

EFFECT OF CARDIOPROTECTIVE ACTION OF TNF- α ANTAGONIST IN DOXORUBICIN CARDIOMIOPATHY

Lilia Tacu

(Conducător științific: Vasile Lutan, dr. hab. șt. med., prof. univ., Catedra de fiziopatologie și fiziopatologie clinică)

Introducere. Cardiomiopatia doxorubicinică (CDx) este o complicație în urma administrării doxorubicinei (Dx) – preparatul de elecție în tratamentul maladiilor neoplazice. Printre factorii cardiotoxici activați de Dx este TNF- α .

Scopul lucrării. Studiarea efectului cardioprotectiv al antagonistului TNF- α în condiții de laborator.

Material și metode. CDx a fost reprodusă pe șobolanii albi prin administrarea Dx (i/p 4 mg/kg – 2 ori/săptămână – 2 săptămâni). În al II lot – Dx + anticorp monoclonal (ma-TNF- α) 5,0 mg/kg. Al III-lea lotul de control. Pe modelul perfuziei cordului izolat s-au examinat: (1) răspunsul inotrop al miocardului la acțiunea noradrenalinei (NA) și endotelinei – 1 (ET-1), (2) rezerva funcțională coronariană (RFC) la acțiunea acetilcolinei (Ach), adenozeinei (Ad), bradikininei (Bk) și H₂O₂.

Rezultate. În CDx debitul cardiac – 23,6±1,3 ml/min, în lotul II – 29,8±1,4, lotul III – 37,4±1,9. La acțiunea ET-1 în CDx – efect inotrop negativ, presiunea sistolică (PS) în ventriculul stâng (VS) – 9,1%, lotul II – (PS în VS era de +8,5%), lotul de control +25,1%. La acțiunea NA – PS în VS constituia +3,8% în comparație cu lotul martor +30,8%, iar în lotul II +9,7%. RFC în lotul cu CDx la acțiunea Ach 10⁻⁵ (16,54±1,34), Ad 10⁻⁵ (14,17±0,7), Bk 10⁻⁵ (13,39±0,8) și H₂O₂ 10⁻⁵ (16,2±1,29), în lotul de control – Ach 10⁻⁵ (17,03±1,0), Ad 10⁻⁵ (32,83±2,2), Bk 10⁻⁵ (30,60±2,1) și H₂O₂ 10⁻⁵ (15,6±1,22), și respectiv lotul cu CDx + ma-TNF- α – Ach 10⁻⁵ (20,7±1,5), Ad 10⁻⁵ (23,23±1,7), Bk 10⁻⁵ (21,48±1,6) și H₂O₂ 10⁻⁵ (16,3±1,32).

Concluzii. (1) Administrarea ma-TNF- α în CDx a demonstrat efect cardioprotectiv prin creșterea debitului cardiac, a presiunii sistolice, efect inotrop pozitiv la acțiunea ET-1 și a NA, precum și coronarodilatarea endoteliiu-dependentă.

Cuvinte cheie: doxorubicina, antagonistul TNF- α , cardioprotecție.

CARDIOPROTECTIVE EFFECT OF TNF- α ANTAGONIST IN DOXORUBICIN CARDIOMIOPATHY

Lilia Tacu

(Scientific adviser: Vasile Lutan, PhD, univ. prof., Chair of physiopathology and clinical physiopathology)

Introduction. Doxorubicin cardiomyopathy (DxC) is a complication of Doxorubicin (Dx) administration – the first line drug used in treatment of neoplastic diseases. Among the cardiotoxic factors activated by Dx is – TNF- α .

Objective of the study. To study the cardioprotective effect of TNF- α antagonist in laboratory conditions.

Material and methods. DxC was modelled on the white rats by the administration of Dx (i/p 4 mg/kg – 2 per week – 2 weeks). In the II lot – Dx + monoclonal antibody (ma-TNF- α) 5.0 mg/kg. The III lot – for control. By the isolated heart model, were examined: (1) inotropic response of myocardium on stimulation by noradrenalin (NA) and endothelin-1 (ET-1); (2) coronary functional reserve (CFR) under action of acetylcholine (Ach), adenosine (Ad), bradikinin (Bk) and H₂O₂.

Results. In DxC the cardiac output – 23.6±1.3, in II lot – 29.8±1.4, in III lot – 37.4±1.9 ml/min. Under the action of ET-1 in DxC – negative inotropic effect, systolic pressure (SP) of the left ventricle (LV) – 9.1%, II lot – (SP in LV was +8.5%), control lot +25.1%. Under the action of NA – SP in LV was +3.8% comparing with control lot +30.8%, but in the II lot +9.7%. CFR in DxC lot under the action of Ach 10⁻⁵ (16.54±1.34), Ad 10⁻⁵ (14.17±0.7), Bk 10⁻⁵ (13.39±0.8) și H₂O₂ 10⁻⁵ (16.2±1.29), but in the control – Ach 10⁻⁵ (17.03 ±1.0), Ad 10⁻⁵ (32.83±2.2), Bk 10⁻⁵ (30.60±2.1) și H₂O₂ 10⁻⁵ (15.6±1.22) and respectively in the lot with DxC + ma-TNF- α – Ach 10⁻⁵ (20.7±1.5), Ad 10⁻⁵ (23.23±1.7), Bk 10⁻⁵ (21.48±1.6) și H₂O₂ 10⁻⁵ (16.3±1.32).

Conclusions. (1) Administration of ma-TNF- α in DxC had cardioprotective role by the increasing of cardiac output, systolic pressure, positive inotropic effect to the action of ET-1 and NA, as well as endothelium dependent coronary dilation.

Key words: Doxorubicin, TNF- α antagonist, cardioprotection.