

*На правах рукописи*

**Авагимян Ашот Арманович**

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

3.3.2. – Патологическая анатомия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в Научно-исследовательском институте морфологии человека имени академика А.П. Авцына Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» (НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»).

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук,  
проф., член-корреспондент РАН

**Кактурский Лев Владимирович**

**Оппоненты:**

доктор медицинских наук

**Коган Евгения Алтаровна**

профессор, академик РАЕН, директор референсного центра по морфологии и иммуногистохимии опухолей, Института клинической морфологии и цифровой патологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

доктор медицинских наук

**Серов Роман Андреевич**

профессор, заведующий отделением патологической анатомии с прозектурой Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Ведущая организация:** Институт молекулярной патологии и патоморфологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», 630117, Новосибирск, ул. Тимакова 2.

Защита состоится «22» декабря 2022 года в 12.00 часов на заседании диссертационного совета (24.1.204.02) НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» по адресу: 117418, Москва, ул. Цюрупы, д.3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ "РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского", и на сайте <https://med.ru/ru>. Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022 г.

**Учёный секретарь диссертационного совета**

Доктор биологических наук

**Косырева Анна Михайловна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания занимают лидирующие позиции в перечне причин преждевременной смертности и инвалидизации трудоспособного населения (Бойцов С.А. и соавт., 2021). Согласно GLOBSCAN, встречаемость онкологических заболеваний, с 2019 по 2020 год выросла на более чем 1 миллион случаев, в то время как рак молочной железы является одним из наиболее распространенных видов онкопатологии (Globocan 2020: All cancers, 2020). Только в 2020 г. зарегистрировано свыше 2,2 миллионов новых случаев и 685 тысяч летальных исходов (Estimated number of new cases from 2020 to 2040, 2020).

Наряду с ростом встречаемости злокачественных новообразований, 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 понижении уровня смертности онкологических пациентов на 31 % (Siegel R.L. et al., 2018). В то же время, несмотря на оптимизацию протоколов лечения, вопрос кардиотоксичности применяемых лекарственных средств остается открытым.

При терапии химиопрепаратами 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), эндо-, мио- и перикардиты (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).

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 базисный антрациклин-содержащий АС режим химиотерапии, активно применяемый в клинической практике при различных онкопатологиях, в частности при раке молочной железы, состоящий из доксорубицина и циклофосфида (Тюляндин С.А. и соавт., 2021).

Таким образом, изучение механизмов кардиотоксичности на фоне применения химиотерапии в режиме АС, является актуальным научно-исследовательским направлением. В качестве модификатора поражения сердца и сосудов, в настоящем диссертационном исследовании был использован – триметазидин, единственный препарат, с доказанной

кардиопротективной активностью (Гиляревский С.Р. и соавт., 2021; Ромащенко О.В., 2021).

**Степень разработанности темы.** Кардиотоксичность химиотерапевтических препаратов представляет собой актуальную и междисциплинарную проблему современной медицины, которой уделяется особое внимание на различных конференциях и симпозиумах (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 снижает риск развития СН, при использовании антрациклин-содержащей химиотерапии (Filomena D. et al., 2020). Однако, экспертами Европейского медицинского агентства было опубликовано постановление о том, что дексразоксан снижает эффективность химиотерапии (EMA, 2020). Последнее, послужило причиной отказа от применения дексразоксана и стало основой для поиска новых терапевтических мишеней, воздействие на которых обеспечит защиту сердечно-сосудистой системы, не снижая эффективность противоракового лечения.

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).

Химиотерапия в режиме АС, является одним из наиболее назначаемых, повсеместно доступных и высокоэффективных схем терапии рака молочной железы (Королева И.А. и соавт., 2017), занимающего, по данным ВОЗ, лидирующие позиции по злокачественным новообразованиям среди представительниц женского пола (Рак молочной железы, 2021). Анализируя вышеотмеченное, было решено изучить механизмы поражения сердца и сосудов при приеме АС-режима химиотерапии, в частности его проатерогенное воздействие.

Подводя итог обзору имеющихся данных, стоит подытожить, что изучение механизмов и разработка методов коррекции кардиотоксичности АС-режима химиотерапии является актуальной и не решенной проблемой современной медицины.

**Цель исследования** – изучить морфофункциональные основы кардиотоксического и проатерогенного воздействия АС-режима химиотерапии, с одновременным обоснованием назначения триметазидина 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 химиотерапии в режиме АС.
- 3) Изучить редокс-дестабилизирующий, гиперлипидемический, эндотелий дестабилизирующий и провоспалительный потенциал химиотерапии в режиме АС.
- 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 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 влияние 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.

**Гипотеза исследования.** При всестороннем изучении метаболизма холестерина, а также фармакологических особенностей используемых лекарственных средств нами был предложен ряд гипотез: 1) доксорубицин и циклофосфамид вызывая окислительный стресс, выраженную гепатотоксичность и low-grade воспаление, может спровоцировать эндотелиальную дисфункцию и гипердислипидемию; 2) ингибирование фермента мевалонового пути биосинтеза холестерина – ацетил-КоА-тиолазы триметазином может обеспечить некий гиполипидемический эффект.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Теоретическая значимость заключается в расширении представлений касательно кардио- и вазотоксического влияния химиотерапии в режиме АС, а также в представлении новой информации о плеiotропности кардио- и вазопротекторного эффектов триметазида. Полученные морфофункциональные

данные содержат в себе новую информацию касательно проатерогенного потенциала АС-режима химиотерапии.

Практическая значимость заключается в том, что разработанная экспериментальная модель кардиотоксичности может применяться для тестирования новых кардиопротекторных лекарственных препаратов, а также 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, восходящая аорта и кровь). После завершения эксперимента с использованием методов статистического анализа проведена сравнительная характеристика морфологических данных 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 плеiotропных 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 материала, корректной статистической обработкой и сравнительным анализом полученных результатов с данными современной литературы. Основные положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на следующих конференциях: Международной конференции «Инновации и тенденции развития современной науки» (Мадрид, 18 апреля 2021 г.); Национальной конференции «Здоровье и благосостояние общества» (Тбилиси, 28–30 апреля 2021 г.); 75-й научной 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.); Международная конференция, посвященная 95-

летию факультета общественного здравоохранения ТГМУ «Будущее здравоохранения» (Тбилиси, 25–26 июня 2021 г.); Всероссийской научной конференции с международным участием, посвященной 60-летию НИИ морфологии человека (Москва, 18–19 ноября 2021 г.); V Международной научной конференции «Тренды современной науки и практики» (Анкара, 8–11 февраля 2022 г.); LVII Научно-практической конференции «Современная медицина новые подходы, актуальные исследования» (Москва, 22 февраля 2022 г.); VII Международной конференции «Инновационные тренды в науке, практике и образовании» (Мюнхен, 25 февраля 2022 г.); 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 Самаркандского государственного медицинского университета (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 обзор источников литературы по теме диссертации. Автором проведена экспериментальная часть работы, 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 149 страницах машинописного текста, включает 6 таблиц и 47 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 264 источника литературы, из которых 87 отечественных и 177 иностранных, а также 7 приложений.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

В качестве объекта исследования в диссертационной работе задействованы 120 самцов инбредных, половозрелых 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. Перед проведением исследования экспериментальные животные, методом простой рандомизации с помощью функции RAND Microsoft Excel были распределены на равные 4 группы, по 30 крыс в каждой: 1) Группа N1 (контроль,  $n = 30$ ) – 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,  $n = 30$ ) – крысам моделировали хроническую кардиотоксичность при помощи интраперитонеального введения компонентов АС-режима химиотерапии. Разовая доза доксорубина гидрохлорида (DOX) составляла 2,5 мг/кг (Sheibani M. et al., 2020), циклофосфида моногидрата (CY) – 25 мг/кг. Оба препарата вводились 3 раза в неделю, в течение 2-х недель (Omole J. et al., 2018). 3) Группа N3 (опытная,  $n = 30$ ) – крысам аналогичным образом моделировали АС-режим химиотерапии, с дополнительным введением триметазида дигидрохлорида. Введение измельченного препарата крысам осуществлялось ежедневно, в течение 2-х недель, в виде суспензии внутривентрикулярно, в разовой дозе - 3,0 мг/кг (Albengre, Ed. et al., 1998). 4) Группа N4 (сравнение 2,  $n = 30$ ) – крысам аналогичным образом в вышеотмеченной дозировке вводили триметазидин (TMZ), а также интраперитонеально - физиологический раствор хлорида натрия по схеме, аналогичной группе N1, в течение 2-х недель.

Исследование соответствует положениям Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986; ред. Страсбург, 2006). Уход за животными, содержащимися в виварии, осуществлялся по нормам и

правилам лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ от 19.06.2003г. №267).



Рисунок 1 – Схема проведения исследования

Взвешивание животных проводили до начала эксперимента и спустя 14 дней с использованием весов BM1502 (Веста, Россия). Для взвешивания сердца использовались аналитические весы OHAUS Adventurer AX224 (OHAUS, США). По истечении 14 дней эксперимента проводилась эвтаназия животных и забор биоматериала. Процедуры по получению биоматериала осуществлялись у введенных в состояние глубокого наркоза крыс: телазол 20 мг/кг и ксила 6 мг/кг внутримышечно.

Для проведения гистологического исследования у 10 животных из каждой группы проводили забор сердца и восходящей аорты. Пробоподготовка биоматериала (гомогенат миокарда ЛЖ, сыворотка и плазма крови) для проведения биохимических и иммуноферментных исследований осуществлялась строго согласно протоколу производителя тест-систем. Изготовление микропрепаратов проводили путем проводки 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 проводились на уровне предсердий, зоны атриовентрикулярного соединения, желудочков, и восходящего отдела аорты. Гистологическую и гистохимическую окраску полученных микропрепаратов выполняли гематоксилин-эозином (ГЭ), ГОФП методом по Ли, трихромом по Маллори в модификации Слинченко и PAS-методом (Коржевский Д.Э., Гиляров А.В., 2010; Kmiec Z., Kiernan J.A., 2016). Изучение микропрепаратов осуществлялось 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 гистостереометрический метод с использованием программы Image J 1.51j8 (НИН, США).

Оценка выраженности фиброза проводилась на фотографиях микропрепаратов, окрашенных трихромом по Маллори–Слинченко. Деконволюция осуществлялась с помощью плагина color\_deconvolution2.jar. Процентную долю площади, окрашенной анилиновым синим определяли на основе оптимального порога чувствительности (Caetano G.F. et al., 2016; Schipke J. et al., 2017; Hong J.H. et al., 2020). Выраженность ишемического повреждения оценивали на микропрепаратах, окрашенных ГОФП-методом по полуколичественной шкале (Yi S.H. et al., 2008), и оценивая удельную площадь повреждения миокарда (Huang Y. et al., 2021). Также использованы следующие гистоморфометрические показатели: ядерный индекс, площадь поперечного сечения ядра, площадь поперечного сечения кардиомиоцита, площадь поперечного сечения капилляров и капиллярный индекс (van der Vijgh W.J. et al., 1988).

С целью проведения биохимических и иммуноферментных исследований использовали микропланшетный ридер SpectraMax 250 (Molecular Devices, США). В супернатанте гомогената миокарда ЛЖ определяли: концентрацию малонового диальдегида (Abcam, Великобритания), активность супероксиддисмутазы (Abcam, Великобритания), активность глутатионредуктазы (BioVision Inc., США) и активность глутатионпероксидазы (BioVision Inc., США). В сыворотке крови колориметрическим методом определяли общий холестерин (ОХС), триглицериды (Тг), липопротеины низкой и высокой плотности (ЛПНП и ЛПВП) (Elabscience Biotechnology, Китай). На основе полученных данных рассчитывали коэффициент атерогенности (КА) и индекс коронарного риска (ИКР) (Baldissera M.D. et al., 2017). В плазме крови с помощью ИФА определяли концентрацию эндотелина-1 (ЭТ-1) (Abcam, Великобритания) и sICAM-1 (R&D Systems, Великобритания). В сыворотке крови методом ИФА определяли концентрацию следующих показателей: sVCAM-1 (Lifespan Biosciences Inc., США), гомоцистеин (Cusabio Biotech Co Ltd., Китай), С-реактивный белок (СРБ) (BD Biosciences, США), креатинфосфокиназа-МВ (Wuhan Fine Biotech Co., Китай), тропонин I (Kamiya Biomedical Company, США), активность лактатдегидрогеназы (Cusabio Biotech Co Ltd., Китай), а также оксид азота (NO), колориметрическим методом (Enzo Life Sciences, США).

Статистический анализ выполнен с помощью программ GraphPadPrism 7 (GraphPad Company, США) и Statistica 13 (StatSoft Inc, США). Определение межгрупповых различий при парном сравнении групп проводили с помощью post-hoc тестов Тьюки и Сидака. При отклонении от нормального закона распределения, для сравнения трех и более независимых групп применяли критерий Краскела–Уоллиса, а парное сравнение групп – с помощью post-hoc теста Данна. Альтернативную гипотезу принимали при  $p < 0,05$ .

### **Результаты исследования и их обсуждение**

На момент начала эксперимента межгрупповых различий по весу тела животных не зафиксировано ( $F = 0,04059$ ,  $p = 0,989$ ). Спустя 2 недели от начала АС-режима химиотерапии

зарегистрированы 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). Полученные данные указывают на факт развития кардиомиопатии среди крыс экспериментальной группы № 2.

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

Показатель	Группа 1 контроль, n=30	Группа 2 АС, n=30	Группа 3 АС+TMZ, n=30	Группа 4 TMZ, n=30
Вес тела, г	<b>193,7 ± 9,09</b>	<b>170,1 ± 10,32</b>	<b>183,1 ± 8,22</b>	<b>199,8 ± 7,87</b>
ANOVA, p = 0,0001	p <sub>1-2</sub> = 0,0001 p <sub>1-3</sub> = 0,0001 p <sub>1-4</sub> = 0,9999	p <sub>2-3</sub> = 0,0001 p <sub>2-4</sub> = 0,0001	p <sub>3-4</sub> = 0,0001	—
Масса сердца, г	<b>0,657 ± 0,045</b>	<b>1,007 ± 0,125</b>	<b>0,849 ± 0,153</b>	<b>0,657 ± 0,035</b>
ANOVA, p = 0,0001	p <sub>1-2</sub> = 0,0001 p <sub>1-3</sub> = 0,0001 p <sub>1-4</sub> = 0,9999	p <sub>2-3</sub> = 0,0001 p <sub>2-4</sub> = 0,0001	p <sub>3-4</sub> = 0,0001	—
Масса сердца / вес тела, *10 <sup>-3</sup>	<b>34 ± 2,8</b>	<b>59 ± 8,5</b>	<b>46 ± 8,6</b>	<b>33 ± 2,4</b>
ANOVA, p = 0,0001	p <sub>1-2</sub> = 0,0001 p <sub>1-3</sub> = 0,0001 p <sub>1-4</sub> = 0,9999	p <sub>2-3</sub> = 0,0001 p <sub>2-4</sub> = 0,0001	p <sub>3-4</sub> = 0,0001	—

Таким образом, воспроизведение разработанной модели АС-режима химиотерапии ассоциировано со статистически значимым ростом массы сердца и соотношения массы сердца к весу тела, при параллельном снижении веса тела (one-way ANOVA,  $p < 0,05$ ). Применение триметазида, напротив, способствует нормализации соматометрических параметров экспериментальных животных (post-hoc тест Тьюки,  $p < 0,05$ ), что указывает на его патогенетически значимое кардиопротективное воздействие.

### Описательная характеристика гистологических и гистохимических микропрепаратов миокарда крыс

#### Описательная морфология сердца и аорты крыс группы № 1 и № 4

Структура ткани миокарда не нарушена. Окраска кардиомиоцитов умеренная и равномерная. Паренхиматозные и стромально-сосудистые элементы сердца сохранены. Просвет сосудов свободный.

#### Описательная морфология сердца и аорты крыс группы № 2 (рисунки 2-17)

В полости предсердий отмечаются скопления эритроцитов и пристеночное тромбообразование. Обнаружены набухание кардиомиоцитов с участками миолиза, а также зернистая дистрофия полилокально переходящая в гиалиново-капельную. Местами отмечается волнообразный ход кардиомиоцитов. Отмечены участки резкой эозинофилии саркоплазмы, местами с пикнозом ядер. Со стороны клапанного аппарата также определяются отек, плазматическое пропитывание и разрыхление створок, вплоть до разволокнения, более

выраженного в центральных отделах. Эндотелий клапанного аппарата частично десквамирован. Визуализируются изменения в интенсивности окрашивания эндо- и субэндокарда в более светлые тона.

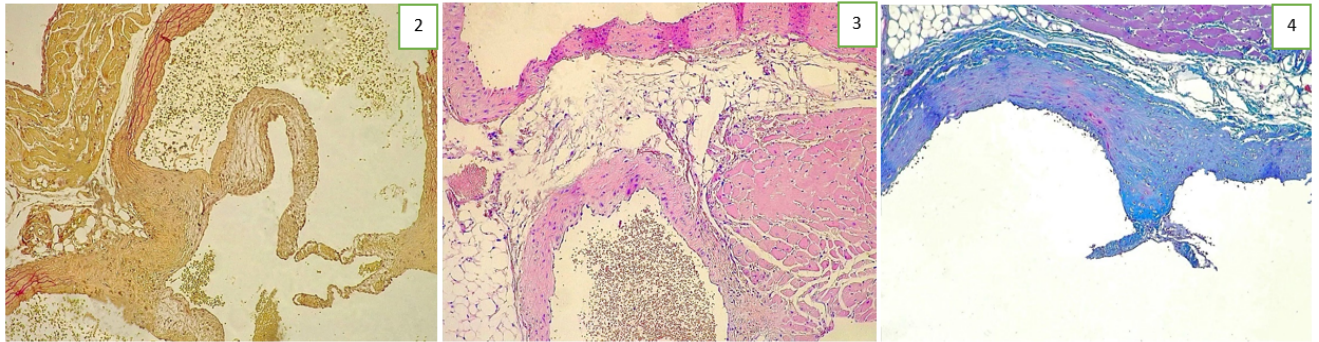


Рисунок 2 – отек створки аортального клапана сердца. Окраска ГОФП-методом, x 100.

Рисунок 3 – отек стромы и венозное полнокровие. Окраска ГЭ, x 100.

Рисунок 4 – отек пристеночного эндокарда. Окраска по Маллори–Слинченко, x 100.

На уровне желудочков миокард имеет гетероморфное строение. Определяется значительный и неравномерный периваскулярный и интерстициальный отек стромы миокарда с резким, неравномерным полнокровием и очаговой лейкоцитарной инфильтрацией. Местами отмечается «феномен отмишования» с разделением крови на плазму и форменные элементы. В капиллярах стаз эритроцитов, а также набухание и пролиферация перицитов. В венах признаки агрегации эритроцитов вплоть до «сладж-феномена». Выявляются очаги мононуклеарной инфильтрация и пролиферативного васкулита сосудов миокарда различного калибра. Местами отмечается фиброзирование стенок сосудов миокарда.

Ядра кардиомиоцитов полиморфные, набухшие, смещены на периферию, прослеживаются участки просветления по типу «halo» и размытость их контуров. Выявлены множественные очаги разволокнения мышечных волокон с признаками очагового миолиза кардиомиоцитов. Местами определяется феномен гиперрелаксации саркомеров.

Диффузно распределены очаги паренхиматозной дистрофии миокарда, наряду с гипертрофией отдельных пучков кардиомиоцитов, чередующиеся с очагами атрофии. Определяются участки волнообразной деформации, с множественными контрактурными повреждениями сопровождающиеся потерей поперечной исчерченности в местах слияния анизотропных дисков.

При окраске ГОФП методом в зонах контрактурных повреждений выявляются очаги фуксинофилии, конденсации цитоплазмы вплоть до глыбчатого распада миофибрилл и некроза кардиомиоцитов. Местами выслеживаются признаки диффузного мелкоочагового кардиосклероза.



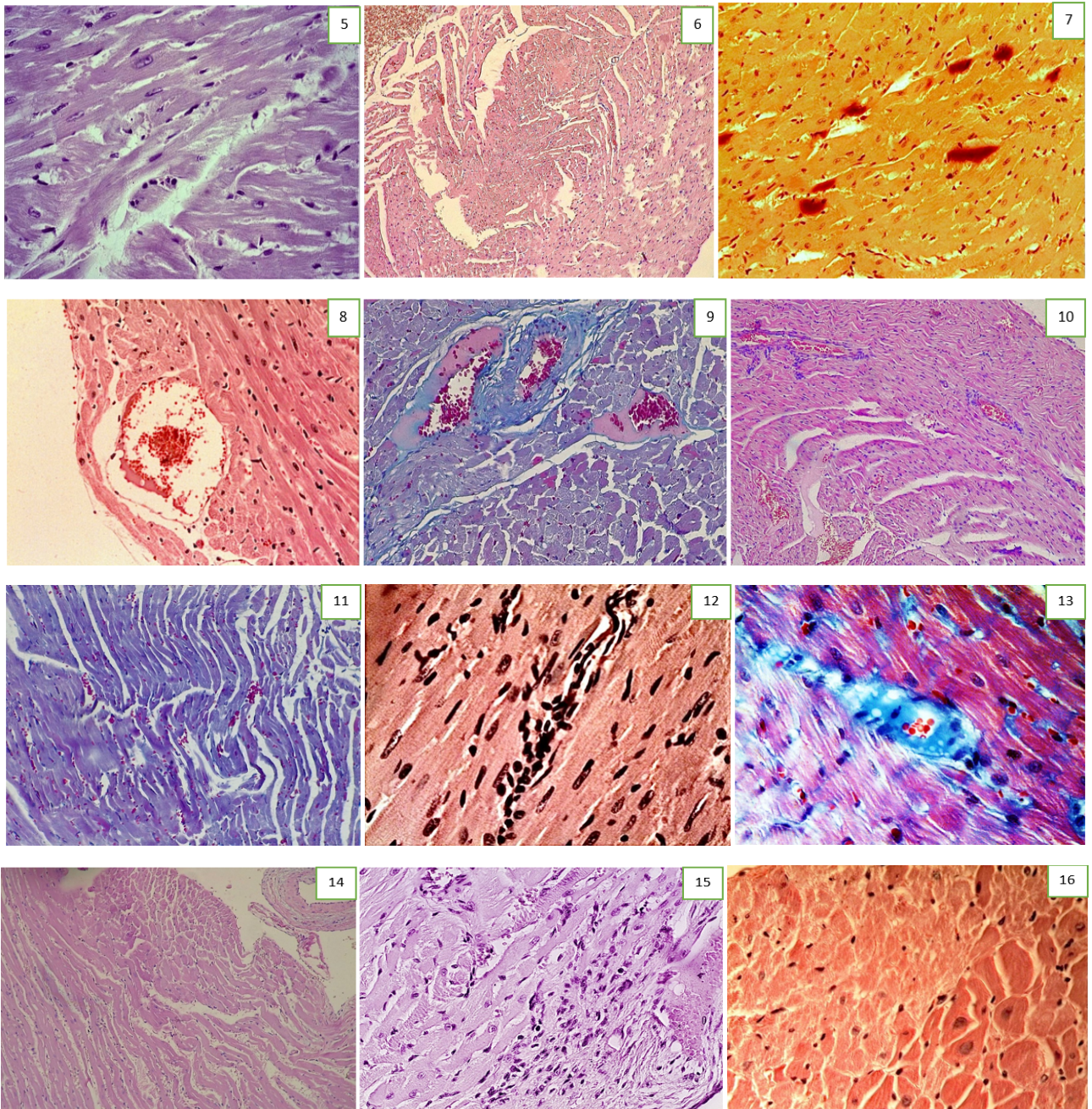


Рисунок 5 – гипертрофия отдельных пучков кардиомиоцитов, отек стромы миокарда. Окраска ГЭ, х 400.

Рисунок 6 – разволокнение мышечных волокон миокарда ЛЖ. Окраска ГЭ, х 100.

Рисунок 7 – очаги фуксинофилии миокарда ЛЖ. Окраска ГОФП-методом, х 100.

Рисунок 8 – полнокровие коронарных сосудов. Окраска ГЭ, х 200.

Рисунок 9 – стаз в капиллярах и сладж в венулах. Окраска по Маллори-Слинченко, х 200.

Рисунок 10 – расширение и полнокровие интрамуральных коронарных сосудов миокарда ЛЖ. Окраска ГЭ, х 100.

Рисунок 11 – очаги просветления миокарда ЛЖ в участках миоцитолиза. Окраска по Маллори-Слинченко, х 200.

Рисунок 12 – интрамуральный пролиферативный васкулит миокарда ЛЖ. Окраска ГЭ, х 100.

Рисунок 13 – фиброз стенок коронарных артерий. Окраска по Маллори-Слинченко, х 100.

Рисунок 14 – дезорганизация и отек миокарда ЛЖ, волнообразная деформация мышечных волокон. Окраска ГЭ, х 100.

Рисунок 15 – лейкоцитарная инфильтрация миокарда ЛЖ. Окраска ГЭ, х 200.

Рисунок 16 – очаговый некроз кардиомиоцитов ЛЖ. Окраска ГЭ, х 100.



На уровне восходящего отдела аорты выявляется утолщение отдельных участков эластических мембран внутренних участков *t. media*, и выраженная десквамация эндотелия. Эластические волокна аорты резко гофрированы, представлены 2–3 слоями, имеются участки, где стенка резко истончена, гомогенизирована, пропитана кровью. Периаортально прослеживается крупноочаговая гипертрофия миокарда, очаговый миолизис и разрастание жировой ткани.

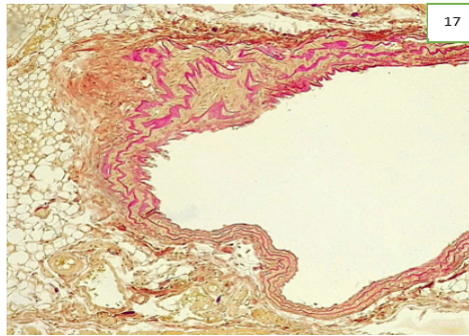


Рисунок 17 – гофрированность эластических волокон аорты. Окраска ГОФП-методом, х 100

### Описательная морфология сердца и аорты крыс № 3 (рисунок 18-23)

На уровне предсердий отмечаются признаки незначительного субэндокардиального отека, расширение и полнокровие просвета интрамуральных вен. Клапанные створки без видимой патологии. Центральная и периферическая зоны створок прослеживаются четко. На уровне ЛЖ выделяется межмышечный отек стромы. В сосудах микроциркуляторного русла визуализируется стаз эритроцитов, а также единичные очажки фуксинофилии миокарда. Внутримиокардиальные сосуды интактны, просвет свободный. На уровне восходящей аорты выявлено незначительное разволокнение эластических волокон. Эндотелий местами набухший.

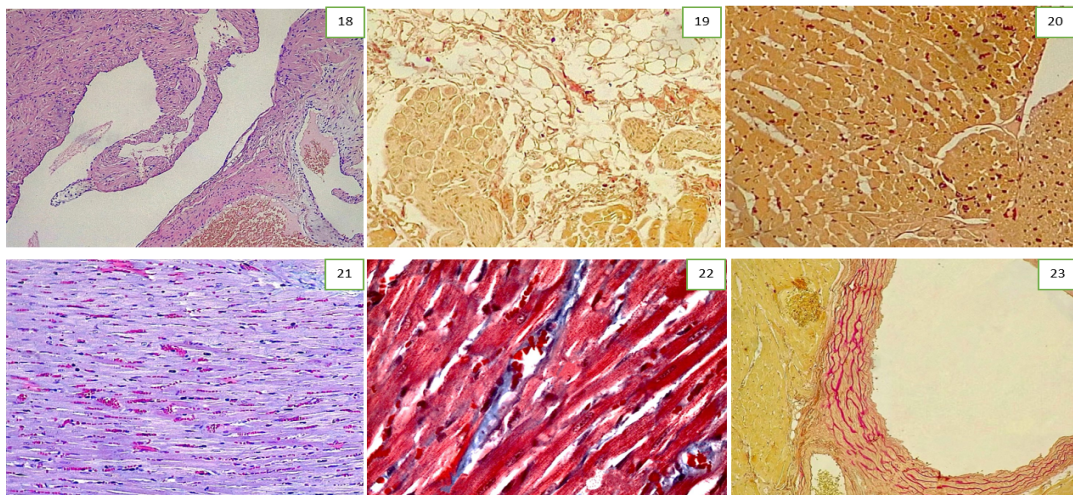


Рисунок 18 – интактная створка клапана. Окраска ГЭ, увеличение х100;

Рисунок 19 – дистрофия кардиомиоцитов АВ-зоны. Окраска ГОФП-методом, х100;

Рисунок 20 – полнокровие капилляров миокарда предсердий. Окраска ГОФП-методом, х 200;

Рисунок 21 – полнокровие капилляров миокарда ЛЖ. Окраска по Маллори-Слинченко, х 200;

Рисунок 22 – интактная стенка коронарной артерии ЛЖ. Окраска по Маллори-Слинченко, х200;

Рисунок 23 – разволокнение эластических волокон. Окраска ГОФП-методом, х200.

С целью проведения статистической обработки морфологических изменений, индуцированных АС-режимом химиотерапии, и валидации морфостабилизирующего потенциала триметазида была проведена кариометрия кардиомиоцитов, наряду с оценкой площади поперечного сечения и подсчетом капиллярного индекса миокарда. Выраженность повреждения миокарда оценивали на микропрепаратах, окрашенных ГОФП-методом, как по полуколичественной шкале (в баллах), так и путем подсчета удельной площади повреждения миокарда (в %). Оценка степени фиброза проводилась путем анализа препаратов, окрашенных трихромом по Маллори. Согласно данным всестороннего гистоморфометрического анализа, воспроизведение разработанной модели АС-режима химиотерапии приводит к развитию дистрофических процессов, образованию очагов фиброза, а также к поражению микроциркуляторного русла миокарда (таблица 2).

Таблица 2 – Данные гистоморфометрического анализа миокарда экспериментальных животных спустя 14 дней от начала АС-режима химиотерапии

Показатель	Группа 1 контроль	Группа 2 АС	Группа 3 АС+TMZ	Группа 4 TMZ
<b>Ядерный индекс, у.е.</b>	<b>3,63 ± 0,29</b>	<b>4,58 ± 0,45</b>	<b>4,16 ± 0,31</b>	<b>3,59 ± 0,26</b>
ANOVA, p = 0,0001 post-hoc Тьюки	p <sub>1-2</sub> = 0,0001 p <sub>1-3</sub> = 0,0001 p <sub>1-4</sub> = 0,9752	p <sub>2-3</sub> = 0,001 p <sub>2-4</sub> = 0,0001	p <sub>3-4</sub> = 0,0001	—
<b>Площадь поперечного сечения ядра, у.е.</b>	<b>89,27 ± 10,50</b>	<b>124,89 ± 12,91</b>	<b>121,97 ± 13,45</b>	<b>86,64 ± 10,12</b>
ANOVA, p = 0,0001 post-hoc Тьюки	p <sub>1-2</sub> = 0,0001 p <sub>1-3</sub> = 0,0085 p <sub>1-4</sub> = 0,8958	p <sub>2-3</sub> = 0,8637 p <sub>2-4</sub> = 0,0001	p <sub>3-4</sub> = 0,0001	—
<b>Площадь поперечного сечения кардиомиоцита, у.е.</b>	<b>877,87 ± 78,60</b>	<b>1189,52 ± 119,28</b>	<b>1067,85 ± 92,01</b>	<b>861,15 ± 64,1</b>
ANOVA, p = 0,0001 post-hoc Тьюки	p <sub>1-2</sub> = 0,0001 p <sub>1-3</sub> = 0,0001 p <sub>1-4</sub> = 0,9371	p <sub>2-3</sub> = 0,0004 p <sub>2-4</sub> = 0,0001	p <sub>3-4</sub> = 0,0001	—
<b>Капиллярный индекс, у.е.</b>	<b>3,15 ± 0,27</b>	<b>3,47 ± 0,32</b>	<b>3,32 ± 0,22</b>	<b>3,12 ± 0,30</b>
Kruskal-Wallis test, p = 0,0017, post-hoc Данна	p <sub>1-2</sub> = 0,0081 p <sub>1-3</sub> = 0,0368 p <sub>1-4</sub> = 0,9999	p <sub>2-3</sub> = 0,9999 p <sub>2-4</sub> = 0,0058	p <sub>3-4</sub> = 0,2955	—
<b>Площадь поперечного сечения капилляров, у.е.</b>	<b>196,66 ± 23,81</b>	<b>180,31 ± 24,88</b>	<b>190,80 ± 19,70</b>	<b>194,80 ± 16,1</b>
Kruskal-Wallis test, p = 0,2122, post-hoc Данна	p <sub>1-2</sub> = 0,4821 p <sub>1-3</sub> = 0,9999 p <sub>1-4</sub> = 0,9999	p <sub>2-3</sub> = 0,9907 p <sub>2-4</sub> = 0,3459	p <sub>3-4</sub> = 0,9999	—
<b>Повреждение, балл</b>	<b>1,10 ± 0,31</b>	<b>2,80 ± 0,70</b>	<b>2,15 ± 0,75</b>	<b>1,05 ± 0,22</b>
Kruskal-Wallis test, p = 0,0001, post-hoc Данна	p <sub>1-2</sub> = 0,0001 p <sub>1-3</sub> = 0,0002 p <sub>1-4</sub> = 0,9999	p <sub>2-3</sub> = 0,3580 p <sub>2-4</sub> = 0,0001	p <sub>3-4</sub> = 0,0001	—
<b>Повреждение, %</b>	<b>3,16 ± 0,57</b>	<b>34,51 ± 11,30</b>	<b>23,87 ± 12,44</b>	<b>3,05 ± 0,46</b>
ANOVA, p = 0,0001 post-hoc Тьюки	p <sub>1-2</sub> = 0,0001 p <sub>1-3</sub> = 0,0001 p <sub>1-4</sub> = 0,9999	p <sub>2-3</sub> = 0,0008 p <sub>2-4</sub> = 0,0001	p <sub>3-4</sub> = 0,0001	—
<b>Фиброз, %</b>	<b>2,79 ± 0,68</b>	<b>15,06 ± 3,78</b>	<b>11,24 ± 3,49</b>	<b>2,74 ± 0,52</b>
ANOVA, p = 0,0001 post-hoc Тьюки	p <sub>1-2</sub> = 0,0001 p <sub>1-3</sub> = 0,0001 p <sub>1-4</sub> = 0,9999	p <sub>2-3</sub> = 0,0001 p <sub>2-4</sub> = 0,0001	p <sub>3-4</sub> = 0,0001	—

Увеличение ядерного индекса и площади поперечного сечения ядра – признак дистрофии кардиомиоцитов. Изменения в степени поперечного сечения кардиомиоцитов, отождествляются прямым мембранотоксическим действием обоих компонентов АС режима химиотерапии (Rawat G. et al., 2021). Девиации, наблюдаемые со стороны ядерного аппарата кардиомиоцитов, объясняются феноменом распутывания и дезагрегации хроматина, что развивается как следствие доксорубицином опосредованной дискоординации ферментативной активности топоизомераз (Hasinoff V. et al., 2020). Особого внимания заслуживают изменения капилляров, которые наряду с морфологическими признаками фиброза сосудов могут являться основой для предположения о том, что изменения миокарда, связанные с введением доксорубицина и циклофосфамида, развиваются вторично по отношению к повреждению сосудов. Кардиопротекция триметазидином, напротив, способствует статистически значимой нормализации гистоморфометрических параметров миокарда экспериментальных животных, что указывает на обоснованность его применения в качестве стабилизатора морфологической сохранности сердца и сосудов при введении доксорубицина и циклофосфамида.

В дополнение к морфологическим данным, был изучены ряд биохимических маркеров. Воспроизведение разработанной модели АС-режима химиотерапии отождествляется активацией СПОЛ на фоне снижения активности ферментов антиоксидантной защиты (one-way ANOVA,  $p < 0,05$ ), в то время как применение триметазида способствует нормализации активности ферментов антиоксидантной защиты и снижению концентрации МДА (post-hoc тест Тьюки,  $p < 0,05$ ) (рисунок 24). Стоит отметить, что редокс-гомеостаз играет интегральную роль как при развитии кардиомиопатии, так и в развитии эндотелиальной дисфункции (Fan J., Watanble T., 2022).

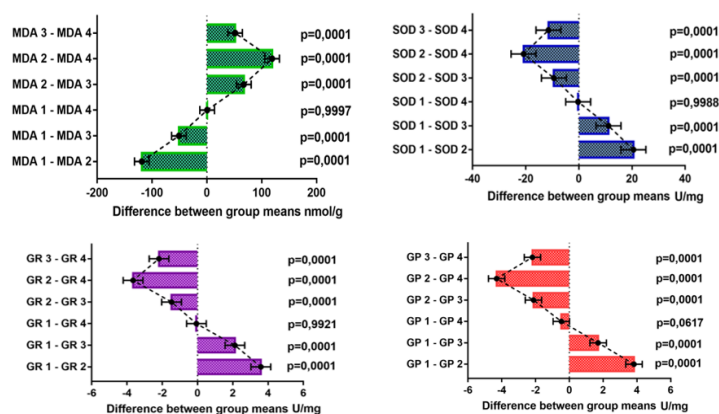


Рисунок 24 – Межгрупповые различия в концентрации параметров редокс-гомеостаза: концентрация малонового диальдегида, активности супероксиддисмутазы, глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы через 2 недели от начала АС-режима химиотерапии (разница средних,  $\pm 95\%$  ДИ, one-way ANOVA, post-hoc тест Тьюки)

Более того, спустя 2 недели от начала введение компонентов химиотерапии в режиме АС, были зарегистрированы статистически значимые межгрупповые различия со стороны

липоидограммы, (one-way ANOVA,  $p < 0,0001$ ) (рисунок 25). 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. 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,  $p < 0,05$ ).

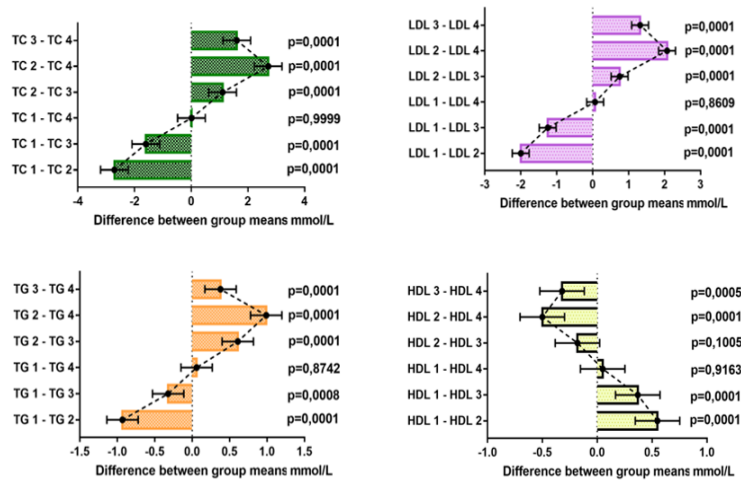


Рисунок 25 – Межгрупповые различия в концентрации параметров липидограммы: ОХС, Тг, ЛПНП и ЛПВП через 2 недели от начала АС-режима химиотерапии (разница средних,  $\pm 95$  % ДИ, one-way ANOVA, post-hoc тест Тьюки)

Принципиальным интересом также обладают изменения, определяемые на уровне эндотелия. Эндотелиоциты продуцируют широкий спектр биологически активных веществ (БАВ), регулирующих сосудистый тонус (Власов Т.Д. и соавт., 2019). Эндотелиальную дисфункцию (ЭД) стоит рассматривать в качестве центрального звена патогенеза ССЗ (Власов Т.Д. и соавт., 2020). На фоне АС-режима химиотерапии, а также смежного введения триметазида, в крови у крыс выявлены статистически достоверные межгрупповые различия со стороны таких показателей ЭД и системного воспаления, как ЭТ-1, NO, sICAM-1, sVCAM-1, СРБ и ГЦ (рисунок 26).

В группе № 2 концентрация ЭТ-1 была 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. 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,  $p < 0,05$ ).

Исходя из результатов вышеприведенного статистического анализа, стоит отметить, что АС-режим химиотерапии – фактор риска развития ЭД (one-way ANOVA,  $p < 0,05$ ), в то время



как TMZ, проявив плейотропизм своего воздействия обеспечил стабилизацию функционального состояния эндотелия (post-hoc тест Тьюки,  $p < 0,05$ ).

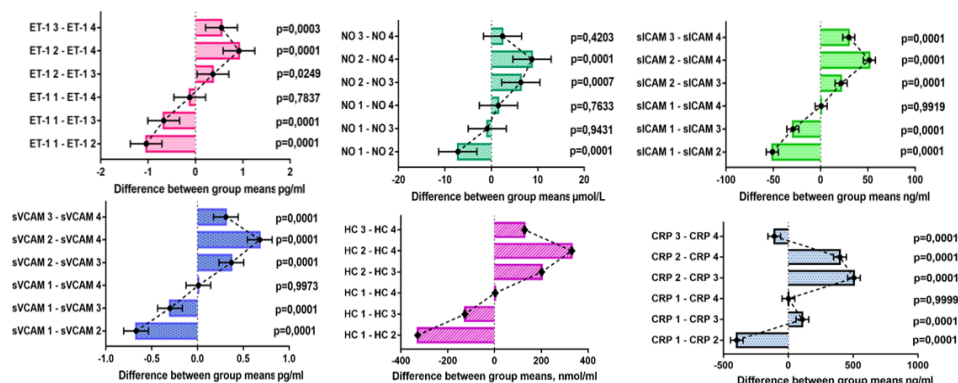


Рисунок 26 – Межгрупповые различия в концентрации маркеров эндотелиальной дисфункции и воспаления: эндотелина-1, оксида азота, С-реактивного белка, гомоцистеина, а также факторов адгезии sVCAM-1 и sICAM-1 через 2 недели от начала АС-режима химиотерапии (разница средних,  $\pm 95\%$  ДИ, one-way ANOVA, post-hoc тест Тьюки)

Отдельного внимания заслуживают изменения со стороны С-реактивного белка. Обнаружено, что введение доксорубин-циклофосфамидного режима химиотерапии ассоциировано со статистически значимым ростом системного воспаления (one-way ANOVA,  $p < 0,05$ ), в то время как TMZ, напротив, способствует стиханию системного воспаления среди экспериментальных животных (post-hoc тест Тьюки,  $p < 0,05$ ). Данное открытие представляет собой весомый интерес, так как воспалительный процесс интенсифицирует как реакции онкогенеза, так и развитие миокардиальной дисфункции (Avagimyan A., et al., 2021a).

В группе АС-режима химиотерапии в крови крыс были зарегистрированы статистически значимые межгрупповые различия со стороны таких показателей повреждения миокарда, как креатинфосфокиназа-МВ, тропонин I, общая лактатдегидрогеназа (one-way ANOVA,  $p < 0,0001$ ) (рисунок 27), что наряду с данными морфологического анализа подтверждает факт того, что кардиомиопатия – исход воспроизведения модели кардиотоксичности АС-режима химиотерапии. Стоит отметить, что морфостабилизирующий эффект триметазидина отобразился обеспечивая нормализацию показателей вышеотмеченных маркеров повреждения сердечно-сосудистой системы.

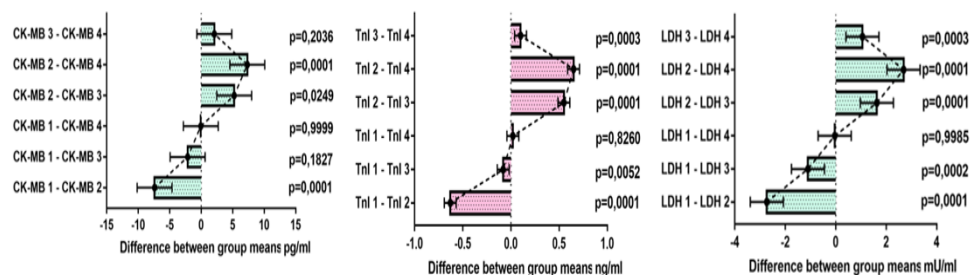


Рисунок 27 – Межгрупповые различия в концентрации креатинфосфокиназы-МВ, тропонина и активности лактатдегидрогеназы через 2 недели от начала АС-режима химиотерапии (разница средних,  $\pm 95\%$  ДИ, one-way ANOVA, post-hoc тест Тьюки)

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доксорубин-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 триметазидина на модели поражения сердца, индуцированного АС-режимом химиотерапии.

В заключение стоит подчеркнуть, что АС-режим химиотерапии обладает выраженным кардиотоксическим, вазотоксическим и проатерогенным потенциалом. Триметазидин 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 %, CRP 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Статьи, опубликованные в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук:**

1. Авагимян, А. Влияние триметазида на энергетический баланс миокарда при химиотерапии доксорубицин-циклофосфамидом / А, Авагимян // Сибирский научный медицинский журнал. – 2022. – Том 2 (42). – С. 145–148.

2. Авагимян, А. Влияние триметазида на кариометрию миокарда при введении химиотерапии доксорубицин-циклофосфамидом / А, Авагимян // Медицина в Кузбассе. – 2022. Том 21 (2). – С. 12-19.

3. Авагимян, А. Триметазидин как модификатор доксорубицин-циклофосфамидной гипердислипидемии / А, Авагимян, Л, Кактурский // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2022. – Том 2 (37). – С. 105–111. [*Scopus*]

4. Авагимян, А.А. Взаимосвязь между химиотерапией и фибрилляцией предсердий / А.А. Авагимян, Л.Г. Мкртчян, А.А. Геворкян [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2021. – Т. 17, № 5. – С. 785–791. [*Scopus, Web of Science*].

5. Авагимян, А. Химиотерапия как возможный триггер развития липоматоза миокарда / А.А. Авагимян, Л.Г. Мкртчян, Н.Б. Конончук [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2021. – Т. 27, № 6. – С. 706–712. [*Scopus*].

**Статьи, опубликованные в издании, входящем в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованном ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.**

1. Avagimyan, A. Anthracycline Associated Disturbances of Cardiovascular Homeostasis / A. Avagimyan, L. Kakturskiy, K. Heshmat-Ghahdarijani [et al.] // *Curr. Probl. Cardiol.* – 2021. Vol. 47 (5). Article ID 100909. – doi: 10.1016/j.cpcardiol.2021.100909 [*Scopus, PubMed, Web of Science, Impact Factor 16,4*].

2. Avagimyan, A. Trimetazidine as a modifier of chemotherapy-induced cardiovascular redox-homeostasis disturbances / A. Avagimyan, L. Kakturskiy // *Cardiology in Belarus.* – 2022. – Vol. 4 (15). – P. 303-310. [*ВАК Беларуси, Scopus*].

3. Авагимян, А. Триметазином опосредованная стабилизация капиллярного русла, поврежденного АС-режимом химиотерапии / А, Авагимян, К, Кактурский // Журнал кардиореспираторных исследований. – 2022. – Том 1-2.1 (1). – С. 28-31. [*ВАК Узбекистана*].

4. Avagimyan, A. Trimetazidine: effective protector of heart and vessels / А.А. Avagimyan, L.V. Kakturskiy, L.E. Gogiashvili, H.V. Eranosyan // *Medical Science of Armenia.* – 2022. – Vol. 2 (62). – P. 14-19. [*ВАК Армении*].

5. Avagimyan, A. Cyclophosphamide-induced cardiotoxicity / A. Avagimyan, L. Kakturskiy // *Experimental and Clinical Medicine (Georgia).* – 2022. – Vol. 2 (2022). – P. 23-29. [*ВАК Грузии*].

6. Avagimyan, A. Trimetazidine as a modifier of chemotherapy-induced endothelium homeostasis disturbances / A. Avagimyan, L. Kakturskiy // *Cardiology in Belarus.* – 2022. – Vol. 3

(14). – P. 263-272. [ВАК Беларуси, Scopus].

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

8. Avagimyan, A. Hyperhomocysteinemia as a Link of Chemotherapy-Related Endothelium Impairment / A. Avagimyan // Curr. Probl. Cardiol. – 2021. – Vol. 47 (10). – Article № 100932. [Scopus, Web of Science, Impact Factor 16,4].

9. Avagimyan, A. Cardiotoxicity of Chemotherapeutic Drugs (Literature Review and Clinical Case Description) / A. Avagimyan, L. Mkrtchyan // Lviv Clinical Bulletin. – 2019. – Vol. 5 (28). – P. 56–62.

#### **Материалы конференций**

1. Авагимян, А.А. Влияние триметазида на морфометрические показатели миокарда на фоне химиотерапии доксорубицин-циклофосфамидом / А.А. Авагимян, Л.В. Кактурский // Материалы VI съезда Российского общества патологоанатомов. – Новосибирск, 2022. – С. 6 – 7.

2. Avagimyan, A. AC-mode of chemotherapy driven low-grade inflammation / A. Avagimyan // Proceedings of VII International Scientific and Practical Conference “Innovative trends in science, practice and education”, section Medical Science. – Munich, 2022. – P. 215.

3. Avagimyan, A. AC-mode of chemotherapy driven hyperhomocysteinemia / A. Avagimyan, L. Kakturskiy, A. Aznauryan, N. Sulashvili // Health and Well-being of the Society Present Challenge and Vision for the Future International Conference. Caucasus Journal of Health science and Public Health. – Tbilisi, 2022. – Vol. 5 (suppl. 9). – P. 60.

4. Авагимян, А. Perivascular lipomatosis as an outcome of doxorubicin + cyclophosphamide mode of chemotherapy induced myocardial dysfunction / А. Авагимян // Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования: сборник статей по материалам LVII Международной научно-практической конференции. – Москва, 2022. – С. 277.

5. Avagimyan, A. The role of endothelium-homeostasis disturbances in AC-mode of chemotherapy-induced proatherosclerotic changes / A. Avagimyan // Proceedings of V International scientific and practical conference “Trends of Modern Science and Practice”, section Medical Science. – Ankara, 2022. – P. 234.

6. Авагимян, А.А. Триметазидин как модификатор AC-режимом химиотерапии индуцированной альтерации / А.А. Авагимян // Сборник научных трудов Всероссийской научной конференции с международным участием, посвященной памятной дате 60-летию НИИ морфологии человека им. академика А. П. Авцына. – Москва, 2021. – С. 7.

7. Avagimyan, A. Troponin I as a marker of effectiveness of the trimetazidine administration as a marker of chemotherapy induced impairment of cardiovascular system / A. Avagimyan, A. Aznauryan, N. Sulashvili // Conference book of the first international conference “Future of health care in the 21 centuries” International Conference of Tbilisi State Medical University. – Tbilisi, 2021. – P. 9.

8. Авагимян, А.А. Триметазидин, как модификатор химиотерапией индуцированного атерогенеза / А.А. Авагимян, А.В. Азнаурян, Н.В. Сулашвили // Материалы 75-й Международной научно-практической конференции Самаркандского медицинского института «Современная медицина и фармацевтика: новые подходы и актуальные исследования». – Самарканд, 2021. – С. 57.

9. Avagimyan, A. The modern data of chemotherapy induced cardiotoxicity / A. Avagimyan // Proceedings of V International Multidisciplinary Conference: Prospects and key tendencies of science in contemporary world. – Madrid, 2021. – P. 11–13.

10. Авагимян, А.А. Морфологические особенности альтерации миокарда при приеме доксорубицина / А.А. Авагимян, А. В. Азнаурян., В. А. Азнаурян // Морфология. - 2020. - Т. 157. - №2-3. - С. 8-8. [ВАК РФ, Scopus].

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АФК	– активные формы кислорода	АС	– доксорубин + циклофосфамид
БАВ	– биологически активные вещества	СІ	– капиллярный индекс
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения	СТА	– площадь поперечного сечения капилляров
ГП	– глутатионпероксидаза	СУ	– циклофосфамид
ГР	– глутатионредуктаза	DOX	– доксорубин
ГЦ	– гомоцистеин	FDA	– Управление по санитарному надзору за пищей и медикаментами
ИКР	– индекс коронарного риска	GLOBCAN	– Global Cancer Observatory
КА	– коэффициент атерогенности	MTA	– площадь поперечного сечения кардиомиоцита
КФК-МВ	– креатинфосфокиназа миокардиальная фракция	NI	– ядерный индекс
ЛДГ	– лактатдегидрогеназа	NO	– оксид азота (II)
ЛЖ	– левый желудочек	NTA	– площадь поперечного сечения ядра
МДА	– малоновый диальдегид	sICAM-1	– soluble intercellular adhesion molecule-1
СН	– сердечная недостаточность	sVCAM-1	– soluble vascular cell adhesion molecule-1
СОД	– супероксиддисмутаза	TMZ	– триметазидин
СПОЛ	– свободно-радикальное перекисное окисление липидов		
СРБ	– С-реактивный белок		
ЭД	– эндотелиальная дисфункция		
ЭТ-1	– эндотелин-1		