

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE AL  
REPUBLICII MOLDOVA  
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Cu titlu de manuscris

CZU: 616.127-005.8-07:577.12(043.2)

**TIMERCAN TATIANA**

**EVALUAREA UNOR MODIFICĂRI METABOLICE (GLUCIDICE,  
LIPIDICE) ȘI INFLAMATORII ÎN INFARCT MIOCARDIC ACUT –  
STUDIU PRECLINIC EXPERIMENTAL**

**BIOCHIMIE MEDICALĂ – 315.01**

**Rezumatul tezei de doctor în științe medicale**

**Chisinau, 2020**

Teza a fost elaborată în cadrul Catedrei de biochimie și biochimie clinică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

**Conducător științific:**

**Lîsîi Leonid**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, Laureat al Premiului de Stat al RM, Om Emerit

**Consultant științific:**

**Braniște Tudor**, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

**Referenți oficiali:**

**Gudumac Valentin**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

**Popovici Mihail**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, academician AȘM

**Componenta Consiliului Științific Specializat:**

**Tagadiuc Olga**, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

**Ambros Ala**, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

**Caproș Natalia**, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

**Caragia Svetlana**, doctor în științe medicale, ICS Laboratorul Medical Synevo SRL

**Stratulat Silvia**, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Susținerea va avea loc la 13 octombrie 2020, ora 14<sup>00</sup>, în ședința Consiliului Științific Specializat D 315.01-30 din cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (bd. Ștefan cel Mare și Sfânt 165, Chișinău, MD-2004).

Teza de doctor și rezumatul pot fi consultate la biblioteca Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (bd. Ștefan cel Mare și Sfânt 165, Chișinău MD-2004) și pe pagina web a ANACEC ([www.cnaa.md](http://www.cnaa.md)).

Rezumatul a fost expediat la 11 septembrie 2020.

**Secretar științific al Consiliului Științific Specializat:**

doctor în științe medicale, conferențiar universitar

**Ambros Ala**

**Conducător științific:**

doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar,

Laureat al Premiului de Stat al RM, Om Emerit

**Lîsîi Leonid**

**Consultant științific:**

doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

**Braniște Tudor**

**Autor:**

**Timercan Tatiana**

© Timercan Tatiana, 2020

## CUPRINS

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII .....	4
CONȚINUTUL TEZEI.....	8
1. INFARCTUL MIOCARDIC ACUT: MECANISMELE PATOBIOCHIMICE .....	8
2. MATERIAL ȘI METODE DE STUDIU .....	8
2.1 Modelul experimental.....	8
2.1.1 Pregătirea materialului biologic pentru studiul histologic.....	9
2.1.2 Evaluarea histologică a materialului biologic.....	9
2.1.3 Mortalitatea.....	9
2.2 Pregătirea materialului biologic.....	9
2.3 Metodele de cercetare.. ..	10
2.4 Prelucrarea statistică.. ..	10
3. SEMNIFICAȚIA CLINICO-DIAGNOSTICĂ A MODIFICĂRILOR METABOLICE .....	11
3.1 Modificările metabolismului glucidic în infarctul miocardic experimental.. ..	11
3.2 Indicii metabolismului lipidic în infarctul indus de izoproterenol.. ..	13
3.3. Corelațiile sero-tisulare ale indicilor metabolici în infarct experimental.. ..	16
4. SEMNIFICAȚIA CLINICO-DIAGNOSTICĂ A MARKERILOR ÎN INFARCTUL MIOCARDIC ACUT.....	17
4.1 Biomarkerii inflamației în infarct experimental.. ..	17
4.2 Indicii ischemiei/hipoxiei și leziunii tisulare. ....	18
4.2.1 Modificările markerilor stresului oxidativ. ....	19
4.2.2 Estimarea indicilor hipoxiei tisulare.. ..	21
4.2.3 Importanța diagnostică a indicilor leziunii tisulare.. ..	23
4.3 Corelațiile sero-tisulare ale citokinelor și indicilor ischemiei/hipoxiei și leziunii tisulare în infarct experimental .....	25
CONCLUZII GENERALE.....	26
RECOMANDĂRI.....	27
BIBLIOGRAFIE.....	28
LISTA PUBLICAȚIILOR LA TEMA TEZEI .....	31
ADNOTAREA.....	34

## REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

**Actualitatea și importanța problemei abordate.** Incidența infarctului miocardic acut (IMA) este în creștere continuă. În 2015 mortalitatea prin boli cardiovasculare (BCV) a atins cifra de 17 mln (31%) din totalul de 54 mln decese pe glob, din ele cota bolilor coronariene a constituit 48% [26]. Se prognozează că către 2030 BCV vor fi cauza a 23 mln decese [35]. Anual maladiile cardiovasculare provoacă 3.9 milioane (45%) de decese în Europa și peste 1.8 milioane (37%) de decese în Uniunea Europeană (UE) [38 p.11]. Costul global al BCV pentru economia UE a fost estimat la €210 miliarde per an, din această sumă în jur de 53% au constituit cheltuielile serviciului de ocrotire a sănătății, 26% au revenit pierderii productivității și 21% îngrijirii “neoficiale” [38 p.9].

Conform Biroului Național de Statistică în 2017 în Republica Moldova mortalitatea prin maladii cardiovasculare a alcătuit 58.4% din toate decesele, dintre care boala ischemică a cordului (BIC) a constituit 52.5% și 8.5% au revenit infarctului miocardic acut, iar în 2019 (ianuarie-septembrie) BCV au provocat 21603 decese (58%), respectiv BIC – 52.6% și IMA – 8.7% [35]. Supravegherea pe termen lung a demonstrat că ratele de deces au fost mai înalte la pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelarea segmentului ST (SCA-NSTE) față de cei cu sindrom coronarian acut cu supradenivelarea segmentului ST (SCA-STE), prezentând 2 puncte procentuale diferență la 4 ani [24].

**Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare.** Termenul de “infarct miocardic” reflectă moartea miocitelor cardiace, determinată de ischemia prelungită. „Standardul de aur” în diagnosticul IMA îl constituie la moment testul de evaluare a troponinelor. Troponinele cardiace T și I, posedând specificitate și sensibilitate înaltă, permit diagnosticul leziunilor cardiace necrotice, însă frecvent rămân nemodificate în caz de ischemie cardiacă [36].

Deoarece riscul cel mai înalt de dezvoltare a consecințelor letale se înregistrează în primele ore ale IMA, identificarea precoce a ischemiei cardiace este crucială atât pentru managementul eficient, cât și pentru pronosticul bolii. Algoritmii contemporani de diagnostic al IMA accentuează importanța estimării biomarkerilor cardiaci. Ideal ar fi identificarea markerilor care reflectă ischemia anterior modificărilor necrotice. Deși pe parcursul ultimelor decenii au fost elaborate și implicate în practică un șir de teste care favorizează identificarea precoce a leziunii cardiomiocitului [24], panoul standardizat de biomarkeri de diagnostic și pronostic a SCA lipsește.

Studiile experimentale sugerează că nivelele serice ale markerilor stresului oxidativ - *albumina ischemic modificată (AIM)*, *produșii proteici de oxidare avansată (PPOA)*, *dialdehida malonică (DAM)*, *oxidul nitric (NO)*, *lactatul*, *lactat dehidrogenaza (LDH)* sunt utili în identificarea precoce a ischemiei acute a miocardului. Totodată există un șir de divergențe privind corelația dintre nivelele serice ale indicilor sus-menționați și gravitatea modificărilor tisulare.

În ischemie viabilitatea miocardului în mare măsură depinde de metabolismul anaerob al glucozei. Este cert că variabilitatea glicemică contribuie la severitatea bolii coronariene, fluctuațiile acute ale glicemiei exacerbează stresul oxidativ și inflamația[16].

Concomitent un factor pivotal în patogeneza IMA reprezintă și dereglările metabolismului lipidic [21]. Lipidele plasmaticе (colesterolul total și LDL-C majorate, HDL-C micșorat) reprezintă atât factori de risc pentru dezvoltarea aterosclerozei, precum și factori de pronostic la pacienții cu boli coronariene.

În literatura de specialitate sunt prezentate date contradictorii privind mecanismele patobiochimice ale IMA și se detestă lipsa unei abordări adecvate a situației. Este necesară argumentarea utilizării în algoritmele diagnostice a unor constelații de markeri biochimici care ar permite concretizarea atât a mecanismelor cardinale implicate în proces, cât și severitatea leziunii miocardului.

**Scopul studiului:** Aprecierea unor markeri metabolici și inflamatori în dinamica infarctului miocardic acut și identificarea interrelației dintre ei și pronosticul bolii prin elaborarea unui ansamblu de indicatori patobiochimici de evaluare precoce.

#### **Obiectivele cercetării:**

1. Determinarea în dinamica infarctului miocardic acut a modificărilor metabolismului glucidic și lipidic.
2. Evaluarea intensității procesului inflamator la diferite etape ale IMA.
3. Studiul markerilor stresului oxidativ și ai leziunii tisulare.
4. Identificarea corelațiilor dintre parametrii biochimici în ser și homogenat, cât și raportarea modificărilor respective la etapele IMA cu determinarea unei constelații biochimice pentru constatarea precoce a severității IMA.

**Metodologia cercetării științifice.** Studiul preclinic experimental a fost efectuat pe 55 șobolani repartizați în **5 loturi**: L1 – intacti; L2 – control NaCl 0,9%; loturile experimentale cu infarct miocardic reprodus prin injectarea subcutanată a soluției de *izoproterenol 100 mg/kg* și sacrificați peste 6 ore (L3), 24 ore (L4) și 7 zile respectiv (L5). De la toate animalele s-a prelevat materialul biologic – sângele și țesutul (inima).

S-au utilizat următoarele metode de cercetare: 1. *spectrofotometrică* (glucoza, produșii finali de glicare avansată, trigliceridele,  $\beta$ -LP, colesterolul total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, non-HDL-colesterol, albumina ischemic modificată, produșii proteici de oxidare avansată, metaboliții oxidului de azot, lactatul, LDH-P și LDH-L, dialdehida malonică); 2. *imunoenzimatică* (hemoglobina glicată, interleukina-6, factorul de necroză tumorală  $\alpha$ , troponina T); 3. *morfologică* – prezența modificărilor tisulare care corespund fazelor de evoluție a IMA.

Datele obținute au fost procesate statistic cu ajutorul funcțiilor și modulelor programei computerizate *Statistical Package for the Social Science (v.23, SPSS Inc. Chicago, IL, USA)* și prezentate în diferite tipuri de tabele și figuri realizate în *EXCEL* și *GraphPad (GraphPad*

*Prism Software, v.5.03, San Diego, CA*). Pentru prelucrarea statistică a datelor au fost utilizate: testul statistic nonparametric *Kruskal-Wallis*, testul *Dunn*, coeficientul nonparametric de corelație  $\rho$  *Spearman*. Analiza statistică a datelor s-a efectuat în perioada stăgierii în cadrul programului MEDEA Erasmus Mundus la Universitatea Paul Sabatier, Toulouse, Franța.

Studiul a fost aprobat de Comitetul de Etică a Cercetării a USMF N.Testemițanu (aviz favorabil Nr. 37 la Nr. 27 din 23.03.2015).

**Noutatea și originalitatea științifică a cercetării.** A fost realizat un studiu științific experimental comparativ a devierilor metabolice și inflamatorii în IMA în țesutul cardiac și sânge cu scopul aprecierii corelării serice și tisulare a metaboliților în etapele procesului patologic. Sunt furnizate dovezi suplimentare privind mecanismele patobiochimice ale infarctului miocardic acut. În premieră în Republica Moldova indicii biochimici au fost estimați concomitent în ser și țesutul cardiac și identificat coeficientul de corelație între ei la diferite etape.

În dinamica IMA au fost apreciați markerii *metabolismului glucidelor și lipidelor* - glucoza, HbA1c, AGE, trigliceridele,  $\beta$ -LP, colesterolul total, LDL-colesterol, HDL-colesterol și non-HDL-colesterol. A fost elucidată implicarea *citokinelor inflamatorii* (IL-6 și TNF- $\alpha$ ) și biomarkerilor *stresului oxidativ* (AIM, PPOA, metaboliții NO, lactatul) în evoluția și pronosticul IMA. S-a confirmat importanța diagnostică a *indicilor integrității celulare* (DAM și TnT) în identificarea precoce a leziunilor membranare. S-a stabilit spectrul de indici biochimici în ser și homogenat cu valoare diagnostică și predictivă înaltă pentru IMA.

Originalitatea studiului constă în identificarea corelațiilor între valorile serice și tisulare a parametrilor biochimici prestabiliți cu raportarea modificărilor respective la etapele IMA. Totodată au fost aduse dovezi concludente confirmând utilitatea diagnostică și de pronostic a biomarkerilor menționați.

**Problema științifică importantă soluționată în teză** rezidă în fundamentarea experimentală a rolului stresului oxidativ, inflamației și modificărilor metabolismului glucidic și lipidic în inducerea și progresarea leziunilor tisulare din infarctul miocardic acut. S-a confirmat oportunitatea estimării și corelării valorilor sero-tisulare a markerilor biochimici prestabiliți, contribuind la optimizarea managementului acestor pacienți.

**Semnificația teoretică a lucrării.** Rezultatele cercetării raportate la datele literaturii în domeniu, impun o viziune clară în interpretarea mecanismelor patobiochimice ale IMA prin prisma modificărilor metabolice lipidice și glucidice estimate atât prin nivelele serice, cât și prin valorile lor tisulare. În apariția și dezvoltarea SCA și IMA s-a accentuat rolul crucial al citokinelor inflamatorii. În mecanismele patogenezeice ale leziunii miocardice în IMA au fost estimate și corelate valorile serice și tisulare a markerilor stresului oxidativ, inflamației și integrității celulare.

Studiul realizat argumentează prezența în patobiochimia procesului a unei faze în amonte IMA – faza de preinfarct.

**Valoarea aplicativă a cercetării.** Studiul experimental pe animale mici cu utilizarea izoproterenolului poate servi drept punct de reper pentru inițierea unor cercetări mai aprofundate, ce ar contribui la crearea unui algoritm corelațional al markerilor biochimici strict necesari în prognozarea evoluției bolii și optimizarea managementului timpuriu și personalizat.

Extrapolarea datelor ar permite recomandarea screening-ului biochimic cu scop de identificare a pacienților cu risc major de a dezvolta IMA la faza de preinfarct.

**Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere:**

1. Studiul efectuat conchide prezența în evoluția procesului a trei faze distincte – perioada preinfarct, stare de infarct și perioada postinfarct.

2. Cu certitudine supraviețuirea și recuperarea postinfarct a cardiomiocitului este asigurată de statutul său metabolic ca factor cardinal al patobiochimiei procesului.

3. Diferitor perioade a IMA le corespunde și un răspuns inflamator adecvat, manifestat prin modificările cantitative și dinamice ale citokinelor.

4. Dinamica valorilor markerilor biochimici ai stresului oxidativ confirmă prezența ischemiei și hipoxiei tisulare, care dereglează permeabilitatea și integritatea cardiomiocitului, reflectate prin nivele ridicate ale DAM și TnT.

**Implementarea în practică:** Rezultatele studiului sunt aplicate în procesul instructiv metodic la Catedra de biochimie și biochimie clinică la nivel universitar și postuniversitar. Postulatele de bază ale lucrării pot fi luate în considerație și aplicate în medicina practică (diagnostic de laborator, cardiologie, medicină de urgență, terapie intensivă, etc.) pentru diagnosticul și monitoringul pacienților cu IMA.

**Aprobarea rezultatelor științifice.** Materialele tezei au fost raportate în cadrul forumurilor științifice:  **internaționale (peste hotare) - Annual Young Medical Scientists Conference 2017 (AYMSConf 2017),** October 27-29th 2017, Kyiv, Ukraine; **IBC - SOFIA 2017, 2nd INTERNATIONAL BIOMEDICAL CONGRESS of SOFIA 2017,** November 17-19th 2017, Sofia, Bulgaria; *Modern Technologies of Diagnostic and Monitoring of Therapy in Experimental, Clinical Medicine and Pharmacy,* January 15, 2018, Brno, Czech Republic;  **internaționale (Republica Moldova) - 5th International Medical Congress for Students and Young Doctors MedEspera.** Chișinău, Moldova, 14-17 mai 2014; *6th International Medical Congress for Students and Young Doctors MedEspera.* Chișinău, Moldova, 12-14 mai 2016; *7th International Medical Congress for Students and Young Doctors MedEspera.* 3-5 mai 2018, Chișinău, Moldova;  **naționale - Zilele Universității și Conferința științifică anuală,** USMF “Nicolae Testemițanu” 18-20 octombrie 2017; *Zilele Universității și Conferința științifică anuală,* USMF “Nicolae Testemițanu” 17-19 octombrie 2018; *Zilele Universității și Conferința științifică anuală,* USMF “Nicolae Testemițanu” 16-18 octombrie 2019.

Teza a fost discutată, aprobată și recomandată pentru susținere la ședința Catedrei de biochimie și biochimie clinică din 05.03.2020 (proces verbal nr. 16); ședința Seminarului Științific de Profil 315. *Biochimie și biologie moleculară* al USMF “Nicolae Testemițanu” din 16.04.2020, proces verbal nr. 1.

**Publicații la tema tezei.** Materialele tezei au fost publicate în 21 lucrări științifice (8 cu titlu de monoautor), inclusiv: 2 articole în reviste din bazele de date Web of Science și SCOPUS, 3 articole în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, categoria B, 2 articole în lucrările conferințelor științifice internaționale, 2 articole în lucrările conferințelor științifice naționale, 9 teze în lucrările conferințelor științifice internaționale, 3 teze la conferințe naționale.

**Volumul și structura tezei.** Teza este expusă pe 161 pagini text dactilografiat și include adnotarea, lista abrevierilor, introducere, 4 capitole, concluzii generale și recomandări, bibliografie (din 298 titluri), 7 anexe, declarația privind asumarea răspunderii, CV-ul autorului. Materialul ilustrativ conține 20 tabele, 28 de figuri.

**Cuvinte-cheie:** infarct miocardic acut, izoproterenol, stres oxidativ, ischemie, hipoxie tisulară, inflamație, citokine, metabolism.

## CONȚINUTUL TEZEI

### 1. INFARCTUL MIOCARDIC ACUT: MECANISMELE PATOBIOCHIMICE

Capitolul reprezintă o sinteză a publicațiilor actuale la tema tezei. Au fost expuse dilemele și controversele contemporane referitor la mecanismele patobiochimice ale infarctului miocardic acut, fiind argumentată actualitatea studiului. Subcapitolul 1 conține o abordare a rolului speciilor reactive de oxigen și speciilor reactive de azot în inducerea și progresarea leziunilor cardiace ischemice acute cu argumentarea estimării albuminei ischemic modificate (AIM), produșilor proteici de oxidare avansată (PPOA), dialdehidei malonice (DAM), și derivaților oxidului nitric (NO), în calitate de markeri biochimici ai ischemiei tisulare. Subcapitolul 2 elucidează implicarea citokinelor (interleukina-6, factorul de necroză tumorală- $\alpha$ ) în maladiile cardiovasculare, inclusiv sindromul coronarian acut. Subcapitolul 3 este consacrat modificărilor metabolice caracteristice etapelor infarctului miocardic acut, fiind menționați indicii care posedă valoare clinico-diagnostică și de pronostic. În subcapitolul 4 sunt formulate concluziile analizei situației din domeniu.

### 2. MATERIAL ȘI METODE DE STUDIU

**2.1 Modelul experimental.** Modelarea bolilor cardiovasculare reprezintă o etapă preliminară importantă în cercetările biochimice care oferă o mai bună înțelegere a mecanismelor patobiochimice ale bolii. Izoproterenolul (ISO),  $\beta$ -agonist sintetic neselectiv, administrat în doze mari induce un stres oxidativ sever responsabil de schimbările biochimice, funcționale și structurale în țesutul cardiac similare IM uman. Studiul preclinic experimental s-a efectuat pe



55 șobolani albi masculi adulți (*ratta albicans*) cu masa de 180-230 grame (vârsta 6-12 luni) întreținuți la vivariul USMF «N. Testemițanu» în condiții standard de vivariu. Protocolul studiului a fost aprobat de Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” (aviz favorabil Nr. 37 la Nr. 27 din 23.03.2015).

În conformitate cu design-ul cercetării și obiectivele trasate animalele au fost împărțite în 5 loturi (fiecare lot n=11): **L1** (intact) – animale, întreținute la un regim obișnuit alimentar de vivariu; **L2** (control) – animalele cărora a fost injectată intramuscular soluție fiziologică; loturile experimentale **L3** preinfarct (**AMI.6h**), **L4** infarct (**AMI.24h**) și **L5** postinfarct (**AMI.7d**) – animale cărora a fost administrat subcutanat Izoproterenol hidrocilorid (*Sigma-Aldrich Chemie GmbH, I6504*) în doză unică de 100 mg/kg dizolvat în soluție de 0.9% NaCl și sacrificate peste 6 ore, 24 ore și 7 zile corespunzător. Sacrificarea s-a efectuat în condiții de anestezie cu eter sulfuric. Pentru investigațiile biochimice s-a colectat sângele și prelevat cordul.

**2.1.1 Pregătirea materialului biologic pentru studiul histologic.** După sacrificarea șobolanilor cordul a fost extras, spălat cu soluție glaciară de NaCl 0.9% și fixat timp de 24 ore în formalină tamponată 10%, pH 7.2-7.4, cu includere ulterioară în parafină conform procedurii standard.

**2.1.2 Evaluarea histologică a materialului biologic.** Secțiunile histologice au fost colorate cu hematoxilină și eozină și studiate la microscopul optic (x100; x400). Studiarea histopatologică a preparatelor a fost realizată la Catedra de histologie, citologie și embriologie (dl. Veaceslav Fulga, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar) a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

**2.1.3 Mortalitatea.** Pe parcursul a primelor 6 ore (perioada preinfarct) au decedat 7 șobolani din 55 (12.73%). În perioada 6-24 ore (starea de infarct) au decedat 3 șobolani din 48 rămași (5.45%). Rata generală a mortalității a constituit 10 șobolani din 55 (18.18%), respectiv: L1 intact – 0; L2 control – 0; L3 preinfarct AMI.6h – 1 din 11 (1.81%); L4 infarct AMI.24h – 5 din 11 (9.1%); L5 postinfarct AMI.7d – 4 din 11 (7.27%). În studiul nostru s-a înregistrat o rată a mortalității de 18% la animalele cu infarct experimental produs prin izoproterenol și 0% în loturile intact și control.

**2.2 Pregătirea materialului biologic. Cordul** prelevat după sacrificarea șobolanilor a fost cântărit, apoi din partea apicală s-au colectat 300 mg de țesut cardiac într-o eprubetă cu 3 ml de soluție tampon de zaharoză 0.25 M (pH 7.4) la rece, diluția finală fiind 1:10. Cu ajutorul homogenizatorului cu baghetă din teflon probele au fost homogenizate timp de 1 minut. Pentru distrugerea membranelor celulare homogenatul obținut a fost prelucrat cu 30 μl de Triton X-100, concentrația finală alcătuiind 0.1%, și plasat în frigider pentru 30 minute. Ulterior homogenatul tisular a fost centrifugat timp de 10 minute la 3000 rotații/minut. Supernatantul a fost colectat în ependorfurile curate marcate corespunzător și păstrat la temperatura - 40°C.

**Sângele** recoltat s-a centrifugat timp de 10 minute la 3000 rotații/minut. Serul a fost colectat în ependorfuri și păstrat la temperatura - 40°C. Procesul de pregătire a materialului biologic (homogenatul tisular, ser sangvin) s-a executat în condiții standarde pentru aprecierea activității enzimatice.

Datorită impactului produs de hemolizat asupra indicilor determinați spectrofotometric, serurile cu hemoliză au fost excluse din cercetare. În final studiul a inclus 40 de șobolani repartizați în 5 loturi: L1 intact = 11; L2 control = 11; L3 preinfarct AMI.6h = 6; L4 infarct AMI.24h = 6; L5 postinfarct AMI.7d = 6.

**2.3 Metodele de cercetare.** Determinarea activității enzimelor și conținutului de substanțe s-a efectuat conform protocolului standardizat, fiind adaptate pentru spectrofotometrul *PowerWave HT* (BioTek Instruments, SUA) și spectro-fluorimetrul cu microplăci *Synergy HI* (Hydrid Reader) (BioTek Instruments, SUA).

Prin **metoda ELISA** conform instrucțiunilor tehnice a kiturilor standard au fost determinate conținutul de *hemoglobină glicată* și *factorul de necroză tumorală-α* (Abbexa, Marea Britanie), *interleukina-6* (Beijing 4A Biotech Co. Ltd) și *troponină T* (Elabscience, Franța).

Prin **metoda spectrofotometrică** conform instrucțiunilor seturilor standard ale companiei **ELITech (Franța)** s-au determinat conținutul de *glucoză*, *trigliceride*, *colesterol total*, *HDL-colesterol*, *lactat* și activitatea *lactat-dehidrogenazei L*. Conținutul de *LDL-colesterol* și activitatea *lactat-dehidrogenazei P* au fost estimate prin metoda spectrofotometrică conform instrucțiunilor tehnice a kiturilor standard ale companiei **DAC-Spectromed (Moldova)**.

În materialul biologic au fost dozați **indicatorii metabolismului** glucidic (*glucoza*, *hemoglobina glicată*, *produsele finale de glicare avansată*) și lipidic (*trigliceridele*, *β-lipoproteinele*, *colesterolul total*, *LDL-colesterol*, *HDL-* și *non-HDL-colesterol*).

**Markerii răspunsului inflamator** determinați în ser și țesutul cardiac au fost *interleukina-6* și *factorul de necroză tumorală-α*.

Ca **indicatori ai ischemiei/hipoxiei tisulare** în studiul nostru au fost evaluate valorile serice și tisulare ale *albuminei ischemic modificate(AIM)*, *produșilor proteici de oxidare avansată (PPOA)*, *derivaților oxidului nitric*, *lactatului*, activitatea *lactat dehidrogenazelor*.

În calitate de **indicatori ai leziunii tisulare** a cardiomiocitelor au fost estimate nivelele *dialdehidei malonice* și *troponinei T* în ser și homogenat.

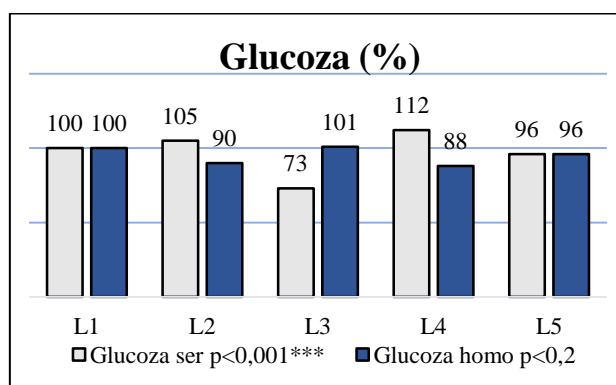
**2.4 Prelucrarea statistică.** Analiza statistică a datelor s-a efectuat în perioada stăgerii în cadrul programului MEDEA Erasmus Mundus la Universitatea Paul Sabatier, Toulouse, Franța. Rezultatele studiului au fost prezentate în diferite tipuri de tabele și figuri realizate în **EXCEL** și **GraphPad (GraphPad Prism Software, v.5.03, San Diego, CA)**. Datele obținute au fost procesate statistic cu ajutorul funcțiilor și modulelor programei computerizate **Statistical Package for the Social Science (v.23, SPSS Inc. Chicago, IL, USA)**. După

verificarea datelor obținute, pentru a evidenția diferența semnificativă a parametrilor biochimici studiați în loturile comparate a fost utilizat testul statistic nonparametric *Kruskal-Wallis* la pragul de semnificație  $p < 0.05$ , fiind calculate *mediana*, *abaterea intercuartilă* și *coeficientul nonparametric de corelație  $\rho$  Spearman*.

### 3. SEMNIFICAȚIA CLINICO-DIAGNOSTICĂ A MODIFICĂRILOR METABOLICE

**3.1 Modificările metabolismului glucidic în infarctul miocardic experimental.** În miocardul ischemiat deficitul de oxigen induce comutarea spre metabolismul anaerob unde rolul cardinal în producerea energiei îi revine glucozei. S-a demonstrat că fluctuațiile acute ale glucozei manifestă efecte mai nocive comparativ cu hiperglicemia persistentă deoarece exacerbează stresul oxidativ, inflamația și apoptoza, contribuind la dezvoltarea complicațiilor cardiovasculare [16].

Analiza statistică a depistat o diferență veridică în ser ( $p=0.0002^{***}$ ) a *glucozei*. Preinfarct în AMI.6h (L3) a fost identificat nivelul cel mai mic al glucozei serice, diminuarea fiind egală cu 27% comparativ cu lotul intact (L1) (fig. 3.1). În L4 cu infarct (AMI.24h) nivelul glucozei s-a majorat cu 39%, ca apoi să scadă în dinamică cu 16% în AMI.7d (L5 postinfarct). Concomitent valorile tisulare ale glucozei s-au micșorat cu 12% în AMI.24h (L4), și au crescut cu 8% în AMI.7d (L5) ( $p=0.113$ ), dar sunt mai mici decât în lotul intact. La analiza variabilelor glucoza în ser și glucoza în homogenat cu ajutorul coeficientului de corelație  $\rho$  Spearman, au fost evidențiate rezultatele: L3-AMI.6h  $\rho=-0.600$ ,  $p$  (unilateral)  $>0.05$  ( $p=0.104$ ); L4-AMI.24h  $\rho=-0.522$   $p$  (unilateral)  $>0.05$  ( $p=0.144$ ) și L5-AMI.7d  $\rho=0.486$ ,  $p$  (unilateral)  $>0.05$  ( $p=0.164$ ), fapt care demonstrează tendința corelației moderate, negative pentru AMI.6h (preinfarct) și AMI.24h (infarct), și pozitive în AMI.7d (postinfarct).



**Figura 3.1 Variațiile glucozei în infarct miocardic experimental**

Conform datelor publicate riscul mortalității crește proporțional când valorile glicemiei depășesc 110-120 mg/dL (6.1-6.6 mmol/L) [16][22]. S-a demonstrat că hiperglicemia acută declanșează SO în miocard cu activarea căilor neoxidative de metabolizare a glucozei [16], caracterizate prin acumularea proteinelor glicate, modificate

ulterior până la AGE [33]. Datele prezentate relevă rolul cardinal al modificărilor metabolismului glucozei în patobiocimia infarctului miocardic acut.

**Hemoglobina glicată** (HbA1c) reprezintă nivelul mediu al glicemiei pe parcursul a 2-3 luni precedente, gradul și durata hiperglicemiei fiind estimate prin nivelele ridicate ale hemoglobinei glicate [4][33]. Valorile mai înalte ale HbA1c circulante corelează cu markerii elevați ai inflamației, cu leziunile multivasculare și un pronostic nefavorabil la pacienții cu SCA și IMA pe termen de 1 an [14].

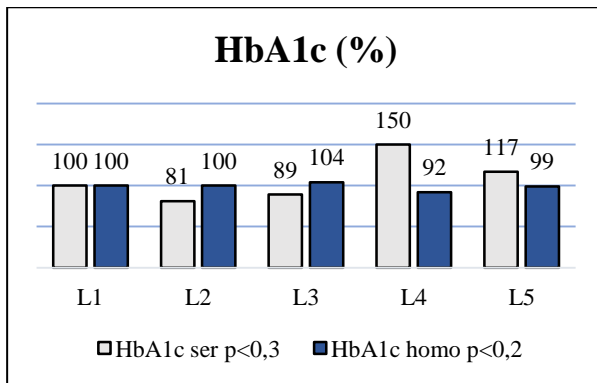
În loturile cercetate (fig. 3.2) se constată la 6 ore (perioada preinfarct) o reducere a **HbA1c** serice cu 11% față de valorile lotului intact ( $p=0.244$ ). În dinamica evoluției procesului (24 ore) se observă o creștere concludentă cu 61% (L4) a hemoglobinei glicate în ser. În starea de postinfarct are loc o reducere vădită a HbA1c, însă valoarea ei rămâne mult mai ridicată decât în control. Concentrația tisulară a HbA1c s-a majorat cu 4% în AMI.6h (L3) față de indicii șobolanilor intacti. În continuare se înregistrează o scădere egală cu 12% în lotul cu infarct AMI.24h (L4). La a 7 zi după infarct (L5) concentrația hemoglobinei glicate revine la valorile inițiale ( $p=0.116$ ). Pentru variabilele cercetate – HbA1c în ser și în homogenat – coeficientul neparametric de corelație  $\rho$  Spearman a prezentat valorile:  $\rho=0.600$   $p$  (unilateral)  $>0.05$  ( $p=0.104$ ) în AMI.24h; și  $\rho=-0.771$   $p$  (unilateral)  $<0.05$  ( $p=0.036^*$ ) în AMI.7d, indicând tendința spre o corelație pozitivă, moderată în starea de infarct (AMI.24h) și o corelație negativă, veridică pentru starea de postinfarct (AMI.7d).

Riscul consecințelor cardiace majore la HbA1c  $>6.0\%$  este de 3.8 ori mai înalt comparativ cu HbA1c  $\leq 5.6\%$ . Valoarea limită de 5.78% poate servi drept indice de referință clinic pentru profilaxia secundară și îmbunătățirea pronosticului post IMA [4]. Totodată se consideră că HbA1c este și un predictor bun al profilului lipidic grație implicării sale atât în răspunsul inflamator cronic, cât și în faza acută activă a SCA, favorizând progresarea leziunilor și ruptura plăcii aterosclerotice [14].

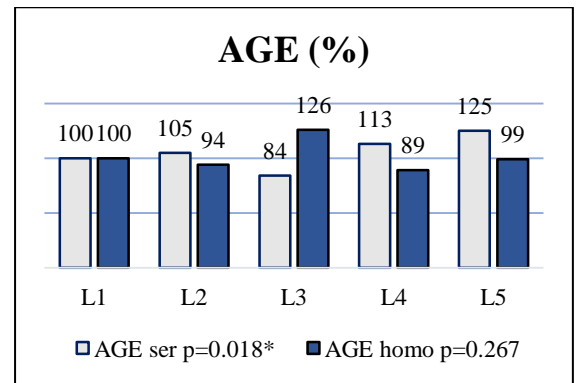
S-a constatat că hiperglicemia, hiperlipidemia și SO sunt însoțite de formarea sporită a **produselor finale de glicare avansată** (AGE) [7]. A fost subliniat că AGE provoacă disfuncția tisulară și organică, grație declanșării stresului oxidativ, inflamației și apoptozei prin intermediul receptorilor RAGE [2].

În grupele studiate s-a identificat o diferență statistic semnificativă a **AGE** în ser ( $p=0.018^*$ ) (fig. 3.3). Rezultatele denotă o diminuare a nivelului AGE seric cu 16% în lotul preinfarct (L3). În starea de infarct (L4) apare o creștere cu 29% față de starea precedentă. În continuare valorile cresc, atingând în lotul postinfarct (L5) cele mai mari cifre (cu 12% față de starea de infarct). În același timp valorile tisulare ale AGE au crescut cu 26% în L3 (preinfarct), apoi în dinamica procesului au scăzut cu 37% în L4 (infarct). În L5 (postinfarct) ele sunt mai mari cu 10% decât în cel premergător, dar se apropie de cele inițiale ( $p=0.267$ ). Variabilele AGE în ser și AGE în homogenat s-au analizat cu ajutorul coeficientului de corelație  $\rho$  Spearman. Lotul postinfarct AMI.7d a prezentat valoarea corelației  $\rho=-0.714$  la un

prag de semnificație  $p$  (unilateral)  $>0.05$  ( $p=0,055$ ), indicând tendința unei corelații veridice, negative.



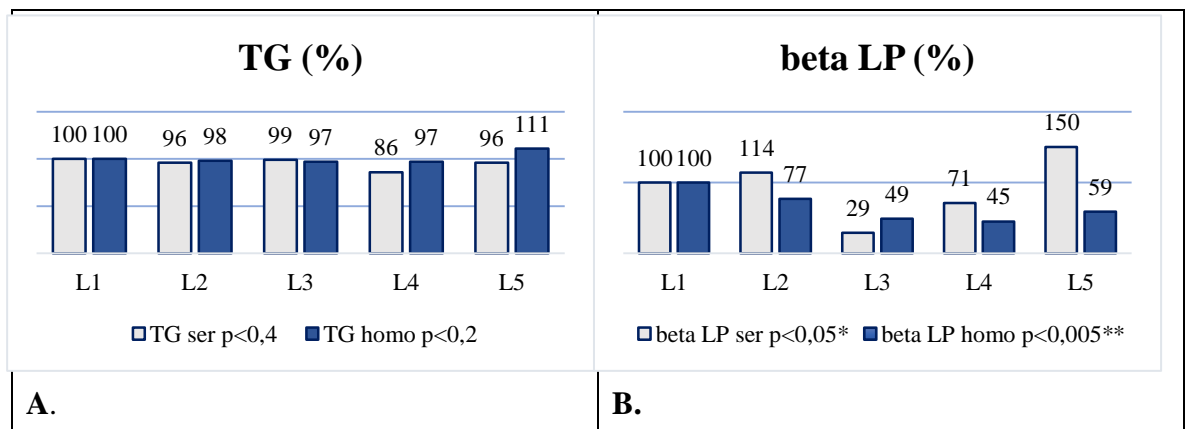
**Figura 3.2 Hemoglobina glicată în IMA experimental**



**Figura 3.3 Producții finali de glicare avansată**

Datele obținute sunt similare celor publicate în literatură [39][194]. Modificările observate reprezintă consecințele ischemiei precoce însoțite de acumularea AGE în țesut, pe când valorile serice înalte indică agravarea leziunilor membranare grație SO exacerbat [2].

**3.2 Indicii metabolismului lipidic în infarctul indus de izoproterenol. Trigliceridele (TG) și lipoproteinele bogate în TG induc disfuncția endotelială, sporind potențialul aterogen al LDL și micșorând efectele cardioprotectoare ale HDL [31].**



**Figura 3.4 Trigliceridele și beta-lipoproteinele în IMA**

Studiul nostru a înregistrat o scădere a TG serice cu 14% în lotul experimental cu infarct L4 (AMI.24h), urmată de creșterea cu 10% a valorilor în lotul postinfarct L5 (AMI.7d), ce corespunde unei reveniri la starea inițială ( $p=0.346$ ). Totodată valorile tisulare ale TG au înregistrat o diminuare ne semnificativă în L4 (starea de infarct), care este însoțită de majorarea cu 14% în L5 (postinfarct) ( $p=0.134$ ) (fig. 3.4 A).

Modificările **beta-lipoproteinelor** ( $\beta$ LP) au manifestat diferențe concludente atât în ser ( $p=0.049^*$ ), cât și în țesut ( $p=0.004^{**}$ ). Valorile  **$\beta$ LP** serice (fig. 3.4 B) au înregistrat o

diminuarea statistic veridică cu 71% la 6 ore (starea de preinfarct), urmată de o creștere semnificativă cu 42% la 24 ore (infarct). Majorarea acestor lipoproteine continue și la a 7 zi după infarct. Concomitent în homogenat s-a identificat o scădere veridică egală cu 51% a nivelului  $\beta$ LP în L3 preinfarct (AMI.6h). O diminuare continuă cu 4% are loc în L4 starea de infarct (AMI.24h) - respectiv 55% față de valorile inițiale. În starea de postinfarct se observă o majorare cu 14% în L5 (AMI.7d), dar mult mai joasă decât valorile lotului de control. Analizând variabilele  $\beta$ LP în ser și  $\beta$ LP în homogenat cu ajutorul coeficientului de corelație  $\rho$  Spearman a rezultat: AMI.6h  $\rho = -0.500$ ,  $p$  (unilateral)  $> 0.05$  ( $p = 0.156$ ); și AMI.7d  $\rho = 0.657$ ,  $p$  (unilateral)  $> 0.05$  ( $p = 0.078$ ), ceea ce demonstrează tendința spre corelație negativă, moderată pentru starea de preinfarct (AMI.6h), și veridică, pozitivă postinfarct (AMI.7d).

Este cert stabilit că pacienții cu maladii cardiovasculare, inclusiv IMA, prezintă nivelele veridice mai înalte ale colesterolului total, TG, LDL-C, însoțite de valori scăzute ale HDL-C [12][25][26]. Valorile ridicate ale lipoproteinelor aterogene (LDL împreună cu lipoproteinele bogate în TG) și joase ale HDL prezic evenimentele cardiovasculare post-SCA [31].

Concentrațiile **colesterolului total** (TC) în loturile investigate au prezentat diferențe statistice veridice în ser ( $p = 0.049^*$ ) (fig. 3.5). S-a identificat o tendință de scădere cu 2% a colesterolului total seric în lotul experimental L3 (AMI.6h), urmată de creșterea cu 12% a valorilor în lotul cu infarct L4 (AMI.24h) și o micșorare egală cu 6% în L5 postinfarct (AMI.7d), atingând aceleași valori ca în lotul de control. Valorile tisulare ale colesterolului total au înregistrat în primele 24 ore (starea de infarct) o tendință de diminuare cu 7% ( $p = 0.055$ ) rezultată în cea mai mică valoare. În continuare la 7 zile în starea de postinfarct are loc o creștere egală cu 8%. Pentru variabilele colesterol total în ser și colesterol total în homogenat în lotul AMI.24h (starea de infarct) valoarea coeficientului neparametric de corelație  $\rho$  Spearman este de  $\rho = 0.600$  la un prag de semnificație  $p$  (unilateral)  $> 0.05$  ( $p = 0.104$ ), indicând tendința unei corelații moderate, pozitive.

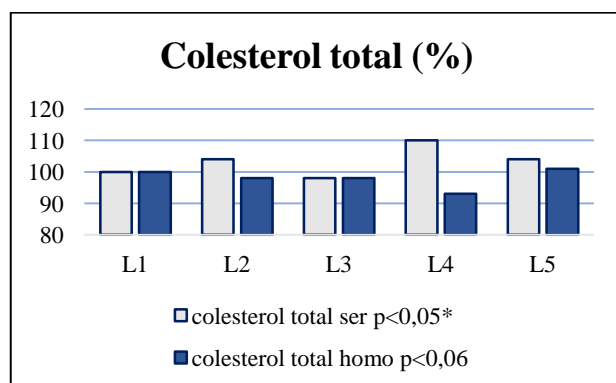
Nivelele colesterolului scad veridic post IMA, mai ales în infarctele extinse asociate cu valorile mai ridicate ale cTnT. S-a raportat o reducere semnificativă a nivelelor TC și LDL-C cu 9% în primele 24 ore după internare, cu micșorarea în continuare cu 13% și 17% către ziua IV, fără modificări concludente ale HDL-C și TG [32].

**LDL-colesterolul** reprezintă un reactant negativ de faza acută [31], fiind un factor major în supraviețuirea celulelor în stres acut, ischemie și inflamație, grație utilizării sale la formarea membranelor celulare și hormonilor steroizi. În activitatea clinică valorile serice ale TC și LDL-C servesc drept indici majori de laborator la estimarea riscului cardiovascular, managementul terapeutic și pronosticul BCV în populație [34].

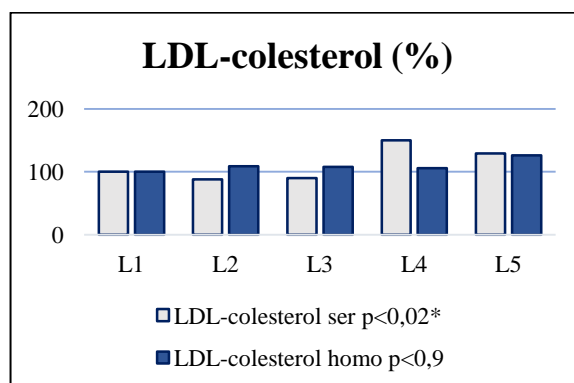
În studiul nostru variațiile **LDL-colesterolului** (LDL-C) au fost statistic semnificative în ser ( $p = 0.011^*$ ) (fig. 3.6). Datele din figura 3.6 indică o scădere a LDL-colesterolului seric în lotul experimental AMI.6h (L3) cu 10% față de cel intact, apoi valorile au crescut evident

cu 60% în lotul cu infarct AMI.24h (L4). Postinfarct în AMI.7d (L5) s-au micșorat cu 24%, dar au rămas mult mai mari față de cele inițiale. Concentrația tisulară a LDL-colesterolului s-a majorat cu 8% la 6 ore (perioada preinfarct). În continuare se modifică nesemnificativ (cu 2%) în starea de infarct. Se depistează o creștere importantă egală cu 20% spre ziua a șaptea, atingând valori ale LDL-C fiind mai mari comparativ cu cele identificate la șobolanii intacti ( $p=0.907$ ). La analiza variabilelor LDL-colesterol în ser și LDL-colesterol în homogenat cu ajutorul coeficientului de corelație  $\rho$  Spearman lotul experimental postinfarct AMI.7d a prezentat  $\rho=-0.543$   $p$  (unilateral)  $>0.05$  ( $p=0.133$ ), caracteristic unei corelații moderate, negative.

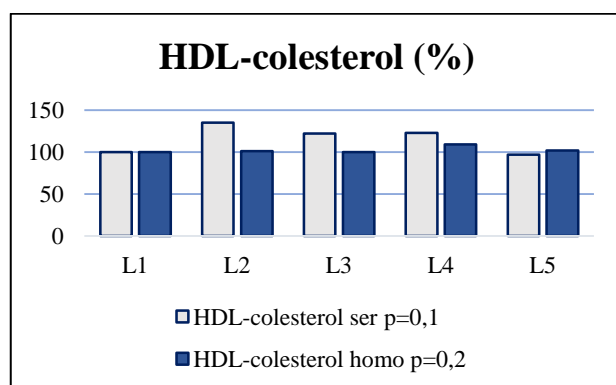
S-a demonstrat că diminuarea nivelului LDL-C cu 1.0 mmol/L se asociază cu micșorarea cu peste 20% a riscului cardiovascular. Contradictoriu rezultatele raportate de savanți prezintă un paradox lipidic, nivelele cele mai joase ale LDL-C sunt asociate cu cel mai înalt risc de mortalitate intraspitalicească în IMA, pe când pacienții cu valori mai înalte ale LDL-C înregistrează un risc semnificativ mai mic [27].



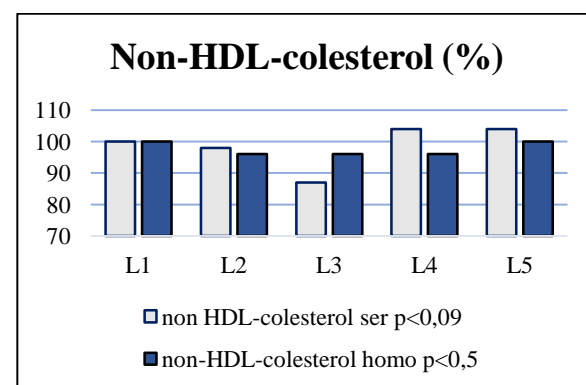
**Figura 3.5 Modificările colesterolului total**



**Figura 3.6 Dinamica LDL-colesterolului**



**Figura 3.7 Evaluarea HDL-colesterolului**



**Figura 3.8 Variațiile non-HDL-colesterolului**

**HDL-colesterolul** manifestă proprietăți antioxidante și antiinflamatorii importante [31]. Cercetările epidemiologice și clinice numeroase au confirmat asocierea între nivelele joase ale HDL și riscul înalt de boli coronariene [25][34]. S-a observat că majorarea nivelului HDL-C cu o deviație standard micșorează semnificativ riscul BCV [25].

Nivelul **HDL-colesterolului** (HDL-C) seric (fig. 3.7) a crescut cu 22% în lotul experimental preinfarct L3 (AMI.6h) față de valorile lotului intact ( $p=0.101$ ). În continuare în L4 (AMI.24h) se menține nivelul atins. În L5 (AMI.7d) urmează o scădere cu 26%, atingând valorile inițiale. În homogenat nivelul HDL-colesterolului a crescut în starea de infarct L4 (AMI.24h) cu 9% față de valorile lotului intact ( $p=0.873$ ), apoi a scăzut cu 7% în L5 (AMI.7d), atingând cifrele inițiale. Analizând variabilele HDL-colesterol în ser și homogenat prin utilizarea coeficientului  $\rho$  Spearman, în lotul postinfarct AMI.7d s-a determinat  $\rho=-0.600$ ,  $p$  (unilateral)  $>0.05$  ( $p=0.104$ ), fapt ce relevă tendința spre o corelație negativă, moderată.

Savanții menționează o micșorare concludentă a valorilor serice ale HDL-C în SCA, inclusiv IMA [21]. Unele date subliniază că nivelele foarte joase ale HDL-C înregistrate în primele 24-48 ore după evenimentul coronarian acut sunt markeri veridici al bolii coronariene și inflamației extinse.

**Non-HDL-colesterolul** (non-HDL-C) se consideră un estimator a conținutului de colesterol din toate lipoproteinele aterogene determinat după formula: **Non-HDL-C = TG – HDL-C** [25][34]. Nivelul non-HDL-C corelează bine cu concentrația totală a ApoB - lipoproteina majoră a particolelor aterogene, fiind un predictor independent al infarctului miocardic non-letal și/sau morții coronariene [25].

Analiza statistică a identificat (fig. 3.8) o scădere semnificativă a non-HDL-C seric preinfarct (la 6 ore) egală cu 13%, urmată de creșterea valorilor peste 24 ore cu 17% față de starea precedentă ( $p=0.080$ ). Aceste nivele ajunse la valori normale sunt menținute și în ziua a șaptea în starea de postinfarct. Valorile tisulare ale non-HDL-C se micșorează cu 4% în grupul preinfarct L3 (AMI.6h) ( $p=0.456$ ), nivel menținut și în L4 (AMI.24h). În L5 postinfarct (AMI.7d) conținutul revine la valorile inițiale. S-au analizat variabilele non-HDL-C în ser și non-HDL-C în homogenat folosind coeficientul neparametric de corelație  $\rho$  Spearman care a prezentat în AMI.24h  $\rho=0.486$  la un prag de semnificație  $p$  (unilateral)  $>0.05$  ( $p=0.164$ ). Datele indică tendința spre corelație moderată, pozitivă.

În populația aparent sănătoasă non-HDL-C corelează mai puternic cu maladia coronariană comparativ cu LDL-C, fiind un factor de risc al bolii coronariene ușor de determinat [25]. Valorile non-HDL-C posedă o specificitate, sensibilitate, valoare de pronostic a incidenței și mortalității cardiovasculare similară sau mai bună comparativ cu LDL-C [34]. S-a observat că modificările postinfarct ale lipidelor serice includ scăderea cu 10-20% a TC, LDL-C și HDL-C cu creșterea concomitentă aproximativ cu 20-30% a TG. În aceeași perioadă s-a identificat că nivelele înalte ale LDL-C și VLDL-C corelează pozitiv cu IM și negativ cu HDL-C.

**3.3. Corelațiile sero-tisulare ale indicilor metabolici în infarct experimental.** Analiza *indicilor metabolismului glucidic* prestabiliți în studiu cu ajutorul coeficientului neparametric de corelație  $\rho$  Spearman a evidențiat în *perioada preinfarct* o tendință spre o corelație



moderată negativă ( $\rho=-0.600$ ,  $p$  (unilateral)  $>0.05$ ) între valorile serice și tisulare ale glucozei. În *starea de infarct* se menține corelație moderată negativă între variabilele glucoza în ser și glucoza în homogenat ( $\rho=-0.522$ ,  $p$  (unilateral)  $>0.05$ ). Concomitent s-a determinat tendința spre o corelație moderată pozitivă între HbA1c serică și tisulară ( $\rho=0.600$ ,  $p$  (unilateral)  $>0.05$ ). *Perioada postinfarct* s-a caracterizat prin prezența corelației moderate pozitive între valorile serice și tisulare ale glucozei ( $\rho=0.486$ ,  $p$  (unilateral)  $>0.05$ ), și o corelație negativă între variabilele AGE ( $\rho=-0.714$ ,  $p$  (unilateral)  $>0.05$ ). De asemenea valorile serice și tisulare ale HbA1c au înregistrat o corelație negativă veridică ( $\rho=-0.771^*$ ,  $p$  (unilateral)  $<0.05$ ).

În *perioada preinfarct* **indicii metabolismului lipidic** au prezentat tendința spre corelație negativă moderată identificată între variabilele  $\beta$ LP în ser și în homogenat ( $\rho=-0.500$ ,  $p$  (unilateral)  $>0.05$ ). În dinamica procesului – *starea de infarct* – s-a observat prezența unor corelații pozitive moderate între valorile serice și tisulare ale colesterolului total ( $\rho=0.600$ ,  $p$  (unilateral)  $>0.05$ ) și non-HDL-C ( $\rho=0.486$ ,  $p$  (unilateral)  $>0.05$ ). În *perioada postinfarct* s-a identificat o corelație negativă moderată între conținutul LDL-C în ser și LDL-C în țesut ( $\rho=-0.543$ ,  $p$  (unilateral)  $>0.05$ ). Totodată au fost stabilite tendințe spre corelație pozitivă între valorile serice și tisulare ale  $\beta$ LP ( $\rho=0.657$ ,  $p$  (unilateral)  $>0.05$ ) și o corelație negativă moderată pentru variabila HDL-C ( $\rho=-0.600$ ,  $p$  (unilateral)  $>0.05$ ).

Datele prezentate relevă absența unor corelații puternice între valorile serice și tisulare ale indicilor metabolismului lipidic și glucidic în perioada preinfarct. În dinamica procesului, concomitent cu apariția modificărilor metabolice sunt identificate corelații moderate și/sau puternice negative și pozitive între parametrii biochimici prestabiliți în ser și homogenat, fapt ce sugerează utilitatea lor diagnostică.

#### 4. SEMNIFICAȚIA CLINICO-DIAGNOSTICĂ A MARKERILOR ÎN INFARCTUL MIOCARDIC ACUT

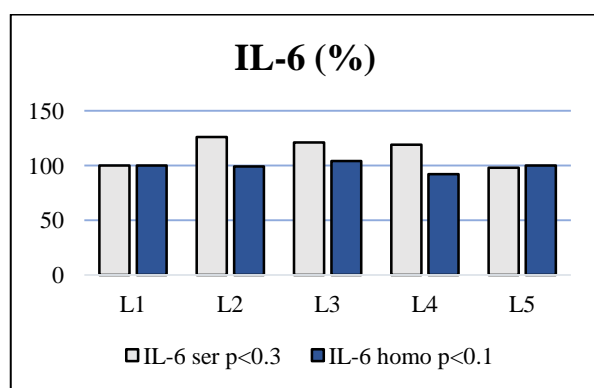
IMA reprezintă modelul clinic de stres oxidativ (SO) indus prin ischemie-reperfuzie cu nivele majorate ale speciilor reactive de oxigen (SRO) cât și celor de azot [12], responsabile de sinteza citokinelor inflamatorii și inițierea leziunilor miocardice [30]. Se consideră că gradul lezării miocardului și consecințele clinice ulterioare corelează cu severitatea SO.

**4.1 Biomarkerii inflamației în infarct experimental.** Biomarkerii inflamației – factorul de necroză tumorală- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) și interleukina-6 (IL-6), grație asocierii sale cu boala coronariană, sunt utilizați la estimarea riscului cardiovascular [9]. Indicii **IL-6** serice (fig. 4.1) au crescut cu 21% la 6 ore (lotul preinfarct) ( $p=0.322$ ). În dinamica procesului are loc o scădere esențială spre ziua a șaptea, atingând valorile lotului intact. Valorile IL-6 în homogenat oscilează nesemnificativ în L3 (AMI.6h) și L4 (AMI.24h), revenind la nivelul inițial în L5 (AMI.7d) ( $p=0.098$ ). La analiza variabilelor IL-6 în ser și IL-6 în homogenat cu

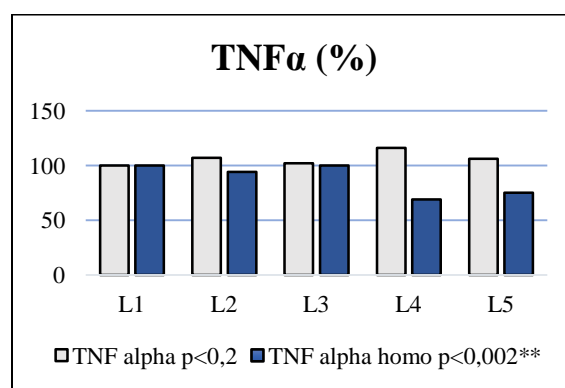
ajutorul coeficientului de corelație  $\rho$  Spearman în lotul experimental cu infarct AMI.24h a rezultat  $\rho=0.486$   $p$  (unilateral)  $>0.05$  ( $p=0.164$ ), ceea ce demonstrează prezența (tendința) unei corelații moderate, pozitive.

În SCA nivelele circulante ale IL-6 corelează cu dimensiunile infarctului [6][10][29]. Creșterea concludentă a IL-6 la pacienții cu SCA, în special cu STEMI [6][10], confirmă conexiunea inflamației cu agravarea bolii coronariene indusă de ruptura plăcii și dimensiunile necrozei miocardului [6][29].

**Factorul de necroză tumorală- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )** se consideră biomarker al inflamației bazale. Eliberarea TNF- $\alpha$  pe parcursul infarctului miocardic reflectă răspunsul de fază acută la necroza miocardului, gradul de expresie a TNF- $\alpha$  și receptorilor săi corelează pozitiv cu dimensiunea infarctului, dereglarea funcției cardiace și riscul acestor patologii.



**Figura 4.1** Conținutul IL-6



**Figura 4.2** Cantitatea TNF- $\alpha$

Analiza statistică a stabilit o creștere cu 16% a **TNF- $\alpha$**  serice peste 24 ore (starea de infarct), urmată de micșorarea valorilor egală cu 10% spre ziua a șaptea ( $p=0.221$ ), dar mai mare decât la animalele intacte (fig. 4.2). Valorile tisulare ale TNF- $\alpha$  au prezentat o scădere considerabilă cu 31% în lotul experimental cu infarct L4 (AMI.24h) ( $p=0.002^{**}$ ), însoțită de o creștere neconcludentă cu 6% în lotul postinfarct L5 (AMI.7d), dar fiind vădit mai joasă cu (25%) față de lotul intact. Conform coeficientului neparametric de corelație  $\rho$  Spearman variabilele TNF- $\alpha$  ser și TNF- $\alpha$  homo au prezentat valorile corelației: L4 (AMI.24h)  $\rho=-0.257$ , pragul de semnificație  $p$  (unilateral)  $>0.05$  ( $p=0.311$ ); L5 (AMI.7d)  $\rho=0.371$  la un prag de semnificație  $p$  (unilateral)  $>0.05$  ( $p=0.234$ ), indicând tendința spre corelație slabă, negativă în starea de infarct (L4) și pozitivă postinfarct (L5).

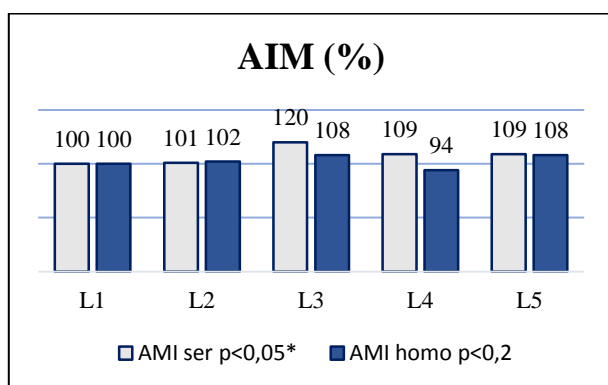
A fost accentuată legătura între supraproducerea cardiacă a TNF- $\alpha$  și schimbările patologice apărute în miocard [15], confirmând utilitatea nivelelor elevate ale TNF- $\alpha$  seric în calitate de markeri pentru identificarea pacienților cu risc înalt de dezvoltare a disfuncției organului și deces. Totodată a fost propusă estimarea TNF- $\alpha$  ca indicator molecular a situațiilor proinflamatorii [9].

**4.2 Indicii ischemiei/hipoxiei și leziunii tisulare.** Ischemia miocardului este cea mai frecventă cauză care stă la baza SCA. Dezechilibrul sistemelor prooxidative și antioxidante

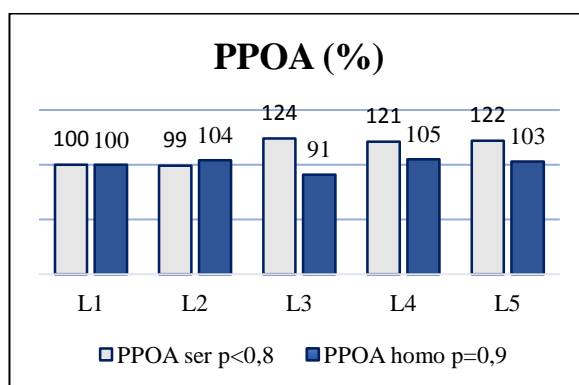
indus de ischemie favorizează generarea în exces a speciilor reactive de oxigen (SRO) și dezvoltarea stresului oxidativ (SO).

**4.2.1 Modificările markerilor stresului oxidativ.** Efectele dăunătoare ale SO sunt mediate de supraproducerea speciilor reactive de oxigen care activează căile proinflamatorii și afectează structura lipidelor, proteinelor cu perturbarea activității enzimelor [11]. **Albumina ischemic modificată (AIM)** este un marker sensibil, nespecific și cost-eficient care permite identificarea precoce a leziunii ischemice acute a miocardului, anterior debutului modificărilor necrotice ireversibile [28][30]. S-a sugerat că AIM reprezintă un indicator al oxigenării periferice insuficiente progresive indusă de disfuncția vasculară [40]. Experimental s-a demonstrat că valorile medii ale AIM sunt semnificativ mai înalte la pacienții cu SCA, angină instabilă și IMA versus durere toracică non-ischemică [28].

Analiza statistică a loturilor cercetate a depistat o diferență statistic semnificativă ( $p=0.042^*$ ) a AIM în ser. Valorile serice ale AIM (fig. 4.3) au înregistrat cel mai înalt nivel în lotul preinfarct (L3), majorarea fiind de 20%. Evoluția ulterioară este însoțită de reducerea nivelelor AIM cu 11% la 24 ore, și menținută la 7 zile postinfarct, fapt care relevă trecerea modificărilor ischemice în leziuni necrotice. Valorile tisulare ale AIM s-au majorat inițial la 6 ore (perioada preinfarct) cu 8%, apoi în dinamică la 24 ore s-au micșorat cu 14%. La 7 zile a crescut conținutul cu 14% comparativ cu L4 (stare de infarct), revenind la valorile înregistrate în cea de preinfarct ( $p=0.163$ ) (fig. 4.3). Variabilele AIM în ser și AIM în homo s-au analizat folosind coeficientul de corelație  $\rho$  Spearman. Lotul postinfarct (AMI.7d) a prezentat valoarea corelației  $\rho=0.829$  la un prag de semnificație  $p$  (unilateral)  $<0.05$  ( $p=0.021^*$ ), indicând existența unei corelații pozitive veridice.



**Figura 4.3** Devierile albuminei ischemic modificate



**Figura 4.4** Conținutul produșilor proteici de oxidare avansată

AIM este depistat rapid după debutul ischemiei cardiace și rămâne majorat în condițiile ischemiei coronariene cu sau fără leziunea cardiacă, fiind un biomarker sensibil de detectare precoce a SCA la pacienții cu durere toracică acută [30]. Se consideră că asocierea la internare a nivelelor elevate ale AIM și TnT prezic un risc înalt de evenimente cardiace majore [8]. Datele obținute denotă o creștere statistic semnificativă a AIM în faza incipientă a

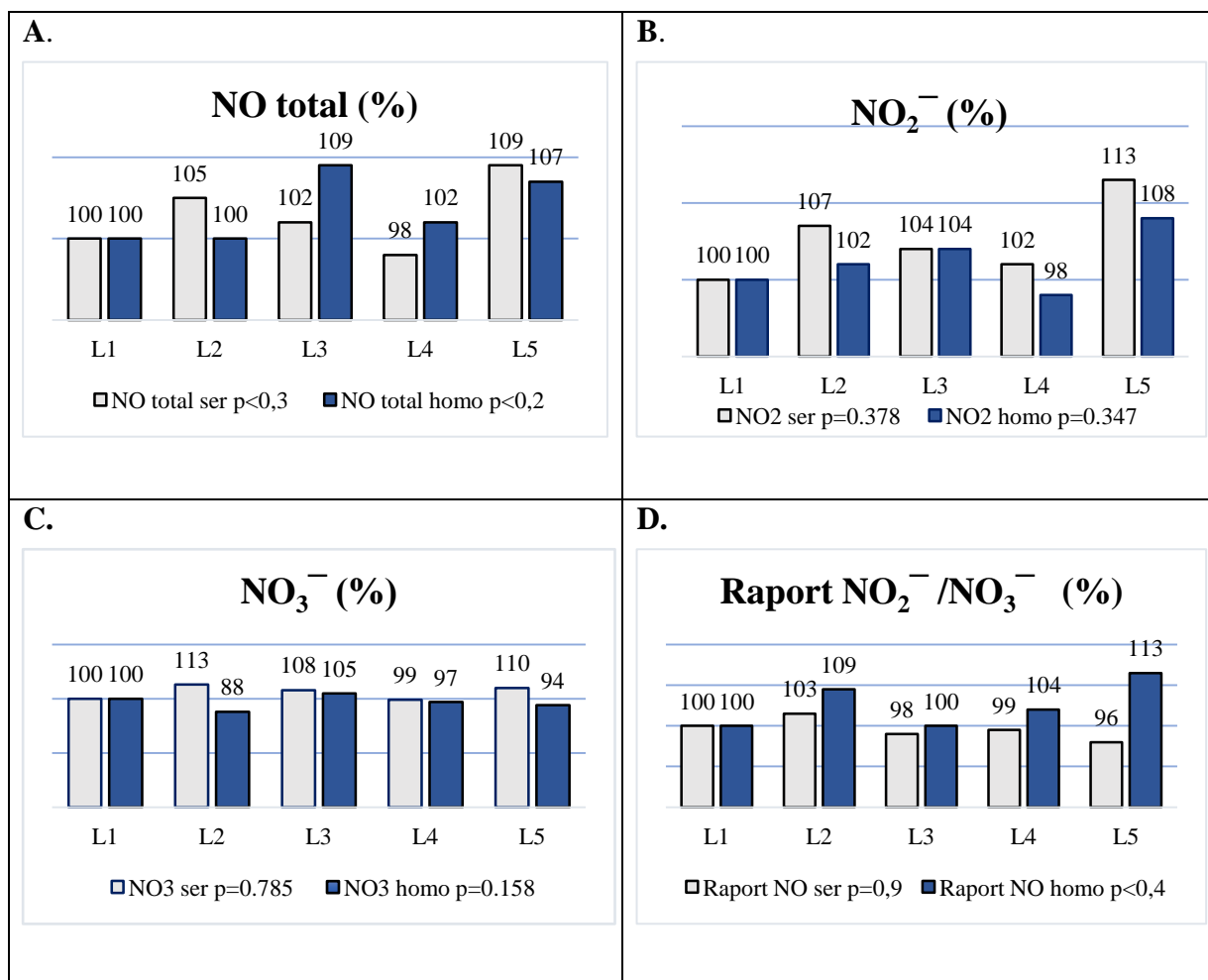
IMA, care precede creșterea troponinelor cardiace, fiind în concordanță cu unele date publicate în literatura de specialitate [8].

**Produșii proteici de oxidare avansată (PPOA)** sunt generați în timpul stresului oxidativ prin reacția proteinelor plasmatică cu oxidanții clorinați [12], fiind considerați biomarkeri de preferință ai gradului modificărilor oxidative ireversibile ale proteinelor și cei mai adecvați parametri care reflectă cu acuratețe intensitatea SO în bolile aterosclerotice [11][40]. A fost lansată ipoteza că PPOA sunt markeri precoce, cu specificitate și sensibilitate înaltă în diagnosticul IMA, inclusiv în STEMI și cu tendință de elevare în NSTEMI [12][26].

Datele obținute experimental în acest studiu demonstrează (fig. 4.4) o creștere cu 24% a PPOA serici în lotul experimental preinfarct AMI.6h (L3) față de cel intact, cu tendință de menținere în dinamică în stare de infarct AMI.24h (L4) și postinfarct AMI.7d (L5) ( $p=0.723$ ). Concentrația tisulară a PPOA s-a micșorat inițial cu 9% la 6 ore (stare preinfarct), înregistrând ulterior o majorare cu 14% în 24 ore și persistând așa spre ziua a VII postinfarct ( $p=0.932$ ). Analizând variabilele PPOA-ser și PPOA-homogenat cu ajutorul coeficientului neparametric de corelație  $\rho$  Spearman, au fost determinate valorile: în AMI.6h  $\rho=0.429$ , AMI.24h  $\rho=0.600$  și AMI.7d  $\rho=0.657$   $p$  (unilateral)  $>0.05$ , ceea ce demonstrează prezența unor corelații pozitive, moderate pentru loturile preinfarct (AMI.6h) și infarct (AMI.24h), și o corelație veridică, pozitivă în AMI.7d (starea de postinfarct). Rezultatele descrise sunt în concordanță cu unele date din literatura de specialitate [11][12][26].

Efectele patobiochimice ale acțiunii SRO pot fi estimate și prin determinarea nivelului **NO total, metaboliților oxidului nitric ( $NO_2^-$  și  $NO_3^-$ )**, și **raportului  $NO_2^- / NO_3^-$**  (fig. 4.5). Cuantificarea formării *in vivo* (plasmă, țesut) a NO include determinarea concentrației sumare a metaboliților săi ( $NO_2+NO_3$ ) în calitate de indicator de substituție a NO [20]. Timpul de înjumătățire a NO și raportul nitrat ( $NO_3^-$ )/nitrit ( $NO_2^-$ ) depind de tipul și cantitatea SRO,  $pO_2$ , pH, concentrația metalelor de tranziție și tiolilor [20].

Modificările nivelului **NO total** (fig. 4.5 A),  **$NO_2^-$**  (fig. 4.5 B),  **$NO_3^-$**  (fig. 4.5 C) și a **raportului  $NO_2^- / NO_3^-$**  (fig. 4.5 D) au fost statistic nesemnificative atât în serul sanguin, cât și în homogenatul tisular cardiac. Variabilele  $NO_2^-$  în ser și  $NO_2^-$  în homogenat analizate prin utilizarea coeficientului  $\rho$  Spearman au indicat valoarea corelației  $\rho=0.771$ ,  $p$  (unilateral)  $<0.05$  ( $p=0.036^*$ ) în AMI.6h (preinfarct), fapt ce confirmă o corelație veridică, pozitivă. La analiza variabilelor raport  $NO_2^- / NO_3^-$  în ser și în homogenat cu ajutorul coeficientului de corelație  $\rho$  Spearman, în loturile experimentale au fost determinate următoarele valori: AMI.6h  $\rho=0.886$ ,  $p$  (unilateral)  $<0.01$  ( $p=0.009^{**}$ ); AMI.24h  $\rho=0.771$   $p$  (unilateral)  $<0.05$  ( $p=0.036^*$ ) și AMI.7d  $\rho=0.899$ ,  $p$  (unilateral)  $<0.01$  ( $p=0.007^{**}$ ). Cele descrise demonstrează o corelație pozitivă, moderată pentru starea de infarct (AMI.24h), și o corelație veridică în stările de preinfarct (AMI.6h) și postinfarct (AMI.7d).



**Figura 4.5 Modificările metaboliților NO în infarct miocardic experimental**

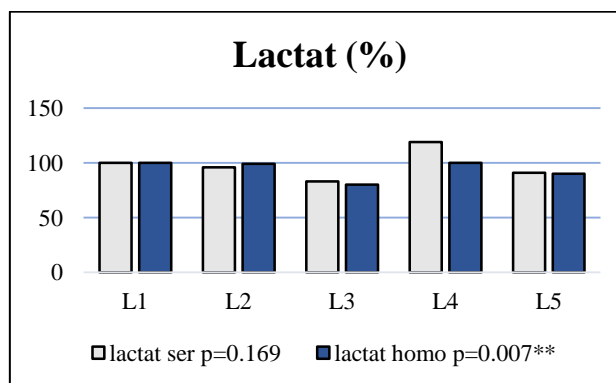
Rezultatele contradictorii identifică o micșorare concludentă a NO în IMA atât la pacienții normo-, cât și hiperglicemici, unde insuficiența de NO este asociată cu mortalitate intraspitalicească mai înaltă [17]. O scădere semnificativă a cantității de NO a fost depistată după 12 ore în IMA experimental fără modificări evidente în dinamică. În ischemie-reperfuzie s-a înregistrat o reducere concludentă la 12, 24, 48 și 72 ore [39].

**4.2.2 Estimarea indicilor hipoxiei tisulare.** Modificările precoce induse de ischemie sunt instalarea metabolismului anaerob, producerea de lactat și acidoza tisulară, pe când necroza cu eliberarea enzimelor cardiace (de ex. troponinele) apare mai târziu.

**Lactatul** miocardic este un marker al metabolismului anaerob care bine corelează cu gradul ischemiei, fiind considerat biomarker al hipoperfuziei și hipoxiei tisulare [18][23]. S-a demonstrat experimental că hiperlactemia este un marker al răspunsului la stresul metabolic, asociat hipoxiei, SO și leziunii ischemice a miocardului [37].

Studiul nostru a identificat (fig. 4.6) o micșorare a nivelului de **lactat** seric cu 20% în lotul experimental preinfarct AMI.6h (L3), urmată în AMI24h (L4) de creșterea valorilor cu 36% față de starea precedentă și scăderea cu 28% în lotul postinfarct AMI.7d (L5) (p=0.169). Valorile tisulare ale lactatului au înregistrat aceeași tendință de modificare, dar la un nivel mai

jos în starea de infarct ( $p=0.007^{**}$ ). Variabilele lactatul în ser și în homogenat au fost analizate folosind coeficientul neparametric de corelație  $\rho$  Spearman. În AMI.6h (preinfarct)  $\rho$  este egal cu -0.714,  $p$  (unilateral)  $>0.05$  ( $p=0.055$ ) și relevă tendința unei corelații negative veridice.



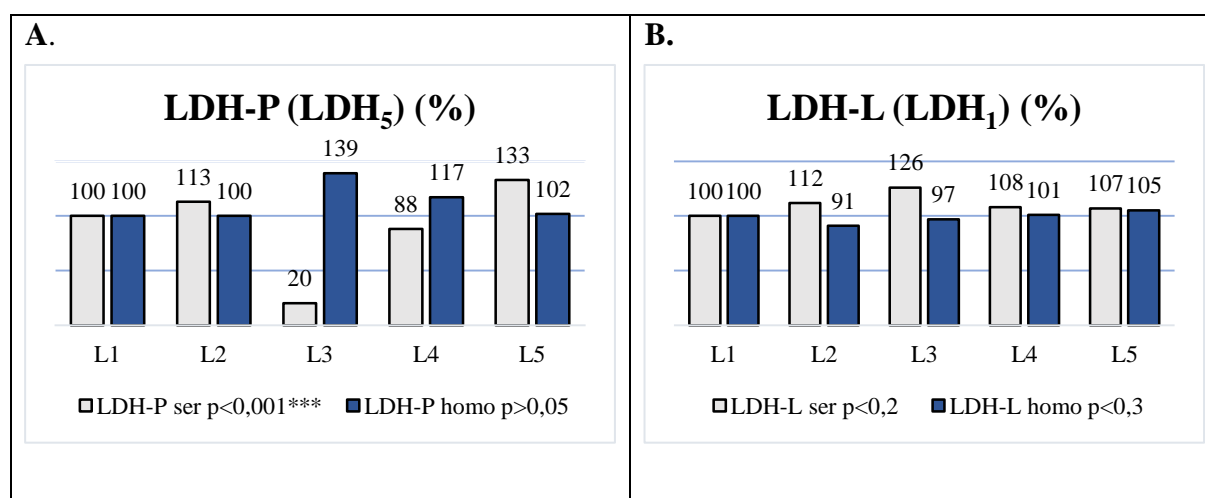
**Figura 4.6. Estimarea lactatului în infarct miocardic experimental**

Evaluarea lactatului reprezintă un mijloc suplimentar în diagnosticul precoce a leziunilor ischemice a miocardului în IMA [37]. Concentrațiile serice ale lactatului au un impact semnificativ asupra pronosticului BCV indicând o asociere între lactatul seric ridicat ( $\geq 2.5$  mmol/L) și dezvoltarea tardivă a șocului cardiogen [23]. Este descrisă o asociere pozitivă între valorile serice ale lactatului și ale troponinei I (markerul necrozei miocardului) [18]. Rezultatele obținute confirmă că lactatul în calitate de marker al IM reflectă dereglările metabolice asociate hipoxiei, fiind util în diagnosticul IMA suplimentar troponinelor cardiace.

**Lactat dehidrogenaza (LDH)** este eliberată în spațiul extracelular ca rezultat al lezării membranei sarcolemice, confirmând faptul că prezența extracelulară a enzimei este întotdeauna asociată cu necroza celulară și distrugerea țesutului. LDH<sub>5</sub> catalizează transformarea anaerobă a piruvatului în lactat cuplată cu oxidarea NADH în NAD<sup>+</sup>, pe când LDH<sub>1</sub> favorizează reacția opusă de oxidare aerobă a lactatului. Concentrația LDH<sub>1</sub> se menține ridicată până la o săptămână postinfarct, valorile înalte la internare fiind indicatorii unei adresări târzii [13]. În figura 4.7 este reprezentată activitatea lactat dehidrogenazelor P și L (LDH<sub>5</sub> și LDH<sub>1</sub>).

Modificările activității în ser a **LDH-P (LDH<sub>5</sub>)** au prezentat o diferență semnificativă ( $p=0.0002^{***}$ ). Rezultatele obținute de noi indică că cea mai mică activitate a LDH-P (LDH<sub>5</sub>) serice (fig. 4.7 A) s-a atestat în starea preinfarct AMI.6h (L3), reducerea fiind egală cu 80% la comparare cu lotul intact. În dinamică activitatea enzimei a crescut în AMI.24h (L4) cu 68% și cu 45% în starea postinfarct AMI.7d (L5), fiind mult mai mare (cu 33%) decât în control. În faza de preinfarct activitatea LDH-P (LDH<sub>5</sub>) tisulară a înregistrat o creștere egală cu 39%, urmată de micșorarea activității enzimei cu 22% în 24 ore comparativ cu starea anterioară, și cu 15% la 7 zile, față de starea precedentă ( $p>0.05$ ). Pentru variabilele cercetate LDH-P (LDH<sub>5</sub>) serică și LDH-P (LDH<sub>5</sub>) tisulară coeficientul de corelație  $\rho$  Spearman a prezentat

valorile: în L3 AMI.6h  $\rho=0.543$  p (unilateral)  $>0.05$  ( $p=0.133$ ); și în L5 AMI.7d  $\rho=-0.853$  p (unilateral)  $<0.05$  ( $p=0.015^*$ ), caracteristice pentru tendința spre o corelație moderată, pozitivă în AMI.6h (preinfarct) și o legătură veridică, negativă în AMI.7d (postinfarct).



**Figura 4.7 Activitatea lactat dehidrogenazelor în infarct experimental**

În lotul experimental preinfarct AMI.6h (L3) s-a atestat o creștere a activității **LDH-L (LDH<sub>1</sub>)** serice cu 26% față de cel intact (fig. 4.7 B), apoi în dinamică s-a constatat scăderea activității enzimei cu 16% în AMI.24h (L4) și menținerea nivelului atins postinfarct în AMI.7d (L5) ( $p=0.198$ ). LDH-L (LDH<sub>1</sub>) tisulară a înregistrat în perioada preinfarct o micșorare neînsemnată cu 3%, urmată de creștere repetată a valorilor cu 4% peste 24 ore și spre ziua VII postinfarct ( $p=0.287$ ). Analizând variabilele LDH-L (LDH<sub>1</sub>) în ser și în homogenat prin utilizarea coeficientului  $\rho$  Spearman, în lotul preinfarct AMI.6h s-a determinat  $\rho=0.657$  p (unilateral)  $>0.05$  ( $p=0.078$ ), fapt ce denotă tendința unei corelații pozitive, puternice. Totodată în AMI.24h (starea de infarct) valoarea corelației  $\rho=-1.000$  arată existența unei legături negative veridice.

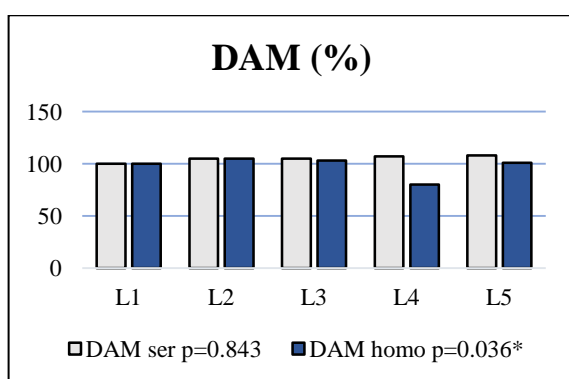
Experimental a fost indicată prezența unei corelații semnificative puternice între TnT și LDH [19]. Se menționează utilitatea LDH în calitate de indicator indirect al extinderii leziunilor tisulare necrotice, inclusiv infarctului miocardic, marker nespecific al inflamației și hemolizei [17].

**4.2.3 Importanța diagnostică a indicilor leziunii tisulare.** Studiile confirmă că **dialdehida malonică (DAM)**, un indicator veridic al leziunii oxidative a celulelor și țesuturilor, este biomarker al leziunilor membranei celulare. Estimarea cantitativă a DAM poate fi un parametru excelent în aprecierea leziunilor oxidative în IMA. Se consideră că nivelul DAM reflectă indirect atât gradul POL, cât și cantitatea de radicali liberi [39].

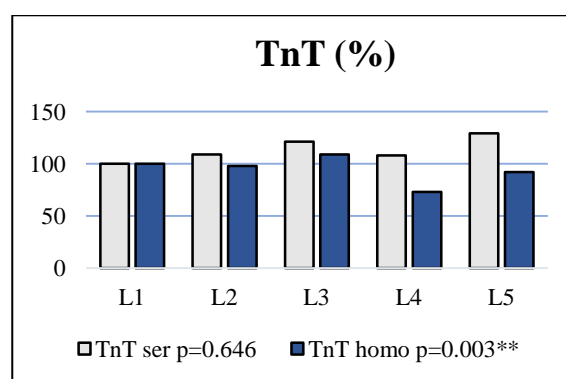
Rezultatele obținute de noi indică o creștere a nivelului **dialdehidei malonice** serice (fig. 4.8) egală cu 5% în lotul preinfarct AMI.6h (L3), tendință care se păstrează în lotul cu infarct AMI.24h (L4) și postinfarct AMI.7d (L5), depășind nivelul lotului intact cu 7% și 8%

respectiv ( $p > 0.05$ ), se încadrează în limitele celor relatate de alți cercetători [7]. Concentrația DAM în homogenat a manifestat inițial o majorare cu 3% în starea de preinfarct AMI.6h (L3), însoțită de o scădere cu 20% în AMI.24h (L4), și revenire la valorile inițiale în perioada postinfarct (L5) ( $p = 0.036^*$ ) (fig. 4.8). O astfel de evoluție nu corespunde unor date publicate [19][30][39]. Posibil că concentrația DAM generată în țesutul cardiac în afecțiunea modelată experimental caracterizează prezența leziunilor hipoxice, dar este rapid înlăturată din țesut concomitent cu agravarea leziunilor membranare și pierderea integrității lor [1]. Variabilele cercetate DAM în ser și DAM în homogenat au rezultat cu valorile coeficientului neparametric de corelație  $\rho$  Spearman:  $\rho = 0.714$   $p$  (unilateral)  $> 0.05$  ( $p = 0.055$ ) în L3 (starea preinfarct); și  $\rho = 0.829$  în L4 (starea infarct)  $p$  (unilateral)  $< 0.05$  ( $p = 0.021^*$ ), indicând o corelație pozitivă, veridică.

Datele prezentate confirmă că ischemia cardiacă grație generării sporite de SRO, induce stresul oxidativ și intensifică procesul de peroxidare a lipidelor, implicate în dezvoltarea modificărilor ischemice însoțite de pierderea integrității membranare, care ulterior progresează în leziuni necrotice [1].



**Figura 4.8 Nivelul dialdehidei malonice**



**Figura 4.9 Variațiile troponinei T**

Din 2000 *troponinele cardiace* sunt markeri de elecție ai leziunilor miocardului [3][5]. Eliberarea troponinelor reflectă gradul de dezintegrare a aparatului contractil cauzată de leziunea ireversibilă indusă de acidoza intracelulară și activarea enzimelor proteolitice prezente în miocard [36].

Rezultatele studiului nostru indică creșterea cu 21% a nivelelor serice ale *troponinei T* (TnT) în perioada preinfarct, urmate de scăderea cu 13% la 24 ore și majorare în continuare cu 21% spre ziua a VII (postinfarct) ( $p = 0.646$ ) (fig. 4.9). Valorile tisulare ale TnT înregistrează o creștere cu 9% în primele 6 ore, însoțită de scăderea semnificativă egală cu 36% la 24 ore, și elevare repetată cu 19% spre ziua VII (postinfarct) ( $p = 0.003^{**}$ ). Coeficientul neparametric de corelație  $\rho$  Spearman pentru variabilele cercetate TnT serică și TnT tisulară a prezentat valorile  $\rho = -0.429$  în L3 (preinfarct) și  $\rho = -0.543$  în L4 (stare de infarct) la un prag de semnificație  $p$  (unilateral)  $> 0.05$ , indicând tendința spre o corelație moderată, negativă.



Creșterea inițială (după 6 ore) denotă lezarea integrității membranei cardiomiocitului cu ieșirea în circulație a fracției citosolice libere, care este rapid eliminată grație timpului scurt de înjumătățire. Totodată prezența în sânge la 24 ore, precum și eliberarea tardivă (după 48 ore) postinfarct a cTnT este o reflectare a leziunii celulare ireversibile însoțită de degradarea miofilamentelor. Indiscutabil, eliberarea troponinelor reflectă dezintegrarea aparatului contractil cauzată de leziunea cardiomiocitelor indusă de ischemie, acidoza intracelulară și activarea enzimelor proteolitice prezente în miocard, argumentând ipoteza lansată în 2010 de Thygesen K. [36].

Unele studii confirmă că depistarea în probele consecutive modificării în dinamică (>20%) ale cTnT demonstrează acuitatea leziunilor miocardului și ajută la diferențierea infarctului miocardic acut (sau recurent) de nivelele bazale ridicate ale troponinelor [5]. Este cert că creșterea concentrațiilor serice ale troponinelor reflectă gradul de lezare a miocardului, însă nu indică mecanismul patobiochimic de eliberare a lor [3][36], iar creșterea lentă duce la stabilirea întârziată a diagnosticului, fiind identificate doar consecințele unei ischemii îndelungate.

**4.3 Corelațiile sero-tisulare ale citokinelor și indicilor ischemiei/hipoxiei și leziunii tisulare în infarct experimental.** Analiza valorilor serice și tisulare ale *citokinelor* în *perioada preinfarct* cu ajutorul coeficientului neparametric Spearman nu a înregistrat corelații între variabilele prestabilite (IL-6 și TNF $\alpha$ ). *Starea de infarct* este caracterizată prin tendință spre corelația moderată pozitivă identificată între IL-6 în ser și în homogenat ( $\rho=0.486$ ,  $p$  (unilateral)  $>0.05$ ) și o corelație slabă negativă pentru TNF $\alpha$  ( $\rho=-0.257$ ,  $p$  (unilateral)  $>0.05$ ). Ulterior în *perioada postinfarct* variabilele TNF $\alpha$  în ser și în țesut au înregistrat o reîntoarcere spre o corelație slabă pozitivă ( $\rho=0.371$ ,  $p$  (unilateral)  $>0.05$ ). Datele raportate sugerează utilizarea preferențială a citokinelor în calitate de markeri de pronostic vs markeri de diagnostic precoce în SCA.

**Markerii stresului oxidativ** în *perioada preinfarct* au prezentat o corelație pozitivă moderată identificată între nivelele serice și tisulare ale PPOA ( $\rho=0.429$ ,  $p$  (unilateral)  $>0.05$ ) și NO $_3^-$  ( $\rho=0.486$ ,  $p$  (unilateral)  $>0.05$ ), concordată cu o corelație veridică pozitivă și pentru variabilele NO $_2^-$  ( $\rho=0.771^*$ ,  $p$  (unilateral)  $<0.05$ ) și raportul NO $_2^-$ /NO $_3^-$  ( $\rho=0.886^{**}$ ,  $p$  (unilateral)  $<0.01$ ). În *starea de infarct* corelația pozitivă moderată stabilită între valorile serice și tisulare ale PPOA devine mai puternică ( $\rho=0.600$ ,  $p$  (unilateral)  $>0.05$ ), iar corelația pozitivă puternică se menține pentru variabilele NO total ( $\rho=0.714$ ,  $p$  (unilateral)  $>0.05$ ) și NO $_3^-$  ( $\rho=0.638$ ,  $p$  (unilateral)  $>0.05$ ). Concomitent și raportul NO $_2^-$ /NO $_3^-$  în ser și în homogenat a înregistrat o corelație moderată pozitivă ( $\rho=0.771^*$ ,  $p$  (unilateral)  $<0.05$ ). Ulterior în *perioada postinfarct* s-au raportat corelațiile pozitive veridice între nivelele serice și tisulare ale AIM ( $\rho=0.829^*$ ,  $p$  (unilateral)  $<0.05$ ), și a raportului NO $_2^-$ /NO $_3^-$  ( $\rho=0.899^{**}$ ,  $p$  (unilateral)  $<0.01$ ). O corelație pozitivă s-a înregistrat între variabilele PPOA-ser și PPOA-

homogenat ( $\rho=0.657$ ,  $p$  (unilateral)  $>0.05$ ) și una moderată între valorile ale  $\text{NO}_2^-$  ( $\rho=0.493$ ,  $p$  (unilateral)  $>0.05$ ).

Analiza **indicilor hipoxiei tisulare** cu ajutorul coeficientului Spearman a înregistrat în *perioada preinfarct* tendința spre corelația pozitivă moderată între LDH-P ( $\text{LDH}_5$ ) în ser și LDH-P ( $\text{LDH}_5$ ) în homogenat ( $\rho=0.543$ ,  $p$  (unilateral)  $>0.05$ ) și o corelație mai puternică între variabilele LDH-L ( $\text{LDH}_1$ ) serică și LDH-L ( $\text{LDH}_1$ ) tisulară ( $\rho=0.657$ ,  $p$  (unilateral)  $>0.05$ ). Între nivelele lactatului în ser și homogenat s-a depistat tendința spre o corelație negativă ( $\rho=-0.714$ ,  $p$  (unilateral)  $>0.05$ ). În dinamica procesului s-a raportat existența corelației negative veridice între variabilele LDH-L ( $\text{LDH}_1$ ) în ser și în țesut ( $\rho=-1.000^{***}$ ) în *starea de infarct* și a unei corelații negative între LDH-P ( $\text{LDH}_5$ ) serică și LDH-P ( $\text{LDH}_5$ ) tisulară ( $\rho=-0.853^*$ ,  $p$  (unilateral)  $<0.05$ ) în *perioada postinfarct*.

**Markerii integrității tisulare.** Între nivelele DAM în ser și în homogenat s-a înregistrat în *perioada preinfarct* o corelație pozitivă ( $\rho=0.714$ ,  $p$  (unilateral)  $>0.05$ ), modificare însoțită de tendința spre corelația negativă moderată pentru TnT ( $\rho=-0.429$ ,  $p$  (unilateral)  $>0.05$ ). Rezultate similare s-au raportat și în *starea de infarct*, unde coeficientul neparametric de corelație  $\rho$  Spearman pentru variabilele DAM în ser și în țesut este de  $\rho=0.829^*$ ,  $p$  (unilateral)  $<0.05$  și  $\rho=-0.543$ ,  $p$  (unilateral)  $>0.05$  pentru TnT.

## CONCLUZII GENERALE

1. Indicii metabolismului glucidic prezintă în perioada de infarct creșterea relevantă în comparație cu starea precedentă a nivelelor serice ale glucozei (cu 39%) ( $p=0.0002^{***}$ ), hemoglobinei glicate și AGE (cu 29%) ( $p=0.018^*$ ), însoțită de micșorarea cantității tisulare a glucozei, Hb glicate și AGE.

2. Modificările metabolismului lipidic au fost reprezentate prin micșorarea veridică în perioada preinfarct vs animalele intacte a nivelului seric (71%) ( $p=0.049^*$ ) și tisular (cu 51%) ( $p=0.004^{**}$ ) al  $\beta$ LP, însoțite de creșterea HDL-C în ser. În perioada de infarct se atestă creșterea concludentă comparativ cu starea precedentă în ser a  $\beta$ LP (cu 42%) ( $p=0.049^*$ ) și a LDL-C (cu 60%) ( $p=0.011^*$ ), cu schimbări nesemnificative ale valorilor tisulare. Tendința de majorare a  $\beta$ LP serice se păstrează și în perioada postinfarct (cu 79% față de starea de infarct) ( $p=0.049^*$ ).

3. Răspunsul inflamator este asigurat prin sporirea în perioada preinfarct a nivelelor IL-6 serice și prin scăderea veridică a cantității de  $\text{TNF}\alpha$  în țesut (cu 31% vs lotul intact) ( $p=0.002^{**}$ ) în starea de infarct, cu revenire la valorile inițiale în postinfarct.

4. Markerii stresului oxidativ prezintă variații semnificative în perioada preinfarct reprezentate prin creșterea nivelelor serice ale AIM și PPOA (cu cca 20%) ( $p=0.042^*$ ), însoțite de micșorarea cantității de lactat în ser și miocard (cu 20%) ( $p=0.007^{**}$ ) cu referință la animalele intacte și de control. În dinamica procesului nivelele serice ale lactatului cresc în

starea de infarct, reflectând agravarea hipoxiei, iar severitatea modificărilor tisulare este confirmată prin diminuarea în țesut a cantității de DAM (cu 23% în comparație cu starea precedentă,  $p=0.036^*$ ) (biomarker ai leziunii tisulare) care corelează veridic cu valorile serice ( $\rho=0.829$ ,  $p$  (unilateral)  $<0.05$ ).

5. Datele obținute argumentează existența în patobiochimia procesului a unei faze noi premărgătoare apariției infarctului miocardic acut – perioada de preinfarct, confirmată experimental prin corelațiile modificărilor serice cu cele tisulare ale PPOA ( $\rho=0.429$ ,  $p>0.05$ ),  $\text{NO}_2^-$  ( $\rho=0.771$ ,  $p<0.05$ ),  $\text{NO}_3^-$  ( $\rho=0.486$ ,  $p>0.05$ ), lactat ( $\rho=-0.714$ ,  $p\geq 0.05$ ),  $\text{LDH}_5$  ( $\rho=0.543$ ,  $p>0.05$ ), DAM ( $\rho=0.714$ ,  $p=0.055$ ). Analiza testelor evaluate în ser permite constatarea constelației de factori biochimici analizați în teză – AIM, PPOA, lactat – ce ar favoriza depistarea stării de preinfarct.

## RECOMANDĂRI

1. Studiul efectuat confirmă că pentru aprofundarea cunoașterii patogenezei și acțiunii metabolice a unor potențiale medicamente în infarct miocardic acut este adecvat modelul experimental pe animale mici de laborator cu utilizarea izoproterenolului în doză unică de 100 mg/kg subcutanat.

2. Rezultatele obținute pot servi drept punct de reper pentru inițierea unor cercetări mai aprofundate, inclusiv clinice pe subiecți umani, și crearea unui algoritm bazat pe corelațiile markerilor biochimici pentru prognozarea evoluției bolii și optimizarea managementului timpuriu și personalizat.

3. Extrapolarea datelor ar permite recomandarea cu scop de identificare a pacienților cu risc major de a dezvolta IMA în faza de preinfarct a screening-ului biochimic prin aplicarea testelor-express de identificare a constelației de markeri stabiliți în studiu (AIM, PPOA, lactat).

## BIBLIOGRAFIE

1. **TIMERCAN, T.**, BRANISHTE, T., LÎȘÎL, L. Malonyl dialdehyde in isoproterenol-induced acute myocardial infarction. In: *The Medical-Surgical Journal*. 2019, vol. 123, nr. 3, pp. 407-412. ISSN online: 2286-2560. ISSN print: 0048-7848.
2. **TIMERCAN, T.**, et al. Advanced glycation end products in isoproterenol-induced acute myocardial infarction. In: *Medicine and pharmacy reports*. 2019, vol. 92, nr. 3, p. 235. DOI: 10.15386/mpr-1348
3. BABUIN, L., JAFFE, A.S. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. In: *Canadian Medical Association Journal*. 2005, vol. 173, nr. 10, pp. 1191-1202. DOI: 05-041/cmaj/050141.
4. CHEN, C.L., et al. Glycated hemoglobin level is an independent predictor of major adverse cardiac events after nonfatal acute myocardial infarction in nondiabetic patients: A retrospective observational study. In: *Medicine*. 2017, vol. 96, nr. 18, pp. e6743. DOI: 10.1097/MD.00000000000006743 ISSN Print: 0025-7974
5. DAUBERT, M.A., JEREMIAS, A. The utility of troponin measurement to detect myocardial infarction: review of the current findings. In: *Vascular health and risk management*. 2010, vol. 6, pp. 691-699. DOI: 10.2147/vhrm.s5306.
6. ELBADAWY, T.H., MAHROUZ, A.A.A., SAMNODY, H.H. The relation between interleukin-6 and different categories of acute coronary syndrome. In: *Research and Opinion in Anesthesia and Intensive Care*. 2015, vol. 2, nr. 2, pp. 7-15. DOI: 10.4103/2356-9115.161311
7. FRIJHOFF, J., et al. Clinical relevance of biomarkers of oxidative stress. In: *Antioxidants and Redox Signaling*. 2015, vol. 23, nr. 14, pp. 1144-1170. DOI: [10.1089/ars.2015.6317](https://doi.org/10.1089/ars.2015.6317)
8. GAZE, D.C. Biomarkers of cardiac ischemia. In: *Ischemic Heart Disease, IntechOpen*. 2013, pp. 1-31. DOI: 10.5772/55250.
9. GRABAREK, B., BEDNARCZYK, M., MAZUREK, U. The characterization of tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), its role in cancerogenesis and cardiovascular system diseases and possibilities of using this cytokine as a molecular marker. In: *Folia Biologica et Oecologica*. 2017, vol. 13, nr. 1, pp. 1-8. DOI: 10.1515/fobio-2017-0001
10. GROOT, H.E., et al. Plasma interleukin 6 levels are associated with cardiac function after ST-elevation myocardial infarction. In: *Clinical Research in Cardiology*. 2019, vol. 108, nr. 6, pp. 612-621. <https://doi.org/10.1007/s00392-018-1387-z>
11. GRYSZCZYŃSKA, B., et al. Advanced oxidation protein products and carbonylated proteins as biomarkers of oxidative stress in selected atherosclerosis-mediated diseases. In: *BioMed Research International*. 2017, vol. 2017, article ID 4975264. doi: [10.1155/2017/4975264](https://doi.org/10.1155/2017/4975264)
12. HASSAN, N.S., MAHRAN, N.A., TAWFIK, S.F., BORAI, I.H. Oxidative stress markers, 8-isoprostane & advanced oxidation protein products (AOPPs), in acute myocardial

- infarction patients with acute hyperglycemia. In: *International Journal of Scientific & Engineering Research*. 2014, vol. 5, nr. 5, pp. 117-126. ISSN 2229-5518
13. HERMANIDES, R.S. In patients with STEMI, lactate dehydrogenase (LDH) elevation may occur early after symptom onset and is associated with poor outcome. In: *Medical Research Archives*. 2016, vol. 4, nr. 2, 23 p. ISSN 2375-1924.
14. HONG, L.F., et al. Glycosylated hemoglobin A1c as a marker predicting the severity of coronary artery disease and early outcome in patients with stable angina. In: *Lipids in health and disease*. 2014, vol. 13, nr. 1, pp. 89. doi: [10.1186/1476-511X-13-89](https://doi.org/10.1186/1476-511X-13-89)
15. HOWERTON, E., TARZAMI, S.T. Tumor necrosis factor-alpha and inflammation-mediated cardiac injury. In: *Journal of Cell Science & Therapy*. 2017, vol. 8, nr.268, pp. 1-4. ISSN: 2157-7013 DOI: 10.4172/2157-7013. 1000268
16. ISHIHARA, M. Acute hyperglycemia in patients with acute myocardial infarction. In: *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society*. 2012, vol. 76, nr. 3, pp. 563-571. DOI: [10.1253/circj.cj-11-1376](https://doi.org/10.1253/circj.cj-11-1376)
17. JIALAL, I., SOKOLL, L.J. Clinical utility of lactate dehydrogenase: a historical perspective. In: *American journal of clinical pathology*. 2015, vol. 143, nr. 2, pp. 158-159. doi: [10.1309/AJCTP0FC8QFYDFA](https://doi.org/10.1309/AJCTP0FC8QFYDFA)
18. KAPOOR, P.M., et al. Changes in myocardial lactate, pyruvate and lactate-pyruvate ratio during cardiopulmonary bypass for elective adult cardiac surgery: Early indicator of morbidity. In: *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*. 2011, vol. 27, nr. 2, pp. 225-232. DOI: [10.4103/0970-9185.81819](https://doi.org/10.4103/0970-9185.81819)
19. KATHYAINI, R., GAYATRI, S., SULEMAN, D. A study on malondialdehyde as an oxidative stress marker in patients with myocardial infarction at a tertiary care centre. In: *National Journal of Laboratory Medicine*. 2017, vol. 6, nr. 4, pp. 13-16. DOI: [10.7860/NJLM/2017/29815:2252](https://doi.org/10.7860/NJLM/2017/29815:2252)
20. KELM, M. Nitric oxide metabolism and breakdown. In: *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*. 1999, vol. 1411, nr. 2-3, pp. 273-289. DOI: [10.1016/s0005-2728\(99\)00020-1](https://doi.org/10.1016/s0005-2728(99)00020-1)
21. KHAN, H.A., ALHOMIDA, A.S., SOBKI, S.H. Lipid profile of patients with acute myocardial infarction and its correlation with systemic inflammation. In: *Biomarker Insights*. 2013, vol. 8, pp. 1-7. DOI: [10.4137/BMIS11015](https://doi.org/10.4137/BMIS11015)
22. KOSIBOROD, M. Blood glucose and its prognostic implications in patients hospitalised with acute myocardial infarction. In: *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2008, vol. 5, nr. 4, pp. 269-275. DOI: [10.3132/dvdr.2008.039](https://doi.org/10.3132/dvdr.2008.039)
23. KUBIAK, G.M., et al. Lactate in cardiogenic shock – current understanding and clinical implications. In: *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2018, vol. 69, nr. 1, pp. 15-21. DOI: [10.26402/jpp.2018.1.02](https://doi.org/10.26402/jpp.2018.1.02)

24. MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA. Sindromul Coronarian Acut și Infarctul Miocardic Acut. Protocol Clinic Național. PCN-81. Chișinău, 2017, 41 pagini. [http://89.32.227.76/\\_files/15505-PCN%2520SCA\\_%2520IMA.pdf](http://89.32.227.76/_files/15505-PCN%2520SCA_%2520IMA.pdf)
25. PISCHON, T., et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men. In: *Circulation*. 2005, vol. 112, nr. 22, pp. 3375-3383. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.532499
26. RASOOL, M., et al. Implications of advanced oxidation protein products (AOPPs), advanced glycation end products (AGEs) and other biomarkers in the development of cardiovascular diseases. In: *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2019, vol. 26, nr. 2, pp. 334-339. DOI: 10.1016/j.sjbs.2018.08.024
27. REDDY, V.S., et al. Relationship between serum low-density lipoprotein cholesterol and in-hospital mortality following acute myocardial infarction (the lipid paradox). In: *The American journal of cardiology*. 2015, vol. 115, nr. 5, pp. 557-562. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.12.006
28. REDDY, C.B., CYRIAC, C., DESLE, H.B. Role of “Ischemia Modified Albumin” (IMA) in acute coronary syndromes. In: *Indian heart journal*. 2014, vol. 66, nr. 6, pp. 656-662. doi: [10.1016/j.ihj.2014.12.005](https://doi.org/10.1016/j.ihj.2014.12.005)
29. RITSCHHEL, V.N., et al. IL-6 signalling in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. In: *Results in immunology*. 2014, vol. 4, pp. 8-13. DOI: 10.1016/j.rinim.2013.11.002
30. RODRIGO, R., LIBUY, M., FELIÚ, F., HASSON, D. Oxidative stress-related biomarkers in essential hypertension and ischemia-reperfusion myocardial damage. In: *Disease markers*. 2013, vol. 35, nr. 6, pp. 773-790. DOI: 10.1155/2013/974358
31. ROSENSON, R.S., BREWER, H.B., RADER, D.J. Lipoproteins as biomarkers and therapeutic targets in the setting of acute coronary syndrome. In: *Circulation research*. 2014, vol. 114, nr. 12, pp. 1880-1889. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302805
32. ROTT, D., KLEMPFNER, R., GOLDENBERG, I., LEIBOWITZ, D. Cholesterol levels decrease soon after acute myocardial infarction. In: *The Israel Medical Association journal: IMAJ*. 2015, vol. 17, nr. 6, pp. 370-373. ISSN: 1565-1088 (Print) PMID: 26233997
33. SALEH, J. Glycated hemoglobin and its spinoffs: cardiovascular disease markers or risk factors? In: *World journal of cardiology*. 2015; vol. 7, nr. 8, pp. 449-453. doi: [10.4330/wjc.v7.i8.449](https://doi.org/10.4330/wjc.v7.i8.449)
34. SIGDEL, M., et al. Non-high density lipoprotein cholesterol versus low density lipoprotein cholesterol as a discriminating factor for myocardial infarction. In: *BMC research notes*. 2012, vol. 5, nr. 1, pp. 640. DOI: 10.1186/1756-0500-5-640
35. <https://statistica.gov.md/>
36. THYGESEN, K., et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. In: *European heart journal*. 2010, vol.31, nr. 18, pp. 2197-2204. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq251>

37. WANG, X., et al. Metabolic characterization of myocardial infarction using GC-MS-based tissue metabolomics. In: *International heart journal*. 2017, vol. 58, nr. 3, pp. 441-446. DOI: [10.1536/ihj.16-432](https://doi.org/10.1536/ihj.16-432) <https://doi.org/10.1536/ihj.16-432>
38. WILKINS, E., et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. In: *European Heart Network*. Brussels. 2017. 192 pagini. [www.ehnheart.org](http://www.ehnheart.org)
39. ZHAO, Y.B., et al. Variation of plasma levels of endothelin, calcitonin gene-related peptide, nitric oxide, and malondialdehyde in acute myocardial ischemia reperfusion injury in a rabbit model. In: *Genetics and Molecular Research*. 2015, vol. 14, nr. 2, pp. 5577-5584. doi: 10.4238/2015.May.25.9
40. ŻURAWSKA-PŁAKSEJ, E., et al. Oxidatively modified forms of albumin in patients with risk factors of metabolic syndrome. In: *Journal of endocrinological investigation*. 2014, vol. 37, nr. 9, pp. 819-827. DOI: 10.1007/s40618-014-0111-8

## LISTA PUBLICAȚIILOR LA TEMA TEZEI

### 1. Articole în reviste științifice:

1.1. în reviste din bazele de date Web of Science și SCOPUS

1.1.1. TIMERCAN, T. et al. Advanced glycation end products in isoproterenol-induced acute myocardial infarction. In: *Medicine and Pharmacy Reports*. 2019, vol. 92, nr. 3, pp. 235-238. DOI: 10.15386/mpr-1348. (IF 0.360) (Scopus, PubMed, Crossref)

1.1.2. TIMERCAN, T., BRANISHTE, T., LÎȘÎI, L. Malonyl dialdehyde in isoproterenol-induced acute myocardial infarction. In: *Medical - Surgical Journal – Revista Medico – Chirurgicală*. 2019, vol. 123, nr. 3, pp. 407-412. ISSN-L 2286-2560; eISSN 2286-2560; ISSN 0048-7848 (IF 0.170) (Web of Science)

1.2. în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, categoria B

1.2.1. TIMERCAN, T. Current markers of myocardial ischemia: review article. In: *Moldovan Journal of Health Sciences*. 2018, vol. 16, nr. 2, pp. 62-72. ISSN 2345-1467 (IBN, Index Copernicus)

1.2.2. TIMERCAN, T. A modern approach to interleukin-6. In: *Moldovan Medical Journal*. 2018, vol. 61, nr. 3, pp. 47-52. pISSN 2537-6373; eISSN 2537-6381. DOI: 10.5281/zenodo.1299041 (Categoria B+) (DOAJ, e.library.ru)

1.2.3. TIMERCAN, T., STRATULAT, S., BRANIȘTE, T., LÎȘÎI, L. Particularitățile metabolismului acizilor grași în miocard. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2017, vol. 2, nr. 54, pp. 78-83. ISSN 1857-0011 (IBN)

### 2. Articole în culegeri științifice

2.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

2.1.1. TIMERCAN, T. Isoproterenol-induced animal model of myocardial infarction. In: *Proceedings of the XX International Scientific and Practical Conference “International Trends in Science and Technology”*. Warsaw, Poland, December 28, 2019, vol. 2, pp. 16-18.

ISBN: 978-83-955313-8-5 (**Academia.edu**)

2.2. în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova)

2.2.1. TIMERCAN, T., LÎȘÎI, L. Biomarkers for diagnosis of myocardial infarction. In: *ARCHIVES of the Balcan Medical Union*. The six-th session of the Balcan Medical Days and the Second Congress of Emergency Medicine of the Republic of Moldova on 22th-24th September 2013, vol. 48, nr. 3, pp. 396-398. ISSN 0041-6940

2.3. în lucrările conferințelor științifice naționale

2.3.1. TIMERCAN, T., LÎȘÎI, L., AMBROS, A., GAVRILIȚA, I. Aspecte contemporane în structura, sinteza și patologiile colagenului. In: *Anale Științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemitanu" Vol. 1: Probleme medico-biologice și farmaceutice*, 2010, pp. 309-313. ISBN 978-9975-918-81-7; ISBN 978-9975-4134-5-9 (**IBN**)

2.3.2. RĂCILĂ, R., TIMERCAN, T. Enzimele: markeri biochimici ai infarctului miocardic. In: *Anale Științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemitanu" Ediția X, Vol. 1: Probleme medico-biologice și farmaceutice*, 2009, pp. 189-194. ISBN 978-9975-918-81-7; ISBN 978-9975-915-86-1 (**IBN**)

### 3. Teze în culegeri științifice

3.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

3.1.1. TIMERCAN, T., TIMERCAN, V. Malondialdehyde variations in experimental myocardial infarction. In: *Biological Markers in Fundamental and Clinical Medicine. Collection of abstracts*. 2018, vol. 2, nr. 2, p. 78. pISSN 2570-5911; eISSN 2570-5903. DOI: 10.29256/v.02.02.2018.escbm69. (**Crossref**)

3.1.2. TIMERCAN, T., JUCOV, A. Ischemia modified albumin as biomarker of cardiac ischemia. In: *76<sup>th</sup> International Scientific Conference on Medicine. Book of Abstracts*. 23.02.2018, Riga, 2018, p. 42. ISBN 978-9934-18-310-2

3.1.3. TIMERCAN, T., TIMERCAN, V. Assessment of ischemia modified albumin serum level in isoproterenol-induced myocardial infarction. In: *Biological Markers in Fundamental and Clinical Medicine*. (DOI: 10.29256/v.01.03.2017.escbm01) 2017, vol. 1, nr. 3, pp. 4-6. pISSN 2570-5911; eISSN 2570-5903. DOI: 10.29256/v.01.03.2017.escbm01-14 (**Crossref**)

3.1.4. TIMERCAN, T. Inflammation markers in myocardial infarction. In: *Abstract book: IBC - Sofia 2017, 2nd International Biomedical Congress of Sofia 2017, November 17-19th 2017*. Sofia, Bulgaria, 2017, p. 48.

3.1.5. TIMERCAN, T. Evaluation of Interleukin-6 levels in isoproterenol-induced myocardial infarction in rats. In: *Ukrainian scientific medical youth journal//Special edition 2(102)2017*: p. 43. ISSN 1996-353X

3.1.6. TIMERCAN, T., PANTEA, V., ARNAUT, O., LÎȘÎI, L. Assessment of tumor necrosis factor alpha in isoproterenol-induced myocardial infarction. В: *Материалы VI Межвузовской научно-практической конференции с международным участием. Харьковский Национальный Медицинский Университет*. 22 мая 2017, стр. 56-58.



3.2. în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova)

3.2.1. TIMERCAN, T. Experimental myocardial infarction and Interleukine-6 modifications. In: *Abstract book of International Medical Congress for Students and Young Doctors MedEspera*. Chișinău, 3-5 mai 2018, p. 200.

3.2.2. TIMERCAN, T. Biochemical data in acute myocardial infarction In: *Abstract book of International Medical Congress for Students and Young Doctors MedEspera*. Chișinău, 12-14 mai, 2016, p. 263. ISBN 978-9975-3028-3-8

3.2.3. TIMERCAN, T., LÎȘÎI, L. Biomarkers for diagnosis of myocardial infarction. In: *Abstract book of International Medical Congress for Students and Young Doctors MedEspera*. Chișinău, 14-17 mai, 2014, p. 29. ISBN 978-9975-56-160-0

3.3. în lucrările conferințelor științifice naționale

3.3.1. ECHIM, Ș., TIMERCAN, T. Markerii stresului oxidativ în infarctul miocardic acut. În: *Culegere de rezumate științifice ale studenților, rezidenților și tinerilor cercetători*. Chișinău, 2019, p. 25. ISBN 978-9975-82-148-3

3.3.2. TIMERCAN, V., TIMERCAN, T. Influența izoprenalinei (izoproterenolului) asupra cardiomiocitelor. În: *Culegere de rezumate științifice ale studenților, rezidenților și tinerilor cercetători*. Chișinău, 2019, p. 271. ISBN 978-9975-82-148-3.

3.3.3. TIMERCAN, T. Albumina ischemic modificată în infarctul miocardic experimental. În: *Culegere de rezumate științifice ale studenților, rezidenților și tinerilor cercetători*. Chișinău, 2018, p. 13. ISBN 978-9975-82-103-2.

## ADNOTAREA

**Timercan Tatiana “Evaluarea unor modificări metabolice (glucidice, lipidice) și inflamatorii în infarct miocardic acut – studiu preclinic experimental”,  
teză de doctor în științe medicale,  
Chișinău, 2020.**

**Structura tezei:** introducere, 4 capitole, concluzii generale, bibliografie din 298 titluri, 7 anexe, 115 pagini de text de bază, 20 tabele, 28 de figuri. Rezultatele obținute sunt publicate în 21 lucrări științifice.

**Cuvinte-cheie:** infarct miocardic acut, izoproterenol, stres oxidativ, ischemie, hipoxie tisulară, inflamație, citokine, metabolism.

**Domeniul de studiu:** 315.01 – biochimie medicală.

**Scopul studiului:** Aprecierea unor markeri metabolici și inflamatori în dinamica infarctului miocardic acut și evaluarea interrelației dintre ei și pronosticul bolii prin elaborarea unui ansamblu patobiochimic de evaluare precoce.

**Obiectivele cercetării:** Determinarea în dinamica infarctului miocardic acut a unor valori ai metabolismului glucidic și lipidic, indicilor procesului inflamator, markerilor stresului oxidativ și a leziunii tisulare; identificarea corelațiilor dintre parametrii biochimici în ser și homogenat, cât și raportarea modificărilor respective la etapele IMA cu determinarea unei constelații biochimice pentru constatarea precoce a severității IMA.

**Noutatea și originalitatea științifică a cercetării:** S-a apreciat interrelația devierilor metabolice și inflamatorii în țesutul cardiac și sânge la diferite etape ale infarctului miocardic experimental. S-a stabilit spectrul de indici biochimici în ser și homogenat cu valoare diagnostică și predictivă înaltă pentru IMA, confirmând utilitatea biomarkerilor menționați.

**Problema științifică importantă soluționată în teză:** Fundamentarea experimentală a rolului modificărilor metabolice, inflamației și stresului oxidativ în inducerea și progresarea leziunilor tisulare din IMA, fapt care confirmă oportunitatea estimării corelațiilor valorilor sero-tisulare a markerilor biochimici, contribuind la stabilirea predictorilor de diagnostic și pronostic.

**Semnificația teoretică a lucrării:** Rezultatele cercetării impun o viziune clară în interpretarea mecanismelor patobiochimice ale IMA prin prisma modificărilor metabolice și inflamatorii. În etapele patogenice ale leziunii miocardice au fost corelate valorile serice și tisulare a markerilor inflamației, stresului oxidativ și leziunii tisulare. Studiul confirmă prezența în patobiochimia procesului a fazei de preinfarct.

**Valoarea aplicativă a cercetării:** Studiul poate servi drept punct de reper a unor cercetări mai aprofundate, ce ar contribui la crearea unui algoritm corelațional al markerilor biochimici.

**Implementarea în practică:** Rezultatele studiului sunt aplicate în procesul instructiv metodic în cadrul Catedrei de biochimie și biochimie clinică. Postulatele de bază ale lucrării pot fi luate în considerație și aplicate în medicina practică pentru diagnosticul și monitoringul pacienților cu IMA.

## АННОТАЦИЯ

**Тимеркан Татьяна, «Оценка метаболических (углеводных, липидных) и воспалительных изменений при остром инфаркте миокарда - доклиническое экспериментальное исследование»,**

**кандидатская диссертация в области медицинских наук,**

**Кишинев, 2020.**

**Структура диссертации:** введение, 4 главы, общие выводы, библиография из 298 наименований, 7 приложений, иллюстрирована 20 таблицами, 28 рисунками и состоит из 115 страниц основного текста. Результаты опубликованы в 21 научной работе.

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда (ОИМ), изопротеренол, окислительный стресс, ишемия, гипоксия тканей, воспаление, цитокины, обмен веществ.

**Область исследования:** 315.01 – медицинская биохимия

**Цель исследования:** изучить изменения метаболических и воспалительных маркеров в динамике острого инфаркта миокарда, выявить взаимосвязь между ними и прогнозом заболевания для создания патобиохимического анализа ранней диагностики.

**Задачи исследования:** изучить изменения в динамике острого инфаркта миокарда некоторых показателей углеводного и липидного обмена, воспалительного процесса, маркеров окислительного стресса, тканевой гипоксии и повреждения; выявление корреляций между биохимическими параметрами в сыворотке и ткани, соотношение соответствующих изменений с этапами ОИМ и определение биохимического созвездия для раннего выявления степени тяжести ОИМ.

**Новизна и оригинальность исследования:** впервые была оценена взаимосвязь изменений метаболических и воспалительных показателей в сердечной ткани и крови с этапами ОИМ. Установлен спектр биохимических показателей в сыворотке и ткани имеющих высокое диагностическое и прогностическое значение.

**Решенная научная задача:** экспериментально подтверждена роль метаболических изменений, воспаления и окислительного стресса в возникновении и развитии поражения тканей при ОИМ; доказана необходимость выявления корреляций между биохимическими показателями в сыворотке и ткани, способствуя определению диагностических и прогностических предикторов данной патологии.

**Теоретическая значимость:** результаты дают четкое представление о патобиохимических механизмах ОИМ через призму метаболических и воспалительных изменений. В патогенетических этапах ОИМ были исследованы в сыворотке и ткани маркеры воспаления, окислительного стресса и тканевого повреждения. Полученные данные подтверждают наличие преинфарктного периода в патобиохимии процесса.

**Прикладная ценность:** может служить отправной точкой для дальнейших исследований, способствующих созданию корреляционного алгоритма биохимических маркеров.

**Внедрение научных результатов:** применяются в учебном и научном процессе на Кафедре биохимии и клинической биохимии ГУМФ им. Н. Тестемицану.

## ANNOTATION

**Timercan Tatiana, „Assessment of several metabolic (carbohydrate, lipid) and inflammatory disorders in acute myocardial infarction - experimental study”,**

**PhD thesis in medical science,**

**Chişinau, 2020.**

**Structure of thesis:** introduction, 4 chapters, general conclusions, bibliography of 298 titles, 7 annexes, illustrated by 20 tables, 28 figures and has 115 pages of basic text. The results obtained are published in 21 scientific papers.

**Key words:** acute myocardial infarction, isoproterenol, oxidative stress, ischemia, tissue hypoxia, inflammation, cytokines, metabolism.

**Field of study:** 315.01 – medical biochemistry

**Aim of the study:** Dynamic assessment of several metabolic and inflammatory markers of myocardial infarction in order to determine the interrelation between these parameters and disease prognosis by development of a pathobiochemical panel for early evaluation.

**Research objectives:** Dynamic assessment of carbohydrate and lipid metabolism parameters, the markers of inflammatory process, oxidative stress, tissue hypoxia and tissue damage markers; to identify the sanguine-tissue correlations of biochemical parameters and the correlation of biochemical changes with the stages of AMI in order to establish the biochemical constellation for the early detection of IMA severity.

**The novelty and the scientific originality:** For the first time the interrelation of the metabolic and inflammatory deviations in the cardiac tissue and blood in different stages of experimental myocardial infarction was assessed. The spectrum of biochemical parameters in serum and homogenate having high diagnostic and predictive value for AMI was established.

**The scientific problem solved in the thesis:** resides in the experimental confirmation of the role of metabolic changes, inflammation and oxidative stress in the induction and progression of tissue lesions in AMI. It confirms the opportunity to estimate the correlations of the serum and tissue values of the biochemical markers, contributing to the establishment of diagnostic and prognostic predictors for this pathology.

**Theoretical significance:** The obtained results impose a clear vision in the interpretation of the pathobiochemical mechanisms of the AMI through the prism of metabolic and inflammatory changes. We assessed the values of the biomarkers of inflammation, oxidative stress and tissue injury in the pathogenetic stages of myocardial injury. The study proves the presence of the pre-infarction phase in the process's pathobiochemistry.

**The applicative value of the research:** The study can serve as a reference point for further research, which would contribute to the creation of a correlational algorithm of biochemical markers.

**Implementation of the scientific results:** The results of the study are applied in the teaching process at the Department of Biochemistry and Clinical Biochemistry. The basic postulates of the paper can be applied in practical medicine for the diagnosis and monitoring of patients with AMI.

**TIMERCAN TATIANA**

**EVALUAREA UNOR MODIFICĂRI METABOLICE (GLUCIDICE,  
LIPIDICE) ȘI INFLAMATORII ÎN INFARCT MIOCARDIC ACUT –  
STUDIU PRECLINIC EXPERIMENTAL**

**315.01 – BIOCHIMIE MEDICALĂ**

**Rezumatul tezei de doctor în științe medicale**

<b>Aprobat spre tipar: 03.09.2020</b>	<b>Formatul hârtiei 60x84 1/16</b>
<b>Hârtie ofset. Tipar digital.</b>	<b>Tiraj 50 ex.</b>

**SC „T-PAR” SRL**

**Munn. Chișinău, str. Lisabona 2/2**

**Tel. +373 22 203509**