

## СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ МІОКАРДУ ЩУРІВ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ БЛЕОМІЦИНУ ЯК ПРОТИПУХЛИННОГО ПРЕПАРАТУ

*Бестанчук О. М., Маріогло Я. О.*

*Науковий керівник – Нарбутова Т. Є.*

*Одеський національний медичний університет,  
кафедра патологічної анатомії з секційним курсом*

Актуальним питанням сучасної онкології є не тільки збереження і збільшення тривалості життя хворого пацієнта, а й зменшення негативних наслідків лікування, чим забезпечується покращення якості життя в період після терапії. Запорукою успішного лікування часто стає застосування правильно підібраних хіміотерапевтичних схем. На базі Одеського обласного онкологічного диспансеру протягом підготовки хворих на солідні пухлини (рак яєчників, рак шийки матки, плоско клітинний рак голови та шиї, трофобластична хвороба, хвороба Ходжкіна тощо) до проведення курсів хіміотерапії здійснюють комплексне дослідження зі з'ясуванням біохімічних кардіальних маркерів. У пацієнтів, які направлялися на повторні курси хіміотерапії за деякими схемами, до складу яких входив блеоміцин, були знайдені вогнища фіброзу і зони гіпокінезу у задньо-базальних відділах лівого шлуночка та міжшлуночкової перетинки різного ступеня вираженості і зниження систолічної функції лівого шлуночка.

**Матеріали і методи.** Дослідницька робота виконана на базі Одеського національного медичного університету. Була розроблена експериментальна модель, згідно якої дослідження проводили на 28-ми статовозрілих щурах обох статей лінії Вістар масою тіла  $237 \pm 20$  г. Експериментальних тварин розподілили на дві групи: контрольну і дослідну. Щури обох груп удержувалися в стандартних умовах віварію Одеського медичного університету (температурний, харчовий, питний режим). Тварини контрольної групи не отримували ніяких препаратів, тварини дослідної групи отримували протипухлинний препарат блеоміцин (реєстраційне посвідчення № 648 от 11.11.08г.). Блеоміцин вводили інтраперитонеально в дозі 0.5МЕ/кг на 1-й і на 8-й день експерименту (двічі з інтервалом в тиждень). Матеріал здобували оперативним шляхом: після першого введення – на 5-й день, після другого введення – на 14-й и 28-й день експерименту. Вимірювали масу серця і морфометричні показники: окружність серця на рівні базальної частини шлуночків, довжину, ширину, висоту. Фіксацію здійснювали 10 % нейтральним розчином формаліну і після промивки та зневоднення заливали у парафін. Гістологічні зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином, за Ван-Гізеном, проводили PAS – реакцію. Здійснювали світову мікроскопію.

**Результати і обговорення.** У тварин контрольної групи маса серця склала  $1,19 \text{ г} \pm 0,25 \text{ г}$ . Міокард мав звичайні структурні характеристики. У тварин дослідної групи протягом усього експерименту проявів загальної токсичної дії препарату не відзначалося: зберігалася рухова активність, були відсутні зміни поведінкових характеристик, маса тіла не змінювалася. На 5 -й день, після одноразового введення блеоміцину, маса серця дослідних щурів склала  $1,07 \text{ г} \pm 0,23 \text{ м}$ . Макроскопічних змін при огляді матеріалу не виявлено. При мікроскопічному дослідженні тканин серця спостерігалися зміни окремих кардіоміоцитів (КМЦ) у вигляді контрактурної дегенерації з сегментарним і частково - боковим лізисом. У ядрах деяких КМЦ виявляється фрагментація хроматину з периферичним його розташуванням - так звана маргінація хроматину, яка вказує на апоптоз. Відзначається руйнування некрусів перескорочених КМЦ. Контрактурні зміни більшою мірою виражені в зонах розгалуження (фізіологічної дезорієнтації) м'язових волокон. У деяких субендокардіально розташованих КМЦ спостерігається некротизація без розпаду. На поверхні ендокарда місцями виявляється накладення фібрину. Вторинне, гипоксичне ураження КМЦ проявляється поодинокими дрібними субепікардіальними вогнищами лейкоцитарної інфільтрації. Перескорочення КМЦ переважають в зонах розладів гемомікроциркуляції. Так, у судинах мікроциркуляторного русла ( МЦР ) з'являються стази, сладжі. Венозна частина МЦР застійно повнокрівна, вени пере розтягнуті.

На 14 -й день експерименту (після двократного введення блеоміцину) маса серця склала  $0,94 \text{ г} \pm 0,12 \text{ м}$ . Макроскопічно у базальних задньо-правих ділянках серця з'явилися дрібні щільні вогнища жовто-сірого кольору. Мікроскопічно з боку МЦР і більш великих судин відзначаються ті ж зміни що й після першого введення, однак звертає на себе увагу більш виражений (різкий набряк) всіх компонентів стінок і периваскулярного простору, виражене розширення перинуклеарного простору з утворенням цистерн гладких м'язових клітин у стінках судин і

маргінація хроматину в їх ядрах. При двократному введенні блеомицина частіше зустрічається тромбоз дрібних артерій, сладж еритроцитів.

На 28-й день експерименту (після двократного введення блеомицину) маса серця становила  $1,1 \pm 0,19$  м. Макроскопічно у стінці серця, особливо правого шлуночка і міжшлуночкової перетинки, виявляються множинні вогнища жовто-сірого кольору. При світлооптичному дослідженні матеріалу виявляються виражені морфологічні зміни з боку судинного русла. Дрібні артерії спазмовані; розвиваються дистрофічні зміни ендотеліоцитів, вони набряклі, злушуються. Внутрішня еластична мембрана гофрована; м'язова оболонка набрякла, імбібірована фібрином. У гладких м'язках виявляється виражений перинуклеарний набряк. Для КМЦ характерна контрактурна дегенерація, боковий міоцітоліз, периваскулярні мікроінфаркти з лейкоцитарної реакцією. У субендокардіальному шарі міокарда та в ендокарді розвивається фіброз. У міокарді цієї зони розвивається значний інтрацелюлярний набряк з дисоціацією і зміною кількості міофібрил аж до руйнування КМЦ. Зустрічаються розшаровуючі гематоми задньої стінки правого шлуночка.

**Висновки.** Отже, введення блеомицину у організм щурів викликає виражені структурно - функціональні зміни компонентів серця. У першу чергу зміни розвиваються у судинах серця (вени, артерії, судинах МЦР) з формуванням стазів, сладжів, мікротромбів. Після одноразового введення блеомицину в міокарді розвивається контрактурна дегенерація КМЦ, бічний міоцітоліз, пошкодження ендокарда з формуванням вогнищ фіброзу, переважно в ендокарді правого шлуночка, міжшлуночкової перетинки (базальні відділи). Із збільшенням кратності введення препарату наростає вираженість і поширеність описаних змін, некроз КМЦ. Такі морфологічні зміни можуть вказувати на кардіотоксичний ефект препарату з переважним ураженням правих відділів серця і міжшлуночкової перетинки.