

## REACTIVITATEA CARDIACĂ POST-INFARCT ȘI EFECTELE ANTAGONISTULUI TNF-A

<sup>1</sup>Mihaela IVANOV, doctorand, <sup>1</sup>Mihail POPOVICI, prof. univ., academician al AȘM,  
<sup>1</sup>Lucia CIOBANU, dr. hab. șt. med., conf. cercetător, <sup>1</sup>Ion POPOVICI, dr. hab. șt. med., prof. cercetător,  
<sup>1</sup>Victoria IVANOV, dr. hab. șt. med., prof. cercetător, <sup>2</sup>Mihail TODIRAȘ, dr. hab. șt. med., conf. univ.,  
<sup>2</sup>Valeriu COBEȚ, dr. hab. șt. med., prof. univ., <sup>2</sup>Lilia TACU - asistent univ.

<sup>1</sup>IMSP Institutul de Cardiologie, Republica Moldova, Chișinău

<sup>2</sup>IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău,

### Rezumat

**Introducere.** Trăsăturile slab cunoscute ale recuperării funcționale post-infarct limitează dezvoltarea predictorilor prognosticului și a țintelor terapeutice.

**Scop:** Evaluarea particularităților reactivității cardiace post-infarct la efort, precum și efectele funcționale ale atenuării inflamației.

**Materiale și metode.** Infarctul miocardic experimental (IME) a fost reprodus la șobolani prin injecție dublă de izoproterenol. Pe parcursul a 7 zile de la ultima injecție a fost administrat intraperitoneal anticorpi monoclonali împotriva TNF- $\alpha$  (ma-TNF- $\alpha$ ). Starea funcțională a fost studiată într-un model de perfuzare a inimii izolate, expusă fie la creșterea volumului de umplere, cât și a rezistenței sau la acțiunea factorilor neuroendocrini naturali.

**Rezultate.** Adaptarea inimii izolate în IME la volum sau la efortul de rezistență este afectată mai ales din cauza scăderii semnificative a relaxării izovolumice și a vitezei de contracție până la 31,3%, ceea ce a fost asociat cu o scădere profundă a indicilor de funcționare a pompei, cum ar fi debitul cardiac și jet aortic până la 56,5%. Mai mult decât atât, acțiunea ET-1 a indus efect inotrop negativ, manifestat prin scăderea presiunii sistolice cu 4,1% și a debitului cardiac cu 12,5%. Sub acțiunea ma-TNF- $\alpha$  inflamația a diminuat și s-a manifestat prin creșterea parametrilor de relaxare și contracție izovolumică, ceea ce a dus la îmbunătățirea reglării hetero- și homeometrice a inimii și la un efect inotrop pozitiv care apare și la ET-1.

**Concluzii:** 1. Un mecanism patogenetic pivot al evoluției insuficienței cardiace post-infarct, care se agravează la efortul cu volumul și rezistența este diminuarea relaxării izovolumice și a vitezei de contracție și efectul inotrop negativ asupra acțiunii ET-1. 2. Administrarea repetată a ma-TNF- $\alpha$  în faza acută a IME a îmbunătățit reglarea hetero- și homeometrică a inimii datorită atenuării fazelor izovolumice și apariția efectului inotrop pozitiv la acțiunea ET-1.

**Cuvinte-cheie:** Reactivitate cardiacă, Anticorp monoclonal TNF- $\alpha$ , Endotelina-1

### Summary: The post-infarction cardiac reactivity and effects of TNF- $\alpha$ antagonist

**Background.** The poorly knowing traits of post-infarction functional recovery confines the disclosure of prognosis predictors and therapeutic targets.

**Aim:** Evaluation the peculiarities of post-infarction cardiac reactivity to effort as well as the functional effects of inflammation mitigation.

**Material and methods.** Experimental myocardial infarction (EMI) was reproduced in rats by double injection of isoproterenol. During 7 days after the last injection monoclonal antibody against TNF- $\alpha$  (ma-TNF- $\alpha$ ) was i/p administered. Functional status has been studied in a model of working perfusing isolated heart, exposed to either increasing of filling volume and resistance or action of natural neuroendocrine factors.

**Results.** Adaptation of isolated heart in EMI on volume or resistance effort is impaired mostly due to significant decrease of isovolumic relaxation and contraction velocity up to 31,3%, that has been associated with a deep decline of pump function indices, such as cardiac output and aortic jet up to 56,5%. Moreover, ET-1 action induced negative inotropic effect manifested by decrease of both systolic pressure by 4,1% and cardiac output by 12,5%. Inflammation blunting by ma-TNF- $\alpha$  increased parameters of isovolumic relaxation and contraction, that led to improvement of hetero- and homeometric regulation of the heart and to positive inotropic effect appearing to ET-1 as well.

**Conclusions:** 1. A pivotal pathogenetic mechanism of post-infarction heart failure evolution which is worsening in effort with volume and resistance is diminution of isovolumic relaxation and contraction velocity, and negative inotropic effect on ET-1 action. 2. Repetitive administration of ma-TNF- $\alpha$  in acute phase of EMI improved hetero- and homeometric regulation of the heart due to alleviation of isovolumic phases and appearing of positive inotropic effect to ET-1 action.

**Key-word:** Cardiac reactivity, TNF- $\alpha$  monoclonal antibody, Endothelin.

Cunoaşterea legităţilor restabilirii reactivităţii funcţionale a cordului după infarctul miocardic acut rămâne o problemă actuală a cardiologiei, dat fiind suportul notabil al acesteia în consolidarea verigilor patogenetice ale insuficienţei cardiace post-infarct (ICPI) propice evidenţierii predictorilor de prognoză, precum şi ţintelor de corectare patogenetică. Aceste legităţi demonstrează capacitatea cordului de a angrena potenţialul intrinsec al miocardului la eforturi hemodinamice şi neuroendocrine în vederea limitării gravităţii ICPI şi consemnează paternul funcţional al remodelării post-infarct a cordului, care este strâns dependent de caracterul remodelării structurale şi geometrice. Entitatea acestei legături se reduce, în fond, la fezabilitatea ventriculului stâng (VS) de a utiliza mecanismul Starling în efort cu volum şi, îndeosebi, inotropismul miocardic în efort cu rezistenţă, care este cea mai grea sarcină hemodinamică şi mecanică pentru cord.

Încercările clinice de a influenţa benefic remodelarea post-infarct a cordului s-au precipitat doar în tratamentul cu modulatori ai sistemului simpatico-adrenergic (i.e. blocantele beta-adrenergice) şi ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron (i.e. inhibitorii ECA şi sartanele). Fenomenul dat are la bază evidenţe ce decelează activarea acestor sisteme neuroendocrine în impactul ischemic, necroza miocardului şi declinul post-infarct fulminant al funcţiei de pompă a VS [1, 2]. Totodată, evoluţia remodelării post-infarct a miocardului, precum şi a ICPI poate fi influenţată şi de alţi factori, atenuarea şi modularea cărora ar constitui valenţe importante ale tratamentului patogenetic, cum ar fi răspunsul inflamator, stresul oxidativ, activarea metaloproteinazelor matricei extracelulare, etc.

Aportul răspunsului inflamator asupra extinderii zonei de necroză şi de injurie a miocardului în im-

pactul ischemic şi, respectiv, asupra paternului de remodelare post-infarct a miocardului este coroborat în plan conceptual şi susţinut prin rezultatele mai multor cercetări clinico-fundamentale [3, 4, 5]. Într-un studiu clinic anterior noi am demonstrat că caracterul răspunsului inflamator în faza acută a infarctului miocardic cu elevare de segment ST (primele 7 zile) influenţează paternul de remodelare post-infarct a miocardului [6].

Printre citokinele proinflamatoare mai importante, expresia cărora creşte concludent în infarctul miocardic, TNF- $\alpha$  se anunţă în mod pertinent, inclusiv în contextul capacităţii acesteia: (I) de a stimula reciproc metaloproteinazele interstiţiale [7] şi (II) de a exercita efect cardiodepresiv şi de afectare a endoteliului vascular şi cardiac [8, 9]. Prin urmare, reducerea expresiei TNF- $\alpha$  deja în faza acută a infarctului, când se declanşează procesul de creştere a matricei extracelulare graţie sintezei de către fibroblaste a collagenului de tip I şi tip III în contiguitate cu activarea metaloproteinazelor interstiţiale, impune plauzibil perspectiva unui beneficiu asupra restabilirii funcţionale post-infarct a cordului.

Totodată, cercetările de decelare a eficienţei atenuării acţiunii TNF- $\alpha$  asupra restabilirii funcţionale post-infarct a cordului sunt foarte puţine, inclusiv în modele experimentale de infarct miocardic. Nu au fost găsite în literatură studii fundamentale menite să estimeze eficienţa atenuării acţiunii TNF- $\alpha$  asupra reactivităţii de efort şi inotropismului cordului stimulat cu stimulatori naturali în acest sens, cum ar fi endotelina-1 (ET-1).

Atenuarea acţiunii TNF- $\alpha$  poate fi realizată prin administrarea anticorpilor monoclonali către citokină (e.g. infliximab) sau a receptorului solubil dimer al TNF- $\alpha$  endogen (e.g. etanercept), prin ce se diminuează potenţialul citokinei de a activa receptorii exprasaţi pe diferite celule (endoteliocite, cardiomicocite,

fibroblaste, etc.). De menționat în acest sens experiența primei cercetări clinice privind administrarea i/v într-o priză a etanerceptului (10 mg/m<sup>2</sup>) în primele 24 ore la pacienții cu infarct miocardic acut [10]. Rezultatele acestui studiu randomizat au lăsat însă deschise multe întrebări privind pacienții cu infarct eligibili la tratamentul anticitokinic, doza și timpul de administrare, evitarea riscului de afectare a hemostazei, etc.

**Scopul studiului.** Evaluarea particularităților reactivității de efort post-infarct a cordului, precum și a eficienței atenuării inflamației prin administrarea antagonistului TNF- $\alpha$ .

**Material și metode.** Reproducerea infarctului miocardic experimental (IME) la șobolanii albi de laborator s-a realizat după metoda clasică, prin 2 administrări la un interval de 24 de ore a isoproterenolului în doza de o priză 150 mg/kg (lotul de referință, IME).

În alt lot, după 24 de ore de la a doua injecție a isoprotenerolului, s-a administrat zilnic i/p timp de 7 zile anticorpus monoclonal către TNF- $\alpha$  (am-TNF- $\alpha$ ) în doza de o priză 50 mg/kg (lotul IME+am-TNF- $\alpha$ ).

Perioada de 7 zile este considerată drept faza acută a infarctului miocardic, în cadrul căreia se produce activarea macrofagelor proinflamatoare (M1) în primele 3 zile, urmată de activarea macrofagelor antiinflamatoare (M2) în următoarele 5-7 zile, după care

răspunsul inflamației este în declin până la un nivel ce se menține cu devieri neconcludente pe o perioadă post-infarct nedefinită [11, 12].

În ambele loturi animalele au fost sacrificate după 10 zile de la prima injecție, iar cordul izolat a fost perfuzat cu soluția Krebs-Henseleit după metodele Langendorff și Neely-Rovetto. Șobolanii lotului martor au administrat soluție fiziologică.

Evaluările funcționale în cadrul perfuziei cordului izolat sunt oportune prin posibilitatea modulării unor suprasolicitări hemodinamice și neuroendocrine proprii condițiilor naturale *in vivo* și care nu pot fi apreciate la același calibru în condiții clinice. Proba de efort cu volum a impus creșterea presiunii în atriu stâng de la 15 până la 25 cm col.H<sub>2</sub>O, iar testul cu rezistență s-a modelat prin elevarea presiunii în estuarul aortei de la 80 până la 120 cm col.H<sub>2</sub>O.

Testul de apreciere a inotropismului miocardului s-a efectuat prin administrarea în perfuzatul cordului izolat a norepinefrinei (NE), angiotensinei II (Ang II) și ET-1 în concentrația de 10<sup>-6</sup> M.

Valorile indicilor funcționali s-au expus ca M $\pm$ m (media și eroarea standard), iar pentru aprecierea semnificației discrepantei între loturi s-a utilizat criteriul t-Student (discrepanța cu p<0,05 a fost considerată semnificativă).

Tabelul 1

Indicii funcționali ai cordului izolat în regim fiziologic de perfuzie

Indice funcțional	Lot	
	Martor (n=8)	IME (n=8)
Jetul aortic, ml/min	22,3 $\pm$ 2,1	15,6 $\pm$ 1,5 -30% (p<0,01)
Fluxul coronarian, ml/min	17,2 $\pm$ 1,6	12,6 $\pm$ 1,3 -26,7% (p<0,01)
Debitul cardiac, ml/min	39,5 $\pm$ 3,7	28,2 $\pm$ 2,8 -28,7% (p<0,01)
Presiunea sistolică a VS, mm Hg	147,6 $\pm$ 9,4	96,4 $\pm$ 9,2 -34,7% (p<0,01)
Presiunea telediastolică, mm Hg	4,4 $\pm$ 0,42	8,1 $\pm$ 0,83 +84,1% (p<0,001)
Indicele Veragut, 1/sec	131,8 $\pm$ 9,2	94,7 $\pm$ 8,1 -28,1% (p<0,05)
Indicele Sonnenblick	101,3 $\pm$ 8,3	78,6 $\pm$ 7,5 -22,4% (p<0,05)
FCC, min <sup>-1</sup>	288,7 $\pm$ 14,5	229,6 $\pm$ 17,6 -22,4% (p<0,05)
+dP/dTmax, mm Hg/sec	8856 $\pm$ 195	6792 $\pm$ 183 -23,3% (p<0,05)
-dP/dTmax, mm Hg/sec	6689 $\pm$ 177	5493 $\pm$ 162 -17,9% (p<0,05)

**Legendă:**  $\pm\%$  – devierile relative vs indicele martor; p – semnificația vs martor.

Tabelul 2

## Indicii cordului izolat în efortul cu presiune maximă de umplere a AS

Indice funcțional	Lot	
	Martor (n=8)	IME (n=8)
Jetul aortic, ml/min	29,6±2,8	18,2±2,1 -38,5% (p<0,001)
Debitul cardiac, ml/min	52,6±4,3	35,4±2,9 -32,7% (p<0,001)
Presiunea sistolică a VS, mm Hg	188,5±16,2	127,7±11,4 -32,3% (p<0,01)
Presiunea telediastolică, mm Hg	6,8±0,6	17,6±1,6 +159% (p<0,001)
Indicele Veragut, 1/sec	148,7±10,5	112,4±10,3 -24,4% (p<0,05)
Indicele Sonnenblick, 1/sec	125,9±10,4	95,5±8,8 -24,1% (p<0,05)
Travaliul cardiac, mm Hg x ml	5244±246	3382±213 -35,5% (p<0,01)
FCC, min <sup>-1</sup>	284,7±15,5	238,3±17,2 -16,3% (p<0,05)
+dP/dTmax, mm Hg/sec	8982±232	7026±215 -21,8% (p<0,05)
-dP/dTmax, mm Hg/sec	7784±211	5834±176 -25,1% (p<0,05)

Legendă: ±% – devierile relative vs indicele martor; p – semnificația vs martor.

### Rezultate

Pentru a estima calitatea adaptării cordului în IME la impactul hemodinamic, am apreciat indicii funcționali principali ai VS în condiții fiziologice de perfuzie acceptate pentru cordul izolat de șobolan: presiune de umplere a atrului stâng (AS) – 15 cm col.H<sub>2</sub>O și presiunea de rezistență – 80 cm col.H<sub>2</sub>O (Tab.1).

Evidențele obținute indică o tulburare funcțională semnificativă a cordului izolat în IME atestată deja în regim fiziologic de perfuzie. Aceasta se impune prin periclitarea funcției contractile și relaxării diastolice, care au contribuit la diminuarea capacității de pompă a VS. Astfel, valorile parametrilor principali ai funcției de pompă, jetul aortic și debitul cardiac, sunt cu 30% și, respectiv, 28,7% sub nivelul martor.

Funcția contractilă a miocardului este estimată prin presiunea sistolică a VS (PSVS), +dP/dTmax, indicele Veragut și indicele Sonnenblick. Valorile acestor indici s-au constatat veritabil reduse cu 22,4-28,1% (p<0,05).

Afectarea relaxării diastolice a miocardului este justificată prin elevarea notabilă a presiunii telediastolice a VS (PTDVS) cu 84,1% (p<0,001), precum și prin diminuarea cu 17,9% (p<0,05) a valorii -dP/dT max.

Cordul izolat în lotul cu IME a avut o frecvență

semnificativ redusă cu 22,4% față de indicele martor (229,6±17,6 vs 288,7±14,5), fapt ce concordă inteligibil cu valorile micșorate ale indicilor +dP/dTmax și -dP/dT max. Pentru a estima capacitatea cordului de realizare a relației lungime-forță, am crescut presiunea de umplere a atrului stâng de la 15 până la 25 cm col.H<sub>2</sub>O, datele obținute fiind prezentate în Tab. 2.

Proba de efort cu augmentarea presiunii de umplere a evidențiat fenomenul de perturbare a relației lungime-forță în IME, fapt ce s-a manifestat printr-o majorare mai rezervată a indicilor funcției de pompă iminentă creșterii umplerii diastolice. Astfel, jetul aortic a crescut cu 16,7%, ceea ce este un increment aproape dublu mai mic comparativ cu lotul martor în care sporul indicelui a constituit 32,7%. Drept urmare, reculul jetului aortic de 30% caracteristic regimului fiziologic de perfuzie s-a majorat până la 38,5%.

În mod analogic, s-a estimat și dinamic debitul cardiac (DC), parametrul integral al funcției de pompă a VS. În IME creșterea DC a constituit 25,5%, iar în lotul martor – 33,2%. Elevarea depreciată a debitului cardiac în IME a condus la majorarea reculului indicelui între loturi de la 28,7% în regim bazal de perfuzie până la 32,7% în condițiile creșterii presiunii de umplere a AS.

Această probă de efort angrenează predilect relaxarea diastolică, care trebuie să asigure un volum

Tabelul 3

## Indicii funcționali ai cordului izolat în efortul cu presiune aortică elevată

Indice funcțional	Lot	
	Martor (n=8)	IME (n=8)
Jetul aortic, ml/min	16,8±1,7	7,3±0,7 -56,5% (p<0,001)
Debitul cardiac, ml/min	29,4±3,1	15,8±1,6 -46,3% (p<0,001)
Presiunea sistolică a VS, mm Hg	194,3±18,3	120,2±12,7 -38,1% (p<0,01)
Presiunea telediastolică, mm Hg	6,2±0,6	12,3±1,5 +98,4% (p<0,001)
Indicele Veragut, 1/sec	142,6±11,3	102,8±10,7 -27,9% (p<0,05)
Indicele Sonnenblick, 1/sec	119,7±10,9	90,2±8,3 -24,6% (p<0,05)
Indicele Opie, mm Hg x 1/min	33,8±3,6	24,2±2,5 -28,4% (p<0,01)
FCC, min <sup>-1</sup>	276,3±16,1	234,5±17,4 -15,1% (p<0,05)
+dP/dTmax, mm Hg/sec	8242±227	5665±226 -31,3% (p<0,05)
-dP/dTmax, mm Hg/sec	7196±219	5123±164 -28,8% (p<0,05)

**Legendă:** ±% – devierile relative vs indicele martor; p – semnificația vs martor.

de umplere a VS maximal posibil în conformitate cu capacitatea filogenetică a cordului. În studiul nostru creșterea presiunii de umplere a AS s-a impus în IME prin elevarea presiunii telediastolice a VS (PTDVS) de 2,17 ori, o creștere mult mai însemnată comparativ cu lotul martor, în care PTDVS s-a majorat doar cu 54,4%. Sub aspectul acestor modificări decalajul PTDVS între loturi a crescut în vârful probei cu volum de umplere maxim cu 89,1% față de raportul inerent regimului fiziologic de perfuzie: de la 84,1% până la 159%.

Astfel, afectarea funcției lusitrope a cordului poate fi considerată unul din mecanismele notabile privind periclitarea reglării cardiace heterometrice, iar valoarea presiunii telediastolice a VS este la această noimă un indice predictor vizavi de aprecierea riscului exacerbării insuficienței cardiace determinată de creșterea returului venos spre inimă.

Un indice integral al activității funcționale a cordului izolat este travaliul cardiac (TC), care însumă două valori importante: debitul cardiac și presiunea sistolei izotonice. În proba cu efort de volum crescut valoarea TC în infarctul miocardic experimental a demonstrat o depreciere de 35,5% față de indicele martor. Declinul substanțial al TC este în parte datorat reducerii debitului cardiac, iar în parte – diminuării presiunii sistolice a VS (PSVS) cu 32,3%, dezvoltarea

rea căreia în condițiile de creștere a umplerii VS este, conform legii lui Frank-Starling, facilitată.

Merită atenție caracterul modificării indicilor +dP/dTmax și -dP/dTmax. Valoarea acestora, ca și în lotul martor, a crescut în vârful probei. Elevarea relativă a valorii +dP/dTmax în IME nu a deviat de la sporul martor, fapt ce a determinat menținerea unui recul în vârful probei analogic regimului fiziologic de perfuzie.

Majorarea indicelui -dP/dTmax a fost însă stabilită la cote considerabil mai reduse comparativ cu incrementul martor în raport cu nivelul bazal al parametrului: 6,2% vs 16,4%. În baza acestor aranjamente funcționale diferența indicelui între loturi a devenit cu 40,2% mai mare: 25,1% vs 17,9%.

Astfel, faza relaxării izovolumice a cordului se estimează importantă și în cadrul efortului hemodinamic reprodus prin creșterea presiunii de umplere a AS.

Or realizarea relației lungime-forță este în legătură coerentă cu calitatea relaxării izovolumice a cordului, iar indicele -dP/dTmax se anunță drept un predictor de estimare veritabilă a rezervelor funcționale amorțate în cadrul reglării cardiace heterometrice în evoluția post-infarct.

Modificarea indicilor Veragut și Sonnenblick în proba cu efort de volum nu a deviat semnificativ de

la raportul indicilor între loturi atestat în regimul fiziologic de perfuzie a cordului izolat. Deci nativitatea funcțională a adaptării cordului în efort cu volum are totuși la bază performanțele relaxării diastolice.

Calitatea reglării homeometrice a cordului a fost estimată prin creșterea presiunii în estuarul aortei de la 80 până la 110 cm col.H<sub>2</sub>O (Tab. 3).

Testul cu elevarea rezistenței periferice cu 37,5% a demonstrat o capacitate sever alterată a cordului izolat în IME privind limitarea declinului funcției de pompă, evidență dovedită prin creșterea reculului indicilor principali între loturi:

- Jetul aortic a scăzut cu 53,2% față de decrementul martor de 25,1%, fapt ce condus la instalarea unei discrepante de 56,5% comparativ cu reculul fiziologic de 30%.

- Debitul cardiac a scăzut cu 43,97% față de decrementul martor de 25,6%, fapt ce condus la instalarea unei discrepante de 46,5% comparativ cu reculul de 28,7% în regimul fiziologic de perfuzie.

Declinul funcției de pompă se datorează reducerii PSVS cu 38,1%, fapt ce s-a asociat cu micșorarea indicelui Opie cu 28,4%. Deprecierea valorii Veragut și Sonnenblick s-a menținut la cote similare regimului fiziologic de perfuzie a cordului izolat, fenomen determinat de FCC redusă.

Important de menționat, că reglarea homeometrică a cordului este dependentă atât de faza contracției izovolumice, cât și de relaxarea izovolumică a cordului. Drept argumentare este creșterea notabilă a reculului indicelui  $+dP/dT_{max}$  în IME comparativ cu lotul martor odată cu declinul funcției de pompă: de la 23,3% până la 31,3%, iar a indicelui  $-dP/dT_{max}$  de la 17,9% până la 28,8%.

Fazele de contracție și relaxare izovolumică a cordului sunt concludent influențate de factorii endocri și determină răspunsul inotrop (Tab.4).

Cel mai pronunțat efect inotrop pozitiv în ambele loturi s-a stabilit la acțiunea norepinefrinei. Valoarea PSVS în lotul martor a crescut cu 26,1% față de nivelul bazal (premedicație), iar în IME creșterea a fost mai redusă – 17,7%.

Cât privește efectul cronotrop, trebuie de menționat că rata creșterii FCC în IME nu diferă considerabil față de martor: 11,9 vs 10,2%.

Drept urmare, stimularea cordului izolat prin NE s-a impus în lotul cu IME prin creșterea DC, care a fost însă, practic, cu 1/3 mai mică comparativ cu lotul martor: 20,1% vs 30,1%. Astfel, în vârful stimulării cordului izolat cu NE valoarea PSVS, FCC și DC în lotul cu IME a devenit și mai diminuată față de indicii martor.

Acțiunea Ang II nu a evidențiat distincții suplimentare privind răspunsul cordului izolat martor și

IME comparativ cu modificarea PSVS, FCC și DC. Totuși, rata creșterii acestor indici în vârful acțiunii Ang II este mai mică comparativ cu acțiunea stimulatorie a NE.

Merită atenție acțiunea stimulatorie a ET-1 asupra cordului izolat perfuzat în regim de lucru. În lotul cu IME oligopeptidul a indus efect inotrop negativ, fapt ce s-a manifestat prin micșorarea PSVS cu 4,1% contrar fenomenului din lotul martor, în care PSVS a elevat cu 17,7%, demonstrând astfel efect inotrop pozitiv caracteristic acțiunii ET-1. Deși FCC a avut în IME o tendință de creștere analogic lotului martor, debitul cardiac s-a redus cu 12,5%. În lotul martor efectul inotrop pozitiv s-a impus prin creșterea DC cu 16,8%. Drept urmare diferența valorii debitului cardiac între loturi a devenit în vârful stimulării cordului izolat cu ET-1 și mai mare cu 51,6% comparativ cu paternul bazal: 43,5% vs 28,7%.

Estimarea eficienței atenuării inflamației prin administrarea repetată a am-TNF- $\alpha$  în perioada post-infarkt a IME a vizat în primul rând reactivitatea cardiacă la efort hemodinamic, precum și răspunsul inotrop la acțiunea ET-1.

Efectul am-TNF- $\alpha$  asupra indicilor funcționali principali ai cordului izolat în efortul cu volum și rezistență este prezentat în Tab.5.

Este remarcabilă, în contextul aprecierii eficienței am-TNF- $\alpha$  asupra evoluției IME, majorarea semnificativă a indicilor funcției pompă de bază, jetul aortic (JA) și debitul cardiac, în efortul cu volum minimal și maximal și cu rezistență (presiunea în estuarul aortei – 110 cm col.H<sub>2</sub>O). Astfel, cea mai concludentă creștere a acestor indici față de lotul IME s-a constatat în efortul cu rezistență: 47,5% și 72,6%, respectiv pentru DC și JA, deși rămân veritabil subiacent valorii martor. Ameliorarea funcției pompă a VS în efortul cu rezistență s-a asociat cu creșterea semnificativă a vitezei de relaxare și contracție izovolumică a cordului: cu 22,3% și, respectiv, 30,2%.

În efortul cu volum de umplere redus, care este o sarcină grea pentru un cord cu relaxarea diastolică compromisă, acțiunea am-TNF- $\alpha$  a determinat creșterea JA și DC cu 47,8% și, respectiv, 28,1%. Ameliorarea funcției pompă a avut la bază creșterea semnificativă a valorii  $-dP/dT_{max}$  cu 19,6%.

În efort cu volum maxim de umplere valoarea indicelui  $-dP/dT_{max}$  a crescut cu 17,7%, fapt ce s-a asociat cu ameliorarea relației lungime-forță, manifestată prin majorarea JA și DC cu 36,8% și, respectiv, 20,6%.

Acțiunea am-TNF- $\alpha$  a restabilit inotropismul miocardului la ET-1 (Tab.6).

Tabelul 4

## Răspunsul cordului izolat la acțiuni neuroendocrine

Indice	Lot	Inițial	Acțiuni neuroendocrine		
			NE 10 <sup>-6</sup> M	Ang II 10 <sup>-6</sup> M	ET-1 10 <sup>-6</sup> M
PSVS, mm Hg	Martor	144,7±9,7	182,5±10,8 +26,1% vs inițial	173,8±10,6 +20,1% vs inițial	170,3±10,4 +17,7% vs inițial
	IME	95,6±9,4	105,5±10,5* +10,4% vs inițial	102,3±10,4* +7% vs inițial	91,7±9,2* -4,1% vs inițial
FCC, l/min	Martor	286,3±13,2	315,4±15,4 +10,2% vs inițial	308,5±15,1 +7,8% vs inițial	297,1±15,1 +3,8% vs inițial
	IME	233,4±12,6	261,3±13,5* +11,9% vs inițial	254,2±13,2* +8,9% vs inițial	240,2±12,7* +2,9% vs inițial
DC, ml/min	Martor	38,2±3,4	49,7±4,1 +30,1% vs inițial	46,2±4,3 +20,9% vs inițial	44,6±4,2 +16,8% vs inițial
	IME	28,8±2,6	34,6±3,1* +20,1% vs inițial	31,8±3,3* +10,4% vs inițial	25,2±2,7* -12,5% vs inițial

Legendă: ±% – devierile vs indicele inițial; \* – semnificativ vs martor (p<0,05).

Efectul principal care a fost decelat în cadrul stimulării cordului izolat cu ET-1 în lotul IME+am-TNF- $\alpha$  a fost dezvoltarea răspunsului inotrop pozitiv, contrar lotului cu IME și analogic lotului martor. Presiunea sistolică a VS a crescut în vârful stimulării cu 10,8%, fapt ce a condiționat majorarea debitului cardiac cu 11,1%. Astfel, diferența dintre PSVS și DC din lotul IME+am-TNF- $\alpha$  față de lotul IME a fost mai mare în cadrul stimulării cordului cu ET-1 comparativ cu nivelul bazal.

**Discuție.** Datele studiului nostru experimental completează apanajul fiziopatologic privind particularitățile reactivității funcționale de efort post-infarct a cordului, întrucât modelul de perfuzie a cordului izolat (după metoda Neely-Rovetto) utilizat în cercetare permite în exclusivitate reproducerea în mod dozat nativitatea efortului hemodinamic și a stimulării inotrope a miocardului. Totodată, în premieră sunt obținute evidențe asupra eficienței atenuării inflamației prin administrarea repetată în faza acută a infarctului a anticorpului monoclonal către TNF- $\alpha$  (am-TNF- $\alpha$ ) asupra capacității cordului de reglare hetero- și homeometrică, cât și a răspunsului inotrop a miocardului la acțiunea ET-1.

După 10 zile de la reproducere, IME excelează prin micșorarea semnificativă a indicilor principali ai funcției de pompă a VS deja în regim fiziologic de perfuzie a cordului izolat. Declinul debitului cardiac și al jetului aortic este datorat periclitării funcției lusitrope și contractile a miocardului, manifestată, în primul rând, prin deprecierea semnificativă a vitezei relaxării și contracției izovolumice a cordului, fazele ciclului cardiac oportune în realizarea mecanismului Starling și reglarea homeometrică a cordului, iar pe

de altă parte strâns dependente de bioenergia fosfată înmagazinată în moleculele de ATP [13, 14].

A. Alhalak et al. (2020) consideră în acest context că contracția izovolumică a cordului poate fi un predictor independent și premergător afectării funcției de pompă a ventriculului stâng privind afectarea reglării homeometrice a cordului și dezvoltarea insuficienței cardiace în populația generală [15].

În contiguitatea micșorării vitezei contracției izovolumice a cordului cu 23,3% este de menționat și reducerea cu 28,1% a valorii indicelui Veragut, care integrează în estimarea funcției contractile a cordului și sistola izotonică. Aceasta din urmă în condiții de efort cu volum este dependentă de relaxarea diastolică, care în IME este notabil perturbată, dată fiind elevarea cu 84,1% a presiunii telediastolice. Aceste deranjamente funcționale ale cordului izolat au devenit mai accentuate în efortul cu volum și rezistență.

Astfel, în condițiile de creștere a umplerii VS cu circa 2/3, reculul debitului cardiac și al jetului aortic a crescut în medie cu 36,5% și, respectiv, 10%. Suportul fiziopatologic al agravării disfuncției de pompă în efortul cu volum are la bază, potrivit datelor obținute, accentuarea incompetenței diastolei în detrimentul realizării mecanismului Starling, dată fiind micșorarea și mai evidentă față de martor a vitezei relaxării izovolumice a cordului (25,1% vs 17,9%), iar pe de altă parte practic dublarea incrementului relativ al PTDVS (159% vs 84,1%).

Afectarea post-infarct a relaxării diastolice este datorată primordial creșterii rigidității miocardului în zona lui necrotică implicată în procesul de cicatrizare, elementul principal al remodelării post-infarct a miocardului, iar repercusiunea cheie a disfuncției

Tabelul 5

## Valoarea indicilor funcionali ai cordului izolat în efortul cu volum și rezistență

Indice	Lot	Efort		
		Volum minimal	Volum maximal	Rezistență
JA, ml/min	Martor	5,7±0,45	29,6±2,8	16,8±1,7
	IME	2,3±0,22	18,2±2,1	7,3±0,7
	IME+am-TNF- $\alpha$	3,4±0,27* p<0,05	24,9±2,5* p<0,05	12,6±1,2* p<0,05
DC, ml/min	Martor	16,2±1,4	52,6±4,3	29,4±3,1
	IME	9,6±0,85	35,4±2,9	15,8±1,6
	IME+am-TNF- $\alpha$	12,3±1,1* p<0,05	42,7±3,9* p<0,05	23,3±2,4* p<0,05
+dP/dTmax, mm Hg/min	Martor	8206±172	8982±232	8242±227
	IME	6124±167	7026±215	5665±226
	IME+am-TNF- $\alpha$	6376±189*	7487±228*	7376±219* p<0,05
-dP/dTmax, mm Hg/min	Martor	6387±163	7784±211	7196±219
	IME	4836±147	5834±176	5123±164
	IME+am-TNF- $\alpha$	5783±154* p<0,05	6866±172* p<0,05	6263±169* p<0,05

**Legendă:** \* semnificativ vs martor (p<0,05); p – semnificația vs indicele IME.

diastolice, solicitată în mod ultimativ în efortul cu volum, este relaxarea izovolumică a cordului. Sub acest aspect se poate aduce la apel entitatea acesteia drept un mecanism de periclitate a reglării heterometrice, cât și drept un predictor de prognoză a insuficienței cardiace post-infarct.

Remarcabil, dar chiar în absența unor modificări structurale notabile, dereglarea relaxării izovolumice se anunță a fi un mecanism important al dezvoltării insuficienței cardiace cu fracția de ejecție prezervată [16].

Adaptarea defectuoasă a cordului cu IME la efort cu rezistență s-a manifestat prin cel mai pronunțat declin al funcției de pompă a VS, dat fiind creșterea

reculului față de martor al DC de la 28,9% până la 46,3%, iar al JA de șă 30% până la 56,5%. La această noimă trebuie de menționat rolul patogenetic al contractiei izovolumice a cordului, viteza maximă a căreia s-a redus și mai mult (cu 34,3%) comparativ cu indicele martor: 31,3% vs 23,3% (inerența perfuziei cordului în regim fiziologic). Drept urmare, valoarea indicelui Opie, indicele integral de estimare a contractilității miocardului, s-a redus semnificativ în testul de efort cu rezistență cu 28,4%, iar presiunea sistolică dezvoltată de VS s-a depreciat cu 38,1%.

Așadar, afectarea reglării homeometrice a cordului cu IME are la bază diminuarea rezervelor contractile ale miocardului, expresia principală fiind perpe-

Tabelul 6

## Efectul ET-1 asupra cordului izolat perfuzat în regim de lucru

Indice	Lot	Inițial	Acțiuni ET-1 (10 <sup>-6</sup> M)
PSVS, mm Hg	Martor	144,7±9,7	170,3±10,4 +17,7% vs inițial
	IME	95,6±9,4	91,7±9,2 -4,1% vs inițial
	IME + am-TNF- $\alpha$	119,4±10,3	132,3±10,4 +10,8% vs inițial p<0,05 vs IME
DC, ml/min	Martor	38,2±3,4	44,6±4,2 +16,8% vs inițial
	IME	28,8±2,6	25,2±2,7 -12,5% vs inițial
	IME+am-TNF- $\alpha$	32,5±2,9	36,1±2,8 +11,1% vs inițial p<0,05 vs IME



tuarea declinului vitezei contracției izovolumice, faza ciclului cardiac în cadrul căreia se formează încărcătura energetică mecanică necesară unei sistole izotonice adecvate presiunii periferice. Una din cauzele plauzibile ale periclității post-infarct a contracției izovolumice ar fi asincronismul sistolei care trădează fenomenul de dischinezie iminent remodelării miocardului bazată pe sinteza țesutului conjunctiv, hipertrofiei neomogene a miocardului viabil, precum și prezenței miocardului siderat și hibernat.

A. Guaricci et al. (2018) coroborează ipoteza, potrivit căreia doar prezența miocardului siderat în impactul ischemic poate fi un factor cauzal de compromitere a contracției izovolumice a cordului și adaptării cordului la efort cu rezistență [17].

Deprecierea rezervei contractile a miocardului în contextul afectării contracției izovolumice în IME este un patern fiziopatologic al cordului, care se înscrie inteligibil în entitatea altui fenomen decelat în studiu: efectul inotrop negativ al cordului izolat la acțiunea ET-1. Spre deosebire de NE și Ang II, acțiunea ET-1 s-a manifestat prin reducerea în vârful stimulării a PSVD cu 4,1%, când indicele martor a crescut cu 17,7% ca un răspuns iminent acțiunii inotrope relevante a oligopeptidului. Efectul inotrop negativ s-a asociat cu micșorarea debitului cardiac cu 12,5%, indicele martor, dimpotrivă, fiind în creștere cu 16,8%. Activarea neuroendocrină în cadrul stresului cu rezistență se impune prin eliberarea excesivă și sustenabilă a ET-1, fapt ce demarcă un mecanism patogenetic important al exacerării insuficienței cardiace post-infarct.

Atenuarea în faza acută a IME a inflamației prin administrarea repetată timp de 7 zile a am-TNF- $\alpha$  a condus la efecte benefice cert dovedite în plan funcțional.

Drept confirmare este de menționat creșterea semnificativă a debitului cardiac cu 36,8% în efort cu volum și cu 47,5% în efort cu rezistență.

Importantă în plan conceptual este creșterea semnificativă a vitezei relaxării diastolice cu 22,3% în efort cu volum, precum și a vitezei contracției izovolumice cu 30,2% în efort cu rezistență.

Astfel, atenuarea inflamației în faza acută a IME a ameliorat fazele cheie ale ciclului cardiac și, totodată, a confirmat valoarea patogenetică a relaxării și contracției izovolumice a cordului la conotația unui mecanism pivot de perturbare a reglării hetero- și homeometrice post-infarct a cordului.

Mai mult ca atât, acțiunea benefică a am-TNF- $\alpha$  s-a impus și prin redresarea răspunsului inotrop a cordului la stimulare cu ET-1, componentele de bază ale căruia au fost elevarea PSVS cu 10,8% și majorarea DC cu 11,1%.

Așadar, atenuarea inflamației în faza acută a infarctului miocardic facilitează restabilirea funcțională a cordului și în acest context pot fi desemnate următoarele revendicări ale terapiei anti-TNF- $\alpha$  țintite asupra remodelării post-infarct:

1. Micșorarea fenomenului de extindere și subțiere a zonei de necroză a miocardului.
2. Reducerea zonei miocardului siderat și hibernat.
3. Facilitarea hipertrofiei miocardului viabil și optimizarea procesului de sinteză a țesutului conjunctiv pe baza unui raport adecvat al colagenului de tip I/tip III.
4. Teșirea intensității stresului oxidativ și activității metaloproteinazelor matricei extracelulare.

S. Huang și N. Frangogiannis (2018) apreciază sub acest aspect și beneficul tratamentului antiinflamator în infarctul miocardic legat de micșorarea activității neuroendocrine și a expresiei moleculelor de adeziune intercelulară, micșorarea activității protrombotice, ameliorării funcției endoteliului coronarian și cardiac, precum și răspunsului coronarian mediat prin oxidul nitric și prostacilină [18].

Așadar, rezultatele studiului nostru fundamental alimentează alerta abordărilor clinice în vederea cercetării în continuare a formulelor terapeutice bazate pe tratamentul anticitokinic, aplicate la pacienți în faza acută a infarctului miocardic.

### Concluzii:

1. Reactivitatea post-infarct a cordului se impune prin perturbarea relaxării și contracției izovolumice a cordului care afectează reglarea hetero- și homeometrică în efort cu volum și rezistență și contribuie la apariția efectului inotrop negativ la stimulare cu ET-1.

2. Atenuarea inflamației în faza acută a IME prin administrarea am-TNF- $\alpha$  conduce la ameliorarea fazelor izovolumice ale ciclului cardiac, consecințele căreia au fost prezervarea declinului față martor a indicilor funcției de pompă, precum și dezvoltarea efectului inotrop pozitiv la acțiunea ET-1.

### Bibliografie:

1. De la Hoz RA, Sweszkowcki SP, Cintora FM et al. *Neuroendocrine system regulatory systems: acute coronary syndrome and stress hyperglycemia*. European Cardiology Review, 2018; 13(1): 29–34.
2. Petersen CL, Nielsen JR, Petersen BL, Kjaer A. *Catecholaminergic activation in acute myocardial infarction: time course and relation to left ventricular performance*. Cardiology, 2003; 100: 23-28.
3. Ong SB, Hernandez-Resendiz S, Crespo-Avilan GT

et al. *Inflammation following acute myocardial infarction: Multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities*. PharmacolTher, 2018; 186: 73-87.

4. Granger CB, Kochar A. *Under standing and targeting inflammation in acute myocardial infarction. An elusive goal*. J Am CollCardiol, 2018; 72(2): 88-97.

DOI: 10.1016/j.jacc.2018.05.006

5. Puhl SL, Steffens S. *Neutrophils in Post-myocardial Infarction Inflammation: Damage vs. Resolution?* Front Cardiovasc Med, 2019; 6:25, doi: 10.3389/fcvm.2019.00025.

6. Иванов М.В., Попович М.М., Чебан Л.М., Попович И.М., Иванов В.М., Кобец В.А. *Предикторная значимость маркеров воспаления в отношении постинфарктного ремоделирования миокарда*. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2018; 17(5): 17-24.

7. Murray D. *Inhibition of Matrix Metalloproteinase Activity Prevents Increases in Myocardial Tumor Necrosis Factor- $\alpha$* . J Mol Cell Cardiol, 2010, 49(2): 245-250.

8. Prabhu SD. *Cytokine-Induced Modulation of Cardiac Function*. Circ Research, 2004; 95: 1140-1153.

9. Urschel K, Cicha I. *TNF- $\alpha$  in the cardiovascular system: from physiology to therapy*. International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research. 2015; 7: 9-25. <https://doi.org/10.2147/IJICMR.S64894>.

10. Padfield GJ, Din JN, Koushiappi E et al. *Cardiovascular effects of tumor necrosis factor  $\alpha$  antagonism in patients with acute myocardial infarction: a first in human study*. BMJ Heart, 2013; 99(18), <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2013-303648>.

11. Peet C, Ivetic A, Bromage DI, Shah AM. *Cardiac*

*monocytes and macrophages after myocardial infarction*. Cardiovascular Research, 2020; 116(6): 1101-1112.

12. Duncan AE, Gao S, Sarhene M et al. *Macrophage Activities in Myocardial Infarction and Heart Failure*. Cardiology Research in Practice, 2020; <https://doi.org/10.1155/2020/4375127>.

13. Bajraktari G. *The clinical volume of total izovolmic time*. Department of Public Health and Clinical Medicine Umea University, 2014; 79 p., ISBN 978-91-7601-086-0.

14. Biering-Sorensen T, Mogelvang R, Sogaard P et al. *Prognostic value of cardiac time intervals by tissue Doppler imaging M-mode in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention*. Circ Cardiovasc Imaging, 2013;6:457-65.

15. Alhalak AS, Mogelvang R, Schnohr P et al. *The cardiac izovolmic contraction's an independent predictor of incident heart failure in the general population*. Cardiology, 2020; 2020DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ij-card.2020.03.046>.

16. Obokata M, Reddy YNV, Borlaug BA. *Diastolic Dysfunction and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Understanding Mechanisms by Using Noninvasive Methods*. JACC: Cardiovascular Imaging, 2020; 13(1, Part2), DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.12.034.

17. Guaricci AI, Bulzis G, Pontone G et al. *Current interpretation of myocardial stunning*. Trends Cardiovasc Med, 2018; 28(4): 263-271.

18. Huang S, Frangogiannis NF. *Anti-inflammatory therapies in myocardial infarction: failures, hopes and challenges*. British Journal of Pharmacology, 2018; 175: 1377-1400.