

Școala doctorală în domeniul Științe medicale

Cu titlu de manuscris

C.Z.U: 616.1.943:622.4.53.54

Tacu Lilia

**ROLUL TNF- α ÎN PATOGENIA CARDIOMIOPATIEI
DOXORUBICINICE**

312.01. Fiziologie si fiziopatologie

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Chișinău, 2023

Teza a fost elaborată la catedra de Fiziopatologie și fiziopatologie clinică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Conducător științific:

Lutan Vasile

dr. hab. șt. biol., prof. univ.

semnătura

Conducător prin cotutelă:

Ciobanu Lucia

dr. hab. șt. med., conf. cercet.

semnătura

Membrii comisiei de îndrumare:

Cobeț Valeriu

dr. hab. șt. med., prof. univ.,

semnătura

Todiraș Mihai

dr. hab. șt. med., conf. cercet.

semnătura

Moraru Ion

dr. șt. med., conf. cercet.

semnătura

Susținerea va avea loc la 05.07.2023, ora 14:00, în incinta IP USMF ” Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul nr. 205, în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului proces verbal nr.2 din 28.03.2023

Componenta Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

Vovc Victor

dr. hab. șt. med., prof. univ.,

semnătura

Secretar:

Cabac-Pogorevici Irina

dr. șt. med., conf. univ.,

semnătura

Membrii:

Lutan Vasile

dr. hab. șt. biol., prof. univ.,

semnătura

Vișnevschi Anatolie

dr. hab. șt. med., prof. univ.,

semnătura

Referenți oficiali:

David Lilia,

dr. hab. șt. med., conf. cercet.,

semnătura

Ciobanu Nicolae,

dr. hab. șt. med., prof. cercet.,

semnătura

Cobeț Valeriu,

dr. hab. șt. med., prof. univ.

semnătura

Autor

Tacu Lilia

semnătura

© Tacu Lilia, 2023

CUPRINS

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII	4
1. METODOLOGIA CERCETĂRII.....	8
1.1. Caracteristica generală și proiectarea volumului eșantionului	8
1.2. Metodele de cercetare	8
2. SINTEZA CAPITOLELOR.....	10
2.1. Paternul bazal al cordului perfuzat în regim fiziologic.....	10
2.2. Reactivitatea cordului la efort cu volum și rezistență în afectarea doxorubicinică	11
2.3. Impactul ischemie-reperfuzie în afectarea doxorubicinică a cordului.....	14
2.4. Răspunsul inotrop al cordului izolat la acțiunea stimulilor naturali	15
2.5. Fenomenul coronarian Gregg și Vanhoutte	17
2.6. Evaluarea in vitro a efectelor antagonistului TNF- α asupra cardiotoxicității doxorubicinei	20
CONCLUZII GENERALE.....	29
RECOMANDĂRI PRACTICE	30
BIBLIOGRAFIE (SELECTIVĂ).....	31
LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI MANIFESTĂRILOR ȘTIINȚIFICE.....	32

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea și importanța problemei abordate. Doxorubicina (Dx), ca remediu antineoplasic, se impune prin acțiune farmacologică dihotomică: pe o parte demonstrează o eficiență antitumorală notabilă în tratamentul pacienților cu leucemie acută și cronică, limfoame, sarcoame și cancer de sân, iar pe de altă parte posedă o cardiotoxicitate manifestă, care deja la o doză cumulativă medie (500-550 mg/m²) afectează în plan morfofuncțional miocardul, inducând o insuficiență cardiacă severă iminentă cardiomiopatiei dilatative, definită și ca cardiomiopatie doxorubicinică (CMPDx) sau cardiomiopatie antraciclinoică. Astfel, la circa 15% din pacienții oncologici eligibili la administrarea Dx tratamentul respectiv este sistat premergător din cauza repercusiunilor fatale ce derivă din cardiotoxicitatea preparatului (insuficiență cardiacă severă, aritmii cardiace, stop cardiac). O altă parte din pacienții oncologici, care nu refuză administrarea antraciclinoinei, este nevoită să reducă dozajul preparatului în vederea prevenirii sau micșorării riscului dezvoltării rapide a insuficienței cardiace congestive (ICC). Potrivit datelor obținute în mai multe studii mortalitatea prin ICC, ce evoluează în cadrul CMPDx, atinge cote de până la 50% deja în primul an. Mai mult, evoluția ICC poate avea loc destul de repede, termenele minimale anunțate, fiind 1-2 luni [1]. Sub acest aspect este inteligibil faptul, că riscul de deces al pacientului oncologic care administrează Dx este dublu mai mare, acesta derivând din hazardul procesului neoplazic și insuficiența cardiomiopatică. Prin urmare, CMPDx este o paradigmă exemplară de obiectiv interdisciplinar în medicina actuală, desemnând valențe egale și deziderate de alertă atât în oncologie, cât și cardiologie, la care noimă se impune oportun cercetarea comună a problemei. La ora actuală este recunoscută relevanța domeniului Cardiologie - Oncologie, care consemnează o colaborare între cardiologi și oncologi ținută spre diagnosticul cât mai timpuriu al cardiotoxicității Dx și atingerii dozei cumulative terapeutice a antraciclinoinei fără riscul eminent de dezvoltare a CMPDx [2].

Un pas notabil înainte făcut în acest domeniu ar fi marcat de 2 aranjamente cardinale:

- 1 – Evidențierea predictorilor precoce ai cardiotoxicității Dx și, respectiv, ai insuficienței cardiace consecvente, precum și a mecanismelor patogenetice iminente, care pot se devină o țintă importantă de diagnostic, cât și de influențare terapeutică.
- 2 - Explorarea și implementarea în clinica oncologică a diferitor posibilități fezabile de atenuare a cardiotoxicității Dx și a evoluției ICC, fapt ce va facilita în același timp promovarea dozelor cumulative mari ale antraciclinoinei în vederea atingerii efectului anti-neoplasic.

Cercetările clinico-experimentale efectuate asupra fiziopatologiei CMPDx pe parcursul a mai multor decenii a consolidat un apanaj conceptual în acest sens, entitățile mai importante ale acestuia fiind [3, 4]:

- inhibiția topoizomerazei tipul II, replicării ADN și transcrierii ARN, potențarea formării radicalilor liberi de oxigen, precum și înlăturarea histonilor din cromatina nucleară;
- declanșarea apoptozei celulare prin intermediul anionului superoxid, responsabil de activarea caspazei 3 și proteinei „heat-shock”-25;
- încărcarea excesivă a cardiomiocitelor cu calciu, determinată în parte de activarea canalelor lente (voltaj dependente, L-type) de Ca²⁺ și a efluxului cationului din rezervele intracelulare cantonate în reticulul sarcoplasmatic, în timp ce pompa SERCA2a (ATP-aza de calciu) este inhibată. Excedentul de calciu activează calpainele, care mediază 2 fenomene detrimentală în cardiomiocit: activarea caspazei 12 și titinei, ultimul, conducând la degradarea citoscheletului sarcomerului și depresia contractilă a miocardului.

- inhibiția deja în concentrații mici a respirației mitocondriale și beta-oxidării acizilor grași, rezultând în declinul energetic al miocardului, asociat de micșorarea raportului creatinfosfat/creatin, formând astfel, o precondiționare pentru apoptoza și necroza cardiomiocitelor;
- activarea metaloproteinazelor matricei extracelulare, în special tipul 2 și 9. Degradarea exagerată a colagenului devine un factor trigger al dilatării ventriculare, remodelării patologice eccentrica a cordului și evoluției insuficienței cardiace;
- creșterea expresiei endotelinei 1 (ET-1) în miocard, prin ce se reduce eficiența fenomenului coronarian Gregg și se periclitează capacitatea inotropă a miocardului.

Un mecanism inerent cardiotoxicității Dx și care prezintă interes prin faptul că integrează interfața fiziopatologică clasică a dishomeostaziei circulatorii în contiguitate cu alți factori patogenetici (eg, stresul oxidativ, activarea sistemului simpato-adrenergic, disfuncția endotelială și a hemostazei) este declanșarea răspunsului inflamator.

C. Aluise și colab. (2011) au relatat că Dx stimulează eliberarea TNF- α de către macrofagele miocardului murin în manieră dependentă de doza antraciclinei. Celulele miocardul intact al șoricilor și șobolanilor, inclusiv cardiomiocitele, nu expresează TNF- α [5].

M. Argun și colab. (2016) au decelat în acest context, că sub acțiunea Dx timp de 2 săptămâni miocardul rozătoarelor expresează progresiv TNF- α , iar nivelul expresiei citokinei proinflamatoare este în corelare directă cu doza cumulativă a antraciclinei [6].

Important de menționat de asemenea, că expresia TNF- α sub acțiunea Dx se atestă și în peretele arterelor coronariene, fapt care influențează notabil activitatea procesului inflamator și nativitatea funcțională a endoteliului și, respectiv, răspunsul vascular endotelial dependent, deci mediat prin NO și PGI₂. Afectarea inflamatorie a endoteliului arterelor coronariene este un mecanism important în declanșarea și promovarea remodelării coronariene după stresul mecanic angioplastic, iar inhibiția TNF- α s-a dovedit într-un studiu al nostru anterior a fi capabilă să amelioreze reactivitatea coronariană compromisă în cordul cu disfuncție diabetogenă [7]. Antagonistul TNF- α s-a remarcat de asemenea, potrivit dinamicii presiunii telediastolice a VS, prin acțiune reconfortantă asupra toleranței miocardului în impactul ischemie-reperfuție.

Activarea inflamației nespecifice asociază evoluția afecțiunilor cardiovasculare și la conotația insuficienței cardiace se anunță important efectul ei direct sau intermediat privind stimularea stresului oxidativ, activarea fibroblastelor și metaloproteinazelor matricei extracelulare, diferențierea fibroblastelor în miofibroblaste mediată prin factorul de transformare a creșterii beta (TGF- β), reglarea în jos a Ca-ATP-azei a reticulului sarcoplasmic (SERCA2a), diminuarea fosforilării titinei în detrimentul funcției lusitrope a miocardului, creșterea expresiei receptorilor AT₁ pentru angiotensina II (Ang II), periclitarea conexiunii matricei extracelulare cu sarcomerii cardiomiocitului, etc. În plus, TNF- α posedă *per se* efect depresiv asupra contracției miocardului și de declanșare a apoptozei celulare pe cale extrinsecă [8].

Astfel, este inteligibilă cercetarea posibilității de reducere a cardiotoxicității Dx prin inhibiția TNF- α , aceasta din urmă fiind autentică prin 3 manevre: (1) blocarea receptorului specific expresat pe celulele sistemului cardiovascular, (2) administrarea receptorului TNF- α solubil și (3) anihilarea citokinei prin anticorpii monoclonal (Am-TNF- α).

Scopul cercetării: Evaluarea *in vitro* a mecanismelor disfuncției cardiace la acțiunea repetată a doxorubicinii, precum și a efectului inhibiției TNF- α prin administrarea anticorpului monoclonal (Am-TNF- α) pentru determinarea rolului patogenetic al inflamației.

Obiectivele cercetării:

1. Evaluarea particularităților reactivității de efort a cordului izolat la acțiunea repetată a doxorubicinii.
2. Evaluarea fenomenului coronarian Gregg la acțiunea repetată a doxorubicinii.
3. Evaluarea efectului Am-TNF- α asupra reglării hetero- și homeometrice a cordului la acțiunea repetată a doxorubicinii.
4. Evaluarea efectului Am-TNF- α asupra toleranței miocardului la ischemie-reperfuzie la acțiunea repetată a doxorubicinii.
5. Evaluarea efectului Am-TNF- α asupra rezervei funcționale coronariene la acțiunea repetată a doxorubicinii.

Noutatea științifică și originalitatea cercetării. S-au evaluat mecanismele patogenetice de agravare a insuficienței cardiace induse prin doxorubicină în diferite categorii de suprasolicitări, precum și a rolului TNF- α în diminuarea rezervelor funcționale ale miocardului și compromiterea realizării reactivității de efort a cordului, cât și a sistemului coronarian. S-a studiat în premieră beneficiul atenuării inflamației sistemice prin administrarea antagonistului TNF- α asupra ameliorării reactivității cardiace și coronariene la diferite genuri de efort în cardiomiopatia doxorubicinică.

Semnificația teoretică a lucrării. Rezultatele obținute completează apanajul fiziopatologic al disfuncției cardiace induse de doxorubicină la noima implicării patogenetice a citokinei proinflamatoare, TNF- α , precum și mecanismele de agravare a insuficienței cardiace în efort. Este consolidată interfața patogenetică ce vizează aportul interdependent al fazelor de relaxare și contracție izovolumică a cordului în vederea reglării homo- și heterometrice a cordului în suprasolicitarea cu rezistență și, respectiv, cu volum. Este dovedit un mecanism de periclitate a adaptării urgente a cordului afectat prin Dx la suprasolicitări hemodinamice, determinat de micșorarea efectului inotrop al miocardului la acțiunea NE și Ang II, precum și dezvoltarea efectului inotrop negativ la acțiunea ET-1, manifestat prin deprecierea PSVS și micșorarea în vârful stimulării a debitului cardiac. Conceptual se anunță importantă diminuarea rezervei funcționale coronariene endotelii dependentă în agravarea insuficienței cardiace în condiții de efort în contiguitate cu micșorarea rezistenței miocardului la impactul ischemie-reperfuzie. Totodată, fenomenul Vanhoutte nu este perturbat, fapt ce indică asupra rolului benefic al epxoiecosatrienelor în controlul perfuziei coronariene pe fondalul injuriei și disfuncției endoteliale iminente afectării Dx a cordului.

Valoarea aplicativă a cercetării. Rezultatele obținute demarcă mecanisme patogenetice ale insuficienței cardiace induse prin doxorubicină cu conotație de predictor ai prognozei, precum și a efectului antagonistului TNF- α de a ameliora capacitatea funcțională a cordului de adaptare la efort hemodinamic și neuroendocrin. Este evidențiată relaxarea izovolumică a cordului drept țintă de estimare și corectare a reglării heterometrice la efort cu volum, precum și contracția izovolumică a cordului drept țintă de estimare și corectare a reglării homeometrice la creșterea rezistenței periferice. Valoarea +dP/dTmax și a -dP/dTmax este un instrument fezabil de estimare a nativității funcționale a acestor faze ale ciclului cardiac. Anihilarea TNF- α prin administrarea Am-TNF- α are acțiune reconfortantă nu numai asupra rezervelor contractile ale miocardului, dar și asupra fenomenului coronarian Gregg mediat prin NO. În plus, inhibiția receptorilor ETA ai endoteliei 1 se impune prin beneficiu privind efectul inotrop compromis prin exces de calciu.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele studiului sunt implementate ca suport conceptual în cardiologia clinică a IMPS Institutul de cardiologie, precum și în programul didactic de studiere a fiziopatologiei sistemului cardiovascular la Catedra de fiziopatologie și fiziopatologie clinică a USMF „Nicolae Testemițanu”.

Aprobarea rezultatelor cercetării. Rezultatele cercetării au fost prezentate, analizate, discutate și aprobate la mai multe foruri științifice naționale și internaționale: Al 55-lea Congres al Societății Române de Cardiologie, 2016; Al 56-lea Congres al Societății Române de Cardiologie, 2016; Congresul Societății Europene de Cardiologie, 2017; Al 57-lea Congres al Societății Române de Cardiologie, 2018; Congresul Societății Europene de Cardiologie, 2018; Al 58-lea Congres al Societății Române de Cardiologie, 2019; Congresul Societății Europene de Cardiologie, 2019; Al 6-lea Congres al Societății de Cardiologie din Moldova, 2020; Congresul Aniversar 75 Ani de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”, 2020; Congresul Asociației Europene „Ritm Cardiac” (European Heart Rythm Association), 2021; Congresul Societății Europene de Cardiologie, 2022, „Frontiers in Cardiovascular Biomedicine”; Al 61-lea Congres al Societății Române de Cardiologie, 2022, Congresul SEC „Frontiers in cardiovascular biomedicine, Budapesta, 29.04.2022.

Publicații la tema tezei. Au fost publicate 33 de lucrări științifice la subiectul tezei, dintre care o publicație în revista din baze de date internaționale (SCOPUS, **IFCiteScore2018: 1,145**), 8 articole în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, categoria B, precum *Buletinul Academiei e Științe a Moldovei și Moldovan Journal of Health Sciences (Revista de Științe ale Sănătății din Moldova)*, 12 abstracte în lucrările conferințelor naționale și internaționale, precum *European Journal of Heart failure*, *Revista Română e Cardiologie* și *Culegere de rezumate științifice ale studenților, rezidenților și tinerilor cercetători*; 12 participări cu comunicări orale și postere la forumuri științifice naționale și internaționale.

Volumul și structura tezei. Teza este expusă pe 127 pagini care includ: adnotarea (în limbile română, rusă și engleză), lista abrevierilor, lista figurilor și tabelor, introducere, 3 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii generale și recomandări practice, bibliografie din 174 titluri, 36 tabele, 22 figuri, 2 acte de implementare, informație privind valorificarea rezultatelor cercetării și declarația privind asumarea răspunderii.

Cuvinte cheie: cardiotoxicitate doxorubicinică, TNF- α , cord izolat, efort hemodinamic, inotropism miocardic, reactivitate coronariană, fenomen Gregg, fenomen Vanhoutte.

1. METODOLOGIA CERCETĂRII

1.1. Caracteristica generală și proiectarea volumului eșantionului

Cercetarea este una preclinică, experimentală, care a fost realizată în cadrul proiectului instituțional în Laboratorul științific Cardiologie intervențională IMSP Institutul de Cardiologie

Pentru a realiza scopul și obiectivele trasate au fost formate 3 loturi echivalente la număr, fiecare constituind din 18 șobolani albi de rasă *Ratta Albicans*, de aceeași masă (200-300mg) și vârstă (10-12 luni): Lotul I martor au constituit animalele intacte; Lotul II – animalele cu afectare doxorubicinică și Lotul III cu tratament prin Am-TNF- α , aplicat pe fondalul administrării doxorubicinii.

Modelul cordului intact a fost realizat prin administrarea 2 săptămâni i/peritoneal soluție fiziologică. Afectarea doxorubicinică a miocardului iminentă cardiomiopatiei doxorubicinice s-a reprodus la șobolani albi prin administrarea i/p a doxorubicinei (Dx) (soluție de 2%, Ebeve Pharma, Austria) în doză cumulativă 16 mg/kg în 2 săptămâni (2 injecții/per săptămână în doză de o priză 4,0 mg/kg), fiind cunoscută capacitatea cumulativă a antraciclinei (eliminarea din organism sau un *clearance* redus), model utilizat și de alți cercetători [6]. Pentru aprecierea efectului atenuării inflamației asupra cardiotoxicității doxorubicinii, antagonistul TNF- α (Am-TNF- α) s-a administrat i/peritoneal zilnic pe parcursul a 2 săptămâni, deci pe perioada de administrare a Dx în doză de priză – 5,0 mg/kg. În calitate de Am-TNF- α s-a utilizat pulberea remedului liofilizat Remikeid (Infliximab). Animalele au fost sacrificate prin eutanasiere după 2 săptămâni de la ultima injecție a soluției fiziologice, a Dx și a Am-TNF- α .

În cadrul formării loturilor de animale de laborator s-a luat în calcul „conceptul celor trei R” (descrie de către Russel și Burch în 1959), care angrenează 3 aranjamente: Replacement, Reduction, Refinement.

În toate cele 3 loturi șobolani au fost întreținuți în regim corespunzător (temperatură, umiditate, lumina solară, etc.) și condițiile standarde de rație alimentară cu accesul *ad libitum* la hrană și apă.

Pentru eutanasierea animalelor în toate cele 3 loturi s-a utilizat soluția de tiopental de sodiu, 0,4 g/kg) administrată i/peritoneal. După eutanasierea animalului de laborator cutia toracică a fost secționată pe linia longitudinală a sternului, iar cordul preluat a fost plasat rapid în soluția fiziologică rece (temperatura 0-3⁰ C) pentru încetinirea progresivă a contracțiilor cardiace până la contracții cardiace solitare slabe cu frecvența de circa 5 b/min.

1.2. Metodele de cercetare

Experimentele s-au efectuat pe modelul de perfuzie a cordului izolat izovolumic după metoda Langendorff și în regim de lucru exterior după metoda Neely-Rovetto. Pentru a determina indicii funcționali, în cavitatea VS s-a introdus senzorul mecanic conectat la sistemul computerizat de înregistrare a parametrilor în timp real (Biomedical Data Acquisition System, Bio-Shell, Australia) sau la inductorul Linearcoder MARK WR3101 (Hugo Sachs Electronik, Germania). Indicii funcționali au fost fixați în protocolul experimental.

Perfuzia cordului izolat izovolumic realizată după modelul clasic Langendorff permite evaluarea: toleranței miocardului la acțiunea ischemiei globale și reperfuziei; a răspunsului sistemului coronarian la acțiunea factorilor naturali sau medicamentoși cu proprietăți vasorelaxante și vasoconstrictoare; a fenomenului coronarian Gregg; a fenomenului Vanhoutte, care excelează prin efectul de vasorelaxare endotelial independentă al epoxieicosatrienelor

(derivați ai acidului arahidonic), care este important în condițiile alterării și disfuncției endoteliului vascular; a relației între nivelul hipertensiunii coronariene și complianței diastolice a miocardului prin estimarea dinamicii presiunii telediastolice a VS (PTDVS) în cadrul elevării graduale a presiunii perfuziei retrograde a sistemului coronarian, deci impactul hipertensiunii coronariene asupra stiffness-ului diastolic al miocardului [9].

Probele de efort reproduse pe modelul de cord izolat perfuzat în regim de lucru, după metoda Neely-Rovetto, au avut drept scop evaluarea fezabilității reglării hetero- și homeometrice în efort hemodinamic, eficienței răspunsului inotrop la acțiuni neuroendocrine, a reactivității cardiace la efort, precum și a caracterului adaptării cordului la perfuzie în condiții de carență energetică [10].

Proba de efort hemodinamic sau proba de efort cu volum și rezistență a fost realizată prin creșterea presiunii de umplere a atrului stâng (PUAS) de la valoarea minimă, 5 cm col.H₂O până la valoarea maximă, 25 cm col.H₂O, punctul de referință fiind nivelul optim de umplere, 15 cm col.H₂O. Modificarea PUAS s-a efectuat pe fondalul menținerii constante a nivelului presiunii de rezistență în estuarul aortei – 80 cm col.H₂O. Aprecierea capacității de reglare heterometrică a cordului s-a bazat pe analiza caracterului modificării indicilor funcției de pompă imprimis împreună cu indicii relaxării diastolice la nivelele PUAS depreciate, iar la nivelele elevate – și indicii contractilității miocardului. Proba de efort cu rezistență a fost realizată prin creșterea presiunii în estuarul de aortă de la nivelul de confort (80 cm col.H₂O) până la nivelul de 120 cm col.H₂O. În cadrul acestei probe este estimată capacitatea de reglare homeometrică a cordului, analiza corelației între capacitatea de menținere a valorilor adecvate a parametrilor funcției de pompă și performanțele contractile ale miocardului.

Proba de evaluare a răspunsului inotrop al miocardului a fost realizată prin administrarea în perfuzat a factorilor naturali capabili să inducă efect inotrop pozitiv, cum ar fi NE, Ang II și ET-1, în diferite concentrații, cuprinse în diapazonul 10⁻⁷-10⁻⁵ M, pe modelul cordului izolat perfuzat în condiții de confort fiziologic (PUAS – 15 cm col.H₂O și presiunea estuarului aortic – 80 cm col.H₂O). Aprecierea inotropismului miocardului s-a bazat pe evidențierea raportului între sporul PSVS și al indicilor funcției de pompă în vârful acțiunii acestor factori neuroendocrini. Totodată, s-a estimat și dinamica indicilor diastolei, precum și a FCC, drept un indicator al răspunsului cardiac cronotrop.

Proba de evaluare a activității cardiace în condiții de carență energetică a fost modelată prin reducerea conținutului glucozei din perfuzat de la 5,5 mM până la un nivel critic. Estimarea dinamicii valorii DC, PTDVS, PSVS, +dP/dTmax și -dP/dTmax este oportună în decelarea legităților funcționale scontate.

Considerații etice. În studiu s-a ținut cont de normele internaționale ale eticii medicale, stabilite prin Declarația Internațională a Drepturilor animalelor și documentele autohtone relevante, privind numărul animalelor, păstrarea lor și modelarea experimentelor. Proiectul cercetării a primit aviz pozitiv de la Comitetul de Etică a Cercetării al USMF "Nicolae Testemițanu" (proces verbal nr. 40, din data 27.12.2016).

Analiza statistică a datelor. Procesarea statistică a materialului cifric obținut s-a realizat prin utilizarea programului Microsoft Excel (Statistica) și GraphPad Prism 8.0. Datele obținute au fost calculate prin utilizarea statisticilor descriptive (media, mediana, abaterea intercuantilică, minimum și maximum, devierea standard). Semnificația statistică a rezultatelor fiind considerată când valoarea lui p < 0,05. Reprezentarea grafică a materialului a fost efectuat prin construcția graficelor box-plot, diagrame cu bare și diagrame lineare.

2. SINTEZA CAPITOLELOR

Perfuzia cordului izolat în regim izovolumic și în regim de lucru exterior utilizată drept metoda de cercetare a funcției ventriculului stâng și a reactivității sistemului coronarian permite estimarea rezervelor funcționale native ale miocardului grație aplicării dozate a diferitor probe de efort hemodinamic și neuroendocrin iminente paternului clinic al sistemului cardiovascular. Prin modelarea acestor probe de efort este oportună și evaluarea cu precizie științifică efectele tratamentului antiinflamator prin administrarea pe perioada acțiunii doxorubicinei a antagonistului TNF- α (anticorpul monoclonal, Am- TNF- α).

2.1. Paternul bazal al cordului perfuzat în regim fiziologic

Pentru a estima capacitatea reală de reglare am estimat paternul bazal al cordului perfuzat în regim fiziologic, când presiunea în atriu stâng (PUAS) egalează 15 cm col.H₂O, iar rezistența aortică – 80 cm col.H₂O (tabelul 1).

Tabelul 1. Valoarea indicilor funcției de pompă a cordului (M \pm DS)

Indice	Lot		p
	Martor (n=9)	Dx (n=9)	
Jetul aortic, ml/min (M \pm DS)	21,5 \pm 2,13	12,8 \pm 1,64	<0,001 (1,5646E-07)
Mediana (P25-P75)	22 (20-23)	13 (12-14)	
Min -Max	18-24	9-14	
-% vs martor		40,47%	
Fluxul coronarian, ml/min (M \pm DS)	15,9 \pm 1,45	10,8 \pm 1,3	<0,001 (0,00014)
Mediana (P25-P75)	16 (15-17)	11 (10-12)	
Min-Max	13-18	9-12	
-% vs martor		31,65%	
Debitul cardiac, ml/min (M \pm DS)	37,4 \pm 3,05	23,6 \pm 2,19	<0,001 (6,36E-08)
Mediana (P25-P75)	38 (35- 40)	24 (22-25)	
Min-Max	32-41	20-25	
-% vs martor		36,9%	

Cardiotoxicitatea Dx iminentă dozei cumulative a antraciclinei de 16 mg/kg pe perioada de 2 săptămâni s-a impus prin deprecierea concludentă a funcției de pompă. Indicele principal în acest sens, debitul cardiac, s-a redus față de martor cu 36,9%, fapt care a fost asociat cu declinul jetului aortic cu peste 40%. Fluxul coronarian de asemenea a demonstrat un recul semnificativ egal cu 31,65%. Periclitarea funcției de pompă a ventriculului stâng derivă inteligibil din incompetența funcției contractile și relaxării diastolice a miocardului.

În acest context este important de menționat și afectarea diastolei (tabelul 2). Unul din cei mai informativi indicii ai funcției lusitrope a cordului, PTDVS, a crescut în lotul cu Dx de 2,53 ori (ie, cu 153%). Presiunea VS a fost majorată nu numai la finele diastolei, dar și în faza ce conectează sfârșitul sistolei cu începutul diastolei. Astfel, presiunea protodiastolică s-a decelat cu 97% peste nivelul martor, fapt ce se asociază cu declinul PSVS. Viteza maximă a relaxării diastolice (-dP/dT max) a cordului în afecțiunea doxorubicinică a miocardului este semnificativ depreciată față de prototipul martor cu 24,75%.

Tabelul 2. Valoarea indicilor relaxării diastolice a cordului (M±DS)

Indice	Lot		p
	Martor (n=9)	Dx (n=9)	
PTDVS, mm Hg (M±DS)	4,7±0,77	11,9±0,97	<0,001 (3,92E-07)
Mediana (P25-P75)	4,9 (3,9- 5,2)	11,6 (11,5-12,8)	
Min-Max +% vs martor	3,6- 5,7	10,5- 13 153%	
-dP/dT max, mm Hg/sec (M±DS)	6710±182	5049±171	<0,001 (2,42E-11)
Mediana (P25 - P75)	6680 (6565-6850)	5050 (4870- 5170)	
Min - Max -% vs martor	6480- 6975	4855-5275 -24,75%	
SD, mm Hg/ml (M±DS)	29,8±4,18	62,5±3,51	<0,001 (6,77E-11)
Mediana (P25- P75)	32,3 (25,8 -33,4)	60,5 (60,2- 65,3)	
Min- Max +% vs martor	24,9- 34,3	58,2- 67,8 +109,73%	
PPTVS, mm Hg (M±DS)	0,78±0,11	1,53±0,13	<0,001 (2,02E-07)
Mediana (P25-P75)	0,72 (0,71- 0,87)	1,59 (1,44- 1,62)	
Min-Max +% vs martor	0,65- 0,95	1,31- 1,72 97%	

Notă: PTDVS - presiunea telediastolică a ventriculului stâng; -dP/dT max – viteza maximă a relaxării izovolumice a cordului; SD- stiffness diastolic; PPTDVS – presiunea protodiastolică.

Prin urmare, o particularitate funcțională importantă a cordului inerentă cardiotoxicității Dx este perturbarea contractilității și relaxării izovolumice, caracterizată prin indicele rigidității diastolice sau stiffness-ului diastolic, care este dependent de raportul dintre incrementul presiunii pe perioada diastolei și volumul umplere a VS. Valoarea acestuia în lotul cu Dx este mai mult decât 2 ori majorat (+109,73%) comparativ cu indicele martor.

2.2. Reactivitatea cordului la efort cu volum și rezistență în afectarea doxorubicinică

Efortul cu volum și rezistență reprezintă pentru cord o condiție hemodinamică de declanșare a sistemelor intrinseci responsabile de reglarea heterometrică și homeometrică.

Proba de efort cu volum este o oportunitate de estimare a capacității de reglare heterometrică a cordului, realizată prin creșterea presiunii de umplere a atriului stâng (PUAS) de la valoarea minimă, 5 cm col.H₂O până la valoarea maximă, 25 cm col.H₂O (tabelul 3).

Umplerea mai mare a cavității VS facilitează dezvoltarea presiunii sistolice. Cu toate acestea decalajul PSVS între Dx și martor rămâne semnificativ și se atestată la cota de 27,40%. Un indice integral care caracterizează fezabilitatea reglării heterometrice a cordului este travaliul cardiac, apreciat drept produsul presiunii sistolice și debitul cardiac. Valoarea acestuia în proba de efort cu volum se reduce și mai mult față de martor și notează un recul de 55,29%. În această probă de efort crește PTDVS, care a fost mai pronunțată în lotul cu Dx, valoarea cărui în vârful probei a fost cu 190% mai mare comparativ cu martor, ce semnifică gradul de periclitate a funcției lusitrope a cordului. Valoarea stiffness-ului diastolic a crescut în cadrul majorării PUAS la cote mai mari în lotul cu Dx față de martor în medie cu 44%, astfel că decalajul a devenit de 156%. Indicii relaxării și contracției izovolumice a cordului (-dP/dTmax și +dP/dTmax) nu au crescut semnificativ în ambele loturi pe fondul elevării PUAS, iar diferența lor rămâne semnificativă, reculul constituind 29,99% și, respectiv, 28,22%. Sporul debitului cardiac și al jetului aortic în lotul cu Dx a fost sub incrementul martor ce demonstrează o depreciere a capacității de adaptare a cordului la efort cu

volum majorat. Drept urmare, valorile acestor indici au devenit cu 10 și, respectiv 12% mai mici comparativ cu prototipul martor, iar reculul relativ al acestora a marcat 40,26 și, respectiv 45,25%.

Tabelul 3. **Indicii funcționali ai cordului izolat în presarcina crescută (M±DS)**

Indice	Lot		p
	Martor (n=9)	Dx (n=9)	
Jetul aortic, ml/min	30,5±2,69	16,7±2,35 (-45,25% vs martor)	<0,001
Mediana (P25-P75)	31 (29-32)	16 (15-19)	1,1555E-05
Min –Max	26-34	14-20	
Debitul cardiac, ml/min	54,4±4,4	32,5±5,6 (-40,26% vs martor)	<0,001
Mediana (P25-P75)	56 (50-59)	32 (29-34)	1,07E-05
Min –Max	49-60	26-45	
PSVS, mm Hg	178,5±9,2	129,6±8,25 (-27,40%)	<0,001
Mediana (P25-P75)	177 (174-185)	128 (123-137)	1,1E-05
Min –Max	163-192	117-139	
TC, mm Hg x ml/min	9710±516	4342±251 (-55,39% vs martor)	<0,001
Mediana (P25-P75)	9680 (9525-10155)	4305 (4125-4600)	1,22E-09
Min –Max	8900-10300	4040-4610	
+dP/dT max, mm Hg/sec	8865±522	6364±367 (-28,2% vs martor)	<0,001
Mediana (P25-P75)	9025 (8395-9295)	6260 (6100-6560)	4,56E-07
Min –Max	8190-9490	5865-6920	
-dP/dT max, mm Hg/sec	7553±436	5288±414 (-29,99% vs martor)	<0,001
Mediana (P25-P75)	7360 (7295-7890)	5115 (4930-5625)	2,13E-05
Min –Max	6900-8220	4835-5910	
PTDVS, mm Hg	6,8±0,7	19,7±2,9 (+190% vs martor)	<0,001
Mediana (P25-P75)	6,7 (6,2-7,3)	21,2 (17,3-22,3)	8,22E-07
Min –Max	5,8-7,8	15,6-22,9	
SD, mm Hg/ml	38,5±4,3	98,3±6,6 (+156% vs martor)	<0,001
Mediana (P25-P75)	39,6 (36,7-41,5)	97,6 (92,4-103,6)	5,77E-08
Min –Max	31,8-43,4	90,8-106,6	

Notă: TC – travaliu cardiac; +dP/dT max – viteza maximă a contracției izovolumice a cordului; SD-stiffness diastolic; PTDVS - presiunea telediastolică a ventriculului stâng.

Așadar, proba de efort cu volum a evidențiat un patern fiziopatologic important al cardiotoxicității doxorubicinei în plan funcțional, și anume: periclitarea funcției de pompă a cordului la umplere minimă a VS datorită compromiterii fazei de relaxare izovolumică și periclitarea funcției de pompă a cordului la umplere maximă a VS datorită stiffness-ului diastolic crescut, ce a limitat o umplere a VS iminentă optimizării legității lungime-forță, predictorul important fiind travaliul cardiac.

Proba de efort cu rezistență este o oportunitate de estimare a capacității de reglare homeometrică a cordului, realizată prin creșterea presiunii în estuarul de aortă de la nivelul de confort (80 cm col.H₂O) până la nivelul de 120 cm col.H₂O (tabelul 4). Jetul aortic, indicele principal care caracterizează fezabilitatea adaptării funcției pompă a cordului izolat în efort cu post-sarcină s-a micșorat în lotul cu Dx cu 68% mai mult, comparativ cu decrementul martor. Drept consecință, decalajul indicelui între loturi a crescut de la 40,47% până la 55%. Reducerea marcată a jetului aortic a fost cauza principală a micșorării debitului cardiac, care în vârful probei a consemnat în lotul cu Dx doar 55,82% din valoarea martor. Totodată, fluxul coronarian în această probă s-a redus vădit față de lotul martor, fapt ce indică un aspect important și anume, rezistența în sistemul coronarian în cadrul post-sarcinii de 120 cm col.H₂O este mai mică decât presiunea în estuarul aortei în ambele loturi.

Tabelul 4. Valoarea indicilor funcționali ai cordului izolat în post-sarcină crescută (M±DS)

Indice	Lot		P
	Martor (n=9)	Dx (n=9)	
Jetul aortic, ml/min	15,8±2	7,1±1,5 (-55% vs martor)	<0,001
Mediana (P25-P75)	16 (15-17)	7 (6-8)	3,92E-05
Min-Max	(13-19)	(5-9)	
DC, ml/min	29,2±3,5	16,3±2,2 (-44,18% vs martor)	<0,001
Mediana (P25-P75)	29 (27-32)	17 (14-18)	3,44E-05
Min-Max	(24-34)	(13-19)	
PSVS, mm Hg	182,7±7,4	120,3±5,2 (-34,2% vs martor)	<0,001
Mediana (P25-P75)	181 (179-190)	123 (116-125)	1,72E-08
Min-Max	(173-193)	(114-126)	
Ind. Opie, mm Hg x sec/1000	52,6±3,6	30,1±3,3(-42,8% vs martor)	<0,001
Mediana (P25-P75)	52 (50-56)	31 (27-33)	2,62E-06
Min-Max	(48-58)	(25-34)	
Indicele Veragut, 1/sec	158,8±9,2	110,8±7(-30,2% vs martor)	<0,001
Mediana (P25-P75)	158 (155-165)	114 (104-115)	4,61E-08
Min-Max	(144-173)	(103-120)	
FCC, 1/min	299±7	250±7(-16,4% vs martor)	<0,001
Mediana (P25-P75)	299 (296-305)	251 (243-256)	1,17E-07
Min-Max	(287-307)	(241-260)	
PSIVS, mm Hg	85,8±5,1	39,6±5,2(-53,9% vs martor)	<0,001
Mediana (P25-P75)	87 (82-89)	41 (35-44)	1,11E-08
Min-Max	(78-92)	(32-47)	

Notă: DC – debit cardiac; FCC- frecvența contracțiilor cardiace; PSIVS - presiunea sistolică a ventriculului stâng; PSIVS – presiunea sistolei izotonice a ventriculului stâng.

Presiunea sistolică a VS este indicatorul cheie al estimării adaptării cordului izolat la creșterea post-sarcinii, care a elevat în ambele loturi, dar incrementul martor a fost net superior: 39,2 mm Hg vs 14,10 mm Hg. Sporul relativ al indicelui comparativ cu valoarea lui înregistrată în regimul fiziologic de perfuzie a fost în lotul cu Dx dublu depreciat: 14 vs 28%. Astfel, în vârful probei decalajul PSVS față de martor a crescut de la 25,99% până la 34,2%.

Deprecierea contracției miocardului în majorarea post-sarcinii s-a manifestat în impactul cardiotoxic al Dx și prin reducerea marcată a presiunii sistolice izotonice, deci a presiunii care asigură ejecția perfuzatului în tubul aortic. Diferența a atins în vârful probei 53,9% (39,6±7,7 vs 85,8±6,5 mm Hg) și astfel s-a corelat veritabil cu declinul jetului aortic egal cu 55%. Remarcabil, că adaptarea rapidă a cordului izolat la creșterea post-sarcinii se realizează nu numai prin elevarea PSVS, dar și pe fondalul majorării FCC ce a crescut cu 5 bătăi/min în lotul cu Dx și cu 10 bătăi/min în lotul martor în condițiile când decalajul parametrului înainte de reproducerea probei de efort cu rezistență era semnificativ și constituia 39 bătăi/min. Gradul de creștere a FCC în cadrul efortului hemodinamic este un indicator veritabil al rezervei funcționale a sistolei.

Pe contul creșterii PSVS și FCC, a crescut și indicele Opie, care este produsul dintre PSVS și FCC. Valoarea acestui parametru deja în regimul fiziologic de perfuzie era semnificativ diminuată în lotul cu Dx, iar în proba de efort cu rezistență reculul a crescut încă cu 15%, determinând în vârful probei o diferență mai mare de 42,8%: 30,1±3,3 vs 52,6±3,6 mm Hg x min/1000. Un alt indice, care caracterizează integral răspunsul cordului izolat la conotația creșterii PSVS și FCC în efort cu rezistență este indicele Veragut, acesta având o relație cu indici respectivi în cadrul fazei de contracție izovolumică (presiunea sistolică care corespunde vitezei maxime de

contractie). Valoarea indicelui Veragut a crescut în ambele loturi, dar analogic dinamicii PSVS incrementul lotului cu Dx a fost net diminuat față de martor: 4 vs 13%. În vârful probei decalajul între loturi a crescut până la 30,2%.

2.3. Impactul ischemie-reperfuție în afectarea doxorubicinică a cordului

Impactul ischemic acut poate fi reprodus in vitro prin sistarea subtotală sau totală a perfuziei coronariene a cordului izolat izovolumic pe o perioadă de 30 min, utilizând drept predictor dinamica PTDVS, valoarea inițială a căreia a fost egală în loturi și calibrată la nivelul de 14 mm Hg. După perioada de ischemie, perfuzia coronariană era reluată la noima condițiilor inițiale (deci 80 cm col.H₂O) pe o perioadă de 45 min, în cadrul căreia se monitoriza în dinamică valoarea PTDVS și PSVS, punctele de estimare fiind consemnate la min 10, 20, 30, 40 și 45. Presiunea telediastolică și presiunea sistolică a VS sunt predictorii importanți privind estimarea fezabilității cordului de restabilire a activității funcționale în reperfuție, care este compromisă prin instalarea excesului de calciu în cardiomiocite pe fondalul deficitului energetic, acidozei, stresului oxidativ, precum și a răspunsului inflamator iminent. Toleranța miocardului la acțiunea ischemiei totale, cât și la acțiunea reperfuției a fost concludent afectată la animalele expuse acțiunii cardiotoxice a Dx (figura 1).

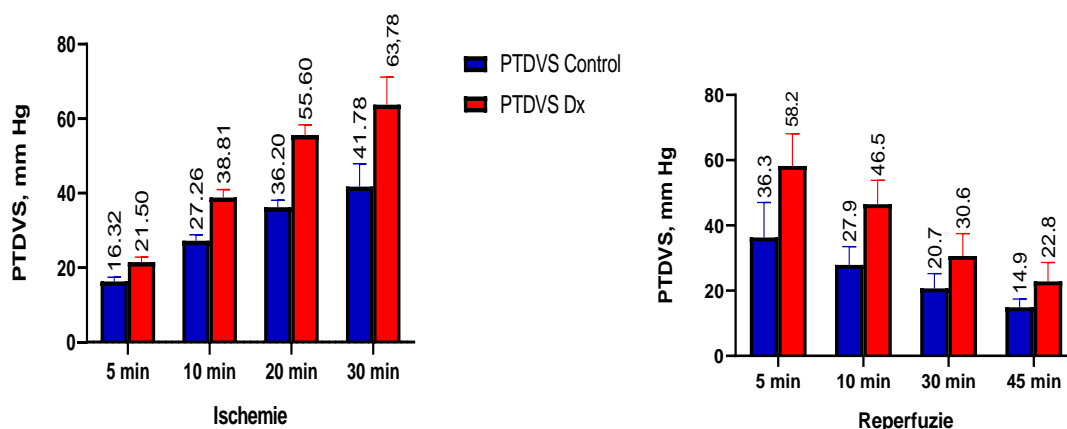


Figura 1. Dinamica PTDVS (mm Hg) în ischemie și reperfuție în ambele loturi

Deja la o estimare timpurie a impactului ischemic PTDVS în lotul cu Dx a crescut la valori semnificativ mai mari comparativ cu prototipul martor. Astfel, la min 5 decalajul indicelui între loturi constituia 32%, iar la min 10 - 43%. La sfârșitul perioadei de ischemie (min 30) valoarea PTDVS a crescut de 4,55 ori față de nivelul pre-ischemic (14 mm Hg), ce este mult peste incrementul relativ martor egal cu 166%. Decalajul indicelui între loturi a crescut până la 53%. Prin urmare, contractura ischemică a miocardului, estimată după valoarea PTDVS, este la animalele expuse la acțiunea cardiotoxică a Dx veritabil mai mare, fapt ce este în contiguitate cu dinamica indicelui cordului izolat perfuzat în condiții de deficit energetic prin excluderea glucozei din soluția Krebs. Sub acest aspect, putem aduce la apel incompetența sistemelor intrinseci de control al homeostaziei calciului în cardiomiocite, dat fiind că excesul cationului reprezintă mecanismul principal al contracturii ischemice a miocardului, precum și a perturbării diastolei în carență energetică.

Afecțiunea doxorubicinică se caracterizează printr-o rată limitată de restabilire a PSVS. Valoarea recului PSVS în ADC față de martor stabilită la min 15 de reperfuzie crește progresiv până la min 45 de reperfuzie: de la 22 mm Hg până la 43,5 mm Hg (figura 2).

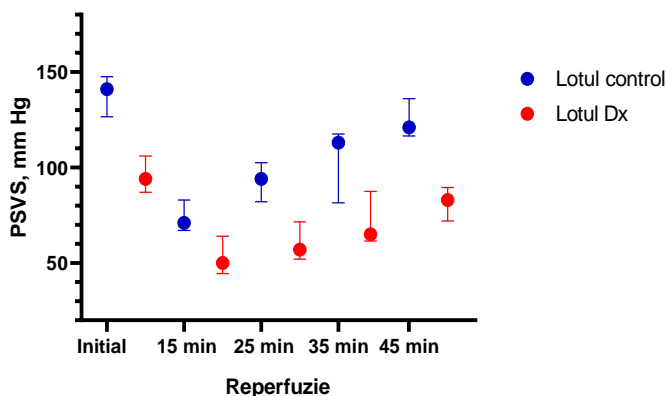


Figura 2. **Dinamica PSVS (mm Hg) a cordului izovolumic în reperfuzie (M±DS)**

La al 45-lea min de reperfuzie valoarea PSVS rămâne semnificativ superioară valorii pre-ischemice cu 15% și se estimează subiacent nivelului martor cu 35,2%. Acesta din urmă însă a atins un nivel, fără discrepanță semnificativă, comparativ cu nivelul pre-ischemic.

Un decalaj similar privind PSVS între loturi pe perioada de reperfuzie s-a decelat și la al 25-lea min, când indicele lotului cu Dx constituia doar 67% din indicele martor. Este important de menționat că în perioada tardivă de reperfuzie cuprinsă între 25-45 min, impactul excesului de calciu și al paradoxului de oxigen (ie, activarea stresului oxigen) se promovează la cote maxime.

2.4. Răspunsul inotrop al cordului izolat la acțiunea stimulilor naturali

Inotropismul miocardic reprezintă în conceptul clasic proprietatea cordului de a răspunde prin modificarea forței de contracție în sistolă la acțiunea deferitor stimuli naturali (sau endogeni) și exogeni (eg, remedii farmacologice) în contiguitate cu modificarea frecvenței contracțiilor cardiace. Elementul cheie intracelular al inotropismului miocardic este reprezentat de fenomenul *turnover*-ului calciului „diastolă-sistolă”, astfel, că oricare stimul endogen sau exogen care conduce la creșterea concentrației calciului în sarcoplasmă pe perioada sistolei cordului determină efect inotrop pozitiv, acompaniat de sporul volumului bătaie și, respectiv, a debitului cardiac.

În reglarea homeostaziei sistemului cardiovascular un rol deosebit îl au stimulii naturali ce induc efect inotrop pozitiv: catecolaminele, angiotensina II (Ang II) și endotelina 1 (ET-1). Acești factori neuroendocrini promovează realizarea efortului fizic și mental la noima reactivității cardiovasculare, iar în plan fiziopatologic merită o atenție deosebită dată fiind elevarea nivelurilor lor circulante odată cu declanșarea insuficienței cardiace (IC). Mai mult decât atât, severitatea IC este în raport direct cu conținutul seric al acestor factori, considerați drept predictor veritabil al prognosticului evoluției clinice și funcționale a pacientului cu IC de oricare origine.

Sub acest aspect am estimat caracterul răspunsului inotrop al cordului izolat perfuzat în regim de lucru la administrarea norepinefrinei (NE), Ang II și ET-1 în concentrație de $10^{-7}M$, considerată în condiții *in vitro* drept fiziologică. Pentru aprecierea fezabilității răspunsului inotrop al cordului izolat au fost angrenați mai mulți indici funcționali ai VS, printre care obligatoriu: PSVS, debitul cardiac și FCC (tabelul 5).

Tabelul 5. Efectele norepinefrinei asupra indicilor funcționali ai cordului izolat (M±DS)

Indice	Lot	Inițial	NE (10 ⁻⁷ M)
PSVS, mm Hg	Martor	142,8±8,6	186,8±10 (+30,8% vs inițial)
	Me (P25-P75)	146 (135-150)	182 (180-196)
	Min-Max	132-153	174-200
	Dx	105,7±11,4	109,7±13 (+3,8% vs inițial)
	Me (P25-P75)	112 (94-115)	118 (104-120)
	Min-Max	92-119	88-122
p		<0,001	<0,001
FCC, 1/min	Martor	285±8,5	309±9 (+8,4% vs inițial)
	Me (P25-P75)	289 (280-290)	313 (301-317)
	Min-Max	268-295	295-319
	Dx	244±9,8	272±9,5 (+11,5% vs inițial)
	Me (P25-P75)	241 (237-256)	269 (265-282)
	Min-Max	233-258	261-287
p		<0,001	<0,001
DC, ml/min	Martor	36,7±2,4	45,3±3,8 (+23,4% vs inițial)
	Me (P25-P75)	36 (35-39)	47 (42-48)
	Min-Max	33-40	40-50
	Dx	22,7±3,9	26,3±4 (+15,9% vs inițial)
	Me (P25-P75)	23 (20-25)	26 (24-28)
	Min-Max	16-29	19-33
p		<0,001	<0,001

Notă: FCC- frecvența contracțiilor cardiace; DC – debit cardiac.

Analiza caracterului răspunsului cardiac evidențiază fenomenul de disociere a efectului inotrop și cronotrop la noima ratei de creștere a contractilității miocardului și a ritmului cardiac. Astfel, efectul cronotrop a fost similar modificării FCC martor în vârful stimulării, incrementul parametrului fiind de 28 băt/min (11,5%) și, respectiv, 24 băt/min (8,4%). În același timp sporul PSVS a fost mult mai mic decât incrementul martor: 4 mm Hg (3,8%) vs 44 mm Hg (30,8%).

Deși efectul cronotrop al cordului la acțiunea NE s-a stabilit în lotul cu Dx chiar la un nivel mai superior în raport cu cel martor, sporul debitului cardiac a fost mult inferior. Drept dovadă, este de menționat creșterea DC în vârful stimulării simpatice a cordului cu 3,6 ml/min (15,9%) comparativ cu incrementul martor de 8,6 ml/min (23,4%). Astfel, diferența inițială a debitului cardiac de 38% a crescut până la 42% în vârful stimulării și această depreciere evident se datorează ineficienței răspunsului inotrop.

Creșterea nivelului circulant al Ang II în cadrul evoluției IC este strâns legată de activarea primară a sistemului simpatic-adrenergic și al sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Sporul PSVS în vârful acțiunii Ang II este inferior incrementului martor (3 vs 11%), dar decalajul este, totuși, mai mic comparativ cu stimularea simpatică prin NE a cordului (3,8 vs 30,8%). Deci, efectul inotrop pozitiv al Ang II este subiacent efectului indus prin NE. Decalajul PSVS la stimularea cordului cu Ang II a crescut de la 25,9% (valoarea inițială sau bazală) până la 31,2%. Efectul cronotrop în ambele loturi se decelează mai slab comparativ cu efectul cronotrop al NE, dar diferența potrivit sporului relativ al FCC, este în favoarea paternului martor. Rata creșterii DC a fost inferior celui martor (10 vs 16%), fapt ce a condus la creșterea decalajului în vârful probei de la 37,8% până la 41,2% (tabelul 6).

Tabelul 6. Efectele Ang II asupra indicilor funcționali ai cordului izolat (M±DS)

Indice	Lot	Inițial	Ang II
PSVS, mm Hg	Martor Me (P25-P75) Min-Max	143,3±6,1 147 (138-148) 136-150	158,5±5,3 (+11% vs inițial) 159 (155-162) 150-167
	Dx Me (P25-P75) Min-Max	106,2±9,4 * 112 (97-113) 95-117	109,1±12,9 (+3% vs inițial) * 117 (104-119) 88-122
FCC, 1/min	Martor Me (P25-P75) Min-Max	286±9 289 (280-292) 268-295	300±6,5 (+5% vs inițial) 299 (298-302) 288-310
	Dx Me (P25-P75) Min-Max	245±9,3 * 242 (237-256) 235-258	255±6,8 (+4% vs inițial) * 254 (250-261) 247-265
DC, ml/min	Martor Me (P25-P75) Min-Max	36,8±1,8 37 (35-38) 34-39	42,7±2,6 (+16% vs inițial) 43 (40-44) 39-46
	Dx Me (P25-P75) Min-Max	22,9±1,9 * 23 (22-24) 20-25	25,1±2,2 (+10% vs inițial) * 25 (24-26) 22-28

Notă: Ang II – angiotensina II; PSVS – presiunea sistolică a ventriculului stâng; FCC- frecvența contracțiilor cardiace; DC – debit cardiac, * - p< 0,001 versus valoarea martor.

Acțiunea inotropă a ET-1 asupra cordului afectat este slab cunoscută, dar prezintă un interes notabil în contextul faptului, că ET-1 este recunoscută la ora actuală ca cel mai potent agent natural vasoconstrictor. Acțiunea ET-1 s-a manifestat prin particularități distincte vizavi de acțiunea NE și a Ang II (tabelul 7).

Tabelul 7. Efectele ET-1 asupra indicilor funcționali ai cordului izolat (M±DS)

Indice	Lot	Acțiunea ET-1 (10 ⁻⁷ M)	
		Inițial	Stimulare
PSVS, mm Hg	Martor Me (P25-P75) Min-Max	141,7±4,3 141 (138-146) 136-147	177,3±426 (+25,1% vs inițial) 178 (174-180) 171-183
	Dx Me (P25-P75) Min-Max	104,9±7,6 * 110 (97-111) 96-112	95,4±6,6 (-9,1% vs inițial) * 94 (91-99) 86-107
DC, ml/min	Martor Me (P25-P75) Min-Max	36,9±3,3 38 (35-39) 31-41	42,7±4,8 (15,7% vs inițial) 44 (40-45) 33-49
	Dx Me (P25-P75) Min-Max	23,6±3,9 * 25 (22-26) 17-28	21,5±4,1 (-9% vs inițial) * 23 (20-24) 15-26
PTDVS mm Hg	Martor Me (P25-P75) Min-Max	4,9±0,7 5 (4,6-5,4) 3,6-5,8	6,1±1,8 (+24,5% vs inițial) 6 (4,8-8) 4-9
	Dx Me (P25-P75) Min-Max	12,5±2 * 12 (11-14) 10-16	17,7±3 (+41,6% vs inițial) * 18 (15-20) 14-22

Notă: ET-1 endotelina1; PTDVS – presiunea telediastolică a ventriculului stâng; PSVS – presiunea sistolică a ventriculului stâng; DC – debit cardiac; * - p< 0,001 versus valoarea martor.

2.5. Fenomenul coronarian Gregg și Vanhoutte

Reactivitatea coronariană consemnează în conceptul clasic răspunsul total al sistemului coronarian la acțiunea diferitor factori cu acțiune vasodilatatoare sau constrictoare, manifestat astfel, prin coronarodilatare și creșterea fluxului coronarian sau corespunzător coronaroconstricție și deprecierea FC. Prin urmare, entitatea funcțională a fenomenului coronarian Gregg consemnează fezabilitatea răspunsului coronarian dependent de endoteliul vascular și al oxidului nitric (NO). Afectarea aterosclerotică a endoteliului și carența de NO reprezintă cauza principală a periclitării efectului coronarodilatator al Ach, adenozeinei și bradikininei asociată de potențarea efectului coronaroconstrictor al NE, Ang II și ET-1.

Totodată, cercetările efectuate pe modele de vase izolate (coronariene, cerebrale, femurale, etc.) au dovedit abilitatea unor substanțe de a declanșa efect vasodilatator și în condițiile de leziune a endoteliului sau de blocare a sintezei oxidului nitric. Efectul vasorelaxant al EET-11,12 a fost în premieră cercetat pe mai multe modele de vase izolate Vanhoutte, care a demonstrat concludent abilitatea acestui derivat al acidului arahidonic, metabolizat prin intermediul citocromului P450, de a relaxa media musculară pe fondalul leziunii și disfuncției endoteliale induse. Astfel, acest fenomen de mare considerație fiziopatologică, în deosebi pentru creier și inimă, este numit fenomenul Vanhoutte.

Factorul principal în controlul perfuziei cu acțiune constitutivă este acetilcolina. Pe modelul cordului izolat izovolumic perfuzat fără recirculație la presiunea aortică de 80 cm col.H₂O am estimat fluxul coronarian și rezerva funcțională coronariană (RFC) în vârful acțiunii Ach în concentrația de la 10⁻⁷ M până la 10⁻⁵ M (tabelul 8).

Tabelul 8. Fluxul coronarian (ml/min) și RFC (%) la acțiunea acetilcolinei (M±DS)

Lot	FC bazal	FC (ml/min) la acțiunea acetilcolinei (M)		
		10 ⁻⁷	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵
Martor	13,4±0,7	14,9±0,4	16,5±0,7	17,3±0,8
Me (P25-P75)	13,1 (12,9-14)	15 (14,7-15,2)	16,7 (16,4-17)	17,5 (17-17,8)
Min-Max	12,5-14,4	14,2-15,5	15,1-17,2	16,1-18,4
		RFC=11,19%	RFC=23,13%	RFC=29,10%
Dx	12,7±0,7	13,2±0,7	14,2±0,8	14,8±0,9
Me (P25-P75)	12,8 (12,3-13)	13,5 (13-13,6)	14,2 (13,9-14,9)	14,9 (14,2-15,6)
Min-Max	11,6-13,8	12-14,2	12,7-15	13,4-16
		RFC=3,94%	RFC=11,81%	RFC=16,54%
p	0,063909	<0,001	<0,001	0,00013

Notă: RFC – rezerva funcțională coronariană; FC – fluxul coronarian; Me – mediana; P25-P75 – intervalul dintre percentila 25 și 75

Așadar, cardiotoxicitatea doxorubicinei se manifestă și prin afectarea reactivității coronariene dependente de endoteliu, dovedită pe modelul de perfuzie retrogradă a cordului izolat, care nu realizează lucru exterior la acțiunea Ach. Această evidență este importantă, întrucât acțiunea constitutivă a Ach reprezintă repera principală a fenomenului Gregg.

Creșterea perfuziei coronariene la solicitările de efort hemodinamic sau neuroendocrin este asigurată de factorii metabolici cum ar fi adenzină (Ad) și bradikinină (Bk), care derivă respectiv din sistemul kinin-calikrein și metabolizarea moleculelor de ATP, iar efectul coronarodilatator al acestora nu este totalmente dependent de endoteliu, deci de NO. Remarcabil, că RFC iminentă acțiunii Ad și Bk în concentrația de 10⁻⁵M este mai mare comparativ cu indicele decelat în testul cu Ach: 32,83% și 30,6% vs 29,1% (tabelul 9).

Tabelul 9. Fluxul coronarian (ml/min) și RFC (%) la acțiunea adenzinei și bradikininei (M±DS)

Lot	Acțiunea adenzinei (mol)		Acțiunea bradikininei (mol)	
	10 ⁻⁷	10 ⁻⁵	10 ⁻⁷	10 ⁻⁵
Martor	14,5±1,2	17,8±2,2	14,6±1,6	17,5±1,5
Me (P25-P75)	15 (13,6-15,6)	18,6 (16-19)	15 (13-16)	17,8 (17-18)
Min-Max	12,8-16	14-21	12,6-16,9	15-20
	RFC=8,2%	RFC=32,8%	RFC=8,96%	RFC=30,6%
Dx	13,4±0,9	14,5±1,8	13,5±0,97	14,4±1,7
Me (P25-P75)	13,5 (12,6-14)	14,4 (13,1-15,4)	13,2 (12,8-14)	14 (13,5-15)
Min-Max	12-14,9	12,3-18	12,4-15	12,7-18
	RFC=5,5%	RFC=14,2%	RFC=6,3%	RFC=13,4%
p	0,11912	<0,001	0,16019	0,0024

Notă: RFC – rezerva funcțională coronariană; Me – mediana; P25-P75 – intervalul dintre percentila 25 și 75

În concentrația de 10⁻⁷ M rezerva funcțională coronariană este superioară în cazul stimulării parasimpatice a cordului. În lotul cu doxorubicină RFC inerentă acțiunii bradikininei concentrația de 10⁻⁵ M este semnificativ diminuată față de martor cu 56,25%, iar la acțiunea Ad reculul constituie 56,84%. Luând în considerare faptul, că Bk și Ad sunt factorii metabolici principali ce determină creșterea fluxului coronarian, solicitată de activitatea funcțională crescută a miocardului, putem admite că în afectarea doxorubicinică a cordului deprecierea RFC la acțiunea lor limitează rezervele funcționale ale miocardului în efortul hemodinamic și neuroendocrin.

Semnificația principală este că fenomenul Vanhoutte nu este periclitat în afectarea doxorubicinică a cordului, la baza căruia stă producția H₂O₂ și a EET-11,12 în cordul mamiferilor, metaboliți ai acidului arahidonic, cu efect coronarodilatator mediat prin mecanismul de hiperpolarizare. Deci acest fenomen reprezintă o posibilitate relevantă de compensare a fenomenului coronarian Gregg endotelium dependent compromis în cardiotoxicitatea Dx. Efectul coronarodilatator manifestat prin reglarea perfuziei coronariene a cordului afectat, a fost confirmat și la acțiunea peroxidului de hidrogen și a epoxieicosatrienelor 11,12 în 2 concentrații, 10⁻⁶ M și 10⁻⁵ M (tabelul 10).

Tabelul 10. Rezerva funcțională coronariană la acțiunea H₂O₂ și EET-11,12 (M±DS)

Lot	H ₂ O ₂ (mol)		EET-11,12 (mol)	
	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵
RFC(%) Martor	14,9±1	15,7±2,2	14,1±0,7	14,7±1
Me (P:25-75)	15 (14-16)	15,2(14,2-16)	14,2 (14-14,8)	14,7 (14,4-15)
Min-Max	13,8-16,2	14-21	13-15	13,2-16,2
RFC (%) Dx	15,7±1,2	16,2±0,9	14,3±1	15,1±1,3
Me (P:25-75)	15,2 (15-16,4)	16 (16-17)	14 (13,6-15)	14,7 (14-16)
Min-Max	14,6-18	15-17	13-16	13,5-17
p	0,06361	0,44361	0,789	0,54433

Notă: RFC - rezerva funcțională coronariană H₂O₂ – peroxidul de hidrogen; EET-11,12–epoxieicosatrienelor; Me- mediana; P:25-75 – intervalul dintre percentila 25 și 75.

Fenomenul crucial depistat constă în faptul că RFC în lotul cu Dx la acțiunea H₂O₂ sau EET-11,12 nu diferă semnificativ de indicele martor. Mai mult, la ambele concentrații ale agenților RFC este chiar superioară valorii martor cu până la 6%. Fenomenul Vanhoutte se proiectează nu numai pe efectele vasculare benefice, dar are și conotații importante tisulare. Astfel, epoxieicosatrienele sunt substanțe biologic active cu acțiune antioxidantă, antiapoptotică, citoprotectoare, etc. Sub acest aspect este importantă evaluarea toleranței miocardului la impactul ischemie-reperfuze,

când cordul izolat este pretratată cu EET-11,12 timp de 60 sec, ceea ce a condus în lotul cu Dx la reducerea valorii PTDVS, în deosebi importantă la perioada tardivă (figura 3).

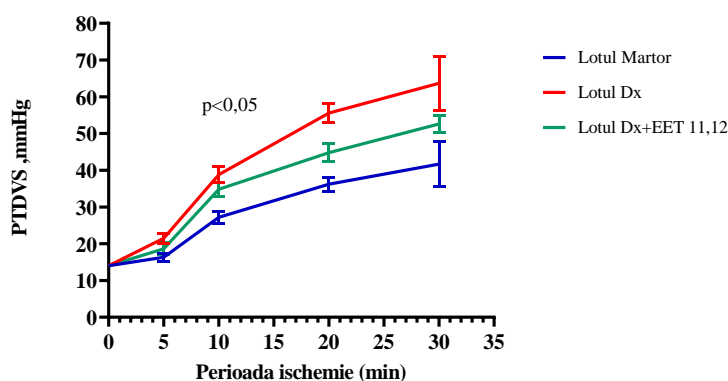


Figura 3. Dinamica PTDVS în perioada de ischemie pe fondalul pretratării cordului cu EET-11,12

Astfel, la min 20 de ischemie PTDVS se estimează semnificativ diminuată cu 19,43% față de indicele martor: $44,8 \pm 3,7$ vs $55,6 \pm 2,7$ mm Hg, dar rămâne totuși semnificativ superioară valorii martor cu 24%: $44,8 \pm 3,7$ vs $36,2 \pm 1,9$ mm Hg. Efectul antiischemic al epoxieicosatrienelor este o fațetă importantă a efectelor lor citoprotector și antioxidant. Remarcabil, că și în cadrul postcondiționării cordului izolat izovolumic cu EET-11,12 restabilirea funcției lusitrope a cordului a fost notabil îmbunătățită pe perioada reperfuziei (figura 4).

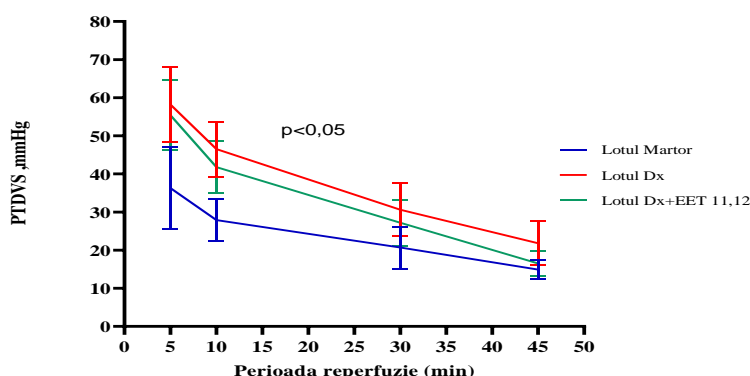


Figura 4. Efectul postcondiționării cordului izolat cu EET-11,12 asupra restabilirii PTDVS în perioada de reperfuzie

Redresarea circuitului coronarian pe fondalul infuziei EET-11,12 în concentrația de 10^{-6} M s-a impus printr-o restabilire mai concludentă a valorii PTDVS, care la toate punctele cronologice de estimare a fost subiacentă nivelului atestat în lotul cu Dx fără postcondiționare.

Evidențele obținute certifică beneficiul epoxieicosatrienelor asupra toleranței cordului afectat prin doxorubicină vizavi de impactul ischemie-reperfuzie și, totodată, rolul mecanismului de hiperpolarizare a miocitului coronarian în limitarea contracturii ischemice a miocardului, precum și în ameliorarea diastolei pe perioada redresării parțiale sau totale a fluxului coronarian.

2.6. Evaluarea in vitro a efectelor antagonistului TNF- α asupra cardiotoxicității doxorubicinei

Orice leziune a miocardului declanșează un răspuns inflamator local și sustenabil, care influențează în mod direct și indirect prognosticul evoluției IC. În același timp leziunea

miocardului secundară acțiunii doxorubicinei induce diferite paterne ale morții celulare, cum ar fi autofagia, piropoza și necroza, care au acțiuni pro-inflamatoare notabile. Cercetările fundamentale au demonstrat, că miocardul șobolanilor începe să exprezeze TNF- α proporțional dozei de Dx administrată, ceea ce justifică efectele plauzibile ale antagonistului TNF- α , anticorpului monoclonal specific (Am-TNF- α) asupra reactivității cordului și a sistemului coronarian, periclitată prin impactul cardiotoxic al doxorubicinei. În interfața patogenică a răspunsului inflamator miocardic TNF- α are un rol lider alături de alte citokine pro-inflamatoare, cum ar fi IL-1 β , IL-8, IL-18, etc.

Pentru a demarca și confirma relevanța mecanismului inflamator în evoluția cardiotoxicității Dx în alt lot de șobolani am administrat Am-TNF- α zilnic pe fondalul acțiunii doxorubicinei timp de 2 săptămâni (doza de o priză 5,0 mg/kg). În ambele loturi (lotul cu Dx și lotul cu Dx+Am-TNF- α) animale au fost sacrificate după 10 zile de la ultima injecție (efectul cumulativ caracteristic antraciclinelor). Pentru a demonstra efectele Am-TNF- α asupra cordului izolat am utilizat același protocol experimental, în special probele de efort ce vizează reactivitatea cardiacă și reactivitatea sistemului coronarian, în care concludent s-au evidențiat particularitățile funcționale ale cardiotoxicității Dx.

Acțiunea Am-TNF- α pe perioada dezvoltării afectării doxorubicinice a miocardului s-a manifestat prin ameliorarea funcției de pompă și a contractilității cordului izolat perfuzat în regim fiziologic de lucru ale umplerii VS și ale presiunii în estuarul aortei (tabelul 11).

Tabelul 11. Indicii funcției de pompă ai cordului izolat în regim fiziologic de lucru (M \pm DS)

Indici	Loturi			p1	p2	p3
	(n=9) Martor	(n=9) Dx	(n=9) Dx+ Am-TNF- α			
JA, ml/min	21,5 \pm 2,1	12,8 \pm 1,6	16,9 \pm 1,0	<0,001	<0,001	<0,001
Me	22	13	17,4			
P25-P75	20-23	12-14	16,2-17,7			
Min-Max	18-24	9-14	15,2-18			
DC, ml/min	37,4 \pm 3	23,6 \pm 2,2	29,8 \pm 1,9	<0,001	<0,001	<0,001
Me	39	24	30,9			
P25-P75	35-40	22-25	28,5-31			
Min-Max	32-41	20-26	26-31			
PSVS, mm Hg	143,5 \pm 3,7	106,2 \pm 5,7	129,3 \pm 4,4	<0,001	<0,001	<0,001
Me	143,4	106	129			
P25-P75	142-145	101-111	125-133			
Min-Max	138-149	100-114	124-137			
FCC, 1/min	289 \pm 10	245 \pm 12	266 \pm 8	<0,001	<0,001	<0,001
Me	288	250	268			
P25-P75	282-298	232-252	259-273			
Min-Max	274-300	228-259	255-278			
+dP/dT max,	8565 \pm 239	6320 \pm 297	7220 \pm 245	<0,001	<0,001	<0,001
Me	8500	6325	7400			
P25-P75	8400-8680	6090-6540	7040-7465			
Min-Max	8245-9010	5800-6690	6900-7480			

Notă: JA – jetul aortic; DC – debitul cardiac; PSVS 0 – presiunea sistolică a ventriculului stâng; FCC – frecvența contracțiilor cardiace; +dP/dT max – viteza maximă a contracției izovolumice a cordului; p1 – semnificația discrepantei Dx vs martor; p2 – semnificația discrepantei Dx+Am-TNF- α vs Dx; p3 – semnificația discrepantei Dx+Am-TNF- α vs martor

Un beneficiu funcțional cheie al acțiunii Am-TNF- α constă în creșterea semnificativă a indicilor funcției de pompă: a jetului aortic cu 32%, iar a debitului cardiac cu 27%. Cu toate acestea valoarea acestor parametri rămâne subiacentă valorii martor. Remarcabil, că și PSVS s-a majorat cu 22% față de lotul cu Dx.

Lotul tratat cu Am-TNF- α a demonstrat și o ameliorare considerabilă a relaxării diastolice, pe fondalul micșorării presiunii telediastolice cu 38,1% și a rigidității diastolice cu 34,24%, facilitând prin aceasta umplerea VS și realizarea mecanismului Frank-Starling. Important de menționat că componenta de bază a diastolei, relaxarea izovolumică s-a ameliorat notabil, dată fiind creșterea semnificativă cu 25% a valorii -dP/dT max până la o diferență nesemnificativă față de martor, egală în medie cu 6,41% (tabelul 12).

Tabelul 12. Indicii funcției de relaxare ai cordului izolat în regim fiziologic de lucru (M \pm DS)

Indici	Loturi					
	(n=9) Martor	(n=9) Dx	(n=9) Dx+ Am-TNF- α	p1	p2	p3
PTDVS, Me	4,7 \pm 0,8 4,9	11,9 \pm 0,9 11,6	7,8 \pm 0,8 7,4	<0,001	<0,001	<0,001
P25-P75	3,9-5,2	11,5-2,8	7,3-8,5			
Min-Max	3,6-5,7	10,5-13	6,6-9,1			
SD, mm Hg/ml Me	29,8 \pm 4,2 32,3	62,5 \pm 4,4 60,5	41,1 \pm 2,1 41,2	<0,001	<0,001	<0,001
P25-P75	25,8-33,4	60,2-65,3	39,4-42,7			
Min-Max	24,9-34,3	58,2-67,8	38,6-44,2			
-dP/dT max, Me	6710 \pm 182 6680	5045 \pm 168 5050	6280 \pm 171 6305	<0,001	<0,001	<0,001
P25-P75	6565-6850	4870-5710	6215-6400			
Min-Max	6480-6975	4855-5275	5980-6475			

O altă fațetă importantă a acțiunii Am-TNF- α este creșterea capacității VS de a dezvolta presiune în efortul cu rezistență, reprodușă prin elevarea presiunii în estuarul aortei până la nivelul de 120 cm col.H₂O (tabelul 13).

Presiunea sistolică maximă a VS și presiunea sistolei izotonice sunt indicii de bază de estimare a fezabilității adaptării cordului la efort cu rezistență. Sub acțiunea Am-TNF- α valoarea acestora s-a majorat semnificativ cu 16% și, respectiv, 54%. O atenție deosebită merită creșterea semnificativă cu 14% a indicelui +dP/dT max față de valoarea de referință atestată în lotul cu Dx, fapt ce semnifică activarea contracției izovolumice a cordului, efect important și în contextul faptului cunoscut, că expresia crescută a TNF- α exercită efect cardiodepresiv asupra miocardului. Drept consecință, atenuarea inflamației a condiționat creșterea semnificativă a valorii jetului aortic și a debitului cardiac în proba de efort cu rezistență cu 42% și, respectiv, 34%.

Tabelul 13. **Indicii funcționali ai cordului izolat în efort cu rezistență (M±DS)**

Indicii	Martor (n=9)	Dx (n=9)	Dx+Am-TNF- α (n=9)	p1	p2	p3
JA, ml/min	15,8±2	7,1±1,5	10,6±2,3	<0,001	0,0046	0,0022
Me	15	7	12			
P25-P75	15-17	6-8	9-12			
Min-Max	13-19	5-9	7-13			
DC, ml/min	29,2±3,5	16,3±2,2	21,8±3,4	<0,001	0,0069	0,0004
Me	29	17	22			
P25-P75	27-32	14-18	19-24			
Min-Max	24-34	13-19	17-26			
PSVS, mmHg	182±7	120±5	146±9	<0,001	<0,001	<0,001
Me	181	123	142			
P25-P75	179-190	116-125	142-151			
Min-Max	171-193	114-126	131-156			
PSIVS, mmHg	86±5	40±5	56±5	<0,001	<0,001	<0,001
Me	87	41	59			
P25-P75	82-89	35-44	51-60			
Min-Max	78-92	32-47	48-61			
+dP/dTmax, mmHg/sec	9887±1039	6835±672	7754±503	<0,001	0,0223	0,0012
Me	9865	6660	7800			
P25-P75	8990-10635	6265-7300	7655-8105			
Min-Max	8865-11756	5900-7850	6930-8275			

Notă: JA – jetul aortic; DC – debitul cardiac; PSVS – presiunea sistolică a VS; PSIVS – presiunea sistolei izotonice a ventriculului stâng; +dP/dTmax – viteza maximă a contracției izovolumice a cordului; p1 – semnificația discrepantei Dx vs martor; p2 – semnificația discrepantei Dx+Am-TNF-α vs Dx; p3 – semnificația discrepantei Dx+Am-TNF-α vs martor

Adaptarea cordului la acest efort maximal de rezistență, recunoscut ca „călcâiul lui Ahile” solicită realizări optime ale: (1) relației presiune coronariană-presiune telediastolică, (2) relației stiffness diastolic – volum de umplere a VS și (3) volum telediastolic – presiune telediastolică. Acțiunea Am-TNF-α a condus la creșterea semnificativă a fluxului coronarian pe fondalul unei elevări semnificativ mai mici a PTDVS.

Drept dovadă este de relatat, că fluxul coronarian în lotul administrării Am-TNF-α pe perioada acțiunii Dx a atins la clamparea aortei o valoare cu 30% mai mare comparativ cu indicele lotului cu Dx: 21,4±2,1 vs 16,5±1,7 ml/min. Decalajul FC față de martor s-a redus în vârful probei cu 41,87%: de la 41,49% (lotul cu Dx) până la 24,12% (lotul Dx + Am-TNF-α).

Creșterea vitezei volumetrică a FC conduce la elevarea PTDVS, evidență caracteristică relației presiune coronariană-presiune telediastolică și atestată în toate cele 3 loturi. De remarcat că pe fondalul clampării aortei rata de elevare a PTDVS în lotul cu Dx egală cu 61% a fost redusă cu 23% în lotul Dx+Am-TNF-α, care s-a decelat la cota de 47%. Valoarea medie a PTDVS a devenit cu 21,65% mai mică: 15,2 vs 19,4 mm Hg.

Rezultatele obținute în cadrul acestei probe de efort aplicate cordului izolat perfuzat în regim de lucru exterior demonstrează beneficiul Am-TNF-α asupra diastolei, care a fost confirmat și pe codul izolat izovolumic în proba majorarea presiunii coronariene de la 80 până la 120 cm col.H₂O (figura 5).

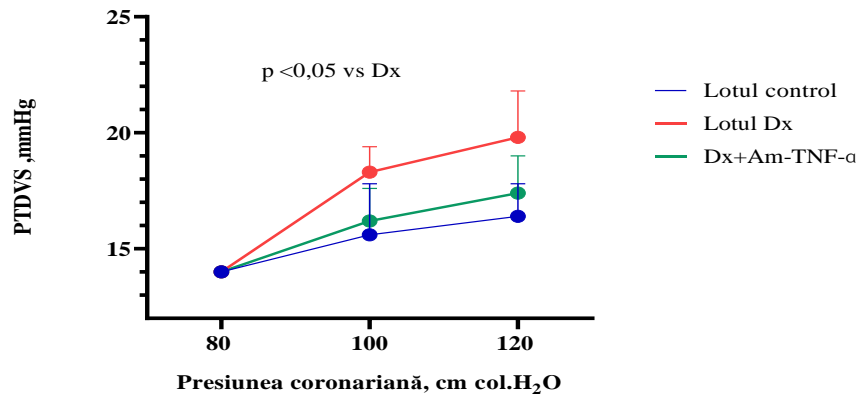


Figura 5. Relația presiune coronariană-presiune telediastolică a cordului izolat izovolumic

Administrarea Am-TNF- α s-a impus prin micșorarea notabilă a pantei de elevare a PTDVS a cordului izolat izovolumic pe fondalul creșterii graduale a presiunii coronariene. De menționat că înaintea reproducerii probei de efort presiunea telediastolică a VS a fost în toate cele 3 loturi calibrată la un nivel egal, 14 mm Hg.

PTDVS în lotul cu Dx a crescut cu 42%: de la 14 până la $19,8 \pm 1,5$ mm Hg. Inhibiția inflamației prin Am-TNF- α a redus această rată până la 12,4%, dată fiind elevarea PTDVS la nivelul presiunii coronariene de 120 cm col.H₂O până la $17,4 \pm 1,3$ mm Hg.

Deci, putem aduce la apel consecutivitatea evenimentelor fiziopatologice: creșterea vitezei volumetrice a FC și, respectiv, a presiunii coronariene conduce la elevarea PTDVS în baza stiffnessul-ui diastolic majorat, fapt ce rezultă ulterior în creșterea rigidității diastolice a miocardului ce limitează perfuzia coronariană. Stiffness-ul diastolic este o entitate fiziopatologică ce caracterizează fezabilitatea diastolei, iar nivelul PTDVS este valoarea de cuantificare a severității stiffness-ului și, deci, a perturbării funcției lusitrope a cordului, privind umplerea cavității ventriculului stâng.

Un criteriu important de apreciere in vitro a nativității funcționale a diastolei este relația volum diastolic-presiune diastolică. Această relație este periclitată, după cum s-a demonstrat mai sus în lotul cu Dx, potrivit dinamicii PTDVS la creșterea volumului de umplere a atriului stâng. Acțiunea Am-TNF- α a îmbunătățit notabil relația volum diastolic-presiune diastolică, dat fiind că rata de elevare a PTDVS a fost subiacentă dinamicii lotului cu Dx (figura 6).

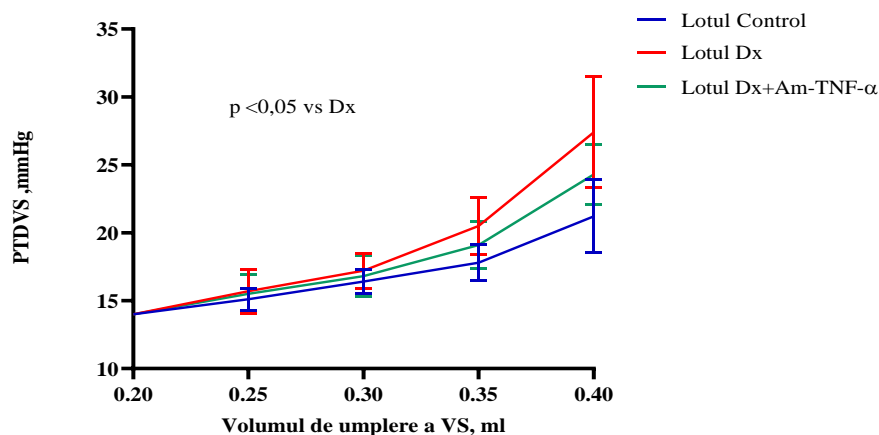


Figura 6. Dinamica PTDVS la creșterea graduală a volumului de umplere a VS

Rata de creștere a PTDVS pe fondalul acțiunii Am-TNF- α s-a redus cu 22.9% față de indicele din lotul cu Dx pe palierul majorării volumului de umplere a VS de la 0,2 până la 0,4 ml: 74 vs 96%. La punctul final de estimare (volumul de umplere egal cu 0,4 ml) reculul PTDVS a devenit semnificativ, marcând o medie de 11,3%: $24,3 \pm 1,4$ vs $27,4 \pm 1,6$ mm Hg. Totuși, comparativ cu indicele martor decalajul rămâne semnificativ, atestat la cotă de 15%.

O creștere mai limitată a PTDVS secundară creșterii induse a volumului VS în cadrul perfuziei retrograde a cordului izolat indică asupra diminuării rigidității diastolice a miocardului. Este important de menționat, că acest mecanism este responsabil de micșorarea vitezei volumetrică a fluxului coronarian, întrucât este valabilă și relația inversă, care evidențiază dependența perfuzia miocardului de complianța lui diastolică.

Atenuarea inflamației prin administrarea Am-TNF- α a diminuat declinul FC în cadrul creșterii graduale a volumului de umplere a ventriculului stâng (figura 7).

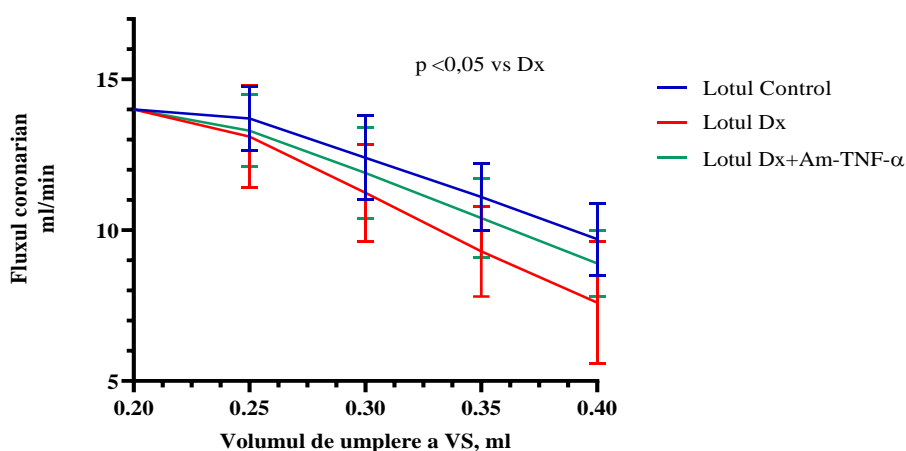


Figura 7. **Dinamica fluxului coronarian la creșterea graduală a volumului de umplere a ventriculului stâng**

În toate loturile valoarea inițială a fluxului coronarian a cordului izolat perfuzat retrograd prin aortă a fost, ca și în cazul valorii PTDVS, egală în toate loturile, măsurând în medie 14 ml/min. Deprecierea FC în lotul cu Dx pe perioada dublării volumului de umplere a VS (de la 0,2 până la 0,4 ml) a constituit 45,72%. Sub acțiunea Am-TNF- α rata micșorării FC s-a redus cu 20,32% și s-a stabilit la o cotă de 36,43%, iar valoarea absolută a indicelui s-a notat semnificativ superioară cu 18% față de indicele din lotul cu Dx: $8,9 \pm 0,5$ vs $7,6 \pm 0,5$ ml/min.

Sistemul de reglare a funcției lusitrope a cordului este o parte componentă a interfeței miocardului ce orchestrează toleranța lui la acțiunea ischemie-reperfuzie și care angrenează evenimente legate de controlul metabolismului energetic, paradoxului de calciu și al stresului oxidativ. Toleranța miocardului la acțiunea ischemie-reperfuzie în impactul cardiotoxic al doxorubicinei este considerabil depreciată, un fenomen inteligibil, luând în considerare precondiționarea inflamatoare iminentă leziunii antraciclinice a miocardului. Administrarea Am-TNF- α pe perioada acțiunii cardiotoxice a Dx a crescut rezistența miocardului față de impactul ischemiei și reperfuziei.

Astfel, valoarea PTDVS a fost semnificativ mai mică, comparativ cu indicele din lotul cu Dx, pe toată perioada ischemiei (figura 8). Pe fundalul acțiunii Am-TNF- α valoarea PTDVS estimată pe perioada ischemiei în ADC s-a redus progresiv până la un recul de 19,3% stabilit la min 30 de ischemie.

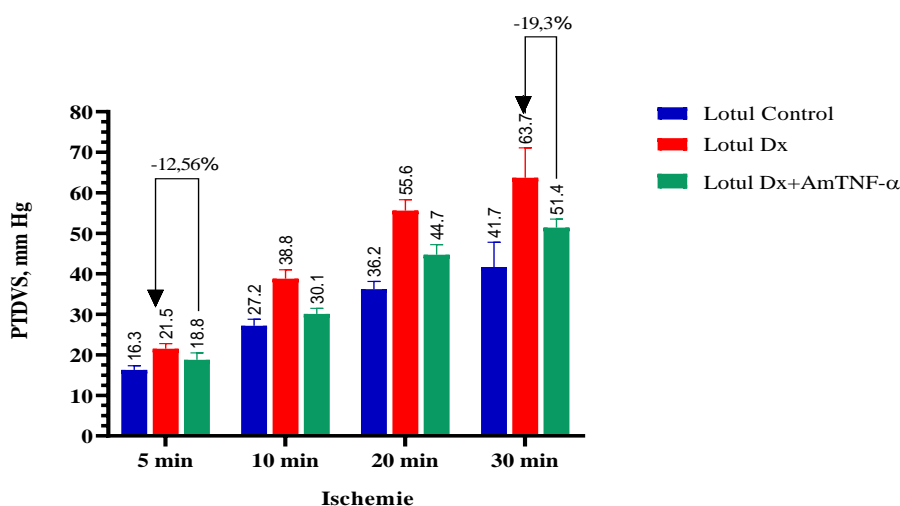


Figura 8. Efectul Am-TNF- α asupra toleranței ischemice a miocardului estimată prin dinamica PTDVS în ischemie

Micșorarea contracturii ischemice a miocardului estimată prin dinamica PTDVS indică asupra unor rezerve funcționale și metabolice mai concludente ale miocardului sub acțiunea Am-TNF- α și acest efect reconfortant a fost confirmat și în perioada de reperfuzie, care se caracterizează prin impactul de oxigen și calciu.

Atenuarea inflamației prin administrarea Am-TNF- α a excelat printr-o restabilire mai evidentă a relaxării diastolice a cordului izolat izovolumic în condițiile redresării fluxului coronarian (figura 9). Remarcabil, că la finele perioadei de reperfuzie valoarea PTDVS se estimează cu 28,5% mai joasă comparativ cu Dx ($p=0,00743$) și nu diferă semnificativ față de martor.

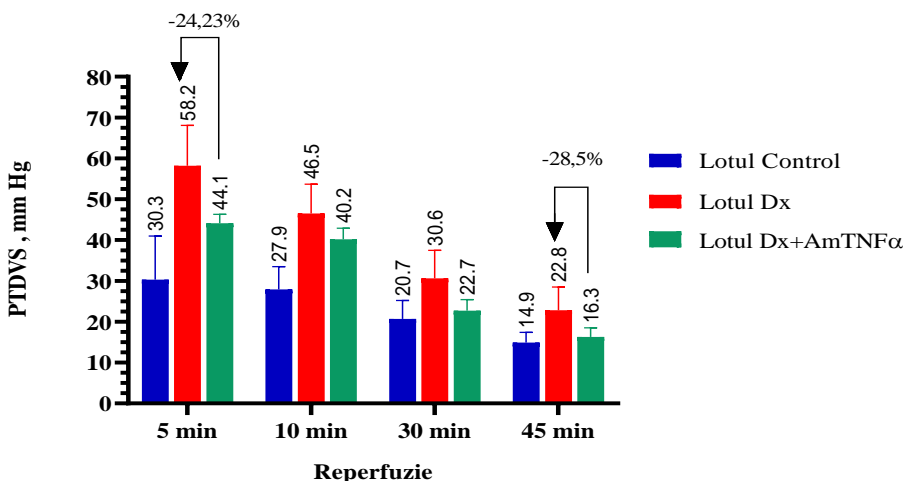


Figura 9. Efectul Am-TNF- α asupra toleranței ischemice a miocardului estimată prin dinamica PTDVS în reperfuzie

Un efect deosebit de însemnat al acțiunii Am-TNF- α este inversia efectului inotrop negativ în efect inotrop pozitiv la acțiunea ET-1, care s-a manifestat prin creșterea valorii de stimulare a PSVS cu 8,5%, fapt ce a fost acompaniat de majorarea DC la o rată similară lotului martor: 14,3% vs 15,7%. Răspunsul cronotrop de asemenea a fost similar efectului martor, dată fiind creșterea FCC la cotele respective: 4,2 vs 4,6%.

În contextul beneficiului coronarian al EET-11,12 atestat în lotul cu Dx (ie, fenomenul Vanhoutte) este important răspunsul inotrop al cordului izolat la acțiunea ET-1 pe fondalul pretratării lui cu epoxieicosatriene, precum și caracterul modificării acestuia sub acțiunea Am-TNF- α . După cum s-a relatat mai sus precondiționarea cordului izolat cu ET-1 afectează toleranța miocardului la ischemie-reperfuzie, iar precondiționarea, cât și postcondiționarea cordului cu EET-11,12, dimpotrivă, a ameliorat dinamica PTDVS și PSVS pe perioada ischemiei și reperfuziei. Pretratarea cordului izolat perfuzat în regim de lucru cu EET-11,12 a scos în evidență un beneficiu valoros al epoxieicosatrienelor, și anume apariția răspunsului inotrop pozitiv în vârful stimulării cordului cu ET-1 în lotul cu Dx (figura 10). Astfel, sporul PSVS în lotul cu tratament a fost cu 65% mai mare (14 vs 8,5%), iar sporul DC superior cu 32% (21 vs 16%).

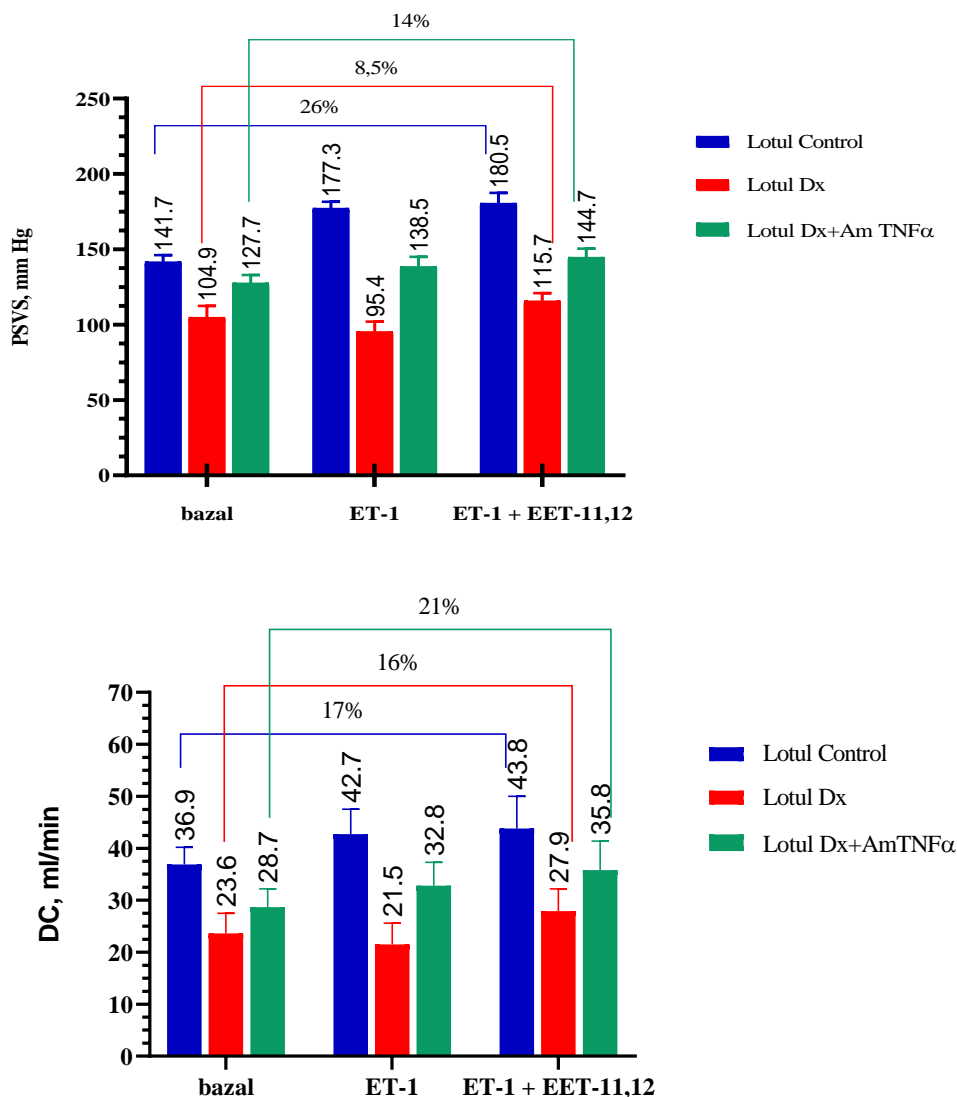


Figura 10. Modificarea PSVS și DC în stimularea cordului cu ET-1 pe fondalul acțiunii EET-11,12

Fenomenul decantat indică rolul inflamației în patogenia unui patern fiziopatologic crucial al cardiotoxicității Dx, efectul inotrop negativ al cordului la acțiunea ET-1, iar pe de altă parte semnificația biologică a EET-11,12 tradusă prin capacitatea lor de a ameliora inotropismul miocardic. În acest context este conceptual importantă legătura între fenomenul coronarian Vanhoutte și influența EET-11,12 asupra răspunsului inotrop al cordului pe fondalul acțiunii Am-

TNF- α ori altfel spus, Am-TNF- α modulează fenomenul Vanhoutte. Remarcabil, că toleranța miocardului la impactul tahicardiei este indispensabilă de fezabilitatea fenomenului Vanhoutte, iar această constatare aduce noi dovezi asupra unuia din cele mai comune procese patologice ale miocardului: miocardul siderat și hibernat [11, 12].

Per ansamblu, beneficiile funcționale ale Am-TNF- α demonstrate in vitro pe modelele de perfuzie a cordului izolat (izovolumic și în regim de lucru) evidențiază rolul inflamației în declanșarea și promovarea cardiotoxicității Dx, iar pe de altă parte fundamentează și justifică perspectiva atenuării acesteia prin tratamentul anticitokinic. La această noimă este important beneficiul atenuării efectului TNF- α și în cadrul evoluției insuficienței cardiace de diferite geneze [13, 14], fapt ce aduce la apel anvergura aportului TNF- α în patogenia patologiei cardiace, inclusiv determinată de cardiotoxicitatea doxorubicinei.

CONCLUZII GENERALE

1. Cardiotoxicitatea doxorubicinii estimată în studiul nostru pe modelul perfuziei cordului izolat de șobolan a excelat prin periclitarea contractilității miocardului, relaxării diastolice și a funcției de pompă a ventriculului stâng, astfel că devierile semnificative ale indicilor funcționali explorați față de nivelul martor s-au decelat în limitele 21,9-168%. Disfuncția cardiacă s-a asociat cu afectarea reactivității coronariene, manifestată prin reducerea RFC la acțiunea acetilcolinei cu până la 48,9%, creșterea aportului receptorilor B1 ai bradikininei în promovarea fenomenului coronarian Gregg și prezervarea reactivității coronariene mediată de mecanismul de hiperpolarizare iminentă acțiunii peroxidului de hidrogen și a eposieicosatrienelor.
2. Afectarea reglării cordului izolat în efort hemodinamic și neuroendocrin este determinată în cardiotoxicitatea doxorubicinii de incompetența relaxării și contracției izovolumice a cordului, fapt ce s-a caracterizat prin declinul valorii indicilor $-dP/dT_{max}$ și $+dP/dT_{max}$ cu 25,3-32% în umplere minimală a ventriculului stâng și rezistența maximală a estuarului aortei. De asemenea, în plan patogenetic se impune importantă dezvoltarea răspunsului inotrop negativ al cordului la acțiunea ET-1, precum și periclitarea toleranței miocardului în impactul ischemie-reperfuzie, dată fiind elevarea semnificativă a presiunii telediastolice cu 53% și deprecierea presiunii sistolice în redresarea fluxului coronarian cu până la 67%.
3. Atenuarea inflamației prin administrarea i/p zilnică a antagonistului TNF- α (0,5 mg/kg) pe perioada de 2 săptămâni iminentă acțiunii doxorubicinei (doza cumulativă de 16 mg/kg) a diminuat concludent cardiotoxicitatea antraciclinei, dată fiind ameliorarea concludentă a capacității de adaptare a cordului în efort hemodinamic, neuroendocrin și la acțiunea ischemiei-reperfuzie, fapt ce argumentează aportul inflamației în evoluția cardiotoxicității doxorubicinei și acțiunea ei peiorativă asupra rezervelor funcționale ale miocardului.
4. Acțiunea antagonistului TNF- α (Am-TNF- α) s-a impus prin creșterea semnificativă a valorii $-dP/dT_{max}$ cu 27% în efortul cu umplere minimală a atriului stâng și a valorii $+dP/dT_{max}$ cu 14% în efortul cu rezistență, fapt ce s-a asociat cu augmentarea funcției de pompă a ventriculului stâng, astfel că jetului aortic a crescut cu 88% și 34% în efortul cu volum și, respectiv, în efortul cu rezistență. Ameliorarea diastolei este un beneficiu funcțional evident al acțiunii Am-TNF- α și a condiționat optimizarea relațiilor presiune coronariană-presiune telediastolică, precum și volum telediastolic-presiune telediastolică.
5. Un efect important al acțiunii Am-TNF- α privind atenuarea cardiotoxicității doxorubicinice este apariția răspunsului inotrop pozitiv la stimularea cordului izolat cu ET-1 manifestat prin creșterea presiunii sistolice și a debitului cardiac cu 8,5 și, respectiv, 14,3%, caracteristic inotropismului negativ al miocardului inerent afecțiunii doxorubicinice fără modularea inflamației, care s-a manifestat prin micșorarea valorii acestor indici în vârful stimulării în medie cu 9%.
6. Atenuarea inflamației prin antagonistul TNF- α a crescut rezerva funcțională coronariană mediată de endoteliu, astfel că incrementul fluxului coronarian la acțiunea acetilcolinei s-a majorat cu 42%. Totodată este de menționat creșterea ratei fluxului coronarian la acțiunea bradikininei cu 72%, efectul dat fiind bazat, spre deosebire de afecțiunea doxorubicinică, pe creșterea raportului de aport al receptorilor B2/B1 în dilatarea coronariană a nonapeptidului. Acest beneficiu este în contiguitate cu creșterea notabilă a rezistenței miocardului la ischemie și reperfuzie.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Rezultatele obținute în cadrul estimării in vitro a particularităților disfuncției cordului vizavi de cardiotoxicitatea doxorubicinei indică asupra rolului incompetenței fazelor de relaxare și contracție izovolumică a cordului în periclitarea adaptării lui la efort hemodinamic și neuroendocrin, astfel că se recomandă:
A – Utilizarea în câmpul de activitate medicală Cardiologie-Oncologie a indicilor ecocardiografici ce reflectă fezabilitatea acestor faze (eg, indicele Tei, timpul accelerării și timpul decelării, cât și viteza $-dP/dT_{max}$ și $+dP/dT_{max}$) drept predictorii veritabili ai insuficienței cardiace precoce, ca manifestare a cardiotoxicității doxorubicinei la pacienții tratați cu antraciclină.
B –Includerea în procesul didactic al studenților la disciplina de fiziopatologie și al rezidenților cu specialitatea Cardiologie și Oncologie a entității conceptuale ce vizează rolul inflamației în declanșarea și evoluția cardiotoxicității doxorubicinice, precum și a particularităților funcționale propice diagnosticului și prognosticului afecțiunii cardiace.
2. Abordarea în cadrul desemnării strategiei profilaxiei primare și secundare a perturbărilor funcționale ale miocardului inerente cardiotoxicității doxorubicinice a antagonistului TNF- α (ie, Infliximab) cu scopul atenuării răspunsului inflamator și, respectiv, a disfuncției cordului, fapt ce va permite atingerea dozei cumulative curative a antraciclinei.

BIBLIOGRAFIE (SELECTIVĂ)

1. Wenningmann N, Knapp M, Ande A et al. Insights into doxorubicin-induced cardiotoxicity: molecular mechanisms, preventive strategies, and early monitoring. *Mol Pharmacol*, 2019, 96(2):219–232.
2. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an international cardio-oncology society (IC-OS) consensus statement. *Eur Heart J*. 2022;43(4):280–299.
3. Rakhshan K, Dalouchi F, Sharifiaghdam Z. et al. Modulation of Apoptosis and Oxidative Stress with Nesfatin-1 in Doxorubicin Induced Cardiotoxicity in Male Rat. *Int J Pept Res Ther* 28, 120 (2022). <https://doi.org/10.1007/s10989-022-10429-7>.
4. Christidi E, Brunham LR. Regulated cell death pathways in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cell Death Dis*, 2021, 12(4):1–15.
5. Aluise CD, Miriyala S, Noel T et al. 2-Mercaptoethane sulfonate prevents doxorubicin-induced plasma protein oxidation and TNF- α release: implications for the reactive oxygen species-mediated mechanisms of chemobrain. *Free Radical Biology and Medicine*, 2011; 50(1): 1630–1638. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.03.009> [accesat la 28.01.2022].
6. Argun M, Uzum K, Sonmez M et al. Cardioprotective effect of metformin against doxorubicin cardiotoxicity in rats. *Anatol J Cardiol*, 2016;16: 234-241. Disponibil la: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5368431/> [accesat la 28.01.2022].
7. Tacu L., Cobet V., Popovici M., Ciobanu L., Ivanov V., Popovici I., Moraru I., Cobet E., Ivanov M., Panfile E., Rotaru V. Inflammation inhibition effects in diabetes induced heart failure. In: *European Journal of Heart failure. European Society of Cardiology, 19 (Suppl. S1)*. Paris, Franța, 29 aprilie-2 mai 2017, P622, p. 162-163. ISSN 1388-9842 (PRINT), ISSN 1879-0844 (ON-LINE).
8. Schumacher SM, Prasad SVN. Tumor necrosis factor- α in heart failure: an updated review. *Curr Cardiol Rep*, 2018, 20(11):117. doi: [10.1007/s11886-018-1067-7](https://doi.org/10.1007/s11886-018-1067-7).
9. Tacu L, Popovici M, Muntenau M, Popovici I, Ivanov V, Ciobanu L, Moraru I, Rotaru V, Todiraș M, Cobet V. Beneficiul tratamentului antiinflamator prin IL-10 dovedit în modelele experimentale de insuficiență cardiacă. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2022, p.65-72. DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.1-72.11>.
10. Cobet V. Efectul taurinei și al magneziului asupra insuficienței cardiac experimentale. În: *Buletinul Academia de Științe a Moldovei, Științe Medicale*. Chișinău, 2010. nr. 2(25), p. 212-216. ISSN 1857-0011.
11. Tacu L., Ivanov M., Cobet E., Rotaru A., Ciobanu L., Rotaru V., Lutan V., Feghiu I., Cobet V., Popovici M. Vanhoute and Bowditch phenomena in heart failure: their relation to ischemia-reperfusion impact. In: *European Journal of Heart failure. European Society of Cardiology 20 (Suppl. S1)*. Viena, Austria, 26-29 mai 2018, P1281, p. 335-336. ISSN 1388-9842 (PRINT), ISSN 1879-0844 (ON-LINE).
12. Kloner R. Stunned and Hibernating Myocardium: Where Are We Nearly 4 Decades Later? *Journal of American Heart Association*, 2020, 9(3): <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015502>, 2020;9:e015502.
13. Rolski P, Błyszczuk P. Complexity of TNF- α signaling in heart disease. *J. Clin. Med*. 2020, 9(10), 267; <https://doi.org/10.3390/jcm9103267>.
14. Tacu L., Ivanov M., Popovici M., Ciobanu L., Popovici I., Ivanov V. Todiraș M., Cobet V. Reactivitatea cardiacă post-infarct și efectele antagonistului TNF- α . *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2020; 1(65): p. 113-122. ISSN 1857-0011. Disponibil la: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/114997.

**LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI MANIFESTĂRILOR ȘTIINȚIFICE
la care au fost prezentate rezultatele cercetărilor
la teza de doctor în științe medicale**

cu tema „**Rolul TNF–alfa în patogenia cardiomiopatiei doxorubicinice**”, realizată în cadrul
Catedrei de fiziopatologie și fiziopatologie clinică a dnei **Tacu Lilia**,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

- **Articole în reviste ISI, SCOPUS și alte baze de date internaționale:**
1. **Tacu L.,** Попович М., Чебану Л., Иванов В., Попович И., Иванов М., Ротару В., Михалчан Л., Кобец В. Кардиопротективный эффект антагониста фактора некроза опухоли альфа при доxorубициновом поражении миокарда. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018; 17 (1): p. 54-60. ISSN 1728-8800. SCOPUS **IF 1.145**. Disponibil la: <https://cardiovascular.elpub.ru/jour/article/view/687>
- **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**
 - ✓ **articole în reviste de categoria B:**
2. **Tacu L.,** Popovici M., Cobeț V., Ciobanu L., Popovici I., Ivanov V., Ciobanu N., Moraru I., Panfile E., Todiraș M., Ivanov M. Rezerva coronariană în afecțiunea doxorubicinică a miocardului. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2016; 2(51): p. 22-27. ISSN 1857-0011. Disponibil la: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/49821 [accesat la 29.06.2020]
 3. **Tacu L.,** Ivanov M., Todiraș M., Cobeț V. Atenuarea inflamației reduce cardiotoxicitatea doxorubicinii. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2019; 1(61): p. 208-213. ISSN 1857-0011. Disponibil la: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/75829 [accesat la 29.06.2020]
 4. **Tacu L.,** Ivanov M., Ciobanu L., Popovici M., Ivanov V., Rotaru V., Cobeț V. Efectele endotelinei-1 în cardiomiopatia doxorubicinică. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2020; 1(65): p. 145-151. ISSN 1857-0011. Disponibil la: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/115037.
 5. **Tacu L.,** Ivanov M., Popovici M., Ciobanu L., Popovici I., Ivanov V., Todiraș M., Cobeț V. Reactivitatea cardiacă post-infarct și efectele antagonistului TNF- α . *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2020; 1(65): p. 113-122. ISSN 1857-0011. Disponibil la: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/114997.
 6. **Tacu L.** The role of endothelin-1 in the doxorubicin cardiotoxicity. *The Moldovan Medical Journal*. 2020; 4(63): p. 43-48. ISSN 2537-6373 (Print), ISSN 2537-6381 (Online). Disponibil la: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/115983
 7. **Tacu L.,** Cobeț V., Jeru I., Rotaru V., Borș E., Todiraș S., Hangan C. Mecanisme patogenetice ale infecției cu SARS-CoV-2. *Moldovan Journal of Health Sciences*. 2020; 23 (1): p. 17-28. ISSN 2345-1467. Disponibil la: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/109198
 8. **Tacu L.,** Cobeț V. Diastolic disorder inherent to doxorubicin cardiotoxicity. *The Moldovan Medical Journal*. 2021; 4(64): p. 23-28. ISSN 2537-6373 (Print), ISSN 2537-6381 (Online). Disponibil la: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/140664
 9. **Tacu L.,** Popovici M., Munteanu M., Popovici I., Ivanov V., Ciobanu L., Moraru I., Rotaru V., Todiraș M., Cobeț V. Beneficiul tratamentului antiinflamator prin IL-10 dovedit în modele experimentale de insuficiență cardiacă. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2022, p.65-72. DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.1-72.11>.

• **Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale**

10. **Tacu L.,** Cobeț V., Popovici M., Ciobanu L., Panfile E., Ivanov V., Popovici I., Moraru I., Lazu M. Beneficii cardiace ale inhibiției TNF- α în disfuncția diabetogenă a miocardului. In: *Romanian Journal of Cardiology (Revista Română de Cardiologie)*, vol. 25. *The 54th National Congress of Cardiology*. Sinaia, România, 17-19 Septembrie 2015, p. 279-280. ISSN 2392-6910.
https://www.romanianjournalcardiology.ro/wp-content/uploads/2015/10/supp-B_RRC-2015_lowRes.pdf
11. **Tacu L.,** Cobeț V., Popovici M., Ciobanu L., Ivanov V., Popovici I., Moraru I., Cobeț E., Ivanov M., Panfile E., Rotaru V. Inflammation inhibition effects in diabetes induced heart failure. In: *European Journal of Heart failure. European Society of Cardiology*, 19 (Suppl. S1). Paris, Franța, 29 aprilie-2 mai 2017, P622, p. 162-163. ISSN 1388-9842 (PRINT), ISSN 1879-0844 (ON-LINE).
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ejhf.833>
12. **Tacu L.,** Cobeț V., Cobeț E., Rotaru V., Ciobanu L., Rotaru A. Angiotensin 1–7 blunts in vitro induced acute heart failure. In Abstract Book: *European Journal of Heart failure. European Society of Cardiology*, 19 (Suppl. S1). Paris, Franța, 29 aprilie-2 mai 2017, P2306, p. 597. ISSN 1388-9842 (PRINT), ISSN 1879-0844 (ON-LINE).
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ejhf.833>
13. **Tacu L.,** Cobeț V., Lutan V., Rotaru V., Ciobanu L., Ivanov V., Cobeț E., Rotaru A. Coronary response in the doxorubicin-induced cardiomyopathy. In: *European Journal of Heart failure. European Society of Cardiology*, 19 (Suppl. S1). Paris, Franța, 29 aprilie-2 mai 2017, P631, p. 165. ISSN 1388-9842 (PRINT), ISSN 1879-0844 (ON-LINE).
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ejhf.833>
14. **Tacu L.,** Ivanov M., Ivanov V., Popovici I., Todiraș M., Moraru I., Cobeț V., Ciobanu L., Popovici M. IL-10 atenuează cardiotoxicitatea doxorubicinei. In: *Romanian Journal of Cardiology (Revista Română de Cardiologie)*, vol. 28. *The 57th National Congress of Cardiology*. Sinaia, România, 19-22 septembrie, 2018, p. 88. ISSN 2392-6910 (PRINT), ISSN 2392-6910 (ON-LINE).
<https://www.romanianjournalcardiology.ro/wp-content/uploads/2018/10/supp-RRC-2018.pdf>
15. **Tacu L.,** Ivanov M., Cobet E., Rotaru A., Ciobanu L., Rotaru V., Lutan V., Feghiu IU., Cobet V., Popovici M. Vanhoutte and Bowditch phenomena in heart failure: their relation to ischemia-reperfusion impact. In: *European Journal of Heart failure. European Society of Cardiology* 20 (Suppl. S1). Viena, Austria, 26-29 mai 2018, P1281, p. 335-336. ISSN 1388-9842 (PRINT), ISSN 1879-0844 (ON-LINE).
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ejhf.1197>
16. **Tacu L.,** Lutan V. Efectul cardioprotector al antagonistului TNF- α în cardiomiopatia doxorubicinică. In: *Culegere de rezumate științifice ale studenților, rezidenților și tinerilor cercetători*. USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 15-19 octombrie 2018, p. 59. ISBN 978-9975-82-103-2.
<https://test.usmf.md/sites/default/files/inlinefiles/Culegere%20de%20rezumate%20%C8%99tiin%C8%9Bifice%202018.pdf>
17. **Tacu L.,** Ivanov M., Todiras M., Moraru I., Cobet V., Popovici M. Inflammation mitigation improves post-infarction functional recovery of the heart. In: *European Journal of Heart failure. European Society of Cardiology* 40 (Suppl. S1). Paris, Franța, 31 august-4 septembrie 2019, P6349, p. 3951. ISSN 0195-668x (PRINT) ISSN 1522-9645 (ON-LINE).
https://academic.oup.com/eurheartj/article/40/Supplement_1/ehz746.0945/5597783

18. **Tacu L.**, Ivanov M., Ivanov V., Popovici I., Ciobanu L., Todiraș M., Moraru I., Cobeț V., Popovici M. Inhibiția TNF-alfa ameliorează evoluția funcțională post-infarct a cordului. In: *Romanian Journal of Cardiology (Revista Română de Cardiologie)*, vol. 29 (Suppl.2019). *The 58th National Congress of Cardiology*. Sinaia, România, 18-21 septembrie 2019, p. 313-314. ISSN 2392-6910 ISSN-L 2392-6910.
<https://www.romanianjournalcardiology.ro/wp-content/uploads/2019/09/supliment-1.pdf>
19. **Tacu L.** Efectele endotelinei-1 în afecțiunea doxorubicinică a cordului. In: *Culegere de rezumate. Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 21-23 octombrie 2020, p. 33. ISBN 978-9975-82-198-8.
<https://stiinta.usmf.md/sites/default/files/inlinefiles/ABSTRACT%20BOOK%2C%20Culegere%20de%20rezumate%20.pdf>
20. **Tacu L.**, Cobet V., Hajawi O., Rotaru V., Frasineac V., Braniste A. Taurine blunts doxorubicin cardiotoxicity: chronic and acute effects. In: *Europace 2021 Vol. 23(Suppl. 3), European Heart Rhythm Association*. Paris, Franța, 21-23 aprilie 2021, p. 585 ISSN 1099-5129 EISSN 1532-2092
https://academic.oup.com/europace/article/23/Supplement_3/euab116.533/6283370
21. **Tacu L.**, Cobeț V. Afecțiunea diastolică iminentă cardiotoxicității doxorubicinice. In: *Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*, Conferința științifică anuală. Chișinău, 20-22 octombrie 2021, p. 46. ISBN 978-9975-82-223-7.
22. Popovici M., **Tacu L.**, Munteanu M., Popovici I., Ivanov V., Ciobanu L., Cobet V. Ang 1-7 ameliorează toleranța miocardului la ischemie și reperfuzie periclitată de Thapsigargin. *Romanian Journal of Cardiology (Revista Română de Cardiologie)*, vol. 32 (Suppl.2022). *The 61st National Congress of Cardiology*. Sinaia, România, 21-24 septembrie 2022, p. 208-209. ISSN 2734 – 6439 ISSN-L 2392 – 6910
23. Popovici M., **Tacu L.**, Munteanu M., Popovici I., Ivanov V., Ciobanu L., Cobet V. Beneficii cardiac ale IL-10 comune pentru diferite modele experimentale de insuficiență cardiacă. In: *Romanian Journal of Cardiology (Revista Română de Cardiologie)*, vol. 32 (Suppl.2022). *The 61st National Congress of Cardiology*. Sinaia, România, 21-24 septembrie 2022, p. 227-228. ISSN 2734 – 6439 ISSN-L 2392 – 6910

- **Participări cu comunicări la forumuri științifice:**
✓ **naționale**

24. **Tacu L.** Fenomenul coronarian Gregg în cardiomiopatia doxorubicinică. *Zilele Universității și Conferința științifică anuală consacrată aniversării a 90-a de la nașterea ilustrului medic și savant Nicolae Testemițanu*. USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 18-20 octombrie 2017.
25. **Tacu L.** Efectele endotelinei-1 în afecțiunea doxorubicinică a cordului. *Zilele Universității și Conferința științifică anuală consacrată aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 21-23 octombrie 2020.

- **Participări cu postere la forumuri științifice:**
✓ **internaționale**

26. **Tacu L.**, Popovici M., Cobeț V., Ciobanu L., Popovici I., Ciobanu N., Moraru I., Reactivitatea coronariană în afecțiunea doxorubicinică a miocardului. *Al 55-lea Congres Național de Cardiologie*. Sinaia, România, 21-24 septembrie 2016.
27. **Tacu L.**, Cobeț V., Lutan V., Rotaru V. Does TNF- α inhibition improve diabetes induced myocardial dysfunction? *World Heart Federation's World Congress of Cardiology and Cardiovascular Health*. Orașul Mexico, Mexica, 4-7 iunie 2016, Poster, Nr PT314.

28. **Tacu L.**, Cobeț V., Popovici M., Ciobanu N., Popovici I., Ciobanu L., Ivanov V., Moraru I., Panfile E. Vascular and coronary effects of Ang 1-7 in heart failure. *World Heart Federation's World Congress of Cardiology and Cardiovascular Health*. Orașul Mexico, Mexica, 4-7 iunie 2016, Poster, Nr PT107.
29. **Tacu L.**, Popovici M., Cobeț V., Ivanov M., Ciobanu L., Ivanov V., Popovici I., Moraru I. Effects of TNF- α antagonist in experimental doxorubicin induced cardiomyopathy. *Al 56-lea Congres Național de Cardiologie*. Sinaia, România 20-23 septembrie 2017, Poster, Nr P292.
30. **Tacu L.**, Cobeț V., Popovici M., Ciobanu L., Ivanov V., Popovici I., Moraru I., Cobeț E., Ivanov M., Panfile E., Rotaru V. Inflammation inhibition effects in diabetes induced heart failure. *Heart failure 2017 and 4th Word Congress on Acute Heart Failure*. Paris, Franța, 29 aprilie-2 mai 2017, Poster, Nr P622.
31. **Tacu L.**, Cobet V., Hajawi O.H., Cobet E., Rotaru V., Ivanov M., Rotaru A. Benefits of TNF- α and ET-1 inhibition in ischemia-reperfusion impact in experimental heart failure. *World Heart Federation's World Congress of Cardiology and Cardiovascular Health*. Dubai, Emiratele Arabe Unite, 5-8 decembrie 2018, Poster, Nr PO190.
32. **Tacu L.**, Cobet V., Hajawi O., Rotaru V., Frasinac V., Braniste A. Taurine blunts doxorubicin cardiotoxicity: chronic and acute effects. *Congress of European Heart Rhythm disorders*. Paris, Franța, 21-23 aprilie 2021.
33. **Tacu L.**, Braniste A, Cobeț V. Mecanisme de disfuncție cardiacă la acțiunea epirubicinei. *Al 60-lea Congres Național de Cardiologie*. Sinaia, România, 22-25 septembrie 2021.
34. **Tacu L.**, Cobeț V. A common cardiac benefit of IL-10 in diverse experimental models of heart failure. ESC Congress „Frontiers in cardiovascular biomedicine”, Budapesta, 29 April - 1 May, 2022.
35. Popovici M., **Tacu L.**, Munteanu M., Popovici I., Ivanov V., Ciobanu L., Cobet V. Ang 1-7 ameliorează toleranța miocardului la ischemie și reperfuzie periclitată de Thapsigargin. *Romanian Journal of Cardiology (Revista Română de Cardiologie)*, vol. 32 (Suppl.2022). *The 61st National Congress of Cardiology*. Sinaia, România, 21-24 septembrie 2022, p. 208-209. ISSN 2734 – 6439 ISSN-L 2392 – 6910

✓ **naționale**

36. **Tacu L.**, Lutan V. Efectul cardioprotector al antagonistului TNF- α în cardiomiopatia doxorubicinică. *Zilele Universității și Conferința științifică anuală*. USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 15-19 octombrie 2018.
37. **Tacu L.**, Cobeț V. Afecțiunea diastolică iminentă cardiotoxicității doxorubicinice. *Zilele Universității și Conferința științifică anuală. Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*”. USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 20-22 octombrie 2021.