

## THE EFFECTS OF ENDOTHELIN-1 IN DOXORUBICIN DISORDER OF THE HEART

Tacu Lilia

Department of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology, *Nicolae Testemitanu* SUMPh

**Background.** The cardiotoxicity of doxorubicin, an antineoplastic drug, it is imposed by the development of cardiomyopathy and heart failure. The expression of ET-1 in myocardium under the action of Dx, direct correlates with the degree of cardiac dysfunction, mediated by ETA receptor. **Objective of the study.** Evaluation in vitro of ET-1 effects on the functional reactivity of the heart in doxorubicin disorder. **Material and Methods.** Cross-sectional study. 2 groups of white rats (experimental group n=9, control group n=9) were used. In the control group Dx during 2 weeks was administrated (i/p, 4mg/kg in one dose, twice/week), cumulative dose – 16 mg/kg. The ET-1 effects were estimated at its peak action in concentration  $10^{-7}$  M (mol), reproduced after 30 sec of endothelin stimulation. **Results.** The functional parameters of isolated heart perfused in physiologic regime under the ET-1 action in group with Dx compared with the control one: cardiac output (CO) –  $21,5 \pm 1,5$  vs  $42,7 \pm 2,2$  ml/min; LV systolic pressure (LVSP) –  $95,4 \pm 6,6$  vs  $177,3 \pm 8,6$  mm Hg; LV end-diastolic pressure of (LVEDP) –  $17,7 \pm 1,26$  vs  $6,1 \pm 0,55$  mm Hg. In condition of volume overload, under the ET-1 action: CO –  $28,6 \pm 2,6$  vs  $51,3 \pm 4,7$  ml/min; LVEDP –  $24,8 \pm 2,44$  vs  $7,5 \pm 0,72$  mm Hg, but in condition of resistance overload, the CO –  $11,4 \pm 1,22$  vs  $25,4 \pm 2,23$  ml/min; LVSP –  $111,5 \pm 10,6$  vs  $172,8 \pm 14,7$  mm Hg. **Conclusion.** 1) Under the ET-1 action on the isolated heart perfused in physiologic regime in the group with Dx was shown negative inotropic effect. 2) At the volume and resistance overload test under the ET-1 action were demonstrated the impairment of diastolic function and myocardial contractile capacity.

**Keywords:** doxorubicin cardiomyopathy, endothelin-1, coronary flow, heart reactive.

## EPECTELE ENDOTELINEI 1 ÎN AFECȚIUNEA DOXORUBICINICĂ A CORDULUI

Tacu Lilia

Catedra de fiziopatologie și fiziopatologie clinică, USMF „Nicolae Testemitanu”

**Introducere.** Cardiotoxicitatea doxorubicinei, un preparat antineoplastic, se impune prin dezvoltarea cardiomiopatiei și insuficienței cardiace. Expresia ET-1 în miocardul expus acțiunii Dx corelează direct cu gradul disfuncției cardiace fiind mediate de receptorul ETA. **Scopul lucrării.** Evaluarea in vitro a efectelor ET-1 asupra reactivității funcționale de efort a cordului în afecțiunea doxorubicinică. **Material și Metode.** Studiu transversal. Au fost utilizate 2 loturi de șobolani albi (lotul experimental n=9, martor n=9). În lotul experimental s-a administrat Dx pe parcursul a 2 săptămâni (i/p 4 mg/kg într-o priză, 2 ori/săptămână), doza cumulativă– 16 mg/kg. Efectele ET-1 s-au estimat la apogeul acțiunii sale în concentrație  $10^{-7}$  M (mol) care s-au reprodus după 30 sec de la sfârșitul stimulării endotelinice. **Rezultate.** Indicii funcționali ai cordului izolat perfuzat în regim fiziologic la acțiunea ET-1 în lotul cu Dx față de cel martor: debitul cardiac (DC)  $21,5 \pm 1,5$  vs  $42,7 \pm 2,2$  ml/min; presiunea sistolică în VS (PSVS)  $95,4 \pm 6,6$  vs  $177,3 \pm 8,6$  mm Hg; presiunea telediastolică a VS (PTDVS)  $17,7 \pm 1,26$  vs  $6,1 \pm 0,55$  mm Hg. La acțiunea ET-1 în condiții de suprasolicitare cu volum: DC –  $28,6 \pm 2,6$  vs  $51,3 \pm 4,7$  ml/min; PTDVS –  $24,8 \pm 2,44$  vs  $7,5 \pm 0,72$  mm Hg, iar la suprasolicitarea cu rezistență DC –  $11,4 \pm 1,22$  vs  $25,4 \pm 2,23$  ml/min; PSVS –  $111,5 \pm 10,6$  vs  $172,8 \pm 14,7$  mm Hg. **Concluzii.** 1) La acțiunea ET-1 asupra cordului izolat perfuzat în regim fiziologic în lotul cu Dx s-a determinat efectul inotrop negativ. 2) La proba de efort cu volum și cu rezistență la acțiunea ET-1, s-a demonstrat periclitarea funcției diastolice și a capacității contractile a miocardului.

**Cuvinte-cheie:** cardiomiopatia doxorubicinică, endotelina -1, reactivitatea cordului.