



МРНТИ 34.41.02

<https://doi.org/10.32523/2616-7034-2026-154-1-177-192>

Научная статья

## Гистоморфометрические показатели миокарда крыс при доксорубицин-индуцированной кардиомиопатии

Е.В. Фёдорова\*<sup>1</sup>, С.В. Маньковская<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup>Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

E-mail: \*<sup>1</sup>katerina.minsk@mail.ru, <sup>2</sup>mankovskaya\_svet@mail.ru

**Аннотация.** Установлены морфологические изменения структурных компонентов миокарда в экспериментальной модели кардиомиопатии, индуцированной доксорубицином. Наиболее информативными маркерами прогрессирования заболевания оказались:  $\alpha$ -актинин-2 (ACTN2;  $\lambda = 0,0051$ ,  $p = 0,005$ ), сердечный тропонин Т (TNNT2;  $\lambda = 0,0085$ ,  $p = 0,008$ ), сукцинатдегидрогеназа (СДГ;  $\lambda = 0,0097$ ,  $p = 0,010$ ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ;  $\lambda = 0,0135$ ,  $p = 0,014$ ) и показатель паренхиматозно-стромального отношения (ПСО;  $\lambda = 0,0137$ ,  $p = 0,014$ ). Полученные данные могут быть дополнительными критериями для выявления ранней стадии токсического повреждения миокарда, а также для оценки эффективности новых кардиопротекторных средств.

**Ключевые слова:** доксорубицин-индуцированная кардиомиопатия, ультраструктура,  $\alpha$ -актинин-2, сердечный тропонин Т, сукцинатдегидрогеназа, лактатдегидрогеназа, паренхиматозно-стромальное отношение

### Введение

Антибиотики из группы антрациклинов являются одними из самых распространенных лекарственных средств, используемых в онкологии [1]. Тем не менее, кардиотоксичность данной группы препаратов, входящих в схемы полихимиотерапии, обуславливает развитие сердечно-сосудистых заболеваний как в раннем, так и в позднем реабилитационном периоде [2]. Наиболее значимым проявлением такой токсичности считается антрациклиновая кардиомиопатия (КМП), приводящая к дисфункции и ремоделированию сердечной мышцы, с возможной манифестацией спустя годы после успешного завершения противоопухолевой терапии [3]. Частота развития повреждений сердца при лечении антрациклиновыми антибиотиками составляет 5–48 %. При этом

Поступила: 20.03.2026. Одобрена: 30.03.2026. Доступна онлайн: 31.03.2026.

\*Автор-корреспондент

смертность от сердечных причин достигает 7 %, а в случае развития застойной сердечной недостаточности – 27–60 % [2,4].

В основе патогенетических механизмов антрациклиновой КМП лежит активация перекисного окисления липидов, нарушение адренергической иннервации и синтеза сократительных белков, развитие иммуновоспалительной реакции и стимуляция процессов клеточной гибели в миокарде [5–8]. Несмотря на многообразие изученных нарушений, морфологическим субстратом сердечной дисфункции считаются характерные изменения в структуре миокарда. К ним относятся вакуолизация цитоплазмы кардиомиоцитов (КМЦ), отек саркоплазматического ретикулума и митохондрий, потеря миофибрилл, атрофия и лизис мышечных волокон, а также развитие интерстициального фиброза [9,10]. Вышеописанные гистопатологические трансформации приводят к необратимому снижению фракции выброса левого желудочка на 10 % от исходного значения у 26 % пациентов и развитию симптоматической сердечной недостаточности у 7 % пациентов, получивших кумулятивную дозу 550 мг/м<sup>2</sup> доксорубицина (ДОКС) [11].

В настоящее время для диагностики антрациклиновой КМП широко используются эхокардиографические методы, позволяющие оценить функциональное состояние сердца [12]. Однако эти методы не всегда способны выявить начальные, доклинические стадии повреждения миокарда, когда структурные изменения уже начались, но еще не привели к значимому снижению фракции выброса левого желудочка [13]. В этой связи методы морфологического и морфометрического анализа приобретают ключевое значение, позволяя проводить точную количественную оценку структурных перестроек миокарда на тканевом, клеточном и субклеточном уровнях [14–16].

Несмотря на наличие данных о морфологических нарушениях при антрациклиновой КМП, многие аспекты взаимосвязи между отдельными гистоморфометрическими параметрами и их степенью выраженности остаются недостаточно раскрытыми. Особого внимания заслуживает определение их диагностической ценности [17–19].

Цель настоящего исследования – выявление взаимосвязей гистоморфометрических показателей миокарда крыс в модели ДОКС-индуцированной КМП и определение клеточных маркеров прогрессирования заболевания.

## **Материалы и методы исследования**

Экспериментальные исследования выполнены на 80 лабораторных крысах-самцах Вистар массой 150–180 г с соблюдением правовых и этических норм обращения с животными в соответствии с национальными и международными стандартами качества планирования и проведения исследований на животных [20]. Модель экспериментальной КМП формировали путем дробного внутрибрюшинного введения доксорубицина гидрохлорида (РБ) в кумулятивной дозе 15 мг/кг, разделенной на 6 инъекций (по 2,5 мг/кг) в течение 14 дней [21]. Экспериментальные животные были разделены на группы. Первая (n=20, контрольная) – введение апирогенного физиологического раствора (АФР). Вторая (n=30, ДОКС-КМП-30 сут.) – введение ДОКС с последующим выведением животных из эксперимента на 30-е сутки после последней инъекции препарата. Третья (n=30, ДОКС-КМП-60 сут.) – введение ДОКС с последующим выведением животных из эксперимента на 60-е сутки после последней инъекции препарата.

Объектом исследования являлся миокард левого желудочка подопытных животных. Микропрепараты готовили с помощью криостата Microm HM 525 (Германия) и

обрабатывали общепринятыми гистохимическими методами на выявление активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ, КФ 1.3.99.1) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ, КФ 1.1.1.27) [22]. Количественную оценку активности ферментов СДГ и ЛДГ проводили с использованием программы ImageJ (1.49k, США).

Для гистологического анализа образцы ткани фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина в течение 48 ч, промывали в проточной воде, а далее обрабатывали материал и заливали его в парафин по стандартной методике [23]. После окрашивания гистологических срезов гематоксилином и эозином и по Массону проведена количественная оценка площадей паренхимы и стромы миокарда, диаметров и площадей поперечного сечения КМЦ и их ядер, диаметра капилляров и артериол, толщины сосудистой стенки артериол при увеличении микроскопа  $\times 400$  с применением программы ImageJ (1.49k, США). На основании полученных измерений выполнен расчет показателей паренхиматозно-стромального отношения (ПСО) и ядерно-цитоплазматического отношения (ЯЦО), склеротического индекса (СИ), трофического индекса (ТИ), индекса Керногана (ИнК) по следующим формулам:

$$\text{ПСО} = S_{\text{п}}/S_{\text{с}}, \quad (1)$$

где  $S_{\text{п}}$  – площадь паренхимы миокарда,  $S_{\text{с}}$  – площадь стромы миокарда;

$$\text{ЯЦО} = S_{\text{я}}/S_{\text{ц}}, \quad (2)$$

где  $S_{\text{я}}$  – площадь ядра КМЦ,  $S_{\text{ц}}$  – площадь цитоплазмы КМЦ;

$$\text{СИ} = (S_{\text{с}}/S_{\text{п}}) \times 100 \%, \quad (3)$$

где  $S_{\text{с}}$  – площадь стромы миокарда,  $S_{\text{п}}$  – площадь паренхимы миокарда;

$$\text{ТИ} = S_{\text{к}}/S_{\text{п}}, \quad (4)$$

где  $S_{\text{к}}$  – площадь капилляров,  $S_{\text{п}}$  – площадь паренхимы миокарда;

$$\text{ИнК} = T_{\text{а}}/R_{\text{а}}, \quad (5)$$

где  $T_{\text{а}}$  – толщина сосудистой стенки артериол,  $R_{\text{а}}$  – радиус просвета артериол.

Иммуногистохимическое (ИГХ) окрашивание проводили с применением поликлональных кроличьих антител к  $\alpha$ -актину-2 ACTN2 (FNab00121, «FineTest», КНР, в рабочем разведении 1:200), сердечному тропонину Т TNNT2 (E-AB-70232, «Elabscience», КНР, в рабочем разведении 1:200) и моноклональных мышечных антител к  $\alpha$ -гладкомышечному актину  $\alpha$ -SMA (Z2066ML, «Zeta Corporation», США, в рабочем разведении 1:200). Все этапы ИГХ исследования выполнены согласно предложенному протоколу фирмы-производителя. Для детекции использовалась система 2-step plus Poly-HRP Anti Rabbit IgG Detection System (E-IR-R217, «Elabscience», КНР). В роли хромогена выступал 1 % раствор 3,3-диаминобензидина тетрагидрохлорида. Микропрепараты были оцифрованы с применением гистологического сканера MoticEasyScan One (КНР) на

увеличении  $\times 20,0$ . Количественная оценка результатов ИГХ исследования проводилась с помощью программного обеспечения анализа изображений Aperio ImageScope [v12.4.6.5003] путем выделения 10 случайных непересекающихся полей зрения при увеличении  $\times 200$ . Показатели анализировали по стандартному алгоритму подсчёта позитивных пикселей «PositivePixelCount v9» [24]. Оценивали следующие показатели экспрессии:

1. Позитивность – отношение числа позитивных пикселей к общему числу позитивных и негативных пикселей  $\times 100\%$ ;
2. Nsr – доля пикселей с высокой интенсивностью в иммунопозитивных участках;
3. Коэффициент интенсивности – отношение суммы произведений числа позитивных пикселей на балльный эквивалент, соответствующий их интенсивности (ИГХ реакция отсутствовала – 0 баллов, слабая – 1 балл, умеренная – 2 балла, выраженная – 3 балла), к общему числу позитивных пикселей);
4. Isr – доля суммарного уровня интенсивности высоко позитивных пикселей.

В работе также использован электронно-микроскопический метод исследования [25]. Срезы готовили на ультратоме LKB-8800 (Швеция) и просматривали в электронном микроскопе JEM-100 CX (Jeol, Япония). Морфометрический анализ электронограмм осуществлялся с использованием программы обработки данных «ImageJ» (1.49k, США). Оценивали количество митохондриальных профилей на срезах, среднюю площадь одной митохондрии на срезе ( $\text{мкм}^2$ ), соотношения общих площадей сечений митохондрий и миофибрилл на срезе к общей площади КМЦ, которые определяют объемную долю митохондрий и миофибрилл в объеме КМЦ (%), количество межмитохондриальных контактов (ММК) на 100 митохондрий, площадь поперечного сечения капилляров миокарда ( $\text{мкм}^2$ ). Выполнен расчет показателя энергетической обеспеченности КМЦ, равный отношению объемной доли митохондрий к объемной доле миофибрилл.

Полученные морфометрические данные обрабатывали с помощью методов вариационной статистики (пакет прикладных программ «STATISTICA 12.0», StatSoft, США). Проверку распределения количественных признаков на соответствие модели нормального распределения осуществляли с применением W-критерия Шапиро-Уилка. Учитывая отсутствие в большинстве исследуемых выборок нормального распределения, взаимосвязь между показателями оценивали при помощи непараметрического двустороннего коэффициента корреляции Спирмена (rs). С помощью дискриминантного анализа определяли информационную (диагностическую) ценность исследуемых морфометрических показателей. Показателем информативности признаков является частная Лямбда ( $\lambda$ ) [19]. Различия считали достоверными при уровне значимости  $p \leq 0,05$ .

## Результаты

На тканевом уровне при развитии ДОКС-индуцированной КМП к 30-м суткам наблюдения выявлены корреляционные взаимосвязи между параметрами паренхимы и стромы миокарда. Обнаружены положительные связи показателя ПСО с объемной долей миофибрилл и позитивностью экспрессии ACTN2 в КМЦ, а также отрицательные связи СИ с аналогичными показателями. Зафиксированы обратные корреляции между интенсивностью экспрессии  $\alpha$ -SMA в строме миокарда и интенсивностью экспрессии ACTN2, Nsr ACTN2 и Isr ACTN2 в КМЦ. Со стороны микроциркуляторного русла отмечены обратные корреляции между площадью КМЦ и площадью сечения капилляров, а также

между позитивностью экспрессии ACTN2 и ИнК. Выявлена положительная связь между позитивностью экспрессии ACTN2 и диаметром просвета артериол.

На клеточном уровне установлены корреляционные взаимосвязи, отражающие компенсаторную и метаболическую перестройку КМЦ. Площадь КМЦ прямо коррелирует с площадью ядра КМЦ и СДГ, а площадь ядра, в свою очередь, связана с ЯЦО. Диаметр КМЦ имеет сильную положительную связь с количеством ММК, а также прямые зависимости с активностью СДГ и ЛДГ. При этом выявлена отрицательная корреляционная зависимость между ЯЦО и активностью ЛДГ. Зафиксирована положительная связь между позитивностью экспрессии ACTN2 и показателем ММК.

На субклеточном уровне выявлены корреляции, характеризующие состояние сократительного и энергетического аппаратов КМЦ. Объемная доля миофибрилл обратно коррелирует с отношением объемных долей миофибрилл и митохондрий и количеством профилей митохондрий на срезе, но положительно – с интенсивностью экспрессии TNNT2. Объемная доля митохондрий, напротив, положительно связана с отношением миофибрилл/митохондрий и отрицательно – с числом ММК. Количество профилей митохондрий прямо коррелирует с активностью ЛДГ. Одновременно зафиксированы положительные взаимосвязи между активностью СДГ и экспрессией ACTN2 (Nsr/Isr) и TNNT2 (Nsr/Isr) (Таблица 1).

**Таблица 1**

**Корреляционные взаимосвязи между морфометрическими показателями миокарда крыс с ДОКС-индуцированной КМП на 30-е сутки наблюдения**

Показатель первого порядка	Показатель второго порядка	Коэффициент корреляции	Критерий значимости
<i>Тканевой уровень</i>			
ПСО	Объемная доля миофибрилл	0,38	p = 0,039*
	Позитивность экспрессии ACTN2	0,34	p = 0,046*
СИ	Объемная доля миофибрилл	-0,38	p = 0,039*
	Позитивность экспрессии ACTN2	-0,34	p = 0,046*
Интенсивность экспрессии $\alpha$ -SMA	Интенсивность экспрессии ACTN2	-0,48	p = 0,022*
	Nsr ACTN2	-0,47	p = 0,029*
	Isr ACTN2	-0,47	p = 0,029*
Площадь КМЦ	Площадь сечения капилляров	-0,50	p = 0,005*
Позитивность экспрессии ACTN2	Диаметр просвета артериол	0,43	p = 0,018*
	ИнК	-0,38	p = 0,041*
<i>Клеточный уровень</i>			
Площадь КМЦ	Площадь ядра КМЦ	0,39	p = 0,001*
	СДГ	0,34	p = 0,007*
Диаметр КМЦ	ММК	0,79	p = 0,007*
	СДГ	0,26	p = 0,041*
	ЛДГ	0,25	p = 0,049*

Площадь ядра КМЦ	ЯЦО	0,62	p = 0,001*
ЯЦО	ЛДГ	-0,38	p = 0,003*
Позитивность экспрессии ACTN2	ММК	0,71	p = 0,021*
<i>Субклеточный уровень</i>			
Объемная доля миофибрилл	Отношение объемных долей миофибрилл/ митохондрий	-0,58	p = 0,001*
	Количество профилей митохондрий на срезе	-0,36	p = 0,049*
	Интенсивность экспрессии TNNT2	0,37	p = 0,047*
Объемная доля митохондрий	Отношение объемных долей миофибрилл/ митохондрий	0,72	p = 0,001*
	ММК	-0,73	p = 0,017*
Количество профилей митохондрий на срезе	ЛДГ	0,49	p = 0,006*
СДГ	Nsr ACTN2	0,35	p = 0,037*
	Isr ACTN2	0,36	p = 0,032*
	Nsr TNNT2	0,38	p = 0,020*
	Isr TNNT2	0,38	p = 0,020*

Примечание: достоверность отличий: \* – от показателей второго порядка

На 60-е сутки развития ДОКС-индуцированной КМП на тканевом уровне обнаружены корреляционные взаимосвязи, свидетельствующие о прогрессировании фиброзного ремоделирования и углублении метаболической перестройки миокарда. Выявлена отрицательная связь между площадью паренхимы и площадью стромы миокарда. Установлены положительные корреляции показателя ПСО с ТИ и активностью ЛДГ, а также отрицательная связь ПСО с активностью СДГ. Для СИ зафиксированы обратные зависимости: отрицательные – с ТИ и ЛДГ, но положительная – с СДГ. Выявлены обратные взаимосвязи между позитивностью экспрессии  $\alpha$ -SMA в строме миокарда и экспрессией сократительных белков ACTN2 и TNNT2 в КМЦ. При этом интенсивность экспрессии  $\alpha$ -SMA положительно коррелирует с активностью ЛДГ. Обнаружена прямая корреляция между площадью сечения капилляров и активностью СДГ.

На клеточном уровне установлены корреляционные взаимосвязи, отражающие нарушение нуклео-цитоплазматического гомеостаза и дезадаптивную перестройку КМЦ. Площадь КМЦ положительно коррелирует с площадью ядра, но отрицательно – с ЯЦО и активностью ЛДГ. Диаметр КМЦ имеет сильную положительную связь с количеством ММК и отрицательную – с ЯЦО. Площадь ядра КМЦ прямо коррелирует с ЯЦО и объемной долей митохондрий, в то время как диаметр ядра отрицательно связан с активностью ЛДГ. Отмечена положительная связь между ЯЦО и позитивностью экспрессии TNNT2, а также отрицательная корреляция между позитивностью экспрессии ACTN2 и количеством ММК.

На субклеточном уровне выявлены корреляции, характеризующие дезинтеграцию сократительного и энергетического аппаратов КМЦ. Объемная доля миофибрилл обратно коррелирует с отношением объемных долей миофибрилл/митохондрий,

но положительно – с количеством ММК. Объемная доля митохондрий, напротив, прямо связана с отношением миофибрилл/митохондрии, средней площадью одной митохондрии и количеством митохондриальных профилей. Зафиксирована положительная корреляция между активностью СДГ и ЛДГ, а также отрицательная связь позитивности экспрессии АСТН2 с активностью СДГ при одновременных положительных корреляциях с параметрами экспрессии TNNT2 (Таблица 2).

С помощью дискриминантного анализа определена информационная (диагностическая) ценность исследуемых морфометрических показателей. Наиболее информативными оказались: экспрессия АСТН2 ( $\lambda = 0,0051$ , при  $p = 0,005$ ), далее по нисходящей экспрессия TNNT2 ( $\lambda = 0,0085$ , при  $p = 0,008$ ), активность СДГ ( $\lambda = 0,0097$ , при  $p = 0,010$ ), активность ЛДГ ( $\lambda = 0,0135$ , при  $p = 0,014$ ) и ПСО ( $\lambda = 0,0137$ , при  $p = 0,014$ ).

**Таблица 2**  
**Корреляционные взаимосвязи между морфометрическими показателями миокарда крыс с ДОКС-индуцированной КМП на 60-е сутки наблюдения**

Показатель первого порядка	Показатель второго порядка	Коэффициент корреляции	Критерий значимости
<i>Тканевой уровень</i>			
Площадь паренхимы	Площадь стромы	-0,99	$p = 0,001^*$
ПСО	ТИ	0,30	$p = 0,035^*$
	СДГ	-0,32	$p = 0,022^*$
	ЛДГ	0,39	$p = 0,006^*$
СИ	ТИ	-0,30	$p = 0,035^*$
	СДГ	0,32	$p = 0,022^*$
	ЛДГ	-0,39	$p = 0,006^*$
Позитивность экспрессии $\alpha$ -SMA	Позитивность экспрессии АСТН2	-0,37	$p = 0,032^*$
	Интенсивность экспрессии АСТН2	-0,35	$p = 0,047^*$
	Интенсивность экспрессии TNNT2	-0,45	$p = 0,009^*$
Интенсивность экспрессии $\alpha$ -SMA	ЛДГ	0,41	$p = 0,017^*$
Площадь сечения капилляров	СДГ	0,49	$p = 0,006^*$
<i>Клеточный уровень</i>			
Площадь КМЦ	Площадь ядра КМЦ	0,40	$p = 0,001^*$
	ЯЦО	-0,27	$p = 0,001^*$
	ЛДГ	-0,22	$p = 0,049^*$
Диаметр КМЦ	ЯЦО	-0,13	$p = 0,004^*$
	ММК	0,68	$p = 0,029^*$
Площадь ядра КМЦ	ЯЦО	0,73	$p = 0,001^*$
	Объемная доля митохондрий	0,40	$p = 0,028^*$

Диаметр ядра КМЦ	ЛДГ	-0,22	p = 0,047*
ЯЦО	Позитивность экспрессии TNNT2	0,34	p = 0,038*
Позитивность экспрессии ACTN2	ММК	-0,87	p = 0,001*
<i>Субклеточный уровень</i>			
Объемная доля миофибрилл	Отношение объемных долей миофибрилл/ митохондрий	-0,76	p = 0,001*
	ММК	0,72	p = 0,019*
Объемная доля митохондрий	Отношение объемных долей миофибрилл/ митохондрий	0,70	p = 0,001*
	Средняя площадь одной митохондрии на срезе	0,38	p = 0,039*
	Количество профилей митохондрий на срезе	0,52	p = 0,004*
СДГ	ЛДГ	0,44	p = 0,001*
Позитивность экспрессии ACTN2	СДГ	-0,71	p = 0,001*
	Интенсивность экспрессии TNNT2	0,54	p = 0,001*
	Nsr TNNT2	0,51	p = 0,002*
	Isr TNNT2	0,51	p = 0,002*

Примечание: достоверность отличий: \* – от показателей второго порядка

## Обсуждение

Корреляционный анализ показателей структурных компонентов миокарда в динамике развития ДОКС-индуцированной КМП позволил выявить основные закономерности морфогенеза токсической КМП. Выявленные взаимосвязи, охватывающие перестройку миокарда на тканевом, клеточном и субклеточном уровнях, согласуются с современными представлениями о механизмах токсического ремоделирования сердца, где ключевыми звеньями выступают митохондриальная дисфункция, метаболическая трансформация КМЦ и миокардиальный фиброз [5-7].

К 30-м суткам развития моделированной КМП в миокарде крыс на тканевом уровне доминирующую роль приобретают фибротические изменения стромы, сопряженные с угнетением сократительной функции КМЦ. Маркером развивающегося фиброза служат обратные корреляции между экспрессией  $\alpha$ -SMA в строме и параметрами экспрессии ACTN2 в КМЦ, отражающие активацию миофибробластов по мере утраты КМЦ своего функционального потенциала. Согласно литературным данным, оксидативный стресс, индуцированный ДОКС, запускает сигнальные пути (TGF- $\beta$ 1/R-Smad), стимулирующие дифференцировку фибробластов в миофибробласты [26]. Отрицательная корреляция между площадью КМЦ и площадью сечения капилляров указывает на развитие относительной ишемии, обусловленной отставанием ангиогенеза от роста мышечных волокон [27]. Данный дисбаланс подтверждается обратной корреляцией между экспрессией ACTN2 и ИнК, свидетельствующей об ухудшении микроциркуляции на фоне снижения сократительного потенциала КМЦ. Положительная связь между

позитивностью экспрессии ACTN2 и диаметром просвета артериол, вероятно, представляет собой компенсаторную реакцию, направленную на поддержание кровоснабжения в условиях повреждения паренхимы. Тем не менее, сохраняющийся дисбаланс в системе «паренхима – микроциркуляторное русло» остается значимым фактором патогенеза ДОКС-индуцированной КМП.

Зарегистрированные на клеточном уровне положительные корреляционные зависимости между площадью КМЦ и площадью их ядер, а также между площадью ядра КМЦ и ЯЦО указывают на развитие компенсаторной гипертрофии, направленной на поддержание сократительной функции КМЦ в условиях возросшей функциональной нагрузки, вызванной кардиотоксическим действием ДОКС. Прямая корреляция диаметра КМЦ с количеством ММК отражает адаптивную перестройку энергопродуцирующей системы: формирование ММК обеспечивает координацию функций митохондрий и интеграцию их энергетического потенциала, тем самым способствуя адекватному энергообеспечению гипертрофированной клетки [28]. Вместе с тем положительная связь диаметра КМЦ с активностью ЛДГ выявляет метаболический сдвиг, при котором прогрессирование гипертрофии на фоне гипоксии сопровождается активацией анаэробного гликолиза. Подобное переключение энергетического метаболизма с окисления жирных кислот на гликолиз характерно для сердечной недостаточности и служит адаптивным механизмом поддержания энергопродукции при дефиците кислорода [29].

На субклеточном уровне выявленные нарушения свидетельствуют о ключевой роли митохондриальной дисфункции в реализации кардиотоксического эффекта антрациклинов. Отрицательная корреляция между объемной долей миофибрилл и количеством митохондриальных профилей, а также связь последних с активностью ЛДГ указывают на структурную деградацию энергообразующих органелл. ДОКС известен своей способностью накапливаться в митохондриях, взаимодействовать с кардиолипином и нарушать работу дыхательной цепи, что ведет к снижению активности окислительных ферментов и избыточной генерации активных форм кислорода [5,6]. При этом сохранение положительных связей между активностью СДГ и экспрессией сократительных белков (ACTN2, TNNT2) отражает попытку клетки поддержать сократительный аппарат в условиях нарастающего дефицита энергии. Однако разобщение процессов энергопродукции и энергопотребления неизбежно ведет к снижению сократительной функции и прогрессированию сердечной недостаточности. Таким образом, к 30-м суткам развития ДОКС-индуцированной КМП полученные данные демонстрируют формирование патологического каскада: митохондриальное повреждение инициирует энергетический дефицит, который стимулирует гипертрофию и метаболический сдвиг на клеточном уровне, тогда как гибель КМЦ на фоне нарушенной микроциркуляции запускает ремоделирование стромы миокарда на тканевом уровне.

На 60-е сутки эксперимента корреляционный анализ выявил качественно иную картину по сравнению с 30-ми сутками наблюдения, что отражает прогрессирование патологического процесса и переход от стадии компенсации к стадии декомпенсации и глубокого ремоделирования миокарда. На тканевом уровне обращает на себя внимание сильная обратная корреляция между площадью паренхимы и стромы, свидетельствующая о заместительном фиброзе. Увеличение объема соединительной ткани происходит

строго пропорционально убыли функционирующих КМЦ, что соответствует картине диффузного кардиосклероза на терминальных стадиях антрациклиновой КМП [30]. Разнонаправленность корреляционных взаимосвязей ПСО и СИ с метаболическими маркерами отражает гетерогенность тканевого ответа. Положительная корреляция ПСО с активностью ЛДГ в сочетании с отрицательной связью с СДГ свидетельствует о компенсаторном переключении метаболизма сохранившейся паренхимы на анаэробный гликолиз в условиях гипоксии. Напротив, обратная динамика для СИ характеризует зоны выраженного фиброза, где гликолитическая активность единичных КМЦ оказывается подавленной вследствие критического истощения метаболических резервов и глубокого нарушения микроциркуляции. О фиброзном замещении функциональной ткани свидетельствуют отрицательные корреляции экспрессии  $\alpha$ -SMA с сократительными белками КМЦ (ACTN2, TNNT2), а положительная связь  $\alpha$ -SMA с ЛДГ указывает на сопряженность фиброгенеза с локальной тканевой гипоксией. В отличие от 30-х суток, где наблюдалась компенсаторная вазодилатация (связь экспрессии ACTN2 с диаметром артериол), к 60-м суткам фиброз становится доминирующим фактором, нарушающим микроциркуляцию. Положительная связь между площадью сечения капилляров и активностью СДГ, вероятно, является терминальной компенсаторной реакцией, направленной на поддержание оксигенации оставшихся гипертрофированных КМЦ, однако на фоне снижения ПСО и роста СИ эта реакция недостаточна.

На клеточном уровне выявленные корреляции свидетельствуют об истощении адаптационных резервов КМЦ и переходе от компенсаторной гипертрофии к дистрофическим изменениям. Сохранение положительной связи площади КМЦ с площадью ядра при одновременной отрицательной корреляции площади клетки с ЯЦО указывает на дисбаланс нуклео-цитоплазматических отношений: рост цитоплазмы опережает функциональные возможности ядерного аппарата, что приводит к накоплению избыточной цитоплазматической массы, не поддержанной адекватным транскрипционным контролем и энергообеспечением [31]. Снижение ЯЦО при увеличении диаметра КМЦ также подтверждает истощение синтетических ресурсов клетки. Особого внимания заслуживает парадоксальная динамика митохондриальной интеграции. Сильная прямая корреляция диаметра КМЦ с количеством ММК на первый взгляд отражает адаптивную перестройку энергетического аппарата, направленную на поддержание сократительной функции гипертрофированной клетки [28]. Однако одновременная выраженная отрицательная связь экспрессии ACTN2 с ММК раскрывает принципиально иную закономерность: формирование ММК на 60-е сутки эксперимента ассоциировано с деградацией сократительного аппарата КМЦ. Это свидетельствует о том, что митохондриальная интеграция происходит преимущественно в КМЦ с выраженным повреждением миофибрилл, вероятно, как экстренная компенсаторная реакция, направленная на преодоление энергодефицита, однако эта реакция не способна предотвратить структурный распад и прогрессирование функциональной недостаточности.

На субклеточном уровне выявленные взаимосвязи демонстрируют глубокий дисбаланс между миофибриллярным и митохондриальным аппаратами. Отрицательная корреляция между объемной долей миофибрилл и отношением миофибрилл/митохондрии указывает на то, что сократительные структуры утрачиваются быстрее, чем

энергетические, что характерно для терминальной стадии сердечной недостаточности [29]. Положительная корреляция объемной доли митохондрий с их количеством и средней площадью может расцениваться как компенсаторная гиперплазия митохондрий, однако на фоне отрицательной связи ACTN2 с СДГ становится очевидным разобщение между энергопродукцией и энергопотреблением.

Ключевым интегральным маркером дезорганизации на 60-е сутки эксперимента выступает ACTN2 – структурный белок саркомеров, обеспечивающий стабильность сократительного аппарата КМЦ. Его экспрессия отрицательно коррелирует с количеством ММК, активностью СДГ, а также с экспрессией  $\alpha$ -SMA в строме. Снижение ACTN2 сопряжено с ухудшением кровоснабжения, падением аэробного метаболизма и активацией фиброгенеза. Положительные связи ACTN2 с параметрами экспрессии TNNT2 позволяют предположить стадийность деградации саркомерных белков: ACTN2 разрушается раньше, тогда как тропонин Т сохраняет экспрессию дольше.

Таким образом, к 60-м суткам развития ДОКС-индуцированной КМП характер патологического процесса меняется: компенсаторно-приспособительные реакции, преобладавшие на раннем этапе, сменяются дезадаптационным ремоделированием. Прогрессирующий фиброз на тканевом уровне усугубляет капиллярную дисфункцию и тканевую гипоксию, что стимулирует метаболический сдвиг в сторону анаэробного гликолиза. На клеточном уровне это сопровождается дистрофией КМЦ, проявляющейся в снижении ЯЦО и угнетении экспрессии сократительных белков, тогда как на субклеточном уровне наблюдается структурная дезинтеграция, характеризующаяся диссоциацией между гиперплазией митохондриального аппарата и деградацией миофибрилл. В совокупности выявленные изменения свидетельствуют об истощении адаптационных резервов миокарда, определяя необратимость токсического повреждения и переход к декомпенсации сердечной функции.

## **Заключение**

В рамках проведенного исследования выявлены особенности морфогенеза миокарда при экспериментальной кардиомиопатии, индуцированной доксорубицином. Установлены наиболее информативные прогностические показатели, которые могут быть использованы для выявления ранней стадии токсического повреждения миокарда, а также для разработки эффективных кардиопротекторных средств.

## **Вклад авторов**

Е.Ф. – проведение экспериментов, написание статьи; С.М. – редактирование текста статьи, утверждение окончательного её варианта для публикации.

## **Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

## **Соблюдение этических норм**

Все процедуры, выполненные в исследованиях с участием животных, соответствовали этическим стандартам учреждения, в котором проводились исследования, и утвержденным международным правилам.

## Список литературы

1. Mattioli R, Ilari A, Colotti B, et al. Doxorubicin and other anthracyclines in cancers: Activity, chemoresistance and its overcoming. *Mol. Aspects Med.* 2023;93:101205. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2023.101205>
2. Cardinale D, Iacopo F, Cipolla CM. Cardiotoxicity of Anthracyclines. *Front. Cardiovasc. Med.* 2020;18:7:26. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00026>
3. Del-Castillo SL, Decotto S, Fleitas MM, et al. Heart transplantation in patients with anthracycline-induced cardiomyopathy. *Arch. Cardiol. Mex.* 2023;93(4):417-21. <https://doi.org/10.24875/ACM.22000170>
4. Kundnani NR, Passini V, Carlogea IS, et al. Overview of Oncology: Drug-Induced Cardiac Toxicity. *Medicina (Kaunas).* 2025;61(4):709. <https://doi.org/10.3390/medicina61040709>
5. Dadson K, Calvillo-Argüelles O, Thavendiranathan P, Billia F. Anthracycline-induced cardiomyopathy: cellular and molecular mechanisms. *Clinical Science.* 2020;134(13):1859-85. <https://doi.org/10.1042/CS20190653>
6. Qui Y, Jiang P, Huang Y. Anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms, monitoring, and prevention. *Front. Cardiovasc. Med.* 2023;10:1242596. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1242596>
7. Chen Y, Jang W, Cui X, et al. Research Progress on the Mechanism, Monitoring, and Prevention of Cardiac Injury Caused by Antineoplastic Drugs-Anthracyclines. *Biology (Basel).* 2024;13(9):689. <https://doi.org/10.3390/biology13090689>
8. Solomon AD, Dabral S, Brajesh RG, et al. Understanding the Mechanisms of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity Employing hiPSC-Derived Cardiomyocyte Models for Drug Screening and the Identification of Genetic and Epigenetic Variants. *Int. J. Mol. Sci.* 2025;26(9):3966. <https://doi.org/10.3390/ijms26093966>
9. Shivakumar P, Usha Rani M, Gopala Reddy A, Anjaneyulu Y. A study on the toxic effects of doxorubicin on the histology of certain organs. *Toxicol. Int.* 2012;19(3):241-44. <https://doi.org/10.4103/0971-6580.103656>
10. Farhad H, Staziaki PV, Addison D, et al. Characterization of the Changes in Cardiac Structure and Function in Mice Treated With Anthracyclines Using serial Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2016;9(12): e003584. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.115.003584>
11. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer.* 2003;97(11):2869-79. <https://doi.org/10.1002/cncr.11407>
12. Becker MMC, Arruda GFA, Berenguer DRF, et al. Anthracycline cardiotoxicity: current methods of diagnosis and possible role of 18FFDG PET/CT as a new biomarker. *Cardiooncology.* 2023;9:17. <https://doi.org/10.1186/s40959-023-00161-6>
13. Jankajova M, Singh RB, Hristova K, et al. Identification of Pre-Heart Failure in Early Stages: The Role of Six Stages of Heart Failure. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(23):2618. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14232618>
14. Schwab BC, Seemann G, Lasher RA, et al. Quantitative Analysis of Cardiac Tissue Including Fibroblasts Using Three-Dimensional Confocal Microscopy and Image Reconstruction: Towards a Basis for Electrophysiological Modeling. *IEEE Trans. Med. Imaging.* 2013;32(5):862-72. <https://doi.org/10.1109/TMI.2013.2240693>
15. Kupryte M, Lesauskaite V, Keturakis V, et al. Remodeling of Cardiomyocytes: Study of Morphological Cellular Changes Preceding Symptomatic Ischemic Heart Failure. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(19):14557. <https://doi.org/10.3390/ijms241914557>
16. Sanchez-Posada J, Derrick CJ, Noel ES. morphoHeart: A quantitative tool for integrated 3D morphometric analyses of heart and ECM during embryonic development. *PLoS Biol.* 2025;23(1):e3002995. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3002995>
17. Волков ВП. Морфометрические аспекты морфогенеза нейролептической кардиомиопатии. *Российский кардиологический журнал.* 2012;3:68-73.

18. Сухорукова ЕГ, Бекоева СА, Коржевская ВФ. Диагностический потенциал гистохимических методов, используемых в гистологических исследованиях сердца. Судебно-медицинская экспертиза. 2013;56(4):38-40.
19. Семёник ИА, Новаковская СА. Морфометрические показатели миокарда в динамике развития экспериментальной диабетической кардиомиопатии. Новости медико-биологических наук. 2018;18(2):60-63.
20. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council on the protection of animals used for scientific purposes, 22 September 2010, <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2010/63/oj/eng>
21. Wu R, Yao P-A, Wang H-L, et al. Effect of fermented *Cordyceps sinensis* on doxorubicin induced cardiotoxicity in rats. Mol. Med. Rep. 2018;18(3):3229-41. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9310>
22. Лойда З, Госсрай Р, Шиблер Т. Гистохимия ферментов. М.: Мир; 1982.
23. Саркисов ДС, Петров ЮЛ. Микроскопическая техника: руководство для врачей и лаборантов. М.: Медицина; 1996.
24. Positive Pixel Count Algorithm User's Guide. Aperio Technologies: Inc; 2008.
25. Боголепов НН. Методы электронно-микроскопического исследования мозга. М.: Издание Института мозга АМН СССР; 1976.
26. Narikawa M, Umemura M, Tanaka R, et al. Doxorubicin induces trans-differentiation and MMP1 expression in cardiac fibroblasts via cell death-independent pathways. PLoS One. 2019;14(9):1-17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221940>
27. Oka T, Akazawa H, Naito AT, Komuro I. Angiogenesis and cardiac hypertrophy: maintenance of cardiac function and causative roles in heart failure. Circ. Res. 2014;114(3):565-71. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.300507>
28. Boardman NT, Trani G, Scalabrin M, et al. Intracellular to Interorgan Mitochondrial Communication in Striated Muscle in Health and Disease. Endocr. Rev. 2023;44(4):668-92. <https://doi.org/10.1210/edrv/bnad004>
29. Lopaschuk GD, Karwi QG, Tian R, et al. Cardiac Energy Metabolism in Heart Failure. Circ. Res. 2021;128(10):1487-1513. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318241>
30. Meléndez GS, Vasu S, Lesnefsky EJ, et al. Myocardial Extracellular and Cardiomyocyte Volume Expand after Doxorubicin Treatment Similar to Adjuvant Breast Cancer Therapy. JACC Cardiovasc. Imaging. 2019;13(4):1084-85. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.10.020>
31. Balachandra S, Sarkar S, Amodeo AA. The Nuclear-to-Cytoplasmic Ratio: Coupling DNA Content to Cell Size, Cell Cycle, and Biosynthetic Capacity. Annu. Rev. Genet. 2022;56:165-185. <https://doi.org/10.1146/annurev-genet-080320-030537>

### **Егеуқұйрық миокардының доxorубин-индуцирленген кардиомиопатиясы кезінде гистоморфометриялық көрсеткіштері**

**Е.В. Фёдорова\*<sup>1</sup>, С.В. Маньковская<sup>2</sup>**

<sup>1,2</sup>Беларусь Ұлттық Ғылым академиясының Физиология институты, Минск, Беларусь

**Аңдатпа.** Доxorубин тудырған кардиомиопатияның эксперименттік моделінде миокардтың құрылымдық компоненттеріндегі морфологиялық өзгерістер анықталды. Аурудың өршуінің ең ақпараттық маркерлері болды:  $\alpha$ -актинин-2 (ACTN2;  $\lambda = 0,0051$ ,  $p = 0,005$ ), жүрек тропонині Т (TNNT2;  $\lambda = 0,0085$ ,  $p = 0,008$ ), сукцинатдегидрогеназа (СДГ;  $\lambda = 0,0097$ ,  $p = 0,010$ ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ;  $\lambda = 0,0135$ ,  $p = 0,014$ ) және паренхималық-стромальды қатынас (ПСО;  $\lambda = 0,0137$ ,  $p = 0,014$ ). Алынған деректер миокардтың уытты зақымдануының ерте сатыларын анықтауға, сондай-ақ жаңа кардиопротекторлық агенттердің тиімділігін бағалауға қосымша критерий ретінде қызмет етуі мүмкін.

**Түйін сөздер:** доxorубин тудырған кардиомиопатия, ультрақұрылым,  $\alpha$ -актинин-2, жүрек тропонині Т,  $\alpha$ -тегіс бұлшықет актині, паренхималық-стромальды қатынас

## Myocardial histomorphometry of rat in doxorubicin-induced cardiomyopathy

E.V. Fiodorova\*<sup>1</sup>, S.V. Mankovskaya<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup>*Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus*

**Abstract.** Morphological changes in the structural components of the myocardium were established in an experimental model of cardiomyopathy induced by doxorubicin. The most informative markers of disease progression were:  $\alpha$ -actinin-2 (ACTN2;  $\lambda = 0.0051$ ,  $p = 0.005$ ), cardiac troponin T (TNNT2;  $\lambda = 0.0085$ ,  $p = 0.008$ ), succinate dehydrogenase (SDG;  $\lambda = 0.0097$ ,  $p = 0.010$ ), lactate dehydrogenase (LDG;  $\lambda = 0.0135$ ,  $p = 0.014$ ) and parenchymal-stromal ratio (PSR;  $\lambda = 0.0137$ ,  $p = 0.014$ ).

**Keywords:** doxorubicin-induced cardiomyopathy, ultrastructure,  $\alpha$ -actinin-2, cardiac troponin T, succinate dehydrogenase, lactate dehydrogenase, parenchymal-stromal ratio

### References

1. Mattioli R, Ilari A, Colotti B, et al. Doxorubicin and other anthracyclines in cancers: Activity, chemoresistance and its overcoming. *Mol. Aspects Med.* 2023;93:101205. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2023.101205>
2. Cardinale D, Iacopo F, Cipolla CM. Cardiotoxicity of Anthracyclines. *Front. Cardiovasc. Med.* 2020;18:7:26. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00026>
3. Del-Castillo SL, Decotto S, Fleitas MM, et al. Heart transplantation in patients with anthracycline-induced cardiomyopathy. *Arch. Cardiol. Mex.* 2023;93(4):417-21. <https://doi.org/10.24875/ACM.22000170>
4. Kundnani NR, Passini V, Carlogea IS, et al. Overview of Oncology: Drug-Induced Cardiac Toxicity. *Medicina (Kaunas).* 2025;61(4):709. <https://doi.org/10.3390/medicina61040709>
5. Dadson K, Calvillo-Argüelles O, Thavendiranathan P, Billia F. Anthracycline-induced cardiomyopathy: cellular and molecular mechanisms. *Clinical Science.* 2020;134(13):1859-85. <https://doi.org/10.1042/CS20190653>
6. Qui Y, Jiang P, Huang Y. Anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms, monitoring, and prevention. *Front. Cardiovasc. Med.* 2023;10:1242596. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1242596>
7. Chen Y, Jang W, Cui X, et al. Research Progress on the Mechanism, Monitoring, and Prevention of Cardiac Injury Caused by Antineoplastic Drugs-Anthracyclines. *Biology (Basel).* 2024;13(9):689. <https://doi.org/10.3390/biology13090689>
8. Solomon AD, Dabral S, Brajesh RG, et al. Understanding the Mechanisms of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity Employing hiPSC-Derived Cardiomyocyte Models for Drug Screening and the Identification of Genetic and Epigenetic Variants. *Int. J. Mol. Sci.* 2025;26(9):3966. <https://doi.org/10.3390/ijms26093966>
9. Shivakumar P, Usha Rani M, Gopala Reddy A, Anjaneyulu Y. A study on the toxic effects of doxorubicin on the histology of certain organs. *Toxicol. Int.* 2012;19(3):241-44. <https://doi.org/10.4103/0971-6580.103656>
10. Farhad H, Staziaki PV, Addison D, et al. Characterization of the Changes in Cardiac Structure and Function in Mice Treated With Anthracyclines Using serial Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2016;9(12): e003584. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.115.003584>
11. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer.* 2003;97(11):2869-79. <https://doi.org/10.1002/cncr.11407>
12. Becker MMC, Arruda GFA, Berenguer DRE, et al. Anthracycline cardiotoxicity: current methods of diagnosis and possible role of 18FFDG PET/CT as a new biomarker. *Cardiooncology.* 2023;9:17. <https://doi.org/10.1186/s40959-023-00161-6>
13. Jankajova M, Singh RB, Hristova K, et al. Identification of Pre-Heart Failure in Early Stages: The Role of Six Stages of Heart Failure. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(23):2618. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14232618>

14. Schwab BC, Seemann G, Lasher RA, et al. Quantitative Analysis of Cardiac Tissue Including Fibroblasts Using Three-Dimensional Confocal Microscopy and Image Reconstruction: Towards a Basis for Electrophysiological Modeling. *IEEE Trans. Med. Imaging.* 2013;32(5):862-72. <https://doi.org/10.1109/TMI.2013.2240693>
15. Kupryte M, Lesauskaite V, Keturakis V, et al. Remodeling of Cardiomyocytes: Study of Morphological Cellular Changes Preceding Symptomatic Ischemic Heart Failure. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(19):14557. <https://doi.org/10.3390/ijms241914557>
16. Sanchez-Posada J, Derrick CJ, Noel ES. morphoHeart: A quantitative tool for integrated 3D morphometric analyses of heart and ECM during embryonic development. *PLoS Biol.* 2025;23(1):e3002995. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3002995>
17. Volkov VP. Morfometricheskie aspekty morfogeneza nejrolepticheskoy kardiomiopatii [Morphometric aspects of neuroleptic cardiomyopathy morphogenesis]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*. 2012;3:68-73. [in Russian]
18. Sukhorukova EG, Bekoeva SA, Korzhevskaja VF. Diagnosticheskij potentsial gistohimicheskikh metodov, ispol'zuemyh v gistologicheskikh issledovanijah serdtsa [Diagnostic potential of the histochemical methods used in histological studies of the heart]. *Sudebno-meditsinskaja `ekspertiza [Forensic Medical Expertise]*. 2013;56(4):38-40. [in Russian]
19. Siamionik IA, Novakovskaya SA. Morfometricheskie pokazateli miokarda v dinamike razvitija `eksperimental'noj diabeticheskoy kardiomiopatii [Morphometric indicators of myocardium in the dynamics of development of experimental diabetic cardiomyopathy]. *Novosti mediko-biologicheskikh nauk [News of biomedical sciences]*. 2018;18(2):60-63. [in Russian]
20. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council on the protection of animals used for scientific purposes, 22 September 2010, <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2010/63/oj/eng>
21. Wu R, Yao P-A, Wang H-L, et al. Effect of fermented *Cordyceps sinensis* on doxorubicin induced cardiotoxicity in rats. *Mol. Med. Rep.* 2018;18(3):3229-41. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9310>
22. Loyda Z, Gosrao P, Schibler T. Gistohimija fermentov [Histochemistry of enzymes]. M.: Mir; 1982. [in Russian]
23. Sarkisov DS, Petrov YL. Mikroskopicheskaja tehnika: rukovodstvo dlja vrachej i laborantov [Microscopic equipment: a guide for doctors and laboratory technicians]. M.: Meditsina [Medicine]; 1996. [in Russian]
24. Positive Pixel Count Algorithm User's Guide. Aperio Technologies: Inc; 2008.
25. Bogolepov NN. Metody `elektronno-mikroskopicheskogo issledovanija mozga [Methods of electron microscopic study of the brain]. M.: Izdanie Instituta mozga AMN SSSR [Publishing House of the Brain Institute of the USSR Academy of Medical Sciences]; 1976. [in Russian]
26. Narikawa M, Umemura M, Tanaka R, et al. Doxorubicin induces trans-differentiation and MMP1 expression in cardiac fibroblasts via cell death-independent pathways. *PLoS One.* 2019;14(9):1-17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221940>
27. Oka T, Akazawa H, Naito AT, Komuro I. Angiogenesis and cardiac hypertrophy: maintenance of cardiac function and causative roles in heart failure. *Circ. Res.* 2014;114(3):565-71. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.300507>
28. Boardman NT, Trani G, Scalabrin M, et al. Intracellular to Interorgan Mitochondrial Communication in Striated Muscle in Health and Disease. *Endocr. Rev.* 2023;44(4):668-92. <https://doi.org/10.1210/edrv/bnad004>
29. Lopaschuk GD, Karwi QG, Tian R, et al. Cardiac Energy Metabolism in Heart Failure. *Circ. Res.* 2021;128(10):1487-1513. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318241>
30. Meléndez GS, Vasu S, Lesnefsky EJ, et al. Myocardial Extracellular and Cardiomyocyte Volume Expand after Doxorubicin Treatment Similar to Adjuvant Breast Cancer Therapy. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2019;13(4):1084-85. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.10.020>
31. Balachandra S, Sarkar S, Amodeo AA. The Nuclear-to-Cytoplasmic Ratio: Coupling DNA Content to Cell Size, Cell Cycle, and Biosynthetic Capacity. *Annu. Rev. Genet.* 2022;56:165-185. <https://doi.org/10.1146/annurev-genet-080320-030537>

**Сведения об авторах:**

**Фёдорова Екатерина Викторовна** – автор для корреспонденции, научный сотрудник Центра морфологических исследований Института физиологии НАН Беларуси, улица Академическая шоссе, 28, 220072, Минск, Беларусь.

**Маньковская Светлана Владимировна** – кандидат биологических наук, доцент, заместитель директора по научной и инновационной работе, Институт физиологии НАН Беларуси, улица Академическая шоссе, 28, 220072, Минск, Беларусь.

**Авторлар туралы мәлімет:**

**Екатерина Викторовна Федорова** – хат-хабар авторы, Физиология институтының Морфологиялық зерттеулер орталығының ғылыми қызметкері, Беларусь Ұлттық ғылым академиясы, 28 Академиялық тас жол, 220072, Минск, Беларусь.

**Маньковская Светлана Владимировна** – биология ғылымдарының докторы, доцент, Физиология институтының ғылыми-зерттеу және инновация жөніндегі директорының орынбасары, Беларусь Ұлттық ғылым академиясы, 28 Академиялық тас жол, 220072, Минск, Беларусь.

**Authors' information:**

**Fedorova Ekaterina** – Corresponding author, Researcher, Center for Morphological Research, Institute of Physiology of NAS of Belarus, 28 Academicheskaya str., 220072, Minsk, Belarus.

**Mankovskaya Svetlana** – PhD, Associate Professor, Deputy Director for Research and Innovation work, Institute of Physiology of NAS of Belarus, 28 Academicheskaya str., 220072, Minsk, Belarus.