

Region/ C. M. Doak, T. M. A. Wijnhoven, D. F. Schokker [et al.] // Obesity reviews. – 2012. – Vol. 13, № 2. – P. 174–191.

References

1. Anisimova E. A., Lukina G. A., Anisimov D. I. *Bjulleten' medicinskih internet-konferencij. – Bulletin of medical Internet-conference.* 2014;6:918-921.
2. Bardymova T. P., Mihaleva O. G., Berezina M. V. *Bjulleten' VSNC SO RAMN. – Bulletin of VSNC SO RAMN.* 2011;(5):203-206.
3. Gorelkin A. G., Pinhasov B. B. Sposob opredelenija biologicheskogo vozrasta cheloveka i skorosti starenija. Patent RF na izobretenie № 2387374. Bjull. No12 ot 27.04.2010.
4. Derevcova S. N. *Morfologija. – Morphology.* 2010;137(1):48-53.
5. Kolosnicyna M. G., Berdnikova A. N. *Prikladnaja jekonometrika. – Applied econometrics.* 2009;(3):72-93.
6. Nasledov A. D. SPSS 19: professional'nyj statisticheskij analiz dannyh. S-Peterburg;2011:400.
7. Nikolaev V. G., Nikolaeva N. N., Sindeeva L. V., Nikolaeva L. V. Antropologicheskoe obsledovanie v klinicheskoy praktike. Krasnojarsk;2007:172.
8. Nikolaev V. G., Medvedeva N. N., Shul'min A. V., Sindeeva L. V., Derevcova S. N. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie. – Siberian medical review.* 2013;6:30-33.
9. Rodionova T. I., Tepaeva A. I. *Fundamental'nye issledovanija. – Fundamental research.* 2012;12-1:132-136.
10. Romanenko A. A., Derevcova S. N., Petrova M. M., Medvedeva N. N., Nikolaev V. G., Shul'min A. V., Shnajder N. A. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. – Modern problems of science and education.* 2015;3. – URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=19597>
11. Sindeeva L. V., Orlova I. I. *Sovremennye issledovanija social'nyh problem. – Modern research of social problems.* 2012;12. – URL: <http://sisp.nkras.ru/e-ru/issues/2012/12/sindeeva.pdf>.
12. Tihonova N. V., Dobrecova E. A., Turchina Zh. E., Il'jushenko V. M., Astanina N. G. *Medicina i obrazovanie v Sibiri. – Medicine and education in Siberia.* 2015;3. – URL: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1797
13. Jarygina V. N., Melent'eva A. S. Rukovodstvo po gerontologii i geriatrii. V 4 t. T. 2 Vvedenie v klinicheskiju geriatriju. Moskva; 2010.784 p.
14. Doak C. M., Wijnhoven T. M. A., Schokker D. F., Visscher T. L. S., Seidell J. C. *Obesity reviews.* 2012;13(2):174-191.
15. Flegal K. M., Kit B. K., Graubard B. I. *JAMA.* 2013;309(16):1681-1682.

Сведения об авторах:

Деревцова Светлана Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры анатомии и гистологии человека; тел.: 83912201409; e-mail: derevcova@bk.ru

Романенко Александр Александрович, ассистент кафедры анатомии и гистологии человека; тел.: 83912201409, 89135691281; e-mail: dr_alexandr@hotmail.com

Тихонова Наталья Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом социальной работы; тел.: 83912201396, 89131839211; e-mail: nvt24@mail.ru

Медведева Надежда Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии и гистологии человека; тел.: 83912201409, 8923276638; e-mail: medvenad@mail.ru

© Ю. С. Корнева, А. Е. Доросевич, 2016
УДК 616.127-005.8:616-018
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2016.11092>
ISSN 2073-8137

ДИНАМИКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПОГРАНИЧНОЙ ЗОНЕ ПРИ ОРГАНИЗАЦИИ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Ю. С. Корнева^{1,2}, А. Е. Доросевич^{1,2}

¹ Смоленский государственный медицинский университет, Россия

² Смоленский областной институт патологии, Россия

DYNAMIC OF MORPHOLOGICAL CHANGES IN BORDER ZONE DURING MYOCARDIAL INFARCTION ORGANIZATION

Korneva Yu. S.^{1,2}, Dorosevich A. E.²

¹ Smolensk State Medical University, Russia

² Smolensk Regional Institute of Pathology, Russia

Изучены фрагменты миокарда из зоны некроза и перинфарктной зоны (ПЗ) от 105 больных, умерших на различных этапах организации острого и повторного инфаркта миокарда (ИМ). Проводили подсчет клеточных популяций в 10 полях зрения, оценивали апоптоз кардиомиоцитов (КМЦ) полуколичественным методом с использованием CPP-32 и измеряли площадь капиллярного русла (ПКР) с использованием моноклональных антител CD34 в программе «Videotest 4.0. Морфология». Статистический анализ выявил различия в изменении изучаемых параметров в процессе организации острого и повторного ИМ. Основные количественные изменения связаны с лимфоцитами, фибробластами и нейтрофильными гранулоцитами. Отмечено более ран-

нее и выраженное нарастание количества лимфоцитов и фиброцитов в ПЗ при организации повторного ИМ; увеличение ПКР в ПЗ в ответ на ишемическое повреждение с последующей более ранней редукцией также характерно для повторного ИМ. Апоптоз КМЦ в ПЗ значительно нарастает всякий раз при возникновении зоны некроза, дополнительно усугубляясь в процессе созревания грануляционной ткани и тем самым способствуя расширению зоны повреждения.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, постинфарктное ремоделирование, апоптоз, перинфарктная зона, микроциркуляция

Myocardial fragments from the necrotic zone and peri-infarction zone (PZ) were taken from 105 patients, who died during different periods of acute and recurrent myocardial infarction (MI). Cellular populations were counted in 10 fields of view, apoptosis of cardiomyocytes was measured by semiquantitative method using CPP-32; capillary bed area (CBA) was measured using CD34 monoclonal antibodies in the computer program «Videotest 4.0. Morphology». Statistical analysis revealed a difference in changing of the studied parameters in the organization of acute and recurrent MI. Major quantitative changes are associated with lymphocytes, neutrophil granulocytes and fibroblasts. Earlier and marked increase was noted in the number of lymphocytes and fibroblasts in the PZ in the organization of recurrent infarction; CBA increase in PZ in response to ischemic injury with subsequent earlier reduction is also characteristic of recurrent infarction. Apoptosis of cardiomyocytes in the PZ increases significantly every time when the necrosis zone occurs, further aggravated in the process of maturation of granulation tissue, and thereby contributing to the expansion of the damaged area.

Key words: myocardial infarction, postinfarction remodeling, apoptosis, peri-infarction zone, microcirculation

Возникновение ишемического некроза сердечной мышцы является стимулом развития воспалительной реакции в перинфарктной зоне, необходимой для замещения поврежденного участка миокарда соединительной тканью. Эти процессы являются триггером постинфарктного ремоделирования (ПИР) [7] – основной причины прогрессии сердечной недостаточности. В настоящее время в качестве морфологического субстрата ПИР рассматриваются несколько составляющих: развитие соединительной ткани, перестройка сосудистого русла, апоптоз кардиомиоцитов (КМЦ) и стромальных элементов. Все эти процессы взаимосвязаны между собой, но основное и первостепенное влияние на ПИР оказывают клеточные популяции [7], формирующие микроокружение как в самой зоне некроза, так и в интактных участках в процессе организации инфаркта миокарда (ИМ). Клетки микроокружения, секретируя разнообразные биологически активные вещества, регулируют процессы неоангиогенеза, образование соединительной ткани и жизнедеятельность самих КМЦ. Единственным путем поступления клеточных популяций в миокард для реализации их функций является микроциркуляторное русло перинфарктной зоны (ПЗ), причем наиболее активно процессы обмена между кровью и тканями осуществляются в его капиллярном отрезке. Несмотря на то что изменения ПЗ часто описывают совместно с зоной некроза, данные, представляющие динамику изменения основных показателей, ответственных за ПИР, при организации ИМ, практически отсутствуют, к тому же использование биологических моделей практически исключает возможность оценки данных параметров при организации повторного ИМ.

Цель исследования: оценить динамику изменения состава перикапиллярного клеточного микроокружения, площади капиллярного русла (ПКР) и апоптоза КМЦ в перинфарктной зоне при организации острого и повторного ИМ.

Материал и методы. Исследованы фрагменты миокарда 105 больных, умерших на разных этапах организации ИМ, включая случаи постинфарктного кардиосклероза (ПИКС) как терминальной стадии замещения некроза соединительнотканью рубцом.

Во всех случаях ИМ был трансмуральным, патологический очаг был ограничен одной из стенок левого желудочка.

На основании макро- и микроскопической картины случаи острого и повторного инфаркта были разделены на группы: 1) острый и повторный ИМ давностью 1–2 дня – ОИМ1 (17 случаев) и ПИМ1 (16 случаев) соответственно; 2) острый и повторный ИМ давностью 3–5 дней – ОИМ2 (11 случаев) и ПИМ2 (9 случаев) соответственно; 3) острый и повторный ИМ давностью более 7 дней – ОИМ3 (11 случаев) и ПИМ3 (11 случаев) соответственно; 4) группа ПИКС (30 случаев).

На аутопсии забирали фрагменты миокарда объемом 1 см³ из центра патологического процесса (некроз или рубец); пограничной зоны – ПЗ (1 см от границы с зоной повреждения); а также отдаленных интактных зон – центра межжелудочковой перегородки центра правого желудочка – на уровне изъятых участка зоны повреждения. После обзорной микроскопии с использованием окраски гематоксилином и эозином и определения давности инфаркта в срезах всех исследуемых зон в 10 полях зрения вокруг капилляра, помещенного в центр поля зрения, проводили подсчет абсолютных значений следующих клеточных популяций: лимфоцитов (ЛФ), макрофагов, фиброцитов, фибробластов (ФБ), плазматических клеток и нейтрофильных гранулоцитов (НГ) (окуляр 40, объектив 10, насадка 1,5). Капилляры, располагаемые в центре поля зрения продольно, выбирали случайным образом, главным условием было отсутствие перекрытия полей зрения [1].

Для иммуногистохимического исследования были отобраны по 5 случаев из групп ОИМ1, 2, 3 и ПИМ1, 2, 3 и 10 случаев из группы ПИКС. Иммуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах с использованием моноклональных антител CD34 class II, (clone QVEnd-10), являющихся маркерами эндотелиоцитов и используемых в дальнейшем для автоматического подсчета площади капиллярного русла, а также CPP-32 – каспаза-3 (КС-3) (clone JHM62) в качестве маркера необратимой стадии апоптоза. Результаты реакции с КС-3 в КМЦ оценивали полуколичественным методом [2]. Подсчет ПКР проводили при помощи компьютерной программы «Videotest 4.0. Morphology», в которой были созданы методики для дифференцировки тканевых структур на основании

их оптических параметров (яркостные и цветовые составляющие, оптические плотности), позволяющие произвести подсчет ПКР после предварительного ручного выделения «масок» объектов. При получении изображения от микроскопа и видеокамеры использовали увеличение микроскопа x400. Поля зрения выбирали таким образом, чтобы они не перекрывались. Для подсчета выбирались поля зрения с поперечным срезом КМЦ, попадание в поле зрения сосудов крупного калибра исключалось. Подсчет и микрофото-съемка проводились на микроскопе «Axiostar plus» (Carl Zeiss, Германия), совмещенном с видеокамерой «Progress C10 Plus» (Jenoptik Jena, Германия).

Для статистической обработки данных использовалась программа Statistica 6.0. Анализ выборочных статистических распределений всех изучаемых параметров значимо отличается от нормального. Гипотеза о нормальности распределения выборок проверялась при помощи критерия χ^2 и была отклонена на уровне значимости $p < 0,05$, что потребовало использования непараметрических методов статистического анализа. Для выявления стохастических различий между исследуемыми показателями в сравниваемых группах использовался критерий Манна – Уитни (статистика U) с аппроксимацией нормальным распределением (статистика Z).

Результаты. Динамика изменения количества клеточных популяций. Попарное сравнение одноименных клеточных популяций в процессе организации ИМ (табл.) выявило статистически значимые различия только для 3 клеточных популяций: ЛФ, ФБ и НГ.

Таблица

Сравнение исследуемых параметров (клеточные популяции, площадь капиллярного русла, апоптоз кардиомиоцитов) в перинфарктной зоне

Показатель	ПЕРИИНФАРКТНАЯ ЗОНА								
	ЛФ	МФ	ФБ	ФЦ	ПК	НГ	ПКР	Апоптоз КМЦ	
ОИМ1-ОИМ2	Z	-2,7	0,04	-1,4	-1,3	-0,06	0,1	-4,02	-2,44
	p	<0,01	0,96	0,14	0,18	0,94	0,89	<0,01	<0,05
ОИМ2-ОИМ3	Z	0,15	-0,83	-2,4	-0,8	-0,4	0,5	-0,78	1,6
	p	0,88	0,4	<0,01	0,41	0,72	0,62	0,43	0,11
ОИМ3-ПИКС	Z	3,8	1,13	4,46	1,2	0,6	0,1	2,2	-2,12
	p	<0,01	0,25	<0,01	0,25	0,57	0,89	<0,05	<0,05
ПИКС-ПИМ1	Z	-3,5	0,43	-3,5	-1,0	0,94	-1,6	1,48	-2,23
	p	<0,01	0,66	<0,01	0,3	0,35	0,11	0,13	<0,05
ПИМ1-ПИМ2	Z	-0,5	-0,2	2,1	-0,2	0,4	2,0	-2,7	3,15
	p	0,64	0,83	<0,05	0,84	0,72	<0,05	<0,01	<0,01
ПИМ2-ПИМ3	Z	-1,3	0,3	-1,0	-0,52	0,1	-1,7	6,1	2,95
	p	0,16	0,74	0,27	0,65	0,92	0,07	<0,01	<0,01
ПИМ3-ПИКС	Z	1,8	-0,5	2,2	1,7	0,3	1,2	-3,8	-3,34
	p	0,07	0,58	<0,05	0,08	0,77	0,22	<0,01	<0,01

Лимфоциты. По данным литературы, количество ЛФ в ПЗ выше, чем в зоне повреждения [7], увеличение количества ЛФ происходит всякий раз при формировании нового очага некроза: отмечено статистически значимое повышение количества ЛФ при переходе от ОИМ1 к ОИМ2 и от ПИКС к ПИМ1. При этом снижение их количества отмечено только при переходе от ОИМ3 к ПИКС. При некрозе миокарда может происходить аутоиммунизация за счет выделения изолированных в норме актина и миозина, активирующих пролиферацию антиген-представляющих Т-ЛФ. Уровень антимиозиновых антител выше у пожилых пациентов, страдающих артериальной ги-

пертензией, сахарным диабетом и перенесших ИМ повторно [18], что вполне коррелирует с полученными данными: при рубцевании острого ИМ количество ЛФ снижается, чего не происходит при организации повторного ИМ. Активированные Т-ЛФ не только выступают в качестве посредников при воспалении, но также вызывают апоптоз КМЦ с помощью цитокинов, усиливая повреждение миокарда [13].

Фибробласты. Роль ФБ в ПИР связана с синтезом коллагена и трансформацией в миофибробласты, обеспечивающие сокращение рубца. По данным литературы, количество ФБ возрастает к 4 дню после ИМ и снижается после 7 дней как в зоне инфаркта, так и в ПЗ [5], что, вероятно, связано с апоптозом клеток стромы в ходе ремоделирования [11]. Выявлены особенности количества ФБ в ПЗ, характерные для острого и повторного ИМ. Для острого ИМ статистически значимое повышение количества ФБ в ПЗ наблюдается в интервале между выраженным некрозом и периодом формирования и созревания грануляционной ткани (3–14 сутки) с последующим его снижением при формировании рубца. В случае возникновения повторного ИМ количество ФБ повышается раньше по сравнению с острым ИМ – уже на 1–2 сутки, но также раньше происходит снижение количества ФБ (в период 3–14 суток).

Нейтрофильные гранулоциты. Статистический анализ выявил достоверное изменение количества НГ только в один временной интервал: снижение их количества при переходе ПИМ2-ПИМ3 без предшествующего значимого повышения. Это можно объяснить нарастанием количества НГ в ПЗ при возникновении ОИМ1, которое остается повышенным без значимых колебания вплоть до ПИМ2. НГ продуцируют различные медиаторы, ответственные за повреждение тканей: протеолитические ферменты, продукты метаболизма арахидоновой кислоты, фактор активации тромбоцитов и активированные свободные радикалы, что может дополнительно вызывать повреждение миокарда, в том числе его микроциркуляторного русла с формированием тромбов и развитием повторного ИМ [9]. Как известно, риск возникновения ишемического повреждения миокарда выше у лиц, уже переносивших ИМ [3].

Динамика изменения площади ПКР. Согласно литературным данным, адаптивный ответ в виде редуцирования плотности капилляров в ишемизированном миокарде развивается довольно медленно и неэффективно: капиллярная емкость миокарда при ИМ давностью 3 дня и 40 дней не имеет достоверных различий. Другие исследования свидетельствуют об уменьшении количества капилляров на 1 мм² во временном интервале между 1-й и 4-й неделями от начала ИМ, в то время как средняя площадь сосудистого русла на 1 мм² остается неизменной за счет увеличения его поперечного сечения [8]. Экспериментально показано, что при формировании некроза объем сосудов в ПЗ возрастает в 1,5 раза и в 2 раза в стадию организации [17]. Данная реакция микроциркуляторного русла подтверждена в нашем исследовании. Получены статистически значимые различия для ПКР при остром и повторном ИМ в период 1–5 дней в сторону увеличения этого показателя (табл.). Известно, что первые очаги ангиогенеза появляются как раз на 3 день от начала ИМ и именно в ПЗ [15]. Однако в процессе формирования грануляционной ткани наблюдается статистически значимое снижение ПКР в ПЗ для повторного ИМ, чего не наблюдается при остром ИМ той же давности. Далее при формировании руб-

ца в исходе острого ИМ наблюдается статистически значимое снижение ПКР в ПЗ, а формирование рубца в исходе повторного ИМ связано с повышением данного показателя в ПЗ.

Динамика апоптоза кардиомиоцитов. Ранее считалось, что в ПЗ до 35 % КМЦ погибают апоптозом, причем максимально на 3–5 сутки, позже было показано, что эта цифра сильно завышена [11]. Антиапоптотический регуляторный белок Bcl-2 не экспрессируется в неинфарктированном миокарде, но выявляется в ПЗ сразу после формирования некроза. В отличие от Bcl-2, Вах выявляется при сформировавшемся кардиосклерозе, также преимущественно в ПЗ [5]. Использование одноцепочечной ДНК (ss-DNA) как маркера наиболее ранних стадий апоптоза позволило выявить положительное окрашивание КМЦ в ПЗ при ИМ давностью 3–5 дней и в период формирования грануляционной ткани при отсутствии такового в зоне повреждения; апоптоз единичных КМЦ в ПЗ описан и для постинфарктного кардиосклероза [4]. Погибшие КМЦ, а также клетки воспаления способны выделять проапоптотические факторы, в частности TNF-α [1], запускающие апоптоз неповрежденных КМЦ.

Нами выявлено статистически значимое повышение интенсивности апоптоза КМЦ в ПЗ при возникновении как острого, так и повторного ИМ (1–3 сутки), а также на финальных этапах организации зоны некроза (табл.). Особенностью организации повторного ИМ является значимое снижение интенсивности апоптоза КМЦ уже с третьего дня с дополнительным снижением в период формирования грануляционной ткани, чего не наблюдается при остром ИМ. Следует отметить, что в ходе ПИР перинфарктной зоны не отмечено описанной в экспериментах обратной связи между интенсивностью васкуляризации, которая может быть косвенно охарактеризована ПКР, и апоптозом КМЦ [11, 14]. Схематично динамика изменения основных морфологических показателей ПИР представлена на рисунке.

Литература

1. Доросевич, А. Е. Роль коммуникационных систем в морфогенезе рака молочной железы / А. Е. Доросевич, О. А. Голубев, С. Ю. Абросимов, И. А. Бехтерева // Вопросы онкологии. – 1998. – Т. 44, № 4. – С. 398–402.
2. Рыбакова, М. Г. Роль апоптоза в ишемическом повреждении миокарда / М. Г. Рыбакова, И. А. Кузнецова // Архив патологии. – 2005. – Т. 67. – С. 23–25.
3. Прогнозирование повторного инфаркта миокарда у больных с постинфарктным кардиосклерозом / А. Н. Шопин, Я. Б. Ховаева, Е. Н. Бурдина [и др.] // Практическая медицина. – 2011. – 1 (49). – С. 135–138.
4. Akasaka, Yo. Myocardial apoptosis associated with the expression of proinflammatory cytokines during the course of myocardial infarction / Yo. Akasaka, N. Morimoto, Yu. Ishikawa [et al.] // Modern Pathology. – 2006. – № 19. – P. 588–598. doi:10.1038/modpathol.3800568.
5. Bulentaeva, Z. A. Influence of coronary artery occlusion on apoptosis and activation of apoptotic proteins / Z. A. Bulentaeva, R. E. Bersimbaev, A. T. Mansharipova [et al.] // Eur. Asian. J. Biomed. – 2008. – Vol. 1, № 4. – P. 11–16.
6. Elahi, A. W. Interplay of antibody and T cell responses in acute myocardial infarction / A. W. Elahi, A. N. Vijayakumar, E. Lichstein, F. Mokhtarian // J. Lab. Clin. Med. – 2001. – Vol. 138, № 2. – P. 112–118. doi: https://doi.org/10.1067/mlc.2001.116489.
7. Frangogiannis, N. G. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodeling / N. G. Frangogiannis // Nat. Rev. Cardiol. – 2014. – Vol. 11, № 5. – P. 55–65. doi:10.1038/nrcardio.2014.28.
8. Granger, D. N. Physiology and pathophysiology of the microcirculation / D. N. Granger // Dialog. Cardiovasc. Med. – 1998. – Vol. 3, № 3. – P. 123–140.
9. Hamirani, Y. S. Effect of microvascular obstruction and intramyocardial hemorrhage by CMR on LV remodeling and outcomes after myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis / Y. S. Hamirani, A. Wong, C. M. Kramer, M. Salerno // JACC Cardiovasc. Imaging. – 2014. – Vol. 7, № 9. – P. 940–952. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.06.012.
10. Imanaka-Yoshida, K. Interaction between cell and extracellular matrix in heart disease: multiple role of tenascin-T in tissue remodeling / K. Imanaka-Yoshida, M. Hiroe, T. Nishikawa [et al.] // Histology and Histochemistry. – 2004. – № 19. – P. 517–525. https://doi.org/10.1038/labinvest.3780313.
11. Isner, J. M. Angiogenesis and vasculogenesis therapeutic strategies for postnatal neovascularization / J. M. Isner, T. Asahara // J. Clin. Invest. – 1999. – Vol. 103, № 9. – P. 1231–1236. https://doi.org/10.1172/jci6889.
12. Krijnen, P. A. J. Apoptosis in myocardial ischemia and infarction / P. A. J. Krijnen, R. Nijmeijer, C. J. L. M. Meijer [et al.] // J. Clin. Pathol. – 2002. – № 55. – P. 801–811. doi:10.1136/jcp.55.11.801.
13. Latif, N. Upregulation of the Bcl-2 family of proteins in end stage heart failure / N. Latif, M. A. Khan, E. Birks [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2000. – № 35. – P. 1769–1777. doi:10.1016/S0735-1097(00)00647-1.
14. Lichtenauer, M. Administration of Anti-Thymocyte Globulin (ATG) Preserves Cardiac Function after Experimental Myocardial Infarction / M. Lichtenauer, G. Werba, M. Mildner [et al.] // J. Heart Lung Transplant. – 2011. – Vol. 30, № 4. – P. S91. doi: https://doi.org/10.1016/j.healun.2011.01.265.
15. Schuster, M. D. Myocardial neovascularization by bone marrow angioblasts results in cardiomyocyte regeneration / M. D. Schuster, A. A. Kocher, T. Seki [et al.] //

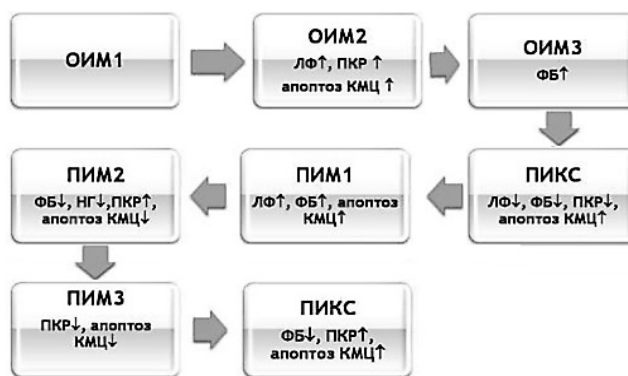


Рис. Изменение количественного состава клеточного инфильтрата, площади капиллярного русла и интенсивности апоптоза кардиомиоцитов в перинфарктной зоне в процессе постинфарктного ремоделирования

Заключение. Основные изменения в количественном составе воспалительного инфильтрата при организации острого и повторного инфаркта миокарда связаны с лимфоцитами, фибробластами и нейтрофильными гранулоцитами. Более раннее и выраженное нарастание количества лимфоцитов и фибробластов в перинфарктной зоне при организации повторного инфаркта сопровождается более выраженным фиброзом и, как следствие, прогрессирующим нарушением сердечной функции. Увеличение площади капиллярного русла в перинфарктной зоне отражает рефлекторную гиперемию при реализации воспалительного ответа на ишемическое повреждение миокарда с последующей более ранней редукцией при организации повторного инфаркта по сравнению с острым. Выраженность апоптоза кардиомиоцитов в пограничной зоне существенно возрастает всякий раз при возникновении зоны некроза, дополнительно повышаясь в процессе созревания грануляционной ткани и способствуя тем самым расширению зоны повреждения.

- Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2004. – № 287. – P. 525–532. doi: 10.1152/ajpheart.00058.2004.
16. Virag, J. I. Myofibroblast and endothelial cell proliferation during murine myocardial infarct repair / J. I. Virag, C. E. Murry // *Am. J. Pathol.* – 2003. – Vol. 163, № 6. – P. 2433–2440. doi: [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63598-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63598-5).
17. Waller, Ch. Functional mechanisms of myocardial microcirculation in left ventricular hypertrophy a hy-

References

1. Dorosevich A. E., Golubev O. A., Abrosimov S. Yu., Bekhtereva I. A. *Voprosy onkologii.* – *Oncological questions.* 1998;44(4):398-402.
2. Rybakova M. G., Kuznetsova I. A. *Arkhiv patologii.* – *Archive of pathology.* 2005;67:23-25.
3. Shopin A. N., Khovayeva Ya. B., Burdina Ye. N. *Prakticheskaya meditsina.* – *Practical medicine.* 2011;1(49):135-138.
4. Akasaka Yo., Morimoto N., Ishikawa Yu., Fujita K., Ito K., Kimura-Matsumoto M., Ishiguro Sh., Morita H., Kobayashi Yo., Ishii T. *Modern Pathology.* 2006;19:588-598. doi:10.1038/modpathol.3800568; published online 3 March 2006.
5. Bulentaeva Z. A., Bersimbaev R. E., Mansharipova A. T., Ahsan Ali, Ablailui Zh. *Eur. Asian. J. Biomed.* 2008;1(4):11-16.
6. Elahi A. W., Vijayakumar A. N., Lichstein E., Mokhtarian F. *J. Lab. Clin. Med.* 2001;138(2):112-118. doi: <https://doi.org/10.1067/mlc.2001.116489/>
7. Frangogiannis N. G. *Nat. Rev. Cardio.* 2014;11(5):55-65. doi:10.1038/nrcardio.2014.28
8. Granger D. N. *Dialog. Cardiovasc. Med.* 1998;3(3):123-140.
9. Hamirani Y. S., Wong A., Kramer C. M., Salerno M. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2014;7(9):940-952. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.06.012.
10. Imanaka-Yoshida K., Hiroe M., Nishikawa T., Ishiyama Sh., Shimojo T., Ohta Yo., Sakakura T., Yoshida T. His-

- pothetical model of capillary remodeling post myocardial infarction / Ch. Waller, K.-H. Hiller, D. Pfaff [et al.] // *Microvasc. Res.* – 2008. – № 75. – P. 104–111. doi:10.1016/j.mvr.2007.04.005.
18. Zhang, J. Myosin specific T-lymphocytes mediated myocardial inflammation in adoptive transferred rats / J. Zhang, Yu. Liao, X. Cheng [et al.] // *Cell. & Molec. Immunol.* – 2006. – Vol. 3, № 6. – P. 445–451.
- tol. and Hystopathol. 2004; 19:517-525. <https://doi.org/10.1038/labinvest.3780313>
11. Isner J. M., Asahara T. *J. Clin. Invest.* 1999;103(9):1231-1236. <https://doi.org/10.1172/jci6889>
12. Krijnen P. A. J., Nijmeijer R., Meijer C. J. L. M., Visser C. A., Hack C. E., Niessen H. W. M. *J. Clin. Pathol.* 2002;55:801-811. doi:10.1136/jcp.55.11.801
13. Latif N., Khan M. A., Birks E., O'Farrell A., Westbrook J., Dunn M. J., Yacoub M. H. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2000;35:1769-1777. doi:10.1016/S0735-1097(00)00647-1
14. Lichtenauer M., Werba G., Mildner M., Hasun M., Baumgartner A., Nickl S., Mitterbauer A., Rauch M., Zimmermann M., Podesser B. K., Klepetko W., Ankersmit H. J. *J. Heart Lung Transplant.* 2011;30(4):P591. doi: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2011.01.265>.
15. Schuster M. D., Kocher A. A., Seki T., Martens T. P., Xiang G., Homma S., Itescu S. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004;287:525-532. doi: 10.1152/ajpheart.00058.2004
16. Virag J. I., Murry C. E. *Am. J. Pathol.* 2003;163(6):2433-2440. doi: [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63598-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63598-5)
17. Waller Ch., Hiller K.-H., Pfaff D., Gattenlöhner S., Ertl G., Bauer W. R. *Microvasc. Res.* 2008;75:104-111. doi:10.1016/j.mvr.2007.04.005
18. Zhang J., Liao Yu., Cheng X., Chen J., Chen P., Gao X., Zhang Zh. *Cell. Molec. Immunol.* 2006;3(6):445-451.

Сведения об авторах:

Корнева Юлия Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии; тел.: 84812383102; e-mail: ksu1546@yandex.ru

Доросевич Александр Евдокимович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии; директор Смоленского областного института патологии; тел.: 481383471; e-mail: OGUZSOIP@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2016

УДК 616.314.17-008.1

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2016.11093>

ISSN 2073-8137

ИССЛЕДОВАНИЕ КАРДИТОКСИЧНОСТИ НИСОМАЛЬНОЙ ФОРМЫ ДОКСОРУБИЦИНА

И. А. Базиков, Э. В. Бейер, А. Н. Мальцев, Е. А. Гоптарева,
Н. И. Малинина, М. А. Селимов, В. С. Боташева

Ставропольский государственный медицинский университет, Россия

STUDY CARDIOTOXICITY NIOSOMAL FORMS OF DOXORUBICIN

Bazikov I. A., Beer E. V., Maltsev A. N., Goptareva E. A.,
Malinina N. I., Selimov M. A., Botasheva V. S.

Stavropol State Medical University, Russia

Представлены результаты исследования хронической кардиотоксичности ниосомальной формы доксорубина. Мониторинг физиологического состояния сердца показал, что длительное введение препарата в дозе 2,6 мг/кг приводит к увеличению дисперсии реполяризации, при этом снижается сила деполяризации желудочков. Наблюдается увеличение силы и времени деполяризации предсердий. Снижение дозы опытного препарата до 1,6–2,0 мг/кг уменьшает угрозу развития доксорубициновой кардиомиопатии.

Ключевые слова: доксорубин, ниосомы, хроническая кардиотоксичность, деполяризация желудочков и предсердий