

STUDIU EXPERIMENTAL

ATENUAREA INFLAMAȚIEI REDUCE
CARDIOTOXICITATEA DOXORUBICINII

Ivanov Mihaela¹ – medic-rezident,
Tacu Lilia² – asistent universitar,
Todiraş Mihail – dr. hab. şt. med., prof. univ.,
Cobeţ Valeriu^{1,2} – dr. hab. şt. med., prof. univ.

¹ IMSP Institutul de Cardiologie, Republica Moldova, Chişinău,

² Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu”, Chişinău
e-mail: micaela.ivanov@gmail.com

Rezumat

Evaluarea manifestărilor funcţionale ale cardiotoxicităţii doxorubicinii (Dx) reprodusă la șobolani prin administrarea antraciclonei în doză cumulativă de 16 mg/kg timp de 2 săptămâni, precum și a efectului cardioprotector al antagonsitului TNF-alpha (anticorpus monoclonal, AM-TNF-α) administrat în paralel cu antraciclina (i/p 0,5 mg/kg zilnic) s-a realizat pe modelul de perfuzie a cordului izolat în regim de lucru, aplicând diferite teste de efort. Acțiunea Dx s-a impus prin reducerea semnificativă a presiunii sistolice și a jetului aortic cu până la 71,9% în efort cu rezistență și volum în contiguitate cu afectarea contractilității și relaxării izovolumice și răspunsul inotrop negativ la stimularea cu ET-1, care este redresat pe fundalul pretratării cu EET-11,12 (epoxiecozatrien). Beneficiul AM-TNF-α s-a manifestat prin creșterea semnificativă a indicilor contracției și de pompă a cordului cu până la 87,5%, dar și prin apariția răspunsului inotrop pozitiv la acțiunea ET-1.

Cuvinte-cheie: inflamație, cardiotoxicitate, doxorubicina.

Summary. Inflammation blunting mitigates the doxorubicin induced cardiotoxicity

Evaluation of the functional manifestations of doxorubicin (Dx) cardiotoxicity induced in rats by administration of anthracycline at the cumulative dose of 16 mg/kg for 2 weeks as well as the cardioprotective effect of TNF-alpha antagonist (monoclonal antibody, MA-TNF-α) administered during anthracycline action (i/p 0,5 mg/kg daily) was performed on the isolated working heart perfusion model using different effort tests. Dx action led to a significant reducing of systolic pressure and aortic flow by up to 71,9% in association with a notable dysfunction of isovolumic contractility and relaxation as well as to a negative inotropic response to ET-1 stimulation, which was recovered by isolated heart pretreatment with EET-11,12 (epoxyeicosatrien). The benefit of MA-TNF-α was manifested by a significant enhancement of myocardial contraction and pump function indices by up to 87,5% and by the positive inotropic response appearance to ET-1 action.

Key words: inflammation, cardiotoxicity, doxorubicin.

Резюме. Подавление воспаления уменьшает кардиотоксичность доксорубина

Определение функциональных проявлений кардиотоксичности доксорубина (Dx) (i/p введение крысам Dx в течение 2 недель в кумулятивной дозе 16 мг/кг), а также кардиопротекторного эффекта антагониста TNF-α (моноклональное антитело, MA-TNF-α, вводимого параллельно с действием антрациклина, i/p 0,5 мг/кг в день) осуществили на модели изолированного перфузированного сердца с насосной функцией с использованием различных нагрузочных тестов. Кардиотоксичность Dx проявилась достоверным снижением систолического давления и аортального выброса до 71,9% при нагрузке сопротивлением и давлением в сочетании с нарушением изоволюмического сокращения и расслабления, а также развитием отрицательного инотропного ответа сердца на стимуляцию эндотелином 1 (ET-1), который, однако, стал положительным на фоне премедикации с EET-11,12 (эпоксиейкозатриен). Кардиопротекторный эффект MA-TNF-α проявлялся достоверным повышением показателей сократительности миокарда и насосной функции до 87,5%, а также появлением положительного инотропного ответа сердца на действие ET-1.

Ключевые слова: воспаление, кардиотоксичность, доксорубин.

Introducere

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 [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).

Prin urmare, cercetarea posibilităților de cardio-protecție și identificarea unor remedii ce pot diminua cardiotoxicitatea Dx este un imperativ și o abordare actuală atât în câmpul oncologiei, cât și cardiologiei.

Cercetarea acestor posibilități se bazează evident pe cunoașterea profundă a mecanismelor patogeneitice prin care Dx alterează miocardul și compromite funcționalitatea cordului. Apanajul fiziopatologic demarcă la această noimă mai multe entități importante [4-12]:

- 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 sarcoplasmic, în timp ce pompa SERCA2a (ATP-aza de calciu) este inhibată. Excedentul de calciu activează calpainele, care mediază 2 fenomene detrimentale 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 mitocondrială 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 excentrice 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 dishomostaziei circulatorii, este declanșarea răspunsului inflamator. C. Alise și colab. (2011) au relatat că Dx stimulează eliberarea

TNF-alpha de către macrofagile miocardului [13], iar M. Argun și colab. (2016) au decelat creșterea cantitativă semnificativă cu peste 34% a citokinei proinflamatoare deja după 2 săptămâni de acțiune a Dx [14]. Important de menționat că creșterea expresiei TNF-alpha sub acțiunea Dx se atestă și în peretele arterelor coronariene [15].

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-beta), reglarea în jos a Ca-ATP-azei a reticulului sarcoplasmic (SERCA2a), diminuarea fosforilării titinei în detrimentul funcției lisitrope a miocardului, creșterea expresiei receptorilor AT1 pentru angiotensina II, periclitarea conexiunii matricei extracelulare cu sarcomei cardiomiocitului etc. [16].

În plus, TNF-alpha 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-alpha datorată acțiunii antagonistului specific reprezentat de anticorpurul monoclonal (AM-TNF-alpha).

Scopul studiului: evaluarea *in vitro* a reactivității de efort a cordului afectat prin administrarea Dx, precum și efectului acțiunii în paralel a AM-TNF-alpha.

Material și metode

Afecțiunea Dx a miocardului s-a reproduș la șobolanii albi prin administrarea i/p a Dx (doza cumulativă 16 mg/kg în 2 săptămâni, 2 injecții/per săptămână în doza de o priză 4,0 mg/kg). În alt lot pe fundalul acțiunii Dx s-a administrat i/p zilnic timp de 2 săptămâni AM-TNF-alpha în doza de o priză, 5,0 mg/kg. Animalele din ambele loturi au fost sacrificate prin eutanasiere (tiopental de sodiu, 0,4 mg/kg) după 10 zile de la ultima injecție a antraciclinei, întrucât doxorubicina este un remediu care în baza *clearance*-ului redus se cumulează în organism circa 8-12 zile. Cercetarea funcțională s-a realizat pe modelul de cord izolat perfuzat clasic cu soluția Krebs-Henseleit în regim izovolumic (metoda Langendorff) și în regim de lucru exterior (metoda Neely-Rovetto). Reactivitatea cordului s-a studiat prin aplicarea efortului cu rezistență și volum, cât și la acțiunea ET-1 concentrația 10^{-7} M. De asemenea s-a determinat răspunsul inotrop al cordului izolat la acțiunea ET-1 pe fundalul medicației cu epoxiei cosatriene 11, 12 (EET-11, 12) în concentrația 10^{-5} M.

Tabelul 1

Valoarea indicilor funcţionali ai cordului izolat în efort cu rezistenţă

Indici	Loturi		
	Martor (n=9)	Dx (n=9)	Dx+AM-TNF- α (n=9)
Jetul aortic (JA), ml/min	15,4 \pm 1,1	7,5 \pm 0,4 p1<0,01	10,6 \pm 0,7 p1<0,05 p2<0,05
Debitul cardiac (DC), ml/min	29,2 \pm 2,4	16,3 \pm 1,2 p1<0,01	21,8 \pm 1,7 p1<0,05 p2<0,05
Presiunea sistolică a VS (PSVS), mm Hg	176,4 \pm 11,3	126,3 \pm 11,5 p1<0,05	145,9 \pm 10,5 p1<0,05 p2<0,05
Presiunea sistolei izotonice a VS, mm Hg	96,4 \pm 7,3	36,3 \pm 0,22 p1<0,01	55,9 \pm 0,38 p1<0,05 p2<0,05
+dP/dT max, mm Hg/sec	9887 \pm 276	6835 \pm 173 p1<0,05	7754 \pm 214 p1<0,05 p2<0,05

Notă: p1 – semnificaţia vs indicele martor; p2 – semnificaţia vs Dx.

Datele obţinute au fost comparate şi analizate statistic conform criteriului t-Student în raport cu inerenţele din lotul martor (animalele intacte).

Rezultate

Datele ce vizează indicii funcţionali principali ai cordului izolat în condiţii de majorare a rezistenţei periferice cu 40% (presiune în estuarul aortei – 120 cm col. H₂O) sunt prezentate în tab. 1.

Creşterea rapidă a presiunii în estuarul aortei cu 40%, de la nivelul fiziologic (80 cm col. H₂O), deci până la 120 cm col. H₂O s-a impus prin exacerbarea disfuncţiei cardiace în afecţie Dx. Parametrii principali ai funcţiei de pompă a cordului izolat (jetul aortic şi debitul cardiac) s-au depreciat semnificativ faţă de martor cu 51,3% şi, respectiv, 44,2%. Presiunea VS maximă dezvoltată în sistolă, indicele important în aprecierea capacităţii contractile a miocardului s-a decelat redus semnificativ cu 28,4%. Este remarcabilă în acest context valoarea notabil diminuată a presiunii sistolice izotonice care asigură procesul de ejeecţie cu 62,3%. Sistola izocoră este factorul ce influenţează în mod direct funcţia de pompă a VS.

Testul cu efort cu rezistenţă reprezintă prin entitatea sa paternul fiziopatologic congener al fenomenului de reglare homeometrică a cordului. Viteza maximă de contracţie izovolumică (+dP/dT max) se estimează drept indicele oportun de adaptare a cordului la acest gen de efort. În studiul nostru cardiotoxicitatea Dx s-a impus prin micşorarea semnificativă a +dP/dT max cu 30,9% faţă de martor.

Efectul administrării AM-TNF- α a ameliorat într-un mod evident proprietăţile contractile ale miocardului. Astfel, PSVS în testul cu rezistenţă a crescut semnificativ faţă de lotul cu Dx cu 15,5%. Pe acest fundal s-a urmărit şi elevarea semnificativă cu 54% a presiunii sistolei izotonice, precum şi majorarea semnificativă cu 13,4% a valorii +dP/dT max.

Drept urmare s-a decelat revirimentul funcţiei de pompă, care s-a manifestat prin creşterea semnificativă a JA şi DC cu 41,3% şi, respectiv, 33,7%.

De menţionat totuşi că valoarea acestor indici funcţionali din lotul Dx+dP/dT max rămân semnificativ depreciaţi faţă de indicii iminenţi lotului martor.

Datele ce vizează indicii funcţionali ai cordului izolat în condiţii de micşorare cu 35% a volumului de umplere a VS (presiune de umplere a atriului stâng – 5,0 cm col. H₂O) sunt prezentate în tab. 2.

– Semnificaţia vs Dx

Testul cu reducerea rapidă a presiunii de umplere a atriului stâng reprezintă o sarcină dificilă şi intricată pentru cord, în special pe fondul periclitării funcţiei luzitrope, dată fiind incapacitatea angrenării mecanismului Frank-Starling (relaţia lungime-forţă).

În lotul cu Dx valoarea jetului aortic la diminuarea presiunii de umplere a atriului stâng de la 15 cm col. H₂O (nivelul fiziologic) până la 5 cm col. H₂O a atins cote medii de 20% din indicele martor (1,6 \pm 0,1 vs 5,7 \pm 0,3 ml/min; p1<0,001). Acest recul evident se corelează cu micşorarea semnificativă a valorii -dP/dT max (viteza maximă de relaxare izovolumică) a cordului cu 32,8%. Afectarea relaxării izovolumice a

Tabelul 2

Valoarea indicilor funcționali ai cordului izolat în efort cu volum

Indici	Loturi		
	Martor (n=9)	Dx (n=9)	Dx+AM-TNF- α (n=9)
Jetul aortic (JA), ml/min	5,7 \pm 0,3	1,6 \pm 0,1 p1<0,001	3,0 \pm 0,3 p1<0,05 p2<0,05
-dP/dT max, mm Hg/sec	7966 \pm 188	5356 \pm 149 p1<0,05	6798 \pm 165 p1<0,05 P2<0,05
Presiunea protodiastolică a VS (PPVS), mm Hg	0,22 \pm 0,02	0,48 \pm 0,04 p1<0,01	0,31 \pm 0,03 p1<0,05 p2<0,05

Notă: p1 – semnificația vs indicele martor; p2.

cordului a condiționat o valoare mai mult ca dublă a presiunii protodiastolice a VS (presiunea minimală a VS): 0,48 \pm 0,04 vs 0,22 \pm 0,02 mm Hg.

Acțiunea AM-TNF- α în paralel cu Dx a crescut capacitatea cordului izolat de adaptare la declinul gradientului de umplere. Merită atenție la această noimă creșterea cu 87,5% a JA, care s-a asociat cu reducerea semnificativă a PPVS cu 35,4%. Totodată, valoarea indicelui -dP/dT max s-a majorat semnificativ cu 26,9%. Cu toate acestea, valoarea acestor 3 indici se estimează cu devieri semnificative comparativ cu valoarea indicilor lotului martor.

Calitatea reglarea funcției cardiace în efortul cu volum de umplere redus și în special în efort cu rezistență este în contiguitate cu capacitatea inotropă a miocardului. Printre factorii neuroendocrini cu acțiune

ne inotropă pozitivă merită o atenție deosebită ET-1. Într-o relatare anterioară [17] am adus la apel efectul coronarocnstrictor majorat al ET-1 în afecțiunea Dx a miocardului, pe când efectul coronarodilatator al EET-12, 13 mediat prin mecanismul de hiperpolarizare a miocitului neted coronarian nu este afectat. Sub acest aspect am cercetat acțiunea ET-1 (10^{-7} M) asupra PSVS a cordului izolat perfuzat în regim de lucru, inclusiv pe fundalul pre-tratării cu EET-12,13 (tab.3).

Datele obținute indică 3 particularități pertinente.

1. În lotul cu Dx acțiunea ET-1 induce efect inotrop negativ, manifestat prin diminuarea PSVS cu peste 9%, fapt ce s-a soldat și cu micșorarea DC.

2. Administrarea Dx+AM-TNF- α a redresat răspunsul inotrop, unde, ca și în lotul martor, s-a notat efect inotrop pozitiv, manifestat prin creșterea în vârful

Tabelul 3

Valoarea PSVS și DC la acțiunea ET-1 inclusiv pe fondul medicației cu EET-12,13

Indice/lot	Acțiunea ET-1	
	Inițial	Stimulare
PSVS (mm Hg)		
Martor	141,7 \pm 8,2	177,3 \pm 8,6
Dx	104,9 \pm 6,4*	95,4 \pm 6,6*
Dx+AM-TNF- α	127,7 \pm 6,7	138,5 \pm 8,5*#
DC (ml/min)		
Martor	36,9 \pm 1,9	42,7 \pm 2,2
Dx	23,6 \pm 1,3*	21,5 \pm 1,5*
Dx+AM-TNF- α	28,7 \pm 1,6*#	32,8 \pm 1,9*#
Indice/lot	Acțiunea ET-1 pe fond de pretratare cu EET-12,13	
PSVS (mm Hg)		
Martor	143,6 \pm 8,4	180,5 \pm 8,7
Dx	106,6 \pm 6,9*	115,7 \pm 6,8*
Dx+AM-TNF- α	127,7 \pm 6,7	144,7 \pm 8,9*#
DC (ml/min)		
Martor	37,7 \pm 1,8	43,8 \pm 2,5
Dx	24,1 \pm 1,3*	27,9 \pm 1,8*
Dx+AM-TNF- α	29,8 \pm 1,6*#	35,8 \pm 2,2*#

Notă: * – p<0,05 vs martor; # – p<0,05 vs Dx.

acţiunii ET-1 a PSVS, determinând prin urmare și creșterea valorii DC.

3. Pe fundalul pretratării cordului izolat cu EET-12, -13 acțiunea ET-1 în lotul cu Dx a indus efect inotrop pozitiv, manifestat prin elevarea PSVS cu 9,1 mm Hg, fapt ce a condiționat și creșterea DC cu 15,8%.

Discuție

Datele obținute relevă că o repercusiune infailibilă a cardiotoxicității doxorubicinii este afectarea capacității cordului de autoreglare în condiții de efort cu rezistență și volum. La baza acestei entități fiziopatologice se anunță importantă perturbarea contracției și relaxării izovolumice a cordului, care în acord cu apanajul conceptual ce vizează cardiotoxicitatea Dx are o conexiune strânsă cu carența energetică iminentă acțiunii antraclinei și de care depinde calitatea realizării acestor faze ale ciclului cardiac, precum și cu excedentul de calciu ce compromite contractilitatea și relaxarea diastolică a miocardului [18, 19].

Periclitarea de către Dx a contracției izovolumice, faza cardiacă centrală în procesul de dezvoltare a presiunii intraventriculare în sistolă, este într-un raport inteligibil cu efectul inotrop negativ al cordului la acțiunea ET-1 care induce creșterea calciului în cardiomiocit. Doxorubicina *per se* crește expresia ET-1 în miocard și drept urmare condiționează creșterea expresiei și a receptorilor ei specifici, îndeosebi a receptorului ETA de pe cardiomiocit, dată fiind reglarea feedback pozitivă între ET-1 și receptor. S.Bein și colab. (2007) au relatat că blocarea receptorilor ET-1 prin bosentan atenuează evoluția cardiomiopatiei doxorubicinice, efect bazat în parte pe ameliorarea contracției izovolumice a cordului și limitării coronarocstricției iminente acțiunii ET-1 [20]. La această conotație este remarcabil faptul că în condiții de pretratate a cordului izolat cu EET-12,13 acțiunea ET-1 induce efect inotrop pozitiv. Acest beneficiu ar fi datorat creșterii perfuziei coronariene, dat fiind că EET-12, 13 crește fluxul coronarian prin mecanism endotelial independent (fenomenul Vanhoutte).

O fațetă aparte a studiului nostru constă în evidențierea efectului cardioprotector al inhibiției TNF-alpha. Revirimentul crucial constă în creșterea funcției contractile și de pompă în efortul cu rezistență și volum, precum și dezvoltarea efectului inotrop pozitiv la acțiunea ET-1. Astfel, pe de o parte, această evidență este în contiguitate cu capacitatea Dx de a crește expresia factorului cardiopresiv, TNF-alpha, iar pe de altă parte vine în acord cu conceptul actual care coroborează rolul inflamației în promovarea afecțiunii morfofuncționale a cordului [21, 22].

Inflamația activează stresul oxidativ [23], un mecanism de bază al cardiotoxicității Dx. Sub acest aspect

este de asemenea inteligibil beneficul AM-TNF-alpha administrat în paralel cu acțiunea Dx.

B. Vulesevic și colab. (2018) au relatat recent corelarea directă între severitatea insuficienței cardiace și gradul de activare și infiltrare în miocard a neutrofilelor, care în mod direct reflectă intensitatea inflamației sistemice, cronice, sau subcronic [24].

În acest context, datele noastre pot fi dovezi concludente privind eficiența tratamentului anti-citokinic în strategia terapeutică a insuficienței cardiace induse prin administrarea Dx, fapt ce desemnează beneficii notabile și în oncologie.

Concluzii

1. Cardiotoxicitatea doxorubicinii se impune prin pericolul contracției și relaxării izovolumice a cordului, fapt ce compromite autoreglarea în efort cu volum și rezistență. Acțiunea ET-1 induce efect inotrop negativ, care poate fi redresat prin pretratarea cordului cu EET-12, 13 ce crește perfuzia coronariană prin mecanismul independent de endotelium.

2. Atenuarea inflamației prin administrarea în paralel cu acțiunea Dx a antagonistului TNF-alpha reduce notabil cardiotoxicitatea antracilinei, fapt manifestat prin creșterea semnificativă a PSVS și JA cu 15,5-87,5%, precum și prin apariția răspunsului inotrop pozitiv la acțiunea ET-1.

Bibliografie

1. Singal P.K., Iliskovic N. *Doxorubicin-induced cardiomyopathy*. New Eng J Med. 1998, 339, p. 900-905.
2. Octavia Y., Tocchetti C.G., Gabrielson K.L. et al. *Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from molecular mechanisms to therapeutic strategies*. J Mol Cell Cardiol. 2012, 52(6), p. 1213-1225.
3. Lemoniatis M. *Adriamycin-induced cardiomyopathy*. J Med Cases. 2015, 6(5), p. 226-228.
4. Minotti G., Menna P., Salvatorelli E. et al. *Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity*. Pharmacol Rev. 2004, 56(2), p. 185-229.
5. 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, p. 1908-1910.
6. Simunek T., Sterba M., Popelovs O. et al. *Anthracycline-induced cardiotoxicity: overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron*. Pharmacol Rep. 2009, 61, p. 154-171.
7. Tatidede E., Sehirli O., Veliglu-Ogunc A. et al. *Resveratrol treatment protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity by alleviating oxidative damage*. Free Radic Res. 2009, 43, p. 195-205.
8. Arai M., Yaguchi A., Takizawa T. et al. *Mechanism of doxorubicin-induced inhibition of sarcoplasmic*

- reticulum $Ca(2+)$ -ATPase gen transcription. *Circ Res.* 2000, 86, p. 8-14.
9. Lim C.C., Zuppinger C., Guo X. et al. *Anthracyclines induce calpain-dependent titin proteolysis and necrosis in cardiomyocytes.* *J Biol Chem.* 2004, 279, p. 8290-8299.
10. 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, p. 37-47.
11. 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, p. 1087-1093.
12. El-Boghdady N.A. *Increased cardiac endothelin-1 in adriamycin-induced acute cardiotoxicity.* *Ind J Biochem Biophys.* 2013, 50, p. 202-209.
13. Aluise C.D., 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), p. 1630-1638.
14. Argun M., Uzum K., Sonmez M. et al. *Cardioprotective effect of metformin against doxorubicin cardiotoxicity in rats.* *Anatol J Cardiol.* 2016, 16, p. 234-241.
15. Mukherjee S., Banerjee S., Maulik M. et al. *Protection against acute adriamycin-induced cardiotoxicity by garlic: role of endogenous antioxidants and inhibition of TNF- α expression.* *BMS Pharmacol.* 2003, 3, p. 16-22.
16. Van-Linhout S., Tschope C. *Inflammation – cause or consequence of heart failure or both?* *Curr Heart Fail Rep.* 2017, 14(4), p. 251-265.
17. Popovici M., Cobet V., Ciobanu L. et al. *Rezerva coronariană în afecțiunea doxorubicinică a miocardului.* *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale.* 2016, 2(51), p. 22-27. ISSN 1857-0011.
18. Mitry M.A., Edwards J.G. *Doxorubicin induced heart failure: phenotype and molecular mechanisms.* *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2016, 10, p. 17-24.
19. Ichikawa Y., Ghanefar M., Bayeva M. et al. *Cardiotoxicity of doxorubicin is mediated through mitochondrial iron accumulation.* *J Clin Invest.* 2014, 124, p. 617.
20. Bein S., Riad A., Ritter C.A. et al. *The endothelin receptor blocker bosentan inhibits doxorubicin-induced cardiomyopathy.* *Cancer Res.* 2007, 67, p. 10428-10435.
21. Shirazi L.F., Bissett J., Romeo F., Mehta J.L. *Role of inflammation in heart failure.* *Curr Atheroscler Rep.* 2017, 19(6), p. 27. doi: 10.1007/s11883-017-0660-3.
22. Cocco G., Jerie P., Amiet P., Pandolfi S. *Inflammation in heart failure: known knowns and unknown unknowns.* *Expert Opin Pharmacother.* 2017, 18(12), p. 1225-1233.
23. Ayoub K.F., Pothineri N.V.K., Rutland J. et al. *Immunity, inflammation, and oxidative stress in heart failure: emerging molecular targets.* *Cardiovasc Drugs Ther.* 2017, 31(5-6), p. 593-608.
24. Vulesevic B., Sirois M., Allen B.G. et al. *Subclinical inflammation in heart failure: a neutrophil perspective.* *Can J Cardiol.* 2018, 34(6), p. 717-725.