

**СПОСОБ ВЫЯВЛЕНИЯ НАЧАЛЬНЫХ КАРДИОТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ  
ДОКСОРУБИЦИНА**

В.И. ХАРИНА, Т.А. БЕРЕЖНОВА, К.М. РЕЗНИКОВ, А.Д. БРЕЗДЫНИУК

*ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России,  
ул. Студенческая, д.10, Воронеж, 394000, Россия, e-mail: vista.vrn@mail.ru*

**Аннотация.** Доксорубицин – антибиотик антрациклинового ряда, является мощным противоопухолевым агентом, применяющимся для лечения широкого спектра онкологических заболеваний. Однако, его использование ограничивается из-за развития жизнеугрожающей кардиомиопатии. Этот факт, в свою очередь, ставит перед врачами новую задачу – раннее выявление кардиотоксичности.

Однако, существующие способы раннего выявления кардиотоксичности, вызванной доксорубицином либо мало информативны, либо регистрируют уже наступившие грубые изменения структуры и функции, что не позволяет в полной мере оперативно предпринимать меры по профилактике развития осложнения.

Таким образом, целью нашего исследования стала разработка способа выявления начальных кардиотоксических эффектов доксорубицина методом непрерывной регистрации разности температур между биологически активной точкой и интактной зоной кожи.

Эксперимент был проведен на 36 кроликах-самцах породы Шиншилла. Кардиомиопатию моделировали фармакологическим путем – в/в введением доксорубицина. Для оценки кардиотоксичности использовались акупунктурные, биохимические, инструментальные и морфологические методы исследования.

В результате проведенного эксперимента на основании изменений показателей дифференциальной термометрии, ЭКГ, биохимических показателей крови и морфологического исследования показано, что доксорубицин в коммулятивной дозе 8 мг/кг вызывает развитие кардиомиопатии.

В статье изложены данные о динамике изменения показателей дифференциальной термометрии биологически активных точек при введении животным доксорубицина. Установлено, что при помощи этого метода можно судить об активности функционирования меридиана в условиях развития патологического процесса.

**Ключевые слова:** мониторинг действия лекарств, непрерывная регистрация разности температур, биологически активные точки, доксорубицин, кардиотоксичность, кардиомиопатия.

**METHOD FOR IDENTIFICATION OF INITIAL CARDIOTOXIC EFFECTS  
OF THE DOXORUBICIN**

V.I. KHARINA, T.A. BEREZHNOVA, K.M. REZNIKOV, A.D. BREZDYNIUK

*Voronezh State N.N. Burdenko Medical University, Studencheskaya str., 10, Voronezh, 394000, Russia,  
e-mail: vista.vrn@mail.ru*

**Abstract.** Doxorubicin, an antibiotic of the anthracycline series, is a potent antitumor agent used to treat a wide range of oncological diseases. However, its use is limited by the development of life-threatening cardiomyopathy. This fact, in turn, puts before doctors new task - early detection of cardiotoxicity.

However, the existing methods of early detection of cardiotoxicity caused by doxorubicin are either not very informative, or they register already severe changes in structure and function that do not allow to take measures to prevent the development of complications in full.

Thus, the purpose of our study was to develop a method for detecting the initial cardiotoxic effects of doxorubicin by continuously recording the temperature difference between the biologically active point and the intact skin zone.

The experiment was carried out on 36 male rabbits of the Chinchilla breed. Cardiomyopathy was modeled pharmacologically – intravenous the administration of doxorubicin. To assess cardiotoxicity we used acupuncture, biochemical, instrumental and morphological methods of investigation.

As a result of the experiment on the basis of changes in the parameters of differential thermometry of biologically active point, ECG, biochemical blood indices and morphological study, it was shown that doxorubicin in a commutative dose of 8 mg / kg causes the development of cardiomyopathy.

The article contains data on the dynamics of changes in the parameters of differential thermometry of biologically active point when doxorubicin is administered to animals. It is established that using the differential

thermometry method of biologically active point, one can judge the activity of the meridian functioning in the conditions of development of the pathological process.

**Key words:** drug monitoring, continuous temperature difference recording, biologically active points, doxorubicin, cardiotoxicity, cardiomyopathy.

**Актуальность.** Доксорубин – антибиотик антрациклинового ряда, является мощным противоопухолевым агентом, применяющимся для лечения широкого спектра онкологических заболеваний [13]. Однако, его использование ограничивается из-за развития тяжелого жизнеугрожающего состояния – кардиомиопатии [4, 11, 15]. Этот факт, в свою очередь, ставит перед врачами новую задачу - раннее выявление кардиотоксичности, вызванной доксорубином, решение которой имеет основополагающее значение для профилактики сердечной недостаточности.

В последнее время было проведено много исследований, посвященных методам раннего выявления кардиотоксичности, вызванной доксорубином [14, 16]. Однако, существующие методы диагностики в большинстве случаев либо мало информативны [12], либо регистрируют уже наступившие грубые изменения структуры и функции, что не позволяет в полной мере оперативно предпринимать меры по профилактике развития осложнений.

Постоянство структуры и функции поддерживается системой регуляторных процессов в пределах определенного физиологического коридора. Развитие патологии, в свою очередь, сопровождается длительным и постоянным нарушением процессов регуляции, которое является первичным и возникает до появления структурно-функциональных изменений [5, 10]. Одним из направлений, позволяющих регистрировать изменения регуляторных процессов, является акупунктурная диагностика, которая позволяет оценивать состояние внутренних органов в режиме реального времени по электрическим и температурным параметрам *биологически активных точек* (БАТ). В частности, возможно, производить термопунктурное мониторирование действия лекарственных средств на основании изменения температурных показателей БАТ [3]. Опираясь на эти данные можно предположить возможным, что термопунктурная диагностика позволит оценить состояние организма, в том числе и при развитии доксорубиновой кардиомиопатии.

**Цель исследования** – обосновать возможность применения способа мониторирования действия лекарственных средств методом дифференциальной термометрии БАТ для выявления кардиотоксичности, вызванной доксорубином.

**Материалы и методы исследования.** Рандомизированное проспективное исследование проводилось на 36 кроликах-самцах породы Шиншилла массой 3,5–4,2 кг. В соответствии с положениями о правилах работы с животными [9]. Кардиомиопатию моделировали фармакологическим путем – в/введением доксорубина [12]. Модель доксорубиновой кардиомиопатии воспроизводит основные метаболические и морфофункциональные изменения, характерные для дилатационной кардиомиопатии [4]. Все животные были разделены на 2 группы. Простую рандомизацию осуществляли на основании таблицы случайных чисел. Первая группа – опытная (30 животных), животным данной группы 1 раз в неделю в крайнюю вену уха вводили доксорубин, из расчета 2 мг на 1 кг, четырехкратно. Вторая группа – контрольная (6 животных), животным данной группы вводили воду для инъекций в эквивалентной доксорубину дозе. Животные наблюдались ежедневно и взвешивались еженедельно.

Для регистрации разности температур ( $\Delta T$ ) между БАТ и интактной зоной кожи использовался автономный регистратор разности температур, содержащий дифференциальную термопару с термоэлектрическим усилителем постоянного тока и блок цифровой регистрации термограммы (патент на полезную модель № 134028). В качестве методологической основы анализа разности температур выступал математический анализ ритма сердца Р.М. Баевского [8]. На БАТ устанавливался основной датчик термопары, а второй накладывался на интактную зону кожи на расстоянии 1,0–1,5 см. вне сосуда. Записанные в память прибора термограммы по интерфейсу передавались в персональный компьютер для детального анализа и сохранения в базе данных. Для исследования была выбрана БАТ меридиана сердца, расположенная на ухе кролика [2]. Регистрацию  $\Delta T$  производили всем кроликам в течении 120 секунд до начала введения доксорубина и на 1 сутки после введения последней дозы. Анализ полученных термограмм проводился по 16 показателям дифференциальной термометрии БАТ, описывающих процессы функционирования меридиана, программа расчета которых зарегистрирована в Реестре программ для ЭВМ (свидетельство № 2011611929 от 2.03.2011) [6].

До и на 1 сутки после введения последней дозы доксорубина у всех кроликов регистрировали ЭКГ в 3-х стандартных отведения (I, II, III). Оценивали: ЧСС, продолжительность интервала PQ; наличие и характер нарушений ритма и реполяризации. Выделяли 3 степени изменения ЭКГ: I – снижение вольтажа зубцов R и/или T, II – инверсия зубца T, III – элевация сегмента ST и/или появление патологического зубца Q. В плазме крови определяли *аланин-аминотрансферазу* (АЛТ), *аспартат-аминотрансферазу* (АСТ), *лактатдегидрогеназу* (ЛДГ) и *общую креатинкиназу* (КФК). По окончании эксперимента, после эвтаназии животных под обязательным эфирным наркозом, производили взятие фрагментов левого же-

лудочка сердца с последующей фиксацией их в нейтральном растворе 10% формалина. Спустя 24-48 часов биоматериал подвергался стандартной процедуре пробоподготовки для заливки биообразцов в парафин. Из подготовленных блоков готовили гистологические срезы толщиной 5 мкм, которые окрашивали гематоксилином Майера и эозином в целях проведения обзорной микроскопии [1]. Для выявления поврежденных участков миокарда с ишемическими нарушениями срезы окрашивали по методу ГОФП (*гематоксилином, основным фуксином, пикриновой кислотой*) [7]. Оценка метаболического состояния сократительных элементов миокарда производилась путем количественного подсчета кардиомиоцитов с признаками фуксинофилии на поле зрения с помощью комплекса визуализации с программным пакетом "Микро-Анализ View" при использовании объектива  $\times 40$  (ОАО ЛОМО - Микросистемы). Исследуемые площади микропрепарата не пересекались друг с другом. Для получения объективного представления об уровне метаболических нарушений миокарда анализировали не менее 100 полей зрения в каждом срезе.

Животные, которые спонтанно умерли во время исследования, не были включены в анализ данных. Статистическая обработка количественных данных проводилась с использованием параметрических и непараметрических критериев. Различия оценивали как достоверные при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Общая токсичность. В ходе эксперимента 8 кроликов, получавших доксорубицин, спонтанно умерли (2 кролика после кумулятивной дозы 4 мг/кг и по 3 кролика после кумулятивных доз 6 мг/кг и 8 мг/кг соответственно). Масса тела животных контрольной группы на протяжении всего эксперимента достоверно не изменялась. У животных опытной группы наблюдалась потеря массы тела в среднем на 350 г, что на 10% меньше по сравнению с исходными значениями (табл. 1).

Таблица 1

**Изменения среднего веса кроликов во время кардиотоксичности, вызванной доксорубицином ( $n=22, M \pm m$ )**

Группы	Исходные значения	На 22 день эксперимента
Контрольная	3,6 $\pm$ 0,08	3,6 $\pm$ 0,06
Опытная	3,8 $\pm$ 0,06	3,4 $\pm$ 0,07*

Примечание: \* –  $p < 0,05$  – различия достоверны по сравнению с исходными значениями.

В процессе записи разности температур между БАТ меридиана сердца и интактной зоной кожи в ходе моделирования доксорубициновой кардиомиопатии отмечали ее колебания (флуктуации), как в положительную от изолинии (стационарная разность температур) сторону (I тип), так и в отрицательную (II тип). Регистрировали частоту этих флуктуаций и длительность их отсутствия. Нами были проанализированы 16 показателей и выявлены 7 наиболее чувствительных и информативных (табл. 2), к которым относились: 1 – (ОКПО) – общее количество флуктуаций I и II типа, оценивает 2 противоположенных процесса функционирования меридиана; 2 – (КПО/мин) – общее количество флуктуаций I и II типа в 1 минуту, оценивает 2 противоположенных процесса функционирования меридиана в 1 мин; 3 – (КП/мин) – количество флуктуаций I типа в 1 минуту, оценивает однонаправленность процессов функционирования меридиана I типа; 4 – (КО/мин) – количество флуктуаций II типа в 1 минуту, оценивает однонаправленность процессов функционирования меридиана II типа; 7 – (ДО/мин) – длительность флуктуаций II типа в 1 минуту, оценивает устойчивость процессов функционирования меридиана II типа; 14 – (ДГС/мин) – длительность отсутствия флуктуаций за 1 мин, указывает на отсутствие функционирования меридиана по длительности; 16 – (% ДФ/2мин) – процент длительности флуктуаций в течение 120 сек, показатель дает представление о доле регуляторных воздействий, произошедших за 2 мин. По этим параметрам можно оценивать процесс формирования регуляторных воздействий в реальном времени, и тем самым получать представление о действии лекарственных средств. Величины показателей выражали в расчётных единицах (р. ед.). В ходе исследования оказалось, что показатель ДГС/мин изменялся всегда обратно пропорционально остальным 6 показателям.

Так, после 4-х кратного введения животным доксорубицина в кумулятивной дозе 8 мг/кг отмечалось снижение активности функционирования меридиана по сравнению с исходным уровнем. Установлено, что ряд описываемых показателей изменялся в сторону уменьшения своих значений более чем на 22% ( $p < 0,05$ ), к ним относились: ОКПО (1), КПО/мин (2), КП/мин (3), КО/мин (4), ДО/мин (7). Процент регуляторных воздействий за 2 мин (16 показатель) также снижался с 32% до 25%. На фоне общей тенденции к уменьшению показателей  $\Delta T$  БАТ показатель ДГС/мин (14) – увеличивался более чем на 20% ( $p < 0,05$ ).

Показатели разности температур БАТ меридиана сердца животных контрольной группы в ходе эксперимента достоверно не изменялись.

Таким образом, изменения вышеописанных показателей свидетельствует о том, что введение доксорубицина приводит к достоверному снижению интенсивности регуляторных процессов.

Таблица 2

Показатели дифференциальной термометрии БАТ здоровых животных и при доксорубициновой кардиомиопатии (р. ед.,  $M \pm m$ ,  $n=22$ )

Показатели $\Delta T$ БАТ	Время регистрации	
	Исходные значения	На 22 день эксперимента
1	36,81±1,45	28,69±1,32*
2	18,41±0,72	14,34±0,66*
3	9,13±0,4	7,08±0,57*
4	9,28±0,43	7,26±0,6*
7	9,78±0,5	7,1±0,67*
14	38,22±1,51	46±1,25*
16 (%)	32,18±1,56	25,09±2,04*

Примечание: \* –  $p < 0,05$  – различия достоверны по сравнению с исходным уровнем;  
 р. ед. – расчетные единицы

При анализе ЭКГ животных опытной группы были выявлены изменения, свидетельствующие о кардиотоксическом действии доксорубицина (рис. 1). Так, ЧСС снижалось на 14% ( $p < 0,05$ ), по сравнению со значениями, полученными до введения. У 12 из 22 животных (54%) наблюдались изменения, характерные для повреждения миокарда III степени, у 8 животных (37%) II степени и у 2 животных (9%) Интервал  $PQ$  достоверно не изменялся.

При анализе ЭКГ животных контрольной группы признаков патологических и специфических изменений выявлено не было, так же как и не было выявлено изменения величины ЧСС и инт.  $PQ$  (рис. 1).

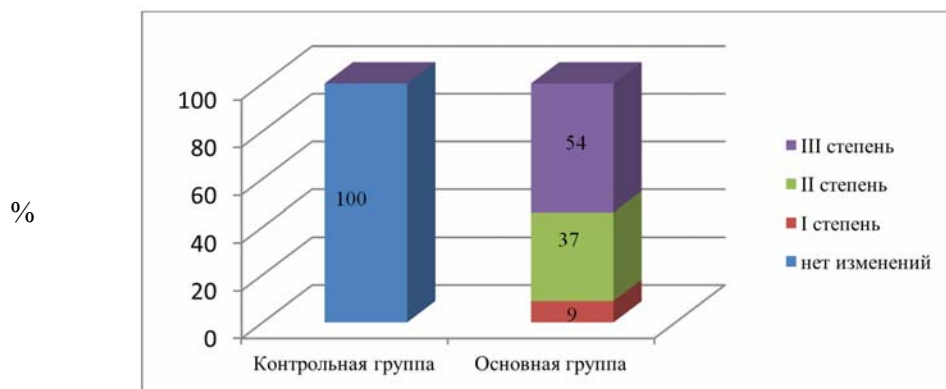


Рис. 1. Изменения ЭКГ при доксорубициновой кардиомиопатии у кроликов (в % к исходным показателям)

На фоне введения доксорубицина в опытной группе все исследуемые нами биохимические показатели возрастали. Так АЛТ достоверно увеличился на 85% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходными значениями, АСТ на 168% ( $p < 0,05$ ), ЛДГ на 183% ( $p < 0,05$ ), КФК на 266% ( $p < 0,05$ ). В контрольной группе биохимические показатели плазмы крови изменялись не значительно (табл. 3).

Таблица 3

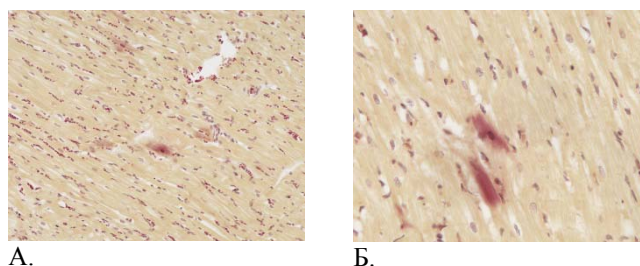
Динамика биохимических показателей крови кроликов при введении доксорубицина ( $M \pm m$ ,  $n=22$ )

Показатели	Исходные значения	На 22 день эксперимента
АЛТ	41,1±2,7	76,2±4,7*
АСТ	25,6±1,7	68,8±4,2*
ЛДГ	203,9±13,5	577,6±18,5*
КФК	284,2±14,8	1041,1±7,3*

Примечание: \* –  $p < 0,05$  – различия достоверны по сравнению с исходным уровнем

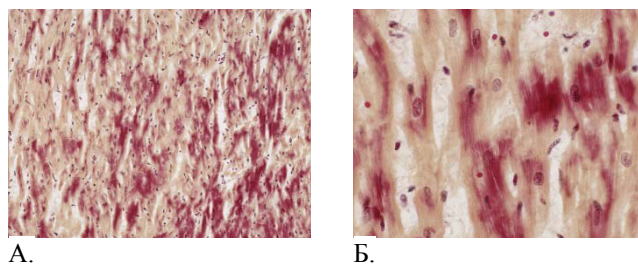
Таким образом, рост биохимических показателей подтверждает кардиотоксическое действие доксорубина.

При изучении биоматериала контрольной группы животных кардиомиоциты с признаками фуксинофилии встречались редко (табл. 4, рис. 2). Единичные кардиомиоциты с метаболическими нарушениями выявлялись без видимой упорядоченности на всем протяжении миокарда. Очевидно, наблюдающиеся изменения сократительных элементов были обратимы и представляли собой преходящее состояние метаболического статуса кардиомиоцитов.



*Рис. 2.* Миокард животных контрольной группы. Единичные кардиомиоциты с признаками фуксинофилии цитоплазмы. Окраска: ГОФП-метод. А - ув.×20, Б - ув. ×40

В опытной группе животных после введения доксорубина морфологическое исследование показало высокую распространенность ишемических и метаболических повреждений миокарда. Об этом свидетельствовало достоверное увеличение по сравнению с показателями контрольной группы животных содержания кардиомиоцитов с фуксинофильным субстратом в цитоплазме при окраске методом ГОФП. Количество фуксинопозитивных кардиомиоцитов в поле зрения животных опытной группы в 8,3 раза превышало показатели контрольной группы (табл. 4). Довольно частой картиной было образование определенных территорий, на протяжении которых кардиомиоциты с ишемическими изменениями формировали обширные группы (рис. 3). На достаточно серьезную степень метаболических нарушений при моделировании кардиомиопатии указывала высокая интенсивность фуксинофилии цитоплазмы сократительных элементов, диффузной распространявшаяся на все структурные элементы кардиомиоцитов (рис. 3. б.).



*Рис. 3.* Миокард животных основной группы. Окраска: ГОФП-метод. А – формирование обширных групп кардиомиоцитов с фуксинофильным субстратом в цитоплазме, ув. ×20. Б – высокая интенсивность фуксинофилии цитоплазмы сократительных элементов, ув. ×40

Таблица 4

**Количество кардиомиоцитов с признаками ишемических нарушений  
(на п/з, методика – окрашивание ГОФП-методом)**

Группы	Количество кардиомиоцитов с признаками фуксинофилии цитоплазмы
Контрольная группа	1,9 ±0,1
Опытная группа	15,7 ±1,3*

Примечание: \*–  $p < 0,05$  – по сравнению с показателями контрольной группы животных

Таким образом, в опытной серии после четырехкратного введения доксорубина в кумулятивной дозе 8 мг/кг на 22-е сутки у всех животных нами были выявлены изменения ЭКГ, биохимических показателей крови и морфологические изменения свидетельствующие о кардиотоксическом действии препарата.

Поскольку, на фоне введения доксорубина динамика изменения  $\Delta T$  БАТ меридиана сердца была значительно выражена в сравнении с группой контроля, можно предположить, что снижение показателей  $\Delta T$  БАТ меридиана сердца, в частности ОКПО (1), КПО/мин (2), КП/мин (3), КО/мин (4), ДО/мин (7) более чем на 20%, подтверждает неблагоприятную динамику развития кардиотоксичности в процессе введения доксорубина.

#### **Выводы:**

1. Разработанный способ мониторинга действия лекарственных средств дает возможность выявить в режиме реального времени развитие кардиотоксичности при введении доксорубиномна основании динамики показателей дифференциальной термометрии БАТ.

2. Установлены наиболее информативные показатели дифференциальной термометрии БАТ, характеризующие действие лекарственных средств, к которым относятся: 1 (ОКПО); 2 (КПО/мин); 3 (КП/мин); 4 (КО/мин); 6 (ДП/мин); 7 (ДО/мин); 14 (ДГС/мин).

#### **Литература**

1. Атякшин Д.А., Бухвалов И.Б., Тиманн М. Гистохимия ферментов. Воронеж: Издательско-полиграфический центр «Научная книга», 2016. 120 с.
2. Казеев Г.В. Ветеринарная акупунктура. М.: РИО РГАЗУ, 2000. 398 с.
3. Лаптева В.И. Акупунктурный мониторинг действия лекарственных средств // Современные проблемы науки и образования. [Электронный ресурс]. 2014. № 5. URL: <http://www.science-education.ru/119-14952>.
4. Особенности антрациклиновой модели кардиомиопатии: снижение синтеза белка, нарушение внутриклеточной регенерации и безнекротической элиминации кардиомиоцитов / Семенов Д.Е. [и др.] // Бюллетень экспериментальной биол. и медицины. 2001. Т. 131, № 5. С. 594–599.
5. Резников К.М., Борисова Е.А. Концепция генерализованной рецепторно-информационной системы организма // Традиционная Медицина. 2012. Т. 31, № 4. С. 52–55.
6. Резников К.М., Борисова Е.А., Лаптева В.И., Глотов А.И. Показатели дифференциальной термометрии биологически активных точек для оценки действия лекарственных средств // Фундаментальные исследования. 2015. № 1-3. С. 577–582.
7. Сапожников А.Г., Доросевич А.Е. Гистологическая и микроскопическая техника. Смоленск, 2000. С. 151–153.
8. Шлык Н.И. Сердечный ритм и тип регуляции у детей, подростков и спортсменов. Ижевск: Изд-во «Удмуртский университет», 2009. 259 с.
9. Этические, деонтологические и методологические вопросы проведения работ и доклинических исследований на лабораторных животных: учеб. пособие для врачей, интернов, аспирантов, ординаторов, студентов мед. и фармацевт. вузов / Покровский М. В. [и др.]. Белгород: ИПК НИУ БЕЛГУ, 2011. 88 с.
10. Hossu M., Rupert R. Quantum events of biophoton emission associated with complementary and alternative medicine therapies // J. Altern. Complement. Med. 2006. Vol. 12, № 2. P. 119–124.
11. Long-term effects of treatments for childhood cancers / Alvarez J.A. [et al.] // Curr. Opin. Pediatr. 2007. №19. P. 23–31.
12. Oxidative stress markers may not be early markers of doxorubicin-induced cardiotoxicity in rabbits / Lai Renchun [et al.] // Experimental and therapeutic medicine. 2011. №2. P. 947–950.
13. Phase II trial of combination of pegylated liposomal doxorubicin, cisplatin, and infusional 5-fluorouracil (CCF) plus trastuzumab as preoperative treatment for locally advanced and inflammatory breast cancer / Torrisi R. [et al.] // Clin. Breast Cancer. 2010. №10. P. 483–488.
14. The use of cardiac biomarkers in detection of cardiotoxicity associated with conventional and high-dose chemotherapy for acute leukemia / Horacek J.M. [et al.] // Exp. Oncol. 2010. №32. P. 97–99.
15. Thrombopoietin protects against in vitro and in vivo cardiotoxicity induced by doxorubicin / Li K. [et al.] // Circulation. 2006. №113. P. 2211–2220.
16. Use of multiple biomarkers for evaluation of anthracycline-induced cardiotoxicity in patients with acute myeloid leukemia / Horacek J.M. [et al.] // Exp. Oncol. 2008. №30. P. 157–159.

#### **References**

1. Atyakshin DA, Bukhvalov IB, Timann M. Gistokhimiya fermentov [the Histochemistry of enzymes]. Voronezh: Izdatel'sko-poligraficheskiy tsentr «Nauchnaya kniga»; 2016. Russian.
2. Kazeev GV. Veterinarnaya akupunktura [Veterinary acupuncture]. Moscow: RIO RGAZU; 2000. Russian.

3. Lapteva VI. Akupunkturnyy monitoring deystviya lekarstvennykh sredstv [Acupuncture monitoring of the effects of drugs]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014;5. Russian. Available from: <http://www.science-education.ru/119-14952>.
4. Semenov DE, et al. Osobennosti antratsiklinovoy modeli kardiomiopatii: snizhenie sinteza belka, narushenie vnutrikletchnoy regeneratsii i beznekroticheskoy eliminatsii kardiomiotsitov [Features antratsiklinovoy model of cardiomyopathy: decreased protein synthesis, impaired intracellular regeneration, and betakarotina elimination of cardiomyocytes]. *Byulleten' eksperimental'noy biol. i meditsiny*. 2001;131(5):594-9. Russian.
5. Reznikov KM, Borisova EA. Kontseptsiya generalizovannoy retseptorno-informatsionnoy sistemy organizma [Concept of a generalized receptor information system organism]. *Traditsionnaya Meditsina*. 2012;31(4):52-5. Russian.
6. Reznikov KM, Borisova EA, Lapteva VI, Glotov AI. Pokazateli differentsial'noy termogrammy biologicheskii aktivnykh tochek dlya otsenki deystviya lekarstvennykh sredstv [Indicators of differential thermograms of biologically active points for the assessment of the effects of drugs]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2015;1-3:577-82. Russian.
7. Sapozhnikov AG, Dorosevich AE. Gistologicheskaya i mikroskopicheskaya tekhnika [Histological and microscopic technique]. Smolensk; 2000. Russian.
8. Shlyk NI. Serdechnyy ritm i tip regulatsii u detey, podrostkov i sportsmenov [Heart rate and type of regulation in children, adolescents and athletes]. Izhevsk: Izd-vo «Udmurtskiy universitet»; 2009. Russian.
9. Pokrovskiy MV, et al. Eticheskie, deontologicheskie i metodologicheskie voprosy provedeniya rabot i dokli-nicheskikh issledovanie na laboratornykh zhivotnykh [Ethical, deontological and methodological issues of work and preclinical research in laboratory animals]: ucheb. posobie dlya vrachey, internov, aspirantov, ordinatov, studentov med. i farmatsevt. Vuzov. Belgorod: IPK NIU BELGU; 2011. Russian.
10. Hossu M, Rupert R. Quantum events of biophoton emission associated with complementary and alternative medicine therapies. *J. Altern. Complement. Med.* 2006;12(2):119-24.
11. Alvarez JA, et al. Long-term effects of treatments for childhood cancers. *Curr. Opin. Pediatr.* 2007;19:23-31.
12. Lai Renchun, et al. Oxidative stress markers may not be early markers of doxorubicin-induced cardiotoxicity in rabbits. *Experimental and therapeutic medicine*. 2011;2:947-50.
13. Torrisi R, et al. Phase II trial of combination of pegylated liposomal doxorubicin, cisplatin, and infusional 5-fluorouracil (CCF) plus trastuzumab as preoperative treatment for locally advanced and inflammatory breast cancer. *Clin. Breast Cancer*. 2010;10:483-8.
14. Horacek JM, et al. The use of cardiac biomarkers in detection of cardiotoxicity associated with conventional and high-dose chemotherapy for acute leukemia. *Exp. Oncol.* 2010;32:97-9.
15. Li K, et al. Thrombopoietin protects against in vitro and in vivo cardiotoxicity induced by doxorubicin. *Circulation*. 2006;113:2211-20.
16. Horacek JM, et al. Use of multiple biomarkers for evaluation of anthra-cycline-induced cardiotoxicity in patients with acute myeloid leukemia. *Exp. Oncol.* 2008;30:157-9.

---

**Библиографическая ссылка:**

Харина В.И., Бережнова Т.А., Резников К.М., Брездынук А.Д. Способ выявления начальных кардиотоксических эффектов доксорубина // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №4. Публикация 2-16. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-16.pdf> (дата обращения: 01.12.2017). DOI: 10.12737/article\_5a32124941da88.60854778.