



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-105-111>  
УДК 616.153.915:577.125.8:615.272.4

# Триметазидин как модификатор доксорубицин-циклофосфамидной гипердислипидемии

А.А. Авагимян<sup>1,2</sup>, Л.В. Кактурский<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ереванский государственный медицинский университет имени Мхитара Гераци, 0025, Армения, Ереван, ул. Корюна, 2

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына, 117418, Российская Федерация, Москва, ул. Цюрупы, 3

## Аннотация

**Цель настоящего экспериментального исследования:** изучение проатерогенного потенциала доксорубицин-циклофосфамидного (АС) режима химиотерапии с одновременным обоснованием применения триметазидина как модификатора вызванных изменений.

**Материал и методы.** Проведенное исследование характеризуется как фундаментальное, рандомизированное, контролируемое, экспериментальное, *in vivo*. С целью проведения экспериментальной работы было задействовано 80 инбредных крыс линии Wistar, которые были рандомно разделены на 4 равные группы. Курсовая дозировка доксорубицина была равна 15 мг/кг, циклофосфамида – 150 мг/кг, а триметазидина – 42 мг/кг. Продолжительность эксперимента составила 14 дней. В качестве вероятного стабилизатора функционирования эндотелия был выбран триметазидин.

**Результаты.** В рамках настоящего исследования оценены девиации следующих параметров: общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), а также липопротеинов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП). Также проанализированы такие прогностические показатели, как коронарный и атерогенный индекс. Спустя 2 нед. от начала АС-режима химиотерапии зарегистрированы статистически значимые межгрупповые различия со стороны липидограммы (one-way ANOVA,  $p < 0,0001$ ). Примечательно, что АС-режим химиотерапии вызывал дестабилизацию всех исследуемых параметров метаболизма холестерина, в то время как триметазидин статистически достоверно и патогенетически значимо проявлял свое мягкое гиполипидемическое воздействие. Показано, что в группе 2 концентрация коэффициента атерогенности (КА) выше на 187,4 и 172,8%, индекс коронарного риска (ИКР) выше на 115,8 и 113,9%, чем в группах 1 и 4 соответственно. В ходе сравнительной характеристики групп 3 и 2 отмечено, что применение триметазидина ассоциировано со снижением КА на 55,5% и ИКР на 44,2% (post-hoc тест Тьюки,  $p < 0,05$ ).

**Заключение.** 1. АС-режим химиотерапии – индуктор атерогенной гипердислипидемии. 2. Триметазидин обладает гиполипидемическим эффектом.

|                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ключевые слова:</b>                       | кардиотоксичность, доксорубицин, атеросклероз, триметазидин.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Конфликт интересов:</b>                   | авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Прозрачность финансовой деятельности:</b> | никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах..                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Соответствие принципам этики:</b>         | все манипуляции проводились в соответствии с положениями Европейской конвенции о защите позвоночных, используемых в экспериментальных и других научных целях (Страсбург, 1986 г.; ред. Страсбург, 2006 г.), и с законодательством о защите животных, используемых в научных целях (Директива 2010/63/ЕС). Исследование одобрено этическим комитетом НИИ морфологии человека им. А.П. Авцына (протокол № 14 от 07.02.2022 г.). |
| <b>Для цитирования:</b>                      | Авагимян А.А., Кактурский Л.В. Триметазидин как модификатор доксорубицин-циклофосфамидной гипердислипидемии. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(2):105–111. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-105-111">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-105-111</a> .                                                                                                 |

# Trimetazidine as a modifier of doxorubicin+cyclophosphamide-induced hyperdyslipidemia

Ashot A. Avagimyan<sup>1, 2</sup>, Lev V. Kakturskiy<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Yerevan State Medical University named after M. Heratsi,

2, Koryun str., Yerevan, 0025, Republic of Armenia

<sup>2</sup> A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology,

3, Tsyurupa str., Moscow, 117418, Russian Federation

## Abstract

**Aim.** The present work aimed at studying the proatherogenic potential of doxorubicin-cyclophosphamide (AC) chemotherapy regimen while simultaneously substantiating the use of trimetazidine as a modifier of the changes induced.

**Material and Methods.** The fundamental, randomized, controlled, experimental *in vivo* study was conducted. To perform the experimental work, 80 inbred Wistar rats were randomly divided into four groups with equal numbers of animals in each group. The course dosages doxorubicin, cyclophosphamide, and trimetazidine were 15, 150, and 42 mg/kg, respectively. The experiment lasted for 14 days. Trimetazidine was chosen as a probable stabilizer of endothelial functioning.

**Results.** The deviations of the following parameters were evaluated in the framework of this study: total cholesterol, triglycerides, high-density lipoproteins, and low-density lipoproteins. Coronary index and atherogenic index (CA) were also analyzed as prognostic indicators. Statistically significant intergroup differences were recorded in lipid profiles (one-way ANOVA,  $p < 0.0001$ ) two weeks after beginning the AC chemotherapy regimen. It is worthy of note that the AC chemotherapy regimen caused destabilization of all studied parameters of cholesterol metabolism while trimetazidine showed statistically and pathogenetically significant mild hypolipidemic effect. The study showed that the concentration of CA in group 2 was higher by 187.4 and 172.8%, and the values of coronary risk index (CRI) were higher by 115.8 and 113.9% than the corresponding parameters in groups 1 and 4, respectively. Comparative analysis of groups 3 and 2 showed that the use of TMZ was associated with decreases in CA by 55.5% and in CRI by 44.2% (Tukey's post-hoc test,  $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** (1) AC chemotherapy regimen was an inducer of atherogenic hyperdyslipidemia, and (2) trimetazidine had a hypolipidemic effect.

**Keywords:** cardiotoxicity, doxorubicin, atherosclerosis, trimetazidine.

**Conflict of interest:** the authors do not declare a conflict of interest.

**Financial disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

**Adherence to ethical standards:** all manipulations were carried out following the European Convention's provisions for the Protection of Vertebrates Used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986; ed. Strasbourg, 2006) and legislation on the protection of animals used for scientific purposes (Directive 2010/63 / EU). The study was approved by the Ethics Committee of A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology (protocol No. 14 from 07.02.2022).

**For citation:** Avagimyan A.A., Kakturskiy L.V. Trimetazidine as a modifier of doxorubicin+cyclophosphamide-induced hyperdyslipidemia. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2022;37(2):105–111. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-105-111>.

## Введение

Кардиоонкология представляет собой актуальное и междисциплинарное направление в современной медицине [1]. Проблема кардиотоксичности химиопрепаратов остро стоит в реальной клинической практике [2]. Несмотря на более чем полувековое изучение данной проблемы, решение до сих пор отсутствует [3]. Согласно данным общеевропейского регистра CARDIOTOX-2020, при сравнении с представителями общей популяции риск развития сердечно-сосудистой патологии в разы выше среди пациентов со злокачественными новообразованиями различных локализаций [4].

При ведении таких пациентов был отмечен факт того, что среди молодых пациенток с отсутствием каких-либо факторов риска развития кардиотоксичности (предложенные со стороны ESC [5]) в исходе назначения химиотерапии в режиме AC в связи с раком молочной железы

при усредненных кумулятивных дозах развивается целый спектр кардиологической симптоматики. Нами подробно описаны клинические случаи развития фибрилляции предсердий (ФП) [6], липоматоза миокарда [7], микроваскулярной стенокардии [8] и атерогенной гипердислипидемии [9].

В связи с вышеотмеченным было решено исследовать кардиотоксический и проатерогенный потенциал AC-режима химиотерапии. Нашей рабочей группой уже опубликованы данные соматометрии миокарда [10] и взаимосвязи между введением AC и развитием гипергомоцистеинемии [11], наряду с системным обзором патогенеза антрациклиновой кардиотоксичности [12]. В настоящей статье мы затрагиваем такое звено сердечно-сосудистого континуума AC-режима химиотерапии, как гипердислипидемия. Схематическое изображение механизмов компонентов кардиотоксичности AC-режима химиотерапии изображено на авторских схемах (рис. 1).

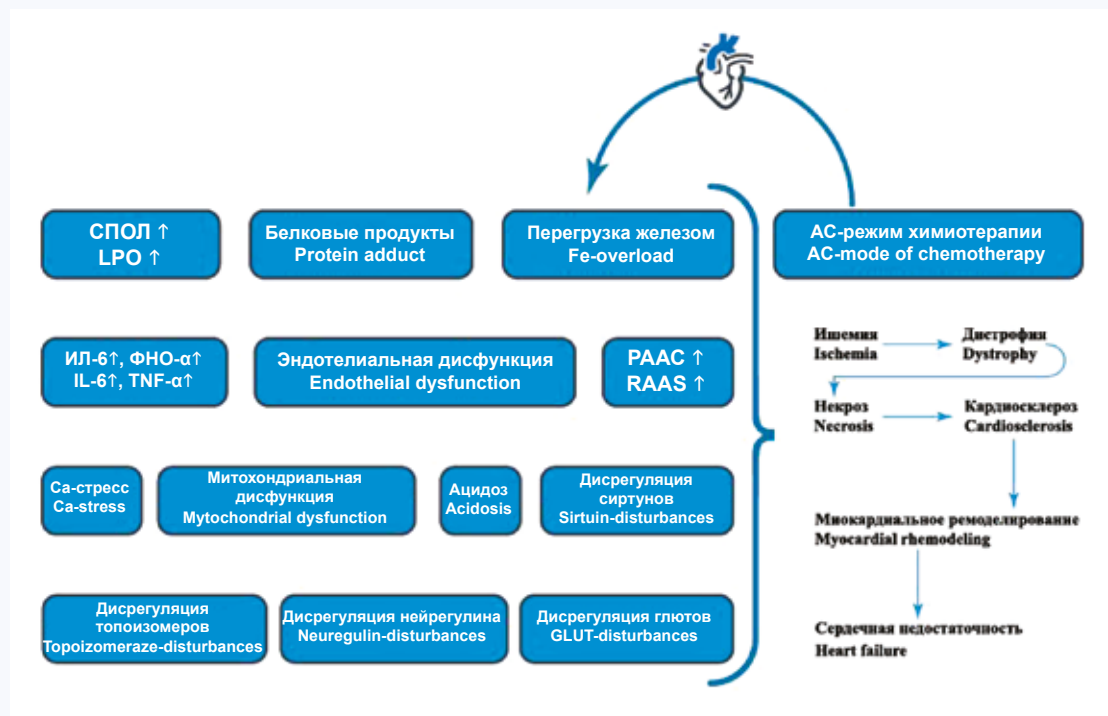


Рис. 1. Патогенетический континуум развития сердечной недостаточности, развившейся на фоне введения химиотерапии в АС-режиме  
Fig. 1. Pathogenetic continuum of heart failure development in the presence of chemotherapy administered in AC mode

При анализе методологии проведения аналогичных экспериментальных исследований был отмечен факт повсеместного изучения только одного химиотерапевтического препарата, в то время как в современной онкологии монотерапия, как правило, не используется [13]. В настоящем исследовании экспериментальным животным вводили полный режим химиотерапии, что делает результаты более экстраполятивными и максимально сопоставимыми с реальной клинической практикой.

В качестве модификатора химиотерапией индуцированных осложнений был выбран единственный кардиопротектор триметазидин (TMZ), признанный со стороны Российского кардиологического общества и включенный в руководство Минздрава РФ по ведению пациентов с ишемической болезнью сердца [14]. Фармакологическое действие TMZ связано с ингибированием митохондриальной 3-кетоацил-КоА-тиолаз и проявляется антиоксидантным, цитопротекторным и антигипоксическим эффектом [15].

## Материал и методы

С целью проведения исследования были изучены 80 инбредных крыс линии Wistar (половозрелые самцы массой 280–300 г). Животных содержали в виварии в обычных условиях, а именно в пластиковых клетках с щепой, по 5 особей в каждой, при температуре 22–24 °C, в условиях 12-часового светового дня, со свободным доступом к пище (стандартная диета) и воде (вволю). Исследование на экспериментальных животных проводилось в соответствии со строгими рекомендациями, изложенными в «Руководстве по уходу и использованию лабораторных животных – НПД, 2012». Все манипуляции проводились в соответствии с положениями Европейской конвенции о защите позвоночных, используемых в экспе-

риментальных и других научных целях (Страсбург, 1986 г.; ред. Страсбург, 2006 г.), и с законодательством о защите животных, используемых в научных целях (Директива 2010/63/ ЕВРОПА).

В начале исследования подопытные животные методом простой рандомизации с помощью функции RAND Microsoft Excel, были распределены на 4 равные группы по 20 крыс в каждой:

Группа 1 – крысам вводили внутривенно физиологический раствор в дозе 10 мл/кг однократно 3 раза в неделю в течение 2 нед.

Группа 2 – назначенная схема химиотерапии АС, проводившаяся внутривенным введением DOX-гидрохлорида в разовой дозе 2,5 мг/кг и CY-моногидрата в разовой дозе 25 мг/кг 3 раза в неделю в течение 2 нед.

Группа 3 – применяли АС-режим химиотерапии по аналогичной схеме (DOX+ CY) с дополнительным и ежедневным внутривенным введением измельченного дигидрохлорида TMZ в разовой дозе 3,0 мг/кг.

Группа 4 – крысам аналогично вводили TMZ дигидрохлорид в указанной ранее дозировке, а также физиологический раствор внутривенно по схеме группы 1 в течение 2 нед.

Дизайн составлен с учетом рекомендаций ARRIVE. Кумулятивная доза DOX составила 15 мг/кг и CY 150 мг/кг, TMZ 42 мг/кг [11]. В дни, совпадающие с введением химиопрепаратов, TMZ вводили за час до внутривенных инъекций химиопрепаратов.

За 12 ч до забора крови кормление животных прекращали. Доступ к питью был свободным. Перед забором биоматериала крыс подвергали глубокой анестезии телазолом 20 мг/кг внутримышечно (в/м) и ксиланитом 6 мг/кг в/м. После этого выполняли торакотомию с после-

дующим забором крови из предсердия одноразовым стерильным шприцем на 10 мл (в среднем от каждой крысы получали 5–6 мл крови). С целью получения сыворотки 4 мл крови (от каждого животного) помещали в вакуумные пробирки объемом 4 мл с активатором свертывания ( $\text{SiO}_2$ ) и гелем на 30 мин, после чего центрифугировали при 2000 g при температуре +4 °C в течение 10 мин. Из каждой пробы цельной крови (4 мл) получали в среднем 2–2,3 мл сыворотки.

Полученные образцы делили на аликвоты. Сыворотку, четыре криопробирки по 1,0 мл, по 500 мкл сыворотки на каждую, хранили в морозильной камере при температуре –80 °C. Образцы повторно не замораживали. Проведение биохимических анализов осуществлялось посредством микропланшетного считывателя SpectraMax 250 (Molecular Devices).

Количественное определение концентрации общего холестерина (ОХС) в сыворотке крови проводили колориметрическим методом при помощи тест-системы Total Cholesterol Colorimetric Assay Kit (E-BC-K109-M, Elabscience Biotechnology, Китай). Диапазон измерения тест-системы – 0,29–25,85 ммоль/л. Чувствительность тест-системы – 0,29 ммоль/л.

Количественное определение концентрации триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови проводили колориметрическим методом при помощи тест-системы Triglyceride Colorimetric Assay Kit (E-BC-K238, Elabscience Biotechnology, Китай). Диапазон измерения тест-системы – 0,001–9,04 ммоль/л.

Количественное определение концентрации липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке крови проводили колориметрическим методом при помощи тест-системы Low-density Lipoprotein Cholesterol Colorimetric Assay Kit (E-BC-K205, Elabscience Biotechnology, Китай). Диапазон измерения тест-системы – 0,20–12,0 ммоль/л.

Количественное определение концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови про-

водили колориметрическим методом при помощи тест-системы High-density Lipoprotein Cholesterol Colorimetric Assay Kit (E-BC-K109-M, Elabscience Biotechnology, Китай). Диапазон измерения тест-системы – 0,065–3,80 ммоль/л.

Предварительно перед определением коэффициента атерогенности (КА) и индекса коронарного риска (ИКР) проводили пересчет результатов ЛПНП, ЛПВП и ОХС из ммоль/л в мг/дл. КА рассчитывали как отношение ЛПНП к ЛПВП (мг/дл). ИКР рассчитывали как отношение ОХС к ЛПВП (мг/дл).

Проведенное исследование характеризуется как фундаментальное, рандомизированное, контролируемое, экспериментальное *in vivo*. Статистический анализ был проведен с помощью программного обеспечения GraphPadPrism 7 (GraphPad Company, США) и STATISTICA 13 (StatSoft Inc, США). Все полученные результаты представлены в виде средних значений ( $M$ )  $\pm$  стандартное отклонение среднего ( $SD$ ). С целью оценки статистической значимости межгрупповых различий при сравнении трех и более групп по исследуемому показателю применяли однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA), определением  $F$  – критерия и последующим апостериорным тестом Тьюки с использованием SPSS 22. Уровнем статистической значимости, при котором принималась альтернативная гипотеза, во всех случаях считали  $p < 0,05$ .

## Результаты

Спустя 2 нед. от начала АС-режима химиотерапии в сыворотке крови крыс зарегистрированы статистически значимые межгрупповые различия со стороны таких показателей липидограммы, как ОХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, КА и ИКР (one-way ANOVA,  $p < 0,0001$ ) (таблица). В ходе проведения попарных сравнений между группами 1 (контроль) и № 4 (TMZ) по уровню исследуемых показателей липидограммы статистически значимых различий не выявлено (post-hoc тест Тьюки,  $p > 0,05$ ).

**Таблица.** Характеристика влияния триметазидина на показатели липидограммы спустя 2 недели от начала АС-режима химиотерапии

**Table.** Characteristics of trimetazidine impact on the lipid profile parameters two weeks after beginning the chemotherapy administered in AC mode

| Показатели<br>Parameters                                     | Группа 1<br>Group 1 | Группа 2<br>Group 2 | Группа 3<br>Group 3 | Группа 4<br>Group 4 | Тест Тьюки<br>Tukey's test                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ОХС, ммоль/л<br>Ch mmol/L<br>$F = 101,80$<br>$p < 0,0001$    | $2,02 \pm 0,47$     | $4,73 \pm 0,92$     | $3,62 \pm 0,44$     | $2,01 \pm 0,35$     | $p_{1-2} = 0,0001$<br>$p_{1-3} = 0,0001$<br>$p_{1-4} = 0,9999$<br>$p_{2-3} = 0,0001$<br>$p_{2-4} = 0,0001$<br>$p_{3-4} = 0,0001$ |
| ТГ, ммоль/л<br>TG, mmol/L<br>$F = 65,12$<br>$p < 0,0001$     | $0,69 \pm 0,16$     | $1,62 \pm 0,29$     | $1,01 \pm 0,30$     | $0,63 \pm 0,23$     | $p_{1-2} = 0,0001$<br>$p_{1-3} = 0,0008$<br>$p_{1-4} = 0,8742$<br>$p_{2-3} = 0,0001$<br>$p_{2-4} = 0,0001$<br>$p_{3-4} = 0,0001$ |
| ЛПНП, ммоль/л<br>LDL, mmol/L<br>$F = 255,00$<br>$p < 0,0001$ | $0,34 \pm 0,11$     | $2,34 \pm 0,47$     | $1,59 \pm 0,28$     | $0,27 \pm 0,08$     | $p_{1-2} = 0,0001$<br>$p_{1-3} = 0,0001$<br>$p_{1-4} = 0,8609$<br>$p_{2-3} = 0,0001$<br>$p_{2-4} = 0,0001$<br>$p_{3-4} = 0,0001$ |
| ЛПВП, ммоль/л<br>HDL, mmol/L<br>$F = 23,06$<br>$p < 0,0001$  | $1,45 \pm 0,24$     | $0,90 \pm 0,17$     | $1,08 \pm 0,25$     | $1,40 \pm 0,30$     | $p_{1-2} = 0,0001$<br>$p_{1-3} = 0,0001$<br>$p_{1-4} = 0,9163$<br>$p_{2-3} = 0,1005$<br>$p_{2-4} = 0,0001$<br>$p_{3-4} = 0,0005$ |

## Обсуждение

Наиболее выраженные по отношению к группе 1 (контроль) и группе 4 (TMZ) отклонения показателей липидного профиля крови выявлены на фоне изолированного применения АС-режима химиотерапии (post-hoc тест Тьюки,  $p < 0,05$ ).

В группе 2 концентрация ОХС выше на 80,3 и 80,7%, ТГ выше на 80,5 и 88,0%, ЛПНП выше на 149,3 и 158,6%, ЛПВП ниже на 46,8 и 43,5%, КА выше на 187,4 и 172,8%, ИКР выше на 115,8 и 113,9%, чем в группах 1 и 4 соответственно (рис. 2).

В группе 3 применение TMZ на фоне АС-режима химиотерапии сопровождалось отчетливой тенденцией к

нормализации показателей липидного обмена. В ходе сравнения групп 3 и 2 отмечено, что применение TMZ ассоциировано со снижением концентрации ОХС на 26,6%, ТГ на 46,4%, ЛПНП на 38,2%, с ростом ЛПВП на 18,2%, а также снижением КА на 55,5% и ИКР на 44,2% (post-hoc тест Тьюки,  $p < 0,05$ ).

Полученные результаты  $КА < 0,5$  у.е. и  $ИКР < 2$  у.е. указывают на нормальное состояние липидного обмена у крыс: как в контроле, так и на фоне применения TMZ. О тяжести дислипидемии в группе 2 можно судить по росту КА в 5,2 раза и ИКР в 2,6 раза по отношению к верхней границе нормы данных показателей у крыс (рис. 3).

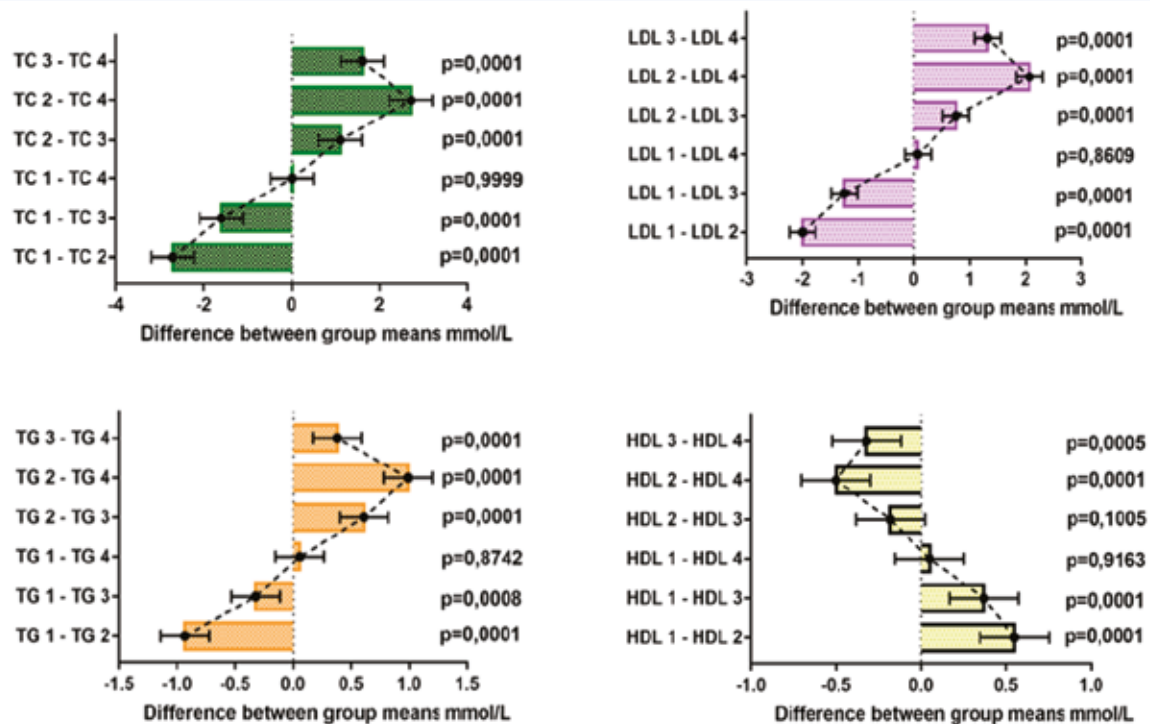


Рис. 2. Межгрупповые различия в концентрации параметров липидограммы: ОХС, ТГ, ЛПНП и ЛПВП через 2 недели от начала АС-режима химиотерапии (разница средних,  $\pm$  95% ДИ, one-way ANOVA, post-hoc тест Тьюки)

Fig. 2. Intergroup differences in the concentrations of lipid profile parameters: total cholesterol, triglycerides, LDL, and HDL two weeks after beginning the AC chemotherapy regimen (mean difference,  $\pm$  95% CI, one-way ANOVA, Tukey's post-hoc test)

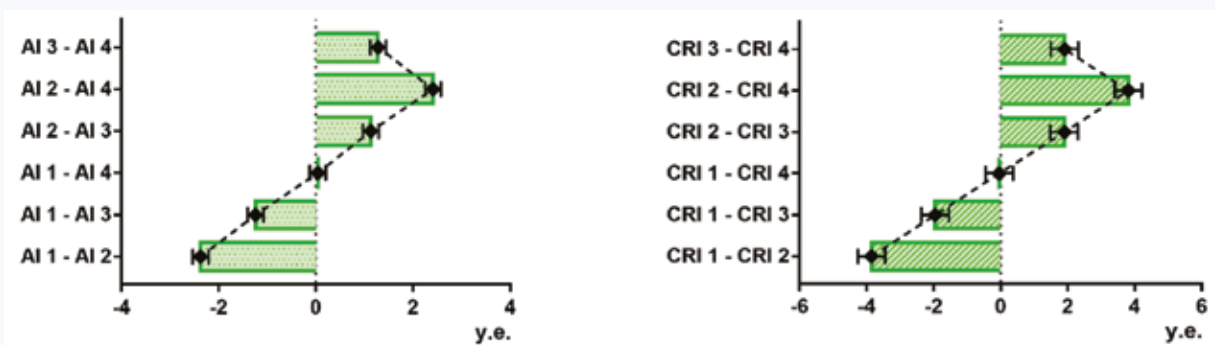


Рис. 3. Межгрупповые различия коэффициента атерогенеза и индекса коронарного риска через 2 недели от начала АС-режима химиотерапии (разница средних,  $\pm$  95% ДИ, one-way ANOVA, post-hoc тест Тьюки)

Fig. 3. Intergroup differences in the atherogenesis ratio and coronary risk index two weeks after beginning the AC chemotherapy regimen (mean difference,  $\pm$  95% CI, one-way ANOVA, post-hoc Tukey test)

Примечательно, что при поиске аналогичных изданий в библиотеке Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци, а также при анализе данных, представленных в системе Scopus, PubMed, Elibrary, аналогичных работ не зафиксировано. Следовательно, методология проведения эксперимента, наряду с полученными данными, является принципиально актуальной и оригинальной. По сути, обнаружено новое плеiotропное воздействие триметазидина.

При всестороннем изучении метаболизма холестерина, а также фармакодинамики и фармакокинетики используемых лекарственных средств нами был предложен ряд гипотез:

1. Можно предположить, что триметазидин, помимо митохондриальной 3-кetoацил-КоА-тиолазы [16], ингибирует ацетоацетил-КоА-тиолазу мевалонового пути синтеза холестерина, несколько ограничивая биосинтез последнего.

2. Доксорубин вызывает воспаление и эндотелиальную дисфункцию [17]. Основываясь на воспалительной теории атерогенеза проведены клинические исследования эффективности применения

метотрексата и колхицина среди пациентов с атеросклерозом.

3. Можно предположить, что АС-режим химиотерапии напрямую или опосредованно стимулирует экспрессию ферментов биосинтеза холестерина либо служит положительным метаболическим регулятором его синтеза.

4. Имеются данные касательно эффективности воздействия триметазидина на жировой обмен гепатоцитов при неалкогольной жировой болезни печени [18]. Известно, что доксорубин и циклофосфамид – гепатотоксичные препараты [19, 20], следовательно, нарушения внутрипеченочного обмена холестерина также могут быть вероятной причиной развития гипердислипидемии.

## Заключение

АС-режим химиотерапии на *in vivo* модели хронической кардиотоксичности химиотерапии в сравнении с контролем обладал статистически значимым (post-hoc тест Тьюки,  $p < 0,05$ ) проатерогенным потенциалом, в то время как триметазидин обеспечил тенденцию к нормализации параметров липидограммы, расширив тем самым диапазон своего плеiotропного потенциала.

## Литература

1. Meilhac A., Cautela J., Thuny F. Cancer therapies and vascular toxicities. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2022;23(3):333–347. DOI: 10.1007/s11864-022-00964-2.
2. Briasoulis A., Chasouraki A., Sianis A., Panagiotou N., Kourek C., Ntalianis A. et al. Cardiotoxicity of non-anthracycline cancer chemotherapy agents. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2022;9(3):66. DOI: 10.3390/jcdd9030066.
3. Brickler M., Raskin A., Ryan T.D. Current State of Pediatric Cardio-Oncology: A Review. *Children (Basel)*. 2022;9(2):127. DOI: 10.3390/children9020127.
4. López-Sendón J., Álvarez-Ortega C., Zamora Auñón P., Buño Soto A., Lyon A.R., Farmakis D. et al. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry. *Eur. Heart J.* 2020;41(18):1720–1729. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa006.
5. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodríguez Muñoz D., Aboyans V., Astegiano R., Galderisi M. et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. J. Heart Fail.* 2017;19(1):9–42. DOI: 10.1002/ehf.654.
6. Авагимян А.А., Мкртчян Л.Г., Геворкян А.А., Конончук Н.Б., Кактурский Л.В., Джндоян З.Т. Взаимосвязь между химиотерапией и фибрилляцией предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(5):785–791. DOI: 10.20996/1819-6446-2021-10-17.
7. Авагимян А.А., Мкртчян Л.Г., Конончук Н.Б., Кактурский Л.В., Агати Л. Химиотерапия как возможный триггер развития липоматоза миокарда. *Артериальная гипертензия*. 2021;27(6):706–712. DOI: 10.18705/1607-419X-2021-27-6-706-712.
8. Avagimyan A., Mkrtchyan L., Abrahamovich O., Sheibani M., Guevorkyan A., Sarrafzadegan N. et al. AC-Mode of Chemotherapy as a Trigger of Cardiac Syndrome X: A Case Study. *Curr. Probl. Cardiol.* 2021;100994. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2021.100994.
9. Avagimyan A., Mkrtchyan L. Cardiotoxicity of Chemotherapeutic Drugs (Literature Review and Clinical Case Description). *Lviv Clinical Bulletin*. 2019;4(28):56–62. DOI: 10.25040/lkv2019.04.051.

## References

1. Meilhac A., Cautela J., Thuny F. Cancer therapies and vascular toxicities. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2022;23(3):333–347. DOI: 10.1007/s11864-022-00964-2.
2. Briasoulis A., Chasouraki A., Sianis A., Panagiotou N., Kourek C., Ntalianis A. et al. Cardiotoxicity of non-anthracycline cancer chemotherapy agents. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2022;9(3):66. DOI: 10.3390/jcdd9030066.
3. Brickler M., Raskin A., Ryan T.D. Current State of Pediatric Cardio-Oncology: A Review. *Children (Basel)*. 2022;9(2):127. DOI: 10.3390/children9020127.

10. Avagimyan A., Kakturskiy L. The impact of trimetazidine on the anthropometric parameters of doxorubicin-cyclophosphamide mode in chemotherapy-induced heart alteration. *Georgian Med. News*. 2022;(322):158–161.
11. Avagimyan A. Hyperhomocysteinemia as a link of chemotherapy-related endothelium impairment. *Curr. Probl. Cardiol.* 2021;100932. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2021.100932.
12. Avagimyan A., Kakturskiy L., Heshmat-Gahdarijani K., Pogossova N., Sarrafzadegan N. Anthracycline associated disturbances of cardiovascular homeostasis. *Curr. Probl. Cardiol.* 2021;47(5):100909. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2021.100909.
13. Hu C., Zhang X., Song P., Yuan Y.P., Kong C.Y., Wu H.M. et al. Meteorin-like protein attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity via activating cAMP/PKA/SIRT1 pathway. *Redox Biol.* 2020;37:101747. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101747.
14. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):40–76. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4076.
15. Кочеткова И.В., Черных Т.М., Панюшкина Г.М. Опыт применения триетазидина у пациентов с коморбидной патологией. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(3):37–42. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-3-37-42.
16. Mahajan S., Mahajan A.U. Current clinical evidence of trimetazidine in the management of heart disease in patients with diabetes. *J. Assoc. Physicians India*. 2020;68(11):46–50.
17. Libby P. Inflammation in atherosclerosis-no longer a theory. *Clin. Chem.* 2021;67(1):131–142. DOI: 10.1093/clinchem/hvaa275.
18. Zhang Y., Li C., Li X., Wu C., Zhou H., Lu S. et al. Trimetazidine improves hepatic lipogenesis and steatosis in nonalcoholic fatty liver disease via AMPKChREBP pathway. *Mol. Med. Rep.* 2020;22(3):2174–2182. DOI: 10.3892/mmr.2020.11309.
19. Prasanna P.L., Renu K., Valsala Gopalakrishnan A. New molecular and biochemical insights of doxorubicin-induced hepatotoxicity. *Life Sci.* 2020;250:117599. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117599.
20. Iqbal A., Iqbal M.K., Sharma S., Ansari M.A., Najmi A.K., Ali S.M. et al. Molecular mechanism involved in cyclophosphamide-induced cardiotoxicity: Old drug with a new vision. *Life Sci.* 2019;218(1):112–131. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.12.018.

4. López-Sendón J., Álvarez-Ortega C., Zamora Auñón P., Buño Soto A., Lyon A.R., Farmakis D. et al. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry. *Eur. Heart J.* 2020;41(18):1720–1729. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa006.
5. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodríguez Muñoz D., Aboyans V., Astegiano R., Galderisi M. et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. J. Heart Fail.* 2017;19(1):9–42. DOI: 10.1002/ehf.654.

6. Avagimyan A.A., Mkrtchyan L.H., Gevorgyan A.A., Kononchuk N.B., Kaktursky L.V., Djndoyan Z.T. Relationship between chemotherapy and atrial fibrillation: Clinical case. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(5):785–791. (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2021-10-17.
7. Avagimyan A.A., Mkrtchyan L.G., Kononchuk N.B., Kaktursky L.V., Agati L. Chemotherapy as a possible trigger for the myocardial lipomatosis development *Arterial Hypertension*. 2021;27(6):706–712. (In Russ.). DOI: DOI: 10.18705/1607-419X-2021-27-6-706-712.
8. Avagimyan A., Mkrtchyan L., Abrahamovich O., Sheibani M., Gevorgyan A., Sarrafzadegan N. et al. AC-Mode of Chemotherapy as a Trigger of Cardiac Syndrome X: A Case Study. *Curr. Probl. Cardiol*. 2021;100994. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2021.100994.
9. Avagimyan A., Mkrtchyan L. Cardiotoxicity of Chemotherapeutic Drugs (Literature Review and Clinical Case Description). *Lviv Clinical Bulletin*. 2019;4(28):56–62. DOI: 10.25040/lkv2019.04.051.
10. Avagimyan A., Kakturskiy L. The impact of trimetazidine on the anthropometric parameters of doxorubicin-cyclophosphamide mode in chemotherapy-induced heart alteration. *Georgian Med. News*. 2022;(322):158–161.
11. Avagimyan A. Hyperhomocysteinemia as a link of chemotherapy-related endothelium impairment. *Curr. Probl. Cardiol*. 2021;100932. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2021.100932.
12. Avagimyan A., Kakturskiy L., Heshmat-Gahdarjani K., Pogossova N., Sarrafzadegan N. Anthracycline associated disturbances of cardiovascular homeostasis. *Curr. Probl. Cardiol*. 2021;47(5):100909. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2021.100909.
13. Hu C., Zhang X., Song P., Yuan Y.P., Kong C.Y., Wu H.M. et al. Meteorin-like protein attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity via activating cAMP/PKA/SIRT1 pathway. *Redox Biol*. 2020;37:101747. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101747.
14. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):40–76. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4076.
15. Kochetkova I.V., Chernykh T.M., Panyushkina G.M. An experience of trimetazidine usage in comorbidity. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(3):37–42. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2018-3-37-42.
16. Mahajan S., Mahajan A.U. Current clinical evidence of trimetazidine in the management of heart disease in patients with diabetes. *J. Assoc. Physicians India*. 2020;68(11):46–50.
17. Libby P. Inflammation in atherosclerosis-no longer a theory. *Clin. Chem*. 2021;67(1):131–142. DOI: 10.1093/clinchem/hvaa275.
18. Zhang Y., Li C., Li X., Wu C., Zhou H., Lu S. et al. Trimetazidine improves hepatic lipogenesis and steatosis in nonalcoholic fatty liver disease via AMPKChREBP pathway. *Mol. Med. Rep*. 2020;22(3):2174–2182. DOI: 10.3892/mmr.2020.11309.
19. Prasanna P.L., Renu K., Valsala Gopalakrishnan A. New molecular and biochemical insights of doxorubicin-induced hepatotoxicity. *Life Sci*. 2020;250:117599. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117599.
20. Iqbal A., Iqbal M.K., Sharma S., Ansari M.A., Najmi A.K., Ali S.M. et al. Molecular mechanism involved in cyclophosphamide-induced cardiotoxicity: Old drug with a new vision. *Life Sci*. 2019;218(1):112–131. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.12.018.

## Информация о вкладе авторов

Авагимян А.А. – проведение эксперимента и написание текста статьи.

Кактурский Л.В. – сбор информации, контроль над проведением эксперимента, утверждение окончательной версии статьи.

## Information on author contributions

Avagimyan A.A. – conducting the experiments, statistical processing of data, and writing the manuscript.

Kakturskiy L.V. – collection of information, supervision, and approval of the manuscript for publication.

## Сведения об авторах

**Авагимян Ашот Арманович**, преподаватель кафедры патологической анатомии и клинической морфологии, Ереванский государственный медицинский университет имени Мхитара Герацци; прикрепленный соискатель, Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына. ORCID 0000-0002-5383-8355.

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

**Кактурский Лев Владимирович**, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, научный руководитель Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А.П. Авцына. ORCID 0000-0001-7896-2080.

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

**Ashot A. Avagimyan**, M.D., Assistant Professor, Department of Pathological Anatomy and Clinical Morphology, Yerevan State Medical University named after M. Heratsi (Yerevan, Armenia); Postgraduate Student, Research Institute of Human Morphology (Moscow, Russia). ORCID 0000-0002-5383-8355.

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

**Lev V. Kakturskiy**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology (Yerevan, Armenia); President of the Russian Society of Pathology (Moscow, Russia). ORCID 0000-0001-7896-2080.

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

**Ashot A. Avagimyan**, e-mail: [Avagimyan.cardiology@mail.ru](mailto:Avagimyan.cardiology@mail.ru).

**Авагимян Ашот Арманович**, e-mail: [Avagimyan.cardiology@mail.ru](mailto:Avagimyan.cardiology@mail.ru).

Поступила 11.04.2022

Received April 11, 2022