

<https://doi.org/10.33647/2074-5982-20-3-37-46>



СНИЖЕНИЕ КАРДИТОКСИЧНОСТИ ДАУНОРУБИЦИНА ПУТЁМ КОНЪЮГАЦИИ С ПРИРОДНЫМИ СЕСКВИТЕРПЕНОВЫМИ ЛАКТОНАМИ

А.А. Глоба*, А.В. Семаков, С.А. Пухов, С.В. Афанасьева, Л.В. Аникина

*Институт физиологически активных веществ, ФГБУН «Федеральный исследовательский центр
проблем химической физики и медицинской химии» РАН
142432, Российская Федерация, Московская обл., Черноголовка, Северный пр., 1*

В работе приведены результаты гистологического исследования кардиотоксичности конъюгатов даунорубицина с дегидрокостуслактоном и эпоксиизоалантолактоном на половозрелых мышцах-самцах линии C57BL/6. Исследовано влияние конъюгатов на морфологию кардиомиоцитов и структуру миокарда левого желудочка мышей.

Ключевые слова: даунорубицин, кардиотоксичность, сесквитерпеновые лактоны, конъюгаты

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование выполнено в рамках государственного задания ИФАВ РАН (тема № FFSG-2024-0021). Конъюгаты даунорубицина с сесквитерпеновыми лактонами были синтезированы в рамках проекта Российского научного фонда № 19-73-00343.

Благодарности: авторы выражают благодарность ЦДИ ИФАВ РАН за предоставление гистологического оборудования для изготовления и анализа гистологических препаратов сердца.

Для цитирования: Глоба А.А., Семаков А.В., Пухов С.А., Афанасьева С.В., Аникина Л.В. Снижение кардиотоксичности даунорубицина путём конъюгации с природными сесквитерпеновыми лактонами. *Биомедицина*. 2024;20(3):37–46. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-20-3-37-46>

Поступила 10.04.2024

Принята после доработки 29.06.2024

Опубликована 10.09.2024

REDUCING THE CARDIOTOXICITY OF DAUNORUBICIN BY CONJUGATION WITH NATURAL SESQUITERPENE LACTONES

Anastasiya A. Globa*, Aleksey V. Semakov, Sergey A. Pukhov,
Svetlana V. Afanasyeva, Lada V. Anikina

*Institute of Physiologically Active Compounds, Federal Research Center of Problems of Chemical Physics
and Medicinal Chemistry of the Russian Academy of Sciences
142432, Russian Federation, Moscow Region, Chernogolovka, Severny Passage, 1*

We present the results of a histological study into the cardiotoxicity of conjugates of daunorubicin with dehydrocostus lactone and epoxyisoalantolactone in mature male mice of the C57BL/6 line. The effect of conjugates on the morphology of cardiomyocytes and the structure of the left ventricular myocardium in mice was studied.

Keywords: daunorubicin, cardiotoxicity, sesquiterpene lactones, conjugates

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Funding: the study was supported by the budget of the IPAC RAS State Target-2024 (topic No. FFSG-2024-0021). Conjugates of daunorubicin with sesquiterpene lactones were synthesized within the framework of the Russian Science Foundation project No. 19-73-00343.

Acknowledgments: the authors express their gratitude to the Center for Preclinical Tests of the Institute of Physiologically Active Compounds of the Russian Academy of Sciences for providing histological equipment for the preparation and analysis of histological preparations of the heart.

For citation: Globa A.A., Semakov A.V., Pukhov S.A., Afanasyeva S.V., Anikina L.V. Reducing the Cardio-toxicity of Daunorubicin by Conjugation with Natural Sesquiterpene Lactones. *Journal Biomed.* 2024;20(3): 37–46. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-20-3-37-46>

Submitted 10.04.2024

Revised 29.06.2024

Published 10.09.2024

Введение

Антрациклиновые антибиотики (АА) благодаря высокой эффективности и сегодня остаются востребованными в схемах лечения пациентов с солидными и гематологическими опухолями. Однако их применение сопровождается побочными эффектами, наиболее опасным из которых является кумулятивная дозозависимая кардиотоксичность [4, 7].

В настоящее время считают, что кардиотоксичность АА неразрывно связана с одним из основных механизмов их действия — взаимодействием с топоизомеразой II типа (в случае кардиомиоцитов — изоформой II β), которое приводит к образованию поперечных сшивок или к одно- и двухнитевым разрывам ДНК. Это вызывает нарушение синтеза различных белков, в т. ч. сократительного аппарата кардиомиоцитов, дегенеративные изменения и гибель клеток паренхимы и стромы. Следствием повреждения ядерной и митохондриальной ДНК также является избыточная продукция АФК и окислительный стресс, хотя ранее полагали, что основные пути образования АФК связаны с обменом электронов между хиноновой частью АА и молекулами-донорами электронов, например кислородом, и/или с формированием комплексов «АА – железо» и окислительно-восстановительными реакциями [3].

Для снижения побочных эффектов химиотерапии используют различные подходы,

один из которых — применение кардиопротекторов, например дексразоксана. Этот препарат имеет несколько механизмов действия [9]: взаимодействует с топоизомеразой II β и изменяет её конфигурацию, предотвращая связывание с АА и предупреждая повреждение ДНК [11]; связывает железо, предотвращая формирование комплекса с АА и, соответственно, снижает количество АФК [12]. И хотя доказано уменьшение окислительного стресса и снижение рисков развития сердечной недостаточности во время курса химиотерапии и в течение нескольких месяцев после лечения, дексразоксан не останавливает развитие антрациклин-индуцированной кардиомиопатии [9] и снижает эффективность АА [15].

В настоящее время актуальной проблемой является не только поиск новых химиотерапевтических средств, но и разработка подходов к снижению побочных эффектов известных противоопухолевых препаратов. Одним из таких подходов является модификация АА природными соединениями с различными видами биологической активности, в т. ч. антипролиферативной.

Объектами исследования являются конъюгаты даунорубицина (ОНОПБ, Омутнинск, Россия) с природными сесквитерпеновыми лактонами — эпоксиизоалантолактоном (DNR-L04) и дегидрокостуслактоном (DNR-SL62), синтезированные аза-реакцией Михаэля — присоединением атома азота даунозамина к лактону по активирован-

ной экзометиленовой связи (рис. 1) [14]. Эти конъюгаты были выбраны для оценки кардиотоксичности *in vivo* на основе ранее полученных данных [13]; *in vitro* они показали сравнимую с DNR цитотоксичность, но по-разному влияли на клеточный цикл. В то время как конъюгат DNR-SL62 сохранял сходный с даунорубицином эффект — арест клеток в G_2/M фазе, производное DNR-L04 не показало подобных свойств.

Цель данной работы заключалась в сравнении кардиотоксичности даунорубицина (DNR) и двух его конъюгатов с сесквитерпеновыми лактонами при помощи гистологического исследования.

Материалы и методы

Эксперимент, одобренный локальной Комиссией по биоэтике ИФАВ РАН, был выполнен на 56 мышах-самцах линии C57BL/6 массой 25–30 г и возрастом 3 мес. на начало исследования. Животные были разведены в институтском виварии и содержались в стандартных условиях с 12-часовым режимом «день/ночь» и неограниченным доступом к пище и воде. Число особей в одной клетке не превышало 7. Все манипуляции с животными выполнены в соответствии

с принципами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях [10].

Были сформированы 4 группы по 14 особей: группа 1 — контроль с физ. р-ром (интактные животные); группа 2 получала DNR (препарат сравнения); группы 3 и 4 получали препараты DNR-SL62 и DNR-L04 соответственно. Соединения вводили внутривентриально в течение 4 недель один раз в неделю до кумулятивной дозы: DNR — 5 мг/кг, конъюгаты — 20 мг/кг, а физ. р-р — в объёме, эквивалентном массе животного и не превышающем 0,5 мл. По 7 животных из каждой группы выводили из эксперимента через 1 неделю после последнего введения препарата (острая фаза лечения) и через 13 недель после последнего введения (восстановительный период).

Для гистологического исследования фрагмент левого желудочка фиксировали в 10%-ном нейтральном забуференном формалине («BioVitrum», Россия) и подвергали гистологической проводке на основе реагента IsoPrep («BioVitrum», Россия). На ротационном микротоме Leica RM2265 получали срезы толщиной 5 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином

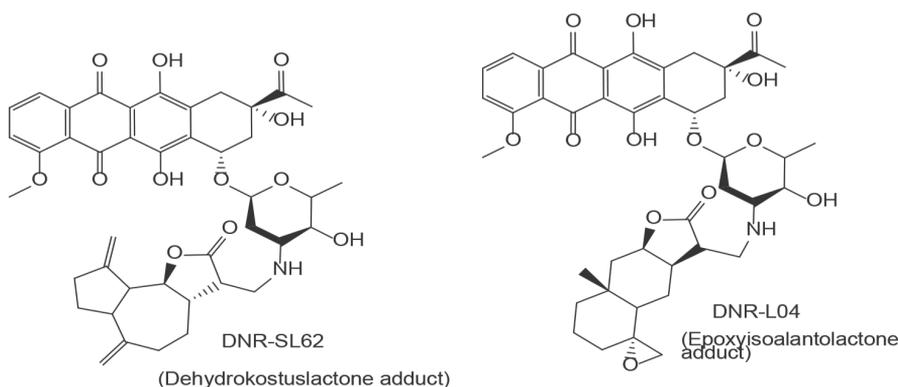


Рис. 1. Структурные формулы конъюгатов даунорубицина.
Fig. 1. Structural formulas of daunorubicin conjugates.

(«Bio Vitrum», Россия) по стандартному протоколу [5]. Гистологические препараты изучали и фотографировали на большом и малом увеличениях при помощи светового микроскопа Leica DM2500 (Германия), оснащённого системой видеорегистрации и компьютерным программным обеспечением «Leica Application Suite 3.8».

Для количественной оценки влияния конъюгатов на структуру миокарда левого желудочка проводили компьютерное морфометрическое исследование методом точечного счета в 10–15 случайных полях зрения (1 мм²) при помощи программы обработки графических изображений ImageJ 1.5. Считали удельные объёмы структурных компонентов паренхимы (кардиомиоцитов, ядер кардиомиоцитов, перинуклеарного пространства кардиомиоцитов) и стромы (соединительной ткани и кровеносных сосудов) миокарда [1]. На основе полученных данных рассчитывали паренхиматозно-стромальное отношение.

Для расчёта средних значений измеряли диаметры капилляров, кардиомиоцитов, их ядер и перинуклеарного пространства на продольных срезах на уровне эндотелиоцита капилляра и ядра кардиомиоцита. Измеряли толщину сосудистой стенки и радиус просвета артериол и венул. На основе измерений рассчитывали параметры, количественно характеризующие взаимоотношение паренхимы миокарда левого желудочка и сосудов микроциркуляторного русла, таких как трофический индекс, зона перикапиллярной диффузии (ЗПКД) и индекс Керногана для артериол и венул [1].

Статистическую обработку данных проводили в программе IBM SPSS Statistica 20.0 с использованием непараметрического критерия Манна — Уитни. Количественные данные выражали как медиану, 25-й и 75-й квартили (Me, Q₂₅ и Q₇₅ соответственно). Оцениваемые показатели считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При микроскопии препаратов интактных животных в острой фазе лечения и после восстановительного периода было подтверждено нормальное строение миокарда левого желудочка без признаков патологических изменений, таких как липоматоз, фиброз, воспаление и ремоделирование миокарда (рис. 2).

У животных группы 2 в острой фазе лечения не было замечено выраженных признаков развивающегося фиброза и липоматоза, однако визуально наблюдали увеличение клеточности стромы миокарда и изменение морфологии кардиомиоцитов. Были обнаружены вакуолизация цитоплазмы кардиомиоцитов, кардиомиоциты с признаками атрофии и гипертрофии, выраженное расширение перинуклеарного пространства, а также дезорганизация миофибрилл в отдельных саркомерах. Данные эффекты являются типичными для АА и связаны с их основным механизмом действия, они носят очаговый или мозаичный характер и подробно описаны в работах [2, 6], а их выраженность зависит от дозы препарата. Наряду с нарушением структуры сократительного аппарата особый интерес представляет расширение перинуклеарного пространства, которое в данном случае является перинуклеарным отёком, связанным с дисфункцией ионных каналов эндоплазматического ретикулума и митохондрий, и при избыточном накоплении жидкости способствует дезорганизации миофибрилл. По завершении 13 недель восстановительного периода морфология части кардиомиоцитов возвращается практически к исходному состоянию, однако в большей части клеток определяются дезорганизованные миофибриллы и дистрофические изменения (рис. 2).

В группах 3 и 4 морфология миокарда левого желудочка в острой фазе лечения имеет сходства с таковой для группы 2, но дистрофические изменения кардиомиоцитов, расширение перинуклеарного пространства

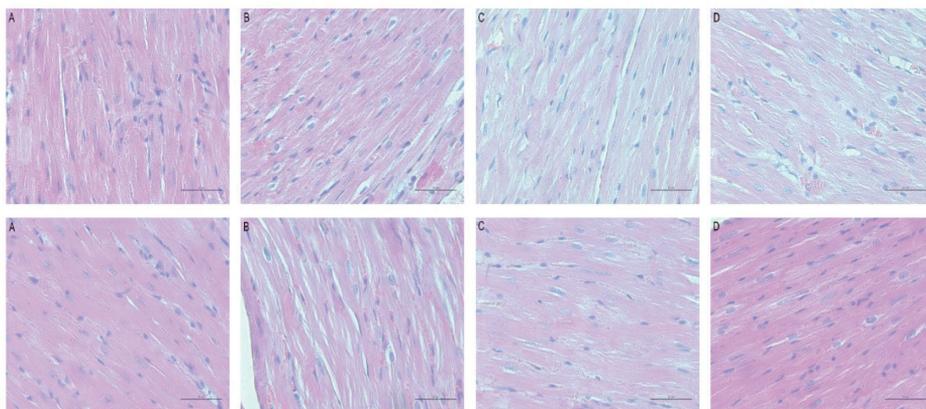


Рис. 2. Фотографии миокарда левого желудочка мышей-самцов линии C57BL/6; окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 400$. Обозначения: A — интактные животные, B — DNR, C — DNR-SL62, D — DNR-L04. Верхний ряд — острая фаза лечения, нижний ряд — восстановительный период.

Fig. 2. Photographs of the left ventricle myocardium of male C57BL/6 mice; hematoxylin and eosin staining, magn. $\times 400$. Indications: A — intact animals, B — DNR, C — DNR-SL62, D — DNR-L04. The top row is the acute phase of the treatment; the bottom row is the recovery period.

и дезорганизация миофибрилл выражены меньше. После восстановительного периода в группах 3 и 4 структура миофибрилл кардиомиоцитов частично восстанавливается и визуально становится сходной с таковой для интактных животных (рис. 2).

Эти наблюдения подтверждают наличие антрациклин-индуцированного повреждения сердца в опытных группах, причём из двух тестируемых соединений DNR-SL62 показывает большее сходство с DNR по влиянию на морфологию кардиомиоцитов и миокарда, чем DNR-L04. Такой эффект может быть связан с тем, что конъюгат с дегидрокостуслактоном в различных экспериментах *in vitro* имел самые близкие к даунорубицину показатели и, вероятно, в большей степени сохраняет основные механизмы цитотоксического и кардиотоксического действия исходного АА [14].

Поскольку описанные выше изменения характерны для антрациклин-индуцированного повреждения сердца и присутствуют во всех опытных группах, было проведено компьютерное морфометрическое исследование с целью определения количественной характеристики влияния тестируемых конъюгатов на структуру миокарда.

Результаты сравнения представлены в табл. 1–4.

Установлено, что в острой фазе лечения DNR заметно влияет на структуру миокарда левого желудочка. Из представленных в табл. 1 данных видно, что в основном изменяются такие параметры, как удельный объём кардиомиоцитов и соединительной ткани, а также перинуклеарное пространство, увеличение которого подтверждает его значимость при микроскопии. Установлено, что оба конъюгата влияют на структуру миокарда, но не так выражено, как DNR. Во всех опытных группах изменяется соотношение паренхимы и стромы, а паренхиматозно-стромальное отношение в сравнении с группой 1 уменьшается.

После восстановительного периода (табл. 2) было установлено, что в группе 2 практически не изменяются параметры, для которых наблюдали выраженные изменения в острой фазе, за исключением уменьшения удельного объёма ядер кардиомиоцитов. Это может свидетельствовать о протекании в организме животных восстановительных и/или компенсаторно-приспособительных процессов. В то же

Таблица 1. Удельные объёмы компонентов паренхимы и стромы миокарда левого желудочка мышей линии C57BL/6 в острой фазе лечения, Me (Q_{25} ; Q_{75}), мкм³/мкм³

Table 1. Specific component volumes of the parenchyma and stroma of the left ventricle myocardium in C57BL/6 mice in the acute phase of treatment, Me (Q_{25} ; Q_{75}), $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^3$

Показатели	Контроль (группа 1)	DNR (группа 2)	DNR-SL62 (группа 3)	DNR-L04 (группа 4)
Кардиомиоциты	79,30 (78,71; 81,22)	71,38 (66,83; 73,77)*	75,51 (71,97; 77,63)*	78,41 (76,87; 79,05)* #
Ядра кардиомиоцитов	3,83 (3,24; 4,12)	4,21 (3,49; 5,09)	4,52 (4,06; 6,23)	4,64 (4,43; 4,94)*
Перинуклеарное пространство кардиомиоцитов	0,06 (0,00; 0,17)	0,85 (0,67; 1,57)*	0,00 (0,00; 0,01) ^ф	0,00 (0,00; 0,02) ^ф
Соединительная ткань	5,79 (4,74; 6,4)	13,27 (11,34; 15,07)*	6,75 (5,95; 7,97) ^ф	6,02 (5,43; 6,68) ^ф
Кровеносные сосуды	10,76 (9,96; 11,3)	10,82 (8,77; 12,73)	13,56 (11,3; 14,84)*	11,21 (10,27; 12,28)
Паренхима	83,47 (82,55; 84,22)	77,85 (72,51; 79,27)*	79,99 (77,59; 81,97)*	83,07 (82,01; 83,46) ^ф
Строма	16,58 (14,95; 17,39)	22,75 (20,73; 27,49)*	20,01 (18,03; 22,41)*	16,93 (16,54; 18,04) ^ф
Паренхиматозно-стромальное отношение, мкм ⁶ /мкм ⁶	5,03 (4,75; 5,65)	3,45 (2,64; 3,82)*	4,02 (3,46; 4,57)*	4,91 (4,55; 5,05) ^ф

Примечание: удельные объёмы для удобства представления данных были умножены на 100. * — статистически достоверные отличия от контрольной группы, $p < 0,05$; # — статистически достоверные отличия от группы DNR, $p < 0,05$.

Note: for ease of data presentation, specific volumes were multiplied by 100. * — statistically significant differences from the control group, $p < 0.05$; # — statistically significant differences from the DNR group, $p < 0.05$.

Таблица 2. Удельные объёмы компонентов паренхимы и стромы миокарда левого желудочка мышей линии C57BL/6 после восстановительного периода, Me (Q_{25} ; Q_{75}), мкм³/мкм³

Table 2. Specific component volumes of the parenchyma and stroma of the left ventricle myocardium in C57BL/6 mice after the recovery period, Me (Q_{25} ; Q_{75}), $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^3$

Показатели	Контроль (группа 1)	DNR (группа 2)	DNR-SL62 (группа 3)	DNR-L04 (группа 4)
Кардиомиоциты	74,75 (74,45; 76,17)	68,35 (66,35; 69,33)*	70,57 (68,35; 73,79)*	71,86 (70,6; 73,8)* #
Ядра кардиомиоцитов	4,15 (3,49; 4,89)	2,63 (2,13; 3,16)*	3,26 (2,96; 3,48)*	3,91 (2,47; 4,29)
Перинуклеарное пространство кардиомиоцитов	0,1 (0,04; 0,12)	0,67 (0,46; 1,0)*	0,00 (0,00; 0,10) ^ф ◊	0,13 (0,03; 0,19) ^ф
Соединительная ткань	7,94 (6,78; 8,41)	13,41 (12,05; 14,42)*	12,42 (10,08; 14,03)*	12,94 (12,57; 13,11)*
Кровеносные сосуды	12,46 (10,95; 13,71)	14,3 (12,63; 16,82)*	13,72 (12,70; 15,12)	11,43 (9,37; 14,2)
Паренхима	79,21 (78,01; 80,58)	71,05 (68,94; 75,32)*	73,47 (71,32; 77,09)*	76,01 (73,18; 77,74)* #
Строма	20,79 (19,35; 21,91)	27,71 (24,68; 31,29)*	26,06 (22,77; 28,68)*	23,99 (22,26; 26,89)* #
Паренхиматозно-стромальное отношение, мкм ⁶ /мкм ⁶	3,81 (3,56; 4,16)	2,59 (2,2; 3,05)*	2,82 (2,49; 3,39)*	3,17 (2,72; 3,49)* #

Примечание: удельные объёмы для удобства представления данных были умножены на 100. * — статистически достоверные отличия от контрольной группы, $p < 0,05$; # — статистически достоверные отличия от группы DNR, $p < 0,05$; ◊ — статистически достоверные различия между конъюгатами, $p < 0,05$.

Note: for ease of data presentation, specific volumes were multiplied by 100. * — statistically significant differences from the control group, $p < 0.05$; # — statistically significant differences from the DNR group, $p < 0.05$; ◊ — statistically significant differences between conjugates, $p < 0.05$.

время в группах 3 и 4 уменьшение удельного объёма кардиомиоцитов и увеличение удельного объёма соединительной ткани было более выражено по сравнению с аналогичными параметрами для острой фазы лечения и для группы 2. Возможно, это связано с тем, что в конъюгатах фрагмент лактона связан с атомом азота даунозамина — одним из сайтов связывания Р-гликопротеина, ответственного за выведение ксенобиотиков из клеток и развитие резистентности опухолей к химиотерапии. Теоретически исследуемые соединения могут дольше находиться в клетках и воздействовать на них, особенно в кардиомиоцитах, с учётом низкой экспрессии в них Р-гликопротеина в сравнении с эпителиальными клетками [8]. В целом характеризующие структуру миокарда данные для мышей группы 4 ближе к таковым для интактных животных, а в случае группы 3 — к показателям группы мышей с DNR.

Поскольку установлено влияние соединений на кардиомиоциты и выявлено увеличение удельного объёма перинуклеарного пространства в группе 1, то был измерен

диаметр кардиомиоцитов, а также их ядер и перинуклеарного пространства.

В ходе исследования (табл. 3) обнаружено, что в острой фазе лечения диаметры кардиомиоцитов в опытных группах не отличаются от таковых у интактных животных. Однако обнаружено статистически достоверное расширение перинуклеарного пространства в группе 1, а также видно, что его наличие «компенсирует» атрофические изменения, характерные для антрациклиновой кардиомиопатии. Это подтверждено данными восстановительного периода — показано статистически достоверное уменьшение диаметра как перинуклеарного пространства, так и кардиомиоцитов. Уменьшение диаметра кардиомиоцитов установлено также в группе 3, что свидетельствует о схожем с исходным АА влиянии DNR-SL62 на морфологию кардиомиоцитов.

В связи с тем что АА воздействуют на микроциркуляторное русло, способствуя ремоделированию соединительной ткани и развитию ишемии миокарда (что ещё больше увеличивает риск развития хронической сердечной недостаточности), были рассчитаны

Таблица 3. Средний диаметр кардиомиоцитов миокарда левого желудочка мышей линии C57BL/6, Me (Q_{25} ; Q_{75}), мкм
Table 3. Average diameter of cardiomyocytes of the left ventricular myocardium in C57BL/6 mice, Me (Q_{25} ; Q_{75}), μm

Показатели	Контроль (группа 1)	DNR (группа 2)	DNR-SL62 (группа 3)	DNR-L04 (группа 4)
Острая фаза лечения				
Кардиомиоциты	8,28 (7,69; 9,09)	8,17 (8,06; 8,26)	8,0 (7,41; 8,48)	8,4 (8,8; 8,69)
Ядра кардиомиоцитов	4,92 (4,66; 5,28)	4,77 (4,74; 4,94)	4,67 (4,38; 4,8)	4,83 (4,63; 4,99)
Перинуклеарное пространство кардиомиоцитов	0,04 (0,00; 0,05)	0,61 (0,52; 0,73)*	0,13 (0,03; 0,24) [◇]	0,00 (0,00; 0,08) [#]
Восстановительный период				
Кардиомиоциты	8,55 (8,33; 8,93)	7,64 (7,48; 8,19)*	7,66 (7,48; 8,1)*	7,94 (7,76; 8,21)
Ядра кардиомиоцитов	5,17 (5,11; 5,41)	4,3 (4,24; 4,52)*	4,7 (4,44; 4,84)*	4,49 (4,46; 4,66)*
Перинуклеарное пространство кардиомиоцитов	0,06 (0,02; 0,11)	0,23 (0,19; 0,26)*	0,12 (0,05; 0,22) [#]	0,06 (0,02; 0,11) [#]

Примечание: * — статистически достоверные отличия от контрольной группы, $p < 0,05$; # — статистически достоверные отличия от группы DNR, $p < 0,05$; ◇ — статистически достоверные различия между конъюгатами, $p < 0,05$.

Note: * — statistically significant differences from the control group, $p < 0.05$; # — statistically significant differences from the DNR group, $p < 0.05$; ◇ — statistically significant differences between the conjugates, $p < 0.05$.

Таблица 4. Параметры, количественно характеризующие микроциркуляторное русло миокарда левого желудочка мышей линии C57BL/6, Me (Q_{25} ; Q_{75})

Table 4. Parameters quantitatively characterizing the microvasculature of the left ventricle myocardium in C57BL/6 mice, Me (Q_{25} ; Q_{75})

Показатели	Контроль (группа 1)	DNR (группа 2)	DNR-SL62 (группа 3)	DNR-L04 (группа 4)
Острая фаза лечения				
Капилляры, мкм	5,3 (5,2; 5,44)	5,13 (5,04; 5,15)*	5,15 (5,13; 5,22)* [◊]	5,25 (5,21; 5,28) [#]
Трофический индекс, мкм ⁹ /мкм ⁶	0,159 (0,129; 0,18)	0,072 (0,068; 0,089)*	0,066 (0,063; 0,081)* [◊]	0,095 (0,082; 0,161) [#]
ЗПКД, мкм/мкм ³	47,53 (40,5; 55,2)	99,61 (79,3; 111,94)*	107,21 (91,1; 111,32)* [◊]	73,63 (62,91; 87,53)* [#]
Индекс Керногана артериол, мкм/мкм	0,273 (0,248; 0,3)	0,36 (0,283; 0,385)	0,338 (0,263; 0,375)	0,32 (0,28; 0,33)
Индекс Керногана венул, мкм/мкм	0,177 (0,171; 0,19)	0,203 (0,179; 0,211)	0,194 (0,183; 0,2)	0,192 (0,172; 0,207)
Восстановительный период				
Капилляры, мкм	5,39 (5,32; 5,5)	5,06 (5,0; 5,09)*	5,18 (5,14; 5,22)* ^{#◊}	5,24 (5,21; 5,29)* [#]
Трофический индекс, мкм ⁹ /мкм ⁶	0,105 (0,103; 0,108)	0,09 (0,086; 0,097)*	0,098 (0,09; 0,101)* [◊]	0,107 (0,103; 0,115) [#]
ЗПКД, мкм/мкм ³	64,98 (63,38; 68,26)	79,25 (70,52; 86,76)*	73,08 (69,87; 84,58)* [◊]	62,48 (59,28; 64,62) [#]
Индекс Керногана артериол, мкм/мкм	0,296 (0,259; 0,324)	0,392 (0,38; 0,408)*	0,379 (0,35; 0,394)*	0,354 (0,332; 0,36)* [#]
Индекс Керногана венул, мкм/мкм	0,174 (0,166; 0,197)	0,188 (0,184; 0,196)	0,184 (0,181; 0,189)	0,183 (0,176; 0,189)

Примечание: * — статистически достоверные отличия от контрольной группы, $p < 0,05$; # — статистически достоверные отличия от группы DNR, $p < 0,05$; ◊ — статистически достоверные различия между конъюгатами, $p < 0,05$.

Note: * — statistically significant differences from the control group, $p < 0.05$; # — statistically significant differences from the DNR group, $p < 0.05$; ◊ — statistically significant differences between the conjugates, $p < 0.05$.

параметры, которые могут служить количественной характеристикой состояния сосудов микроциркуляторного русла.

Из представленных данных видно (табл. 4), что средний диаметр капилляров уменьшается относительно контроля во всех опытных группах как в острой фазе лечения, так и после восстановительного периода. В сочетании с уменьшением трофического индекса и увеличением ЗПКД этот факт свидетельствует об уменьшении количества (плотности) капилляров и снижении трофики миокарда. Установлено, что в большей степени сам DNR, а в меньшей — его конъюгаты влияют на артериолы. Об этом свидетельствует увеличение индекса Керногана для артериол, который после восстанови-

тельного периода становится статистически значимым показателем.

Закключение

Конъюгат даунорубицина с эпоксиизоалантолактоном (DNR-L04) показал меньшую кардиотоксичность, чем даунорубин, что в сочетании с его высокой цитотоксичностью *in vitro* позволяет рассматривать его в качестве соединения-лидера для разработки новых противоопухолевых средств на основе даунорубицина. Конъюгат даунорубицина с дегидрокостуслактоном (DNR-SL62) по кардиотоксичности приближается к даунорубину, что было установлено по результатам микроскопического и морфометрического исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Автандилов Г.Г. *Медицинская морфометрия. Руководство*. М.: Медицина, 1990:384. [Avtandilov G.G. *Medicinskaya morfometriya. Rukovodstvo [Medical morphometry. Guide]*. Moscow: Medicina Publ., 1990:384. (In Russian)].
2. Арчакова Л.И., Новаковская С.А. Клеточные механизмы антрациклиновой кардиомиопатии при действии антибиотика доксорубина. *Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук*. 2017;(1):83–89. [Archakova L.I., Novakovskaya S.A. Kletochnye mexanizmy antraciklinovoy kardiomiopatii pri dejstvii antibiotika doksorubina [Cell mechanisms of anthracycline cardiomyopathy under antibiotic doxorubicin treatment]. *Izvestiya Natsional'noy akademii nauk Belarusi. Seriya meditsinskikh nauk [Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical series]*. 2017;(1):83–89. (In Russian)].
3. Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Никитин И.Г., Васюк Ю.А. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики. *Российский кардиологический журнал*. 2017;3:145–154. [Gendlin G.E., Emelina E.I., Nikitin I.G., Vasyuk Yu.A. Sovremennyy vzglyad na kardiotoxichnost' khimioterapii onkologicheskikh zabolevaniy, vlyuchayushchey antratsiklinovye antibiotiki [Modern view on cardiotoxicity of chemotherapeutics in oncology including anthracyclines]. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*. 2017;(3):145–154. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-3-145-154
4. Матяш М.Г., Кравчук Т.Л., Высоцкая В.В. Индуцированная антрациклинами кардиотоксичность: механизмы развития и клинические проявления. *Сибирский онкологический журнал*. 2008;6(30):66–75. [Matyas M.G., Kravchuk T.L., Vysotskaya V.V. Inducirovannaya antraciklinami kardiotoxichnost': mexanizmy razvitiya i klinicheskie proyavleniya [Anthracycline-induced cardiotoxicity: Mechanisms of development and clinical manifestations]. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal [Siberian journal of oncology]*. 2008;6(30):66–75. (In Russian)].
5. Мужикян А.А., Макарова М.Н., Гушчин Я.А. Особенности гистологической обработки органов и тканей лабораторных животных. *Международный вестник ветеринарии*. 2014;(2):103–109. [Muzhikyan A.A., Makarova M.N., Gushchin Ya.A. Osobennosti gistologicheskoy obrabotki organov i tkanej laboratornykh zhivotnykh [Features of histological processing of organs and tissues of laboratory animals]. *Mezhdunarodnyy vestnik veterinarii [International Bulletin of Veterinary Medicine]*. 2014;(2):103-109. (In Russian)].
6. Непомнящих Л.М. *Морфогенез важнейших общепатологических процессов в сердце*. Новосибирск: Наука, 1991:352. [Nepomnyashchikh L.M. *Morfogenez vazhneyshikh obshchepatologicheskikh protsessov v serdtse [Morphogenesis of the most important general pathological processes in the heart]*. Novosibirsk: Nauka Publ., 1991:352. (In Russian)].
7. Bovelli D., Plataniotis G., Roila F.; ESMO Guidelines Working Group. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol.* 2010;21(Suppl. 5):277–282. DOI: 10.1093/annonc/mdq200
8. Couture L., Nash J.A., Turgeon J. The ATP-binding cassette transporters and their implication in drug disposition: A special look at the heart. *Pharmacol. Rev.* 2006;58(2):244–258. DOI: 10.1124/pr.58.2.7
9. de Baat E.C., Mulder R.L., Armenian S., Feijen E.A., Grotenhuis H., Hudson M.M. Mavinkurve-Groot-huis A.M.C., Kremer L.C.M., van Dalen E.C. Dextrazoxane for preventing or reducing cardiotoxicity in adults and children with cancer receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2022;9(9):CD014638. DOI: 10.1002/14651858.CD014638.pub2
10. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. *European Treaty Series*. 1986:123.
11. Hasinoff B.B., Patel D., Wu X. The role of topoisomerase IIβ in the mechanisms of action of the doxorubicin cardioprotective agent dextrazoxane. *Cardiovasc. Toxicol.* 2020;20(3):312–320. DOI: 10.1007/s12012-019-09554-5
12. Kourek C., Touloupaki M., Rempakos A., Loritis K., Tsoungos E., Paraskevaidis I., Briasoulis A. Cardioprotective strategies from cardiotoxicity in cancer patients: A comprehensive review. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2022;9(8):259. DOI: 10.3390/jcdd9080259
13. Pukhov S.A., Semakov A.V., Globa A.A., Anikina L.V., Afanasyeva S.V., Yandulova E.Y., Aleksandrova Y.R., Neganova M.E., Klochkov S.G. New conjugates of daunorubicin with sesquiterpene lactones and their biological activity. *Chemistry Select.* 2021;32(6):8446–8451. DOI: 10.1002/slct.202102244
14. Semakov A.V., Anikina L.V., Pukhov S.A., Afanasyeva S.V., Klochkov S.G. Conjugates of alan-tolactone with anthracycline antibiotics. *Chem. Nat. Compd.* 2016;52(4):695–696. DOI: 10.1007/s10600-016-1744-y
15. Swain S.M., Whaley F.S., Gerber M.C., Weisberg S., York M., Spicer D., Jones S.E., Wadler S., Desai A., Vogel C., Speyer J., Mittelman A., Reddy S., Pendergrass K., Velez-Garcia E., Ewer M.S., Bianchini J.R., Gams R.A. Cardioprotection with dextrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1997;15(4):1318–1332. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.4.1318

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Глоба Анастасия Алексеевна*, Институт физиологически активных веществ, ФГБУН «Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии» РАН;
e-mail: globa271194@mail.ru

Anastasiya A. Globa*, Institute of Physiologically Active Compounds, Federal Research Center of Problems of Chemical Physics and Medicinal Chemistry of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: globa271194@mail.ru

Семаков Алексей Владимирович, Институт физиологически активных веществ, ФГБУН «Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии» РАН;
e-mail: l_vok@list.ru

Aleksey V. Semakov, Institute of Physiologically Active Compounds, Federal Research Center of Problems of Chemical Physics and Medicinal Chemistry of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: l_vok@list.ru

Пухов Сергей Александрович, к.х.н., Институт физиологически активных веществ, ФГБУН «Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии» РАН;
e-mail: pukhov.sergey@gmail.com

Sergey A. Pukhov, Cand. Sci. (Chem.), Institute of Physiologically Active Compounds, Federal Research Center of Problems of Chemical Physics and Medicinal Chemistry of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: pukhov.sergey@gmail.com

Афанасьева Светлана Васильевна, к.х.н., Институт физиологически активных веществ, ФГБУН «Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии» РАН;
e-mail: svafa@ipac.ac.ru

Svetlana V. Afanasyeva, Cand. Sci. (Chem.), Institute of Physiologically Active Compounds, Federal Research Center of Problems of Chemical Physics and Medicinal Chemistry of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: svafa@ipac.ac.ru

Аникина Лада Владимировна, к.б.н., Институт физиологически активных веществ, ФГБУН «Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии» РАН;
e-mail: anikina1970@gmail.com

Lada V. Anikina, Cand. Sci. (Biol.), Institute of Physiologically Active Compounds, Federal Research Center of Problems of Chemical Physics and Medicinal Chemistry of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: anikina1970@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author