

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ МОРФОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА
ИМЕНИ АКАДЕМИКА А.П. АВЦЫНА ФЕДЕРАЛЬНОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ХИРУРГИИ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Б.В. ПЕТРОВСКОГО»

На правах рукописи

АВАГИМЯН Ашот Арманович

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВОЗДЕЙСТВИЯ
ТРИМЕТАЗИДИНА НА КАРДИОТОКСИЧЕСКИЙ И ПРОАТЕРОГЕННЫЙ
ПОТЕНЦИАЛ ДОКСОРУБИЦИН-ЦИКЛОФОСФАМИДНОГО РЕЖИМА
ХИМИОТЕРАПИИ**

3.3.2. Патологическая анатомия

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН
Кактурский Лев Владимирович

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Современное положение проблемы кардиотоксичности химиотерапевтических препаратов	12
1.2. Континуум доксорубицин-индуцированной кардиотоксичности	15
1.3. Континуум циклофосфамид-индуцированной кардиотоксичности.....	27
1.4. Потенциал триметазидина как корректора индуцированной химиотерапией кардиотоксичности	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	34
2.1. Характеристика объекта исследования	34
2.2. Схема и описание эксперимента	35
2.3. Методики забора биоматериала и пробоподготовки	36
2.4. Методики гистологических и гистохимических исследований.....	38
2.5. Методики гистоморфометрических исследований миокарда крысы.....	42
2.6. Методики определения показателей окислительно-восстановительного гомеостаза миокарда	44
2.7. Методики определения показателей липидного обмена	45
2.8. Методики определения маркеров эндотелиальной дисфункции и воспаления.....	46
2.9. Методики определения маркеров альтерации миокарда.....	47
2.10. Методы статистического анализа	47
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	49
3.1. Патоморфологическая оценка влияния триметазидина на состояние миокарда на фоне доксорубицин-циклофосфамидного режима химиотерапии.....	49
3.1.1. Характеристика соматометрических параметров экспериментальных животных.....	49

3.1.2. Описательная характеристика гистологических и гистохимических микропрепаратов миокарда крыс.....	53
3.1.3. Гистоморфометрическая характеристика влияния триметазидина на параметры миокарда крыс на фоне доксорубицин-циклофосфамидного режима химиотерапии.....	67
3.2. Влияние триметазидина на параметры окислительно-восстановительного гомеостаза миокарда на фоне доксорубицин-циклофосфамидного режима химиотерапии	75
3.3. Влияние триметазидина на параметры липидного обмена на фоне доксорубицин-циклофосфамидного режима химиотерапии	78
3.4. Влияние триметазидина на развитие эндотелиальной дисфункции на фоне доксорубицин-циклофосфамидного режима химиотерапии.....	81
3.5. Влияние триметазидина на параметры альтерации миокарда на фоне доксорубицин-циклофосфамидного режима химиотерапии	84
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	87
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	101
ВЫВОДЫ.....	103
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	105
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	106
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	109
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	Error! Bookmark not defined.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Согласно статистическим данным болезни системы кровообращения (БСК) и онкопатология занимают лидирующие позиции в числе причин преждевременной смертности и инвалидизации трудоспособного населения (Бойцов С.А. и соавт., 2021). Данные, представленные GLOBCAN, свидетельствуют о росте встречаемости онкологических заболеваний, с 2019 по 2020 год на более чем 1 миллион случаев (Globocan 2020: All cancers, 2020). Рак молочной железы является одним из наиболее распространенных видов онкопатологии. Только в 2020 г. зарегистрировано свыше 2,2 миллионов случаев и 685 тысяч летальных исходов (Estimated number of new cases from 2020 to 2040, 2020).

Наряду с ростом встречаемости онкологических заболеваний, наблюдается активное совершенствование возможностей противоопухолевой терапии. Внедрение таргетных препаратов и иммунотерапии в рутинную клиническую практику (Шапошников А.В. и соавт., 2021), стало движущей силой в 31 % снижении уровня смертности от онкологических заболеваний (Siegel R.L. et al., 2018). В то же время, несмотря на оптимизацию протоколов лечения, проблема кардиотоксичности применяемых лекарственных средств остается нерешенной.

Противоопухолевые антибиотики антрациклинового ряда, известные с 60-х годов XX века, до сих пор являются одними из наиболее эффективных и доступных препаратов (Емелина Е.И. и соавт., 2021). Антрациклины играют роль неотъемлемого компонента многих эффективных схем химиотерапии, применяемых с неoadъювантной, адъювантной и паллиативной целью (Семиглазов В.Ф. и соавт., 2017). Прежде всего, стоит отметить базисные антрациклин-содержащие режимы химиотерапии: AC (доксорубицин (адриамицин) + циклофосфамид), CAF (циклофосфамид + доксорубицин + фторурацил), FAM (фторурацил + доксорубицин + митомицин) (Тюляндин С.А. и соавт., 2021).

Среди онкобольных, получающих химиотерапию, нередко наблюдаются осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, в частности, индуцированная химиотерапией кардиомиопатия (Avagimyan A. et al., 2022), различные нарушения ритма и проводимости (Васюк Ю.А. и соавт., 2021), воспаление тканей сердца (Куделькина В.В. и соавт., 2021), а также СН, артериальная гипертензия (Кобалава Ж.Д. и соавт., 2017) и т.д. Вышеотмеченные проявления кардиотоксичности являются «краеугольными камнями» кардиоонкологии, так как при отмене химиотерапии, также, как и при ее продолжении, отмечается неблагоприятный прогноз (онкологический и кардиологический соответственно).

Анализируя ранее отмеченные факторы, изучение механизмов кардиотоксичности на фоне применения антрациклин-содержащих режимов химиотерапии, в особенности базового АС режима (доксорубицин + циклофосфамид), является актуальным научно-исследовательским направлением. В качестве модификатора поражения сердца и сосудов, в настоящем диссертационном исследовании был использован – триметазидин, единственный препарат, с доказанной кардиопротективной эффективностью (Гиляревский С.Р. и соавт., 2021; Ромащенко О.В., 2021).

Степень разработанности темы. Кардиотоксичность химиотерапевтических препаратов представляет собой актуальную проблему современной медицины, которой уделяется особое внимание на различных конференциях и симпозиумах, в частности Российского кардиологического общества (Васюк Ю.А. и соавт., 2021). Согласно данным общеевропейского регистра CARDIOTOX-2020, встречаемость сердечно-сосудистых заболеваний среди онкологических пациентов в разы выше, при сравнении с общей популяцией (López-Sendón J. et al, 2020).

По состоянию на 2022 год дексразоксан является единственным препаратом, рекомендованным со стороны FDA в качестве модификатора риска развития кардиологических осложнений химиотерапии (Kane R.C. et al., 2008). Данный препарат статистически достоверно снижает риск развития СН, при

химиотерапевтическом лечении (Filomena D. et al., 2020). Однако, экспертами Европейского медицинского агентства вскоре было опубликовано постановление о том, что дексразоксан снижает эффективность химиотерапии (EMA, 2020). Последнее стало причиной отказа от широкого применения дексразоксана, и послужило импульсом для поиска новых стратегий модификации риска развития кардиологических осложнений, опосредованных приемом химиотерапии.

В ходе анализа методологии аналогичных исследований отмечено, что кардиотоксический эффект химиопрепаратов повсеместно изучается на экспериментальных моделях с введением одного химиопрепарата (Karabulut D. et al., 2021; Malekineja H. et al., 2016; Olorundare O.E. et al., 2021). Однако, в реальной клинической практике монотерапия давно отошла на второй план. Современная концепция химиотерапии новообразований состоит из множественных курсов, состоящих, в основном, из двух и более химиопрепаратов (Трякин А.А. и соавт., 2021).

Доксорубин-циклофосфамидный (АС) режим химиотерапии является одной из наиболее назначаемых и высокоэффективных схем терапии рака молочной железы (Королева И.А. и соавт., 2017), занимающего, по данным ВОЗ, лидирующие позиции по злокачественным новообразованиям среди представителей женского пола (Рак молочной железы, 2021). Таким образом, было принято решение изучить механизмы поражения сердца и сосудов при приеме АС-режима химиотерапии, в частности его проатерогенный потенциал.

Подводя итог аналитическому обзору имеющихся данных, стоит отметить, что изучение механизмов и разработка методов коррекции кардиотоксичности АС-режима химиотерапии является чрезвычайно актуальной проблемой современной медицины, и требует дальнейшего изучения.

Цель исследования – изучить морфофункциональные основы кардиотоксического и проатерогенного воздействия АС-режима химиотерапии, с одновременным обоснованием назначения триметазида в качестве стабилизатора сердечно-сосудистого гомеостаза.

Задачи исследования:

1) Разработать модель хронической кардио- и вазотоксичности при помощи доксорубицин-циклофосфамидного режима химиотерапии в эксперименте на крысах.

2) Оценить морфологические и гистоморфометрические изменения миокарда и восходящей аорты у крыс, развившихся как исход воздействия АС-режима химиотерапии.

3) Изучить редокс-дестабилизирующий, гиперлипидемический, эндотелий дестабилизирующий и провоспалительный потенциал АС-режима химиотерапии.

4) Выполнить анализ кардио- и вазопротекторного потенциала триметазида как модификатора кардиопатологии, вызванной АС-режимом химиотерапии основываясь на изменениях морфологических, и биохимических параметров.

Научная новизна исследования. Впервые на хронической модели миокардиопатологии, вызванной введением химиотерапии в режиме АС на крысах:

- впервые проведено морфологическое обоснование применения авторской модели химиотерапии доксорубицин-циклофосфамидом как инструмента для воспроизведения экспериментальной модели хронической кардиотоксичности на крысах;

- впервые проведена комплексная морфологическая оценка миокардиальной и сосудистой дезорганизации, индуцированной АС-режимом химиотерапии, наряду с оценкой проатерогенного, прооксидантного, эндотелиотоксического и провоспалительного эффектов химиотерапии;

- впервые получены данные косательно гиполипидемического, эндотелиопротективного и противовоспалительного влияния триметазида, значительно расширяющее современные представления касательно плеiotропных эффектов последнего;

- впервые получена морфологическая и биохимическая валидация успешности применения триметазида в качестве модификатора токсикогенного

воздействия АС-режима химиотерапии на сердечно-сосудистую систему.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные морфофункциональные данные раскрывают и дополняют представление как касательно патогенеза кардио- и вазотоксичности АС-режима химиотерапии, так и об плейотропных эффектах триметазидина выявленных на экспериментальной модели поражения сердечно-сосудистой системы, воспроизведенной с использованием доксорубина и циклофосфида.

Практическая значимость проведенного исследования заключается в экспериментальном обосновании применения триметазидина в качестве стабилизатора морфофункционального состояния сердца и сосудов.

Методология и методы исследования. Согласно принципам ARRIVE, проведенное исследование характеризуется как фундаментальное, экспериментальное *in vivo*, рандомизированное, контролируемое. Объект исследования – 120 самцов инбредных крыс линии Wistar, а также их биоматериал (сердце и кровь). Исследование направлено на изучение влияния триметазидина на кардиотоксический и проатерогенный потенциал доксорубин-циклофосфамидного режима химиотерапии. После завершения эксперимента с использованием методов статистического анализа проведена сравнительная характеристика результатов морфологического исследования сердца и аорты и лабораторных исследований гомогената миокарда, сыворотки и плазмы крови крыс, в ходе которой выполнена оценка влияния триметазидина на изучаемые целевые показатели.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Применение химиотерапии в режиме АС сопровождается развитием токсико-ишемической кардиомиопатии, в патогенезе которой играют роль СПОЛ-ассоциированные процессы, гипердислипидемия, дискоординация структурно-функциональной целостности эндотелия и хроническое «low-grade» воспаление.

2. Триметазидин на модели сердечно-сосудистой токсичности, вызванной применением химиотерапии в режиме АС, продемонстрировал целый ряд плейотропных эффектов, в частности антиоксидантный, эндотелиопротективный

и гиполипидемический, лежащие в основе его кардио- и вазопротекторного механизма.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность полученных результатов подтверждается логической и обоснованной постановкой цели и задач, их решением с использованием комплекса современных методов исследования, достаточным количеством наблюдений и объемом собранного материала, корректной статистической обработкой и глубоким сравнительным анализом полученных результатов с данными современной научной литературы. Основные положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на следующих конференциях: Международной междисциплинарной конференции «Инновации и тенденции развития современной науки» (Мадрид, 18 апреля 2021 г.); Национальной конференции с международным участием «Здоровье и благосостояние общества. Текущие проблемы и вызовы будущего» (Тбилиси, 28–30 апреля 2021 г.); 75-й научно-практической конференции молодых ученых «Современная медицина. Новые подходы и текущие исследования» (Самарканд, 14 мая 2021 г.); XX научной конференции молодых ученых с международным участием «Молодые ученые – медицине» (Владикавказ, 21 мая 2021 г.); Международной научно-практической конференции, посвященной 95-летию факультета общественного здравоохранения ТГМУ «Будущее здравоохранения в XXI веке» (Тбилиси, 25–26 июня 2021 г.); Всероссийской научной конференции с международным участием, посвященной 60-летию НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына (Москва, 18–19 ноября 2021 г.); V Международной научно-практической конференции «Тренды современной науки и практики» (Анкара, 8–11 февраля 2022 г.); LVII Международной научно-практической конференции «Современная медицина новые подходы, актуальные исследования» (Москва, 22 февраля 2022 г.); VII Международной научно-практической конференции «Инновационные тренды в науке, практике и образовании» (Мюнхен, 25 февраля 2022 г.); Международная научно-практическая конференция «Инновационные технологии в здравоохранении: новые возможности для внутренней медицины» (Самарканд, 22 апреля 2022 г.); Межкафедральной морфологической

конференции ЕГМУ им. М. Гераци (Ереван, 25 мая 2022 г.); VI Съезд Российского общества патологоанатомов (Новосибирск, 8-10 июня 2022 г.).

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты настоящего исследования внедрены в практическую работу и образовательный процесс кафедры медицинской биохимии Межгосударственного образовательного учреждения ВПО «Российско-Армянский университет» Минобрнауки РФ (Ереван, Армения); кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Краснодар, Россия); кафедры патологической анатомии УО «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, Беларусь); кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Красноярск, Россия); кафедры общей и клинической патологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Самара, Россия); отдела биомедицинских технологий Института биомедицинских исследований Владикавказского научного центра РАН (Владикавказ, Россия); кафедры патологической анатомии с курсом секционной биопсии Самаркандского государственного медицинского института (Самарканд, Узбекистан), кафедры патологической анатомии УО «Гомельский государственный медицинский университет» (Гомель, Беларусь).

Публикации результатов исследования. По материалам диссертационного исследования опубликовано 24 работы: из них 5 – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации к публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и ученой степени доктора медицинских наук; 8 статей – в журналах, индексируемых в базе данных Scopus, из которых 2 публикации – в журналах с импакт-фактором Web of Science Thomson Reuters равным 16,4 (Q1).

Личный вклад автора в исследование. Диссертантом определены цели и задачи исследования и разработан его дизайн, выполнен поиск и подготовлен обзор отечественных и зарубежных источников научной литературы по теме

диссертации. Автором проведена экспериментальная часть работы на лабораторных животных, пробоподготовка и анализ биоматериала, а также статистическая обработка результатов исследования. Автор принимал участие в подготовке научных положений и выводов диссертации, подготовке публикаций, предложений для внедрения и практических рекомендаций. Степень авторского участия составляет 93%.

Соответствие паспорту специальности. Диссертация соответствует паспорту специальности 3.3.2 – Патологическая анатомия, согласно пунктам 1,2,4,5.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 141 странице машинописного текста, включает 6 таблиц и 48 рисунков. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы, отражающей результаты собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, содержащего 270 источника литературы, из которых 87 отечественных и 184 иностранных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современное положение проблемы кардиотоксичности химиотерапевтических препаратов

Современное положение проблемы кардиотоксичности химиотерапии стало причиной зарождения новой мультидисциплинарной науки – кардиоонкологии (реже онкокардиологии), находящейся на стыке кардиологии и онкологии. Предметом изучения кардиоонкологии, является: (1) кардиотоксическое воздействие химиотерапевтических препаратов, (2) кардиотоксическое воздействие самой опухоли и (3) синдром распада опухоли (Плохова Е.В. и соавт., 2019; Pareek N. et al., 2018).

Целью кардиоонкологии, является создание оптимальной кардиопротекторной схемы, которая, не понижая эффективности противоопухолевой терапии, предотвратит развитие сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с воздействием химиопрепаратов.

В 2016 г. на съезде Европейского общества кардиологов был представлен консенсус курации и маршрутизации пациентов с кардиологической симптоматикой развившейся в исходе лечения химиотерапевтическими препаратами (Zamora J. et al., 2016). Согласно консенсусу, появилась новая субспециальность – кардиоонколог. Кардиоонколог – это врач, задачей которого является диагностика, терапия и профилактика сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с приемом химиотерапии (Емелина Е.И. и соавт., 2020).

Если раньше кардиотоксичность подразумевала собой структурные и функциональные изменения миокарда, сопровождаемые повышением концентрации сердечных биомаркеров (тропонинов Т и I, NT-pro-BNP и ST-2), в сочетании с субклиническим или клиническим снижением фракции выброса левого желудочка, то сейчас представление касательно кардиотоксичности значительно расширились. Сейчас под кардиотоксичностью подразумевают

любые сдвиги со стороны сердечно-сосудистой системы, например, повышение артериального давления, нарушения ритма и проводимости и т.д.

Клинический дебют поражения сердца и сосудов может развиваться как в период лечения, так и после него (under-treatment and post-treatment patients, соответственно). В контексте вышеотмеченного, требуемое по кардиологическим показаниям снижение кумулятивной дозы химиопрепарата и/или отмена назначенного режима химиотерапии понижает результативность проводимой противоопухолевой терапии. Однако продолжение введения химиопрепарата, наряду с высокой кумулятивной дозой последнего, влечет за собой развитие широко варьируемой кардиологической симптоматики (Sheibani M. et al., 2022).

Ургентность кардиоонкологии подчеркивается данными Общеввропейского регистра CARDIOTOX-2020, согласно которому уровень развития БСК среди пациентов, принимающих химиотерапию, причем, как антрациклинсодержащую, так и не содержащую, в 3,6 раза выше по сравнению с представителями общей популяции (López-Sendón J. et al., 2020).

Решение вышеотмеченной проблемы невозможно без создания мультидисциплинарных консилиумов с активным использованием инновационных подходов патогенетического и патоморфологического анализа. На сегодняшний день выявлено определенное количество факторов риска развития БСК, ассоциированных с приемом химиопрепаратов, к ним относятся (Lyon A.R. et al., 2020; Von Hoff D.D. et al., 1979):

- 1) высокая кумулятивная доза химиопрепарата;
- 2) внутривенное болюсное введение препарата;
- 3) высокая разовая доза;
- 4) наличие метаболического синдрома, ИБС и других видов коморбидной патологии, в частности, почечная, печеночная или почечно-печеночная недостаточность, гипертиреоз, бронхиальная астма, жировая дистрофия печени (причем, как алкогольного, так и неалкогольного генеза);
- 5) совместное применение других химиотерапевтических препаратов (циклофосфамида, трастузумаба, паклитаксела и др.);

- 6) предшествующая лучевая терапия;
- 7) женский пол;
- 8) возраст – менее 15 и более 65 лет;
- 9) повышение уровня биомаркеров альтерации миокарда, в частности, тропонина, во время или после лечения кардиотоксическими препаратами.

Классификация кардиотоксичности химиопрепаратов осуществляется согласно следующим принципам:

а. В зависимости от режима химиотерапии (Виценя М.В. и соавт., 2020):

- антрациклиновая кардиотоксичность – при монотерапии каким-либо антрациклиновым химиопрепаратом, например, доксорубицином;
- неантрациклиновая кардиотоксичность – при монотерапии или при режиме химиотерапии, не содержащей в своем составе препарат антрациклинового ряда, например, монотерапия циклофосфамидом или CMF-режим химиотерапии, в состав которого входят циклофосфамид, метотрексат и фторурацил;
- смешанная (комбинированная) кардиотоксичность – при режиме химиотерапии, содержащем как антрациклиновый, так и неантрациклиновый препараты, например, AC-режим химиотерапии, содержащий в своем составе как доксорубицин, так и циклофосфамид.

б. В зависимости от периода дебюта кардиологического заболевания (классификация Европейского совета медицинской онкологии), кардиотоксичность подразделяется на (Снеговой А.В. и соавт., 2016):

- острую – возникает сразу после введения химиопрепарата;
- остро начавшуюся и хронически прогрессирующую – возникает или непосредственно во время химиотерапии или в течение года после первого курса;
- поздно начавшуюся и хронически прогрессирующую – возникает спустя год после окончания химиотерапии;
- отдаленную – возникает в течение 20-30 лет после окончания химиотерапии.

в. В зависимости от обратимости изменений, кардиотоксичность подразделяется на (Селиверстова Д.В. и соавт., 2016):

- кардиотоксичность типа А – необратимая;
- кардиотоксичность типа В – обратимая.

1.2. Континуум доксорубицин-индуцированной кардиотоксичности

Химиотерапевтические препараты антрациклинового ряда являются эффективными и широкодоступными лекарственными средствами с более чем полувековой историей активного применения. Первым представителем данной группы стал даунорубицин, который в 1950 г. был случайно выделен из почвенных бактерий *Streptomyces peucetius* (Chen F. et al., 2022). Со временем была установлена эффективность даунорубицина при лечении лейкемии и лимфомы. Затем на его основе был синтезирован 14-гидроксидауномицин, который продемонстрировал клинически значимый противоопухолевой потенциал, после чего, были синтезированы такие широко известные антрациклины, как доксорубицин, эпирубицин и другие.

Результаты многочисленных исследований продемонстрировали широкий спектр активности противоопухолевых препаратов антрациклиновой группы (Carvalho C. et al., 2009). На сегодняшний день антрациклины являются неотъемлемым компонентом терапии таких злокачественных новообразований, как рак молочной железы, рак легких, гемобластозы и другие (Minotti G. et al., 2004; Speth P. et al., 1988).

Установлено, что кардиотоксическое воздействие доксорубицина, во многом опосредовано его метаболитом – доксорубицинолом (Gambliel H. et al., 2002). Исследования *in vivo* продемонстрировали, что боковая цепь антрациклина (С-13) посредством НАДФН-зависимой редуктазы может быть восстановлена до доксорубицинола (Villani F. et al., 1980). Данный метаболит потенцирует цитотоксичность и пагубно влияет на метаболизм миокарда, а также

дискоординирует транспорт ионов Ca^{2+} , приводя тем самым к снижению сократительной функции миокарда (Saleh Y. et al., 2021).

Общепринятым механизмом антрациклин-индуцированной кардиотоксичности является образование активных форм кислорода (АФК), т.е. окислительный стресс (Kalyanaraman B., 2020). Данный механизм может быть представлен следующим образом: хиноновый фрагмент антрациклинов чувствителен к одновалентному восстановлению семихиноновых радикалов со стороны клеточных оксидоредуктаз. В кардиомиоцитах вышеотмеченный механизм преимущественно реализуется ферментативно с участием НАДН-дегидрогеназы (митохондриальная электрон-транспортная цепь). Семихинон окисляется в присутствии молекулярного кислорода, образуя исходный антрациклин и супероксид-анион радикал (Russo M. et al., 2021; Songbo M. et al., 2019). Образующиеся на цепи переноса электронов в ходе метаболизма антрациклинов «утечки» электронов приводят к неполному восстановлению кислорода, что сопровождается образованием АФК (Al-Malky H.S. et al., 2020).

Учитывая, что антиоксидантный резерв миокарда строго лимитирован (Sharifiaghdam Z. et al., 2022), использование химиотерапии, особенно антрациклин-содержащей, запускает каскад патологических изменений, находящихся вне возможностей механизмов компенсации интрамиокардиального гомеостаза. Следовательно, миокард очень чувствителен к детергентному эффекту доксорубицин-зависимых АФК, что в итоге приводит к альтерации, воспалению и гибели кардиомиоцитов.

Генерация супероксид-анион радикала и активация свободно-радикального окисления в результате метаболизма антрациклинов может вызвать последующее повреждение клеток из-за деградации саркомеров, дисфункции митохондрий и повреждения ДНК (Dadson K. et al., 2020). Уменьшение количества карбонильных групп антрациклинов ассоциировано с образованием токсических метаболитов в миокарде. Интрамиокардиальная инфильтрация токсическими метаболитами подавляет функционирование кальциевых и натриевых каналов и вызывает энергетический дисбаланс миокарда. Окислительный стресс опосредует

митохондриальную дисфункцию из-за высвобождения и модификации кардиолипина и фосфолипидов, которые играют важную роль в энергетическом метаболизме и поддержании структуры внутренней митохондриальной мембраны (Birari L. et al., 2020; Wallace K.B. et al., 2020).

Существует определенная доказательная база, что Toll-подобные рецепторы (TLR) являются биосенсорами антрациклинового воспаления (Xinyong C. et al., 2020). Их недостаток играет роль в токсическом эффекте, однако, в вопросе механизма запуска антрациклин-опосредованной передачи сигналов TLR и реализации воспалительного процесса, все еще очень много открытых и дискуссионных вопросов. Антрациклины способствуют гиперпродукции провоспалительных цитокинов. Доказано, что введение доксорубина вызывает повышенную экспрессию ИЛ-1 β и ИЛ-6, а также по механизму положительной обратной связи повышает экспрессию рецепторов ФНО- α (Avagimyan A. et al., 2021).

Дополнительным источником образования доксорубин-зависимых АФК является нарушение регуляции синтеза оксида азота (NO) (Koleini N. et al., 2019). Доксорубин может ингибировать образование NO, напрямую связываясь с eNOS и удаляя один электрон из NADPH, что способствует образованию супероксид-анион радикала с уменьшением синтеза NO (Guerra J. et al., 2005).

В патогенезе кардиотоксичности доксорубин занимает особое место, занимая образование пероксинитрита, генерирующего вторичные свободные радикалы, которые участвуют в развитии нитрозативного варианта оксидативного стресса (Thompson K.L. et al., 2010). Инактивация пероксинитрита акцепторами повторяет эффекты ингибирования iNOS, ограничивая доксорубин-опосредованную гибель кардиомиоцитов, не влияя при этом на противоопухолевый эффект химиотерапии (Sahu B.D. et al., 2016).

Дополнительным источником образования доксорубин-зависимых АФК является НАДФН-оксидаза. Активация НАДФН-оксидазы с помощью доксорубина способствует образованию АФК (Asensio-López M.C. et al., 2017). Ее ингибирование ограничивает доксорубин-индуцированный апоптоз в

культуре неонатальных кардиомиоцитов линии HL-1 (Asensio-López M.C. et al., 2016). Более того, мыши, лишенные субъединицы НАДФН-оксидазы *gp91phox* (*gp91* $-/-$ или *Nox2* $-/-$), защищены от доксорубициновой кардиотоксичности (Gilleron M. et al., 2009). Примечательно, что доксорубицин-опосредованное ингибирование классических деацетилаз гистонов (HDAC) и увеличение ацетилирования p53 зависят от Rac1, но не от АФК, поскольку ингибирование Rac1 (ключевой субъединицы комплекса НАДФН-оксидазы) устраняет этот эффект, в то время как удаление АФК не влияет на HDAC-активность или ацетилирование p53 (Yang X. et al., 2020).

Немаловажную роль в развитии кардиотоксичности также играет апоптоз кардиомиоцитов. Примечательно, что на начальных этапах активируются гомеокинетические механизмы саногенеза, предотвращающие апоптоз кардиомиоцитов за счет повышения экспрессии антиапоптотических генов, в частности *Bcl-XL* и *Bcl-2* (Yang L. et al., 2016), однако данный компенсаторный механизм истощается уже после 2-го курса химиотерапии. Повторное введение доксорубицина приводит к усугублению процесса с последующим увеличением экспрессии гена *p38* и MAPK/NF-κB (Guo R. et al., 2013). Можно предположить, что переключение между защитой от апоптоза к его индукции может быть связано с субклиническим дебютом БСК, например, снижением показателей глобальной продольной деформации, определяемой при помощи speacle-tracking эхокардиографии (Planek M.I.C. et al., 2020).

Доксорубицин стимулирует развитие кальциевого стресса кардиомиоцитов, причем данный процесс образуется посредством 5 взаимодополняющих механизмов: (1) ингибирование натрий-кальциевого обменного канала, (2) дисрегуляция RyR, SERCA2-α и фосфоламбана, (3) активация кальпаинов, которые также рарушают титин, (4) сверхэкспрессия TRPC3 и TRPC6 в желудочковых миоцитах, (5) увеличение фосфорилирования Ca/кальмодулин-зависимой протеинкиназы II (CaMKII) и способствовать CaMKII-зависимой утечке SR Ca²⁺, приводя к диастолической перегрузке кальцием в миоцитах крыс и снижению содержания SR Ca²⁺. Стоит помнить, что гиперкальцигистия приводит к

митохондриальной дисфункции и к гибели клетки, что подтверждается экспериментальными данными проводимыми на культуральных исследованиях, проводимых на культуре неонатальных крысиных кардиомиоцитов линии H9C2.

Помимо СПОЛ-зависимых механизмов альтерации миокарда, выделяют также СПОЛ-независимые механизмы повреждения кардиомиоцитов, играющие не меньшую роль в патогенезе антрациклиновой кардиотоксичности. Исходя из фармакологических особенностей доксорубицина стоит отметить, что механизм цитотоксичности антрациклинов связан, в основном, с ингибированием синтеза нуклеиновых кислот, нарушением вторичной структуры ДНК из-за взаимодействия с топоизомеразой II и связыванием с липидами клеточной мембраны, сопровождающимися нарушением клеточных функций. Однако из-за низкой селективности антрациклинов доксорубицин имеет широкий спектр побочных реакций и нежелательных межлекарственных взаимодействий.

Кардиотоксичность антрациклиновых препаратов также связана с ингибированием α - и β -изоформ топоизомеразы II (Renu K. et al., 2018). Столь выраженная чувствительность миокарда к доксорубину обусловлена относительно высоким уровнем экспрессии топоизомеразы II- β (Chen C. et al., 2018). Инактивация α -изоформы топоизомеразы (Top II- α) с помощью доксорубицина в опухолевых клетках считается молекулярной основой его противоопухолевой активности (Hasinoff V.V. et al., 2020). Связывая ДНК и Top2, доксорубицин образует комплекс тройного расщепления Top2-доксорубицин-ДНК, запускающий гибель клеток. Данные экспериментальных исследований продемонстрировали, что специфичная для кардиомиоцитов делеция *Top2 β* у мышей защищает их от индуцированных доксорубицином разрывов двухцепочечной ДНК, изменений транскриптома и развития прогрессирующей сердечной недостаточности (Cai H. et al., 2021).

Стоит выделить важную роль дестабилизации железотранспортных систем в молекулярном континууме антрациклиновой кардиотоксичности. Доксорубицин-опосредованная перегрузка железом изменяет активность железотранспортных и -связывающих белков за счет образования устойчивых

комплексов железо + доксорубицин, уменьшающих пул свободного железа и проявляет высокий аффинитет к железо-регулирующему протеину (IRP) (Maskau A. et al., 2019). IRP – цитоплазматический белок суперсемейства аконитаз регулирующий внутриклеточный метаболизм железа путем связывания с железочувствительными элементами (IRE) (Minotti G. et al., 2004).

Доксорубицин-индуцированные АФК необратимо превращают свободный от железа IRP-1 в неактивный белок. АФК-неактивные IRP, связывающиеся с IRE, снижают синтез ферритина и увеличивают синтез рецепторов трансферрина (sTfR), что приводит к интрамиокардиальной перегрузке железом (Jansová H. et al., 2019; Xu X. et al., 2005).

Доксорубицин также может напрямую взаимодействовать с мРНК IRE тяжелой и легкой цепей ферритина. Дефицит ферритина приводит к повышению уровня свободного железа с запуском проапоптотического каскада в кардиомиоцитах (Nicolazzi M. et al., 2018). С другой стороны, экспрессия TfR, контролирующая поступление железа в клетку, усиливается посредством взаимодействия доксорубицина с трансферрином, в то время как ингибирование TfR снижает доксорубицин-индуцированное поглощение железа и апоптоз кардиомиоцитов. Основываясь на указанном выше механизме, можно объяснить успех использования в доклинических и клинических испытаниях дексразоксана (хелатора железа) в качестве доксорубициновой кардиомиопатии (Vasti C. et al., 2014).

Нейрегулин-1 β – лиганд киназы эпидермального рецептора (ErbB2), активирует Akt в кардиомиоцитах взрослых крыс, снижая тем самым степень дезорганизации миокарда (Anjos M. et al., 2021). Антрациклины также нарушают сигналинг рецептора нейрегулина-ErbB (NRG), играющего немаловажную роль в поддержании нормального функционирования кардиомиоцитов посредством серин-треониновой протеинкиназы В/АКТ, киназы митоген-активированного белка (МАРК), фосфоинозитол-3-киназы (PI3K) и киназы, ассоциированной с передачей сигнала эпидермального фактора роста (ERK1/2) (Luu A. et al., 2018).

Доксорубицин инактивирует передачу сигналов рецептора ErbB2 как в опухолевых клетках, так и в кардиомиоцитах, что приводит к запуску механизмов повреждения миокарда. Следует отметить, что специфическая для сердца сверхэкспрессия ErbB2 проявляет некий кардиопротекторный эффект, поскольку увеличивает активность глутатионпероксидазы-1 и снижает общую и митохондриальную продукцию АФК в кардиомиоцитах (Puchala L. et al., 2018). Более того, NRG-1 β предотвращает доксорубицин-зависимое снижение сократимости кардиомиоцитов и повреждение миофиламентов (Odiete O. et al., 2012).

Нарушение регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) также следует рассматривать как одно из ключевых звеньев развития кардиотоксичности. Доксорубицин повышает уровень ангиотензина II в плазме крови параллельно с увеличением его содержания, как в миокарде, так и в паравентрикулярном ядре гипоталамуса (высший центр регуляции сосудистого тонуса) (Agostinucci K. et al., 2022). Кроме того, введение доксорубицина вызывает повышение концентрации АПФ, в том числе продуцируемого непосредственно секреторными кардиомиоцитами (Sobczuk P. et al., 2020).

Примечательно, что доксорубицин не влияет уровень миокардиальной химазы, следовательно, повышенная активность АПФ связана с инфильтрацией миокарда макрофагами и их способностью продуцировать АПФ (Akollar G. et al., 2015). Известно, что ang-II может индуцировать апоптоз желудочковых кардиомиоцитов посредством оси AT-1R РААС, независимо от антрациклинов, таким образом, повреждение миокарда может быть результатом прямой токсичности антрациклинов и апоптоза стимулированного посредством ang-II (Zhan C. et al., 2021). Более того, ang-II через AT-1R может вызывать фиброз и low-grade воспаление миокарда.

Сердечные фибробласты, ответственные за выработку матричного белка, имеют на своей поверхности AT-1R рецептор, который после стимуляции ang-II активирует передачу сигналов, митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК) и киназ, регулируемых внеклеточными сигналами (ERK1/2), что структурно

отождествляется увеличением плотности фибробластов и их пролиферацией, а функционально – сверхэкспрессией генов продукции коллагена 1 и 3 типа, т.е. развивается реактивный фиброгенез, причем как в пределах межмышечного пространства, так и в пределах адвентиция миокардиальных сосудов (Narikawa M. et al., 2019).

Интересна также роль дискоординации деятельности hERG каналов, представляющая собой дополнительный механизм доксорубицином опосредованного повреждения миокарда (Ducroq J. et al., 2010). Данный тип калий-селективных потенциал-зависимых ионных каналов участвует в поддержании электрофизиологической сохранности миокарда (Alexandre J. et al., 2018). Примечательно, что патогенетическое воздействие антрациклинов на hERG приводит к апоптозу функционально-отягощенных кардиомиоцитов. При этом повреждение hERG проявляется нарушениями интервала QT (синдром удлиненного интервала QT) (Бокерия Л.А. и соавт., 2010; Vagnes C. et al., 2010).

Стоит также остановиться на изменениях концентрации маркера гипоксии – HIF (Coronel-Hernández J. et al., 2021; Hassan S. et al., 2020). В гипоксических условиях происходит недостаточная активация полигидроксилаз, необходимых для гидроксирования пролина и аспарагина, следовательно, и недостаточное образование VHL ингибирующего HIF (Dong P. et al., 2022; Fallah J. et al., 2019). В итоге HIF-1 α легко связывается с более стабильным HIF-1 β и посредством гиперактивации РНК-полимеразы способствует экспрессии множества генов, приводящих к гипертрофии миокарда, включая белок-ингибитор киназы пируватдегидрогеназы. В итоге увеличивается интенсивность гликолиза и уровень продукции широкого спектра факторов роста, в частности ТФР-1 β и VEGF (Новиков В.Е. и соавт., 2013). Известно, что доксорубицин дискоординирует функциональную целостность HIF сигналинга.

PPAR α – член семейства ядерных нуклеопротеинов кодируемых геном *PPARA* (Ширинский И.В. и соавт., 2021). Примечательно, что роль PPAR α велика как в инициации, так и в прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний, в силу координирующей роли в образовании СПОЛ, метаболизме липидов и

липопротеинов, а также на течение воспалительных реакций. Нокаут *PPAR α* или ингибирование *PPAR α* увеличивает чувствительность кардиомиоцитов к окислительному стрессу. Продемонстрировано, что *PPAR α* лимитирует доксорубин-опосредованную кардиотоксичность, за счет модификации уровня, митохондриально-зависимого апоптоза, посредством регуляции MEOX1 (Lubrano V. et al., 2020; Wang W. et al., 2020). Предварительная обработка миокарда селективным антагонистом *PPAR α* – GW6471 значительно корригирует доксорубин-индуцированную дисфункцию предсердий (Rahmatollahi M. et al., 2016).

При описании молекулярных механизмов кардиотоксичности антрациклинов следует отметить изменения в лектиноподобном окисленном рецепторе липопротеинов низкой плотности-1 (LOX-1) (Yan L. et al., 2021). LOX-1 является основным рецептором OxLDL расположенным на эндотелиоцитах (Yokoyama C. et al., 2016). Установлено, что сверхэкспрессия LOX-1 играет ключевую роль в стимуляции проатерогенных реакций (в частности, окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции) (Kattoor A. et al., 2019). Доксорубин посредством нарушения функции LOX-1 опосредованного сигналинга вызывает поражение миокарда и эндотелия сосудов, тогда как нокаут *LOX-1* приводит к улучшению сердечной функции, за счет торможения интенсивности воспаления и миокардиального фиброза (Li X. et al., 2021).

В контексте изучения связанных с доксорубином изменений CCC, особое внимание следует также уделить NAD (+)-зависимым сиртуиновым белкам, которые играют колоссальную роль в физиологии сердца. Идентифицировано семь сиртуинов SIRT 1-7. С дефицитом SIRT1 и SIRT3 связаны различные метаболические нарушения. Почки, мозг и сердце имеют самые высокие уровни SIRT3 в тканях (Masschelin P. et al., 2020).

Сиртуины располагаются в митохондриальном матриксе и необходимы для ферментативной активности и экспрессии многих митохондриальных белков (Wang A.J. et al., 2021). Более того, митохондриальные сиртуины уменьшают степень реперфузионного повреждения миокарда (He L. et al., 2021),

модифицируют риск развития гипертрофии миокарда левого желудочка (Govender J. et al., 2014), а также поддерживают его сократительную активность, тем самым предохраняя от развития сердечной недостаточности (Yamamura S. et al., 2020). Повышение уровня сиртуинов в сердечной ткани способствует улучшению митохондриального энергообмена, тем самым представляет собой инновационный подход в терапии сердечно-сосудистых заболеваний (Dolinsky V.W. et al., 2017). Сиртуины активируются при энергодефицитных состояниях, и стимулируют выработку энергии за счет активации факторов транскрипции и ферментативных регуляторов энергетического метаболизма (Kida Y. et al., 2016).

Имеющиеся данные демонстрируют, что в ответ на прием доксорубина концентрация гистоновых деацетилаз увеличивается за счет компенсаторной реакции в ответ на энергодефицит и опосредованно стимулирует производство энергии (Sosnowska B. et al., 2017). SIRT3 предохраняет кардиомиоциты от гибели за счет деацетилирования белка репарации двухцепочечной ДНК, на который доксорубин проявляет инактивирующее воздействие (Sun W. et al., 2018; v et al., 2008).

Сиртуин-опосредованное поддержание энергетического обмена осуществляется за счет увеличения митохондриального метаболизма, активации мСОД, гомеобокса типа O (FOXO) и пути P53 (ограничение апоптоза), а также нормализации сигналов протеинкиназы (AMPK)/mTOR86 (Zhao D. et al., 2017). Таким образом, сиртуины являются незаменимыми белками для поддержания структурной сохранности миокарда. В конце описания молекулярного механизма доксорубиновой кардиотоксичности, схематически представленной на рисунке 1, стоит остановиться на ее морфологических проявлениях (Chung W.B. et al., 2016).

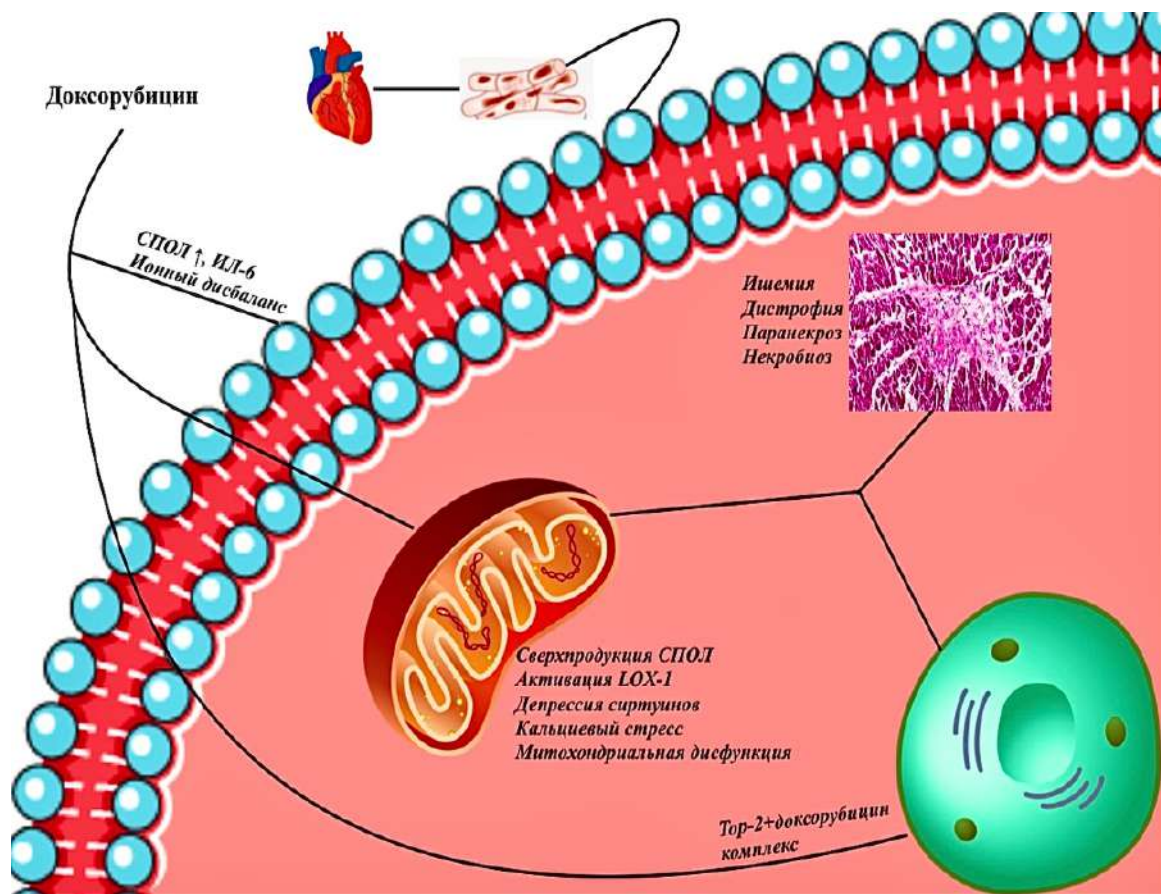


Рисунок 1 – Схематическое изображение патогенетического континуума доксорубициновой кардиотоксичности. СПОЛ – спонтанное перекисное окисление липидов, ИЛ-6 – интерлейкин-6, Тор-2 – топоизомераза 2

Согласно данным литературы, морфологические изменения миокарда инициируются в субэндокардиальном слое левого желудочка, постепенно вовлекая кардиомиоциты обоих желудочков, а затем и предсердия. Поскольку во внутренней просветной части левого желудочка преобладают продольные волокна миокарда, любое их повреждение приводит к потере «продольной» функции ЛЖ, что имеет высокую клиническую ценность как маркера развития субклинической кардиотоксичности и систолической дисфункции (Brandon Y.H. et al., 2021).

Таким образом, развивающееся ремоделирование миокарда нарушает поперечную исчерченность и скоординированность работы сердца, образуя тем самым субстрат для формирования сердечной недостаточности (рисунок 2).

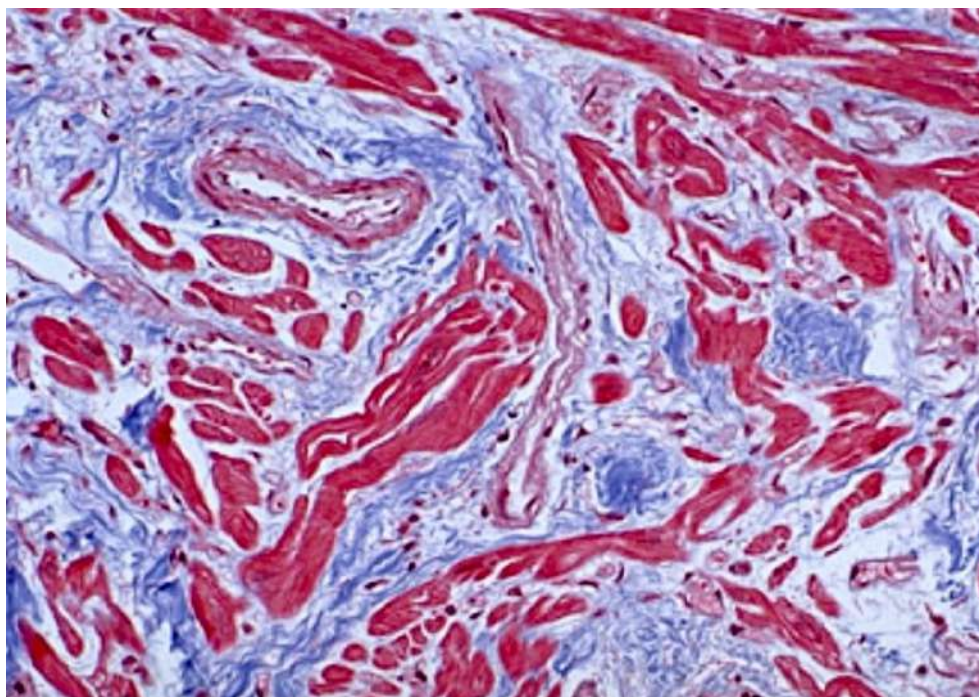


Рисунок 2 – Дезорганизация миокарда левого желудочка на фоне приема доксорубицина. Окраска трихромом по Ван-Гизону. Увеличение x200

Дополнительными морфологическими детерминантами кардиотоксичности антрациклинов являются дезорганизация и потеря миофибрилл. Деструкция миофибрилл обусловлена:

- (1) увеличением протеолитической активности кальпаина, ускоряющим деградацию титина саркомеров, в то время как, титин имеет важное значение для обеспечения нормального клеточного онтогенеза кардиомиоцитов (Zhang N. et al., 2016);
- (2) доксорубицином опосредованными аномалиями сигнальных путей и факторов транскрипции кардиомиоцитов: GATA-4, белка сердечных анкириновых повторов (домен 1 анкириновых повторов, ANKRP1) и коактиватор транскрипции p300. Кардиальный анкириновый белок также называют «миокардиальным доксорубицин-чувствительным белком» из-за сверхвысокой чувствительности его мРНК к действию доксорубицина (Todorova V. et al., 2021).

1.3. Континуум циклофосфамид-индуцированной кардиотоксичности

Циклофосфамид представляет собой цитостатический противоопухолевый химиотерапевтический лекарственный препарат алкилирующего типа действия (Маль Г.С. и соавт., 2021). Попадая в системный кровоток в присутствии изофермента цитохрома P450, циклофосфамид метаболизируется в 4-гидроциклофосфамид (4Н-СУР) с образованием таутомера альдофосфамида (Emadi A. et al., 2009). Альдофосфамид взаимодействует с альдегиддегидрогеназой с образованием карбоксициклофосфамида (Elrashidy R. et al., 2021). Альдофосфамид впоследствии разлагается на фосфорамид и акролеин (Veal G. et al., 2016). Фосфорамид и акролеин являются активными неопластическими агентами, которые действуют на семь остатков гуанина ДНК и вызывают гибель опухоли, тогда как акролеин является полисистемным токсическим метаболитом, дестабилизирующим функцию миокарда, миофибробластов и эндотелиоцитов (Kurauchi K. et al., 2017).

Известно, что акролеин образует аддукт цитоплазматического и ядерного белка в кардиомиоцитах, приводящего к альтерации миокарда и кальциевому стрессу (Moghe A. et al., 2015). Акролеин образует аддукты с лизином и реагирует с глутатионом, вызывая возникновение окислительного стресса, а также образует аддукт с цистеином (S-содержащим нуклеофилом), приводя к активации каспазы и субъединицы NF κ B-p65 (Todorova V. et al., 2009). Активация каспаз вызывает апоптоз, тогда как активированный NF- κ B перемещается в ядро, где он запускает экспрессию генов провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ФНО- α .

Образовавшийся аддукт и метаболиты циклофосфамида также взаимодействуют с Fas-лигандом и рецептором ФНО- α , участвуют в апоптозе кардиомиоцитов (Ismahil M.A. et al., 2011). Дополнительным механизмом акролеиновой кардиотоксичности является образование белкового аддукта с выраженным криста-токсическим воздействием (DeJarnett N. et al., 2014). Также сообщалось о прямом повреждении кровеносных сосудов, вазоспазме и повреждении эндотелия при введении циклофосфамида (El Kiki S. et al., 2020).

Более того, циклофосфамид и, в частности, его метаболит акролеин, запускают митоген-активирующие протеинкиназы p53 и p38, что вызывает апоптоз, воспаление и гипертрофию сердца (Asiri Y.A., 2010). Кроме того, активированный p38 в кардиомиоцитах повышает уровень лигазы E3 и мышечного RING-пальцевого белка-1 (MuRF1), что свидетельствует о деградации тяжелой цепи миозина (Bowen T. et al., 2017). Схематическое изображение патогенеза кардиотоксичности циклофосфамида приведена на рисунке 3.

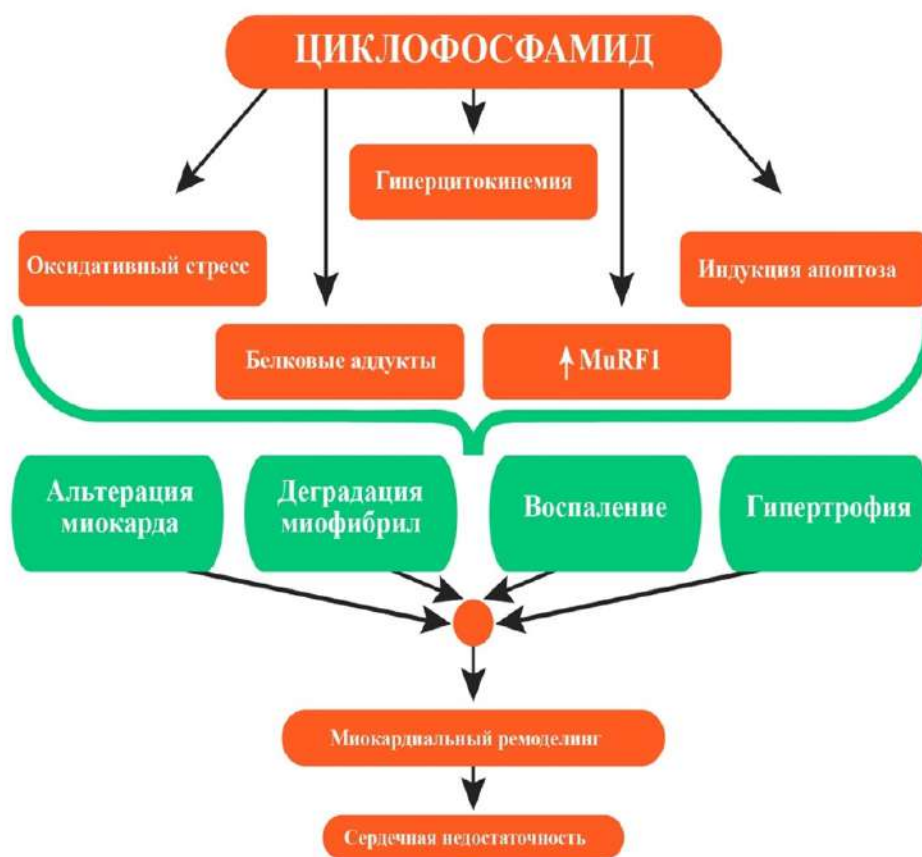


Рисунок 3 – Схематическое изображение патогенетического континуума циклофосфамидной кардиотоксичности

Таким образом, кардиотоксический механизм циклофосфамида и его метаболитов включает в себя запуск окислительного и нитрозативного стресса, изменение гомеостаза кальция, а также образование белковых аддуктов, что в конечном итоге приводит к воспалению и гибели кардиомиоцитов, а также изменению активности таких сигнальных путей, как NFκB/p53/p38 MAPK.

1.4. Потенциал триметазидина как корректора индуцированной химиотерапией кардиотоксичности

Триметазидин представляет собой кардиопротекторный препарат, нормализующий интрамиокардиальный метаболизм и стабилизирующий ионный потенциал мембран кардиомиоцитов (Wu L. et al., 2020).

Миокард является высоко энергозатратной и энергонезависимой морфофизиологической структурой. В клетке есть 2 основных пути регуляции энергоснабжения – производство и накопление, в случае миокарда накопление энергии затруднено в силу хорошо развитого миофибриллярного аппарата цитоплазмы кардиомиоцитов (Alterations in Cardiac Metabolism in Heart Failure). Следовательно, в миокарде возможна только генерация энергии, в связи с чем в нем определяется относительно низкое содержание и высокая скорость гидролиза АТФ (Ramos G. et al., 2017). Известно, что полный оборот пула АТФ происходит в течение 10 с, а более 95% молекул АТФ синтезируются за счет окислительного фосфорилирования. Однако при сердечной недостаточности данный механизм интрамиокардиального гомеостаза нарушается (Ritterhoff J. et al., 2017).

Регуляция метаболизма миокарда связана с концентрацией газов в артериальной крови, уровнем гормонов, коронарным кровотоком, инотропным состоянием и состоянием самой сердечной ткани (рисунок 4) (Levy B. et al., 2019).

Цикл трикарбоновых кислот является источником ацетил-КоА, образующегося в результате декарбоксилирования пирувата и β -окисления жирных кислот. Восстанавливающие эквиваленты (НАДН и ФАДН) поставляют электроны в цепь переноса электронов, что, собственно, приводит к образованию АТФ (за счет окислительного фосфорилирования) (Kienesberger P. et al., 2013). В здоровом сердце интенсификация вышеотмеченных реакций определяется потребностью во внешней энергии, генерируемой миокардом и скоростью гидролиза АТФ.

Существует стехиометрическая связь между скоростью окисления углеводов, восстановлением NADH и FADH, гидролизом АТФ и сократительной

способностью миокарда (Fukushima A. et al., 2015): рост сократительной способности миокарда приводит к одновременному увеличению всех вышеперечисленных параметров.

В качестве субстрата для интрамиокардиальной продукции АТФ могут выступать длинноцепочечные свободные жирные кислоты (СЖК), глюкоза, гликоген, лактат, пируват, а также кетоновые тела и метаболиты аминокислот.

Столь разнородный диапазон субстратов обеспечивает некую универсальность миокардиального метаболизма. Отсюда вытекают следующие концепции (Scolletta S. et al., 2010):

- 1) метаболизм миокарда адаптивен к изменениям внутренней и внешней среды, однако при СН степень адаптивности уменьшается в разы;
- 2) метаболизм миокарда является саморегулирующим процессом, это объясняется тем, что промежуточные звенья цикла трикарбоновых кислот являются медиаторами, контролирующими основной путь энергопродукции;
- 3) метаболиты могут также обеспечивать пластическую функцию.

Таким образом, метаболизм миокарда – это сложно организованная функционально-биохимическая система, обеспечивающая функционирование миокарда, в частности его контрактильную активность и работу ионных насосов. Следовательно, изучение механизмов поддержания нормального метаболизма миокарда при различных патологических состояниях выглядит весьма перспективным направлением.

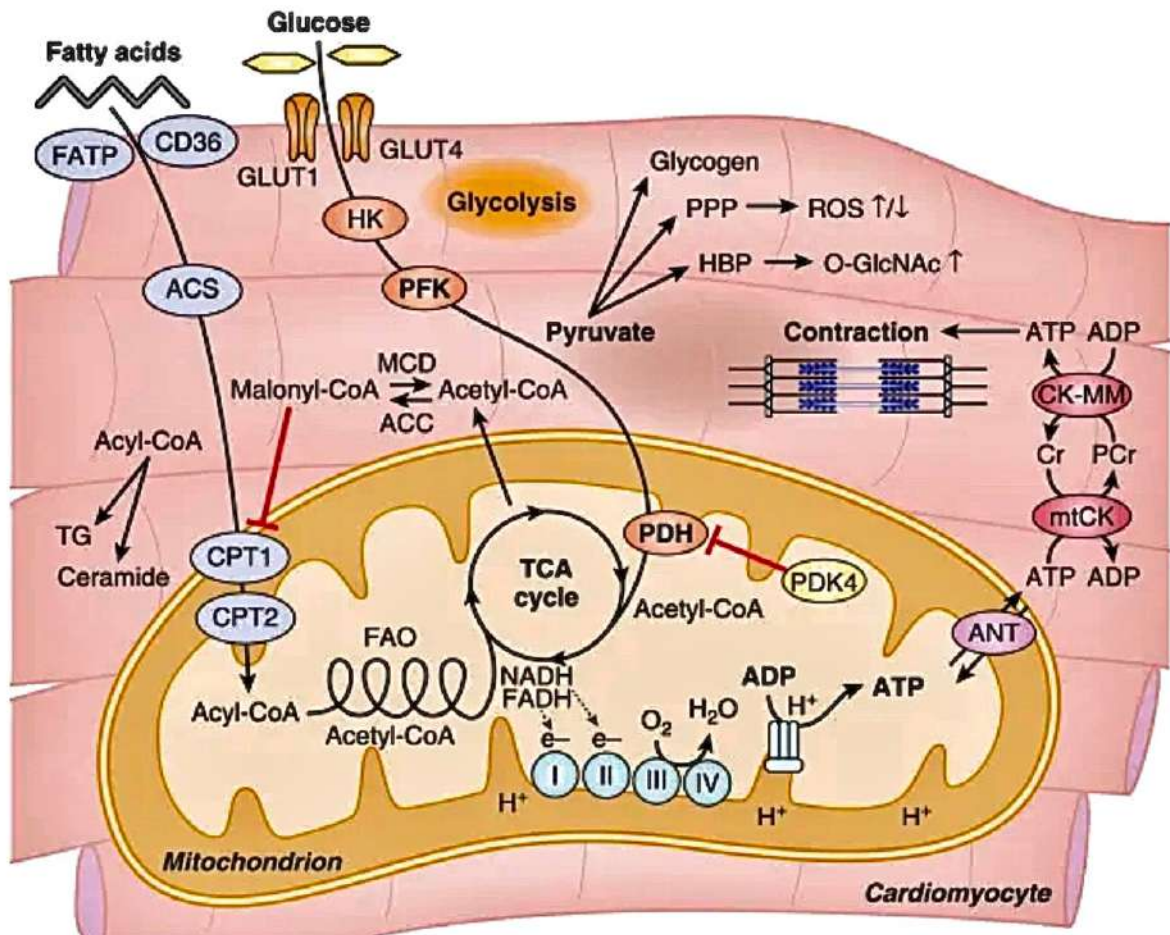


Рисунок 4 – Биохимические аспекты метаболизма миокарда

На сегодняшний день триметазидин является единственным кардиопротекторным препаратом, включенным в состав клинических рекомендаций по лечению ишемической болезни сердца 2020 года, подготовленных со стороны Российского кардиологического общества и утвержденных со стороны Министерства Здравоохранения Российской Федерации (Stanley W.C. et al., 2005). Более того, набирается солидный объем результатов клинических исследований, доказывающих эффективность триметазидина в отношении пациентов с ХСН, в том числе при наличии диабета (Bianchi V.E., 2020).

Триметазидин – соединение пиперазина, широко применяемое в современной клинической практике кардиологами и терапевтами. Данный препарат относится к группе ингибиторов β -окисления СЖК (Ciarroni A. et al.,

2017). Известно, что при окислении СЖК выделяется большое количество энергии, однако данный процесс требует повышенного потребления кислорода (Glezer M., 2021). При ишемии происходит сдвиг метаболизма в сторону β -окисления СЖК, что связано с еще большим ростом потребности миокарда в кислороде, в то время как метаболизм глюкозы снижается, что приводит к накоплению лактата и развитию метаболического ацидоза (Wang C. et al., 2021). Таким образом, триметазидин, селективно ингибируя конечный фермент в пути β -окисления СЖК, длинноцепочечную 3-кетоацил-кофермент А тиолазу (LC 3-KAT), увеличивает скорость метаболизма глюкозы (Кочеткова И.В. и соавт., 2018).

Более того, триметазидин увеличивает активность пируватдегидрогеназы, восстанавливая тем самым баланс между окислением глюкозы и гликолизом в ишемизированном миокарде. В результате чего, степень нарастания внутриклеточного ацидоза снижается и степень гиперкальциемии в цитоплазме кардиомиоцитов понижается. Стоит помнить, что гиперкальциемия приводит к митохондриальной дисфункции и к гибели клетки.

Следовательно, коррекция энергетической недостаточности приводит к стабилизации плазматической мембраны и мембранного потенциала (Сизова Ж.М., 2013).

Дополнительным преимуществом триметазида, играющим немало важную роль при СН является наличие прямого митохондрио-протективного (Shu H., 2021) и противофибротического эффекта. Доказано, что триметазидин по сравнению с плацебо уменьшает накопление коллагена и экспрессию CTGF в сердечных фибробластах, а также активность НАДФН-оксидазы и продукцию АФК (Zhao Y. et al., 2019). Примечательно, что применение триметазида среди пациентов кардиологического профиля является более унифицированным, при сравнении, например, с нефидипином, пропранололом, валсартаном и др., так как он не влияет на параметры гемодинамики и может назначаться более широкому спектру пациентов (Belardinelli R., 2000).

Получены статистически достоверные данные касательно триметазидин-опосредованной стимуляции экспрессии микро-РНК *mir-21*, которая модифицирует интенсификацию проапоптотической гибели кардиомиоцитов путем ингибирования генов *Bax/Bcl-2* и каспазы-3 (Liu F. et al., 2012).

Подводя итог вышесказанному, стоит отметить, что, несмотря на многогранное и более чем полувековое изучение проблемы кардиотоксичности химиопрепаратов, настоящий вопрос далек от окончательного разрешения. Подытожив кардиотоксическое воздействие АС-режима химиотерапии (рисунок 5), стоит отметить, что кардиопротекция триметазидином может стать весьма перспективным направлением в кардиоонкологии.

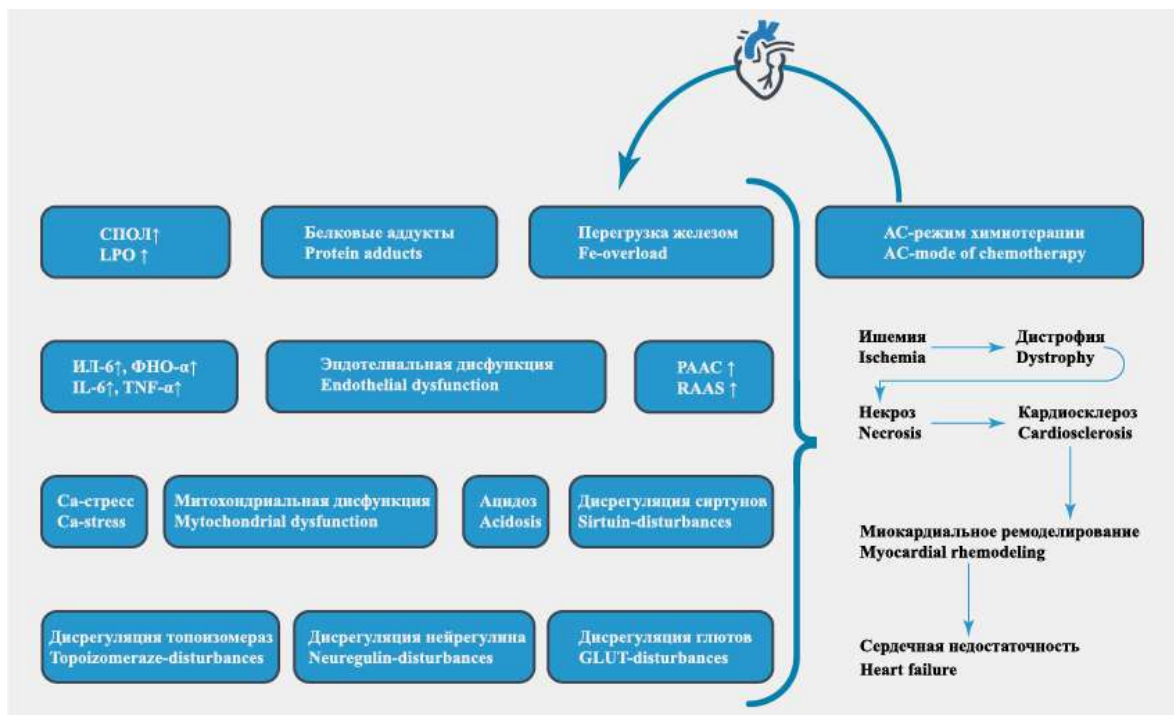


Рисунок 5 – Патогенез кардиотоксичности АС-режима химиотерапии

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика объекта исследования

Все этапы настоящего исследования проведены в соответствии с директивами Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986; ред. Страсбург, 2006), а также международного законодательства о защите животных, используемых в научных целях (Directive 2010/63/EU).

Содержание животных осуществлялось в конвенционных условиях, в соответствии с международными рекомендациями «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals – 8th edition, 2011» (2011), согласно внутренним стандартным протоколам вивария. Уход за животными, содержащимися в виварии, осуществлялся по нормам и правилам обращения с лабораторными животными, в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985), правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ от 19.06.2003г. No267), законом «О защите животных от жестокого обращения» гл. V, ст. 10, 4679-ГД от 01.12.1999, а также согласно ГОСТу 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными» (2016) и ГОСТу ЕАСС – 332176-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами» (2014).

Экспериментальная часть работы и анализ биоматериала проведены на базе ФГБНУ НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына. Протокол исследования одобрен на заседании Комиссии по Биоэтике на базе ФГБНУ НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына: протокол № 77 от 28.01.2021.

В качестве объекта исследования в работе задействованы 120 самцов инбредных крыс линии Wistar, весом $189 \pm 8,6$ г. Животные содержались в пластиковых клетках (n=24) с древесной стружкой, по 5 особей в клетке, при

температуре 22-24°C, в условиях 12-часового светового дня и свободного доступа к корму и воде.

2.2. Схема и описание эксперимента

Проведенное исследование характеризуется как фундаментальное, рандомизированное, контролируемое, экспериментальное *in vivo*. Дизайн составлен с учетом рекомендаций ARRIVE (Percie du Sert N. et al., 2020a; Percie du Sert N. et al., 2020b) и схематически изображен на рисунке 5.

Перед проведением исследования экспериментальные животные, методом простой рандомизации с помощью функции RAND Microsoft Excel, распределены на 4 группы, по 30 крыс в каждой:

1. Группа N1 (контроль) – крысам интраперитонеально вводили физиологический раствор хлорида натрия в разовой дозе 10 мл/кг, 3 раза в неделю, в течение 2-х недель.
2. Группа N2 (сравнение 1) – крысам моделировали хроническую кардиотоксичность, при помощи интраперитонеального введения компонентов AC-режима химиотерапии. Разовая доза доксорубицина гидрохлорида (Accord Healthcare GmbH, Германия) составляла 2,5 мг/кг (Sheibani M. et al., 2020), циклофосфамида моногидрата (Циклофосфан, РУП «БЕЛМЕДПРЕПАРАТЫ», Беларусь) – 25 мг/кг. Оба препарата вводились 3 раза в неделю, в течение 2-х недель (Omole J. et al., 2018).
3. Группа N3 (опытная) – крысам аналогичным образом вводили компоненты химиотерапии в режиме AC, с дополнительным введением триметазидина дигидрохлорида (Предуктал®, Servier, Франция). Введение измельченного препарата крысам осуществлялось ежедневно, в течение 2-х недель, в виде суспензии внутривентрикулярно (посредством зонда), в разовой дозе 3,0 мг/кг (Albengre Ed. Et al., 1998).
4. Группа N4 (сравнение 2) – крысам аналогичным образом, в ранее отмеченной дозировке, вводили TMZ, а также интраперитонеально –

физиологический раствор хлорида натрия по схеме, аналогичной группе N1, в течение 2-х недель (рисунок 6).

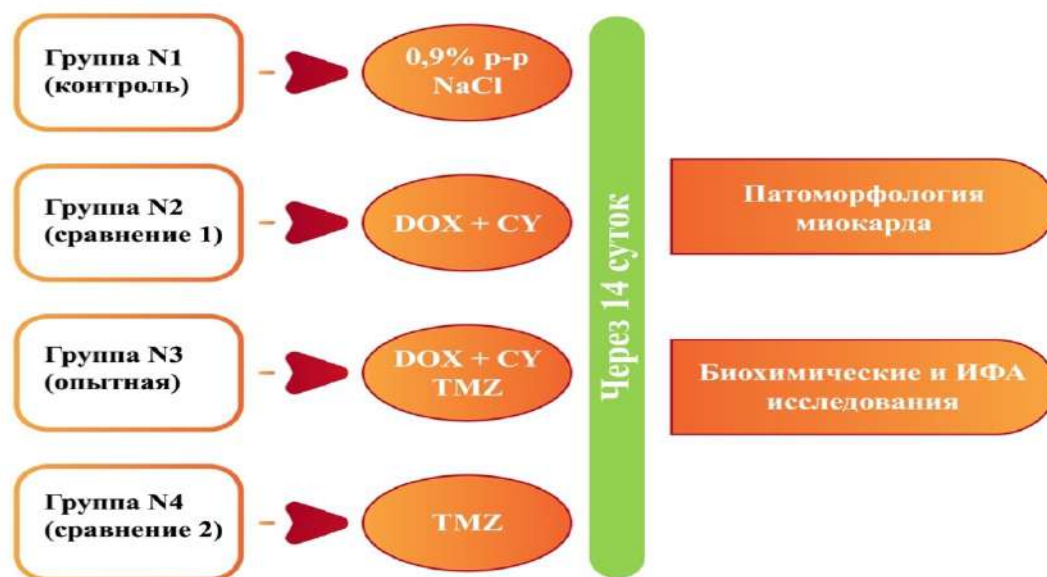


Рисунок 6 – Схема проведения эксперимента

Курсовая дозировка доксорубина гидрохлорида составляла 15 мг/кг, циклофосфида моногидрата – 150 мг/кг, триметазида дигидрохлорида – 42 мг/кг. В совпадающие с введением химиотерапевтических препаратов дни TMZ применяли предварительно, за час до их интраперитонеального введения.

Взвешивание животных проводили до начала эксперимента и спустя 14 дней, т.е. непосредственно перед проведением эвтаназии, с использованием лабораторных аналитических весов BM1502 (Веста, Россия).

2.3. Методики забора биоматериала и пробоподготовки

По истечении 14 дней эксперимента, за 12 часов до эвтаназии, кормление животных прекращалось, при этом доступ к воде оставался свободным.

Процедуры по получению биоматериала осуществлялись у крыс, предварительно введенных в состояние глубокого наркоза с использованием следующих препаратов: телазол 20 мг/кг внутримышечно (Zoetis Inc., Испания) и

ксила 6 мг/кг внутримышечно (Interchemie, Нидерланды) (Marczyk G.R. et al., 2010).

Для проведения гистологического исследования миокарда, методом простой рандомизации с помощью функции RAND Microsoft Excel, отбирали по 10 животных из каждой группы.

Непосредственно после торакотомии, при помощи пинцета и ножниц, проводилось выделение сердца с последующей промывкой в охлажденном фосфатно-солевом буфере с рН 7,4. Затем сердце погружали в 10 % нейтральный забуференный фосфатами раствор формалина на 48 часов (фиксация при комнатной температуре), при соотношении объема фиксатора к ткани не менее чем 20 к 1.

Забор биоматериала для проведения биохимических и иммуноферментных исследований осуществлялся с учетом рекомендаций протоколов производителей, используемых в работе тест-систем.

Забор крови из правого предсердия проводили после выполнения торакотомии одноразовым стерильным шприцем объемом 10 мл (с каждой крысы в среднем получали 5 - 6 мл крови). Далее при помощи пинцета и ножниц проводилось выделение сердца, вырезка левого желудочка с последующим приготовлением его гомогената.

У всех животных проводили взвешивание сердца с помощью лабораторных аналитических весов OHAUS Adventurer AX224 (OHAUS, США).

Приготовление гомогената проводили следующим образом: миокард левого желудочка промывали ледяным фосфатно-солевым буфером с рН 7,4, затем его измельчали ножницами. В ходе измельчения фрагменты миокарда помещали в ледяной 0,1 М Tris-HCl буфер (соотношение объема ткани к буферу 1 к 25, рН 7,4, содержащему Тритон X-100 – 0,5 %, β-меркаптоэтанол – 5 мМ, фенилметилсульфонилфторид – 0,1 мг / мл). Гомогенизировали миокард с помощью Ultra-Turrax Tube Drive (IKA, Германия) в пробирке-ротаторе ДТ-20 (IKA, Германия) в течение 8 минут при 4000 об/мин.

После этого гомогенат центрифугировали при 14000 g в течение 5 минут при + 4°C. Полученный супернатант разливали по криопробиркам по 200 мкл, замораживали и хранили при температуре -80°C.

С целью получения плазмы 1 мл крови (от каждого животного) разделяли на две пробирки по 500 мкл, покрытые K₃ЭДТА (1,6 мг на 1 мл крови) (CORWAY, РФ) с аprotинином (500 KIU на 1 мл крови) (Aprotinin®, Sgpharma Pvt. Ltd, Индия), центрифугировали при 1600 g при температуре 0°C в течение 15 минут. Из каждого образца цельной крови (500 мкл) было получено в среднем 200 мкл плазмы.

Для получения сыворотки по 4 мл крови (от каждого животного) помещали в вакуумные пробирки объемом 4 мл с активатором коагуляции (SiO₂) и разделительным гелем, через 30 минут центрифугировали при 2000 g и температуре +4°C в течение 10 минут. Из каждого образца цельной крови получено около 2 мл сыворотки.

Из полученных образцов делали аликвоты следующим образом: плазма (две криопробирки по 1,0 мл, по 150 - 200 мкл плазмы для каждой), сыворотка (четыре криопробирки по 1,0 мл, по 400 - 500 мкл сыворотки для каждой). Их хранили в морозильной камере при температуре -80°C. Повторное замораживание образцов не допускалось.

Для проведения колориметрических и иммуноферментных исследований образцов сыворотки и плазмы крови, а также гомогената миокарда левого желудочка (рисунок 6) использовали микропланшетный ридер SpectraMax 250 (Molecular Devices, США).

2.4. Методики гистологических и гистохимических исследований

Изготовление микропрепаратов миокарда проводили по классической технологии. Выполняли проводку помещенных в гистокассеты образцов в парафин через изопропанол и минеральное масло, при помощи гистопроцессора Leica TP1020 (Leica, ФРГ) и заливочной станции Leica EG1150H (Leica, ФРГ). С

помощью ротационного микротомы Leica RM2235 (Leica, ФРГ) проводили нарезку парафиновых блоков на срезы толщиной 4 мкм, затем монтировали их на предметные стекла. Срезы выполнены на уровне предсердий, зоны атриовентрикулярного соединения, желудочков, а также восходящего отдела аорты.

Гистологическую и гистохимическую окраску полученных микропрепаратов выполняли по следующим протоколам: гематоксилин-эозином (с гематоксилином Гарриса), ГОФП методом (окраска по J.T. Lie), по Маллори в модификации Слинченко и ШИК-реакции.

Окраска гематоксилин-эозином на сегодняшний день является общепринятым обзорным методом окрашивания в современной патологической анатомии (Азнаурян А.В. и соавт., 2011; Kim S. et al., 2019).

Протокол окраски микропрепаратов гематоксилин-эозином (Афанасьев Ю.И. и соавт., 2021):

1. Депарафинирование срезов в орто-ксилоле, доведение по спиртам нисходящей концентрации до дистиллированной воды.
2. Окрашивание в растворе гематоксилина Гарриса – 2 минуты.
3. Промывка в дистиллированной воде – 5 минут.
4. Промывка аммиачной водой – 1 минута.
5. Промывка в дистиллированной воде – 5 минут.
6. Окрашивание водно-спиртовым раствором эозина – 2 минуты.
7. Быстрая промывка в трех сменах дистиллированной воды.
8. Дегидратация срезов в ряду спиртов нарастающей крепости и их просветление в орто-ксилоле.
9. Заключение микропрепаратов в полистирол.

Результат окраски: клеточные ядра синего и сине-фиолетового цвета; цитоплазма клеток, эритроциты, мышечные и коллагеновые волокна окрашиваются в разные оттенки розового, красного и оранжевого цветов.

Окраска ГОФП-методом по J.T. Lie исходно разработана для выявления ранних ишемических изменений миокарда, в настоящее время методика широко

применяется для детекции очагов альтерации миокарда различного генеза (Янин В.Л. и соавт., 2015). Основной фуксин – катионный краситель взаимодействует с продуктами распада кардиомиоцитов (с зоной дистрофии), образуя фуксинофильный субстрат, расположенный в цитопазме кардиомиоцитов и имеющий красную окраску (метафорически «кирпичный красный»).

Протокол окраски микропрепаратов ГОФП-методом (Kotabagi R.V. et al., 2000):

1. Депарафинирование срезов в орто-ксилоле, доведение по спиртам нисходящей концентрации до дистиллированной воды.
2. Окрашивание в растворе гематоксилина Гарриса – 10 секунд.
3. Промывка в проточной водопроводной воде – 5 минут.
4. Окрашивание в 0,1 % водном растворе основного фуксина – 3 минуты.
5. Ополаскивание в дистиллированной воде – 5 секунд.
6. Ополаскивание в безводном ацетоне – 5 секунд.
7. Дифференцировка в 0,1 % растворе пикриновой кислоты в безводном ацетоне – 15 секунд.
8. Ополаскивание в безводном ацетоне – 5 секунд.
9. Просветление срезов в орто-ксилоле.
10. Заключение микропрепаратов в полистирол по Лилли.

Результат окраски: интактная ткань окрашивается в желто-коричневатые тона, так как хорошо поглощает пикриновую кислоту, тем самым визуально создавая контраст с очагами дистрофии. Также специфично окрашивание гранул тучных клеток в вишнево-красный цвет. Фуксинофильный субстрат вначале идентифицируется вблизи ядра, затем оккупирует участки цитоплазмы, и в дальнейшем распространяется по мышечному волокну. Данная методика позволяет визуализировать ишемическую альтерацию кардиомиоцитов как коронарного, так и не коронарного генеза.

С целью оценки выраженности фиброзирования исследуемых морфологических структур миокарда использована трехцветная методика окраски соединительной ткани – трихром по Маллори в модификации Слинченко. При

сопоставлении данного метода с окраской по Ван-Гизону и классической окраской по Маллори стоит отметить, что окраска по Маллори в модификации Слинченко имеет преимущество в виде более контрастного и полихромного окрашивания микропрепаратов.

Протокол окраски микропрепаратов по Маллори в модификации Слинченко (Three-reagent kit for staining histological sections of myocardial infarction Hematoxylin – Basic Fuchsin – Picric Acid: Instructions for use):

1. Депарафинирование срезов в орто-ксилоле, доведение по спиртам нисходящей концентрации до дистиллированной воды.
2. Окраска целестиновым синим (J.D. Bancroft & A. Stevens, 1977) – 5 минут.
3. Промывка в проточной водопроводной воде – 1 минута.
4. Окрашивание в растворе гематоксилина Гарриса – 1 минута.
5. Промывка в дистиллированной воде – 2 минуты.
6. Окрашивание в растворе хромотропа 2В – 1 минута.
7. Удаление краски с предметного стекла вокруг срезов при помощи фильтровальной бумаги.
8. Промывка в 1 % водном растворе фосфорно-вольфрамовой кислоты – 15 секунд.
9. Промывка в проточной водопроводной воде – 1 минута.
10. Окрашивание в растворе анилинового синего – 1 минута.
11. Быстрая дегидратация срезов в ряду спиртов нарастающей крепости и их просветление в орто-ксилоле.
12. Заключение микропрепаратов в полистирол по Лилли.

Результат окраски: коллагеновые волокна окрашены ярко-голубой и синий цвета; мышечная ткань – от светло-пурпурного до карминово-красного цвета; эластические волокна – бледно-розового цвета; эритроциты – оранжево-красного цвета; фибрин – ярко-красного цвета.

С целью последующего проведения гистоморфометрического анализа структурных единиц ткани миокарда использована окраска PAS-методом (Коржевский Д.Э. и соавт., 2010).

Протокол окраски микропрепаратов PAS-методом (ШИК-реакция)
(Patil D. et al., 2013):

1. Депарафинирование срезов в орто-ксилоле, доведение по спиртам нисходящей концентрации до дистиллированной воды.
2. Инкубация срезов в водном растворе перйодата калия – 20 минут.
3. Промывка в проточной водопроводной воде – 3 минуты.
4. Окрашивание в реагенте Шиффа – 20 минут.
5. Промывка в проточной водопроводной воде – 10 минут.
6. Промывка в двух сменах дистиллированной воды – по 1 минуте.
7. Окрашивание в растворе гематоксилина Гарриса – 30 секунд.
8. Промывка в проточной водопроводной воде – 3 минуты.
9. Дегидратация срезов в ряду спиртов и их просветление в орто-ксилоле.
10. Заключение микропрепаратов в полистирол по Лилли.

Результат окраски: мукополисахариды, содержащие остатки гексоз и сиаловых кислот, окрашены от розового до яркого пурпурно-красного цвета; ядра клеток синие.

2.5. Методики гистоморфометрических исследований миокарда крысы

Изучение микропрепаратов миокарда экспериментальных животных проводили с помощью микроскопа Olympus BX51 и цифровой камеры Olympus LC30 (Olympus, Япония), полученные фотографии сохраняли в формате TIFF без сжатия. Для гистоморфометрического анализа фотографий микропрепаратов применяли программу «Image J 1.51j8» (НИН, США).

Оценку выраженности фиброза проводили по фотографиям микропрепаратов, окрашенных по Маллори-Слинченко (увеличение объектива микроскопа 10x; по 10 полям зрения). С помощью плагина color_deconvolution2.jar проводили деконволюцию изображений. Вручную подбирали оптимальный порог чувствительности, затем на его основе определяли

долю выделенной площади окрашивания (по анилиновому синему) в процентах (Baak J.P. et al., 2012; Marcos R. et al., 2015).

На окрашенных ГОФП-методом микропрепаратах выраженность повреждения миокарда оценивали по полуколичественной шкале (10X увеличение объектива микроскопа; по 10 полям зрения) (Caetano G. et al., 2016):

- 0 баллов – интактный миокард;
- 1 балл – минимальная выраженность (< 26 % миокарда);
- 2 балла – от минимального до умеренного уровня (26-50 % миокарда);
- 3 балла – умеренный уровень (51-75 % миокарда);
- 4 балла – тяжелое повреждение (> 75 % миокарда).

На окрашенных ГОФП-методом микропрепаратах также рассчитывали удельную площадь повреждения миокарда (в %) как соотношение интегральной оптической плотности фуксинофилии к площади повреждения миокарда (10X увеличение объектива микроскопа; по 10 полям зрения) (Huang Y. et al., 2021).

Гистоморфометрический анализ структурных единиц сердца проводили с учетом рекомендаций Г.Г. Автандилова (Автандилов Г.Г., 1990). С целью характеристики состояния структуры миокарда определяли следующие параметры (в у.е., по 10 полям зрения на исследуемую зону, с последующим определением среднего арифметического значения показателя для микропрепарата) (Van der Vijgh W. et al., 1988):

- ядерный индекс (NI) – демонстрирует соотношение числа ядер «немиоцитов» к числу ядер кардиомиоцитов на фотографиях микропрепаратов, окрашенных гематоксилин-эозином, при 200x увеличении, по 10 полям зрения;
- площадь поперечного сечения ядра (NTA) и площадь поперечного сечения кардиомиоцита (MTA) на фотографиях микропрепаратов, окрашенных PAS-методом, при 400X увеличении, по 10 полям зрения;
- площадь поперечного сечения капилляров (СТА) на фотографиях микропрепаратов, окрашенных PAS-методом, при 400x увеличении, по 10 полям зрения;

– капиллярный индекс (CI) – демонстрирует соотношение числа капилляров к числу кардиомиоцитов на фотографиях микропрепаратов, окрашенных PAS-методом, при 400х увеличении, по 10 полям зрения.

2.6. Методики определения показателей окислительно-восстановительного гомеостаза миокарда

Предварительно, перед проведением исследований показателей редокс-системы, проводили количественное определение содержания белка в супернатанте гомогената миокарда левого желудочка колориметрическим методом, с использованием тест-системы Lowry Protein Quantification Assay Kit (ABIN3172698, Antibodies-Online, Германия). Диапазон измерения тест-системы 1,0-1500 мкг / мл. Чувствительность – 1 мкг / мл.

Перед определением малонового диальдегида выполняли обработку супернатанта следующим образом: 250 мкл супернатанта смешивали с равным объемом 2 н. раствора хлорной кислоты, перемешивали на вортексе и затем центрифугировали при 13000 g в течение 10 минут для удаления осажженного белка. Для анализа отбирали 200 мкл супернатанта из каждого образца. Количественное определение малонового диальдегида (МДА) проводили в предварительно подготовленном супернатанте гомогената сердечной ткани, с использованием тест-системы Lipid Peroxidation (MDA) Assay Kit (ab118970, Abcam). Чувствительность тест-системы составляла >1 нмоль / лунку. Результаты представлены в нмоль / г белка.

Определение активности супероксиддисмутазы (СОД) проводили в супернатанте гомогената сердечной ткани колориметрическим методом при 450 нм, с использованием тест-системы Superoxide Dismutase Activity Assay Kit (Colorimetric) (ab65354, Abcam, Великобритания). Чувствительность тест-системы составляла 0,1 U / мл. Результаты представлены в виде U / мг белка.

Определение активности глутатионредуктазы (ГР) проводили в супернатанте гомогената ткани сердца колориметрическим методом при 405 нм, с

использованием тест-системы Glutathione Reductase Activity Colorimetric Assay Kit (Cat. K761, BioVision Inc., США). Диапазон измерения тест-системы 0,1– 40 mU / мл. Результаты представлены в виде U / мг белка.

Активность глутатионпероксидазы (ГП) определяли в супернатанте гомогената ткани сердца колориметрическим методом при 340 нм, с использованием тест-системы Glutathione Peroxidase Activity Colorimetric Assay Kit (Cat. K762, BioVision Inc., США). Чувствительность тест-системы 0.5 mU / мл. Результаты представлены в виде U / мг белка.

2.7. Методики определения показателей липидного обмена

Количественное определение концентрации общего холестерина 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 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 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 ЛПВП в сыворотке крови проводили 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 и индекса коронарного риска проводили пересчет результатов ЛПНП, ЛПВП и ОХС

из ммолл/л в мг/дл. Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали, как отношение ЛПНП к ЛПВП (мг/дл). Индекс коронарного риска (ИКР) рассчитывали, как отношение ОХС к ЛПВП (мг/дл).

2.8. Методики определения маркеров эндотелиальной дисфункции и воспаления

Определение концентрации эндотелина-1 в плазме крови осуществляли иммуноферментным методом, при помощи тест-системы Endothelin 1 ELISA Kit (ab133030, Abcam, Великобритания). Диапазон измерения тест-системы 0,78 - 100 пг / мл. Нижний предел чувствительности тест-системы 0,41 пг / мл.

Определение концентрации NO в сыворотке крови осуществляли нитрат-редуктазным колориметрическим методом, при помощи тест-системы Nitric Oxide (total) detection kit (Enzo Life Sciences, ADI-917-020, США). Диапазон измерения тест-системы 3,125 - 100,0 мкмоль / л. Чувствительность тест-системы 0,625 мкмоль / л.

Количественное определение sICAM-1 в плазме крови осуществляли иммуноферментным методом, при помощи тест-системы Rat ICAM-1/CD54 Quantikine ELISA Kit (RIC100, R&D Systems, Великобритания). Диапазон измерения тест-системы 31,2 - 2000 пг / мл. Нижний предел чувствительности тест-системы 4,1 пг / мл.

Количественное определение sVCAM-1 в сыворотке крови осуществляли иммуноферментным методом, при помощи тест-системы Rat sVCAM1 (Sandwich ELISA) ELISA Kit (LS-F38707, Lifespan Biosciences Inc., США). Диапазон измерения тест-системы 0,781 - 50 нг / мл. Чувствительность тест-системы 0,469 нг / мл.

Количественное определение гомоцистеина в сыворотке крови осуществляли иммуноферментным методом, при помощи тест-системы Rat Homocysteine (Hcy) ELISA Kit (CSB-E13376r, Cusabio Biotech Co Ltd., Китай).

Диапазон измерения тест-системы 0,78 - 50 нмоль / мл. Чувствительность тест-системы 0,195 нмоль / мл.

Количественное определение С-реактивного белка (нг / мл) в сыворотке крови проводили иммуноферментным методом, при помощи тест-системы Rat C-Reactive Protein ELISA Kit (Catalog No. 557825, Biosciences, США).

2.9. Методики определения маркеров альтерации миокарда

Количественное определение креатинфосфокиназы-МВ в сыворотке крови осуществляли иммуноферментным методом, при помощи тест-системы Rat СК-МВ (Creatine Kinase MB Isoenzyme) ELISA Kit (ER0841, Wuhan Fine Biotech Co., Китай). Чувствительность тест-системы < 18,75 пг / мл. Диапазон измерения тест-системы 31,25 - 2000 пг / мл.

Количественное определение тропонина I (нг / мл) проводили в сыворотке крови иммуноферментным методом при 450 нм, с использованием тест-системы Rat Cardiac Troponin-I ELISA Kit (КТ-478, Kamiya Biomedical Company, США).

Определение активности лактатдегидрогеназы в сыворотке крови проводили иммуноферментным методом, при помощи тест-системы Rat L-Lactate Dehydrogenase ELISA Kit (CSB-E11324r, Cusabio Biotech Co Ltd., Китай). Диапазон измерения тест-системы 39 - 2500 mU / мл. Чувствительность тест-системы 9,77 mU / мл.

2.10. Методы статистического анализа

Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения GraphPadPrism 7 (GraphPad Company, США) и Statistica 13 (StatSoft Inc, США). В зависимости от типа данных, характера и размера выборки проверка на соответствие нормальному закону распределения проводилась с использованием критериев Шапиро-Уилка, Лиллиефорса, Д'Агостино, в спорных случаях с помощью гистограмм распределения. Описание полученных результатов

проводили с использованием среднего арифметического и стандартного отклонения, дополнительно, при необходимости представлены доверительные интервалы для среднего арифметического ($\pm 95\%$ ДИ) и стандартная ошибка среднего.

Различия в процентах между показателями исследуемых групп выражали в виде процентной разницы (ПР) по формуле 1:

$$\text{ПР} = \frac{A-B}{\text{Mean}} * 100\%, \quad (1)$$

где А – значение показателя контрольной группы; В – значение показателя основной группы; Mean – среднее арифметическое значение исследуемых параметров.

Динамику изучаемых показателей по контрольным точкам выражали в виде процентного изменения (ПИ) по формуле 2:

$$\text{ПИ} = \frac{V2-V1}{V1} * 100\%, \quad (2)$$

где V1 – исходное значение; V2 – конечное значение показателя.

С целью оценки статистической значимости межгрупповых различий при сравнении трех и более групп по исследуемому показателю применяли однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA). Предварительно для оценки равенства дисперсий в исследуемых группах использовали критерий Бартлетта. При $F > F_{\text{крит.}}$ с $p < 0,05$ отклоняли нулевую гипотезу о равенстве средних. Последующее определение межгрупповых различий при попарном сравнении групп проводили с помощью апостериорных (post-hoc) тестов Тьюки и Сидак.

В случае сравнения трех и более независимых групп, и отклонения распределения данных от нормального закона применяли критерий Краскелла-Уоллиса. Последующее определение межгрупповых различий при попарном сравнении групп проводили с помощью апостериорного (post-hoc) теста Данна.

Уровнем статистической значимости, при котором принималась альтернативная гипотеза, во всех случаях считали $p < 0,05$ (Indrayan A. et al., 2017).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Патоморфологическая оценка влияния триметазида на состояние миокарда на фоне доксорубин-циклофосфамидного режима химиотерапии

3.1.1. Характеристика соматометрических параметров экспериментальных животных

Спустя 2 недели от начала АС-режима химиотерапии зарегистрированы статистически значимые межгрупповые различия в следующих соматометрических показателях крыс: вес тела ($F = 42,84$, $p = 0,0001$), масса сердца ($F = 53,98$, $p = 0,0001$), соотношение массы сердца к весу тела ($F = 77,64$, $p = 0,0001$) (таблица 1).

Таблица 1 – Соматометрические показатели крыс через 2 недели от начала АС-режима химиотерапии

Показатель	Группа 1 контроль	Группа 2 DOX + CY	Группа 3 DOX + CY + TMZ	Группа 4 TMZ
Вес тела, г	193,7 ± 9,09	170,1 ± 10,32	183,1 ± 8,22	199,8 ± 7,87
ANOVA, $p = 0,0001$	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{1-4} = 0,9999$	$p_{2-3} = 0,0001$ $p_{2-4} = 0,0001$	$p_{3-4} = 0,0001$	---
Масса сердца, г	0,657 ± 0,045	1,007 ± 0,125	0,849 ± 0,153	0,657 ± 0,035
ANOVA, $p = 0,0001$	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{1-4} = 0,9999$	$p_{2-3} = 0,0001$ $p_{2-4} = 0,0001$	$p_{3-4} = 0,0001$	---
Масса сердца / вес тела, *10⁻³	34 ± 2,8	59 ± 8,5	46 ± 8,6	33 ± 2,4
ANOVA, $p = 0,0001$	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{1-4} = 0,9999$	$p_{2-3} = 0,0001$ $p_{2-4} = 0,0001$	$p_{3-4} = 0,0001$	---

При этом на момент начала эксперимента межгрупповые различия по весу тела животных отсутствовали – $189 \pm 8,6$ г. ($F = 0,04059$, $p = 0,989$) (рисунок 7).

При проведении попарных сравнений между группами №1 (контроль) и №4 (TMZ), по весу тела (post-hoc тест Тьюки, $p = 0,1445$), массе сердца (post-hoc тест Тьюки, $p = 0,9999$) и соотношению массы сердца к весу тела статистически значимых различий не выявлено (post-hoc тест Тьюки, $p = 0,9520$) (таблица 1).

Наиболее выраженные по отношению к группам №1 (контроль) и №4 (TMZ) отклонения в значениях соматометрических показателей выявлены в группе №2 на фоне изолированного применения АС-режима химиотерапии (post-hoc тест Тьюки, $p < 0,05$). Так, в группе №2 при весе тела ниже на 13,0 и 16,1 %, масса сердца выше на 42,1 и 42,1 %, соотношение массы сердца к весу тела выше на 53,8 и 56,5 %, чем в группах №1 и №4, соответственно (таблица 1; рисунки 8-10).

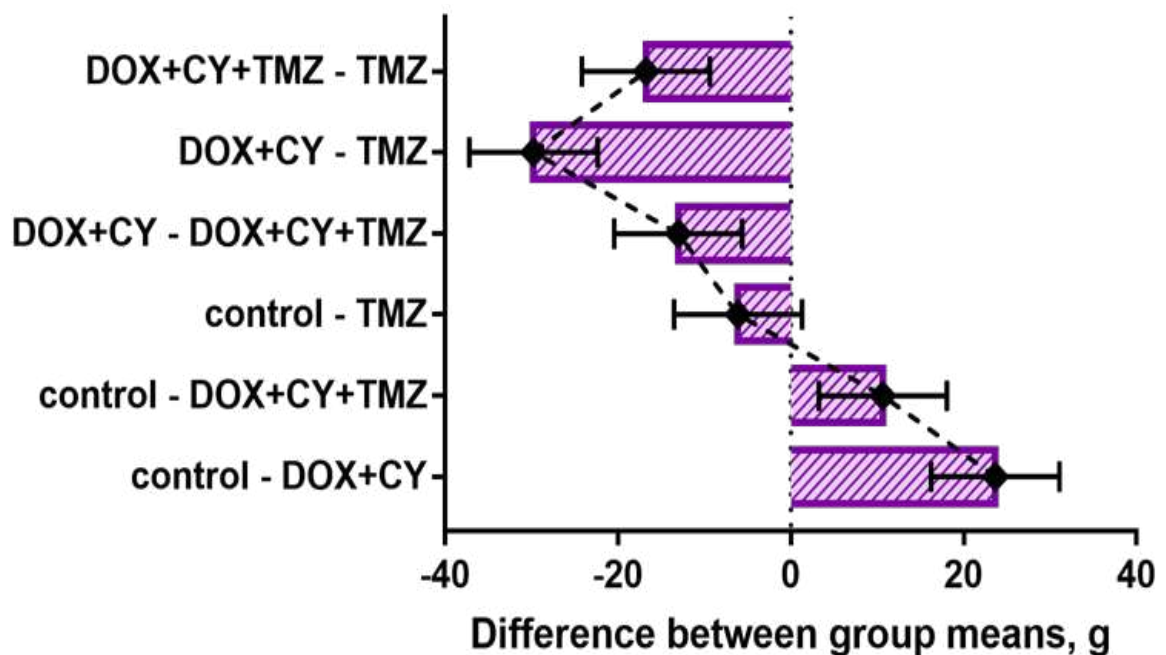


Рисунок 7 – Межгрупповые различия веса тела животных через 2 недели от начала АС-режима химиотерапии (разница средних, ± 95 % ДИ, one-way ANOVA, post-hoc тест Тьюки)

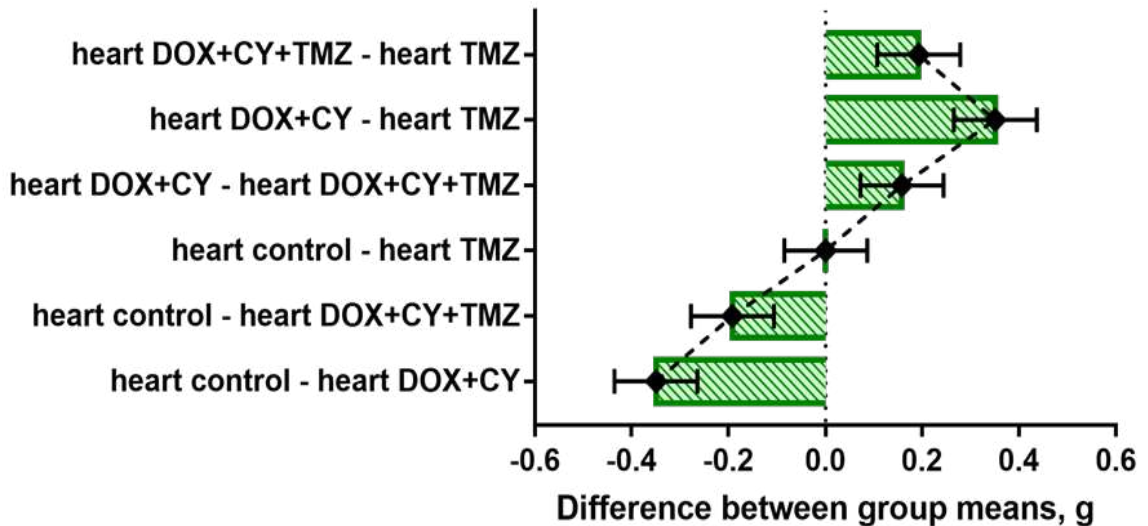


Рисунок 8 – Межгрупповые различия массы сердца животных через 2 недели от начала АС-режима химиотерапии (разница средних, \pm 95 % ДИ, one-way ANOVA, post-hoc тест Тьюки)

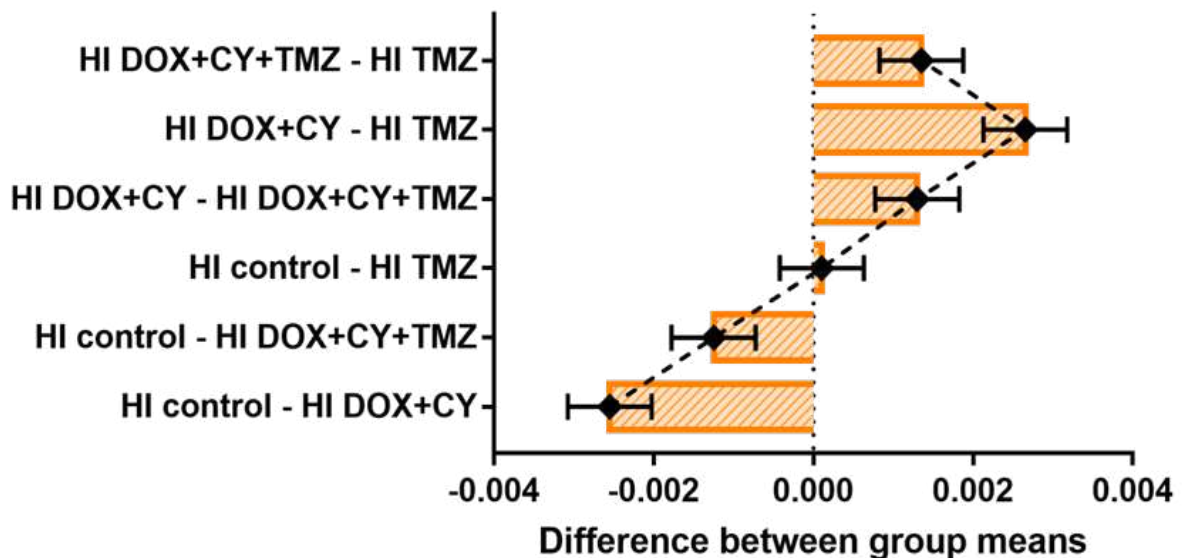


Рисунок 9 – Межгрупповые различия соотношения массы сердца к весу тела животных через 2 недели от начала АС-режима химиотерапии (разница средних, \pm 95 % ДИ, one-way ANOVA, post-hoc тест Тьюки)

В группе №3 применение TMZ на фоне АС-режима химиотерапии сопровождалось отчетливой тенденцией к нормализации соматометрических показателей. При сравнительной характеристике групп №3 и №2, отмечено, что применение TMZ было ассоциировано с повышением массы тела на 7,4 %,

снижением массы сердца на 17,0 % и понижением соотношения массы сердца к массе тела на 24,8 % (post-hoc тест Тьюки, $p < 0,05$) (таблица 1; рисунок 7-9).

Таким образом, воспроизведение разработанной модели повреждения сердца АС-режимом химиотерапии ассоциировано со статистически значимым ростом массы сердца и соотношения массы сердца к весу тела, при параллельном снижении веса тела (one-way ANOVA, $p < 0,05$). Выявленные изменения свидетельствуют в пользу общетоксического и прокардиомипатического воздействия АС-режима химиотерапии.

Применение триметазида, напротив, способствовало нормализации соматометрических параметров экспериментальных животных (post-hoc тест Тьюки, $p < 0,05$), что указывает на его кардиопротективное и дезинтоксикационное влияние на модели АС-режима химиотерапии в хроническом эксперименте у крыс.

Примечательно, что увеличение размеров сердца в группе №2 было настолько выраженным, что отличия наблюдались непосредственно в ходе секции на макроскопическом уровне (рисунок 10).



Рисунок 10 – Сердце крысы через две недели от начала эксперимента: (А) группа №2 – доксорубицин + циклофосфамид; (Б) группа №3 – доксорубицин + циклофосфамид + триметазидин

3.1.2. Описательная характеристика гистологических и гистохимических микропрепаратов миокарда крыс

Описательная патоморфология миокарда предсердий и атриовентрикулярной зоны

На обзорных микропрепаратах в группе № 2 миокард гетероморфный с очагами разволокнения и гиперэозинофилии саркоплазмы. Определяется значительный межклеточный и межмышечный отек стромы с резким неравномерным венозным полнокровием. Во всех полостях сердца, в обеих главных крупных коронарных артериях и более мелких сосудах визуализируются агрегаты эритроцитов и признаки микротромбоза (рисунок 11).

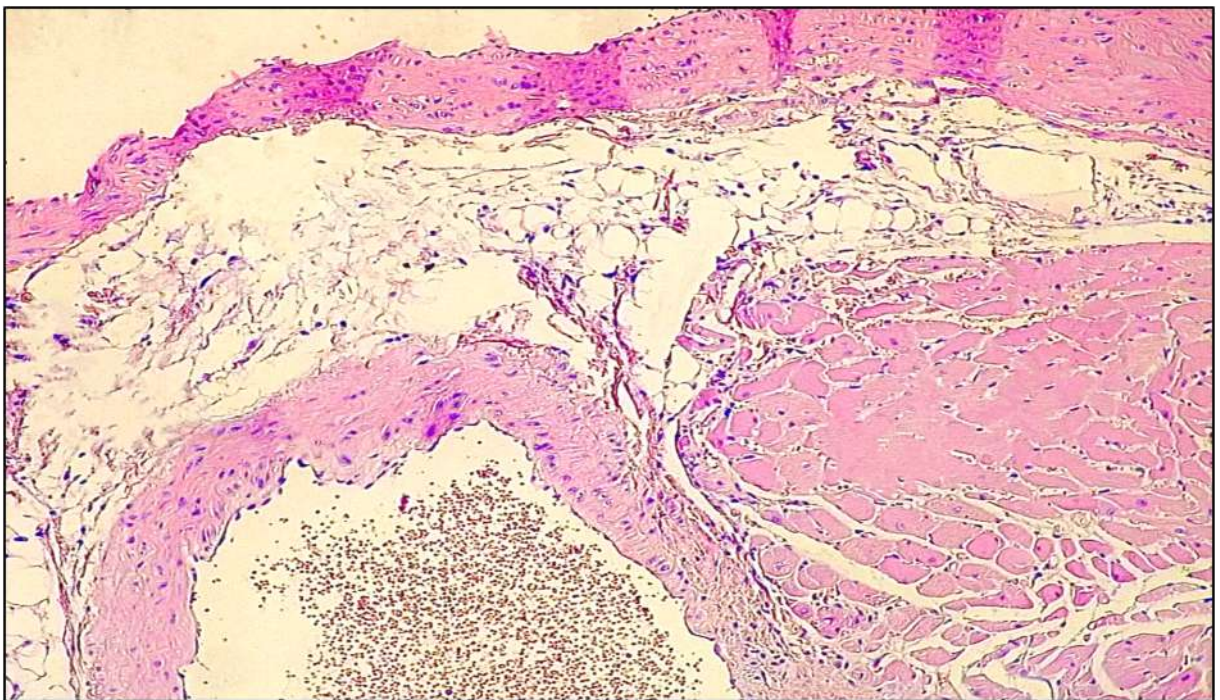


Рисунок 11 – Очаги эозинофильного повреждения миокарда, отек стромы и венозное полнокровие крупных вен. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x 100

В сократительном миокарде видны крупные очаги разрыва и фрагментации миофибрилл, чередующиеся с участками миорелаксации, дилатации артерий среднего калибра, местами с нерезко выраженным спазмом мелких сосудов. Визуализируется смешанная, паренхиматозная, белковая дистрофия

кардиомиоцитов, наряду с признаками гипертрофии (от слабоумеренной до выраженной) и небольших участков истонченных мышечных волокон. Местами отмечается разрастание соединительнотканых волокон, которые сливаясь образуют картину мелкоочагового, диффузного кардиосклероза предсердий.

В миокарде волокон проводящей системы сердца определяется (рисунок 12): набухание кардиомиоцитов, дезорганизация мышечных волокон, интерстициальный отек стромы миокарда.

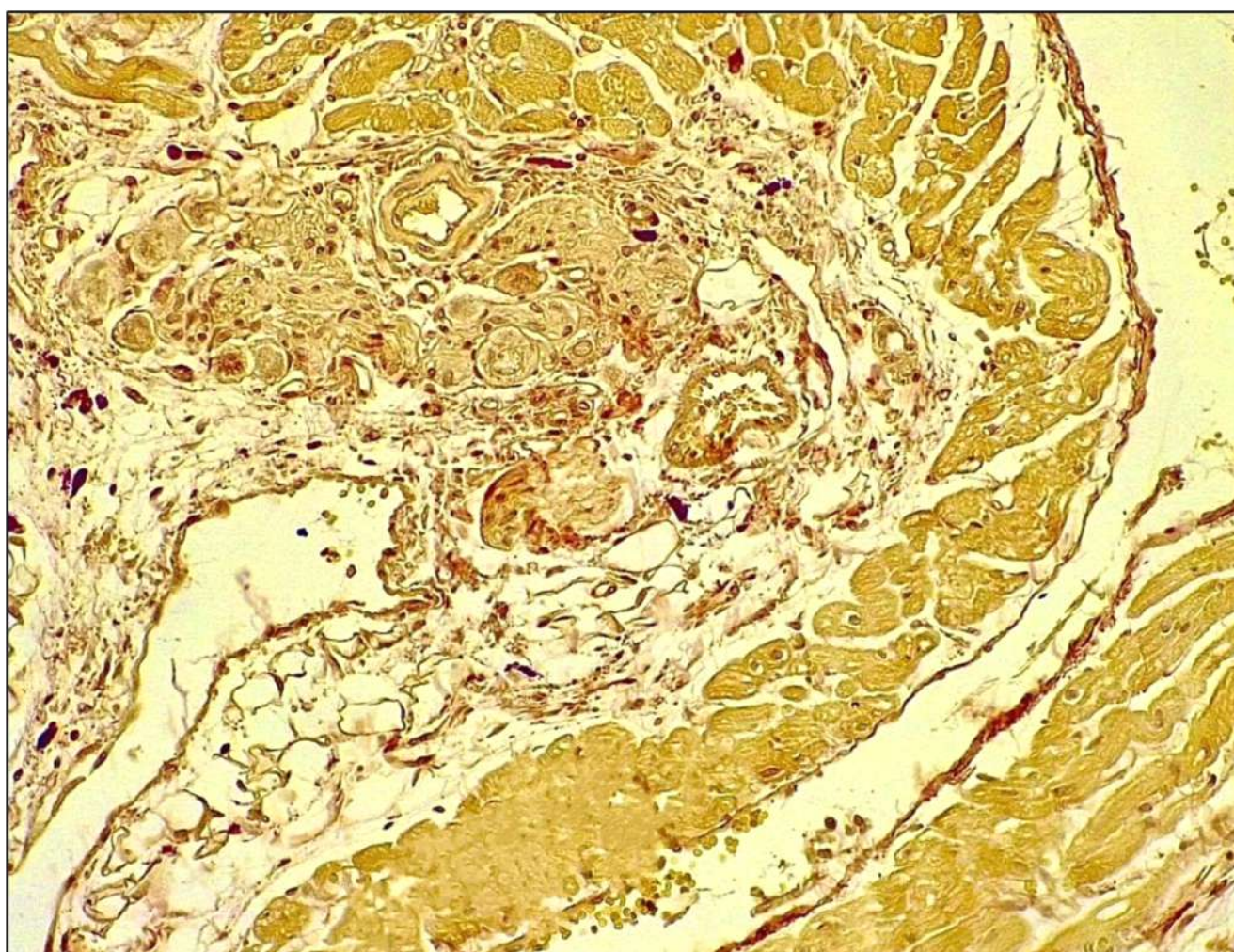


Рисунок 12 – Отек стромы миокарда с очагами разволокнения, гомогенизации и жирового замещения миокарда на уровне атриовентрикулярного узла. Окраска ГОФП-методом. Увеличение x 100

Визуализируются очаги гомогенизации, фрагментации и глыбчатого распада мышечных волокон, наряду с лейкоцитарной инфильтрацией стромы миокарда (рисунок 13).

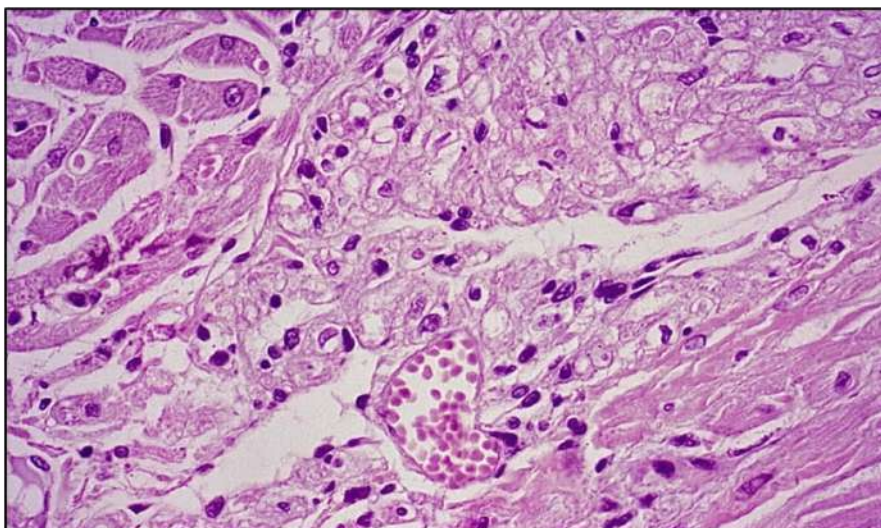


Рисунок 13 – Очаговая вакуолизация кардиомиоцитов, лейкоцитарная инфильтрация миокарда предсердий. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x 400

Определяется фрагментация и грубая волнообразная деформация мышечных волокон миокарда с множественными зонами просветления по типу миолиза (рисунок 14). Субэпикардальная жировая ткань выражена умеренно с диапедезными кровоизлияниями.

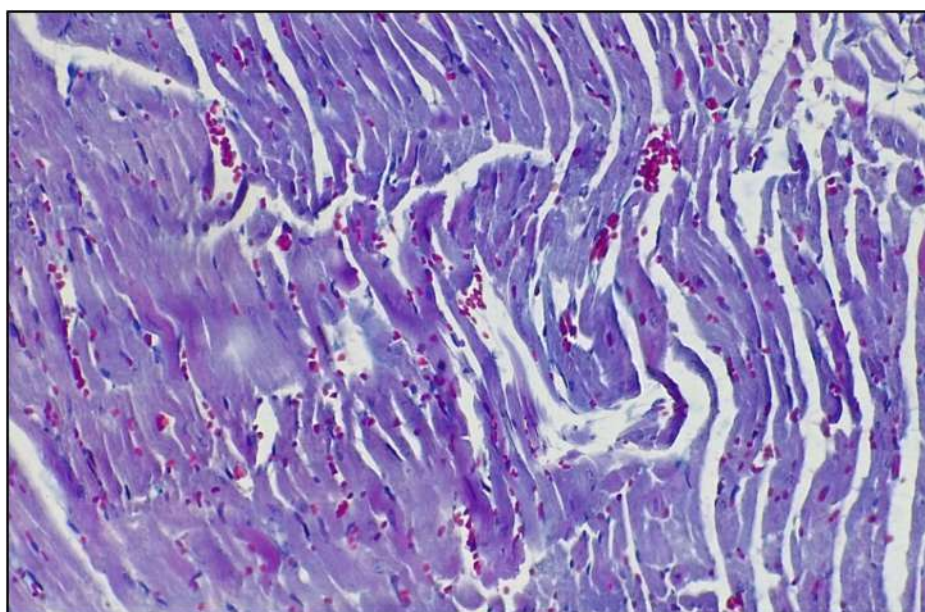


Рисунок 14 – отек и волнообразная деформация миокарда, Окраска по Маллори-Слинченко. Увеличение x 200

В полости предсердий отмечается скопление эритроцитов и пристеночное тромбообразование. В зоне *annulus fibrosus* отек и разволокнение стромы, створки

клапанов набухшие. Со стороны клапанного аппарата сердца отмечается отек, разрыхление и разволокнение, более выраженные в центральных участках соединительнотканной стромы клапана (рисунки 15, 16). Фрагменты клапанных структур в полостях прослеживаются в свободном расположении. Эндотелиоциты крупные, четко контурируются.



Рисунок 15 – Отек и набухание створки аортального клапана. Окраска ГОФП-методом. Увеличение x 100

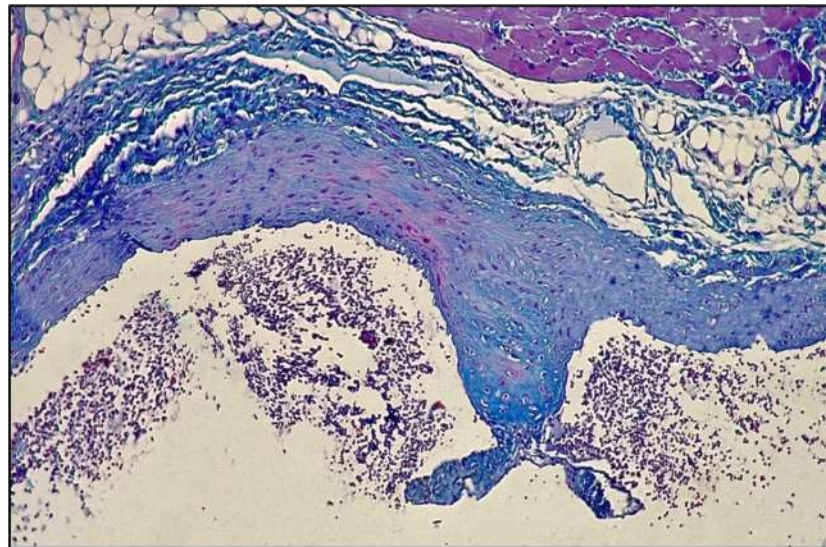


Рисунок 16 – Набухание соединительной ткани пристеночного эндокарда, утолщение соединительнотканых волокон, разволокнение миокарда. Окраска по Маллори. Увеличение x 100

Привлекает внимание обильная лейкоцитарная инфильтрация стромы, а также ее отек, вместе с разрыхлением мышечных волокон (рисунок 17), и некрозом (рисунок 18).

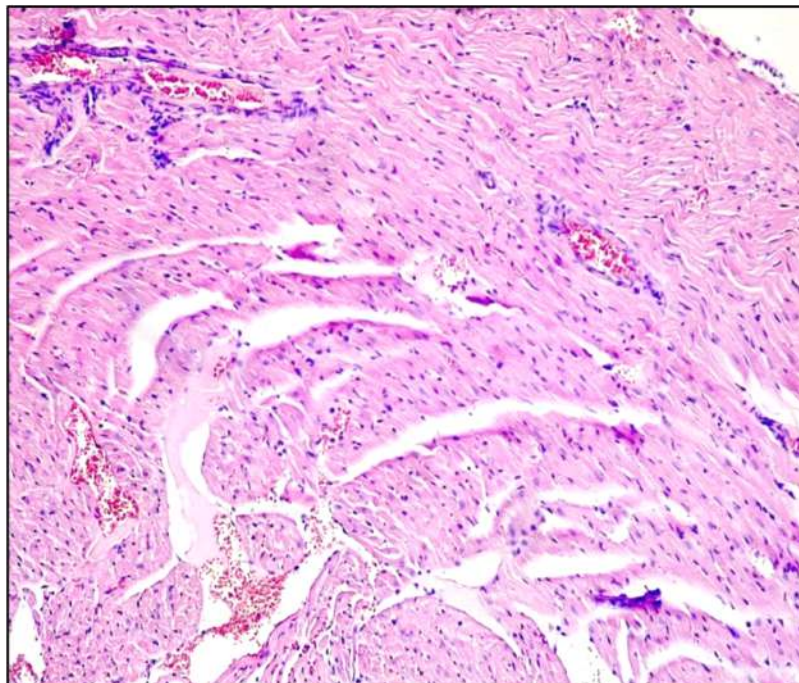


Рисунок 17 – Проплиферация эндотелиоцитов и гипертрофия саркоплазмы с очагами миоцитолитиса. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение x 100

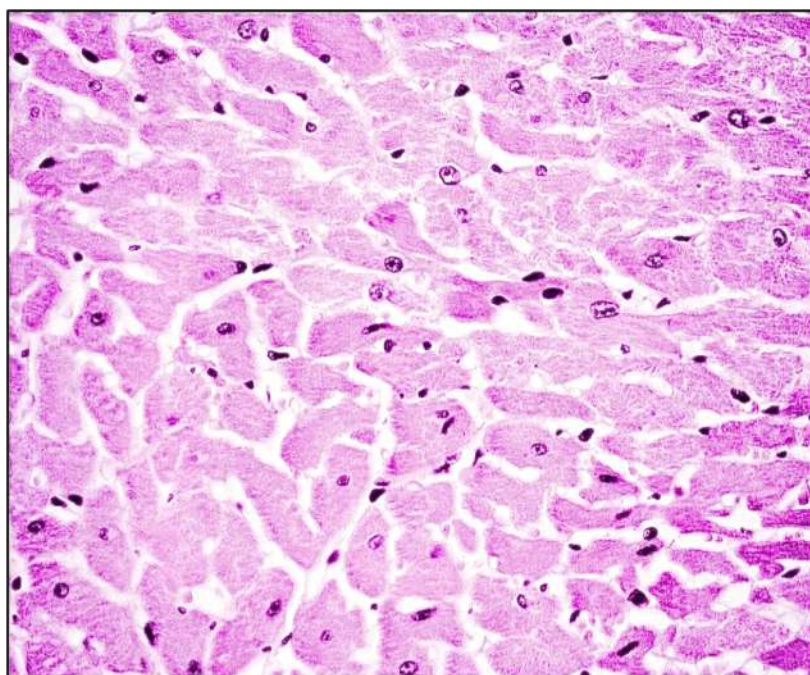


Рисунок 18 – контрактурные изменения и некроз отдельных кардиомиоцитов миокарда предсердий. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x 200

На обзорных микропрепаратах в группе №3 (рисунок 19) окраска равномерная. Миокард и эндотелиальная выстилка эндокарда без видимых патологических изменений. Контур ядер эндотелия сохранен. Имеются очаги субэндокардиального отека. Прослеживаются расширение и полнокровие просвета тонкостенных интрамуральных вен. Клапанные створки без видимых изменений, четко видны центральная и периферическая зоны створок.



Рисунок 19 – Интактный клапанный аппарат. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x 100

Описательная патоморфология миокарда желудочков

Изменения, определяемые на уровне желудочков в группе № 2: вне зависимости от калибра сосуда, определяется стаз эритроцитов, в некоторых местах – микротромбоз. Капиллярное полнокровие выраженное, перicyты набухшие и пролиферированные. Прослеживаются очаги микрогеморрагии. Субэндокардиально визуализируются отдельные вены с выраженным расширением просвета сосуда с формированием «бассейнов», наряду с диффузным запустеванием вен глубоких слоев миокарда.

Присутствует мелко- и крупноочаговая фрагментация мышечных волокон сердца с очагами миолизиса (рисунок 20, 21). Кардиомиоциты мышечных волокон, подвергшиеся контрактурным изменениям и волнообразной деформации в состоянии глыбчатого распада (рисунок 22).

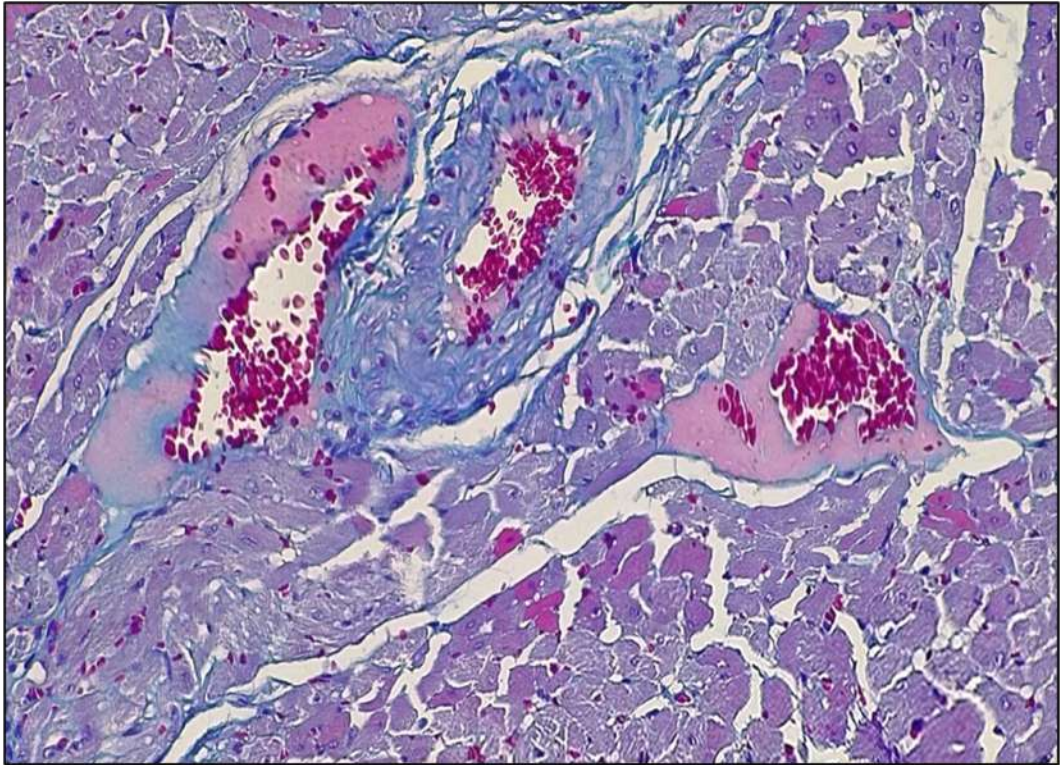


Рисунок 20 – Стаз эритроцитов в капиллярах и сладжирование в венулах. Разделение крови на жидкую и клеточную части. Контрактурные повреждения кардиомиоцитов. Отек и разволокнение стромы миокарда. Окраска по Маллори-Слингченко. Увеличение x 200

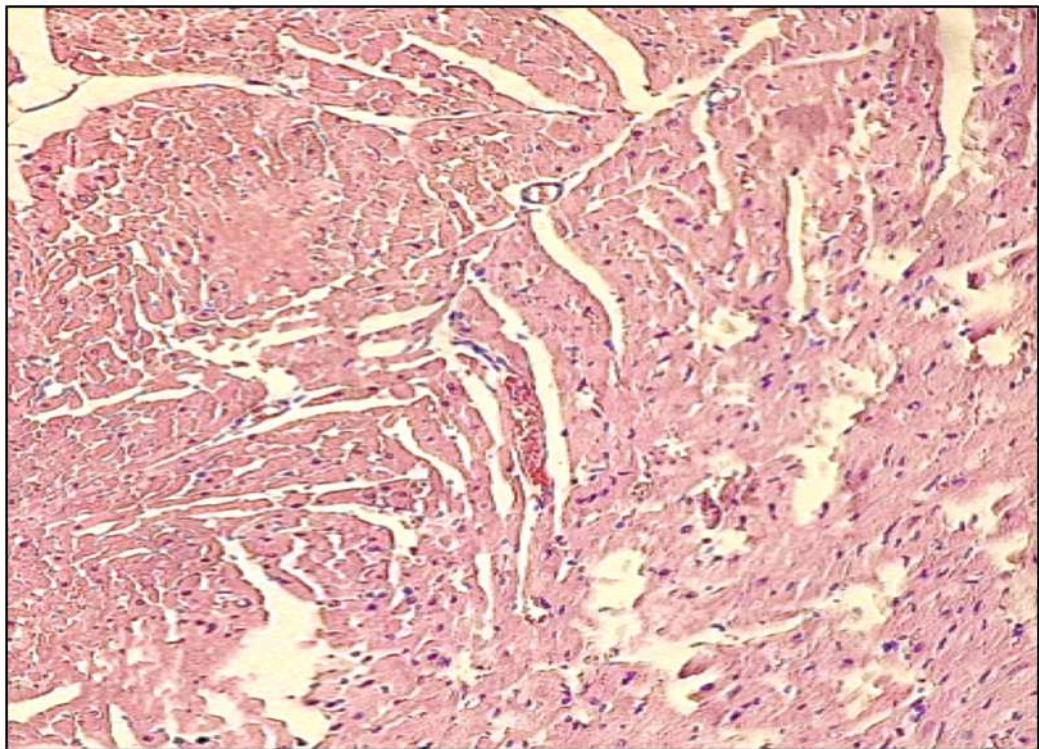


Рисунок 21 – Разрыхление миокарда, с очагами глыбчатого распада кардиомиоцитов. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение x 100

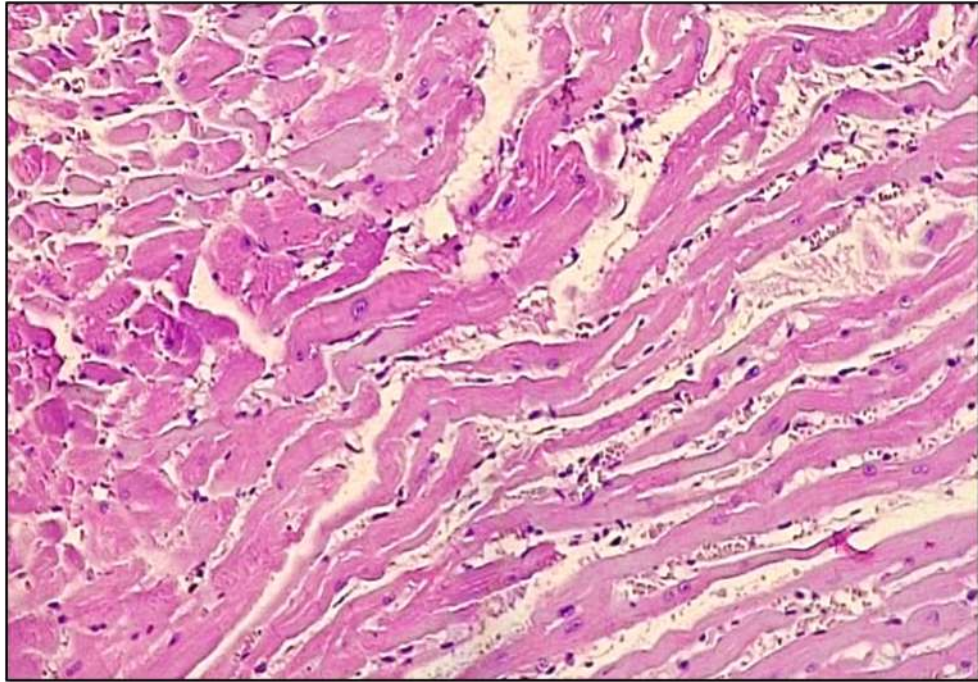


Рисунок 22 – Отек, разволокнение и лейкоцитарная инфильтрация миокарда ЛЖ. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение x 100

В миокарде желудочков выявляется неравномерно выраженный периваскулярный отек межмышечной стромы, и диапедез эритроцитов, определяющийся между волокнами миокарда (рисунок 23).

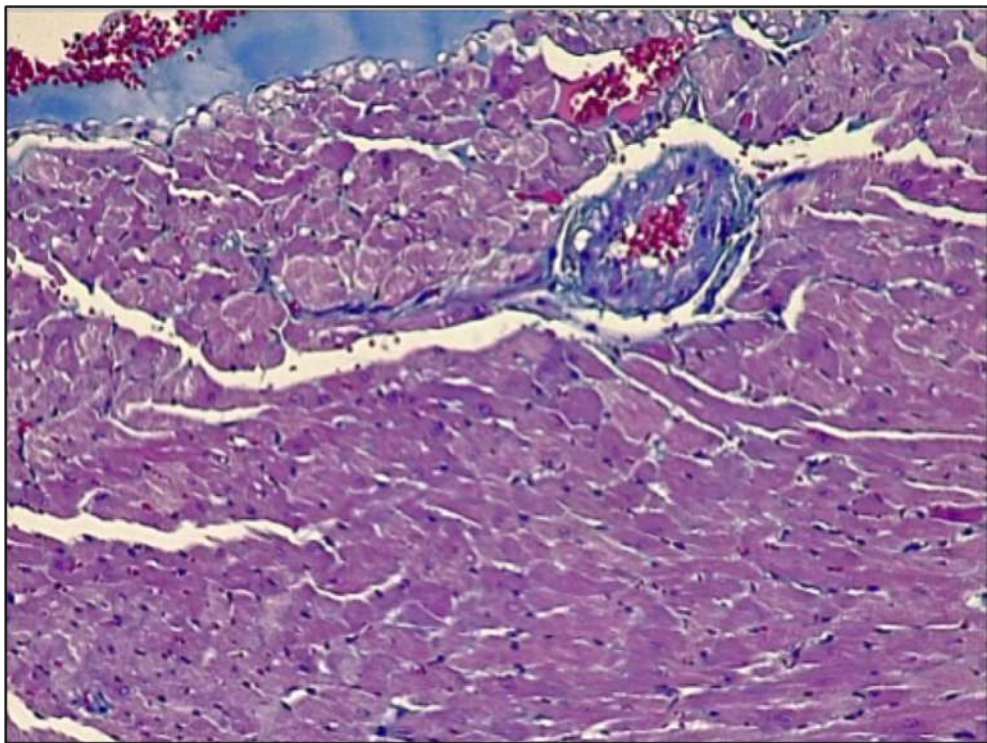


Рисунок 23 – Периваскулярный отек стромы, полнокровие сосудов. Окраска по Маллори-Слинченко. Увеличение x 200

Прослеживаются признаки паренхиматозного диспротеиноза миокарда, наряду с картиной гипертрофии отдельных пучков кардиомиоцитов. Очаговый периваскулярный липоматоз, чередуется с зонами атрофии пучков мышечных волокон. Ядра кардиомиоцитов имеют участки просветления по типу «halo» и смещены на периферию (рисунок 24).

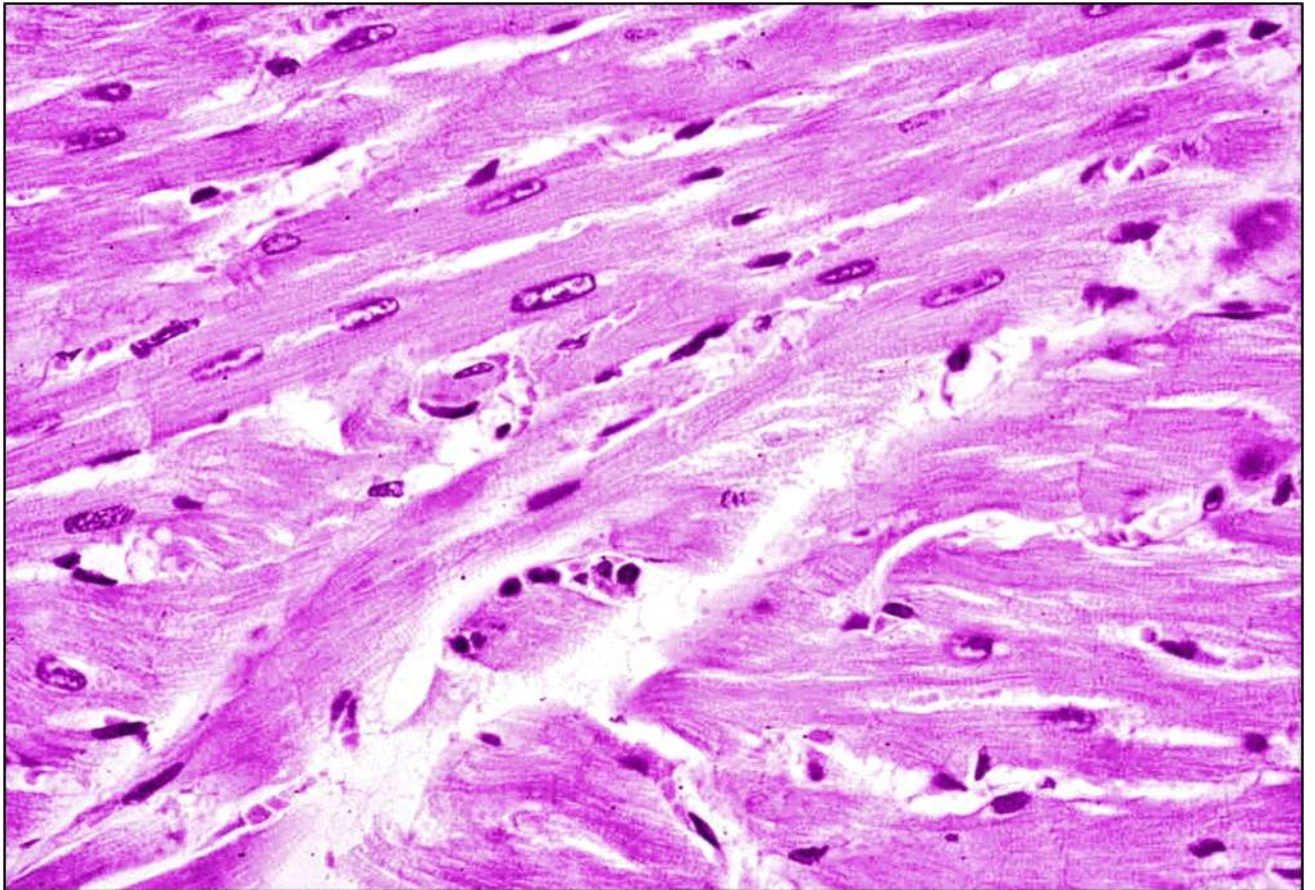


Рисунок 24 – Полиморфность ядер миокарда желудочков. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение x 400

В толще миокарда, и в жировой клетчатке эпикарда выявлена выраженная лейкоцитарная инфильтрация (рисунок 25). Во всех препаратах, окрашенных ГОФП-методом, выделяются множественные очаги повреждения кирпично-красного цвета - фуксинофильный субстрат (рисунок 26), вплоть до развития инфаркта миокарда (рисунок 27), наряду с признаками васкулита (рисунок 28) и профибротических изменений интрамиокардиальных сосудов (рисунок 29).

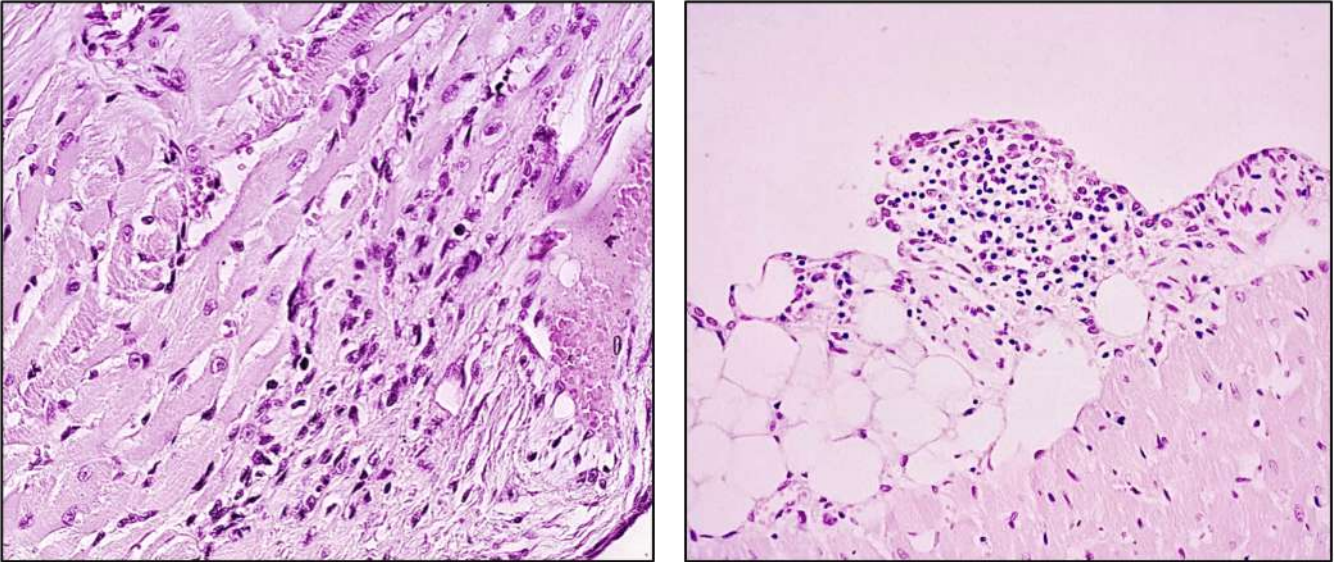


Рисунок 25 – Лейкоцитарная инфильтрация субэндокарда и жировой клетчатки эпикарда. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение x 200

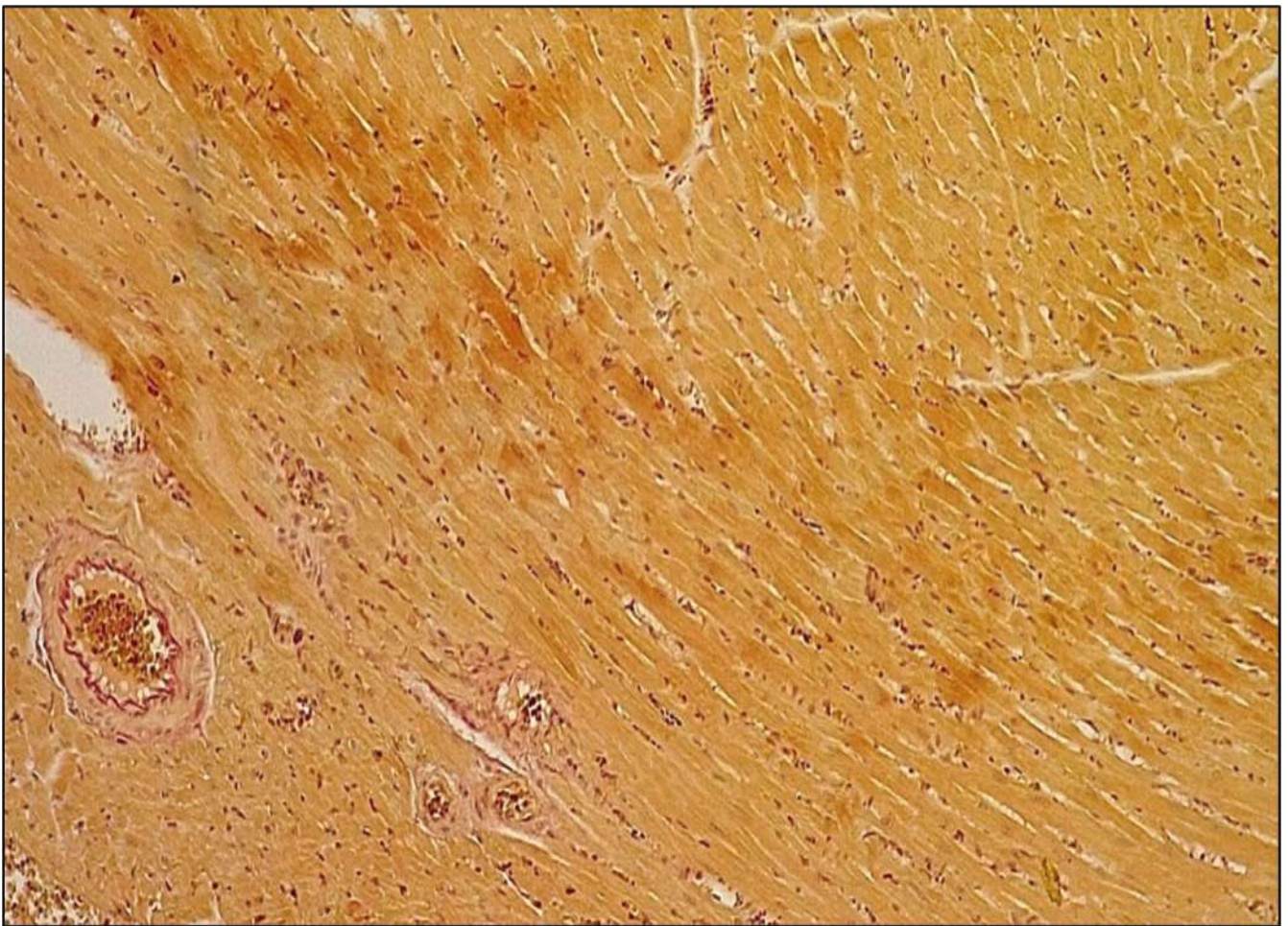


Рисунок 26 – Очаги фуксинофилии миокарда и гомогенизации отдельных групп кардиомиоцитов. Окраска ГОФП-методом. Увеличение x 100

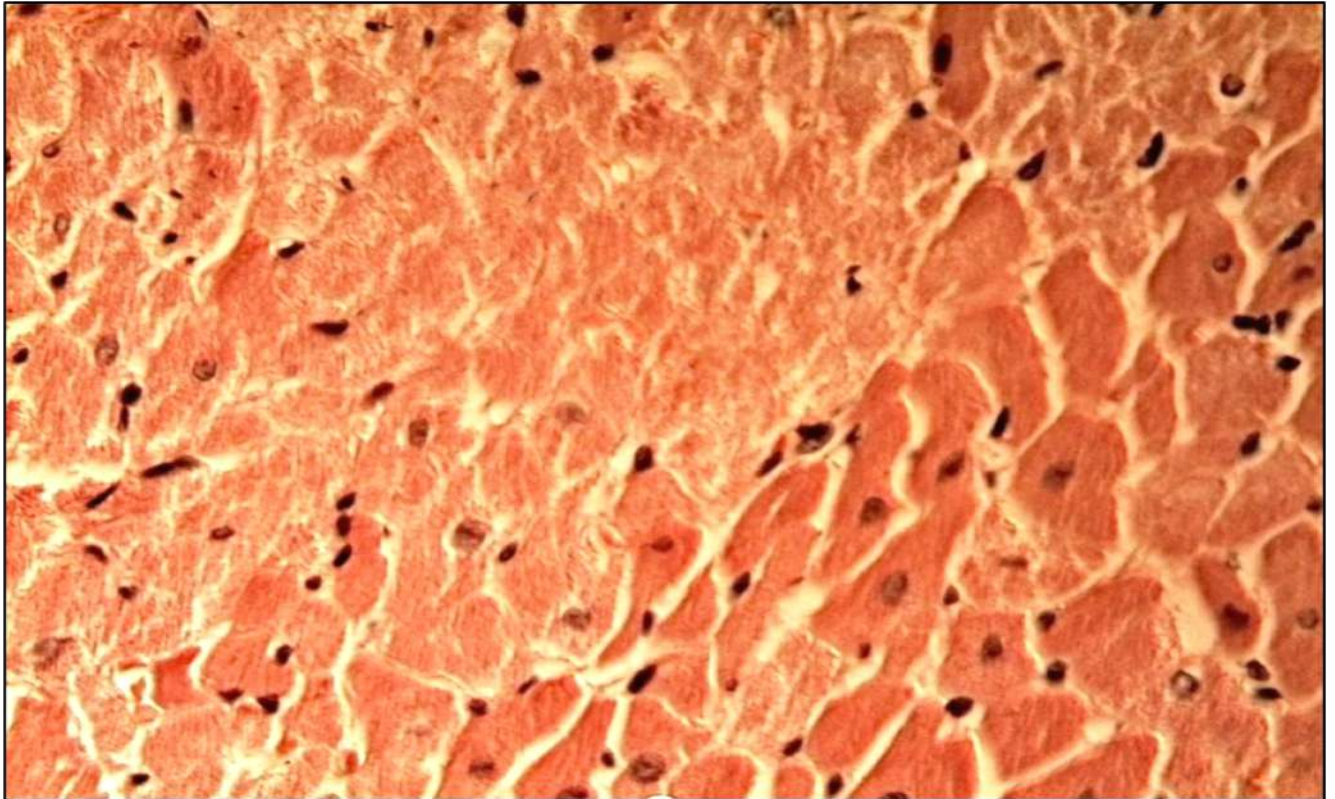


Рисунок 27 – Очаг некроза кардиомиоцитов миокарда ЛЖ. Окраска ГОФП-методом. Увеличение x 200

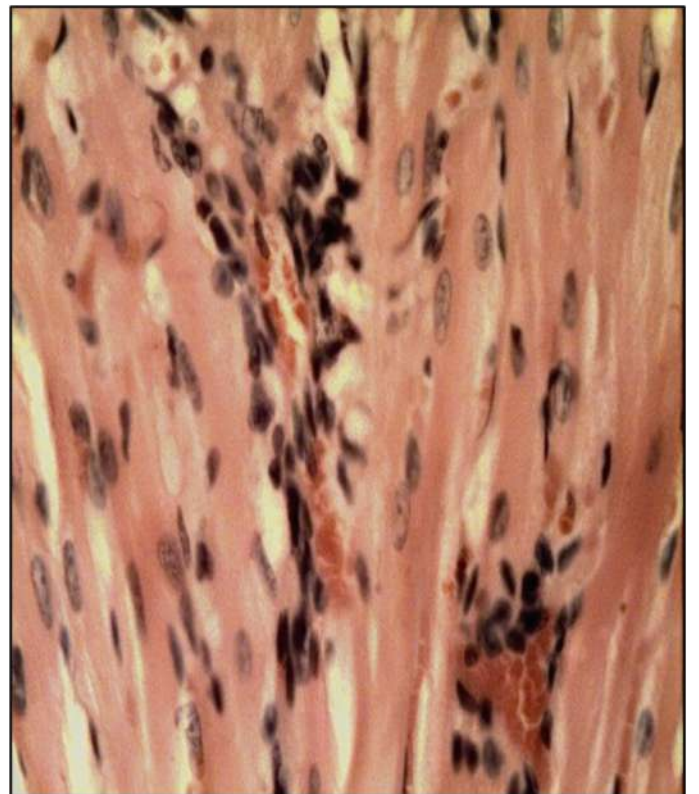
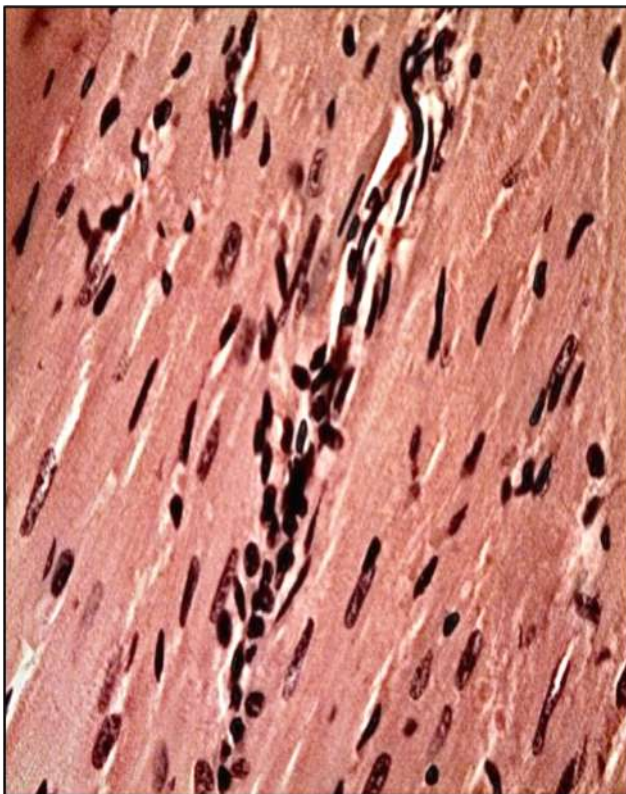


Рисунок 28 – Васкулит стенки интрамиокардиальных сосудов. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение x 200

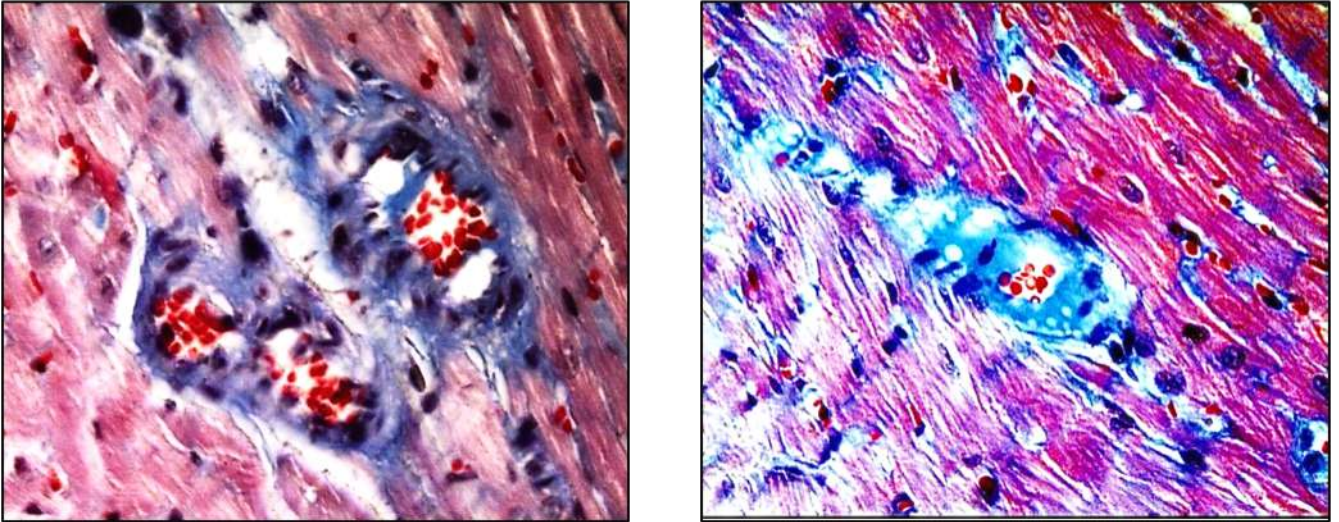


Рисунок 29 – Фиброз коронарных артерий. Окраска по Маллори-Слинченко.
Увеличение x 200

Изменения, определяемые на уровне желудочков в группе № 3: поперечная исчерченность миокарда сохранна (рисунок 30). отмечается межмышечный стромальный отек и полнокровие капилляров (рисунок 31). Субэпикардially полости вен расширены и полнокровны. Определяются мелкие четко выделяющиеся очажки мелкокапельной фуксинофильной дистрофии кардиомиоцитов. В мелких сосудах отмечается стаз и агрегация эритроцитов (рисунок 32).

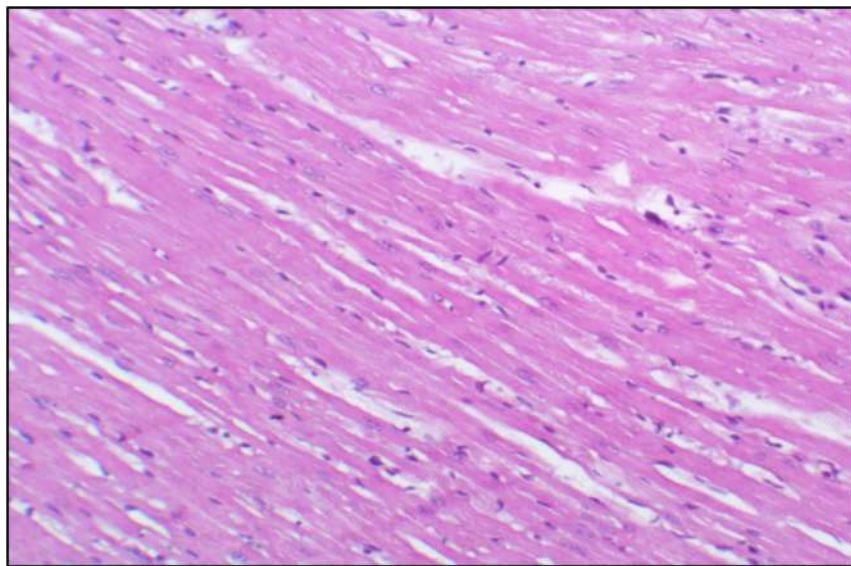


Рисунок 30 – Отек миокарда левого желудочка. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение x 200

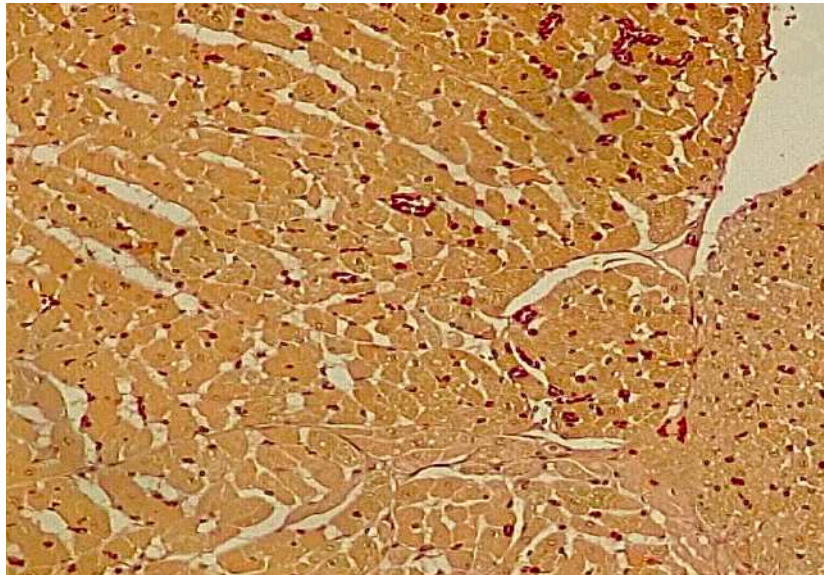


Рисунок 31 – Гиперемия и интерстициальный отек стромы Окраска ГОФП-методом. Увеличение x 200

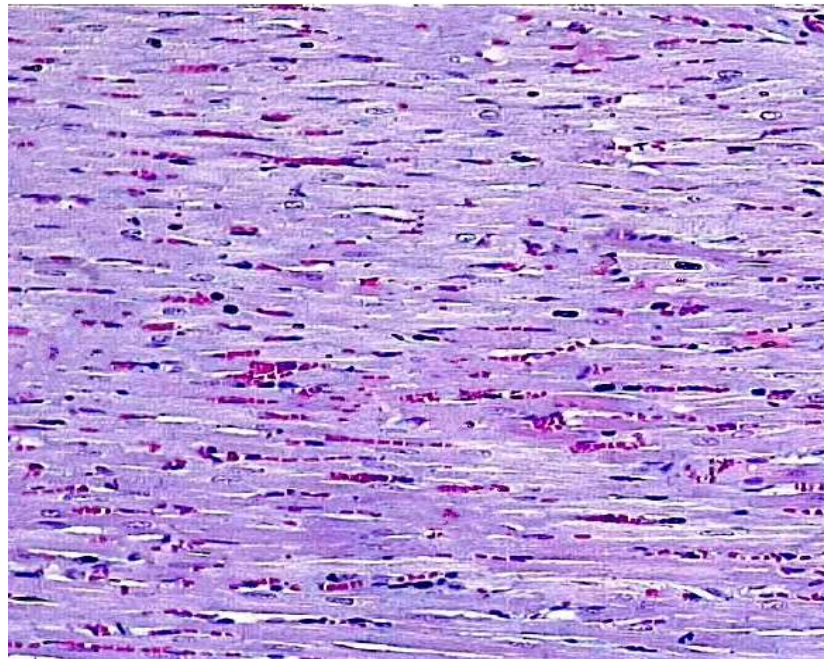


Рисунок 32 – Полнокровные капилляры в сосудах микроциркуляции. Слабовыраженная лейкоцитарная инфильтрация. Окраска по Маллори-Слинченко. Увеличение x 200

Характеристика морфологических изменений восходящей аорты

Изменения, определяемые на уровне восходящего отдела аорты в группе № 2 (рисунок 33): утолщение отдельных участков эластических мембран внутренних участков *t. media*. В *vasa vasorum* отмечается стаз, выраженное венозное и капиллярное полнокровие, наряду с десквамацией эндотелия сосудов.

Эластические волокна аорты резко гофрированы, представлены 2-3 слоями. Межфибрилярное пространство резко дилатировано, местами склерозированно. Имеются участки, где стенка аорты резко истончена, гомогенизирована и пропитана кровью. Периаортально отмечается разрастание жировой ткани с лейкоцитарной инфильтрацией.

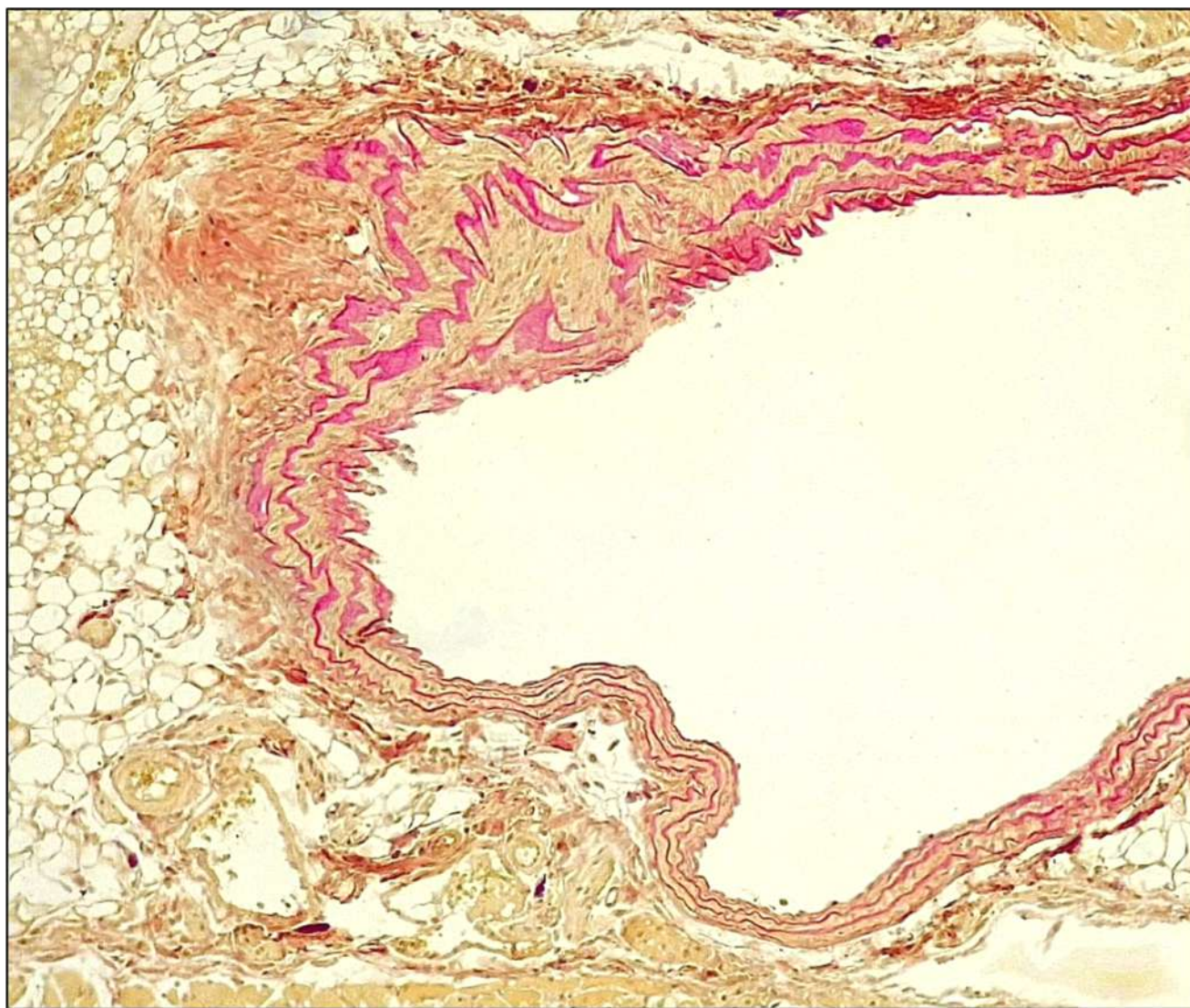


Рисунок 33 – Гофрированность эластической мембраны восходящей аорты, межэластический фиброз. Окраска ГОФП-методом. Увеличение x 100

Изменения, определяемые на уровне восходящей аорты в группе №3, (рисунок 34): эластичные волокна окрашены равномерно. Определяется незначительная складчатость и разволокнение эластических волокон.

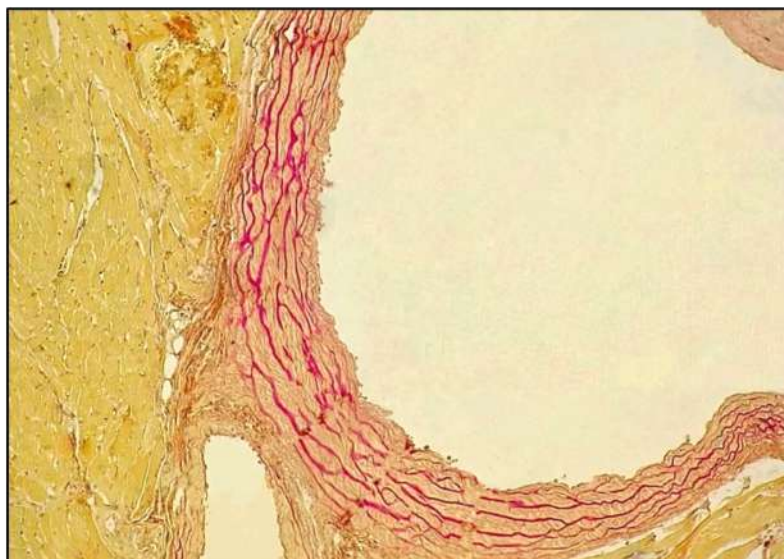


Рисунок 34 – Морфологические изменения восходящего отдела аорты: отек адвентиция. Окраска ГОФП-методом. Увеличение $\times 100$

3.1.3. Гистоморфометрическая характеристика влияния триметазида на параметры миокарда крыс на фоне доксорубин-циклофосфамидного режима химиотерапии

С целью более подробного анализа морфологических изменений, индуцированных АС-режимом химиотерапии и валидации морфостабилизирующего потенциала триметазида, помимо описательной характеристики микропрепаратов, проведен ряд гистоморфометрических исследований (таблица 2).

Таблица 2 – Гистоморфометрический анализ миокарда экспериментальных животных спустя 14 дней от начала АС-режима химиотерапии

Показатель	Группа 1 контроль	Группа 2 DOX + CY	Группа 3 DOX + CY + TMZ	Группа 4 TMZ
NI, у.е.	$3,63 \pm 0,29$	$4,58 \pm 0,45$	$4,16 \pm 0,31$	$3,59 \pm 0,26$
ANOVA, $p = 0,0001$ post-hoc Тьюки	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{1-4} = 0,9752$	$p_{2-3} = 0,001$ $p_{2-4} = 0,0001$	$p_{3-4} = 0,0001$	---
NTA, у.е.	$89,27 \pm 10,50$	$124,89 \pm 12,91$	$121,97 \pm 13,45$	$86,64 \pm 10,12$

ANOVA, p = 0,0001 post-hoc Тьюки	p ₁₋₂ = 0,0001 p ₁₋₃ = 0,0085 p ₁₋₄ = 0,8958	p ₂₋₃ = 0,8637 p ₂₋₄ = 0,0001	p ₃₋₄ = 0,0001	---
МТА, у.е.	877,87 ± 78,60	1189,52 ± 119,28	1067,85 ± 92,01	861,15 ± 64,1
ANOVA, p = 0,0001 post-hoc Тьюки	p ₁₋₂ = 0,0001 p ₁₋₃ = 0,0001 p ₁₋₄ = 0,9371	p ₂₋₃ = 0,0004 p ₂₋₄ = 0,0001	p ₃₋₄ = 0,0001	---
СІ, у.е.	3,15 ± 0,27	3,47 ± 0,32	3,32 ± 0,22	3,12 ± 0,30
Kruskal-Wallis test, p = 0,0017 post-hoc Данна	p ₁₋₂ = 0,0081 p ₁₋₃ = 0,0368 p ₁₋₄ = 0,9999	p ₂₋₃ = 0,9999 p ₂₋₄ = 0,0058	p ₃₋₄ = 0,2955	---
СТА, у.е.	196,66 ± 23,81	180,31 ± 24,88	190,80 ± 19,70	194,80 ± 16,1
Kruskal-Wallis test, p = 0,2122 post-hoc Данна	p ₁₋₂ = 0,4821 p ₁₋₃ = 0,9999 p ₁₋₄ = 0,9999	p ₂₋₃ = 0,9907 p ₂₋₄ = 0,3459	p ₃₋₄ = 0,9999	---
Повреждение, балл	1,10 ± 0,31	2,80 ± 0,70	2,15 ± 0,75	1,05 ± 0,22
Kruskal-Wallis test, p = 0,0001 post-hoc Данна	p ₁₋₂ = 0,0001 p ₁₋₃ = 0,0002 p ₁₋₄ = 0,9999	p ₂₋₃ = 0,3580 p ₂₋₄ = 0,0001	p ₃₋₄ = 0,0001	---
Повреждение, %	3,16 ± 0,57	34,51 ± 11,30	23,87 ± 12,44	3,05 ± 0,46
ANOVA, p = 0,0001 post-hoc Тьюки	p ₁₋₂ = 0,0001 p ₁₋₃ = 0,0001 p ₁₋₄ = 0,9999	p ₂₋₃ = 0,0008 p ₂₋₄ = 0,0001	p ₃₋₄ = 0,0001	---
Фиброз, %	2,79 ± 0,68	15,06 ± 3,78	11,24 ± 3,49	2,74 ± 0,52
ANOVA, p = 0,0001 post-hoc Тьюки	p ₁₋₂ = 0,0001 p ₁₋₃ = 0,0001 p ₁₋₄ = 0,9999	p ₂₋₃ = 0,0001 p ₂₋₄ = 0,0001	p ₃₋₄ = 0,0001	---

Примечания: NI – ядерный индекс; МТА – площадь поперечного сечения ядра; МТА – площадь поперечного сечения кардиомиоцита; СТА – площадь поперечного сечения капилляров; СІ – капиллярный индекс

Оценка очагов фиброза проводилась при анализировании микропрепаратов, окрашенных трихромом по Маллори-Слинченко. Восприимчивость коллагена к анилиновому синему, позволяет оценить содержание коллагеновых волокон и выраженность фиброза в ткани миокарда.

Выраженность фиброза ткани миокарда групп №1 (контроль) и №4 (TMZ) находится на низком уровне 2,79 и 2,74 %, без статистически значимых различий между ними ($p > 0,05$), что характерно для интактного миокарда (таблица 2). При этом в группе №2 на фоне АС-режима химиотерапии уровень фиброза ткани миокарда выше на 137,5 и 138,4% ($p < 0,05$), чем в группах №1 и №4 (таблица 2; рисунок 35). Следовательно, полученные данные указывают, что сочетанное применение доксорубина и циклофосфида сопровождается чрезвычайно интенсивной индукцией фиброза в ткани миокарда.

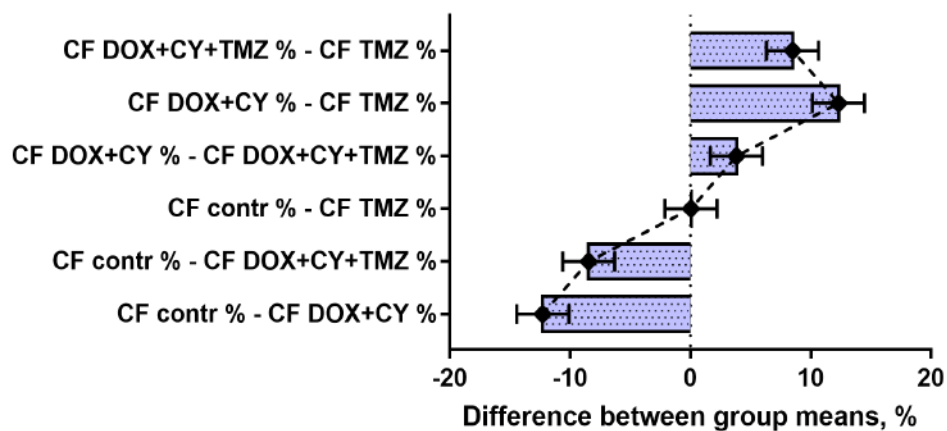


Рисунок 35 – Межгрупповые различия по уровню фиброза ткани миокарда через 2 недели от начала АС-режима химиотерапии (разница средних, ± 95 % ДИ, one-way ANOVA, post-hoc тест Тьюки)

На фоне применения триметазида в группе №3 выраженность фиброза статистически значимо ниже на 29,05 % ($p < 0,05$), по сравнению с группой №2. (таблица 2; рисунок 39). Таким образом, полученные на модели АС-режима химиотерапии данные, свидетельствуют о выраженном кардиопротективном и противифибротическом влиянии триметазида на ткань миокарда.

На микропрепаратах, окрашенных ГОФП-методом, выраженность повреждения миокарда оценивали, как по полуколичественной шкале (в баллах), так и путем подсчета удельной площади повреждения миокарда (в %) (таблица 2; рисунки 36, 37).

Выраженность фуксинофилии миокарда групп №1 (контроль) и №4 (TMZ) находится на низком уровне – 1,10 и 1,05 баллов, без статистически значимых

различий между ними ($p > 0,05$). Полученные результаты подтверждаются значениями удельной площади повреждения миокарда – 3,16 и 3,05 %, также без статистически значимых различий ($p > 0,05$), что в целом характерно для интактного миокарда.

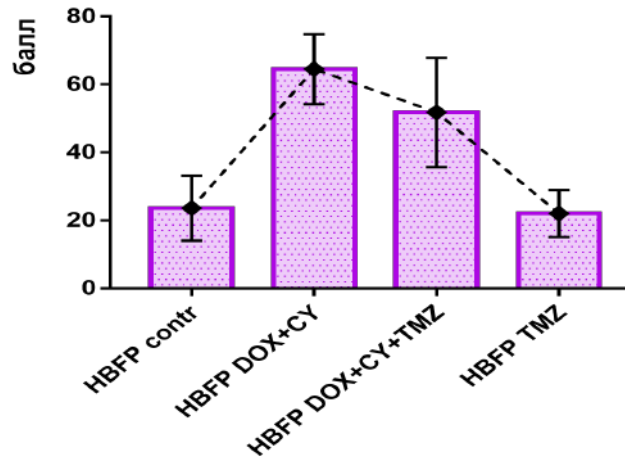


Рисунок 36 – Межгрупповые различия балльной оценки результатов окраски миокарда ГОФП-методом через 2 недели от начала АС-режима химиотерапии ($M \pm SD$, критерий Краскелла-Уоллиса, post-hoc тест Данна)

В группе №2 на фоне АС-режима химиотерапии уровень фуксинофилии ткани миокарда выше на 87,2 и 90,9% ($p < 0,05$), чем в группах №1 и №4. Удельная площадь повреждения миокарда в группе №2 статистически значимо выше на – 170,8 и 167,5 % ($p < 0,05$), чем в группах №1 и №4.

Проведенный анализ микропрепаратов, окрашенных ГОФП-методом указывает, что сочетанное применение доксорубина и циклофосфида сопровождается выраженным повреждением ткани миокарда.

На фоне применения триметазида в группе №3 уровень фуксинофилии ниже на – 26,3 % ($p > 0,05$) и удельная площадь повреждения миокарда статистически значимо ниже на 36,5 % ($p < 0,05$), по сравнению с группой №2. Таким образом, полученные на модели АС-режима химиотерапии данные анализа микропрепаратов, окрашенных ГОФП-методом, свидетельствуют о выраженном кардиопротективном влиянии триметазида.

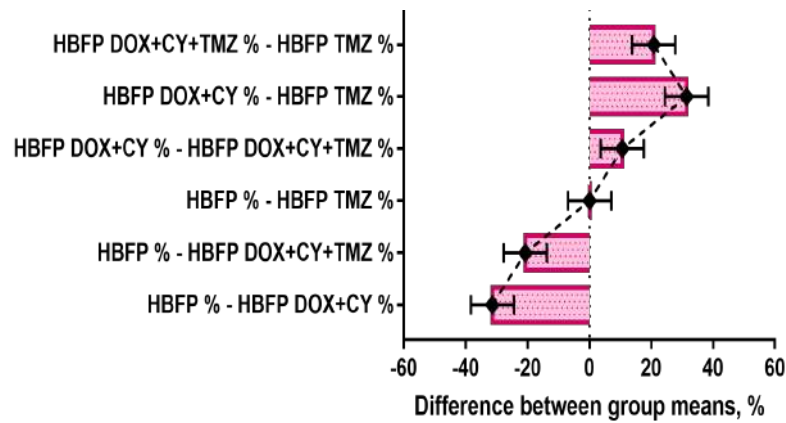


Рисунок 37 – Межгрупповые различия удельной площади повреждения миокарда при окраске ГОФП-методом через 2 недели от начала АС-режима химиотерапии (разница средних, \pm 95 % ДИ, one-way ANOVA, post-hoc тест Тьюки)

Ядерный индекс (NI) ткани миокарда групп №1 (контроль) и №4 (TMZ) находится на уровне 3,63 и 3,59 у.е., без статистически значимых различий между ними ($p > 0,05$), что в целом характерно для интактного миокарда (таблица 2; рисунок 38).

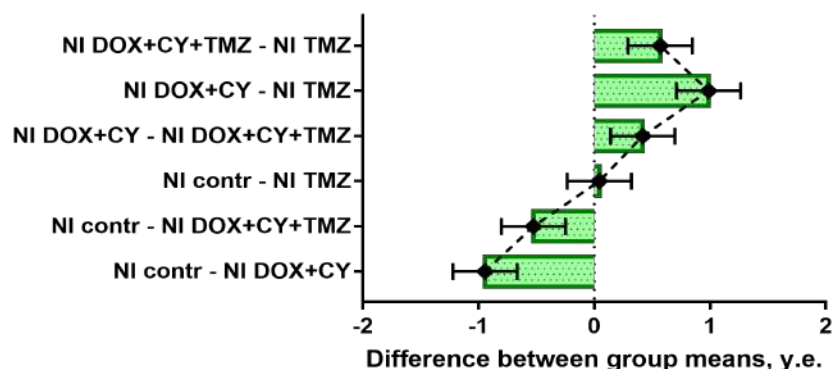


Рисунок 38 – Межгрупповые различия ядерного индекса ткани миокарда через 2 недели от начала АС-режима химиотерапии (разница средних, \pm 95 % ДИ, one-way ANOVA, post-hoc тест Тьюки)

При этом в группе №2 на фоне АС-режима химиотерапии величина NI ткани миокарда выше на 23,1 и 24,2% ($p < 0,05$), чем в группах №1 и №4. Полученные данные NI указывают, что сочетанное применение доксорубицина и циклофосамида сопровождается выраженной инфильтрацией ткани миокарда клеточными элементами немиоцитарного происхождения, предположительно

воспалительного генеза. На фоне применения триметазида в группе №3 величина NI статистически значимо ниже на 9,6 % ($p < 0,05$), по сравнению с группой №2.

Таким образом, полученные на модели АС-режима химиотерапии результаты оценки NI явно свидетельствуют об умеренном противовоспалительном влиянии триметазида на ткань миокарда.

Показатели площади поперечного сечения ядра (NTA) и площади поперечного сечения кардиомиоцита (МТА) ткани миокарда групп №1 (контроль) и №4 (TMZ) находятся на сходном уровне, без статистически значимых различий между ними ($p > 0,05$), что характерно для интактного миокарда (таблица 2; рисунки 39, 40).

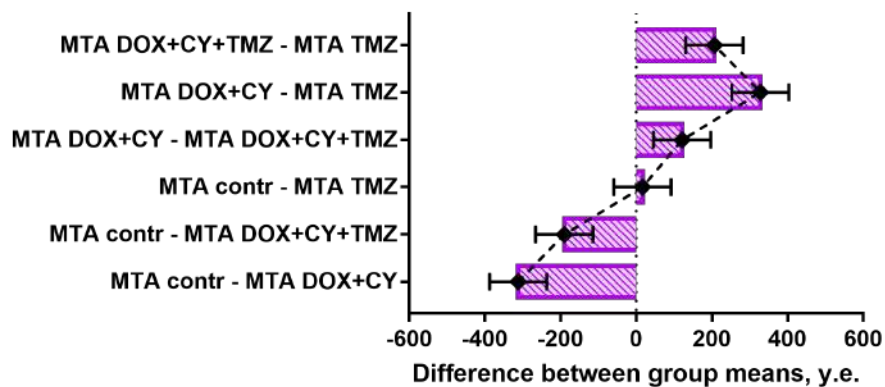


Рисунок 39 – Межгрупповые различия площади поперечного сечения кардиомиоцитов через 2 недели от начала АС-режима химиотерапии (разница средних, $\pm 95\%$ ДИ, one-way ANOVA, post-hoc тест Тьюки)

При этом в группе №2 на фоне АС-режима химиотерапии величина NTA ткани миокарда выше на 33,3 и 36,2 % ($p < 0,05$), также МТА ткани миокарда выше на 30,1 и 32 % ($p < 0,05$), чем в группах №1 и №4. Полученные данные указывают, что сочетанное применение доксорубина и циклофосфида сопровождается выраженным набуханием кардиомиоцитов и деструкцией их клеточных ядер.

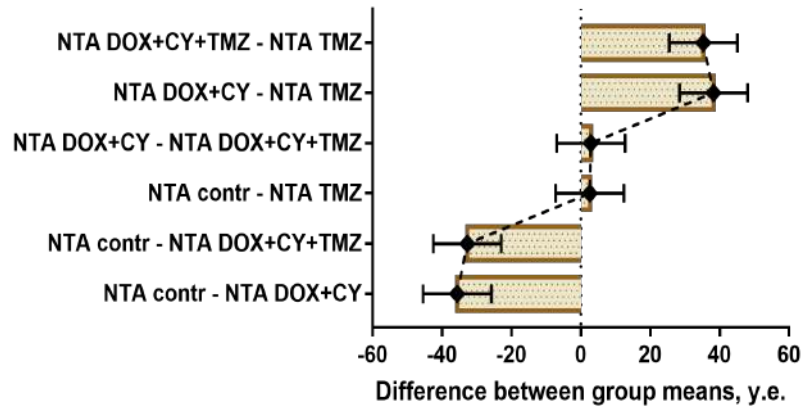


Рисунок 40 – Межгрупповые различия площади поперечного сечения ядер кардиомиоцитов через 2 недели от начала АС-режима химиотерапии (разница средних, \pm 95 % ДИ, one-way ANOVA, post-hoc тест Тьюки)

На фоне применения триметазида в группе №3 величина НТА ткани миокарда ниже на 2,4 % ($p > 0,05$) и МТА статистически значимо ниже на 10,8 % ($p < 0,05$), по сравнению с группой №2 (таблица 2; рисунки 35, 36). Таким образом, полученные на модели АС-режима химиотерапии результаты оценки НТА и МТА в целом свидетельствуют о кардиопротективном влиянии триметазида на ткань миокарда.

Показатели площади поперечного сечения капилляров (СТА) и капиллярный индекс (СИ) ткани миокарда групп №1 (контроль) и №4 (TMZ) находятся на сходном уровне, без статистически значимых различий между ними ($p > 0,05$), что характерно для интактного миокарда (таблица 2; рисунок 41, 42).

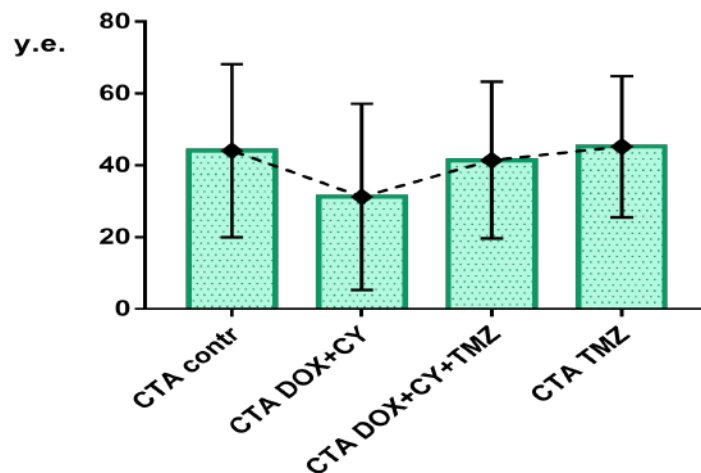


Рисунок 41 – Межгрупповые различия площади поперечного сечения капилляров ткани миокарда через 2 недели от начала АС-режима химиотерапии ($M \pm SD$, критерий Краскелла-Уоллиса, post-hoc тест Данна)

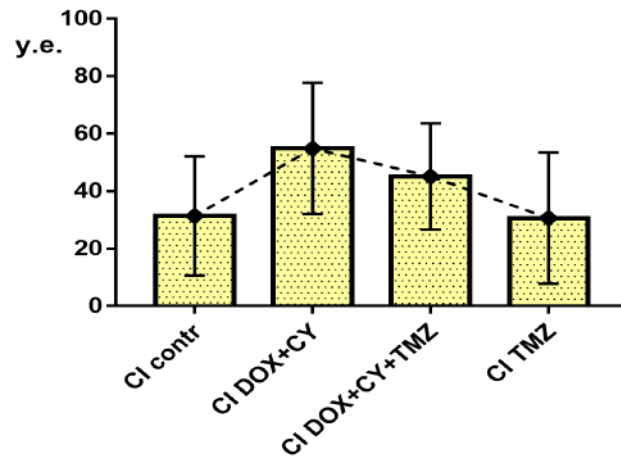


Рисунок 42 – Межгрупповые различия капиллярного индекса ткани миокарда через 2 недели от начала АС-режима химиотерапии ($M \pm SD$, критерий Краскелла-Уоллиса, post-hoc тест Данна)

При этом в группе №2 на фоне АС-режима химиотерапии величина СТА ткани миокарда ниже на 8,7 и 7,7 % ($p > 0,05$) и CI ткани миокарда статистически значимо выше на 9,7 и 10,7 % ($p < 0,05$), чем в группах №1 и №4. Полученные данные указывают, что сочетанное применение доксорубицина и циклофосфида сопровождается умеренным повреждением капиллярной сети миокарда.

На фоне применения триметазида в группе №3 величина СТА ткани миокарда выше на 5,7 % ($p > 0,05$) и CI ниже на 4,4 % ($p > 0,05$), по сравнению с группой №2. Полученные на модели АС-режима химиотерапии результаты оценки СТА и CI в целом указывают на тенденцию к вазопротективной направленности влияния триметазида на ткань миокарда.

Таким образом, согласно данным гистоморфометрического анализа, воспроизведение разработанной модели АС-режима химиотерапии ассоциировано со статистически значимым (post-hoc тест Тьюки, $p < 0,05$) ростом деструктивных изменений структуры, воспалительной инфильтрацией и интенсивной индукцией фиброза, а также поражением микроциркуляторного русла миокарда.

Выявленные изменения подтверждают кардиотоксическое воздействие АС-режима химиотерапии. Применение триметазида на этом фоне, напротив, способствует статистически значимой (post-hoc тест Тьюки, $p < 0,05$) нормализации гистоморфометрических параметров миокарда экспериментальных

животных, что указывает на его кардиопротективное влияние на модели АС-режима химиотерапии в хроническом эксперименте у крыс.

3.2. Влияние триметазидина на параметры окислительно-восстановительного гомеостаза миокарда на фоне доксорубицин-циклофосфамидного режима химиотерапии

Спустя 2 недели от начала АС-режима химиотерапии, в гомогенате миокарда крыс зарегистрированы статистически значимые межгрупповые различия со стороны таких показателей редокс-гомеостаза, как концентрация малонового диальдегида, активность супероксиддисмутазы, глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы (one-way ANOVA, $p < 0,0001$) (таблица 3).

МДА является конечным продуктом СПОЛ-деградации ПНЖК, в связи с чем, служит маркером интенсивности процессов перекисного окисления липидов и оксидативного стресса (Осяева М.К. и соавт., 2021; Франциянц Е.М. и соавт., 2021). В ходе проведения попарных сравнений между группами №1 (контроль) и №4 (TMZ), по содержанию МДА, а также активности СОД, ГР и ГП статистически значимых различий не выявлено (post-hoc тест Тьюки, $p > 0,05$) (таблица 3; рисунок 43).

Таблица 3 – Характеристика влияния триметазидина на показатели редокс-гомеостаза миокарда крыс спустя две недели от начала АС-режима химиотерапии

Показатель	Группа 1 контроль	Группа 2 DOX + CY	Группа 3 DOX + CY + TMZ	Группа 4 TMZ	Tukey's test
МДА, нмоль / г F = 246,40 p < 0,0001	56,35 ± 7,08	174,83 ± 26,96	107,41 ± 12,96	55,85 ± 9,12	p ₁₋₂ = 0,0001 p ₁₋₃ = 0,0001 p ₁₋₄ = 0,9997 p ₂₋₃ = 0,0001 p ₂₋₄ = 0,0001 p ₃₋₄ = 0,0001
СОД, МЕ / мг F = 62,68 p < 0,0001	34,95 ± 2,84	14,42 ± 4,19	23,80 ± 4,06	35,22 ± 9,23	p ₁₋₂ = 0,0001 p ₁₋₃ = 0,0001 p ₁₋₄ = 0,9988 p ₂₋₃ = 0,0001 p ₂₋₄ = 0,0001 p ₃₋₄ = 0,0001

ГР, МЕ / мг F = 138,50 p < 0,0001	5,84 ± 0,95	2,25 ± 0,54	3,72 ± 0,58	5,90 ± 0,53	p ₁₋₂ = 0,0001 p ₁₋₃ = 0,0001 p ₁₋₄ = 0,9921 p ₂₋₃ = 0,0001 p ₂₋₄ = 0,0001 p ₃₋₄ = 0,0001
ГП, МЕ / мг F = 221,90 p < 0,0001	5,43 ± 0,49	1,60 ± 0,51	4,13 ± 0,51	5,31 ± 0,78	p ₁₋₂ = 0,0001 p ₁₋₃ = 0,0001 p ₁₋₄ = 0,0617 p ₂₋₃ = 0,0001 p ₂₋₄ = 0,0001 p ₃₋₄ = 0,0001

Примечания: МДА – малоновый диальдегид, концентрация в нмоль/г белка; СОД – супероксиддисмутаза, активность в МЕ/мг белка; ГР – глутатионредуктаза, активность в МЕ/мг белка; ГП – глутатионпероксидаза, активность в МЕ/мг белка

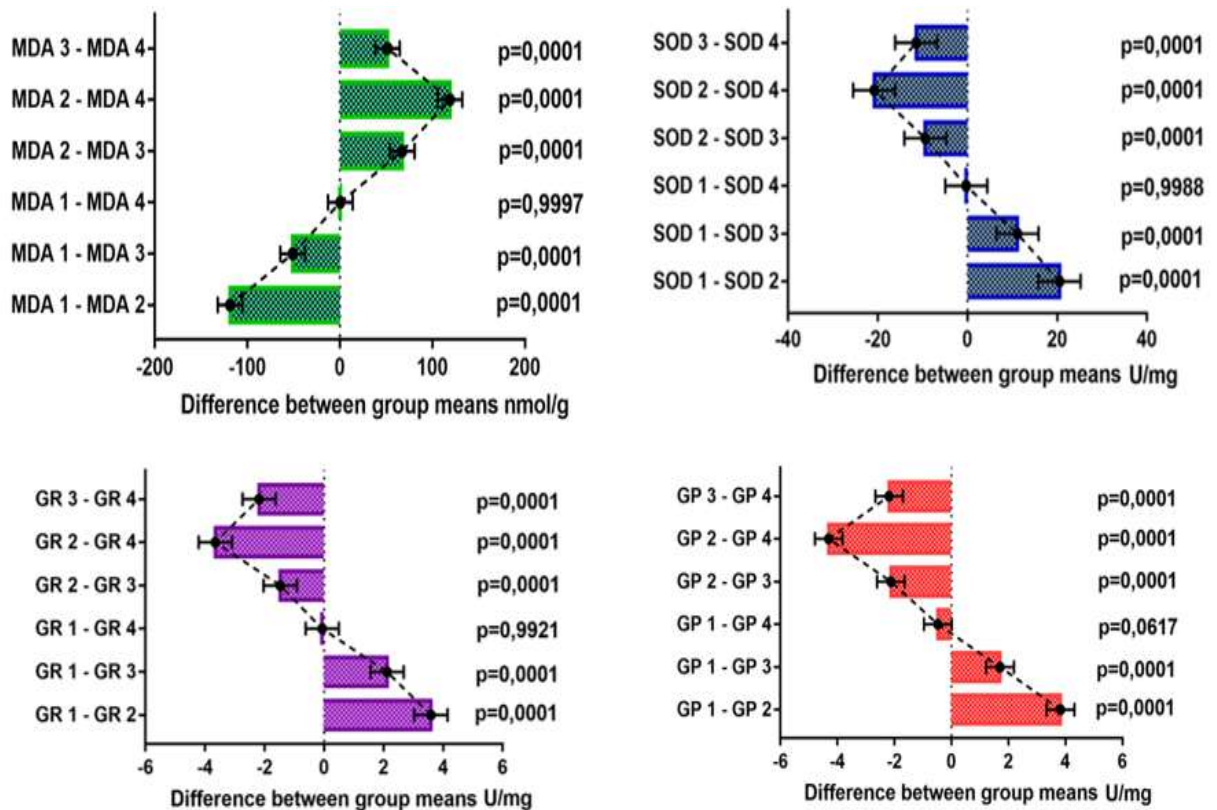


Рисунок 43 – Межгрупповые различия в концентрации параметров редокс-гомеостаза: концентрация малонового диальдегида, активности супероксиддисмутазы, глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы через 2 недели от начала АС-режима химиотерапии (разница средних, ± 95 % ДИ, one-way ANOVA, post-hoc тест Тьюки)

Полученные результаты указывают на нормальное состояние редокс-гомеостаза в ткани миокарда: как в контроле, так и на фоне TMZ (таблица 3; рисунки 43). Наиболее выраженные, по отношению к группам №1 (контроль) и

№4 (TMZ), отклонения показателей оксидативного статуса выявлены на фоне изолированного применения АС-режима химиотерапии (post-hoc тест Тьюки, $p < 0,05$). Так в группе №2 концентрация МДА выше на 102,5 и 103,2 %, активность СОД ниже на 83,2 и 83,8 %, активность ГР ниже на 88,8 и 89,6 % и активность ГП ниже на 109,0 и 107,8 %, чем в группах №1 и №4, соответственно.

Супероксиддисмутаза представляет собой группу металлоферментов, катализирующих реакцию дисмутации супероксид-анион радикала, поддерживая его концентрацию в клетке на физиологическом уровне и уменьшая тем самым вероятность образования гораздо более активного гидроксил-радикала (Волыхина В.Е. и соавт., 2009). Глутатионовое звено антиоксидантной системы, включающее глутатион, глутатионпероксидазу и глутатионредуктазу участвует в обезвреживании свободных радикалов, продуктов СПОЛ, ксенобиотиков и т.д. (Борисенок О.А. и соавт., 2019; Толпыгина А.О., 2012).

В группе №3 применение TMZ на фоне АС-режима химиотерапии сопровождалось отчетливой тенденцией к нормализации показателей редокс-гомеостаза миокарда. При сравнительной характеристике групп №3 и №2, отмечено, что применение TMZ ассоциировано со снижением концентрации МДА на 47,8 %, а также ростом активности СОД на 49,1 %, ГР на 49,2 % и ГП на 88,3 % (post-hoc тест Тьюки, $p < 0,05$).

Глутатионпероксидаза представляет собой гемсодержащий фермент, нейтрализующий разнообразные перекисные соединения. ГП также отличается выраженным аффинитетом к перекиси водорода, тем самым способствуя снижению образования гидроксил-радикала в ходе реакции Фентона с ионами металлов с переменной валентностью, в частности с Fe^{3+} (Абакумова Т.В. и соавт., 2018). В качестве восстановителя, как правило, выступают тиоловые группы глутатиона, далее окисленный глутатион восстанавливается с помощью глутатионредуктазы (Толпыгина А.О., 2012). Таким образом, воспроизведение разработанной модели АС-режима химиотерапии ассоциировано со статистически значимой активацией СПОЛ на фоне снижения активности ключевых ферментов антиоксидантной защиты (one-way ANOVA, $p < 0,05$).

Выявленные изменения свидетельствуют в пользу важной роли оксидативного стресса в патогенезе кардиотоксического эффекта АС-режима химиотерапии.

Применение триметазида способствует нормализации активности ферментов антиоксидантной защиты миокарда экспериментальных животных и снижению концентрации МДА (post-hoc тест Тьюки, $p < 0,05$). Полученные результаты показывают важность гомеостатического антиоксидантного механизма действия TMZ в его плеiotропном кардиопротективном эффекте на модели АС-режима химиотерапии в хроническом эксперименте у крыс.

3.3. Влияние триметазида на параметры липидного обмена на фоне доксорубин-циклофосфамидного режима химиотерапии

Спустя 2 недели от начала АС-режима химиотерапии, в сыворотке крови крыс зарегистрированы статистически значимые межгрупповые различия со стороны таких показателей липидограммы, как общий холестерин, триглицериды, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, коэффициент атерогенности и индекс коронарного риска (one-way ANOVA, $p < 0,0001$) (таблица 4). 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 4; рисунок 44).

Таблица 4 – Характеристика влияния триметазида на показатели липидограммы спустя две недели от начала АС-режима химиотерапии

Показатель	Группа 1 контроль	Группа 2 DOX + CY	Группа 3 DOX + CY + TMZ	Группа 4 TMZ	Tukey's test
ОХС, ммоль/л F = 101,80 p < 0,0001	2,02 ± 0,47	4,73 ± 0,92	3,62 ± 0,44	2,01 ± 0,35	p ₁₋₂ = 0,0001 p ₁₋₃ = 0,0001 p ₁₋₄ = 0,9999 p ₂₋₃ = 0,0001 p ₂₋₄ = 0,0001 p ₃₋₄ = 0,0001
ТГ, ммоль/л F = 65,12 p < 0,0001	0,69 ± 0,16	1,62 ± 0,29	1,01 ± 0,30	0,63 ± 0,23	p ₁₋₂ = 0,0001 p ₁₋₃ = 0,0008 p ₁₋₄ = 0,8742 p ₂₋₃ = 0,0001 p ₂₋₄ = 0,0001 p ₃₋₄ = 0,0001

ЛПНП, ммоль/л F = 255,00 p < 0,0001	0,34 ± 0,11	2,34 ± 0,47	1,59 ± 0,28	0,27 ± 0,08	p ₁₋₂ = 0,0001 p ₁₋₃ = 0,0001 p ₁₋₄ = 0,8609 p ₂₋₃ = 0,0001 p ₂₋₄ = 0,0001 p ₃₋₄ = 0,0001
ЛПВП, ммоль/л F = 23,06 p < 0,0001	1,45 ± 0,24	0,90 ± 0,17	1,08 ± 0,25	1,40 ± 0,30	p ₁₋₂ = 0,0001 p ₁₋₃ = 0,0001 p ₁₋₄ = 0,9163 p ₂₋₃ = 0,1005 p ₂₋₄ = 0,0001 p ₃₋₄ = 0,0005
КА, у.е. F = 668,3 P < 0,0001	0,23 ± 0,08	2,60 ± 0,40	1,47 ± 0,26	0,19 ± 0,06	p ₁₋₂ = 0,0001 p ₁₋₃ = 0,0001 p ₁₋₄ = 0,9203 p ₂₋₃ = 0,0001 p ₂₋₄ = 0,0001 p ₃₋₄ = 0,0001
ИКР, у.е. F = 275,2 P < 0,0001	1,40 ± 0,32	5,25 ± 1,07	3,35 ± 0,41	1,44 ± 0,23	p ₁₋₂ = 0,0001 p ₁₋₃ = 0,0001 p ₁₋₄ = 0,9941 p ₂₋₃ = 0,0001 p ₂₋₄ = 0,0001 p ₃₋₄ = 0,0001

Примечания: ОХС – общий холестерин, ммоль / л; ТГ – триглицериды, ммоль / л; ХС-ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ммоль / л; ХС-ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ммоль / л; КА – коэффициент атерогенности, как отношение ЛПНП к ЛПВП (мг / дл); ИКР – индекс коронарного риска, как отношение ОХС к ЛПВП (мг / дл)

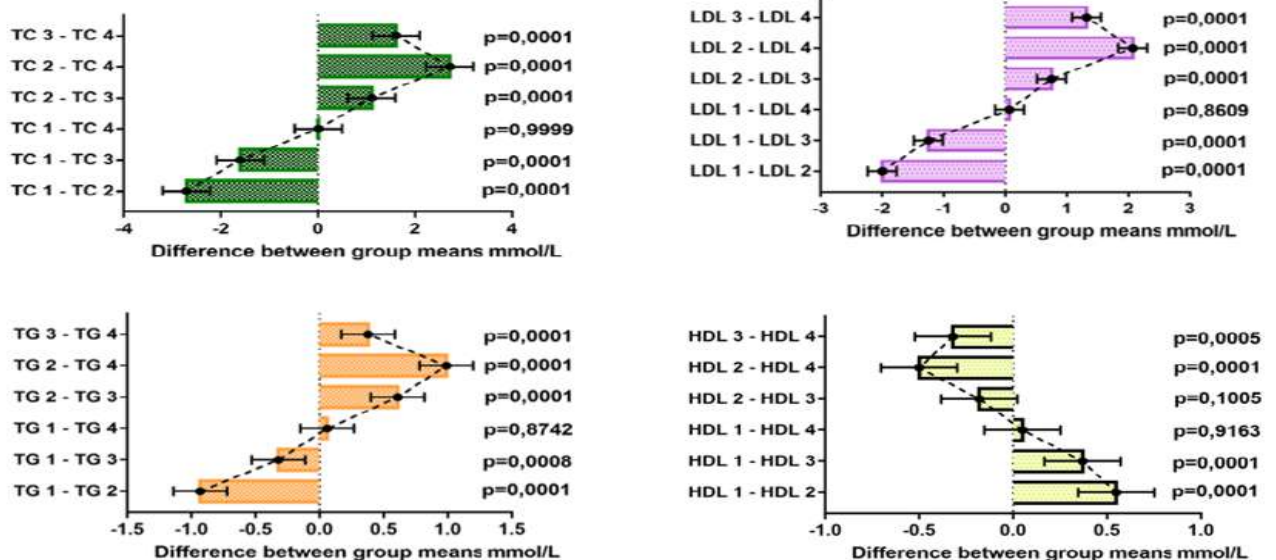


Рисунок 44 – Межгрупповые различия в концентрации параметров липидограммы: общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП и ЛПВП через 2 недели от начала АС-режима химиотерапии (разница средних, ± 95 % ДИ, one-way ANOVA, post-hoc тест Тьюки)

Наиболее выраженные по отношению к группе №1 (контроль) и №4 (TMZ) отклонения показателей липидного профиля крови выявлены на фоне изолированного применения АС-режима химиотерапии (post-hoc тест Тьюки, $p < 0,05$).

Показано, что 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. 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.

В группе №3 применение TMZ на фоне АС-режима химиотерапии сопровождалось отчетливой тенденцией к нормализации показателей липидного обмена. В ходе сравнительной характеристики групп №3 и №2 отмечено, что применение TMZ ассоциировано со снижением концентрации ОХС на 26,6 %, ТГ на 46,4 %, ЛПНП на 38,2 %, 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 (таблица 4; рисунок 45).

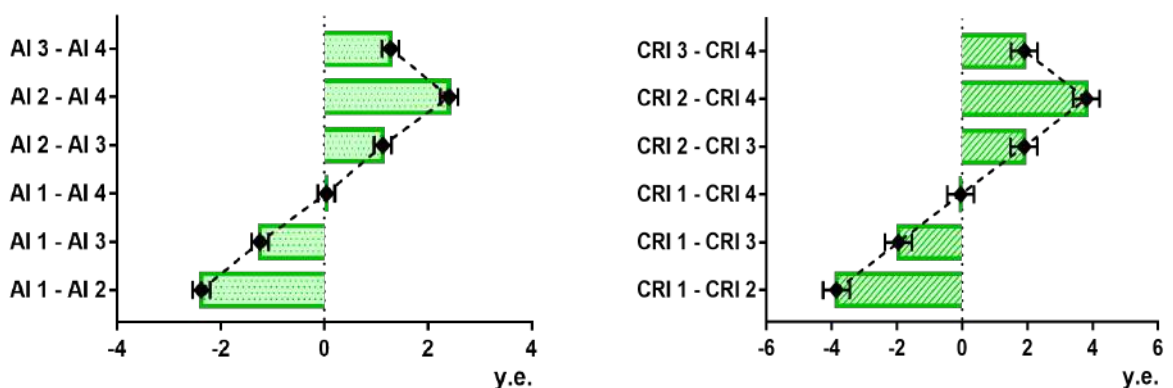


Рисунок 45 – Межгрупповые различия коэффициента атерогенеза и индекса коронарного риска через 2 недели от начала АС-режима химиотерапии (разница средних, ± 95 % ДИ, one-way ANOVA, post-hoc тест Тьюки)

Таким образом, воспроизведение разработанной модели АС-режима химиотерапии сопровождается развитием выраженной дислипидемии, с ростом коэффициента атерогенеза и индекса коронарного риска (one-way ANOVA, $p < 0,05$). Выявленные изменения подчеркивают роль дислипидемии в патогенезе вазо- и кардиотоксического эффектов АС-режима химиотерапии.

Применение триметазидина, напротив, ассоциировано с нормализацией липидограммы, а также снижением КА и ИКР экспериментальных животных (post-hoc тест Тьюки, $p < 0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о гомеостатическом гиполипидемическом влиянии TMZ, представляя его в качестве нового компонента плеiotропного вазопротективного и кардиопротективного механизма действия препарата на модели АС-режима химиотерапии в хроническом эксперименте у крыс.

3.4. Влияние триметазидина на развитие эндотелиальной дисфункции на фоне доксорубин-циклофосфамидного режима химиотерапии

Эндотелий находится в прямом контакте с протекающей по сосудам кровью и непосредственно принимает участие в регуляции кровотока (Хидирова Л.Д. и соавт., 2010). Эндотелиоциты продуцируют широкий спектр БАВ, влияющих на сосудистый тонус, свертывание крови и тромбообразование, воспаление, пролиферацию и ремоделирование сосудистой стенки, в связи с чем, эндотелиальную дисфункцию (ЭД) стоит рассматривать как центральное звено патогенеза ССЗ (Власов Т.Д. и соавт., 2020; Власов Т.Д. и соавт., 2019).

На фоне АС-режима химиотерапии в крови крыс выявлены статистически значимые межгрупповые различия со стороны таких показателей, отражающих развитие ЭД и системного воспаления, как ЭТ-1, NO, sICAM-1, sVCAM-1, СРБ и ГЦ (one-way ANOVA, $p < 0,0001$) (таблица 5; рисунок 46). При этом в ходе проведения попарных сравнений между группами №1 (контроль) и №4 (TMZ), по содержанию ЭТ-1, NO, sICAM-1, sVCAM-1, СРБ и ГЦ статистически значимых различий не выявлено (post-hoc тест Тьюки, $p > 0,05$). Полученные результаты

указывают на нормальное состояние функции эндотелия как в контроле, так и на фоне TMZ (таблица 5; рисунок 46).

Таблица 5 – Характеристика влияния триметазида на показатели эндотелиальной дисфункции и системного воспаления на фоне АС-режима химиотерапии

Показатель	Группа 1 контроль	Группа 2 DOX + CY	Группа 3 DOX + CY + TMZ	Группа 4 TMZ	Tukey's test
ЭТ-1, пг / мл F = 28,92 P < 0,001	2,69 ± 0,44	3,73 ± 0,51	3,36 ± 0,42	2,81 ± 0,15	p ₁₋₂ = 0,0001 p ₁₋₃ = 0,0001 p ₁₋₄ = 0,7837 p ₂₋₃ = 0,0249 p ₂₋₄ = 0,0001 p ₃₋₄ = 0,0003
NO, мкмоль / л F = 12,07 P < 0,001	23,31 ± 5,10	30,53 ± 6,70	24,19 ± 4,12	21,78 ± 3,22	p ₁₋₂ = 0,0001 p ₁₋₃ = 0,9431 p ₁₋₄ = 0,7633 p ₂₋₃ = 0,0007 p ₂₋₄ = 0,0001 p ₃₋₄ = 0,4203
sVCAM, нг / мл F = 78,37 P < 0,0001	0,79 ± 0,12	1,46 ± 0,17	1,09 ± 0,19	0,78 ± 0,16	p ₁₋₂ = 0,0001 p ₁₋₃ = 0,0001 p ₁₋₄ = 0,9973 p ₂₋₃ = 0,0001 p ₂₋₄ = 0,0001 p ₃₋₄ = 0,0001
sICAM, пг / мл F = 211,90 P < 0,0001	21,36 ± 5,39	72,36 ± 9,51	50,57 ± 8,34	20,67 ± 6,84	p ₁₋₂ = 0,0001 p ₁₋₃ = 0,0001 p ₁₋₄ = 0,9919 p ₂₋₃ = 0,0001 p ₂₋₄ = 0,0001 p ₃₋₄ = 0,0001
СРБ, нг / мл F = 286,20 P < 0,0001	374,51 ± 64,3	772,03 ± 79,8	265,59 ± 37,13	373,35 ± 44,9	p ₁₋₂ = 0,0001 p ₁₋₃ = 0,0001 p ₁₋₄ = 0,9999 p ₂₋₃ = 0,0001 p ₂₋₄ = 0,0001 p ₃₋₄ = 0,0001
ГЦ, нмоль / мл F = 25468 P < 0,0001	150,6 ± 5,19	478,62 ± 5,97	276,59 ± 3,22	147,69 ± 6,41	p ₁₋₂ = 0,0001 p ₁₋₃ = 0,0001 p ₁₋₄ = 0,1557 p ₂₋₃ = 0,0001 p ₂₋₄ = 0,0001 p ₃₋₄ = 0,0001

Примечания: ЭТ-1 – эндотелин-1, плазма крови, пг / мл; NO – оксид азота (II), сыворотка крови, мкмоль / л; sICAM-1 – soluble Intercellular Adhesion Molecule-1, плазма крови, пг / мл; sVCAM-1 – soluble Vascular Cell Adhesion Molecule-1, сыворотка крови, нг / мл; СРБ – С-реактивный белок, сыворотка крови, нг / мл; ГЦ – гомоцистеин, сыворотка крови, нмоль / мл

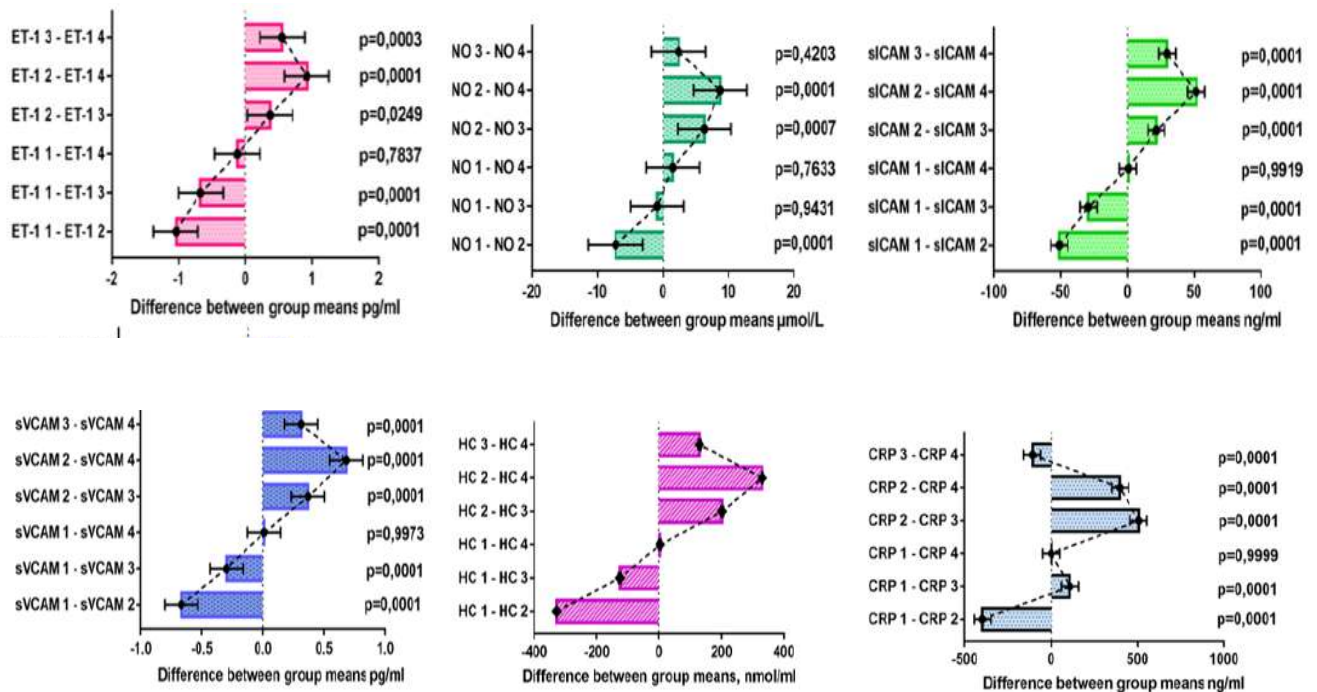


Рисунок 46 – Межгрупповые различия в концентрации маркеров эндотелиальной дисфункции и воспаления: эндотелина-1, оксида азота, С-реактивного белка, гомоцистеина, а также факторов адгезии sVCAM-1 и sICAM-1 через 2 недели от начала АС-режима химиотерапии (разница средних, \pm 95 % ДИ, one-way ANOVA, post-hoc тест Тьюки)

Наиболее выраженные, по отношению к группам №1 (контроль) и №4 (TMZ), отклонения показателей, отражающих развитие эндотелиальной дисфункции и системного воспаления, выявлены на фоне изолированного применения АС-режима химиотерапии (post-hoc тест Тьюки, $p < 0,05$).

В группе №2 концентрация ЭТ-1 выше на 32,4 и 28,13 %, NO выше на 26,82 и 33,45 %, sVCAM-1 выше на 59,6 и 60,71 %, sICAM-1 выше на 108,8 и 111,13 %, СРБ выше на 69,34 и 69,62 %, ГЦ выше на 104,3 и 105,7 %, чем в группах №1 и №4 соответственно (таблица 5; рисунок 46).

В группе №3 применение TMZ на фоне АС-режима химиотерапии сопровождалось отчетливой тенденцией к нормализации показателей, отражающих развитие ЭД и системного воспаления. При сравнительной характеристике групп №3 и №2 отмечено, что применение TMZ ассоциировано со снижением концентрации ЭТ-1 на 10,43 %, NO на 23,17 %, sVCAM-1 на 29,02 %,

sICAM-1 на 35,45 %, СРБ на 97,62 % и ГЦ на 53,5 % (post-hoc тест Тьюки, $p < 0,05$). Таким образом, воспроизведение разработанной модели АС-режима химиотерапии ассоциировано со статистически значимым ростом показателей, отражающих развитие ЭД и системного воспаления (one-way ANOVA, $p < 0,05$). Выявленные изменения свидетельствуют в пользу важной роли ЭД и системного воспаления в патогенезе вазотоксического, проатерогенного и кардиотоксического эффектов АС-режима химиотерапии.

Применение триметазидина, напротив, способствует нормализации показателей, отражающих развитие ЭД и системного воспаления у экспериментальных животных (post-hoc тест Тьюки, $p < 0,05$). Полученные результаты демонстрируют гомеостатический эндотелио-протективный эффект TMZ на модели АС-режима химиотерапии в хроническом эксперименте у крыс.

3.5. Влияние триметазидина на параметры альтерации миокарда на фоне доксорубин-циклофосфамидного режима химиотерапии

Миокард – является поперечнополосатой сердечной мышечной тканью, образующую среднюю оболочку сердца. Отдельные кардиомиоциты структурно и функционально связаны друг с другом посредством вставочных дисков, особенно хорошо выраженных между сократительными кардиомиоцитами (Волков В.П., 2015). Механическую связь обеспечивают находящиеся в области вставочных дисков десмосомы и интердигитации, а функциональное взаимодействие – щелевые контакты (*gap junctions*) или нексусы (Вымятина З.К. и соавт., 2016). Таким образом, миокард стоит рассматривать как хорошо скоординированный морфофункциональный синтиций. В состав миокарда входит глобулярный белок тропонин, имеющий три типа, а именно тропонин I, Т и С, из которых кардиоспецифичными являются тропонины I и Т (Крикунова О.В. и соавт., 2015).

В настоящем исследовании для верификации факта повреждения миокарда использовали тропонин I (Тн I), а также были оценены изменения маркеров системного повреждения, такие как КФК-МВ (Залевская Н.Г., 2011) и ЛДГ

(Зайфрид О.Л. и соавт., 2020). Полученные изменения представлены в таблице 6 и на рисунке 47.

Таблица 6 – Характеристика влияния триметазида на уровень маркеров альтерации миокарда на фоне АС-режима химиотерапии

Показатель	Группа 1 контроль	Группа 2 DOX + CY	Группа 3 DOX + CY + TMZ	Группа 4 TMZ	Tukey's test
КФК-МВ, пг / мл F = 21,72 P < 0,0001	11,67 ± 1,56	19,06 ± 4,51	13,82 ± 2,33	11,73 ± 4,03	p ₁₋₂ = 0,0001 p ₁₋₃ = 0,1827 p ₁₋₄ = 0,9999 p ₂₋₃ = 0,0249 p ₂₋₄ = 0,0001 p ₃₋₄ = 0,2036
Тн-I, нг / мл F = 349,80 P < 0,0001	0,25 ± 0,08	0,88 ± 0,06	0,33 ± 0,06	0,23 ± 0,09	p ₁₋₂ = 0,0001 p ₁₋₃ = 0,0052 p ₁₋₄ = 0,8260 p ₂₋₃ = 0,0001 p ₂₋₄ = 0,0001 p ₃₋₄ = 0,0003
ЛДГ, мЕд / мл F = 52,73 P < 0,0001	2,25 ± 0,27	4,98 ± 1,15	3,35 ± 0,97	2,29 ± 0,39	p ₁₋₂ = 0,0001 p ₁₋₃ = 0,0002 p ₁₋₄ = 0,9985 p ₂₋₃ = 0,0001 p ₂₋₄ = 0,0001 p ₃₋₄ = 0,0003

Примечания: КФК-МВ – креатинфосфокиназа-МВ, в пг / мл; Тн-I – тропонин I, в нг / мл; ЛДГ – лактатдегидрогеназа общая, активность в мЕд / мл

Спустя 2 недели от начала АС-режима химиотерапии, в крови крыс зарегистрированы статистически значимые межгрупповые различия со стороны креатинфосфокиназы-МВ, тропонина I, общей лактатдегидрогеназы (one-way ANOVA, p < 0,0001). При этом в ходе проведения парных сравнений между группами №1 (контроль) и №4 (TMZ), по концентрации КФК-МВ, Тн-I, а также активности ЛДГ статистически значимых различий не выявлено (post-hoc тест Тьюки, p > 0,05). Полученные результаты указывают на нормальное состояние миокарда, как в контроле, так и на фоне TMZ.

Наиболее выраженный по отношению к группам №1 (контроль) и №4 (TMZ) рост маркеров альтерации миокарда выявлен на фоне изолированного применения АС-режима химиотерапии (post-hoc тест Тьюки, p < 0,05). Так в

группе №2 концентрация КФК-МВ выше на 48,1 и 47,6 %, Тн-I выше на 111,5 и 117,1 %, активность ЛДГ выше на 75,5 и 74 %, чем в группах №1 и №4, соответственно. В группе №3 применение TMZ на фоне АС-режима химиотерапии сопровождалось отчетливой тенденцией к снижению уровня маркеров альтерации миокарда.

В ходе сравнительной характеристики групп №3 и №2 отмечено, что применение TMZ ассоциировано со снижением уровня КФК-МВ на 31,9 %, Тн-I на 90,9 %, а также ЛДГ на 39,1 % (post-hoc тест Тьюки, $p < 0,05$). Таким образом, воспроизведение разработанной модели АС-режима химиотерапии ассоциировано со статистически значимым ростом уровня маркеров альтерации миокарда (one-way ANOVA, $p < 0,05$). Выявленные изменения свидетельствуют о высокой активности процессов деструкции кардиомиоцитов на фоне АС-режима химиотерапии.

Применение триметазида, напротив, способствует снижению уровня маркеров альтерации миокарда экспериментальных животных (post-hoc тест Тьюки, $p < 0,05$). Полученные результаты наглядно демонстрируют высокую кардиопротективную активность TMZ на модели АС-режима химиотерапии в хроническом эксперименте у крыс.

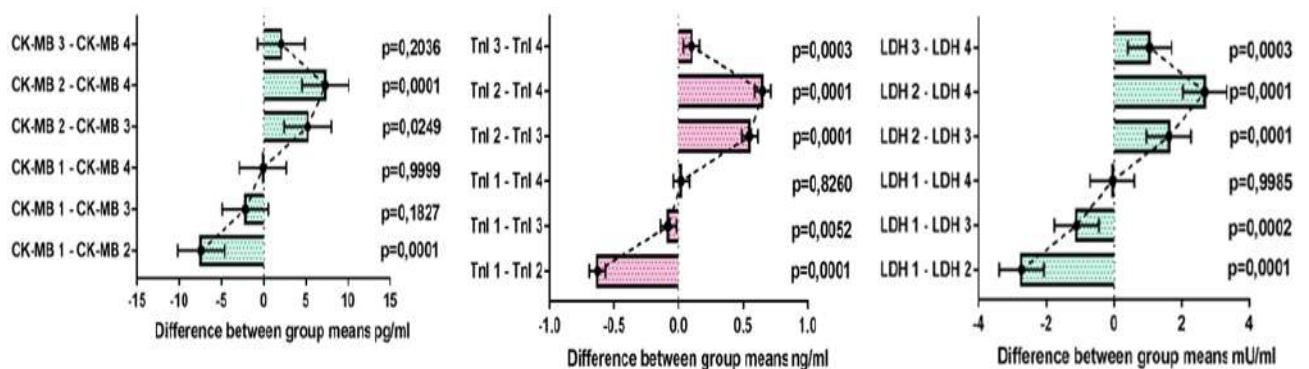


Рисунок 47 – Межгрупповые различия в концентрации креатинфосфокиназы-МВ, тропонина и активности лактатдегидрогеназы через 2 недели от начала АС-режима химиотерапии (разница средних, ± 95 % ДИ, one-way ANOVA, post-hoc тест Тьюки)

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В рамках настоящей диссертационной работы изучен патоморфогенез повреждения ССС на хронической модели кардиотоксичности, с использованием доксорубицина и циклофосфамида, с одновременной оценкой патогенетической целесообразности применения триметазидина в качестве модификатора миокардиопатологии и проатеросклеротических изменений ассоциированных с приемом химиотерапии в режиме АС.

Атеросклероз – хроническое, волнообразно прогрессирующее, иммуновоспалительное, дисметаболическое заболевание (Fan J. et al., 2022), характеризующееся поражением стенки артерий эластического и мышечно-эластического типа в виде прогрессирующего очагового отложения в субинтимае холестериновых депозитов и гиперактивацией фиброцитов с последующим образованием атеромы, стенозирующей просвет сосуда и вызывающий ишемию васкуляризирующего органа (Авагимян А.А. и соавт., 2019а; Авагимян А.А. и соавт., 2019б; Аронов Д.М. и соавт., 2021).

На сегодняшний день, полиэтиологичность атеросклероза не представляет никаких сомнений. Различают множество теорий, объясняющих развитие морфофункциональных изменений в стенке сосудов и, как следствие, в миокарде. Наиболее общепризнанными являются: инфильтрационная, метаболическая теории (Аронов Д.М. и соавт., 2011), теория ответа сосудов на повреждение, а также воспалительная (Рагино Ю.И. и соавт., 2019) и гипергомоцистеиновая теории (Avagimyan A. et al., 2021).

Анализируя данные морфологических исследований, стоит отметить признаки как ишемического, так и токсического повреждения, развившегося в исходе введения АС-режима химиотерапии. Выявлены следующие признаки повреждения миокарда: участки деструкции кардиомиоцитов по типу глыбчатого распада, очаги просветления кардиомиоцитов по типу миолиза, вакуолизация саркоплазмы кардиомиоцитов, участки просветления ядер кардиомиоцитов по типу «halo», диффузные очаги миокардионекроза, феномен гиперрелаксации

саркомеров, интерстициальный отек кардиомиоцитов, а также выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация и диффузный периваскулярный кардиосклероз. Отдельного внимания заслуживает морфологическая валидация ишемии при помощи ГОФП-метода.

На фоне АС-режима химиотерапии отмечается, дестабилизация всех исследуемых гистоморфометрических параметров. Повышение показателей ядерного индекса и площади поперечного сечения ядра, по-видимому, развилось как следствие дистрофических процессов в кардиомиоцитах. Изменения площади поперечного сечения кардиомиоцитов свидетельствует в пользу дистрофических и воспалительных изменений миокарда, связанных с прямым мембранотоксическим действием как доксорубина, так и циклофосамида. Более того, можно предположить, что изменения ядерного аппарата клетки могут быть связаны с феноменом распутывания и дезагрегации хроматина, связанного с интеркалирующим действием доксорубина и дестабилизацией топоизомеразной передачи сигналов. Особого внимания заслуживают изменения значений капиллярного индекса, которые наряду с морфологической картиной фиброза сосудов дают право предположить, что изменения миокарда, развившиеся на фоне применения доксорубин-циклофосамидного режима химиотерапии, вторичны по отношению к поражению интрамиокардиального сосудистого русла.

Ишемия – это патологический процесс, в основе которого лежит нарушение кровенаполнения тканей в виде обеднения артериальной перфузии органа, приводящего к широко варьируемым морфофункциональным изменениям. При ишемии возникает метаболический и энергетический дисбаланс, так как привычные ранее или увеличенные в ответ на повреждение метаболические потребности клеток не покрываются возможностями кровоснабжения (Чумакова С.П. и соавт., 2019; Шипулин В.М. и соавт., 2020).

Ишемия приводит к распаду в клетках креатинфосфата и АТФ, нарушению окислительного фосфорилирования и активации анаэробного гликолиза, накоплению молочной кислоты и недоокисленных остатков жирных кислот, что в

свою очередь усиливает перекисное окисление липидов и приводит к прямому повреждению митохондрий, и как результат – разобщению окислительного фосфорилирования и тканевого дыхания (Мясоедова Е.И., 2016). Усугубляющийся энергодефицит способствует деструкции эндоплазматической сети, накоплению в цитоплазме ионов кальция (кальциевый стресс), активизирующих клеточные фосфолипазы, эндонуклеазы и протеазы, обуславливающие развитие некроза клеток (Гизингер О.А. и соавт., 2021; Кошельская О.А. и соавт., 2021).

В настоящем исследовании получены доказательства вовлечения в патологический процесс сосудов различного калибра, что проявляется в виде набухания, десквамации эндотелия, гофрированности эластических волокон аорты, периваскулярного отека с развитием локального липоматоза, мононуклеарной реакции интрамуральных сосудов, признаков стаза, сладжа, лейкостаза и микротромбоза сосудов. Определяется также картина деструктивного, а местами и пролиферативно-деструктивного васкулита.

Отдельного внимания заслуживает выявление выраженного фиброза сосудов, при котором просвет сосуда как бы вовлечен в профибротические «кандалы», это дает право предположить, что помимо непосредственного воздействия на кардиомиоциты, химиотерапией-ассоциированные изменения миокарда, возникают также вторично, на фоне дезорганизации структуры коронарных сосудов.

Таким образом, подводя итог вышеизложенным соматометрическим, патоморфологическим и гистоморфометрическим изменениям стоит сделать вывод, что АС-режим химиотерапии вызывает токсико-ишемическую кардиомиопатию, а также индуцирует выраженные сосудистые изменения причем как со стороны аорты, так и со стороны коронарных сосудов.

Как известно отложение холестерина в субэндотелиальном слое артерий возможно только при его вовлечении в патологический процесс. Поэтому обсуждение полученных данных начинается с маркеров оксидативного стресса (Чаулин, А.М. и соавт., 2020; Шахмарданова С.А. и соавт., 2016).

Компоненты АС-режима химиотерапии, помимо подъема концентрации МДА – маркера, отождествляющегося с процессами липопероксидации, стали причиной подавления выработки ключевых ферментативных антиоксидантов (Дзугкоев С.Г. и соавт., 2021).

Доксорубицин представляет собой катионной молекулой с гидрофильными и гидрофобными участками, позволяющие ему свободно проникать сквозь мембраны цитоплазматических органелл. Установлено, что доксорубицин накапливается в митохондриях в концентрациях, в 100 раз превышающих концентрацию в плазме, следовательно, митохондрии являются основной мишенью токсичности доксорубицина (Wu B., et al., 2022). Именно благодаря катионной природе, доксорубицин может легко проникать внутрь митохондриальной мембраны образовывать необратимый комплекс с белком кардиолипином, нарушая его функционирование и стимулируя продукцию супероксид радикала, и такие метаболиты СПОЛ, как 4-гидроксиноненаль и 4-гидроксигексеналь, которые обладают деструктивным воздействием на митохондрии (Osataphan N., et al. 2020).

Более того, сами митохондрии являются потенциальными источниками АФК, а именно ксантиноксидазы и NADPH-оксидазы (Powers S.K. et al., 2008). АФК способны трансформировать активность ряда интрацеллюлярных белков кардиомиоцитов, в частности белков, включенных в процесс сопряжения процессов возбуждения-сокращения, а также белков, связанных с кардиомиоцитарным онтогенезом (актин, десмин, титин, винкулин, дистрофин и спектрин) (Обрезан А.Г. и соавт., 2020).

В результате воздействия прооксидантов на фосфолипидный компонент плазматической мембраны образуются промежуточные метаболиты (фосфатидилсерин, фосфатидилхолин, фосфатидилинозитол), которые, одновременно прикрепляясь как к гидрофильной, так и к гидрофобной части мембраны, образуют амфифильные соединения (Masschelin P. et al., 2020), играющие интегральную роль в развитии дисэлектролитгистии. Внутрикardiомиоцитарное увеличение концентрация ионов Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} , H^+ и H_2O , способствует следующим изменениям: гипергидратация, кальциевый стресс,

нарушение возбудимости мембраны, внутриклеточный ацидоз, гиперактивация лизосомальных ферментов, развитие ферментопатий и т.д.

Генерация АФК в кардиомиоцитах ассоциируется с аккумуляцией липидов в их органеллах. Избыток жирных кислот стимулирует β -окисление и продукцию АФК через дыхательную цепь митохондрий. Благодаря катионной природе, доксорубин может легко проникать внутрь митохондриальной мембраны и образовывать необратимый комплекс с белком кардиолипином, нарушая его функционирование и стимулируя продукцию супероксид радикала. Также, генерируются такие продукты СПОЛ, как 4-гидроксиноненаль и 4-гидроксигексеналь, которые обладают деструктивным воздействием на митохондрии (Драпкина О.М. и соавт., 2016; Каширских Д.А. и соавт., 2020). Таким образом, окислительный стресс, безусловно, стоит воспринимать в качестве движущей силы как в формировании прямого миокардиотоксического воздействия, и проатерогенного воздействия.

Механизмы паренхиматозной жировой дистрофии миокарда также ассоциированы с активацией НАДФН-оксидазы, с образованием цитозольного супероксид-анион радикала как за счет активации сигнальных путей протеинкиназы С в эндотелиоцитах, так и за счет прямой активации фермента липидными метаболитами, включая фосфатидную кислоту и диацилглицерол (Paradies G. et al., 2019; Tuzzolo A. et al., 2020).

Следовательно, химиотерапия в режиме АС не только вызывает СПОЛ-индуцированное повреждение миокарда, но и подавляет функционирование важнейших антиоксидантных систем миокарда, в частности СОД, ГП и ГР. Примечателен тот факт, что применение триметазида не только сопровождается нормализацией концентрации МДА, но и ростом активности СОД, ГР и ГП, что является критически важным для поддержания сердечно-сосудистого гомеостаза.

На ранних стадиях атерогенеза под влиянием АФК образуются окисленные ЛПНП (oxLDLs), которые не способны элиминироваться из субэндотелиального пространства артерий и, следовательно, накапливаются в субэндотелии

(Левченкова О.С. и соавт., 2014). Окисленные ЛПНП, вызывая ЭД, стимулируют синтез молекул адгезии, которые способствуют миграции моноцитов и Т-клеток в очаг накопления окисленных ЛПНП (Пигаревский П.В. и соавт., 2019). Моноциты в очаге инфильтрации трансформируются в макрофаги, которые поглощают окисленные ЛПНП, превращаясь в «ксантомные» клетки, и вместе с Т-клетками высвобождают провоспалительные цитокины (Тодоров С.С., 2019). Со временем, под воздействием прогрессирующей продукции АФК, происходит дестабилизации и разрыв ксантомных клеток, что способствует нестабильности атеросклеротической бляшки (Пыхтеев В.С. и соавт., 2017).

Примечательно, что гипоксия – это типовой патологический процесс, возникающий в результате недостаточного снабжения тканей кислородом и/или нарушения его использования, что в целом приводит к нарушению энергетического снабжения жизненно важных процессов, направленных на поддержание постоянства морфогомеостаза (Литвицкий П.Ф., 2016). В зависимости от длительности гипоксии и степени ее выраженности (острая или хроническая), последствия могут быть как обратимыми, так и необратимыми, вплоть до гибели клетки (Warbrick I. et al., 2019).

Анализируя приведенные данные, стоит отметить, что понижение уровня МДА и повышение активности СОД, ГП и ГР, на фоне применения триметазида, являются весьма многообещающим примером его плеiotропного кардиопротективного воздействия. Так, экспериментальные исследования, проведенные на мышях *ApoE* (-/-), продемонстрировали, что сверхэкспрессия СОД задерживает развитие атеросклеротического поражения, тогда как его дефицит индуцирует атерогенез (Gómez-Marcos M.A. et al., 2016). СОД уменьшает окисление ЛПНП, и гипертрофию гладких миоцитов сосудистой стенки, т.е. лимитирует интенсификацию атерогенеза (Linton M.F. et al., 2000). Снижение уровня активности ГР и ГП в экспериментах *in vivo* приводило к повышению уровня артериального давления (Robaczewska J. et al., 2016).

Анализируя проатерогенный потенциал АС-режима химиотерапии, стоит остановиться на его гиперлипидемическом потенциале. Повышение концентрации

холестерина является основной частью метаболической теории развития атерогенеза (Ежов М.В. и соавт., 2019; Маркин А.М. и соавт., 2019; Озерова И.Н. и соавт., 2018) и наряду с нарушением баланса его переносчиков является общепринятым фактором риска развития атеросклероза (Канева А.М. и соавт., 2018; Малышев П.П. и соавт., 2019; Перова Н.В. и соавт., 2006).

Примечательно, что в проведенной работе впервые освещается проатерогенный потенциал АС-режима химиотерапии. На используемой модели кардиотоксичности отмечается повышение концентрации общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП и снижение уровня ЛПВП, что на фоне высокого ИКР и КА указывает на развитие атерогенной гипердислипидемии. Триметазидин обеспечил коррекцию проатерогенных сдвигов липидограммы, что, очевидно, обусловлено благоприятным влиянием на метаболизм липидов и является ранее неизученным плейотропным эффектом последнего.

Дополнительным механизмом развития проатерогенных и кардиотоксических изменений является ЭД (Шилов А.В. и соавт., 2017). На сегодняшний день проблема токсического воздействия химиотерапевтических препаратов на функционально-биохимическую константу эндотелия стала предметом активного изучения, выдвигая тем самым данную концепцию в ряд приоритетных. Согласно современным представлениям, эндотелий рассматривается в качестве морфофункциональной единицы, играющей ключевую роль в регуляции гомеостаза, сосудистого тонуса, а также в поддержании структуры сосудистой стенки (Сафроненко А.В. и соавт., 2012).

Эндотелиальные клетки в силу своих фенотипических особенностей подразделяются на пять специализированных типов: соматические, фенестрированные, синусоидные, решетчатые и высокие посткапиллярных венул. Формирование фенотипа эндотелиоцитов происходит под воздействием генетических и гемодинамических факторов, а также их микроокружения (Соловьева Н.А., 2018).

В физиологических условиях NO-синтаза (NOX) поддерживает оптимальный окислительно-восстановительный баланс клеток, необходимый для

физиологического онтогенеза (Дерягина В.П. и соавт., 2021). Однако гиперэкспрессия NOX при интенсификации СПОЛ, вызывает нитрозативный стресс, активацию транскрипции провоспалительных генов и ослабление антиоксидантных систем.

Интактный эндотелий обеспечивает тромборезистентность люминальной поверхности сосуда посредством сбалансированной продукции веществ с прокоагулянтной, антикоагулянтной и фибринолитической активностью, при участии которых регулируется агрегационное состояние пристеночного слоя плазмы крови, в связи с чем эндотелий рассматривается как ключевой компонент системы гемостаза (Singel K.L. et al., 2016).

Вместе с тем эндотелий обладает уникальной способностью трансформировать свой антитромботический потенциал в протромбогенный (Васина Л.В. и соавт., 2017б). Такая трансформация сосудистой стенки происходит при нарушении кровотока, гипоксии, повреждении стенок сосудов экзогенными и эндогенными факторами.

Инициация атерогенеза ассоциирована с альтерацией эндотелия сосудов. Под влиянием различных кардио- и вазо-токсических метаболитов доксорубицина (доксорубицинол) и циклофосфамида (акролеин и гидроксциклофосфамид), развивается эндотелиальная дисфункция. Следствием эндотелиальной дисфункции является смена профиля синтезируемых эндотелием БАВ с простаглицлина и оксида азота на молекулы адгезии, провоспалительные цитокины, прокоагулянты и вазоконстрикторы (Васина Л.В. и соавт., 2017а). В норме вазоконстрикторный потенциал эндотелия слегка превалирует над вазодилатирующим, в то время как фенотипические изменения эндотелиоцитов, формирует интегральное звено в патогенезе дестабилизации структурно-функциональной целостности сердца и сосудов (Gouloupoulou S. et al., 2014).

В целях доказательства участия доксорубицина и циклофосфамида в развитии ЭД, нами исследованы общепризнанные параметры функционального состояния эндотелия, широко применяемые в клинике и доступные во многих диагностических лабораториях медицинских учреждений.

Со стороны эндотелиоцитов продуцируется большой эндотелин (проэндотелин), который под влиянием эндотелинпревращающего фермента трансформируется в три изомера эндотелинов, наиболее активным из которых является ЭТ-1 (Jayasuriya R. et al., 2022). При взаимодействии ЭТ-1 с мембранными рецепторами, расположенными на гладких миоцитах сосудов, активируется фосфолипаза С, что обуславливает высвобождение внутриклеточных инозитолфосфатов и диацилглицерола (Kostov K., 2021). Инозитол-3-фосфат связывается с рецептором на саркоплазматическом ретикулуме, повышая высвобождение ионов Ca^{2+} в цитоплазму, вызывая тем самым сокращение гладкомышечных клеток и вазоконстрикцию (Atas E. et al., 2015). Более того, ЭТ-1 активирует митогенез, пролиферацию клеток и фиброз интимы с повышением жесткости сосудистой стенки (Miyagawa K. et al., 2010). Эффекты ЭТ-1 также отождествляются с перестройкой профиля секреции оксида азота (Grakova E. et al., 2021).

Повышение концентрации ЭТ-1 в группе № 2, является весьма настораживающим признаком ЭД, так как данный факт может инициировать обострение течения ИБС и СН, а также послужить причиной впервые возникшего приступа стенокардии. Снижение плазменной концентрации ЭТ-1 на фоне применения триметазидина в группе № 3 свидетельствует о его эндотелиопротективном потенциале.

О развитии ЭД также свидетельствует повышение концентрации NO в группе №2. Данный факт можно объяснить воздействием ЭТ-1 на эндотелиоциты в ответ на напряжение сдвига и повышения экспрессии тромбоксана A2. В ходе индукции неспецифического «low-grade» воспаления, значимый вклад в рост концентрации NO вносит iNOS-синтаза, что потенцирует развитие нитрозативного стресса (Davenport A.P. et al., 2016). Стоит также отметить наличие с-GMP зависимого механизма дестабилизации СС гомеостаза и развития СН, причем как с сохранной, так и с пониженной ФВ ЛЖ (Greene S.J. et al., 2013). С позиции коррекции указанных нарушений, триметазидином опосредованная нормализация концентрации NO выглядит весьма многообещающе. Генерация

АФК и выраженная гиперпродукция NO дестабилизируют регуляцию тонуса сосудов и потенцируют рост ОПСС и АД, как итог перестройки секреторного профиля эндотелиоцитов.

Наиболее ранним этапом атеросклеротического воспаления считается адгезия моноцитов к активированным клеткам эндотелия вследствие чрезмерной экспрессии на их поверхности молекул адгезии.

Примечательно, что периваскулярная жировая ткань, должна рассматриваться как триггер в развитии дисфункции эндотелия (Бородкина Д.А. и соавт., 2020; Ким О.Т. и соавт., 2021). Известно, что профиль секрета периваскулярной жировой ткани является провоспалительным, поэтому цитокины, продуцируемые адипоцитами, повышают экспрессию эндотелием таких маркеров ЭД и атеросклероза, как VCAM-1 и ICAM-1.

В проведенном исследовании изучены изменения в концентрации растворимых форм молекулы межклеточной адгезии 1-го типа (sICAM-1) (Wiesolek H.L. et al., 2020) и молекулы адгезии эндотелия сосудов 1-го типа (sVCAM-1) (Zhao J. et al., 2020). Обе молекулы относятся к суперсемейству иммуноглобулинов. В физиологических условиях данные факторы практически не экспрессируются. Концентрация растворимых форм последних увеличивается при действии различных эндотелио-токсических факторов, включая провоспалительные цитокины, что указывает на развитие ЭД.

Доказано, что VCAM-1 по сравнению с ICAM-1, является более чувствительным маркером инициации атерогенеза и повышается еще в период доклинических процессов атерогенного поражения (Lino D.O. et al., 2019). Однако повышение экспрессии ICAM-1, так же, как и VCAM-1, свидетельствует о наличии ЭД.

Исследования с использованием ICAM-1-дефицитных (*Icam1* ^{-/-}) мышей, скрещенных с апоЕ-нокаутными (*ApoE* ^{-/-}) особями, продемонстрировали критическую роль ICAM-1 в развитии атеросклеротических поражений (Asgary S. et al., 2021). Учитывая, что триметазидин понижает концентрацию данных биомаркеров в крови, можно предположить ингибирование проатерогенных

реакций на фоне его применения. Данный эффект может быть ассоциирован также и с нормализацией окислительно-восстановительного баланса эндотелиоцитов.

Особого внимания заслуживают отклонения в сывороточной концентрации гомоцистеина. Гомоцистеин представляет собой сульфгидрилсодержащую аминокислоту, которая является интерметаболитом обмена метионина и цистеина (Avagimyan A., 2021). Доказано, что повышение концентрации гомоцистеина способствует интенсификации окислительного стресса, дискоординации секреторной функции эндотелия и параметров гемостаза. Гипергомоцистеинемия является независимым фактором риска развития атеросклероза (Kawada T. et al., 2021). Известно, что избыточное образование гомоцистеина увеличивает пролиферативную активность гладкомышечных клеток сосудов (VSMC), нарушает баланс секрета эндотелиоцитов, стимулирует выработку оксидантов и коллагена, вызывает дегенеративные изменения внутренней и внешней эластической мембраны сосудистой стенки (Jiang C. et al., 2009).

Кроме того, гомоцистеин может инициировать воспалительный ответ в VSMC, стимулируя продукцию С-реактивного белка, опосредованную сигнальным путем NMDAr-ROS-ERK1/2/p38-NF-kb (Pang X. et al., 2014). Более того, вызванное гомоцистеином воспаление сосудистой стенки сопровождается увеличением экспрессии субъединицы NR1 в VSMC (Dong Y.N. et al., 2021).

Многочисленные исследования продемонстрировали, что гомоцистеин индуцирует ЭД через ингибирование биодоступности NO путем фосфорилирования PKC, гиперэкспрессии ЭТ-1, образование S-нитрозогомоцистеина, гиперэкспрессии эйкозаноидов (TXA₂, PGH₂ и PGF_{2α}) и ослабления продукции фактора гиперполяризации эндотелия (EDHF) (Cheng Z. et al., 2009). Также есть доказательства того, что гомоцистеин обеспечивает активацию рецептора ангиотензина-II 1 типа с последующим развитием вазоконстрикции (Zacharieva S. et al., 2008). Следовательно, гипергомоцистеинемия является индуктором неблагоприятного прогноза с клинически значимым атерогенным потенциалом.

Установлена взаимосвязь гипергомоцистеинемии с тяжестью и характером течения ХСН у пациентов с генетическим полиморфизмом *C677T* гена МТГФР (Тепляков А.Т. и соавт., 2016). Известно, что у данной популяции пациентов гипергомоцистеинемия ассоциируется со злокачественным течением ХСН. В данном контексте полученная модификация показателя гомоцистеина в группе № 3 может указывать на рациональность профилактического приема триметазида среди пациентов, получающих АС-режим химиотерапии.

Оценка токсического воздействия доксорубина и циклофосфида на эндотелий также была произведена посредством определения С-реактивного белка, широко применяемого при скрининговых мероприятиях и констатирующего наличие воспалительного компонента в патогенезе заболевания (Schiattarella G.G. et al., 2021). Индуктором продукции данного представителя пентраксинов является иммуноопосредованная секреция ИЛ-6. Следовательно, при повышении концентрации СРБ отмечается также повышение ИЛ-6, участвующего в развитии миокардиального ремоделирования с высоким риском конверсии в СН (Li Z. et al., 2021). Примечательно, что повышение СРБ указывает на наличие системного воспалительного процесса, что особенно актуально, так как роль хронического воспаления в патогенезе как ССЗ, так и онкологических заболеваний, активно изучается (Hajjar R.J. et al., 2021).

Согласно современным представлениям, хроническое «low-grade» воспаление является фактором риска инициации миокардиальной дисфункции, вплоть до прогрессирования последней в сердечную недостаточность (Poljsak B., 2011). Более того, воспаление является постоянным спутником атеросклероза, тем самым принимая участие в ЭД, трансформации макрофагов в «ксантомные» клетки, дестабилизации атеросклеротической бляшки. В данном случае повышение концентрации СРБ в группе №2 было ожидаемым событием, при этом снижение уровня показателя в группе № 3 представляет большой интерес.

Хроническое неспецифическое системное «low-grade» воспаление наряду с повышенным содержанием СЖК в крови индуцирует ЭД посредством генерации АФК, подавления инсулинового сигналинга в эндотелиоцитах и активации

моноцитов (Ley K., 2021). Вышеотмеченные патологические процессы наряду с повышенной продукцией ЛПНП способствуют отложению холестерина в сосудистой стенке, активации макрофагов и прогрессированию атеросклероза.

Проанализировав вышеотмеченные морфологические и биохимические исследования, изменения показателей повреждения и некроза кардиомиоцитов были ожидаемыми (Albengre Ed. et al., 1998). Рост активности ЛДГ и КФК-МВ указывает на интенсификацию системных некротических процессов, в то время как рост концентрации Тн I указывает именно на гибель кардиомиоцитов (Авагимян А.А. и соавт., 2021), что также подтверждается морфологической картиной некроза миокарда.

Примечательно, что используемая доза триметазида была адекватной, не вызывала антиоксидантного стресса (Poljsak B. et al., 2012) и была ассоциирована со снижением уровня маркеров альтерации миокарда.

Изменения в исследуемых маркерах континуума повреждения сердечно-сосудистой системы указывают на развитие токсико-ишемической кардиомиопатии, атерогенной гипердислипидемии, эндотелиальной дисфункции и хронического мета-воспаления (рисунок 48). В то же время, триметазидин обеспечил выраженное протективное воздействие на морфофункциональные параметры сердечно-сосудистой системы, продемонстрировав эффективность использования триметазида, на *in vivo* модели хронической кардиотоксичности.

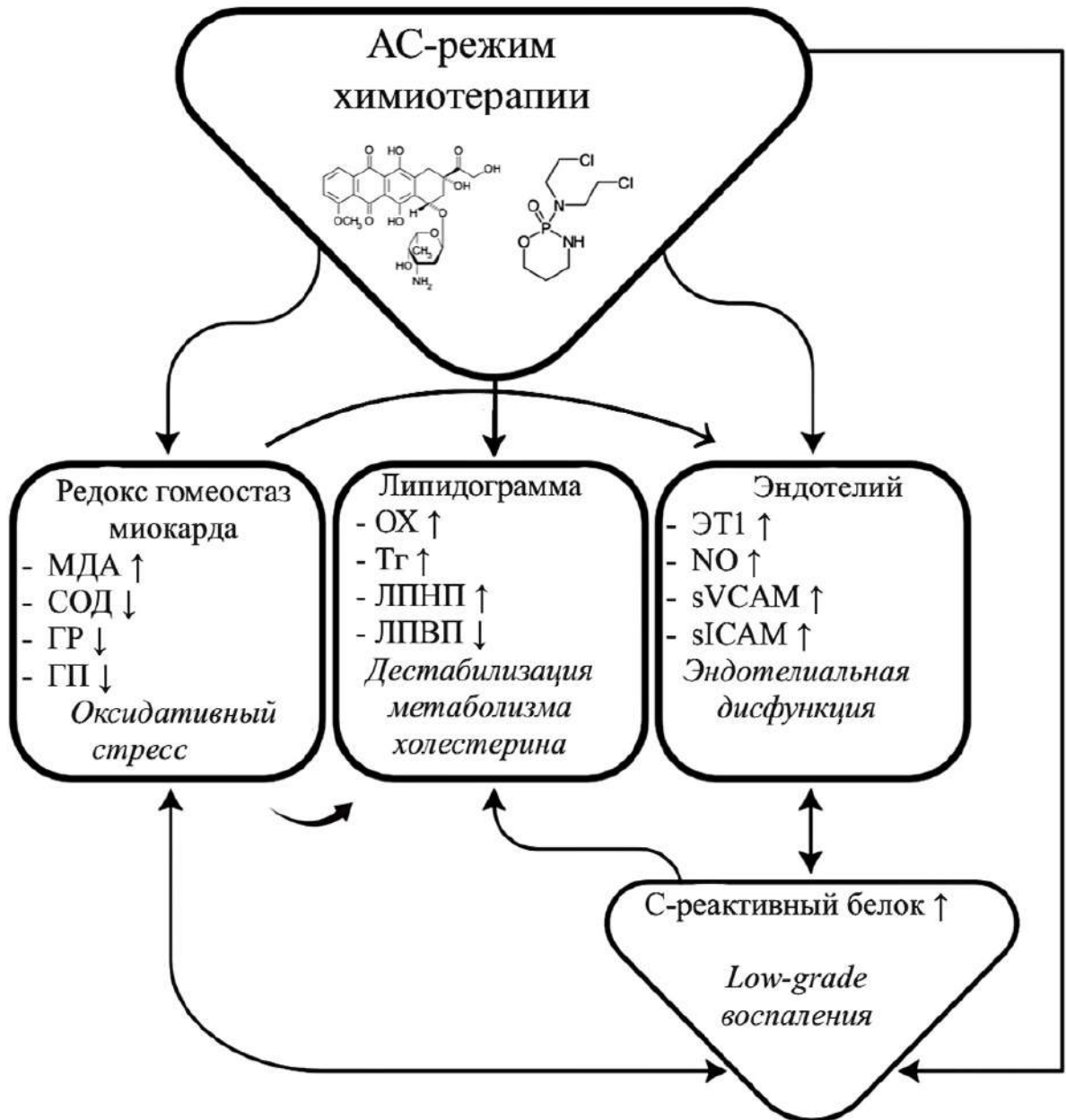


Рисунок 48 – Схематическое изображение механизмов повреждения сердечно-сосудистой системы при введении АС-режима химиотерапии

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доксорубицин-циклофосфамидный режим химиотерапии является золотым стандартом терапии рака молочной железы, проявляющим наравне с цитостатическим потенциалом выраженное кардиотоксическое воздействие. Повреждение миокарда на *in vivo* модели хронической кардиотоксичности воспроизведенной посредством АС-режима химиотерапии по данным морфологических и биохимических исследований проявляется картиной токсико-ишемической кардиомиопатии.

Кардиотоксичность химиотерапии в режиме АС связана с интрамиокардиальной интенсификацией процессов перекисного окисления липидов и, следовательно, чрезмерной аккумуляцией продуктов окислительного повреждения биомолекул, дестабилизирующих структурную целостность кардиомиоцитов. Более того, химиотерапия в режиме АС подавляет выраженность антиоксидантного ответа, усугубляя тем самым патогенез СПОЛ-ассоциированной патологии сердечно-сосудистой системы.

Стоит учитывать, что нарушения, определяемые в самом миокарде, возникают, вторично по отношению к вазотоксическому потенциалу АС-режима химиотерапии. Примечателен факт развития дискоординации морфофизиологической и биохимической целостности эндотелия. Последнее проявляется повышением концентрации изучаемых маркеров эндотелиальной дисфункции, а также морфологически визуализируется набуханием эндотелия, гофрированностью эластической мембраны стенки аорты, и фиброзированием стенок сосудов миокарда, приводящих к дистрофии и некрозу кардиомиоцитов.

Отдельного внимания заслуживает проведение параллели между химиотерапией и образованием атерогенной гипердислипидемии, с высокими показателями атерогенного индекса и индекса коронарного риска, что наряду с окислительным стрессом, эндотелиальной дисфункцией и ишемией миокарда характеризуют проатерогенный потенциал АС-режима химиотерапии.

Успех кардио- и вазопротекции триметазидином, делает его использование

патогенетически оправданным. Примечательно выявление вазопротекторного и гиполипидемического эффектов триметазида на модели поражения сердца, индуцированного АС-режимом химиотерапии.

В заключение стоит подчеркнуть, что применение химиотерапии в режиме АС сопровождается выраженным кардиотоксическим, вазотоксическим и проатерогенным воздействием. Триметазид зарекомендовал себя в качестве терапевтического агента, обеспечивающего коррекцию изменений на всех изучаемых этапах континуума миокардиального и сосудистого ремоделирования, с патогенетически значимой тенденцией к нормализации метаболизма холестерина.

ВЫВОДЫ

1) Разработанная *in vivo* модель хронической кардиотоксичности химиотерапии в режиме АС у крыс является релевантной в отношении кардио- и вазотоксического потенциала, о чем статистически значимо (post-hoc тест Тьюки, $p < 0,05$) свидетельствуют результаты морфологических и биохимических данных.

2) Согласно результатам гистологических, гистохимических и гистоморфометрических исследований доксорубицин-циклофосфамидный режим химиотерапии можно рассматривать в качестве мультифакториального дестабилизатора морфологической целостности сердечно-сосудистой системы индуцирующего развитие токсико-ишемической кардиомиопатии и изменений интимы сосудов, которые могут способствовать запуску дистрофических процессов в стенке артерий вплоть до развития их атеросклероза.

3) Доксорубицин-циклофосфамидный режим статистически значимо (post-hoc тест Тьюки, $p < 0,05$) в сравнении с контролем проявляет:

- редокс-дестабилизирующий эффект в отношении миокарда, о чем свидетельствует рост концентрации МДА на 102,5 %, снижение активности СОД на 83,2 %, Гр на 88,8 % и Гп на 109,0 %;

- системный проатерогенный потенциал, на что указывает рост концентрации ОХС на 80,3 %, Тг на 80,5 %, ЛПНП на 149,3 %, снижение концентрации ЛПВП на 46,8 %, а также рост КА на 187,4 % и ИКР на 115,8 %;

- эндотелий-дестабилизирующий и провоспалительный эффекты, что проявляется в виде роста концентрации эндотелина-1 на 32,4 %, NO на 26,82 %, sVCAM-1 на 59,6 %, sICAM-1 на 108,8 %, СРБ на 69,34 %, и гомоцистеина на 104,3 %;

- рост уровня маркеров альтерации миокарда, КФК-МВ на 48,1 %, тропонина-I на 111,5 % и активности ЛДГ на 75,5 %.

4) Применение триметазида на фоне доксорубицин-циклофосфамидного режима химиотерапии, напротив, способствует значимой (post-hoc тест Тьюки, p

< 0,05) нормализации структуры миокарда экспериментальных животных, а также нормализации редокс-гомеостаза, липидного обмена, нормализации функционирования эндотелия и стиханию системного воспаления. Вышеотмеченное приводит к предотвращению повреждения миокарда.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется использовать предложенную модель повреждения сердца и сосудов в качестве универсальной для экспериментального изучения кардиопротекторных и/или эндотелий-стабилизирующих препаратов.

2. Триметазидин рекомендуется рассматривать в качестве доступного препарата, модифицирующего сердечно-сосудистый риск при назначении химиотерапии доксорубицин-циклофосфамидом.

3. Полученные данные рекомендовано рассматривать в качестве фундамента для проведения клинических исследований, направленных на изучение эффективности применения триметазида в качестве модификатора риска сердечно-сосудистых осложнений развившихся на фоне химиотерапевтического лечения доксорубицином и циклофосфамидом.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Апо-I	аполипопротеин-I
АПФ	ангиотензин-превращающий фермент
АС	доксорубицин (адриамицин) + циклофосфамид
АСКТА1	АТФ-связывающий кассетный транспортер А1
АТФ	аденозинтрифосфат
АФК	активные формы кислорода
БАВ	биологически активные вещества
БСК	болезни системы кровообращения
ГОФП	гематоксилин - основной фуксин - пикриновая кислота
ГП	глутатион пероксидаза
ГР	глутатион редуктаза
ГТФ	гуанозинтрифосфат
ГЦ	гомоцистеин
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ИЛ	интерлейкин
КФК-МВ	креатинфосфокиназа миокардиальная фракция
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
ЛЖ	левый желудочек
ЛПВП	липопротеины высокой плотности
ЛПНП	липопротеины низкой плотности
ЛПОНП	липопротеины очень низкой плотности
ЛХАТ	лецитинхолестеринацилтрансфераза
МДА	малоновый диальдегид
мРНК	матричная рибонуклеиновая кислота
НАДН	никотинамидадениндинуклеотид
НАДФН	никотинамидадениндинуклеотидфосфат
ОПСС	общее периферическое сосудистое сопротивление
ОХС	общий холестерин

РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РНК	рибонуклеиновая кислота
СЖК	свободные жирные кислоты
СН	сердечная недостаточность
СПОЛ	спонтанное перекисное окисление липидов
СРБ	С-реактивный белок
СРО	свободно-радикальное окисление
СС	сердечно-сосудистый
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	триглицериды
Тн-І	тропонин І
ФАДН₂	флавинадениндинуклеотид
ФНО-α	фактор некроза опухоли- α
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЭД	эндотелиальная дисфункция
ЭДТА	этилендиаминтетрауксусная кислота
ЭТ-1	эндотелин-1
Akt	protein kinase B
CTGF	connective tissue growth factor
СУ	cyclophosphamide
DOX	doxorubicin
EDHF	endothelium hyperpolarasing factor
FDA	food drug organization
FOX-O	homeobox-O
GATA-4	GATA-binding protein-4
HIF	hypoxia indcible factor
iNOS	inducible nitrix oxide
IRE	iron sensitive elements
IRP	iron regulated protein
LOX	lectin-like oxidase

MAPK	mitogen-activated protein kinase
MEOX	mesenchyme hemobox
NAD	nicotinamide dinucleotide
NO	оксид азота
NRG	neurogulin
oxLDL	oxidase low density lipoproteine
PG	prostoglandin
PI3K	phosphoinositid-3-kinase
PPAR	peroxisome proliferator-activated receptor
sICAM	inter-cellular adhesion molecule
SIRT	sirtuin
sTfR	soluble transferrin receptors
sVCAM	soluble vascular cell adhesion molecule
TfR	transferrin receptor
TMZ	trimetazidine
Top	topoisomerase
TXA	tromboxan
VSMC	vascoolar smooth muscle cell

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авагимян, А.А. Взаимосвязь между химиотерапией и фибрилляцией предсердий: клиническое наблюдение / А.А. Авагимян, Л.Г. Мкртчян, А.А. Геворкян [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2021. – № 17 (5). – С. 785-791. – DOI: 10.20996/1819-6446-2021-10-17
2. Авагимян, А.А. Роль *Helicobacter Pylori* в механизмах кардио- и вазотоксичности / А.А. Авагимян, Л.Г. Мкртчян, Г.А. Навасардян [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019а. – № 12. – С. 169-174. – DOI: 10.15829/1560-4071-2019-12-169-174
3. Авагимян, А.А. Роль вирусной инфекции в механизмах инициирования атерогенеза и дестабилизации атеромы / А.А. Авагимян, А.З. Азнаурян, А.А. Чернова // Кардиология в Беларуси. – 2019б. – № 11 (6). – С. 947-954.
4. Автандилов, Г.Г. Медицинская морфометрия: Руководство / Г.Г. Автандилов. – М.: Медицина, 1990. – 382 с. – ISBN 5-225-00753-8
5. Аронов, Д.М. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза / Д.М. Аронов, В.П. Лупанов // Атеросклероз и дислипидемии. – 2011. – № 1. – С. 48-56.
6. Аронов, Д.М. Патогенез атеросклероза через призму нарушения функций микрососудов / Д.М. Аронов, М.Г. Бубнова, О.М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – № 20 (7). – С. 32-49. – DOI: 10.15829/1728-8800-2021-3076
7. Бойцов, С.А. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя / С.А. Бойцов, О.М. Драпкина, Е.В. Шляхто [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – № 5 (20). – С. 143-152. – DOI: 10.15829/1728-8800-2021-3007
8. Бокерия, Л.А. Синдром удлинённого интервала QT и методы лечения / Л.А. Бокерия, О.Л. Бокерия, М.Э. Мусаева // Анналы аритмологии. – 2010. – № 3. – С. 56-61.

9. Борисенок, О.А. Биологическая роль глутатиона / О.А. Борисенок, М.И. Бушма, О.Н. Басалай [и др.] // Медицинские новости. – 2019. – № 7. – С. 3-10.
10. Бородкина, Д.А. Периваскулярная жировая ткань и атеросклероз: фенотипические особенности и терапевтический потенциал / Д.А. Бородкина, О.В. Груздева, Е.В. Белик [и др.] // Атеросклероз. – 2020. – № 16 (2). – С. 63-72. – DOI: 10.15372/ATER20200206
11. Васина, Л.В. Функциональная гетерогенность эндотелия (обзор) / Л.В. Васина, Т.Д. Власов, Н.Н. Петрищев // Артериальная гипертензия. – 2017а. – № 23 (2). – С. 88-102. – DOI: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102
12. Васина, Л.В. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры / Л.В. Васина, Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017б. – № 16 (1). – С. 4-15. – DOI: 10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15
13. Васюк, Ю.А. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии / Ю.А. Васюк, Г.Е. Гендлин, Е.И. Емелина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021а. – № 26 (9). – С. 152-232. – DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4703
14. Васюк, Ю.А. Фибрилляция предсердий у онкологических пациентов: кто под угрозой? / Ю.А. Васюк, Е.Ю. Шупенина, Д.А. Выжигин [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2021б. – № 17 (6). – С. 900-907. – DOI: 10.20996/1819-6446-2021-12-03
15. Вицня, М.В. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии / М.В. Вицня, Ф.Т. Агеев, М.Ю. Гиляров [и др.] // Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. – 2020. – № 41 (10). – С. 66-87. – DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-41
16. Власов, Т.Д. Дисфункция эндотелия. Правильно ли мы понимаем этот термин? / Т.Д. Власов, Н.Н. Петрищев, О.А. Лазовская // Вестник анестезиологии

и реаниматологии. – 2020. – № 17 (2). – С. 76-84. – DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-2-76-84

17. Власов, Т.Д. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме»? / Т.Д. Власов, И.И. Нестерович, Д.А. Шиманьски. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2019. – № 18 (2). – С. 19-27. – DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27

18. Волков, В.П. Морфология миокарда в аспекте онтогенеза: морфометрическое исследование / В.П. Волков // Инновации в науке. – 2015. – № 10 (47). – С. 93-100.

19. Волыхина, В.Е. Структура и свойства супероксиддисмутазы / В.Е. Волыхина, Е.В. Шафрановская // Вестник ВГМУ. – 2009. – № 8 (4). – С. 23-43.

20. Гизингер, О.А. Куркумин в коррекции окислительных и иммунных нарушений при физических нагрузках / О.А. Гизингер, А.А. Хисамова // Вопросы питания. – 2021. – № 1 (90). – С. 65-73. – DOI: 10.33029/0042-8833-2021-90-1-65-73

21. Гиляревский, С.Р. Современная противоишемическая терапия у пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца: цели и средства / С.Р. Гиляревский, М.В. Голшмид, Н.Г. Бенделиани [и др.] // Лечебное дело. – 2021. – № 1. – С. 70-76. – DOI: 10.24412/20715315202112292

22. Гистология. Эмбриология. Цитология: учебник для студентов / Ю.И. Афанасьев, Б.В. Алешин, Н.П. Барсуков [и др.]; под редакцией профессора Ю.И. Афанасьева, профессора Н. А. Юриной. – 7-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 828 с. – ISBN 978-5-9704-6158-7

23. Дерягина, В.П. Роль оксида азота и эндотелиальной по-синтазы в канцерогенезе / В.П. Дерягина, Н.И. Рыжова, Л.А. Савлучинская [и др.] // Успехи молекулярной онкологии. – 2021. – № 8 (2). – С. 29-39. – DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-2-29-39

24. Дзугкоев, С.Г. Патогенетическое обоснование применения ингибитора 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы и антиоксиданта коэнзима Q10 в лечении и профилактике сердечно-сосудистой патологии / С.Г. Дзугкоев, О.Ю.

- Гармаш, Ф.С. Дзугкоева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – № 20 (6). – С. 27-33. – DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2793
25. Драпкина, О.М. Длина теломер и атеросклероз / О.М. Драпкина, Р.Н. Шепель // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 9 (137). – С. 84-89. – DOI: 10.15829/1560-4071-2016-9-84-89
26. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях [Электронный ресурс]: Страсбург, 18 марта 1986 года. – Режим доступа: <https://rm.coe.int/168007aba8>
27. Ежов, М.В. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии / М.В. Ежов, С.С. Бажан, А.И. Ершова [и др.] // Атеросклероз. – 2019. – № 15 (1). – С. 58-98.
28. Емелина, Е.И. Кардиоонкология и онкогематология: алгоритмы обследования, профилактика и лечения кардиотоксичности, направления реабилитации / Е.И. Емелина, Г.Е. Гендлин, И.Г. Никитин // Клиническая онкогематология. – 2021. – № 14 (2). – С. 239-261. – DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-239-261
29. Емелина, Е.И. Ремоделирование сердца у больных с тяжелой систолической дисфункцией, возникшей на фоне противоопухолевого лечения/ Е.И. Емелина, А.А. Ибрагимова, И.И. Ганиева, Г.Е. Гендлин, [и др.] // Кардиология. – 2020. – № 3 (60). – С. 51-58. – DOI: 10.18087/cardio.2020.3.n952
30. Жукова, Л.Г. Рак молочной железы. Клинические рекомендации / Л.Г. Жукова, Ю.Ю. Андреева, Л.Э. Завалишина [и др.] // Современная онкология. – 2021. – № 23 (1). – С. 5-40. – DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200823
31. Зайфрид, О.Л. Маркеры повреждения миокарда при интервенционном лечении тахикардий / О.Л. Зайфрид, К.А. Чуева, Е.С. Васичкина [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2020. – № 24 (1). – С. 9-17. – DOI: 10.21688/1681-3472-2020-1-9-17
32. Залевская, Н.Г. Современные методы лабораторного подтверждения инфаркта миокарда / Н.Г. Залевская // Научный вестник БелГУ. Серия Медицина. Фармация. – 2011. – № 10 (105). – С. 260-267.

33. Канева, А.М. Соотношение холестерина липопротеидов низкой плотности к аполипопротеиду-в как маркер размера частиц липопротеидов низкой плотности / А.М. Канева, Н.Н. Потолицына, Е.Р. Бойко // Атеросклероз. – 2018. – № 14 (2). – С. 25-31. – DOI: 10.15372/ATER20180204
34. Каширских, Д.А. Клеточные и тканевые маркеры атеросклероза / Д.А. Каширских, В.А. Хотина, В.Н. Сухоруков [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2020. – № 9 (2). – С. 102-113. – DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-2-102-113
35. Ким, О.Т. Периваскулярная жировая ткань в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний / О.Т. Ким, В.А. Дадаева, А.И. Королев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – № 26 (11). – С. 45-67. – DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4567
36. Кобалава, Ж.Д. Артериальная гипертензия на фоне терапии онкологических заболеваний ингибиторами ангиогенеза: серьезное препятствие или управляемая реакция? / Ж.Д. Кобалава, Е.К. Шаварова // Опухоли головы и шеи. – 2017. – № 7 (2). – С. 70-80. – DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-2-70-80
37. Коржевский, Д.Э. Основы гистологической техники: [крат. рук.] / Д.Э. Коржевский, А.В. Гиляров. – СПб.: СпецЛит, 2010. – 95 с. – ISBN 978-5-299-00438-0
38. Королева, И.А. Схема химиотерапии АС (доксорубицин и циклофосфамид) при раке молочной железы профилактика тошноты и рвоты / И.А. Королева, М.В. Копп, Е.М. Липаева // Медицинский Совет. – 2017. – № 2 (14). – С. 112-117. – DOI: 10.21518/2079-701X-2017-14-112-117
39. Кочеткова, И.В. Опыт применения триметазидина у пациентов с коморбидной патологией / И.В. Кочеткова, Т.М. Черных, Г.М. Панюшкина // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 3. – С. 37-42. – DOI: 10.15829/1560-4071-2018-3-37-42
40. Кошельская, О.А. Уровень продукции активных форм кислорода адипоцитами эпикардальной жировой ткани у пациентов с выраженным коронарным атеросклерозом взаимосвязан с возрастанием постпрандиальной

- гликемии / О.А. Кошельская, Н.В. Нарыжная, И.В. Кологривова [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2021. – № 36 (3). – С. 59-67. – DOI: 10.29001/2073-8552-2021-36-3-59-67
41. Крикунова, О.В. Сердечные тропонины в выявлении кардиотоксичности у пациентов, подвергающихся химиотерапии / О.В. Крикунова, Ю.А. Васюк, Р.В. Висков [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 12 (128). – С. 119-125. – DOI: 10.15829/1560-4071-2015-12-119-125
42. Куделькина, В.В. Сравнительная морфологическая и биохимическая характеристика токсического действия доксорубина и наносомальной формы PLGA-доксорубина при лечении экспериментальной глиобластомы / В.В. Куделькина, А.С. Халанский, О.В. Макарова [и др.] // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2021. – № 1 (10). – С. 58-65. – DOI: 10.31088/CEM2021.10.1.58-65
43. Кузьмина, Т.П. Кардиотоксичность и методы ее диагностики у пациентов гематологического профиля (обзор литературы) / Т.П. Кузьмина, И.Л. Давыдкин, О.В. Терешина [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2019. – № 39 (1). – С. 34-42. – DOI: 10.15372/SSMJ20190105
44. Левченкова, О.С. Индукторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии / О.С. Левченкова, В.Е. Новиков // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2014. – № 2. – С. 134-144.
45. Литвицкий, П.Ф. Гипоксия / П.Ф. Литвицкий // Вопросы современной педиатрии. – 2016. – № 15 (1). – С. 45-58. – DOI: 10.15690/vsp.v15i1.1499
46. Малышев, П.П. Липидные, сосудистые и фармакогенетические эффекты распространенного варианта ABCA1 (rs2230) / П.П. Малышев, Г.П. Смирнов, Д.Н. Нозадзе [и др.] // Атеросклероз. – 2019. – № 15 (2). – С. 59-67. – DOI: 10.15372/ATER20190209
47. Маль, Г.С. Кардиотоксические эффекты алкалоидов тисового дерева и барвинка розового / Г.С. Маль, Е.Б. Артюшкова, М.П. Гладченко [и др.] // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2021. – № 9 (4). – С. 165-172. – DOI: 10.30895/2312-7821-2021-9-4-165-172

48. Маркин, А.М. Роль физических нагрузок в развитии атеросклеротических поражений сосудистой стенки / А.М. Маркин, Ю.В. Маркина, В.Н. Сухоруков [и др.] // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2019. – № 4 (8). – С. 25-31. – DOI: 10.31088/CEM2019.8.4.25-31
49. Методы исследования в цитологии и гистологии: учебно-методическое пособие для аспирантов заочной формы обучения к практическим занятиям по дисциплине / В.Л. Янин, О.М. Бондаренко, Н.А. Сазонова. – Ханты-Мансийск: БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», 2015. – 65 с.
50. Москаленко, С.А. Роль системы интерлейкина-6 в развитии атеросклероза / С.А. Москаленко, Ю.А. Шувалова, А.И. Каминный // Атеросклероз и дислипидемии. – 2020. – № 2 (39). – С. 5-11. – DOI: 10.34687/2219–8202.JAD.2020.02.0001
51. Муркамилов, И.Т. Сердечно-сосудистые осложнения у больных злокачественными новообразованиями: в фокусе – антрациклиновая кардиотоксичность / И.Т. Муркамилов, К.А. Айтбаев, В.В. Фомин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – № 20 (2). – С. 84-92. – DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2583
52. Мясоедова, Е.И. Содержание матриксной металлопротеиназы-1 и ее ингибитора у пациентов с ишемической кардиомиопатией / Е.И. Мясоедова // Вестник новых медицинских технологий. – 2016. – № 4 (23). – С. 50–53.
53. Новиков, В.Е. Гипоксией индуцированный фактор (HIF-1 α) как мишень фармакологического воздействия / В.Е. Новиков, О.С. Левченкова // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2013. – № 2 (11). – С. 8-16. – DOI: 10.17816/RCF1128-16
54. Обрезан, А.Г. Гетерогенность атеросклероза / А.Г. Обрезан, А.В. Данилова // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2020. – № 1 (8). – С. 54-59. – DOI: 10.24411/2309-1908-2020-11202
55. Общая и частная гистология: учебное пособие для иностранных студентов, обучающихся на русском языке / А.В. Азнаурян, К.Т. Саакян, М.Р. Татоян; Ред.

М.Ю. Артищева. – Е.: Изд-во ЕрГМУ им. М. Гераци, 2011. – 237 с. – ISBN 978-9939-65-027-2

56. Озерова, И.Н. Атерогенная нормолипидемия у больных с коронарным атеросклерозом: особенности субфракционного спектра апо-в-содержащих липопротеинов / И.Н. Озерова, В.А. Метельская, Н.Е. Гаврилова // Атеросклероз. – 2018. – № 14 (3). – С. 5-11. – DOI: 10.15372/ATER20180301

57. Осяева, М.К. Изменение ключевых параметров окислительного стресса у больных с ишемической болезнью сердца при волнах летней жары / М.К. Осяева, А.К. Тихазе, Г.Г. Коновалова [и др.] // Терапевтический архив. – 2021. – № 93 (4). – С. 421-426. – DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200684

58. Перова, Н.В. Метаболическая система выведения холестерина из тканей. Возможность активации ее ключевых звеньев / Н.В. Перова, И.Н. Озерова, В.А. Метельская // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2006. – № 2 (2). – С. 49-56. – DOI: 10.20996/1819-6446-2006-2-2-49-56

59. Пигаревский, П.В. Макрофаги и их роль в дестабилизации атеросклеротической бляшки / П.В. Пигаревский, В.А. Снегова, П.Г. Назаров // Кардиология. – 2019. – № 59 (4). – С. 88-91. – DOI: 10.18087/cardio.2019.4.10254

60. Плохова, Е.В. Основные принципы профилактики и лечения кардиотоксичности на фоне химиотерапии у онкологических пациентов / Е.В. Плохова, Д.П. Дундуа // Клиническая практика. – 2019. – № 10 (1). – С. 31-41. – DOI: 10.17816/CLINPRACT10130-40

61. Пыхтеев, В.С. Особенности коронарного атеросклероза / В.С. Пыхтеев, К.А. Лашевич, А.П. Богдан [и др.] // Кардиология. – 2017. – № 5 (7). – С. 61-65. – DOI: 10.18087/cardio.2017.7.10007

62. Рагино, Ю.И. Ассоциация факторов эндотелиальной дисфункции с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях / Ю.И. Рагино, Е.В. Стрюкова, И.С. Мурашов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 5. – С. 26-29. – DOI: 10.15829/1560-4071-2019-5-26-29

63. Рак молочный железы [Электронный ресурс] // ВОЗ. – 2021. – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>

64. Ромащенко, О.В. Персонализированные подходы к назначению триметазидина в качестве цитопротектора у пациентов с ишемической болезнью сердца / О.В. Ромащенко // Российский кардиологический журнал. – 2021. – № 26 (6). – С. 106-114. – DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4532
65. Сафроненко, А.В. Состояние и функциональные резервы эндотелия у больных с рефрактерной артериальной гипертензией / А.В. Сафроненко, Ю.С. Макляков, И.А. Демидов [et al.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2012. – № 5 (6). – С. 44-47.
66. Селиверстова, Д.В. Кардиотоксичность химиотерапии / Д.В. Селиверстова, О.В. Евсина // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2016. – № 15 (1). – С. 50-57. – DOI: 10.18087/rhj.2016.1.2115
67. Семиглазов, В.Ф. Химиотерапия рака молочной железы современный взгляд на проблему / В.Ф. Семиглазов, В.А. Горбунова, С.А. Тюляндин // Медицинский совет. – 2017. – № (6). – С. 56-60. – DOI: 10.21518/2079-701x-2017-6-56-60
68. Сизова, Ж.М. Взаимозаменяемость миокардиальных цитопротекторов в лечении больных с ишемической болезнью сердца / Ж.М. Сизова / Трудные вопросы – простые решения. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – № 9 (2). – С. 183-187. – DOI: 10.20996/1819-6446-2013-9-2-183-187
69. Система глутатиона у больных раком яичников на фоне химиотерапии по схеме AP. Ульяновский / Т.В. Абакумова, С.О. Генинг, А.Ю. Федотова [и др.] // Медико-биологический журнал. – 2018. – № 2. – С. 63-69. – DOI: 10.23648/UMBJ.2018.30.14046
70. Снеговой, А.В. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности, индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами / А.В. Снеговой, М.В. Виценья, М.В. Копп [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4 (Спецвыпуск 2). – С. 418-427.
71. Соловьева, Н.А. Метод получения препарата монослоя эндотелиальных клеток интимы кровеносных сосудов / Н.А. Соловьева // Архив патологии. – 2018. – № 80 (5). – С. 51-53.

72. Тепляков, А.Т. Оценка роли гипергомоцистеинемии и полиморфизма с677т гена метилентетрагидрофолат-редуктазы в развитии хронической сердечной недостаточности / А.Т. Тепляков, Е.Н. Березикова, С.Н. Шилов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – № 15 (4). – С. 22-28. – DOI: 10.15829/1728-8800-2016-4-22-28
73. Тодоров, С.С. Роль гладких мышечных клеток и макрофагов в развитии осложненных форм атеросклероза артерий / С.С. Тодоров // Кардиология. – 2019. – № 59 (1). – С. 57-61. – DOI: 10.18087/cardio.2019.1.10207
74. Толпыгина, А.О. Роль глутатиона в системе антиоксидантной защиты (обзор) / А.О. Толпыгина // Бюллетень ВСНЦ СО РАМНю – 2012. – № 12 (84). – С. 178-181.
75. Трякин, А.А. Практические рекомендации по общим принципам проведения противоопухолевой лекарственной терапии / А.А. Трякин, Н.С. Бесова, Н.М. Волков [и др.] // Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. – 2021. – № 01 (11). – С. 23-35. – DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-01
76. Тюляндин, С.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы / С.А. Тюляндин, Л.Г. Жукова, И.А. Королева [и др.] // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. – 2021. – № 11 (9). – С. 119-157. – DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-09
77. Физиология сердечно-сосудистой системы: учебно-методическое пособие / Сост. З.К. Вымятина, А.С. Семенцов. – Томск: Издательство Томского государственного университета, 2016. – 96 с.
78. Франциянц, Е.М. Функциональное состояние митохондрий кардиомиоцитов при злокачественном процессе на фоне коморбидной патологии в эксперименте / Е.М. Франциянц, И.В. Нескубина, Н.Д. Черярина [и др.] // Южно-Российский онкологический журнал. – 2021. – № 2 (3). – С. 13-22. – DOI: 10.37748/2686-9039-2021-2-3-2
79. Хидирова, Л.Д. Особенности воспалительной реакции при экспериментальном некоронарогенном метаболическом инфаркте миокарда / Л.Д.

Хидирова, Л.В. Вохминцева, Н.Н. Маянская [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – № 9 (1). – С 74-78.

80. Цветкова, А.С. Электрофизиологическое ремоделирование правого желудочка при экспериментальной сердечной недостаточности различной этиологии / А.С. Цветкова, В.В. Крандычева, С.Н. Харин // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – № 18 (2). – С. 165-174. – DOI: 10.20538/1682-0363-2019-2-165-174

81. Чаулин, А.М. Современные представления о патофизиологии атеросклероза / А.М. Чаулин, Ю.В. Григорьева, Д.В. Дупляков // Медицина в Кузбассе. – 2020. – № 2. – С. 34-41. – DOI: 10.24411/2687-0053-2020-10015

82. Чумакова, С.П. Ишемическая кардиомиопатия: моноциты крови и медиаторы их дифференциации / С.П. Чумакова, В.М. Шипулин, О.И. Уразова // Вестник РАМН. – 2019. – № 74 (6). – С. 396-404. – DOI: 10.15690/vramn1185

83. Шапошников, А.В. Онкогенная диагностика и терапия / А.В. Шапошников, О.И. Кит, Е.А. Дженкова [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2021. – № 20 (4). – С. 146-151. – DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-146-151

84. Шахмарданова, С.А. Антиоксиданты: классификация, фармакотерапевтические свойства, использование в практической медицине / С.А. Шахмарданова, О.Н. Гулевская, В.В. Селецкая [и др.] // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2016. – № 3. – С. 4-15.

85. Шилов, А.В. Морфологические изменения стенки сосудов при эндотелиальной дисфункции / А.В. Шилов, М.В. Мнихович, Р.Е. Калинин [и др.] // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2017. – № 6 (2). – С. 115-121. – DOI: 10.18499/2225-7357-2017-6-2-115-12

86. Шипулин, В.М. Дисбаланс цитокинов и численность неклассических моноцитов в крови при сердечной недостаточности ишемического генеза / В.М. Шипулин, С.П. Чумакова, Д.А. Погонченкова [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2020. – № 24 (1). – С. 45-53. – DOI: 10.21688/1681-3472-2020-1-45-53

87. Ширинский, И.В. Плейотропные свойства PPAR α : от экспериментов к клинике / И.В. Ширинский, В.С. Ширинский // Медицинская иммунология. – 2021. – № 23 (3). – С. 439-454. – DOI: 10.15789/1563-0625-PEO-2222
88. Agostinucci, K. Divergent Cardiac Effects of Angiotensin II and Isoproterenol Following Juvenile Exposure to Doxorubicin / M. Grant, D. Seelig, D. Yücel [et al.] // Front Cardiovasc Med. – 2022 – Vol. 25 (9). – P. 742-756. – DOI: 10.3389/fcvm.2022.742193.
89. Akolkar, G. The role of renin angiotensin system antagonists in the prevention of doxorubicin and trastuzumab induced cardiotoxicity / N. Bhullar, H. Bews, B. Shaikh [et al.] // Cardiovasc Ultrasound. – 2015 – Vol. 3 (13). – P. 18-24. – DOI: 10.1186/s12947-015-0011-x.
90. Akhmedov, A. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1): a crucial driver of atherosclerotic cardiovascular disease / A. Akhmedov, T. Sawamura, C.H. Chen [et al.] // Eur Heart J. – 2021. – Vol. 42 (18). – P. 1797-1807. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa770
91. Akolkar, G. The role of renin angiotensin system antagonists in the prevention of doxorubicin and trastuzumab induced cardiotoxicity / G. Akolkar, N. Bhullar, H. Bews [et al.] // Cardiovasc Ultrasound. – 2015. – Vol. 13 (1). – P. 18-29. – DOI: 10.1186/s12947-015-0011-x
92. Albengre, Ed. Trimetazidine: Experimental and Clinical. Update Review / Ed. Albengre, J. Tillement, H. Le Louet [et al.] // Cardiovascular Drug Rt. –1998. – Vol. 16 (4). – P. 359-390.
93. Alexandre, J. Anticancer drug-induced cardiac rhythm disorders: Current knowledge and basic underlying mechanisms / J. Alexandre, J. Moslehi, K. Bersell [et al.] // Pharmacol Ther. – 2018. – Vol. 189. – P. 89-103. – DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.04.009
94. Alexandre, J. Cardiovascular Toxicity Related to Cancer Treatment: A Pragmatic Approach to the American and European Cardio-Oncology Guidelines / J. Alexandre, J. Cautela, S. Ederhy [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2020. – Vol. 9 (18). – P. 34-89. – DOI: 10.1161/JAHA.120.018403

95. Al-Malky, H.S. Major obstacles to doxorubicin therapy: Cardiotoxicity and drug resistance / H.S. Al-Malky, S.E. Al Harthi, A.M. Osman // *J Oncol Pharm Pract.* – 2020. – Vol. 26 (2). – P. 434-444. – DOI: 10.1177/1078155219877931
96. Alterations in Cardiac Metabolism in Heart Failure [Electronic resource] // *Thoracic Key.* – Mode of access: <https://thoracickey.com/alterations-in-cardiac-metabolism-in-heart-failure>
97. Anjos, M. An update of the molecular mechanisms underlying doxorubicin plus trastuzumab induced cardiotoxicity / M. Anjos, M. Fontes-Oliveira, V. Costa [et al.] // *Life Sci.* – 2021. – Vol. 280. – P. 119-129. – DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119760
98. Anker, M.S. Heart Failure Association Cardio-Oncology Study Group of the European Society of Cardiology. Recent advances in cardio-oncology: a report from the 'Heart Failure Association 2019 and World Congress on Acute Heart Failure 2019' / M.S. Anker, S. Hadzibegovic, A. Lena [et al.] // *ESC Heart Fail.* – 2019. – Vol. 6 (6). – P. 1140-1148. – DOI: 10.1002/ehf2.12551
99. Asensio-López, M.C. Doxorubicin-induced oxidative stress: The protective effect of nicorandil on HL-1 cardiomyocytes / M.C. Asensio-López, F. Soler, D. Pascual-Figal [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12 (2). – P. 37-45. – DOI: 10.1371/journal.pone.0172803
100. Asensio-López, M.C. Early oxidative damage induced by doxorubicin: source of production, protection by GKT137831 and effect on Ca²⁺ transporters in HL-1 cardiomyocytes / M.C. Asensio-López, F. Soler, J. Sánchez-Más [et al.] // *Archives of Biochemistry and Biophysics.* – 2016. – Vol. 594. – P. 26-36.
101. Asgary, S. Effect of pomegranate juice on vascular adhesion factors: A systematic review and meta-analysis / S. Asgary, R. Karimi, T. Joshi // *Phytomedicine.* – 2021. – Vol. 80. – P. 153-169. – DOI: 10.1016/j.phymed.2020.153359
102. Asiri, Y.A. Probucol attenuates cyclophosphamide-induced oxidative apoptosis, p53 and Bax signal expression in rat cardiac tissues / Y.A. Asiri // *Oxid Med Cell Longev.* – 2010. – Vol. 3 (5). – P. 308-316. – DOI: 10.4161/oxim.3.5.13107
103. Atas, E. Cardiac troponin-I, brain natriuretic peptide and endothelin-1 levels in a rat model of doxorubicin-induced cardiac injury / E. Atas, E. Kismet, V. Kesik [et al.] //

J Cancer Res Ther. – 2015. – Vol. 11 (4). – P. 882-886. – DOI: 10.4103/0973-1482.144636

104. Avagimyan, A. Anthracycline Associated Disturbances of Cardiovascular Homeostasis / A. Avagimyan, L. Kakturskiy, K. Heshmat-Ghahdarijani [et al.] // Curr Probl Cardiol. – 2021a. – Article ID 100909. – DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2021.100909

105. Avagimyan, A. Chemotherapy, hypothyroidism and oral dysbiosis as a novel risk factor of cardiovascular pathology development / A. Avagimyan, T. Gvianishvili, L. Gogiashvili [et al.] // Curr Probl Cardiol. – 2021b. – Article ID 101051. – DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2021.101051

106. Avagimyan, A. Hyperhomocysteinemia as a Link of Chemotherapy-Related Endothelium Impairment / A. Avagimyan // Curr Probl Cardiol. – 2021c. – Article ID 100932. – DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2021.100932

107. Avagimyan, A. The impact of trimetazidine on the anthropometric parameters of doxorubicin-cyclophosphamide mode of chemotherapy-induced heart alteration / A. Avagimyan, L. Kakturskiy // Georgian Medical News. – 2022. – Vol. 1 (322). – P. 145-148.

108. Baak, J.P. A manual of morphometry in diagnostic pathology / J.P. Baak, J.A. Oort. – Springer Science & Business Media, 2012. – 208 p.

109. Bagnes, C. Antineoplastic chemotherapy induced QTc prolongation / C. Bagnes, P. Panchuk, G. Recondo // Curr Drug Saf. – 2010. – Vol. 5 (1). – P. 93-96. – DOI: 10.2174/157488610789869111

110. Belardinelli, R. Trimetazidine and the contractile response of dysfunctional myocardium in ischaemic cardiomyopathy / R. Belardinelli // Rev Port Cardiol. – 2000. – Vol. 19 (5). – P. 35-39.

111. Bianchi, V.E. Impact of Nutrition on Cardiovascular Function / V.E. Bianchi // Curr Probl Cardiol. – 2020. – Vol. 45 (1). – P. 100391. – DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2018.08.003

112. Birari, L. Aloin alleviates doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats by abrogating oxidative stress and pro-inflammatory cytokines / L. Birari, S. Wagh, K.

Patil [et al.] // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 2020. – Vol. 86 (3). – P. 419-426. – DOI: 10.1007/s00280-020-04125-w

113. Bowen, T. Small-molecule inhibition of MuRF1 attenuates skeletal muscle atrophy and dysfunction in cardiac cachexia / T. Bowen, V. Adams, S. Werner [et al.] // *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* – 2017. – Vol. 8 (6). – P. 939-953. – DOI: 10.1002/jcsm.12233

114. Brandon, Y.H. MMP inhibitors attenuate doxorubicin cardiotoxicity by preventing intracellular and extracellular matrix remodeling / Y.H. Brandon, A.S. Roczkowsky, W.J. Cho [et al.] // *Cardiovascular Research.* – 2021. – Vol. 117 (1). – P. 188-200. – DOI: 10.1093/cvr/cvaa017

115. Caetano, G. Comparison of collagen content in skin wounds evaluated by biochemical assay and by computer-aided histomorphometric analysis / G. Caetano, M. Fronza, M. Leite [et al.] // *Pharmaceutical biology.* – 2016. – Vol. 54 (11). – P. 2555-2559.

116. Cai, H. Mechanism and prevention strategy of a bidirectional relationship between heart failure and cancer (Review) / H. Cai, H. Men, P. Cao [et al.] // *Exp Ther Med.* – 2021. – Vol. 22 (6). – P. 14-23. – DOI: 10.3892/etm.2021.10898

117. Carvalho, C. Doxorubicin: the good, the bad and the ugly effect / C. Carvalho, R.X. Santos, S. Cardoso [et al.] // *Curr Med Chem.* – 2009. – Vol. 16 (25). – P. 3267-3285. – DOI: 10.2174/092986709788803312

118. Chen, C. Autophagy and doxorubicin resistance in cancer / C. Chen, L. Lu, S. Yan [et al.] // *Anticancer Drugs.* – 2018. – Vol. 29 (1). – P. 1-9. – DOI: 10.1097/CAD.0000000000000572

119. Chen, F. Substance P prevents doxorubicin-induced cardiomyocyte injury by regulating apoptosis and autophagy: In vitro and in vivo evidence / F. Chen, Q. Wan, Q. Li [et al.] // *Molecular Medicine Reports.* – 2022. – Vol. 25 (2). – P. 50-55. – DOI: 10.3892/MMR.2021.12566

120. Cheng, Z. Hyperhomocysteinemia and Endothelial Dysfunction / Z. Cheng, X. Yang, H. Wang // *Curr Hypertens Rev.* – 2009. – Vol. 5 (2). – P. 158-165. – DOI: 10.2174/157340209788166940
121. Chung, W.B. Pathophysiology and preventive strategies of anthracycline-induced cardiotoxicity / W.B. Chung, H.J. Youn // *Korean J Intern Med.* – 2016. – Vol. 31 (4). – P. 625-633. – DOI: 10.3904/kjim.2016.017
122. Ciapponi, A. WITHDRAWN: Trimetazidine for stable angina / A. Ciapponi, R. Pizarro, J. Harrison // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2017. – Vol. 3 (3). – P. 36-41. – DOI: 10.1002/14651858.CD003614.pub3
123. Coronel-Hernández, J. Combination of Metformin, Sodium Oxamate and Doxorubicin Induces Apoptosis and Autophagy in Colorectal Cancer Cells via Downregulation HIF-1 α / J. Coronel-Hernández, R. Salgado-García, D. Cantú-De León [et al.] // *Front Oncol.* – 2021. – Vol. 11. – P. 594-600. – DOI: 10.3389/fonc.2021.594200
124. Dadson, K. Anthracycline-induced cardiomyopathy: cellular and molecular mechanisms / K. Dadson, O. Calvillo-Argüelles, P. Thavendiranathan [et al.] // *Clin Sci (Lond).* – 2020. – Vol. 134 (13). – P. 1859-1885. – DOI: 10.1042/CS20190653
125. Davenport, A.P. Endothelin / A.P. Davenport, K.A. Hyndman, N.E. Dhaun // *Pharmacol Rev.* – 2016. – Vol. 68 (2). – P. 357-418. – DOI: 10.1124/pr.115.011833
126. DeJarnett, N. Acrolein exposure is associated with increased cardiovascular disease risk / N. DeJarnett, D.J. Conklin, D.W. Riggs [et al.] // *Journal of the American Heart Association.* – 2014. – Vol. 3. – P. 34-67.
127. Dolinsky, V.W. The role of sirtuins in mitochondrial function and doxorubicin-induced cardiac dysfunction / V.W. Dolinsky // *Biol Chem.* – 2017. – Vol. 398 (9). – P. 955-974. – DOI: 10.1515/hsz-2016-0316
128. Dong, P. HIF-1 α in cerebral ischemia (Review) / P. Dong, Q. Li, H. Han // *Mol Med Rep.* – 2022. – Vol. 25 (2). – P. 41. – DOI: 10.3892/mmr.2021.12557

129. Dong, Y.N. Functional NMDA receptors are expressed by human pulmonary artery smooth muscle cells / Y.N. Dong, F.C. Hsu, C.J. Koziol-White // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11. – P. 82-95. – DOI: 10.1038/s41598-021-87667-0
130. Ducroq, J. Dexrazoxane protects the heart from acute doxorubicin-induced QT prolongation: a key role for I(Ks) / J. Ducroq, H. Moha, S. Guilbot [et al.] // *Br J Pharmacol.* – 2010. – Vol. 159 (1). – P. 93-101. – DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00371.x
131. El Kiki, S. Metformin and/or low dose radiation reduces cardiotoxicity and apoptosis induced by cyclophosphamide through SIRT-1/SOD and BAX/Bcl-2 pathways in rats / S. El Kiki, M. Omran, H. Mansour [et al.] // *Mol Biol Rep.* – 2020. – Vol. 47 (7). – P. 5115-5126. – DOI: 10.1007/s11033-020-05582-5
132. Elrashidy, R. Cilostazol preconditioning alleviates cyclophosphamide-induced cardiotoxicity in male rats: Mechanistic insights into SIRT1 signaling pathway / R. Elrashidy, R. Hasan // *Life Sci.* – 2021. – Vol. 266. – P. 23-43. – DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118822
133. Emadi, A. Cyclophosphamide and cancer: golden uanniversary / A. Emadi, R.J. Jones, R.A. Brodsky // *Nat Rev Clin Oncol.* – 2009. – Vol. 6 (11). – P. 638-647. – DOI: 10.1038/nrclinonc.2009.146
134. Endotext [Electronic resource] / Editors M.F. Linton, P.G. Yancey, S.S. Davies [et al.]. – South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000. – Mode of access: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25905160/>
135. Estimated number of new cases from 2020 to 2040, Both sexes, age. WHO, International Agency for Research on Cancer [0-85+] [Electronic resource] // *Cancer tomorrow.* – 2020. – Mode of access: <https://gco.iarc.fr/-tomorrow/-en/-dataviz/bubbles?sexes=0&mode=population&types=0>
136. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes [Electronic resource]: Strasbourg, 18.III.1986. – Mode of access: <https://rm.coe.int/168007a441>

137. Fallah, J. HIF Inhibitors: Status of Current Clinical Development / J. Fallah, B.I. Rini // *Curr Oncol Rep.* – 2019. – Vol. 21 (1). – P. 6. – DOI: 10.1007/s11912-019-0752-z
138. Fan, J. Atherosclerosis: Known and unknown / J. Fan, T. Watanabe // *Pathol Int.* – 2022. – DOI: 10.1111/pin.13202
139. Filomena, D. Echocardiographic long-term follow-up of adult survivors of pediatric cancer treated with Dexrazoxane-Anthracyclines association / D. Filomena, P. Versacci, S. Cimino [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2020. – Vol. 299. – P. 271-275. – DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.07.096
140. Fin-Sacco, G. ACE inhibition and protection from doxorubicin-induced cardiotoxicity in the rat / G. Fin-Sacco, M. Bingioni, G. Lopez [et al.] // *European Heart Journal.* – 2009. – Vol. 50 (5-6). – P. 166-170. – DOI: 10.1016/j.vph.2009.01.001.
141. Fukushima, A. Myocardial Energy Substrate Metabolism in Heart Failure: from Pathways to Therapeutic Targets / A. Fukushima, K. Milner, A. Gupta [et al.] // *Curr Pharm Des.* – 2015. – Vol. 21 (25). – P. 3654-3664. – DOI: 10.2174/1381612821666150710150445
142. Gambliel, H. Doxorubicin and C-13 deoxydoxorubicin effects on ryanodine receptor gene expression / H. Gambliel, B. Burke, B. Cusack [et al.] // *Biochemical and biophysical research communications.* – 2002. – Vol. 291 (3). – P. 433-438. – DOI: 10.1006/bbrc.2002.6380
143. Gilleron, M. NADPH oxidases participate to doxorubicin-induced cardiac myocyte apoptosis / M. Gilleron, X. Marechal, D. Montaigne [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2009. – Vol. 388 (4). – P. 727-731. – DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.08.085
144. Glezer, M. CHOICE-2 study investigators. Trimetazidine and Bisoprolol to Treat Angina in Symptomatic Patients: Post Hoc Analysis From the CHOICE-2 Study / M. Glezer // *Cardiol Ther.* – 2021. – Vol. 10 (1). – P. 161-173. – DOI: 10.1007/s40119-020-00202-6
145. Globocan 2020: All cancers [Electronic resource] // WHO. – 2020. – Mode of access: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>

146. Gómez-Marcos, M.A. Superoxide Dismutase Is Associated with Vascular Structure and Function in Hypertensive and Diabetic Patients / M.A. Gómez-Marcos, A.M. Blázquez-Medela, L. Gamella-Pozuelo [et al.] // *Oxid Med Cell Longev.* – 2016. – Vol. 2016. – DOI: 10.1155/2016/9124676
147. Goulopoulou, S. Symphony of vascular contraction: how smooth muscle cells lose harmony to signal increased vascular resistance in hypertension / S. Goulopoulou, R.C. Webb // *Hypertension.* – 2014. – Vol. 63 (3). – P. 33-39. – DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02444
148. Govender, J. Mitochondrial catastrophe during doxorubicin-induced cardiotoxicity: a review of the protective role of melatonin / J. Govender, B. Loos, E. Marais [et al.] // *J Pineal Res.* – 2014. – Vol. 57 (4). – P. 367-380. – DOI: 10.1111/jpi.12176
149. Grakova, E. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: The Role of Endothelial Dysfunction / E. Grakova, S. Shilov, K. Kopeva [et al.] // *Cardiology.* – 2021. – Vol. 146 (3). – P. 315-323. – DOI: doi:10.1159/000512771
150. Greene, S.J. The cGMP signaling pathway as a therapeutic target in heart failure with preserved ejection fraction / S.J. Greene, M.A. Gheorghide, B.A. Borlaug // *J Am Heart Assoc.* – 2013. – Vol. 2 (6). – P. 536-543. – DOI: 10.1161/JAHA.113.000536
151. Guerra, J. Plasma nitric oxide levels used as an indicator of doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats / J. Guerra, A. De Jesus, P. Santiago-Borrero [et al.] // *Hematol J.* – 2005. – Vol. 5 (7). – P. 584-588. – DOI: 10.1038/sj.thj.6200573
152. Guide for the care and use of laboratory animals [Electronic resource]. – 8th Edition. – The National Academies Press, NW Washington, 2011. – 246 p. – Mode of success: <https://grants.nih.gov/grants/olaw/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf>
153. Guo, R. Activation of the p38 MAPK/NF- κ B pathway contributes to doxorubicin-induced inflammation and cytotoxicity in H9c2 cardiac cells / R. Guo, W. Xu, J. Lin [et al.] // *Molecular Medicine Reports.* – 2013. – Vol. 8 (2). – P. 603-608. – DOI: 10.3892/mmr.2013.1554

154. Hajjar, R.J. Inflammation and Heart Failure: Friend or Foe? / R.J. Hajjar, J.A. Leopold // *Circulation*. – 2021. – Vol. 144 (15). – P. 1241-1243. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056628
155. Hasinoff, B.B. The Role of Topoisomerase II β in the Mechanisms of Action of the Doxorubicin Cardioprotective Agent Dexrazoxane / B.B. Hasinoff, D. Patel, X. Wu // *Cardiovasc Toxicol*. – 2020. – Vol. 20 (3). – P. 312-320. – DOI: 10.1007/s12012-019-09554-5
156. Hassan, S. Quercetin potentializes the respective cytotoxic activity of gemcitabine or doxorubicin on 3D culture of AsPC-1 or HepG2 cells, through the inhibition of HIF-1 α and MDR1 / S. Hassan, J. Peluso, S. Chalhoub [et al.] // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15 (10). – P. e0240676. – DOI: 10.1371/journal.pone.0240676
157. He, L. Mitochondrial Sirtuins and Doxorubicin-induced Cardiotoxicity / L. He, F. Liu, J. Li [et al.] // *Cardiovasc Toxicol*. – 2021. – Vol. 21. – P. 179-191. – DOI: 10.1007/s12012-020-09626-x
158. Huang, Y. Comparison of myocardial ischemic/hypoxic staining techniques for evaluating the alleviation of exhaustive exercise-induced myocardial injury by exercise preconditioning / Y. Huang, S. Pan, Y. Guo [et al.] // *Journal of Molecular Histology*. – 2021. – Vol. 52 (2). – P. 373-383.
159. Indrayan, A. Medical biostatistics / A. Indrayan, R.K. Malhotra. – Chapman and Hall/CRC, 2017. – 1032 p.
160. Ismahil, M.A. Chronic oral exposure to the aldehyde pollutant acrolein induces dilated cardiomyopathy / M.A. Ismahil, T. Hamid, P. Haberzettl [et al.] // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 2011. – Vol. 301. – P. 2050-2060.
161. Jansová, H. Cardioprotective Potential of Iron Chelators and Prochelators / H. Jansová, T. Šimůnek // *Curr Med Chem*. – 2019. – Vol. 26 (2). – P. 288-301. – DOI: 10.2174/0929867324666170920155439
162. Jayasuriya, R. Emerging role of long Non-coding RNAs in endothelial dysfunction and their molecular mechanisms / R. Jayasuriya, K. Ganesan, B. Xu [et al.]

- // Biomed Pharmacother. – 2022. – Vol. 145 (5). – P. 112-119. – DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112421
163. Jiang, C. Homocysteine promotes vascular smooth muscle cell migration by induction of the adipokine resistin / C. Jiang, H. Zhang, W. Zhang [et al.] // *Am J Physiol Cell Physiol*. – 2009. – Vol. 297 (6). – P. 1466-1476. – DOI: 10.1152/ajpcell.00304.2009
164. Kalyanaraman, B. Teaching the basics of the mechanism of doxorubicin-induced cardiotoxicity: Have we been barking up the wrong tree? / B. Kalyanaraman // *Redox Biology*. – 2020. – Vol. 29. – P. 101394. – DOI: 10.1016/j.redox.2019.101394
165. Kane, R.C. Dexrazoxane (Totect): FDA review and approval for the treatment of accidental extravasation following intravenous anthracycline chemotherapy / R.C. Kane, W.D. McGuinn Jr, R. Dagher [et al.] // *Oncologist*. – 2008. – Vol. 13 (4). – P. 445-450. – DOI: 10.1634/theoncologist.2007-0247
166. Karabulut, D. Thymoquinone attenuates doxorubicin-cardiotoxicity in rats / D. Karabulut, E. Ozturk, E. Kaymak [et al.] // *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. – 2021. – Vol. 35 (1). – P. e22618. – DOI: 10.1002/JBT.22618
167. Kattoor, A. LOX-1: Regulation, Signaling and its Role in Atherosclerosis / A. Kattoor, A. Goel, J. Mehta // *Antioxidants (Basel)*. – 2019. – Vol. 8 (7). – P. 218-226. – DOI: 10.3390/antiox8070218
168. Kawada, T. Smoking, hyperhomocysteinemia, metabolic syndrome, and cardiovascular risk / T. Kawada // *Nutrition*. – 2021. – Vol. 81. – DOI: 10.1016/j.nut.2020.111031
169. Kida, Y. Sirtuins, Cell Senescence, and Vascular Aging / Y. Kida, M. Goligorsky // *Can J Cardiol*. – 2016. – Vol. 32 (5). – P. 634-641. – DOI: 10.1016/j.cjca.2015.11.022
170. Kienesberger, P. Myocardial triacylglycerol metabolism / P. Kienesberger, T. Pulinilkunil, J. Nagendran [et al.] // *J Mol Cell Cardiol*. – 2013. – Vol. 55. – P. 101-110. – DOI: 10.1016/j.yjmcc.2012.06.018
171. Kim, S. Bancrofts theory and practice of histological techniques / S. Kim, Ch. Layton, J. Bancroft. – 8th ed. – Elsevier Lim, 2019. – 557 p.

172. Koleini, N. Oxidized phospholipids in Doxorubicin-induced cardiotoxicity / N. Koleini, B.E. Nickel, A.L. Edel [et al.] // *Chem Biol Interact.* – 2019. – Vol. 303. – P. 35-39. – DOI: 10.1016/j.cbi.2019.01.032
173. Kostov, K. The Causal Relationship between Endothelin-1 and Hypertension: Focusing on Endothelial Dysfunction, Arterial Stiffness, Vascular Remodeling, and Blood Pressure Regulation / K. Kostov // *Life (Basel).* – 2021. – Vol. 11 (9). – P. 986-998. – DOI: 10.3390/life11090986
174. Kotabagi, R.B. Post mortem diagnosis of early myocardial infarction / R.B. Kotabagi, V.V. Apte, P.R. Pathak // *Med J Armed Forces India.* – 2000. – Vol. 56 (2). – P. 99-102. – DOI: 10.1016/S0377-1237(17)30121-1
175. Kurauchi, K. Role of metabolites of cyclophosphamide in cardiotoxicity / K. Kurauchi, T. Nishikawa, E. Miyahara [et al.] // *BMC Res* – 2017. – Vol. 10 (1). – P. 406-412. – DOI: 10.1186/s13104-017-2726-2
176. Levy, B. The many faces of myocardial ischaemia and angina / B. Levy, G. Heusch, P. Camici // *Cardiovasc Res.* – 2019. – Vol. 115 (10). – P. 1460-1470. – DOI: 10.1093/cvr/cvz160
177. Ley, K. Inflammation and Atherosclerosis / K. Ley // *Cells.* – 2021. – Vol. 10 (5). – P. 91-97. – DOI: 10.3390/cells10051197
178. Li, X. LOX-1 Deletion Attenuates Myocardial Fibrosis in the Aged Mice, Particularly Those with Hypertension / X. Li, X. Tang, B. Liu [et al.] // *Front Cardiovasc Med.* – 2021. – Vol. 8. – P. 736-745. – DOI: 10.3389/fcvm.2021.736215
179. Li, Z. Metabolism and Chronic Inflammation: The Links Between Chronic Heart Failure and Comorbidities / Z. Li, H. Zhao, J. Wang // *Front Cardiovasc Med.* – 2021. – Vol. 8. – P. 650-678. – DOI: 10.3389/fcvm.2021.650278
180. Lino, D.O. Interleukin-6 and adhesion molecules VCAM-1 and ICAM-1 as biomarkers of post-acute myocardial infarction heart failure / D.O. Lino, I.A. Freitas, G.C. Meneses [et al.] // *Braz J Med Biol Res.* – 2019. – Vol. 52 (12). – P. 86-89. – DOI: 10.1590/1414-431X20198658

181. Liu, F. Trimetazidine improves right ventricular function by increasing miR-21 expression / F. Liu, L. Yin, L. Zhang // *Int J Mol Med.* – 2012. – Vol. 30 (4). – P. 849-855. – DOI: 10.3892/ijmm.2012.1078
182. López-Sendón, J. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry / J. López-Sendón, C. Álvarez-Ortega, P. Zamora Auñón [et al.] // *European Heart Journal.* – 2020. – Vol. 41(18). – P. 1720-1729. – DOI: 10.1093/EURHEARTJ/EHAA006
183. Lubrano, V. Role of oxidative stress-related biomarkers in heart failure: galectin 3, α 1-antitrypsin and LOX-1: new therapeutic perspective? / V. Lubrano, S. Balzan // *Mol Cell Biochem.* – 2020. – Vol. 464 (1-2). – P. 143-152. – DOI: 10.1007/s11010-019-03656-y
184. Luu, A. Role of Endothelium in Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy / A. Luu, B. Chowdhury, M. Al-Omran [et al.] // *JACC Basic Transl Sci.* – 2018. – Vol. 3 (6). – P. 861-870. – DOI: 10.1016/j.jacbts.2018.06.005
185. Lyon, A.R. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society / A.R. Lyon, S. Dent, S. Stanway [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2020. – Vol. 22 (11). – P. 1945-1960. – DOI: 10.1002/EJHF.1920
186. Mackay, A. Multitissue analysis of exercise and metformin on doxorubicin-induced iron dysregulation / A. Mackay, E. Marchant, D. Munk [et al.] // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* – 2019. – Vol. 316 (5). – P. 922-930. – DOI: 10.1152/ajpendo.00140.2018
187. Malekinejad, H. Cardioprotective effect of royal jelly on paclitaxel-induced cardio-toxicity in rats / Malekinejad H, Ahsan S, Delkhosh-Kasmaie F. [et al.] // *Iranian Journal of Basic Medical Science.* – 2016. – Vol. 19 (2). – P. 221-227.
188. Marcos, R. Image analysis or stereology: which to choose for quantifying fibrosis? / R. Marcos, B. Bragança, A.P. Fontes-Sousa // *Journal of Histochemistry & Cytochemistry.* – 2015. – Vol. 63 (9). – P. 734-736.

189. Marczyk, G.R. Essentials of research design and methodology / G.R. Marczyk, D. DeMatteo, D. Festinger. – John Wiley & Sons, 2010. – 304 p.
190. Masschelin, P. The Impact of Oxidative Stress on Adipose Tissue Energy Balance / P. Masschelin, A. Cox, N. Chernis [et al.] // *Front Physiol.* – 2020. – Vol. 10. – P. 16-38. – DOI: 10.3389/fphys.2019.01638
191. Minotti, G. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity / G. Minotti, P. Menna, E. Salvatorelli [et al.] // *Pharmacological reviews.* – 2004a. – Vol. 56 (2). – P. 185-229.
192. Minotti, G. Doxorubicin cardiotoxicity and the control of iron metabolism: quinone-dependent and independent mechanisms / G. Minotti, S. Recalcati, P. Menna [et al.] // *Methods Enzymol.* – 2004b. – Vol. 378. – P. 340-361. – DOI: 10.1016/S0076-6879(04)78025-8
193. Miyagawa, K. Attenuation of Doxorubicin-induced cardiomyopathy by endothelin-converting enzyme-1 ablation through prevention of mitochondrial biogenesis impairment / K. Miyagawa, N. Emoto, B. Widyantoro [et al.] // *Hypertension.* – 2010. – Vol. 55 (3). – P. 738-746. – DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.141903
194. Moghe, A. Molecular mechanisms of acrolein toxicity: relevance to human disease / A. Moghe, S. Ghare, B. Lamoreau [et al.] // *Toxicological Sciences.* – 2015. – Vol. 143. – P. 242-255.
195. Narikawa, M. Doxorubicin induces trans-differentiation and MMP1 expression in cardiac fibroblasts via cell death-independent pathways / R. Tanaka, M. Hikichi M, [et al.] // *PLoS One.* – 2019 – Vol. 14(9). – P. 19-24. – DOI: 10.1371/journal.pone.0221940.
196. Nicolazzi, M. Anthracycline and trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer / M. Nicolazzi, A. Carnicelli, M. Fuorlo [et al.] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2018. – Vol. 22 (7). – P. 2175-2185. – DOI: 10.26355/eurrev_201804_14752
197. Odiete, O. Neuregulin in cardiovascular development and disease / O. Odiete, M.F. Hill, D.B. Sawyer // *Circ Res.* – 2012. – Vol. 111 (10). – P.1376-1385. – DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.267286

198. Olorundare, O.E. Therapeutic Potentials of Selected Antihypertensive Agents and Their Fixed-Dose Combinations Against Trastuzumab-Mediated Cardiotoxicity / O.E. Olorundare, A.A. Adeneye, A.O. Akinsola [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2021. – Vol. 11. – P. 1-22. – DOI: 10.3389/fphar.2020.610331
199. Omole, J. Protective Effect of Kolaviron on Cyclophosphamide-Induced Cardiac Toxicity in Rats / J. Omole, O. Ayoka, Q. Alabi [et al.] // *J Evid Based Integr Med*. – 2018. – Vol. 23. – Article ID 2156587218757649. – DOI: 10.1177/2156587218757649
200. Osataphan, N. Effects of doxorubicin-induced cardiotoxicity on cardiac mitochondrial dynamics and mitochondrial function: Insights for future interventions / A. Phrommintikul, S. Chattipakorn, N. Chattipakorn // *J Cell Mol Med* – 2020. – Vol. 24(12). – P. 6534-6557. – DOI: 10.1111/jcmm.15305.
201. Pang, X. Homocysteine induces the expression of C-reactive protein via NMDAR-ROS-MAPK-NF- κ B signal pathway in rat vascular smooth muscle cells / X. Pang, J. Liu, J. Zhao. [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2014. – Vol. 236 (1). – P. 73-81. – DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.06.021
202. Paradies, G. Role of Cardiolipin in Mitochondrial Function and Dynamics in Health and Disease: Molecular and Pharmacological Aspects / G. Paradies, V. Paradies, F. Ruggiero [et al.] // *Cells*. – 2019. – Vol. 8 (7). – P. 728-745. – DOI: 10.3390/cells8070728
203. Pareek, N. Activity and Outcomes of a Cardio-Oncology Service in the United Kingdom-a Five-Year Experience / N. Pareek, J. Cevallos, P. Moliner [et al.] // *Eur J Heart Failure*. – 2018. – Vol. 20 (12). – P. 1721-1731. – DOI: 10.1002/EJHF.1292
204. Patil, D. *Anatomic Pathology. Primary Certification and Maintenance of Certification* / D. Patil, C. Deborah, R. Prayson. – Mc Graw Hill Education, 2013. – 547 p.
205. Percie du Sert, N. Reporting animal research: Explanation and elaboration for the ARRIVE guidelines 2.0. / N. Percie du Sert, A. Ahluwalia, S. Alam [et al.] // *PLoS Biol*. – 2020a. – Vol. 18 (7). – P. 30-54. – DOI: 10.1371/journal.pbio.3000411

206. Percie du Sert, N. The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research / N. Percie du Sert, V. Hurst, A. Ahluwalia [et al.] // *Br J Pharmacol.* – 2020b. – Vol. 177 (16). – P. 3617-3624. – DOI: 10.1111/bph.15193
207. Planek, M.I.C. Prediction of doxorubicin cardiotoxicity by early detection of subclinical right ventricular dysfunction / M.I.C. Planek, A. Manshad, K. Hein [et al.] // *Cardiooncology.* – 2020. – Vol. 23 (6). – P. 10-19. – DOI: 10.1186/s40959-020-00066-8.
208. Poljsak, B. Strategies for reducing or preventing the generation of oxidative stress / B. Poljsak. // *Oxid Med Cell Longev.* – 2011. – Vol. 2011. – Article ID 194586. – DOI: 10.1155/2011/194586
209. Poljsak, B. The Neglected Significance of “Antioxidative Stress” / B. Poljsak, I. Milisav // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* – 2012. – Article ID 480895. – DOI: 10.1155/2012/480895
210. Powers, S.K. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production / S.K. Powers, M.J. Jackson // *Physiol Rev.* – 2008. – Vol. 88 (4). – P. 1243-1276. – DOI: 10.1152/physrev.00031.2007
211. Puchala, L. Neuregulin-1 as a potential drug in heart failure – theoretical foundations and the state of clinical trials / L. Puchala, J. Wojtkiewicz, P. Jakubowski, W. Grzegorzewski // *Farm. Pol.* – 2018. – Vol. 74 (6). – P. 334-336.
212. Rahmatollahi, M. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α Inhibition Protects Against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in Mice / M. Rahmatollahi, S. Baram, R. Rahimian [et al.] // *Cardiovasc Toxicol.* – 2016. – Vol. 16 (3). – P. 244-250. – DOI: 10.1007/s12012-015-9332-0
213. Ramos, G. Myocardial Metabolism Under Control of a Cytokine Receptor / G. Ramos, S. Frantz // *J Am Heart Assoc.* – 2017. – Vol. 6 (5). – P. 62-71. – DOI: 10.1161/JAHA.117.006291
214. Rawat, P. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: An update on the molecular mechanism and novel therapeutic strategies for effective management / P. Rawat, A. Jaiswal, A. Khurana [et al.] // *Biomed Pharmacother.* – 2021. – Vol. 139. – P. 111-117. – DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111708

215. Renu, K. Molecular mechanism of doxorubicin-induced cardiomyopathy – An update / K. Renu, V.G. Abilash, S. Arunachalam [et al.] // *European journal of pharmacology*. – 2018. – Vol. 818. – P. 241-253. – DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.10.043
216. Ritterhoff, J. Metabolism in cardiomyopathy: every substrate matters / J. Ritterhoff, R. Tian // *Cardiovasc Res*. – 2017. – Vol. 113 (4). – P. 411-421. – DOI: 10.1093/cvr/cvx017
217. Robaczewska, J. Role of glutathione metabolism and glutathione-related antioxidant defense systems in hypertension / J. Robaczewska, K. Kedziora-Kornatowska, M. Kozakiewicz [et al.] // *J Physiol Pharmacol*. – 2016. – Vol. 67 (3). – P. 331-337.
218. Russo, M. Metabolic Aspects of Anthracycline Cardiotoxicity / M. Della, A. Sala, C.G. Tocchetti [et al.] // *Curr Treat Options Oncol*. – 2021. – Vol. 22 (2). – P. 18-34. – DOI: 10.1007/s11864-020-00812-1
219. Sahu, B.D. Baicalein alleviates doxorubicin-induced cardiotoxicity via suppression of myocardial oxidative stress and apoptosis in mice / B.D. Sahu, J.M. Kumar, M. Kuncha [et al.] // *Life Sci*. – 2016. – Vol. 144. – P. 8-18. – DOI: 10.1016/j.lfs.2015.11.018
220. Saleh, Y. Anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms of action, incidence, risk factors, prevention, and treatment / Y. Saleh, O. Abdelkarim, K. Herzallah [et al.] // *Heart Fail Rev*. – 2021. – Vol. 26 (5). – P. 1159-1173. – DOI: 10.1007/s10741-020-09968-2
221. Schiattarella, G.G. Metabolic inflammation in heart failure with preserved ejection fraction / G.G. Schiattarella, D. Rodolico, J.A. Hill // *Cardiovasc Res*. – 2021. – Vol. 117 (2). – P. 423-434. – DOI: 10.1093/cvr/cvaa217
222. Scientific conclusions and grounds for amendment of the summary of product characteristics and package leaflet presented by the EMA [Electronic resource] // EMA. – Mode of access: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/dexrazoxane-article-31-referral-annex-ii_en.pdf
223. Scolletta, S. Energetic myocardial metabolism and oxidative stress: let's make them our friends in the fight against heart failure / S. Scolletta, B. Biagioli // *Biomed*

- Pharmacother. – 2010. – Vol. 64 (3). – P. 203-207. – DOI: 10.1016/j.biopha.2009.10.002
224. Sharifiaghdam, Z. Curcumin-coated gold nanoparticles attenuate doxorubicin-induced cardiotoxicity via regulating apoptosis in a mouse model / Z. Sharifiaghdam, F. Dalouchi, M. Sharifiaghdam [et al.] // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* – 2022. – Vol. 49 (1). – P. 70-83. – DOI: 10.1111/1440-1681.13579
225. Sheibani, M. Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: An Overview on Pre-Clinical Therapeutic Approaches / M. Sheibani, Y. Azizi, M. Shayan // *Cardiovasc Toxicol.* – 2022. – P. 1-19. – DOI: 10.1007/s12012-022-09721-1
226. Sheibani, M. Cardioprotective effects of dapson against doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats / M. Sheibani, S. Nezamoleslami, H. Faghir-Ghanesefat [et al.] // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 2020. – Vol. 85 (3). – P. 563-571. – DOI: 10.1007/s00280-019-04019-6
227. Shu, H. Trimetazidine in Heart Failure / H. Shu, Y. Peng, W. Hang [et al.] // *Front Pharmacol.* – 2021. – Vol. 11. – P. 56-73. – DOI: 10.3389/fphar.2020.569132
228. Siegel, R.L. Cancer statistics, 2021 / R.L. Siegel, K.D. Miller, H.E. Fuchs [et al.] // *CA: a cancer journal for clinicians.* – 2018. – Vol. 68 (1). – P. 7-33. – DOI: 10.3322/caac.21654
229. Singel, K.L. NOX2-dependent regulation of inflammation / K.L. Singel, B.H. Segal // *Clin Sci (Lond).* – 2016. – Vol. 130 (7). – P. 479-490. – DOI: 10.1042/CS20150660
230. Sobczuk, P. Anthracycline-induced cardiotoxicity and renin-angiotensin-aldosterone system-from molecular mechanisms to therapeutic applications / P. Sobczuk, M. Czerwińska, M. Kleibert [et al.] // *Heart Fail Rev.* – 2020. – P. 1-25. – DOI: 10.1007/s10741-020-09977-1
231. Songbo, M. Oxidative stress injury in doxorubicin-induced cardiotoxicity / M. Songbo, H. Lang, C. Xinyong [et al.] // *Toxicol Lett.* – 2019. – Vol. 307. – P. 41-48. – DOI: 10.1016/j.toxlet.2019.02.013
232. Sosnowska, B. The sirtuin family members SIRT1, SIRT3 and SIRT6: Their role in vascular biology and atherogenesis / B. Sosnowska, M. Mazidi, P. Penson [et al.] //

- Atherosclerosis. – 2017. – Vol. 265. – P. 275-282. – DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.027
233. Speth, P. Clinical pharmacokinetics of doxorubicin / P. Speth, Q. van Hoesel, C. Haanen // Clin Pharmacokinet. – 1988. – Vol. 15 (1). – P. 15-31. – DOI: 10.2165/00003088-198815010-00002
234. Stanley, W.C. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart / W.C. Stanley, F.A. Recchia, G.D. Lopaschuk [et al.] // Physiological reviews. – 2005. – Vol. 85 (3). – P. 1093-1129. – DOI: 10.1152/physrev.00006.2004
235. Sun, W. SIRT3: A New Regulator of Cardiovascular Diseases / W. Sun, C. Liu, Q. Chen [et al.] // Oxid Med Cell Longev. – 2018. – Article ID 7293861. – DOI: 10.1155/2018/7293861
236. Sundaresan, N.R. SIRT3 is a stress-responsive deacetylase in cardiomyocytes that protects cells from stress-mediated cell death by deacetylation of Ku70 / N.R. Sundaresan, S.A. Samant, V.B. Pillai [et al.] // Mol Cell Biol. – 2008. – Vol. 28 (20). – P. 6384-6401. – DOI: 10.1128/MCB.00426-08
237. Thompson, K.L. Early alterations in heart gene expression profiles associated with doxorubicin cardiotoxicity in rats / K.L. Thompson, B.A. Rosenzweig, J. Zhang [et al.] // Cancer Chemother Pharmacol. – 2010. – Vol. 66 (2). – P. 303-314. – DOI: 10.1007/s00280-009-1164-9
238. Three-reagent kit for staining histological sections of myocardial infarction Hematoxylin – Basic Fuchsin – Picric Acid: Instructions for use [Electronic resource] // Biognost. – Mode of access: <https://www.biognost.com/wp-content/uploads/2020/02/HBFP-kit-IFU-V7-EN3.pdf>
239. Todorova, V. Oral glutamine protects against cyclophosphamide-induced cardiotoxicity in experimental rats through increase of cardiac glutathione / V. Todorova, D. Vanderpool, S. Blossom [et al.] // Nutrition. – 2009. – Vol. 25. – P. 812-817.
240. Todorova, V. Subclinical doxorubicin-induced cardiotoxicity update: role of neutrophils and endothelium / V. Todorova, J. Wei, I. Makhoul // Am J Cancer Res. – 2021. – Vol. 11 (9). – P. 4070-4091.

241. Tuzzolo, A. Severe Myocardial Steatosis: Incidental Finding or a Significant Anatomic Substrate for Sudden Cardiac Arrest? / A. Tuzzolo, C.A. Febres-Aldana, R. Poppiti // *Am J Forensic Med Pathol.* – 2020. – Vol. 41 (1). – P. 42-47. – DOI: 10.1097/PAF.0000000000000531
242. Van der Vijgh, W. Morphometric study of myocardial changes during doxorubicin-induced cardiomyopathy in mice / W. van der Vijgh, D. van Velzen, J. van der Poort [et al.] // *European Journal of Cancer and Clinical Oncology.* – 1988. – Vol. 24 (10). – P. 1603-1608.
243. Vasti, C. Neuregulin-1/erbB activities with focus on the susceptibility of the heart to anthracyclines / C. Vasti, C. Hertig // *World J Cardiol.* – 2014. – Vol. 6 (7). – P. 653-662. – DOI: 10.4330/wjc.v6.i7.653
244. Veal, G. Cyclophosphamide pharmacokinetics and pharmacogenetics in children with B-cell non-Hodgkin's lymphoma / G. Veal, M. Cole, A. Chinnaswamy [et al.] // *European Journal of Cancer.* – 2016. – Vol. 55 (2). – P. 56-64. – DOI: 10.1016/J.EJCA.2015.12.007
245. Villani, F. Relationship between the effect on calcium turnover and early cardiotoxicity of doxorubicin and 4'-epi-doxorubicin in guinea pig heart muscle / F. Villani, L. Favalli, F. Piccinini // *Tumori.* – 1980. – Vol. 66 (6). – P. 689-697.
246. Von Hoff, D.D. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure / D.D. Von Hoff, M.W. Layard, P. Basa [et al.] // *Ann Intern Med.* – 1979. – Vol. 91 (5). – P. 710-717. – DOI: 10.7326/0003-4819-91-5-710
247. Wallace, K.B. Mitochondrial Determinants of Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy / K.B. Wallace, V.A. Sardão, P.J. Oliveira // *Circ Res.* – 2020. – Vol. 126 (7). – P. 926-941. – DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.314681
248. Wang, A.J. Molecular mechanisms of doxorubicin-induced cardiotoxicity: novel roles of sirtuin 1-mediated signaling pathways / A.J. Wang, J.A. Zhang, M. Xiao [et al.] // *Cell Mol Life Sci.* – 2021. – Vol. 78 (7). – P. 3105-3125. – DOI: 10.1007/s00018-020-03729-y
249. Wang, W. PPAR α Ameliorates Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity by Reducing Mitochondria-Dependent Apoptosis via Regulating MEOX1 / W. Wang, Q. Fang, Z.

- Zhang [et al.] // *Front Pharmacol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 52-67. – DOI: 10.3389/fphar.2020.528267
250. Wang, C. Efficacy of Trimetazidine in Limiting Periprocedural Myocardial Injury in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis / C. Wang, W. Chen, M. Yu [et al.] // *Angiology.* – 2021. – Vol. 72 (6). – P. 511-523. – DOI: 10.1177/0003319720987745
251. Warbrick, I. Hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1 α) as a factor mediating the relationship between obesity and heart failure with preserved ejection fraction / I. Warbrick, S.W. Rabkin // *Obes Rev.* – 2019. – Vol. 20 (5). – P. 701-712. – DOI: 10.1111/obr.12828
252. Wiesolek, H.L. Intercellular Adhesion Molecule 1 Functions as an Efferocytosis Receptor in Inflammatory Macrophages / H.L. Wiesolek, T.M. Bui, J.J. Lee [et al.] // *Am J Pathol.* – 2020. – Vol. 190 (4). – P. 874-885. – DOI: 10.1016/j.ajpath.2019.12.006
253. Wu, B. Mitochondrial-Targeted Therapy for Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity / K. Leung, E. Poon // *Int J Mol Sci.* – 2022. Vol. 23(3). – P. 19-29. – DOI: 10.3390/ijms23031912.
254. Wu, L. Effects of trimetazidine on ventricular remodeling in coronary artery disease patients with left ventricular hypertrophy: the rationale and design of a randomized controlled trial / L. Wu, Y. Luan, Y. Li [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2020. – Vol. 20 (1). – P. 273-287. – DOI: 10.1186/s12872-020-01557-3
255. Xinyong, C. The role of toll-like receptors in myocardial toxicity induced by doxorubicin / C. Xinyong, Z. Zhiyi, H. Lang [et al.] // *Immunol Lett.* – 2020. – Vol. 217. – P. 56-64. – DOI: 10.1016/j.imlet.2019.11.001
256. Xu, X. Molecular pharmacology of the interaction of anthracyclines with iron / X. Xu, H.L. Persson, D.R. Richardson // *Mol Pharmacol.* – 2005. – Vol. 68 (2). – P. 261-271. – DOI: 10.1124/mol.105.013383
257. Yamamura, S. Cardiomyocyte Sirt (Sirtuin) 7 Ameliorates Stress-Induced Cardiac Hypertrophy by Interacting with and Deacetylating GATA4 / S. Yamamura, Y. Izumiya, S. Araki [et al.] // *Hypertension.* – 2020. – Vol. 75 (1). – P. 98-108. – DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13357

258. Yan, L. Fisetin ameliorates atherosclerosis by regulating PCSK9 and LOX-1 in apoE^{-/-}-mice / L. Yan, Q. Jia, H. Cao [et al.] // *Exp Ther Med.* – 2021. – Vol. 21 (1). – P. 25-35. – DOI: 10.3892/etm.2020.9457
259. Yang, L. All-trans retinoic acid protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity by activating the ERK2 signalling pathway / L. Yang, C. Luo, C. Chen [et al.] // *Br J Pharmacol.* – 2016. – Vol. 173 (2). – P. 357-371. – DOI: 10.1111/bph.13377
260. Yang, X. Possible Susceptibility Genes for Intervention against Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity / X. Yang, G. Li, T. Yang [et al.] // *Oxidative medicine and cellular longevity.* – 2020. – Article ID 4894625. – DOI: 10.1155/2020/4894625
261. Yi, S. Myocardial lesions after long-term administration of methamphetamine in rats / S. Yi, L. Ren, T. Yang [et al.] // *Chinese Medical Sciences Journal.* – 2008. – Vol. 23 (4). – P. 239-243.
262. Yokoyama, C. Deletion of LOX-1 Protects against Heart Failure Induced by Doxorubicin / C. Yokoyama, T. Aoyama, T. Ido [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11 (5). – P. e0154994. – DOI: 10.1371/journal.pone.0154994
263. Yuan, Y. Exploration the Mechanism of Doxorubicin-Induced Heart Failure in Rats by Integration of Proteomics and Metabolomics Data / Y. Yuan, S. Fan, L. Shu [et al.] // *Front Pharmacol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 605-621. – DOI: 10.3389/fphar.2020.600561
264. Zacharieva, S. Homocysteine, renin and aldosterone in patients with Cushing's syndrome / S. Zacharieva, G. Kirilov, M. Orbetzova [et al.] // *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* – 2008. – Vol. 30 (3). – P. 221-224. – DOI: 10.1358/mf.2008.30.3.1159647
265. Zamora, J. 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) / J. Zamora, P. Lancellotti, D. Rodriguez Muñoz [et al.] // *European Heart Journal.* – 2016. – Vol. 37 (36). – P. 2768-2801. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211

266. Zhan, C. Tranilast prevents doxorubicin-induced myocardial hypertrophy and angiotensin II synthesis in rats / N. Bai, M. Zheng, Y. Wang, [et al.] // *Life Sci.* - 2021 – Vol 267. – P. 118984. –DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118984.
267. Zhang, N. Multifunctional protein: cardiac ankyrin repeat protein / N. Zhang, X. Xie, J. Wang // *J Zhejiang Univ Sci B.* – 2016. – Vol. 17 (5). – P. 333-341. – DOI: 10.1631/jzus.B1500247
268. Zhao, D. Insights for Oxidative Stress and mTOR Signaling in Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury under Diabetes / D. Zhao, J. Yang, L. Yang // *Oxid Med Cell Longev.* – 2017. – Article ID 6437467. – DOI: 10.1155/2017/6437467
269. Zhao, J. Baicalin ameliorates atherosclerosis by inhibiting NLRP3 inflammasome in apolipoprotein E-deficient mice / J. Zhao, Z. Wang, Z. Yuan [et al.] // *Diab Vasc Dis Res.* – 2020. – Vol. 17 (6). – P. 14-29. – DOI: 10.1177/1479164120977441
270. Zhao, Y. Trimetazidine inhibits cardiac fibrosis by reducing reactive oxygen species and downregulating connective tissue growth factor in streptozotocin-induced diabetic rats / Y. Zhao, S. Li, E. Quan // *Exp Ther Med.* – 2019. – Vol. 18 (2). – P. 1477-1485. – DOI: 10.3892/etm.2019.7705