

Электронномикроскопические исследование эндотелия сосудов при моделировании антрациклиновой кардиомиопатии

Мурадова С.Р.¹, Мурадов Х.К.², Ибрагимова Ф.Х.², Зейналова Н.Х.³

¹Кафедра внутренних болезней II. Азербайджанский медицинский университет. Баку. Азербайджан

²Кафедра гистологии, эмбриологии и цитологии. Азербайджанский медицинский университет. Баку. Азербайджан

³Национальный Центр Онкологии Азербайджана. Баку. Азербайджан

Цель исследования. Изучение электронно-микроскопической перестройки эндотелия сосудов микроциркуляторного русла миокарда при моделировании острой, подострой и хронической форм антрациклиновой кардиомиопатии.

Материал и методы. Объектом исследования был миокард 30 экспериментальных крыс, у которого при внутрибрюшинном введении антибиотика доксорубин в кумулятивной дозе 15 мг / кг, острая (n = 10), подострая (n = 10) и хроническая форма (n = 10) антрациклиновой кардиомиопатии были модулированы. В исследовании использован электронный микроскопический метод. Материал обработан по стандартной методике. Срезы готовили на ультратоме LKB (Швеция) и просматривали на электронном микроскопе JEM-100B (Япония).

Результаты исследования. После развития острой антрациклиновой кардиотоксичности обнаруживаются повреждение и разрушение базальных мембран эндотелиальной выстилки и эндотелиальных органелл, гипертрофия и отек эндотелиальных клеток. Подострая форма антрациклиновой кардиомиопатии характеризуется прогрессированием процессов изменения сосудов, сопровождающихся развитием некроза эндотелиоцитов, приводящих к гибели клеток и разрушению сосудов. Развитие хронической антрациклиновой кардиомиопатии приводит к апоптозу эндотелиальных клеток и разрушению сосудов микроциркуляторного русла миокарда, что приводит к ишемии миокарда.

Ключевые слова: антрациклинов, кардиомиоциты, электронно-микроскопическое исследование.

Введение. Антрациклиновые антибиотики миокарда, лежат процессы свободно-применяются в качестве радикального окисления липидов и химиотерапевтических средств для лечения дестабилизации биологических мембран онкологических заболеваний и обладают клеткам различной морфофункциональной значительным кардиотоксическим действием. организации (1,3).

В основе патогенетических механизмов Антрациклиновые антибиотики оказывают развития антрациклиновой влияние на тонус сосудов кардиотоксичности, сопровождающейся микроциркуляторного русла миокарда, повреждением кардиомиоцитов (КМЦ) и метаболиты которых связываются с сосудов микроциркуляторного русла сократительными белками мышечного слоя

сосудистой стенки, нарушают синтез нуклеиновых кислот и белков, изменяют активность ферментов и гомеостаз ионов (1). Установлено, что при применении небольших кумулятивных доз антрациклинов эндотелиальная дисфункция сопровождается снижением вазодилатирующих свойств эндотелия, а при увеличении суммарной дозы препарата усиливается спастический компонент состояния эндотелия (5). Дисфункция эндотелия является одним из патогенетических факторов, обуславливающих возникновение ишемии миокарда у пациентов, получавших курсы химиотерапии с антрациклиновыми антибиотиками (2,4).

Цель исследования: изучение электронномикроскопической реорганизации эндотелия сосудов микроциркуляторного русла миокарда при моделировании острой подострой и хронической форм антрациклиновой кардиомиопатии.

Материалы и методы исследования. Эксперименты выполнены с соблюдением принципов гуманного обращения с лабораторными животными. Объектом исследования являлся миокард 30 экспериментальных крыс, у которых путем внутрибрюшинного введения антибиотика доксорубицина в кумулятивной дозе 15 мг/кг была смоделирована острая (n=10), подострая (n=10) и хроническая форма (n=10) антрациклиновой кардиомиопатии. Под общим эфирным наркозом миокард экспериментальных животных иссекался и подвергался электронно-микроскопическому исследованию на 4 сутки после однократного введения суммарной дозы доксорубицина (острая форма), на 4 сутки после последней инъекции препарата при моделировании подострой формы (суммарная доза вводилась

в течение 14 суток в виде шести инъекций) и хронической формы антрациклиновой кардиомиопатии (суммарная доза вводилась в течение 60 суток в виде восьми инъекций еженедельно).

В работе использован электронномикроскопический метод исследования. Материал обрабатывали по общепринятой методике [1]. Срезы готовили на ультратоме LKB (Швеция) и просматривали в электронном микроскопе JEM - 100B (Япония).

Результаты и их обсуждение. Для острой антрациклиновой кардиомиопатии характерно разрушение сосудов микроциркуляторного русла, в результате чего количество функционирующих капилляров резко сокращается. Часть сосудов находится в спавшемся состоянии. Эндотелиальные клетки в измененных капиллярах гипертрофированы, их ядра занимают большую часть просвета сосуда и заполнены объемными скоплениями конденсированных гранул гетерохроматина. На люминальной поверхности эндотелиоцитов выявляются многочисленные выросты цитоплазматических отростков, формирующие в эндотелиальной выстилке глубокие бухты, суживающие просвет капилляра. Некоторые отростки цитоплазмы подвергаются класматозу, образуя «бреши» в плазмолемме, через которые в просвет спавшегося сосуда мигрируют микропиноцитозные везикулы, а также деструктивно измененные митохондрии и элементы эндоплазматического ретикулума эндотелиоцита, формируя ламеллярные структуры, которые obtурируют просвет сосуда. Наряду с поврежденными сосудами выявляются расширенные капилляры, переполненные эритроцитарными массами,

что свидетельствует о стазе форменных элементов крови в просвете капилляров в результате снижения кровотока и развитии застоя в сосудах миокарда.

При подострой форме антрациклиновой кардиомиопатии отмечаются выраженные признаки эндотелиальной дисфункции. Реорганизация сосудов микроциркуляторного русла миокарда сопровождается резким сужением их просвета, отеком перикапиллярного пространства на фоне истончения цитоплазмы эндотелиоцитов, усиленным микроклизматозом и везикулообразованием. Ядра эндотелиоцитов подвергаются некротическим изменениям – отмечается их сморщивание, конденсация хроматина и преобладание электронно-плотных скоплений гетерохроматина. Эндотелиальная выстилка некоторых сосудов подвергается альтерации и последующему разрушению, а фрагменты мембран эндотелия мигрируют в просвет сосуда и в окружающее интерстициальное пространство. На месте распавшихся сосудов отмечаются разрастания соединительнотканых волокон.

При хронической форме антрациклиновой кардиомиопатии многие сосуды микроциркуляторного русла миокарда претерпевают необратимые изменения деструктивного характера и полностью разрушаются. Ядра эндотелиоцитов изменены – сморщены и уплотнены за счет конденсации хроматина. Эндотелиальная выстилка истончена, на ее поверхности выявляются локальные очаги разрушения. Просвет сосудов закупорен многочисленными микроворсинками, мигрирующими в просвет сосуда в результате клизматоза со стороны люминальной поверхности эндотелия. Многие капилляры заполняются миелиноподобными структурами,

образованными в результате разрушения плазмолеммы и органелл эндотелиальной клетки, и аморфными бесструктурными массами, сформированными в результате разрушения клеток крови. В интерстициальном пространстве миокарда выявляются сосуды с апоптотически измененными ядрами эндотелиоцитов, от которых отшнуровываются ядерные фрагменты вместе с базальной мембраной, образуя апоптотические тельца.

Заключение: Таким образом, ремоделирование сосудов микроциркуляторного русла миокарда начинается сразу же после развития острой антрациклиновой кардиотоксичности и сопровождается повреждением и разрушением базальных мембран эндотелиальной выстилки и органелл эндотелиоцитов, гипертрофией и отечностью эндотелиальных клеток. Подострая форма антрациклиновой кардиомиопатии характеризуется прогрессированием процессов альтерации сосудов, сопровождающихся развитием некроза эндотелиоцитов, приводящего к гибели клеток и разрушению сосудов. Развитие хронической антрациклиновой кардиомиопатии приводит к апоптозу эндотелиоцитов и разрушению сосудов микроциркуляторного русла миокарда, которые выключаются из кровотока, что приводит к ишемии миокарда, разрушению и гибели новых кардиомиоцитов.

Источники финансирования: нет.

Столкновение интересов: нет.

Библиография

1. Мурадов Х.К., Мурадова С.Р., Ибрагимова Ф.Х., Зейналова Н.Х. Электронномикроскопическая реорганизация сосудов микроциркуляторного русла миокарда при

антрациклиновой кардиомиопатии. я.е.х. профессор А.Я.Ахунбяйлинин 80 иллик йубилейиня щяср олунмуш елми конфранс материаллары. Бакы, 2018, сящ 258-61
2. Боголепов Н. Н. Методы электронно-микроскопического исследования мозга. М., 1976. – 71 с.
3. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Кетинг Е.В. и др. Роль дисфункции эндотелия в генезе безболевого ишемии миокарда, вызванной антрациклинами //

Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2011. – № 3. – С. 287 - 290.

4. Gille L, Nohl H. Analyses of the molecular mechanism of adriamycin-induced cardiotoxicity // Free Radic. Biol. Med., 2017. -V. 23, Is. 5. - P. 775-782.

5. Wakabayashi I., Groschner K. Vascular actions of anthracycline antibiotics // Curr. Med. Chem. - 2013. - Vol. 10. - P. 427 - 436.

RESUME

Electronmicroscopic research of endothelium of vessels in modeling anthracycline cardiomyopathy

Muradova S.R.¹, Muradov H.K.², Ibrahimova F.H.², Zeynalova N.H.³

¹Department of Internal Diseases II. Azerbaijan Medical University. Baki. Azerbaijan

²Department of Histology, Embryology and Citology. Azerbaijan Medical University. Baki. Azerbaijan

³National Center of Oncology of Azerbaijan. Baki. Azerbaijan

The purpose of the study. Study of the electron-microscopic reorganization of the vascular endothelium of the myocardial microvasculature in the simulation of acute, subacute and chronic forms of anthracycline cardiomyopathy.

Material and methods. The object of the study was the myocardium of 30 experimental rats in which, by intraperitoneal administration of the antibiotic doxorubicin in a cumulative dose of 15 mg / kg, acute (n = 10), subacute (n = 10) and the chronic form (n = 10) of anthracycline cardiomyopathy were modulated. In the investigation the electronic microscopic method is used. The material was processed according to the standard technique. Sections were prepared on an LKB ultratome (Sweden) and viewed in a JEM-100B electron microscope (Japan).

Results of research. After the development of acute anthracycline cardiotoxicity, damage and destruction of the basement membranes of the endothelial lining and endothelial organelles, hypertrophy and edema of endothelial cells are detected. The subacute form of anthracycline cardiomyopathy is characterized by the progression of the processes of alteration of the vessels, accompanied by the development of necrosis of endotheliocytes, leading to cell death and destruction of the vessels. The development of chronic anthracycline cardiomyopathy leads to endothelial cell apoptosis and destruction of the vessels of the myocardial microvasculature, which leads to myocardial ischemia.

Key words: anthracyclines, cardiomyocytes, electron microscopic examination