

EPECTELE ENDOTELINEI 1 ÎN AFECȚIUNEA DOXORUBICINICĂ A CORDULUI

*Lilia TACU, asistent univer., Mihaela IVANOV, doctorand, Lucia CIOBANU, dr. hab. șt. med., conf. cercet., Ion POPOVICI, dr. hab. șt. med., prof. cercet., Victoria IVANOV, dr. hab. șt. med., prof. cercet., Ion MORARU, dr. șt. med., conf. cercet., *Rotaru Victoria, dr. șt. med., conf. univer., *Valeriu COBEȚ, dr. hab. șt. med., prof. univer., Mihail POPOVICI, academician AȘM, prof. univer., dr. hab. șt. med.

*IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, IMSP Institutul de Cardiologie, Republica Moldova, Chișinău

Rezumat

Introducere. Sinteza endotelinei 1 este crescută în cardiotoxicitate doxorubicinică (Dx) și poate fi un factor care influențează negativ funcționalitatea ventriculului stâng.

Scop. Estimarea *in vitro* a efectelor endotelinei 1 (ET-1) pe modelul cordului izolat în injurie cauzată de doxorubicină.

Materiale și metode. Injuria doxorubicinică a fost reprodusă la șobolani prin administrarea antraciclinei în doză cumulativă de 16 mg/kg. Inima izolată a fost expusă la acțiunea ET-1 (10⁻⁷ M), inclusiv și cu 30 sec înainte de testul de rezistență cu volum și efort.

Rezultate. ET-1 a indus efect inotrop negativ manifestat prin presiune sistolică a ventriculului stâng și debit cardiac scăzut. Când ET-1 acționa înainte fie de umplerea cu volum sau creșterii rezistenței periferice, raportul presiunii sistolice a ventriculului stâng a fost semnificativ scăzut comparativ cu controlul. La vârful reactivității cardiace, valoarea medie a debitului cardiac era sub limita valorii de control cu 44,5% la efort cu volum și mai puțin de 55,1% la efort cu rezistență.

Concluzii. ET-1 a avut efect trigger și reacție inotrop negativă pe miocardul afectat de doxorubicină, și a dereglat funcția heterometrică și homeometrică, aspecte care ar putea fi mecanismele insuficienței cardiace inerent cardiomiopatiei doxorubicinice.

Cuvinte-cheie: endotelina 1, cardiomiopatie doxorubicinică, studiu experimental

Резюме

Эффекты эндотелина 1 при доxorубициновом заболевании сердца

Введение. Синтез эндотелина 1 (ET-1) повышен при доxorубициновой (Dx)

кардиотоксичности и может быть фактором, отрицательно влияющим на функцию левого желудочка (ЛЖ).

Цель. Оценка влияния ET-1, *in vitro* на функцию сердца при повреждении вызванной доxorубицином.

Материал и методы. Dx-индуцированное повреждение было воспроизведено у крыс при администрации антрациклина, в накопленной дозе 16 мг/кг. Работающее изолированное сердце было подвергнуто воздействию ET-1 (10⁻⁷ M) включая и за 30 секунд до применения нагрузочных проб объемом и сопротивлением.

Результаты. ET-1 индуцировал отрицательный инотропный эффект, проявляющийся снижением систолического давления ЛЖ и сердечного выброса.

При воздействии ET-1 до применения нагрузочных тестов объемом и сопротивлением увеличению коэффициента систолического давления ЛЖ был значительно меньше контрольного уровня на 44,2% в пробе с объемом и на 55,1% при пробе с сопротивлением.

Заключение. ET-1 оказывал отрицательный триггерный эффект инотропного воздействия на поврежденный доxorубицином миокард, и влиял на гетерометрическую и гомеометрическую регуляцию сердца, которые могут быть механизмами сердечной недостаточности, присущей доxorубициновой cardiomiopatii.

Ключевые слова: эндотелин 1, доxorубицин cardiomiopatia, экспериментальное исследование.

Summary. Effects of endothelin 1 in the doxorubicin induced cardiac injury

Background. Endothelin 1 (ET-1) synthesis is increased in doxorubicin (Dx) cardiotoxicity and might be a factor negatively influencing left ventricle (LV) functional availability.

Aim. The *in vitro* estimation of ET-1 effects on heart in doxorubicin induced injury.

Material and methods. Dx induced injury was reproduced in rat by anthracycline administration in cumulative dose of 16 mg/kg. A working isolated heart was exposed to ET-1 action (10⁻⁷ M), inclusively 30 sec before volume and resistance effort.

Results. ET-1 has induced negative inotropic effect manifested by decrease of LV systolic pressure and cardiac output. When ET-1 was acting before either filling volume or peripheral resistance enhancement the ratio of LV systolic pressure elevation was significantly less than control. In the peak of heart reactivity, the mean value of cardiac output was under control level by 44,2% in effort with volume and less by 55,1% in a resistance endeavor.

Conclusion. ET-1 triggered a negative inotropic effect of myocardium in Dx induced injury and impaired the heterometric and homeometric cardiac regulation, that could be a mechanism of heart failure inherent to doxorubicin cardiomyopathy.

Key-word: endothelin 1, doxorubicin cardiomyopathy, experimental study

Introducere.

Cardiotoxicitatea doxorubicinei (Dx, remediu antineoplasic cu eficiență dovedită în leucemii, limfoame și sarcoame) excelează prin evoluția rapidă a insuficienței cardiace iminente cardiomiopatiei Dx, inclusiv la persoanele tinere, fapt ce se impune drept o cauză a decesului sau a sistării preparatului din schema terapeutică a pacienților oncologici [1, 2, 3]. Astfel, cercetarea mecanismelor patogenetice inerente afecțiunii cardiace doxorubicinice a consemnat pe parcursul a mai multor decenii o sarcină prioritară a cardiologiei și un punct de sudare a acesteia la obiectivele oncologiei. Deși la această noimă s-au realizat multe studii, în deosebi fundamentale, la ora actuală nu s-a evidențiat în plan conceptual un apanaj fiziopatologic bine consolidat, iar tentativele de elaborare a terapiei patogenetice au în fond valențe experimentale.

Merită de menționat unele succese mai importante în acest context.

1. Dezvoltarea carenței energetice a miocardului determinată de periclitarea respirației mitocondriale și a fosforilării oxidative [4]. Declinul rezervelor de ATP se corelează autentic cu severitatea disfuncției contractile a miocardului și incapacitatea acestuia de a realiza adaptarea codului la eforturi hemodinamice și neuroendocrine. A. Murabito et al (2020) consideră, că Dx se acumulează în cardiomiocit și se leagă cu unul din fosfolipidele principale ale membranei mitocondriale, cardiolipina, fapt ce rezultă în afectarea transportului de electroni și creșterea permeabilității membranare față de citocromul c propice activării caspazei 9 și declanșării procesului de apoptoză [5]. Mai mult decât atât, Dx reduce raportul Bcl2/Bax (factorii anti- și, respectiv, pro-apoptotici intracardiomiocitari).

2. Activarea stresului oxidativ datorită producției exagerate de radicali liberi de oxigen și deprecierea sistemului antioxidant. S-a constatat, că acumularea Dx în mitocondrii peste concentrația de 100 μ M reprezintă nivelul pragal de declanșare a proceselor de peroxidare a lipidelor și proteinelor în cardiomiocit. Administrarea antioxidantilor, cum ar fi vitamina C și coenzima Q10, s-a manifestat în modelul de cardiomiopatie Dx reprodus la șobolani prin ameliorarea funcției ventriculului stâng în efort cu rezistență [6, 7].

3. Afectarea raportului dintre colagenul de tip I și tip III în baza activării metaloproteinazelor matricei

extracelulare se anunță o cauză a remodelării patologice a miocardului cu paternul eccentric și dilatarea ventriculului stâng (VS), responsabilă de perturbarea funcției lusitrope a cordului [8]. Evaluarea nivelurilor circulante ale diferitor tipuri de metaloproteinaze (e.g. MMP2 și MMP9) are valoare predictivă asupra riscului remodelării matricei extracelulare a miocardului și exacerbării insuficienței cardiace.

4. Activarea răspunsului inflamator este, potrivit rezultatelor mai multor cercetări fundamentale, un mecanism important de promovare a disfuncției cardiace, inclusiv a cardiotoxicității doxorubicinei [9, 10, 11]. În acest context X.Xinyong et al (2020) au demonstrat rolul receptorilor transmembranari, Toll-like, în declanșarea răspunsului inflamator al cardiomiocitului și macrofagului interstițial la acțiunea moleculelor de semnalizare derivate de epavele structurale ale celulelor cardiace alterate de Dx, DAMP (Damage Associated Molecular Pattern), activarea cărora se soldează cu producția sporită de citokine [12]. Expresia TNF- α în miocardul murin supus acțiunii Dx crește în raport direct cu doza cumulativă a antraciclinei. Într-un studiu fundamental anterior, noi am demonstrat că administrarea anticorpului monoclonal al TNF- α a atenuat cardiotoxicitatea doxorubicinei, fapt ce s-a manifestat prin ameliorarea inotropismului miocardului [13].

5. Activarea sistemului neuroendocrin, care se caracterizează prin activarea inițială sistemului simpatico-adrenergic, urmată de sinteza excesivă de endotelina 1 (ET-1). Expresia ET-1 în miocardul expus acțiunii Dx se corelează direct cu severitatea afecțiunilor structurale, remodelării și gradul disfuncției cardiace, efectele oligopeptidului, fiind mediate de receptorul ETA [14, 15].

Nativitatea funcțională a acțiunii ET-1 asupra miocardului derivă din creșterea concentrației concentrației de calciu în cardiomiocit și miocitul neted vascular, fapt ce se traduce în creșterea contracției cardiace și constricției arterelor coronariene. Evident, că stimularea inotropică a miocardului solicită și cheltuieli suplimentare de energie, care pot compromite adaptarea cordului la acțiuni stresogene și de efort, mai ales, că spre deosebire de catacolamine și, chiar Ang II, timpul de metabolizare a ET-1 este mult mai mare. În plus, în interstițiul miocardic sunt cantonate granule ce stochează ET-1 formată de endotelocitele coronariene și cardiace și care este eliberată în cantități mari la acțiuni paracrine și endocrine

declanșate de hipoxie, ischemie, penurie energetică, stres oxidativ, etc.

Prin urmare, ET-1 impune un aport patogenetic notabil în declanșarea și exacerbară insuficienței cardiace, dar particularitățile acțiunii acestui factor asupra funcționalității cordului în afectarea doxorubicinică sunt precar elucidate,

Scopul studiului a constat în:

Evaluarea *in vitro* a efectelor ET-1 asupra reactivității funcționale de efort a cordului în afecțiunea doxorubicinică.

Material și metode.

Afecțiunea Dx a miocardului s-a reprodus la șobolanii albi prin administrarea i/p a Dx (doza cumulativă 16 mg/kg în 2 săptămâni, 2 injecții/per săptămână în doza de o priză 4,0 mg/kg). Animalele au fost sacrificate prin eutanazie (tiopental de sodiu, 0,4 mg/kg) după 10 zile de la ultima injecție a antraciclinei, întrucât doxorubicina este un remediu care în baza *clearance*-ului redus se cumulează efectiv în organism. Cordul izolat a fost perfuzat în regim de lucru după metoda Neely-Rovetto, indicii funcționali ai VS fiind estimați prin intermediul dispozitivului tehnic de înregistrare a parametrilor în timp real „Bio-Shel” (Australia) sau inscriptorului Linearorder MARK WR3101 (Germania) conectat la senzorul mecanic. Reactivitatea de efort a cordului s-a cercetat prin creșterea presiunii de umplere a atriului stâng până la valoarea de 25 cm col. H₂O (efort cu volum) sau a presiunii în estuarul aortei până la valoarea de 120 cm

col.H₂O (efort cu volum). Efectele ET-1 s-au estimat în vârful acțiunii oligopeptidului în concentrația de 10⁻⁷ M (mol) sau, când acțiunea ET-1 timp de 30 sec asupra cordului izolat a precedat cu 30 sec manevrele de efort cu volum sau rezistență.

Datele obținute expuse prin valoarea M±m (media și eroarea standard) au fost comparate și analizate statistic conform criteriului t-Student în raport cu evidențele din lotul martor (animalele intacte) sau cu indicii atestați înainte de proba de efort.

Rezultate.

Estimarea indicilor funcționali ai cordului izolat în condiții de efort fiziologic al perfuziei (presiunea în atriul stâng și estuarul aortic de 15 și, respectiv, 80 cm col.H₂O) a evidențiat deja un grad pronunțat al disfuncției VS în lotul cu Dx (*tab.1*).

Astfel, indicii principali ai funcției de pompă a VS (JA și DC) sunt cu până la 40,47% micșorați față de martor, iar presiunea sistolică dezvoltată de VS atinge cote medii de 75% din valoarea martor a indicelui. De asemenea se remarcă periclitarea concludentă a relaxării diastolice a VS, dată fiind majorarea PTDVS și a stiffness-ului diastolic cu 168% și, respectiv, 109,73%.

Se atestă perturbată contracția și relaxarea izovolumică a cordului, iar indicii principali ce caracterizează aceste faze importante ale ciclului cardiac (e.g. +dP/dT max și -dP/dT max) ating valori depreciate semnificativ cu 26,21% și, corespunzător, 24,81% față de martor.

Tabelul 1

Valoarea indicilor funcționali ai cordului izolat perfuzat în regim fiziologic

Indici funcționali	Loturi		
	Martor (n=9)	Dx (n=9)	P
Jetul aortic (JA), ml/min	21,5±1,4	12,8±0,8 -40,47%	<0,01
Debitul cardiac (DC), ml/min	37,4±1,9	23,6±1,3 -36,90%	<0,01
Presiunea sistolică în VS (PSVS), mm Hg	143,5±8,2	106,2±6,3 -25,99%	<0,05
Frecvența contracțiilor cardiace, 1/min	289±13	245±11 -15,22%	<0,05
Presiunea telediastolică a VS (PTDVS), mm Hg	4,7±0,26	12,6±0,78 +168%	<0,01
Stiffness-ul diastolic al VS, mm Hg/ml	29,8±1,7	62,5±4,4 +109,73%	<0,01
+dP/dT max, mm Hg/sec	8565±208	6320±165 -26,21%	<0,05
-dP/dT max, mm Hg/sec	6710±174	5045±120 -24,81%	<0,05

Legendă: p- valoarea semnificației vs martor; ± - devierile relative de la martor

Tabelul 2

Indice/lot	Acțiunea ET-1 (10^{-7} M)	
	Inițial	Stimulare
PSVS (mm Hg)		
Martor	141,7±8,2	177,3±8,6 +25,1% vs inițial
Dx	104,9±6,4*	95,4±6,6* -9,1% vs inițial
DC (ml/min)		
Martor	36,9±1,9	42,7±2,2 +15,7% vs inițial
Dx	23,6±1,3*	21,5±1,5* -9% vs inițial
FCC (1/min)		
Martor	284±11	297±15 +4,6% vs inițial
Dx	243±10*	250±16* +2,9% vs inițial
PTDVS (mm Hg)		
Martor	4,9±0,29	6,1±0,55 +24,5% vs inițial
Dx	12,5±0,87*	17,7±1,26* +41,6% vs inițial

Legendă: * - $p < 0,05$ vs martor

Sunt importante datele ce reflectă răspunsul inotrop al cordului izolat perfuzat în regim fiziologic la acțiunea ET-1 (tab.2).

Rezultatele obținute aduc la apel 3 particularități importante.

În primul rând, răspunsul inotrop al cordului în afecțiunea doxorubicinică este compromis. Spre deosebire de cordul martor, care s-a manifestat prin efect inotrop pozitiv, dată fiind creșterea valorii PSVS în vârful stimulării cu 25,1%, în lotul Dx PSVS s-a redus cu 9,1%, ceea ce consemnează efectul inotrop negativ. Drept urmare, debitul cardiac a crescut în cazul efectului inotrop pozitiv cu 15,7%, iar deprecierea DC față de valoarea inițială cu 9% este inerentă efectului inotrop negativ.

În al doilea rând, ET-1 a crescut rigiditatea diastolică în ambele loturi, fapt ce ar fi o repercusiune iminentă efectului oligopeptidului de a crește concentrația de calciu în cardiomiocit, dar spre deosebire de catecolamine nu stimulează analogic funcția lusitropă a miocardului. Totuși, în lotul cu Dx valoarea PTDVS a crescut mai considerabil în vârful stimulării, cu circa 70% mai mult comparativ cu incrementul martor: 41,6% vs 24,5%.

În al treilea rând, pentru acțiunea ET-1 nu este caracteristic un efect cronotrop notabil, iar FCC a crescut până la 4,6% față de nivelul inițial, atât în lotul martor, cât și în lotul cu Dx.

Efectele detrimentală ale ET-1 s-au manifestat în

mod deosebit în contextul adaptării cordului la efort cu volum și rezistență, precedată de acțiunea oligopeptidului, întrucât ambele probe solicită de la miocard angrenarea pârghiilor intrinseci ale capacității de contracție și relaxare.

Pretratarea cordului izolat cu ET-1 a redus rata de creștere a DC în condițiile creșterii presiunii atriului stâng până la 25 cm col.H₂O (tab.3).

În proba de efort cu creșterea volumului de umplere a VS debitul cardiac și PTDVS sunt indicii principali de estimare a fezabilității funcționale privind adaptarea cordului. Potrivit entității fiziologice a probei cu volum valoare acestor indici a crescut în ambele loturi. Astfel, DC a crescut în lotul martor cu 47,43%, iar în lotul cu Dx rata incrementului a fost mai mică, constituind 37,71%. Pe de altă parte, elevarea PTDVS martor a măsurat 38,78%, aceasta fiind considerabil mai mare în afectarea doxorubicinică – 54,4%, fapt ce indică asupra capacității relaxării diastolice depreciate. Pe fondul pretratării cu ET-1 răspunsul cordului a fost mai limitat, cu precădere în lotul cu Dx. Rata creșterii DC s-a redus cu 43,8% (de la 37,71 până la 21,19%), pe când în lotul martor ea a urmat un declin numai de 17,73% (de la 47,43% până la 39,02%). Acest fenomen este determinat de alterarea mai pronunțată a diastolei de către ET-1 în lotul cu DX, deoarece PTDVS a elevat cu 98,4%, pe când în lotul martor sporul indicelui a constituit 53,06%. Drept consecință valoarea absolută medie a PTDVS

Tabelul 3

Efectul ET-1 asupra adaptării cordului izolat la efort cu volum

Indice	Efort cu volum fără ET-1		Efort cu volum precedat de ET-1	
	Martor	Dx	Martor	Dx
DC, ml/min	54,4±3,6 +47,43%	32,5±2,9 +37,71% p<0,01	51,3±4,7 +39,02%	28,6±2,6 +21,19% p<0,001
PTDVS, mm Hg	6,8±0,52 +38,78%	19,3±1,83 +54,4% p<0,01	7,5±0,72 +53,06%	24,8±2,44 +98,4% p<0,001

Legendă: +% - incrementul relativ vs indicele inițial; p – semnificația vs martor

în afectarea doxorubicinică a devenit de circa 3,3 ori mai mare comparativ cu cea din lotul martor (24,8 vs 7,5 mm Hg).

Pretratarea cordului cu ET-1 a compromis esențial și capacitatea de adaptare la elevarea rezistenței periferice prin creșterea presiunii în estuarul aortei până la 120 mm Hg (tab.4).

Rata de creștere a PSVS în efortul cu rezistență fără pretratare cu ET-1 nu a diferit notabil între loturi (de la 20,4% în Dx până la 22,9% în lotul martor), deși reculul indicelui absolut față de martor a fost notabil, 28,4% (126,3±11,5 vs 176,4±11,3 mm Hg). Când proba de efort cu rezistență s-a reprodus pe fondalul acțiunii ET-1, capacitatea de contracție a miocardului în lotul cu Dx s-a redus mult mai considerabil. Astfel, rata incrementului PSVS în lotul martor s-a depreciat de la 22,9% până la 20,4%, iar în lotul cu Dx – de la 20,42% până la 6,29%. Sub acest aspect este de menționat, că decalajul valorii absolute a PSVS între loturi a crescut de la 28,4% până la 35,47%.

Periclitarea capacității de contracție sub acțiunea ET-1 în lotul cu Dx s-a manifestat prin diminuarea mult mai însemnată a DC la elevarea presiunii în aortă. Astfel, deprecierea DC în lotul martor a constituit 52,08%, iar în afecțiunea doxorubicinică – 51,7%. Drept urmare debitul cardiac în lotul cu Dx s-a estimat depreciat cu 55,12% în raport cu indicele martor.

Așadar, acțiunea ET-1 s-a manifestat prin efect inotrop negativ în afecțiunea doxorubicinică a cordu-

lui și s-a impus prin epuizarea capacității de adaptare a miocardului la efort cu volum și rezistență.

Discuție.

Acțiunea repetată a DX în doză cumulativă de 14 mg/kg timp de 14 zile a condus în studiul nostru la periclitarea capacității de contracție a miocardului, manifestată, în deosebi, în proba de efort cu rezistență, prin creșterea declinului față de martor a debitului cardiac și a valorii presiunii sistolice a VS. Deprecierea funcției de pompă a VS trădează fenomenul cardiotoxicității doxorubicinei.

Datele relatărilor recente aduce la apel capacitatea Dx de a induce sarcopenie grație afectării sintezei proteinelor contractile ale sarcomerului, evidentă, care în contiguitate cu efectele detrimentale ale Dx privind sinteza de ATP, poate fi o cauză importantă a incompetenței funcționale a cordului de adaptare la eforturi hemodinamice și neuroendocrine [16, 17]. Acțiunea ET-1 asupra cordului izolat perfuzat în regim fiziologic s-a manifestat în lotul cu Dx prin micșorarea în vârfurile stimulării a presiunii sistolice a VS asociată de reducerea debitului cardiac, fapt ce în plan fiziopatologic se tratează drept efect inotrop negativ.

Endotelina 1, ca și Ang II sau agoniștii adrenergici, este un stimulator natural important al inotropismului miocardic, fapt ce în lotul martor s-a impus inteligibil prin elevarea PSVS, urmată de creșterea jetului aortic și DC. Efectul inotrop negativ propriu

Tabelul 4

Efectul ET-1 asupra adaptării cordului izolat la efort cu rezistență

Indice	Efort cu rezistență fără ET-1		Efort cu rezistență precedat de ET-1	
	Martor	Dx	Martor	Dx
PSVS, mm Hg	176,4±11,3 +22,9%	126,3±11,5 +20,4% p<0,05	172,8±14,7 +20,42%	111,5±10,6 +6,29% p<0,001
DC, ml/min	29,2±2,4 -21,92%	16,3±1,2 -30,93% p<0,01	25,4±2,23 -32,08%	11,4±1,22 -51,7% p<0,001

Legendă: +% - incrementul relativ vs indicele inițial; p – semnificația vs martor

ET-1 poate fi consemnat drept un mecanism patogenic notabil de declanşare și exacerbare a insuficienței cardiace la pacienții cu cardiomiopatie doxorubicinică, întrucât efortul hemodinamic sau tulburările homeostaziei (e.g. hipoxia, ischemia, stresul oxidativ, augmentarea răspunsului imun-inflamator, hiperglicemia, acidoza, etc.) se impun prin eliberări excesive de ET-1.

A.Luu et al (2018) consideră, că limitarea disfuncției endotelului vascular este un beneficiu concludent în afecțiunea doxorubicinică a miocardului, datorită limitării factorilor ce stimulează eliberarea ET-1, iar pe de altă parte, datorită contracarării efectelor detrimentală ale ET-1, în primul rând, prin intermediul oxidului nitric, prostacilinei, enzimelor antioxidante, etc. [18]. La noima fiziopatologiei cardiomiopatiei DX endotelina 1 este coroborată drept un factor neuroendocrin cu proprietăți mitogene, de crește, prooxidante, proinflamatoare, etc.

Printre mecanismele efectului inotrop negativ al ET-1 în afecțiunea Dx putem evidenția acțiunea coronaroconstrictorie a oligopeptidului superioară reactivității cordului intact, demonstrată în cercetările noastre anterioare [19]. Micșorarea rezervei funcționale coronariene sporește deficitul energetic și majorează încărcătura cardiomiocitului cu calciu în detrimentul relaxării diastolice și realizării legii lui Starling. Efectul supraîncărcării cardiomiocitelor cu calciu inerent cardiotoxicității Dx a fost demonstrat de noi prin micșorarea toleranței miocardului la impactul ischemie-reperfuze indispensabilă de fezabilitatea sistemelor intrinseci de control al metabolismului energetic, oxidativ și calciu [13].

Remarcabil, că pretratarea codului izolat cu ET-1 chiar cu 30 sec înainte de efortul hemodinamic a limitat capacitatea adaptiv-compensatorie, evidențiind rolul afectării relaxării diastolice în reglarea heterometrică a cordului în efortul cu volum, precum și rolul inotropismului miocardic compromis în reglarea homeometrică la aplicarea efortului cu rezistență.

Datele obținute indică asupra mecanismelor cheie de perturbare a diastolei și sistolei în afecțiunea doxorubicinică, acestea fiind determinate de micșorarea semnificativă a vitezei relaxării ($-dP/dT_{max}$) și contracției izovolumice ($+dP/dT_{max}$) a cordului. Nativitatea funcțională a acestor faze cardiace este orchestrată concludent de potențialul energetic, necesar asigurării unui *turnover* adecvat al cationilor de calciu, și este dominantă în sistemul intrinsec al cordului privind: (1) creșterea debitului cardiac în efort cu volum prin formarea unui gradient de umplere propice amorsării și realizării legii lui Starling; (2) atingerea

unei „încordări mecanice” suficiente prin energia cinetică acumulată de a învinge rezistența periferică crescută în efortul cu rezistență.

În estimarea funcțională a severității și prognosticului insuficienței cardiace valorile timpului relaxării și contracției izovolumice a cordului sunt utilizate drept variabile de apreciere ecocardiografică a indicelui Tei, considerat drept un indice de evaluare precoce a disfuncției cardiace în baza reducerii timpului de ejeție a VS pe fondalul creșterii timpului relaxării și contracției izovolumice sau, altfel, spus micșorării valorii $+dP/dT_{max}$ și $-dP/dT_{max}$ [20].

W.Border et al (2020) consideră în acest context că indicii ecocardiografici ai relaxării și contracției izovolumice a cordului sunt niște predictorii funcționali importanți ai afectării precoce a cordului la copii oncologici care administrează antraciline [21]. Prin urmare, probele de efort care pot evidenția dereglările funcționale ale relaxării și contracției izovolumice, absente în condiții de repaos, sunt de valoare diagnostică certă a cardiotoxicității doxorubicinice.

Remediile ce modulează activitatea ET-1 (blocanțele nespecifice ale receptorilor ETA/ETB și inhibitorii enzimei de conversie a endotelinei 1) sunt aplicate în tratamentul insuficienței cardiace și, în special, al hipertensiunii arteriale pulmonare, în geneza căreia ET-1 are rol crucial în promovarea reflexului von Euler [22, 23]. Astfel, plauzibil este de admis beneficiul clinico-funcțional al modulării activității ET-1 la pacienții care administrează doxorubicină, mai ales că nivelul circulant al ET-1 elevează odată cu creșterea dozei cumulative de Dx și se corelează autentic cu severitatea leziunilor și disfuncției cardiace [24].

Concluzie:

Cardiotoxicitatea doxorubicinei excelează prin micșorarea semnificativă a vitezei relaxării și contracției izovolumice a ventriculului stâng, precum și prin efect inotrop negativ la acțiunea *in vitro* a ET-1, care periclitează reglarea cardiacă heterometrică și homeometrică la efort cu volum și, respectiv, cu rezistență.

Bibliografie

1. Mitry MA, Edwards JG. *Doxorubicin induced heart failure: phenotype and molecular mechanisms*. Int J Cardiol Heart Vasc, 2016; 10: 17-24.
2. Octavia Y, Tocchetti CG, Gabrielson KL et al. *Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from molecular mechanisms to therapeutic strategies*. J Mol Cell Cardiol, 2012; 52(6): 1213-1225.
3. Lemoniatis M. *Adriamycin-induced cardiomyopathy*. J Med Cases, 2015; 6(5): 226-228.

4. Abdullah CS, Alam S, Aishwarya R et al. *Doxorubicin-induced cardiomyopathy associated with inhibition of autophagic degradation process and defects in mitochondrial respiration*. Scientific Reports, 2019; 202: 191-199.
5. Murabito A, Hirsh E, Ghigo A. *Mechanisms of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Is Mitochondrial Dysfunction the Answer?* Front Cardiovasc Med, 2020; <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00035>.
6. Akolkar G, Bagchi AK, Ayyappan P, et al. *Doxorubicin-induced nitrosative stress is mitigated by vitamin C via the modulation of nitric oxide synthases*. American Journal Society Physiological Cell, 2017; 312: 418-427.
7. Botelho AF, Lempek MR, Branco SE et al. *Coenzyme Q10 Cardioprotective Effects Against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in Wistar Rat*. Cardiovascular Research, 2020, 20: 222-234.
8. Goetzenich A, Hatam N, Zerneck A et al. *Alteration of matrix metalloproteinases in selective left ventricular adriamycin-induced cardiomyopathy in the pig*. J Heart Lung Transplant, 2009; 28: 1087-1093.
9. Van-Linthout S, Tschöpe C. *Inflammation – cause or consequence of heart failure or both?* Curr Heart Fail Rep, 2017; 14(4): 251-265.
10. Shirazi LF, Bissett J, Romeo F, Mehta JL. *Role of inflammation in heart failure*. Curr Atheroscler Rep, 2017; 19(6): 27. doi: 10.1007/s11883-017-0660-3.
11. Cocco G, Jerie P, Amiet P, Pandolfi S. *Inflammation in heart failure: known knowns and unknown unknowns*. Expert Opin Pharmacother, 2017; 18(12): 1225-1233.
12. Xinyong X, Zhiyi Z, Lang H et al. *The role of toll-like receptors in myocardial toxicity induced by doxorubicin*. Immunology Letters, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2019.11.001>.
13. Попович М.И., Чебан Л.М., Тару Л.А. et al. Кардиопротективный эффект антагониста фактора некроза опухоли альфа при доксорубициновом поражении миокарда. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2019; 1: 52-62.
14. El-Boghdady NA. *Increased cardiac endothelin-1 in adriamycin-induced acute cardiotoxicity*. Ind J Biochem Biophys, 2013; 50: 202-209.
15. Bein S, Riad A, Ritter CA et al. *The endothelin receptor blocker bosentan inhibits doxorubicin-induced cardiomyopathy*. Cancer Res, 2007; 67: 10428-10435.
16. Nebigil CG, Desaubry L. *Updates in anthracycline-mediated cardiotoxicity*. Front Pharmacol, 2018, <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01262>.
17. Renu K, Abilash VG, Tirupathi-Pichiah PV et al. *Molecular mechanism of doxorubicin-induced cardiomyopathy — an update*. Eur J Pharmacol, 2017; 818(6): 241-253.
18. Luu AZ, Chowdhury B, Hess DA et al. *Role of endothelium in doxorubicin-induced cardiomyopathy*. JACC Basic Transl Sci, 2018; 3(6): 861-870.
19. Popovici M, Cobet V, Ciobanu L, Ivanov V, Ciobanu N, Moraru I, Panfile E, Todiraș M, Tacu L. *Rezerva coronariană în afecțiunea doxorubicinică a miocardului*. Buletinul AȘM. Științe medicale, 2016; 2(51): 22-27. ISSN 1857-0011.
20. Tei C. *New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function*. J Cardiol, 1995; 26(2): 135-136.
21. Border W, Sachdeva R, Stratton KL et al. *Longitudinal changes in echocardiographic parameters of cardiac function in pediatric cancer survivors*. JACC: CardioOncology, 2020; doi: 10.1016/j.jacc.2020.02.016.
22. Packer M, McMurray JJ, Krum H, et al. *Long-Term effect of endothelin receptor antagonism with Bosentan on the morbidity and mortality of patients with severe chronic heart failure: primary results of the ENABLE Trials*. JACC Heart Fail, 2017; 5: 317-326.
23. Hussain N, FaiyazZuberi F, Rehana K, et al. *Efficacy of bosentan in the treatment of pulmonary hypertension; a prospective study focusing on safety and efficacy in patients with COPD*. J Lung Pulm Respir Res, 2018; 5(2): 67-72. DOI: 10.15406/jlpr.2018.05.00164.
24. Miyagawa K, Noriaki E, Hirata K. *Attenuation of doxorubicin-induced cardiomyopathy by endothelin-converting enzyme-1 ablation through prevention of mitochondrial biogenesis impairment*. Hypertension, 2017; DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.141903.