

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-178-183>  
УДК 616.127-018.6-007.61:612.176]-092.9

# Влияние физической нагрузки различной степени интенсивности на гипертрофию кардиомиоцитов и на полиплоидию миокарда крыс

И.И. Малышев<sup>1</sup>, О.В. Альпидовская<sup>2</sup>, Л.П. Романова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Марийский государственный университет,  
424000, Российская Федерация, Йошкар-Ола, пл. Ленина, 1

<sup>2</sup>Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова (ЧГУ им. И.Н. Ульянова),  
428015, Российская Федерация, Чебоксары, Московский пр., 15

## Аннотация

Регулярные физические нагрузки улучшают когнитивные функции, снижают риск преждевременной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта, диабета и улучшают качество жизни.

**Цель исследования:** исследование морфологических показателей кардиомиоцитов левого желудочка (ЛЖ) сердца и пролиферативной активности кардиомиоцитов крыс при физической нагрузке разной интенсивности.

**Материал и методы.** В качестве опытных животных взяты беспородные самцы крыс ( $n = 30$ ), которых разделили на три серии. Первой серии крыс давали легкую физическую нагрузку – животные плавали в ванне 15 мин. Животные второй серии находились в ванне в течение 30 мин (средняя тяжесть), третья серия – животные плавали в ванной до тех пор, пока они не начинали терять силы и тонуть (55–59 мин после нахождения животных в воде). Животных выводили из эксперимента после 10 сеансов водной нагрузки. Часть крыс (по 5 животных на серию) забивали через 30 сут после окончания эксперимента. После извлечения сердца окрашивали гематоксилином и эозином, определяли количество ДНК в ядрах кардиомиоцитов, подсчитывали двуядерные и Ki-67-позитивные клетки, измеряли диаметр кардиомиоцитов. Статистический анализ проводили в программе STATISTICA 10.0.

**Результаты.** При гистологическом исследовании изменения выявлялись только в миокарде ЛЖ крыс третьей серии: резко выраженные дистрофические изменения кардиомиоцитов. Встречались клетки с некробиозом, очаговые некрозы групп кардиомиоцитов. Наибольший уровень полиплоидии кардиомиоцитов имел место во второй и третьей сериях (соотношение диплоидных и тетраплоидных кардиомиоцитов в контроле соответствовало  $91,6 \pm 7,4\%$ ;  $8,2 \pm 6,3\%$ ). В этих сериях отмечалось и изменение количества двуядерных клеток (в контроле –  $12,7 \pm 1,9\%$ ). Во всех сериях Ki-67 – положительные ядра не выявлены.

**Заключение.** Тяжелая физическая нагрузка приводит к структурным нарушениям миокарда, стойкой гипертрофии кардиомиоцитов и сопровождается снижением пролиферативной активности кардиомиоцитов.

<b>Ключевые слова:</b>	физическая нагрузка, гипертрофия, полиплоидия, двуядерные кардиомиоциты.
<b>Конфликт интересов:</b>	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
<b>Финансирование:</b>	работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций.
<b>Соответствие принципам этики:</b>	исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации и одобрено этическим комитетом Марийского государственного университета (протокол № 1 от 28.04.2023 г.).
<b>Для цитирования:</b>	Малышев И.И., Альпидовская О.В., Романова Л.П. Влияние физической нагрузки различной степени интенсивности на гипертрофию кардиомиоцитов и на полиплоидию миокарда крыс. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(1):178–183. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-178-183">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-178-183</a> .

# The effect of physical activity of varying intensity on cardiomyocyte hypertrophy and myocardial polyploidy in rats

Igor I. Malyshev<sup>1</sup>, Olga V. Alpidovskaya<sup>2</sup>, Lyubov P. Romanova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Mari State University,  
1, Lenina pl., Yoshkar-Ola, 424000, Russian Federation

<sup>2</sup> Chuvash State University named after I.N. Ulyanova, 15, Moskovsky pr., Cheboksary, 428015, Russian Federation

## Abstract

Regular exercise improves cognitive function, reduces the risk of premature death from cardiovascular disease, stroke, diabetes and improves quality of life.

**Aim:** To study the morphological parameters of cardiomyocytes of the left ventricle of the heart and the proliferative activity of rat cardiomyocytes during physical activity of different intensity.

**Methodology and Research Methods.** Outbred male rats ( $n = 30$ ) were taken as experimental animals and divided into three series. The first series of rats were given light physical activity – the animals swam in the bath for 15 minutes. The animals of the second series were in the bath for 30 minutes (moderate severity), the third series were in the bath until they began to lose strength and sink (in 55–59 minutes). Animals were taken out of the experiment after 10 sessions of water loading. Some rats (5 animals per series) were slaughtered 30 days after the end of the experiment. After extraction, the heart was stained with hematoxylin and eosin, the amount of DNA in the nuclei of cardiomyocytes was determined, binuclear and Ki-67 positive cells were counted, and the diameter of cardiomyocytes was measured. Statistical analysis was carried out in the program “Statistica 10.0”.

**Results.** Histological examination revealed changes only in the myocardium of the left ventricle of rats of the third series: pronounced dystrophic changes in cardiomyocytes. There were cells with necrobiosis, focal necrosis of groups of cardiomyocytes. The highest level of cardiomyocyte polyploidy occurred in the second and third series (the ratio of diploid and tetraploid cardiomyocytes in the control corresponded to  $91.6 \pm 7.4\%$ ;  $8.2 \pm 6.3\%$ ). In these series, there was also a change in the number of binuclear cells (in the control –  $12.7 \pm 1.9\%$ ). In all series of Ki-67 positive nuclei were not detected.

**Conclusion.** Severe physical activity leads to structural disorders of the myocardium, persistent hypertrophy of cardiomyocytes and is accompanied by a decrease in the proliferative activity of cardiomyocytes.

<b>Keywords:</b>	physical activity, hypertrophy, polyploidy, binuclear cardiomyocytes.
<b>Conflict of interest:</b>	the authors declare no conflict of interest.
<b>Funding:</b>	the work was carried out without the use of grants or financial support from public, non-profit and commercial organizations.
<b>Adherence to ethical standards:</b>	the study was performed in accordance with the standards of good clinical practice and the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the ethical committee of the Mari State University (protocol No. 1 dated April 28, 2023).
<b>For citation:</b>	Malyshev I.I., Alpidovskaya O.V., Romanova L.P. The effect of physical activity of varying intensity on cardiomyocyte hypertrophy and myocardial polyploidy in rats. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(1):178–183. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-178-183">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-178-183</a> .

## Введение

Регулярные физические нагрузки позволяют не только улучшить общее состояние организма, но и являются средством профилактики некоторых заболеваний. Постоянная и адекватная физическая активность улучшает когнитивные функции, снижает риск преждевременной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта, диабета второго типа и, соответственно, улучшает качество жизни [1]. В среднем взрослый человек должен уделять физическим нагрузкам не менее 150 мин в неделю, 2 дня и более отводить на укрепление мышечной системы [1]. Профессиональные спортсмены зачастую дово-

дят интенсивность тренировок до предела с целью улучшения своих показателей. Несоблюдение баланса между нагрузкой и реабилитацией приводит к дезадаптации, что увеличивает риск возникновения различных болезней [2, 3]. Гипертрофия кардиомиоцитов и возможность различных проявлений ее репродукции является важным вопросом в кардиологической клинике. Наступление декомпенсации при заболеваниях сердца с признаками гипертрофии объясняются тем, что функционирующие в усиленном режиме кардиомиоциты не могут устойчиво обеспечить необходимое превышение уровня биосинтеза по сравнению с нормой.

Цель исследования: изучение морфологических показателей кардиомиоцитов левого желудочка сердца и пролиферативной активности кардиомиоцитов крыс при физической нагрузке разной интенсивности.

## Материал и методы

В качестве опытных животных были взяты белые нелинейные половозрелые беспородные самцы крыс ( $n = 30$ ), имеющие вес 250–265 г. Животные были разделены на три серии. Первой серии крыс давали легкую физическую нагрузку – животных помещали в ванну с температурой воды 32 °С. Животные плавали в ванне 15 мин. Животные второй серии находились в ванне в течение 30 мин. Эту физическую нагрузку на животных мы расценивали как нагрузку средней тяжести. Животные первой и второй серий после извлечения из ванны были активными, подвижными, признаков усталости у них не отмечалось. Для воспроизведения тяжелой физической нагрузки (третья серия) животные плавали в ванной до тех пор, пока они не начинали терять силы и тонуть. Обычно это наступало через 55–59 мин после нахождения животных в воде. После извлечения из ванны животные этой группы были вялыми, некоторое время лежали. Животными всех групп было выполнено 10 сеансов водной нагрузки, после чего их сразу выводили из эксперимента (по 5 животных на серию) с применением золотилового наркоза из расчета 5 мг на 100 г в соответствии с Международными правилами проведения работ с экспериментальными животными. Часть крыс (по 5 животных на серию) забивали через 30 сут после окончания эксперимента. Контролем служили 30 животных аналогичного возраста (по 5 для каждой серии) без физической нагрузки.

Уход за животными осуществляли согласно правилам и нормам обращения с лабораторными животными («Санитарные правила по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (ви-вариумов)» от 06.04.1973 г.; International Guiding Principles, 2012). Исследование одобрено этическим комитетом Марийского государственного университета (протокол № 1 от 28.04.2023 г.).

После извлечения сердца фиксировали в 10% нейтральном формалине и заключали в парафин; полученные срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Количество ДНК в ядрах кардиомиоцитов определяли в микроскопе Биолам-70 с помощью фотометрирования с использованием микрофотонасадки ФМЭЛ-1 и фотометра ФЭУ-79А в проходящем свете с запирающим светофильтром с максимумом светопропускания на длине волны 570 нм с подаваемым напряжением 900 В. Для изучения пролиферативных процессов подсчитывали двуядерные кардиомиоциты на 7 000 ядер ( $\times 900$ ). Для оценки степени гипертрофии измеряли диаметр кардиомиоцитов.

Иммуногистохимическое исследование проводили с использованием маркера Ki-67 (Santa Cruze). Срезы толщиной 3 мкм наносили на высокоадгезивные стекла, обработанные L-polisine, и высушивали при комнатной температуре 24 ч. Окраску проводили ручным и аппаратным способами с использованием иммуногистохимических контейнеров AUTOSTAINER-360 (THERMO, Великобритания) и Leica BOND-MAX (Германия) с привлечением систем визуализации En-vision (DACO, Дания) и NovoLinc polimer (NovoCastra, Великобритания). Контролем служили неиммунизированные сыворотки кроликов и мышей, а

также срезы контрольных тканей сердца крыс. Подсчитывали 200 ядер кардиомиоцитов в 6 полях зрения.

Подсчет клеток осуществляли с применением программы SigmaScan Pro5 (США) и микроскопа Carl Zeiss Axio Scope A1 (Германия),  $\times 400$ . Статистический анализ проводили в программе STATISTICA 10.0 [4]. Нормальность распределения данных определяли с использованием теста Колмогорова – Смирнова и Лиллиефорса. Для анализа различий между выборками использовали  $t$ -критерий Стьюдента или  $U$ -критерия Манна – Уитни. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В первых двух сериях миокард животных при макроскопическом исследовании практически не отличался от миокарда контрольных животных. У животных третьей серии была выявлена дряблость сердца, расширение его полостей.

При гистологическом исследовании изменения выявлялись только в миокарде левого желудочка (ЛЖ) крыс третьей серии. Обращали на себя внимание резко выраженные дистрофические (по типу белковой и жировой) изменения кардиомиоцитов. Встречались клетки с некробиозом, с нечеткими границами, с бледно окрашенными ядрами, определялась гомогенная, без четкой исчерченности цитоплазма. В миокарде ЛЖ также имели место многочисленные очаговые некрозы групп кардиомиоцитов без клеточной реакции. В строме сердца выявлялась резкая отечность, сосуды определялись полнокровными. Описанные признаки в комплексе свидетельствовали о напряженной работе миокарда.

У крыс всех трех серий в гистологических препаратах миокарда ЛЖ имела место гипертрофия кардиомиоцитов: от незначительной (первая серия) до резко выраженной (третья серия). У животных всех групп определялись, наряду с двуядерными кардиомиоцитами, диплоидные и тетраплоидные клетки. Наибольший уровень полиплоидии кардиомиоцитов имел место во второй и третьей сериях (соотношение диплоидных и тетраплоидных кардиомиоцитов в контроле соответствовало  $91,6 \pm 7,4\%$ ;  $8,2 \pm 6,3\%$ ). Результаты исследования приведены в таблице 1.

В таблице 2 представлены морфологические показатели кардиомиоцитов в зависимости от интенсивности физической нагрузки через 30 сут после окончания эксперимента. Как следует из таблицы 2, в первой серии через 30 сут морфологические показатели практически не отличаются от наблюдаемых сразу после окончания опыта: диаметр ядер практически не изменился. Количество двуядерных кардиомиоцитов близко к контрольным цифрам. Число тетраплоидных ядер стало несколько выше, чем сразу после окончания эксперимента.

Во второй серии на фоне умеренной гипертрофии ядер кардиомиоцитов имело место увеличение и числа тетраплоидных клеток, и двуядерных кардиомиоцитов.

В третьей серии в условиях повышенной физической нагрузки на сердце на фоне гипертрофии ядер кардиомиоцитов и их ядер происходило повышение числа тетраплоидных клеток, но одновременно значительно (по сравнению с контролем и с первыми сериями опыта) уменьшалось число двуядерных кардиомиоцитов. Во всех сериях Ki-67 – положительные ядра не выявлены.

**Таблица 1.** Морфологические показатели кардиомиоцитов левого желудочка сердца крыс после физической нагрузки различной интенсивности по сериям сразу после окончания опыта**Table 1.** Morphological parameters of cardiomyocytes of the left ventricle of the heart of rats after physical activity of varying intensity in series immediately after the end of the experiment

Серия Series	Диаметр ядер кардиомиоцитов, мкм Diameter of nuclei of cardiomyocytes, $\mu\text{m}$	Число двуядерных кардиомиоцитов, ‰ Number of 2-core cardiomyocytes, ‰	Диплоидные / тетраплоидные ядра кардиомиоцитов, % Diploid/tetraploid nuclei of cardiomyocytes, %	Ki-67 Позитивные ядра, % Ki-67 positive kernels, %
Контроль Control	5,2 ± 0,8	12,7 ± 1,9	91,6 ± 7,4 / 8,2 ± 6,3	0
Первая First	5,4 ± 0,9	13,6 ± 4,6*	88,1 ± 4,7 / 11,6 ± 2,8* $p < 0,05$	0
Вторая Second	5,7 ± 0,8**	28,1 ± 5,2**	81,7 ± 5,3 / 18,3 ± 4,5** $p < 0,05$	0
Третья Third	7,2 ± 1,7***	7,2 ± 3,7***	70,9 ± 8,0 / 28,1 ± 7,3*** $p < 0,05$	0

Примечание: \* $p < 0,000001$ . \* – сравнение с контрольной серией, \*\* – сравнение с первой серией, \*\*\* – сравнение со второй серией.Note: \* $p < 0,000001$ . \* – comparison with control series, \*\* – comparison with series 1, \*\*\* – comparison with series 2.**Таблица 2.** Морфологические показатели кардиомиоцитов левого желудочка сердца крыс после физической нагрузки различной интенсивности по сериям в опыте через 30 суток после окончания опыта**Table 2.** Morphological parameters of cardiomyocytes of the left ventricle of the heart of rats after physical activity of varying intensity in series in the experiment 30 days after the end of the experiment

Серия Series	Диаметр ядер кардиомиоцитов, мкм Diameter of nuclei of cardiomyocytes, $\mu\text{m}$	Число двуядерных кардиомиоцитов, ‰ Number of 2-core cardiomyocytes, ‰	Диплоидные / тетраплоидные ядра кардиомиоцитов, % Diploid / tetraploid nuclei of cardiomyo- cytes, %	Ki-67 позитивные ядра, % Ki-67 positive kernels, %
Первая First	5,2 ± 0,8*	14,2 ± 3,4*	85,3 ± 5,3 / 14,7 ± 4,3 $p < 0,05$	0
Вторая Second	5,3 ± 1,6**	23,3 ± 3,6**	80,8 ± 6,2 / 19,1 ± 5,1** $p < 0,05$	0
Третья Third	6,2 ± 1,7***	8,1 ± 5,3***	73,4 ± 7,3 / 27,2 ± 6,1*** $p < 0,05$	0

Примечание: \* $p < 0,000001$ . \* – сравнение с первой серией, сразу после физической нагрузки, \*\* – сравнение со второй серией сразу после физической нагрузки, \*\*\* – сравнение с третьей серией сразу после физической нагрузки.Note: \* $p < 0,000001$ . \* – compared to Series 1, immediately after exercise, \*\* – compared to Series 2, immediately after exercise, \*\*\* – compared to Series 3, immediately after exercise.

## Обсуждение

Согласно данным, приведенным в таблице 1, морфологические показатели кардиомиоцитов в первой серии и контроле практически были одинаковыми. Кардиометрическое исследование установило преобладание в сердце на всем протяжении эксперимента диплоидных клеток (до 88,1% ± 4,7 на 10-е сут эксперимента), тетраплоидных клеток было соответственно 11,7% ± 2,8; октаплоидные и 16-плоидные ядра отсутствовали. Диаметр ядер и число двуядерных кардиомиоцитов соответствовали контрольным цифрам.

Морфологические показатели второй серии свидетельствовали о том, что на фоне умеренной физической нагрузки происходила умеренная гипертрофия миокарда с увеличением диаметра ядер кардиомиоцитов, повышением числа тетраплоидных клеток; при этом фиксировались и ядра большей ploидности (в работе указывается соотношение на 10-е сут после начала эксперимента). Более чем в два раза происходило увеличение в миокарде двуядерных кардиомиоцитов.

В третьей серии на фоне выраженной гипертрофии ядер кардиомиоцитов, имело место увеличение числа тетраплоидных клеток, а также клеток большей ploидности.

Казалось бы, что увеличение генома (числа тетраплоидных кардиомиоцитов) в третьей серии должно было способствовать увеличению двуядерных кардиомиоцитов, однако фактическое уменьшение их числа показы-

вает, что произошла депрессия пролиферативных процессов. Ответ на причину такого несоответствия дает, на наш взгляд, гистологическая картина, которая свидетельствует о напряженности миокарда, что приводило к отрицательному изменению механизмов полиплоидии в миокарде опытных крыс.

Явление полиплоидии широко распространено в живой природе среди животных, растений и грибов и наблюдается даже в условиях нормального развития органа. Полиплоидия достигается или делением ядер без деления цитоплазмы или увеличением генома в ядре. Сравнение диплоидных и полиплоидных гепатоцитов в масштабе генома показывает, что полиплоидия индуцирует гены, направленные против патогенов, повреждений ДНК и окислительного стресса [5]. С биологической точки зрения полиплоидия является своеобразным эквивалентом клеточного размножения. Полиплоидия приводит к увеличению размеров клетки, увеличению размеров их ядер, появлению двуядерных клеток [6, 7].

Полиплоидия – характерная черта сердца млекопитающих [6, 9]. Увеличение функциональной нагрузки на орган сопровождается повышением ploидности [8–12]. Показано, что полиплоидная клетка более активна по сравнению с диплоидной клеткой [2, 6]. Таким образом, полиплоидизация, как и гипертрофия клеток, – реакция органа на повышение функциональной нагрузки на орган.



Происхождение двуядерных кардиомиоцитов до настоящего времени не выяснено. При отсутствии митозов кардиомиоцитов в постнатальном онтогенезе наиболее логичным объяснением образования таких клеток является деление клеток amitozом; косвенным подтверждением этому являются картины «целующихся» ядер в кардиомиоците без цитотомии, когда два ядра располагаются в непосредственной близости друг от друга; в результате этого кардиомиоцит остается тетраплоидным. То есть образование двуядерных клеток тесно связано с полиплоидией органа. В первых двух сериях полиплоидия миокарда крыс происходила двумя путями: накоплением ядерного материала в одноядерных кардиомиоцитах и образованием двуядерных клеток. Чрезмерная физическая нагрузка подавляет экспрессию генов провоспалительного цитокина *il6*, противовоспалительного *il10*, генов факторов роста, регулирующих пролиферацию – *hgf* (фактора роста), *fgf2* (фактора роста фибробластов), что необходимо для стимуляции пролиферации. В условиях перенапряжения органа, что имеет место в третьей серии, на фоне гибели кардиомиоцитов полиплоидия осуществляется преимущественно благодаря гипертрофии ядер кардиомиоцитов за счет снижения числа двуядерных клеток.

В работе проведено иммуногистохимическое исследование. Во всех сериях Ki-67-положительные ядра не выявлены, что частично согласуется с литературными данными [7], в которых также констатируется отсутствие маркера пролиферации. Однако, видя картины рядом располагающихся ядер кардиомиоцитов, невозможно

представить, каким образом возникают такие конструкции, как только не делением ядер кардиомиоцитов. На самом деле ряд авторов наблюдали Ki-67-положительно окрашенные ядра кардиомиоцитов в сердце при инфарктах миокарда [7].

## Заключение

Выполненное исследование указывает на то, что наиболее благоприятное воздействие на морфологические показатели кардиомиоцитов ЛЖ сердца (в том числе и на пролиферативную активность кардиомиоцитов) у крыс оказывает физическая нагрузка средней степени интенсивности. Тяжелая физическая нагрузка приводит к стойкой гипертрофии ядер кардиомиоцитов и сопровождается снижением пролиферативной активности кардиомиоцитов. В работе показано, что даже через 30 сут после окончания опыта в миокарде ЛЖ крыс, подвергшихся тяжелой физической нагрузке, морфологические показатели кардиомиоцитов не восстанавливаются до контрольных цифр. Между тем показатели миокарда первой и второй серий через 30 сут полностью возвращаются к исходным значениям. При этом в миокарде крыс второй серии остается увеличенным по сравнению с контролем число двуядерных кардиомиоцитов.

Таким образом, в эксперименте установлено, что умеренная физическая нагрузка наиболее благоприятно воздействует на миокард крыс. Тяжелая физическая нагрузка оказывает стойкое неблагоприятное воздействие на структуру кардиомиоцитов ЛЖ сердца.

## Литература / References

- Смирнова А.Д., Новицкий А.В., Шмойлова А.С., Шварц Ю.Г. Риск внезапной сердечной смерти у занимающихся силовыми нагрузками. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4S):4394. Smirnova A.D., Novitsky A.V., Shmoylova A.S., Shvarts Yu.G. The risk of sudden cardiac death in those involved in power loads. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4S):4394. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4394.
- Soligard T., Swellnus M., Alonso J.M., Bahr R., Clarsen B., Dijkstra H.P. et al. How much is too much? (Part 1) International Olympic Committee consensus statement on load in sport and risk of injury. *Br. J. Sports Med.* 2016;50(17):1030–1041. DOI: 10.1136/bjsports-2016-096581.
- Swellnus M., Soligard T., Alonso J.M., Bahr R., Clarsen B., Dijkstra H.P. et al. How much is too much? (Part 2) International Olympic Committee consensus statement on load in sport and risk of illness. *Br. J. Sports Med.* 2016;50(17):1043–1052. DOI: 10.1136/bjsports-2016-096572.
- Грублер Е.В., Генкин А.А. Применение критериев непараметрической статистики для оценки различий двух групп наблюдений в медико-биологических исследованиях. М.: Наука; 1973:100. Grubler E.V., Genkin A.A. Application of nonparametric statistics criteria to assess the differences between two groups of observations in biomedical research. M.: Science; 1973:100. (In Russ.).
- Андреев В.П., Цыркунов В.М., Кравчук Р.И. Клиническая морфология печени: ядерный аппарат гепатоцитов. *Гепатология и гастроэнтерология*. 2020;4(2):126–142. Andreev V.P., Tsykunov V.M., Kravchuk R.I. Clinical morphology of the liver: the nuclear apparatus of hepatocytes. *Hepatology and gastroenterology*. 2020;4(2):126–142. (In Russ.). DOI: 10.25298/2616-5546-2020-4-2-126-142.
- Бродский В.Я., Урываева И.В. Клеточная полиплоидия. Пролиферация и дифференцировка. М.: Наука; 1981:259. Brodsky V.Ya., Uryvaeva I.V. Cellular polyploidy. Proliferation and differentiation. M.: Nauka; 1981:259. (In Russ.).
- Сукачева Т.В., Чудиновских Ю.А., Еремеева М.В., Серов Р.А., Бокерия Л.А. Пролиферативный потенциал кардиомиоцитов при гипертрофической кардиомиопатии: связь с ремоделированием миокарда. *Клеточные технологии в биологии и медицине*. 2016;(3):196–207. Sukhacheva T.V., Chudinovskikh Yu.A., Eremeeva M.V., Serov R.A., Bockeria L.A. Proliferative potential of cardiomyocytes in hypertrophic cardiomyopathy: connection with myocardial remodeling. *Cell technologies in biology and medicine*. 2016;(3):196–207. (In Russ.). URL: <http://iramn.ru/journals/ktbm/2016/9/2223/> (06.07.2023).
- Anatskaya O.V., Vinogradov A.E. Genome multiplication as adaptation to tissue survival: Evidence from gene expression in mammalian heart and liver. *Genomics*. 2007;89(1):70–80. DOI: 10.1016/j.ygeno.2006.08.014.
- Gan P., Patterson M., Sucov H.M. Cardiomyocyte polyploidy and implications for heart regeneration. *Annu. Rev. Physiol.* 2020;82:45–61. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021119-034618.
- Gorla G.R., Malhi H., Gupta S. Polyploidy associated with oxidative injury attenuates proliferative potential of cells. *J. Cell Sci.* 2001;114(Pt.16):2943–2951. DOI: 10.1242/jcs.114.16.2943.
- Margall-Ducos G., Celton-Morizur S., Couton D., Brégerie O., Desdours C. Liver tetraploidization is controlled by a new process of incomplete cytokinesis. *J. Cell Sci.* 2007;120(Pt. 20):3633–3639. DOI: 10.1242/jcs.016907.
- Sigal S.H. Partial hepatectomy-induced polyploidy attenuates hepatocyte replication and activates cell aging events. *Am. J. Physiol.* 1999;276(5):G1260–G1272. DOI: 10.1152/ajpgi.1999.276.5.G1260.

## Информация о вкладе авторов

Малышев И.И. предложил концепцию исследования, разработал его протокол.

Альпидовская О.В., Романова Л.П. сформировали выборку групп животных, вместе с Малышевым И.И. анализировали и интерпретировали данные.

## Information on author contributions

Malyshev I.I. proposed the concept of the study and developed its protocol.

Alpidovskaya O.V., Romanova L.P. formed a sample of groups of animals, together with Malyshev I.I. analyzed and interpreted the data.

Alpidovskaya O.V., Romanova L.P. wrote the first version of the

Альпидовская О.В., Романова Л.П. написали первую версию рукописи, вместе с Малышевым И.И. внесли вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

manuscript, together with Malyshev I.I. contributed to the revision of the original version of the manuscript.

All authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and flawlessness.

## Сведения об авторах

**Малышев Игорь Иванович**, д-р мед. наук, профессор кафедры физиологии и патологии, Марийский государственный университет, Йошкар-Ола, <https://orcid.org/0000-0001-8930-5537>.

E-mail: [malichev\\_med@mail.ru](mailto:malichev_med@mail.ru).

**Альпидовская Ольга Васильевна**, канд. мед. наук, доцент кафедры общей и клинической морфологии и судебной медицины, ЧГУ им. И.Н. Ульянова, Чебоксары, <https://orcid.org/0000-0003-3259-3691>.

E-mail: [olavorobeva@mail.ru](mailto:olavorobeva@mail.ru).

**Романова Любовь Петровна**, канд. биол. наук, доцент кафедры дерматовенерологии с курсом гигиены, ЧГУ им. И.Н. Ульянова, Чебоксары, <https://orcid.org/0000-0003-0556-8490>.

E-mail: [samung2008@yandex.ru](mailto:samung2008@yandex.ru).



**Малышев Игорь Иванович**, e-mail: [igor.malyshev.41@mail.ru](mailto:igor.malyshev.41@mail.ru).

## Information about the authors

**Igor I. Malyshev**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Physiology and Pathology, Mari State University, Yoshkar-Ola, <https://orcid.org/0000-0001-8930-5537>.

E-mail: [malichev\\_med@mail.ru](mailto:malichev_med@mail.ru).

**Olga V. Alpidovskaya**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of General and Clinical Morphology and Forensic Medicine, Chuvash State University named after I.N. Ulyanova, Cheboksary, <https://orcid.org/0000-0003-3259-3691>.

E-mail: [olavorobeva@mail.ru](mailto:olavorobeva@mail.ru).

**Lyubov P. Romanova**, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Department of Dermatovenereology with a Hygiene Course, Chuvash State University named after I.N. Ulyanova, Cheboksary, <https://orcid.org/0000-0003-0556-8490>.

E-mail: [samung2008@yandex.ru](mailto:samung2008@yandex.ru).



**Igor I. Malyshev**, e-mail: [malichev\\_med@mail.ru](mailto:malichev_med@mail.ru).

Поступила 12.01.2023

Received January 12, 2023