

Влияние триметазида на энергетический баланс миокарда при химиотерапии доксорубицином и циклофосфамидом

А.А. Авагимян^{1,2}

¹ Ереванский государственный медицинский университет им. Мх. Гераци
Республика Армения, 0025, г. Ереван, ул. Коряна, 2а

² Научно-исследовательский институт морфологии человека им. А.П. Авцына
117418, г. Москва, ул. Цюрупы, 3

Резюме

Цель работы – проведение оценки степени ишемии миокарда крыс на хронической *in vivo* модели кардиотоксичности АС-режима химиотерапии с одновременным изучением обоснования применения триметазида. **Материал и методы.** Объект исследования – 120 самцов инбредных крыс линии Wistar, случайно разделенных на четыре равновеликие группы: группа 1 – контроль (введение 0,9%-го раствора хлорида натрия 3 раза в неделю); группа 2 – моделирование АС-режима химиотерапии путем внутрибрюшинного введения доксорубина гидрохлорида в разовой дозе 2,5 мг/кг и циклофосфамида моногидрата в разовой дозе 25 мг/кг 3 раза в неделю; группа 3 – моделирование АС-режима химиотерапии с дополнительным введением триметазида дигидрохлорида ежедневно внутривенно в разовой дозе 3,0 мг/кг; группа 4 – введение триметазида дигидрохлорида. Исследование проводили в течение двух недель. Для оценки изменений был использован микроскоп Olympus IX51. Окраска проводилась методом ГОФП (гематоксилин + основной фуксин + пикриновая кислота). **Результаты и их обсуждение.** В группе 2 на фоне АС-режима химиотерапии уровень фуксинофилии ткани миокарда на 87,2 и 90,9 % больше ($p < 0,05$), чем в группах 1 и 4 соответственно, удельная площадь повреждения – на 170,8 и 167,5 % соответственно ($p < 0,05$). В группе 3 выраженность фуксинофилии и удельная площадь повреждения миокарда статистически значимо меньше (на 26,3 и 36,5 %, $p < 0,05$), чем в группе 2. **Заключение.** Триметазид является патогенетически эффективным препаратом, предохраняющим миокард от повреждения, ассоциированного АС-режимом химиотерапии.

Ключевые слова: доксорубин, циклофосфамид, кардиотоксичность, химиотерапия, кардиоонкология.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Авагимян А.А., e-mail: Avagimyan.cardiology@mail.ru

Для цитирования: Авагимян А.А. Влияние триметазида на энергетический баланс миокарда при химиотерапии доксорубицином и циклофосфамидом. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(3):41–46. doi: 10.18699/SSMJ20220304

Influence of trimetazidine on myocardium energy balance during chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide

А.А. Avagimyan^{1,2}

¹ Yerevan State Medical University Mh. Heratsi
Republic of Armenia, 0025, Yerevan, Koryun str., 2a

² A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology
117418, Moscow, Tsyurupa str., 3

Abstract

Aim of the study was to assess the degree of myocardial ischemia in rats on chronic *in vivo* model, with a simultaneous assessment of justification for the use of trimetazidine. **Material and methods.** The object of the study was 120 male inbred Wistar rats, randomly divided into 4 equal groups: group 1 – control (administration of 0.9% sodium chloride solution 3 times a week); group 2 – simulation of the AC chemotherapy regimen by intraperitoneal administration of doxorubicin hydrochloride at a single dose of 2.5 mg/kg and cyclophosphamide monohydrate at a single dose of 25 mg/kg 3 times a week; group 3 – simulation of the AC chemotherapy regimen with additional administration of trimetazidine dihydrochloride daily by intragastric gavage at a single dose of 3.0 mg/kg; group 4 – administration of trimetazidine dihydrochloride. The study has been carried out for two weeks. An Olympus IX51 microscope was used to assess the changes. Staining was carried out by the HBFP method (hematoxylin + basic fuchsin + picronic acid). **Results and discussion.** In group 2, on the background of AC chemotherapy, the level of fuchsinophilia in myocardial tissue was 87.2 and 90.9 % higher ($p < 0.05$) than in groups 1 and 4, respectively, the specific area of damage was 170.8 and 167.5 %, respectively ($p < 0.05$). In group 3, the severity of fuchsinophilia and the specific area of myocardial damage were statistically significantly less (by 26.3 and 36.5 %, $p < 0.05$) than in group 2. **Conclusions.** Trimetazidine is a pathogenetically effective drug that protects the myocardium from damage associated with AC chemotherapy.

Key words: doxorubicin, cyclophosphamide, cardiotoxicity, chemotherapy, cardio-oncology.

Conflict of interest: The author declares no conflict of interest.

Correspondence author: Avagimyan A.A., e-mail: Avagimyan.cardiology@mail.ru

Citation: Avagimyan A.A. Influence of trimetazidine on myocardium energy balance during chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(3):41–46. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220304

Введение

На сегодняшний день факт значительного улучшения прогноза онкологических пациентов наряду с увеличением продолжительности жизни является прорывом в современной медицине. В то же время уровень госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых осложнений среди онкобольных как с активной фазой опухоли, так и после достижения стабильного рецидива остается высоким [1]. Примечательно, что согласно данным Общеввропейского регистра CARDIOTOX-2020, в 5-летней перспективе риск сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов, получающих химиотерапию, в 3,6 раза выше при сравнении с общей популяцией [2]. Более того, прием химиотерапии стал причиной увеличения встречаемости факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии в 1,7 раза [3].

Согласно современным эпидемиологическим данным, одной из наиболее часто встречающихся онкопатологий является рак молочной железы [4]. Примечательно, что золотым стандартом его лечения является АС-режим химиотерапии, составными компонентами которого служат доксорубицин (DOX) и циклофосфамид (CY) [5]. В связи с этим было решено исследовать кардиотоксическое воздействие именно данного режима химиотерапии. При изучении методологии проведения аналогичных экспериментальных работ отмечено, что все экспериментальные исследования проведены путем изучения эффекта только одного химиопрепарата [6–8], в то время как

монотерапия в современной онкологии перешла на второй план. Следовательно, полученные нами результаты можно считать более адаптированными к реальной клинической практике.

Проблема кардиотоксичности остается нерешенной. В настоящее время кардиологи и онкологи сталкиваются с вопросом о возможности или невозможности начала, продолжения или прекращения химиотерапии из-за развития сердечно-сосудистых заболеваний. Если в случае развития осложнения, например, сердечной недостаточности лечение проводится согласно общепринятому протоколу, то консенсусы по профилактике кардиотоксичности не достигнуты, а данные тех или иных изданий трудно сопоставимы, а иногда и вовсе противоречивы. Так, например, дексразоксан является единственным препаратом, рекомендованным со стороны Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration) [9] для профилактики развития сердечно-сосудистых осложнений, связанных с приемом химиотерапии. В то же время Европейское агентство лекарственных средств (European Medicines Agency) выпустило строгое постановление касательно того, что данный препарат снижает эффективность химиотерапевтического лечения [10]. Следовательно, проблема поиска потенциального терапевтического агента остается открытой.

В качестве модификатора сердечно-сосудистых осложнений, вызванных химиотерапией, выбран известный и доступный миокардиопротектор

тектор – триметазидин (TMZ) [11]. Известно, что данный препарат – единственный кардиопротектор, вошедший в протоколы лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями со стороны как Российского кардиологического общества, так и Европейского общества кардиологов [12, 13].

Цель настоящего исследования – проведение морфологической валидации изучения очагов ишемии миокарда и обоснование применения TMZ на модели кардиотоксичности.

Материал и методы

Настоящее исследование проведено в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986; ред. Страсбург, 2006), а также с законодательством ЕС о защите животных, используемых в научных целях (Directive 2010/63/EU).

В качестве объекта исследования в работе задействовано 120 половозрелых самцов инбредных крыс линии Wistar массой 280–300 г, случайно разделенных на четыре равновеликие группы: группа 1 (контроль) – крысам внутрибрюшинно вводили 0,9%-й раствор хлорида натрия в разовой дозе 10 мл/кг 3 раза в неделю в течение двух недель; группа 2 (сравнение 1) – крысам моделировали АС-режим химиотерапии путем внутрибрюшинного введения DOX гидрохлорида в разовой дозе 2,5 мг/кг [14] и CY моногидрата в разовой дозе 25 мг/кг 3 раза в неделю в течение двух недель [15]; группа 3 (опытная) – крысам аналогичным образом моделировали АС-режим химиотерапии (DOX + CY) с дополнительным введением измельченного TMZ дигидрохлорида ежедневно в течение двух недель в виде суспензии внутривенно (посредством зонда) в разовой дозе 3,0 мг/кг [16]; группа 4 (сравнение 2) – крысам вводили TMZ, а также 0,9%-й раствор хлорида натрия в течение двух недель.

Таким образом, курсовая доза DOX составила 15 мг/кг, CY – 150 мг/кг, TMZ – 42 мг/кг. Спустя две недели от начала эксперимента животных подвергали эвтаназии путем декапитации под золетил-ксилазиновым наркозом. Выполняли забор и фиксацию миокарда левого желудочка в 10%-м забуференном фосфатами формалине. Микропрепараты изготавливали по классической технологии. Выполняли проводку образцов в парафин с использованием изопропанола и минерального масла при помощи гистопроцессора Leica TP1020 (Leica, Германия) и заливочной станции Leica EG1150H. С помощью ротационного микротомы Leica RM2235 проводили нарезку парафиновых

блоков на срезы толщиной 4 мкм, затем монтировали их на предметные стекла. Гистологическую окраску полученных микропрепаратов выполняли по протоколу для гематоксилина и эозина и с помощью ГОФП-метода (гематоксилин — основной фуксин — пикриновая кислота). Микропрепараты и их фотографии исследовали с помощью микроскопа Olympus IX51 (Olympus, Япония), последние сохраняли в формате TIFF без сжатия. Для анализа сделанных фотографий применяли программу Image J 1.51j8 (NIH, США).

На окрашенных ГОФП-методом микропрепаратах выраженность повреждения миокарда оценивали по полуколичественной шкале (10-кратное увеличение объектива микроскопа; по 10 полям зрения) [17]: 0 баллов – интактный миокард, 1 балл – минимальная выраженность (< 26 % миокарда), 2 балла – от минимального до умеренного уровня (26–50 % миокарда), 3 балла – умеренный уровень (51–75 % миокарда), 4 балла – тяжелое повреждение (> 75 % миокарда). Также рассчитывали удельную площадь повреждения миокарда как соотношение интегральной оптической плотности фуксинофилии к площади повреждения миокарда (10-кратное увеличение объектива микроскопа; по 10 полям зрения) [18].

Проверка распределения исследуемых признаков на соответствие нормальному закону распределения проводилась с использованием критериев Шапиро–Уилка, Лиллиефорса, а также дополнительно с помощью гистограмм распределения. Данные представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения ($M \pm SD$). С целью оценки статистической значимости межгрупповых различий при сравнении трех и более групп по исследуемому показателю применяли однофакторный дисперсионный анализ. Предварительно для оценки равенства дисперсий в исследуемых группах использовали критерий Бартлетта. При $F > F_{\text{крит}}$ с $p < 0,05$ отклоняли нулевую гипотезу о равенстве средних. Последующее определение межгрупповых различий проводили с применением теста Крускала–Уоллиса, при попарном сравнении групп – с помощью апостериорных тестов Данна и Тьюки. Во всех случаях $p < 0,05$ принимали в качестве критического уровня значимости, при котором отклоняли нулевую гипотезу об отсутствии межгрупповых различий.

Результаты и их обсуждение

Ишемия представляет собой патологический процесс, в основе которого лежит нарушение кровенаполнения тканей в виде обеднения артериальной перфузии органа, приводящего к

широко варьируемым морфофункциональным изменениям [19]. При ишемии возникает метаболический и энергетический дисбаланс, так как привычные ранее или увеличенные в ответ на повреждение метаболические потребности клеток не покрываются возможностями кровоснабжения [20]. Ишемия приводит к распаду в клетках креатинфосфата и АТФ, нарушению окислительного фосфорилирования, активации анаэробного гликолиза, а также накоплению молочной кислоты и недоокисленных остатков жирных кислот, что в свою очередь усиливает перекисное окисление липидов и приводит к прямому повреждению митохондрий [21]. Усугубляющийся энергетический дефицит способствует деструкции эндоплазматической сети, накоплению в цитоплазме ионов кальция (кальциевый стресс), активирующих в свою очередь клеточные фосфолипазы, эндонуклеазы и протеазы, что обуславливает гибель клеток [22]. Таким образом, при ишемии наблюдается накопление метаболитов, которые выступают в качестве триггера в развитии тканевого лактат-ацидоза, митохондриальной дисфункции, кальциевого стресса, что вызывает активацию эндонуклеаз и тем самым гибель клетки [23].

В ходе исследования нами впервые проанализирован кардиотоксический потенциал режима химиотерапии, в то время как подобные работы проводились с использованием только одного химиопрепарата, хотя монотерапия в современной онкологии давно перешла на второй план и в подавляющем большинстве случаев применяется с паллиативной целью. Полученные результаты данного морфологического анализа обработаны вышеизложенными методами статистической обработки и представлены в таблице.

Выраженность фуксинофилии миокарда групп 1 (контроль) и 4 (TMZ) находится на низ-

ком уровне, без статистически значимых различий между ними (см. таблицу), что в целом характерно для интактного миокарда). В группе 2 на фоне АС-режима химиотерапии уровень фуксинофилии ткани миокарда выше на 87,2 и 90,9 % ($p < 0,05$), чем в группах 1 и 4, удельная площадь повреждения миокарда – соответственно на 170,8 и 167,5 % ($p < 0,05$) (см. таблицу), т.е. сочетанное применение DOX и CY сопровождается выраженным повреждением ткани миокарда. На фоне применения TMZ в группе 3 выраженность фуксинофилии ниже на 26,3 % ($p > 0,05$) и удельная площадь повреждения миокарда статистически значимо меньше, чем в группе 2 (на 26,3 и 36,5 % соответственно, $p < 0,05$) (см. таблицу). Таким образом, полученные на модели АС-режима химиотерапии данные анализа микропрепаратов, окрашенных ГОФП-методом, свидетельствуют о выраженном кардиопротективном влиянии TMZ.

Заключение

Триметазидин является патогенетически эффективным препаратом, стабилизирующим энергетический дефицит кардиомиоцитов, поврежденных АС-режимом химиотерапии.

Список литературы / References

1. Avagimyan A., Kakturskiy L., Heshmat-Gahardarijani K., Pogoseva N., Sarrafzadegan N. Anthracycline associated disturbances of cardiovascular homeostasis. *Curr. Probl. Cardiol.* 2021;47(5):100909. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2021.100909
2. López-Sendón J., Álvarez-Ortega C., Auñón Z.P., Soto B.A., Lyon A.R., Farmakis D., Cardinale D., Albendea M.C., Batlle J.F., Rodríguez I.R., ... Fernández T.L. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIO-

Морфометрическая характеристика очагов фуксинофилии

Morphometric characteristics of fuchsinophilia foci

Показатель	Группа 1 (контроль)	Группа 2 (DOX + CY)	Группа 3 (DOX + CY + TMZ)	Группа 4 (TMZ)
Выраженность фуксинофилии миокарда, баллы*	1,10 ± 0,31	2,80 ± 0,70	2,15 ± 0,75	1,05 ± 0,22
Различие между группами (тест Данна)		$p_{1-2} = 0,0001$	$p_{1-3} = 0,0002$ $p_{2-3} = 0,3580$	$p_{1-4} = 0,9999$ $p_{2-4} = 0,0001$ $p_{3-4} = 0,0001$
Удельная площадь повреждения миокарда, % [#]	3,16 ± 0,57	34,51 ± 11,30	23,87 ± 12,44	3,05 ± 0,46
Различие между группами (тест Тьюки)		$p_{1-2} = 0,0001$	$p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,0008$	$p_{1-4} = 0,9999$ $p_{2-4} = 0,0001$ $p_{3-4} = 0,0001$

Примечание: * – $p = 0,0001$ (тест Крускала – Уоллиса); # – $p = 0,0001$ (однофакторный дисперсионный анализ).

- TOX registry. *Eur. Heart. J.* 2020;41(18):1720–1729. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa006
3. Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Шупенина Е.Ю., Баллюзек М.Ф., Барина И.В., Вицня М.В., Давыдкин И.Л., Дундуа Д.П., Дупляков Д.В., ... Беленков Ю.Н. Согласованное мнение Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Рос. кардиол. ж.* 2021;26(9):4703. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4703
- Vasyuk Yu.A., Gendlin G.E., Emelina E.I., Shupenina E.Yu., Ballyuzek M.F., Barinova I.V., Vitsenya M.V., Davydkin I.L., Dundua D.P., Duplyakov D.V., ... Belenkov Yu.N. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4703. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4703
4. Kolak A., Kamińska M., Sygit K., Budny A., Surdyka D., Kukielfka-Budny B., Burdan F. Primary and secondary prevention of breast cancer. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2017;24(4):549–553. doi: 10.26444/aaem/75943
5. Авагимян А.А., Мкртчян Л.Г., Конончук Н.Б., Кактурский Л.В., Агати Л. Химиотерапия как возможный триггер развития липоматоза миокарда. *Артериал. гипертензия*. 2021;27(6):706–712. doi: 10.18705/1607-419X-2021-27-6-706-712
- Avagimyan A.A., Mkrtchyan L.G., Kononchuk N.B., Kaktursky L.V., Agati L. Chemotherapy as a possible trigger for the myocardial lipomatosis development. *Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2021;27(6):706–712. [In Russian]. doi: 10.18705/1607-419X-2021-27-6-706-712
6. Hu C., Zhang X., Song P., Yuan Y.P., Kong C.Y., Wu H.M., Xu S.C., Ma Z.G., Tang Q.Z. Meteorin-like protein attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity via activating cAMP/PKA/SIRT1 pathway. *Redox Biol.* 2020;37:101747. doi: 10.1016/j.redox.2020.101747
7. Zhang Y.Y., Yi M., Huang Y.P. Oxymatrine ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Cell. Physiol. Biochem.* 2017;43(2):626–635. doi: 10.1159/000480471
8. Wu Y.Z., Zhang L., Wu Z.X., Shan T.T., Xiong C. berberine ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity via a SIRT1/p66Shc-mediated pathway. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019;2019:2150394. doi: 10.1155/2019/2150394
9. ZINECARD® (dexrazoxane) for injection. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020212s017lbl.pdf
10. Savene, INN-dexrazoxane. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/savene-epar-product-information_en.pdf
11. Кочеткова И.В., Черных Т.М., Панюшкина Г.М. Опыт применения триметазида у пациентов с коморбидной патологией. *Рос. кардиол. ж.* 2018;(3):37–42. doi: 10.15829/1560-4071-2018-3-37-42
- Kochetkova I.V., Chernykh T.M., Panyushkina G.M. An experience of trimetazidine usage in comorbidity. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2018;(3):37–42. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2018-3-37-4
12. Российское кардиологическое общество (РКО). Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Рос. кардиол. ж.* 2020;25(11):4706. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4076
- Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4706. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4076
13. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C., Prescott E., Storey R.F., Deaton C., Cuisset T., ... ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2020;41(3):407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425
14. Sheibani M., Nezamoleslami S., Faghri-Ghanesefat H., Emami A.H., Dehpour A.R. Cardioprotective effects of dapsone against doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2020;85(3):563–571. doi: 10.1007/s00280-019-04019-6
15. Omole J.G., Ayoka O.A., Alabi Q.K., Adefisayo M.A., Asafa M.A., Olubunmi B.O., Fadeyi B.A. Protective effect of kolaviron on cyclophosphamide-induced cardiac toxicity in rats. *J. Evid. Based Integr. Med.* 2018;23:2156587218757649. doi: 10.1177/2156587218757649
16. Albengres E., Tillement J., Le Louet H., Morin D. Trimetazidine: experimental and clinical update review. *Cardiovascular Drug Review*. 1998;16(4):359–390.
17. Caetano G., Fronza M., Leite M., Gomes A., Frade M.A. Comparison of collagen content in skin wounds evaluated by biochemical assay and by computer-aided histomorphometric analysis. *Pharm. Biol.* 2016;54(11):2555–2559. doi: 10.3109/13880209.2016.1170861
18. Huang Y., Pan Y., Guo S., Wang J.Y., Wan D.F., Chen T.R., Yuan J.Q. Comparison of myocardial ischemic/hypoxic staining techniques for evaluating the alleviation of exhaustive exercise-induced myocardial injury by exercise preconditioning. *J. Mol. Histol.* 2021;52(2):373–383. doi: 10.1007/s10735-021-09958-0
19. Divoky L., Maran A., Ramu B. Gender differences in ischemic cardiomyopathy. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2018;20(10):50. doi: 10.1007/s11883-018-0750-x
20. Razeghian-Jahromi I., Matta A.G., Canitrot R., Zibaeenezhad M.J., Razmkhah M., Safari A., Nader V.,

Roncalli J. Surfing the clinical trials of mesenchymal stem cell therapy in ischemic cardiomyopathy. *Stem Cell Res. Ther.* 2021;12(1):361. doi: 10.1186/s13287-021-02443-1

21. Guo Y., Nong Y., Li Q., Tomlin A., Kahlon A., Gumpert A., Slezak J., Zhu X., Bolli R. Comparison of one and three intraventricular injections of cardiac progenitor cells in a murine model of chronic ischemic cardiomyopathy. *Stem Cell Rev. Rep.* 2021;17(2):604–615. doi: 10.1007/s12015-020-10063-0

22. Avagimyan A., Kakturskiy L. The impact of trimetazidine on the anthropometric parameters of doxorubicin-cyclophosphamide mode in chemotherapy-induced heart alteration. *Georgian Med. News.* 2022;(322):158–161.

23. 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. doi: 10.20996/1819-6446-2021-10-17

Avagimyan A.A., Mkrtchyan L.H., Gevorgyan A.A., Kononchuk N.B., Kakturskiy L.V., Djndoyan Z.T. Relationship between chemotherapy and atrial fibrillation: clinical case. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(5):785–791. [In Russian].doi: 10.20996/1819-6446-2021-10-17

Сведения об авторе

Ашот Арманович Авагимян, e-mail: Avagimyan.cardiology@mail.ru

Information about the author

Ashot A. Avagimyan, e-mail: Avagimyan.cardiology@mail.ru

Поступила в редакцию 04.04.2022

Принята к публикации 19.04.2022

Received 04.04.2022

Accepted 19.04.2022