



Сравнительная характеристика кардиопротекторных эффектов дапаглифлозина и триметазидина на модели доксорубицин-циклофосфамидной кардиотоксичности

©А.А. Авагимян^{1*}, А.И. Трофименко², М. Шейбани³, Л.В. Кактурский⁴, О.И. Уразова⁵,
Г.А. Навасардян¹, З.Т. Джндоян¹, Н.В. Сулашвили⁶, Л.И. Габуня⁶, Н.С. Горгаслидзе⁶,
Ф.М. Хамидова⁷, Л.А. Мартемьянова⁸, Н.В. Позосова⁹, Н. Саррафзадеган¹⁰

¹Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, Ереван, Армения

²Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

³Иранский университет медицинских наук, Тегеран, Иран

⁴Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Россия

⁵Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

⁶Тбилисский государственный медицинский университет, Тбилиси, Грузия

⁷Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

⁸Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

⁹Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова, Москва, Россия

¹⁰Исфаханский институт сердечно-сосудистых исследований, Исфаханский университет медицинских наук, Исфахан, Иран

* А.А. Авагимян, Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, 0025, Ереван, ул. Корюна 2а, dr.ashotavagimyan@gmail.com

Поступила в редакцию 19 сентября 2023 г. Исправлена 2 октября 2023 г. Принята к печати 10 октября 2023 г.

Резюме

Актуальность: Согласно данным, опубликованным проблемными комиссиями Минздрава России, Европейского кардиологического общества, а также другими медицинскими ассоциациями и ведомственными учреждениями, проблема кардиомиопатии, вызванной химиотерапией, остается актуальной и требует дальнейших исследований.

Цель исследования: Сравнительная оценка кардиопротекторного потенциала триметазидина и дапаглифлозина на модели доксорубицин-циклофосфамидной кардиомиопатии в эксперименте на самках крыс.

Материалы и методы: В рамках рандомизированного *in vivo* экспериментального исследования было задействовано 80 самок крыс линии Wistar. Доксорубицин вводили в дозе 15 мг/кг; циклофосфамид – 150 мг/кг. Дополнительно, в 3-й группе – триметазидин (42 мг/кг), а в 4-й группе – дапаглифлозин (14 мг/кг). Продолжительность эксперимента составила 14 дней.

Результаты: Химиотерапия доксорубицин-циклофосфамидом является индуктором развития токсико-ишемической кардиомиопатии. Введение триметазидина и дапаглифлозина сопровождалось стабилизацией сердечно-сосудистых параметров. При сравнении кардиопротекторных свойств обоих препаратов отчетливо проявилось преимущество дапаглифлозина перед триметазидином, особенно в отношении такого важного показателя, как N-концевой пропептид мозгового натрийуретического гормона.

Заключение: Дальнейшие исследования, направленные на изучение кардиопротекторного потенциала дапаглифлозина в отношении сердечно-сосудистых осложнений химиотерапии, являются оправданными с патогенетической точки зрения.

Ключевые слова: кардиотоксичность, дапаглифлозин, триметазидин, оксидативный стресс

Цитировать: Авагимян А.А., Трофименко А.И., Шейбани М. и др. Сравнительная характеристика кардиопротекторных эффектов дапаглифлозина и триметазидина на модели доксорубицин-циклофосфамидной кардиотоксичности. *Инновационная медицина Кубани*. 2023;8(4):6–14. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-8-4-6-14>



Comparison of Cardioprotective Effects of Dapagliflozin and Trimetazidine in the Model of Doxorubicin-Cyclophosphamide Cardiotoxicity

©Ashot A. Avagimyan^{1*}, Artem I. Trofimenko², Mohammad Sheibani³, Lev V. Kakturskiy⁴, Olga I. Urazova⁵, Grizelda A. Navasardyan¹, Zinaida T. Jndoyan¹, Nodar V. Sulashvili⁶, Luiza I. Gabunia⁶, Nana S. Gorgaslidze⁶, Farida M. Khamidova⁷, Ludmila A. Martemyanova⁸, Nana V. Pogossova⁹, Nizal Sarrafzadegan¹⁰

¹ Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Yerevan, Armenia

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

³ Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁴ Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky, Moscow, Russian Federation

⁵ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

⁶ Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

⁷ Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

⁸ Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

⁹ National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov, Moscow, Russian Federation

¹⁰ Isfahan Cardiovascular Research Institute, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

* Ashot A. Avagimyan, Yerevan State Medical University after M. Heratsi, 2a Koryun St, Yerevan, 0025, Armenia, dr.ashotavagimyan@gmail.com

Received: September 19, 2023. Received in revised form: October 2, 2023. Accepted: October 10, 2023.

Abstract

Background: Data published by task groups of the Ministry of Health of the Russian Federation, the European Society of Cardiology, and other medical associations and institutions show that chemotherapy-induced cardiomyopathy is still a challenging issue that requires further research.

Objective: To compare the cardioprotective potential of trimetazidine and dapagliflozin in a rat model of doxorubicin-cyclophosphamide cardiomyopathy.

Materials and methods: Our randomized in vivo experimental study included 80 Wistar female rats. Doxorubicin and cyclophosphamide were administered at a dose of 15 mg/kg and 150 mg/kg, respectively. Trimetazidine (42 mg/kg) and dapagliflozin (14 mg/kg) were additionally administered to groups 3 and 4, respectively. The total duration of the experiment was 14 days.

Results: Doxorubicin+cyclophosphamide mode of chemotherapy induces the development of toxic-ischemic cardiomyopathy. The trimetazidine and dapagliflozin administration was accompanied by stabilization of cardiovascular parameters. Comparison of both drugs' cardioprotective properties revealed a clear advantage of dapagliflozin over trimetazidine, especially in terms of such an important indicator as N-terminal pro-B-type natriuretic peptide.

Conclusions: Further research aimed at exploring the cardioprotective potential of dapagliflozin against cardiovascular complications of chemotherapy is justified from a pathogenetic point of view.

Keywords: cardiotoxicity, dapagliflozin, trimetazidine, oxidative stress

Cite this article as: Avagimyan AA, Trofimenko AI, Sheibani M, et al. Comparison of cardioprotective effects of dapagliflozin and trimetazidine in the model of doxorubicin-cyclophosphamide cardiotoxicity. *Innovative Medicine of Kuban*. 2023;8(4):6–14. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-8-4-6-14>

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания, наряду с онкопатологией, занимают лидирующие позиции в списке причин смертности населения экономически развитых стран [1]. В связи с этим проблема развития сердечно-сосудистых осложнений, возникающих на фоне или в исходе противоопухолевой терапии, является особенно актуальной.

Анализируя данные общеевропейского регистра CARDIOTOX-2020, стоит отметить, что распространенность сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов, получающих химиотерапию, в три раза выше по сравнению с данными в общей популяции [2].

Особенно высокую частоту развития кардиоваскулярных осложнений наблюдают у пациентов с раком молочной железы [3]. На основе руководств по ведению пациентов с раком молочной железы, опубликованных

Министерством здравоохранения РФ, Европейским обществом медицинских онкологов, а также данных метаанализа 23 руководств по лечению рака молочной железы, изданных в 11 странах (2010–2021 гг.), можно констатировать, что несмотря на динамическое развитие онкологии и внедрение новых групп препаратов в рутинную клиническую практику, применение известных с 70-х гг. прошлого столетия химиотерапевтических препаратов антрациклинового ряда остается клинически значимым благодаря их высокой эффективности и доступности [4–6].

В данном контексте особенно следует выделить доксорубицин и доксорубицин-циклофосфамидный режим химиотерапии, который часто применяется при HER2-негативном варианте рака молочной железы.

Назначение химиотерапевтических препаратов, в частности антрациклинов, связано как с возникнове-

нием, так и с прогрессированием сердечно-онкологического континуума, который в итоге приводит к развитию декомпенсированной сердечной недостаточности с пониженной фракцией выброса и летальному сердечно-сосудистому событию [7–9]. Проблема дозозависимой и необратимой кардиотоксичности, развивающейся на фоне химиотерапии доксорубицином, является краеугольным камнем в реальной клинической практике, так как требуемое со стороны кардиолога уменьшение кумулятивной дозы чревато ухудшением онкологического прогноза и наоборот [10].

Несмотря на то что проблема кардиотоксичности антрациклинов все еще не решена, кардиоонкология развивается динамично, и работа ведущих кардиологических ассоциаций привела к согласительным рекомендациям по терапии сердечно-сосудистых осложнений путем назначения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов ангиотензиновых рецепторов [11–13]. В то же время метаанализ рандомизированных исследований продемонстрировал, что, обладая весомым кардиопротекторным потенциалом, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина и бета-адреноблокаторы эффективно предотвращают снижение фракции выброса левого желудочка, однако не влияют на частоту возникновения сердечной недостаточности [14].

Как известно, единственным кардиопротектором, включенным в клинические рекомендации Минздрава РФ является триметазидин, в связи с чем нами было принято решение о проведении сравнительной оценки кардиопротекторного потенциала триметазидина с дапаглифлозином. Несмотря на то что данный препарат изначально был внедрен в клиническую практику как лекарственное средство для лечения диабета, на сегодняшний день дапаглифлозин является потенциальным кардиопротектором [15–18].

Цель исследования

Сравнительная оценка кардиопротекторного потенциала триметазидина и дапаглифлозина на модели доксорубицин-циклофосфамидной кардиомиопатии в эксперименте на самках крыс.

Материалы и методы

Исследование проведено на 80 самках инбредных крыс линии Wistar весом 280–350 гр. Протокол исследования одобрен на заседании Комиссии по биоэтике на базе НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ Б.В. Петровского». Условия содержания, уход и работа с животными осуществлялись согласно внутреннему регламенту вивария и соответствовали принципам директивы Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. «О защите животных,

используемых для научных целей». Крыс содержали в пластиковых клетках с древесной стружкой, по 5 особей в каждой, в условиях 12-часового режима «день/ночь», при температуре 23 °С и влажности 60–65% с неограниченным доступом к корму и воде. Перед началом исследования животным установили ушные метки и с помощью генератора случайных чисел провели их рандомизацию на 4 группы по 20 особей в каждой.

Методология проведения эксперимента:

1. Группа № 1 (n = 20, контрольная) – интраперитонеально вводили физиологический раствор хлорида натрия, разовая доза – 10 мл/кг, 3 раза в неделю, в течение 2-х недель.

2. Группа № 2 (n = 20, сравнения) – интраперитонеально вводили доксорубицина гидрохлорида (Actavis plc., США) – 2,5 мг/кг и циклофосфида моногидрата (Baxter oncology GmbH, Германия) – 25 мг/кг, 3 раза в неделю, в течение 2-х недель [19–21].

3. Группа № 3 (n = 20, опытная 1) – доксорубицин и циклофосфамид, как и в группе № 2, но с ежедневным интрагастральным (через зонд) введением 3,0 мг/кг триметазидина дигидрохлорида (Servier, Франция) [22–23], в течение 2-х недель.

4. Группа № 4 (n = 20, опытная 2) – доксорубицин и циклофосфамид, как и в группе № 2, но с ежедневным интрагастральным (через зонд) введением 1,0 мг/кг дапаглифлозина (AstraZeneca, Великобритания) [24], в течение 2-х недель.

На 15-е сутки исследования у животных регистрировали ЭКГ и выполняли пробоподготовку биоматериала. Предварительно крыс вводили в состояние наркоза с использованием специализированных ветеринарных препаратов: золетил 20 мг/кг внутримышечно (Virbac, Франция) и ксила 6 мг/кг внутримышечно (Interchemie, Нидерланды). Регистрацию ЭКГ проводили во II отведении с использованием системы сбора данных PowerLab 26 series (AD Instruments, Австралия), оценивали интервалы PR, QT и амплитуду комплекса QRS. После проведения торакотомии из правого предсердия шприцем проводили забор крови и с использованием хирургических инструментов выделяли сердце. Получение сыворотки крови и гомогената ткани сердца проводили в соответствии с рекомендациями производителей соответствующих тестовых наборов. Хранение сыворотки крови и супернатанта гомогената ткани сердца осуществляли в криобриках при –86 °С.

Сывороточную концентрацию маркеров повреждения и перегрузки миокарда определяли иммуноферментным анализом на микропланшетном ридере Filter Max F5 (Molecular Devices, США) с помощью коммерческих наборов на тропонин I (MyBioSource, MBS727624) и NT-proBNP (MyBioSource, MBS2881463). Определение показателей окислитель-

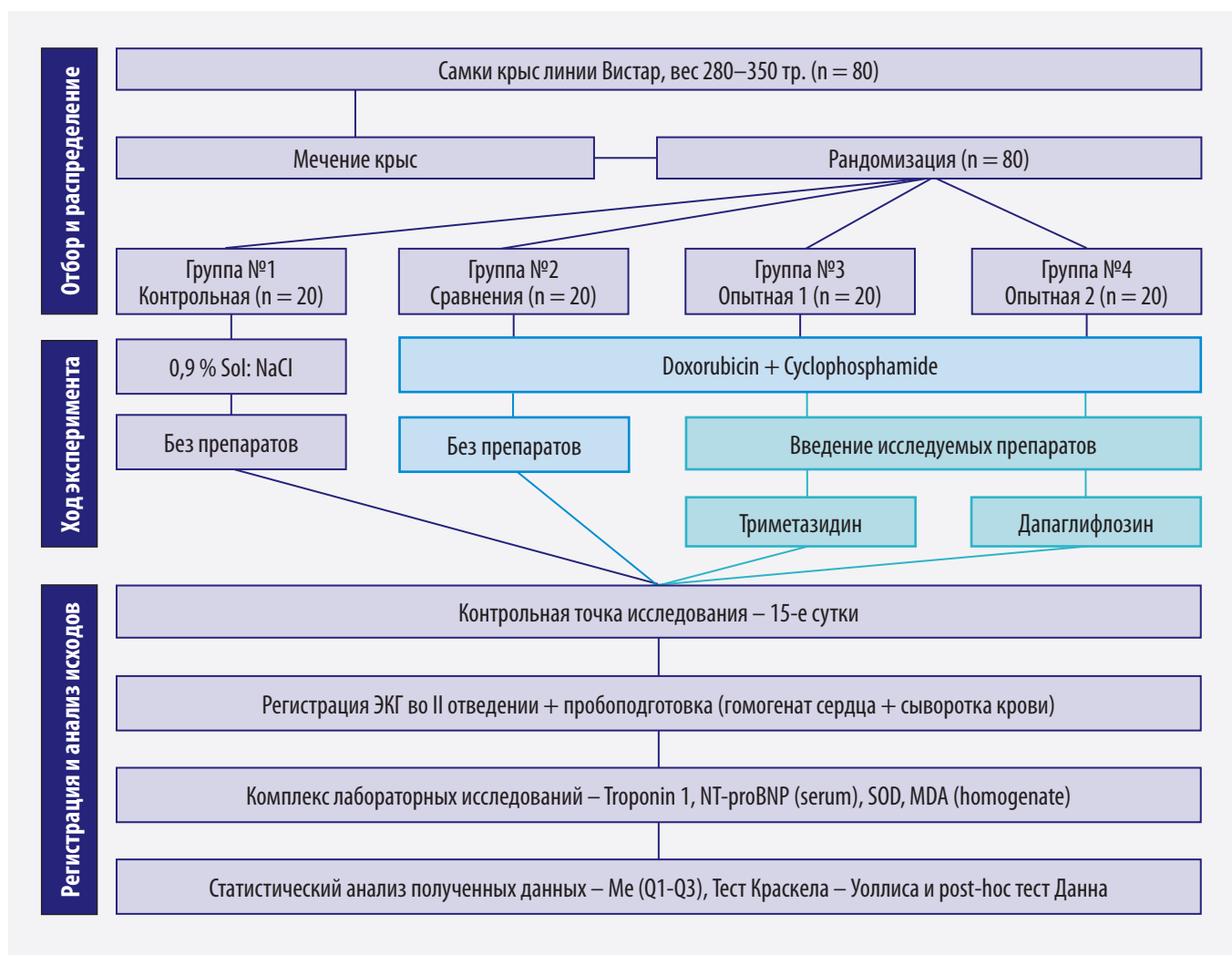


Рисунок 1. Дизайн исследования
Figure 1. Study design

ного гомеостаза в гомогенате миокарда проводили колориметрически на микропланшетном спектрофотометре SpectraMax 250 (Molecular Devices, США) с использованием коммерческих наборов на малоновый диальдегид (Elabscience, E-BC-K028-M) и супероксиддисмутазу (Elabscience, E-BC-K019-M).

Статистический анализ проведен с помощью программного обеспечения GraphPadPrism 9.5.1. (GraphPad Company, США). Описание результатов провели с использованием медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q1–Q3). Оценку статистической значимости межгрупповых различий при сравнении 3-х и более групп выполнили с помощью критерия Краскела-Уоллиса, парное сравнение групп – с помощью post-hoc теста Данна. В качестве уровня статистической значимости, при котором отвергали нулевую гипотезу, применяли $p < 0,05$.

Результаты

В ходе проведенного исследования была получена доказательная база, констатирующая потенциальную

рациональность применения дапаглифлозина с позиции профилактики поражения сердца и сосудов при назначении доксорубицин-содержащей химиотерапии, в частности, в режиме доксорубицин-циклофосфамидного режима химиотерапии (АС).

Данные, полученные в группе № 2, являются характерными для экспериментальной *in vivo* модели токсико-ишемической кардиомиопатии, индуцированной введением доксорубицина и циклофосфамида. При анализе данных окислительно-восстановительного гомеостаза стоит отметить, что умеренное антиоксидантное воздействие проявляют оба препарата, однако у триметазида оно незначительно выше (рис. 2). В то же время при межгрупповом сравнении показателей, отражающих структурно-функциональную сохранность сердца (рис. 3, 4), отчетливо наблюдается некое преимущество введения дапаглифлозина на такие важные с клинической точки зрения параметры как тропонин I и NT-proBNP, а также в отношении электрофизиологических характеристик сердечной деятельности (рис. 4).

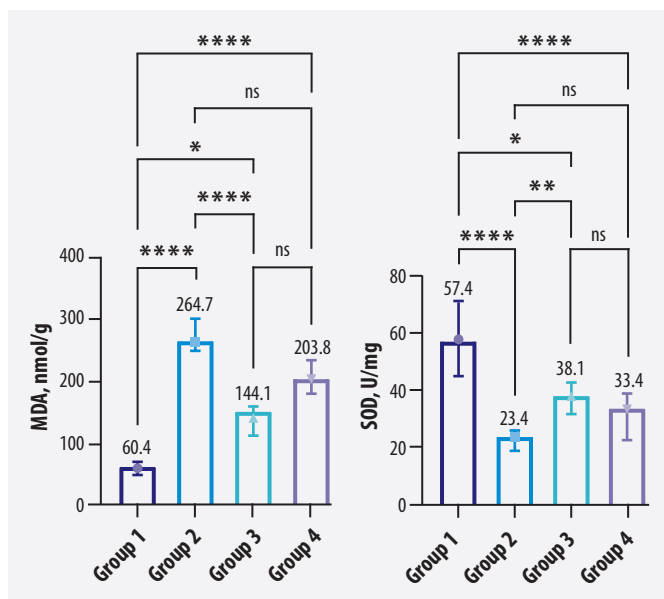


Рисунок 2. Концентрация малонового диальдегида и общая активность супероксиддисмутазы в гомогенате ткани миокарда, Ме (Q1–Q3), критерий Краскела-Уоллиса и post-hoc тест Данна

Figure 2. Malondialdehyde concentration and total superoxide dismutase activity in myocardial tissue homogenate, Me (Q1–Q3), Kruskal-Wallis test, and Dunn's post-hoc test

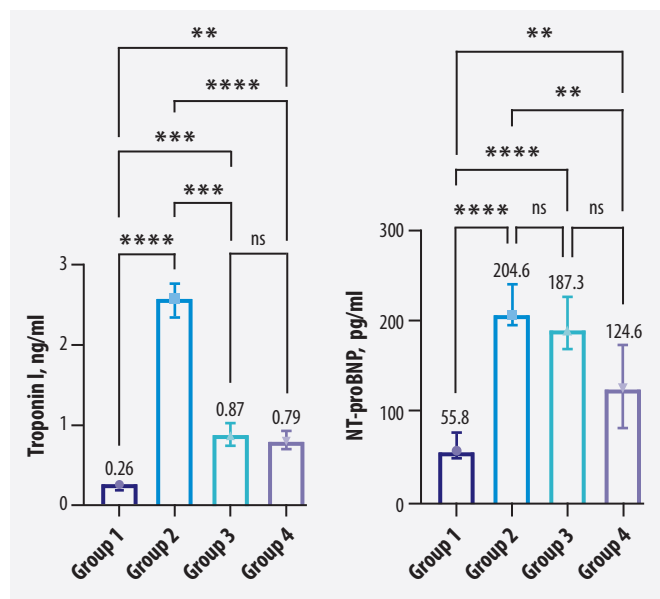


Рисунок 3. Сывороточная концентрация тропонина I и NT-proBNP, Ме (Q1–Q3), критерий Краскела-Уоллиса и post-hoc тест Данна

Figure 3. Serum concentration of troponin I and NT-proBNP, Me (Q1–Q3), Kruskal-Wallis test, and Dunn's post-hoc test

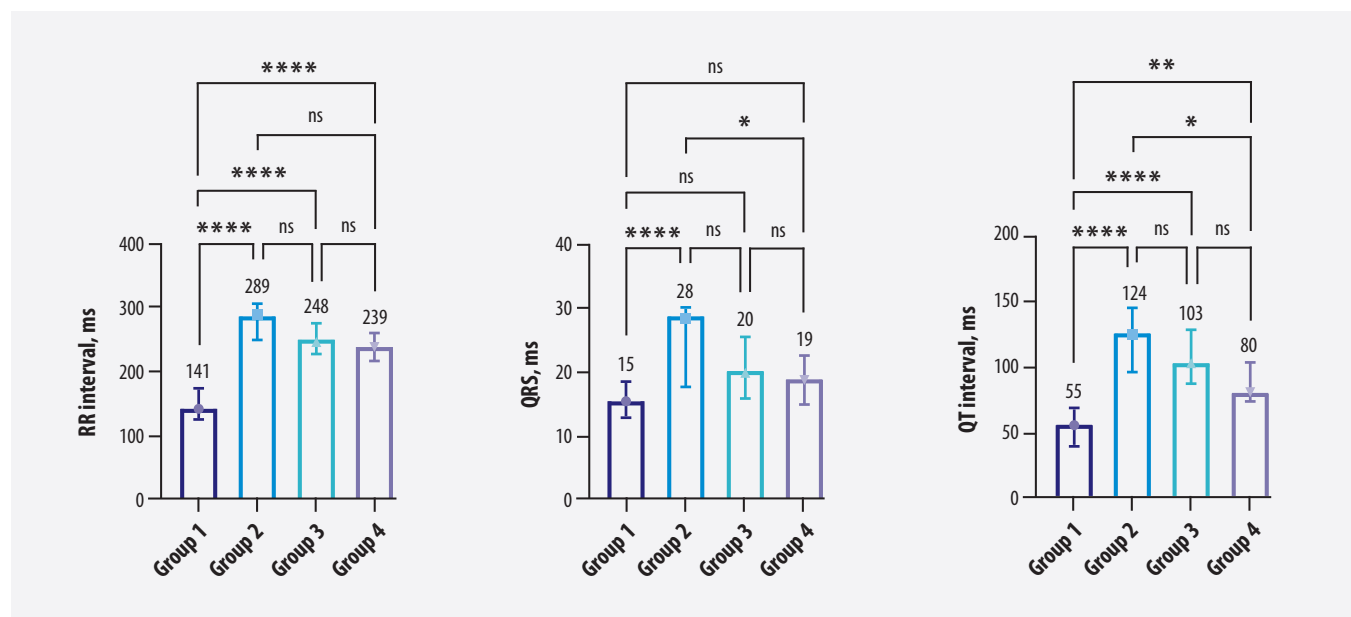


Рисунок 4. Параметры ЭКГ во II отведении (интервалы PR, QT и ширина комплекса QRS), Ме (Q1–Q3), критерий Краскела-Уоллиса и post-hoc тест Данна

Figure 4. ECG parameters in lead II (PR and QT intervals and duration of the QRS complex), Me (Q1–Q3), Kruskal-Wallis test, and Dunn's post-hoc test

Обсуждение

Анализ результатов данного экспериментального исследования показывает, что реализация кардиопротекторного потенциала дапаглифлозина и триметазидина способствует нормализации параметров сердечной деятельности с некоторым преимуществом для дапаглифлозина.

Миокард – это энергозависимая и энергозатратная структура, функционирование которой зависит от постоянного обновления метаболических субстратов [25]. В случае патогенного воздействия метаболитов доксорубина и циклофосамида, доксорубинола и акролеина соответственно, происходит массивная индукция окислительного

стресса-универсального механизма повреждения клеток [26–28]. В этом контексте применение триметазида является патогенетически оправданным, особенно с учетом его плеiotропных эффектов [29, 30]. Примечательно, что анализ данных проведенного исследования показывает стабилизацию окислительно-восстановительного баланса при использовании дапаглифлозина, что указывает на наличие антиоксидантного потенциала и в какой-то мере объясняет его кардиопротекторное действие.

При анализе данных литературы следует отметить, что антиоксидантное и кардиопротекторное действие дапаглифлозина может быть связано с несколькими механизмами:

1. Стимуляцией активации 5'АМФ-активируемой протеинкиназы (AMP), которая играет важную роль в регуляции метаболизма. Активация AMP-киназы может способствовать усилению окисления жиров, увеличению митохондриальной биогенеза и улучшению метаболической функции миокарда [31].

2. Активацией PPAR- α (рецептор активатора пролиферации пероксисом- α). Дапаглифлозин активирует PPAR- α , который контролирует экспрессию генов, отвечающих за окисление жиров и метаболические процессы, и влияет на метаболизм и оксидативный статус миокарда [32].

3. Улучшением транспорта глюкозы. Дапаглифлозин модулирует транспорт глюкозы в миокарде, регулируя активность глюкозных транспортеров, таких как GLUT1 и GLUT4. Этот механизм способствует увеличению поступления глюкозы в миокард и улучшению энергетического обеспечения кардиомиоцитов [33].

4. Предотвращение перегрузки кардиомиоцитов ионами кальция за счет влияния на Na^+ и $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ ионный транспорт [34].

Все вышеупомянутые молекулярные механизмы синергетически способствуют улучшению функции миокарда при использовании дапаглифлозина. Однако остается много неизвестного в отношении целевых молекулярных механизмов воздействия дапаглифлозина на метаболизм миокарда.

Важно отметить, что эффективность стратегии применения дапаглифлозина в профилактике сердечно-сосудистых осложнений химиотерапии является особенно актуальной, учитывая успешное применение дапаглифлозина в лечении сердечной недостаточности, гипертонической болезни и хронической болезни почек [35–37]. Более того, согласно метаанализу, посвященному эффективности дапаглифлозина в модификации фракции выброса левого желудочка при использовании различных экспериментальных моделей доксорубициновой кардиотоксичности, стоит отметить необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на изучение результативности концепции использования дапаглифлозина

для профилактики сердечно-сосудистых осложнений, связанных с химиотерапией [38].

Вывод

В ходе настоящего экспериментального исследования на *in vivo* модели доксорубицин-циклофосфамидной кардиотоксичности выявлено умеренное преимущество использования дапаглифлозина по сравнению с триметазином. Таким образом, обоснованным является проведение последующих исследований с изучением кардиопротекторного потенциала дапаглифлозина в отношении сердечно-сосудистых осложнений химиотерапии.

Вклад авторов

Разработка концепции и дизайна исследования:

А.А. Авагимян, А.И. Трофименко, Л.В. Кактурский, О.И. Уразова, М. Шейбани, Г.А. Навасардян, Л.И. Габуня, Н. Саррафзадеган

Сбор, анализ и интерпретация данных: А.А. Авагимян, Ф.М. Хамидова, О.И. Уразова, Г.А. Навасардян, Н.С. Горгаслидзе

Подготовка и редактирование текста: З.Т. Джндоян, Н.В. Сулашвили, А.И. Трофименко, Л.А. Мартемьянова
Проведение статистического анализа: А.И. Трофименко, А.А. Авагимян, М. Шейбани

Утверждение готовой версии: Н.В. Погосова, Н. Саррафзадеган

Author contributions

Concept and design: Avagimyan, Trofimenko, Kakturskiy, Urazova, Sheibani, Navasardyan, Gabunia, Sarrafzadegan
Acquisition, analysis, or interpretation of data: Avagimyan, Khamidova, Urazova, Navasardyan, Gorgaslidze
Manuscript drafting and revising: Indoyan, Sulashvili, Trofimenko, Martemyanova

Statistical analysis: Trofimenko, Avagimyan, Sheibani
Final approval of the version to be published: Pogosova, Sarrafzadegan

Литература/References

1. WHO reveals leading causes of death and disability worldwide: 2000-2019. World Health Organization. December 9, 2020. Accessed May 10, 2023. <https://www.who.int/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>
2. López-Sendón J, Álvarez-Ortega C, Zamora Auñón P, et al. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry. *Eur Heart J*. 2020;41(18):1720–1729. PMID: 32016393. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa006>
3. Galimzhanov A, Istanbuly S, Tun HN, et al. Cardiovascular outcomes in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2023;zwad243. PMID: 37499186. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad243>
4. Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России», Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов». Клинические рекомендации «Рак молочной железы» (2021). Министерство здравоохранения Российской Федерации. Дата обращения: 10.05.2023. <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-molochnoj-zhelezy-2021.pdf>

Association of Oncologists of Russia, Russian Society of Clinical Oncology, Russian Society of Breast Oncologists. Clinical Guidelines. Breast Cancer (2021). Ministry of Health of the Russian Federation. Accessed May 10, 2023. (In Russ.). <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-molochnoj-zhelezy-2021.pdf>

5. Gennari A, André F, Barrios CH, et al; ESMO Guidelines Committee. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2021;32(12):1475–1495. PMID: 34678411. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019>

6. Ren W, Chen M, Qiao Y, Zhao F. Global guidelines for breast cancer screening: a systematic review. *Breast.* 2022;64:85–99. PMID: 35636342. PMCID: PMC9142711. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.04.003>

7. Avagimyan A, Kakturskiy L, Heshmat-Ghahdarijani K, Pogoseva N, Sarrafzadegan N. Anthracycline associated disturbances of cardiovascular homeostasis. *Curr Probl Cardiol.* 2022;47(5):100909. PMID: 34167841. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2021.100909>

8. Авагимян А.А., Мкртчян Л.Г., Конончук Н.Б., Кактурский Л.В., Агати Л. Химиотерапия как возможный триггер развития липоматоза миокарда. *Артериальная гипертензия.* 2021;27(6):706–712. <https://doi.org/10.18705/1607-419x-2021-27-6-706-712>

Avagimyan AA, Mkrtychyan LG, Kononchuk NB, Kakturskiy LV, Agati L. Chemotherapy as a possible trigger for the myocardial lipomatosis development. *Arterial Hypertension.* 2021;27(6):706–712. (In Russ.). <https://doi.org/10.18705/1607-419x-2021-27-6-706-712>

9. Авагимян А.А., Мкртчян Л.Г., Геворкян А.А., Конончук Н.Б., Кактурский Л.В., Джндоян З.Т. Взаимосвязь между химиотерапией и фибрилляцией предсердий: клиническое наблюдение. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2021;17(5):785–791. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-10-17>

Avagimyan AA, Mkrtychyan LH, Gevorkyan AA, Kononchuk NB, Kakturskiy LV, Djndoyan ZT. Relationship between chemotherapy and atrial fibrillation: clinical case. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2021;17(5):785–791. (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-10-17>

10. Shi S, Lv J, Chai R, et al. Opportunities and challenges in cardio-oncology: a bibliometric analysis from 2010 to 2022. *Curr Probl Cardiol.* 2023;48(8):101227. PMID: 35500730. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2022.101227>

11. Бойцов С.А., Порогова Н.В., Аншелес А.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(5):119–249. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5452>

Boytsov SA, Pogoseva NV, Ansheles AA, et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(5):119–249. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5452>

12. Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И. и др. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(9):152–233. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4703>

Vasyuk YuA, Gendlin GE, Emelina EI, et al. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(9):152–233. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4703>

13. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology

developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J.* 2022;43(41):4229–4361. Published correction appears in *Eur Heart J.* 2023;44(18):1621. PMID: 36017568. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>

14. Caspani F, Tralongo AC, Campiotti L, Asteggiano R, Guasti L, Squizzato A. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med.* 2021;16(2):477–486. PMID: 33011930. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02508-8>

15. Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Кашталап В.В. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):201–250.

Barbarash OL, Karpov YuA, Kashtalap VV, et al. 2020 clinical practice guidelines for stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):201–250. (In Russ.).

16. Терещенко С.Н., Шестакова М.В., Агеев Ф.Т. и др. Целесообразность назначения дапаглитфлозина для профилактики неблагоприятных исходов хронической сердечной недостаточности у пациентов со сниженной фракцией выброса. Резолюция совета экспертов. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(5):114–120. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3919>

Tereshchenko SN, Shestakova MV, Ageev FT, et al. Rationale for dapagliflozin administration for the prevention of adverse outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction. Expert consensus statement. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(5):114–120. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3919>

17. Кобалава Ж.Д., Медовщиков В.В., Ешниязов Н.Б. На пути к квадротерапии сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса: данные вторичных анализов DAPA-HF. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(5):71–80. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3870>

Kobalava ZhD, Medovchshikov VV, Yeshniyazov NB. Towards quadruple therapy for heart failure with reduced ejection fraction: DAPA-HF secondary analysis data. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(5):71–80. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3870>

18. Avagimyan A, Fogacci F, Pogoseva N, et al. Diabetic cardiomyopathy: 2023 update by the International Multidisciplinary Board of Experts. *Curr Probl Cardiol.* 2023;49(1 Pt A):102052. PMID: 37640176. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.102052>

19. Авагимян А.А. Влияние триметазидина на кариометрию миокарда при введении доксорубицин-циклофосфамидной химиотерапии. *Медицина в Кузбассе.* 2022;21(2):25–29.

Avagimyan AA. Effect of trimetazidine on myocardial karyometry during the doxorubicin-cyclophosphamide mode of chemotherapy prescription. *Medicine in Kuzbass.* 2022;21(2):25–29. (In Russ.).

20. Avagimyan A, Kakturskiy L. Trimetazidine as a modifier of chemotherapy-induced endothelium homeostasis disturbances. *Cardiology in Belarus.* 2022;14(3):263–272. <https://doi.org/10.34883/pi.2022.14.3.001>

21. Авагимян А.А., Кактурский Л.В. Триметазидин как модификатор доксорубицинциклофосфамидной гипердислипидемии. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2022;37(2):105–111. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-105-111>

Avagimyan AA, Kakturskiy LV. Trimetazidine as a modifier of doxorubicin+cyclophosphamide induced hyperdyslipidemia. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.*

2022;37(2):105–111. (In Russ.). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-105-111>

22. Avagimyan A. Hyperhomocysteinemia as a link of chemotherapy-related endothelium impairment. *Curr Probl Cardiol.* 2022;47(10):100932. PMID: 34313228. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2021.100932>

23. Avagimyan A, Heshmat-Ghahdarjani K, Kakturskiy L. Trimetazidine as a modifier of chemotherapy-induced cardiovascular redox-homeostasis disturbances. *Cardiology in Belarus.* 2022;14(4):404–411 <https://doi.org/10.34883/pi.2022.14.4.004>

24. Avagimyan A, Sheibani M, Pogosova N, et al. Possibilities of dapagliflozin-induced cardioprotection on doxorubicin + cyclophosphamide mode of chemotherapy-induced cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2023;391:131331. PMID: 37666280. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.131331>

25. Ng SM, Neubauer S, Rider OJ. Myocardial metabolism in heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2023;20(1):63–75. PMID: 36800045. PMCID: PMC9977885. <https://doi.org/10.1007/s11897-023-00589-y>

26. Sheibani M, Azizi Y, Shayan M, et al. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: an overview on pre-clinical therapeutic approaches. *Cardiovasc Toxicol.* 2022;22(4):292–310. PMID: 35061218. <https://doi.org/10.1007/s12012-022-09721-1>

27. Iqbal A, Iqbal MK, Sharma S, et al. Molecular mechanism involved in cyclophosphamide-induced cardiotoxicity: old drug with a new vision. *Life Sci.* 2019;218:112–131. PMID: 30552952. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.12.018>

28. Hou J, Yuan Y, Chen P, et al. Pathological roles of oxidative stress in cardiac microvascular injury. *Curr Probl Cardiol.* 2023;48(1):101399. PMID: 36103941. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2022.101399>

29. Marzilli M, Vinereanu D, Lopaschuk G, et al. Trimetazidine in cardiovascular medicine. *Int J Cardiol.* 2019;293:39–44. Published correction appears in *Int J Cardiol.* 2020;320:26. PMID: 31178223. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.05.063>

30. Shu H, Peng Y, Hang W, Zhou N, Wang DW. Trimetazidine in heart failure. *Front Pharmacol.* 2021;11:569132. PMID: 33597865. PMCID: PMC7883591. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.569132>

31. Belosludtsev KN, Starinets VS, Belosludtsev MN, Mikheeva IB, Dubinin MV, Belosludtseva NV. Chronic treatment with dapagliflozin protects against mitochondrial dysfunction in the liver of C57BL/6NCRl mice with high-fat diet/streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Mitochondrion.* 2021;59:246–254. PMID: 34144205. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2021.06.008>

32. Yu J, Zhao H, Qi X, et al. Dapagliflozin mediates Plin5/PPARα signaling axis to attenuate cardiac hypertrophy. *Front Pharmacol.* 2021;12:730623. PMID: 34630108. PMCID: PMC8495133. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.730623>

33. Xing YJ, Liu BH, Wan SJ, et al. A SGLT2 inhibitor dapagliflozin alleviates diabetic cardiomyopathy by suppressing high glucose-induced oxidative stress in vivo and in vitro. *Front Pharmacol.* 2021;12:708177. PMID: 34322029. PMCID: PMC8311522. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.708177>

34. Nakamura K, Miyoshi T, Yoshida M, et al. Pathophysiology and treatment of diabetic cardiomyopathy and heart failure in patients with diabetes mellitus. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3587. PMID: 35408946. PMCID: PMC8999085. <https://doi.org/10.3390/ijms23073587>

35. Jhund PS, Kondo T, Butt JH, et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nat Med.* 2022;28(9):1956–1964. PMID: 36030328. PMCID: PMC9499855. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01971-4>

36. Furtado RHM, Raz I, Goodrich EL, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in type 2 diabetes according to baseline blood pressure: observations from DECLARE-TIMI 58 trial. *Circulation.* 2022;145(21):1581–1591. PMID: 35510542. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.058103>

37. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436–1446. PMID: 32970396. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>

38. Faggiano A, Gherbesi E, Cardinale D, Vicenzi M, Carugo S. SGLT2-i prevent left ventricular dysfunction induced by anthracycline in mouse model: a systematic-review and meta-analysis. *Vascul Pharmacol.* 2023;150:107171. PMID: 37061151. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2023.107171>

Сведения об авторах

Авагимян Ашот Арманович, к. м. н., ассистент кафедры патологической анатомии и клинической морфологии, Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци (Ереван, Армения). <https://orcid.org/0000-0002-5383-8355>

Трофименко Артем Иванович, к. м. н., доцент кафедры патологической физиологии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-7140-0739>

Мохаммад Шейбани, PhD, ассистент кафедры фармакологии, школа медицины, Иранский университет медицинских наук (Тегеран, Иран). <https://orcid.org/0000-0003-2495-2957>

Кактурский Лев Владимирович, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, научный руководитель Научно-исследовательского института морфологии человека им. акад. А.П. Авцына, Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-7896-2080>

Уразова Ольга Ивановна, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой патофизиологии, Сибирский государственный медицинский университет (Томск, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9457-8879>

Навасардян Гризельда Асатуровна, к. м. н., профессор кафедры патофизиологии, Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци (Ереван, Армения). <https://orcid.org/0000-0001-9476-4535>

Джндоян Зинаида Титаловна, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци (Ереван, Армения). <https://orcid.org/0000-0003-0471-8397>

Сулашвили Нодар Вахтангович, PhD, доцент, приглашенный преподаватель практического центра научных навыков, Тбилисский государственный медицинский университет (Тбилиси, Грузия). <https://orcid.org/0000-0002-9005-8577>

Габуния Луиза Иузаевна, д. м. н., директор практического центра научных навыков, доцент кафедры фармакологии, Тбилисский государственный медицинский университет (Тбилиси, Грузия). <https://orcid.org/0000-0003-0856-2684>

Горгаслидзе Нана Сергеевна, PhD, профессор, заведующая кафедрой социальной и клинической фармации, Тбилисский государственный медицинский университет (Тбилиси, Грузия). <https://orcid.org/0000-0002-4563-5224>

Хамидова Фарида Муиновна, к. м. н., доцент, заведующая кафедрой патологической анатомии, Самаркандский государственный медицинский университет (Самарканд, Узбекистан). <https://orcid.org/0000-0001-6084-7025>

Мартемьянова Людмила Александровна, к. м. н., доцент, заведующая кафедрой патологической анатомии, Гомельский

государственный медицинский университет (Гомель, Беларусь). <https://orcid.org/0000-0003-0532-148X>

Погосова Нана Вачиковна, д. м. н., профессор, заместитель генерального директора по науке и профилактической кардиологии, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-4165-804X>

Саррафзадеган Низал, PhD, почетный профессор, директор Института кардиоваскулярных исследований Всемирной организации здравоохранения, Исфаханский университет медицинских наук (Исфахан, Иран). <https://orcid.org/0000-0002-8352-0540>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Ashot A. Avagimyan, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor at the Department of Pathological Anatomy and Clinical Morphology, Yerevan State Medical University after M. Heratsi (Yerevan, Armenia). <https://orcid.org/0000-0002-5383-8355>

Artem I. Trofimenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Pathological Physiology Department, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-7140-0739>

Mohammad Sheibani, PhD, Assistant Professor at the Department of Pharmacology, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences (Tehran, Iran). <https://orcid.org/0000-0003-2495-2957>

Lev V. Kakturskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of the Research Institute of Human Morphology named after Academician A.P. Avtsyn, Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-7896-2080>

Olga I. Urazova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Pathophysiology Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9457-8879>

Grizelda A. Navasardyan, Cand. Sci. (Med.), Professor at the Department of Pathophysiology, Yerevan State Medical University after M. Heratsi (Yerevan, Armenia). <https://orcid.org/0000-0001-9476-4535>

Zinaida T. Jndoyan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Internal Disease Propedeutics Department, Yerevan State Medical University after M. Heratsi (Yerevan, Armenia). <https://orcid.org/0000-0003-0471-8397>

Nodar V. Sulashvili, PhD, Associate Professor, Guest Lecturer at the Practical Center for Scientific Skills, Tbilisi State Medical University (Tbilisi, Georgia). <https://orcid.org/0000-0002-9005-8577>

Luiza I. Gabunia, Dr. Sci. (Med.), Director of the Practical Center for Scientific Skills, Associate Professor at the Pharmacology Department, Tbilisi State Medical University (Tbilisi, Georgia). <https://orcid.org/0000-0003-0856-2684>

Nana S. Gorgaslidze, PhD, Professor, Head of the Department of Social and Clinical Pharmacy, Tbilisi State Medical University (Tbilisi, Georgia). <https://orcid.org/0000-0002-4563-5224>

Farida M. Khamidova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Pathological Anatomy Department, Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan). <https://orcid.org/0000-0001-6084-7025>

Ludmila A. Martemyanova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Pathological Anatomy Department, Gomel State Medical University (Gomel, Belarus). <https://orcid.org/0000-0003-0532-148X>

Nana V. Pogosova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy General Director for Science and Preventive Cardiology, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-4165-804X>

Nizal Sarrafzadegan, PhD, Distinguished Professor, Director of the Isfahan Cardiovascular Research Institute, Isfahan University of Medical Sciences (Isfahan, Iran). <https://orcid.org/0000-0002-8352-0540>

Conflict of interest: none declared.