

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 și fiziopatologie

Teză 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

LISTA ABREVIERILOR.....	8
LISTA FIGURELOR	2
LISTA TABELELOR.....	3
INTRODUCERE	5
Actualitatea și importanța problemei abordate	5
1. FIZIOPATOLOGIA AFECȚIUNEI DOXORUBICINICE A CORDULUI	12
1.1. Moartea celulară – un mecanism incipient și important al cardiotoxicității doxorubicinii.....	13
1.2. Stresul oxidativ și excesul de calciu în patogenia cardiotoxicității doxorubicinei	20
1.3. Evidențe privind asocierea manifestărilor morfofuncționale și biochimice inerente cardiotoxicității doxorubicinei cu inflamația	24
2. MATERIAL ȘI METODE	38
2.1. Modelarea experimentală	38
2.2. Metodele de cercetare	40
2.3. Prelucrarea statistică a materialului cifric	46
3. PARTICULARITĂȚILE FUNCȚIONALE ALE CORDULUI INERENTE CARDIOTOXICITĂȚII DOXORUBICINEI ȘI EFECTELE ANTAGONISTULUI TNF- α	47
3.1. Reactivitatea cordului la efort cu volum și rezistență în afectarea doxorubicinică....	47
3.2. Răspunsul inotrop al cordului izolat la acțiunea stimulilor naturali	68
3.3. Reactivitatea coronariană în afectarea doxorubicinică a cordului: fenomenul coronarian Gregg și fenomenul Vanhoutte	80
3.4. Evaluarea in vitro a efectelor antagonistului TNF- α asupra cardiotoxicității doxorubicinei	90
SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE	112
CONCLUZII GENERALE.....	124
RECOMANDĂRI PRACTICE	126
BIBLIOGRAFIE.....	127
INFORMAȚII PRIVIND VALORIFICAREA REZULTATELOR CERCETĂRII.....	141

LISTA PUBLICAȚILOR ȘI MANIFESTĂRILOR ȘTIINȚIFICE	141
ANEXE.....	146
<i>Anexa 1. Certificat de inovator „ Metodă de atenuare a cardiotoxicității Doxorubicinei ..</i>	146
<i>Anexa 2. Certificat de inovator „Metodă de predicție a dereglărilor funcționale incipiente ale cordului induse de acțiunea cardiotoxică a Doxorubicinei”.....</i>	147
<i>Anexa 3. Certificat de membru al European Heart Rhythm Association (EHRA)</i>	148
<i>Anexa 4. Certificat de participare la Conferința internațională.....</i>	149
CV-ul AUTORULUI.....	152

ADNOTARE

**Tacu Lilia: „Rolul TNF- α în patogenia cardiomiopatiei doxorubicinice”,
teză de doctor în științe medicale, fiziologie și fiziopatologie – 312.01**

Chișinău, 2023.

Structura tezei: manuscrisul este expus pe 127 pagini și constă din introducere, 3 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii generale, recomandări practice, bibliografie din 174 de surse, 36 tabele, 22 figuri. Rezultatele obținute sunt publicate în 33 de lucrări științifice.

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

Scopul studiului: Evaluarea in vitro a mecanismelor disfuncției cardiace la acțiunea repetată a doxorubicinii, precum și a efectului inhibiției TNF- α prin administrarea (Am-TNF- α).

Obiectivele cercetării: Evaluarea particularităților reglării homeometrice și heterometrice a cordului în efort hemodinamic, inotropismului miocardului la acțiunea factorilor neuroendocrini naturali, rezistenței cordului la impactul ischemie-reperfuție, fenomenului coronarian Gregg în modelul de afectare doxorubicinică a cordului, precum și a efectului de modulare a inerențelor funcționale sub acțiunea antagonistului TNF- α .

Noutatea și originalitatea științifică a 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.

Problema științifică importantă soluționată în teză: fundamentarea în baza de dovezi experimentale a rolului TNF- α în evoluția disfuncției cardiace sub acțiunea doxorubicinii ce rezultă din efectul benefic al administrării Am-TNF- α , fapt ce justifică plauzibilitatea aplicării antagonistului TNF- α în reducerea cardiotoxicității Dx la pacienții oncologici.

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.

Valoarea aplicativă a cercetării: Rezultatele obținute demarcă mecanisme patogenetice ale insuficienței cardiace cardiomiopatică cu conotație de predictor ai prognozei, precum și a efectului antagonistului TNF- α de a ameliora capacitatea funcțională a cordului de adaptare la efort.

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

АННОТАЦИЯ

Таку Лилия, «Роль TNF- α в патогенезе доксорубициновой кардиомиопатии»,

кандидатская диссертация в области медицинских наук, 312-01

Кишинев, 2023

Структура диссертации: Введение, 3 главы, общие выводы, библиография из 174 наименований, 3 приложения, иллюстрирована 36 таблицами, 22 рисунками и состоит из 127 страниц основного текста. Результаты опубликованы в 33 научные работы.

Ключевые слова: кардиотоксичность доксорубицина, TNF- α , изолированное сердце, гемодинамическая нагрузка, инотропизм миокарда, коронарный феномен Vanhoutte.

Цель исследования: Изучение *invitro* механизмов нарушения функции сердца при действии доксорубицина (Докс), а также эффектов антагониста TNF- α (Am-TNF- α).

Задачи исследования: Изучение особенностей гомо- и гетерометрической регуляции изолированного сердца при гемодинамической и нейроэндокринной нагрузках, инотропизма миокарда, толерантности сердца при ишемии и реперфузии, коронарного феномена Gregg, а также характера функциональных изменений при действии Am-TNF- α .

Новизна и оригинальность исследования: Изучены механизмы недостаточности сердца и коронарной перфузии при действии Докс условиях различных нагрузках, а также роль TNF- α в патогенезе кардиотоксичности доксорубицина с использованием Am-TNF- α .

Решенная научная задача: Обоснование в экспериментальных условиях роли TNF- α в развитии дисфункции сердца при кардиотоксичности доксорубицина в результате использования антагониста TNF- α , что определяют возможность его включения в фармакологических мерах снижения кардиотоксичности Докс у онкологических больных.

Теоретическая значимость: Полученные результаты дополняют патофизиологическую концепцию развития и ухудшения в гемодинамических и нейроэндокринных нагрузках сердечной недостаточности при кардиотоксичности Докс, а также выделяют патогенетическую роль TNF- α .

Прикладная ценность: Выявлены функциональные особенности кардиотоксичности Докс, которые могут быть использованы как эхо-кардиографические предикторы ранней дисфункции сердца, а также обоснован терапевтический эффект подавления воспаления с помощью использования антагониста TNF- α (eg, Инфликсимаб).

Внедрение научных результатов: Результаты внедрены как концептуальный постулат кардиотоксичности доксорубицина в клинике Института кардиологии, а также в учебной программе патофизиологии для студентов Государственного Университета Медицины и Фармации „Nicolae Testemițanu”.

ANNOTATION

**Tacu Lilia: „The role of TNF- α in the pathogenesis of doxorubicin cardiomyopathy”,
PhD thesis in medical science 312-01,
Chişinau, 2023.**

Structure of thesis: the manuscript is presented on 127 pages and consists of Introduction, 3 chapters, General conclusions, Practical recommendations, Bibliography from 174 sources, 36 tables, 22 figures. The results are published in 33 scientific works.

Key words: doxorubicin cardiotoxicity, TNF- α , isolated heart, hemodynamic effort, myocardial inotropism, coronary reactivity, Vanhoutte phenomenon.

Aim of the study: Evaluation in vitro of cardiac dysfunction mechanisms to repeated action of doxorubicin, as well as the effect of TNF- α inhibition by administration (Am-TNF- α).

Research objectives: Evaluation of the peculiarities of homeometric and heterometric regulation of the heart in hemodynamic effort, myocardial inotropism to the action of natural neuroendocrine factors, resistance of the heart to the impact of ischemia-reperfusion, coronary Gregg phenomenon in the model of doxorubicin damage of the heart, as well as functional interferences under the action of TNF- α antagonist.

The novelty and the scientific originality: have been evaluated the pathogenetic mechanisms of worsening of heart failure induced by doxorubicin in various categories of overload, as well as the role of TNF- α in decreasing myocardial functional reserves and compromising the reactivity performance of the heart and of the coronary system.

The scientific problem solved in the thesis: the experimental evidence-based substantiation of TNF- α role in the evolution of cardiac dysfunction under the action of doxorubicin which lies in the beneficial effect of Am-TNF- α administration, which justifies the plausibility of TNF- α antagonist in reducing Dx cardiotoxicity in oncologic patients.

Theoretical significance: The obtained results complete the pathophysiological prerogative of doxorubicin-induced cardiac dysfunction in the sense of the pathogenetic involvement of the proinflammatory cytokine, TNF- α , as well as the mechanisms of exacerbation of heart failure in effort.

The applicative value of the research: The obtained results marked off the pathogenetic mechanisms of cardiomyopathic heart failure with connotation of prognostic predictors, as well as the effect of TNF- α antagonist to improve the functional capacity of the heart to adapt to the effort.

Implementation of the scientific results: The results of the study are implemented as conceptual support in the cardiology clinic of the Institute of Cardiology, as well as in the academic syllabus regarding pathophysiology of the cardiovascular system in the department of Pathophysiology and clinical pathophysiology of State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemiţanu”.

LISTA ABREVIERILOR

Adn – adenzina	NADPH – nicotin amid dinucleotid
ADC – afectarea doxorubicinică a cordului	NE – norepinefrina
Am-TNF- α – anticorpul monoclonal către TNF- α	NO – oxidul nitric
Ang II – angiotensina II	p25 – percentila 25
AT ₁ - receptorul către angiotensina II de tip 1	p75 – percentila 75
ATP –adenozin trifosfat	PDE5 – fosfodiesteraza 5
Bk - bradikinina	PDMVS – presiunea diastolică minimă a ventriculului stâng
CMPD _x – cardiomiopatie doxorubicinică	PGI ₂ – prostaciclina
DC – debitul cardiac	PSVS – presiunea sistolică a ventriculului stâng
Dx – doxorubicina	PTDVS – presiunea telediastolciă a ventriculului stâng
eg – de exemplu (<i>exemplu gratia</i>)	PUAS – presiunea de umplere a atriului stâng
ET-1 – endotelina 1	PSVS – presiunea sistolică a ventriculului stâng
FC – fluxul coronarian	SOD – superoxid dismutaza
FCC – frecvența contracțiilor cardiace	TC – travaliul cardiac
JA – jetul aortic	TNF- α – factorul de necroză a tumorii
IC–insuficiența cardiacă	TGF-1 – factorul de transformare a creșterii
ICC – insuficiența cardiacă cronică	VS – ventriculul stâng
ie – deci, prin urmare (<i>id est</i>)	
IRD – indicele rigidității diastolice a miocardului	
Me - mediana	
MEC – matricea extracelulară	

LISTA FIGURELOR

Figura 1. Țintele de acțiune cardiacă și extracardiacă a doxorubicinei.....	12
Figura 2. Inhibiția sirtuinei 1 (SIRT1) este un mecanism al apoptozei induse de Dx.....	15
Figura 3. Căile ferroptozei induse de doxorubicină.....	18
Figura 4. Prezentare generală a implicării inflamației în interfața patogenetică a ADC.....	27
Figura 5. Proteoliza colagenului și a sarcomerului de MMP-2 – un mecanism al ADC.....	30
Figura 6. Schema leziunii celulelor endoteliale sub acțiunea doxorubicinei.....	34
Figura 7. Interconexiunea dintre stresul oxidativ și inflamație în leziunea celulară.....	35
Figura 8. Mecanismul fiziopatologic al fibrogenezei miocardului induse de ET-1.....	36
Figura 9. Dinamica PTDVS (mm Hg) în ischemie și reperfuzie în ambele loturi.....	67
Figura 10. Dinamica PSVS (mm Hg) a cordului izovolumic în reperfuzie.....	68
Figura 11. Valoarea PTDVS a cordului izovolumic în ischemie și reperfuzie la pretratarea cu ET-1.....	79
Figura 12. Efectul pretratării ischemice a cordului izolat izovolumic cu ET-1 (+ET-1) asupra restabilirii presiunii sistolice a VS în lotul cu Dx în perioada de reperfuzie.....	80
Figura 13. Modificarea RFC (%) la acțiunea bradikininei pe fondalul blocării receptorilor B2 prin HOE-140.....	85
Figura 14. Dinamica PTDVS în perioada de ischemie pe fondalul pretratării cordului cu EET-11,12 în lotul cu Dx.....	88
Figura 15. Efectul postcon condiționării cordului izolat cu EET-11,12 asupra restabilirii PTDVS în perioada de reperfuzie.....	88
Figura 16. Relația presiune coronariană-presiune telediastolică a cordului izolat izovolumic.....	96
Figura 17. Dinamica PTDVS la creșterea graduală a volumului de umplere a ventriculului stâng.....	97
Figura 18. Dinamica fluxului coronarian la creșterea graduală a volumului de umplere a ventriculului stâng.....	98
Figura 19. Efectul Am-TNF- α asupra toleranței ischemice a miocardului estimată prin dinamica PTDVS în ischemie.....	100
Figura 20. Efectul Am-TNF- α asupra toleranței ischemice a miocardului estimată prin dinamica PTDVS în reperfuzie.....	101
Figura 21. Valoarea PTDVS la stimularea cordului izolat cu calciu (3,0 mM).....	102
Figura 22. Modificarea PSVS și DC în stimularea cordului cu ET-1 pe fundalul acțiunii EET-11,12.....	106

LISTA TABELELOR

Tabelul 1. Valoarea indicilor funcției de pompă a cordului (M±DS).....	48
Tabelul 2. Valoarea indicilor contractilității a cordului (M±DS).....	49
Tabelul 3. Valoarea indicilor relaxării diastolice a cordului (M±DS).....	51
Tabelul 4. Dinamica presiunii telediastolice și a fluxului coronarian la creșterea graduală a volumului de umplere a ventriculului stâng (M±DS).....	53
Tabelul 5. Indicii funcționali ai cordului izolat la nivelul minimal al PUAS (M±DS).....	54
Tabelul 6. Indicii funcționali ai cordului izolat la nivelul maximal al PUAS (M±DS).....	56
Tabelul 7. Dinamica jetului aortic și a indicelui -dP/dTmax în perfuzia fără glucoză (M±DS).....	57
Tabelul 8. Valoarea indicilor funcționali ai cordului izolat în post-sarcină crescută (M±DS).....	60
Tabelul 9. Valoarea indicilor funcționali ai cordului în clamparea aortei (M±DS).....	62
Tabelul 10. PTDVS în creșterea presiunii coronariene a cordului izolat izovolumic (M±DS).....	64
Tabelul 11. Valoarea PTDVS (mm Hg) a cordului izovolumic în ischemie-reperfuzie.....	66
Tabelul 12. Dinamica PSVS (mm Hg) a cordului izovolumic în perfuzie (M±DS).....	68
Tabelul 13. Efectele norepifrinei asupra indicilor funcționali ai cordului izolat (M±DS).....	70
Tabelul 14. Efectele Ang II asupra indicilor funcționali ai cordului izolat (M±DS).....	72
Tabelul 15. Efectele ET-1 asupra indicilor funcționali ai cordului izolat (M±DS).....	73
Tabelul 16. Efectul ET-1 asupra adaptării cordului izolat la efort cu volum minimal.....	74
Tabelul 17. Efectul ET-1 asupra adaptării cordului izolat la efort cu volum maximal.....	75
Tabelul 18. Modificarea PTDVS la acțiunea ET-1 și a surplusului de calciu (M±DS).....	76
Tabelul 19. Efectul ET-1 asupra adaptării cordului izolat la efort cu rezistență (M±DS).....	77
Tabelul 20. Valoarea PTDVS a cordului izovolumic în ischemie și perfuzie (M±DS).....	78
Tabelul 21. Fluxul coronarian (ml/min) și RFC (%) la acțiunea acetilcolinei.....	83
Tabelul 22. Fluxul coronarian (ml/min) și RFC (%) la acțiunea adenozei și bradikininei.....	84
Tabelul 23. Rezerva funcțională coronariană la acțiunea H ₂ O ₂ și EET-11,12 (M±DS).....	87
Tabelul 24. Modificarea fluxului coronarian la acțiunea ET-1 pe fondalul apaminei (M±DS).....	90
Tabelul 25. Indicii funcționali ai cordului izolat în regim fiziologic de lucru(M±DS).....	92

Tabelul 26. Indicii funcționali ai cordului izolat la umplerea minimă a VS (M±DS).....	93
Tabelul 27. Indicii funcționali ai cordului izolat în efort cu rezistență (M±DS).....	95
Tabelul 28. Dinamica PTDVS a cordului izolat izovolumic pe perioada ischemiei (M±DS).....	99
Tabelul 29. Dinamica PTDVS a cordului izolat izovolumic pe perioada reperfuziei (M±DS).....	100
Tabelul 30. Dinamica PSVS a cordului izolat izovolumic pe perioada reperfuziei (M±DS).....	101
Tabelul 31. Răspunsul inotrop al cordului izolat la acțiunea ET-1(M±DS).....	103
Tabelul 32. Răspunsul inotrop al cordului izolat la acțiunea ET-1 pe fondalul pretratării cu EET-11,12 (MS±DS).....	105
Tabelul 33. Rezerva funcțională coronariană la acțiunea EET-11,12 și H ₂ O ₂	107
Tabelul 34. Fluxul coronarian al cordului izolat izovolumic la acțiunea acetilcolinei (M±DS).....	108
Tabelul 35. Rezerva funcțională coronariană (%) la acțiunea adenzinei și bradikininei.....	109
Tabelul 36. Rezerva funcțională coronariană la inhibiția receptorilor B ₂	110

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate

Doxorubicina (Dx), ca remediu anti-neoplasic, 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 antraciclinaică [1, 2, 3]. 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 antraciclinei, 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 [4, 5]. Mai mult, evoluția ICC poate avea loc destul de repede, termenele minimale anunțate, fiind 1-2 luni. 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 neoplasic 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 oportuna 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 antraciclinei fără riscul eminent de dezvoltare a CMPDx.

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 țință 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 antraciclinei 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 [6-15]:

- 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 Ca^{2+} 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 eccentrică 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 [16]. Celulele miocardul intact al șoricilor și șobolanilor, inclusiv cardiomiocitele, nu expresează TNF- α .

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 [17].

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 [18]. 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 [19, 20, 21]. Antagonistul TNF- α s-a remarcat de asemenea, potrivit dinamicii presiunii telediastolice a VS, prin acțiune reconfortantă asupra toleranței miocardului în impactul ischemie-reperfuzie [22].

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. [23]. În plus, TNF- α posedă *per se* efect depresiv asupra contracției miocardului și de declanșare a apoptozei celulare pe cale extrinsecă.

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 anticorpul monoclonal (Am-TNF- α).

Exegeza acestor afirmații a consolidat **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 tipuri 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 endotelium 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 eozinofosfolipidelor 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 $+dP/dT_{max}$ și a $-dP/dT_{max}$ 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 endotelinei 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 studiului au fost prezentate la:

- 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.

Sumarul compartimentelor tezei.

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

În **Introducere** este expusă actualitatea și argumenta ea abordării acestei probleme multidisciplinare din domeniul Cardiologie-Oncologie, sunt formulate scopul și obiectivele studiului, noutatea științifică și originalitatea studiului, importanța teoretică și valoarea aplicativă a rezultatelor obținute, precum și catalogul prezentării rezultatelor științifice.

Capitolul 1. Afecțiunea doxorubicinică a cordului: mecanisme și abordări de corectare cuprinde o analiză fiziopatologică a afectării cordului prin doxorubicină precum și a evoluției insuficienței cardiace iminente CMPDx. Sunt aduse la apel mecanismele ostiale ale cardiotoxicității doxorubicinii, care au drept suport inhibiția topoizomerazei, activarea stresului oxidativ, expresia citokinelor pro-inflamatoare, dereglarea metabolismului energetic și al calciului în miocard, dezechilibrul neuroendocrin, periclitarea matricei extracelulare etc. Sunt relatate posibilitățile de atenuare a cardiotoxicității Dx explorate în diferite studii experimentale și clinice.

Capitolul 2. Material și metode de studiu include trecerea în revistă a modelului de afectare a cordului prin doxorubicină și de cardioprotecție prin administrarea Am-TNF- α . Sunt expuse metodele de cercetare in vitro a funcției cardiace, prin utilizarea modelului de perfuzie a cordului izolat izovolumic după Langendorff și a cordului izolat în regim de lucru exterior după Neely-Rovetto. Sunt relatate probele de fort (hemodinamice, neuroendocrine, ischemie-reperfuzie) aplicate în vederea aprecierii mecanismelor de agravare a disfuncției pompă a VS și a controlului perfuziei coronariene. Este adusă semnificația estimativă a diferitor indici funcționali ai cordului izolat angrenați în aprecierea complexă a statusului funcțional cardiac, inclusiv pe fondalul declanșării reacției de răspuns la acțiunea suprasolicităților. Sunt indicate manevrele de procesare statistică a materialului cifric în vederea aprecierii semnificației discrepanței între valorile medii ale indicilor funcționali din lotul martor și din lotul de studiu.

A fost obținut **avizul pozitiv al Comitetului de Etică a Cercetării** pentru realizarea studiului: proces verbal nr. 40, la nr. 37, din data de 27.12.2016.

Locația desfășurării cercetării: Laboratorul științific de cardiologie fundamentală din componența laboratorului de cardiologie intervențională.

Capitolul 3. Este destinat relatării rezultatelor obținute în cadrul evaluării modificărilor funcționale ale ventriculului stâng iminente cardiotoxicității doxorubicinice, inclusiv pe fundalul aplicării diferitor probe de efort hemodinamic (suprasolicitarea cu volum și rezistență) și neuroendocrin (stimularea cordului cu norepinefrină, angiotensină II și endotelină 1). Datele obținute în modelul perfuziei cordului izovolumic aduc la apel particularitățile reactivității sistemului coronarian la acțiunea factorilor naturali vasodilatatori (cu mecanismul dependent de endotelium și NO, cât și de hiperpolarizarea mediei musculare) și vasoconstrictori. Un subcapitol important include expunerea rezultatelor funcționale ale cordului izolat izovolumic și perfuzat în regim de lucru, care argumentează eficiența atenuării inflamației prin administrarea antagonistului TNF- α vizavi de afecțiunea doxorubicinică a cordului.

Sinteza rezultatelor obținute cuprinde o exegeză concludentă a datelor obținute în contiguitate cu conceptele fiziopatologiei insuficienței cardiace și opțiunilor compensator-adaptive ale cordului afectat prin administrarea repetată a doxorubicinii în diferite suprasolicitări hemodinamice și neuroendocrine. De asemenea este analizat efectul benefic al antagonistului TNF- α (Am-TNF- α) privind ameliorarea reglării homo- și heterometrice a cordului, inotropismului miocardului, în special, la acțiunea ET-1 și creșterea rezervei funcționale coronariene endotelium dependente la acțiunea acetilcolinei și bradikininei.

În **Concluzii și recomandări** sunt prezentate concluziile finale bazate pe rezultatele obținute, precum și formulate recomandările practice.

Teza a fost discutată, aprobată și recomandată pentru susținere la ședința Catedrei de Fiziopatologie și fiziopatologie clinică din 17.10.2022 (proces verbal nr. 04); ședința Seminarului Științific de Profil al USMF "Nicolae Testemițanu" din 20.12.2022, proces verbal din 20.12.2022 (proces verbal nr. 04).

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

1. FIZIOPATOLOGIA AFEȚIUNII DOXORUBICINICE A CORDULUI

Cercetările clinice și fundamentale în vederea elucidării fiziopatologiei afecțiunii doxorubicinice a cordului (ADC) au început, conform analizei literaturii de specialitate, la mijlocul secolului XX și păstrează valența actualității până în prezent, dat fiind obscur apanajul predictorilor și mecanismelor incipiente ale insuficienței cardiace, precum și precar tratamentul patogenetic. Pe de altă parte Dx rămâne și la ora actuală preparatul de bază din strategia terapeutică a neoplasmelor severe (eg, leucemiile, limfoamele, cancerul de sân), fiind administrată în pofida riscului iminent de a declanșa ADC fatală.

Prin entitatea sa fiziopatologică Dx excelează, potrivit relatării lui D. Cardinale et al (2020) ca un factor capabil să afecteze practic toate structurile cardiace (eg, cardiomiocitele, miocitele netede coronariene, fibroblastele matricei extracelulare (MEC), endoteliocitele și celulele progenitoare rezidente ale cordului, prin ce se periclitează capacitatea de regenerare a miocardului alterat [24]. Mai mult decât atât, Dx afectează și sistemul celulelor progenitoare derivate de măduva oaselor, fapt ce accentuează și mai mult dishomeostazia circulatorie (figura 1).

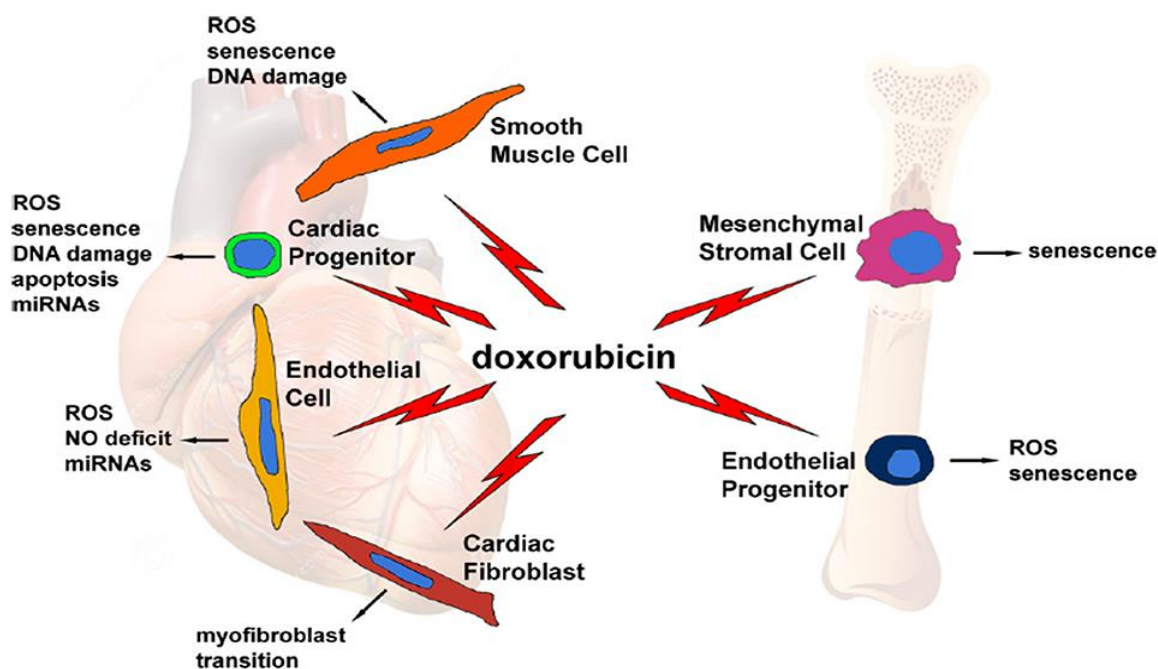


Figura 1. Țintele de acțiune cardiacă și extracardiacă a doxorubicinei [24]

Analiza de sinteză a datelor clinice și fundamentale acumulate până în prezent în diferite cercetări științifice aduce la apel mai multe repere patogenetice ale ADC [25-30]. Cele mai multe și concludente dovezi au fost obținute vizavi de următoarele aranjamente fiziopatologice inerente

ADC: moartea celulară, stresul oxidativ, periclitarea metabolismului energetic, leziunile ADN, leziunile celulelor endoteliale, ineficiența sistemelor naturale de regenerare, afectarea sistemului de control al proliferării celulare, afectarea sistemului intrinsec de reglare a echilibrului calciului în cardiomiocite, remodelarea patologică a miocardului și MEC, etc.

1.1. Moartea celulară – un mecanism incipient și important al cardiotoxicității doxorubicinii

Evidențe notabile privind relevanța patogenetică a acestui mecanism al ADC încep exponențial să se acumuleze la începutul secolului XXI, atunci când devin numeroase relatările fiziopatologice și morfopatologice ale diferitor tipuri de moarte celulară distinctă de necroză, cum ar fi apoptoza, oncoza, autofagia, piroptoza, ferroptoza. Cercetările proiectate pe efectul Dx de a induce leziuni celulare ireversibile s-au soldat cu date ce certifică capacitatea acestei antracicline de a declanșa aceste tipuri de moarte celulară.

M. Nicol et al (2019) consideră că gradul de reducere a valorii fracției de ejeție (FE) a ventriculului stâng în ADC este în corelare strânsă cu proporția morții celulare indusă de Dx, iar un declin deja de 10% al FE semnifică în plan fiziopatologic cardiotoxicitatea antraciclinei [31]. L. Galluzzi et al (2018) confirmă în acest context opinia, că moartea cardiomiocitelor este o distincție patogenetică comună a sindromului de cardiotoxicitate de oricare origine, accentuând apoptoza, autofagia și necroza drept paternele principale [32].

Este rezonabil fundamentată opinia, potrivit căreia reducerea masei cordului constată la pacienții cu ADC este cauzată de atrofia miocardului, precum și de procesul morții celulelor cardiace (ie, cardiomiocitelor) augmentat odată cu creșterea dozei cumulative a Dx [33]. De menționat în acest context, că reducerea numerică a cardiomiocitelor este un mecanism important de afectare progresivă a contractilității miocardului, mai ales că capacitatea proliferativă a miocardului este joasă, iar Dx periclitează după cum s-a menționat mai sus fezabilitatea funcțională a celulelor progenitoare rezidente ale inimii.

Cercetările efectuate la nivel celular și molecular au demonstrat că Dx induce apoptoza cardiomiocitelor, miocitelor netede coronariene și endoteliocitelor prin mecanisme comune ale acestui gen de moarte programată: leziunile mitocondriale, deficitul de ATP și ieșirea citocromului c în citozol, formarea excesivă a radicalilor liberi de oxigen (RLO), acumularea calciului și a ionilor de fier, activarea programului pro-apoptotic prin expresia factorilor de transcripție a proteinelor din

familia Bad și Bax. Leziunile ireversibile ale ADN-ului cauzate de afectarea topoizomerazei II- β sunt un mecanism trigger al apoptozei induse de Dx paralel cu incapacitatea sistemelor p53 și p21 de a asigura reparația adecvată a ADN-ului nuclear.

Date recente evidențiază capacitatea Dx de a activa kinaza 2 a ciclului, fapt ce rezultă în supresia genei responsabile de expresia proteinelor anti-apoptotice Bcl-x [34]. Drept confirmare, de notat că inhibiția acestei kinaze a condus la reducerea apoptozei cardiomiocitelor și prevenirea dezvoltării cardiomiopatiei Dx [35].

Doxorubicina stimulează apoptoza cardiomiocitelor pe ambele căi: intrinsecă și extrinsecă. În contextul activării apoptozei intrinseci este de menționat valoare patogenetică a mecanismelor dependente de formarea RLO, acumularea calciului și a fierului, expresia proteinei de șoc 25 (HSP-25) care activează factorul de transcripție p53 al genelor pro-apoptotice. Dacă p53 nu poate asigura oprirea ciclului celular în vederea restabilirii ADN-ului nuclear, atunci acesta declanșează apoptoza prin expresia proteinelor Bax și Bid ce vor facilita ieșirea citocromului c mitochondrial cu formarea apoptosomei și activarea procaspazei 9.

HSP-70 de asemenea este vizată drept un factor de declanșare a apoptozei prin creșterea expresiei factorului nuclear kappa B (NF-kappa B), un factor de transcripție universal, care va induce expresia nu numai a citokinelor proinflamatoare, dar și a factorilor proapoptotici [36]. Remarcabil că creșterea nivelului circulant al HSP-70 este asociat cu severitatea fibrozei miocardului și a răspunsului inflamator la acțiunea Dx, dovezi obținute atât în cercetările clinice, cât și experimentale. Alte proteine de șoc (eg, HSP-10, HSP-27, HSP-60), dimpotrivă exercită un efect antiapoptotic în impactul Dx, diminuând riscul dezvoltării cardiotoxicității doxorubicinice.

Datele recente ale Y. Lan et al (2020) descriu acțiunea proprie a HSP-22 de prevenire și atenuare a apoptozei cardiomiocitelor precum și inhibiția fibroblastelor, acest fapt fiind asociat cu păstrarea funcției cardiace și reducerea fibrozei miocardului [37].

Doxorubicina reduce expresia protein-kinazei B (Akt) și crește expresia caspazei 3, caspaza principală a fazei de execuție iminentă apoptozei, iar HSP-20 crește riscul supraviețuirii cardiomiocitelor la acțiunea Dx datorită activării Akt și reducerii expresiei proteinei proapoptotice Bad [38]. Limitarea declanșării procesului de apoptoză a cardiomiocitelor și a leziunii miocardului sunt în raport direct cu expresia HSP-20.

Activarea apoptozei intrinseci de către Dx are la bază și creșterea expresiei citozolice a factorului apoptotic ce asigură fenomenul de autoactivare a procaspazei 9 în apoptosomă în prezența

citocromului c eliberat de mitocondrii în condițiile creșterii proteinelor proapoptotice Bad și Bax sau micșorării proteinelor antiapoptotice Bcl-2.

Un mecanism trigger comun al apoptozei intrinseci a cardiomiocitelor induse de Dx constă în acumularea calciului în matricea mitocondrială datorită deficitului de ATP și a excesului de RLO, care conduc la creșterea permeabilității porilor mitocondriali și efluxul citocromului c. Leziunile ADN-ului induse direct de Dx sau indirect de RLO cauzează fosforilarea p53 și prin urmare expresia proteinei proapoptotice Bad.

Un mecanism antiapoptotic al oricărei celule constă în activarea sub acțiunea factorilor proapoptotici a sirtuinei 1 (SIRT1), deacetilaza histonilor ADN-ului nuclear, care facilitează supraviețuirea celulelor prin inhibiția expresiei NF-kappa B și generării al RLO. Doxorubicina reduce expresia sirtuinei 1 și înlătură astfel acest factor din exercițiul de prevenire a apoptozei [39]. Totodată, prin reducerea expresiei sirtuinei 1 se activează p21 și inhibitorul activatorului de plasmină 1 (PAI-1), genele programului pro-inflamator și senescența prematură a celulelor, iar inhibiția fosfodiesterazei-4 prin Roflumilast rezultă în elevarea citozolică a adenzin monofosfatului ciclic (AMPc) și poate, astfel, reduce efectul inhibitor al Dx asupra SIRT1 și, respectiv, riscul apoptozei și răspunsului inflamator (figura 2).

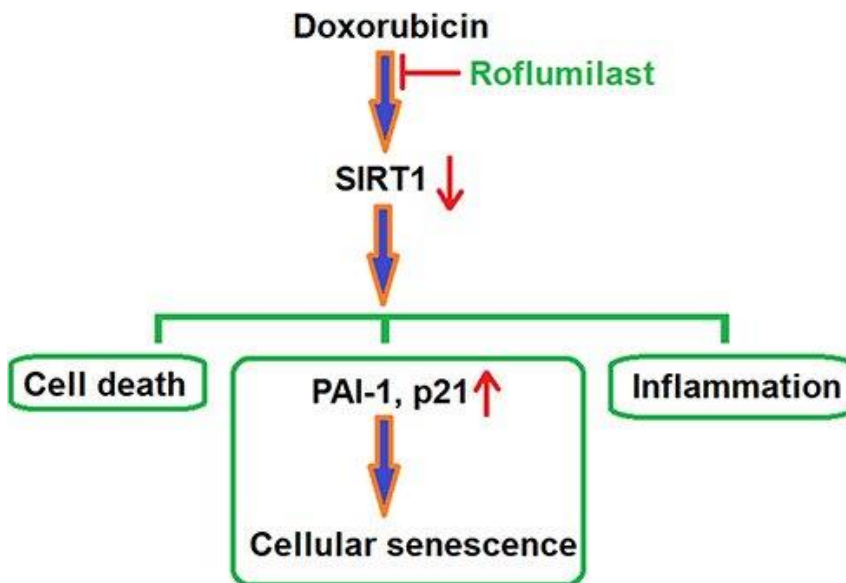


Figura 2. **Inhibiția sirtuinei 1 (SIRT1) este un mecanism al apoptozei induse de Dx [39]**

Prin urmare, AMPc are rol antiapoptotic și antiinflamator în impactul doxorubicinic, iar nivelul lui citozolic adecvat este o condiție importantă de supraviețuire a cardiomiocitelor.

Un alt factor implicat în promovarea apoptozei cardiomiocitelor sub acțiunea Dx este factorul de transcripție GATA-4, care activează proteinele antiapoptotice din familia Bcl-x. Cercetările efectuate în cadrul utilizării inhibitorilor GATA-4 au demonstrat activarea morții celulare la acțiunea diferitor stimuli proapoptotici. Doxorubicina inhibă expresia GATA-4 și această proprietate îi atribuie un rol important în cardiotoxicitate. Mai mult, șoricicii transgenici care nu expresează GATA-4 sunt mult mai susceptibili la acțiunea proapoptotică a doxorubicinei.

Reducerea proteinelor antiapoptotice din familia Bcl-x sub acțiunea Dx, poate fi mediată și prin afectarea expresiei factorului p300, proteina care face parte din sistemul de menținere a fenotipului contractil al cardiomiocitului, întrucât acțiunea antraciclinei amplifică degradarea p300 asociată cu activarea p53 și declanșarea apoptozei [40].

În ceea ce privește calea extrinsecă a apoptozei cardiomiocitelor sub acțiunea Dx este importantă creșterea expresiei receptorilor morții (eg, TNFR1, Fas, DR4 și DR5) de pe suprafața sarcolemei care prin fenomenul de trimerizare declanșează activarea procaspazei 8 [41]. Important, că creșterea expresiei receptorului Toll-like-2 pe suprafața sarcolemei de asemenea se impune prin inducerea apoptozei cardiomiocitelor sub acțiunea Dx, mecanismul principal fiind determinat de eliminarea HSP-60 din exercițiul de micșorare a expresiei NF-kappa B și, respectiv, a expresiei factorilor proapoptotici. Receptorul Toll-like-4 este implicat în patogenia apoptozei cardiomiocitelor sub acțiunea Dx în condițiile când activarea acestuia are loc în prezența unei cantități critice citozolice a HSP-70.

La ora actuală este consolidată opinia, potrivit căreia receptorul Toll-like-2 poate exercita de sine stătător funcția unui receptor al morții fără prezența domeniului citozolic, dar capabil să activeze caspaza 8. În cultură de cardiomiocite s-a stabilit creșterea numărului de receptori Toll-like-2 sub acțiunea Dx. Important de menționat, că în cazul supresiei genei ce controlează expresia receptorilor Toll-like-2 micșorarea ratei apoptozei cardiomiocitelor este asociată cu micșorarea conținutului caspazei 3, precum și cu reducerea caspazei 8, deși nivelul procaspazelor corespunzătoare nu este modificat.

Pe de altă parte, creșterea numărului de receptori Toll-like-2 poate fi rezultatul răspunsului inflamator, declanșat de Dx, astfel, că inflamația devine o pârghie importantă a cardiotoxicității Dx, inclusiv prin prisma activării apoptozei cardiomiocitelor. Conținutul factorului proinflamator și proapoptotic al TNF- α , expresat de celulele cordului sub acțiunea Dx, se corelează direct cu rata apoptozei cardiomiocitelor murine.

Un alt mecanism, prin care Dx induce apoptoza cardiomiocitelor și altor tipuri de celule constă în diminuarea expresiei FLIP, proteina care se impune inhibitor asupra activării procaspazei 8 [42]. Activarea caspazelor are efect detrimental asupra cardiomiocitelor, chiar dacă nu conduce la apoptoză, întrucât aceste proteaze sunt capabile să inducă liza proteinelor contractile și scheletice ale sarcomerului, mai vulnerabile în acest sens fiind actina și titina. Liza actinei diminuează capacitatea contractilă a miocardului, iar liza titinei afectează conexiunea sarcomerului cu proteinele matricei extracelulare (eg, integrinele, fibronectinele, transpondinele) în detrimentul realizării sistolei și diastolei.

Cunoașterea mecanismelor apoptozei induse de Dx este importantă în elaborarea algoritmului de prevenire a acesteia și, respectiv, a cardiotoxicității antraciclinei. La această noimă este notabilă afirmația lui K. Mc Sweeney et al (2019), care susțin că mecanismul extrinsec al apoptozei induse de Dx este mai important comparativ cu paternal intrinsec [43]. Prin urmare, controlul factorilor care induc creșterea expresiei receptorilor morții și a receptorilor Toll-like-2, precum și modularea expresiei liganzilor specifici poate fi o oportunitate de prevenire a cardiotoxicității Dx.

E. Christidi și L. Brunham (2021) consideră, că așa forme recent explorate ale morții celulare, cum ar fi ferroptoza și piroptoza de asemenea sunt caracteristice acțiunii cardiotoxice a doxorubicinei [44].

Ferroptoza este dependentă de conținutul fierului bivalent în cardiomiocit, precum și de peroxidarea lipidică, care este o sursă de RLO. Dx crește conținutul de fier bivalent în cardiomiocit prin stimularea expresiei receptorilor TfR (transferinei) și inhibiția feritinei (figura 3).

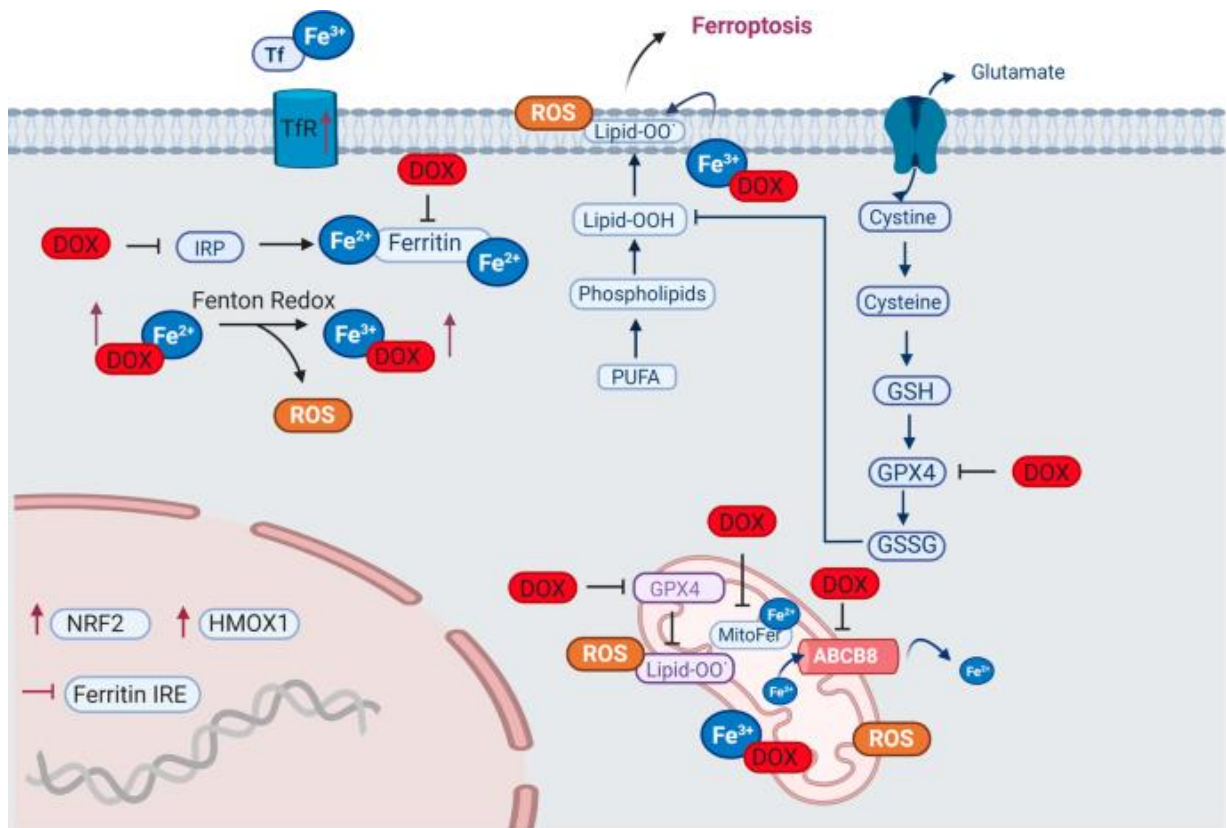


Figura 3. Căile ferroptozei induse de doxorubicină [44]

Fierul bivalent în cadrul reacției Fenton conduce la acumularea anionului hidroxil, iar Dx inhibă glutatation peroxidaza, enzima antioxidantă principală în citozol și mitocondrii. Astfel, prin acțiuni cumulativ sinergice, fierul și Dx cresc conținutul intracelular de radicali liberi de oxigen, care alterează structurile diferitor organele celulare, dar ținta de fond este aparatul mitocondrial. Drept urmare se reduce ireversibil generarea energiei necesare pentru sinteza de ATP, creșterea permeabilității membranei mitocondriale urmată de ieșirea necontrolată a citocromului c, precum și acumularea calciului atât în mitocondrii, cât și în sarcoplasma cardiomiocitelor. O altă fațetă importantă a ferroptozei indusă de Dx este determinată de reducerea expresiei proteinei ABCB8 care asigură efluxul fierului din mitocondrii, precum și a feritinei mitocondriale, care similar feritinei citozolice asigură stocarea fierului liber. Potrivit relațiilor lui X. Fang (2019) inactivarea genetică a feritinei mitocondriale la rozătoare se impune prin augmentarea cardiotoxicității Dx, creșterea ratei morții celulare prin apoptoză și ferroptoză, precum și prin creșterea ratei mortalității animalelor [45]. Excesul de calciu activează enzimele citozolice: proteazele, fosfolipazele și endonucleazele, care vor declanșa liza proteinelor citoscheletului, ADN-ului nuclear și ADN-ului mitocondrial. Totodată,

leziunile mitocondriale vor conduce la activarea intrinsecă a caspazelor. Așadar, liza cardiomiocitului sub acțiunea proteazelor, endonucleazelor și caspazelor este mecanismul iminent al ferroptozei induse de Dx și bazată pe acumularea citozolică și mitocondrială a fierului feros și a RLO.

Piroptoza, o formă a morții celulare descrisă pentru prima dată în anul 2001 de către B. Cookson este vizată ca o consecință a activării răspunsului inflamator și se incriminează cardiotoxicității Dx. Piroptoza sub acțiunea Dx este declanșată de activarea caspazei 1 în condițiile unui răspuns inflamator mediat de un complex proteic citozolic, numit inflamasom. Ulterior se produce activarea caspazelor 3, 7 și 10 care clivează gazdermina D, o proteină importantă montată în glicocalixul sarcolemei cardiomiocitului, conducând astfel la dezintegrarea structurală a acesteia. Leziunea sarcolemei, barierei externe a cardiomiocitului reprezintă debutul leziunii ireversibile a celulei. Prin urmare în patogenia cardiotoxicității Dx, RLO și fierul sunt factorii de declanșare a ferroptozei, iar factorii proinflamatori sunt stimuli pentru declanșarea piroptozei. Remarcabil, că sirtuina 1 este un factor care limitează nu numai apoptoza indusă de Dx, dar și moartea celulară prin piroptoză, efectul protectiv fiind determinat de acțiunea inhibitoare asupra NLRP3, proteina cu lanț ce conține leucină, componentă a inflamasomului intracelular [46, 47]. Activarea inflamasomului și declanșarea piroptozei este facilitată și prin acțiunea inhibitoare a antraciclinei asupra sirtuinei 1, urmată de expresia majorată a IL-1 β și, în special, IL-18. Aceasta din urmă acționează ca o chemokină pentru neutrofile, infiltrarea cărora în miocard reprezintă un factor de leziune persistentă a miocardului prin eliberarea de RLO, precum și prin fenomenul de netoză (Netosis), moartea neutrofilelor marcată prin acumularea abundentă în spațiul extracelular a conținutului acestora bogat în enzime și stimuli pro-inflamatori [48, 49]. Oricare stimul de inducere a netozei în miocard se consideră drept un factor patogenetic important în declanșarea și exacerbarea insuficienței cardiace [50].

Moartea cardiomiocitelor prin autofagie nu este atât de concludentă în patogenia ADC, cum ar fi apoptoza, ferroptoza și piroptoza [50]. Autofagia este vizată în contextul cardiotoxicității Dx prin formarea veziculelor de fagolizosom dispersate haotic în sarcoplasma cardiomiocitului, care devin o sursă de formare a RLO, de activare a metaloproteinazelor MEC, de chemotactism, de alterarea proteinelor interstițiale [51].

1.2. Stresul oxidativ și excesul de calciu în patogenia cardiotoxicității doxorubicinei

Stresul oxidativ este un mecanism patogenetic universal de alterare a celulelor, iar în fiziopatologia ADC are un rol cheie, inclusiv vizavi de toate tipurile de moarte a cardiomiocitelor expuse în capitolul anterior [52].

Rezultatele unui număr impunător de cercetări clinico-experimentale au evidențiat fenomenul de activare a stresului oxidativ sub acțiunea acută, subacută și cronică a doxorubicinei [53-57]. Comparativ cu ficatul, cordul este un organ mai vulnerabil în contextul acțiunii și a consecințelor stresului oxidativ. Pe de o parte producția mitocondrială de RLO este în cord mult mai pronunțată, iar pe de altă parte sistemul antioxidant cardiac cedează după capacitatea sa funcțională sistemului antioxidant hepatic. În justificarea acestui postulat este de menționat că expresia catalazei este de 150 de ori mai mică, iar nivelul superoxid dismutazei (SOD) este de 4 ori mai inferior markerului hepatic [58]. Astfel, se explică de ce la pacienții oncologici tratați cu Dx, cardiotoxicitatea este notabil mai frecventă și mai severă față de hepatotoxicitate. În plus, Dx se acumulează activ în mitocondrii, care este responsabil de producția cel puțin a 80% din radicalii liberi de oxigen ai miocardului. Prin urmare, mitocondriile cardiomiocitului reprezintă ținta de fond a impactului prooxidant al doxorubicinei în contextul dezvoltării ADC.

Mai multe mecanisme de formare excesivă a radicalilor liberi de oxigen și azot sub acțiunea doxorubicinei sunt aduse la apel.

În primul rând, membrana internă a mitocondriilor expresează dehidrogenaza NADH, care activ reduce Dx acumulată, fapt ce rezultă în transferarea unui electron la molecula neutră de oxigen, determinând formarea radicalului superoxid sau a anionului superoxid (O_2^-). Neutralizarea acestuia este slab efectuată în miocard, dată fiind expresia joasă a SOD, care trebuie să convertească anionul superoxid în peroxidul de hidrogen (H_2O_2), iar acesta ulterior sub acțiunea catalazei să fie convertit în apă. Reducerea Dx poate fi realizată și în ficat sub acțiunea NADPH și catalizată de reductaza carbonil-1, iar metabolitul alcoolic format, doxorubicinolul, se încorporează activ în aparatul mitocondrial cardiac, declanșând acumularea de RLO urmat de reducerea potențialului de acțiune mitocondrial și inhibiția lanțului respirator. Ca rezultat se afectează metabolismul energetic, precum și capacitatea citocromilor și coenzimei Q-10 de a neutraliza radicalii liberi de oxigen. Astfel, la capătul lanțului respirator cota normală de 10% de RLO este mult depășită, atingând nivelul de 50% și chiar mai mare.

În al doilea rând, Dx are afinitate înaltă față de cardiolipină, expresată pe membrana internă a mitocondriilor și bogată în acizi grași polinesaturați. Complexul format Dx-cardiolipină acționează ca un substrat activ de inițiere a peroxidării lipidelor. Odată declanșat procesul de peroxidare perpetuă continuu, determinând progresarea leziunilor mitocondriale, în particular și cardiomiocitare per ansamblu.

În rândul trei, Dx inhibă topoisomeraza 2 β , enzima crucială în procesul de replicare a ADN-ului, fapt ce conduce la alterarea nu numai a ADN-ului nuclear, dar și mitocondrial. Leziunile mitocondriilor vor compromite componentele sistemului antioxidant, ulterior cu acumularea speciilor reactive de oxigen.

În al patrulea rând, Dx crește producția de RLO mediată de nitric oxid sintaza endotelială (NOSe sau NOS₃), NADPH-oxidaza endotelială sau NOX, xantin oxidaza, hipoxantin oxidaza etc. Din cele 4 familii cunoscute ale NOX, formele 2 și 4 (ie, NOX2 și NOX4) au un rol, deosebit privind cardiotoxicitatea Dx, dată fiind cuplarea lor cu sarcolema [59]. Mai multe studii clinice „caz control” au demonstrat în acest context că persoanele cu variații genetice vizavi de expresia NOX au o susceptibilitate redusă privind ADC, iar severitatea stresului oxidativ, cât și frecvența apoptozei sunt în declin. Polimorfismul genetic al NOX2 este asociat nu numai cu cota diminuată a RLO și apoptozei sub acțiunea Dx, dar și cu dezvoltarea unei fibroze reactive a miocardului slab pronunțată. Prin urmare, stresul oxidativ indus de Dx determină nu numai rata diferitor tipuri de moarte celulară, dar influențează notabil și remodelarea matricei extracelulare a miocardului. Nu numai cardiomiocitele, dar și alte celule cardiace, cum ar fi fibroblastele, celulele progenitoare rezidente și endoteliocitele coronariene sunt expuse impactului Dx, iar răspunsul acestora interferează patogenic în ADC asociativ cu leziunile cardiomiocitelor.

Impactul stresului oxidativ în patogenia ADC este determinat nu numai de formarea excesivă a RLO, dar completat și de radicalii de azot, în primul rând a peroxinitritului, ONOO⁻, care este rezultatul interacțiunii oxidului nitric cu superoxidul de oxigen [60]. Dacă RLO provoacă stresul oxidativ, atunci peroxinitritul induce stresul nitrozativ, care nu cedează după efectul distructiv asupra structurilor proteice și lipidice, mai ales că timpul de înjumătățire a peroxinitritului este mult mai mare comparativ cu RLO [61]. Prin reacția cu grupele tiolice din structura proteinelor peroxinitritul declanșează oxidarea acestora din urmă prin intermediul a 2 electroni cu formarea acidului sulfenic (RSOH) și anionului de azot (NO⁻²), care este vizat de asemenea ca un radical liber, capabil să altereze moleculele lipidice și proteice.

Mai mult decât atât, peroxinitritul, ca radical liber, are efecte pleiotrope, în deosebi, importante pentru sistemul cardiovascular, cum ar fi:

- Efect mitogen și de creștere, care are un rol concludent în exercițiul de remodelare vasculară și a miocardului.
- Efect de stimulare a expresiei moleculelor de adeziune intercelulară și de activare a macrofagelor, fapt ce justifică acțiunea proinflamatoare a radicalului.
- Efect de constricție a vaselor periferice și coronariene, cauzat în parte de inhibiția NOS3 și creșterea afinității receptorilor ETA expresați de miocitele netede vasculare față de endotelina 1 (ET-1).
- Efect protrombotic, dată fiind acțiunea peroxinitritului de inhibiție a receptorii endoteliali din familia anexinelor către proteina anticoagulantă C, activarea căreia este dependentă de receptorul respectiv localizat pe suprafața celulelor endoteliale.
- Efectul de nitrare a reziduurilor de tirozină din componența diferitor proteine (enzime, receptori, etc.), determinând perturbări structurale și funcționale respective.
- Efect de amplificare a acțiunii Dx privind diminuarea activității metiltransferazei-1 a ADN-ului nuclear și mitocondrial și activității deacetilazei histonilor, precum și periclitarea expresiei diferitor familii de micro-ARN.

Astfel, RLO și peroxinitritul formați în exces sub acțiunea Dx devin pârghii patogenetice importante în declanșarea și agravarea cardiotoxicității antraciclince, una din țintele de fond fiind dishomeostazia calciului [62]. Evoluția insuficienței cardiace de oricare origine este marcată de periclitarea metabolismului calciului, în majoritatea cazurilor fiind exprimată prin acumularea excesivă a cationului în cardiomiocite [63, 64, 65].

Cercetările funcționale realizate vizavi de ADC au evidențiat în condiții clinice și experimentale predictorii incipienți ai IC ce derivă din aranjamente fiziopatologice legate de încărcătura cardiomiocitelor cu calciu [66, 67, 68]. În plan conceptual importante se anunță următoarele particularități funcționale:

- Creșterea presiunii telediastolice a ventriculului stâng.
- Creșterea afinității miofibrilelor față de ionii de calciu în perioada precoce a IC.
- Reducerea vitezei umplerii rapide a VS.
- Micșorarea timpului de ejecție a VS.

Un indice ecocardiografic de estimare integrală a fezabilității diastolei și sistolei, indicele Tei, care semnifică raportul dintre timpul comun al relaxării și contracției izovolumetrice a VS și timpul ejeției se micșorează deja la etapa incipientă a ADC și este vizat drept un predictor de diagnostic și prognostic veritabil al IC induse de Dx [69].

Afectarea homeostaziei calciului în ADC este multifactorială, iar în interfața patogenetică se implică în conexiune reciprocă factori metabolici și structurali [70, 71, 72, 73].

1. Metabolizarea în ficat a doxorubicinei rezultă în formarea metabolitului toxic, doxorubicinol (DOXol), care inhibă canalele sarcolemale $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2++}$, fapt ce rezultă în activarea canalelor L-type pentru calciu, facilitând astfel influxul crescut al cationului în sarcoplasmă.

2. Doxorubicina inhibă pompa de calciu a reticulului sarcoplasmic, SERCA2a, fapt ce reduce pomparea cationului în reticul în diastolă.

3. Doxorubicina afectează controlul genetic asupra expresiei receptorilor „ryanodine” de către reticulul sarcoplasmic, fapt ce se impune detrimental asupra turnover-ului ionilor de calciu la nivelul organeli sub acțiunea SERCA2a. Micșorarea expresiei acestor receptori poate fi cauzată și de acțiunea excesului de RLO și de peroxinitrită.

4. Doxorubicina inhibă procesul de fosforilare a fosfolambanului, proteina citozolică care asigură în urma fosforilării activarea pompei SERCA2a față de calciu în vederea pompării cationului în reticulul sarcoplasmic. Efectul lusitrop pozitiv al catecolaminelor este datorat fosforilării fosfolambanului. Defosforilarea acestuia în ADC poate fi cauzată de acidoză, radicalii liberi de oxigen și azot.

5. Carența energetică este un factor important în patogenia dishomeostaziei calciului sub acțiunea Dx, întrucât atât SERCA2a, cât și ATP-asele (pompele ionice) ale sarcolemei sunt dependente de nivelul ATP-ului celular. Totodată, și înlăturarea calciului de la punțile actomiozice în timpul relaxării diastolice este de asemenea indispensabilă de ATP.

6. Miocardul stochează calciul nu numai în reticulul sarcoplasmic, dar și o mică parte în mitocondrii, în cazul unui exces considerabil. Afectarea mitocondriilor prin acțiunea excesului de RLO periclitează acest proces, determinând în consecință acumularea cationului în sarcoplasmă.

Prin urmare, excesul de calciu în cardiomiocit perturbă nu numai diastola și sistola, mecanismul Starling și funcția de pompă a VS, dar implicit angrenează și consecințe metabolice și biologice severe, care de fapt se proiectează pe fenomenul de cardiotoxicitate a doxorubicinei.

Excesul de calciu activează calpainele, proteaze dependente de Ca^{2+} , care sunt capabile să activeze caspaza 12, localizată în reticulul endoplasmatic, fapt ce rezultă în declanșarea apoptozei cardiomiocitelor [74, 75]. Calpainele scindează proteinele sarcomerului, titina fiind, în acest context prima expusă procesului de proteoliză. Titina este cea mai mare proteină scheletică a sarcomerului care se extinde de la linia M până la discul Z, astfel, că alterația acestuia conduce la dezintegrarea sarcomerului în detrimentul asigurării contracției și relaxării sincrone a sincițiului miocardic.

Creșterea activității calpainelor (sunt cunoscute 15 subfamili) este prezentă în diferite afecțiuni cardiace, cum ar fi infarctul miocardic acut, leziunile diabetogene, sindromul ischemie-reperfuție, miocardite, etc., iar gradul lor de activare se corelează nu numai cu severitatea disfuncției de pompă a VS, dar și cu severitatea disfuncției mitocondriale, precum și cu rata apoptozei cardiomiocitelor [76]. Calpaina citozolică poate fi translocată în mitocondrii (așa numita calpaina mitocondrială) unde va declanșa creșterea permeabilității membranei interne și ieșirea citocromului c cu declanșarea apoptozei. Totodată, prin acțiunea sa proteolitică calpaina mitocondrială va altera structurile mitocondriale, fapt ce va rezulta în 2 urmări cheie: creșterea producției de RLO și declinul sintezei de ATP, datorat în parte micșorării activității metabolice a piruvat dehidrogenazei, care conectează glicoliza la ciclul acizilor tricarboxilici [77].

1.3. Evidențe privind asocierea manifestărilor morfofuncționale și biochimice inerente cardiotoxicității doxorubicinei cu inflamația

Majoritatea mecanismelor patogenetice inerente ADC, conform conceptului contemporan de afectare a cordului sunt în contiguitate cu inflamația locală și sistemică. Deci, merită atenție în deosebi conexiunea dintre stresul oxidativ, stresul nitrosativ și inflamație, moartea celulară și inflamația, activarea proteazelor intracelulare și inflamația, activarea metaloproteinazelor MEC și inflamația, acumularea excesivă a calciului în sarcoplasmă și mitocondrii și inflamația, etc.

Cu toate acestea, rolul inflamației în patogenia cardiotoxicității doxorubicinei este insuficient elucidat. Astfel, luând în considerare rolul cheie al inflamației, este importantă explicarea diferitor evidențe și aranjamente care să deceleze conexiunea dintre ADC și inflamația, fapt ce va precipita în noi predictorii de prognoză a IC doxorubicinice și noi abordări vizavi de protecția cordului la pacienții oncologici tratați cu antracicline și tratamentul patogenetic al ADC.

Una din primele ipoteze de abordare a acestei conexiuni derivă din faptul că leziunile celulelor cardiace și moartea celulară (în primul rând ferroptoza, piroptoza și necroza) sub acțiunea Dx se

soldează cu eliberarea DAMP (paternele moleculare derivate de leziune celulară) capabile să declanșeze răspunsul inflamator celular, mai ales că Dx, după cum s-a menționat mai sus crește expresia receptorilor Toll-like 2 și Toll-like-4.

R. Tanaka et al (2020) au determinat markerii histologici și biochimici ai inflamației, apoptozei și ai fibrozei reactive a miocardului murin la acțiunea Dx în doza cumulativă de 12 mg/kg în 4 săptămâni, care corespunde dozei cumulative umane a antraciclinei de 400 mg/m² [78]. Markerii anunțați s-au apreciat la etapa incipientă a cardiotoxicității Dx (ie, prima săptămână), precum și la etapa tardivă (sfârșitul săptămânii a 4-a). Remarcabil, că în doza cumulativă mică (3 mg/kg) Dx n-a indus apoptoza cardiomiocitelor, dar fibroza interstițială a fost declanșată, cu precădere în zona perivasculară. Prin urmare apoptoza indusă de Dx este precedată de activarea fibroblastelor în vederea creșterii sintezei de colagen fibrilar de tip I și III, care constituie substratul fibrozei reactive. Un marker acreditat al fibrozei, galectina-3, a fost depistat la o cotă majorată de expresie în miocard (sursa principală este macrofagul). Este necesar de menționat că declanșarea fibrozei a fost asociată cu majorarea nivelului mRNA al IL-1 și a receptorului Toll-like-9, markeri importanți ai inflamației. Expresia acestora s-a corelat indirect cu expresia metaloproteinazei 1 (MMP-1) a MEC și direct cu expresia inhibitorului tisular specific (TIMP-1).

Odată ce fibroza reactivă a miocardului evoluează până la apoptoza celulelor cardiace, deci independent de prezența DAMP expresat de cardiomiocitul alterat se poate concluziona, că Dx poate de sine stătător să activeze fibroblastele. Creșterea fibrozei reactive este o paradigmă a remodelării miocardului și a matricei extracelulare în particular, iar IL-1 este vizată la această noimă drept o citokină proinflamatoare care stimulează activ fibroblastele și, astfel, contribuie de asemenea la fibroză [79, 80]. IL-1 este dovedită drept o interleukină proinflamatoare capabilă să activeze sistemul renină-angiotensină-aldosteron, determinând respectiv creșterea nivelului circulant și tisular al Ang II, care este un factor stimulator al NF-kappa B și, deci, al expresiei diferitor citokine proinflamatoare [81]. Totodată, Ang II stimulează fibroblastele miocardului și contribuie notabil la expansiunea fibrozei reactive și remodelarea MEC [82].

Inhibiția acțiunii Ang II conduce la temperarea stresului oxidativ și a răspunsului inflamator, precum și reducerea fibrozei miocardului [83]. Prin urmare, activarea răspunsului inflamator de către Dx conectează și alți factori la lanțul patogenic al ADC, cum ar fi creșterea nivelului de Ang II, care în asociere cu citokinele proinflamatoare augmentează acțiunea stimuloare independentă a Dx asupra fibroblastelor interstițiale și sintezei de colagen.

Este cunoscut faptul că DAMP originat de aparatul mitocondrial stimulează expresia receptorilor Toll-like-9 [84]. Mitocondriile sunt, după cum s-a relatat mai sus, ținta de fond a acțiunii Dx. Leziunile mitocondriale induse de stresul oxidativ și nitrosativ, de calpaine și de excesul de calciu contribuie la eliberarea DAMP din fragmentele și epavele ADN-ului mitocondrial, care ulterior va cauza creșterea expresiei receptorilor Toll-like-9. Mai mult, DAMP-ul mitocondrial este un factor trigger al răspunsului imun, manifestat prin activarea NF-kappa B, expresia citokinelor proinflamatoare și a receptorilor de recunoaștere a paternelor moleculare derivate de injuria mitocondriilor [85].

Cercetările clasice efectuate în acest sens de T. Oka et al. publicate în Nature (2012) au demonstrat cu certitudine că ADN-ul mitocondrial care nu este clivat de macrofage devine un factor redutabil de activare a răspunsului inflamator, declanșat în parte prin creșterea expresiei receptorilor de recunoaștere Toll-like-9 [86]. Așadar, implicarea răspunsului inflamator este prezentă deja la o etapă precoce a acțiunii Dx și influențează notabil o așa destinație a cardiotoxicității Dx și remodelării miocardului, cum este fibroza reactivă (figura 4).

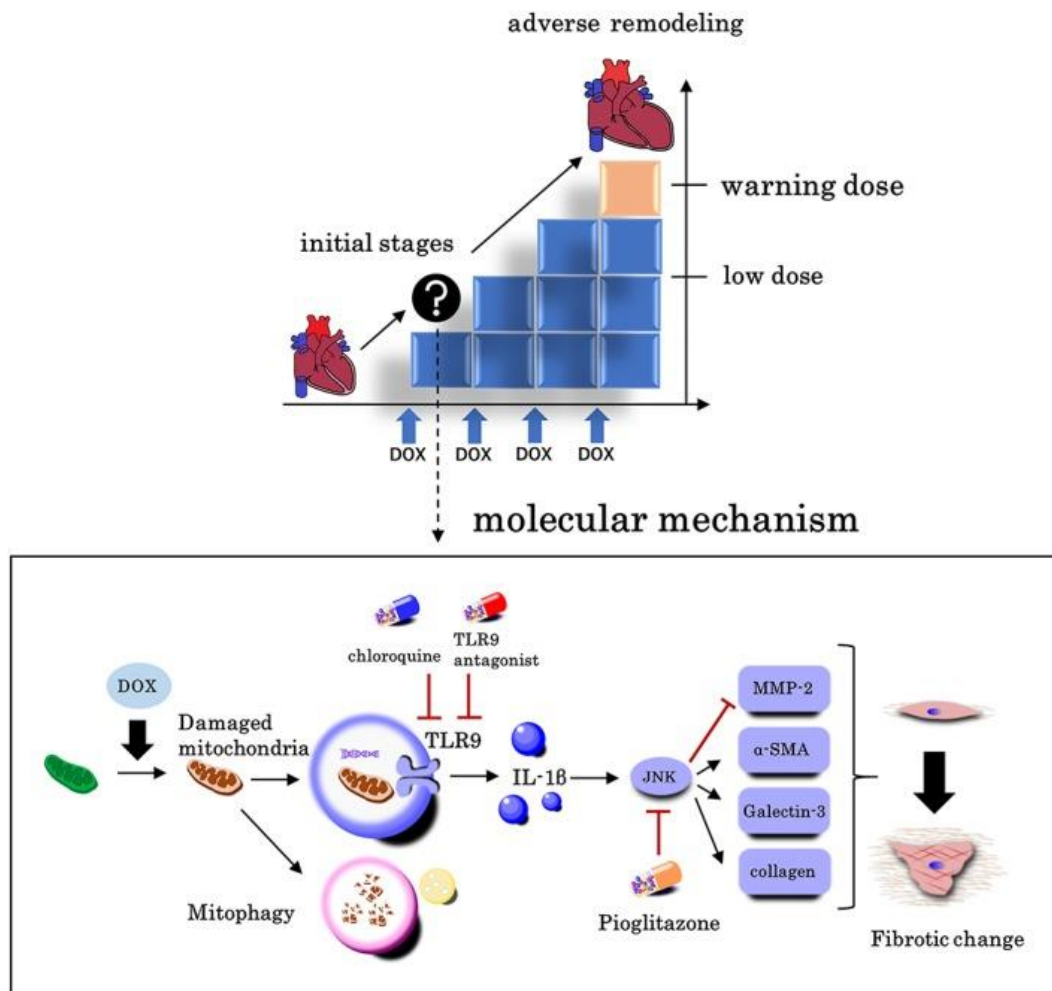


Figura 4. **Prezentare generală a implicării inflamației în interfața patogenetică a ADC [78]**

ADN-ul mitocondrial poate nimeri în sânge și atunci va deveni un marker cu valoare predictivă certă a ADC la conotația declanșării răspunsului inflamator și remodelării miocardului pe contul creșterii fibrozei interstițiale.

Creșterea activității TIMP este de asemenea o fațetă importantă a afecțiunii doxorubicinice a cordului, întrucât asigură diminuarea degradării colagenului sintetizat. Totodată, citokinele proinflamatoare sunt cunoscute prin acțiunea lor de activare a MMP. În acest context sunt necesare cercetări suplimentare privind aspectele creșterii matricei extracelulare în ADC pe o parte și activarea răspunsului inflamator, pe de altă parte.

J. Leerink et al. (2021) au publicat recent concluziile unei meta-analize a mai multor modele experimentale a cardiotoxicității antraciclinice, care aduc la apel evidențe importante în favoarea implicării inflamației în interfața fiziopatologică a ADC [87]. În cadrul analizei a rezultatelor

obținute în 68 de studii fundamentale realizate predilect pe miocardul murin și al șobolanilor, autorii au postulat mai multe mecanisme fiziopatologice proprii ADC.

În primul rând, comun pentru toate modelele cercetate a fost micșorarea expresiei în miocard sub acțiunea acută și cronică a Dx a protein-kinazei B sau Akt, un factor citozolic de transcripție important în procesul de supraviețuire a cardiomiocitului la acțiunea diferitor noxe, cum ar fi hipoxia și ischemia [88, 89]. Gradul de declin al Akt coincide cu majorarea în miocard a expresiei unor citokine proinflamatoare (eg, IL-1, IL-6, TNF- α), precum și cu elevarea valorilor lor serice. Aceste modificări sunt în contiguitate cu creșterea sau micșorarea expresiei diferitor micro-ARN, care reprezintă lanțuri scurte de ARN (21-22 de nucleotide) ce nu codifică informație genetică, dar sunt capabile să influențeze expresia mai multor gene implicate în homeostazia celulei și organului. La ora actuală evaluarea micro-ARN-urilor, inclusiv în ser este o componentă importantă a panoului multi-marker în diagnosticul și prognosticul maladiilor cardiovasculare, nervoase, endocrine, etc. Astfel, acțiunea Dx excelează prin modificarea expresiei în miocard a micro-ARN-urilor implicate în controlul reacțiilor adaptive, compensatorii și reparative ale cordului, cum ar fi micro-ARN-208a, micro-ARN-320, micro-ARN-30, micro-ARN-34, micro-ARN-1, micro-ARN-133b, etc. Cele mai reprezentative modificări în miocard și ser, depistate la pacientele cu cancer de sân care au fost tratate cu Dx, s-au referit la micro-ARN-1, micro-ARN-133b și micro-ARN-208a [90, 91, 92]. În modelele experimentale de ADC s-a demonstrat că reducerea cu predilecție a expresiei în miocardul a micro-ARN-208a și micro-ARN-133b sub acțiunea Dx în doze cumulative cuprinse între 10-24 mg/kg s-a asociat cu creșterea expresiei IL-6, MCP-1 și TNF- α , precum și cu gradul de infiltrare a neutrofilelor și macrofagelor, promotorii importanți ai răspunsului inflamator. Y. Xu et al. (2018) au relatat un efect important al micro-ARN-501-5p privind cardiotoxicitatea Dx [93]. Autorii au stabilit că micro-ARN-501-5p reduce expresia moleculei-inductor al morții celulare, ulterior inactivarea caspazelor 9 și 3, precum și fosforilarea Akt, ceea ce amplifică rezistența miocardului la acțiunea Dx, astfel că nivelul de expresie a acestuia se corelează autentic cu numărul de cardiomiocite care au supraviețuit în impactul antraciclinic. Un element de conexiune dintre Akt, cardiotoxicitatea Dx, răspunsul inflamator și expresia diferitor micro-ARN-uri a fost descris de L. Pellegrini et al. (2020), care au confirmat rolul celor din urmă inclusiv prin prisma corelării cu leziunile cardiomiocitelor iminente ADC [94]. Merită atenție în acest context micro-ARN-320a, expresia căruia crește în cardiomiocite și endoteliocite sub acțiunea Dx în raport indirect cu declinul expresiei factorului endotelial de creștere (VGEF), precum și al IL-10, interleukina antiinflamatoare

principală implicată notabil în inhibiția factorului nuclear kappa B. Inhibiția micro-ARN-320a în culturi de cardiomiocite murine a condus la reducerea apoptozei și a altor forme de moarte celulară sub acțiunea Dx, iar activarea acestuia, dimpotrivă, s-a impus prin augmentarea leziunilor ireversibile ale cardiomiocitelor în contiguitate cu niveluri reduse de VEGF. Acest factor de creștere este implicat în remodelarea miocardului și a arterelor coronariene, evoluția căreia se anunță a fi în strânsă legătură și cu expresia diferitor micro-ARN-uri. Astfel, expresia joasă a micro-ARN-143 și micro-ARN-145 însoțește remodelarea mediei musculare a arterelor coronariene și a neointimei la pacienții cu afecțiuni ischemice ale miocardului supuși revascularizării mecanice a miocardului prin angioplastie [95]. Reducerea expresiei micro-ARN-143-145 este în parte cauzată de răspunsul inflamator și activarea excesivă a stresului oxidativ, mecanisme care acționează reciproc într-o interfață patogenetică prin intermediul IL-1, IL-6, TNF- α și al radicalilor liberi de oxigen. În condițiile expresiei joase a micro-ARN-143-145 miocitele netede coronariene scapă de sub exercițiul sistemului de control al fenotipului contractil, fapt ce rezultă în preluarea de către acestea a fenotipului secretor sau sintetic, care predispune la migrare, proliferare și eliberare a citokinelor, inclusiv proinflamatoare.

În al doilea rând, o țintă importantă de acțiune a Dx asupra cordului este nu numai miocardul (ie, cardiomiocitele), dar și matricea extracelulară, conform metanalizei lui J. Leerink et al. (2021), dată fiind modificarea notabilă a activității MMP și a fibroblastelor [95]. Doxorubicina crește expresia MMP-2 și MMP-9 (ie, gelatinaza A și gelatinaza B) în cardiomiocite și acest efect este asociat cu creșterea expresiei IL-6, TNF- α și a factorului de transcripție a creșterii (TGF-1 β). Sunt importante datele recent publicate de către E. Grakova et al. (2022) care vizavi de legătura dintre ADC și MEC aduc al apel evidența creșterii nivelurilor circulante ale MMP-2 și MMP-9 la pacientele cu cancer de sân care au demonstrat diferite manifestări cardiace inerente cardiotoxicității Dx [96]. Remarcabil, că femeile supuse tratamentului antraciclinic care nu au manifestat modificări morfofuncționale cardiace, nivelurile circulante ale acestor metaloproteinaze n-au deviat semnificativ de la valorile de referință. Prin urmare, remodelarea MEC mediată de creșterea expresiei MMP-2 și MMP-9 este o distincție însemnată a cardiotoxicității doxorubicinei, iar nivelurile circulante ale acestor metaloproteinaze pot fi predictorii ai ADC.

În acest context sunt conceptual importante datele recent publicate de către B. Chan et al. (2020), care în modelul murin de ADC (doza cumulativă a Dx, 24 mg/kg) au stabilit prin examenul histologic și ecocardiografic ameliorarea remodelării funcționale și structurale a cordului în

condițiile inhibiției MMP-2 prin administrarea inhibitorului specific, ONO-4817 [97]. Beneficiul depistat are la bază nu numai reversia remodelării MEC, dar și preservarea integrității sarcomerului, proteinele scheletice ale căruia sunt ușor (*imprimis*, titina) expuse acțiunii proteolitice a MMP-2 (figura 5).

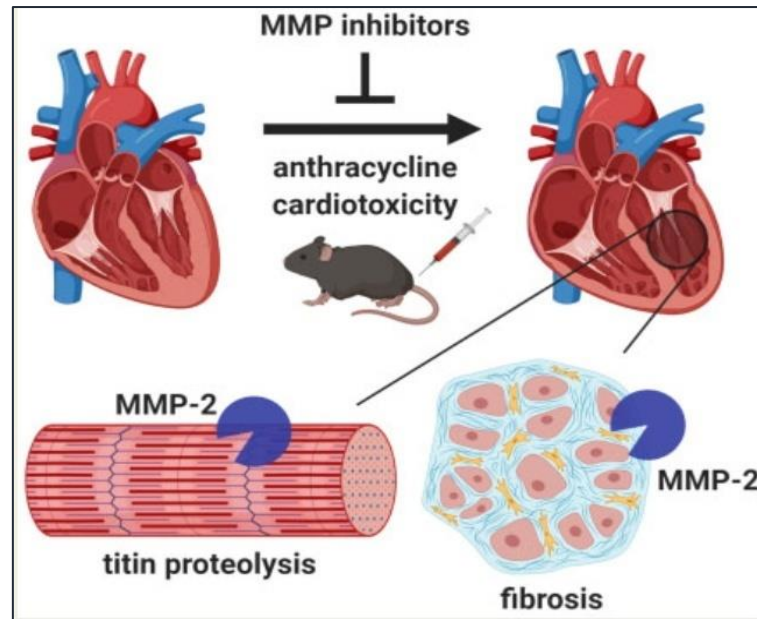


Figura 5. **Proteoliza collagenului și a sarcomerului de MMP-2 – un mecanism al ADC [97].**

Autorii au constatat de asemenea că nivelul seric al MMP-2 se corelează autentic cu severitatea leziunilor miocardului, precum și cu expresia TNF- α în miocard. Astfel, atenuarea MMP-2 expresia căreia este determinată de mediatorii inflamației limitează liza miofilamentelor sarcomerului și, respectiv, cardiotoxicitatea Dx. Parametrii funcționali evaluați prin ecocardiografie au fost în lotul animalelor administrate cu inhibitorul MMP-2 semnificativ mai buni, inclusiv valoarea fracției de ejecție a VS.

Activarea metaloproteinazelor MMP intracelulare poate fi o cauză a proteolizei și miofilamentelor contractile ale sarcomerului (ie, actina și miozina) în detrimentul mobilizării rezervelor funcționale ale cardiomiocitelor în impactul Dx. Activarea MMP intra-cardiomiocitare este indusă de radicalii liberi de oxigen și citokinele proinflamatoare expresate consecvent activării NF-kappa B de către Dx sau metabolizii antraciclinei.

Activarea MMP este și rezultatul acțiunii peroxinitritului, nivelul căruia reflectă semnificativ gradul de activare a stresului oxidativ, precum și a expresiei citokinelor proinflamatoare.

La ora actuală nu sunt destul de concludent elucidate în plan fiziopatologic raporturile între expresiile MMP intracelulare și interstițiale în cadrul ADC. Totuși, în pofida faptului că unele dovezi acumulate sunt controversate, opiniile consolidate trădează: (i) fenomenul de activare a MMP intracelulare sub acțiunea citokinelor inflamației și stresului oxidativ în asociere cu (ii) inhibiția MMP interstițiale cauzată de activarea de către Dx a inhibitorilor MMP interstițiale sau (iii) activarea fibroblastelor este subiacentă activării MMP din matricea extracelulară.

Așadar, acțiunea cardiotoxică a Dx se impune prin remodelare intracelulară (ie, la nivelul cardiomiocitelor) și extracelulară (ie, la nivelul interstițiului) sau remodelare a MEC.

Remodelarea intracelulară declanșată de inflamație și stresul oxidativ este intermediată de activarea MMP intracelulare, repercusiunile principale ale căreia sunt liza proteinelor scheletice și contractile ale sarcomerului. Aceasta este cauza de bază a periclitării funcției contractile a miocardului iminente cardiotoxicității doxorubicinei pe o parte, iar pe de altă parte a dilatării cavității VS în asociere cu pierderea progresivă a conexiunii proteinelor sarcomerului cu proteinele MEC în vederea asigurării unei sincronizări a funcționalității miocardului și MEC în cuplarea acestor componente la sistola și diastola cordului. Activarea metaloproteinazelor intracelulare și proteoliza rezultantă sunt dependente de calciu și de activarea de către cation a calpainei [98]. La această noimă este important de subliniat rolul MMP-2, care este compartimentalizată în zona sarcomerului. Potrivit datelor lui B. Chan et al. (2018) acțiunea acută a Dx timp pe o perioadă de 12 ore a condus la creșterea nivelului intracelular al MMP de 2 ori, iar activitatea totală proteolitică s-a majorat de 3 ori [99]. Acțiunea concomitentă a inhibitorului MMP-2 intracelulară (ONO4817) a limitat considerabil creșterea nivelului și activității MMP-2, fenomen asociat de micșorarea lizei titinei, actinei- α și a troponinei I. Acțiunea antagoniștilor de calciu s-a impus prin efect similar, dar mai slab comparativ cu efectul inhibitorului MMP-2. Remarcabil, taurina, un modulator natural al metabolismului calciului a atenuat notabil cardiotoxicitatea inerentă acțiunii acute și cronice a Dx, conform estimării indicilor funcționali ai cordului izolat de șobolan [100]. Acest beneficiu confirmă rolul calciului în remodelarea structurală și funcțională a cordului la acțiunea cardiotoxică a Dx, iar taurina poate fi vizată drept un mijloc de atenuarea a ADC. Calciul activează nu numai calpaina, dar și alte proteaze intracelulare (eg, fosfolipazele și endonucleazele), care pot induce apoptoza, necroza și liza proteinelor cardiomiocitului.

Activarea intracelulară a MMP-2 poate fi realizată și sub acțiunea peroxinitritului, acest radical fiind produsul acțiunii cumulative a inflamației și stresului oxidativ.

Remodelarea matricei extracelulare în ADC are la bază 2 repere angrenate de acțiunea directă sau intermediată a doxorubicinei: activarea fibroblastelor și raportul expresiei MMP/TIMP. Expresia și activarea fibroblastelor este predilect mediată de citokinele proinflamatoare, RLO, reziduurile de colagen degradat de către colagenazele interstițiale (eg, MMP-1, MMP-8), factorii de creștere (eg, FGF), precum și factorii neuroendocrini. Activarea neuroendocrină este un predictor incipient al cardiotoxicității Dx, manifestată prin creșterea nivelului catecolaminelor, ET-1 și a Ang II ce derivă din activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAAS). Dx crește nivelul catecolaminelor (norepinefrina (NE) și epinefrina) prin acțiunea sa directă stimulatorie asupra celulelor cromafine medulare suprarenale, cât și prin reducerea recaptării NE de către axonii simpatici centrali și periferici [18]. Atenuarea sistemului simpatico-adrenergic prin administrarea beta-adreno-blocantelor (eg, carvedilol) ameliorează ADC la femeile cu cancer de sân ce administrează zilnic 6,5 mg/kg de Dx pe perioada de chimioterapie [101].

Activarea RAAS este un mecanism pivot al cardiotoxicității Dx, iar nivelurile circulante și tisulare ale Ang II se corelează cu severitatea disfuncției miocardului. Reducerea formării Ang II și/sau blocarea prin sartane a receptorilor AT₁ se anunță un element important al profilaxiei primare și secundare a ADC [102, 103]. N. Boutagy et al. (2020) au demonstrat pe un model experimental preclinic de ADC că blocarea duală a receptorului Neprilizină al Ang II atenuază considerabil evoluția cardiotoxicității Dx, beneficiu funcțional asociat și cu inhibiția atât a MMP-2 intracelulare, cât și a metaloproteinazelor interstițiale [104]. Ang II este un factor proinflamator, precum și un stimulator al stresului oxidativ. Prin urmare, un alt mecanism plauzibil al augmentării inflamației și producției de RLO sub acțiunea Dx este determinat de activarea RAAS, care conform conceptului fiziopatologic este indusă și prin acțiunea sistemului simpatic.

Aportul patogenetic al RAAS în evoluția ADC este consolidat nu numai de acțiunea Ang II, dar și de altă componentă a sistemului, Ang 1-7. Formarea Ang 1-7 este facilitată prin acțiunea enzimei de conversie de tip 2 (ACE2), care clivează aminoacidul din extrema dreaptă a octapeptidului Ang II. Efectele biologice ale Ang 1-7 sunt mediate în parte prin receptorii Mas (mitochondrial assembly receptor) expresați pe endoteliu, precum și datorate capacității heptapeptidului de a inhiba receptorii AT₁, prin activarea cărora Ang II exercită efectele sale mitogene și de creștere asupra cardiomiocitelor, miocitelor netede vasculare, fibroblastelor, macrofagelor.

O. Rahimi et al. (2020) au stabilit pe modelul de ADC reprodus la șobolani că administrarea Ang 1-7 în doza de 24 mkg/kg/oră prin minipompă osmotică specială timp de 6 săptămâni în paralel cu administrarea Dx (1 dată în săptămână, 4 mg/kg, doza cumulativă – 24 mg/kg) a diminuat considerabil cardiotoxicitatea antraciclonei atestată în examenul histologic și ecocardiografic [105]. Autorii au demonstrat ameliorarea funcției diastolice și contractile a cordului dată fiind micșorarea presiunii telediastolice a VS, precum și creșterea vitezei unde E și a volumului sistolic. Totodată, s-a stabilit că Ang 1-7 atenuează stresul oxidativ datorită creșterii expresiei superoxid dismutazei (SOD) în miocard. Acest efect antioxidant al Ang 1-7 a fost confirmat și de P. Gallagher et al. (2019), care consideră că beneficiul heptapeptidului asupra afecțiunii doxorubicinice a cordului este datorat ameliorării remodelării matricei [106]. Creșterea considerabilă a expresiei SOD și a catalazei în miocard de 5 și, respectiv, de 10 ori s-a asociat cu reducerea de 4 ori a expresiei NADPH oxidaza-4 (Nox-4), sursa enzimatică importantă de formare a RLO, precum și a citokinei fibrogenice, TGF-1 β . Efectul antioxidant de asemenea a fost decelat în contiguitate cu micșorarea expresiei citokinelor proinflamatoare principale (IL-1, IL-6 și TNF- α), fapt ce indică că stresul oxidativ și inflamația acționează într-o interfață comună în contextul cardiotoxicității Dx. Beneficiile funcționale consecvente s-au impus prin ameliorarea funcției lusitrope a miocardului grație reducerii fibrozei interstițiale și s-au exprimat predilect prin creșterea componentei umplerii rapide a cavității VS, reducerii aportului sistolei atriului stâng și a valorii stiffness-ului diastolic al miocardului.

În prezent efectele Ang 1-7 în diferite afecțiuni ale cordului sunt intens studiate, inclusiv sub aspectul tendinței administrării heptapeptidului la pacienții cu diferite afecțiuni cardiovasculare, inclusiv ca factor de cardioprotecție în operațiile pe cord deschis. Sunt semnificative în acest context efectul Ang 1-7 de a atenua in vitro evoluția insuficienței cardiace acute declanșată de perfuzia cordului izolat în condiții de carență energetică, cât și efectul Ang 1-7 de a ameliora reactivitatea coronariană și periferică în disfuncția endotelială diabetogenă [107, 108]. Mai mult, Ang 1-7 câștigă dreptul de utilizare cu scopul atenuării cardiotoxicității Dx, dată fiind capacitatea heptapeptidului de a ameliora reactivitatea vasculară dependentă de oxidul nitric în disfuncția endotelială [109]. Diminuarea rezervei funcționale coronariene este un mecanism crucial în micșorarea capacității miocardului de a se adapta la diferite solicitări hemodinamice, iar evoluția IC se manifestă prin activarea neuroendocrină. Secreția excesivă de catecolamine și Ang II reduc perfuzia miocardului în efort nu numai prin efectul lor coronaroconstrictor, dar și în urma deprecierei efectului

coronarodilatator al stimulării parasimpatice constitutive și acțiunii factorilor metabolici (în primul rând adenozina).

Doxorubicina afectează endoteliul vascular, inclusiv în sistemul coronarian și, astfel, compromite răspunsul vasodilatator mediat de NO. Potrivit datelor lui H. He et al. (2020) alterarea endoteliului și declinul de NO sub acțiunea Dx este cauzată de excesul de RLO, produs predilect de mitocondrii, dar și de NADPH oxidază, xantinoxidaza și NOS₃ [110]. Important că, reducerea cantității de NO, inclusiv și pe contul neutralizării lui premature în reacția cu excesul de anion superoxid, conduce la pierderea potențialului membranelor mitocondriale, creșterea permeabilității porilor și ieșirea citocromului c care declanșează apoptoza endoteliocitelor pe calea intrinsecă, mediată de caspaza 9 (figura 6).

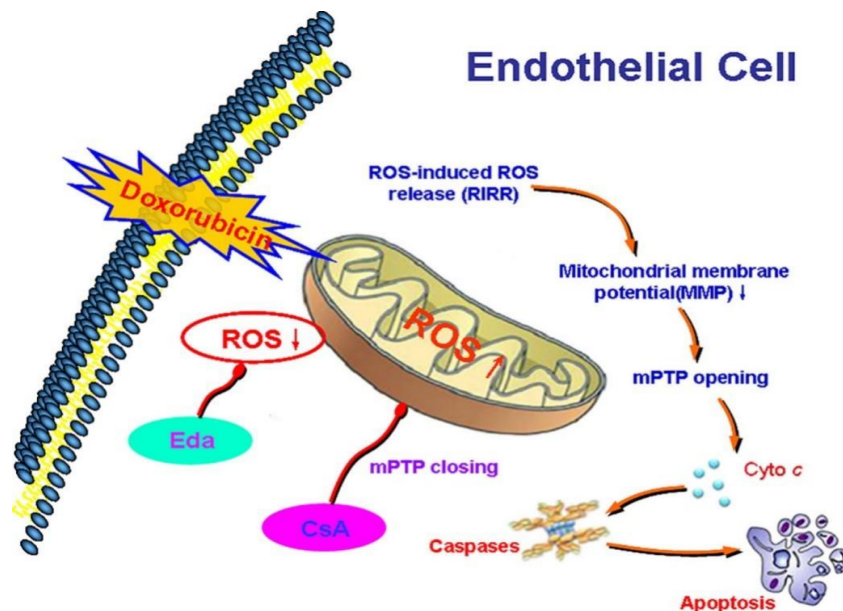


Figura 6. Schema leziunii celulelor endoteliale sub acțiunea doxorubicinei [110]

Excesul de RLO și carența de NO sunt factori patogenetici de declanșare a expresiei citokinelor proinflamatoare, iar în acțiunea lor cumulativă răspunsul inflamator este augmentat [111, 112]. Plauzibil de admis, că Dx declanșează răspuns inflamator prin acțiunea intermediată de stresul oxidativ, iar citokinele proinflamatoare vor crește reciproc producția RLO (figura 7).

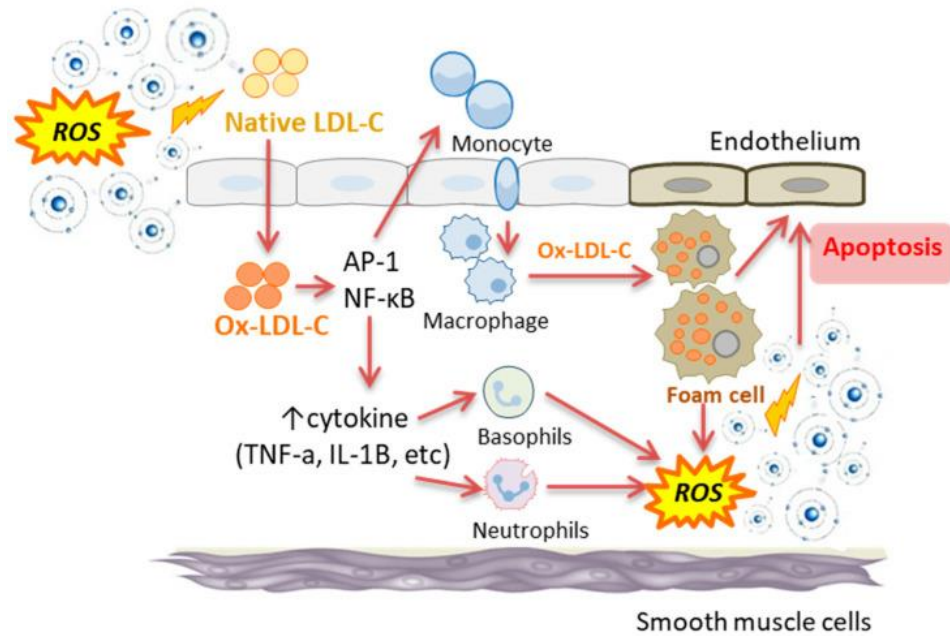


Figura 7. Interconexiunea dintre stresul oxidativ și inflamație în leziunea celulară [111]

Așadar, deși domeniul principal al cercetărilor efectuate cu privire la patogenia cardiotoxicității Dx pe parcursul a mai mult de 30 de ani este bazat pe evidențierea rolului stresului oxidativ, conceptul contemporan consolidat în ultimii 10-15 ani, care confirmă întemeiat interdependența dintre stresul oxidativ și inflamație, desemnează inflamația drept un factor patogenetic de valoare al ADC. Sub acest aspect este inteligibilă opinia lui S. Biswas, care abordează „paradoxul antioxidant” în tratamentul diferitor patologii (ie, ineficiența diferitor remedii antioxidante incluse în strategia terapeutică convențională) cauzată anume de persistența răspunsului inflamator scăpat de sub ținta curativă [113]. Remarcabil la această noimă, că încercările de atenuare a inflamației în tratamentul ADC sunt considerabil mai puține comparativ cu tentativele de temperare a stresului oxidativ. Dar, anume prin evidențierea efectului tratamentului antiinflamator aplicat în ADC se poate concludent confirma rolul inflamației în promovarea cardiotoxicității Dx.

Un alt factor implicat în remodelarea matricei extracelulare în ADC este endotelina 1, oligopeptid care influențează turnover-ul colagenului și, totodată, este cantitativ determinat de interfața patogenetică iminentă acțiunii cardiotoxice a Dx prin următoarele componente: stresul oxidativ, activarea neuroendocrină, inflamația, leziunea endotelială, carența de NO. Nivelul circulant al ET-1 este un predictor veritabil al severității IC de oricare origine, iar rezultatele care

demonstrează capacitatea Dx de a crește expresia ET-1, sau capacitatea ET-1 de a exacerba disfuncția cardiacă, precum și beneficiul inhibiției enzimei de conversie endoteliale a ET-1 în evoluția ADC întemeiază aportul patogenetic al ET-1 în patogenia cardiotoxicității Dx [27, 114, 115].

Efectul ET-1 asupra remodelării miocardului și a MEC în afecțiunea doxorubicinică a cordului este determinată de acțiunea stimulatorie firească a oligopeptidului asupra hipertrofiei cardiomiocitelor și sintezei de collagen (ie, fibrozei interstițiale). Efectul de stimulare a hipertrofiei de către ET-1 în ADC este concludent limitată de acțiunea cardiotoxică directă a Dx, astfel că prevalează efectul de stimulare a fibrozei miocardului. Un mecanism important în acest sens derivă din capacitatea ET-1 similară acțiunii NE crescute în urma stresului mecanic miocardic, care promovează activarea fibroblastelor și blasttransformarea lor în miofibroblaste mediată de acțiunea factorului de transformare a creșterii, TGF- β (figura 8). Expresia TGF- β este augmentată de mediatorii inflamației (eg, IL-6, IL-8, TNF- α) și radicalii liberi de oxigen. Miofibroblastele dispun de o capacitate net superioară privind rata de sinteză a collagenului fibrilar de tip I și III comparativ cu precursorii lor, fibroblastele, devenind prin urmare sursa de bază a fibrozei reactive a miocardului sau a fibrozei interstițiale [116].

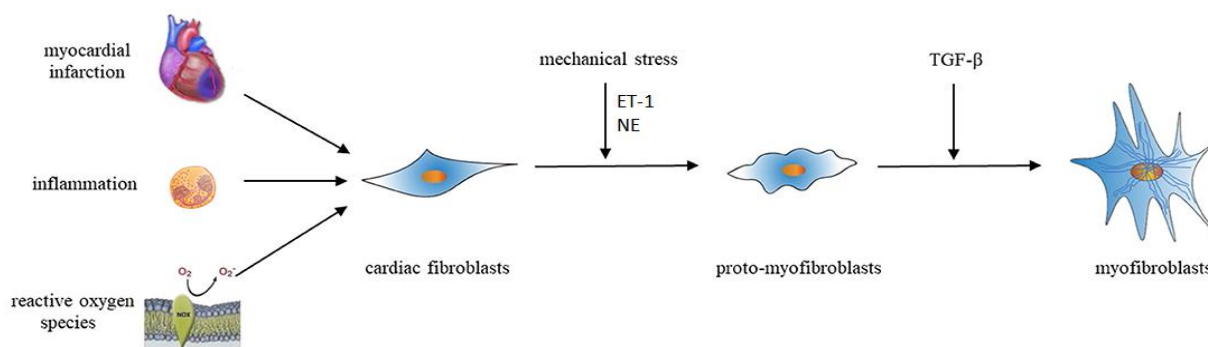


Figura 8. Mecanismul fiziopatologic al fibrogenzei miocardului induse de ET-1[116]

Cardiotoxicitatea Dx și manifestările ei funcționale se impun după cum s-a menționat mai sus prin acumularea excesivă a calciului în cardiomiocite în urma blocării inhibiției SERCA2a de către antraciclină sau metaboliții ei, RLO și citokinele proinflamatoare. Prin urmare ET-1 va majora și mai pronunțat repercusiunile detrimentale ale excesului de calciu precipitate pe activarea proteazelor, endonucleazelor, fosfolipazelor, etc., conducând la proteoliza sarcomerului și moartea cardiomiocitelor. Un mecanism specific al excesului de calciu indus de Dx constă în destabilizarea

și inhibiția receptorilor ryanodinici. Remarcabil în acest context, că acțiunea Dantrolenei (stabilizatorul receptorilor ryanodinici) s-a manifestat în modelul murin de ADC prin efect benefic concludent [117].

Creșterea expresiei ET-1 sub acțiunea Dx evidențiază rolul inflamației în ADC, odată ce există date fundamentale, conform cărora ET-1 *per se* stimulează expresia citokinelor proinflamatoare [118]. Pe de altă parte, inflamația stimulează prin intermediul citokinelor proinflamatoare expresia ET-1, întrucât atenuarea răspunsului inflamator al celulelor endoteliale (sursa principală a ET-1) a redus notabil nivelul oligopeptidului [119].

Așadar, exegeza materialului expus mai sus consolidează anumite repere privind rolul inflamației în evoluția cardiotoxicității doxorubicinei, acestea fiind mult mai limitate comparativ cu evidențele stresului oxidativ, mecanism apreciat prin exercițiul său patogenetic reciproc de inflamație. Sunt solicitate noi cercetări în privința evaluării poziției inflamației în schema patogenetică a ADC, iar abordarea studiului efectelor tratamentului anticitokinic este important și la noima explorării diferitor posibilități de prevenire și contracarare a cardiotoxicității Dx.

2. MATERIAL ȘI METODE

Algoritmul cercetării experimentale a inclus următoarele repere:

- Selectarea în cadrul analizei literaturii a modelului experimental de afectare a cordului prin administrarea doxorubicinii: doza de o priză, doza cumulativă, numărul de injecții;
- Selectarea dozei Am-TNF- α și aranjamentele de administrare;
- Întemeierea probelor de efort eligibile pentru rezolvarea concludentă a obiectivului 1 aplicate în cadrul perfuziei cordului izolat izovolumic și în regim de lucru;
- Selectarea paternului de reproducere a sindromului ischemie-reperfuzie a cordului izolat izovolumic;
- Elaborarea schemei de evaluare a fenomenului coronarian Gregg în cadrul perfuziei cordului izolat după metoda Langendorff;
- Selectarea metodei de eutanasiere a animalelor de laborator;
- Consolidarea apanajului de indici funcționali cu referire la aprecierea funcției de pompă a ventriculului stâng (VS), funcției contractile, funcției lusitrope, inotropismului miocardic, rezervei funcționale coronariene;
- Selectarea echipamentului tehnic de înregistrare a indicilor funcționali ai cordului izolat în dependență de încărcătura informațională și obiectivul lansat;
- Segregarea materialului cifric obținut, procesarea lui statistică, analiza conceptuală a rezultatelor și formarea concluziilor de bază.

2.1. Modelarea experimentală

Analiza literaturii a evidențiat prezența unui număr mare de modele experimentale acute și cronice de afectare a cordului prin administrarea doxorubicinii la diferite animale de laborator (e.g. șobolani, șoricei, cobai, câini, etc.). Printre modelele reproduse prin administrarea repetată a Dx se evidențiază modelul cu doza cumulativă de 16 mg/kg timp de 2 săptămâni în 4 prize cu doza de o priză 4 mg/kg, care în studiul lui M.Argun et al (2016) s-a impus prin expresia crescută în miocard a TNF- α [16].

Deci, afectarea doxorubicinică a miocardului iminentă cardiomiopatiei doxorubicinice s-a reprodus la șobolanii albi (Ratta Albicans) prin administrarea i/p a Dx (soluție de 2%, Ebeve Pharma, Austria) în 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 eutanasiere după 2 săptămâni de la ultima

injecție a Dx, dată fiind capacitatea cumulativă cunoscută a antraciclinei (eliminarea din organism sau un *clearance* redus).

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 remediuului liofilizat Remikeid (Infliximab), utilizat în terapia bolilor autoimune (e.g. lupusul eritematos sistemic și artrita reumatoidă). Și în această serie animalele de laborator au fost sacrificate prin eutanazie la sfârșitul săptămânii a 4-a.

Pentru compararea datelor obținute s-a utilizat modelul cordului intact, preluat de la animalele care au primit 2 săptămâni i/peritoneal soluție fiziologică.

Așadar, s-au format 3 loturi de șobolani:

1. Lotul martor (n=18) – animalele intacte.
2. Lotul cu afectare doxorubicinică (n=18).
3. Lotul cu tratamentul prin Am-TNF- α (n=18), aplicat pe fondalul administrării doxorubicinii.

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

1. Replacement – posibilitatea de înlocuire a metodelor de testare pe animale de laborator cu metode alternative care nu solicită obiect biologic de studiu de origine animală.

2. Reduction – utilizarea în cercetarea experimentală a unui număr optimal mic de animale, dar fără crearea unui risc de compromiterea esenței științifice scontate în studiul realizat, precum și a semnificației materialului probatoriu acumulat.

3. Refinement – perfectarea metodelor de cercetare, ameliorarea condițiilor de desfășurare a cercetărilor experimentale și aplicarea tuturor manevrelor posibile de reducere a riscului suferințelor animalelor de laborator (disconfort, imobilizare, transport, durere) iminente categoriei studiului.

În toate cele 3 loturi șobolanii 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 eutanasia 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.

2.2. Metodele de cercetare

Metodele de cercetare in vitro a caracterului statusului funcțional al cordului la acțiunea repetată a doxorubicinii, cât și privind posibilitatea de influențare a cardiotoxicității Dx inerentă antagonistului TNF- α au inclus:

- perfuzia cordului izolat izovolumic;
- perfuzia cordului izolat în regim de lucru.

Perfuzia cordului izolat izovolumic și probele de efort

Perfuzia cordului izolat izovolumic (cordul cu volumul ventriculului stâng neschimbat) s-a realizat după modelul clasic Langendorff [120].

Acest model de perfuzie a cordului izolat este acceptat în cercetările țintite spre evaluarea:

- Toleranței miocardului la acțiunea ischemiei globale și reperfuziei.
- Răspunsului sistemului coronarian la acțiunea factorilor naturali sau medicamentoși cu proprietăți vasorelaxante și vasoconstrictoare. Este o metodă fezabilă de apreciere a fenomenului coronarian Gregg, care conceptual consemnează creșterea fluxului coronarian (FC) în solicitările de efort hemodinamic și neuroendocrin în baza dilatării arterelor coronariene, fără suprapunerea modificării volumului de umplere a VS, ce prin modificarea presiunii telediastolice influențează implicit stresul miocardic cu impact cunoscut asupra perfuziei coronariene, în special subendocardice. Astfel, este o metodă importantă de estimare a rezervei funcționale coronariene, inclusiv în contextul acțiunii factorilor cu acțiune coronarodilatatoare mediată de endoteliu și independentă de endoteliu.
- Fenomenului Vanhoutte, care excelează prin efectul de vasorelaxare endoteliu independentă al epoxieicosatrienelor (derivați ai acidului arahidonic) și care este, în special însemnat, în cadrul fenomenului coronarian Gregg în condițiile alterării și disfuncției endoteliului vascular.
- 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.

Înainte de conectare a cordului izolat răcit la sistemul de perfuzie, camera de asigurare a circulației coronariene retrograde a fost împlută cu soluția clasică Krebs (în mM: NaCl-118; KCl-4,7; CaCl₂-2,5; KH₂PO₄-1,2; MgSO₄-1,2; NaHCO₃-25; glucoza-5,5; pH-7,4), barbotată cu carbogen (5% CO₂ și 95% O₂) la temperatura de 37°C. Nivelul perfuziei coronariene retrograde s-a fixat inițial la presiunea fiziologică de perfuzie pentru cordul izolat de șobolan (80 cm col H₂O sau circa 60 mm Hg) fără recirculație, deci fiecare cord primea încontinuu un volum de soluția Krebs cu conținut salin și gazos constant. Temperatura constantă a perfuzatului era menținută prin intermediul termostatului ajustat la pompa de perfuzie Lineomat (Polonia).

Aorta cu lungimea de 7-8 mm și diametrul de circa 2-3 mm era îmbrăcată pe canula de oțel (canula aortică) și fixată printr-un nod de ață. După fixare, imediat se inițiază perfuzia cu soluția Krebs. Practic în primele 10 sec cordul izolat sub acțiunea soluției Krebs calde a pornit contracțiile proprii, iar frecvența contracțiilor cardiace (FCC) crește progresiv până la valorile inerente condițiilor izolate (pentru inimă intactă diapazonul este 270-300 min⁻¹). În perfuzie retrogradă fără recirculație cordul izolat este menținut până când ritmul cardiac devine stabil regulat (7-10 min). Trunchiul pulmonar și ambele atri sunt deschise, astfel, volumul de perfuzat care se scurge din sinusul coronarian venos este considerat drept fluxul coronarian. Acesta este colectat într-o cameră de sticlă specială și apoi măsurat pentru aprecierea vitezei volumetrice a FC, care în regimul fiziologic de perfuzie atinge cote de 12-14 ml/min.

După canularea aortei, urma instalarea volumului constant de umplere a VS prin introducerea în cavitatea VS a balonului de latex conectat la o cameră specială de umplere cu apă distilată, precum și un sensor mecanic (Gold Statham P23B, SUA) adoptat la inductorul Linearorder MARK WR3101 (Hugo Sachs Elektronik, Germania) pentru măsurarea presiunii hidrostatice a soluției Krebs. Balonul de latex era umplut cu apă distilată până la PTDVS egală cu 14 mm Hg și această presiune era indicele de referință pentru toate seriile de experiment realizate conform modelului Langendorff.

Probele de efort utilizate în studiul dat pe modelul cordului izolat izovolumic au avut drept scop evaluarea impactului ischemie-reperfuzie, fenomenului coronarian Gregg și impactului hipertensiunii coronariene asupra stiffness-ului diastolic al miocardului.

1. Rezistența miocardului la ischemie-reperfuzie s-a apreciat prin monitorizarea dinamică a valorii PTDVS și a presiunii sistolice a VS (PSVS) pe perioada ischemiei globale și a redresării perfuziei coronariene. Ischemia globală a miocardului s-a reprodus după cca 10 min de perfuzie

stabilă a cordului izolat izovolumic prin sistarea totală a perfuziei aortice retrograde pe o perioadă de 30 min. În acest timp PTDVS era încontinuu înregistrată de incriptorul Linearrecorder MARK WR3101, iar punctele de estimare a valorii indicelui dat erau de regulă la distanța de 10, 20, 25 și 30 min de la debutul ischemiei. După perioada de ischemie, perfuzia coronariană era reluată la noima condițiilor inițiale (deci până la ischemie) 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. Dinamica PSVS era importantă în vederea evaluării performanțelor miocardului de restabilire a funcției contractile, comparativ cu nivelul inițial preischemic, fapt ce se impune drept un indiciu notabil de apreciere a toleranței miocardului la impactul de reperfuzie și a expresiei funcționale a miocardului siderat și hibernat.

2. Reactivitatea coronariană și fenomenul coronarian Gregg la acțiunea factorilor vasotropi naturali în diferite concentrații în perfuzatul Krebs.

a. Reactivitatea coronariană și rezerva funcțională coronariană la acțiunea factorilor vasorelaxanți endotelii dependenți, administrați în perfuzat în concentrația de la 10^{-9} M până la 10^{-6} M, cum ar fi: acetilcolina (Ach), bradikinina (Bk) și adenozina (Ad). Valoarea RFC era determinată drept incrementul relativ (%) al FC în vârful acțiunii agenților vasorelaxanți versus nivelul inițial sau bazal. Deși perfuzia cordului izolat izovolumic se realiza fără recirculație, timpul între probele estimative aplicate era în medie egal cu 10 min. În contextul estimării RFC iminente acțiunii bradikininei este conceptual important caracterul implicării receptorilor B_1 , care se expresează pe miocitele netede coronariene predilect în condițiile oricărui gen de afectare a cordului. Se consideră că expresia receptorilor B_1 în insuficiența cardiacă și coronariană are conotații pozitive, deoarece aceștia pot promova coronarodilatarea în manieră independentă de endotelii. Pentru a determina cota de implicare a receptorilor B_1 în promovarea acțiunii Bk acțiunea nonapeptidului a fost modelată pe fondalul blocării receptorilor endoteliali B_2 prin intermediul premedicației cordului izolat cu HOE-140 (blocantul specific al receptorilor B_2) în concentrația de 10^{-5} M.

b. Reactivitatea coronariană endotelii independentă. Această probă s-a realizat prin determinarea RFC la acțiunea epoxieicosatrienelor (fenomenul Vanhoutte) și a peroxidului de hidrogen (H_2O_2) în diapazonul de concentrații 10^{-9} - 10^{-6} M. Răspunsul coronarian era estimat în vârful acțiunii agenților vasorelaxanți.

c. Răspunsul coronarian la acțiunea factorilor naturali vasoconstrictori. Această probă s-a efectuat prin determinarea decrementului relativ (%) al FC la acțiunea norepinefrinei (NE),

angiotensinei II (Ang II) și endotelinei-1 (ET-1) la diferite concentrații în perfuzat (10^{-9} - 10^{-6} M). Răspunsul coronarian era estimat în vârful acțiunii agenților vasoconstrictori. Pentru estimarea efectului coronarodilatator mediat prin mecanismul de hiperpolarizare, pe fondalul acțiunii endotelinei-1 (ET-1), s-a infuzat în perfuzat apamină în concentrații de 10^{-7} M, un blocator selectiv a canalelor K_{Ca} responsabile de hiperpolarizarea endoteliocitului și a miocitului neted vascular.

De menționat, că în toate cele 3 probe de estimare a reactivității coronariene de efort, în afara fluxului coronarian, era de asemenea determinată și valoarea PTDVS și PSVS, dată fiind legătura indispensabilă între debitul coronarian, funcția lusitropă, performanțele contractile ale miocardului și travaliul cardiac.

3. Corelația între nivelul hipertensiunii coronariene și dinamica modificării PTDVS. În cadrul acestei probe presiunea perfuziei retrograde a sistemului coronarian s-a majorat de la 80 cm col.H₂O până la 120 cm col.H₂O cu pragul de 10 cm col.H₂O, fiind la fiecare grad al hipertensiunii coronariene apreciată valoarea PTDVS.

Perfuzia cordului izolat în regim de lucru și probele de efort

Perfuzia cordului izolat în regim de lucru s-a efectuat după metoda Neely-Rovetto, care impune activarea funcției de pompă a VS, dată fiind canularea la sistemul de perfuzie și a atriului stâng [121]. Astfel, cordul izolat răcit este inițial conectat la sistemul de perfuzie prin canularea aortei pentru pornirea contracțiilor prin circuitul coronarian cu soluția Krebs caldă. Ulterior, cât de repede e posibil, se canulează și atriul stâng (canularea atriului devine tehnic dificilă la o FCC înaltă), perfuzia căruia se inițiază din camera atrială la presiunea de perfuzie inerentă confortului fiziologic, de 15 cm col. H₂O. Odată ce ventriculul stâng începe să pompeze volumul de umplere din camera atrială în aortă, aceasta din urmă, printr-un robinet special, se conectează la estuarul aortic din sticlă conectat la tubul de ejecție a perfuzatului la presiunea de rezistență de confort de 80 cm col. H₂O. Prin urmare cordul izolat reproduce concludent paternul hemodinamic iminent modelului *in vivo*, iar funcția de pompă apreciată este rezultatul fezabilității diastolei și sistolei. Pentru a determina indicii hemodinamicii centrale în cavitatea VS s-a introdus senzorul mecanic conectat la sistemul computerizat de înregistrare a indicilor funcționali în timp real (Biomedical Data Acquisition System, Bio-Shel, Australia) sau la incriptorul Linearorder MARK WR3101 (Hugo Sachs Elektronik, Germania).

Parametrii funcționali de bază ai activității cordului izolat perfuzat în regim de lucru estimați în diferite probe de efort au fost:

- Fluxul coronarian (ml/min) - parametrul funcției de pompă, ca volumul de perfuzat ce se scurge în 1 min de la cord în camera de colectare.
- Jetul aortic, JA (ml/min) - parametrul funcției de pompă, ca volumul de perfuzat pompat în 1 min în estuarul aortic.
- Debitul cardiac, DC (ml/min) - parametrul integral al funcției de pompă, ca suma: FC + JA.
- Volumul sistolic sau volumul bătaie, VS (ml) - parametrul funcției de pompă, ca volumul de perfuzat pompat în cadrul unei sistole, prezentând astfel, raportul dintre DC și FCC.
- PSVS (mm Hg) – parametrul contractilității miocardului, ca valoarea presiunii VS în vârful sistolei cordului izolat.
- Velocitatea maximă a contracției sau velocitatea contracției izovolumice a cordului, $+dP/dT_{max}$ (mm Hg/sec) – indicele funcțional principal, ce caracterizează capacitatea de compensare și adaptarea cordului la eforturi hemodinamic prin rezistență.
- Indicele Veragut (1/sec) reprezintă presiunea maximă dezvoltată de VS în faza izometrică a miocardului, când viteza de contracție a acestuia este maximă.
- Indicele Sonneblick (1/sec) - valoarea raportului dintre presiunea medie dezvoltată de VS pe tot itinerarul contracției izometrice a miocardului și viteza medie de contracție a acestuia.
- Indicele Opie (PSVS medie \times FCC⁻³ (mm Hg \times min⁻³) – un parametru integral al contractilității cordului și travaliului cardiac.
- PTDVS (mm Hg) – (presiunea telediastolică în ventriculul stâng) parametrul important al relaxării diastolice, reprezintă valoarea presiunii VS la sfârșitul diastolei.
- Presiunea diastolică minimă a VS (PDMVS, mm Hg) – parametrul important al relaxării diastolice, reprezintă valoarea presiunii VS la începutul diastolei (presiunea protodiastolică).
- Velocitatea maximă a relaxării miocardului sau velocitatea relaxării în faza izovolumică a diastolei cordului, $-dP/dT_{max}$ (mm Hg/sec) – indicele funcțional principal, ce caracterizează capacitatea de compensare și adaptare a cordului la eforturi hemodinamic prin volum.
- Indicele rigidității diastolice (IRD) sau stiffness-ul diastolic – parametru funcțional de estimare a complianței diastolice a cordului, care reprezintă legătura dintre sporul presiunii diastolice în cadrul unei diastole (PTDVS-PDMVS) și volumul sistolic, valoarea acestuia fiind determinată ca raportul: PTDVS-PDMVS/VS (mm Hg/ml).

- Travalul cardiac (TC) sau lucrul exterior al inimii – parametru integral al activității cardiace, ce caracterizează interdependența dintre funcția de pompă și performanța contractilă, valoarea acestuia fiind determinată ca produsul: $TC = PSVS \times DC$ (mm Hg x ml/min).

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

1. Proba de efort hemodinamic sau proba de efort cu volum și rezistență.

Proba de efort cu volum este o oportunitate de estimare a capacității de reglare heterometrică a cordului, 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. De menționat, că aprecierea capacității de reglare heterometrică a cordului s-a bazat pe analiza caracterului modificării indicilor funcției de pompă imprimis în contiguitate cu indicii relaxării diastolice la nivelele PUAS depreciate, iar la nivelele elevate – și indicii contractilității miocardului.

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. În cadrul acestei probe este importantă analiza corelației între capacitatea de menținere a valorilor adecvate a parametrilor funcției de pompă și performanțele contractile ale miocardului.

2. Proba de evaluare a răspunsului inotrop al miocardului. Esența acestei probe de efort impune aprecierea fezabilității creșterii presiunii sistolice a VS pe fondalul acțiunii factorilor naturali capabili să inducă efect inotrop pozitiv, cum ar fi NE, Ang II și ET-1. Administrarea lor în perfuzat în diferite concentrații, cuprinse în diapazonul 10^{-7} - 10^{-5} M, s-a efectuat 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, este importantă dinamica indicilor diastolei, precum și a FCC, drept un indicator al răspunsului cardiac cronotrop.

3. Proba de evaluare a activității cardiace în condiții de carență energetică. Această probă are menirea să evidențieze mecanismele de decompensare a agravării insuficienței cardiace în deficit energetic, modelat prin reducerea conținutului glucozei din perfuzat de la 5,5 mM până la un nivel critic pentru cordul ce efectuează un lucru exterior (1,5-2,5 mM). Estimarea dinamicii valorii DC, PTDVS, PSVS, $+dP/dT_{max}$ și $-dP/dT_{max}$ este oportună în decelarea legăturilor funcționale scontate.

2.3. Prelucrarea statistică a materialului cifric

Materialul cifric obținut a fost procesat în vederea aprecierii valorii semnificației statistice a diferenței valorilor indicilor funcționali între loturi, utilizând programul Microsoft Excell (Statistica), GraphPad Prism 8.0:

- ADC versus martor
- ADC + Am-TNF- α versus martor
- ADC +Am-TNF- α versus ADC

Pentru estimarea veridicității devierilor indicilor funcționali ai cordului izolat între loturi s-au determinat:

- valoarea mediei (M);
- devierea standard (DS);
- mediana (Me);
- valoarea percentilei 25 (p25) și a percentilei 75 (p75);
- valoarea minimă (Min) și maximă (Max).

Valoarea $p < 0,05$ apreciată conform criteriului t-Student a fost considerată statistic semnificativă. Materialul cifric expus în tabele conține $M \pm DS$, Me, p25 și p75, Min și Max precum și valoarea p expusă până la sutimi de miimi.

3. PARTICULARITĂȚILE FUNCȚIONALE ALE CORDULUI INERENTE CARDIOTOXICITĂȚII DOXORUBICINEI ȘI EFECTELE ANTAGONISTULUI TNF- α

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).

Astfel, într-un protocol experimental comun au fost jalonate seriile de perfuzie a cordului izolat pentru a aduce la apel abilitatea acestuia de a răspunde adecvat la: modificarea presiunii de umplere a AS și creșterea rezistenței periferice (presiunea în estuarul aortei); creșterea graduală a volumului VS; episodul de ischemie-reperfuzie; acțiunea factorilor inotropi naturali; acțiunea factorilor cu impact asupra fenomenului coronarian Gregg.

3.1. 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. Pentru a decela capacitatea reală de reglare am estimat paternul bazal al cordului perfuzat în regim fiziologic, când 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.

Rezultatele obținute au arătat că sistola VS este compromisă în Dx, inclusiv la noima fazei izovolumice (tabelul 2).

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

Indice	Lot		P
	Martor (n=9)	Dx (n=9)	
PSVS, mm Hg (M±DS) Mediana (P25-P75) Min-Max -% vs martor	143,5±3,66 143,4 (142-145) 138-149	106,2±5,7 106 (101-111) 100-114 25,99%	<0,001 (6,34E-10)
+dP/dT max, mm Hg/sec (M±DS) Mediana (P25-P75) Min-Max -% vs martor	8565±239 8540 (8440-8680) 8245-9010	6320±297 6325 (6090-6540) 5800-6690 -26,21%	<0,001 (2,58E-07)
Indicele Veragut, 1/sec (M±DS) Mediana (P25- P75) Min-Max -% vs martor	137,3±6,54 139 (132- 143) 128-145	101,6±4,47 101 (98- 104) 96-109 26%	<0,001 (1,47E-06)
Indicele Sonnenblick, 1/sec (M±DS) Mediana (P25-P75) Min-Max -% vs martor	104,2±8,01 107 (97-111) 93-114	81,4±6,17 81 (77-83) 74-92 21,9%	0,0002
Indicele Opie, mm Hg x sec/1000 (M±DS) Mediana (P25-P75) Min-Max -% vs martor	41,44±5,57 41 (36-46) 34- 48	26,0±5,98 27 (21-30) 18- 35 37,26%	<0,001 (5,4007E-06)
FCC, 1/min (M±DS) Mediana (P25-P75) Min-Max -% vs martor	289±9,82 288 (282-298) 274- 300	245±11,56 250 (232-252) 228- 259 15,22%	<0,001 (3,64E-07)
TC, mm Hg x ml/min (M±DS) Mediana (P25-P75) Min-Max -% vs martor	5367±330 5225 (5125-5560) 5020-5930	2506±124 2505 (2390-2580) 2345-2675 53,31%	<0,001 (1,2E-08)

Notă: PSVS - presiunea sistolică a ventriculului stâng; +dP/dT max – viteza maximă a contracției izovolumice a cordului; FCC – frecvența contracțiilor cardiace; TC – travaliul cardiac.

Indicele principal, care caracterizează veritabil capacitatea contractilă a miocardului este presiunea sistolică a ventriculului stâng (VS), care în lotul cu doxorubicină este cu circa 26% sub nivelul martor. Conceptul funcțional al sistolei cardiace consolidează rolul fazei izovolumice în atingerea unei presiuni intraventriculare suficiente de a asigura o ejecție adecvată rezistenței periferice. Cardiotoxicitatea doxorubicinei s-a impus prin diminuarea semnificativă cu 26,21% a valorii $+dP/dT$ max, indicele cheie privind fezabilitatea contracției izovolumice a cordului.

Parametrii funcționali ai ventriculului, cum sunt PSVS și $+dP/dT$ max, determină valoarea a 2 indici reprezentativi ai sistolei cardiace: (1) indicele Veragut, care semnifică valoarea presiunii VS la momentul dezvoltării vitezei maxime în faza izovolumică și (2) indicele Sonneblich, care semnifică valoarea presiunii VS ce corespunde vitezei medii a contracției izovolumice.

În lotul cu Dx valoarea indicelui Veragut s-a estimat semnificativ diminuat cu 26% față de valoarea martor, iar indicele Sonneblich este subiacent parametrului martor cu 21,9%.

Deprecierea PSVS în contiguitate cu diminuarea debitului cardiac a condiționat în lotul cu Dx reducerea travaliului cardiac cu peste 53%. Acest indice funcțional global este recunoscut drept un predictor veritabil al handicapului contractil al miocardului ce rezultă în declinul funcției de pompă și dezvoltării insuficienței cardiace.

Diminuarea debitului cardiac la acțiunea repetată a Dx este datorată nu numai sistolei compromise, dar și valorii scăzute a frecvenței contracțiilor cardiace (FCC) cu 15,32%. Echilibrul dintre FCC și PSVS demonstrează rezervele funcționale ale miocardului și este reprezentat, inclusiv în cercetările clinice, de indicele Opie. Valoarea acestuia în lotul cu Dx este cu 37,26% depreciat față de prototipul martor.

Așadar, deja în condiții de perfuzie a cordului izolat corespunzătoare confortului fiziologic cardiotoxicitatea Dx se manifestă prin perturbarea notabilă a funcției de pompă a VS și a capacității contractile.

În acest context este important de menționat și afectarea diastolei (tabelul 3).

Tabelul 3. 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	3,6- 5,7	10,5- 13	
+% vs martor		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	6480- 6975	4855-5275	
-% vs martor		-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	24,9- 34,3	58,2- 67,8	
+% vs martor		+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	0,65- 0,95	1,31- 1,72	
+% vs martor		97%	

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

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.

Calitatea diastolei se estimează în plan funcțional potrivit capacității VS de a asigura un gradient cât mai mare între presiunea atriului stâng și presiunea VS pentru o umplere adecvată și rapidă a cavității ventriculare. Sub acest aspect este de menționat că faza relaxării diastolice a cordului este determinantă în vederea atingerii acestui gradient. 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%. Prin urmare, o particularitate funcțională importantă a cordului inerentă cardiotoxicității Dx este perturbarea contractilității și relaxării izovolumice, faze care prin entitatea lor conceptuală demarcă dimensiunea rezervelor funcționale ale miocardului.

Predictorul relevant al rigidității diastolice este indicele 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. Substratul fiziopatologic al creșterii stiffness-ului diastolic este determinat de mai

mulți factori, cum ar fi deficitul energetic și încărcătura cardiomiocitelor cu calciu, incompetența pompelor de calciu (în primul rând, SERCA 2a), creșterea matricei extracelulare, periclitarea conexiunii între proteinele fibrilare ale matricei cu structurale senzoriale ale sarcomerului, etc.

Rigiditatea diastolei este un factor ce compromite nu numai umplerea cavității ventriculului stâng și, respectiv, relația lungime-forță (ie, mecanismul Starling), dar și perfuzia coronariană dependentă de complianța miocardului în faza de relaxare. În deosebi calitatea relaxării diastolice este importantă pentru circuitul coronarian din bazinul subendocardic format din rețea densă de arteriole cu calibrul sub 200 μm , care dispun de o medie musculară bine dezvoltată și sunt de asemenea ușor supuse remodelării vasculare. Mai mult, între perfuzia coronariană și stresul miocardic există o relație reciprocă, astfel, că și elevarea presiunii coronariene datorată creșterii fluxului coronarian are acțiune detrimentală asupra relaxării diastolice [1].

Perfuzia cordului izolat după metoda Langendorff permite aprecierea raportului umplere-presiune al VS în asociere cu atestarea dinamicii fluxului coronarian (FC) în cadrul creșterii graduale a volumului de umplere a ventriculului stâng. În acest context am estimat rata de modificare a PTDVS și a FC în condițiile de creștere a volumului VS cu 0,5 ml de la nivelul bazal de 0,2 ml (tabelul 4).

Impactul creșterii graduale a volumului de umplere a VS asupra dinamicii PTDVS este diferit între loturi, luând în considerare faptul că inițial volumul a fost similar (0,2 ml), iar PTDVS a fost calibrată la nivelul de 14 mm Hg. În lotul martor elevarea PTDVS pe palierul creșterii volumului VS de la 0,2 până la 0,4 ml s-a constata într-un diapazon de 7-51%. Cardiotoxicitatea doxorubicinei a crescut incrementul PTDVS până la 95,8%, fapt ce a condus la un decalaj semnificativ de 30% al indicelui la finalul testului: $27,4 \pm 4,06$ vs $21,2 \pm 2,75$ mm Hg.

Pe fondul unei elevări mai mari a presiunii telediastolice a VS în lotul cu Dx s-a urmărit și o depreciere mai concludentă a fluxului coronarian. Comparativ cu prototipul martor declinul FC în cadrul dublării volumului de umplere a VS a fost cu 46% mai mare (45,33 vs 31,21%), iar reculul final al valorii absolute a FC a constituit 21,65% ($7,6 \pm 2,02$ vs $9,7 \pm 1,17$ ml/min) (tabelul 4).

Tabelul 4. **Dinamica presiunii telediastolice și a fluxului coronarian la creșterea graduală a volumului de umplere a ventriculului stâng (M±DS)**

Indici	Lot	Inițial VUVS=0, 0,20 ml	Volumul de umplere a ventriculului stâng al cordului izovolumic			
			0,25 ml	0,30 ml	0,35 ml	0,40 ml
PTDVS, mm Hg	Martor					
	M±DS	14,0	15,1±0,83	16,4±0,97 *	17,8±1,32 *	21,2±2,75 **
	Me		15,3	16,7	17,5	22,5
	P25		14,3	15,9	17,1	18,9
	P75		15,8	17,2	18,6	23,4
	+%		7	17	27	51
	Dx					
	M±DS	14,0	15,7±1,62	17,2±1,28*	20,5±2,11 *	27,4±4,06 **
	Me		16,5	17,1	20,1	25,1
	P25		13,9	16,7	18,6	24,3
	P75		17,8	18,3	22,5	31,2
	+%		12	22	46	95,8
	p		0,389	0,185	0,025	0,009
FC, ml/min	Martor					
	M±DS		13,7±1,06	12,4±1,37 *	11,0±1,11 **	9,7±1,17 **
	Me	14,0	14,1	12,6	10,5	10,1
	P25		12,8	11,1	10,4	9,2
	P75		14,7	13,6	11,4	10,4
	-%		3%	13%	22%	31%
	Dx					
	M±DS	14,0	13,1±1,68	11,2±1,6 *	9,3±1,51	7,6±2,02 **
	Me		13,9	10,6	8,7	8,3
	P25		11,5	10,1	8,3	5,8
	P75		14,6	12,9	10,4	9,5
	-%		6%	20%	34%	45%
	p		0,238	0,121	0,014	0,011

Notă: VUVS – volumul de umplere a ventriculului stâng; +/-% - devierile relative ale indicilor comparativ cu valoarea lor inițială; PTDVS – presiunea telediastolică a ventriculului stâng; FC - fluxului coronarian; p – semnificația discrepanței *versus* indicele respectiv martor; * p – < 0,05 *versus* valoarea inițială; ** – p<0,01 *versus* valoarea inițială.

Așadar, periclitarea relaxării diastolice în lotul cu Dx a fost confirmat și pe modelul de perfuzie retrogradă a cordului, fapt ce este un predictor notabil al cardiotoxicității Dx și, respectiv, o dovadă suplimentară asupra rolului disfuncției diastolice în declinul funcției de pompă.

Dereglările funcționale ale cordului izolat perfuzat în regim de confort fiziologic au devenit mai accentuate în cadrul probelor de efort hemodinamic.

Unul din paternele de efort al presarcinii care necesită o angrenare promptă a rezervelor funcționale este reducerea presiunii de umplere a atriului stâng (PUAS). La nivelul minimal al PUAS racordat la opțiunile tehnico-metodologice a sistemului de perfuzie (5 cm col.H₂O) cardiotoxicitatea doxorubicinică s-a impus printr-o înrăutățire mai evidentă a indicilor funcționali ai cordului izolat perfuzat în regim de lucru (tabelul 5).

Tabelul 5. Indicii funcționali ai cordului izolat la nivelul minimal al PUAS (M±DS)

Indice	Lot		P
	Martor (n=9)	Dx (n=9)	
Jetul aortic, ml/min Mediana (P25-P75) Min -Max	5,7±1,26 6 (5-6,5) 3-7	1,6±0,65 (-71,93% vs martor) 1,5 (1-1,8) 1-3	<0,001 (8,374E-05)
PSVS, mm Hg Mediana (P25-P75) Min -Max	109,6±10,9 103 (101-121) 98-125	78,6±13,92 (-28,3% vs martor) 87 (65-89) 62-94	<0,001 (0,00025)
+dP/dT max, mm Hg/sec Mediana (P25-P75) Min -Max	8225±498 8250 (7900-8640) 7300- 8815	6181±348 (-25,3% vs martor) 6100 (5890-6540) 5780-6710	<0,001 (1,4E-05)
Indicele Veragut, 1/sec Mediana (P25-P75) Min -Max	129,2±11,6 136 (117-139) 115-141	88,9±7,7 (-31,2% vs martor) 92 (81-94) 78-99	<0,001 6,58E-05
PPTVS, mm Hg Mediana (P25-P75) Min -Max	0,22±0,05 0,19 (0,18-0,27) 0,16-0,28	0,48±0,09 (+119% vs martor) 0,47 (0,41-0,56) 0,36-0,58	<0,001 9,47E-06
-dP/dT max, mm Hg/sec Mediana (P25-P75) Min -Max	7966±365 8100 (7700-8270) 7355-8455	5356±309 (-32,77% vs martor) 5290 (5165-5560) 4935-5900	<0,001 8,63E-07
PTDVS, mm Hg Mediana (P25-P75) Min -Max	2,2±0,34 2,2 (2-2,5) 1,7-2,8	3,9±0,53 (+78% vs martor) 3,9 (3,5-4,2) 3,2-4,8	<0,001 4,25E-05

Notă: PUAS - presiunea de umplere a atriului stâng; PSVS – presiunea sistolică a ventriculului stâng; +dP/dT max - viteza maximă a contracției izovolumice a cordului; -dP/dT max - viteza maximă a relaxării izovolumice a cordului; PPTVS – presiunea protodiastolică a ventriculului stâng; PTDVS – presiunea telediastolică a ventriculului stâng.

Astfel, decalajul indicelui principal al funcției pompă, jetului aortic, față de martor a crescut cu 78%: de la 40,47% în regimul fiziologic de perfuzie până la 71,93%. În valori absolute parametrul dat se notează ca 1,6±0,1 vs 5,7±0,3 ml/min. Capacitatea de adaptare a cordului la declinul umplerii VS este în mod ultimativ determinată de funcția lusitropă și, în primul rând, de faza relaxării izovolumice. Indicele de bază ce caracterizează această fază, -dP/dTmax, s-a majorat în ambele loturi, dar incrementul a fost mult mai mic cu 63,16% în cardiotoxicitatea Dx: 7 vs 19%.

Drept urmare reculul indicelui a avansat de la 24,81% până la 32,77%, iar valoarea gradientului presiunii de umplere, estimat după presiunea protodiastolică ($0,48 \pm 0,04$ vs $0,22 \pm 0,02$ mm Hg), este subiacentă prototipului martor mai mult ca dublu. Chiar la umplerea minimală a ventriculului stâng, cardiotoxicitatea Dx a excelat printr-o presiune telediastolică net crescută cu 78%: $3,9 \pm 0,19$ vs $2,2 \pm 0,15$ mm Hg, fapt ce indică asupra periclitării funcției lusitrope.

Performanța contractilă a VS în această probă de efort cu volum este dependentă de volumul telediastolic (fezabilitatea mecanismului Frank-Starling), iar faza contracției izovolumice, potrivit dinamicii $+dP/dT_{max}$, nu are un aport similar relaxării izovolumice. Spre deosebire de creșterea valorii $-dP/dT_{max}$, viteza maximă de contracție a fost în declin în ambele loturi, iar decalajul s-a redus la cote medii de 5%: 25,5 vs 26,21%. Presiunea sistolică dezvoltată de VS rămâne semnificativ diminuată față de martor cu 28,3%.

Proba de efort cu volum maxim de umplere a VS, reprodusă prin elevarea PUAS până la 25 cm col.H₂O a evidențiat și a confirmat concludent incompetența relaxării diastolice sub acțiunea cardiotoxică a Dx. În condițiile perfuziei cordului izolat în regim de lucru la valoarea maximă a presiunii atrului stâng (25 cm col.H₂O) umplerea VS este facilitată, dar indicele rigidității miocardului sau stiffness-ul diastolic este determinant în vederea atingerii unui volum telediastolic al VS iminent optimizării legității lungime-forță (ie, mecanismul Starling). Remarcabil pentru această probă de efort este evident creșterea PTDVS, care a fost mai pronunțată în lotul cu Dx. Valoarea finală a indicelui în vârful probei a fost cu 190% mai mare comparativ cu martor și acest decalaj maxim estimat între loturi semnifică concludent gradul de periclitare a funcției lusitrope a cordului (tabelul 6).

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%.

Gradul de creștere a indicilor funcției pompă este o apreciere veritabilă a fezabilității adaptării cordului la efort cu volum majorat. De notat în acest context, că sporul debitului cardiac și al jetului aortic în lotul cu Dx a fost sub incrementul martor. 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 6. **Indicii funcționali ai cordului izolat la nivelul maximal al PUAS (M±DS)**

Indice	Lot		P
	Martor (n=9)	Dx (n=9)	
Jetul aortic, ml/min Mediana (P25-P75) Min –Max	30,5±2,69 31 (29-32) 26-34	16,7±2,35 (-45,25% vs martor) 16 (15-19) 14-20	<0,001 1,155E-05
Debitul cardiac, ml/min Mediana (P25-P75) Min –Max	54,4±4,4 56 (50-59) 49-60	32,5±5,6 (-40,26% vs martor) 32 (29-34) 26-45	<0,001 1,07E-05
PSVS, mm Hg Mediana (P25-P75) Min –Max	178,5±9,2 177 (174-185) 163-192	129,6±8,25 (-27,40%) 128 (123-137) 117-139	<0,001 1,1E-05
TC, mm Hg x ml/min Mediana (P25-P75) Min –Max	9710±516 9680 (9525-10155) 8900-10300	4342±251 (-55,39% vs martor) 4305 (4125-4600) 4040-4610	<0,001 1,22E-09
+dP/dT max, mm Hg/sec Mediana (P25-P75) Min –Max	8865±522 9025 (8395-9295) 8190-9490	6364±367 (-28,2% vs martor) 6260 (6100-6560) 5865-6920	<0,001 4,56E-07
-dP/dT max, mm Hg/sec Mediana (P25-P75) Min –Max	7553±436 7360 (7295-7890) 6900-8220	5288±414 (-29,99% vs martor) 5115 (4930-5625) 4835-5910	<0,001 2,13E-05
PTDVS, mm Hg Mediana (P25-P75) Min –Max	6,8±0,7 6,7 (6,2-7,3) 5,8-7,8	19,7±2,9 (+190% vs martor) 21,2 (17,3-22,3) 15,6-22,9	<0,001 8,22E-07
SD, mm Hg/ml Mediana (P25-P75) Min –Max	38,5±4,3 39,6 (36,7-41,5) 31,8-43,4	98,3±6,6 (+156% vs martor) 97,6 (92,4-103,6) 90,8-106,6	<0,001 5,77E-08

Notă: PUAS - presiunea de umplere a atrului stâng; PSVS – presiunea sistolică a ventriculului stâng; TC – travaliul cardiac; +dP/dT max - viteza maximă a contracției izovolumice a cordului; -dP/dT max - viteza maximă a relaxării izovolumice a cordului; PTDVS – presiunea telediastolică a ventriculului stâng; SD - stiffness-ul diastolic.

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%.

Remarcabil, că 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%.

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, ce se impune printr-un spor mai mic al valorii $-dP/dT_{max}$, predictorul important fiind jetul aortic și viteza maximă de relaxare a miocardului.
- 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.

Diastola este o fază a ciclului cardiac care consumă nu mai puțin de 1/3 din energia totală pusă la dispoziția miocardului de către mitocondrii în cadrul glicolizei. Energia obținută în cadrul beta-oxidării acizilor grași este utilizată pentru faza sistolică a ciclului cardiac. În contextul rolului decisiv al relaxării izovolumice a cordului (faza cea mai energodependentă a relaxării diastolice) în procesul de adaptare a acestuia la declinul returului venos spre inimă am estimat dinamica comparativă între loturi a jetului aortic și a valorii $-dP/dT_{max}$ pe perioada de perfuzie (30 min) a cordului fără glucoză, sursa principală de energie pentru cordul izolat perfuzat cu soluția Krebs (tabelul 7).

Tabelul 7. Dinamica jetului aortic și a indicelui $-dP/dT_{max}$ în perfuzia fără glucoză ($M \pm DS$)

Indici	Perfuzia cu soluția Krebs fără glucoză, min							
	0 (inițial)		10		20		30	
	Loturi							
	Martor	Dx	Martor	Dx	Martor	Dx	Martor	Dx
JA, ml/min	21,5± 2,6	12,8± 1,3	17,5±3,3	6,6±2,6*	8,8±3,8	0	0	0
Mediana	22	13	18	5	11			
P25	19	12	16	4,5	6			
P75	23	14	20	9	12			
p vs inițial		<0,001	-18,6%	<0,001	-58,6%			
$-dP/dT_{max}$	6710± 337	5045± 326	6025± 367	4010± 244	4670± 227	2780± 176	3480± 246	2075± 230
Mediana	6825	5225	6085	4020	4700	2885	3545	2135
P25	6640	4780	5760	3850	4520	2615	3295	1890
P75	6960	5275	6220	4235	4820	2895	3670	2285
p vs inițial		<0,001	-10,21%	<0,001	-30,4%	<0,001	-45%	<0,001

Notă: JA – jet aortic; $-dP/dT_{max}$ – viteza relaxării izovolumice (mm Hg/sec);

Sistarea glucozei din perfuzat a condus la o perturbare rapidă și notabilă, în deosebi în lotul cu Dx, a funcției pompă a VS și a relaxării izovolumice a cordului. Astfel, deja după 10 min de perfuzie a cordului izolat fără glucoză jetul aortic s-a redus în lotul cu Dx cu peste 48%, comparativ cu decrementul martor numai de 18,6%. Drept urmare, discrepanța JA, identificată inițial de 40,47%, s-a majorat până la 62,3%. După 20 min de perfuzie a cordului izolat fără glucoză inimile expuse acțiunii cardiotoxice a doxorubicinei nu mai puteau asigura jetul aortic, deși presiunea în estuarul aortei era fixat la nivelul fiziologic (80 cm col.H₂O). Indicele martor s-a redus cu 58,6% și s-a estimat la valoarea absolută medie de 8,8 ml/min. Evident, că după 30 min de perfuzie fără glucoză și în lotul martor jetul aortic a fost egal cu zero.

Declinul vitezei relaxării izovolumice a cordului a fost corelativ cu deprecierea jetului aortic, fapt ce confirmă încă o dată rolul important al acestei faze în reglarea funcției pompă a VS. Cardiotoxicitatea Dx a excelat printr-o reducere mai evidentă a valorii $-dP/dT_{max}$. După 10 min de perfuzie fără glucoză decrementul indicelui a fost dublu mai mare comparativ cu martor: 20,5% vs 10,2%, fapt ce a determinat creșterea reculului parametrului de la 24,81% până la 33,45%.

După 20 minute de perfuzie fără glucoză, când jetul aortic era în lotul cu Dx egal cu zero, diferența vitezei relaxării izovolumice a cordului a crescut până la 40,48% datorită unui declin relativ mult mai important al $-dP/dT_{max}$ versus martor: 45% vs 30,4%.

Aceiași discrepanță medie de 40% a valorii $-dP/dT_{max}$ între loturi s-a menținut și după 30 min de perfuzie a cordului fără glucoză, fapt ce demonstrează o epuizare totală a rezervelor energetice ale diastolei și ale funcției pompă.

Așadar, asigurarea compromisă cu energie glicolică a diastolei poate fi estimată drept un factor de periclitate a relaxării diastolice izovolumice în condiții de umplere redusă a VS. În umplere facilitată (creșterea pre-sarcinii), factorii intrinseci ai miocardului responsabili de creșterea stiffness-ului diastolic periclitează realizarea eficientă a mecanismului Starling și creșterea corespunzătoare a indicilor funcției pompă.

Filogenetic ventriculul stâng este predispus la contracție, iar nativitatea funcțională a fenotipului contractil este guvernată de genele care asigură, în primul rând, hipertrofia cardiomiocitelor în contextul activării neuroendocrine și creșterii rezistenței vasculare periferice (eg, în hipertensiunea arterială). Cu toate acestea, adaptarea activității cardiace la creșterea rapidă a rezistenței este o sarcină dificilă a VS și impune angrenarea sistemului intrinsec de declanșare a reglării homeometrice, care clasic are la bază fenomenul von Anrep ce impune stimularea

contractției miocardului prin eliberarea locală a norepinefrinei (NE), susținută ulterior pe o perioadă scurtă de timp de fenomenul Bowditch (relația frecvență-forță). Întrucât reglarea homeometrică prin entitatea sa conceptuală nu beneficiază de mecanismul Starling, creșterea forței de contracție în efortul cu rezistență este bazată pe creșterea în sistolă a concentrației ionilor de calciu, iar asigurarea unui turnover adecvat al acestora în sistolă-diaistolă reprezintă un proces energodependent. Oricare depreciere a contractției miocardului în efortul cu rezistență conduce la declinul funcției de pompă, severitatea căreia este în raport direct cu gradul post-sarcinii și, respectiv, tempoul ei de instalare.

Pe modelul cordului izolat perfuzat în regim de lucru testul de efort cu rezistență a fost reprodus prin creșterea presiunii în estuarul aortei de la 80 până la 120 cm col.H₂O în condițiile menținerii constante a PUAS la nivelul de confort fiziologic (ie, 15 cm col.H₂O). Gradul maxim al post-sarcinii s-a modelat prin clamparea totală a aortei, iar volumul jetului aortic este pompat în sistemul coronarian, care dispune de un grad înalt de rezistență, mai ales dacă rigiditatea diastolică este crescută.

Rezultatele studiului au arătat, că cardiotoxicitatea doxorubicinei se manifestă prin afectarea adaptării cordului la creșterea rapidă a post-sarcinii inerentă presiunii în estuarul aortei de 120 cm col.H₂O (tabelul 8). Creșterea rapidă a presiunii aortice până la nivelul de 120 cm col.H₂O a înrăutățit notabil raportul indicilor între loturi stabilit în regimul fiziologic de perfuzie. 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%. Acest recul este subclasat doar de JA atestat în efortul cu umplerea minimă a VS (71,93%). 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. Diferența debitului cardiac de asemenea a crescut comparativ cu regimul de perfuzie în confort fiziologic în medie cu 20%: 44,18 vs 36,9%. Totodată, fluxul coronarian în această probă s-a redus comensurabil cu devierea 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 8. 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 Mediana (P25-P75) Min-Max	15,8±2 16 (15-17) (13-19)	7,1±1,5 (-55% vs martor) 7 (6-8) (5-9)	<0,001 3,92E-05
DC, ml/min Mediana (P25-P75) Min-Max	29,2±3,5 29 (27-32) (24-34)	16,3±2,2 (-44,18% vs martor) 17 (14-18) (13-19)	<0,001 3,44E-05
PSVS, mm Hg Mediana (P25-P75) Min-Max	182,7±7,4 181 (179-190) (173-193)	120,3±5,2 (-34,2% vs martor) 123 (116-125) (114-126)	<0,001 1,72E-08
Ind. Opie, mm Hg x sec/1000 Mediana (P25-P75) Min-Max	52,6±3,6 52 (50-56) (48-58)	30,1±3,3(-42,8% vs martor) 31 (27-33) (25-34)	<0,001 2,62E-06
Indicele Veragut, 1/sec Mediana (P25-P75) Min-Max	158,8±9,2 158 (155-165) (144-173)	110,8±7(-30,2% vs martor) 114 (104-115) (103-120)	<0,001 4,61E-08
FCC, 1/min Mediana (P25-P75) Min-Max	299±7 299 (296-305) (287-307)	250±7(-16,4% vs martor) 251 (243-256) (241-260)	<0,001 1,17E-07
PSIVS, mm Hg Mediana (P25-P75) Min-Max	85,8±5,1 87 (82-89) (78-92)	39,6±5,2(-53,9% vs martor) 41 (35-44) (32-47)	<0,001 1,11E-08

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

Capacitatea VS de a dezvolta în sistolă o presiune adecvată creșterii post-sarcinii, indiferent că este promovată de fenomenul Anrep, răspunsul inotrop la acțiunea factorilor neuroendocrini sau mecanismul Bowditch, reprezintă condiția principală a reglării homeometrice a cordului. 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%. În condiții

clinice presiunea sistolei izotonice nu poate fi estimată prin metoda de ecocardiografie, de aceea funcția sistolică a VS în cadrul hemodinamicii centrale poate fi apreciată doar prin PSVS și timpul de accelerare a contracției sistolice. În plan fiziopatologic presiunea sistolei izotonice influențează în mod concludent și în proporție inversă timpul de ejeecție, care la rândul lui este o variabilă importantă a indicelui Tei, recunoscut drept un indice de evaluare incipientă a disfuncției cardiace.

Remarcabil, că adaptarea rapidă a cordului izolat la creșterea post-sarcinii se realizează nu numai prin elevarea PSVS, dar și pe fondalul majorării FCC, ceea ce este o paradigmă autentică a fenomenului Bowditch declanșat în contiguitate cu fenomenul von Anrep. Frecvența contracțiilor cardiace 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 15,22% sau 39 bătăi/min. Gradul de creștere a FCC în cadrul efortului hemodinamic este un indicator veritabil al rezervei funcționale a sistolei.

Elevarea PSVS și creșterea FCC sunt elementele cardinale ale interfeței fiziopatologice a cordului în procesul de adaptare a lui la majorarea rapidă a post-sarcinii și această relație poate fi tratată în plan funcțional prin 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%: $30,1 \pm 3,3$ vs $52,6 \pm 3,6$ 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 contracție). 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%.

În acest context este importantă dinamica nu numai a vitezei contracției izovolumice, dar și a vitezei relaxării izovolumice a cordului, deci: $+dP/dT_{max}$ și $-dP/dT_{max}$. Remarcabil, că valoarea decalajului relativ al acestor indici între loturi pe palierul elevării graduale a presiunii aortice se constată la un raport incremental, ambii indici având o dinamică ascendentă în cadrul probei de efort.

Acest fapt indică rolul vitezei contracției izovolumice în reglarea homeometrică a cordului, dar totodată, justifică și aportul fiziopatologic al relaxării izovolumice. Altfel spus, cordul

tinde pe parcursul elevării graduale a presiunii în estuarul aortei să activeze diastola pentru a asigura un volum de umplere mai mare a VS la menținerea returului venos constant spre inimă pentru a utiliza relația lungime-forță, care este pârghia intrinsecă cea mai slab dependentă de aprovizionarea energetică a miocardului. Luând în vedere caracterul dinamicii $+dP/dT_{max}$ și $-dP/dT_{max}$ în loturi trebuie de menționat că această legitate este relevantă și pentru ADC și poate deci fi estimată drept un mecanism compensator de adaptare a cordului în efort cu rezistență, deși rata de creștere a acestor parametri este subiacentă lotului martor.

Creșterea PSVS pe fundalul elevării presiunii aortice se datorează creșterii presiunii intra-coronariene, aceasta din urmă având, după cum se știe, o influență detrimentală asupra funcției lusitrope a miocardului. În efortul de rezistență reprodus prin clamparea aortei diferența FC, PSVS și a PTDVS între ADC și martor a fost maximală (tabelul 9).

Tabelul 9. Valoarea indicilor funcționali ai cordului în clamparea aortei (M±DS)

Indice	Lot	Presiunea în estuarul aortic	
		Până la clampare	Clamparea aortei
FC, ml/min (M±DS)	Martor, n=9 Me (P25-P75) Min-Max	15,8±1,6 16 (15-16) 13-18	28,2±6,5 28 (25-31) 24-33
	Dx, n=9 Me (P25-P75) Min-Max p	11,1±2,9 (-29,75% vs martor) 12 (11-13) 6-14 = 0,009078	16,5±3,7 (-41,5% vs martor) 16 (14-19) 12-22 = 0,00055
PSVS, mm/Hg (M±DS)	Martor, n=9 Me (P25-P75) Min-Max	142,3±5,3 143 (138-145) 135-150	181,8±6,6 181 (176-186) 174-192
	Dx, n=9 Me (P25-P75) Min-Max p	107,5±3,9 (-24,46% vs martor) 108 (104-110) 102-113 <0,001 (4,36E-07)	123,3±5,2(-32% vs martor) 123 (120-126) 117-132 <0,001 (5,4E-10)
PTDVS, mm/Hg (M±DS)	Martor, n=9 Me (P25-P75) Min-Max	4,8±0,7 5 (4,4-5,4) 3,8-5,6	6,7±0,7 6,9 (6,3-7,3) 5,5-7,8
	Dx, n=9 Me (P25-P75) Min-Max p	12,1±0,6 (+152% vs martor) 12 (11,6-12,6) 11,4-13 <0,001 (2,8E-09)	19,4±0,8 (+190% vs martor) 19,4 (18,8-20,1) 18,2-20,6 <0,001 (1,2E-09)

Notă: FC – fluxul coronarian; PSVS – presiunea sistolică a ventriculului stâng; PTDVS - presiunea telediastolică a ventriculului stâng.

Entitatea acestei probe de efort constă în faptul că tot volumul de perfuzat este pompat de ventriculul stâng în sistemul coronarian, iar valoarea fluxului coronarian reprezintă, astfel, indicele principal de estimare. Fezabilitatea funcțională a cordului izolat în cadrul efortului maxim este dependentă de 3 factori cheie:

- Complianța sistemului coronarian la noima reactivității vasculare dependente de flux și de endoteliul vascular.
- Complianța diastolică, care trebuie să asigure o relaxare adecvată a miocardului în condiții când volumul de perfuzie coronariană crește, iar pe de altă parte ascensiunea rigidității diastolice impune să nu limiteze viteza volumetrică a FC.
- Capacitatea contractilă a miocardului necesară pompării perfuzatului în sistemul coronarian, care dispune de o rezistență periferică în creștere odată cu realizarea sistolei cardiace și, totodată, este direct dependentă de stiffness-ul diastolic.

Valoarea fluxului coronarian în vârful probei de efort maxim este semnificativ mai mic cu 41,5% în lotul cu Dx comparativ cu indicele martor. Acest decalaj rezultă din incrementul redus al FC față de parametrul estimat înaintea clampării aortei: 49% vs 79% în lotul martor. Respectiv, decalajul inițial de 29,75% între loturi s-a majorat până la 41,5%.

Reducerea perfuziei coronariene mediată de impactul cardiotoxic al Dx este în efortul cu clamparea aortei, potrivit datelor obținute, legată pe o parte de deprecierea funcției contractile a miocardului, iar pe de altă parte de rigiditatea diastolică crescută.

În primul rând, valoarea inițială crescută a stiffness-ului diastolic compromise ascensiunea FC în cadrul probei, sustenabilitatea acestui fenomen fiind determinată și de elevarea mult mai importantă a presiunii telediastolice a VS. Astfel, PTDVS a crescut cu 61%, ceea ce este cu peste 50% mai concludent față de sporul martor, estimat al cotă de 40%. Drept consecință, decalajul inițial al PTDVS de 152% s-a majorat în vârful probei până al 190%.

Valori crescute ale PTDVS pe fondalul majorării vitezei volumetrice a FC indică asupra unei rezistențe coronariene mai mari, care necesită o activare mai concludentă a contracției sistolice tradusă prin elevarea PSVS. Creșterea presiunii VS dezvoltată în sistolă a fost în lotul cu Dx notabil mai slabă: 15,8 vs 39,5 mm Hg în lotul martor. Diferența inițială de 24,46% a crescut până la 32% în vârful probei cu clamparea aortei.

Așadar, proba cu rezistența maximă a evidențiat particularități funcționale importante ale cardiotoxicității doxorubicinei: (1) rigiditatea diastolică crescută periclitează complianța

coronariană și reduce perfuzia coronariană și (2) creșterea vitezei volumetrice a fluxului coronarian exacerbează relaxarea diastolică a miocardului. În acest context este conceptual importantă reactivitatea funcției lusitrope a cordului în condițiile elevării presiunii coronariene, reprodusă în cercetarea noastră prin creșterea presiunii estuarului aortei de la 80 cm col.H₂O (nivelul bazal) până la 120 cm col.H₂O pe fondalul valorii inițiale a PTDVS (14 mm Hg) a cordului izolat izovolumic egală în ambele loturi (tabelul 10).

Tabelul 10. PTDVS în creșterea presiunii coronariene a cordului izolat izovolumic (M±DS)

Lot	Presiunea coronariană a cordului izolat izovolumic (cm col.H ₂ O)		
	80	100	120
Martor (n=9) (M±DS)	14	15,6±2,2	16,3±1,4
Mediana (P25-P75)		16 (14-17)	16,6 (15,8-17,2)
Min-Max		12-19	13,6-18
Dx (n=9) (M±DS)	14	18,3±1,1 (+18% vs martor)	19,8±2 (+22% vs martor)
Mediana (P25-P75)		18 (17,6-19,5)	19,2 (18,3-21,7)
Min-Max		16,8-20	17,4-22,8
p		0,009823	0,004009

Notă: PTDVS - presiunea telediastolică a ventriculului stâng; Dx – lotul cu doxorubicină.

Această probă de efort se referă la legitatea presiune coronariană-complianță diastolică și este un test veritabil în aprecierea fezabilității funcției lusitrope a cordului prin dinamica presiunii telediastolice a VS.

Rezultatele obținute au arătat, că elevarea presiunii de perfuzie retrogradă a cordului izovolumic deja cu 25% (de la 80 până la 100 cm col.H₂O) a condus în lotul cu Dx la o creștere a PTDVS mai mare cu 159% față de martor: 31% vs 12%. Astfel, apare un decalaj semnificativ al indicelui între loturi de 18%: 18,3±1,1 vs 15,6±2,2 mm Hg.

Elevarea presiunii coronariene cu 50% (de la 80 până la 120 cm col.H₂O) a determinat majorarea PTDVS cu 41%, comparativ cu incrementul indicelui martor de 17%, iar decalajul parametrului între loturi a atins cota de 22%: 19,8±2 vs 16,3±1,4 mm Hg.

Așadar, cardiotoxicitatea Dx excelează cert prin periclitarea diastolei, fapt dovedit în cadrul probelor de efort hemodinamic, reproduse pe cordul izolat perfuzat în regim de lucru (eg, umplerea minimală a VS, inclusiv în condiția de excludere a glucozei din perfuzat, clamparea aortei) și cordul izolat izovolumic (eg, relația volum telediastolic-presiune telediastolică și relația presiune coronariană-presiune telediastolică a VS).

Un impact sever asupra calității diastolei este impus în condiții de ischemie acută a miocardului promovat *imprimis* prin acțiunea penuriei energetice și acidozei, iar în ischemia cronică prin remodelarea MEC, în primul rând, activarea fibroblastelor și sinteza exagerată de colagen fibrilar de tip I și de tip III.

Impactul ischemic acut poate fi reprodus *in vitro* prin sistarea subtotală sau totală a perfuziei coronariene a cordului izolat izovolumic. Pentru estimarea toleranței cordului la ischemie am modelat ischemia totală sau globală 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. Totodată, este de menționat că impactul ischemiei subtotale sau totale este susținut și agravat în reperfuzie (redresarea parțială sau completă a perfuziei coronariene), astfel că semnificația fiziopatologică a ischemiei și reperfuziei este consemnată în entitatea de impact ischemie-reperfuzie sau sindromul ischemie-reperfuzie (autentic în toate organele vitale). Presiunea telediastolică și presiunea sistolică a VS sunt predictorii importanți privind estimarea fezabilității cordului de restabilire a activității funcționale în reperfuzie, care este compromisă prin instalarea excesului de calciu în cardiomiocite pe fondalul deficitului energetic, acidozei, stresului oxidativ, precum și a răspunsului inflamator iminent.

În cercetarea noastră reperfuzia a fost reprodusă prin restabilirea completă a perfuziei coronariene fără recirculație la nivelul de până la ischemie, deci 80 cm col.H₂O, iar indicii PTDVS și PSVS au fost evaluați la diferite perioade ale reperfuziei cu durata totală de 45 min.

Toleranța miocardului la acțiunea ischemiei totale, cât și la acțiunea reperfuziei a fost concludent afectată la animalele expuse acțiunii cardiotoxice a Dx (tabelul 11).

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%.

Tabelul 11. Valoarea PTDVS (mm Hg) a cordului izovolumic în ischemie-reperfuzie (M±DS)

Lot	Ischemie (min)				Reperfuzie (min)			
	5	10	20	30	5	10	30	45
Martor, n=9 M±DS	16,3± 1,09	27,2± 1,6	36,2± 1,9	41,7± 6,1	36,3± 10,7	27,9± 5,6	20,7± 4,5	14,9± 2,5
Mediana	16,2	26,3	35,6	44	31	29	18,3	14
P25	15,8	26,1	34,7	37	26	22	17	13
P75	17,5	28,3	38	46	47	32	25,2	17
Min	14,8	25,8	33,8	52	25	20	15,7	12
Max	17,7	30,2	39	59	49	36	26	19
Dx, n=9 M±DS	21,5± 1,3	38,8± 2,2	55,6± 2,7	63,7± 7,4	58,2± 9,9	46,5± 7,3	30,6± 6,9	22,8± 5,8
Mediana	21,9	38,2	56	64	53	45	29,4	21
P25	20,4	37,3	53	57	51	40	25	18
P75	22,4	40	58	71	70	53	38	29
Min	19,6	36,7	52	55	50	38	22	15,7
Max	23	43	59	74	72	57	40	30
p vs martor	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,0019	0,0021	0,0080	0,0017

Notă: PTDVS - presiunea telediastolică a ventriculului stâng; Dx – lotul cu doxorubicină. p - semnificativ (p<0,05) vs indicele pre-ischemic.

Perioada de reperfuzie s-a manifestat inteligibil prin micșorarea PTDVS în ambele loturi, dar cardiotoxicitatea Dx s-a impus printr-o reducere mult mai limitată a indicelui, astfel, că la toate estimările cronologice efectuate pe perioada de reperfuzie diferența era semnificativă. La min 5 al reperfuziei decalajul PTDVS a constituit 61%, acesta fiind chiar mai mare comparativ decalajul inerent minutului 30 de ischemie. Declinul estompat al PTDVS în lotul cu Dx a determinat un decalaj marcant al indicelui de 67% și la min 10 de reperfuzie. Discrepanța devine mai mică la min 30 de reperfuzie, când indicele a depăși nivelul martor cu 48%.

La finele perioadei de reperfuzie PTDVS martor a atins valoarea medie de 14,9 mm Hg, care semnificativ nu se deosebea de valoarea inițială, pre-ischemică (14 mm Hg). În lotul cu doxorubicină presiunea telediastolică a VS a rămas cu 63% peste nivelul pre-ischemic, iar comparativ cu indicele martor diferența a constituit 53%.

Remarcabil, că incrementul relativ al PTDVS în afectarea doxorubicinică față de martor la sfârșitul ischemiei (53,4%) a fost practic egal cu decalajul indicelui decelat la sfârșitul reperfuziei, 53,1% (figura 9). Această similitudine indică asupra afectării în măsură echidistantă a rezistenței

miocardului la ischemie și capacității cordului de recuperare a funcției lusitrope în condițiile redresării totale a fluxului coronarian.

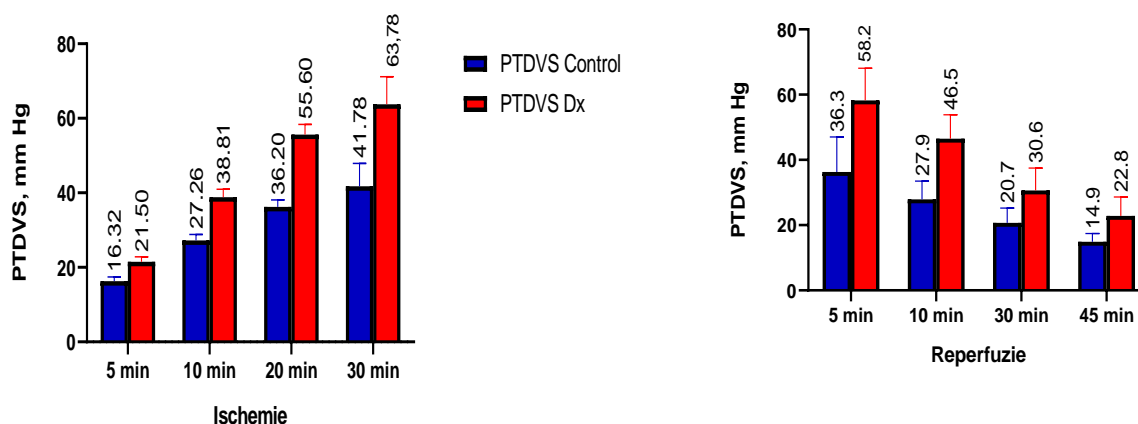


Figura 9. **Dinamica PTDVS (mm Hg) în ischemie și reperfuție în ambele loturi**

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.

Episoadele de ischemie repetate sunt o condiție de instalare a miocardului siderat, precum și a miocardului hibernat. Reperfuția miocardului naturală sau indusă de remedii coronarodilatatoare poate fi asociată de o redresare completă a funcției contractile (eg, miocardul siderat) sau restabilire incompletă, fapt ce se va manifesta prin paternele de disfuncție contractilă (eg, hipokinezie, diskinezie, akinezie), mai ales dacă prin durată cumulativă mare a ischemiei s-a extins spațiul fibrozei reactive a miocardului.

Astfel, fezabilitatea restabilirii contracției sistolice a miocardului în perioada de reperfuție este un indiciu de valoare privind asigurarea adecvată a funcției pompă. Afecțiunea doxorubicinică se caracterizează printr-o marjă limitată de restabilire a PSVS (tabelul 12).

Tabelul 12. **Dinamica PSVS (mm Hg) a cordului izovolumic în reperfuzie (M±DS)**

Lot	Inițial (pre-ischemie)	Reperfuzie (min)			
		15	25	35	45
Martor, (n=9)	139±10	74±8,3	92±10	103±17,7	125±10
Me (P25-P75)	141 (128-147)	71 (68-81)	94 (83-101)	113(84-117)	121 (119-134)
Min-Max	125-149	65-87	80-106	78-120	112-139
Dx, (n=9)	96±9	52±11	61±10	73±13	81,5±8,8
Me (P25-P75)	94 (98-05)	50 (45-62)	57 (63-69)	65 (62-87)	83 (72-89)
Min-Max	85-108	34-67	49-76	60-90	71-94
p vs martor	<0,001	0,003	0,0005	0,00166	<0,001

Notă: PSVS - presiunea sistolică a ventriculului stâng; Dx – lotul cu doxorubicină

Valoarea reculului 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 10).

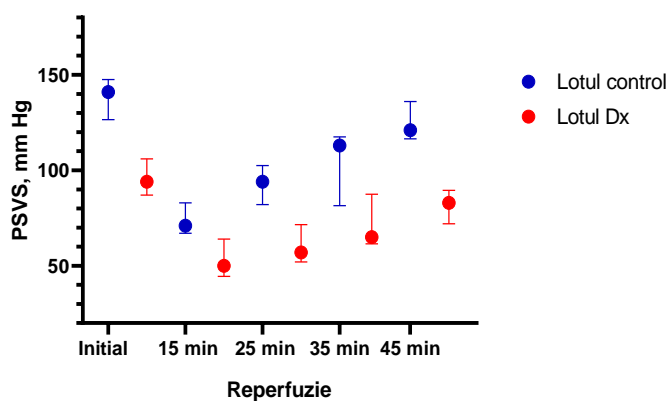


Figura 10. **Dinamica PSVS (mm Hg) a cordului izovolumic în reperfuzie (M±DS)**

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 discrepantă 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. Plauzibil de admis, 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.

3.2. 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 diferitor stimuli naturali (sau endogeni) și exogeni (eg, remedii farmacologice) în contiguitate cu modificarea frecvenței contracțiilor cardiace. Dacă aceste performanțe cresc, atunci se relatează despre efect inotrop pozitiv și, respectiv, efect cronotrop pozitiv. În cadrul relației inverse se notează efect negativ, deci micșorarea valorii PSVS în vârful stimulării cordului, asociată cu reducerea parametrilor funcției de pompă. Important de menționat, că răspunsul inotrop negativ al miocardului poate avea un caracter reversibil în condițiile când se asigură un reviriment funcțional al cordului la conotația măsurilor de cardioprotecție sau de corectare a performanțelor contractile și diastolice ale cordului afectat. 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, printre care în mod deosebit se anunță 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 ventriculului stâng (VS), printre care obligatoriu: presiunea sistolică a VS (PSVS), debitul cardiac (DC) și frecvența contracțiilor cardiace (FCC).

Acțiunea norepinefrinei s-a impus în lotul cu Dx prin efect inotrop pozitiv și efect cronotrop pozitiv (tabelul 13).

Tabelul 13. 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: PSVS – presiunea sistolică a ventriculului stâng; FCC – frecvența contracțiilor cardiace; DC- debitul 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 băț/min (11,5%) și, respectiv, 24 băț/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. Norepinefrina eliberată de terminațiunile simpatice intramiocardice este categoric importantă pentru cord în vederea promovării fenomenului von Anrep în cadrul adaptării la efort cu rezistență, acțiunea bioaminei fiind mediată preponderent de

receptorii adrenergici beta-1 atriali (în primul rând expresați pe celule cardiace din nodul sino-atrial) și receptorii adrenergici beta-1 ventriculari. Efectul cronotrop pozitiv al NE a fost păstrat, iar diminuarea efectului inotrop pozitiv poate fi determinată de micșorarea expresiei receptorilor adrenergici beta-1 ventriculari și/sau de incapacitatea cardiomiocitelor de a controla turnover-ul calciului activat pe fondalul unei adânciri a carenței energetice la stimularea simpatică. Micșorarea expresiei receptorilor adrenergici beta-1 ventriculari este cunoscută în IC drept o consecință a „feed-back”-ului negativ al acestora în condițiile activării simpatic-adrenergice ca o componentă cheie a activării neuroendocrine declanșată de hipoperfuzia țesuturilor periferice și a organelor vitale. La administrarea blocantelor beta-adrenergice, dimpotrivă, expresia receptorii adrenergici beta-1 ventriculari crește, inclusiv pe fondalul elevării nivelurilor catecolaminelor, și acest fenomen este o cauză importantă a sistării treptate după diferite indicații a tratamentului pentru a evita repercusiunile activării unui număr majorat de receptori beta-1 cardiaci.

Deci, disocierea efectului inotrop și cronotrop la acțiunea NE este o particularitate importantă a inotropismului miocardic în cardiotoxicitatea doxorubicinei și poate fi un mecanism important în perturbarea adaptării cordului la creșterea rapidă a rezistenței periferice. Cu toate acestea, menținerea răspunsului cronotrop poate fi un mecanism important în promovarea fenomenului Bowditch la creșterea rapidă a post-sarcinii, când stimularea receptorii mecanici intramurali în condiții de încordare a miocardului va conduce la eliberări marcante ale NE.

Efectele Ang II asupra cordului au fost mai atenuate în ambele loturi, atât la noima efectului inotrop, cât și a răspunsului cronotrop (tabelul 14).

Tabelul 14. 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
P		<0,001	<0,001
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
P		<0,001	<0,001
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
P		<0,001	<0,001

Notă: Ang II – angiotensina II; PSVS – presiunea sistolică a ventriculului stâng; FCC – frecvența contracțiilor cardiace; DC- debitul cardiac.

Particularitățile de bază evidențiate în această probă pot fi descrise în 3 postulate cheie:

1. 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 pe modelul de cord izolat de șobolan 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%.

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.

3. Rata creșterii DC în ambele loturi este mai mică față de incrementul indicelui notat la stimularea simpatică a cordului, dar analogic acțiunii NE sporul indicelui 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%.

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.

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 15).

Tabelul 15. 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	141,7±4,3	177,3±426 (+25,1% vs inițial)
	Me (P25-P75)	141 (138-146)	178 (174-180)
	Min-Max	136-147	171-183
	Dx	104,9±7,6	95,4±6,6 (-9,1% vs inițial)
	Me (P25-P75)	110 (97-111)	94 (91-99)
	Min-Max	96-112	86-107
	P	<0,001	<0,001
DC, ml/min	Martor	36,9±3,3	42,7±4,8 (15,7% vs inițial)
	Me (P25-P75)	38 (35-39)	44 (40-45)
	Min-Max	31-41	33-49
	Dx	23,6±3,9	21,5±4,1 (-9% vs inițial)
	Me (P25-P75)	25 (22-26)	23 (20-24)
	Min-Max	17-28	15-26
	P	<0,001	<0,001
PTDVS mm Hg	Martor	4,9±0,7	6,1±1,8 (+24,5% vs inițial)
	Me (P25-P75)	5 (4,6-5,4)	6 (4,8-8)
	Min-Max	3,6-5,8	4-9
	Dx	12,5±2	17,7±3 (+41,6% vs inițial)
	Me (P25-P75)	12 (11-14)	18 (15-20)
	Min-Max	10-16	14-22
	P	<0,001	<0,001

Notă: ET-1 – endotelina 1; PSVS – presiunea sistolică a ventriculului stâng; FCC – frecvența contracțiilor cardiace; DC- debitul cardiac; Dx – lotul cu doxorubicină.

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 pârgghiilor intrinseci ale capacității de contracție și relaxare.

Odată ce ET-1 periclitează relaxarea diastolică a cordului în lotul animalelor expuse impactului cardiotoxic al Dx este conceptual importantă acțiunea ET-1 asupra capacității de adaptare a cordului la efort cu volum și rezistență, care după cum s-a demonstrat mai sus, este compromisă. Pretratarea cordului cu ET-1 (10^{-7} M) a afectat pregnant funcția de pompă a cordului izolat în condiții de reducerea presiunii de umplere a atrului stâng până la valoarea minimă egală cu 5 cm col.H₂O (tabelul 16).

Tabelul 16. **Efectul ET-1 asupra adaptării cordului izolat la efort cu volum minimal (M±DS)**

Indice	Inițial: efort cu volum fără ET-1		Efort cu volum precedat de ET-1	
	Martor	Dx	Martor	Dx
JA, ml/min	5,7±0,7	1,6±0,33	4,1±0,5	0
Me (P25-P75)	5,7 (5-5,8)	1,5 (1,4-1,7)	4,1 (4,3-4,5)	
Min-Max	4,7-6,8	1,2-2,2	3,4-5,2	
p vs martor		p<0,001		
PPDVS, mm Hg	0,22±0,03	0,48±0,06	0,27±0,03	0,69±0,05
Me (P25-P75)	0,23 (0,19-0,24)	0,44 (0,40-0,45)	0,28 (0,25-0,3)	0,69 (0,66-0,72)
Min-Max	0,18-0,25	0,42-0,58	0,22-0,32	0,62-0,77
			+23% vs inițial	+44% vs inițial
				+156% vs martor
p vs martor		p<0,001		p<0,001

Notă: ET-1 – endotelina 1; JA – jetul aortic; PPDVS – presiunea protodiastolică a ventriculului stâng, Dx – lotul cu doxorubicină.

Jetul aortic în lotul cu Dx nu a mai fost asigurat de către VS în condițiile de perfuzie a codului izolat în regim fiziologic. Sub acest aspect trebuie de menționat, că ET-1 a crescut presiunea protodiastolică a VS mult mai esențial față de martor: 44 vs 23%. Decalajul indicelui între loturi a crescut cu 31%: de la 119% până la 156%.

ET-1 acționează nefavorabil asupra funcției pompă și relaxării diastolice, ce s-a stabilit și în cadrul probei de efort cu volum de umplere majorat a VS. Astfel, pretratarea cordului izolat cu ET-1 a redus rata de creștere a DC în condițiile creșterii presiunii atriului stâng până la valoarea maximă de 25 cm col.H₂O (tabelul 17).

Tabelul 17. **Efectul ET-1 asupra adaptării cordului izolat la efort cu volum maximal (M±DS)**

Indice	Inițial: efort cu volum fără ET-1		Efort cu volum precedat de ET-1	
	Martor	Dx	Martor	Dx
DC, ml/min	54,4±3,6	32,5±2,9	51,3±4,2	28,6±2,6
Me (P25-P75)	56 (50-59)	32 (29-34)	52 (48-56)	27 (26-30)
Min-Max	49-60	26-45	45-56	24-42
p		<0,001		<0,001
PTDVS,	6,8±0,52	19,7±2,9	7,5±0,7	24,8±3,4
Me (P25-P75)	6,7 (6,2-7,3)	21,2 (17,3-22,3)	7,7 (7-8)	24 (23-28)
Min-max	5,8-7,8	15,6-22,9	6,5-8,5	20-29
p		<0,001		<0,001

Notă: ET-1 – endotelina 1; DC - debitul cardiac; PTDVS – presiunea telediastolică a ventriculului stâng; Dx – lotul cu doxorubicină

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 valoarea 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 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).

Așadar, ET-1 afectează și mai evident adaptarea cordului izolat în lotul cu Dx la efort cu volum minimal și maximal, iar un mecanism notabil în acest sens este exacerbarea diastolei, atestată prin creșterea în vârful probelor de efort a presiunii protodiastolice și a presiunii telediastolice a VS. Acțiunea stimulatorie a ET-1 asupra cordului este determinată cu precădere de creșterea influxului de calciu în cardiomiocite pe fondalul activării receptorilor ETA expresați pe sarcolemă. Incompetența sistemelor de control al turnover-ului calciului în sistolă-diastolă, datorată în primul rând deficitului energetic, fapt dovedit și în cadrul perfuziei cordului izolat fără glucoză, devine și mai concludentă la acțiunea ET-1, conducând efectiv la acumularea intracelulară excesivă a cationilor în diastolă. Pentru a decanta conexiunea între ET-1 și calciu am evaluat comparativ caracterul modificării PTDVS la stimulările respective ale cordului izolat perfuzat în regim fiziologic (tabelul 18).

Tabelul 18. Modificarea PTDVS la acțiunea ET-1 și a surplusului de calciu (M±DS)

Lot	ET-1(10 ⁻⁷ M)		Calciu (3,0 mM)	
	Inițial	Vârf	Inițial	Vârf
Martor (n=9)	4,9±0,7	6,1±1,8	4,8±0,7	6,9±0,9
Me (P25-P75)	5 (4,6-5,4)	6 (4,8-8)	5 (4,4-5,3)	7 (6,1-8)
Min-Max	3,6-5,8	4,0-9,0	3,8-6,0	5,5-8
		+24,5% vs inițial		+44% vs inițial
Dx (n=9)	12,5±2	17,7±3	12,4±0,8	21,2±2,6
Me (P25-P75)	12 (11-14)	18 (15-20)	12,5 (12-13)	20 (19-24)
Min-Max	10-16	14-22	11-13,2	18-25
		+41,6% vs inițial		+71% vs inițial
P	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Notă: ET-1 – endotelina 1; PTDVS – presiunea telediastolică a ventriculului stâng; Dx – lotul cu doxorubicină.

Important de menționat, că proba cu calciu reprodusă prin majorarea concentrației cationului până la 3,0 mM a condus la elevarea PTDVS în ambele loturi, dar sporul relativ a fost mai pronunțat în lotul cu Dx: 71 vs 44%. Ca consecință, valoarea indicelui în vârful stimulării cu Ca²⁺ a demonstrat un decalaj față de martor mai mare cu 31% comparativ cu diferența estimată inițial, deci înaintea probei: 208 vs 159%.

Astfel, inducerea unei încărcături excesive de calciu a demonstrat pe o parte rolul acesteia în afectarea diastolei, cât și rolul acțiunii negative a ET-1 asupra funcției lusitrope a cordului, iar pe de altă parte ineficiența pompelor ionice instalată sub impactul cardiotoxic al Dx.

Endotelina 1 este, totuși, un factor cu efect inotrop pozitiv, fapt demonstrat în lotul martor prin creșterea presiunii sistolice a VS cu 25,1% în vârful acțiunii oligopeptidului, aceasta fiind asociată de majorarea debitului cardiac cu 15,7%. Odată ce acțiunea nemijlocită a ET-1 a produs efect inotrop negativ a cordului în lotul cu Dx, este important de a evidenția dacă preconditionarea cu ET-1 va influența adaptarea ulterioară a cordului la efort cu rezistență.

Pretratarea cordului cu ET-1 a compromis esențial capacitatea de adaptare a cordului izolat perfuzat în condițiile elevării rapide a rezistenței periferice prin creșterea presiunii în estuarul aortei până la 120 mm Hg (tabelul 19).

Tabelul 19. Efectul ET-1 asupra adaptării cordului izolat la efort cu rezistență (M±DS)

Indice	Efort cu rezistență fără ET-1		Efort cu rezistență precedat de ET-1	
	Martor (n=9)	Dx (n=9)	Martor (n=9)	Dx (n=9)
PSVS, Me (P25-P75) Min-Max	176,4±7,1 174 (171-181) 167-188 +22,9%vs inițial	126,3±5,12 127 (122-130) 118-133 +20,4%vs inițial	172,8±5,4 173 (168-177) 166-180 +20,4%vs inițial	111,5±7 110 (106-119) 103-120 +6,3%vs inițial
p		<0,001		<0,001
DC, Me (P25-P75) Min-Max	29,2±2,9 30 (27-31) 25-30 -21,92%vs inițial	16,3±3,4 17 (16-19) 11-21 -30,93%vs inițial	25,4±2,4 25 (24-27,4) 22-29 -32,08%vs inițial	11,4±2,8 11 (9-13) 8-16 -51,7%vs inițial
p		0,001		<0,001

Notă: ET-1 – endotelina 1; PSVS – presiunea sistolică a ventriculului stâng; DC – debitul cardiac; inițial – valoarea indicelui atestată înainte de creșterea rezistenței aortice; Dx – lotul cu doxorubicină.

Rata de creștere a PSVS în efortul cu rezistență fără pretratare cu ET-1 nu s-a manifestat notabil diferit între loturi: (20,4% în lotul cu Dx vs 22,9% martor). Totuși, reculul indicelui atins în vârful probei de efort cu rezistență a fost semnificativ de 28,4% (126,3±11,5 vs 176,4±11,3 mm Hg). Când elevarea presiunii aortice 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 32,08%, iar în afecțiunea doxorubicinică – 51,7%. Drept urmare debitul cardiac în lotul cu Dx s-a estimat depreciată cu 55,12% în raport cu indicele martor.

Așadar, acțiunea ET-1 s-a manifestat prin efect inotrop negativ în afecțiunea doxorubicinică a cordului și s-a impus prin epuizarea capacității de adaptare a miocardului la efort cu volum și rezistență. Mai mult, odată ce și în lotul martor pretratarea cordului izolat cu ET-1 a condus la diminuarea incrementului PSVS în condițiile presiunii aortice maxime și, respectiv, la creșterea decrementului debitului cardiac putem aduce la apel faptul, că ET-1 nu este un element al homeostaziei cardiace în vederea adaptării cordului la efort cu rezistență. Posibil, aportul principal la această noimă a ET-1 în homeostazia circulatorie este determinat de efectul vasoconstrictor puternic pentru facilitarea menținerii presiunii de perfuzie a organelor vitale adecvată și potrivită raportului între solicitări și posibilități.

Unul din stimulii principali de creștere a nivelului circulant al ET-1, prin eliberarea oligopeptidului din endoteliocite, precum și din rezervele interstițiului miocardic, este micșorarea stresului hemodinamic iminentă episoadelor de ischemie. În acest context este importantă acțiunea ET-1 asupra contracturii ischemice a miocardului, cât și asupra fezabilității restabilirii funcției lusitrope a cordului pe perioada reperfuziei.

Pretratarea cu ET-1 a cordului izolat izovolumic afectat prin Dx a periclitat mai considerabil, comparativ cu paternul martor, toleranța miocardului la acțiunea ischemiei (30 min) și a reperfuziei (45 min), atestată prin aprecierea presiunii telediastolice a VS (tabelul 20).

Tabelul 20. Valoarea PTDVS a cordului izovolumic în ischemie și reperfuzie (M±DS)

Lot	Ischemie, 30 min		Reperfuzie, 45 min	
		Devierile ET-1 (%)		Devierile ET-1 (%)
Martor Fără ET-1 Me (P25-P75) Min-Max	41,7±3,7 40(38-45) 38-47		14,9±0,9 15(14,2-15,7) 13,7-16	
ET-1 + martor Me (P25-P75) Min-Max	46,6±6,8 48(42-51) 40-53	+11,8% vs inițial	20,2±2,7 20(19-22) 17-25	+35,6% vs inițial
Dx Fără ET-1 Me (P25-P75) Min-Max	63,7±5,2 63(59-69) 58-71	p<0,001 vs martor	22,8±3 23(20-26) 19-26	
ET-1 + Dx Me (P25-P75) Min-Max	77,2±7,8 79(75-81) 59-86	+21,2% vs inițial p<0,001 vs martor	35,7±5,9 38(33-41)	+56,6% vs inițial p<0,001 vs martor

Notă: PTDVS – presiunea telediastolică a ventriculului stâng; Me- mediana; P25-P75 – percentila 25 și 75; Dx – Doxorubicina; ET-1 – endotelina 1.

Valoarea PTDVS la min 30 de acțiune a ischemiei a crescut în Dx cu 21,2%, dacă ischemia s-a reprodus pe fondalul pretratării cordului izovolumic cu ET-1. De remarcat, că în lotul martor sporul PTDVS în condiții similare a constituit doar 11,8%. Astfel, ET-1 a crescut decalajul PTDVS dintre Dx și martor apreciat la min 30 de acțiune a ischemiei de la 52,76% până la 65,67%. Totodată, ET-1 a periclitat restabilirea funcțională a miocardului în reperfuzie în ambele loturi dată fiind elevarea PTDVS. Totuși, incrementul indicelui a fost mai mare în lotul cu Dx: 56,6 vs 35,6%. Drept urmare valoarea PTDVS estimată la min 45 de reperfuzie a crescut în Dx față de martor cu 76,73% (incrementul inițial a constituit 53,02%).

Important de menționat că ET-1 a periclitat mai concludent capacitatea de restabilire a diastolei în timpul reperfuziei, astfel că decalajul creșterii PTDVS în ADC față de control la min 45 de reperfuzie este de 77% vs decalajul de 66% iminent impactului ischemic (figura 11).

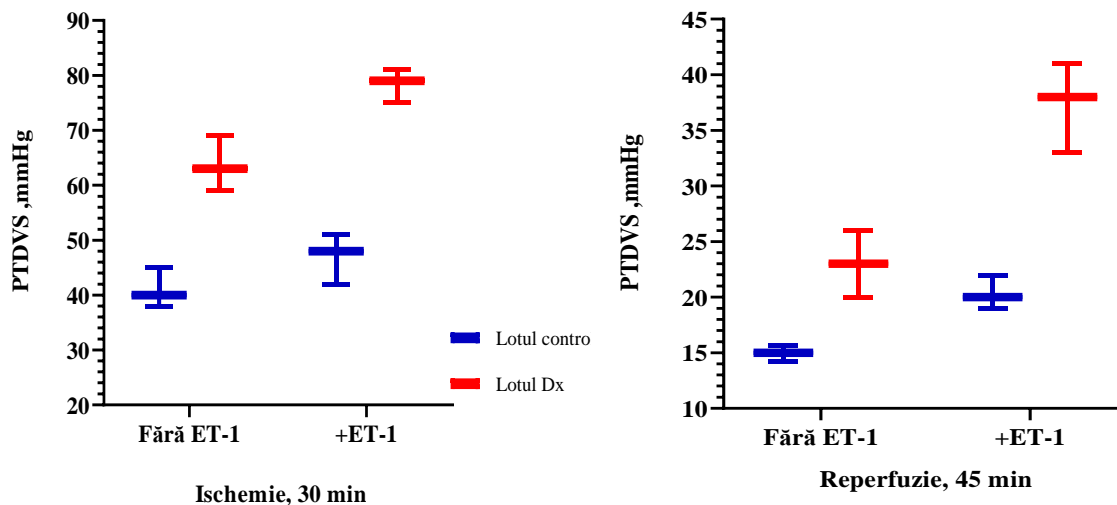


Figura 11. Valoarea PTDVS a cordului izovolumic în ischemie și reperfuție la pretratarea cu ET-1

Astfel, condiționarea cordului cu ET-1 afectează toleranța miocardului vizavi de impactul ischemic, conducând la dezvoltarea unei contracturi a miocardului mai pronunțată, iar gradul de elevare a presiunii telediastolice a VS în lotul cu Dx este superior. De asemenea fezabilitatea „ieșirii cordului” din contractura ischemică pe perioada de reperfuție este depreciată, iar incrementul PTDVS datorat condiționării ischemice cu ET-1 este cu 59% mai mare comparativ cu sporul martor.

În plus, condiționarea cordului înainte de impactul ischemie-reperfuție prin acțiunea ET-1 a perturbat și mai tare în lotul cu Dx restabilirea capacității contractile a miocardului estimată prin dinamica PSVS (figura 12).

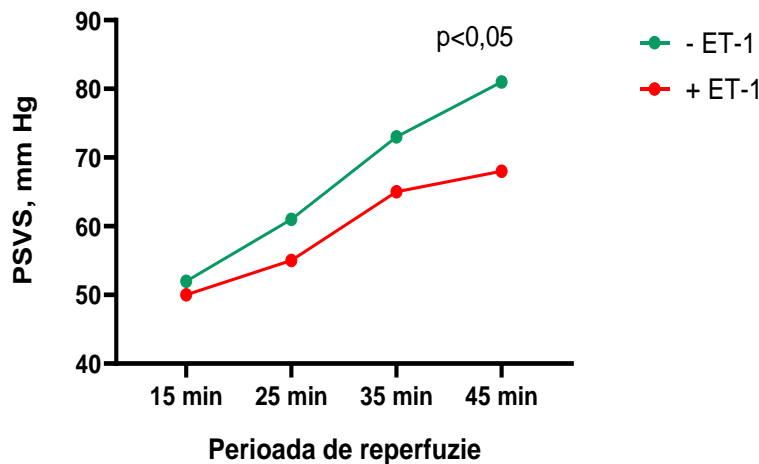


Figura 12. Efectul pretratării ischemice a cordului izolat izovolumic cu ET-1 (+ET-1) asupra restabilirii presiunii sistolice a VS în lotul cu Dx în perioada de reperfuție

Astfel, la min 45 de reperfuzie PSVS a atins un nivel semnificativ mai mic cu 16%: $68 \pm 4,9$ vs $81 \pm 6,3$ mm Hg. În lotul martor, preconditionarea cordului cu ET-1 valoarea finală a PSVS de asemenea s-a redus, dar la o cotă mai inferioară, doar cu 6,4%: $117 \pm 7,7$ vs $125 \pm 8,4$ mm Hg. În rezultat, reculul PSVS la min 45 de reperfuzie pe fondalul acțiunii ET-1 s-a majorat de la 35,2% până la 41,9%.

Așadar, evaluarea inotropismului miocardic în afectarea doxorubicinică a evidențiat particularități importante în plan fiziopatologic:

1. Acțiunea NE se impune prin disocierea efectului pozitiv inotrop și cronotrop, iar deprecierea răspunsului inotrop a condiționat un spor semnificativ mai mic al debitului cardiac în vârful stimulării simpatice a cordului.

2. Acțiunea ET-1 excelează prin efect inotrop negativ, manifestat prin micșorarea PSVS în vârful stimulării, asociată de reducerea debitului cardiac. Cordul izolat martor a răspuns la acțiunea ET-1 prin efect inotrop pozitiv.

3. Pretratarea timp de 30 sec a cordului izolat cu ET-1 a periclitat capacitatea de adaptare a acestuia la efort cu volum și rezistență, precum și toleranța miocardului la impactul ischemie-reperfuzie, unul din mecanismele plauzibile fiind creșterea excesului de calciu detrimentală asupra funcției lusitrope.

3.3. Reactivitatea coronariană în afectarea doxorubicinică a cordului: fenomenul coronarian Gregg și fenomenul Vanhoutte

Reactivitatea coronariană consemnează în conceptul clasic răspunsul total al sistemului coronarian la acțiunea diferitor factori cu acțiune vasodilatatoare sau constrictoare, manifestat astfel, prin coronarodilatate și creșterea fluxului coronarian sau corespunzător coronarconstricție și deprecierea FC. Modelul de perfuzie a cordului izolat izovolumic permite evaluarea reactivității coronariene anume prin decelarea incrementului sau decrementului FC. În cadrul manevrelor intervenționale aplicate la pacienții cu boala coronariană reactivitatea coronariană este apreciată și prin modificarea calibrului arterelor coronariene la infuzia dozată cu predilecție a acetilcolinei, adenozeinei, dobutaminei etc.

Prezența unui sistem autonom de control al perfuziei coronariene independent de funcția de pompă a VS și, respectiv, a volumului bătaie a fost dovedită pentru prima dată de către savantul canadian Donald Gregg la mijlocul secolului XX, care a răspuns la o întrebare principială și inexplicabilă la acel timp de cardiologii clinicieni: absența simptomelor anginoase la pacienții cu

insuficiență cardiacă severă cu o rezistență joasă la efortul fizic. Acest sistem autonom angrenează substanțe locale cu efect coronarodilatator care facilitează perfuzia miocardului la intrarea unui volum redus în trunchiul coronarian datorată IC. Ulterior, s-a demonstrat în acest sens rolul cheie al acetilcolinei (Ach), adenozei și bradikininei, eliberarea cărora conduce nu numai la dilatarea arterelor coronariene, dar și la contracararea notabilă a efectului coronaroconstrictor al norepinefrinei, Ang II și ET-1. Prin urmare, entitatea funcțională a fenomenului coronarian Gregg consemnează fezabilitatea răspunsului coronarian (atât la noima calitativă, cât și cantitativă) în urma acțiunii factorilor vasotropi. La sfârșitul secolului XX apanajul conceptual al fenomenului coronarian Gregg sau al reactivității coronariene este substanțial completat prin evidențele ce au dovedit rolul endoteliului vascular și al oxidului nitric (NO) în promovarea controlului perfuziei coronariene. Afectarea aterosclerotică a endoteliului și carența de NO reprezintă cauza principală a periclitării efectului coronarodilatator al Ach, adenozei și bradikininei asociată de potențarea efectului coronaroconstrictor al NE, Ang II și ET-1. Astfel, se consolidează entitatea reactivității vasculare periferice, precum și a reactivității coronariene dependente de endoteliu sau mediate de NO. Sub acest aspect este implementată testul funcțional de estimare a reactivității vasculare dependente de endoteliu, markerul iminent fiind incrementul relativ al diametrului arterei brahiale la restabilirea fluxului sanguin sistat mecanic pe o perioadă medie de 5 min, iar testul neinvaziv a fost definit ca relaxarea arterei brahiale mediate de flux. Semnificația diagnostică a acestuia constă în estimarea precoce a disfuncției endoteliale, incrementul relativ al diametrului arterei brahiale devine mai decât 11%.

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. Mecanismul de hiperpolarizare a miocitelor netede vasculare este pârghia cheie de promovare a efectului vasodilatator independent de endoteliu, acesta fiind propriu în parte acțiunii bradikininei prin intermediul receptorilor B₂, precum și adenozei prin intermediul receptorilor K_{ATP}. Totuși, un interes deosebit este acordat agenților naturali, care relaxează vasele predilect prin mecanismul de hiperpolarizare bazat pe activarea canalelor de potasiu din sarcolemă, cum ar fi în primul rând peroxidul de hidrogen (H₂O₂) și epoxieicosatrienii 11,12 (EET-11,12).

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, a îmbrăcat sintagme de fenomenul Vanhoutte.

Cardiotoxicitatea doxorubicinei induce, după cum s-a relatat mai sus, o remodelare structurală și metabolică a miocardului, care compromite fezabilitatea funcțională, insuficiența cardiacă devenind mai accentuată în efortul hemodinamic și neuroendocrin, iar sub acțiunea ET-1 are loc exacerbarea funcției lusitrope și dezvoltarea răspunsului inotrop negativ în vârful stimulării. Totodată, afectarea relațiilor volum de umplere-presiune telediastolică-flux coronarian, presiune coronariană-presiune telediastolică, cât și reducerea mai concludentă a fluxului coronarian la clamparea aortei, comparativ cu lotul martor, sugerează perturbarea reactivității coronariene în impactul cardiotoxic al doxorubicinei.

În acest context am evaluat fezabilitatea fenomenului coronarian Gregg la acțiunea factorilor naturali vasotropi, precum și a fenomenului Vanhoutte la acțiunea EET-11,12.

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 21).

Tabelul 21. 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; Dx – lotul cu doxorubicină.

De menționat că valoarea inițială sau bazală a FC a fost în ambele serii egală în medie cu 13 ml/min. Stimularea parasimpatică a cordului a determinat creșterea FC direct raportată la concentrația Ach, dar RFC a fost semnificativ mai mică în lotul cu Dx. În concentrația minimală a Ach (10⁻⁷M)

rata creșterii FC constituia doar 36% din RFC martor, iar reculul valorii absolute a fluxului coronarian a devenit semnificativ, notând 11,41%. Odată cu majorarea concentrației Ach a crescut și reculul FC atestat în vârful stimulării: 13,94% la concentrația de 10^{-6} M și 14,45% la concentrația de 10^{-5} M. Rezerva funcțională coronariană estimată la acțiunea Ach în aceste 2 concentrații s-a decelat depreciată cu 48,94% și, respectiv, 43,17%.

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 categoric importantă, întrucât acțiunea constitutivă a Ach reprezintă repera axială și nativă a fenomenului coronarian Gregg. Ineficiența sistemului endotelial de producție a NO din L-arginină este conceptual importantă și la noima acțiunii benefice a oxidului nitric asupra remodelării miocardului și matricei extracelulare, precum și asupra morții celulare (ie, apoptoză, piroptoză, autofagie, etc.), care este o pârghie patogenetică notabilă a impactului cardiotoxic al doxorubicinei.

Creșterea perfuziei coronariene la solicitările de efort hemodinamic sau neuroendocrin este asigurată de factorii metabolici cum ar fi adenozină (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^{-5} M este mai mare comparativ cu indicele decelat în testul cu Ach: 32,83% și 30,6% vs 29,1% (tabelul 22).

Tabelul 22. Fluxul coronarian (ml/min) și RFC (%) la acțiunea adenozei și bradikininei (M±DS)

Lot	Acțiunea adenozei (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; Dx – lotul cu doxorubicină; Me – mediana.

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.

Conceptual bradikina merită o atenție deosebită în reglarea perfuziei coronariene în insuficiența cardiacă pe palierul expresiei inductibile a receptorilor B1 expresați pe miocitul neted coronarian. Altfel spus, în condiții fiziologice bradikina exercită efectul coronarodilatator prin intermediul receptorilor endoteliali, B2. Activarea acestora conduce la eliberarea de NO care rezultă în relaxarea mediei musculare grație formării GMP-ului ciclic ce conduce la 3 evenimente cardinale:

1. Diminuarea influxului ionilor de calciu în sarcoplasmă.

2. Activarea fosfatazei lanțurilor ușoare ale miozinei, enzima care defosforilează aceste filamente groase în detrimentul formării legăturilor actină-miozină, determinând astfel relaxarea miocitului neted coronarian.

3. Activarea canalelor de potasiu și relaxarea prin hiperpolarizare (acest mecanism are o pondere minimală).

În insuficiența cardiacă asociată ca regulă de remodelarea și disfuncția endotelială, miocitul neted coronarian începe să expreseze receptorii B1 pentru bradikinină. Se consideră că citokinele pro-inflamatoare sunt factorii importanți în declanșarea și promovarea acestui fenomen. Rolul activării răspunsului inflamator al miocardului în promovarea cardiotoxicității doxorubicinei este abordat în baza a mai multor evidențe (*imprimis* experimentale), cercetarea căruia reprezintă, de altfel, și obiectivul de fond al acestei cercetări. Sub acest aspect am estimat caracterul modificării efectului coronarodilatator al bradikininei în condițiile de inhibiție a receptorilor endoteliali B2 prin administrarea în perfuzatul cordului izolat izovolumic a antagonistului lor specific, HOE-140.

Rezultatele obținute au arătat, că blocarea cu HOE-140 a receptorilor endoteliali B2 a diminuat efectul coronarodilatator al bradikininei estimat pe cordul izolat izovolumic, rata micșorării fiind considerabil mai importantă în lotul martor (figura 13).

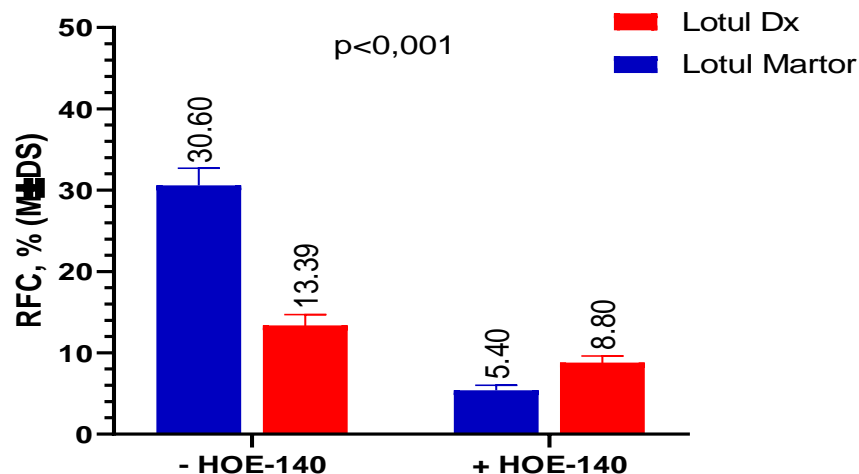


Figura 13. **Modificarea RFC (%) la acțiunea bradikininei pe fondalul blocării receptorilor B2 prin HOE-140**

Astfel, RFC în lotul martor pe fondalul blocării receptorilor endoteliali B2 s-a micșorat cu 82,36%: de la $30,6 \pm 2,1$ până la $5,4 \pm 0,6\%$. În lotul cu doxorubicină deprecierea RFC a fost cu 58,38% mai mică și constituit un decrement de 34,28%: de la $13,39 \pm 1,3\%$ până la $8,8 \pm 0,8\%$. Astfel, în vârful probei, RFC, dimpotrivă, devine în lotul cu Dx semnificativ mai mare cu 63% față de indicele martor, deși măsura o valoare depreciată cu 56,25% vs martor, când bradikina a acționat fără HOE-140.

Fenomenul obținut are o mare semnificație fiziopatologică, iar analiza comparativă a efectelor detectate în loturi evidențiază 2 aranjamente cruciale:

1. Cardiotoxicitatea doxorubicinei induce expresia receptorilor miocitari B1, întrucât acțiunea bradikininei pe fondalul blocării receptorilor endoteliali B2 s-a redus la o cota mult mai mică față de martor (55,46%), datorită contracarării efectului de antagonizare B2 prin mecanismul de hiperpolarizare iminent activării receptorilor B1. Acest fenomen inerent insuficienței cardiace este tratat în contextul disfuncției endoteliale și carenței de NO drept un patern de remodelare benefică a arterelor coronariene. Pe de altă parte factorii ce asociază evoluția și exacerbară IC, cum ar fi răspunsul inflamator, activarea stresului oxidativ, activarea neuroendocrină, ischemia și hipoxia sunt și factori care declanșează și promovează expresia receptorilor B1 pentru bradikinină. Prin urmare, indirect, dar destul de plauzibil este aportul patogenetic al inflamației în geneza manifestărilor funcționale ale cardiotoxicității doxorubicinei. Ulterior acest postulat va fi demonstrat prin prisma beneficiului funcțional al antagonistului TNF- α administrat la șobolanii în timpul acțiunii cardiotoxice a Dx.

2. Deprecierea cu peste 8/10 a RFC în lotul martor pe fondalul antagonizării receptorilor endoteliali B2 confirmă conceptul care coroborează relevanța, că într-un cord neafectat expresia receptorilor miocitari B1 este infimă și poate fi neglijată în contextul exegezei fenomenului coronarian Gregg.

Evidențele obținute vizavi de efectul coronarodilatator al bradikininei superior în lotul cu doxorubicină pe fondalul antagonizării receptorilor B2 indică asupra rolului concludent al mecanismului de hiperpolarizare în reglarea perfuziei coronariene a cordului afectat, care 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 23).

Acești 2 factori activează canalele de potasiu și prin stimularea ieșirii cationului din miocitul neted coronarian provoacă hiperpolarizare, sistarea influxului cationilor de calciu și în consecință relaxare mediei musculare. Producția lor în cordul mamiferilor este infailibilă, dar posibilitățile de corectare sau control cantitativ sunt la ora actuală în cercetare.

Tabelul 23. Rezerva funcțională coronariană la acțiunea H_2O_2 și EET-11,12 (M±DS)

Lot	H_2O_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: H_2O_2 – peroxidul de hidrogen; EET-11,12 – epoxieicosatriene; RFC – rezerva funcțională coronariană; Dx – lotul cu doxorubicină; 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 H_2O_2 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%. Totodată, este important de menționat, că rezerva funcțională coronariană atestată în lotul cu Dx la acțiunea H_2O_2 sau EET-11,12 este practic egală cu RFC stabilită la acțiunea acetilcolinei și bradikininei în concentrația similară de 10^{-5} M. Deci, acțiunea coronarodilatatoare a H_2O_2 și a EET-11,12 mediată prin mecanismul de hiperpolarizare reprezintă o posibilitate relevantă de compensare a fenomenului coronarian Gregg endotelium dependent compromis în cardiotoxicitatea Dx. Dacă, peroxidul de hidrogen, fiind un radical liber de oxigen, este apreciat în

acest sens cu multă rezervă, dată fiind știută acțiunea negativă a acestuia asupra cordului sub mai multe aspecte, atunci epoxieicosatrienele merită o atenție serioasă. Semnificația conceptuală principală este că fenomenul Vanhoutte nu este periclitat în afectarea doxorubicinică a cordului, iar găsirea posibilităților de stimulare a sintezei lor din acidul arahidonic sau atenuarea metabolizării pe de altă parte, poate neechivoc aduce beneficii în protecția cordului la acțiunea antraciclinelor.

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 ischemice-reperfuzie, când cordul izolat este pretratată cu EET-11,12, atât la noima preconditionării (ie, înainte de ischemie), cât și postconducționării (ie, în timpul reperfuziei) la concentrația finală de 10^{-5} M. Potrivit dinamicii PTDVS pe perioada de ischemie, pretratarea cordului izolat cu EET-11,12 timp de 60 sec în lotul cu Dx a condus la reducerea valorii PTDVS, în deosebi importantă la perioada tardivă (figura 14).

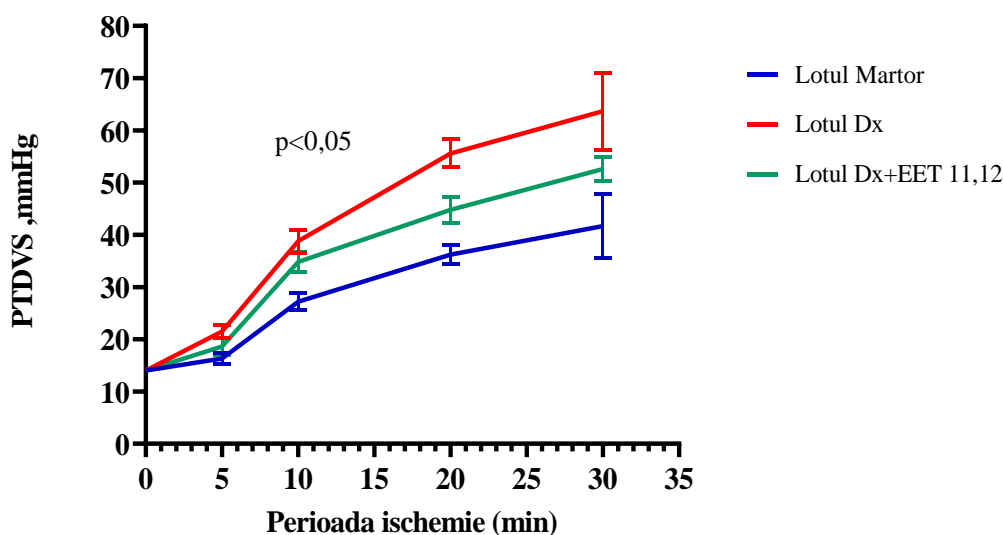


Figura 14. **Dinamica PTDVS în perioada de ischemie pe fondalul pretratării cordului cu EET-11,12**

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.

La finele acțiunii ischemiei (min 30) PTDVS atestată în cazul pretratării cordului izolat cu EET-11,12 este de asemenea semnificativ mai mică versus indicele Dx cu 17,43%: $52,6 \pm 4,2$ vs $63,7 \pm 7,4$

mm Hg. În același timp diferența față de indicele martor rămâne semnificativă: $52,6 \pm 4,2$ vs $41,7 \pm 6,1$ mm Hg.

Efectul antiischemic al epxoieicosatrienelor 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 15).

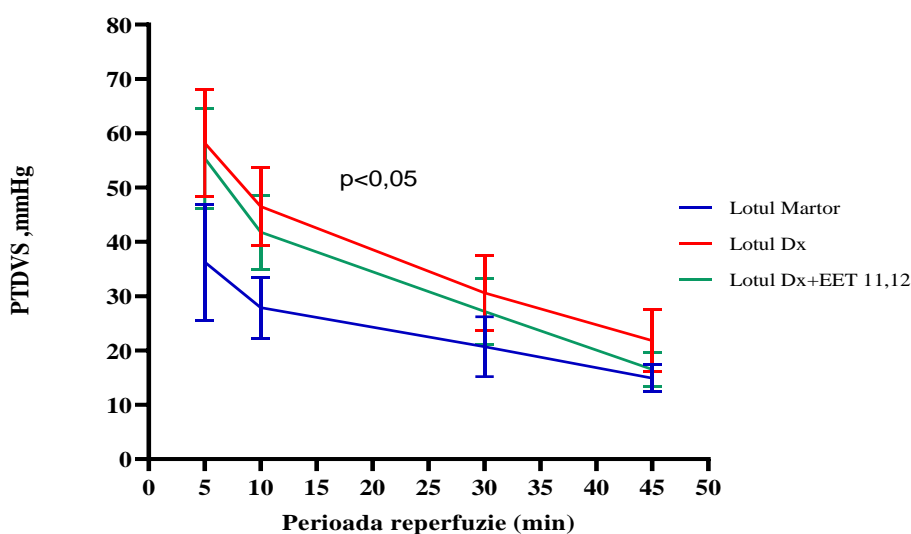


Figura 15. Efectul postcondiționării cordului izolat cu EET-11,12 asupra restabilirii PTDVS în perioada de reperfuzie

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. Mai mult decât atât, la min 45 de reperfuzie diferența a devenit semnificativă, constituind 27,64%: $16,5 \pm 1,5$ vs $22,8 \pm 1,4$ mm Hg. La finele reperfuziei decalajul PTDVS față de valoarea martor a fost superioară (10,74%), dar această diferență s-a inclus în marja erorii admisibile.

Evidențele obținute certifică beneficiul eicosatrienelor 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. Acest beneficiu al EET-11,12 poate fi un mecanism important în vederea limitării zonei miocardului siderat și hibernat în episoadele de ischemie și reperfuzie a miocardului și, deci, a riscului de perturbare a contracției cardiace în baza fenomenelor de akinezie, diskinezie și/sau hipokinezie. În plus, metabolizarea acidului arahidonic miocardic prin intermediul citocromului P450 se anunță un mecanism redutabil

de cardioprotecție la acțiunea cardiotoxică a doxorubicinei, evidență care are conotație conceptuală, precum și o valență de demarcare a unei ținte terapeutice bazată pe dovezi la pacienții oncologici tratați cu antracicline.

Fenomenul coronarian Gregg impune de asemenea și răspunsul coronarian la acțiunea agenților naturali cu efect vasoconstrictor. În acest context am evaluat caracterul modificării fluxului coronarian al cordului izolat izovolumic la acțiunea ET-1 și Ang II.

În baza datelor obținute ce demonstrează periclitarea relaxării coronariene dependente de endotelium, iar pe de altă parte menținerea efectului coronarodilatator mediat prin mecanismul de hiperpolarizare, am estimat rolul blocării selective a canalelor K_{Ca} responsabile de hiperpolarizarea endoteliocitului și a miocitului neted vascular la acțiunea celui mai potent agent vasoconstrictor, ET-1, prin infuzia în perfuzat a apaminei (tabelul 24).

Tabelul 24. Modificarea fluxului coronarian la acțiunea ET-1 pe fondalul apaminei ($M \pm DS$)

Lot	FC la stimulare		
	ET-1 (5×10^{-7} M)	ET-1 (5×10^{-6} M)	ET-1(5×10^{-7} M) + Apamină(5×10^{-7} M)
Martor	11,5±0,8	11,3±0,8	10,9±0,8
Me (P25-75)	11,7 (11-12)	11,3 (10,8-11,7)	11 (10,4-11,4)
Min-Max	10,2-12,5	10-12,3	9,6-12
-% vs inițial	-15,4%	-16,9%	-19,85%
Dx	10,9±1,9	9,7±1,4	9,2±1,5
Me (P25-75)	11 (9-12,6)	10 (8,4-11)	9 (8,1-10)
Min-Max	8,0-13	7,6-11,7	7,0-12
-% vs inițial	-15,5%	-24,8%	-28,78%
p	0,43885	0,01904	0,02182

Notă: ET-1 – endotelina 1; FC – fluxul coronarian; Me- mediana; P25-P75 – percentila 25 și 75; Dx – lotul cu doxorubicină;

Acțiunea ET-1 în 2 concentrații (5×10^{-7} și 5×10^{-6} M) asupra cordului izolat s-a impus în ambele loturi prin reducerea FC, aceasta fiind mai pronunțată în lotul cu Dx, în deosebi la concentrația mare a oligopeptidului: 24,8 vs 16,9%.

Dacă ET-1 în concentrația de 5×10^{-7} M acționează pe fondalul pretratării cordului izolat izovolumetric cu apamină, atunci diminuarea FC devine mai concludentă: în lotul martor cu 12,89% (19,85 vs 15,4%), iar în lotul Dx cu 18,57% (28,78 vs 15,5%). Prin urmare, decrementul FC iminent

acțiunii ET-1 a crescut în lotul cu Dx pe fondalul blocării canalelor K_{Ca} cu 85,7%, iar în lotul martor doar cu 28,9%.

Fenomenul decelat are o importantă semnificație fiziopatologică, întrucât este în contiguitate cu particularitatea acțiunii bradikininei asupra fluxului coronarian pe fondalul antagonistului receptorilor endoteliali B2. Astfel, perturbarea fenomenului coronarian Gregg dependent de endoteliu este în cardiotoxicitatea doxorubicinei compensată prin angrenarea mai consistentă a coronarorelaxării prin mecanismul de hiperpolarizare. Drept dovadă sunt autentice 3 evidențe obținute pe cordul izolat izovolumic:

1. Activarea mecanismului de hiperpolarizare la acțiunea bradikininei prin blocarea receptorilor B2 determină un flux coronarian mai mare comparativ cu FC martor.

2. Anihilarea mecanismului de hiperpolarizare la acțiunea ET-1 prin aplicarea apaminei determină o coronaroconstricție mai mare față de paradigma martor.

3. Rezerva funcțională coronariană inerentă acțiunii peroxidului de hidrogen și epoxieicosatrienelor mediată de hiperpolarizarea mediei musculare este peste valoarea martor.

Evident, că atât în plan teoretic, cât și aplicativ este importantă elucidarea mecanismelor prin care este potențată relaxarea coronariană endoteliu independentă în deranjamentele endoteliale ce asociază evoluția IC în general și în particular cardiotoxicitatea doxorubicinei.

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

Ipoteza de lucru privind cercetarea efectelor plauzibile ale antagonistului TNF- α , anticorpului monoclonal specific (Am-TNF- α) asupra reactivității cordului și a sistemului coronarian, periclitată prin impactul cardiotoxic al doxorubicinei este fundamentată inteligibil de mai multe evidențe care au tangențe pertinente, cum ar fi:

- Orice injurie a miocardului declanșează un răspuns inflamator local și sustenabil, care influențează în mod direct și indirect prognosticul evoluției IC. În același timp injuria miocardului secundară acțiunii doxorubicinei este *imprimis* determinată nu numai de apoptoză, dar și de alte paterne fiziopatologice ale morții celulare, cum ar fi autofagia, piroptoza și necroza, care au acțiuni pro-inflamatoare notabile. Cercetările fundamentale au demonstrat, că miocardul șobolanilor începe să expreseze TNF- α proporțional dozei de Dx administrată [2, 4, 24, 47].

- Administrarea statinelor [126] în modelele experimentale de afectare antraciclincă a cordului se manifestă prin efect cardioprotector, iar miocardul murin cu expresie transgenică diminuată a Toll-like receptorilor de tip 2 și 4 tolerează mai puternic acțiunea cardiotoxică a doxorubicinei.

În interfața patogenetică 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 antagonistului TNF- α pe perioada dezvoltării afectării doxorubicinice a miocardului s-a manifestat prin ameliorarea funcției cordului izolat perfuzat în regim de lucru la valori fiziologice ale umplerii VS și ale presiunii în estuarul aortei (tabelul 25).

Tabelul 25. **Indicii funcționali ai cordului izolat în regim fiziologic de lucru (M±DS)**

Indici	Loturi					
	(n=9) Martor	(n=9) Dx	(n=9) Dx+ Am-TNF- α	p1	p2	p3
JA, ml/min	21,5±2,1	12,8±1,6	16,9±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±3	23,6±2,2	29,8±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±3,7	106,2±5,7	129,3±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			
PTDVS,	4,7±0,8	11,9±0,9	7,8±0,8	<0,001	<0,001	<0,001
Me	4,9	11,6	7,4			
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			
FCC, 1/min	289±10	245±12	266±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			
SD, mm Hg/ml	29,8±4,2	62,5±4,4	41,1±2,1	<0,001	<0,001	<0,001
Me	32,3	60,5	41,2			
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,	8565±239	6320±297	7220±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			
-dP/dT max,	6710±182	5045±168	6280±171	<0,001	<0,001	<0,001
Me	6680	5050	6305			
P25-P75	6565-6850	4870-5710	6215-6400			
Min-Max	6480-6975	4855-5275	5980-6475			

Notă: JA – jetul aortic; DC – debitul cardiac; PSVS – presiunea sistolică a ventriculului stâng; PTDVS – presiunea telediastolică a ventriculului stâng; FCC – frecvența contracțiilor cardiace; SD – stifnes diastolic; +dP/dTmax – viteza maximă de contracție; ; -dP/dTmax – viteza maximă de relaxare; 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 PSVS s-a majorat cu 22% pe

fondalul micșorării presiunii telediastolice cu 38,1% și a rigidității diastolice (stiffness-ul diastolic) cu 34,24%. Deci, Am-TNF- α a ameliorat considerabil relaxarea diastolică, 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%.

Perturbarea relaxării izovolumice a cordului afectat prin Dx s-a decelat a fi o condiție cheie ce compromise adaptarea cordului la efort cu volum, în special la efortul cu umplerea minimă a VS, reprodusă prin micșorarea PUAS până la 5 cm col.H₂O. Acțiunea Am-TNF- α s-a manifestat prin creșterea semnificativă a jetului aortic cu 88% față de Dx și acest beneficiu s-a asociat cu majorarea semnificativă a vitezei relaxării izovolumice a cordului cu 27% (tabelul 26).

Tabelul 26. **Indicii funcționali ai cordului izolat la umplerea minimă a VS (M \pm DS)**

Indici	Loturi					
	Martor (n=9)	Dx (n=9)	Dx+ Am-TNF- α (n=9)	p1	p2	p3
JA, ml/min	5,7 \pm 1,3	1,6 \pm 0,7	3,0 \pm 0,8	<0,001	0,0042	<0,001
Me	6	1,5	2,8			
P25-75	5-6,5	1-1,8	2,4-3,6			
Min-Max	3-7	1-3	2,1-4			
-dP/dT max, mm Hg/sec	7966 \pm 366	5356 \pm 309	6798 \pm 705	<0,001	<0,001	0,00138
Me	8100	5290	7070			
P25-75	7700-8270	5165-5560	6400-7345			
Min-Max	7355-8455	4935-5900	5675-7675			
PPDVS, mmHg	0,22 \pm 0,05	0,48 \pm 0,09	0,31 \pm 0,06	<0,001	<0,001	0,01296
Me	0,19	0,47	0,34			
P25-75	0,18-0,27	0,41-0,49	0,26-0,37			
Min-Max	0,16-0,28	0,36-0,58	0,23-0,39			

Notă: JA – jetul aortic; PPDVS – presiunea protodiastolică; Me – mediana; p1 – semnificația discrepantei Dx vs martor; p2 – semnificația discrepantei Dx+Am-TNF- α vs Dx; p3 - semnificația discrepantei Dx+Am-TNF- α vs martor

O confirmare însemnată a îmbunătățirii diastolei iminentă atenuării inflamației a fost micșorarea semnificativă a presiunii protodiastolice cu 35,42%, precum și micșorarea semnificativă a presiunii telediastolice și stiffness-ului diastolic în proba de efort cu umplerea maximă a VS (presiunea atrului stâng egală cu 25 cm col.H₂O), corespunzător cu 43,15% și 44,46%.

În efortul cu PUAS travaliul cardiac este un indice integral, care caracterizează fezabilitatea adaptării cordului la efort prin creșterea returului venos spre inimă. Pe fondalul atenuării inflamației

valoarea acestui indice a crescut semnificativ cu 43%: de la 6186 ± 497 până la 4342 ± 317 mm Hg x ml/min. Acest spor este similar cu rata de micșorare a nivelului PTDVS și a valorii stiffness-ului diastolic, fapt ce indică că diastola este o țintă a acțiunii recomfortante a antagonistului TNF- α , iar pe de altă parte confirmă conexiunea patogenetică între funcția lusitropă și funcția pompă a VS.

A altă fațetă importantă a acțiunii Am-TNF- α este creșterea capacității VS de a dezvolta presiune în efortul cu rezistență, reprodusă prin elevarea presiunii în estuarul aortei până la nivelul de 120 cm col.H₂O (tabelul 27). 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 22% și, respectiv, 40%. 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 49% și, respectiv, 34% (tabelul 27).

Tabelul 27. **Indicii funcționali ai cordului izolat în efort cu rezistență (M±DS)**

Indici	Loturi					
	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 ventriculului stâng; PSIVS – presiunea sistolei izotonice a ventriculului stâng; +dP/dTmax – viteza maximă de contracție; Me – mediana; P25-P75 – intervalul dintre percentila 25 și 75; p1 – semnificația discrepantei Dx vs martor; p2 – semnificația discrepantei Dx+Am-TNF-α vs Dx; p3 – semnificația discrepantei Dx+Am-TNF-α vs martor

Beneficul Am-TNF-α este în deosebi important la noima probei cu clamparea aortei. 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 16).

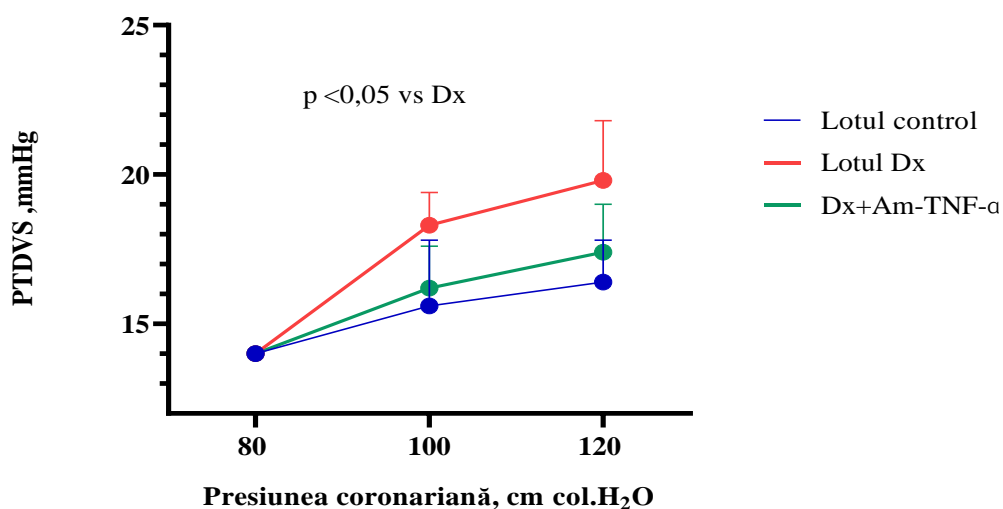


Figura 16. **Relația presiune coronariană-presiune telediastolică a cordului izolat izovolumic**

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.

Prin urmare, ameliorarea sub acțiunea Am-TNF- α relației presiune coronariană-presiune telediastolică a cordului izolat izovolumic este în contiguitate strânsă cu datele probei de efort

hemodinamic prin clamparea aortei a cordului izolat perfuzat în regim de lucru. Deci, putem aduce la apel consecutivitatea evenimentelor fiziopatologice: creșterea vitezei volumetrice a FC și, respectiv, a presiunii coronariene conduce la elevarea PTDVS în baza stiffness-ului 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 atrului 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 17).

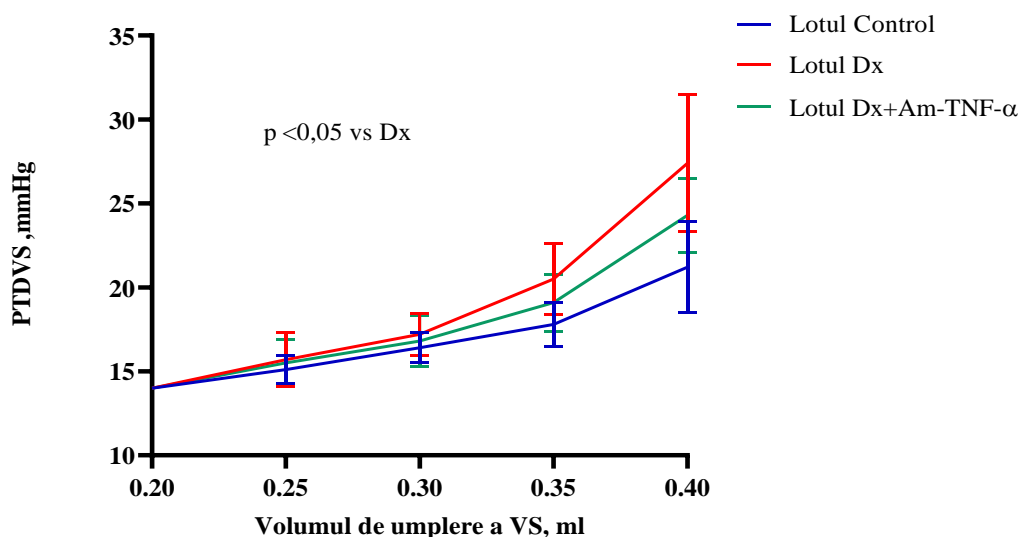


Figura 17. **Dinamica PTDVS la creșterea graduală a volumului de umplere a ventriculului stâng**

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 18).

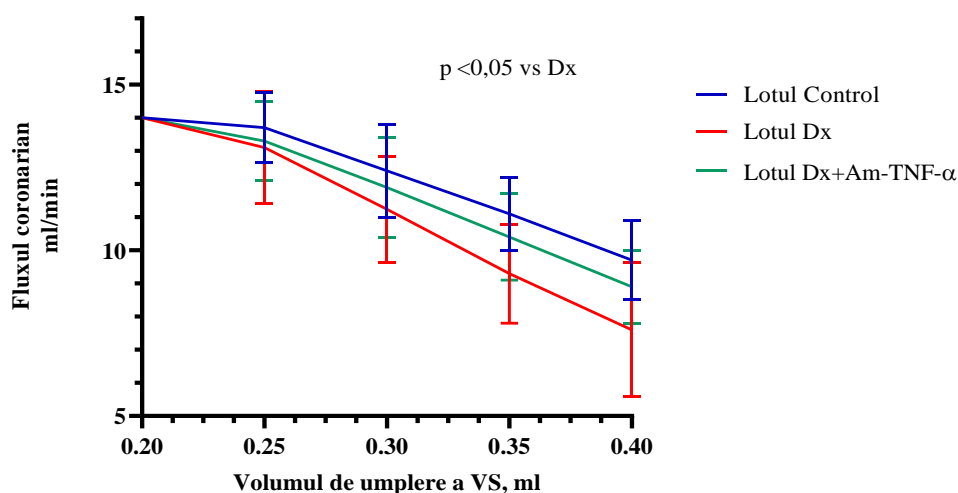


Figura 18. **Dinamica fluxului coronarian la creșterea graduală a volumului de umplere a ventriculului stâng**

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. Sub acest aspect este important de menționat că răspunsul inflamator declanșat în perioada de ischemie este augmentat în perioada de reperfuzie, fenomen declanșat de infiltrarea neutrofilelor în

miocard și autofagia polimorfonuclearelor manifestată prin ieșirea materialului pro-inflamator în matricea extracelulară. Toleranța miocardului la acțiunea ischemie-reperfuție în impactul cardiotoxic al doxorubicinei este considerabil depreciată, un fenomen inteligibil, luând în considerare preconditionarea inflamatoare iminentă injuriei 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 (tabelul 28).

Tabelul 28. **Dinamica PTDVS a cordului izolat izovolumic pe perioada ischemiei (M \pm DS)**

Lot	Ischemie (min)			
	5	10	20	30
Martor,	16,3 \pm 1,0	27,2 \pm 1,6	36,2 \pm 1,9	41,7 \pm 6,1
Me	16,2	26,3	35,6	44
P25-P75	15,8-17,5	26,1-28,3	34,7-38	37-46
Min-Max	14,8-17,7	25,8-30,2	33,8-39,2	32-49
Dx,	21,5 \pm 1,3	38,8 \pm 2,2	55,6 \pm 2,7	63,7 \pm 7,4
Me	21,9	38,2	56	64
P25-P75	20,4-22,4	37,3-40	53-59	57-71
Min-Max	19,6-23	36,7-43	52-59	55-74
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Dx +Am-TNF,	18,8 \pm 1,7	30,1 \pm 1,4	44,7 \pm 2,5	51,4 \pm 2,1
Me	18	30,2	45,3	50,4
P25-P75	17,8-19	29,8-31	42,5-46,1	49,75-53,25
Min-Max	17-22	27-32	41-48	48,9-54
p	0,00869	0,01413	<0,001	0,00185
p1	0,00121	<0,001	<0,001	0,00211

Notă: PTDVS – presiunea teledoastică a ventriculului stâng Notă: Me- mediana; P25-P75 – intervalul între percentila 25 și 75; p – semnificația discrepantei vs martor; p1 – semnificația discrepantei vs Dx

Deja la perioada incipientă a impactului ischemic (min 5) efectul Am-TNF- α s-a impus prin deprecierea valorii PTDVS cu 12,56%. Acest recul crește pe perioada ischemiei și la min 30 al acesteia valoarea PTDVS s-a decelat cu 19,30% mai mică față de Dx, dar, totuși, rămâne semnificativ superioară nivelului martor cu 24%.

Datele obținute au arătat că incrementul absolut al valorii PTDVS atestat între perioada ischemiei de 5 și 30 min a fost în lotul cu tratament cu 9,6 mm Hg mai mic, comparativ cu Dx: 32,6 vs 42,2 mm Hg, ceea ce consemnează un recul relativ de 22,5%.

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 19).

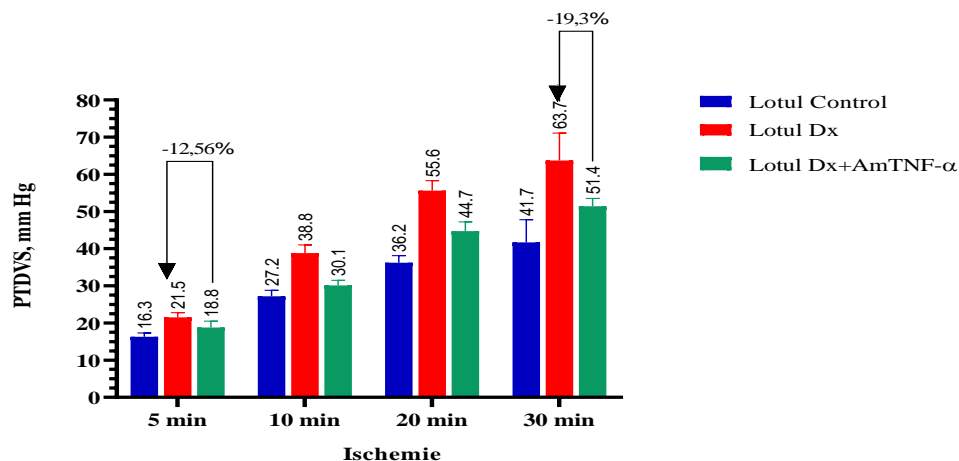


Figura 19. Efectul Am-TNF- α asupra toleranței ischemice a miocardului estimată prin dinamica PTDVS în ischemie

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 (tabelul 29).

Tabelul 29. Dinamica PTDVS a cordului izolat izovolumic pe perioada reperfuziei (M \pm DS)

Lot	Reperfuzie (min)			
	5	10	30	45
Martor,	36,3 \pm 10,7	27,9 \pm 5,6	20,7 \pm 4,5	14,9 \pm 2,5
Me	31	29	18,3	14
P25-P75	26-47	22-32	17-25,2	13-17
Min-Max	25-49	20-36	15,7-26	12-19
Dx,	58,2 \pm 9,9	46,5 \pm 7,2	30,6 \pm 6,9	22,8 \pm 5,7
Me	53	45	29,4	21
P25-P75	51-70	40-53	25-38	18-29
Min-Max	50-72	38-57	22-40	15,7-30
p	0,0019	0,0021	0,008	0,00173
Dx +Am-TNF,	44,1 \pm 2,2	40,2 \pm 2,7	22,7 \pm 2,7	16,3 \pm 2,2
Me	45	41	24	16
P25-P75	42-46	38-42	10-25	15-18
Min-Max	41-47	37-44	19-26	13-20
p	0,0789	0,0011	0,3474	0,2233
p1	0,0012	0,0192	0,005	0,00743

Notă: PTDVS – presiunea telediastolică a ventriculului stâng p – semnificația discrepantei vs martor; p1 – semnificația discrepantei vs Dx

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 20).

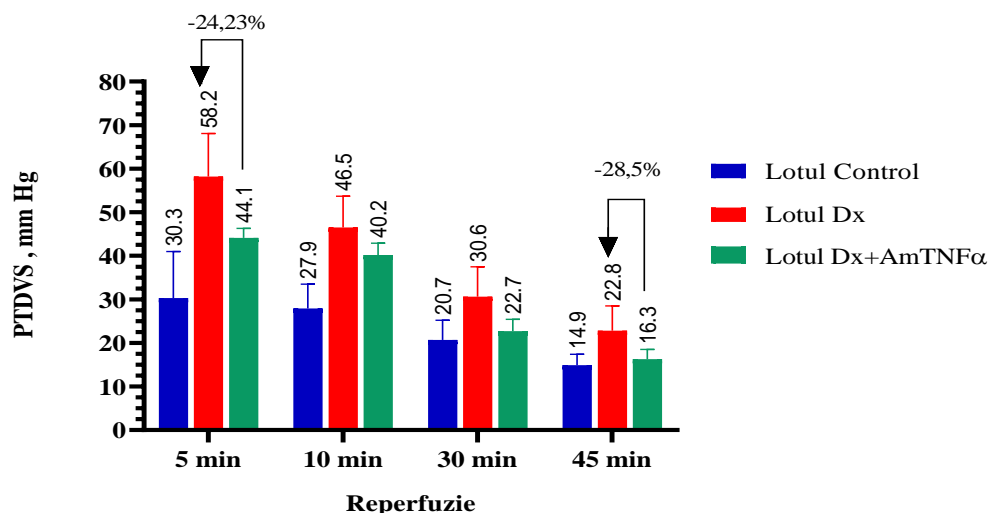


Figura 20. Efectul Am-TNF- α asupra toleranței ischemice a miocardului estimată prin dinamica PTDVS în reperfuzie

De menționat, că și restabilirea PSVS a cordului izolat izovolumic pe perioada reperfuziei a fost ameliorată sub acțiunea Am-TNF- α (tabelul 30).

Tabelul 30. Dinamica PSVS a cordului izolat izovolumic pe perioada reperfuziei (M \pm DS)

Lot	Inițial (până la ischemie)	Reperfuzie (min)		
		25	35	45
Martor	139 \pm 10	92,4 \pm 10	103 \pm 18	125 \pm 10
Me (P25-P75)	141 (128-147)	94 (83-101)	113 (84-117)	121 (119-134)
Min-Max	125-149	80-106	78-120	112-139
Dx	96 \pm 9	61,1 \pm 10	73 \pm 13	81 \pm 9
Me (P25-P75)	94 (88-105)	57 (53-69)	65 (62-87)	83 (72-89)
Min-Max	85-108	49-76	60-90	71-94
p	<0,001	<0,001	0,00166	<0,001
Dx+Am-TNF- α	111 \pm 3,2	72 \pm 4,9	89 \pm 7	106 \pm 8
Me (P25-P75)	111 (108-113)	75 (68-77)	91 (83-96)	104 (99-114)
Min-Max	106-116	65-77	81-98	97-117
p	<0,001	0,00154	0,03332	0,00578
p1	0,0384	0,02745	0,01439	<0,001

Notă: PSVS – presiunea sistolică a ventriculului stâng Me- mediana; P25-P75 – intervalul între percentila 25 și 75; p – semnificația discrepăței vs martor; p1 – semnificația discrepăței vs Dx

Dovada principală a acestui beneficiu a constat în faptul, că PSVS a atins valoarea inițială, atestată înaintea acțiunii ischemiei (recul de 4,51% este nesemnificativ). În lotul cu Dx valoarea PSVS rămâne semnificativ sub nivelul inițial cu 15,63%.

Rezistența miocardului la ischemie și reperfuzie este indispensabilă de capacitatea cordului de a controla în manieră energodependentă turnover-ului calciului, excesul căruia în cardiomiocite se dezvoltă în ischemie și excedă în reperfuzie. Creșterea concentrației de Ca^{2+} în perfuzat până la 3,0 mM a condus la creșterea PTDVS în toate loturile, nivelul maxim al indicelui fiind decelat în lotul cu Dx (decalajul vs martor egal cu 208%). În lotul cu Am-TNF- α valoarea de vârf a PTDVS a atins o cotă semnificativ mai mică cu 32,55%: $14,3 \pm 1,36$ vs $21,2 \pm 2,28$ mm Hg (figura 21).

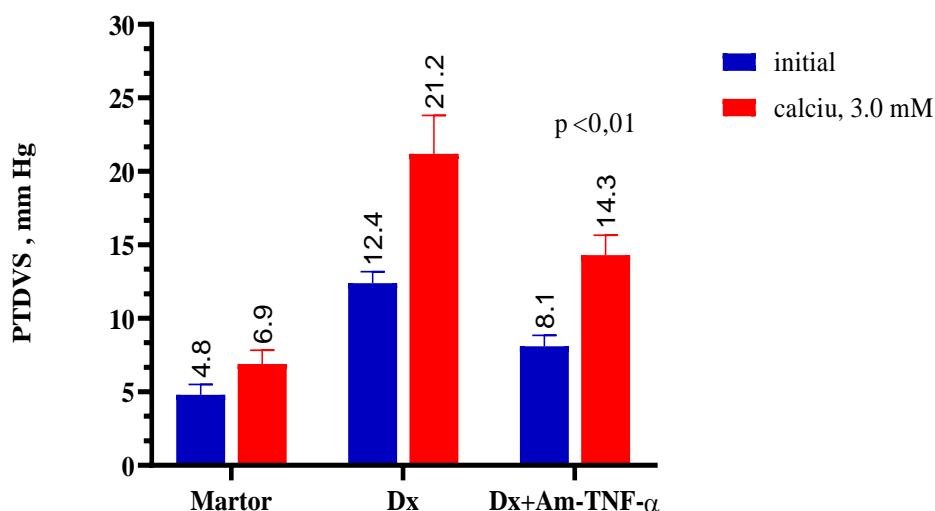


Figura 21. Valoarea PTDVS la stimularea cordului izolat cu calciu (3,0 mM)

Totodată, nivelul de stimulare al PTDVS a rămas semnificativ majorat comparativ cu indicele martor cu 108%: $14,3 \pm 1,36$ vs $6,9 \pm 0,93$ mm Hg.

Calciul este factorul intracelular cheie care promovează inotropismul miocardic la acțiunea agenților neuroendocrini naturali sau agenților farmacologici. Cardiotoxicitatea doxorubicinică a excelat prin disocierea efectului inotrop și cronotrop la acțiunea norepinefrinei (NE), precum și prin efectul inotrop negativ la acțiunea endotelinei 1 (ET-1), asociat de reducerea debitului cardiac. Sub acțiunea Am-TNF- α răspunsul inotrop al cordului izolat perfuzat în regim de lucru s-a ameliorat notabil, iar stimularea cordului cu ET-1 a condus, spre deosebire de efectul inerent Dx, la apariția răspunsului inotrop pozitiv (tabelul 31).

Tabelul 31. Răspunsul inotrop al cordului izolat la acțiunea ET-1 (M±DS)

Indice	Lot	Inițial	ET-1 (10 ⁻⁷ M)
PSVS, mm Hg	Martor (M±DS)	141,7±4,4	177,3±4,2 (+25,1%)
	Me (P25-P75)	141 (138-146)	178 (174-180)
	Min-Max	136-147	171-183
	Dx(M±DS)	104,9±7,6	95,4±6,6 (-9,1%)
	Me (P25-P75)	110 (97-111)	94 (91-99)
	Min-Max	96-112	86-107
	Dx+Am-TNF-α (M±DS)	127,7±5,3	138,5±6,5 (+8,5%)
	Me (P25-P75)	129 (126-131)	139 (135-143)
	Min-Max	119-136	129-147
p1 (Dx vs martor)		<0,001	<0,001
p2 (Dx+Am-TNF-α vs martor)		<0,001	<0,001
p3 (Dx+Am-TNF-α vs Dx)		<0,001	<0,001
DC, ml/min	Martor (M±DS)	36,9±3,3	42,7±4,8 (+15,7%)
	Me (P25-P75)	38 (35-39)	44 (40-45)
	Min-Max	31-41	33-49
	Dx (M±DS)	23,6±3,9	21,5±4,1 (-9%)
	Me (P25-P75)	25 (22-26)	23 (20-24)
	Min-Max	17-28	15-26
	Dx+Am-TNF-α (M±DS)	28,7±3,5	32,8±4,5 (+14,3%)
	Me (P25-P75)	29 (16-31)	33 (30-35)
	Min-Max	24-34	27-39
p1 (Dx vs martor)		<0,001	<0,001
p2 (Dx+Am-TNF-α vs martor)		0,00286	<0,001
p3 (Dx+Am-TNF-α vs Dx)		0,02285	0,00731

Notă: ET-1 – endotelina 1; PSVS – presiunea sistolică a ventriculului stâng; DC – debitul cardiac; Me- mediana; P25-P75 – intervalul între percentila 25 și 75; +/-% - devierile relative față de indicele până la stimularea (ie, inițial)

Astfel, rata de creștere a PSVS la acțiunea NE s-a majorat de 2,56 ori (de la 3,8% până la 9,7%) cu toate că nivelul inițial al indicelui era mai mare. În vârful stimulării simpatică PSVS s-a atestat cu 29% mai mare. Frecvența contracțiilor cardiace a crescut până la cotă medie comparativă cu FCC din lotul cu Dx: 279 vs 272 1/min. Deci, disocierea efectului inotrop și cronotrop iminentă acțiunii NE a fost considerabil atenuată, iar optimizarea răspunsului inotrop-cronotrop a condus la o creștere semnificativ mai mult ca dublu a debitului cardiac (DC): 32,3 vs 15,9%. Drept consecință decalajul inițial al DC de 6,4 ml/min (29%) a crescut în vârful stimulării până la 12,2 ml/min (47%). Beneficiul decantat privind răspunsul cordului izolat la acțiunea NE este important, întrucât evoluția insuficienței cardiace (IC) deja la faza precoce este asociată de activarea sistemului simpatic-adrenergic. Mai mult,

activarea simpatică este o condiție omniprezentă în efortul fizic și/sau mental, care agravează evoluția IC, iar nivelul circulant al NE este un predictor prognostic.

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 (tabelul 32).

Tabelul 32. Răspunsul inotrop al cordului izolat la acțiunea ET-1 pe fondalul pretratării cu EET-11,12 (M±DS)

Indice	Lot	Stimulare	Incrementul vs bazal
PSVS mm Hg	Martor Me (P25-P75) Min-Max	180,5±6,9 180 (176-187) 172-190	27%
	Dx Me (P25-P75) Min-Max	115,7±5,2 116 (114-120) 108-122	10,3%
	Dx+Am-TNF-α Me (P25-P75) Min-Max	144,7±6 145 (141-150) 136-151	14%
p1 (Dx vs martor)		<0,001	
p2 (Dx+Am-TNF-α vs martor)		<0,001	
p3 (Dx+Am-TNF-α vs Dx)		<0,001	
DC ml/min	Martor Me (P25-P75) Min-Max	43,8±6,2 41 (39-49) 36-52	19%
	Dx Me (P25-P75) Min-Max	27,9±4,3 28 (24-30) 22-35	18%
	Dx+Am-TNF-α Me (P25-P75) Min-Max	35,8±5,6 36 (30-41) 30-43	25%
p1 (Dx vs martor)		<0,001	
p2 (Dx+Am-TNF-α vs martor)		0,02038	
p3 (Dx+Am-TNF-α vs Dx)		0,00289	

Notă: ET-1 – endotelina 1; EET-11,12 – epoxieicosatriene; PSVS – presiunea sistolică; DC – debitul cardiac;
Notă: Me- mediana; P25-P75 – intervalul între percentila 25 și 75

Premedicația cu EET-11,12 a condus la dezvoltarea răspunsului inotrop pozitiv al cordului manifestat prin creșterea PSVS cu 10,3%, precum și a DC cu 18%. Acțiunea Am-TNF-α a ameliorat răspunsul cordului la stimularea lui cu ET-1 și, totodată, a potențat concludent beneficiul EET-11,12 vizavi de inotropismul cordului afectat prin doxorubicină.

Deși acțiunea EET-11,12 s-a impus prin creșterea PSVS și DC în vârful stimulării cordului izolat cu ET-1 valoarea sporului acestor indici în lotul cu Dx a rămas inferioară incrementului stabilit în lotul Dx+Am-TNF-α (figura 22). Astfel, sporul PSVS în lotul cu tratament a fost cu 36% mai mare (14 vs 10,3%), iar sporul DC superior cu 38% (25 vs 18%).

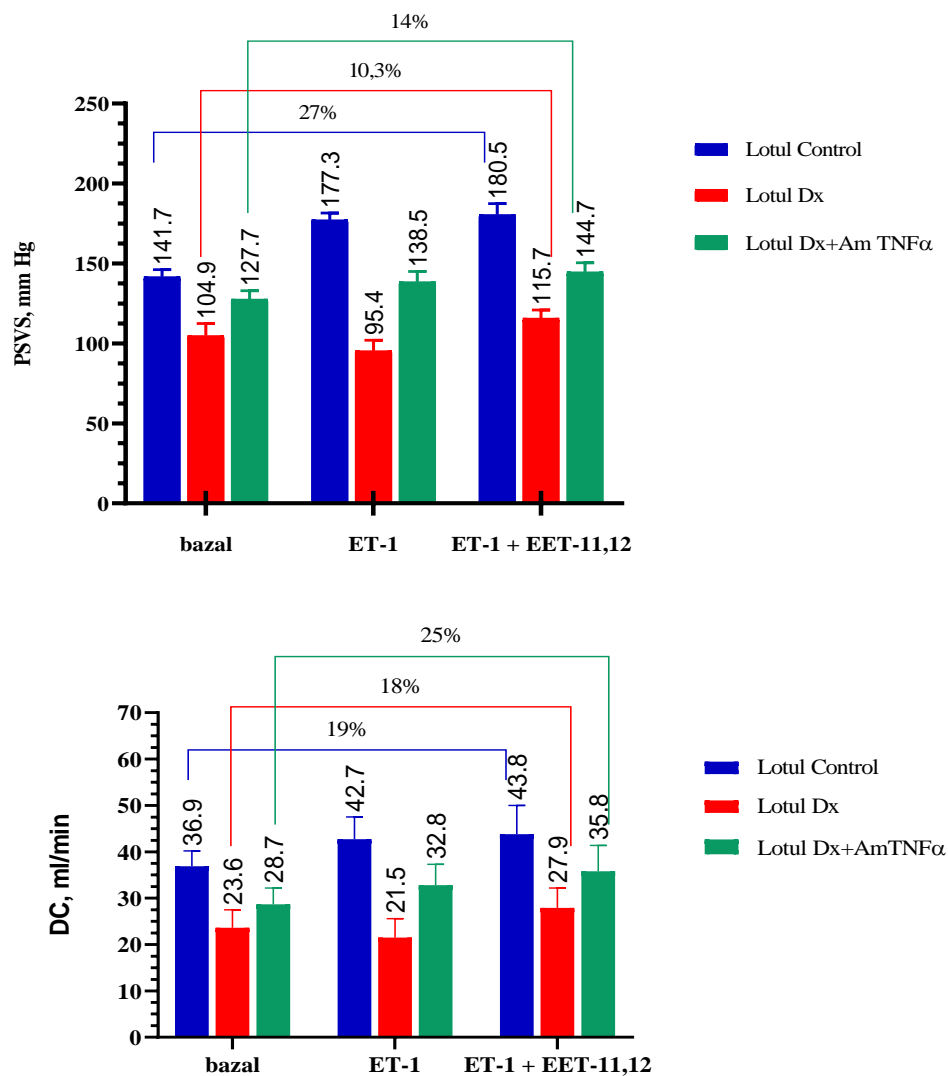


Figura 22. **Modificarea PSVS și DC în stimularea cordului cu ET-1 pe fondalul acțiunii EET-11,12**

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. Aplicarea in vitro a EET-11,12 pe modelul cordului izolat izovolumic nu a condus la modificarea rezervei funcționale coronariene inerentă acțiunii EET-11,12 (10^{-5} M) în lotul cu Dx+Am-TNF- α , acest fenomen fiind stabilit și pentru alt agent cu efect de hiperpolarizare a mediei musculare a arterelor coronariene, H₂O₂ (tabelul 33).

Tabelul 33. Rezerva funcțională coronariană la acțiunea EET-11,12 și H₂O₂

Indice	Lot	EET-11,12 (10 ⁻⁵ mol)	H ₂ O ₂ (10 ⁻⁵ mol)
RFC (%)	Martor	14,7±1	15,7±2,2
	Me (P:25-75)	14,7 (14,4-15)	15,2 (14,2-16)
	Min-Max	13,2-16,2	14-21
RFC (%)	Dx	15,1±1,3	16,2±0,9
	Me (P:25-75)	14,7 (14-16)	16 (16-17)
	Min-Max	13,5-17	15-17,6
RFC (%)	Dx+Am-TNF-α	15,2±0,9	16,3±0,4
	Me (P:25-75)	15,2 (15-15,6)	16,4 (16,2-16,5)
	Min-Max	14,2-16	15,4-16,8
p1 (Dx vs martor)		0,54433	0,44361
p2 (Dx+Am-TNF-α vs martor)		0,14748	0,46111
p3 (Dx+Am-TNF-α vs Dx)		0,90669	0,91662

Notă: EET-11,12 – epoxieicosatriene; H₂O₂ – peroxid de hidrogen; RFC- rezerva funcțională coronariană; Dx – lotul cu doxorubicină; Dx+Am-TNF-α – lotul cu doxorubicină și anticorp monoclonal către TNF- α; Me- mediana; P25-P75 – intervalul între percentila 25 și 75

Astfel, valoarea RFC în lotul animalelor expuse la impactul cardiotoxic al Dx pe fondalul Am-TNF-α este practic egală cu indicele atestat în lotul cu Dx: 14,7±1 vs 15,1±1,3%. Valoarea ambilor indici este superioară valorii martor, dar diferența este mică și ne semnificativă. Prin urmare, efectul Am-TNF-α de potențare a capacității EET-11,12 privind inotropismul miocardului stimulat de ET-1 este dispensabil de fenomenul Vanhoutte, promovat prin mecanismul de hiperpolarizare.

Remarcabil, că acțiunea Am-TNF-α n-a condus nici la modificarea efectului coronarodilatator al peroxidului de hidrogen mediat de asemenea prin mecanismul de hiperpolarizare. Rezerva funcțională coronariană în acest lot este superioară valorii lotului cu Dx, dar decalajul este mic și ne semnificativ: 16,3±0,4 vs 16,2±0,9%. Ca și în cazul acțiunii EET-11,12 RFC din ambele loturi nu diferă statistic veritabil de prototipul martor.

Deci, în afectarea doxorubicinică a cordului coronarodilatarea mediată prin hiperpolarizarea mediei musculare este un mecanism compensator de reglarea a RFC, iar atenuarea inflamației nu influențează efectul iminent acțiunii EET-11,12 și H₂O₂. La această noimă este important efectul Am-TNF-α asupra reactivității coronariene endotelium dependente, care conform relațiilor expuse mai sus este notabil compromisă în lotul cu Dx și este asociată de augmentarea efectului coronaroconstrictor al agenților naturali, cum ar fi ET-1. Apanajul conceptual, privind fiziologia și fiziopatologia reglării perfuziei miocardului, aduce la apel semnificația ambelor paterne implicate: mecanismul vasodilatator dependent de endotelium (ie, mediat prin oxidul nitric) și mecanismul vasodilatator endotelium

independent (ie, mediat prin mecanismul de hiperpolarizare a miocitului neted coronarian). Rezultatele obținute au arătat, că Am-TNF- α crește perfuzia miocardului la acțiunea Ach (10^{-5} M), factorul principal de control constitutiv al fluxului coronarian, argumentele bazate pe estimarea incrementului FC la stimulare (tabelul 34).

Tabelul 34. Fluxul coronarian al cordului izolat izovolumic la acțiunea acetilcolinei (M \pm SD)

Lot	FC (ml/min)	
	Inițial	Ach (10^{-5} M)
Martor, (n=9)	13,4 \pm 0,7	17,3 \pm 0,8 (+30% vs inițial)
Me (P25-P75)	13,1 (12,9-14)	17,5 (17-17,8)
Min-Max	12,5-14,4	16,1-18,4
Dx, (n=9)	12,7 \pm 0,7	14,8 \pm 0,9 (+17% vs inițial)
Me (P25-P75)	12,8 (12,3-13)	14,9 (14,2-15,6)
Min-Max	11,6-13,8	13,4-16
Dx+ Am-TNF- α , (n=9)	12,9 \pm 0,3	15,9 \pm 0,6 (+24% vs inițial)
Me (P25-P75)	13 (12,6-13)	16 (15,7-16,4)
Min-Max	12,5-13,4	14,8-16,7
p1 (Dx vs martor)	0,06390	<0,001
p2 (Dx+Am-TNF- α vs martor)	0,08475	0,0023
p3 (Dx+Am-TNF- α vs Dx)	0,672696	0,01683

Notă: FC- fluxul coronarian; Me- mediana; P25-P75 – intervalul între percentila 25 și 75

Remarcabil, că acțiunea Am-TNF- α s-a impus prin creșterea rezervei funcționale coronariene cu 42% față de RFC iminentă afecțiunii doxorubicinice a cordului (24 vs 17%). Decalajul fluxului coronarian în vârful stimulării cu Ach devine semnificativ comparativ cu indicele lotului Dx, depășind valoarea acestuia cu 1,1 ml/min. Totodată, este de menționat, că FC inerent acțiunii Ach rămâne semnificativ depreciat față de indicele martor (15,9 \pm 0,6 vs 17,3 \pm 0,8 ml/min). Datele obținute demonstrează că acțiunea Am-TNF- α a condus și la creșterea semnificativă a RFC în răspunsul cordului izolat izovolumic la stimularea acestuia cu adenozină și bradikinină în concentrația metaboliților de 5×10^{-6} M (tabelul 35).

Tabelul 35. Rezerva funcțională coronariană (%) la acțiunea adenozei și bradikininei

Lot	RFC (%)	
	Adenozină (5×10^{-6} M)	Bradikinină (5×10^{-6} M)
Martor, (n=9)	30±3,5	27,3±3,5
Me (P25-P75)	31 (28-33)	28 (25-29)
Min-Max	25-35	23-34
Dx, (n=9)	13±1,3	13±2,1
Me (P25-P75)	13 (12-14)	13 (11-15)
Min-Max	11-15	10-34
Dx+ Am-TNF- α , (n=9)	23±2,1	22,3±3,7
Me (P25-P75)	23 (21-25)	22 (19-26)
Min-Max	20-26	18-27
p1 (Dx vs martor)	<0,001	<0,001
p2 (Dx+Am-TNF- α vs martor)	0,00246	0,02372
p3 (Dx+Am-TNF- α vs Dx)	<0,001	<0,001

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

Valoarea RFC atestată la acțiunea adenozei a crescut semnificativ cu 77% (23 ± 2 vs $13 \pm 1,3\%$), iar în raport cu indicele martor reculul s-a decelat la cota de 23% ($p=0,002$). Efectul coronarodilatator al bradikininei de asemenea a crescut concludent sub acțiunea antagonistului TNF- α , dată fiind majorarea RFC cu 72%. Totuși față de indicele martor RFC rămâne semnificativ depreciată cu 17%.

În plan conceptual este important faptul, că odată cu ameliorarea reactivității coronariene mediată de endoteliu în lotul cu Am-TNF- α s-a redus și cota implicării receptorilor B1 în promovarea efectului coronarodilatator al bradikininei caracteristică cardiotoxicității doxorubicinei. Astfel, RFC la acțiunea Bk pe fondul blocării receptorilor B2 prin HOE-140 s-a redus cu 21,6%: de la $8,8 \pm 0,8\%$ până la $6,9 \pm 0,6\%$, iar incrementul FC atestat la stimularea cordului cu Br (5×10^{-6} M) fără premedicație a crescut cu peste 50% (tabelul 36).

Tabelul 36. Rezerva funcțională coronariană la inhibiția receptorilor B2

Lot	Stimularea cordului cu bradikinină (5×10^{-6} M)	
	RFC (%) – HOE-140	RFC(%) + HOE-140
Martor, (n=9)	27,3±3,5	5,4±0,6
Me (P25-P75)	28 (25-29)	5,4 (4,9-6)
Min-Max	23-34	4,4-6,1
Dx, (n=9)	13±2,1	8,8±0,8
Me (P25-P75)	13 (11-15)	8,9 (8,2-9,2)
Min-Max	10-16	7,8-10
Dx+ Am-TNF- α , (n=9)	22,3±3,7	6,9±0,8
Me (P25-P75)	22 (19-26)	6,8 (6,1-7,7)
Min-Max	18-27	6-7,9
p1 (Dx vs martor)	<0,001	<0,001
p2 (Dx+Am-TNF- α vs martor)	0,02372	0,00298
p3 (Dx+Am-TNF- α vs Dx)	<0,001	<0,001

Notă: RFC – rezerva funcțională coronariană; Me- mediana; P25-P75 – intervalul între percentila 25 și 75; HOE-140 – blocantul receptorilor B2 ai bradikininei

Astfel, caracterul modificării RFC la blocarea receptorilor B2 este similar paternului martor și trece în evidență aranjamente fiziopatologice importante din punct de vedere conceptual:

- Cardiotoxicitatea Dx excelează prin creșterea expresiei receptorilor miocitari B1 ai bradikininei, determinând astfel ponderea mecanismului de hiperpolarizare în promovarea efectului coronarodilatator al nonapeptidului. În lotul martor relația este inversă, mecanismul dependent de endotelium fiind lider în promovarea coronarodilatării.

- Atenuarea inflamației pe perioada disfuncției cardiace secundare acțiunii doxorubicinei prin administrarea antagonistului TNF- α diminuează coronarodilatarea mediată de hiperpolarizare, confirmând prin acesta un postulat vehiculat în fiziopatologia insuficienței cardiace, potrivit căruia injuria cordului pe fondalul răspunsului inflamator accentuat și disfuncției endoteliale conduce la creșterea expresia receptorilor B1, fenomen tratat inteligibil drept o propensiune de compensare a reactivității coronariene dependente de endotelium periclitatate.

- Creșterea ponderii implicării oxidului nitric în contextul fenomenului coronarian Gregg sub acțiunea Am-TNF- α se corelează autentic cu creșterea semnificativă a RFC la acțiunea acetilcolinei și reprezintă o fațetă importantă a eficienței tratamentului anticitokinic privind cardiotoxicitatea Dx, mai ales că antagonistul TNF- α n-a perturbat efectul coronarodilatator al peroxidului de hidrogen și epoxieicosatrienelor, mediat prin mecanismul de hiperpolarizare.

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.

SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Doxorubicina este o antraciclină cu cea mai înaltă eficiență anti-neoplazică în tratamentul unor tipuri de cancer (eg, cancer de sân, leucemii, limfoame), dar care posedă un efect cardiotoxic notabil chiar în doze submaximale ($<500 \text{ mg/m}^2$), condiționând dereglări morfofuncționale iminente unei IC severe și rapid progresive. Prima relatare privind ADC și riscul evoluției IC congestive la pacienții oncologici tratați cu Dx indiferent de vârstă și gender a fost făcută încă în anul 1979 de către Von Hoff DD [122]. Incidența înaltă a ADC (sunt date care anunță o rată de până al 48%), precum și carența în soluționarea aspectelor de diagnostic precoce și, în mod special, de profilaxie primară și secundară au marcat această problemă ca un deziderat de alertă atât în oncologie, cât și în cardiologie. Ineficiența prevenirii și tratării IC severe cu riscul fatal iminent rezultantă din cardiotoxicitatea Dx reprezintă o cauză de reducere a dozei sau chiar de sistare a terapiei antraciclinice a cancerului în detrimentul efectului neoplazic scontat.

Actualmente este întemeiată relevanța unei ramuri noi în medicină, *Cardiologie-Oncologie*, care angrenează eforturile comune ale specialiștilor direcționate spre cercetarea mecanismelor ADC și elaborarea algoritmului de predicție, prognostic și tratament patogenetic [123]. Pe parcursul a mai mult de 4 decenii cardiotoxicitatea Dx a fost studiată în cadrul unui număr mare de cercetări clinico-experimentale la conotația evidențierii componentelor algoritmului ce definește entitățile fenomenului de cardiotoxicitate indusă de diferite noxe sau factori cardiotoxici, cum ar fi: manifestările funcționale iminente, markerii inerențelor morfologice, metabolice și de predicție a evoluției IC, mecanismelor de declanșare și exacerbare a cardiotoxicității la noima elaborării profilaxiei patogenetice primare și secundare [124].

Conceptul fiziopatologic al afecțiunii cardiace de oricare origine angrenează o interfață patogenetică care include relații interdependente concludent dovedite între stresul oxidativ, inflamație, activarea metaloproteinazelor (MMP) matricei extracelulare (MEC) și a fibroblastelor, moartea celulară și hipertrofia cardiomiocitelor intacte, carență energetică, încărcătura cu calciu și periclitarea sintoniei sistolă-diastolă, perturbarea fenomenului coronarian Gregg dependent de NO în detrimentul remodelării arterelor subepicardice, etc. [63, 125, 126, 127]. Cu referire la afecțiunea doxorubicinică a cordului (ADC) este de menționat semnificația apanajului conceptual bazat predilect pe următoarele repere patogenetice: activarea stresului oxidativ și a MMP intracelulare, activarea fibroblastelor interstițiale și inhibiția MMP matricei extracelulare, moartea celulară prin apoptoză, piroptoză, ferroptoză în asociere cu inhibiția topoizomerazei II și a metabolismului energetic al cardiomiocitului.

Prin urmare, rolul inflamației în evoluția ADC este tratată mult mai precar, fapt ce impune imperativ necesitatea studiilor suplimentare clinice și fundamentale proiectate pe decantarea aportului inflamației în promovarea cardiotoxicității Dx.

Sub acest aspect a fost inițiat și realizat studiul experimental direcționat spre aprecierea in vitro a modificărilor funcționale ale cordului induse de Dx, inclusiv pe fondalul atenuării inflamației prin acțiunea anticorpului monoclonal specific către TNF- α (AM- TNF- α). Citokina pro-inflamatoare TNF- α este vizată drept un factor cheie privind promovarea răspunsului inflamator, inclusiv diseminarea acestuia la noima instalării inflamației sistemice sau cronice. Acțiunea pleiotropă a TNF- α excelează prin diverse efecte biologice, cum ar fi declanșarea apoptozei celulare pe cale extrinsecă, stimularea expresiei moleculelor de adeziune intercelulară, inhibiția nitric oxid sintazei endoteliale, iar în careul sistemului cardiovascular nivelul circulant elevat al citokinei se corelează cu severitatea afecțiunilor ischemice ale miocardului, gradul disfuncției pompă a ventriculului stâng și al leziunilor aterosclerotice ale arterelor periferice și coronariene [128]. Astfel, au fost formate 3 loturi, a câte 18 șobolani: Lotul 1 – martor, format din animale intacte; Lotul 2 – afecțiunea doxorubicinică a miocardului sau lotul de referință; Lotul 3 - afecțiunea doxorubicinică a miocardului influențată de acțiunea AM-TNF- α , modelul de atenuarea a inflamației pe perioada dezvoltării ADC.

Modelul de ADC s-a reprodus la șobolanii albi de laborator (*ratta albicans*) întreținuți în condiții *ad libitum* prin administrarea i/p a Dx în doza cumulativă de 16 mg/kg timp de 2 săptămâni (doza de o priză 4 mg/kg), acesta fost utilizat și de alți autori [16, 29, 130].

În lotul 3, șobolanii în paralel cu administrarea Dx au primit zilnic pe perioada de 2 săptămâni i/p AM-TNF- α în doza de o priză 5,0 mg/kg.

Particularitățile funcționale ale cardiotoxicității Dx, precum și ale acțiunii AM-TNF- α asupra ACD s-au evaluat in vitro, utilizând modelul de perfuzie a cordului izolat izovolumic și de perfuzie în regim de lucru [120, 121]. Indicii ventriculului stâng (VS) au fost estimați prin intermediul sistemului computerizat de înregistrare a parametrilor funcționali în timp real (Biomedical Data Acquisition System, Bio-Shell, Australia) sau a incriptorului Linearorder MARK WR3101 (Hugo Sachs Elektronik, Germania).

Pentru a estima în mod concludent capacitatea antagonistului TNF- α de a influența benefic evoluția ADC și, astfel, de a justifica aportul fiziopatologic al inflamației în evoluția cardiotoxicității Dx funcția VS a fost cercetată în diferite probe de efort hemodinamic (ie, reglarea homo- și heterometrică a cordului, toleranța la ischemie-reperfuzie) și neuroendocrin (eg, inotropismul

miocardic la stimularea acestuia cu factori naturali inotropi pozitivi). Totodată, o fațetă deosebită a cercetării a fost marcată de aprecierea fezabilității fenomenului coronarian Gregg dependent de endotelium și a fenomenului coronarian Vanhoutte dependent de mecanismul de hiperpolarizare a mediei musculare.

Rezultatele studiului au demonstrat că ADC inerentă modelului de acțiune cardiotoxică a Dx în doza cumulativă de 16 mg/kg se impune printr-o periclitate notabilă a performanțelor funcționale ale VS, astfel, că deja în regim fiziologic de perfuzie a cordului izolat indicii principali ai funcției de pompă, ai contracției sistolice și relaxării diastolice sunt semnificativ deviați de la valorile martor. Astfel, în mod deosebit se impune micșorarea debitului cardiac cu 36,9% și a presiunii sistolice a ventriculului stâng (PSVS) cu 26% pe fondalul elevării presiunii telediastolice a VS (PTDVS) cu 168%. Indicii integrali ce caracterizează performanțele contractilității miocardului, cum ar fi, indicele Opie, indicele Veragut și indicele Sonneblick sunt depreciați cu până la 37,26%, iar travaliul cardiac, parametru ce angrenează valoarea PSVS și a debitul cardiac constituie mai puțin de 47% din nivelul martor. Pentru ADC este caracteristic periclitatea concludentă a funcției lusitrope a miocardului manifestată prin creșterea rigidității diastolice sau a *stiffness*-ului diastolic cu 109,7%.

Micșorarea complianței diastolice a miocardului este în conexiune directă cu creșterea procesului de fibrogenză declanșate de Dx prin activarea fibroblastelor interstițiale și inhibiția MMP interstițiale. Totodată, carența energetică a cardiomiocitelor care derivă din cardiotoxicitatea Dx este un mecanism important în perturbarea homeostaziei calciului cu acumularea acestuia în sarcoplasmă. Carența energetică compromise și mai mult eliminarea calciului diastolic în reticulul sarcoplasmic în condițiile diminuării activității SERCA2a, iar creșterea densității microfilamentelor nesarcomerice (așa numita rețeaua microtubulară) ca rezultat al leziunilor prioritare a proteinelor citoscheletice ale sarcomerului de către MMP intracelulare majorează *stiffness*-ul diastolic pasiv al miocardului [130, 131].

Afectarea diastolei limitează umplerea cavității VS în detrimentul realizării adecvate a mecanismului Starling, fapt ce are drept repercusiune deprecierea contractilității miocardului și declinul funcției de pompă.

Dereglarea relaxării diastolice a miocardului este evidențiată și la pacienții oncologici tratați cu Dx, care demonstrează reducerea fracției de ejeție a VS și, respectiv, simptomele clinice a IC. Astfel, meta-analiza a 13 studii care însumă per total 892 de paciente cu cancer al sânului tratate cu antraciline a decelat micșorarea timpurie a raportului viteza E/viteza A deja la o doză

cumulativă a remediului de 400 mg/m² [132]. Creșterea dozei cumulative a antraciclinei s-a manifestat prin progresarea declinului fracției de ejecție și a evoluției IC congestive severe.

Important de menționat că periclitarea diastolei în studiul nostru s-a manifestat prin micșorarea semnificativă cu 24,8% a vitezei maxime a relaxării miocardului (-dP/dT_{max}), fapt ce indică asupra afectării fazei relaxării izovolumice a cordului. Această fază a ciclului cardiac este însemnată în plan funcțional pentru fezabilitatea funcțională a miocardului, întrucât asigură instalarea rapidă a gradientului de presiune între VS și atriul stâng necesar umplerii adecvate a cavității VS în diastolă și este determinată de capacitatea pompelor ionice de a controla eficient turnover-ul ionilor de calciu [133, 134]. Remarcabil în acest context este efectul acțiunii acute a Dx asupra relaxării izovolumice a cordului relatat de către B. Pelagato et al (2015), care au demonstrat că o singură injecție șobolanilor Wistar a Dx în doza de 20 mg/kg a condiționat creșterea timpului relaxării izovolumice a cordului izolat perfuzat după metoda Langendorff cu 22% [135]. În același timp, autorii au stabilit prin ecocardiografie creșterea diametrului telesistolic a VS (DTSVS) cu 14% în contiguitate cu micșorarea fracției de scurtare a VS cu 13,6%, rezultând în reducerea debitului cardiac cu 29%.

Creșterea DTSVS semnifică deprecierea performanțelor contractile ale miocardului, fapt ce poate fi cauzat atât de ineficiența mecanismului Starling consecutivă afectării umplerii cavității VS, precum și de perturbarea contractilității native a miocardului. Afectarea mașinăriei contractile a miocardului în ADC este determinată de mai mulți factori, cei mai importanți dintre care se anunță a fi reducerea cotei morții cardiomiocitelor, incompetența contracției izovolumice, expresia redusă a lanțurilor grele de miozină, carența energetică, activarea MMP intracelulare care degradează proteinele scheletice și contractile ale sarcomerului [136, 137, 138].

Evoluția ADC în studiul nostru s-a impus prin diminuarea vitezei maxime de contracție a miocardului (+dP/dT_{max}) cu 26,2%, fapt ce evidențiază afectarea fazei contracției izovolumice a cordului, care analogic relaxării izovolumice este o fază care influențează notabil funcția de pompă a VS. În cadrul acestei faze se dezvoltă rapid presiunea intraventriculară necesară pentru o ejecție adecvat raportată la cerințele periferice hemodinamice și metabolice.

Similar rezultatelor noastre, M. Xu et al (2018) au raportat date funcționale vizavi de ADC reproducă la șobolani prin administrarea Dx în doza cumulativă de 14 mg/kg timp de 7 săptămâni, potrivit cărora cardiotoxicitatea Dx excelează prin afectarea precoce atât a relaxării izovolumice, cât și a contracției izovolumice a cordului, iar ameliorarea metabolismului energetic determină creșterea valorii -dP/dT_{max} și +dP/dT_{max} [139]. Valoarea indicelui Tei, care reflectă timpul relaxării și

contractției izovolumice a cordului, cât și timpul ejeției se estimează drept un predictor ecocardiografic precoce veritabil al disfuncției cardiace la pacienții oncologici ce administrează Dx [69, 140].

Aportul fazelor izovolumice ale cordului este crucial în reglarea activității acestuia în diferite suprasolicitări hemodinamice și neuroendocrine, iar în ADC am decelat rolul lor în agravarea IC iminente cardiotoxicității Dx. Astfel, în testul de efort cu umplerea minimală a ventriculului stâng s-a constatat creșterea reculului valorii jetului aortic cu 78% (de la 40,47% până la 71,93%). Exacerbarea funcției de pompă a VS s-a produs pe fondalul deprecierei și mai concludente a relaxării izovolumice a cordului manifestată prin creșterea reculului $-dP/dT_{max}$ cu 41% (de la 24,8% până la 34,8%). Presiunea minimală de umplere a atrului stâng este un efort „greu” pentru un cord cu afectarea relaxării diastolice, astfel, că aportul fazei izovolumice de relaxare devine un factor ultimativ în umplerea adecvată a VS, necesară menținerii jetului aortic. Incompetența funcțională a diastolei poate cauza declinul notabil al funcției de pompă a VS chiar și al unui cord cu rezerve contractile prezervate.

În efortul cu umplere maximă a VS realizarea mecanismului Starling (legea lungime-forță) este facilitată, dar eficiența lui poate fi limitată de rigiditatea diastolică crescută. Într-adevăr în ADC majorarea debitului cardiac a fost subiacentă incrementului martor și s-a impus printr-o creștere mai mare a PTDVS și a stiffness-ului diastolic cu până la 25,7%.

Creșterea postsarcinii sau testul de efort cu rezistență este cea mai mare provocare privind reglarea activității cardiace (ie, reglarea homeometrică), dat fiind faptul că în cadrul adaptării la această suprasolicitare sunt angrenate mecanisme energodependente, cum ar fi mecanismul von Anrep și mecanismul Bowditch. În modelul nostru de ADC creșterea presiunii în estuarul aortei cu 50% (de la 80 până la 120 cm col.H₂O) s-a impus prin creșterea reculului valorii $+dP/dT_{max}$ de la 26% până la 32%, fapt ce s-a asociat cu un declin mai concludent al PSVS, indicelui Opie, indicelui Veragut și al indicilor funcției de pompă ai VS. Prin urmare în ADC afectarea contractției izovolumice a cordului compromite adaptarea cordului la efort cu rezistență.

Un model de efort care solicită angrenarea în sintonie a diastolei și sistolei este perfuzia cordului izolat în condiții de clampare a aortei, când tot jetul aortei este pompat în sistemul coronarian ce creează o rezistență periferică suplimentară. Pe de altă parte, hipertensiunea coronariană care rezultă din ejeția perfuzatului în sistemul coronarian acționează detrimental asupra relaxării diastolice [141,

142, 143]. Incrementul PTDVS față de martor a crescut cu 25%, iar decrementul fluxului coronarian s-a majorat cu 40%.

Prin urmare, cardiotoxicitatea Dx se impune prin periclitarea reglării hetero- și homeometrice a cordului, iar afectarea relaxării și contracției izovolumice sunt mecanismele de bază care limitează adaptarea cordului la efort cu volum și rezistență.

Administrarea antagonistului TNF- α (Am-TNF- α) a ameliorat în plan funcțional fazele izovolumice ale cordului, fapt ce a condus la un reviriment notabil al capacității cordului de a se adapta la efort cu volum și rezistență. Pe de altă parte, această restabilire confirmă aportul relaxării și contracției izovolumice în reglarea reactivității de efort hemodinamic a cordului, precum și rolul inflamației în promovarea cardiotoxicității Dx.

Important de menționat că Am-TNF- α a redus rigiditatea diastolică a miocardului, dată fiind micșorarea cu 38,1% a PTDVS și cu 34,2% a stiffness-ului diastolic în condiții fiziologice de perfuzie a cordului izolat perfuzat în regim de lucru. Valoarea $-dP/dT_{max}$ și $+dP/dT_{max}$ a crescut cu 15% și, respectiv, cu 25%.

Beneficiul principal al acestor restabiliri funcționale iminente acțiunii Am-TNF- α s-a manifestat în efort. Astfel, în efort cu volum minim de umplere a VS jetul aortic a crescut, comparativ cu ADC, cu 88%, fapt ce s-a acompaniat cu majorarea semnificativă a vitezei relaxării izovolumice a cordului ($-dP/dT_{max}$) cu 27%. Ameliorarea diastolei sub acțiunea Am-TNF- α poate fi rezultatul reducerii fibrozei miocardului, dată fiind apreciată conexiunea între inflamație și creșterea MEC cauzată de activarea fibroblastelor și inhibiția MMP extracelulare [144, 145]. Într-un miocard care la moment nu este expus diferitor acțiuni stresogene cota fibroblastelor constituie în medie 11% [145]. Sub acțiunea mediatorilor inflamației (eg, IL-1, IL-6, TNF- α) rata fibroblastelor poate crește cu 50% într-un timp relativ scurt (3-5 zile) datorită proliferării stimulate de factorii de creștere. În paralel cu mediatorii inflamației Dx independent poate activa fibroblastele, conducând la creșterea fibrozei reactive [78, 146]. Important de menționat, că acest efect este susținut și prin acțiunea inhibitoare a Dx asupra metaloproteinazelor MEC.

Deci, acțiunea Am-TNF- α reduce un mecanism patogenetic important al cardiotoxicității Dx: fibroza interstițială declanșată de mediatorii inflamației. Prin limitarea fibrozei miocardului se ameliorează umplerea VS, o precondiție importantă în reglarea heterometrică a cordului prin antrenarea mecanismului Starling.

Inflamația declanșată de Dx crește rata morții celulare prin apoptoză și piroptoză, alterează sarcolema și în special mitocondriile prin intermediul radicalilor liberi de oxigen, rezultând în periclitarea metabolismului energetic, efecte care limitează rezervele contractile ale miocardului, particularitate evidențiată și de noi în efortul cu rezistență. Antagonistul TNF- α a îmbunătățit adaptarea cordului în testul cu creșterea postsarcinii și clamparea aortei. Ca dovadă este de menționat elevarea în cadrul acestui test a valorii PSVS cu 16% și a presiunii sistolei izotonice a ventriculului stâng cu 54% față de indicii din lotul cu ADC. Drept urmare debitul cardiac și jetul aortic s-au majorat cu 34% și, respectiv, 42%. Important este că viteza contracției izovolumice a cordului (+dP/dTmax) a crescut semnificativ sub acțiunea Am-TNF- α cu 14%. În clamparea aortei atenuarea inflamației a condus la creșterea fluxului coronarian cu 30% pe fondalul reducerii PTDVS cu 23%. Contractilitatea izometrică a miocardului este strâns dependentă de nivelul de aprovizionare cu ATP a sarcomerelor în vederea controlului riguros al turnover-ului calciului, afectat în ADC, iar modulatorul natural al cationului, taurina, optimizează ambele funcții, precum și cardiotoxicitatea doxorubicinei [100, 147].

Adițional la rezultatele noastre, rolul inflamației în contiguitate reciprocă cu activarea stresului oxidativ și apoptoza celulară privind cardiotoxicitatea Dx poate fi consolidat și prin relatarea lui J. Pan et al (2021), care au demonstrat rolul irizinei, o miokină, cu efect antiinflamator, antioxidant și antiapoptotic [148]. Autorii au demonstrat că pe fondalul reducerii expresiei citokinelor pro-inflamatoare și a producției radicalilor liberi de oxigen acțiunea irizinei a ameliorat într-un model murin de ADC statusul morfo-funcțional al miocardului, precum și disfuncția endotelială coronariană. În plus, micșorarea fibrozei interstițiale s-a asociat cu ameliorarea performanțelor contractile și a funcției de pompă a cordului. Evoluția disfuncției coronariene este declanșată de inflamație [149], dar și inflamația este susținută prin leziunile endoteliale. Inhibiția inflamației se impune prin beneficiu asupra reactivității coronariene endotelii dependente în afecțiunea diabetogenă a homeostaziei circulatorii [150]

Un impact notabil asupra cordului care declanșează leziuni ireversibile ale cardiomiocitelor și are repercusiuni notabile privind dinamica disfuncției diastolice și contractile a cordului este ischemia-reperfuzia, tratată în conceptul clasic ca „paradoxul de oxigen” și „paradoxul de calciu”. Urmările respective pot avea o gravitate deosebită în ADC, dată fiind activarea apriori a stresului oxidativ și afectarea metabolismului calciului, manifestată prin acumularea progresivă a cationului în cardiomiocite. Într-adevăr, reproducerea in vitro a sindromului ischemie-reperfuzie a condus la elevarea cu 53% a PTDVS în ischemie (la min 30) și reperfuzie (la min 45) față de indicele martor.

Sub acțiunea Am-TNF- α nivelul de survolare în dinamica ischemiei și a reperfuziei a PTDVS s-a micșorat semnificativ cu 19,2-28,5%. Ameliorarea sindromului ischemie-reperfuzie în ADC prin antagonizarea TNF- α s-a manifestat de asemenea prin ameliorarea restabilirii PSVS în condițiile redresării fluxului coronarian, fapt justificat prin elevarea semnificativă a acestui indice la min 45 de reperfuzie cu 31%. În lotul ADC fără tratament anti-inflamator valoarea PSVS s-a restabilit doar până la 64,8% din nivelul martor. Remarcabil, că atenuarea inflamației prin Am-TNF- α a condus în studiile noastre anterioare fundamentale la ameliorarea sindromului ischemie-reperfuzie în afecțiunea diabetogenă a cordului, precum și a restabilirii post-infarct a performanțelor funcționale ale VS [151, 152].

Acțiunea ischemiei se impune prin infiltrarea neutrofilelor și monocitelor în miocard, care devin o sursă importantă de eliberare a citokinelor pro-inflamatoare și a radicalilor liberi de oxigen, determinând un aport notabil al inflamației și stresului oxidativ în evoluția repercusiunilor ischemiei și ale reperfuziei, cum ar fi miocardului siderat și hibernat. Fezabilitatea reactivității coronariene endotelii dependente are un rol decisiv nu numai în restabilirea post-ischemică a cordului, dar și în adaptarea acestuia în diferite suprasolicitări. Sub acest aspect am estimat reactivitatea coronariană endotelii dependentă și endotelii independentă în ADC, utilizând modelul de perfuzie a cordului izolat izovolumic.

ADC a excelat nu numai prin perturbări funcționale ale miocardului, dar și prin periclitarea fenomenului coronarian Gregg dependent de endotelii. Astfel, în ADC rezerva funcțională coronariană (RFC) la acțiunea acetilcolinei (Ach) în diferite concentrații este semnificativ micșorată cu până la 64,8% față de nivelul martor. Coronarodilatarea declanșată de stimularea parasimpatică este mediată predilect de oxidul nitric (NO) și prin urmare este indispensabilă de funcționalitatea endoteliului coronarian. Reducerea RFC indică inteligibil asupra leziunilor endoteliale provocate de Dx și acest postulat este în acord cu datele relatate de C. Galan-Arriola et al (2021), conform cărora acțiunea cardiotoxică a antraciclinelor rezultă în afectarea microcirculației coronariene, care nu se corelează cu disfuncția diastolică a miocardului [153]. Diminuarea RFC, în primul rând, la acțiunea Ach este un predictor veritabil al riscului evenimentelor cardiace majore, cum ar fi infarctul miocardic acut și aritmiile cardiace [154]. Alterarea acută a endoteliului coronarian prin impactul ischemie-reperfuzie a compromis fenomenul Bowditch și a condus la micșorarea toleranței miocardului la acumularea rapidă a calciului în efortul cu creșterea graduală a frecvenței cardiace [155].

Reglarea parasimpatică a perfuziei coronariene este constitutivă, dar în condiții de stres echilibrează efectul coronarocostriCTOR al norepinefrinei (NE). În efort hemodinamic, în special determinat de creșterea postsarcinii reglarea perfuziei coronariene devine prioritară prin acțiunea factorilor metabolici, cum ar fi bradikinina (Bk) și adenzina (Ad). Efectul acestora este în parte mediat de endoteliu. La stimularea cordului izolat izovolumic cu Ad în diferite concentrații, factorul metabolic principal în reglarea perfuziei coronariene de efort, s-a urmărit micșorarea semnificativă a RFC versus parametrul martor în limitele 56,9-68%.

Sunt remarcabile particularitățile reglării coronariene în ADC de către Bk. În primul rând, RFC la acțiunea Bk în concentrația de 10^{-5} M este cu 56 % depreciată față de indicele martor. În al doilea rând, efectul coronarodilatator al Bk în afecțiunea doxorubicinică a cordului este mediat, spre deosebire de efectul martor, și de receptorii B1 expresați pe miocitul neted coronarian, evidență confirmată prin blocarea receptorilor endoteliali B2 prin HOE-140. Astfel, RFC în lotul martor la acțiunea Bk pe fondalul blocării receptorilor B2 s-a redus cu 82,4%, iar în lotul cu ADC deprecierea a fost mult mai mică – 34,3%. Drept urmare valoarea fluxului coronarian în ADC a devenit semnificativ mai mare cu 53% comparativ cu indicele martor. Prin urmare, în cordul intact efectul coronarodilatator al Bk este mediat prin receptorii endoteliali B2, iar pe măsura evoluției ADC Bk dilată arterele coronariene și prin receptorii miocitari B1. Acest mecanism de reglare a perfuziei coronariene poate fi estimat drept un mecanism compensator, dat fiind faptul că este independent de endoteliu și NO. Mai multe studii demonstrează că miocardul afectat exprează receptorii B1, iar gradul expresiei se corelează direct cu severitatea insuficienței cardiace de oricare origine asociată cu declinul funcțional al endoteliului coronarian [156, 157, 158]. Activarea receptorului B1 induce hiperpolarizarea miocitului neted coronarian, fapt ce rezultă în relaxarea acestuia datorită sistării influxului de calciu în celulă indiferent de conținutul de NO.

Astfel, merită atenție estimarea reactivității coronariene în ADC prin mecanismul de hiperpolarizare care este propriu de asemenea peroxidului de hidrogen (H_2O_2) și EET-11,12, deci a epoxieicosatrienelor [159]. RFC apreciată la acțiunea acestor factori în diferite concentrații nu a diferit în ADC de indicele martor și s-a constatat în diapazonul 14,9-16,2%. Sursa principală de formare a H_2O_2 în miocard este aparatul mitocondrial, iar în afecțiunile cardiace conținutul lui crește ca o consecință a micșorării expresiei catalazei, enzima sistemului antioxidant ce neutralizează acest radical, fenomen atestat și în ADC [160, 161]. Pe de altă parte, peroxidul de hidrogen poate fi estimat în cadrul evoluției ADC și drept un factor ce ameliorează perfuzia coronariană în condițiile periclitării

fenomenului coronarian Gregg mediat de NO. În acest context este important și efectul EET-11,12 asupra RFC în ADC, care s-a manifestat ca și în cazul acțiunii peroxidului de hidrogen, prin coronarodilatare similară nivelului martor (incrementul FC în vârful stimulării s-a notat în limitele 14,1-15,1%). EET-11,12 sunt derivați ai acidului arahidonic metabolizat în reacția cu citocromul P450 și analogic peroxidului de hidrogen induce hiperpolarizarea miocitelor netede vasculare, iar vasodilatarea prin acțiunea lor a intrat în limbajul medicinei drept fenomenul Vanhoutte. Efectul epoxieicosatrienelor în ADC se impune benefic și vizavi de impactul sindromului ischemie-reperfuție, dat fiind faptul că preconditionarea și postconditionarea ischemică a miocardului cu EET-11,12 a condus la micșorarea contracturii ischemice a miocardului și, totodată, la ameliorarea restabilirii PTDVS și PSVS în perioada de reperfuție [155].

Prin urmare H_2O_2 și EET-11,12 sunt, în baza datelor obținute, factori cu acțiune benefică asupra controlului intrinsec al homeostaziei coronariene în ADC și pot completa apanajul fiziopatologic privind particularitățile reactivității coronariene în insuficiența cardiacă [163].

Atenuarea inflamației prin administrarea Am-TNF- α a ameliorat RFC dependentă de endoteliu. Astfel, incrementul fluxului coronarian la acțiunea Ach în diferite concentrații (10^{-7} - 10^{-5} M) a avut un spor de la 26% până la 107%. Și acțiunea Ad s-a impus printr-o RFC majorată semnificativ cu până la 64% față de ADC. În cadrul stimulării cordului izolat cu Bk, inclusiv pe fondalul blocării receptorilor B2 cu HOE-140, s-au constatat 2 beneficii evidente:

- 1 – creșterea rezervei funcționale coronariene a crescut cu până la 61%.
- 2 – efectul coronarodilatator al bradikininei mediat de receptorii B1 s-a depreciat doar cu 21,6%.

Deci, Am-TNF- α a ameliorat performanțele funcționale ale miocardului și reactivitatea coronariană mediată de NO, iar drept urmare aportul B1 în promovarea efectului coronarodilatator al Bk s-a redus. Acest aranjament încă o dată confirmă autenticitatea creșterii expresiei receptorilor B1 ai bradikininei odată cu declanșarea și avansarea afecțiunii cardiace.

Acțiunea Am-TNF- α n-a modificat rezerva funcțională coronariană iminentă acțiunii peroxidului de hidrogen și a epoxieicosatrienelor. Deci, *per ansamblu*, Am-TNF- α a ameliorat perfuzia coronariană și acest beneficiu se datorează pe o parte creșterii RFC dependente de NO, iar pe de altă parte menținerii efectului coronarodilatator al peroxidului de hidrogen și EET-11,12 la nivelul martor. Fezabilitatea controlului funcțional de efort al sistemului coronarian în IC, inclusiv în ADC, este determinată nu numai de calitatea reglării coronarodilatării mediate de NO, dar și de nivelul coronaroconstricției consecutive acțiunii factorilor vasoconstrictori naturali, cum ar fi NE, Ang II și

endotelinei 1 (ET-1). Sub acest aspect am decelat, că efectul coronaroconstrictor al ET-1 este potențat în ADC, astfel, că decrementul fluxului coronarian în vârful stimulării cordului izolat izovolumic este cu peste 47% mai mare față de martor în concentrația oligopeptidului de 5×10^{-6} M. Interesant, că în concentrația ET-1 de 5×10^{-7} M rata de micșorarea a FC nu a fost diferită de martor (15,5% vs 15,4%), dar pe fondalul acțiunii apaminei, blocantul selectiv al canalelor K_{Ca} responsabile de hiperpolarizarea endotelocitului și a miocitului neted vascular, decrementul FC în ADC este cu 45% peste martor (28,78% vs 19,85%). Acest fenomen demonstrează cu certitudine, că în ADC sistemul intrinsec de control al coronaroconstricției este bazat în mare măsură pe mecanismul de hiperpolarizare inerent receptorilor B1 ai bradikininei, peroxidului de hidrogen și EET-11,12. Plauzibil de admis, că anume acest mecanism asigură o coronaroconstricție similară prototipului martor la acțiunea ET-1 în concentrație mică, chiar pe fondalul compromiterii fenomenului coronarian Gregg mediat de NO.

ET-1 este remarcată în homeostazia circulatorie prin efectul cardiac inotrop pozitiv, precum și prin predicția agravării IC, dată fiind corelarea robustă a nivelului circulant al oligopeptidului cu gradul de severitate a disfuncției VS.

În ADC acțiunea ET-1 s-a impus prin răspuns inotrop negativ al cordului izolat perfuzat în regim de lucru, astfel, că PSVS s-a redus cu 9,1%, fapt ce a rezultat în micșorarea debitului cardiac cu 9%. În lotul cu Am-TNF- α acțiunea ET-1 s-a impus, ca și în lotul martor, prin efectul inotrop pozitiv manifestat prin elevarea PSVS cu 8,5%. Drept consecință debitul cardiac a crescut în vârful stimulării miocardului cu 14,3%.

O fațetă deosebită a evoluției ADC este conexiunea între efectul inotrop negativ al ET-1 și aportul EET-11,12 în controlul perfuziei coronariene. Astfel, EET-11,12 asigură nu numai creșterea RFC, dar și contracarează efectele detrimentale ale ET-1 în cadrul cardiotoxicității Dx. Important de menționat, că premedicația cordului izolat cu EET-11,12 a condus la apariția răspunsului inotrop pozitiv la acțiunea ET-1, iar PSVS și debitul cardiac au crescut cu 10,3 și, respectiv, cu 18%. Am-TNF- α a potențat acest efect, conducând la o majorare și mai concludentă a acestor indici: PSVS a elevat cu 14%, iar debitul cardiac cu 25%.

Așadar, atenuarea inflamației prin Am-TNF- α pe parcursul acțiunii Dx reduce cardiotoxicitatea antraciclonei, dată fiind ameliorarea notabilă a reactivității de efort a cordului și a sistemului coronarian [165, 166]. Totodată, acest beneficiu aduce la apel rolul inflamației în patogenia cardiotoxicității Dx și deschide noi perspective în studiul markerelor de predicție precoce a evoluției IC, precum și în elaborarea strategiei de tratament patogenetic.

Aportul concludent al inflamației în promovarea cardiotoxicității Dx este argumentat și prin beneficiul funcțional al statinelor (efectul antiinflamator este o componentă a acțiunii pleiotrope) administrate pacienților oncologici tratați cu Dx, precum și prin beneficiul IL-10 depistat in vitro pe cordul izolat în modelul experimental de ADC [167, 168].

Aceste rezultate sunt importante atât în plan conceptual, cât și practic, și în asociere cu datele celor destul de puține studii centrate pe evaluarea rolului inflamației în cardiotoxicitatea Dx [169-173] vor cataliza noi cercetări clinice și fundamentale în rezolvarea diferitor probleme din Cardiologie-Oncologie vizavi de ADC. Sub acest aspect este menționat efectul cardiotrop pozitiv al atenuării inflamației prin administrarea IL-10, atestat în diferite modele experimentale de insuficiență cardiacă [174]. Acțiunea IL-10 a condus la ameliorarea reglării homo- și heterometrice a cordului izolat în probele de efort hemodinamic, precum și a reactivității coronariene dependente de endotelium. Prin urmare, inflamația se anunță un mecanism cheie în interfața patogenetică a insuficienței cardiace de diferită origine. La această conotație este iminent și aportul inflamației în declanșarea și promovarea manifestărilor cardiovasculare la pacienții cu COVID-19 expuși impactului „furtunii citokinice”, perpetuarea căreia este concludent dependentă de acțiunea endocrină a TNF- α . Reieșind din rezultatele studiului nostru, este de admis efectul benefic al antagonistului acestei citokine în atenuarea dishomeostaziei circulatorii la pacienții cu COVID-19. De asemenea datele noastre care demonstrează efectul cardioprotector și de reviriment al IL-10 vizavi de funcția cordului periclitată în diferite afecțiuni experimentale ale miocardului justifică plauzibilitatea și acestei abordări terapeutice.

Per ansamblu cercetarea efectuată întemeiază necesitatea continuării studiului în domeniul Cardiologie-Oncologie la noima efectului cardiotoxic al doxorubicinei din perspectiva explorării și altor posibilități de atenuare a inflamației, cum ar fi antagoniștii IL-1 și IL-6, care au la ora actuală utilitate clinică și în alte maladii somatice. O altă direcție ar fi evidențierea manifestărilor incipiente ale cardiotoxicității Dx, utilizând modelul acut reprodus in vitro.

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 rezervei coronariene 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 epoxieicosatrienelor.
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.

2. 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%.
3. 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 doxorubicinei 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

1. Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *New Engl J Med*, 1998; 339: 900-905. Disponibil la: <https://doi.org/10.1056/nejm199809243391307> [accesat la 28.01.2022].
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. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2012.03.006> [accesat la 28.01.2022].
3. Lemonyatis M. Adriamycine-induced cardiomyopathy. *J Med Cases*, 2015; 6(5): 226-228. Disponibil la: <https://www.journalmc.org/index.php/JMC/article/view/2132/1519> [accesat la 28.01.2022].
4. Russo, M., Della Sala, A., Tocchetti, C.G. et al. Metabolic Aspects of Anthracycline Cardiotoxicity. *Curr. Treat. Options in Oncol*, 2021; 22(18). Disponibil la: <https://doi.org/10.1007/s11864-020-00812-1> [accesat la 28.01.2022].
5. Wenningmann N, Knapp M, Ande A. Insights into Doxorubicin-induced Cardiotoxicity: Molecular Mechanisms, Preventive Strategies, and Early Monitoring. *Molecular Pharmacology*, 2019, 96 (2): 219-232; Disponibil la: <https://doi.org/10.1124/mol.119.115725> [accesat la 28.01.2022].
6. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E et al. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev*, 2004; 56(2): 185-229. Disponibil la: <https://doi.org/10.1124/pr.56.2.6> [accesat la 28.01.2022].
7. Pang B, Qiao X, Janssen L et al. Drug-induced histone eviction from open chromatin contributes to the chemotherapeutic effects of doxorubicin. *Nature Communications*, 2013; 4: 1908-1910. Disponibil la: <https://doi.org/10.1038/ncomms2921> [accesat la 28.01.2022].
8. Simunek T, Sterba M, Popelova O et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron. *Pharmacol Rep*, 2009; 61: 154-171. Disponibil la: [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(09\)70018-0](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(09)70018-0) [accesat la 28.01.2022].
9. Tatlıdede E., ŞehirliOzer, Veliöğlü-Oğünç Ayliz et al. Resveratrol treatment protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity by alleviating oxidative damage. *Free Radic Res*, 2009; 43: 195-205. Disponibil la: <https://doi.org/10.1080/10715760802673008>
10. Arai M, Yoguchi A, Takizawa T et al. Mechanism of doxorubicin-induced inhibition of sarcoplasmic reticulum Ca (2+)-ATPase gene transcription. *Circ Res*, 2000; 86: 8-14. Disponibil la: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10625299/> [accesat la 28.01.2022].
11. Lim Chee Chew , Zuppinger Ch, Guo X et al. Anthracyclines induce calpain-dependent titin proteolysis and necrosis in cardiomyocytes. *J Biol Chem*, 2004; 279: 8290-8299. Disponibil la: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14676206/> [accesat la 28.01.2022].
12. Tokarska-Schlattner M, Zaugg M, de Silva R et al. Acute toxicity of doxorubicin on isolated heart: response of kinases regulating energy supply. *Am J Physiol heart Circ Physiol*, 2005; 289: H37-H47. Disponibil la: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01057.2004>
13. 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. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2009.06.025> [accesat la 28.01.2022].

14. El-Boghdady NA. Increased cardiac endothelin-1 in adriamycin-induced acute cardiotoxicity. *Ind J Biochem Biophys*, 2013; 50: 202-209. Disponibil la: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23898483/> [accesat la 28.01.2022].
15. Popovici M, Cobeț V, Ciobanu L, Ivanov V, Moraru I, Panfile E, Todiraș M, Tacu L. Rezerva coronariană în afecțiunea doxorubicinică a miocardului. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*, 2016; 2(51): 22-27. ISSN 1857-0011. Disponibil la: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/75829 [accesat la 28.01.2022].
16. 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>
17. 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].
18. Wenningmann N, Knapp M, Ande A, Tanaya R. Insights into Doxorubicin-induced Cardiotoxicity: Molecular Mechanisms, Preventive Strategies, and Early Monitoring. *Molecular Pharmacology*, 2019; 96 (2): 219-232; Disponibil la: <https://doi.org/10.1124/mol.119.115725>
19. Ciobanu. L., Popovici. M., Popovici. I., Ivanov. V., Ciobanu. N., Costin. S., Cobeț. V. Restenoza coronariană intra-stent: concept, mecanisme și predictorii. Chișinău: Biblioteca Științifică "Andrei Lupan", AȘM, 2016 (F.E.P. "Tipografia Centrală"), 255 p. ISBN 978-9975-3089-8-4. Disponibil la: http://catalog.bnrm.md/opac/bibliographic_view/849387
20. Popovici M., Cobeț V., Ciobanu L., Panfile E., Ivanov V., Popovici I., Ciobanu N., **Tacu L.**, Moraru I., Lazu M. Beneficii cardiace ale inhibiției TNF-alpha în disfuncția diabetogenă a miocardului. *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. Disponibil la: https://www.romanianjournalcardiology.ro/wp-content/uploads/2015/10/supp-B_RRC-2015_lowRes.pdf [accesat la 28.01.2022].
21. Popovici M., Cobeț V., Ciobanu L., Panfile E., Ivanov V., Popovici I., Ciobanu N., Moraru I., Lazu M. Factorii trigger și predictorii circulanți ai restenozei coronariene intra-stent. *Congresul National de Cardiologie Romanian Journal of Cardiology*, 2015, p. 56-57. Disponibil la: https://www.romanianjournalcardiology.ro/wp-content/uploads/2015/10/supp-B_RRC-2015_lowRes.pdf [accesat la 28.01.2022].
22. Cobeț V., Panfile E., Ciobanu L., Ivanov V., Popovici I., Moraru I., Dumanschi C., Simionov L., Lazu M., Popovici M. The TNF-alpha and ET-1 inhibition mitigates ischemia-reperfusion impact in diabetes induced heart failure. *European Journal of Heart Failure (The 2-nd World Congress on Acute Heart Failure)*, 2015, vol. 17 (Suppl. 1), p. 238. Disponibil la: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ejhf.277> [accesat la 28.01.2022].
23. Van-Linthout S, Tschöpe C. Inflammation – cause or consequence of heart failure or both? *Curr Heart Fail Rep*, 2017; 14(4): 251-265. Disponibil la: <https://doi.org/10.1007/s11897-017-0337-9> [accesat la 28.01.2022].
24. Cardinale D, Iacopo F, Cipolla CM. Cardiotoxicity of anthracyclines. *Front Cardiovasc Med*, 2020; 7:26. Disponibil la: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00026> [accesat la 28.01.2022].

25. Mitry MA, Edwards JG. Doxorubicin induced heart failure: phenotype and molecular mechanisms. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2016; 10: 17-24. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2015.11.004> [accesat la 28.01.2022].
26. Ichikawa Y, Ghanefar M, Bayeva M et al. Cardiotoxicity of doxorubicin is mediated through mitochondrial iron accumulation. *J Clin Invest*, 2014; 124: 617. Disponibil la: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24382354/> [accesat la 28.01.2022].
27. Bein S, Riad A, Ritter CA et al. The endothelin receptor blocker bosentan inhibits doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Cancer Res*, 2007; 67: 10428-10435. Disponibil la: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17974986/> [accesat la 28.01.2022].
28. Ma W, Wei S, Zhang B and Li W. Molecular Mechanisms of Cardiomyocyte Death in Drug-Induced Cardiotoxicity. *Front. Cell Dev. Biol.*, 2020; 8(434). Disponibil la: <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00434> [accesat la 28.01.2022].
29. Podyacheva EY, Kushnareva EA, Karpov AA, Toropova YG. Analysis of Models of Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy in Rats and Mice. A Modern View From the Perspective of the Pathophysiologist and the Clinician. *Front. Pharmacol.*, 2021; Disponibil la: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.670479> [accesat la 28.01.2022].
30. Ye D, Wang Z, Xu Y, Wang M Et Al. Interleukin-9 aggravates doxorubicin-induced cardiotoxicity by promoting inflammation and apoptosis in mice. *Life Sci*, 2020; 117844: Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117844> [accesat la 28.01.2022].
31. Nicol M, Baudet M, Cohen-Solal A. Subclinical left ventricular dysfunction during chemotherapy. *Cardiac Fail. Rev.*, 2019; 5:31–36. Disponibil la: <https://doi.org/10.15420/cfr.2018.25.1> [accesat la 28.01.2022].
32. Galluzzi, L., Vitale, I., Aaronson, S. A., Abrams, J. M., Adam, D., Agostinis, P., et al. (2018). Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the nomenclature committee on cell death 2018. *Cell Death. Differ.* 25, 486–541. Disponibil la: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5864239/> [accesat la 28.01.2022].
33. Jordan JH, Castellino SM, Melendez GC, Klepin HD. Left ventricular mass change after anthracycline chemotherapy. *Circ. Heart Fail.*, 2018; 11 (29991488): e004560. Disponibil la: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6729136/> [accesat la 28.01.2022].
34. Xia P, Chen J, Liu Y, Fletcher M. Doxorubicin induces cardiomyocyte apoptosis and atrophy through cyclin-dependent kinase 2-mediated activation of forkhead box O1. *J Biol Chem* 2020 Mar 27;295(13):4265-4276. Disponibil la: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7105316/> [accesat la 28.01.2022].
35. Xia P, Liu Y, Chen J, Coates S. Inhibition of cyclin-dependent kinase 2 protects against doxorubicin-induced cardiomyocyte apoptosis and cardiomyopathy. *J. Biol. Chem.*, 2018; 293 (30361442): 19672-19685: 10.1074/jbc.RA118.004673 Disponibil la: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6314117/> [accesat la 28.01.2022].
36. Liu P, Vao Hy, Jin Cc, Zhou F. Targeting extracellular heat shock protein 70 ameliorates doxorubicin-induced heart failure through resolution of toll-like receptor 2-mediated myocardial inflammation. *J Am Heart Assoc*, 2019; 8(20): e0123338. Disponibil la: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6818050/> [accesat la 28.01.2022].

37. Lan Y, Wang Y, Huang K, Zeng Q. Heat shock protein 22 attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity via regulating inflammation and apoptosis. *Front Pharmacol*, 2020: 257. Disponibil la: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7109316/> [accesat la 28.01.2022].
38. Fan Gc, Zhou X; Wang X; Song G. Heat shock protein 20 interacting with phosphorilated Akt reduces doxorubicin-triggered oxidative stress and cardiotoxicity. *Circ Res*, 2018; 103(11):1270-1279. Disponibil la: <https://dx.doi.org/10.1161%2FCIRCRESAHA.108.182832> [accesat la 28.01.2022].
39. Zhang S, Wu P, Liu J, Du Y. Roflumilast Attenuates Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity by Targeting Inflammation and Cellular Senescence in Cardiomyocytes Mediated by SIRT1. *Drug Design, Development and Therapy*, 2021; 2021(15): 87-97: Disponibil la: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S269029> [accesat la 28.01.2022].
40. Ghosh AK. P300 in cardiac development and accelerated cardiac aging. *Aging and Disease*, 2020; 11(4):916-926. Disponibil la: <http://www.aginganddisease.org/EN/10.14336/AD.2020.0401> [accesat la 28.01.2022].
41. Zhao L, Zhang B. Doxorubicin induces cardiotoxicity through upregulation of death receptors mediated apoptosis in cardiomyocytes. *Sci Rep*, 2017:44735. Disponibil la: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5353581/> [accesat la 28.01.2022].
42. Shati AA. Doxorubicin induces NFAT/Fas/FasL cardiac apoptosis in rats through activation of calcineurin and P38 MAPK and inhibition of mTOR signalling pathways. *Clin. Exp. Pharm. Physiol.*, 2020; 47:660–676. Disponibil la: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31811646/> [accesat la 28.01.2022].
43. Mc Sweeney KM, Bozza WP, Alterovitz WL, Zhang B. Transcriptomic profiling reveals p53 as a key regulator of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cell Death Discov*, 2019; 5:102. Disponibil la: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31231550/> [accesat la 28.01.2022].
44. Christidi E, Brunham LR. Regulated cell death pathways in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cell Death Dis*, 2021;12 (330): Disponibil la: <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03614-x> [accesat la 28.01.2022].
45. Fang X,Wang H, HanD, Xie E, YangX. Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2019; 116: 2672–2680. Disponibil la: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6377499/> [accesat la 28.01.2022].
46. Sun Z, Lu W, Lin N, Lin H. Dihydromyricetin alleviates doxorubicin-induced cardiotoxicity by inhibiting NLRP3 inflammasome through activation of SIRT1. *Biochem Pharmacol*, 2020; 175:11. doi: 10.1016/j.bcp.2020.113888. Disponibil la: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32112883> [accesat la 28.01.2022].
47. Kelley N, Jeltama D; Duan Y; He Y. The NLRP3 Inflammasome: An Overview of Mechanisms of Activation and Regulation. *Int J MolSci*, 2019; 20 (13): 3328.Disponibil la:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6651423> [accesat la 28.01.2022].
48. Vulesevic B, Sirois M, Allen BG et al. *Subclinical inflammation in heart failure: a neutrophil perspective*. *Can J Cardiol*, 2018; 34(6): 717-725. Disponibil la: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29801737/> [accesat la 28.01.2022].

49. Yuzeir S, Gercheva L. The Role of Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in the Pathogenesis and Complications of Malignant Diseases [Online First], IntechOpen, DOI: 10.5772/intechopen.93651. Disponibil la: <https://www.intechopen.com/online-first/73660>
50. Ling S, Xu Jw. Netosis as a pathogenic factor for heart failure. *Oxid Med Cell Longev*, 2021; Vol. 2021, article ID 6687096. Disponibil la: <https://doi.org/10.1155/2021/6687096>
51. Galluzzi L, Vitale I, Aaronson S, Abrams J et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death and Differentiation*, Nature Publishing Group, 2018; 25 (3), pp.486-541. Disponibil la: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5864239/> [accesat la 28.01.2022].
52. Xiao B, Hong L, Cai X, Mei S et al. The true colors of autophagy in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Onco Lett*, 2019; 18(3). Print ISSN: 1792-1074. Online ISSN:1792-1082. Disponibil la: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6676529/>
53. Kong C, Guo Z, Song P, Zhang X, Yuan Y, Teng T, Yan L, et al. Review Underlying the Mechanisms of Doxorubicin-Induced Acute Cardiotoxicity: Oxidative Stress and Cell Death. *Int J Biol Sci*, 2022; 18(2):760-770. Disponibil la: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8741835> [accesat la 28.01.2022].
54. Songbo M, lang H, Xinyong C, Bin X et al. Oxidative stress injury in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Toxico Lett*, 2019; 307:41-48. doi: 10.1016/j.toxlet.2019.02.013. Disponibil la: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30817977> [accesat la 28.01.2022].
55. Cappelletta D, Rossi F, Piegari E, Qoaini F et al. Doxorubicin targets multiple players: A new view of an old problem. *Pharmacol Res*, 2018; 127:4-14.: 10.1016/j.phrs. 2017.03.016. Disponibil la: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28336372>
56. Pecaro M, Pala B, Dimarcantonio M, Muraro R et al. Doxorubicin-induced oxidative and nitrosative stress: Mitochondrial connexin 43 is at the crossroads. In *J Mol Med*, 2020; 46(3):1197-1209. Disponibil la: <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4669>
57. Montalvo R, Doerr V, Min K, Szeto H. Doxorubicin-induced oxidative stress differentially regulates proteolytic signaling in cardiac and skeletal muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2020; 318: R227–R233. doi:10.1152/ajpregu.00299.2019 Disponibil la: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31774307> [accesat la 28.01.2022].
58. Clayton Z, Brunt V, Hutton D, VanDongen N et al. Doxorubicin-Induced Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction in Conduit Arteries Is Prevented by Mitochondrial-Specific Antioxidant Treatment. *J Am Coll Cardiol Cardio Onc*. 2020; 2(3):475–488. Disponibil la: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33073250> [accesat la 28.01.2022].
59. Vukosava Milic Torres and Viktorija Dragojevic Simic (March 28th 2012). Doxorubicin-Induced Oxidative Injury of Cardiomyocytes - Do We Have Right Strategies for Prevention? Cardiotoxicity of Oncologic Treatments, Manuela Fiuza, *Intech Open*, DOI: 10.5772/34692. Disponibil la: <https://www.intechopen.com/chapters/32612> [accesat la 28.01.2022].
60. Sirker A, Zhang M, Shah AM. NADPH oxidases in cardiovascular disease: insights from in vivo models and clinical studies. *Basic research in cardiology*, 2011; 106(5): 735–747. Disponibil la: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21598086> [accesat la 28.01.2022].
61. Castillo RL, Gormaz JG, Carrillo M, Thavendiranathan P. Role of Oxidative Stress in the

- Mechanisms of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Effects of Preventive Strategies. *Oxidative Stress and Medical Longevity*, 2021; Disponibil la: <https://doi.org/10.1155/2021/8863789> [accesat la 28.01.2022].
62. Radi R. Oxygen radicals, nitric oxide, and peroxynitrite: Redox pathways in molecular medicine. *PNAS*, 2018; 115(23):5839-5848. Disponibil la: <https://doi.org/10.1073/pnas.1804932115> [accesat la 28.01.2022].
 63. Ivanov M, Popovici I, Ivanov V, Dragoi D, Cobet V, Popovici N. Early circulating predictors of post-infarction myocardial remodeling pattern. *European Journal of Heart Failure*, 2018 (suppl. 4 1/1)p. 224, (P 949) & 5th World Congress on Acute Heart Failure.
 64. Schwinger RHG. Pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2021; 11(1):263-276. Doi: 10.21037/cdt-20-302. Disponibil la: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33708498>
 65. Ciobanu L, Popovici M, Panfile E, Cobet V, Ivanov V, Moraru I, Todiraş M. Peripheral and coronary vasodilator response in chronic weary heart: [Frontiers in Cardiovascular Biology: abstr. book of the Third Congress of the ESC Council on Basic Cardiovascular Science, Barcelona, 4–6 July 2014] / Cardiovascular Research. – 2014. Vol. 103. – Suppl 1. – Abstr. P170. – DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvu082.106>
 66. Easa J, Chappell J, Warriner D. Understanding the pathogenesis of heart failure. *Practice Nursing*, 2021; 32(2): Disponibil la: <https://doi.org/10.12968/pnur.2021.32.2.54>
 67. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am. J. Cardiol.*, 2011;107:1375-1380. Disponibil la: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21371685> [accesat la 28.01.2022].
 68. Mincu R, Lampe LF, Mahabadi AA, Kimming R et al. Left Ventricular Diastolic Function Following Anthracycline-Based Chemotherapy in Patients with Breast Cancer without Previous Cardiac Disease - A Meta-Analysis. *J. Clin. Med.*, 2021; 10:3890. Disponibil la: <https://doi.org/10.3390/jcm10173890> [accesat la 28.01.2022].
 69. Lakomkin VL, Abramov AA, Lukoshkova E.V., Prosvirnin A.V., Kapelko V.I. Prevention of Diastolic Dysfunction Caused by Doxorubicin by Mitochondrial Antioxidant Plastomitin. *Kardiologiia*. 2020; 60(7):98-102. Disponibil la: <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.7.n1157> [accesat la 28.01.2022].
 70. Bennet S, Cubukcu A, Wong C. The role of the Tei index in assessing for cardiotoxicity from anthracycline chemotherapy: a systematic review. *Echo Research and Practice*, 2021; 8(1):R1-R11. Disponibil la: <https://doi.org/10.1530/ERP-20-0013> [accesat la 28.01.2022].
 71. Danúbia Silva dos Santos, Regina Coeli dos Santos Goldenberg (November 5th 2018). Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: From Mechanisms to Development of Efficient Therapy. *Cardiotoxicity, Wenyong Tan.Intech Open*, DOI: 10.5772/intechopen.79588. Disponibil la: <https://www.intechopen.com/chapters/63304> [accesat la 28.01.2022].
 72. Shah W, Nazeeb M, Kiang T. Subacute doxorubicin-induced cardiomyopathy with reduced ejection fraction after medical heart failure treatment. *Int J Cardiology*, 2018; 273(6). Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.11.043> [accesat la 28.01.2022].
 73. Choksey A, Timm KN. Cancer Therapy-Induced Cardiotoxicity—A Metabolic Perspective on Pathogenesis, Diagnosis and Therapy. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022; 23: 441. Disponibil la:

- <https://doi.org/10.3390/ijms23010441> [accesat la 28.01.2022].
74. Gabani M, Castañeda D, Nguyen Q, et al. Association of Cardiotoxicity With Doxorubicin and Trastuzumab: A Double-Edged Sword in Chemotherapy. *Cureus*, 2021; 13(9): Disponibil la: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34589374> [accesat la 28.01.2022].
 75. Smith MA, Schnellmann RG. Calpains, mitochondria, and apoptosis. *Cardiovascular Research*, 2012; 96(1):32-37. Disponibil la: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvs163>
 76. Zheng D, Cao T, Zhang LL, Fan G. Targeted Inhibition of Calpain in Mitochondria Alleviates Oxidative Stress-Induced Myocardial Injury. *Acta Pharmacol Sin*, 2021; 42: 909–920. Disponibil la: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32968209> [accesat la 28.01.2022].
 77. Zhang M, Wang G, Peng T. Calpain-Mediated Mitochondrial Damage: An Emerging Mechanism Contributing to Cardiac Disease. *Cells*, 2021; 10(8): 2024. Disponibil la: <https://doi.org/10.3390/cells10082024> [accesat la 28.01.2022].
 78. Protasoni, M.; Zeviani, M. Mitochondrial Structure and Bioenergetics in Normal and Disease Conditions. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021; 22: 586. Disponibil la: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33435522> [accesat la 28.01.2022].
 79. Tanaka R, Umemura M, Narikawa M, Hikichi M et al. Reactive fibrosis precedes doxorubicin-induced heart failure through sterile inflammation. *ESC Heart Fail*, 2020; 7(2): 588–603. Disponibil la: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31984667> [accesat la 28.01.2022].
 80. Kurose H. Cardiac fibrosis and fibroblasts. *Cells*, 2021; 10(7):1716. Disponibil la: <https://doi.org/10.3390/cells10071716> [accesat la 28.01.2022].
 81. Sweeney M, Coorden B, Cook SA. Targeting cardiac fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction: mirage or miracle? *EMBO Mol Med*, 2020; 12:e10865 Disponibil la: <https://doi.org/10.15252/emmm.201910865> [accesat la 28.01.2022].
 82. Jia L, Xiao C, Du J. Angiotensin II induces inflammation leading to cardiac remodeling. *Front Biosci*, 2012; 17:221-231. Disponibil la: <https://doi.org/10.2741/3923>
 83. Verma K, Pant M, Paliwal S, Dwivedi J. An Insight on Multicentric Signaling of Angiotensin II in Cardiovascular system: A Recent Update. *Front. Pharmacol.* 2021; 12:734917. Disponibil la: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2021.734917/full>
 84. Du Y, Han J, Zhang H, Xu J. Kaempferol Prevents against Ang II-Induced Cardiac Remodeling through Attenuating Ang II-Induced Inflammation and Oxidative Stress. *J. Cardiovas. Pharmacol.*, 2019; 74(4): 326. Disponibil la: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31356553> [accesat la 28.01.2022].
 85. Nishimoto S, Fukuda D, Sata M. Emerging roles of Toll-like receptor 9 in cardiometabolic disorders. *Inflammation and Regeneration*, 2020; 40(18) (2020). Disponibil la: <https://doi.org/10.1186/s41232-020-00118-7> [accesat la 28.01.2022].
 86. Liu J, Jia Z and Gong W. Circulating Mitochondrial DNA Stimulates Innate Immune Signaling Pathways to Mediate Acute Kidney Injury. *Front. Immunol.*, 2021; 12:680648. Disponibil la: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.680648> [accesat la 28.01.2022].
 87. Oka T, Hikoso S, Yamaguchi O, Taneike M et al. Mitochondrial DNA that escapes from autophagy causes inflammation and heart failure. *Nature*, 2012; 485: 251–255. Disponibil la: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22535248> [accesat la 28.01.2022].

88. Leerink JM, van de Ruit M, Feijen EAM, Kremer LVCM et al. Extracellular matrix remodeling in animal models of anthracycline-induced cardiomyopathy: a meta-analysis. *J Mol Med (Berl)*. 2021; 99(9): 1195–1207. Disponibil la: <https://doi.org/10.1007/s00109-021-02098-8> [accesat la 28.01.2022].
89. Song HP, Chu ZG, Zhang DX, Dang YM. PI3K–AKT Pathway Protects Cardiomyocytes Against Hypoxia-Induced Apoptosis by MitoKATP-Mediated Mitochondrial Translocation of pAKT. *Cellular Physiol Biochem*, 2018; 49:717-727. Disponibil la: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30165359> [accesat la 28.01.2022].
90. Zhen L, Zhao Q, Lu J, Liu Z et al. MiR-301-PTEN-AKT signaling induces cardiomyocyte proliferation and promotes cardiac repair post-MI. *Mol Ther Nucl Analysis*, 2020; 22:251-262. Disponibil la: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33230431> [accesat la 28.01.2022].
91. Ruggeri C, Gioffre S, Achilli F, Colombo GI. Role of microRNAs in doxorubicin-induced cardiotoxicity: an overview of preclinical models and cancer patients. *Heart Fail Rev*, 2018; 23(1):109-122. Disponibil la: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28944400>
92. Rigaud VO, Ferreira LRP, Ayub SM et al. Circulating miR-1 as a potential biomarker of doxorubicin-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. *Oncotarget*, 2017; 8(4):6994-7002. Disponibil la: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14355> [accesat la 28.01.2022].
93. Ruggeri C, Gioffre S, Chiesa M, Buzzetti M e tal. A Specific Circulating MicroRNA Cluster Is Associated to Late Differential Cardiac Response to Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity In Vivo. *Dis Markers*, 2018; eCollection 2018. Disponibil la: <https://doi.org/10.1155/2018/8395651> [accesat la 28.01.2022].
94. Xu Y, Liu L, Li M, Wang L et al. A Novel Mechanism of Doxorubicin Resistance and Tumorigenesis Mediated by MicroRNA-501-5p-Suppressed BLID. *Cell Press*, 2018; 12:578-590. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2018.06.011>
95. Pellegrini L, Sileno S, Agostino M, Foglio E et al. MicroRNAs in cancer treatment-induced cardiotoxicity. *Cancers*, 2020; 12(3):704. Disponibil la: <https://doi.org/10.3390/cancers12030704> [accesat la 28.01.2022]
96. Ciobanu L., Popovici M., Popovici I., Ivanov V., Ciobanu N., Costin S., Cobeț V. Restenoza coronariană intra-stent: concept, mecanisme și predictorii. Chișinău: Biblioteca Științifică "Andrei Lupan", *AȘM*, 2016 (F.E.P. "Tipografia Centrală")255 p. ISBN 978-9975-3089-8-4.
97. Grakova EV, Shilov SN, Kopeva K, Berezikova E et al. Extracellular matrix remodeling in anthracycline-induced cardiotoxicity: What place on the pedestal? *Int J Cardiol*, 2022; Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.01.013> [accesat la 28.01.2022].
98. Chan B, Boczkowcky A, Cho W. MMP inhibitors attenuate doxorubicin cardiotoxicity by preventing intracellular and extracellular matrix remodeling. *Cardiovasc Res*, 2020; 117(1) Disponibil la: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa017> [accesat la 28.01.2022].
99. Lim CC, Zuppinger C, Guo X, Kuster GM et al. Anthracyclines induce calpain-dependent titin proteolysis and necrosis in cardiomyocytes. *J Biol Chem*, 2004; 279:8290-8299. Disponibil la: <https://doi.org/10.1074/jbc.m308033200> [accesat la 28.01.2022].
100. Popovici M., Costin S., Cobeț V. ș.a. Inerențe patogenetice ale insuficienței cardiace

- cardiomiopatie. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe Medicale*. Chișinău, 2006. nr. 1(5), p. 49-56. ISSN 1857-0011.
101. Cobet V, **Tacu L**, Hajawi O, Rotaru V, Frasineac V, Braniște A, Taurine blunts doxorubicin cardiotoxicity: chronic and acute effects. *EP Europace*, 2021; 23(3):iii585. Disponibil la: <https://doi.org/10.1093/europace/euab116.533> [accesat la 28.01.2022].
 102. Tashakori TA, Mostafavi TG, Hosseini G, Zarifian A et al. Carvedilol administration can prevent doxorubicin-induced cardiotoxicity: a double-blind randomized trial. *Cardiology*, 2016; 134:47-53. Disponibil la: <https://doi.org/10.1159/000442722> [accesat la 28.01.2022].
 103. Bansal N, Adams MJ, Ganatra S, Colan SD et al. Strategies to prevent anthracycline-induced cardiotoxicity in cancer survivors. *Cardio-Oncology*, 2019; 5(18). Disponibil la: <https://doi.org/10.1186/s40959-019-0054-5> [accesat la 28.01.2022].
 104. Sobczuk P, Czerwińska M, Kleibert M. et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity and renin-angiotensin-aldosterone system-from molecular mechanisms to therapeutic applications. *Heart Fail Rev*, 2022; 27:295–319. Disponibil la: https://doi.org/10.1007/s_10741-020-09977-1 [accesat la 28.01.2022].
 105. Boutagy NE, Feher A, Pfau A, Liu Z et al. Dual Angiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibition With Sacubitril/Valsartan Attenuates Systolic Dysfunction in Experimental Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *J Am Coll Cardiol Cardio Onc*, 2020; 2(5):774-787. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.09.007> [accesat la 28.01.2022].
 106. Rahimi O, Kirby J, Varagic J, Westwood J et al. Angiotensin-(1–7) reduces doxorubicin-induced cardiac dysfunction in male and female Sprague-Dawley rats through antioxidant mechanisms. *Mol Pathophysiol Mechanisms of Pediatric Heart Failure*, 2020; Disponibil la: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00224.2019> [accesat la 28.01.2022].
 107. Gallagher PE, Rahimi O, Westwood B, Kirby J. Angiotensin-(1-7) prevents doxorubicin-induced cardiotoxicity by reducing oxidative stress and fibrosis [abstract]. In: *Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting 2019*; 2019 Mar 29-Apr 3; Atlanta, GA. Philadelphia (PA): AACR; *Cancer Res* 2019; 79(13 Suppl): Abstract nr 2885. Disponibil la: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00224.2019> [accesat la 28.01.2022].
 108. Popovici M., Costin S., Cobet V. The Ang 1-7 mediated vascular and coronary reactivity in diabetic endothelial dysfunction. *World Congress of Cardiology*. Melburn, Australia, 2014. In: *Global Heart*, 2014, vol. 9(1), Supplement-e, p. e233. ISSN 22118160. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2014.03.2066> [accesat la 28.01.2022].
 109. Cobet V., **Tacu L.**, Rotaru V. et al. Angiotensin 1-7 blunts in vitro induced acute heart failure. In: *European Journal of Heart Failure*, 2017, vol.19 (Suppl. S1), p. 597. ISSN: 1879-0844. IF: 6,968. Disponibil la: <https://www.escardio.org/static-file/Escardio/Congresses/Heart>
 110. Ciobanu L., Cobet V., Todiraș M., Popovici M. Reactivitatea vasculară periferică în disfuncția endotelială: rolul Ang 1-7 și receptorilor mas. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2013, nr. 1(37), p. 10-14. ISSN 1857-0011.
 111. He H, Wang L, Qiao Y, Zhou Q et al. Doxorubicin Induces Endotheliotoxicity and Mitochondrial Dysfunction via ROS/eNOS/NO Pathway. *Front. Pharmacol.*, 2020; 10:1531. Disponibil la: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01531> [accesat la 28.01.2022].

112. Seyedsadjadi N, Gran R. The Potential Benefit of Monitoring Oxidative Stress and Inflammation in the Prevention of Non-Communicable Diseases (NCDs). *Antioxidants (Basel)*, 2021; 10(1):15. Disponibil la: <https://doi.org/10.3390/antiox10010015> [accesat la 28.01.2022].
113. Cervantes-Gracia K, Raja K, Llanas-Cornejo D, Cobley JN et al. Oxidative stress and inflammation in the development of cardiovascular disease and contrast induced nephropathy. *Vessel Plus*, 2020; 4:27. Disponibil la: <http://dx.doi.org/10.20517/2574-1209.2020.22> [accesat la 28.01.2022].
114. Ciobanu L, Cobeț E, Popovici M, Ivanov V, Cobeț V. Endothelin-1 receptor antagonist and adrenomedullin improve functional recovery after myocardial infarction: [ESC Congress, Barcelona, Spain, 26–30 Aug. 2017: abstr.]. *European Heart Journal*. – 2017. – Vol. 38, Suppl. 1. – P. 1113-1114.– Abstr. P5299. – DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx493.P5299>.
115. Miyagawa K., Emoto N., Widyantoro B., Nakayama K., et al. Attenuation of doxorubicin-induced cardiomyopathy by endothelin-converting enzyme-1 ablation through prevention of mitochondrial biogenesis impairment. *Hypertension*, 2010; 55:738–746. Disponibil la: <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.109.141903> [accesat la 28.01.2022].
116. **Tacu L.** The role of endothelin-1 in the doxorubicin cardiotoxicity. *Moldovan Journal of Medicine*, 2020;63(4):43-49. Disponibil la: <https://doi.org/10.5281/zenodo.4016812>
117. Jiang W, Xiong Y, Li X, Yang Y. Cardiac fibrosis: cellular effectors, molecular pathways, and exosomal roles. *Front Cardiovasc Med*, 2021; 8:715258. Disponibil la: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.715258> [accesat la 28.01.2022].
118. Azam MA, Chakraborty P, Bokhari M, Riazi S. Cardioprotective effects of dantrolene in doxorubicin-induced cardiomyopathy in mice. *Arrhythmic Risk in Cardiomyopathy*, 2021; 2(6):733-741. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.hroo.2021.08.008>
119. Yang LL, Gros R, Kabir MG. Conditional cardiac overexpression of endothelin-1 induces inflammation and dilated cardiomyopathy in mice. *Circulation*, 2004; 109(2):255-261. Epub 2004 Jan 12. Disponibil la: <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000105701.98663.d4>
120. Deng X, Yang P, Gao T, Liu M. Allicin attenuates myocardial apoptosis, inflammation and mitochondrial injury during hypoxia-reoxygenation: an in vitro study. *BMC Cardiovascular Disorders*, 2021; 21(200):(2021). Disponibil la: <https://doi.org/10.1186/s12872-021-01918-6>
121. Langendorff O. Untersuchungen am überlebenden Säugethierherzen. *Pflugers Arch*. 1895; vol. 61, p. 291-332. Disponibil la: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF01812150>
122. Neely J., Rovetto M. Techniques for perfusing isolated rat heart. *Methods Enzymol*. 1975; vol. 39, p. 43-60. Disponibil la: [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(75\)39008-3](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(75)39008-3)
123. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med*, 1979; v91:710–717. Disponibil la: <https://doi.org/10.7326/-4819-91-5-710> [accesat la 28.01.2022].
124. Koutsoukis A, Ntalianis A, Repasos E, Kastritis E et al. Cardio-oncology: a focus in cardiology. *Eur Cardiol*, 2018; 13(1):64-69. Disponibil la: <https://doi.org/10.15420/ecr.2017:17:2> [accesat la 28.01.2022].

125. Sanz AP, Zamorano JL. Cardiotoxicity: time to define new targets? *European Heart Journal*, 2020; 41(18): 1730–1732, Disponibil la: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa013> [accesat la 28.01.2022].
126. Von Haehling, S., Birner, C., Dworatzek, E. *et al.* Travelling with heart failure: risk assessment and practical recommendations. *Nat Rev Cardiol*, 2022. Disponibil la: <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00643-z> [accesat la 28.01.2022].
127. Simmonds SJ, Cuijpers I, Heymans S, et al. Cellular and molecular differences between HFpEF and HFrEF: a step ahead in an improved pathological understanding. *Cells*, 2020;9:242. Disponibil la: <https://doi.org/10.3390/cells9010242>
128. Popovici M, Ivanov M, Cobeț V. Early circulating predictors of post-infarction myocardial remodeling pattern. *Eur J Heart Failure*, 2018. vol.20 (Supl.S1), p.224. IF 10.683. Disponibil la: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ejhf.1197> [accesat la 28.01.2022].
129. Yuana S, Cartec P, Bruzeliusd M et al. Effects of tumour necrosis factor on cardiovascular disease and cancer: A two-sample Mendelian randomization study. *EBioMedicine*, 2020. 59:102956. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103752> [accesat la 28.01.2022].
130. Abdelatty A, Ahmed MS, Abdel-Kareem MA e tal. Acute and Delayed Doxorubicin-Induced Myocardiotoxicity Associated with Elevation of Cardiac Biomarkers, Depletion of Cellular Antioxidant Enzymes, and Several Histopathological and Ultrastructural Changes. *Life*, 2021. 11:880. Disponibil la: <https://doi.org/10.3390/life11090880> [accesat la 28.01.2022].
131. **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 [accesat la 28.01.2022].
132. Caporizzo MA, Chen CY, Bedi K et al. Microtubules Increase Diastolic Stiffness in Failing Human Cardiomyocytes and Myocardium. *Circulation*, 2021. 141:902-915. Disponibil la: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.119.043930> [accesat la 28.01.2022].
133. Mincu RI, Lampe LF, Mahabadi AA et al. Left Ventricular Diastolic Function Following Anthracycline-Based Chemotherapy in Patients with Breast Cancer without Previous Cardiac Disease-A Meta-Analysis. *J Clin Med*, 2021. 10(17):3890. Disponibil la: <https://doi.org/10.3390/jcm10173890> [accesat la 28.01.2022].
134. Aguilar, JAC, Martinez AH, Segarra MTT et al. Experimental study of the so called left ventricular isovolumic relaxation phase. *Espan J of CAriol*, 2009. 62(4):392-399. Disponibil la: [https://doi.org/10.1016/s1885-5857\(09\)71666-4](https://doi.org/10.1016/s1885-5857(09)71666-4) [accesat la 28.01.2022].
135. Cobeț V. Efectul taurinei și al magneziului asupra insuficienței cardiac experimentale. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe Medicale*. Chișinău, 2010. nr. 2(25), p. 212-216. ISSN 1857-0011. Disponibil la: <https://bulmed.md/bulmed/issue/view/25/25>
136. Pelagato BF, Minicucci MF, Azevedo PS et al. Acute doxorubicin-induced cardiotoxicity with matrix metalloproteinase-2 alterations in rats. *Cell Pgsiol Biochem*, 2015. 35:1924-1933. Disponibil la: <https://doi.org/10.1159/000374001> [accesat la 28.01.2022].
137. Murabito A, Hirsch E and Ghigo A. Mechanisms of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Is Mitochondrial Dysfunction the Answer? *Front. Cardiovasc. Med*. 2020. 7:35. Disponibil la: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00035> [accesat la 28.01.2022].

138. Boyd A, Stoodly P, Richards D et al. Anthracyclines induce early changes in left ventricular systolic and diastolic function: A single centre study. *PLoS ONE* 12(4): e0175544. Disponibil la: <https://doi.org/10.1371/journal> [accesat la 28.01.2022].
139. Cai F, Luis M, Lin X et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity in the chemotherapy treatment of breast cancer: Preventive strategies and treatment (Review). *Molecular and Clinical Oncology*, 2019. 11: 15-23. Disponibil la: <https://doi.org/10.3892/mco.2019.1854>
140. Xu M, Sheng L, Zhu X. Protective Effect of Tetrandrine on Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in Rats. *Tumori Journal*, 2018. Disponibil la: <https://doi.org/10.1177/030089161009600314> [accesat la 28.01.2022].
141. Ciobanu L., Cobeț V., Todiraș M. [Fenomenul coronarian Gregg în disfuncția endotelială diabetogenă: mecanisme compensatorii de reglare.](#) În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2013, nr. 1(37), p. 15-19. ISSN 1857-0011.
142. Кобец В.А. Некоторые аспекты коронарной реактивности при сердечной недостаточности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика, Конгресс Кардиологов РФ*, 2007, 6(5):142-143. Disponibil la: <https://cardiovascular.elpub.ru/jour/issue/viewIssue/63/51> [accesat la 28.01.2022].
143. Popovici M, Cobeț, Popovici I și al. Perfuzia coronariană și stresul miocardic: relații reciproce. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe Medicale*, 2008, nr. 4(18): p. 23-32.
144. Laughlin MH, Bowles DK, Duncker DJ. The coronary circulation in exercise training. *Am J Physiol Circ Physiol*, 2012. 302(1):H10-H23. Disponibil la: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00574.2011> [accesat la 28.01.2022].
145. Paulus WJ, Zile MR. From Systemic Inflammation to Myocardial Fibrosis. The Heart Failure With reserved Ejection Fraction Paradigm Revisited. *Circulation Research*, 2021. 128(10):1451-1467. Disponibil la: <https://doi.org/10.1161/circresaha.121.318159>
146. Lafuse WP, Wozniak DJ, Rajaram MVS. Role of Cardiac Macrophages on Cardiac Inflammation, Fibrosis and Tissue Repair. *Cells*, 2021. 10:51. Disponibil la: <https://doi.org/10.3390/cells10010051>
147. Umemura M, Narikawa M, Tanaka R et al. Doxorubicin directly induced fibrotic change of cardiac fibroblasts. *Nihon Yakurigaku Zasshi*, 2021. 156(3):146-151. Disponibil la: <https://doi.org/10.1254/fpj.20101> [accesat la 28.01.2022].
148. Cobeț V. Contractilitatea izometrică și inotropismul cardiac în fluoroză și efectul taurinei. *Revista Română de Cardiologie, al 46-lea Congres Național de Cardiologie, România, Brașov*, 2007. vol. XXII, nr.2, p. A241-A242.
149. Pan J, Zhang H, Lin H et al. Irisin ameliorates doxorubicin-induced cardiac perivascular fibrosis through inhibiting endothelial-to-mesenchymal transition by regulating ROS accumulation and autophagy disorder in endothelial cells. *Redox Biology*, 2021. 46: Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.102120> [accesat la 28.01.2022].
150. Sagris M, Theofilis P, Antonopoulos AS et al. Inflammation in coronary microvascular dysfunction. *Int J Mol Sci*, 2021. 22(24):13471. Disponibil la: <https://doi.org/10.3390/ijms222413471> [accesat la 28.01.2022].
151. Cobet V, Popovici M, Ciobanu L, **Tacu L**. Inflammation and diabetes induced heart failure. *In:*

- European Journal of Heart Failure*, 2017, vol.19 (Suppl. S1), p. 162-163. ISSN: 1879-0844. IF: 6,968. Disponibil la: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ejhf.833>
152. Cobet V, **Tacu L**, Ciobanu L, Panfile E. The TNF-alpha and ET-1 inhibition mitigates ischemia-reperfusion impact in diabetes induced heart failure. *In: European Journal of Heart Failure*, 2015, vol. 17 (Suppl. 1), p. 238. IF: 6,968. Disponibil la: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ejhf.277> [accesat la 28.01.2022].
153. Ivanov M, **Tacu L**, Todiraş M, Moraru I, Cobet V, Popovici M. Inflammation mitigation improves post-infarction functional recovery of the heart. *European Heart Journal*. 2019, vol. 40, (Suppl.1), p.6349. IF.1. 22. Disponibil la: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz_746.0945 [accesat la 28.01.2022].
154. Galan-Arriola C, Vilchez-Tschischke JP, Lobo M et al. Coronary microcirculation damage in anthracycline cardiotoxicity. *Cardiovasc Res*, 2021. Disponibil la: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab053> [accesat la 28.01.2022].
155. Heusch G. Coronary blood flow in heart failure: cause, consequences and bystander. *Basic Res Cardiol*, 2022. 117(1):1. Disponibil la: <https://doi.org/10.1007/s00395-022-00909-8> [accesat la 28.01.2022].
156. **Tacu L**, Popovici, M, Ivanov M, Cobet V. Van Houtte and Bowdich fenomen in heart failure: the relation with ischemia-reperfusion impact. *Eur J Heart Failure*, 2018, vol.20 (Supl.S1), p.335. IF 10.683. Disponibil la: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ejhf.1197> [accesat la 28.01.2022].
157. Popovici M, Cobet V, Ciobanu N, Popovici I, Ivanov V, Ciobanu L. Reactivitatea cardiovasculară în insuficiența cardiacă. Chişinău: *POLIDANUS*, 2010. 214 p. ISBN 978-9975-78-887-8.
158. Nurmi L, Heikkila HM, Vapaatalo H et al. Downregulation of bradykinin type 2 receptor expression in cardiac endothelial cells during senescence. *J Vasc Res*, 2012. 49:13-23. Disponibil la: <https://doi.org/10.1159/000329615> [accesat la 28.01.2022].
159. Deres L, Eros K, Horvath O et al. The Effects of Bradykinin B1 Receptor Antagonism on the Myocardial and Vascular Consequences of Hypertension in SHR Rats. *Front. Physiol*, 2019. 10:624. Disponibil la: <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00624>
160. Cobet O. Reglarea tonusului coronarian prin hiperpolarizare: mecanism compensator în disfuncția endotelială. În: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei, Ştiinţe Medicale*. Chişinău, 2010. nr. 2(25), p. 65-72. ISSN 1857-0011. Disponibil la: <https://bulmed.md/bulmed/article/view/994> [accesat la 28.01.2022].
161. Wallace KB, Sardao VA, Olivera PJ. Mitochondrial Determinants of Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy. *Circ Res*, 2020. 126(7):926-941. Disponibil la: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.314681>[accesat la 28.01.2022].
162. Antonucci A, Di Sante MD, Tonolo F et al. The Determining Role of Mitochondrial Reactive Oxygen Species Generation and Monoamine Oxidase Activity in Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *Antioxid Redox Signal*, 2021. 34(7):531-550. Disponibil la: <https://doi.org/10.1089/ars.2019.7929> [accesat la 28.01.2022].
163. Cobet V, Lutan V, **Tacu L**. Coronary response in the doxorubicin-induced cardiomyopathy.

- European Journal of Heart Failure*, 2017, vol.19 (Suppl. S1), p. 165. ISSN: 1879-0844. IF: 6,968. Disponibil la: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ejhf.833>
164. Кобец В.А. Некоторые аспекты коронарной реактивности при сердечной недостаточности. В: *Кардиоваскулярная терапия и профилактика, Конгресс Кардиологов РФ*. Москва, 2007, том 6, № 5, стр. 142-143
165. Ziadi MC, Kemp RK, Beanlands RSB, Small GR. Looking for trouble: Reduced myocardial flow reserve following anthracyclines. *J Nucl Cardiol*, 2019. 27:1708-1713. Disponibil la: <https://doi.org/10.1007/s12350-018-01564-0> [accesat la 28.01.2022]
166. Popovich M. I., Cheban L. M., **Taku L. A.**, Ivanov V. M., Popovich I. M., Ivanov M. V., Rotaru V. A., Mikhilchan L. S., Kobets V. A. Cardioprotective effect of tumor necrosis factor *alpha* antagonist in doxorubicin myocard toxicity. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(1):54-60. Disponibil la: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2018-1-54-60>
167. Ivanov M., **Tacu L.**, Todiraş M., Cobeţ V. Atenuarea inflamaţiei reduce cardiotoxicitatea doxorubicinii. *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe medicale*. 2019, vol.1 (61), p. 208-212. ISSN 1857-0011. Disponibil la: <https://bulmed.md/bulmed/issue/view/61/61>
168. Антон Е., Кобец В., Чобану Н. Изменение функциональных показателей левого желудочка под влиянием доксорубина и возможности протекции миокарда при помощи статинов. Вп: *Кардиоваскулярная терапия и профилактика, Конгресс Кардиологов РФ*, 2007, том 6, № 5, с. 27-28. Disponibil la: <https://cardiovascular.elpub.ru/jour/issue/viewIssue/63/51> [accesat la 28.01.2022].
169. Ivanov M., **Tacu L.**, Ivanov V., Todiraş M., Moraru I., Cobeţ V., Ciobanu L., Popovici M. IL-10 atenuază cardiotoxicitatea doxorubicinii. Congresul National de Cardiologie 2018, *Romanian Journal of Cardiology*, Vol. 28. 2018, 88-89. Disponibil la: <https://www.romanianjournalcardiology.ro/wp-content/uploads/2018/10/supp-RRC-2018.pdf>
170. Zhang S, You ZQ, Yang L et al. Protective effect of Shenmai injection on doxorubicin-induced cardiotoxicity via regulation of inflammatory mediators. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2019. 19 (317). Disponibil la: <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2686-2> [accesat la 28.01.2022].
171. Hongxin Zhu. Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. Cardiotoxicity, Wenyong Tan, *Intech Open*. Disponibil la: <https://www.intechopen.com/chapters/62061> [accesat la 28.01.2022].
172. Shaker, R.A., Abboud, S.H., Assad, H.C. et al. Enoxaparin attenuates doxorubicin induced cardiotoxicity in rats via interfering with oxidative stress, inflammation and apoptosis. *BMC PharmacolToxicol* 19, 3 (2018). Disponibil la: <https://doi.org/10.1186/s40360-017-0184-z>
173. Sheibani M. Anti-Inflammatory and Antioxidative Effects of Sumatriptan Against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in Rat. *Acta Medica Iranica*, 2021. 59(7). Disponibil la: <https://doi.org/10.18502/acta.v59i7.7020> [accesat la 28.01.2022].
174. Popovici M, Munteanu M, Popovici I, Ivanov V, Ciobanu L, Moraru I, Rotaru V, **Tacu L**, Todiraş M, Cobeţ V. Beneficiul tratamentului antiinflamator prin IL-10 dovedit în modelele experimentale de insuficiență cardiacă. *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe medicale*. 2022, p.65-72. DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.1-72.11>.

INFORMAȚII PRIVIND VALORIFICAREA REZULTATELOR CERCETĂRII

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 доксорубициновом 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, Muntenau 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. In: 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., Toderaș M., Moraru I., Cobeț V., Ciobanu L., Popovici M. IL-10 atenuază 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., Cobeț E., Rotaru A., Ciobanu L., Rotaru V., Lutan V., Feghiu I., Cobeț 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).

<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%20C8%99tii%20C8%9Bifice%202018.pdf>
17. **TacuL.,** IvanovM., TodirasM., MoraruI.,CobetV., Popovici M. Inflammation mitigation improves post-infarction functional recovery of the heart. In: *European Journal of Heart failure. European Society of Cardiology40 (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., Cobet 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.,** Cobet 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 Greg 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 World Congress on Acute Heart Failure*. Paris, Franța, 29 aprilie-2 mai 2017, Poster, Nr P622.
31. **Tacu L.,** Cobeț V., Hajawi O.H., Cobeț 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.,** Cobeț 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”, Budapest, 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.

ANEXE

Anexa 1. Certificat de inovator „ Metodă de atenuare a cardiotoxicității Doxorubicinei



Anexa 2. Certificat de inovator „Metodă de predicție a dereglărilor funcționale incipiente ale cordului induse de acțiunea cardiotoxică a Doxorubicinei”



Anexa 3. Certificat de membru al European Heart Rhythm Association (EHRA)



EHRA
European Heart
Rhythm Association

Certificate of Membership



ESC


Associate Professor Lilia Tacu
ESC Membership number: ESC ID 838679

Is a **Ivory Member**
of the **European Heart Rhythm Association (EHRA)**
from 14/04/2021 to 13/04/2022

Professor Christophe Leclercq, FESC, FEHRA
President 2020-2022
European Heart Rhythm Association (EHRA)

Professor Stephan Achenbach FESC
ESC President 2020-2022
European Society of Cardiology (ESC)

Anexa 4. Certificat de participare la Conferința internațională



Associate Professor Lilia Tacu
State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau (Moldova (Republic of))

Follow

Follow your favorite contributor.

Skip tour Next

Contributor content


Presentations

A common cardiac benefit of IL-10 in diverse experimental models of heart failure

Event: **Frontiers in CardioVascular Biomedicine 2022**

Topic: **Heart Failure**

Session: **Poster Session 1**

 **ESC**
European Society of Cardiology


♥ 0

Ang 1-7 mitigates the thapsigargin induced lowered myocardium tolerance to ischemia and reperfusion


Event: **Frontiers in CardioVascular Biomedicine 2022**


Topic: **Ischaemia, Infarction, Cardioprotection**

Session: **Poster Session 1**

 **ESC**
European Society of Cardiology

♥ 0

 **ESC 365**



**FRONTIERS
IN CARDIOVASCULAR
BIOMEDICINE**
29 April - 1 May • Budapest

Schedule overview ● Search in the programme My Programme

Topics ▾

Countries ▾

Clear ×

📅 29 April - 07:30

🏠 **Poster Area**

Ang 1-7 mitigates the thapsigargin induced lowered myocardium tolerance to ischemia and reperfusion

by Associate Professor **Lilia Tacu**

[VIEW ABSTRACT](#)

📅 29 April - 07:30

🏠 **Poster Area**

A common cardiac benefit of IL-10 in diverse experimental models of heart failure

by Associate Professor **Lilia Tacu**

[VIEW ABSTRACT](#)



My Abstracts

My Abstracts enables you to submit and manage your abstracts for ESC organised Congresses and Meetings at your convenience.

The ESC respects your privacy and is committed to protecting the confidentiality of your personal information.

Please read the ESC Privacy and Security Policy.

Please note that all correspondence about your abstract(s) will be sent to your email address: **valcobe@mail.ru**

Click on the title to edit abstract(s) with **Draft** status or to view submitted abstract(s).

Event	Number	Title	Submission Date	Status	
FCVB 2022	70298	A common cardiac benefit of IL-10 in diverse experimental models of heart failure	04 Jan 2022	Accepted Poster Presentation	Associate Professor Lilia Tacu selected as presenter.
FCVB 2022	70289	Ang 1-7 mitigates the thapsigargin induced lowered myocardium tolerance to ischemia and reperfusion	03 Jan 2022	Accepted Poster Presentation	Associate Professor Lilia Tacu selected as presenter.
Heart Failure 2021 Online Congress	60060	Natural mechanisms confining coronary flow decline in heart failure	02 Feb 2021	Withdrawn	
EHRA 2021	40416	Taurine blunts doxorubicin cardiotoxicity: chronic and acute effects	11 Jan 2021	Accepted e-Poster Presentation	
EHRA 2021	N/A	Taurine blunts doxorubicin cardiotoxicity: chronic and acute effects		Draft	

Declarația privind asumarea răspunderii

Subsemnata Tacu Lilia, declar pe răspundere personală, că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Tacu Lilia

Semnătura

Data

Declaration on accountability

I declare the personal responsibility that information presented in this thesis are the result of my own research and scientific achievements. I realize that, otherwise, will suffer the consequences in accordance with law.

Tacu Lilia

Signature

Date

CV-ul AUTORULUI



Informații personale

Nume / Prenume **Tacu Lilia**
Adresă(e) Chișinău, str. Calea Ieșilor 61/1, ap.1, R. Moldova
Telefon(oane) (+373 22) 57 20 27 (domiciliu) (+373) 69 49 92 41 (Mobil)
Fax(uri)
E-mail(uri) Lilia.tacu@usmf.md
Naționalitate(-tăți) Republica Moldova
Data nașterii 14.06.1980
Sex Feminin

Experiența profesională

Perioada **Noembrie 2012 - prezent**

Funcția sau postul ocupat Asistent universitar Catedra Fiziopatologie și Fiziopatologie clinică USMF "N. Testemițanu"

Activități și responsabilități principale

- Instruirea studenților autohtoni, și celor cu predare în limba engleză.
- Răspunderea și respectarea documentației sistemului de management al calității disciplinei.
- Răspunderea calității prestației didactice în conformitate cu programa analitică a disciplinei Fiziopatologie.
- Răspunde de actualizarea cunoștințelor și perfecționarea pregătirii profesionale în fiziopatologie.

Numele și adresa angajatorului USMF N. Testemițanu, Chișinău, str. Ștefan cel Mare 165

Tipul activității sau sectorul de activitate Activitatea didactică și științifică

Perioada

decembrie 2011 – decembrie 2013

Funcția sau postul ocupat Secundar clinic – ftiziopulmonologie

Activități și responsabilități principale

- Lucrul curativ cu bolnavii de tuberculoză
- Prescrierea tratamentului și evaluarea acestuia la bolnavii de tuberculoză.

Numele și adresa angajatorului SPITALUL CLINIC MUNICIPAL DE FTIZIOPNEUMOLOGIE I.M.S.P. mun. Chisinau
str. Grenoble 147

Tipul activității sau sectorul de activitate	Servicii medicale în secția ftziopulmonologie.
Perioada	Noiembrie 2004-noiembrie 2007
Funcția sau postul ocupat	Medic rezident - ftziopulmonolog
Activități și responsabilități principale	Înșușirea metodelor moderne de tratament antituberculos cu aplicarea practică Înșușirea aptitudinilor practice care țin de domeniul ftziopulmonologiei cu aplicarea acestora
Numele și adresa angajatorului	SPITALUL CLINIC MUNICIPAL DE FTIZIOPNEUMOLOGIE I.M.S.P. str. Grenoble 147.
Tipul activității sau sectorul de activitate	Servicii medicale în secția ftziopulmonologie.
Educație și formare	
Perioada	Decembrie 2011 – decembrie 2013
Calificarea / diploma obținută	Secundariat clinic la specialitatea Ftziopulmonologie
Disciplinele principale studiate / competențe profesionale dobândite	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ftziopulmonologie ▪ Limba Engleză
Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului de formare	USMF N. Testemițanu
Perioada	Noiembrie 2004 - noiembrie 2007
Calificarea / diploma obținută	Rezidențiat la specialitatea Ftziopulmonologie
Disciplinele principale studiate /competențe profesionale dobândite	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ftziologia ▪ Pulmonologia
Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului de formare	Universitatea de Stat de Medicina și Farmacie ”N. Testemițanu”
Perioada	Septembrie 1997- Iunie 2003
Calificarea / diploma obținută	Medic de profil general.

Disciplinele principale studiate / competențe profesionale dobândite
 Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului de formare

Universitatea de Stat de Medicina și Farmacie” N. Testemițanu”

Perioada Septembrie 1994 – iunie 1997

Calificarea / diploma obținută
 Diplomă de liceu. Liceul ” N. Dadiani”

Disciplinele principale studiate / competențe profesionale dobândite
 Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului de formare

Liceul ” Natalia Dadiani”.

**Alte formări/ instruirii
 Perioada**

Aptitudini și competențe personale

Martie 2013 – aprilie 2013
 Curs” Psihopedagogia Învățământului Superior”.
Noiembrie 2020 – octombrie 2021 (1800 ore)
 Modulul psihopedagogic.

Limba(i) maternă(e) română

Limba(i) străină(e) cunoscută(e) rusa, engleza

Autoevaluare <i>Nivel european (*)</i>	Înțelegere		Vorbire		Scriere
	Ascultare	Citire	Participare la conversație	Discurs oral	Exprimare scrisă
Rusa	C1	C1	B2	B2	B2
Engleza	B2	B2	B2	B2	B2

(*) *Nivelul Cadrului European Comun de Referință Pentru Limbi Străine*

- Competențe și aptitudini organizatorice
- Punctualitate
 - Luru în echipă
 - Planificare
 - Coordonare

Competențe și aptitudini PC Windows, MS Office applications: Word, Excel, Power Point.