

УДК 616-092, 591,1

*Н. Л. Коломеец, О. В. Сулонова, С. Л. Смирнова, И. М. Рощевская***БИОЭЛЕКТРИЧЕСКИЙ ИМПЕДАНС ЛЕГКОГО У КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ДОКСОРУБИЦИНА**

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук», Сыктывкар, Российская Федерация

Резюме. *Цель:* выявить изменения биоэлектрического импеданса легкого у самцов крыс линии Вистар при хроническом воздействии доксорубицина. *Материалы и методы:* Крысам вводили доксорубицин в кумулятивной дозе 10 мг/кг, разделенной на 4 инъекции в течение 4 недель, или физиологический раствор. Многочастотные биоимпедансные исследования у крыс проведены спустя два месяца после первой инъекции доксорубицина. *Результаты:* Значимо меньшие абсолютные значения реактивного сопротивления и фазового угла биоэлектрического импеданса миокарда, печени (отмеченные нами ранее) и легкого у крыс, получавших доксорубицин, в сравнении с контрольными животными указывают на токсическое повреждение органов. Статистически значимо большее значение амплитуды биоэлектрического импеданса легкого при 70 кГц электрического тока у крыс опытной группы в сравнении с контрольными животными может быть связано с эмфизематозными изменениями и воспалительным процессом.

Ключевые слова: доксорубицин; биоэлектрический импеданс легкого

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Коломеец Наталия Леонидовна

kolomeec@frc.komisc.ru

Дата поступления: 14.10.2022 г.

Образец цитирования:

Коломеец Н.Л., Сулонова О.В., Смирнова С.Л., Рощевская И.М. Биоэлектрический импеданс легкого у крыс при хроническом воздействии доксорубицина. [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2022, Том 19, №4, с. 386–392, DOI: 10,22138/2500-0918-2022-19-4-386-392

Введение

Антрациклины, такие как доксорубицин, являются наиболее сильнодействующими и широко используемыми химиотерапевтическими препаратами для лечения онкологических заболеваний, однако их применение может приводить к развитию у пациентов дилатационной кардиомиопатии [1, 2], легочных заболеваний [3, 4]. Механизмы развития неблагоприятных эффектов антрациклинов остаются неясными [5, 4].

У пациентов с сердечной недостаточностью [6, 7] по показателям биоэлектрического импеданса тела отслеживают накопление жидкости, при хронической обструктивной болезни легких — выявлена связь между показателями легочной функции, оцениваемыми спирометрией, и биоимпедансными характеристиками перераспределения жидкости [8].

Неинвазивное измерение биоэлектрического импеданса тела человека и животных имеет ограничения в диагнозе патологических изменений. Прямое измерение электрического сопротивления легочной ткани поможет оценить морфофункциональные изменения при развитии патологического процесса, связанного с токсическим действием доксорубицина.

Цель работы — исследование биоэлектрического импеданса легкого крыс при хроническом воздействии доксорубицина.

Материалы и методы

Исследования проведены на самцах крыс линии Вистар (14 особей) массой тела $335,6 \pm 21,6$ г, возрастом 4 месяца, полученных из питомника лабораторных животных (ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар, Россия). Животных содержали в условиях свободного доступа к водопроводной питьевой воде и корму в помещении с естественно-искусственным освещением. Крысы находились в вентилируемых клетках группами по 2–3 особи при температуре $20\text{--}22^\circ\text{C}$ на подстилке из древесных стружек.

Первую группу (опытную) составили 9 животных, которым внутрибрюшинно вводили доксорубин (Teva, Россия) в кумулятивной дозе 10 мг/кг, разделенной на 4 инъекции в течение 4 недель. Крысам второй группы (контрольной, $n=5$) вводили внутрибрюшинно сопоставимую дозу физиологического раствора (0,9% NaCl).

При проведении острого эксперимента со вскрытием грудной клетки животного спустя два месяца после первой инъекции доксорубина использовали наркоз: золетил ($3,5$ мг/100 г веса тела, внутримышечно) и уретан (650 мг/кг веса тела, внутрибрюшинно). У крыс перед вскрытием грудной клетки проводили трахеотомию и переводили животных на искусственное дыхание с использованием аппарата SAR-830/AP (CWE Inc., США). Частота дыханий — 60 в мин, дыхательный объем подбирали индивидуально.

Массу тела крыс определяли с помощью лабораторных электронных весов EK 2000i (AND, Япония, точность 0,1 г).

Многочастотный биоэлектрический импеданс легкого измеряли при помощи анализатора физических свойств материалов и веществ 126094W (Solartron Analytical, Великобритания). Полученные измерения отражали усредненную во времени (в течение четырех секунд) характеристику электрического сопротивления.

Измерение электрического импеданса проводили на поверхности правого легкого. Использовали датчик с медными электродами (диаметр 0,1 мм, длина контакта ~ 1 мм), расстояние между измеряющими электродами 1,5 мм, токовыми — 4,5 мм.

Сравнивали значения компонентов биоэлектрического импеданса легкого крыс опытной и контрольной групп при частотах 10, 30, 70 кГц и 150 кГц электрического тока.

Статистическая обработка проведена с помощью пакета программ статистического анализа Statistica 10.0. Для проверки нормальности распределения количественных признаков использовали критерий Шапиро-Уилка. Равенство дисперсий распределений признаков в группах проверяли по критерию Левена. Нормально распределенные количественные признаки представлены как среднее арифметическое \pm стандартное отклонение. При распределении, не соответствующем нормальному, величины описаны при помощи медианы Me и межквартильного размаха ($Q1\text{--}Q3$). Уровень значимости различий принимали равным 0,05. Сравнения двух групп из совокупностей с нормальным распределением проводили с помощью дисперсионного анализа (для измерений биоэлектрического импеданса при разных частотах тока) с последующей процедурой апостериорного сравнения средних по критерию Тьюки, отличающихся от нормального распределения — по критерию Манна-Уитни. Корреляционный анализ (для всей выборки крыс) проводили критерием Пирсона.

Результаты и обсуждение

Многомерный дисперсионный анализ реактивного сопротивления биоэлектрического импеданса легкого при частотах тока 10, 30 и 70 кГц показал статистически значимое межгрупповое (критерий Пиллая, $F_{3,10}=5,7$, $p=0,016$) различие. Наблюдали статистически значимо меньшее абсолютное значение реактивного сопротивления биоэлектрического импеданса легкого у опытных крыс в сравнении с контрольными (Табл. 1) при 10 кГц ($307,0 \pm 230,9$ Ом и $735,0 \pm 328,3$ Ом соответственно, критерий Тьюки, $p=0,02$), 30 кГц ($416,8 \pm 264,8$ Ом и $850,8 \pm 335,2$ Ом соответственно, критерий Тьюки, $p=0,026$) электрического тока.

Многомерный дисперсионный анализ фазового угла биоэлектрического импеданса легкого при частотах тока 10, 30, 70 и 150 кГц показал статистически значимое межгрупповое различие (критерий Пиллая, $F_{4,8}=4,4$, $p=0,037$). Абсолютное значение фазового угла биоэлектрического импеданса легкого было статистически значимо меньше у опытных крыс при 10 кГц ($10,8 \pm 8,3^\circ$ и $25,4 \pm 5,6^\circ$, критерий Тьюки, $p=0,01$), 30 кГц ($19,0 \pm 13,6^\circ$ и $41,7 \pm 4,7^\circ$, критерий Тьюки, $p=0,009$), 70 кГц ($30,7 \pm 17,6^\circ$ и $53,8 \pm 7,9^\circ$, критерий Тьюки, $p=0,031$) электрического тока в сравнении с контрольными животными (Табл. 1).

Таблица 1
Компоненты биоэлектрического импеданса легкого у крыс линии Вистар в опытной (ОГ) и контрольной (КГ) группах

Наименование компонента биоэлектрического импеданса легочной ткани	Частота тока, кГц	Значение показателя		Значение достигнутого уровня статистической значимости
		ОГ	КГ	
Абсолютное значение реактивного сопротивления, Ом	10	307,0±230,9	735,0±328,3	$\rho=0,02$ (критерий Тьюки) $\rho=0,015$ (критерий Манна-Уитни)
	30	416,8±264,8	850,8±335,2	$\rho=0,026$ (критерий Тьюки) $\rho=0,023$ (критерий Манна-Уитни)
	70	568,3±209,6	670,6±248,7	$\rho>0,05$ (критерий Тьюки) $\rho>0,05$ (критерий Манна-Уитни)
Абсолютное значение фазового угла, °	10	10,8±8,3	25,4±5,6	$\rho=0,01$ (критерий Тьюки) $\rho=0,008$ (критерий Манна-Уитни)
	30	19,0±13,6	41,7±4,7	$\rho=0,009$ (критерий Тьюки) $\rho=0,005$ (критерий Манна-Уитни)
	70	30,7±17,6	53,8±7,9	$\rho=0,031$ (критерий Тьюки) $\rho=0,019$ (критерий Манна-Уитни)
	150	40,9±18	59,8±12,5	$\rho>0,05$ (критерий Тьюки) $\rho=0,025$ (критерий Манна-Уитни)
Амплитуда биоэлектрического импеданса легочной ткани, Ом	30	1308,9±300,1	1205,3±473,2	$\rho>0,05$ (критерий Тьюки) $\rho>0,05$ (критерий Манна-Уитни)
	70	1218,4±331,1	825,1±309,1	$\rho=0,037$ (критерий Тьюки) $\rho>0,05$ (критерий Манна-Уитни)
	150	1039,6 (472,7, 1151,5)	441,1 (372,5, 548,9)	$\rho=0,035$ (критерий Манна-Уитни)

Table 1
Bioelectrical impedance of the lung in Wistar rats in experimental (EG) and control (CG) groups

The component of bioelectrical impedance of the lung tissue	The frequency of a current, kHz	The value of the parameter		The value of the achieved level of statistical significance
		EG	CG	
Absolute value of the reactive resistance, Ohm	10	307.0±230.9	735.0±328.3	$\rho=0.02$ (Tukey's criterion) $\rho=0.015$ (the Mann-Whitney criterion)
	30	416.8±264.8	850.8±335.2	$\rho=0.026$ (Tukey's criterion) $\rho=0.023$ (the Mann-Whitney criterion)
	70	568.3±209.6	670.6±248.7	$\rho>0.05$ (Tukey's criterion) $\rho>0.05$ (the Mann-Whitney criterion)
Absolute value of the phase angle, °	10	10.8±8.3	25.4±5.6	$\rho=0.01$ (Tukey's criterion) $\rho=0.008$ (the Mann-Whitney criterion)
	30	19.0±13.6	41.7±4.7	$\rho=0.009$ (Tukey's criterion) $\rho=0.005$ (the Mann-Whitney criterion)
	70	30.7±17.6	53.8±7.9	$\rho=0.031$ (Tukey's criterion) $\rho=0.019$ (the Mann-Whitney criterion)
	150	40.9±18	59.8±12.5	$\rho>0.05$ (Tukey's criterion) $\rho=0.025$ (the Mann-Whitney criterion)
Amplitude, Ohm	30	1308.9±300.1	1205.3±473.2	$\rho>0.05$ (Tukey's criterion) $\rho>0.05$ (the Mann-Whitney criterion)
	70	1218.4±331.1	825.1±309.1	$\rho=0.037$ (Tukey's criterion) $\rho>0.05$ (the Mann-Whitney criterion)
	150	1039.6 (472.7, 1151.5)	441.1 (372.5, 548.9)	$\rho=0.035$ (the Mann-Whitney criterion)

Многомерный дисперсионный анализ амплитуды биоэлектрического импеданса легкого при ча-

стотах тока 30 и 70 кГц показал статистически значимое межгрупповое различие (критерий Пиллая, $F_{2,15}=6,7$, $p=0,008$) у животных опытной и контрольной групп. Амплитуда биоэлектрического импеданса легкого у опытных крыс в сравнении с контрольными была статистически значимо выше при 70 кГц ($1218,4\pm 331,1$ Ом и $825,1\pm 309,1$ Ом; критерий Тьюки, $p=0,037$).

Применение некоторых лекарственных препаратов, в том числе доксорубин, связано с легочными осложнениями различного типа [4]. Доксорубин вызывает зависящее от дозы повреждение легочной ткани крыс, вызванное окислительным стрессом [9, 10]; увеличение содержания коллагеновых волокон в альвеолярной стенке [11]. Гистологически в легких собак, получавших доксорубин, выявлены некроз артериального эндотелия и альвеолярного эпителия, сопровождающийся периартериальным отеком, субплевральным отеком и эмфиземой легких [12].

Ранее нами было показано статистически значимое увеличение сопротивления легочной ткани, значимое уменьшение фазового угла биоимпеданса легкого у крыс при токсическом воздействии монокроталина в сравнении с контрольными животными, связанное при низких частотах тока с эмфизематозными изменениями, а при более высоких частотах — с воспалительным процессом и сужением просвета кровеносных сосудов в легких [13]. При исследовании влияния доксорубина на крыс выявлены похожие изменения биоимпеданса легочной ткани.

В результате токсического воздействия доксорубина у крыс опытной группы спустя два месяца после первой инъекции лекарственного препарата нами были отмечены значимо меньший прирост массы тела (на 9 (5, 14)%) в сравнении с контрольными животными (на 20 (18, 22)%, $p=0,037$). У крыс, получавших доксорубин, была статистически значимо большей относительная масса сердца ($3,1\pm 0,1$ и $2,9\pm 0,2$, $p=0,042$) и печени ($38,6\pm 5,5$ и $27,5\pm 1,7$, $p=0,003$), чем у контрольных животных, соответственно, что связано с накоплением жидкости. Гистологически выявлены нарушения микроциркуляции, повреждения клеточных мембран в сердце и печени крыс, подверженных хроническому воздействию доксорубина. Снижение реактивного сопротивления и фазового угла биоэлектрического импеданса сердца и печени у крыс свидетельствовало о структурно-функциональных изменениях миокарда левого желудочка сердца, отеке печени у животных, получавших доксорубин [14].

Статистически значимо меньшие абсолютные значения реактивного сопротивления и фазового угла биоэлектрического импеданса легкого крыс опытной группы в сравнении с крысами контрольной группы указывают на повреждение клеточных мембран в легочной ткани.

Нами обнаружена статистически значимая взаимосвязь между относительной массой сердца и параметрами биоэлектрического импеданса легкого крыс: реактивным сопротивлением при 10 кГц ($r=0,7$, $p=0,006$) и 30 кГц ($r=0,5$, $p=0,014$) тока, фазовым углом при 10 кГц ($r=0,7$, $p=0,002$), 30 кГц ($r=0,6$, $p=0,002$) и 70 кГц ($r=0,6$, $p=0,007$) тока.

Развитию сердечной недостаточности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких сопутствует уменьшение и активного и реактивного сопротивления биоэлектрического импеданса тела, связанное с изменением статуса гидратации [6]. При интерстициальной пневмонии, вызывающей накопление жидкости в альвеолах, снижается сопротивление легочной ткани [15].

В нашей работе медиана активного сопротивления легочной ткани у крыс опытной группы была (не значимо) выше в сравнении со значениями у контрольных животных. Статистически значимо большее значение амплитуды биоэлектрического импеданса легкого может быть связано с эмфизематозными изменениями и воспалительным процессом.

Заключение

Доксорубин вызвал повреждение тканей органов (как миокарда, печени, так и легкого) у крыс, которое отразилось в значимо меньших абсолютных значениях реактивного сопротивления и фазового угла биоэлектрического импеданса органов в сравнении с крысами контрольной группы. Значимо большее значение амплитуды биоэлектрического импеданса легкого может быть связано с эмфизематозными изменениями и воспалительным процессом.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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(143): 145–154, doi: 10,15829/1560-4071-2017-3-145-154

2. Wallace K.B., Sardão V.A., Oliveira P.J. Mitochondrial Determinants of Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy. *Circulation Research*, March 2020;126:926–941, doi: 10.1161/circresaha.119.314681
3. Irfan O., Gilani J.A., Irshad A., Irfan B., Khan J.A. Pharmacological Threat to Lungs: A Case Series and Literature Review. *Cureus*. 2017, 9(5):e1232, doi: 10.7759/cureus.1232,
4. Schwaiblmair M., Behr W., Haeckel T., Märkl B., Foerg W., Berghaus T. Drug induced interstitial lung disease. *Open Respir. Med. J.* 2012, 6:63-74, doi: 10.2174/1874306401206010063,
5. Armenian S., Bhatia S. Predicting and Preventing Anthracycline-Related Cardiotoxicity. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book*. 2018, 38:3-12, doi: 10.1200/EDBK_100015,
6. Pérez García I., González Islas D., Orea Tejada A., Sánchez Santillan R., Verdeja Vendrell L., Hernández Centeno R., et al. Bioelectrical impedance vector analysis in COPD patients with right heart failure. ERS International Congress abstract. *European Respiratory Journal* 2020; 56: Suppl. 64, 1258, doi: 10.1183/13993003.congress-2020.1258
7. Zink M.D., König F., Weyer S., Willmes K., Leonhardt S., Marx N. et al. Segmental Bioelectrical Impedance Spectroscopy to Monitor Fluid Status in Heart Failure. *Sci. Rep.* 2020, 10: 3577, doi: 10.1038/s41598-020-60358-y.
8. Orea-Tejada A., Gómez-Martínez M., González-Islas D., Flores-Cisneros L., Keirns-Davis C., Sánchez-Santillán R., Pérez-García I., Martínez-Luna N., Robles-Hernández R., Sánchez-Moreno C., Orozco-Gutierrez J.J. The impact of hydration status and fluid distribution on pulmonary function in COPD patients. *Sci. Rep.* 2022, 12(1):1216, doi: 10.1038/s41598-022-05192-0,
9. Injac R., Radic N., Govedarica B., Perse M., Cerar A., Djordjevic A., et al. Acute doxorubicin pulmototoxicity in rats with malignant neoplasm is effectively treated with fulleranol C60(OH)24 through inhibition of oxidative stress. *Pharmacol. Rep.* 2009, 61(2):335-42, doi: 10.1016/s1734-1140(09)70041-6
10. Machado N.G., Baldeiras I., Pereira G.C., Pereira S.P., Oliveira P.J. Sub-chronic administration of doxorubicin to Wistar rats results in oxidative stress and unaltered apoptotic signaling in the lung. *Chemo-Biological Interactions*. 2010, 188(3): 478-486, doi: 10.1016/j.cbi.2010.09.027,
11. Take G., Yamaç D., Ozoğul C., Erdogan D. Ultrastructural Damage in Lung Tissues in Rats Treated with Doxorubicin and Paclitaxel. *Adv. Ther.* 2008, 25(2): 115-122, doi: 10.1007/s12325-008-0015-0,
12. Minchin R.F., Johnston M.R., Schuller H.M., Aiken M.A., Boyd M.R. Pulmonary toxicity of doxorubicin administered by in situ isolated lung perfusion in dogs. *Cancer*. 1988, 61(7):1320-5, doi: 10.1002/1097-0142(19880401)61:7<1320::aid-cnrcr2820610708>3.0.co;2-j
13. Коломеец Н.Л., Сулонова О.В., Смирнова С.Л., Гуляева А.С., Рощевская И.М. Параметры биоэлектрического импеданса легких у самок крыс линии Вистар при экспериментальной легочной гипертензии. *Российский Физиологический Журнал им. И.М. Сеченова*. 2019, 105 (8): 1041-1053, doi: 10.1134/S0869813919080089
14. Коломеец Н.Л., Сулонова О.В., Смирнова С.Л., Пешкин Е.А., Рощевская И.М. Биоэлектрический импеданс миокарда и печени у крыс при хроническом воздействии доксорубина. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2021, 107(11): 1344-1358, doi: 10.31857/S0869813921110054,
15. Nopp P., Rapp E., Pftzner H., Nakesch H., Ruhsam C. Dielectric properties of lung tissue as a function of air content. *Phys. Med. Biol.* 1993, 38: 699-716, doi: 10.1088/0031-9155/38/6/005,

Авторы

Коломеец Наталия Леонидовна

Кандидат физико-математических наук, научный сотрудник

kolomeec@frc.komisc.ru

Сулонова Ольга Владимировна

Научный сотрудник

evgeniu2006@inbox.ru

Смирнова Светлана Леонидовна

Кандидат биологических наук, заведующая отделом

smirnova.sl@mail.ru

Рощевская Ирина Михайловна

Доктор биологических наук, член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник
compcard@mail.ru

Отдел сравнительной кардиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Федеральный исследовательский центр «Коми научный центр Уральского отделения Российской
академии наук»

Российская Федерация, 167982, г. Сыктывкар, ул. Коммунистическая, 24

N. L. Kolomeyets, O. V. Syslonova, S. L. Smirnova, I. M. Roshchevskaya

BIOELECTRICAL IMPEDANCE OF THE LUNG IN RATS UNDER CHRONIC EXPOSURE TO DOXORUBICIN

Federal Research Centre “Komi Science Centre of the Ural Branch
of the Russian Academy of Sciences”, Syktyvkar, Komi Republic, Russian Federation

Abstract. Changes in lung bioelectric impedance were revealed in male Wistar rats exposed chronically to doxorubicin. Bioimpedance measurements were performed in rats two months after the first injection of doxorubicin (a cumulative dose of 10 mg/kg divided into 4 injections for 4 weeks) or saline. Bioimpedance was analysed at multiple frequencies (10, 30, 70 and 150 kHz) of electric current. Electrodes were placed on the surface of the lung. Significantly lower absolute values of the reactance and phase angle of bioelectrical impedance of the myocardium, liver (noted by us earlier) and lung in rats treated with doxorubicin compared with control animals indicated toxic damage to organs. Significantly higher amplitude (at a frequency of 70 kHz) of bioelectrical impedance of the rat’s lung may be associated with emphysematous changes and inflammation in the lung in the group with chronic exposure to doxorubicin compared to the rats in the control group.

Keywords: doxorubicin, bioelectrical impedance of the lung

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Nataliya L. Kolomeyets

smirnova.sl@mail.ru

Received 14.10.2022

For citation:

Kolomeyets N.L., Syslonova O.V., Smirnova S.L., Roshchevskaya I.M. Bioelectrical impedance of the lung in rats under chronic exposure to doxorubicin. [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2022, Vol. 19, no. 4, pp. 386–392. DOI: 10.22138/2500-0918-2022-19-4-386-392 (In Russ)

REFERENCES

1. Gendlin G.E., Emelina E.I., Nikitin I.G., Vasyuk Yu.A. Modern view on cardiotoxicity of chemotherapeutics in oncology including anthracyclines. Russian Journal of Cardiology. 2017, (3): 145-154, doi: 10.15829/1560-4071-2017-3-145-154. (In Russ.)
2. Wallace K.B., Sardão V.A., Oliveira P.J. Mitochondrial Determinants of Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy. Circulation Research, 2020, 126: 926–941. doi: 10.1161/circresaha.119.314681
3. Irfan O., Gilani J.A., Irshad A., Irfan B., Khan J.A. Pharmacological Threat to Lungs: A Case Series and Literature Review. Cureus. 2017, 9(5): e1232. doi: 10.7759/cureus.1232.
4. Schwaiblmair M., Behr W., Haeckel T., Märkl B., Foerg W., Berghaus T. Drug induced interstitial lung disease. Open Respir. Med. J. 2012, 6: 63-74. doi: 10.2174/1874306401206010063.
5. Armenian S., Bhatia S. Predicting and Preventing Anthracycline-Related Cardiotoxicity. Am. Soc. Clin.

Oncol. Educ. Book. 2018, 38: 3-12. doi: 10.1200/EDBK_100015.

6. Pérez García I., González Islas D., Orea Tejada A., Sánchez Santillan R., Verdeja Vendrell L., Hernández Centeno R., et al. Bioelectrical impedance vector analysis in COPD patients with right heart failure. *European Respiratory Journal* 2020; 56: Suppl. 64. 1258. doi: 10.1183/13993003.congress-2020.1258

7. Zink M.D., König F., Weyer S., Willmes K., Leonhardt S., Marx N. et al. Segmental Bioelectrical Impedance Spectroscopy to Monitor Fluid Status in Heart Failure. *Sci. Rep.* 2020, 10: 3577. doi: 10.1038/s41598-020-60358-y.

8. Orea-Tejada A., Gómez-Martínez M., González-Islas D., Flores-Cisneros L., Keirns-Davis C., Sánchez-Santillán R., Pérez-García I., Martínez-Luna N., Robles-Hernández R., Sánchez-Moreno C., Orozco-Gutiérrez J.J. The impact of hydration status and fluid distribution on pulmonary function in COPD patients. *Sci. Rep.* 2022, 12(1):1216. doi: 10.1038/s41598-022-05192-0.

9. Injac R., Radic N., Govedarica B., Perse M., Cerar A., Djordjevic A., et al. Acute doxorubicin pulmototoxicity in rats with malignant neoplasm is effectively treated with fullereneol C60(OH)24 through inhibition of oxidative stress. *Pharmacol. Rep.* 2009, 61(2): 335-42. doi: 10.1016/s1734-1140(09)70041-6

10. Machado N.G., Baldeiras I., Pereira G.C., Pereira S.P., Oliveira P.J. Sub-chronic administration of doxorubicin to Wistar rats results in oxidative stress and unaltered apoptotic signaling in the lung. *Chemico-Biological Interactions.* 2010, 188(3): 478-486. doi: 10.1016/j.cbi.2010.09.027.

11. Take G., Yamaç D., Ozoğul C., Erdogan D. Ultrastructural Damage in Lung Tissues in Rats Treated with Doxorubicin and Paclitaxel. *Adv. Ther.* 2008, 25(2): 115-122. doi: 10.1007/s12325-008-0015-0.

12. Minchin R.F., Johnston M.R., Schuller H.M., Aiken M.A., Boyd M.R. Pulmonary toxicity of doxorubicin administered by in situ isolated lung perfusion in dogs. *Cancer.* 1988, 61(7):1320-5. doi: 10.1002/1097-0142(19880401)61:7<1320::aid-cnrcr2820610708>3.0.co;2-j

13. Kolomeyets N.L., Syslonova O.V., Smirnova S.L., Gulyaeva A.S., Roshchevskaya I.M. Bioelectrical impedance parameters of the lung in female Wistar rats with experimental pulmonary hypertension. *Russian Journal of Physiology.* 2019, 105 (8): 1041-1053. doi: 10.1134/S0869813919080089. (in Russian)

14. Kolomeyets N.L., Syslonova O.V., Smirnova S.L., Peshkin E.A., Roshchevskaya I.M. Bioelectrical Impedance of the Rat Myocardium and Liver under Chronic Exposure to Doxorubicin. *J Evol. Biochem. Phys.* 2021, 57: 1351–1362. doi: 10.1134/S0022093021060144. (in Russian)

15. Nopp P., Rapp E., Pfutzner H., Nakesch H., Ruhsam C. Dielectric properties of lung tissue as a function of air content. *Phys. Med. Biol.* 1993, 38:699-716. doi: 10.1088/0031-9155/38/6/005.

Authors

Nataliya L. Kolomeyets

PhD, Researcher

kolomeec@frc.komisc.

Olga V. Suslonova

Researcher

evgeniu2006@inbox.ru

Svetlana L. Smirnova

PhD, head of the Department of Comparative Cardiology

smirnova.sl@mail.ru

Irina M. Roshchevskaya

MD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher

compcard@mail.ru

Department of Comparative Cardiology, Federal Research Centre “Komi Science Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences”

24 Kommunisticheskaya str., Syktyvkar Komi Republic Russian Federation 167982