*