

**Școala doctorală în domeniul Științe medicale**

Cu titlu de manuscris

*C.Z.U: 616.12-008.331.1-085*

**MUNTEANU Mihaela**

**RĂSPUNSUL INFLAMATOR LA PACIENȚII CU INFARCT MIOCARDIC  
ACUT PE PERIOADA DEZVOLTĂRII REMODELĂRII ADAPTIVE ȘI  
PATOLOGICE A MIOCARDULUI**

**321.03 - CARDIOLOGIE**

Teză de doctor în științe medicale

**Chișinău, 2022**

Teza a fost elaborată în Laboratorul de Cardiologie Intervențională la baza clinică a IMSP Institutul de Cardiologie

### **Conducător**

Ciobanu Lucia  
dr. hab. șt. med., conf. cercet.

### **Conducător prin cotutelă**

Valeriu Cobeț  
dr. hab. șt. med., prof. univ.

### **Membrii comisiei de îndrumare:**

Sava Costin  
dr. hab. șt. med., prof. univ.

Vataman Eleonora,  
dr. hab. șt. med., prof. univ.

Valeriu Istrati,  
dr. hab. șt. med., prof. univ.

Suștinerea va avea loc la 14.04.2022 ora 14.00 în regim mixt (online, linkul de acces <https://meet.google.com/wtm-vayx-ety> și prezență fizică) în sala de conferință a IMSP Institutul de Cardiologie, str.Nicolae Testemițanu, 29/1 în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului proces verbal nr.2 din 03.03.2022.

### **Componenta Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:**

#### ***Președinte:***

Alexandru Carauș, dr. hab. șt. med., prof. cercet. *semnătura*

#### ***Membrii:***

Livi Grib, dr. hab. șt. med., conf. univ., *semnătura*

Valeriu Cobeț, dr. hab. șt. med., prof. univ., *semnătura*

#### ***Referenți:***

Valeriu Istrati, dr. hab. șt. med., prof. univ., *semnătura*

Grigore Tinică, dr. hab. șt. med., prof. univ., *semnătura*

Valentin Gudumac, dr. hab. șt. med., prof. univ. *semnătura*

Autor Munteanu Mihaela *semnătura*

## CUPRINS

ADNOTARE .....	5
LISTA ABREVIERILOR .....	8
LISTA FIGURILOR, TABELELOR .....	10
INTRODUCERE .....	12
Actualitatea și importanța problemei cercetate .....	12
1. NOI VIZIUNI CONCEPTUALE ÎN REMODELAREA POST-INFARCT A MIOCARDULUI .....	22
1.1 STEMI - Aspecte de concept și management .....	22
1.2. Remodelarea post-infarct a miocardului: mecanisme și predictor .....	27
2. MATERIAL ȘI METODE DE STUDIU .....	37
2.1 Caracteristica generală a cercetării .....	37
2.1.1 Studiul clinic analitic observational de cohort .....	37
2.1.2 Studiul experimental .....	39
2.2 Metode de cercetare în studiul clinic și experimental .....	41
2.2.1 Metode de cercetare clinice .....	41
2.2.2 Metode de cercetare experimentale .....	44
2.3 Metode de prelucrare statistică a rezultatelor .....	45
2.4 Sinteza capitolului 2 .....	46
3. EVALUAREA MARKERILOR INFLAMAȚIEI ȘI AI MATRICEI EXTRACELULARE LA PACIENȚII CU STEMI .....	47
3.1.1 Caracteristica clinică a pacienților cu STEMI în studiul clinic prospective .....	47
3.1.2. Caracteristica comparativă între loturi, a parametrilor biochimici în prima etapă a studiului .....	50
3.1.3. Caracteristica parametrilor ecocardiografici pe loturi .....	51
3.1.4 Caracteristica tratamentului medicamentos administrat .....	52
3.2. Evaluarea dinamicii markerilor pro-inflamatori în faza acută a infarctului la pacienții cu STEMI care au dezvoltat patternul adaptiv sau patologic al remodelării	

post-infarct a miocardului .....	52
3.3. Evaluarea dinamicii markerilor anti-inflamatori în faza acută a infarctului la pacienții cu STEMI care au dezvoltat patternul adaptiv sau patologic al remodelării post-infarct a miocardului .....	61
3.4. Evaluarea markerilor inflamației la pacienții cu STEMI și a markerilor remodelării matricei extracelulare la distanța de 1, 3 luni după angioplastie în raport cu predicția iminentă dinamici IL-4 și IL-10 .....	70
4. REACTIVITATEA CARDIACĂ ȘI CORONARIANĂ ÎN INFARCTUL MIOCARDIC EXPERIMENTAL ȘI EFECTUL TRATAMENTULUI ANTI-INFLAMATOR .....	79
4.1 Particularitățile reactivității cardiace și coronariene .....	79
4.2. Caracterul reactivității cardiace la suprasolicitări hemodinamice în infarctul miocardic experimental .....	80
4.3. Reactivitatea inotropă și coronariană a cordului izolat în infarctul miocardic experimental .....	88
4.4. Evaluarea in vitro a efectului am-TNF- $\alpha$ asupra reactivității cordului izolat în IME .....	92
SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE .....	97
CONCLUZII GENERALE .....	106
RECOMANDĂRI PRACTICE .....	108
BIBLIOGRAFIE .....	109
ANEXE .....	120

## ADNOTARE

**Munteanu Mihaela „Răspunsul inflamator la pacienții cu infarct miocardic acut pe perioada dezvoltării remodelării adaptive și patologice a miocardului" teză de doctor în științe medicale, Cardiologie 321.03, Chișinău 2021**

**Structura tezei:** introducere, 4 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii generale și recomandări practice, bibliografie din 115 titluri, 3 anexe, 123 pagini de text de bază, 31 tabele, 18 figuri. Rezultatele obținute sunt publicate în 38 lucrări științifice.

**Cuvinte cheie:** infarct miocardic acut, markeri antiinflamatori, remodelare cardiacă, ischemie, răspuns inflamator, cord izolat, antagonistul TNF- $\alpha$ , IL-10.

**Scopul studiului.** Evaluarea nivelului seric al markerilor inflamației pe perioada dezvoltării remodelării post-infarct a miocardului la pacienții cu STEMI, precum și a particularităților reactivității de efort a cordului și a sistemului coronarian în infarctul miocardic experimental, inclusiv la atenuarea inflamației prin acțiunea IL-10 și a antagonistului TNF- $\alpha$ .

**Obiectivele cercetării.** Evaluarea dinamicii nivelurilor serice ale markerilor pro- și anti-inflamatori în faza acută și la distanță după revascularizare la pacienții cu STEMI care dezvoltă remodelare post-infarct adaptivă sau patologică. Evaluarea nivelurilor serice ale markerilor turnover-ului colagenului fibrilar de tip III și tip I la distanța de 1 și, respectiv, 3 luni de la revascularizarea pacienților cu STEMI în contiguitate cu particularitățile modificărilor cantitative ale markerilor pro- și anti-inflamatori în faza acută a infarctului. Evaluarea mecanismelor de periclitare a reactivității cardiace și coronariene în infarctul miocardic experimental, precum și a efectului tratamentului antiinflamator realizat prin antagonistul TNF- $\alpha$  și a IL-10. Consolidarea algoritmului de markeri biochimici cu valoarea predictivă asupra patternului de dezvoltare a remodelării post-infarct a pacienților cu STEMI, precum și de predictorii funcționali privind exacerbarea insuficienței cardiace post-infarct.

**Noutatea și originalitatea științifică a lucrării.** În premieră s-a realizat un studiu clinic-experimental pe infarctul miocardic acut pentru evidențierea predictorilor biochimici ai patternului de remodelare post-infarct a miocardului, markerilor cu efect pro- și anti-inflamator, markerilor sintezei și degradării colagenului fibrilar, la pacienții cu STEMI supuși revascularizării primare. S-a apreciat efectului atenuării inflamației prin administrarea repetată a antagonistul TNF- $\alpha$  și a IL-10, la șobolani.

**Problema științifică soluționată.** Fundamentarea clinico-experimentală a rolului inflamației, markerilor turnover-ului colagenului fibrilar în remodelarea miocardică adaptivă sau patologică ce contribuie la stabilirea predictorilor de prognostic și tratament la pacienții cu STEMI după revascularizare.

**Semnificația teoretică a lucrării.** Rezultatele au un impact teoretic privind rolul determinant al răspunsului inflamator iminent fazei acute a infarctului în evoluția patternului remodelării post-infarct a miocardului la pacienții cu STEMI supuși angioplastiei.

**Valoarea aplicativă a cercetării.** Studiul poate servi la consolidarea algoritmului de predicție a riscului de evoluție a remodelării post-infarct a miocardului patologică la pacienții cu STEMI.

**Implementarea rezultatelor științifice.** Rezultatele studiului au fost implementate în activitatea curativă a IMSP Institutul de Cardiologie, Spitalul Polivalent Novamed și în procesul didactic la USMF „Nicolae Testemițanu".

## АННОТАЦИЯ

**Мунтяну Михаэла «Воспалительная реакция у пациентов с острым инфарктом миокарда при развитии адаптивного и патологического ремоделирования миокарда» кандидатская диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук, кардиология 321.03, Кишинев 2021**

**Структура диссертации:** введение, 4 главы, обобщение полученных результатов, общие выводы и практические рекомендации, библиография из 115 наименований, 3 приложения, 123 страниц основного текста, 31 таблица, 18 рисунков. **Полученные результаты** опубликованы в 37 научных статьях. **Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда, ремоделирование сердца, ишемия, воспалительная реакция, изолированное сердце, антагонист TNF- $\alpha$ , IL-10. **Цель исследования:** изучение характера изменения уровня циркулирующих про- и противовоспалительных биомаркеров в сыворотке крови при развитии постинфарктного ремоделирования у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМ $\uparrow$ ST), а также особенности реактивного ответа сердца и коронарной системы на нагрузку при экспериментальном инфаркте миокарда, в том числе на ослабление воспаления под действием IL-10 и антагониста TNF- $\alpha$ . **Задачи исследования:** Оценка динамики и соотношений сывороточных уровней про- и противовоспалительных показателей, маркеров фибриллярного коллагена III и I в острой и отдаленной фазе после реваскуляризации у пациентов с ОИМ $\uparrow$ ST, у которых развивается адаптивное или патологическое постинфарктное ремоделирование. Изучение механизмов нарушения сердечной и коронарной реактивности при экспериментальном инфаркте миокарда, а также эффективности противовоспалительного лечения антагонистами TNF- $\alpha$  и IL-10 у лабораторных животных. **Научная новизна и оригинальность:** впервые в Республике Молдова было проведено клинко-экспериментальное исследование показателей с про- и противовоспалительным действием, маркеров синтеза и деградации коллагеновых волокон с целью определения биохимических предикторов типа постинфарктного ремоделирования у пациентов с ОИМ $\uparrow$ ST, подвергшихся первичной реваскуляризации, а также оценивали эффект ослабления воспаления путем повторного введения крысам антагонистов TNF- $\alpha$  и IL-10. **Решенная научная задача:** клинко-экспериментальное обоснование роли воспаления, маркеров обмена фибриллярного коллагена в адаптивном или патологическом ремоделировании миокарда, с целью выявления их прогностической значимости в отношении паттерна постинфарктного ремоделирования миокарда.

**Теоретическая значимость:** в результате исследования показана определяющая роль неизбежного воспалительного ответа в острую фазу инфаркта в эволюции картины постинфарктного ремоделирования миокарда у пациентов с ОИМ $\uparrow$ ST, перенесших ангиопластику. **Прикладная ценность:** исследование может помочь улучшению алгоритма прогнозирования риска развития и возможностей лечения постинфарктного патологического ремоделирования миокарда у пациентов с ОИМ $\uparrow$ ST.

**Внедрение научных результатов:** Результаты исследования были внедрены в терапевтическую деятельность НИИ кардиологии Кишинева, многопрофильной больницы Новамед и в учебный процесс в ГМФУ им. «Николае Тестемицану» Республики Молдова.

## SUMMARY

**Munteanu Mihaela "The inflammatory response in patients with acute myocardial infarction during the development of adaptive and pathological remodeling of the myocardium" PhD thesis in medical sciences, Cardiology 321.03, Chisinau 2021**

**Structure of the thesis:** introduction, 4 chapters, synthesis of the obtained results, general conclusions and practical recommendations, bibliography of 115 titles, 3 annexes, 123 pages of basic text, 31 tables, 18 figures. The obtained results are published in 37 scientific papers.

**Keywords:** acute myocardial infarction, anti-inflammatory markers, cardiac remodeling, ischemia, inflammatory response, isolated heart, TNF- $\alpha$  antagonist, IL-10.

**Aim of the study:** to evaluate the serum level of inflammation markers during the development of post-myocardial remodeling in patients with STEMI, as well as the particularities of the reactive effort of the heart and coronary system in experimental myocardial infarction, to predict the type of myocardial remodeling.

**Research objectives:** Evaluation of the dynamics of serum levels of pro- and anti-inflammatory markers in the acute and distant phase after revascularization in patients with STEMI who develop adaptive or pathological post-infarction remodeling. Evaluation of serum levels of markers of fibrillar collagen type III and type I at a distance of 1 and 3 months, respectively, from revascularization of patients with STEMI in contiguity with the particularities of quantitative changes of pro- and anti-inflammatory markers in the acute phase of heart attack. Evaluation of the mechanisms of danger of cardiac and coronary reactivity in experimental myocardial infarction, as well as of the effect of the anti-inflammatory treatment performed by the TNF- $\alpha$  and IL-10 antagonist. Strengthening the algorithm of biochemical markers with predictive value on the pattern of development of post-infarction remodeling in patients with STEMI, as well as functional predictors on exacerbation of post-infarction heart failure.

**Scientific novelty and originality:** Conducted for the first time in Republic of Moldova, a clinical-experimental study on acute myocardial infarction was performed to highlight biochemical predictors of the pattern of post-myocardial remodeling, markers with pro- and anti-inflammatory effect, markers of synthesis and collagen fiber degradation, in patients with STEMI undergoing primary revascularization, as well as assessed the effect of attenuating inflammation by repeated administration of TNF- $\alpha$  and IL-10 antagonist in rats.

**Scientific problem solved:** resides in the clinical-experimental substantiation of the role of inflammation, markers of fibrillar collagen turnover in adaptive or pathological myocardial remodeling that contributes to establishing predictors of prognosis and treatment in patients with STEMI after revascularization.

**Theoretical significance:** The results have a theoretical impact on the determining role of the imminent inflammatory response to the acute phase of infarction in the evolution of the pattern of post-infarction myocardial remodeling in patients with STEMI undergoing angioplasty.

**Applied value:** The study may serve to strengthen the algorithm for predicting the risk of evolution of post-infarction remodeling of the pathological myocardium in patients with STEMI.

**Implementation of scientific results:** The results of the study were implemented in the therapeutic activity of IMSP Institute of Cardiology, Novamed Polyvalent Hospital and in the teaching process at USMF "Nicolae Testemitanu".

## LISTA ABREVIERILOR

<b>Ach</b>	Acetilcolina
<b>AD</b>	Atriul drept
<b>Adz</b>	Adenozina
<b>AHA/ESC</b>	American Heart Association/ European Society of Cardiology
<b>am-TNF-<math>\alpha</math></b>	Anticorpul monoclonal a Tumor necrosis factor alfa
<b>Ang II</b>	Angiotensina II
<b>AR-IL-1<math>\alpha</math></b>	Antagonistul receptorului interleukinei 1 $\alpha$
<b>AS</b>	Atriul sting
<b>AVC</b>	Accident vascular cerebral
<b>Br</b>	Bradichinina
<b>CK-MB</b>	Fractia MB al createninkinazei
<b>CIITP</b>	Marker de degradate a colagenului fibrilar de tip III
<b>CITP</b>	Marker de degradate a colagenului fibrilar de tip I
<b>CoIT</b>	Cholesterolul total
<b>DC</b>	Debitul cardiac
<b>DES</b>	Drug Eluting Stent, stent farmacologic
<b>DTDVS</b>	Diametru telediastolic a ventricolui stâng
<b>DTSVS</b>	Diametru telesistolic a ventricolui stâng
<b>DZ</b>	Diabetul zaharat
<b>ECG</b>	Electrocardiograma
<b>EcoCG</b>	Ecocardiografia
<b>ELISA</b>	Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay
<b>EPC</b>	Epoxieicosatrienelor
<b>ET-1</b>	Endotelina 1
<b>FCC</b>	Frecventa cardiac
<b>FE</b>	Fractia de ejectie
<b>HDL</b>	Lipoproteide cu densitatea inalta
<b>hsPCR</b>	Proteina C reactive high sensitivity
<b>IC</b>	Insuficienta cardiac
<b>IL</b>	Interleukina
<b>IM</b>	Infarct miocardic
<b>IMA</b>	Infarct miocardic acut



<b>IME</b>	Infarct miocardic experimental
<b>JA</b>	Jetul aortic
<b>LAD</b>	Left anterior descending artery/artera descendenta anterioara
<b>LDL</b>	Lipoproteide cu densitatea mica
<b>MACE</b>	Rata evenimentelor cardiovasculare majore
<b>MCP-1</b>	Peptidul chemoattractant al monocitelor
<b>ME</b>	Mediana
<b>MEC</b>	Matricea extracelulară
<b>MMP</b>	Metaloproteinazele matricei extracelulare
<b>NE</b>	Norepinefrina
<b>NSTEMI</b>	Infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST
<b>P25</b>	Percentila 25%
<b>P75</b>	Percentila 75%
<b>PCR</b>	Proteina C reactive
<b>PICP</b>	Marker de sintezei a colagenului fibrilar de tip I
<b>PIIICP</b>	Marker de sintezei a colagenului fibrilar de tip III
<b>PTDVS</b>	Presiunea telediastolică a ventricolui stâng
<b>PSVS</b>	Presiunea sistolică a ventricolui stâng
<b>RAM</b>	Remodelare adaptivă a miocardului
<b>RFC</b>	Rezerva funcțională coronariană
<b>RPM</b>	Remodelare patologică a miocardului
<b>SCA</b>	Sindrom coronarian acut
<b>STEMI</b>	Infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST
<b>TG</b>	Triglyceride
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Tumor necrosis factor alfa
<b>VD</b>	Ventricol drept
<b>VS</b>	Ventricol stâng
<b>VDVS</b>	Volum telediastolic a ventricolui stâng
<b>VTSVS</b>	Volum telesistolic a ventricolui stâng
<b>+dP/dTmax</b>	velocitatea maximă de relaxare izovolumică a cordului
<b>-dP/dTmax</b>	velocitatea minimală de relaxare izovolumică a cordului

## LISTA FIGURILOR, TABELELOR

**Figura 1.** Design-ul studiului clinic de cohortă prospectiv observațional

**Figura 2.** Design-ul studiului fundamental

**Figura 3.** Calea de internare

**Figura 4.** Locul internării primare

**Figura 5.** Dinamica conținutului seric al IL-1 la pacienții cu RAM în faza acută a infarctului

**Figura 6.** Dinamica conținutului seric al IL-6 la pacienții cu RAM în faza acută a infarctului

**Figura 7.** Dinamica conținutului seric al IL-1 la pacienții cu RPM în faza acută a infarctului

**Figura 8.** Dinamica conținutului seric al IL-6 la pacienții cu RPM în faza acută a infarctului

**Figura 9.** Dinamica conținutului seric al TNF- $\alpha$  la pacienții cu RAM în faza acută a infarctului

**Figura 10.** Dinamica conținutului seric al TNF- $\alpha$  la pacienții cu RPM în faza acută a infarctului

**Figura 11.** Dinamica AR-IL-1A la pacienții cu RAM și RPM în faza acută a infarctului

**Figura 12.** Dinamica IL-4 la pacienții cu RAM și RPM în faza acută a infarctului

**Figura 13.** Dinamica IL-10 la pacienții cu RAM și RPM în faza acută a infarctului

**Figura 14.** Valoarea FE (%) în lotul pacienților cu RAM și RPM

**Figura 15.** Schema patogenetică de conexiune a inflamației și turnover-ului colagenului în evoluția patternelor de remodelare post-infarct a miocardului

**Tabelul 1.** Markerii inflamației apreciați în ser la pacienții cu STEMI

**Tabelul 2.** Caracteristica generală a loturilor studiate

**Tabelul 3.** Acuze la internarea pacienților din lotul general de studio

**Tabelul 4.** Caracteristica parametrilor biochimici la internare

**Tabelul 5.** Parametrii ecocardiografici pe loto la etapa inițială

**Tabelul 6.** Conținutul seric al IL-1 și IL-6 la pacienții cu STEMI în faza acută a infarctului

**Tabelul 7.** Conținutul seric al TNF- $\alpha$  la pacienții cu STEMI în faza acută a infarctului

**Tabelul 8.** Conținutul seric al MCP-1 la pacienții cu STEMI în faza acută a infarctului

**Tabelul 9.** Conținutul seric al hsPCR-1 la pacienții cu STEMI în faza acută a infarctului

**Tabelul 10.** Conținutul seric al AR-IL-1 $\alpha$  la pacienții cu STEMI în faza acută a infarctului

**Tabelul 11.** Conținutul seric al IL-4 la pacienții cu STEMI în faza acută a infarctului

**Tabelul 12.** Conținutul seric al IL-10 la pacienții cu STEMI în faza acută a infarctului

**Tabelul 13.** Nivelul seric al IL-33 și heregulinei-1 $\beta$  la pacienții cu STEMI în faza acută a infarctului

**Tabelul 14.** Dinamica indicilor ecocardiografici la pacienții cu STEMI

**Tabelul 15.** Conținutul seric al markerilor pro-inflamatori la pacienții cu STEMI la distanța de 1 și 3 luni după angioplastie

**Tabelul 16.** Conținutul seric al markerilor anti-inflamatori la pacienții cu STEMI la distanța de 1 și 3 luni după angioplastie.

**Tabelul 17.** Conținutul seric al MMP-1, PIIICP și CIIITP la pacienții cu STEMI după 1 lună

**Tabelul 18.** Conținutul seric al MMP-1, PICP și CITP la pacienții cu STEMI la distanța de 3 luni

**Tabelul 19.** Indicii funcționali ai cordului izolat în regim fiziologic de perfuzie

**Tabelul 20.** Indicii funcționali ai cordului izolat în efortul cu presiune minimă de umplere a AS

**Tabelul 21.** Indicii funcționali ai cordului izolat în efortul cu presiune maximă de umplere a AS

**Tabelul 22.** Indicii funcționali ai cordului izolat în efortul cu presiune aortică crescută

**Tabelul 23.** Valoarea presiunii telediastolice (mm Hg) a VS în ischemie și reperfuzie

**Tabelul 24.** Răspunsul inotrop, cronotrop și modificarea debitului cardiac la acțiuni neuroendocrine

**Tabelul 25.** Valoarea rezervei funcționale coronariene a cordului izolat izovolumic

**Tabelul 26.** Decrementul relativ al fluxului coronarian la acțiunea factorilor vasoconstrictori

**Tabelul 27.** Valoarea indicilor funcționali principali ai cordului izolat în efortul cu volum și rezistență

**Tabelul 28.** Efectul am-TNF- $\alpha$  asupra presiunii telediastolice (mm Hg) a VS în ischemie și reperfuzie

**Tabelul 29.** Efectul ET-1 asupra cordului izolat perfuzat în regim de lucru

**Tabelul 30.** Rata modificării fluxului coronarian (%) al cordului izolat izovolumic la acțiunea ET-1 și Ach

## INTRODUCERE

### **Actualitatea și importanța problemei cercetate**

Infarctul miocardic acut cu elevare de segment ST (STEMI) este unul din cele 3 paterne clinico-fiziopatologice inerente sindromului coronarian acut (SCA) care notează o rată medie de 20% și rezultă din ischemia transmurală a miocardului ce cauzează o zonă de necroză peste 20% [1, 2, 3]. Restul cazurilor SCA aparțin în proporții aproximativ egale infarctului miocardic acut fără elevare de segment ST (NSTEMI) și anginei pectorale instabile.

Algoritmul diagnostic al STEMI este stipulat în Ghidul Societății Europene [3] și este bazat pe 3 criterii: (1) semnele ECG, (2) aspectele clinice și (3) estimările la admitere a markerilor leziunii ireversibile a miocardului, în primul rând a troponinelor T și I, markerul de aur al infarctului miocardic [4, 5].

Odată cu implementarea angioplastiei drept metodă de tratament al evenimentelor cardiace legate de ocluzia arterelor coronariene revascularizarea primară mecanică a miocardului la pacienții cu STEMI efectuată în primele 12 ore de la debutul infarctului a devenit opțiunea terapeutică a acestora, conducând conform datelor diferitor meta-analize la declinul mortalității spitalicești și la distanță prioritar prin ruptura anevrismului miocardic comparativ cu terapia fibrinolitica [4, 5]. Cu toate acestea, STEMI rămâne o problemă actuală și intricată a cardiologiei, fapt dictat de cel puțin 2 aranjamente cardinale:

- Mortalitatea înaltă post-infarct, care în primul an concurează cu indicii NSTEMI (7-10%), iar în fiecare an următor crește în medie cu 2% [6]. Rata șocului cardiogen este cuprinsă între 15-30% și reprezintă cauza primară a decesului intraspitalicesc la pacienții cu STEMI supuși angioplastiei [7].
- Evoluția clinică precară pe perioada post-infarct determinată de exacerbarea insuficienței cardiace și incidența înaltă a evenimentelor cardiovasculare majore (MACE), cum ar fi infarctul miocardic acut repetat, angina pectorală instabilă, aritmiile cardiace, accidentul vascular cerebral. Rezultatelor mai multor studii demonstrează evoluția MACE pe o perioadă post-infarct 1-10 ani la cote de 4,2-51% [8, 9].

Factorii determinați principali ai riscului MACE post-infarct la pacienții cu STEMI sunt jalonați în 2 categorii:

1. Comorbiditățile și factorii de risc cardiovascular care reprezintă interfața fenomenului de precondiționare și postcondiționare a STEMI și MACE, cum ar fi diabetul zaharat, dislipidemia, hipertensiunea arterială, hiperhomocisteinemia, vârsta, sexul etc.

2. Calitatea remodelării post-infarct a miocardului, care influențează notabil *imprimus* riscul decesului cardiac prin șoc cardiogen și ruptura anevrismului, dezvoltării și exacerării insuficienței cardiace, aritmiilor cardiace.

Astfel, este inteligibil, că anume remodelarea post-infarct a miocardului este un obiectiv de fond în cercetarea factorilor și mecanismelor evenimentelor cardiace ce pot avea acțiune peiorativă asupra evoluției clinice și funcționale a pacienților cu STEMI. Evidențierea predictorilor privind calitatea remodelării post-infarct a miocardului după revascularizarea primară a arterei „culprit” este importantă la noima prognozării evoluției post-infarct a pacientului cu STEMI, desemnării unui management reconfortant al acestuia, precum și demarcarea țintelor terapeutice menite să atenueze riscul diferitor patterne ale MACE.

Remodelarea post-infarct a miocardului angrenează un set de modificări structurale și geometrice ale cordului, care sunt declanșate de necroza cardiomiocitelor și se finalizează în medie după 4-6 luni de zile de la momentul revascularizării [10, 11]. Infarctul miocardic reprezintă în plan fiziopatologic fenomenul de ischemie-reperfuzie, care excelează prin „paradoxul de calciu” și „paradoxul de oxigen” și poate fi agravat efectiv prin diferite componente ale dishomeostaziei circulatorii, cum ar fi diabetul zaharat [12].

Entitatea remodelării constă în eradicarea focarului necrotizant și substituția zonei de necroză prin țesut conjunctiv (procesul de sclerozare), precum și prin hipertrofia cardiomiocitelor intacte pentru a compensa funcția contractilă pierdută în infarctul transmural, iar răspunsul inflamator este pârghia incipientă de trigger a acestui proces complex, mediatorii căruia pot câștiga sufragiile de predictorii precize ai evoluției post-infarct [18].

De menționat, că atât mușchiul cardiac, cât și matricea extracelulară (MEC) sunt componentele expuse fenomenului de remodelare post-infarct a miocardului [19, 20, 21]. În general, conceptul actual coroborează aportul remodelării MEC și în patogenia insuficienței cardiace de orice geneză, iar dereglarea raportului între spațiul interstițial și spațiul mușchiului cardiac reprezintă un factor de exacerbare a disfuncției pompă a ventriculului stâng [22].

Patternul patologic se impune printr-o remodelare detrimentală a MEC, determinată de o acumulare insuficientă a proteinelor fibrilare interstițiale principale (ie, colagenul fibrilar de tip I și de tip III) în zona necrozei fie pe contul sintezei depreciate de către fibroblaste sau pe contul degradării excesive a colagenului (fenomenul de colagenoliză) de către metaloproteinazele (MMP) expresate în MEC. Sclerozarea insuficientă a infarctului transmural este cauza principală a decesului prin ruptura anevrismului, precum și a riscului de dilatare a cavității ventriculului stâng (VS). Anume dilatarea VS la perioada de finalizare a remodelării post-infarct a miocardului este

predictorul ecocardiografic al patternului patologic al remodelării și se manifestată prin creșterea > 20% a indicilor, ce caracterizează fenomenul de dilatare, comparativ cu parametrii de admitere: volumul telediastolic și presiunea telediastolică a VS [13, 14]. Dilatarea post-infarct a VS iminentă remodelării patologice a miocardului periclitează funcția contractilă a cordului, dată fiind ineficiența mecanismului Starling (relația lungime-forță se proiectează pe curba descendentă a lui Frank-Starling). Fezabilitatea sistolei în remodelarea patologică este, la aceeași zonă a necrozei proprii remodelării post-infarct adaptive (RAM), compromisă și de hipertrofia neomogenă a miocardului, fapt ce conduce la pierderea sincronizării contracției. Prin urmare, patternul patologic al remodelării post-infarct a miocardului este cauza principală a agravării evoluției insuficienței cardiace (IC) și creșterii riscului evenimentelor cardiovasculare majore atribuite patogenetic și activării exagerate a sistemului neuroendocrin pe fondalul ascensiunii IC. Reabilitarea precoce după revascularizarea miocardului ischemizat este un fenomen de asigurare a revirimentului funcțional al cordului, ținut în primul rând spre atingerea unor valori adecvate ale FE și toleranței pacientului la efort fizic [27].

Aprecierea promptă și justă a factorilor care contribuie la dezvoltarea RPM sau RAM este importantă în vederea consolidării algoritmului din predictorii de prognoză a evoluției post-infarct a pacienților cu STEMI propice prevenirii riscului de dezvoltare a diferitor efecte cardiovasculare majore, precum și optimizării managementului terapeutic de durată [28].

Astfel, aprecierea factorilor care contribuie la dezvoltarea RPM sau RAM este importantă în vederea consolidării algoritmului din predictorii de prognoză a evoluției post-infarct a pacienților cu STEMI propice optimizării managementului terapeutic de durată.

**Ipoteza de cercetare** e proiectată pe studierea markerilor inflamației pe perioada de dezvoltare a remodelării post-infarct a miocardului și este justificată de dovezile ce evidențiază prezența răspunsului inflamator declanșat de necroza miocardului deja în primele ore de la debutul injuriei ischemice. Mai mult decât atât, inflamația nespecifică devine un factor lider în interfața patogenetică care orchestrează 2 procese ce influențează notabil prognosticul pacientului cu STEMI.

Pe o parte, inflamația promovează concludent fenomenul de expansiune a infarctului, care în plan fiziopatologic consemnează extinderea zonei de necroză independentă de impactul ischemic, care are la bază leziunea ireversibilă a cardiomiocitelor în „border-zone” sub acțiunea mediatorilor inflamației în contiguitate reciprocă cu stresul oxidativ activat. Se consideră că până la 50% din zona de infarct a miocardului poate fi datorată inflamației nespecifice declanșate de necroză [29, 30]. Pe de altă parte, inflamația este un factor care declanșează și guvernează procesul

de înlăturare a celulelor moarte prin fagocitoză, cât și procesul de reparație a miocardului lezat ireversibil prin stimularea sintezei de colagen de către fibroblastele interstițiale grație acțiunii citokinelor (în primul rând a interleukinelor și factorilor de creștere) și activării genelor de hipertrofie a cardiomiocitelor [31, 32].

Evaluarea markerilor inflamației este la ora acutală un suport central al panoului multi-marker vizavi de diagnosticul și prognosticul maladiilor cardiovasculare, inclusiv care se dezvoltă deja la copii [33].

Inflamația sistemică este importantă din punct de vedere prognostic post-IMA, iar căutarea opțiunilor terapeutice pentru atenuarea acesteia este de perspectivă. Implementarea strategiilor antiinflamatorii în cadrul clinic a fost, totuși, o provocare. Există dovezi ce demonstrează că abordările farmacologice tradiționale care modifică răspunsul inflamator nu au îmbunătățit rezultatele clinice. Astfel, ghidurile de practică clinică recomandă evitarea steroizilor și preparatelor antiinflamatoare nesteroidiene în faza acută și precoce în STEMI din cauza îngrijorării asupra rezultatului final. Pe de altă parte, studiul CANTOS (Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study) a revigorat calea atenuării procesului inflamator pentru a îmbunătăți rezultatele clinice, arătând că un inhibitor al interleukinei (IL)-1 $\beta$  poate reduce atât proteina C reactivă (CRP) cât și evenimentele cardiovasculare într-o populație cu IM suportat [61].

După cum menționează T.Anzai (2013), inflamația este, o „sabie cu două tăișuri” care trebuie să acționeze într-un echilibru adecvat atât în câmpul de eradicare post-infarct a miocardului, cât și în câmpul de stimulare a proliferării celulelor mezenchimele [34]. Un așa gen de echilibru trebuie să fie stabilit și vizavi de controlul ratei de sinteză a colagenului prin intermediul factorilor de creștere și radicalilor liberi de oxigen și ratei de scindare a acestuia prin controlul expresiei și activității MMP interstițiale. Impactul radicalilor liberi de oxigen asupra funcționalității și remodelării miocardului este mediat prin mai multe mecanisme, unul din acesteia fiind legat de metabolizarea precoce a oxidului nitric și formarea peroxinitritului, care are efecte peiorative față de procesele mitogene și de creștere iminente remodelării. Evaluarea cantitativă a oxidului nitric este o măsură fezabilă de apreciere a intensității stresului oxidativ și a severității disfuncției endoteliale în dinamica remodelării coronariene și a miocardului la pacienții cu sindromul coronarian acut supuși angioplastiei [35, 36, 37].

Deși sinteza colagenului fibrilar de tip I în zona necrozei se finalizează după 3-4 săptămâni, iar a colagenului fibrilar de tip III după 3 luni de la impactul ischemic și debutul necrozei acute a miocardului calitatea acestor procese este influențată de inflamația fazei acute a infarctului, deci de răspunsul inflamator din primele 7 zile după infarct.

În publicația sa din Journal of American College of Cardiology (2016) P. Westman et al. aduc la apel rolul plauzibil al inflamației în determinarea calității remodelării post-infarct a miocardului și a evoluției clinice a pacienților cu STEMI cu aceeași suprafață a zonei de necroză a miocardului [29]. Această ipoteză este susținută și de relatările altor autori, care au demonstrat evoluția post-infarct diferită a pacienților cu STEMI în dependență de nivelul seric al mieloperoxidazei, un marker al inflamației, dată fiind că sursa principală a acestei enzime sunt neutrofilele, care se infiltrează activ în zona de necroză a miocardului deja în primele 24 de ore [38]. Particularitățile modificărilor structurale ale miocardului în perioada post-infarct sunt în corelație strânsă cu caracterul perturbărilor biochimice, geneza cărora derivă din interfața patogenetică consolidată de inflamație, stresul oxidativ, activarea proteazelor și metaloproteinazelor MEC [39]. Estimată mieloperoxidazei în primele 3-4 zile de spitalizare a pacienților cu STEMI s-a dovedit a fi un predictor veritabil al MACE, iar utilizarea acestei enzime în calculul scorului GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) crește veritabilitatea prognosticului MACE la pacienții cu STEMI la distanța de până la 1 lună după angioplastie [40].

Cu toate că rolul inflamației este concludent certificat în geneza patologiei coronariene și insuficienței cardiace, inclusiv de origine diabetogenă sau antraciclincă [41, 42, 43], precum și în patogenia impactului ischemie-reperfuzie [44], studii de evaluare a legăturii între răspunsul inflamator și patternul de remodelare post-infarct a miocardului la pacienții cu STEMI la conotația aprecierii raportului dintre dinamica markerilor pro- și anti-inflamatori în special în faza acută a infarctului nu s-au realizat. Totodată, nu s-a determinat nici corelarea între caracterul modificării markerilor inflamației fazei acute și markerii turnover-ului colagenului fibrilar de tip III și de tip I apreciați la distanța de 1 și, respectiv, 3 luni de zile a evoluției post-infarct.

Deși patogenia evoluției IC post-infarct este studiată pe parcursul a mai multor decenii apanajul conceptual rămâne precar la următoarele capitole:

- mecanismele de compensare și decompensare ale cordului în efort hemodinamic, precum și în impactul ischemie-reperfuzie;
- particularitățile inotropismului miocardic la acțiunea factorilor neuroendocrini naturali (activarea neuroendocrină este cert dovedită în evoluția IC de oricare origine);
- particularitățile fenomenului coronarian Gregg și fenomenului Vanhoutte;
- plauzibilitatea beneficiului funcțional la atenuarea răspunsului inflamator prin modularea raportului citokinic care țintește spre inhibiția markerilor pro-inflamatori și/sau potențarea acțiunii markerilor anti-inflamatori.



Evident că aceste sarcini pot fi rezolvate concludent în cadrul cercetărilor experimentale, utilizând in vitro modele de perfuzie a cordului izolat, care permit reproducerea dozată a diferitor tipuri de efort cu volum, rezistență, impact ischemic, proaritmogen, precum și evidențierea particularităților beneficiului funcțional al diferitor manevre de modulare a răspunsului inflamator, care au la bază principiile tratamentului anticitokinic.

### **Scopul studiului:**

Evaluarea nivelului seric al markerilor inflamației pe perioada dezvoltării remodelării post-infarct a miocardului la pacienții cu STEMI, precum și a particularităților reactivității de efort a cordului și a sistemului coronarian în infarctul miocardic experimental, pentru predicția tipului de remodelare miocardică.

### **Obiectivele studiului:**

1. Evaluarea dinamicii nivelurilor serice ale markerilor pro- și anti-inflamatori în faza acută a infarctului la pacienții cu STEMI care dezvoltă remodelare post-infarct adaptivă sau patologică.
2. Evaluarea nivelurilor serice ale markerilor pro- și anti-inflamatori la distanța de 1 și 3 luni după revascularizare la pacienții cu STEMI care dezvoltă remodelare post-infarct adaptivă sau patologică.
3. Evaluarea nivelurilor serice ale markerilor turnover-ului colagenului fibrilar de tip III și tip I la distanța de 1 și, respectiv, 3 luni de la revascularizarea pacienților cu STEMI în contiguitate cu particularitățile modificărilor cantitative ale markerilor pro- și anti-inflamatori în faza acută a infarctului.
4. Evaluarea mecanismelor de periclitate a reactivității cardiace și coronariene în infarctul miocardic experimental, precum și a efectului tratamentului antiinflamator realizat prin antagonistul TNF- $\alpha$  și a IL-10.
5. Consolidarea algoritmului de markeri biochimici cu valoarea predictivă asupra patternului de dezvoltare a remodelării post-infarct a pacienților cu STEMI, precum și de predictorii funcționali privind exacerbarea insuficienței cardiace post-infarct.

### **Noutatea și originalitatea științifică a rezultatelor obținute**

În premieră s-a realizat un studiu complex clinic-experimental proiectat pe infarctul miocardic acut pentru evidențierea predictorilor biochimici ai patternului de remodelare post-infarct a miocardului (adaptivă vs patologică) la pacienții cu STEMI supuși revascularizării primare mecanice, precum și pentru evaluarea in vitro a particularităților reactivității de efort hemodinamic și neuroendocrin a cordului și a sistemului coronarian în IME. În premieră s-a

apreciat dinamica zilnică pe o perioadă de 1 săptămână (faza acută a infarctului) a conținutului seric al majorității markerilor cunoscuți astăzi cu efect pro- și anti-inflamator la pacienții cu STEMI, care au dezvoltat remodelare post-infarct a miocardului adaptivă sau patologică pentru a consolida algoritmul de markeri cu valoarea predictivă în acest sens. În premieră s-au estimat nivelurile serice ale markerilor sintezei și degradării colagenului fibrilar de tip III (PIIICP și CIIITP) și de tip I (PICT și CITP) la distanța de 1 lună și, respectiv, 3 luni de la revascularizarea pacienților cu STEMI în corelare cu caracterul modificărilor în faza acută a markerilor anti-inflamatori. În premieră in vitro s-a apreciat fenomenul Vanhoutte vizavi de reactivitatea coronariană în modelul de IME reproduș la șobolani, precum și a efectului atenuării inflamației prin administrarea repetată a antagonistul TNF- $\alpha$  și a IL-10.

### **Semnificația teoretică a rezultatelor obținute**

Este completat apanajul conceptual privind rolul determinant al răspunsului inflamator iminent fazei acute a infarctului în evoluția patternului remodelării post-infarct a miocardului la pacienții cu STEMI supuși angioplastiei. Este dovedit aportul fiziopatologic al markerilor anti-inflamatori, IL-4 și IL-10, în contextul condiționării fazei acute a infarctului, care rezultă în dezvoltarea remodelării post-infarct a miocardului adaptivă când nivelul circulant al acestor markeri elevează cu peste 50% de la ziua a 3-ea (expresia macrofagelor M1) până la ziua a 7-ea (expresia macrofagelor M2) sau în dezvoltarea remodelării patologice dacă incrementul nivelului lor circulant <5,5%. Sunt de asemenea aduse dovezi certe privind rolul activării excesive a metaloproteinazelor MEC în patogenia evoluției remodelării post-infarct a miocardului patologică, iar elevarea cu peste 50% față de valorile normale a nivelurilor circulante ale CIIITP și CITP la distanța de 1 lună și, respectiv, 3 luni de la revascularizarea pacienților cu STEMI are noimă predictivă asupra riscului RPM. Mai mult decât atât, anume dinamica markerilor anti-inflamatori (IL-4 și IL-10) inerentă elevării lor <5,5% pe perioada 3-7 zile post-infarct este proprie majorării cu peste 50% a markerilor degradării colagenului fibrilar interstițial. Totodată, sunt evidențiate mecanismele ce se află la baza agravării evoluției insuficienței cardiace post-infarct în probele de efort reproduse pe cordul izolat, care se impun prin incompetența fazei izovolumice a relaxării și contracției, precum și inotropismul negativ al miocardului la acțiunea ET-1. Odată cu afectarea fenomenului coronarian cg dependent de endoteliul vascular, răspunsul coronarian mediat de mecanismul de repolarizare a mediei musculare nu este perturbat.

### **Valoarea aplicativă a rezultatelor obținute**

Poate fi justificată pe 3 paliere:

- Consolidarea algoritmului de predicție a riscului de evoluție a remodelării post-infarct a miocardului patologică la pacienții cu STEMI prin determinarea dinamicii markerilor anti-inflamatori, IL-4 și IL-10, în faza acută a infarctului, precum și a conținutului seric al markerului degradării colagenului de tip I și III la distanța de 1-3 luni după revascularizare.
- Evidențierea predictorilor funcționali ai exacerbării evoluției insuficienței cardiace post-infarct, care în evaluarea ecocardiografică a pacienților cu STEMI se traduc prin indicii ce caracterizează faza izovolumică de relaxare și contracție a miocardului. Elevarea nivelului circulant al ET-1 se anunță un factor de periclitare a adaptării cordului la efort cu rezistență, dat fiind efectul inotrop negativ al miocardului la acțiunea oligopeptidului.
- Atenuarea inflamației prin acțiunea antagonistului TNF- $\alpha$  și a IL-10 ameliorează funcționalitatea cordului și fezabilitatea adaptării lui la efort hemodinamic și neuroendocrin și poate fi, astfel, un element important al strategiei terapeutice aplicate în faza acută a pacienților cu STEMI în vederea prevenirii dezvoltării RPM, când elevarea nivelurilor circulante ale IL-4 și IL-10 între ziua a 3-ea și ziua a 7-a are un increment <5,5%.

#### **Metodologia cercetării științifice**

A fost realizată o cercetare din 2 părți, prima parte, studiul clinic analitic observational de cohortă pe pacienții cu STEMI supuși revascularizării primare a miocardului cu respectarea principiilor etice de cercetare clinică. Formatul cercetării a inclus determinarea în dinamică a conținutului seric al markerilor biochimici (ie, markerii inflamației și ai turnover-ului colagenului fibrilar de tip I și de tip III în faza acută a infarctului (primele 7 zile), la distanța de 1, 3 și 6 luni, precum și a indicilor ecocardiografici la admitere și după 6 luni de la angioplastie.

A doua parte, a fost realizat un studiu experimental cu respectarea principiilor etice iminente cercetărilor efectuate pe animale de laborator. În studiu au fost utilizați șobolani albi de laborator (*Rattus albicans*), la care s-a modelat infarctul miocardic prin administrarea în 2 prize a izoproterenolului. Lu un lot aparte s-a atenuat inflamația prin administrarea i/p repetată a antagonistului TNF- $\alpha$  și a IL-10. Statusul funcțional s-a evaluat pe modele de perfuzie a cordului izolat izovolumic și în regim de lucru (ie, metoda Lngendorff și metoda Neely-Rovetto).

A fost obținut **avizul pozitiv al Comitetului de Etică a Cercetării** pentru realizarea studiului: proces verbal nr. 57, din data de 29.04.2020.

Volumul și structura tezei: Teza este expusă pe 110 pagini, include adnotarea (în limbile română, rusă, engleză), lista abrevierilor, lista figurilor și tabelelor, introducere, 4 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii generale și recomandări practice, bibliografie din 115 titluri, 3

anexe, 30 tabele, 15 figuri, 3 acte de implementare, declarația privind asumarea răspunderii, CV-ul autorului.

**Cuvinte cheie:** infarct STEMI, infarct miocardic prin izoproterenol, markeri biochimici, indici funcționali, tratament anticitokinic.

În **Introducere** sunt prezentate actualitatea și importanța științifico-practică a problemei abordate, sunt formulate scopul și obiectivele studiului, noutatea științifică a rezultatelor obținute, importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării, raportarea rezultatelor.

### **Capitolul 1. Noi viziuni conceptuale în remodelarea post-infarct a miocardului**

cuprinde definiția și clasificarea actuală a infarctului miocardic, sinteza datelor din literatura de specialitate privind mecanismele patofiziologice ale IMA. Se analizează și dezvăluie rolul inflamației și modificărilor metabolice în apariția leziunilor tisulare și progresia remodelării miocardice. Sunt analizați și descriși factorii care posedă semnificație clinico-diagnostică și pronostică în IMA.

**Capitolul 2. Material și metode de studiu** include design-ul studiului care reflect partea clinică, loturile evaluate, și partea experimentală, unde sunt descrise metodele de cercetare aplicate, precum și metodele de prelucrare statistică.

**Capitolul 3. Evaluarea markerilor inflamației și ai matricei extracelulare la pacienții cu stemi, a predictorilor insuficienței cardiace în infarctul miocardic experimental, precum și a efectului tratamentului antiinflamator** se evaluează modificările parametrilor biochimici și funcționali la pacienții cercetați în diferite faze a IMA și la distanță.

**Capitolul 4. Reactivitatea cardiacă și coronariană în infarctul miocardic experimental și efectul tratamentului anti-inflamator** demonstrează reactivitatea cardiacă in vitro, în situații de IM experimental și reacția tisulară la tratament antiinflamator.

În **Sinteza rezultatelor obținute** se discută semnificația clinico-practică a rezultatelor obținute și valoarea aplicativă a acestora în diagnostic, prognostic precum și tratament pe viitor.

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

**Publicații la tema tezei.** Au fost publicate 33 de lucrări științifice, dintre care:

- articole în bazele de date ISI, SCOPUS și alte baze de date internaționale – 3,
- articole în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, categoria B – 2,
- articole în reviste din naționale nerecenzate – 10,
- articole în lucrările conferințelor internaționale (peste hotare) – 18,

**Aprobarea rezultatelor științifice**

Rezultatele cercetării au fost prezentate la următoarele foruri științifice naționale și internaționale:

1. Program de stat 2020-2023 „Evaluarea markerilor instrumentali și biochimici în managementul pacienților cu infarct miocardic acut fără elevarea de segment ST, precum și în aprecierea gradului de afectare coronariană microvasculară”.
2. ESC Congres 2020, 29 august - 1 septembrie 2020 (on-line);
3. Al VII-lea congres al societății cardiologilor din Republica Moldova, în perioada 9-10 octombrie 2020.
4. Congresul „European de Cardiologie” și „Congresul Mondial de Cardiologie”, Paris, Franța 31 august - 4 septembrie 2019.
5. Al 58-lea „Congres Național al Societății Române de Cardiologie”, 18-21 septembrie, Sinaia 2019.
6. ESC Congress 2018”, Munich, Germania, 25-29 august 2018.
7. Al 57-lea „Congres Național al Societății Române de Cardiologie”, 19-22 septembrie, Sinaia 2018.
8. Conferința „Cardio Forum 2018, Abordarea Multidisciplinară în Practica Medicală”, Chișinău 12-13 octombrie 2018.
9. Heart failure 2017- 4th world Congress on Acute Heart Failure” Paris, Franța. 29 aprilie - 2 mai 2017.
10. ESC Congres 2017”, Barcelona, Spania, 26-30 august 2017.
11. Al 56-lea „Congres Național al Societății Române de Cardiologie”, 20-23 septembrie, Sinaia 2017.

# 1. NOI VIZIUNI CONCEPTUALE ÎN REMODELAREA POST-INFARCT A MIOCARDULUI

## 1.1 STEMI - Aspecte de concept și management

Documentarea aspectelor de infarct miocardic, începe încă de la sfârșitul secolului al XVIII-lea, pe atunci cunoștințele se bazau pe observații clinice și disecții anatomice. Partea fiziologică a patologiei cardiovasculare a început a fi studiată la sfârșitul secolului al XIX-lea și tocmai la mijlocul secolului trecut, organizația mondială a sănătății, stabilește definiția IMA, în primul rând, legată de electrocardiogramă (ECG), cu scop epidemiologic. O dată cu dezvoltarea științei și utilizarea biomarkerilor cardiaci, definiția suferă modificări, astfel încât în 2018 apare cea de-a 4a definiție universală a infarctului miocardic. Definiția clinică a IM indică prezența injuriei miocardice acute detectată prin biomarkeri cardiaci anormali în contextul dovezilor de ischemie miocardică acută [45].

În ciuda eforturilor sporite, ce țin de prevenirea primară, incidența și mortalitatea prin IM, rămâne crescută cu un impact major asupra sistemelor de sănătate.

Pentru diagnosticul și pronosticul evenimentelor cardiovasculare nedorite au fost propuși spre utilizare clinică mai mulți markeri, inclusiv și inflamatori. Identificarea de noi markeri ar putea servi și ca ținte terapeutice pentru elaborarea noilor medicamente în combaterea bolilor cardiovasculare (sau în diminuarea evenimentelor cardiovasculare).

Inflamația joacă un rol cheie în aterogeneză și complicațiile ei implicându-se practic la toate etapele bolii [46].

Cunoaștem mai mulți markeri circulanți ai inflamației care sunt implicați în diagnosticul și pronosticul sindroamelor coronare acute cum ar fi PCR, fosfolipaza A<sub>2</sub>, amiloidul seric, fibrinogenul, neoptenina, metaloproteinazele, mieloperoxidaza, moleculele de adeziune ș.a. [47].

Inflamația, ca o reacție tisulară și vasculară se impune prin efectele sale de stimulare a hiperplaziei, proliferării și migrării celulare și care în dependență de natura factorului de declanșare este divizată în două categorii: inflamație specifică și inflamație nespecifică.

Inflamația specifică este declanșată de factorii ce derivă din agenții patogeni biologici (virusuri, bacterii, fungi etc.). (PAMP – pathogen associated molecular pattern). Lipopolizaharidele sunt un exemplu de PAMP.

Inflamația nespecifică este declanșată de factori ce derivă din structurile celulelor lezate, endoteliocite în ateroscleroză, cardiomiocite în necroză (DAMP - Damage - associated molecular pattern). Enzimele lizozomale sunt un exemplu de DAMP.

Ambele categorii de inflamație au mai multe tangențe, cum ar fi: receptorii Toll-Like sunt activați atât de PAMP, cât și DAMP, iar mediatorii de promovare și susținere a inflamației sunt interleukinele, chemokinele, moleculele de adeziune intercelulară în ambele tipuri de inflamație.

Astfel răspunsul inflamator în infarct începe odată cu necroza cardiomiocitului care eliberează diferiți factori trigger definiți ca DAMP – Damage associated molecular pattern (epave de ADN, ARN, enzime lizozomale etc.) – etapa 1.

DAMP activează Toll-Like receptorii de pe mai multe celule adiacente intacte (cardiomiocit, fibroblast, miocit neted vascular, endotelocit etc.), conducând la activarea factorului nuclear kappaB (NF-kappaB) din citoplasmă, care prin intermediul receptorului nuclear de tip 2 va induce expresia citokinelor pro- și anti-inflamatoare, iar IL-1beta se consideră a fi expresată primar – etapa 2.

IL-1beta prin acțiune autocrină, paracrină și endocrină va stimula expresia altor citokine pro-inflamatoare (IL-6, IL-8, TNF-alpha etc.) ce vor stimula ficatul în vederea sintezei proteinelor fazei acute a inflamației: PCR, fibrinogenului, transferinei, amilodului A – etapa 3.

Acumularea neutrofiilor (N1) și a macrofagelor (M1) în zona de necroză a miocardului reprezintă o sursă importantă de eliberare a citokinelor pro-inflamatoare. Macrofagele M2 – sursă pentru IL-4 și IL-10.

Suntem apti de a diferenția inflamația nespecifică de cea specifică utilizând criteriul cu privire la nivelul seric al PCR:

- >10,0 mg/L – inflamația specifică;
- <10,0 mg/L – inflamația nespecifică [48, 49];

Evaluarea severității de manifestare a inflamației la pacienții cu patologie cardiovasculară este importantă în vederea predicției evoluției clinice și funcționale.

La ora actuală sunt cunoscute mai multe fațete ale substratului celular ce asigură răspunsul inflamator al miocardului în cazul necrozei. Sunt decelate 2 familii de celule ce aparțin sistemelor pro- și anti-inflamator: neutrofilele N1 și macrofagele M1: pro-inflamație și neutrofilele N2 și macrofagele M2: anti-inflamație. Infiltrarea celulelor pro-inflamatoare în zona necrozei miocardului urmează potrivit unui pattern cronologic iminent.

Inițiază prima fază – inflamatorie care durează până la 5 zile

Neutrofilele sunt primele celule ce invadează zona de infarct deja după 3-6 ore de la debutul IMA cu vârful la perioada de 24-36 ore și participă drept factori trigger în expresia macrofagelor:

Neutrofile N1 eliberează mediatori pro-inflamatori și activează macrofagele M1 cu vârful

la perioada de 72 de ore.

Neutrofile N2 eliberează mediatori anti-inflamatori și activează macrofagele M2 cu rata maximă la perioada de 7 -14 zile.

Faza reparatorie începe după ziua a treia, se datorează monocitelor inflamatorii ce se transformă ulterior în macrofagii reparatorii care sunt de fapt responsabili atât pentru fibroză (pentru cicatrizare) cât și pentru efectele antiinflamatoare post IM, continuând procesul mai multe zile sau săptămâni.

Efectele răspunsului inflamator sunt factorii decisivi ai remodelării miocardului și evoluează în funcție de echilibrul repercusiunilor inerente neutrofilelor și macrofagelor. De aceea, aceasta perioadă este importantă în estimarea veritabilă a inflamației cu scop de predicție a patternului remodelării miocardului la distanța de 4-6 luni după STEMI și elecției tratamentului anti-inflamator.

Remodelarea post-infarct a miocardului are la bază 2 evenimente majore: pe o parte - sinteza de colagen fibrilar de tip I și III necesară limitării și substituției zonei de necroză, iar pe de altă parte - hipertrofia miocardului viabil.

Când aceste 2 evenimente se desfășoară adecvat în detrimentul dilatării cavității ventriculului stâng – se consemnează remodelarea adaptivă a miocardului, care limitează evoluția insuficienței cardiace.

Remodelarea miocardului care se impune prin formarea insuficientă a substratului de colagen și dilatarea ventriculară agravează insuficiența cardiacă și se recunoaște drept remodelare patologică sau dezadaptivă.

Insuficiența cardiacă se dezvoltă de regulă când suprafața necrozei miocardului >25% [50]. Suprafața zonei de necroză, totuși, nu întotdeauna influențează în mod direct patternul de remodelare a miocardului.

P.Westman et al. (2016) anunță o rată de 60% de remodelare adaptivă la pacienții cu o necroză >18.5%, dar totodată, rata acesteia poate fi mai mică de 60% în lotul pacienților cu o suprafață de necroză <18% [51].

Nu este încă totalmente elucidată legătura patternului remodelării post-infarct a miocardului cu răspunsul inflamator: în parte care este caracterul modificării mediatorilor pro-inflamatori și anti-inflamatori vizavi de patternul adaptiv sau patologic al remodelării, dar și care biomarkeri ai inflamației pot avea valoare predictivă asupra patternului patologic al remodelării post-infarct.

Drept criteriu al remodelării patologice a miocardului servește creșterea cu 20% a volumului



telediastolic al ventriculului stâng și a indicelui său la distanța de 5 luni după angioplastie în comparație cu valoarea inițială (de prezentare) [52, 53].

Așadar, valoarea predictivă asupra patternului de remodelare a miocardului la distanța de 5 luni după revascularizarea primară a STEMI este iminentă doar IL-4 și IL-10:

- elevarea lor cu peste 50% în perioada activării după infarct a macrofagelor M2 ziua 3 – ziua 7 s-a impus prin dezvoltarea remodelării adaptive a miocardului;
- la pacienții care au dezvoltat remodelare patologică a miocardului nivelul IL-4 și IL-10 în această perioadă practic nu s-a modificat.

Relevanța fiziopatologică a acestui fenomen se explică prin capacitatea IL-4 și IL-10 de a reduce expresia metaloproteinazelor matricei extracelulare. Rezultatele unor studii au demonstrat că nivelul circulant al MMP-8 s-a redus la pacienții cu remodelare pozitivă a miocardului cu circa 46% în perioada când IL-4 și IL-10 s-au majorat cu 52-55%. Astfel, aceste citokine antiinflamatoare pot echilibra procesul de sinteză și degradare a colagenului, limitând riscul extensiei zonei de necroză și dezvoltării remodelării patologice a miocardului.

**Tratamentul inflamației** în IM a rămas neelucidat până astăzi, motivul de bază constă în faptul că nu a existat un concept clar ce ar explica legătura între IM și inflamație sau răspunsul imun. Deși sunt cunoscute și frecvent folosite noțiuni ce țin de răspunsul imun, mecanismele ce stau în spatele procesului, n-au fost deslușite totalmente, cum ar putea fi ele interpretate sau cum ar putea fi folosite în aspectul tratamentului IM, nu se cunoaște. Tentative de a găsi răspunsuri la unele întrebări au loc, mai bine de trei decenii, dar acestea se opreau la faza experimentală, neajungând la concluzii favorabile în faza clinică. Abia în ultimii 5-6 ani, au început să apară rezultate a unor trialuri clinice semnificative cu privire la răspunsul imun ce au ajuns la realizări promițătoare inclusiv la etapa clinică. Considerăm insuccesul cercetărilor anterioare, lipsa cunoștințelor în acest domeniu complex numit răspuns imun, și încercări de a acționa asupra mecanismelor imune, cu metode prea generale, au atenuat atât procesele detrimentale cât și cele benefice. Cu toate că nici astăzi nu putem proclama că tema este totalmente explicată, lăsând multe întrebări deschise, putem spune că cercetările se dezvoltă cu un prognostic favorabil.

Prin urmare, tratamentul antiinflamator aplicat la pacienții cu STEMI, care inhibă expresia IL-4 și IL-10 poate eșua în vederea beneficiului asupra evoluției clinice și remodelării post-infarct a miocardului. Posibil prin aceasta se poate explica ineficiența tratamentului anti-inflamator nespecific asupra remodelării miocardului.

Diverse propuneri de tratament antiinflamator împotriva a mai multor markeri cunoscuți ai inflamației sunt căutate de o perioadă îndelungată, deja. Încercările terapeutice au variat de la

agenți de spectru larg cum ar fi glucocorticoizii până la inhibiția anumitor căi și cascade foarte înguste.

În trialurile LIMIT AMI, HALT MI, FESTIVAL s-a acționat prin inhibarea neutrofilelor, însă inhibitorii CD11/18 n-au arătat beneficii clinice concludente la pacienții cu IMA pe perioada 1-6 luni [54].

În studiile RENAISSANCE, RECOVER, ATTACH cercetătorii au mers pe calea acționării asupra antagoniștilor TNF-alpha, dar medicamentele utilizate, Infliximab și Etanercept n-au demonstrat beneficii evidente la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică [55].

Influențarea asupra glucocorticoizilor prin inhibiția transcripției ADN și inhibiția factorul nuclear kappaB a prevenit eficient dezvoltarea restenozei intra-stent după angioplastie coronariană la pacienții cu PCR elevată. O meta-analiză a 16 studii clinice care au înrolat 4000 de pacienți a evidențiat o tendință de reducere a mortalității pentru primele 12 luni, dar fără modificarea riscului de ruptură a miocardului. Efectele adverse notabile precum retenția de volum, hiperglicemia, edemul și atrofia musculară au scos aceste remedii anti-inflamatorii din strategia terapeutică a STEMI [56].

Utilizarea statinelor, a demonstrat în studiile LIPS, IBIS-4, REGRESS, PREDICT, ameliorarea remodelării coronariene și miocardice la pacienții cu CPI, prevenind restenoza după PCI [57]. În Trialul SELECT-ACS, unde s-a acționat asupra antagonistului selectinei-P, nu s-a evidențiat eficacitatea remediei anti-inflamator, Inclacumab, asupra lotului de 322 de pacienții [58]. În acționarea asupra blocantelor sistemului complementului nu s-a dovedit eficiența preparatului Pexelizumabului nici în trialul COMPLY pacienții cu IM tratați prin fibrinoliză, nici în trialul COMMA, pacienții cu IM tratați prin angioplastie [59, 60].

Totodată, tratamentul anti-inflamator selectiv aplicat la pacienții cu STEMI prin administrarea antagonistului IL-1 a demonstrat în trialurile ART-1, ART-2 (anakinra) și CANTOS (kanakinumab) beneficii la distanța de 6-12 luni prin reducerea incidenței insuficienței cardiace la distanța de 3 luni de la 30 la 5%, reducerea nivelului seric al PCR și reducerea incrementului VTDVS și VTSVS. În consecință, apariția mai tardivă a evenimentelor cardiovasculare majore: decesul cardiovascular, IMA non-fatal și stroke non-fatal și reducerea incidenței anginei pectorale instabile [61].

Un alt exemplu relevant, sunt mai multe studii realizate pe Colchicină, tratamentul antiinflamator în IM țintit asupra inhibării IL-1 și TNF-alpha, care au obținut rezultate favorabile în vederea consecințelor benefice pe termen lung, la pacienții care au suportat STEMI [62].

În pofida unor rezultatelor promițătoare a studiilor experimentale, studiilor preclinice și

chiar trialurilor de faza a doua, obținând beneficii în reducerea complicațiilor post-infarct, majoritatea trialurilor clinice de faza a treia au eșuat. Cauzele acestor eșuări încă nu au fost bine explicate, sporind interesul față de acest subiect și demonstrând necesitatea încercărilor ulterioare de a găsi remedii ce ar putea fi incluse în tratamentul de bază al pacienților respectivi. Chiar și cele care au avut succes în studii clinice mari și au obținut rezultate de necrezut în reducerea evenimentelor repetate, mai au de parcurs încă o cale lungă și anevoioasă până a fi introduși în recomandările internaționale.

## **1.2. Remodelarea post-infarct a miocardului: mecanisme și predictori**

Entitatea fiziopatologică de remodelare a miocardului a fost coagulată inițial în anii 90 ai sec. XX pentru a demarca fenomenul de reorganizare structurală și geometrică a miocardului după infarctul miocardic experimental [63]. Elementele de bază ale acesteia au constat în sinteza precoce (deja după 24 de ore) a țesutului conjunctiv în zona de necroză a miocardului (procesul de cicatrizare), hipertrofia ulterioară a miocardului viabil și dilatarea cavității ventriculului stâng (VS) în majoritatea cazurilor cercetate (circa 80%), care s-a estimat prin indici probatorii drept un mecanism patogenetic important al agravării evoluției insuficienței cardiace.

Pe parcursul celor 3 decenii entitatea de remodelare a miocardului s-a extins și alte patologii cardiace, cum ar fi cordul hipertensiv, insuficiența cardiacă cronică, miocardite, aritmii etc., fiind la această conotație concludent demonstrată relația strânsă între calitatea remodelării și prognosticul maladiei, bazată preponderent pe severitatea disfuncției de pompă a VS [64, 65]. Mai mult decât atât, la ora actuală remodelarea a devenit un termen aplicat și în contextul modificării și revendicării funcției și metabolismului miocardului (i.e. remodelare funcțională și metabolică) în diferite patternuri patologice ale miocardului [4, 5].

Remodelarea funcțională a miocardului proprie în primul rând sindromului de insuficiență cardiacă îmbracă un set de schimbări funcționale ale VS, care evoluează pe fondalul incapacității (sau capacității reduse) a cordului de a utiliza mecanismul Frank-Starling și au pentru o anumită perioadă de timp o noimă compensatorie, deoarece converg spre creșterea volumului de umplere a VS propice atingerii lungimii optime a sarcomerului (2,2-2,4 mkm).

Remodelarea metabolică se referă în primul rând la sinteza bioenergiei miocardului și se sprijină, potrivit datelor acumulate prioritar în cercetările fundamentale, pe creșterea direcționată a utilizării glucozei pentru sinteza macroergilor fosfați, deoarece glicoliza necesită cu 15-20% mai puțin oxigen comparativ cu beta-oxidarea acizilor grași. Astfel, remodelarea metabolică este în deosebi caracteristică pentru cardiomiopatia metabolică și cardiopatia ischemică.

În cadrul continuum-ului cardiovascular (vas-cord-vas) este acceptată și entitatea de remodelarea vasculară, care în plan conceptual, semnifică impactul leziunilor aterosclerotice asupra peretelui vascular, manifestat prin formarea neointimei și îngroșarea complexului medie-intimă, perturbarea reactivității vasculare endoteliale dependente și limitarea perfuziei tisulare. Gravitatea acestor modificări sunt în contiguitate cu acțiunea stresului hemodinamic și a diferitor factori de risc cardiovascular (e.g. hipertensiunea arterială, hiperglicemia, dislipidemia, hiperhomocisteinemia, disfuncția endotelială, etc.).

Cunoașterea mecanismelor autentice ale remodelării cardiovasculare este o sarcină primordială a cardiologiei clinice, deoarece oferă 2 beneficii cardinale:

1. Evidențierea markerilor cu valoare predictivă privind diagnosticul și prognosticul evoluției maladiei. Strategia multi-marker sau panoul multi-marker este în prezent un instrument acceptat și intens explorat nu numai în cardiologie în vederea decelării cât mai timpurii a afecțiunilor organice și a riscului lor iminent asupra calității vieții și mortalității pacienților.
2. Predictorii dovediți, totodată, demarcă ținte terapeutice cheie, care pot integra un tratament patogenetic eficient.

Remodelarea post-infarct a miocardului se impune prin valențe conceptuale și practico-științifice deosebite.

În primul rând, mortalitatea prin infarctul miocardic acut (IMA), atât cu elevare de segment ST, cât și fără de elevare de segment ST rămâne și până astăzi mare (până la 40% în primele 12 luni). Caracterul remodelării post-infarct a miocardului (patternul adaptiv sau patologic) influențează notabil prognosticul evoluției funcționale și clinice ale pacienților, rata evenimentelor cardiovasculare majore (MACE) și, respectiv, mortalitatea.

În al doilea rând, remodelarea post-infarct a miocardului reprezintă un proces cu un debut foarte precoce din momentul evoluției IMA, este foarte activ în faza acută a infarctului (primele 14 zile) și realizează un contur finalizat deja după 4-6 luni.

În al treilea rând, sunt precar cunoscute mecanismele și factorii de control al elementelor principale ale remodelării post-infarct a miocardului, deci sinteza colagenului și hipertrofia miocardului viabil, care în complex vor determina caracterul modificărilor geometrice ale cordului și, prin urmare, patternul remodelării: adaptiv sau patologic. Sub acest aspect este de menționat prezența unui arsenal incomplet de markeri cu valoare predictivă certă în ceea ce privește prognozarea remodelării miocardului și evoluției ulterioare a pacientului cu IMA. De menționat în acest context necesitatea unui algoritm dovedit privind tratamentul patogenetic după infarct orientat spre ameliorarea remodelării și minimizarea MACE (în primul rând mortalitatea).

Astfel scopul acestei relatări a fost bazat pe 2 obiective de fond:

Exegeza mecanismelor patogenetice tratate la ora actuală vizavi de remodelarea post-infarct a miocardului, inclusiv în format cronologic pe perioada dezvoltării acesteia.

Evidențierea markerilor cu valoarea predictivă privind implicarea diferitor factori intrinseci în suportul componentelor remodelării și patternului ei *per ansamblu*.

În plan conceptual se coroborează că declanșarea remodelării postinfarct a miocardului este datorată necrozei miocardului, care induce 2 procese ce se află într-o interfață patogenetică importantă și se amorsează reciproc: răspunsul inflamator și activarea stresului oxidativ [29, 68]. Mediatorii acestor procese sunt implicați în activarea diferitor sisteme intracelulare de semnalizare care vor asigura componentele cheie ale remodelării: (i) sinteza de colagen și substituția zonei de necroză; (ii) hipertrofia cardiomiocitelor adiacente zonei de necroză, de miocard siderat și de miocard hibernat.

Rezultatele diferitor studii experimentale realizate la nivel subcelular și molecular au demonstrat elementele principale ale sistemelor intracelulare de semnalizare, cum ar fi factorul nuclear kappaB (NF-kB), factorul nuclear eritroid-2 (Nrf2), sirtuinele (SIRT 1-5), NADP(H)-oxidaza, MAPK (protein-kinaza K activată de stimuli mitogeni), micro-RNA etc. [69, 70, 71].

Conținutul cardiomiocitelor necrotizate (inclusiv ADN-ul mitocondrial) estimat drept un factor patogen derivat de injurie celulară (DAMP) activează receptorii Toll-like (cu precădere tipul 4) de pe membrana celulelor adiacente viabile (cardiomiocite, macrofage, mastocite, fibroblaste) conducând la activarea receptorului nuclear de tip 1 al NF-kB, fapt ce rezultă în transcripția a circa 150 de gene. Drept urmare aceste celule încep să elibereze mediatori ai inflamației (citokine și chemokine), factori de creștere, activatori ai fibroblastelor și metaloproteinazelor (MMP) matricei extracelulare. Pe de altă parte, în celule (în primul rând în macrofage) se activează NADP(H)-oxidaza (sau NOX2) și xantinoxidaza și, respectiv, crește producția de radicali liberi de oxigen (RLO).

Dar, aceste 2 procese congenere prin entitatea sa fiziopatologică (răspunsul inflamator și activarea stresului oxidativ) atestate deja în primele ore după infarct i-au amplexat odată cu infiltrarea în zona necrozei a miocardului a celulelor proinflamatoare circulante: neutrofile și monocite. La realizarea acestui fenomen contribuie substanțial 2 factori: chemokinele și MMP.

Metaloproteinazele activate alterează structura capilarelor din zona de necroză a miocardului – MMP2 și prioritar MMP9 scindează colagenul de tip IV din structura peretelui vascular (i.e. lamina elastica externă și internă) facilitând, prin urmare, extravazarea neutrofilelor și monocitelor, susținută și prin efectul histaminei eliberat de mastocite (aceste celule de asemenea

expresază Toll-like receptor) cu efect de creștere a permeabilității vasculare (fenomenul de sfericitizare a endoteliocitelor). Chemokinele (CCL2 sau proteina chemoatractantă a monocitelor sau MCP-1) asigură pasajul activ al acestor celule în cooperare cu moleculele de adeziune intercelulară (selectinele și integrinele) expresate pe endoteliocite în debutul inflamației.

Infiltrarea maximă a neutrofilelor se notează în perioada 12-24 ore de la începutul necrozei [72]. Din această stocare derivă mai multe consecințe: (i) fagocitarea materialului nerotizat, (ii) eliberarea de proteaze și activatori ai MMP, precum și activatori ai fibroblastelor (iii) eliberarea de radicali liberi de oxigen. Pentru neutrofile este caracteristică moartea prin autoliză, definită ca NET-osis, o formă manifestată prin ieșirea conținutului neutrofilelor (inclusiv enzimele lizozomale) în spațiul extracelular (așa numitul fenomen de *neutrophile-trap*), care susține procesul inflamator, inclusiv prin formarea factorului de stimulare a coloniei granulocitare și a neutropoiezei, asigurând neutrocitoza inerentă pacienților cu IMA [73]. În plus, fenomenul de NET-osis în asociere cu stresul oxidativ contribuie la extensiunea zonei de necroză a miocardului peste câmpul afiliat la artera coronariană obturată: cardiomiocitele hibernante intră în faza de necroză, iar cardiomiocitele siderate trec în categoria miocardului hibernat. Astfel, zona de extinderea a necrozei prin acest mecanism declanșat de răspunsul inflamator, stresul oxidativ și activarea MMP după impactul ischemic poate atinge chiar cote similare cu dimensiunea inițială a miocardului necrotizat.

Răspunsul inflamator excelează prin intensitate maximă la distanța de 48-72 de ore, când se constată expresia de vârf a macrofagelor proinflamatoare de tip 1, marcate prin capacitate concludentă de eliberare a citokinelor proinflamatoare (e.g. IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alpha, CCL2, etc.), factorilor de creștere și activare a fibroblastelor și MMP, factorului de stimulare a coloniei monocitare care stimulează monocitopoieza și conduce la monocitoza [74].

IL-1 și IL-6 sunt citokinele proinflamatoare cu acțiune stimulatorie asupra sintezei hepatice a PCR (proteinei C reactive), cât și a altor proteine ale fazei acute a inflamației, cum ar fi fibrinogenul și amiloidul A, care se elevă în sânge la niveluri superioare anume în perioada 48-72 ore de la debutul infarctului [75]. Nivelul circulant al PCR în faza acută a IMA se corelează robust cu gradul de expresie a macrofagelor M1, precum și cu conținutul seric al interleukinelor proinflamatoare, în primul rând, IL-6.

După perioada de 72 de ore controlul răspunsului inflamator este determinat de expresia macrofagelor antiinflamatoare (M2), care atinge cote superioare la distanța de 5-7 zile cu un declin progresiv până la nivelul inițial spre ziua a 14-ea și se manifestă prin sinteza IL-4 și IL-10. Acțiunea acestor interleukine proinflamatoare se impune prin temperarea răspunsului inflamator

și în afară de aceasta se soldează cu:

- micșorarea expresiei MMP datorită creșterii expresiei inhibitorilor lor tisulari specifici (TIMMP);
- activarea fibroblastelor și creșterea sintezei de colagen;
- creșterea expresiei TGF-1 $\beta$  care stimulează transformarea fibroblastelor în miofibroblaste, celule cu o capacitate de 10 ori mai mare privind sinteza țesutului conjunctiv;
- creșterea expresiei osteopontinei și galectinei 3 de către macrofagele antiinflamatoare (CD206) prin ce stimulează evoluția fibrozei reparatorii în miocardul necrotizat [76];
- inhibă expresia IL-3, care este considerată drept un factor de stimulare atât a granulocitopiezei, cât și a monocitopiezei.

Prin urmare, un efect cumulativ benefic crucial al creșterii ratei macrofagelor M2 în perioada acută a IMA constă în promovarea procesului reparativ al miocardului bazat pe sinteza proteinelor interstițiale pe fondalul temperării inflamației, stresului oxidativ și potențării fagocitozei materialului necrotizat.

Întradevăr, sinteza colagenului fibrilar de tip I și tip III de către fibroblaste și, în special de miofibroblaste, reprezintă prima expresie materială a remodelării post-infarct a miocardului și începe relativ devreme de la zona de periferie spre zona de centru a necrozei [77]:

- sinteza colagenului de tip III după 2-3 zile;
- sinteza colagenului de tip I după 4-6 zile.

Respectiv și finalizarea acestor procese este diferită: la distanța de 1 lună pentru colagenul de tip III și la distanța de 3 luni pentru colagenul de tip I.

Sinteza progresivă a colagenului în cadrul fibrozei reparative decurge în paralel cu procesul de degradare a acestuia de către colagenazele și gelatinazele matricei extracelulare (în primul rând MMP-1, MMP-2, MMP-8 și MMP-9). Așadar, rezultatul final al turnover-ului colagenului depinde de echilibrul acestor 2 procese: sinteza și degradarea colagenului.

În cazul când sinteza colagenului este diminuată și/sau excedată de degradarea acestuia, atunci substituția zonei de necroză cu țesut conjunctiv este precară și conduce la: (1) riscul de dilatare a cavității VS și dezvoltare a remodelării post-infarct patologice a miocardului (patternul excentric) asociată de riscul înalt al MACE, (2) subțierea peretelui VS și la riscul de formare a anevrismului și tamponadei cardiace.

Dacă este valabilă relația inversă, atunci se dezvoltă patternul adaptiv al remodelării post-infarct a miocardului fără dilatarea cavității VS.

Calitatea remodelării post-infarct a miocardului și legată de aceasta evoluția clinico-

funcțională a pacientului cu IMA depinde notabil încă de 2 factori: raportul fibroblaste/miofibroblaste și raportul colagen tip I/tip III.

Creșterea ratei miofibroblastelor este benefică în contextul capacității acestora de a poseda activitate contractilă (acest fenotip expresează actină- $\alpha$  inherentă miocitului neted vascular) care reduce *stiffness*-ul zonei post-infarct a miocardului și facilitează sistola ventriculară, prin ce se minimizează riscul exacerării insuficienței cardiace. Stimulii care influențează conversia fibroblastelor în miofibroblaste (e.g. TGF- $1\beta$ ) au efect benefic asupra evoluției post-infarct și se conturează drept predictorii și ținte terapeutice.

Colagenul de tip III se caracterizează printr-o rigiditate diastolică mai mare comparativ cu colagenul de tip I. Astfel, dacă raportul colagen tip I/tip III se depreciază în cadrul remodelării post-infarct a miocardului, atunci de asemenea apare riscul de periclitare a funcției lusitrope.

A doua componentă indispensabilă a remodelării post-infarct a miocardului, hipertrofia miocardului viabil (i.e. care nu menține patternul de miocard siderat sau hibernat), începe practic odată cu dezvoltarea fibrozei substitutive, dar preia proporții concludente atunci, când activitatea contractilă a cordului revine la un platou suficient pentru realizarea acțiunii stimulative de creștere a cardiomiocitelor proprie stresului miocardic. Mai frecvent această perioadă începe cu luna a 2-a, deci când se finalizează sinteza colagenului fibrilar de tip III.

Hipertrofia miocardului, inclusiv hipertrofia desfășurată în cadrul remodelării post-infarct, este indusă și guvernată de mai mulți factori:

1. Raportul de transcripție a genelor pro-hipertrofie/anti-hipertrofie. Factorul Nrf2 inhibă transcripția și reduce hipertrofia, iar factorul NF-kappaB acționează în manieră opusă. Acțiunea NF-kappaB se impune și prin activarea fibrozei miocardului.

2. Factorii care facilitează sau inhibă procesul de translare a informației ARN-ului mesager privind sinteza de proteine în ribozomi. MiR-1 și miR-133 sunt cunoscute ca inhibitori ai acestui proces și, respectiv, factori de limitare a hipertrofiei miocardului. Remarcabil că factorul de creștere Insulin-like reduce expresia miR-133 și deblochează, astfel, acțiunea lui inhibitorie asupra hipertrofiei. MAPK, miR-221, miR-388 și miR-208a, dimpotrivă, stimulează procesul de translare [77]. Acțiunea ultimului factor este intermediată de endoglină, o glicoproteină care reprezintă un receptor pentru TGF-1. MiR-208a crește expresia endoglinei și la ora actuală este vizat drept o țintă terapeutică a hipertrofiei cordului hipertensiv.

3. Factorii neuroendocrini, cum ar fi catecolaminele, Ang II și ET-1. Sistemul neuroendocrin este activat deja în primele minute de la debutul IMA, iar acești factori sunt considerați primii factori trigger ai hipertrofiei miocardului viabil în cadrul remodelării post-infarct. Acțiunea



stimulilor simpatici asupra hipertrofiei miocardului este mediată prin NF-kappaB și CaMK1 (protein-kinaza 1 dependentă de calmodulin), iar Ang II (inclusiv octapeptidul sintetizat nemijlocit în miocard) promovează hipertrofia prin intermediul conexiunii receptorului AT<sub>1</sub> cu MAPK și NF-kappaB. Efectul ET-1 de stimulare a hipertrofiei este legat de activarea MAPK și CaMK1 consecutiv activării receptorului ETA expresat pe sarcolema cardiomiocitelor.

4. Stimulii mecanici sau stresul de încordare a miocardului reprezintă pârgă principală de hipertrofie a miocardului și este independentă de acțiunea factorilor neuroendocrini. În studiile fundamentale s-a demonstrat că pe fondalul blocării receptorilor adrenergici, AT<sub>1</sub> și ETA aplicarea stimulilor de încordare mecanică pe cord izolat sau în cultură de cardiomiocite a produs hipertrofia miocardului. O încordare mecanică a miocardului după IMA capabilă să declanșeze hipertrofia are loc la distanța minimă de 30 de zile. Stresul mecanic (de încordare) a matricei extracelulare dependent de forța de contracție a mușchiului cardiac este semnalizat de către proteinele interstițiale (colagenul, laminina, vitronectina) la receptorul mecanic de pe suprafața sarcolemei, reprezentat de integrine, proteine expresate ca dimeri eterogeni. Activarea integrinelor este ulterior semnalizată intracelular (în cardiomiocit) spre genele ADN-ului nuclear proto-oncogene (jun, myc, fos) prin intermediul mai multor mesageri de semnalizare intracelulară, cum ar fi MAPK, protein-kinaza legată de calmodulină, proteinele heat-shock, protein-kinaza domeniului de adeziune a sarcomerului. Drept urmare se augmentează sinteza de proteine și creșterea cardiomiocitului în dimensiuni, fapt ce impune o majorare a capacității contractile a miocardului viabil.

De asemenea activarea integrinelor este asociată de creșterea expresiei unor factori de inducere a hipertrofiei, cum ar fi TGF-1 $\beta$  și IGF (Insulin Like Growth Factor).

Totodată, hipertrofia miocardului în cadrul remodelării post-infarct poate fi asociată de consecințe, care nu vor asigura ameliorarea mașinării contractile a cordului.

1. Hipertrofia asimetrică (unele zone ale miocardului vor demonstra un grad de hipertrofie mai avansat, comparativ cu altele), care va acționa detrimental asupra contracției sincrone a miocardului, rezultând în dischinezie și deprecierea presiunii VS dezvoltată în sistolă.

2. Dezvoltarea hipertrofiei excentrice și a patternului excentric de remodelare cu riscul dilatării progresive a ventriculului stâng.

3. Odată cu activarea genelor proto-oncogene se activează și genele fetale, fapt ce conduce la: (i) expresia lanțului greu de miozină-beta în loc de lanțul alpha și (ii) și expresia alpha-actinei a miocitului neted vascular în loc de alpha-actina cardiacă. Aceste modificări reduc capacitatea contractilă și au riscul de agravare a insuficienței cardiace în perioada post-infarct.

Așadar, remodelare post-infarct a miocardului este un proces complex declanșat propriu-zis de necroza miocardului și susținut de un număr mare de factori cu acțiuni de potențare reciproc sau opuse, care se bazează în fond pe dezvoltarea fibrozei de substituție, hipertrofia miocardului și modificării geometriei cordului.

La ora actuală nu este coagulat încă un algoritm de markerii care să satisfacă concludent predicția remodelării postinfarct a miocardului și demarcarea mecanismelor iminente, lucru important în conturarea țintelor de tratament patogenetic. Cei mai semnificativi în acest sens predictorii utilizați la pacienții cu IMA sunt:

1. Markerii funcționali de apreciere a patternului de remodelare post-infarct a miocardului: volumul telediastolic și presiunea telediastolică a VS. Creșterea valorii lor peste 20% comparativ cu nivelul de admitere este un predictor al remodelării patologice, care se impune prin risc crescut al evoluției MACE.

2. Markerii circulanți ai răspunsului inflamator în faza acută a IMA: PCR, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-4 și IL-10. Acești markeri au o valoare predictivă maximală dacă se estimează într-un set comun în primele 3-7 zile, la care noimă se ia în considerare raportul PCR, TNF- $\alpha$  și IL-6 față de IL-4 și IL-10 în contiguitate cu gradul neutroctozei și monocitozei, precum și modificării raportului neutrofile/monocite. Creșterea raportului PCR, TNF- $\alpha$  și IL-6 față de IL-4 și IL-10 și a raportului neutrofile/monocite justifică evoluția proastă a remodelării postinfarct a miocardului cu riscul dezvoltării remodelării patologice a miocardului. Într-un studiu anterior, noi am demonstrat că elevarea conținutului seric al IL-4 și IL-10 de la ziua a 3-ea la ziua a 7-ea la cote de circa 50% este un predictor pentru remodelarea adaptivă a miocardului [25].

3. Markerii turnoverului colagenului și fibrozei miocardului.

Markerii de sinteză și degradare a colagenului de tip III (PIIITP și CIIITP) au valoare predictivă în estimarea lor la distanța de 1 lună. Reducerea raportului PIIITP/CIIITP justifică riscul dezvoltării remodelării post-infarct patologice a miocardului.

Markerii de sinteză și degradare a colagenului de tip I (PICP și CITP) au valoare predictivă în estimarea lor la distanța de 3 luni. Analogic, reducerea raportului PICP/CITP este un predictor al remodelării patologice.

Nivelul seric al metaloproteinazelor matricei extracelulare are valoare predictivă mai concludentă în estimarea lor, în faza acută a IMA, în special pe perioada 3-7 zile. Elevarea MMP-2 și MMP-9 semnifică riscul degradării colagenului de tip IV și creșterii permeabilității peretelui vascular, fenomen care se asociază cu NET-osis și cu riscul extinderii zonei de necroză [78]. Elevarea colagenazelor (MMP-1 și MMP8) indică asupra degradării active a colagenului și se

corelează cu C1TP și CIIITP.

Galactina-3 (o proteină din familia lectinelor) este un marker al fibrozei miocardului dovedit în diferite patologii ale cordului, inclusiv IMA. Eliberată preponderent de macrofagele CD206 galectina-3 stimulează fibroblastele care expresează receptori specifici față de această proteină și transformarea lor în fenotipul de miofibroblaste [79].

4. Micro-ARN (miR) – noi markeri ai patologiei cardiovasculare [80]. Reprezintă segmente scurte de ARN (21-25 de nucleotide) derivate din catenele de ADN care nu codifică gene de expresie și ieșind din nucleu influențează translarea sintezei proteice ribosomale prin 2 mecanisme: degradarea ARN-ului mesager sau inhibiția acestuia datorită unui complementarism total. La ora actuală sunt cunoscute peste 6000 de familii de miR din care circa 800 se referă la patologia cardiovasculară. Privind predicția RPM se anunță importantă în deosebi estimarea nivelului circulant al miR-1, miR-133, miR-217 și miR-208a, care și-a dovedit utilitatea în aprecierea mecanismului patogenic [81, 82]:

- reducerea miR-1 și miR-133: hipertrofia miocardului datorită activării translării sintezei proteice;
- elevarea miR217: activarea stresului oxidativ datorită reducerii SIRT-1 și activării NET-osis;
- elevarea miR-208a: hipertrofia miocardului datorită expresiei receptorului TGF-1 $\beta$ , a endoglinei, precum și a fibrozei miocardului, dată fiind corelarea markeurlui cu galectina-3 [83].

Postulativ se pot marca următoarele particularități ale remodelării post-infarct a miocardului:

1. Prin entitatea sa conceptuală remodelarea post-infarct a miocardului consemnează un proces dinamic de reorganizare structurală, geometrică și funcțională a cordului, care *per ansamblu* se finalizează după 4-6 luni de la debutul infarctului și are menirea să adapteze inima la noi condiții hemodinamice, neuroendocrine și paracrine.
2. Luând în vedere mortalitatea înaltă în primele 12 luni de la debutul IMA această remodelare patologică a cordului necesită corectări din partea medicului, bazate pe cunoașterea mecanismelor patogenetice cruciale și a predictorilor iminenți.
3. În plan fiziopatologic se anunță că, remodelarea postinfarct a miocardului începe deja în primele ore de la necroza miocardului, factorii trigger principali fiind inflamația, stresul oxidativ și activarea metaloproteinazelor interstițiale, care vor asigura evoluția componentelor de bază – fibroza substitutivă și hipertrofia miocardului viabil.

4. Markerii cu valoare predictivă sunt PCR și citokinele proinflamatoare (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) și antiinflamatoare (IL-4, IL-10) și metaloproteinazele matricei extracelulare (MMP-1, MMP-2, MMP-8, MMP-9) estimate în faza acută a infarctului, galactina-3 și markerii turnoverului colagenului estimați la distanța de 1 lună (PIIITP, CIIITP) și 3 luni (PICP, CITP), precum și diferite familii ale micro-ARN, ca mesageri de semnalizare intracelulară (miR-1, miR-133, miR-217, miR-208a).

Abordări de tratament patogenetic al remodelării post-infarct a miocardului.

Deși astăzi sunt destul de concludent elucidate unele mecanisme ce stau la baza remodelării postinfarct a miocardului, succesele tratamentului patogenetic rămân sub așteptări. În studii clinice realizate pe pacienții cu IMA cu elevare de segment ST s-a studiat efectul unor remedii aplicate pentru a modula mecanisme patogenetice importante ale remodelării postinfarct a miocardului: anticitokine (anakinra, antagonistul IL-1), inhibitorii NF-kappaB (glucocorticoizii), antiproteaze, blocatori ai sistemului complementului [82]. Aceste strategii terapeutice nu s-au soldat cu beneficii notabile privind dinamica remodelării postinfarct a miocardului și a statusului clinico-funcțional.

Totodată, încurajează în acest context rezultatele studiilor experimentale, care au demonstrat beneficii morfo-funcționale privind remodelarea post-infarct proprii antagoniștilor sau agoniștilor diferitor familii de mi-R: antagomiR și agomiR, precum și a tratamentului anti-inflamator [82, 84]. Inhibiția miR care sunt exprasați excesiv în infarct sau activarea miR care au o expresie diminuată rezultă în atenuarea unei verigi patogenetice la nivelul sistemelor de semnalizare intracelulară a procesului de remodelare și se precipită în ameliorarea arhitecturii miocardului după infarct și, respectiv, a capacității funcționale.

## 2. MATERIAL ȘI METODE DE STUDIU

### 2.1 Caracteristica generală a cercetării

Pentru realizarea obiectivelor propuse, a fost proiectată o cercetare din două părți componente: studiul clinic analitic observațional de cohortă și studiul experimental. Protocolul cercetării a primit aviz pozitiv de la Comitetul de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” nr. 57 din data de 29.04.2020.

#### 2.1.1 Studiul clinic analitic observațional de cohortă

Studiul clinic analitic observațional de cohortă, a fost efectuat în baza clinică a IMSP Institutul de Cardiologie și spitalul Polivalent „Novamed”. S-au inclus 110 pacienți cu IMA și elevarea segmentului ST, expuși angioplastiei coronariene, în perioada 2018-2021. În conformitate cu obiectivele studiului, selecția pacienților a fost efectuată în contextul criteriilor de includere. S-au înrolat pacienții cu vârsta peste 18 ani diagnosticați cu IM acut cu supradenivelarea segmentului ST, conform celei de-a 4-a definiție universală a infarctului de miocard din 2018 [85]; revascularizați primar prin angioplastie coronariană cu implantare de stent, în primele 12 ore de la debutul IM; precum și având drept arteră responsabilă de infarct, coronara descendentă anterioară (LAD);

Criteriile de excludere au fost:

- IM repetat;
- IMA NSTEMI
- Angina instabilă
- Stentați anterior sau restenoză intrastent;
- Maladii hepatice active;
- Insuficiență renală cu creatinina  $> 130$  mcmmol/l;
- Maladii severe ale tractului gastrointestinal;
- Insuficiența cardiacă avansată (FE  $< 30\%$ );
- Sursă identificabilă de inflamație (pacienți cu maladii sistemice, infecții bacteriene și virale acute sau cei care administrează tratamentul îndelungat cu corticosteroizi, antiinflamatoare sau imunosupresoare);

Pentru determinarea volumul esantionului ( $n$ ) s-a folosit formula:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2 \times (Z\alpha - Z\beta)^2 \times P \times (1-P)}{(P0 - P1)^2}$$

Unde  $P = (P0+P1)/2$ ;

$Z\alpha$  – valoarea tabelară pentru comparația bilaterală a eșantionului (pragul de semnificație sau probabilitatea erorii de tip I), pentru  $\alpha = 0,05$ ;  $Z\alpha = 1,96$

$Z\beta$  – valoarea tabelară pentru comparația bilaterală a eșantionului (puterea studiului, probabilitatea erorii de tip II), pentru  $\beta = 0,15$ , puterea studiului de 85%,  $Z\beta = 1,03$ ;

$P0$  - proporția expușilor din lotul de control = 65% (0,65);

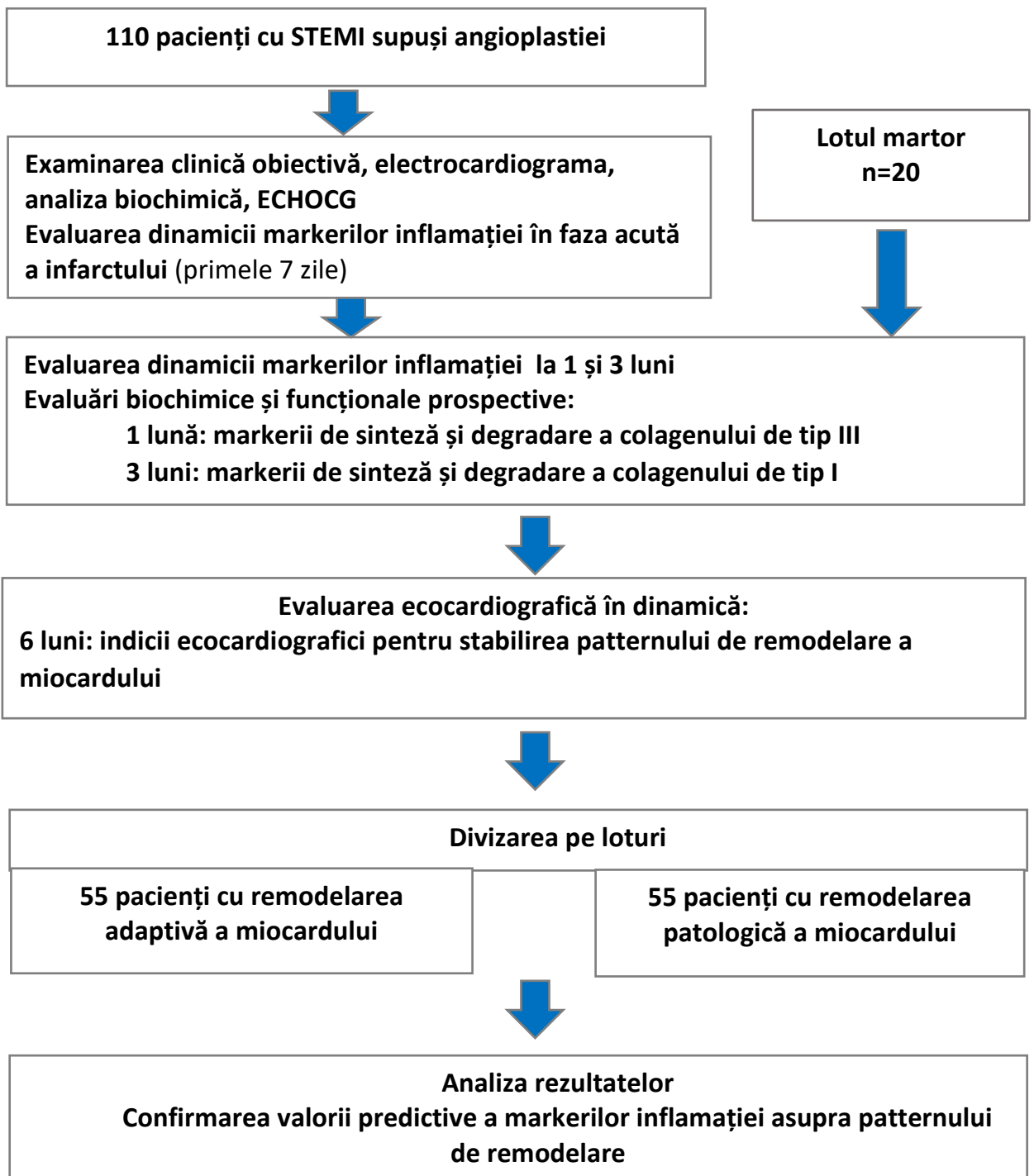
$P1$  - proporția expușilor din lotul de cazuri (se specifică de către cercetător) = 90% (0,9);

$f$  – proporția subiecților din studiu, care se așteaptă să abandoneze studiul din motive diferite de efectul investigat (factorul de ajustare a volumului eșantionului prin non-răspuns) = 10% (0,1).

Introducând datele de mai sus în formulă și efectuând calculele matematice obținem  $n=55$  (numărul de persoane în cadrul unui lot de cercetare). Volumul eșantionului trebuie să cuprindă 110 subiecți de cercetare.

Conform designului studiului clinic, subiecții internați în instituțiile medicale, care corespundeau criteriilor, anterior revascularizării, au fost evaluați prin examenul obiectiv, paraclinic prin electrocardiogramă, ecocardiografie și analiza unor markeri biochimici. Examenul ecocardiografic se făcea la internare sau pe parcursul primelor 24h de la adresare. S-au evaluat în dinamică markerii inflamației în faza acută a infarctului (primele 7 zile). Pacienții au fost urmăriți pe parcursul următoarelor 6 luni. Pe lângă markerii inflamației, la 1 și 3 luni, s-au evaluat markerii de sinteză și degradare a colagenului iar la 6 luni s-a repetat examenul ecocardiografic, pentru stabilirea patternului de remodelare a miocardului (figura 1).

Divizarea pe loturi, a fost efectuată la etapa finală, repera fiziopatologică de apreciere a patternului de remodelare post-infarct a miocardului a fost creșterea valorii, volumul telediastolic al VS (VTDVS) [86], la momentul finalizării remodelării miocardului cu peste 20% comparativ cu valoarea de admitere. Astfel pacienții au fost împărțiți în 2 loturi, cei la care VTDVS a crescut cu mai puțin de 20% pe parcursul a 6 luni, au avut remodelare adaptivă a miocardului iar cei care au avut modificări cu peste 20% au suportat remodelare patologică a miocardului. Ulterior s-au analizat datele obținute și s-au făcut corelările între modificările timpurii a biomarkerilor inflamației și tipul de remodelare care a survenit.



**Figura 1.** Designul studiului clinic analitic observational de cohortă

### 2.1.2 Studiul experimental

Pentru confirmarea teoriei presupuse în urma cercetării clinice precum și pentru examinarea efectelor administrării unui tratament antiinflamator s-a realizat studiul experimental. Acesta a fost făcut utilizând șobolani albi de laborator, întreținuți în regimul *ad libitum*, la care s-a reprodus modelul de infarct miocardic experimental (IME) prin administrarea i/p a două doze de

izoproterenol (150 mg/kg) la distanța de 24 ore (modelul clasic de infarct izoproterenolic). Lotul cu IME a fost format din 9 șobolani.

În alte 2 loturi de studiu s-a estimat efectul tratamentului antiinflamator realizat prin administrarea i/p a:

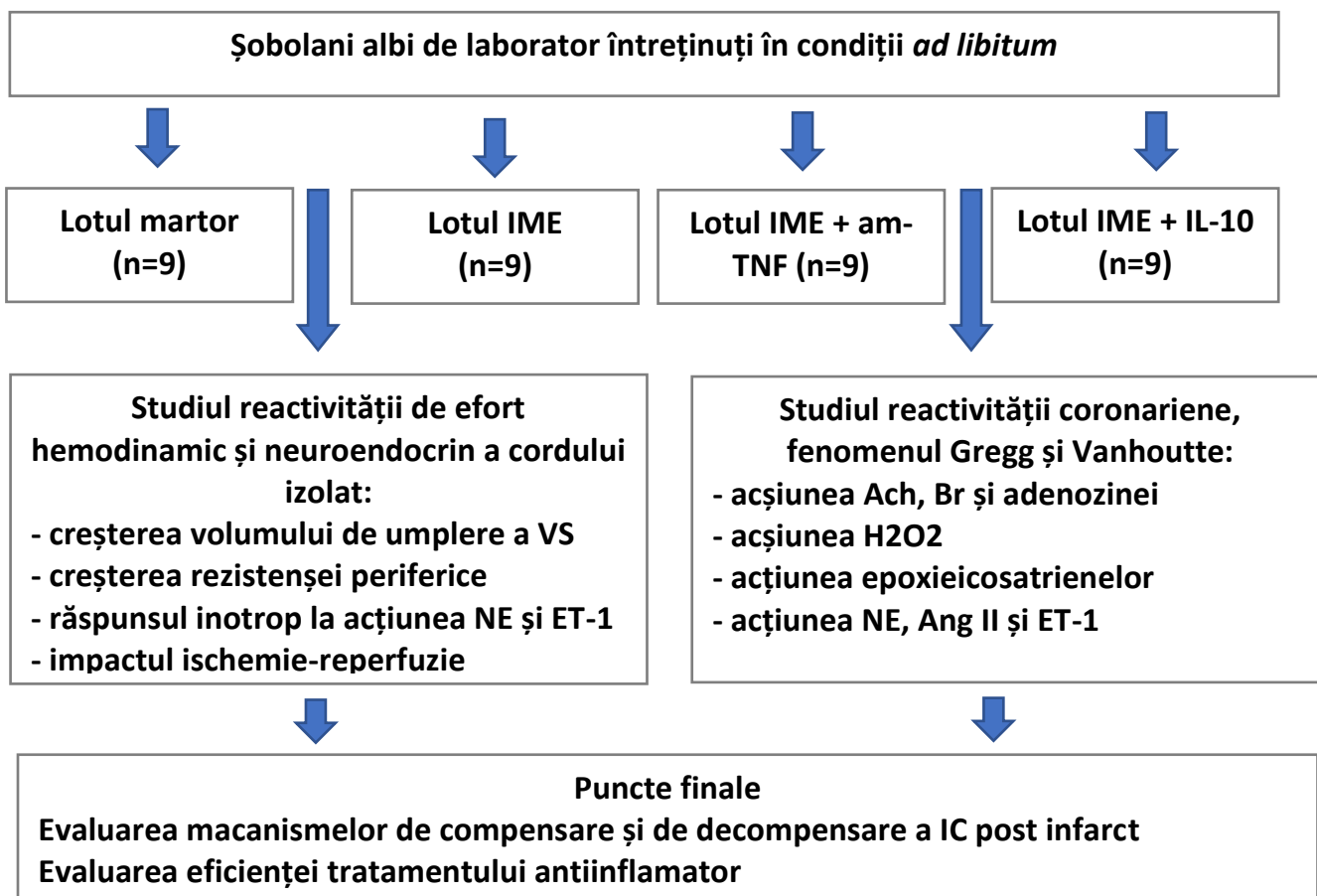
1. Antagonistului TNF- $\alpha$  (am-TNF- $\alpha$ ) în doză de 50 mg/kg (lotul IME+am-TNF- $\alpha$ ) timp de 7 zile după 24 ore de la ultima injecție a izoproterenolului (n=9).

2. IL-10 în doză de 50 mkg/kg (lotul IME+IL-10) timp de 7 zile după 24 ore de la ultima injecție a izoproterenolului (n=9).

Șobolani care n-au primit medicațiile menționate au servit drept lotul martor (n=9).

Experimentele s-au efectuat pe modelul de perfuzie a cordului izolat izovolumic sau în regim de lucru exterior, care permite evaluarea reactivității de efort a cordului, precum și a reactivității sistemului coronarian la noima fenomenului coronarian Gregg și a fenomenului coronarian Vanhoutte (figura 2).





**Figura 2.** Design-ul studiului experimental

Indicii funcționali ai ventriculului stâng au fost înregistrați prin intermediul dispozitivului de monitorizare a parametrilor în timp real Bio-Shell (Australia) și fixați computerizat în harta de protocol experimental.

## **2.2 Metode de cercetare în studiul clinic și experimental**

### **2.2.1 Metode de cercetare clinice**

Înrolați în studiu, pacienții au fost supuși unei examinări complexe, inițial au fost intervievați, unde s-au cules date anamnestice privind acuzele principale, durata și debutul maladiei, anamnesticul eredo-colateral agravat. S-a efectuat, de asemenea, examenul clinic și paraclinic ce a inclus electrocardiografia, ecocardiografia, analize de laborator, angiocoronarografia. Toate datele obținute au fost incluse în tabelele de codificare conform unui chestionar elaborat.

**Examenul clinic**, a inclus examinarea generală a pacientului, aprecierea parametrilor antropometrici și a indicilor hemodinamici, examinarea aparatului cardiovascular, respirator și a altor sisteme de organe.

**Examenul paraclinic** a pacienților a cuprins atât investigațiile standarde de evaluare a pacienților cu IMA conform protocolului național cât și investigații biochimice suplimentare conform obiectivelor cercetării.

Majoritatea investigațiilor clinico-instrumentale și de laborator s-au realizat în Clinica IMSP Institutul de Cardiologie, printre acestea sunt: angiocoronarografia, ecocardiografia, analiza generală de sânge, analiza biochimică, lipidograma, biomarkerii necrozei miocardice, unii markeri ai inflamației și altele.

Examenul ecocardiografic bidimensional și parțial *strain rate*, realizat în două etape, la internare și peste 6 luni de la IMA în spitalul polivalent Novamed. Au fost evaluați parametri standard, dimensiunile și camerelor, grosimea pereților, funcția de pompă, funcția valvelor, dimensiunile aortei. Cel mai mare interes prezenta pentru noi volumul și diametrul telediastolic a VS și FE.

O altă parte de investigații, au fost efectuate în laboratorul central al USMF „N. Testemițanu” (eg, conținutul seric al markerilor pro- și anti-inflamatori la distanța de 1 și 3 luni după revascularizare), precum și în laboratorul de medicină moleculară a Universității Phillips, Marburg, Germania și Institutul Max-Planck de Cercetare a Inimii și Plămânului (Bad Nauheim, Germania) (eg, conținutul seric al markerilor sintezei și degradării colagenului de tip I și III, colagenaza A și colagenaza B la distanța de 1 și 3 luni după revascularizare). De menționat că am avut în disponibilitate serul congelat al tuturor pacienții care au format loturile cu RAM și RPM, colectat zilnic în perioada de spitalizare - faza acută a infarctului, și la distanță de 1 și 3 luni după revascularizare.

Potrivit ipotezei de lucru axat pe conceptul fiziopatologic al evoluției remodelării post-infarct a miocardului conținutul seric al markerilor inflamației a fost determinat:

- zilnic în faza acută a infarctului (primele 7 zile) – faza când se petrece declanșarea, accentuarea și temperarea răspunsului local inflamator;
- la distanța de 1 lună (finalizarea sintezei colagenului fibrilar de tip III, substratul proteic minor al cicatrizării miocardului necrotizat);
- la distanța de 3 luni (finalizarea sintezei colagenului fibrilar de tip I, substratul proteic major al cicatrizării miocardului necrotizat);

În contextul aprecierii caracterului și amplitudinii răspunsului inflamator am determinat prin metoda imunoenzimatică ELISA (Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay) conținutul seric al celor mai importanți markeri pro – și anti-inflamatori (tabelul 1).

**Tabelul 1.** Markerii inflamației apreciați în ser la pacienții cu STEMI

Markeri	Semnificație fiziopatologică
<b>Pro-inflamatori</b>	
IL-1	Interleukina care declanșează răspunsul inflamator. Citokină expresia căreia este precoce activată de programul pro-inflamator al diferitor celule.
IL-6	Interleukina cu aport concludent în diseminarea inflamației prin acțiunea sa endocrină. Se remarcă prin acțiunea sa stimulatorie concludentă asupra sintezei proteinelor fazei acute a inflamației. Sursa majoră a IL-6 sunt macrofagele de tip 1 (pro-inflamatoare).
TNF- $\alpha$	Citokina cu rol de semnalizare intercelulară, factor de declanșare a apoptozei și diseminare endocrină a inflamației sistemice.
MCP-1 (CCL2)	Proteina chemoattractantă a monocitelor, chemokina care asigură migrarea, pasajul transendotelial și infiltrarea mononuclearelor sanguine în focarul inflamator. Expresia receptorilor CCL2 se corelează cu severitatea procesului inflamator.
hsPCR	Proteina C reactivă înalt sensibilă, proteina fazei acute a inflamației, considerată markerul ostial al inflamației. Este utilizată în estimarea gradului de risc cardiovascular, iar pe de altă parte se impune prin aport patogenetic în exacerbară aterosclerozei și evoluția efectelor cardiovasculare adverse.
<b>Anti-inflamatori</b>	
AR-IL-1 $\alpha$	Este un membru al familiei IL-1, care blochează receptorii intra- și extracelulari ai interleukinei. Este activ produs de hepatocite sub acțiunea IL-6.
IL-4	Produsă de macrofagele de tip 2, inhibă expresia TNF- $\alpha$ și a metaloproteinazelor matricei extracelulare.
IL-10	Interleukină cu efecte pleiotorpe și imunomodulatoare. Inhibă expresia citokinelor pro-inflamatoare.
IL-33	Interleukină produsă activ de fibroblaste și endoteliocite. Acționează ca agonist al receptorului ST-2, receptorul pentru IL-1, conducând la exonerarea acesteia.
Heregulina-1 $\beta$	Atenuază expresia IL-1, MCP-1, selectinelor și a MMP-9.

Nota: IL – Interleukina, TNF- $\alpha$  - Tumor necrosis factor alfa, MCP- Peptidul chemoattractant al monocitelor, hsPCR - Proteina C reactivă înalt sensibilă, MMP - Metaloproteinazele matricei extracelulare

Pentru a stabili caracterul modificării conținutului seric al markerilor inflamației am format un lot martor, alcătuit din 20 de persoane aparent sănătoase la care analogic s-au determinat cantitativ toți markerii explorați, cu valoarea cărora s-au comparat nivelurile circulante ale markerilor din cele 2 loturi de pacienți cu STEMI.

Patternul de remodelare post-infarct a miocardului (adaptivă sau patologică) este în strânsă conexiune cu procesul de sinteză a colagenului fibrilar de tip I și de tip III, declanșat de răspunsul inflamator din faza acută a infarctului, guvernat de raportul citokinelor pro-inflamatoare/anti-inflamatoare și orchestrat de metaloproteinele matricei extracelulare (MMP). Markerii de sinteză a colagenului de tip I și de tip III sunt PICP și respectiv, PIIICP (segmentul carboxi al propeptidului colagenului). Markerii de degradare a colagenului de tip I și de tip III sunt C1P și respectiv, C1IIP (segmentul carboxi al telopeptidului desprins de peptidul colagenului sub acțiunea colagenazelor, ie, MMP-2 și MMP-8). Caracterul modificării conținutului seric al markerilor sintezei și degradării colagenului a fost analizat în contiguitate cu markerii inflamației fazei acute a infarctului, precum și cu indicii ecocardiografici estimați în loturi la distanța de 6 luni. În plan conceptual și aplicativ este importantă evaluarea markerilor turnover-ului colagenului (de tip I și III) pe perioada dezvoltării remodelării post-infarct a miocardului pentru a:

- consolida un algoritm de predicție a patternului de remodelare;
- stabili legătura dintre modificările nivelurilor circulante ale markeirilor inflamației și conținutul seric al markerilor turnover-ului colagenului (de tip I și III);
- optimizarea tratamentului post-infarct farmacologic.

De menționat, că markerii turnover-ului colagenului lotului martor au fost estimați drept indici de referință, cu care s-au comparat indicii din cele 2 loturi de pacienți cu STEMI.

### **2.2.2 Metode de cercetare experimentale**

În partea experimentală a cercetării, au fost incluse 49 de animale de laborator (șobolani albi, *ratta albicans*), la care s-a reprodus modelul de infarct miocardic experimental izoproterenolic (IME). Studiul a fost realizat o parte în cadrul laboratorului de Cradiologie Intervențională a Institutului de Cardiologie (eg, perfuzia cordului izolat în regim de lucru), iar o altă parte în laboratorul de cercetări fundamentale „M. Debreik”, Berlin (eg, perfuzia cordului izolat izovolumic).

Pentru estimarea capacității adaptive a miocardului la efort hemodinamic și neuroendocrin s-a utilizat modelul perfuzie a cordului izolat cu soluția clasică Krebs-Henseleit în regim de lucru exterior, metoda Neely-Rovetto [89] și metoda Langendorff [90] în regim izovolumic fără recirculație. Metodele se realizează la același dispozitiv și sunt foarte similare, unica diferență fiind că prima se bazează pe studiul funcției de pompă iar a doua e axată pe evaluarea perfuziei coronariene. Din punct de vedere tehnic, se canulează aorta iar irigarea vaselor coronariene are loc prin introducerea perfuziei în aorta. Metodele permit prin modificarea debitului, presiunii sau

frecvenței, evaluarea reactivității de efort a cordului, precum și a reactivității sistemului coronarian în diverse situații sub acțiunea substanțelor cercetate.

Studierea cordului *in vitro*, oferă mai multe avantaje cercetării deoarece: (1) Fibrele musculare rămân intacte, iar substanțele cercetate sunt transportate către celule prin canalele fiziologice normale de circulația coronariană; (2) Viabilitatea celulelor musculare poate fi monitorizată prin măsurarea unor parametri fiziologici precum ritmul cardiac, dezvoltarea presiunii ventriculare și debitul cardiac; (3) Pregătirea are o funcție mecanică stabilă pentru perioade de 4-6 ore de *in vitro* perfuzie, ceea ce oferă timp destul pentru studiere (4) Se determină ușor efectele hormonilor, agenților farmacologici și substraturilor asupra funcției mecanice și metabolismului țesutului; (5) Nivelurile de dezvoltare a presiunii ventriculare și debitului cardiac pot fi controlate, iar efectele fiziologice asupra funcțiilor activității metabolice a țesutului pot fi evaluate; (6) Viteza fluxului coronarian poate fi reglată independent de dezvoltarea presiunii ventriculare și a debitului cardiac, care permite examinarea diferitor grade de ischemie tisulară asupra funcției mecanice și metabolismului inimii.

### **2.3 Metode de prelucrare statistică a rezultatelor**

Procesarea statistică a materialului cifric obținut s-a realizat prin utilizarea programului Microsoft Excel (Statistica).

Datele obținute au fost calculate prin utilizarea statisticilor descriptive (media, devierea standard, media erorii standard, mediana, abaterea intercuartilică [percentila 25-percentila75], minimum și maximum), extremele s-au identificat prin estimarea scorurilor „z”. S-au aplicat teste neparametrice pentru comparații multiple, în funcție de numărul de loturi evaluate. La unele variabile nominale s-a aplicat testul Chi pătrat. Estimarea mărimii efectului, s-a apreciat prin „semnificația statistică”. Valoarea  $p < 0,05$  obținută la compararea materialului cifric din lotul de studiu cu cel din lotul martor s-a considerat ca discrepanță statistic semnificativă.

Datele clinice sunt prezentate ca Media $\pm$ devierea standard (M $\pm$ SD), precum și mediana, iar datele experimentale - ca Media $\pm$ media erorii standard (M $\pm$ m). Când valoarea devierii markerului explorat pe parcursul dezvoltării remodelării post-infarct a miocardului față de valoarea martor sau față de valoarea inițială (ie, valoarea de admiterea) era statistic semnificativă, atunci acest marker era apreciat ca marker cu valoare predictivă asupra paternului remodelării.

Reprezentarea grafică a materialului a fost efectuat prin construcția graficelor *box-plot*, diagrame cu bare, diagrame lineare și diagrame *pie*.

## 2.4 Sinteza capitolului 2

1. Cercetarea în cauză are la bază un studiu clinic analitic observațional de cohortă care a inclus pacienți cu IMA și elevarea segmentului ST supuși angioplastiei coronariene și un studiu experimental care a verificat ipoteza presupusă.

2. Pacienții selectați au fost supuși diferitor investigații clinice și paraclinice la diverse etape a studiului (în faza acută -initial, la 1, 3 și 6 luni după internare) care au permis spre final, evidențierea conexiunii între dinamica markerilor inflamației, MEC și turnover-ului colagenului și paternul remodelării post-infarct a miocardului.

3. Reproducerea infarctului miocardic experimental *in vitro*, ne-a permis evaluarea reactivității de efort a cordului și reactivității sistemului coronarian sub acțiunea diferitor factori, oferind mai multe avantaje cercetării.

4. Materialul acumulat a fost evaluat, interpretat și reprezentat cu ajutorul metodelor de analiză statistică, ceea ce a permis formularea concluziilor și recomandărilor practice.

### 3. EVALUAREA MARKERILOR INFLAMAȚIEI ȘI AI MATRICEI EXTRACELULARE LA PACIENȚII CU STEMI

#### 3.1.1 Caracteristica clinică a pacienților cu STEMI în studiul clinic prospectiv

Studiul clinic prospectiv observațional a fost efectuat în baza clinică a IMSP Institutul de Cardiologie și spitalul polivalent „Novamed”. Din 112 pacienți selectați la finele studiului au ajuns 110 pacienți, din motiv de survenire a decesului a 2 pacienți. În conformitate cu obiectivele studiului, selecția pacienților a fost realizată în contextul următoarelor criteriilor de includere și excludere enumerate în capitolul 2.

Pacienții au fost internați în una din instituții pe parcursul anilor 2018-2021, ulterior fiind monitorizați pe parcursul a 6 luni. Evaluarea pacienților s-a efectuat în câteva etape, faza acută (primele 7 zile) și la distanță de 1, 3 și 6 luni, descrise anterior, în designul studiului.

În funcție de tipul de remodelare cardiacă, pacienții au fost divizați în 2 loturi: cei cu remodelare adaptivă a miocardului și cei cu remodelare patologică a miocardului. Markerii inflamatori și markerii de sinteză a colagenului au fost comparați cu lotul martor.

Vârsta medie a pacienților din ambele loturi nu s-a deosebit esențial, constituind  $60,23 \pm 1,42$  în lotul RAM și  $62,74 \pm 1,58$  în lotul RPM ( $>0,05$ ). În ambele loturi predominau bărbați în cantitate mai mare de 80 % ( $>0,05$ ). La determinarea indicilor antropometrici, s-a observat că valorile medii între loturile studiate se plasează la limita între lotul supraponderali cu risc crescut și obezitate cu risc mare, deosebindu-se doar cu două unități ( $28,44 \pm 0,54$  vs  $30,09 \pm 0,69$  kg/m<sup>2</sup>,  $>0,05$ ). La analizarea raportului de pacienți cu diabet zaharat, nu s-au remarcat diferențe între loturile studiate: în lotul I fiind depistați 29,1% (16) pacienți și 27,3% (15) subiecți în lotul II, ( $>0,05$ ). Majoritatea factorilor de risc cardiovasculari, s-au estimat în proporție asemănătoare în ambele eșantioane hipertensiunea arterială 83,6% vs 80% ( $>0,05$ ), dislipidemia 65,5% vs 60% ( $>0,05$ ) anamneza eredocolaterală agravată confirmată în 9,1% în primul lot și 7,3 % în al doilea lot ( $>0,05$ ). Statutul de fumător curent, ușor diferă între loturi fiind 23,6% (13) respectiv 14,5% (8), ( $>0,05$ ).

Analiza istoricului cardiovascular, a demonstrat pondere similară în ambele loturi, până la circa 10%, în cazul mai multor boli: fibrilația atrială, insuficiență cardiacă, boala vasculară periferică și accident vascular cerebral ( $>0,05$ ) (tab.2).

**Tablelul 2** Caracteristica generală a loturilor studiate

Indice	Lotul I RAM (n=55)	Lotul II RPM (n=55)	P
Vârsta medie, ani (M±m)	60,23±1,42	62,74±1,58	>0,05
Bărbați, % (nr)	80 (44)	87,3 (48)	>0,05
Femei, % (nr)	20 (11)	12,7 (7)	
DZ, % (nr)	29,1 (16)	27,3 (15)	>0,05
Hipertensiune arterială, % (nr)	83,6 (46)	80 (44)	>0,05
Fumători, % (nr)	23,6 (13)	14,5 (8)	>0,05
Dislipidemie, % (nr)	65,5 (36)	60 (33)	>0,05
Anamneza eredocolaterală agravată, % (nr)	9,1 (5)	7,3 (4)	>0,05
Fibrilație atrială, % (nr)	1,8 (1)	9,1 (5)	>0,05
IC, % (nr)	7,3(4)	9,1 (5)	>0,05
Boala vasculară periferică, % (nr)	7,3(4)	3,6 (2)	>0,05
AVC, % (nr)	1,8 (1)	3,6 (2)	>0,05

Notă: RAM - Remodelare adaptivă a miocardului, RPM - Remodelare patologică a miocardului, P - semnificația statistică a parametrului, DZ- diabet zaharat, IC- insuficiența cardiacă, AVC - Accident vascular cerebral

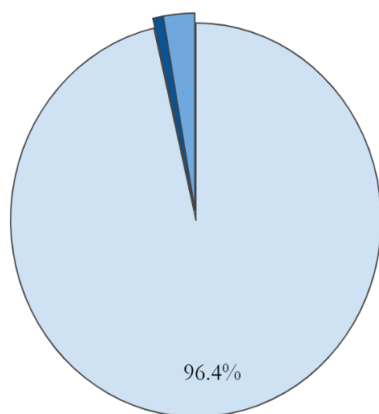
Astfel încât unul din criteriile principale de includere a fost infarctul miocardic acut, majoritatea pacienților 96% (106) au fost internați în instituția medicală specializată prin intermediul asistenței medicale de urgență (fig. 3).

Dintre aceștia 77,3% (85) au nimerit în blocul de terapie intensivă, iar în 22,7% (25) cazuri, locul internării primare a fost o secție terapeutică de cardiologie (fig. 4).



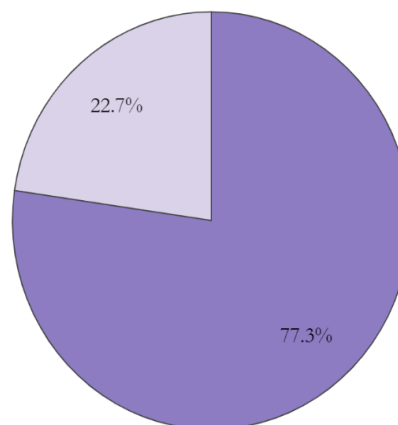
● Asistența medicală de urgență ● Cardiolog din ambulator

● Transfer din alt spital



**Figura 3.** Calea de internare

● Bloc terapie intensivă ● Secție cardiologie terapeutică



**Figura 4.** Locul internării primare

La admitere 99,1% (109) pacienți s-au prezentat cu sindrom algic anginos sau disconfort retrosternal. Același procentaj de subiecți au menționat fatigabilitate sporită. Dispneea a fost prezentă în 66,4%. Palpitațiile și grețurile s-au întâlnit mai rar 6,4%, iar sincopa a fost descrisă la 2 subiecți. Aprecierea severității insuficienței cardiace în raport cu IM, s-a estimat conform clasificării Killip, 47,3% (52) la prezentare manifestau semne de insuficiență cardiacă moderată, congestie pulmonară, 40% (44) nu aveau semne clinice de decompensare cardiacă iar restul circa 13% s-au internat cu insuficiență cardiacă severă (clasa Killip III sau IV) (Tab. 3).

**Tabelul 3** Acuze la internarea pacienților din lotul general de studiu

Dureri/disconfort în piept, % (nr)	99,1 (109)
Dispnee, % (nr)	66,4 (73)
Fatigabilitate, % (nr)	99,1 (109)
Palpitații, % (nr)	6,4 (7)
Sincopă, % (nr)	1,8 (2)
Grețuri, % (nr)	6,4 (7)
Insuficiența cardiacă, % (nr)	
Killip I	40 (44)
Killip II	47,3 (52)
Killip III	9,1 (10)
Killip IV	3,6 (4)

### 3.1.2. Caracteristica comparativă între loturi, a parametrilor biochimici în prima etapă a studiului.

Diagnosticul de internare a pacienților, a provocat un interes sporit față de unii parametrii biochimici. La prezentarea în secția de internare nivelul biomarkerului necrozei miocardice, troponinei cantitative, a fost statistic semnificativ mai mare în lotul RPM vs lotul RAM,  $17,06 \pm 5,35$  ng/ml vs  $9,46 \pm 3,44$  ng/ml respectiv ( $p > 0,05$ ). Valoarea CK-MB la fel a fost semnificativ mai mare în lotul pacienților cu RPM față de cei cu RAM,  $83,34 \pm 16,24$  U/L vs  $48,15 \pm 8,10$  U/L respectiv ( $p > 0,05$ ). Markerii statutului inflamator la prima prezentare nu au demonstrat diferențe importante între loturi. Valoarea medie a creatininei, de asemenea era apropiată la cele două eșantioane  $101,23 \pm 10,8$  mcmol/l în primul lot și  $95,54 \pm 3,31$  mcmol/l în al doilea lot ( $p > 0,05$ ). S-a analizat valoarea hematocritului din prima doză de sânge prelevat, care a fost similară în ambele loturi:  $37,54 \pm 2,56$  în lotul cu remodelare adaptivă a miocardului respectiv  $34,58 \pm 3,11$  în cel cu remodelare patologică ( $p > 0,05$ ) (Tab 4).

**Tabelul 4.** Caracteristica parametrilor biochimici la internare

Indice	Lotul I RAM (n=55)	Lotul II RPM (n=55)	P
Troponina cantitativă, ng/ml (M±m)	$9,46 \pm 3,44$	$17,06 \pm 5,35$	$>0,05$
CK-MB, U/L (M±m)	$48,15 \pm 8,10$	$83,34 \pm 16,24$	$>0,05$
PCR	$34,0 \pm 13,9$	$26,93 \pm 7,87$	$>0,05$
Hematocrit, (M±m)	$37,54 \pm 2,56$	$34,58 \pm 3,11$	$>0,05$
Creatinina, mcmol/l (M±m)	$101,23 \pm 10,8$	$95,54 \pm 3,31$	$>0,05$
Colesterolul total (mmol/L)	$5,07 \pm 0,13$	$5,03 \pm 0,176$	$>0,05$
Colesterolul HDL (mmol/L)	$1,25 \pm 0,03$	$1,18 \pm 0,03$	$>0,05$
Colesterolul LDL (mmol/L)	$3,0 \pm 0,15$	$3,18 \pm 0,12$	$>0,05$
Trigliceridele (mmol/L)	$2,0 \pm 0,19$	$1,98 \pm 0,23$	$>0,05$

Notă: RAM - Remodelare adaptivă a miocardului, RPM - Remodelare patologică a miocardului, PCR – proteina C reactivă, CK-MB - Creatinfosfochinaza MB, P - semnificația statistică a parametrului.

Evaluarea spectrului lipidic la pacienții încadrați în studiu, a scos în evidență faptul că la etapa inițială valorile LDL colesterol nu se diferențiază între loturi fiind  $3,0 \pm 0,15$  în lotul I respectiv  $3,18 \pm 0,12$  în lotul II.

### 3.1.3. Caracteristica parametrilor ecocardiografici pe loturi

În scopul aprecierii parametrilor cordului a fost efectuat examenul ecocardiografic, totodată fiind și momentul cheie pentru repartizarea subiecților pe loturi. Analiza indicatorilor ultrasonografici la etapa inițială a demonstrat omogenitatea între cele două loturi luate în studiu (Tab. 5). S-au înregistrat deosebiri neînsemnate între dimensiunile AS între lotul I și II  $39,38 \pm 0,57$  mm respectiv  $40,85 \pm 0,62$  mm ( $>0,05$ ). Mărimile aortei ascendente erau ne semnificativ crescute în lotul pacienților cu RPM  $35,00 \pm 0,59$  mm comparativ cu lotul RAM  $33,00 \pm 0,59$  mm ( $<0,05$ ). Valorile medii a diametrelor telesistolice și telediastolice a ventriculului stâng, au fost similare în ambele eșantioane ( $>0,05$ ). Volumul telediastolic a ventriculului stâng a fost ușor diferit în lotul I  $146,29 \pm 4,90$  ml comparativ cu lotul II  $129,87 \pm 4,47$  ml ( $<0,05$ ), pe când valoarea medie a volumului telesistolice în ventriculul stâng varia ne semnificativ în cele 2 loturi  $76,82 \pm 4,25$  ml respectiv  $70,50 \pm 4,07$  ml ( $>0,05$ ). Frația de ejeție, în mod similar, la internare balansa în jurul aceleiași medii atât în lotul cu RAM cât și în lotul cu RPM ( $>0,05$ ) (Tab.5).

**Tab. 5.** Parametrii ecocardiografici pe loturi la etapa inițială

Parametru	Lotul I RAM (n=55)	Lotul II RPM (n=55)	P
AS, mm (M±m)	$39,38 \pm 0,57$	$40,85 \pm 0,62$	$>0,05$
Aorta, mm (M±m)	$33,00 \pm 0,59$	$35,00 \pm 0,59$	$<0,05$
DTDVS, mm (M±m)	$54,07 \pm 0,82$	$52,36 \pm 0,82$	$>0,05$
DTSVS, mm (M±m)	$40,75 \pm 0,92$	$40,02 \pm 0,97$	$>0,05$
VTDVS, ml (M±m)	$146,29 \pm 4,90$	$129,87 \pm 4,47$	$<0,05$
VTSVS, ml (M±m)	$76,82 \pm 4,25$	$70,50 \pm 4,07$	$>0,05$
FE, % (M±m)	$44,14 \pm 1,27$	$42,63 \pm 1,15$	$>0,05$
PPVS, mm (M±m)	$10,29 \pm 0,23$	$10,90 \pm 0,21$	$>0,05$
SIV, mm (M±m)	$11,7 \pm 0,23$	$12,11 \pm 0,25$	$>0,05$
VD, mm (M±m)	$27,65 \pm 0,39$	$28,38 \pm 0,45$	$>0,05$
AD, mm (M±m)	$38,9 \pm 0,72$	$40,6 \pm 0,6$	$>0,05$
Anevrism al VS, % (n)	10,9 (6)	12,7 (7)	$>0,05$
Tromb parietal, % (n)	5,5 (3)	10,9 (6)	$>0,05$

Notă: RAM - Remodelare adaptivă a miocardului, RPM - Remodelare patologică a miocardului, P - semnificația statistică a parametrului, AS- atriul stâng, DTDVS - diametrul telesistolic a ventriculului stâng, DTSVS - diametrul telediasistolic a ventriculului stâng, VTDVS - volumul telesistolic a ventriculului stâng, VTSVS - volumul telediasistolic a ventriculului stâng, FE - Frația de ejeție, PPVS – Peretele posterior a ventriculului stâng; SIV – septul interventricular; VD – ventriculului drept; AD – atriul drept.

### **3.1.4 Caracteristica tratamentului medicamentos administrat**

Din punct de vedere a tratamentului medicamentos, administrat prealabil internării, loturile sunt omogene, astfel încât pacienții nu administrau medicație regulată de lungă durată. În timpul spitalizării și la externare, s-a recomandat administrarea tratamentului standard conform protocoalelor naționale cu privire la tratamentul IMA STEMI ( betablocante, blocantele canalelor de calciu, nitrați, antiagregante, statine, inhibitorii enzimei de conversie a aldosteronului, antagoniști aldosteronului), iar la necesitate în cazuri separate tratament simptomatic de combatere a valorilor tensionale crescute, aritmiilor sau altele.

### **3.2. Evaluarea dinamicii markerilor pro-inflamatori în faza acută a infarctului la pacienții cu STEMI care au dezvoltat patternul adaptiv sau patologic al remodelării post-infarct a miocardului**

În conformitate cu obiectivul 1 al cercetării am determinat zilnic conținutul seric al markerilor pro-inflamatori principali (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , MCP-1 și hsPCR) în faza acută a infarctului (primele 7 zile) la pacienții cu STEMI, pentru a evidenția rolul răspunsului inflamator declanșat de necroza miocardului în predicția patternului de remodelare. Faza acută a infarctului markează în planul conceptual ce vizează inflamația în contiguitate cu revendicările structurale și geometrice iminente remodelării cordului markează 2 evenimente consecutive: expresia maximă a macrofagelor pro-inflamatoare (M1) la ziua a 3-ea după infarct și expresia maximă a macrofagelor anti-inflamatoare (M2) la distanța de 7 zile.

Cele mai timpurii citokine pro-inflamatoare expresate de miocardul necrotizat sunt interleukienle 1 (IL-1) și 6 (IL-6), acestea fiind și mesagerii principali de diseminare pe cale endocrină a inflamației, inclusiv privind efectul lor de stimulare a producției de către hepatocite a proteinelor fazei acute a inflamației, cum ar fi proteina C reactivă (PCR), fibrinogenul și amiloidul A. Totodată, IL-1 fiind activată în diferite celule ale cordului consecvent stimulării receptorilor transmembranari Toll-like reprezintă un factor intracelular de activare a factorului nuclear kappaB

(NF-kappaB), care la rândul lui acționează ca un factor de transcripție a ADN-ului nuclear, fapt ce rezultă în activarea programului genetic pro-inflamator și sinteza diferitor familii de citokine. Remarcabil că IL-6 este cea mai incipientă citokină pro-inflamatoare expresată de celulele miocardului în cadrul activării programului genetic pro-inflamator.

Rezultatele obținute în cadrul determinării conținutului lor seric prin metoda ELISA au demonstrat că nivelurile circulante ale IL-1 și IL-6 în faza acută a infarctului nu diferă semnificativ în loturile pacienților cu STEMI care au dezvoltat RAM sau RPM (tabelul 6).

**Tabelul 6.** Conținutul seric al IL-1 și IL-6 la pacienții cu STEMI în faza acută a infarctului

Citokina	Timpul	Martor (n=20)	RAM (n=55)	RPM (n=55)
IL-1, pg/ml	Admitere	5,13±0,6	6,87±0,6&	6,83±0,5&
	1 zi		7,86±0,7*&	7,93±0,8*&
	2 zi		8,86±0,6*&	8,93±0,7*&
	3 zi		8,97±0,6*&	8,95±0,6*&
	4 zi		8,14±0,9*&	8,24±0,8*&
	5 zi		7,65±0,8*&	7,75±0,9*&
	6 zi		6,96±0,9&	6,92±0,6&
	7 zi		6,68±0,5&	6,71±0,8&
IL-6, pg/ml	Admitere	4,84±0,5	6,56±0,6&	6,68±0,7&
	1 zi		7,04±0,9&	7,14±0,8&
	2 zi		8,23±0,9*&	8,39±0,9*&
	3 zi		8,87±0,8*&	8,94±0,7*&
	4 zi		8,11±0,8*&	8,19±0,9*&
	5 zi		7,21±0,8*&	7,19±0,9*&
	6 zi		6,87±0,8&	6,83±0,9&
	7 zi		6,48±0,9&	6,56±0,8&

Notă: & – semnificativ ( $p < 0,05$ ) versus martor; \* – semnificativ ( $p < 0,05$ ) versus admitere, IL – Interleukina, RAM - Remodelare adaptivă a miocardului, RPM - Remodelare patologică a miocardului

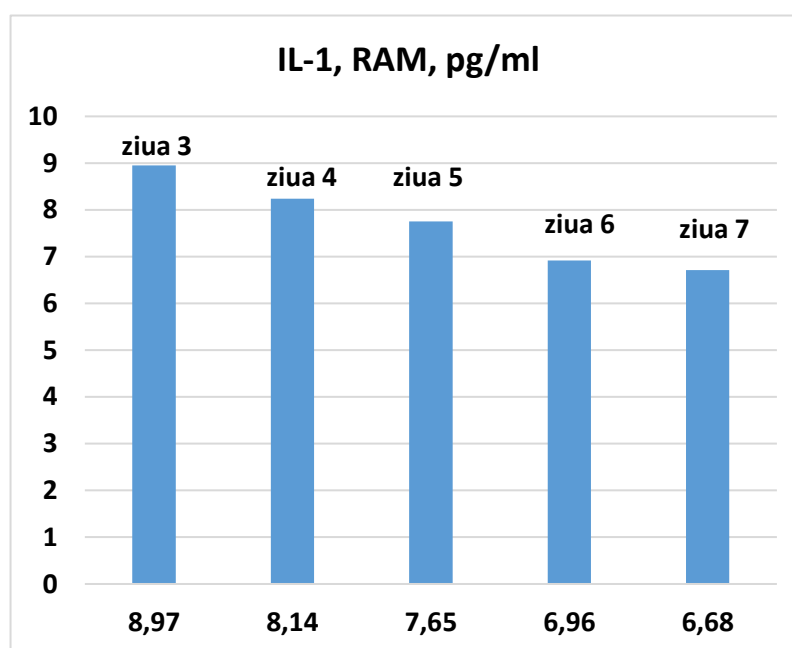
De menționat, că deja la admitere conținutul seric al IL-1 și IL-6 era semnificativ în ambele loturi peste nivelul martor (markerii estimați în lotul persoanelor sănătoase, ie, lotul martor) cu: 34% (IL-1, RAM), 33% (IL-1, RPM), 36% (IL-6, RAM) și 38% (IL-6, RPM).

Analiza dinamicii nivelurilor circulante ale acestor citokine în cadrul fazei acute a evidențiat creșterea lor progresivă cu atingerea nivelului maxim la ziua a 3-ea de la debutul infarctului. Comparativ cu valoare de admitere incrementul IL-1 s-a decelat semnificativ deja după 24 ore, acesta constituind 15 și 17%, pentru pacienții din lotul cu RAM și, respectiv, RPM. Privind IL-6, rata de creștere a citokinei a fost găsită după 24 ore în limitele de 7-8%, aflate în marja erorii admisibile. Estimările efectuate la ziua a 2-a au adus la apel valori semnificativ crescute ale ambelor interleukine față de valoarea de admitere, astfel că sporul relativ a constituit: 29% (IL-1, RAM), 31% (IL-1, RPM), 25% (IL-6, RAM) și 26% (IL-6, RPM).

După cum s-a menționat, sporul IL-1 și al IL-6 a fost depistat maximal la ziua a 3-a a fazei acute a infarctului miocardic, acesta măsurând următoarele incrementuri relative similare în loturi: 30,5% (IL-1, RAM), 31,5% (IL-1, RPM), 36% (IL-6, RAM) și 34% (IL-6, RPM). Corespunzător, și decalajul relativ al conținutului seric al markerilor pro-inflamatori comparativ cu nivelul martor a devenit maxim la ziua a 3-a, după cum urmează: 75% (IL-1, RAM), 76% (IL-1, RPM), 84% (IL-6, RAM) și 85% (IL-6, RPM).

Astfel, dacă după primele 24 ore rata de creștere a IL-1 a fost dublu mai mare față de incrementul IL-6, atunci la perioada expresiei de vârf a macrofagelor pro-inflamatoare, MI (ie, ziua a 3-a a fazei acute a infarctului) elevarea nivelului circulant al IL-6 a fost superioară, în medie cu 12%, fapt ce în fond confirmă conceptul expresiei incipiente al IL-1 în cadrul răspunsului inflamator declanșat de patternele moleculare derivate de cardiomiocitele necrotizate.

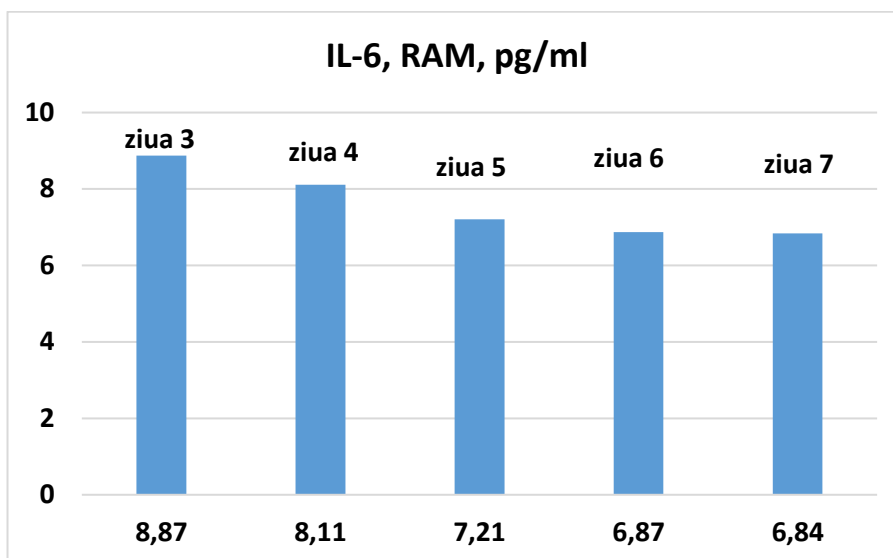
Începând cu ziua a 4-a, în ambele loturi de pacienți cu STEMI s-a înregistrat un declin progresiv al nivelurilor circulante ale IL-1 și IL-6 până la ziua a 7-ea, când acestea au atins practic valorile de admitere. Declinul mai marcant al conținutului seric al IL-1 pe această perioadă s-a constatat în RAM după ziua a 5-a (figura 5).



**Figura 5.** Dinamica conținutului seric al IL-1 la pacienții cu RAM în faza acută a infarctului  
Notă: IL – Interleukina, RAM - Remodelare adaptivă a miocardului

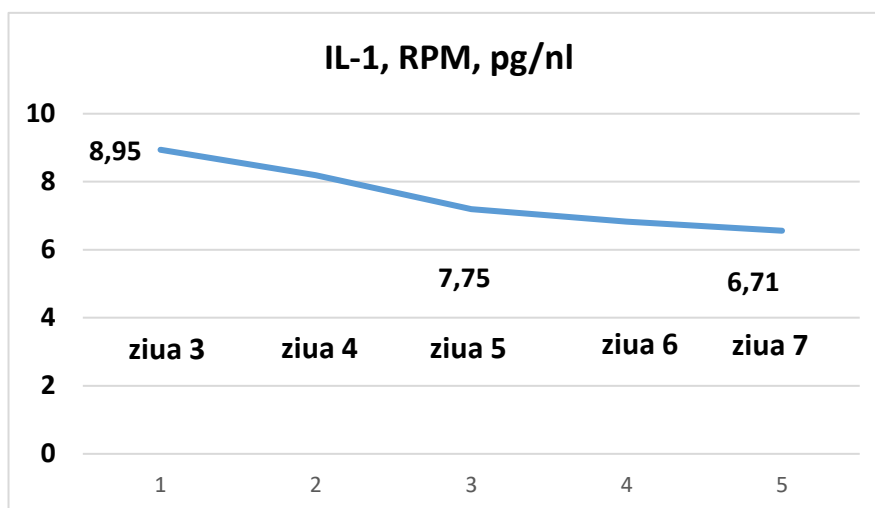
Nivelul markerului de la ziua a 6-ea nu diferă notabil comparativ cu markerul atestat la ziua a 7-ea (-4,03%), dar reculul față de markerul de la ziua a 3-ea este considerabil, 25,53%. O

particularitate distinctă s-a urmărit vizavi de dinamica IL-6 la pacienții cu remodelare post-infarct adaptivă a miocardului (figura 6).



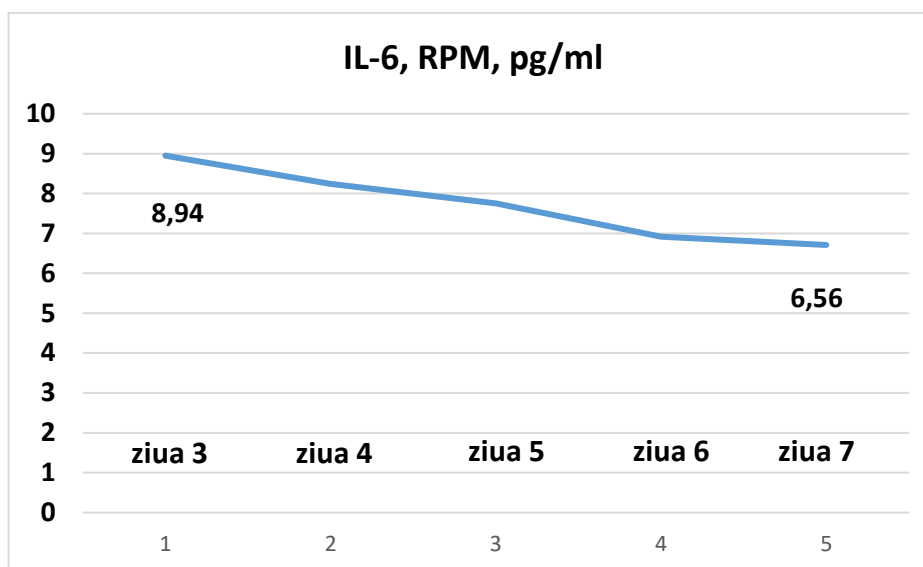
**Figura 6.** Dinamica conținutului seric al IL-6 la pacienții cu RAM în faza acută a infarctului  
Notă: IL – Interleukina, RAM - Remodelare adaptivă a miocardului

Astfel, pentru interleukina 6 a fost caracteristic reducerea mai însemnată a conținutului seric între ziua a 4-a și ziua a 5- cea, decrementul constituind 11,1%. Ulterior până la ziua a 7- ea declinul relativ al markerului n-a depășit 5,14%. În lotul pacienților cu RPM declinul major al IL-1 s-a urmărit de la ziua a 3- ea până la ziua a 5- a, fiind estimat la cota de 13,41% (figura 7).



**Figura 7.** Dinamica conținutului seric al IL-1 la pacienții cu RPM în faza acută a infarctului  
Notă: IL – Interleukina, RPM - Remodelare patologică a miocardului

La ziua a 7-ea nivelul circulant mediu al markerului a măsurat 99% din valoarea medie de admitere (67,1 vs 68,3 pg/ml). Dinamica IL-6 în lotul pacienților cu RPM a fost omogenă în plan cantitativ pe perioada de polarizare a macrofagelor (figura 8).



**Figura 8.** Dinamica conținutului seric al IL-6 la pacienții cu RPM în faza acută a infarctului  
Notă: IL – Interleukina, RPM - Remodelare patologică a miocardului

Este de menționat însă, că IL-6 s-a impus prin cea mai mare cotă de declin în perioada ziua 3 – ziua 7, această depășind 26%. Totuși, comparativ cu nivelul de admitere, IL-6 la finalul fazei acute a infarctului a atins valoarea de admitere a markerului ( $6,56 \pm 0,8$  vs  $6,68 \pm 0,7$  pg/ml).

La ziua a 7-ea a fazei acute a infarctului miocardic nivelurile circulante ale ambelor interleukine pro-inflamatoare se mențin semnificativ peste patternul martor, decalajul măsurând 31% pentru IL-1 în ambele loturi de pacienți și 34 și 36% pentru IL-6 în RAM și, respectiv, RPM.

Evoluția fiecărui răspuns inflamator este perpetuată prin factorul de necroză a tumorii alpha ( $\text{TNF-}\alpha$ ), care reprezintă una din citokinele pro-inflamatoare de bază privind nu numai diseminarea la distanță a inflamației, dar și capacitatea de inducere a activării programului genetic pro-inflamator prin intermediul NF-kappaB. Dinamica conținutului seric al  $\text{TNF-}\alpha$  în faza acută a infarctului a excelat printr-un pattern comun dinamicii IL-1 și IL-6, și anume culminarea nivelului circulant la ziua a 3-a după debutul STEMI (tabelul 7).



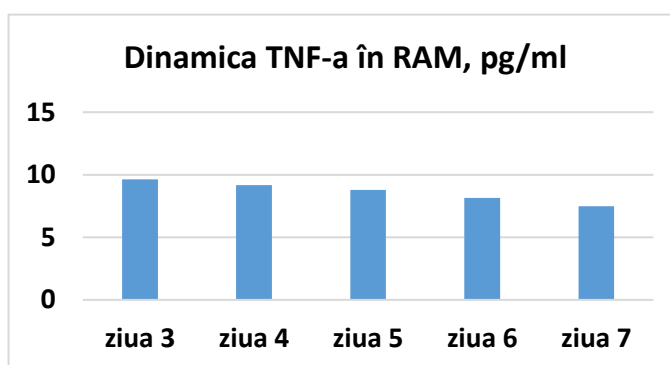
**Tabelul 7 .** Conținutul seric al TNF- $\alpha$  la pacienții cu STEMI în faza acută a infarctului

Citokina	Timpul	Martor (n=20)	RAM (n=55)	RPM (n=55)
TNF- $\alpha$ , pg/ml	Admitere	5,68 $\pm$ 0,6	7,23 $\pm$ 0,8&	7,35 $\pm$ 0,9&
	1 zi		7,63 $\pm$ 0,7&	7,81 $\pm$ 0,8&
	2 zi		8,87 $\pm$ 0,7*&	9,13 $\pm$ 0,9*&
	3 zi		9,64 $\pm$ 0,9*&	9,83 $\pm$ 0,9*&
	4 zi		9,18 $\pm$ 0,8*&	9,11 $\pm$ 0,9*&
	5 zi		8,78 $\pm$ 0,9*	8,86 $\pm$ 0,9*&
	6 zi		8,14 $\pm$ 0,8*&	8,26 $\pm$ 0,9*&
	7 zi		7,48 $\pm$ 0,8&	7,52 $\pm$ 0,9&

Notă: & – semnificativ ( $p < 0,05$ ) versus martor; \* – semnificativ ( $p < 0,05$ ) versus admitere, TNF- $\alpha$  - Tumor necrosis factor alfa, RPM - Remodelare patologică a miocardului, RAM - Remodelare adaptivă a miocardului

După 24 ore de la infarct conținutul seric de admitere al TNF- $\alpha$ , care depășea valoarea martor cu 28 și 30% în loturile pacienților cu RAM și, respectiv, RPM a crescut nesemnificativ, ceea ce este similar dinamicii IL-6. La ziua a 2-a incrementul este semnificativ în ambele loturi și constituie 23% în lotul pacienților cu RAM și 25% în lotul pacienților cu RPM. Nivelul de vârf al citokinei la ziua a 3-a a fost marcat printr-un increment față de nivelul de admitere de 34% în lotul pacienților cu RAM și 35% în lotul pacienților cu RPM. Decalajul conținutului seric al TNF- $\alpha$  comparativ cu valoarea martor a markerului la această zi a fazei acute a infarctului măsoară în ambele loturi peste 60%.

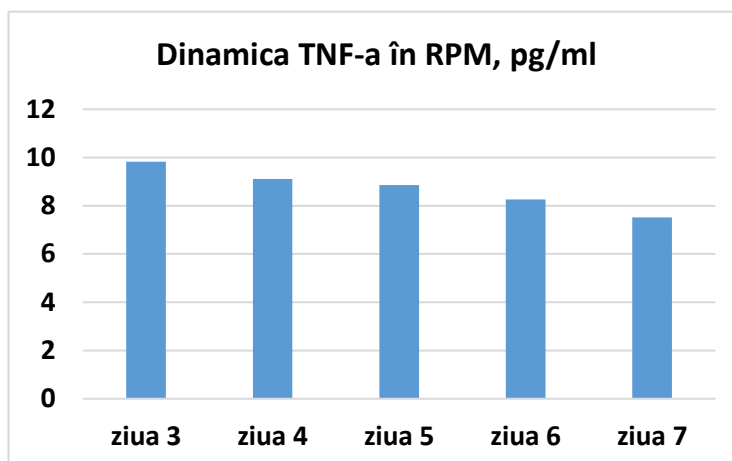
Similar dinamicii interleukinelor explorate conținutului seric al TNF- $\alpha$  este în ambele loturi de pacienți în declin din ziua a 4-a până la ziua a 7-ea (figurile 9, 10).



Notă: TNF- $\alpha$  - Tumor necrosis factor alfa, RAM - Remodelare adaptivă a miocardului

**Figura 9.** Dinamica conținutului seric al TNF- $\alpha$  la pacienții cu RAM în faza acută a infarctului

Anume la a 7-ea zi s-a stabilit că citokina a atins o diferență ne semnificativă versus valoarea de admitere:  $7,48 \pm 0,8$  pg/ml la pacienții cu RAM și  $7,52 \pm 0,9$  pg/ml la pacienții cu RPM.



**Figura 10.** Dinamica conținutului seric al TNF- $\alpha$  la pacienții cu RPM în faza acută a infarctului  
Notă: TNF- $\alpha$  - Tumor necrosis factor alfa, RPM- Remodelare patologică a miocardului

O valență importantă a semnificației fiziopatologice a TNF- $\alpha$  în interfața ce conectează migrația celulară în focarul de necroză a miocardului și procesul de remodelare a matricei extracelulare (ECM) constă în capacitatea citokinei de a stimula expresia selectinelor (predilect, E pe endoteliocit și L pe leucocitele circulante), moleculelor de adeziune, precum și a chemokinelor, în primul rând, a peptidului chemoatractant al monocitelor (MCP-1). Acesta din urmă sechestrează activ mononuclearele din sânge și crește populația de macrofage în focarul miocardic, care patogenetic se impun prin eliberarea de citokine, proteaze, radicali liberi de oxigen, efecte ce periclitează restabilirea structurală și funcțională a miocardului la pacienții cu STEMI.

Estimarea dinamicii conținutului seric al MCP-1 în faza acută a infarctului a scos în evidență o elevare notabilă a citokinei în ambele loturi de pacienți mai tardivă față de valoarea de admitere, comparativ cu IL-1, IL-6 și TNF- $\alpha$  (tabelul 8).

**Tabelul 8.** Conținutul seric al MCP-1 la pacienții cu STEMI în faza acută a infarctului

<b>Citokina</b>	<b>Timpul</b>	<b>Martor (n=20)</b>	<b>RAM (n=55)</b>	<b>RPM (n=55)</b>
MCP-1, pg/ml	Admitere	348,5±36	432,3±45&	444,5±46&
	1 zi		457,6±48&	473,2±49&
	2 zi		490,4±52&	493,8±54&
	3 zi		549,6±58*&	558,7±57*&
	4 zi		543,4±59*&	544,6±61*&
	5 zi		527,8±62*&	533,2±58*&
	6 zi		480,2±46&	488,4±51&
	7 zi		447,5±45&	451,6±48&

Notă: & – semnificativ ( $p < 0,05$ ) versus martor; \* – semnificativ ( $p < 0,05$ ) versus admitere, MCP-1 - Peptidul chemoattractant al monocitelor, RAM - Remodelare adaptivă a miocardului, RPM - Remodelare patologică a miocardului

Nivelul de admitere al MCP-1 este practic egal în loturi și excedă semnificativ valoarea martor a markerului în medie cu 28%. Rata de creștere a chemokinei în primele 2 zile de la debutul infarctului față de valoarea de admitere nu depășește 16% ( $p > 0,05$ ).

Totodată, la ziua a 3-a MCP-1 atinge nivelul circulant maxim pentru faza acută a infarctului și semnificativ comparativ cu valoarea de admitere, iar incrementul relativ atinge cote de 28% pentru pacienții cu RAM, precum și de 26% pentru pacienții cu RPM. Față de markerul martor decalajul MCP-1 la această perioadă a fazei acute a infarctului constituie 58% în lotul cu RAM și 61% în lotul cu RPM.

Ca și în cazul dinamicii IL-1, IL-6 și TNF- $\alpha$  în faza acută a infarctului miocardic conținutul seric al MCP-1 se depreciază progresiv, începând cu ziua a 4-a, iar estimarea iminentă zilei a 6-ea indică deja niveluri circulante ale markerului fără diferență semnificativă comparativ cu valoarea de admitere. Cu toate acestea conținutul seric al MCP-1 la ziua a 7-a rămâne semnificativ peste valoarea martor a markerului cu 28-30%.

Evidențele obținute în cadrul aprecierii cantitative a markerilor pro-inflamatori principali (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  și MCP-1) la pacienții cu STEMI în faza acută a infarctului consolidează unele particularități importante vizavi de răspunsul inflamator:

1. Atât pacienții care dezvoltă RAM, cât și cei ce dezvoltă RPM au deja la admitere, deci până la revascularizarea primară a miocardului un răspuns accentuat, dat fiind conținutul seric al acestor markeri semnificativ majorat față de nivelul martor.
2. Evoluția post-infarct după angioplastie se impune în ambele loturi prin creșterea progresivă a markerilor, care culminează la ziua a 3-a, perioada marcată prin expresia de vârf a macrofagelor pro-inflamatoare, M1.
3. Pentru perioada cuprinsă între ziua a 3-a și ziua a 7-ea este proprie micșorarea conținutului seric al markerilor până la valoarea de admitere, fapt ce este în contiguitate fiziopatologică cu fenomenul de repolarizare a macrofagelor, astfel că expresia macrofagelor M1 scade, iar expresia macrofagelor anti-inflamatoare, M2 crește.
4. Nici la o estimare cronologică nu s-a constatat diferență semnificativă a markerilor menționați între loturile de pacienți cu RAM și RPM, fapt ce exclude valoarea lor predictivă asupra patternului de remodelare post-infarct a miocardului la pacienții cu STEMI.

Remarcabil că nivelul seric al hsPCR a demonstrat o dinamică similară, doar cu o diferență notabilă: markerul la ziua a 7-ea rămâne semnificativ superior valorii de admitere (tabelul 9).

**Tabelul 9.** Conținutul seric al hsPCR-1 la pacienții cu STEMI în faza acută a infarctului

Citokina	Timpul	Martor (n=20)	RAM (n=55)	RPM (n=55)
hsPCR, mg/L	Admitere	0,87±0,1	4,17±0,4&	4,22±0,4&
	1 zi		4,58±0,5&	4,65±0,5&
	2 zi		6,73±0,6*&	6,35±0,7*&
	3 zi		8,92±0,9*&	9,23±0,8*&
	4 zi		8,12±0,8*&	8,46±0,9*&
	5 zi		7,39±0,7*&	7,84±0,8*&
	6 zi		6,84±0,7*&	7,16±0,5*&
	7 zi		6,20±0,7*&	6,58±0,8*&

Notă: & – semnificativ ( $p < 0,05$ ) versus martor; \* – semnificativ ( $p < 0,05$ ) versus admitere, hsPCR - Proteina C reactivă înalt sensibilă, RAM-Remodelare adaptivă a miocardului, RPM Remodelare patologică a miocardului

Important de menționat că conținutul seric al hsPCR inițial, deci la admitere, a fost în ambele loturi decelat la valoare cuprinsă între 4,17 și 4,22 mg/L. Conform Societății Europene de Cardiologie și Societății Americane a Inimii nivelul circulant al hsPCR  $> 3,0$  mg/L corespunde unui risc cardiovascular înalt și, totodată, indică asupra unui răspuns inflamator nespecific

accentuat. Acesta din urmă este confirmat la pacienții cu STEMI și prin elevarea peste valoarea martor a conținutului seric al IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  și MCP-1.

La distanța de 24 ore majorarea hsPCR față de nivelul inițial este nesemnificativă. Determinarea markerului la ziua a 2-a a demonstrat o rată semnificativă concludentă de elevare cu 62% la pacienții cu RAM și cu 51% la pacienții cu RPM, fapt ce este în corelare cu creșterea semnificativă a IL-1, IL-6 și TNF- $\alpha$ . Evidență dată confirmă rolul acestor citokine în stimularea hepatocitelor privind sinteza proteinei C reactive în răspunsul inflamator.

La ziua a 3-a sporul conținutului seric al hsPCR este în ambele loturi mai mare de 100% (114% la pacienții cu RAM și 119% la pacienții cu RPM). Această rată de creștere este mult superioară incrementului relativ inerent IL-1, IL-6 și TNF- $\alpha$ . Totodată, nivelul circulant al hsPCR rămâne sub valoarea de 10 mg/L, fapt ce indică asupra răspunsului inflamator nespecific.

Declinul nivelului circulant al hsPCR de la ziua a 3-a la ziua a 7-ea este, comparativ cu cel atestat pentru IL-1, IL-6 și TNF- $\alpha$ , mult mai rezervat, astfel, că la ultima estimare a fazei acute a infarctului acesta rămâne semnificativ în ambele loturi peste valoarea cu 50 și 56% la pacienții cu RAM și, respectiv, RPM:  $6,20 \pm 0,7$  și  $6,58 \pm 0,8$  mg/L.

Prin urmare, nici hsPCR nu demonstrează la pacienții cu STEMI în faza acută a infarctului diferențe notabile între pacienții care au dezvoltat remodelare post-infarct adaptivă și pacienții care au dezvoltat RPM. Deci, influențele markerilor pro-inflamatori în faza acută a infarctului asupra patternelor de remodelare post-infarct a miocardului nu sunt determinative, iar markerii n-au valoarea predictivă în acest sens. Pe de altă parte apanajul fiziopatologic coroborează conceptul, potrivit căruia nivelul autentic al răspunsului inflamator este dependent de echilibrul activării programului genetic pro-inflamator și a programului genetic anti-inflamator, iar markerii anti-inflamatori sunt estimați prin capacitatea de a tempera evoluția procesului inflamator.

La conotația proceselor de remodelare a miocardului markerii pro-inflamatori se impun prin capacitatea de stimulare a fibroblastelor și miofibroblastelor în vederea sintezei colagenului fibrilar de tip I și de tip III, precum și a metaloproteinazelor (MMP) matricei extracelulare, iar markerii anti-inflamatori se disting prin capacitatea de activare a inhibitorilor specifici ai MMP și reducere a degradării componentelor proteice ale ECM.

### **3.3. Evaluarea dinamicii markerilor anti-inflamatori în faza acută a infarctului la pacienții cu STEMI care au dezvoltat patternul adaptiv sau patologic al remodelării post-infarct a miocardului**

Evaluarea la pacienții cu STEMI în faza acută a infarctului a dinamicii conținutului seric

al markerilor anti-inflamatori principali a avut drept scop estimarea fezabilității programului genetic anti-inflamator în cadrul declanșării răspunsului inflamator în miocardul necrotizat, a raportului markerilor pro-/anti-inflamatori, precum și a valorii lor predictive vizavi de patternul de dezvoltare a remodelării post-infarct a miocardului.

Astfel, nivelul circulant al antagonistului receptorului IL-a (AR-IL-1 $\alpha$ ), IL-4, IL-10, IL-33 și heregulina-1 $\beta$  a fost determinat zilnic în primele 7 zile de la debutul infarctului.

Semnificația fiziopatologică a antagonistului natural al receptorului IL-a a fost abordată în ultimii 10-15 ani, când rolul IL-1 în declanșarea inflamației a fost concludent dovedit, iar pe de altă parte au fost identificați 11 receptori ai acestei interleukine. AR-IL-1 $\alpha$  nu influențează expresia IL-1, dar atenuază efectele ei asupra matricei extracelulare, în primul rând datorită reducerii activității fibroblastelor și a metaloproteinazelor ECM, iar expresia opulentă a acestor receptori s-a constatat în structurile cartilajinoase și sinoviale.

Astăzi nu sunt dovezi concludente privind rolul AR-IL-1 $\alpha$  asupra remodelării matricei extracelulare în remodelarea post-infarct a miocardului. Nu sunt de asemenea relatări privind valoarea predictivă a AR-IL-1 $\alpha$  asupra patternului de remodelare post-infarct a miocardului. Totodată, estimarea dinamicii în faza acută a infarctului la pacienții cu STEMI este inteligibilă în contextul evidențierii elevării incipiente a conținutului seric al IL-1, incrementul căreia a fost semnificativ față de valoarea de admitere deja după 24 ore.

Aprecierea conținutului seric al AR-IL-1 $\alpha$  în ambele loturi de pacienți a scos în evidență unele particularități, care nu se contrapun pe inerențele depistate vizavi de dinamica IL-1 sau a altor citokine pro-inflamatoare (tabelul 10).

**Tabelul 10.** Conținutul seric al AR-IL-1 $\alpha$  la pacienții cu STEMI în faza acută a infarctului

Citokina	Timpul	Martor (n=20)	RAM (n=55)	RPM (n=55)
AR-IL-1 $\alpha$ , pg/ml	Admitere	5,78 $\pm$ 0,5	5,33 $\pm$ 0,6	5,37 $\pm$ 0,7
	1 zi		5,25 $\pm$ 0,7	5,21 $\pm$ 0,8
	2 zi		5,14 $\pm$ 0,6	5,17 $\pm$ 0,5
	3 zi		4,72 $\pm$ 0,5&*	4,79 $\pm$ 0,6&*
	4 zi		4,96 $\pm$ 0,6	4,93 $\pm$ 0,7
	5 zi		5,22 $\pm$ 0,8	5,11 $\pm$ 0,7
	6 zi		5,30 $\pm$ 0,9	5,27 $\pm$ 0,8
	7 zi		5,45 $\pm$ 0,8	5,38 $\pm$ 0,7

Notă: & – semnificativ (p<0,05) versus martor; \* – semnificativ (p<0,05) versus admitere, AR-IL-1 $\alpha$  - Antagonistul receptorului interleukinei 1 $\alpha$ , RAM - Remodelare adaptivă a miocardului, RPM - Remodelare patologică a miocardului

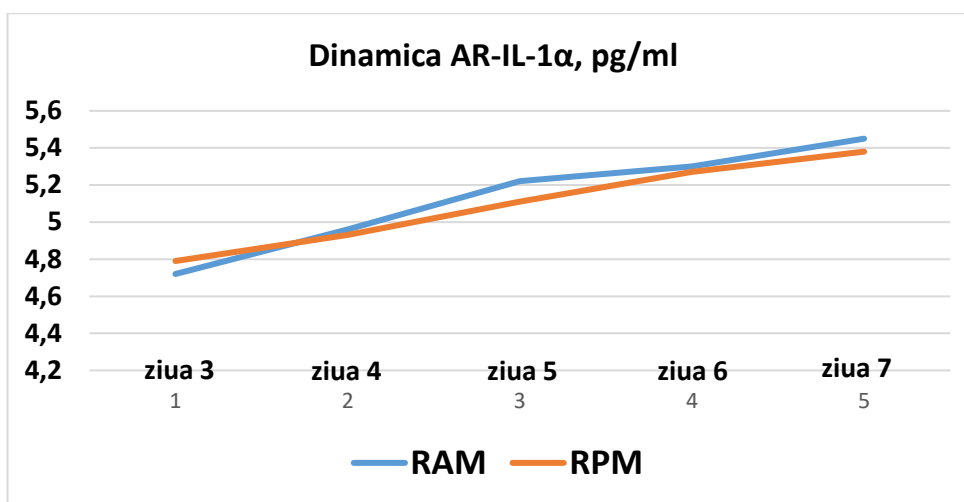
În primul rând, valoare de admitere a conținutului seric al markerului anti-inflamator nu deferă semnificativ față de valoarea martor. Reculul stabilit este neînsemnat și se atestă la cota de 7% pentru pacienții care au dezvoltat RAM și 6% pentru pacienții care au dezvoltat RPM.

În primele 3 zile ale fazei acute a infarctului s-a urmărit un declin al AR-IL-1 $\alpha$ , astfel că la ziua a 3-a a fost constat cel mai mic nivel circulant al markerului în ambele loturi: 4,72 $\pm$ 0,5 pg/ml pentru RAM și 4,79 $\pm$ 0,6 pg/ml pentru RPM. Aceste valori ale markerului sunt semnificativ subiacente în ambele loturi atât valorii de admitere (11,45% pentru RAM și 10,8% pentru RPM; p<0,05), cât și valorii martor (18,34% pentru RAM și 17,13% pentru RPM; p<0,05).

Așadar, dinamica AR-IL-1 $\alpha$  excelează printr-un pattern opus dinamicii IL-1 în primele 3 zile ale fazei acute ale infarctului, iar valoarea minimală a AR-IL-1 $\alpha$  la ziua a 3-a când expresia macrofagelor pro-inflamatoare, M1 marchează cotele superioare este o evidență conceptual importantă privind decelarea factorilor ce asigură accentuarea răspunsului inflamator în faza acută a infarctului miocardic. Odată cu repolarizarea macrofagelor în focarul miocardic, începând din ziua a 4-a, s-a atestat o tendință de creștere a nivelului circulant al AR-IL-1 $\alpha$ , astfel că la ziua a 7-a conținutul seric al markerului a atins în ambele loturi nivelul martor (5,78 $\pm$ 0,5 pg/ml) și nivelul de admitere fără discrepanță semnificativă (figura 11).

Rata de creștere a conținutului seric al AR-IL-1 $\alpha$  de la ziua a 3-a până la ziua a 7-ea la pacienții care au dezvoltat RAM a constituit 16% (de la 4,72 $\pm$ 0,5 până la 5,45 $\pm$ 0,8 pg/ml). La pacienții care au dezvoltat RPM rata de creștere a AR-IL-1 $\alpha$  a fost similară și a constituit 13% (de la 4,79 $\pm$ 0,6 până la 5,38 $\pm$ 0,7 pg/ml). Valorile cantitative ale AR-IL-1 $\alpha$  nu diferă între loturi nici la perioada fazei acute a infarctului, când răspunsul inflamator este marcat prin expresia macrofagelor anti-inflamatoare, M2.

Astfel, atât potrivit cotei de modificare a AR-IL-1 $\alpha$  în faza acută a infarctului, cât și potrivit valorii absolute a markerului la diferite estimări cronologice nu sunt diferențe notabile între pacienții din cele 2 loturi.



**Figura 11.** Dinamica AR-IL-1 $\alpha$  la pacienții cu RAM și RPM în faza acută a infarctului

Notă: AR-IL-1 $\alpha$  - Antagonistul receptorului interleukinei 1 $\alpha$ , RAM - Remodelare adaptivă a miocardului, RPM - Remodelare patologică a miocardului

Prin urmare, markerul anti-inflamator, AR-IL-1 $\alpha$ , estimat în faza acută a infarctului nu are valoarea predictivă asupra patternului de dezvoltare a remodelării post-infarct a miocardului la pacienții cu STEMI.

Un marker anti-inflamator cheie marcat prin capacitatea de inhibiție a activității macrofagelor pro-inflamatoare, precum și stimulare a polarizării macrofagelor M1 în M2 este interleukina 4 (IL-4). Fiind derivată predilect de limfocitele T-helper, această glicoproteină excelează prin efecte pleiotrope benefice asupra evoluției procesului inflamator și asupra remodelării matricei extracelulare în diferite injurii tisulare. În afară de efectul de creștere a raportului M2/M1, acțiunea anti-inflamatoare a IL-4 se manifestă și prin inhibiția infiltrării în focarul de necroză a neutrofilelor, fapt ce rezultă în micșorarea producției de radicali liberi de oxigen, precum și a riscului de acumulare în ECM a conținutului polimorfonuclearelor în cadrul autolizei acestora (fenomenul de NET-osis). Totodată, sunt dovezi care aduc la apel abilitatea IL-4 de inhibiția a producției citokinelor pro-inflamatoare de către macrofagele pro-inflamatoare, M1. Important de menționat, că IL-4 este și un factor mitogen, acțiunea căruia facilitează procesul de vasculogeneză, fenomen benefic în vederea remodelării post-infarct a miocardului și a matricei interstițiale. În acest context este oportună și activitatea profibrotică a IL-4 bazată pe 2 paliere (stimularea fibroblastelor și inhibiția MMP), dat fiind faptul că o sinteză adecvată a țesutului conjunctiv (ie, colagenul de tip I și de tip III).

Estimarea conținutului seric al IL-4 în dinamica fazei acute a infarctului miocardic a scos



în evidență particularități importante atât comune, cât și distincte ale acestei interleukine anti-inflamatoare în loturile pacienților care au dezvoltat RAM și RPM în dependență de perioada cronologică de estimare (tabelul 11.)

**Tabelul 11.** Conținutul seric al IL-4 la pacienții cu STEMI în faza acută a infarctului

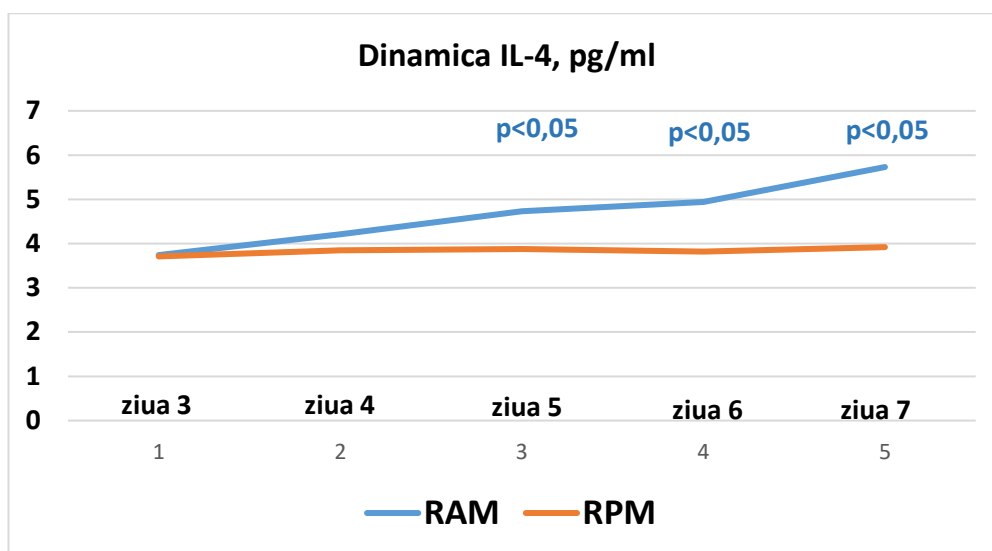
Citokina	Timpul	Martor (n=20)	RAM (n=55)	RPM (n=55)
IL-4, pg/ml	Admitere	4,88±0,6	3,91±0,4&	3,93±0,4&
	1 zi		3,84±0,4&	3,80±0,5&
	2 zi		3,79±0,5&	3,73±0,5&
	3 zi		3,74±0,4&	3,71±0,3&
	4 zi		4,21±0,4&	3,85±0,5&
	5 zi		4,73±0,5* p<0,05	3,88±0,4&
	6 zi		4,94±0,5* p<0,05	3,82±0,4&
	7 zi		5,73±0,6* p<0,05	3,92±0,5&

Notă: & – semnificativ (p<0,05) versus martor; \* – semnificativ (p<0,05) versus admitere; p – semnificația discrepantei vs RPM (Remodelare patologică a miocardului), RAM - Remodelare adaptivă a miocardului, IL- Interleukina

Astfel, comun pentru ambele loturi a fost diminuarea semnificativă la cote similare a valorii de admitere a conținutului seric al markerului anti-inflamator față de nivelul martor în medie cu 19%. O altă inerență comună constă într-un decrement similar, dar nesemnificativ al conținutului seric al IL-4 în loturi până la ziua a 3-ea a fazei acute a infarctului. La această estimare nivelul circulant al IL-4 este minimal și depreciat față de valoarea de admitere cu 4,35% pentru lotul pacienților cu RAM și cu 5,6% pentru lotul pacienților cu RPM. Comparativ cu valoarea martor reculul markerului anti-inflamator este mai mare și constituie 23,36% și 23,98% pentru pacienții cu RAM și, respectiv, RPM.

Distincția categorică a dinamicii IL-4 a fost decelată după ziua a 3-ea a fazei acute a infarctului. Entitatea acesteia constă în faptul că în lotul pacienților cu STEMI, care au dezvoltat remodelare post-infarct adaptivă a miocardului nivelul circulant al IL-4 a crescut notabil și progresiv începând cu ziua a 4-a, atingând la ziua a 7-ea o rată de creștere de 54% față de valoarea minimă iminentă zilei a 3-ea. Mai mult ca atât, deja la ziua a 5-a nivelul circulant al IL-4 excedă semnificativ valoarea de admitere și nu diferă semnificativ față de valoarea martor.

În lotul pacienților cu STEMI care au dezvoltat remodelare post-infarct patologică a miocardului nivelul circulant al IL-4 a elevat după ziua a 3-ea până la ziua a 7-ea doar cu 6%: de la 3,71±0,3 până la 3,92±0,5 pg/ml (figura 12).



**Figura 12.** Dinamica IL-4 la pacienții cu RAM și RPM în faza acută a infarctului

Notă: RPM - Remodelare patologică a miocardului, RAM - Remodelare adaptivă a miocardului, IL- Interleukina

Sub aspectul acestui pattern al dinamicii conținutul seric al IL-4 la pacienții cu RAM devine semnificativ mai mare comparativ cu markerul din lotul pacienților cu RPM: cu 22% la ziua a 5-a, cu 30% la ziua a 6-ea și cu 47% la ziua a 7-ea.

Mai mult, prin rata foarte joasă de elevare a IL-4 în perioada de repolarizare a macrofagelor în faza acută a infarctului la pacienții care au dezvoltat RPM, nivelul circulant al acesteia se atestă semnificativ subiacent valorii martor.

Așadar, IL-4 poate fi estimată drept un marker anti-inflamator cu valoare predictivă asupra patternului de dezvoltare a remodelării post-infarct a miocardului, astfel, că elevarea nivelului ei circulant cu peste 50% în perioada de la ziua a 3-a până la ziua a 7-ea a fazei acute a infarctului este iminentă RAM, iar în cazul unei rate medii de creștere de 6%, în plan predictiv se anunță hazardul dezvoltării RPM.

Această dinamică a IL-4 este conceptual inteligibil raportată la entitatea RAM și RPM, dată fiind legătura coerentă între echilibrul dintre *turnover*-ul colagenului și rata de degradare a acestuia sub acțiunea MMP pe o parte, iar pe de altă parte rolul IL-4 în stimularea sintezei de colagen și temperarea degradării acestuia grație activării inhibitorilor tisulari specifici ai colagenazelor (eg, MMP-1 și MMP-8) și gelatinazelor (eg, MMP-2 și MMP-9).

Un suport suplimentar la IL-4 și veritabil privind predicția patternului de remodelare post-infarct a miocardului la pacienții cu STEMI este bazat pe dinamica conținutului seric în faza acută

a infarctului al IL-10, o altă interleukină cu acțiune anti-inflamatoare (tabelul 12). Sursele celulare de sinteză a IL-10 sunt mai variate comparativ cu IL-4 și în afară de T2-helper includ mononuclearele, macrofagele M2 și celulele dendritice. IL-10 inhibă producția de TNF- $\alpha$  și proteina stimulatorie a migrării macrofagelor, precum și analogic IL-4 optimizează remodelarea matricei extracelulare, predilect prin mecanismul de temperare a activității colagenazelor și gelatinazelor. Relatări recente coroborează efectul IL-10 de a stimula repolarizarea macrofagelor spre expresia macrofagelor M2 și acțiunea de activare a transformării fibroblastelor în miofibroblaste (Tab.12).

**Tabelul 12.** Conținutul seric al IL-10 la pacienții cu STEMI în faza acută a infarctului

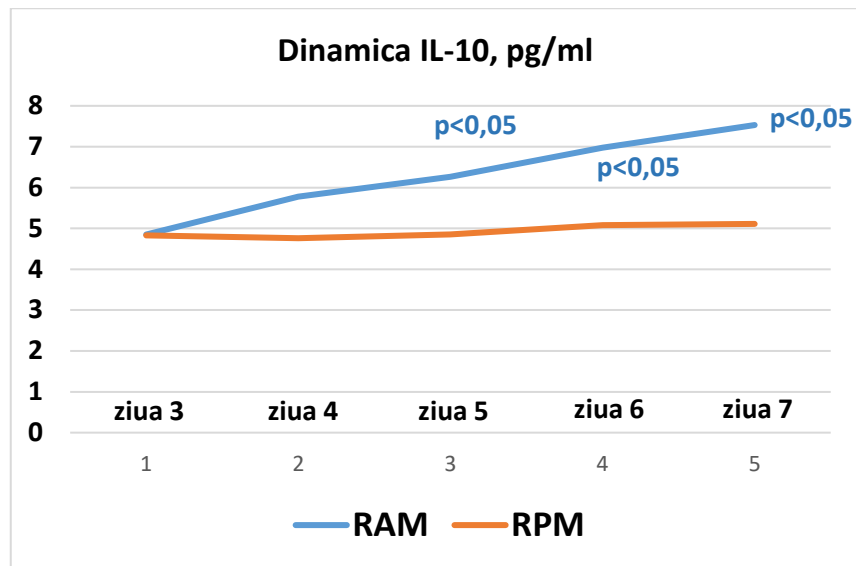
Citokina	Timpul	Martor (n=20)	RAM (n=55)	RPM (n=55)
IL-10, pg/ml	Admitere	6,92±0,7	5,12±0,6&	5,16±0,5&
	1 zi		5,24±0,4&	5,21±0,4&
	2 zi		5,16±0,6&	5,20±0,5&
	3 zi		4,85±0,4&	4,83±0,4&
	4 zi		5,78±0,6&	4,76±0,5&
	5 zi		6,26±0,7* p<0,05	4,85±0,5&
	6 zi		6,98±0,7* p<0,05	5,08±0,6&
	7 zi		7,53±0,8* p<0,05	5,11±0,5&

Notă: & – semnificativ ( $p<0,05$ ) versus martor; \* – semnificativ ( $p<0,05$ ) versus admitere; p – semnificația discrepanței vs RPM, RPM - Remodelare patologică a miocardului, RAM - Remodelare adaptivă a miocardului, IL- Interleukina

În primul rând, IL-10 are la admitere un nivelul circulant practic egal în ambele loturi și semnificativ depreciat valorii martor în medie cu 26%.

În al doilea rând, în perioada de expresie a macrofagelor M1 declinul cantitativ al IL-10 este neconcludent în ambele loturi, astfel, că la ziua a 3-a conținutul seric al IL-10 nu diferă semnificativ de valoarea de admitere, iar reculul se atestă la cota de 5,28% pentru RAM și 6,4% pentru RPM.

În rândul trei, dinamica IL-10 după ziua a 3-a este notabil diferit în loturi și este similară dinamicii IL-4. Drept dovadă este de menționat, că analogic IL-4 s-a constatat elevarea pronunțată a IL-10 în lotul pacienților care au dezvoltat remodelare adaptivă a miocardului de la ziua a 3-a până la ziua a 7-ea cu 56%, deci o rată de creștere practic egală cu cea atestată în cadrul dinamicii nivelului circulant al IL-4: 56 vs 54% (figura 13).



**Figura 13.** Dinamica IL-10 la pacienții cu RAM și RPM în faza acută a infarctului

Notă: RPM - Remodelare patologică a miocardului, RAM - Remodelare adaptivă a miocardului, IL- Interleukina

Datorită acestei elevări considerabile, nivelul circulant al IL-10 devine semnificativ mai mare comparativ cu nivelul de admitere la estimările iminente zilelor 5, 6 și 7 ale fazei acute a infarctului și, analogic IL-4, nu diferă veritabil față de valoarea martor.

Totodată, în lotul pacienților cu STEMI care au dezvoltat RPM, analogic dinamicii IL-4, nivelul circulant al IL-10 s-a impus printr-o elevare neînsemnată de la ziua a 3-a la ziua a 7-ea, incrementul relativ constituind 6%.

Sub aspectul acestui pattern al dinamicii conținutul seric al IL-10 la pacienții cu RAM devine, ca și în cazul evaluării IL-4, semnificativ mai mare comparativ cu markerul din lotul pacienților cu RPM, decalajul atestat fiind chiar mai mare comparativ cu cel iminent IL-4: 29% la ziua a 5-a, 38% la ziua a 6-ea și 48% la ziua a 7-ea.

Așadar, și IL-10 are valoare predictivă asupra patternului de remodelare post-infarct a miocardului la pacienții cu STEMI, astfel, că elevarea nivelului ei circulant cu peste 50% în perioada de la ziua a 3-a până la ziua a 7-ea a fazei acute a infarctului este iminentă RAM, iar în cazul unei rate medii de creștere de 6%, în plan predictiv se anunță hazardul dezvoltării RPM.

Este evidentă și conceptual importantă valoarea aproape egală a incrementului IL-4 și IL-10 în perioada repolarizării macrofagelor a fazei acute a miocardului (deci, de la ziua a 3-a la ziua a 7-ea), 54 vs 56% la pacienții care au dezvoltat RAM, precum și rata egală a sporului acestor markeri anti-inflamatori la pacienții care au dezvoltat RPM (6%). Această similitudine vine în

acord cu caracterul similar al influențelor anti-inflamatoare ale interleukienilor, inclusiv în interfața patogenetică a evenimentelor ce asociază remodelarea post-infarct a miocardului și a matricei extracelulare.

Alte 2 citokine anti-inflamatoare, IL-33 și heregulina-1 $\beta$  nu au demonstrat pe perioada fazei acute a infarctului o dinamică cu caracter distinct între loturile de pacienți cu STEMI care au dezvoltat RAM și RPM (tabelul 13).

**Tabelul 13.** Nivelul seric al IL-33 și heregulinei-1 $\beta$  la pacienții cu STEMI în faza acută a infarctului

Citokina	Timpul	Martor (n=20)	RAM (n=55)	RPM (n=55)
IL-33, pg/ml	Admitere	3,94 $\pm$ 0,4	2,57 $\pm$ 0,3&	2,61 $\pm$ 0,3&
	1 zi		2,48 $\pm$ 0,3&	2,46 $\pm$ 0,3&
	2 zi		2,36 $\pm$ 0,2&	2,27 $\pm$ 0,3&
	3 zi		2,23 $\pm$ 0,5&	2,14 $\pm$ 0,4&
	4 zi		2,31 $\pm$ 0,4&	2,25 $\pm$ 0,4&
	5 zi		2,66 $\pm$ 0,4&	2,57 $\pm$ 0,5&
	6 zi		2,98 $\pm$ 0,4&	2,89 $\pm$ 0,3&
	7 zi		3,39 $\pm$ 0,5&	3,24 $\pm$ 0,4&
Heregulina- 1 $\beta$ , pg/ml	Admitere	5,54 $\pm$ 0,6	4,41 $\pm$ 0,6&	4,37 $\pm$ 0,5&
	1 zi		4,22 $\pm$ 0,5&	4,18 $\pm$ 0,5&
	2 zi		4,10 $\pm$ 0,5&	4,04 $\pm$ 0,4&
	3 zi		3,87 $\pm$ 0,3&	3,82 $\pm$ 0,5&
	4 zi		3,94 $\pm$ 0,4&	3,90 $\pm$ 0,4&
	5 zi		4,18 $\pm$ 0,6&	4,07 $\pm$ 0,5*&
	6 zi		4,23 $\pm$ 0,5&	4,16 $\pm$ 0,5&
	7 zi		4,43 $\pm$ 0,4&	4,33 $\pm$ 0,4&

Notă: & – semnificativ (p<0,05) versus martor; \* – semnificativ (p<0,05) versus admitere, RPM - Remodelare patologică a miocardului, RAM - Remodelare adaptivă a miocardului, IL-Interleukina

Conținutul seric al ambelor markeri este în ambele loturi semnificativ depreciat față de valoarea martor, atât la admitere cât și pe toată perioada fazei acute a infarctului. Mai mult, nivelul circulant al ambilor markeri nu diferă semnificativ în dependență de patternul remodelării post-infarct a miocardului.

Așadar, IL-33 și heregulina-1 $\beta$  nu au valoarea predictivă asupra remodelării post-infarct a miocardului (RAM sau RPM) la pacienții cu STEMI, privind dinamica nivelului lor circulant în faza acută a infarctului.

### **3.4. Evaluarea markerilor inflamației la pacienții cu STEMI și a markerilor remodelării matricei extracelulare la distanța de 1, 3 luni după angioplastie în raport cu predicția iminentă dinamici IL-4 și IL-10**

Rezultatele cercetărilor anterioare, realizate în cadrul laboratorului de Cardiologie intervențională, ce țin de studierea panelului multi-marker metabolici în patologia cardiovasculară, au sugerat: după caracterul modificării conținutului seric al IL-4 și IL-10 în perioada de repolarizare a macrofagelor (ziua 4 - ziua 7) în faza acută a infarctului se poate prezice dezvoltarea remodelării post-infarct adaptivă sau patologică la pacienții cu STEMI supuși angioplastiei.

La 6 luni post IMA (perioada desăvârșirii remodelării post-infarct a miocardului) am evaluat caracterul modificării ecocardiografice comparativ cu valoarea de admitere a indicilor VTSVS, VTDVS, DTDVS și FE.

1. VTDVS – volumul telediastolic al VS
2. DTDVS – diametrul telediastolic a VS
3. VTSVS – volumul telesistolic a VS
4. FE – fracția de ejecție

Creșterea valorii VTSVS sau VTDVS cu peste 20% indică asupra remodelării post-infarct patologice a miocardului. Creșterea neînsemnată sau reducerea valorii lor reprezintă un semn ecocardiografic al remodelării post-infarct adaptive a miocardului. Conform acestor criterii au fost formate 2 loturi de pacienți:

1) Pacienții cu RAM (n=55), având VTSVS și/sau VTDVS crescut cu până la 20% față de valoarea inițială;

2) Pacienții cu riscul dezvoltării RPM (n=55), având VTSVS și/sau VTDVS crescut cu 20% și mai mult, față de valoarea inițială.

Totodată, în ambele loturi am determinat conținutul seric al markerilor pro- și anti-inflamatori estimați la distanța de 1 și 3 luni post IM.

Pentru a evalua legătura între răspunsul inflamator și remodelarea matricei extracelulare am determinat în fiecare lot markerii *turnover*-ului colagenului fibrilar de tip I și de tip III la distanța post-infarct de:

1 lună – pentru colagenul de tip III:

◆ colagenaza A (MMP-1), markerul de sinteză a colagenului (PIICP) și markerul de degradare a colagenului (CIIITP).

3 luni – pentru colagenul de tip I:

◆ colagenaza B (MMP-8), markerul de sinteză a colagenului (PICP) și markerul de degradare a

colagenului (CICT).

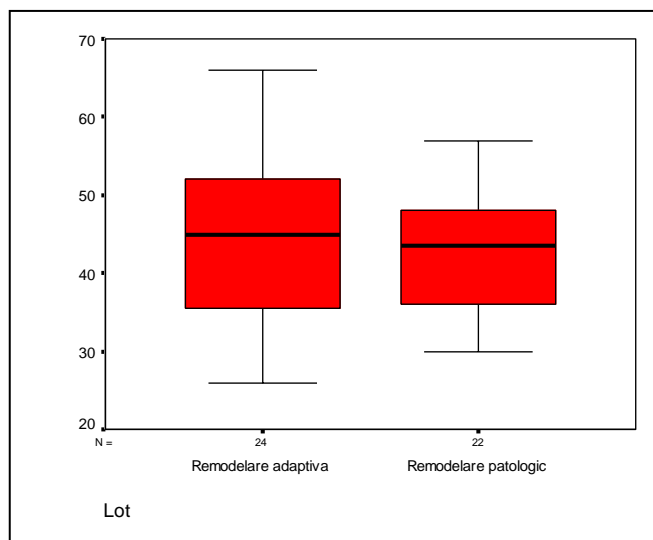
Rezultatele au confirmat concludent valoarea predictivă a IL-4 și IL-10 privind patternul de remodelare post-infarct a miocardului la pacienții cu STEMI (tabelul 14).

**Tabelul 14.** Dinamica indicilor ecocardiografici la pacienții cu STEMI

<b>Indice</b>	<b>Pacienți RAM (n=55)</b>	<b>Pacienți RPM (n=55)</b>
Incrementul IL-4 în faza acută	53,6±6,8%	5,7±5,2%
Incrementul IL-10 în faza acută	54,1±6,9%	5,5±4,9%
<b>DTDVS, mm</b>		
Inițial (M±SD)	54,07±0,82	52,36±0,82
Inițial (Mediana) [P25-P75]	53,4 [51,3-57,8]	51 [49-53,4]
6 luni (M±SD)	54,12±0,75	59,09±0,95 (+11%)
Inițial (Mediana) [P25-P75]	52 [50,2-55]	57 [53,7-61,25]
<b>VTSVS, ml</b>		
Inițial (M±SD)	76,82±4,25	70,5±4,07
Inițial (Mediana) [P25-P75]	73 [56-94]	70 [51,5-98]
6 luni (M±SD)	74,88±4,71 (-3%)	106,35±5,58 (+50%)
Inițial (Mediana) [P25-P75]	75 [59-91]	104 [80-112] p=0,00254 vs RAM
<b>VTDVS, ml</b>		
Inițial (M±SD)	146,29±4,90	129,87±4,47
Inițial (Mediana) [P25-P75]	150 [174-166]	138 [111,3-165,8]
6 luni (M±SD)	147,58±5,024	188,94±6,09 (+45%)
Inițial (Mediana) [P25-P75]	151 [134-169,7]	190 [176-208] p=0,00281 vs RAM

Notă: RAM - Remodelare adaptivă a miocardului, RPM - Remodelare patologică a miocardului, IL – interleukina, DTDVS - diametrul telesistolic a ventriculului stâng, DTSVS - diametrul telediasistolic a ventriculului stâng, VTDVS - volumul telesistolic a ventriculului stâng, VTSVS - volumul telediasistolic a ventriculului stâng

De notat, că fracția de ejeție atestată la sfârșitul perioadei de finalizare a remodelării post-infarct a miocardului a fost cu 20% în lotul pacienților cu RPM comparativ cu RAM: 47,78±1,46% vs 40,03±1,32% (figura 14).



**Figura 14.** Valoarea FE (%) în lotul pacienților cu RAM și RPM

Notă: FE - Frația de ejecție, RPM - Remodelare patologică a miocardului, RAM - Remodelare adaptivă a miocardului

Important este că în lotul pacienților cu RPM fracția de ejecție a VS s-a redus cu 7% comparativ cu valoarea de admitere a indicelui, în timp ce în lotul pacienților cu RAM dinamica acestui indice a fost incrementală.

Într-adevăr, pacienții cu STEMI care la distanța de 6 luni prin înrăutățirea indicilor ecocardiografici VTSVS și VTDVS care s-au majorat comparativ cu valoarea inițială cu 50% și, respectiv, 45%, la fel micșorarea FE cu 7%, au dezvoltat RPM, au avut în faza acută a infarctului modificare a IL-4 și IL-10 foarte modestă (5,7% și 5,5%).

Și vice-versa, pacienții care la distanța de 6 luni s-au manifestat prin ameliorarea indicilor ecocardiografici, DTDVS și VTDVS au avut o tendință micșorare, iar VTSVS s-a redus cu 3% și FE a crescut cu 8%, au dezvoltat RAM și au avut în faza acută a infarctului modificare a IL-4 și IL-10 cu peste 50%.

Estimările cantitative ale markerilor proinflamatori la distanța de 1 și 3 luni în loturile pacienților STEMI care au predicția dezvoltării RAM sau RPM sunt reflectate în tabelul 15.



**Tabelul 15.** Conținutul seric al markerilor pro-inflamatori la pacienții cu STEMI la distanța de 1 și 3 luni după angioplastie

Marker	Pacienți RAM (n=55)		Pacienți RPM (n=55)	
	1 lună	3 luni	1 lună	3 luni
IL-1 (M±SD) ME [P25-P75]	5,26±0,6 5,1 [4,9-5,3]	5,19±0,6 5,3 [5,10-5,52]	5,32±0,6 5,37 [5,29-5,45]	5,21±0,6 5,1 [4,9-5,3]
IL-6 ME [P25-P75]	6,18±0,5* 6,71 [5,9-6,34]	5,75±0,5* 5,7 [5,65-5,92]	6,29±0,5* 6,26 [6,12-6,37]	5,83±0,5* 5,83 [5,74-5,96]
TNF-α ME [P25-P75]	7,23±0,7* 7,28 [7,21-7,38]	6,56±0,6* 6,49 [6,3-6,67]	7,44±0,8* 7,46 [7,36-7,54]	6,85±0,7* 6,86 [6,74-6,94]
MCP-1 ME [P25-P75]	416,4±39* 411 [400-422]	367,7±32 364 [344-379]	424,4±41* 421 [408-427]	378,4±42 375 [373-388]
hsPCR ME [P25-P75]	5,1±0,6** 5,11 [4,95-5,19]	4,3±0,5** 4,29 [4,19-5,35]	5,8±0,7** 5,88 [5,79-5,98]	4,8±0,6** 4,89 [4,78-4,96]

Notă: ME- mediana; P25 și P75 – percentila 25% și 75%; \* - semnificativ (p<0,05) versus markerul martor; \*\* - semnificativ (p<0,001) versus markerul martor, RPM - Remodelare patologică a miocardului, RAM - Remodelare adaptivă a miocardului, IL – Interleukina, TNF-α - Tumor necrosis factor alfa, MCP-1 - Peptidul chemoattractant al monocitelor, hsPCR - Proteina C reactivă înalt senzitivă

Modificarea markerilor ce reflectă statutul antiinflamator la pacienții cu STEMI sunt prezentați în tabelul 16.

**Tabelul 16.** Conținutul seric al markerilor anti-inflamatori la pacienții cu STEMI la distanța de 1 și 3 luni după angioplastie

Marker	Pacienți RAM (n=55)		Pacienți RPM (n=55)	
	1 lună	3 luni	1 lună	3 luni
AR-IL-1α ME [P25-P75]	5,89±0,6 5,87 [5,75-5,86]	5,61±0,5 5,64 [5,61-5,82]	5,79±0,5 5,8 [5,77-5,85]	5,68±0,6 5,66 [5,53-5,79]
IL-4 ME [P25-P75]	5,21±0,6 5,22 [5,12-5,29]	4,95±0,5 4,97 [4,88-5,14]	4,08±0,4* 4,12 [3,92-4,22]	4,19±0,4* 4,22 [4,11-4,27]
			p=0,00321 vs RAM	p=0,00182 vs RAM
IL-10 ME [P25-P75]	7,08±0,7 7,04 [6,94-7,21]	6,89±0,6 6,85 [6,79-6,95]	5,83±0,6* 5,88 [5,79-5,95]	6,11±0,7* 6,19 [5,98-6,26]
			p=0,00574 vs RAM	p=0,00756 vs RAM
IL-33 ME [P25-P75]	3,83±0,3 3,81 [3,76-3,89]	3,91±0,3 3,94 [3,85-4,06]	3,64±0,3 3,66 [3,59-3,69]	3,81±0,3 3,83 [3,75-3,91]
Heregulina-1β ME [P25-P75]	5,17±0,5 5,14 [5,07-5,20]	5,47±0,4 5,45 [5,39-5,52]	5,07±0,5 5,08 [5,05-5,13]	5,33±0,5 5,31 [5,28-5,41]

Notă: ME- mediana; P25 și P75 – percentila 25% și 75%; \* - semnificativ (p<0,05) versus markerul

martor; RPM - Remodelare patologică a miocardului, RAM - Remodelare adaptivă a miocardului, IL – Interleukina, AR-IL-1 $\alpha$ - Antagonistul receptorului interleukinei 1 $\alpha$

Privind conținutul seric al markerilor pro- și anti-inflamatori la distanța de 1 și 3 luni sunt importante următoarele particularități:

1. Nivelul circulant al hsPCR rămâne în ambele loturi peste valoarea critică de 3,0 mg/L, atât la distanța de 1, cât și 3 luni.
2. Nivelul circulant al IL-1 s-a redus în ambele loturi până la valori fără diferență semnificativă față de markerul martor deja după 1 lună și rămâne în marja erorii admisibile și la distanța de 3 luni.
3. Nivelul circulant al IL-6 și TNF- $\alpha$  se atestă semnificativ majorat în raport cu markerii martor în ambele loturi de pacienți la ambele estimări cronologice. Deși în lotul pacienților cu RPM nivelul lor este superior markerilor din lotul pacienților cu RAM, diferența este ne semnificativă. Așadar, IL-6 și TNF- $\alpha$  pot fi considerați drept mediatori ai inflamației, care susțin sinteza majorată de către hepatocite a proteinei C reactive.
4. Conținutul seric al chemokinei MCP-1 se decelează semnificativ majorat în ambele loturi numai la distanța de 1 lună. După 3 luni markerul se depreciază până la valori fără diferență semnificativă față de valoarea martor.
5. Markerii anti-inflamatori, care n-au valoare predictivă asupra patternului de dezvoltare a patternului de remodelare post-infarct a miocardului (ie, AR-IL-1 $\alpha$ , IL-33 și heregulina-1 $\beta$ ) s-au impus prin niveluri circulante iminente markerilor martori în ambele loturi, atât la distanța de 1 lună, cât și la distanța de 3 luni.
6. Conținutul seric al IL-4 și IL-10 rămâne semnificativ subiacent valorii martor numai în lotul pacienților cu RPM, atât la distanța de 1 lună, cât și după 3 luni de la momentul angioplastiei. La pacienții cu RAM nivelul circulant al acestor markeri anti-inflamatori
7. Între loturile pacienților cu RAM și RPM la distanța de 1 și 3 luni de evoluție post-infarct nu au fost depistate diferențe semnificative privind markerii inflamației, cu excepția IL-4 și IL-10. În RPM conținutul seric al IL-4 este sub nivelul RAM cu 21,7% la distanța de 1 lună și 15,36% la distanța de 3 luni. Reculul IL-10 constituie 17,66 la distanța de 1 lună și 11,32% la distanța de 3 luni după angioplastie.

Perioada post-infarct de 1 lună se impune conceptual prin finalizarea sintezei colagenului de tip 3. Fezabilitatea acestui proces este dependentă de activitatea fibroblastelor și a miofibroblastelor, precum și de activitatea colagenazei A (MMP-1) care are proprietăți proteolitice

față de acest colagen fibrilar. Sub acest aspect am determinat în ambele loturi conținutul seric al MMP-1 la distanța de 1 lună de evoluție post-infarct în corelare cu markerii de sinteză și degradare a colagenului de tip III (tabelul 17).

**Tabelul 17.** Conținutul seric al MMP-1, PIIICP și CIIITP la pacienții cu STEMI după 1 lună

Marker	Martor (n=20)	Pacienți RAM (n=55)	Pacienți RPM (n=55)
MMP-1 (μg/ml) ME [P25-P75]	4,5±0,5 4,48 [4,41-4,49]	5,1±0,5 4,95 [4,9-5,3]	8,8±0,8* 8,85 [8,5-9,2] p=0,00214 vs RAM
PIIICP (ng/ml) ME [P25-P75]	7,2±0,6 7,19 [7,15-7,28]	14,1±1,3* 14,2 [13,9-14,2]	13,9±1,3* 13,9 [13,7-14,2] p=0,05588 vs RAM
CIIITP (ng/ml) ME [P25-P75]	5,8±0,5 5,77 [5,73-5,84]	6,1±0,6 5,95 [5,7-6,25]	11,4±1,2* 11,45 [10,7-11,5] p=0,00182 vs RAM

Notă: ME- mediana; P25 și P75 – percentila 25% și 75%; \* p<0,01 vs martor, RPM - Remodelare patologică a miocardului, RAM - Remodelare adaptivă a miocardului, PIIICP Marker de sintezei a colagenului fibrilar de tip III, CIIITP-Marker de degradate a colagenului fibrilar de tip III

Privind *turnover*-ul colagenului fibrilar de tip III estimat la distanța de 1 lună este important de menționat creșterea semnificativă a nivelului circulant al markerului degradării, CIIITP cu 97% față de markerul martor în lotul pacienților cu predicție la RPM. În sprijinul acestei evidențe importante se anunță elevarea semnificativă a nivelului circulant al colagenazei A, care scindează predilect colagenul de tip III (ie, MMP-1) cu 96%.

Dacă markerul de sinteză a colagenului fibrilar de tip III (PIIICP) crește semnificativ în ambele loturi cu 96% în RAM și 93% în RPM, comparativ cu markerul martor, atunci modificări semnificative privind MMP-1 și CIIITP în lotul pacienților cu predicție la RAM nu s-au constatat.

Deci, remodelarea post-infarct patologică a miocardului are la bază un *turnover* al colagenului de tip III la distanța de 1 lună, manifestat atât prin sinteză accentuată, cât și prin degradarea augmentată. Luând în considerare faptul că sinteza accentuată a colagenului de tip III este iminentă și în RAM plauzibil de admis, că anume intensificarea procesului de colagenoliză este un predictor al remodelării post-infarct patologice a miocardului. De asemenea este plauzibil de admis că valorile normale ale IL-4 și IL-10 în faza de repolarizare a macrofagelor, cât și la distanța de 1 lună se anunță cruciale în deprecierea expresiei MMP-1 la pacienții care dezvoltă remodelare adaptivă a miocardului. Pe de altă parte, activarea fibroblastelor în contiguitate cu

creșterea markerului de sinteză a colagenului de tip III în ambele loturi ar fi consecința acțiunii markerilor pro-inflamatori (în primul rând, IL-6, TNF- $\alpha$  și hsPCR), nivelul cărora este semnificativ elevat la această perioadă post-infarct în ambele loturi.

Remarcabil, că modificări similare ale markerilor ECM sunt detectate și la distanța de 3 luni după angioplastie (tabelul 18).

**Tabelul 18.** Conținutul seric al MMP-1, PICP și CITP la pacienții cu STEMI la distanța de 3 luni

<b>Marker</b>	<b>Martor (n=20)</b>	<b>Pacienți RAM (n=55)</b>	<b>Pacienți RPM (n=55)</b>
MMP-8 ( $\mu\text{g/ml}$ ) ME [P25-P75]	8,7 $\pm$ 0,8 11,45 [10,7-11,5]	8,2 $\pm$ 0,8 8,25 [10,7-11,5]	15,5 $\pm$ 1,3* 15,60 [14,92-15,5] p=0,00042 vs RAM
PICP (ng/ml) ME [P25-P75]	12,3 $\pm$ 1,8 12,26 [12,23-12,34]	18,3 $\pm$ 1,8* 18,25 [18,2-18,38]	17,9 $\pm$ 1,3* 18,00 [17,65-18,2] p=0,0595 vs RAM
CITP (ng/ml) ME [P25-P75]	14,6 $\pm$ 1,5 14,5 [14,4-14,61]	15,2 $\pm$ 0,6 15,16 [15,11-15,25]	23,4 $\pm$ 2,4* 23,35 [22,8-23,5] p=0,00091 vs RAM

Notă: ME- mediana; P25 și P75 – percentila 25% și 75%; \* p<0,01 vs martor, RPM - Remodelare patologică a miocardului, RAM - Remodelare adaptivă a miocardului, PICP Marker de sintezei a colagenului fibrilar de tip I, CITP-Marker de degradate a colagenului fibrilar de tip I.

Analogic colagenului de tip III, nivelul circulant al markerului de sinteză a colagenului de tip I este la distanța de 3 luni semnificativ elevat în cu 49% în RAM și cu 46% în RPM față de markerul martor, fenomen asociat inteligibil cu valori semnificative crescute ale IL-6, TNF- $\alpha$  și hsPCR la această perioadă de evoluție post-infarct. Evidența dată se acordă cu conceptul actual al remodelării post-infarct a miocardului care coroborează efectul profibrotic marcant al acestor citokine pro-inflamatoare.

Pe de altă parte manifestări comune colagenului de tip III au fost stabilite și în vederea activității diferite a procesului de degradare a colagenului de tip I în loturi. Astfel, nivelul circulant al markerului de degradare a colagenului I (CITP) este în lotul cu RPM semnificativ crescut cu 61% față de markerul martor. Degradarea activă a colagenului I, potrivit acestui marker, este datorată creșterii colagenazei B (MMP-8), care scindează preponderent colagenul de tip I (în măsură mai mică colagenul de tip II). În lotul cu RPM conținutul seric al MMP-8 este cu 79% peste markerul martor.

Pacienții care dezvoltă remodelare post-infarct adaptivă a miocardului au avut la distanța de 3 luni valori cantitative normale ale MMP-1 și C1P. Acest fenomen este în acord notabil cu nivelurile circulante normale ale IL-4 și IL-10 la distanța de 3 luni. Contrar, la pacienții cu RPM conținutul seric al acestor interleukine anti-inflamatoare este semnificativ redus față de valoarea markerilor martor.

Așadar, evaluarea în dinamică a răspunsului inflamator la pacienții cu STEMI care dezvoltă RAM sau RPM a scos în evidență valoarea determinantă a IL-4 și IL-10, citokine anti-inflamatoare cu conținut diferit în dependență de patternul remodelării, care prin acțiunea sa benefică asupra remodelării matricei extracelulare influențează calitatea remodelării miocardului. Remarcabil, că atât în faza acută a infarctului, cât și la distanța de finalizare a sintezei post-infarct a colagenului de tip I și III nivelul seric al IL-4 și IL-10 este la pacienții cu remodelare adaptivă semnificativ peste interleukinele pacienților cu RPM. Cu toate acestea conținutul seric al markerilor pro-inflamatori nu diferă între loturi la estimările de la luna 1 și 3 după infarct. Interleukinele anti-inflamatoare sunt cunoscute ca citokine care inhibă procesul de degradare a colagenului prin temperarea colagenazelor în plan cantitativ și calitativ. Este importantă corelarea IL-4 și IL-10 cu nivelul circulant al MMP-1 și MMP-8, precum și cu markerii degradării colagenului de tip I și III. Astfel, remodelarea patologică a miocardului caracterizată prin majorarea cu peste 20% a valorii VTDVS, DDVS și VTSVS s-a impus în studiul nostru cu niveluri circulante semnificativ mai mari ale colagenazelor și markerilor de degradare a colagenului de tip I și III comparativ cu markerii iminenți remodelării adaptive a miocardului. Totodată, nivelul circulant al markerilor de sinteză a colagenului de tip I și III nu diferă între loturi și se acordă în plan fiziopatologic cu nivelul markerilor pro-inflamatori, care de asemenea nu diferă între loturi, atât în faza acută a infarctului, cât și la distanța de 1 și 3 luni de evoluția post-infarct.

Prin urmare, evidențele obținute în cadrul explorării panoului multi-marker converg spre următoarele concluzii:

1. Markerii pro-inflamatori au valoare predictivă asupra intensității răspunsului inflamator. Răspunsul inflamator local este important nu numai în remediarea zonei necrotice de epavele și celulele moarte, dar și de creșterea matricei extracelulare în zona de necroză (ie, scleroza post-infarct a miocardului) prin activarea fibroblastelor și declanșarea sintezei de colagen fibrilar de tip III și, în special, de tip I. Acest proces decurge potrivit markerilor pro-inflamatori și markerilor de sinteză a colagenului de tip I și III similar în ambele loturi.

2. Riscul dilatării cavității VS pe perioada de remodelare post-infarct a miocardului inerentă paternului patologic de remodelare este determinat de degradarea exagerată a colagenului sintetizat în zona de necroză, iar markerii de degradare au conținut seric diferit în loturi, superioritatea cantitativă fiind proprie pacienților cu RAM. Deci, anume temperarea degradării colagenului de tip I și tip III are efect și aport cheie în determinarea paternului post-infarct de remodelare miocardului, iar TICP și TIIICP au valoarea predictivă în acest sens.

3. Inhibiția activității TICP și TIIICP este asociată de conținutul seric superior al IL-4 și IL-10, care potrivit datelor studiului nostru au nu numai conotații fiziopatologice privind procesul de remodelare a miocardului în contiguitate cu remodelarea post-infarct a miocardului, dar și valoarea predictivă asupra creșterii adecvate a spațiului de fibroză, deci și asupra paternului de remodelare post-infarct a miocardului. Mai mult, atenuarea degradării colagenului sub acțiunea IL-4 și IL-10 este intermediată prin efectul interleukinelor de a reduce nivelul circulant al colagenazelor, deci MMP-1 (colagenaza colagenului de tip I) și MMP-8 (colagenaza colagenului de tip III).

4. Dacă chiar nu este posibilă decelarea dinamicii IL-4 și IL-10 în faza acută a infarctului pe perioada de repolarizare a macrofagelor (ie, de la ziua a 3-ea până la ziua a 7-ea), atunci este importantă estimarea conținutului seric al acestor interleukine la distanța de 1 și/sau 3 luni după debutul STEMI cu scop de predicție a paternului de remodelare post-infarct a miocardului. Important este că valoarea predictivă crește dacă estimarea interleukinelor la distanța de 1 lună să fie completată cu aprecierea markerului de degradare a colagenului fibrilar de tip III și a colagenazei A (MMP-1), iar la distanța de 3 luni - cu aprecierea markerului de degradare a colagenului fibrilar de tip I și a colagenazei B (MMP-8).

## 4. REACTIVITATEA CARDIACĂ ȘI CORONARIANĂ ÎN INFARCTUL MIOCARDIC EXPERIMENTAL ȘI EFECTUL TRATAMENTULUI ANTI-INFLAMATOR

### 4.1 Particularitățile reactivității cardiace și coronariene

Infarctul miocardic acut (IMA) este un impact concludent asupra nativității funcționale a cordului, inclusiv asupra capacității acestuia de a răspunde adecvat și eficient la solicitări hemodinamice, precum și la acțiunea diferitor factori neuroendocrini cu efect inotrop și coronaroconstrictor. Toate patternele de răspuns al cordului și al sistemului coronarian la acțiunile versatile de efort se încadrează în entitatea de reactivitate, la care noimă este astfel acceptată reactivitatea cardiacă și, respectiv, coronariană.

Un cord compromis funcțional, în special prin necroza miocardului, demonstrează exacerbarea funcției de pompă a ventriculului stâng (VS) și a simptomelor clinice iminente sindromului de insuficiență cardiacă determinată de infarctul miocardic acut. Elucidarea particularităților reactivității cardiace și coronariene în IMA este importantă nu numai în vederea perfectării și completării apanajului fiziopatologic al declanșării și agravării insuficienței cardiace, dar și în vederea evidențierii predictorilor funcționali vizavi de diagnostic, pronostic și monitorizare a eficienței tratamentului aplicat în perioada post-infarct.

Un alt aspect important al abordării problemei IMA constă în elaborarea unor strategii terapeutice care să influențeze benefic patternul remodelării post-infarct a miocardului în vederea asigurării remodelării adaptive a miocardului, care spre deosebire de remodelarea patologică se impune printr-o evoluție funcțională și clinică notabil mai bună. În acest context atât conceptul actual, cât și datele noastre obținute în cercetarea clinică, demonstrează relația strânsă între severitatea răspunsului inflamator în faza acută a IMA și riscul dezvoltării la distanța medie de 5 luni a remodelării post-infarct patologice a miocardului, precum și rata evenimentelor cardiovasculare majore. Răspunsul inflamator în faza acută a IMA este declanșat și susținut pe o parte de citokinele proinflamatoare, cele mai importante în acest sens fiind IL-1, IL-6 și TNF- $\alpha$ , iar pe de altă parte de nivelul expresiei citokinelor antiinflamatoare, IL-4 și IL-10.

Astfel, plauzibil este de admis, că atenuarea inflamației în faza acută a IMA prin inhibiția citokinele proinflamatoare sau stimularea expresiei citokinelor antiinflamatoare poate ameliora restabilirea funcțională a cordului.

Pentru a consolida repere de confirmare sau infirmare a acestui postulat am evaluat în cercetarea fundamentală efectul acțiunii în faza acută a infarctului miocardic experimental (IME)

a anticorpului monoclonal către TNF- $\alpha$  (am-TNF- $\alpha$ ) care anihilează efectul acestei citokine proinflamatoare.

Reproducerea IME la șobolanii albi de laborator s-a realizat după metoda clasică, prin administrarea repetată la distanța de 24 de ore a isoproterenolului în doză de 150 mg/kg (lotul de referință, IME).

În alt lot la distanța de 24 de ore după ultima injecție a isoproterenolului s-a administrat zilnic i/p timp de 7 zile antagonistul TNF- $\alpha$  (am-TNF- $\alpha$ ) în doză de 50 mg/kg (lotul IME+am-TNF- $\alpha$ ).

Perioada de 7 zile este considerată drept faza acută a infarctului miocardic, în cadrul căreia se produce activarea macrofagelor proinflamatoare (M1) în primele 3 zile, urmată de activarea macrofagelor antiinflamatoare (M2) în următoarele 5-7 zile, după care răspunsul inflamației este în declin până la un nivel ce se menține cu devieri neconcludente pe o perioadă post-infarct nedefinită.

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

Evaluările funcționale în cadrul perfuziei cordului izolat sunt oportune prin posibilitatea modulării unor suprasolicitări hemodinamice și neuroendocrine proprii condițiilor naturale in vivo și care nu pot fi apreciate la același calibru în condiții clinice. În special este important studiul reactivității coronariene la acțiunea agenților naturali vasoconstrictori. Respectiv, și estimările efectelor diferitor remedii explorate asupra performanțelor funcționale ale cordului expus testelor de efort au un grad de precizie notabil mai mare.

#### **4.2. Caracterul reactivității cardiace la suprasolicitări hemodinamice în infarctul miocardic experimental**

Paternelle principale care definesc eforturile hemodinamice asupra cordului angrenează 3 aranjamente de bază: (i) reducerea și creșterea returului venos spre inimă; (ii) elevarea rezistenței periferice și (iii) reducerea perfuziei coronariene și impactul ischemic miocardic.

In vitro modelarea modificărilor returului venos spre atriul stâng (AS) pe modelul cordului izolat perfuzat în regim de lucru conform metodei Neely-Rovetto se efectuează prin micșorarea presiunii de umplere a AS de la 15 cm col.H<sub>2</sub>O până la nivelul de 5 cm col.H<sub>2</sub>O sau prin creșterea acestei presiuni de la 15 cm col.H<sub>2</sub>O până la nivelul de 25 cm col.H<sub>2</sub>O în condițiile când presiunea în estuarul aortei se menține la valori constante – 80 cm col.H<sub>2</sub>O.



Pentru a estima calitatea adaptării cordului în IME la impactul hemodinamic de volum și rezistență am apreciat indicii funcționali principali ai VS în condiții fiziologice de perfuzie acceptate pentru cordul izolat de șobolan: presiune de umplere – 15 cm col.H<sub>2</sub>O și presiunea de rezistență – 80 cm col.H<sub>2</sub>O. Rezultatele obținute sunt prezentate în (tab.19).

**Tabelul 19.** Indicii funcționali ai cordului izolat în regim fiziologic de perfuzie

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

Legendă: ±% - devierile relative vs indicele martor; p – valoarea semnificației vs martor, IME - Infarct miocardic experimental, FCC - Frecvența cardiacă, VS – ventricul stâng, +dP/dT max - viteza maximă de relaxare izovolumică a cordului, -dP/dTmax - viteza minimală de relaxare izovolumică a cordului

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

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

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

Cordul izolat în lotul cu IME a avut o frecvență semnificativ redusă cu 22,4% față de indicele martor ( $229,6 \pm 17,6$  vs  $288,7 \pm 14,5$ ), fapt ce acordă inteligibil cu valorile micșorate ale indicilor  $+dP/dT$  max și  $-dP/dT$  max.

Valorile indicilor de bază ai funcției de pompă, contractile și lusitrope ai cordului izolat în efortul cu presiune de umplere minimă (5 cm col.H<sub>2</sub>O) sun prezentate în (Tab. 20).

**Tabelul 20.** Indicii funcționali ai cordului izolat în efortul cu presiune minimă de umplere a AS

Indice funcțional	Lot	
	Martor (n=8)	IME (n=8)
Jetul aortic, ml/min	5,7±0,45	2,3±0,22 -59,6% ( $p < 0,001$ )
Debitul cardiac, ml/min	16,2±1,4	9,6±0,85 -40,7% ( $p < 0,001$ )
Presiunea sistolică a VS, mm Hg	110,2±9,4	80,6±7,9 -26,9% ( $p < 0,01$ )
Indicele Veragut, 1/sec	122,6±8,1	85,4±7,6 -30,3% ( $p < 0,05$ )
Indicele Sonnenblick	91,5±7,6	71,3±6,6 -22,1% ( $p < 0,05$ )
FCC, min <sup>-1</sup>	279,2±13,7	224,8±16,5 -19,5% ( $p < 0,05$ )
$+dP/dT$ max, mm Hg/sec	8206±172	6124±167 -25,4% ( $p < 0,05$ )
$-dP/dT$ max, mm Hg/sec	6387±163	4836±147 -24,3% ( $p < 0,05$ )

Legendă: ±% - devierile relative vs indicele martor; p – valoarea semnificației vs martor, IME - Infarct miocardic experimental, FCC - Frecvența cardiacă, VS – ventricul stâng,  $+dP/dT$  max viteza maximă de relaxare izovolumică a cordului,  $-dP/dT$ max - viteza minimală de relaxare izovolumică a cordului

Proba de efort cu volum de umplere minimal a redus mai considerabil capacitatea funcției de pompă a cordului izolat în IME comparativ cu lotul martor. Drept urmare reculul valorii jetului aortic și debitului cardiac a devenit mai pronunțat. Astfel, diferența acestor indici a devenit 59,6% și, respectiv, 40,7%, aceasta fiind cuprinsă în diapazonul 27-30% în regimul fiziologic de perfuzie.

Presiunea sistolică dezvoltată de VS s-a redus în IME cu 16,4% în asociere cu declinul indicilor Veragut și Sonnenblick.

Unul din mecanismele care poate explica incompetența cordului izolat în IME de a se adapta la returul venos diminuat este valoarea redusă a vitezei maxime de relaxare izovolumică a cordului ( $-dP/dT_{max}$ ). Valoarea acestui indice în vârful probei este semnificativ cu 24,3% sub nivelul martor, deși în regim fiziologic de perfuzie discrepanța se anunță egală cu 17,9%. Prin urmare, reculul relativ al indicelui între loturi a crescut cu 35,8%.

Faza de contracție izovolumică a cordului a fost periclitată mai rezervat atât în lotul martor, cât și în lotul cu IME, iar diferența indicelui inerent  $+dP/dT_{max}$  a crescut de la 23,3% doar până la 25,4%.

Rata micșorării valorii indicilor Veragut și Sonnenblick a fost în ambele loturi similară, discrepanța acestora între loturi fiind menținută la cote neesențial schimbate.

Așadar, cordul izolat în IME demonstrează o capacitate depreciată de adaptare a funcției de pompă la valori reduse ale presiunii de umplere a AS. Decrementul jetului aortic a crescut aproape dublu: de la 30% până la 59,6%, iar decrementul debitului cardiac s-a majorat cu 52,4%: de la 26,7% până la 40,7%.

Indicele  $-dP/dT_{max}$  se evidențiază în acest context drept un predictor funcțional al estimării reactivității cardiace în suprasolicitare hemodinamică cu volum redus și poate fi astfel un indice ecocardiografic important în prognozarea insuficienței cardiace post-infarct.

Micșorarea vitezei relaxării izovolumice a cordului se asociază cu micșorarea frecvenței contracțiilor cardiace (FCC), fenomen stabilit în ambele loturi. Totuși, FCC în infarctul miocardic experimental rămâne semnificativ subiacentă comparativ cu parametrul lotului martor.

Declinul FCC a fost asociată de asemenea și de micșorarea valorii  $+dP/dT_{max}$ , fapt ce evident a determinat deprecierea valorii indicilor Veragut și Sonnenblick la cote similare în loturile explorate.

Micșorarea în condiții clinice a returului venos spre inimă se constată în condiții de elevare a presiunii venoase centrale a cordului, în hipovolemie, precum și în vasodilatarea periferică excesivă.

Pentru a estima capacitatea cordului de realizare a relației lungime-forță am crescut presiunea de umplere a atriului stâng de la 15 până la 25 cm col.H<sub>2</sub>O, datele obținute fiind prezentate în (Tab. 21).

**Tablelul 21.** Indicii funcționali ai cordului izolat în efortul cu presiune maximă de umplere a AS

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

Legendă: ±% - devierile relative vs indicele martor; p – valoarea semnificației vs martor, IME - Infarct miocardic experimental, FCC - Frecvența cardiacă, VS – ventricul stâng, +dP/dT max - viteza maximă de relaxare izovolumică a cordului, -dP/dTmax - viteza minimală de relaxare izovolumică a cordului

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

În mod analogic s-a estimat și dinamic debitul cardiac (DC), parametrul integral al funcției de pompă a VS. În IME creșterea DC a constituit 25,5%, iar în lotul martor – 33,2%. ELEVAREA DEPRECIATĂ A DEBITULUI CARDIAC ÎN IME A CONDUS LA MAJORAREA RECLUSULUI INDICELUI ÎNTRE LOTURI DE LA 28,7% ÎN REGIM BAZAL DE PERFUZIE PÂNĂ LA 32,7% ÎN CONDIȚIILE CREȘTERII PRESIUNII DE UMLERE A AS.

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

volum de umplere a VS maximal posibil în conformitate cu capacitatea filogenetică a cordului. În studiul nostru creșterea presiunii de umplere a AS s-a impus în IME prin elevarea presiunii telediastolice a VS (PTDVS) de 2,17 ori, o creștere mult mai însemnată comparativ cu lotul martor, în care PTDVS s-a majorat doar cu 54,4%.

Sub aspectul acestor modificări decalajul PTDVS între loturi a crescut în vârful probei cu volum de umplere maxim cu 89,1% față de raportul inerent regimului fiziologic de perfuzie: de la 84,1% până la 159%.

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

Un indice integral al activității funcționale a cordului izolat este travaliul cardiac (TC), care însumă 2 valori importante: debitul cardiac și presiunea sistolei izotonice. În proba cu efort de volum crescut valoarea TC în infarctul miocardic experimental a demonstrat o depreciere de 35,5% față de indicele martor. Declinul substanțial al TC este în parte datorat reducerii debitului cardiac, iar pe de altă parte – diminuării presiunii sistolice a VS (PSVS) cu 32,3%, dezvoltarea căreia în condiții de creștere a umplerii VS este, conform legii lui Frank-Starling, facilitată.

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

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

Astfel, faza relaxării izovolumice a cordului se estimează importantă și în cadrul efortului hemodinamic reprodus prin creșterea presiunii de umplere a AS, sau, realizarea relației lungime-forță este în legătură coerentă cu calitatea relaxării izovolumice a cordului, iar indicele  $-dP/dT_{max}$  se anunță drept un predictor de estimare veritabilă a rezervelor funcționale amorsate în cadrul reglării cardiace heterometrice în evoluția post-infarct.

Modificarea indicilor Veragut și Sonnenblick în proba cu efort de volum nu a deviat semnificativ de la raportul indicilor între loturi atestat în regimul fiziologic de perfuzie a cordului izolat. Deci, nativitatea funcțională a adaptării cordului în efort cu volum are totuși la bază

performanțele relaxării diastolice.

Calitatea reglării homeometrice a cordului a fost estimată prin creșterea presiunii în estuarul aortei de la 80 până la 110 cm col.H<sub>2</sub>O (Tab.22).

**Tablelul 22.** Indicii funcționali ai cordului izolat în efortul cu presiune aortică crescută

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

Legendă: ±% - devierile relative vs indicele martor; p – valoarea semnificației vs martor, IME - Infarct miocardic experimental, FCC - Frecvența cardiacă, VS – ventricul stâng, +dP/dT max viteza maximă de relaxare izovolumică a cordului, -dP/dTmax - viteza minimală de relaxare izovolumică a cordului

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

- Jetul aortic a scăzut cu 53,2% față de decrementul martor de 25,1%, fapt ce a condus la instalarea unei discrepante de 56,5% comparativ cu reculul de 30% în regimul fiziologic de perfuzie.
- Debitul cardiac a scăzut cu 43,97% față de decrementul martor de 25,6%, fapt ce a condus la instalarea unei discrepante de 46,5% comparativ cu reculul de 28,7% în regimul fiziologic de perfuzie.

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

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

Prin urmare, dacă indicele  $-dP/dT_{max}$  este un predictor al reglării heterometrice a cordului, atunci valoarea acestuia în cadrul reglării homeometrice este suplinită prin valoarea predictivă a indicelui  $+dP/dT_{max}$ .

În cadrul fazei de relaxare izovolumică a cordului se instalează acel gradient de umplere, care asigură o implicare mai eficientă a mecanismului Frank-Starling.

În cadrul fazei de contracție izovolumică a cordului se instalează o presiune izovolumică corespunzătoare sistolei izotonice, care trebuie să asigure o funcție de pompă adecvată în condiții de creștere a rezistenței periferice.

Frecvența contracției cardiace a avut o tendință de reducere în lotul martor, și dimpotrivă, o tendință de creștere în IME, cu toate că în vârful probei de efort s-a menținut o diferență semnificativă între loturi cu reculul caracteristic de 15,1% pentru IME.

Pentru testul de efort cu rezistență s-a dovedit mai importantă nu valoarea absolută a FCC, dar viteza maximă de contracție și relaxare izovolumică a cordului, care este proprie fazelor izovolumice ale ciclului cardiac.

Mai mult decât atât, în lotul martor reglarea homeometrică a cordului este eficientă pe fondalul creșterii timpului sistolei izotonice pe contul creșterii vitezei contracției izovolumice. În IME o valoare diminuată a indicelui  $+dP/dT_{max}$  nu poate asigura un timp adecvat al sistolei izotonice, fapt ce s-a soldat cu progresarea declinului valorii jetului aortic și debitului cardiac.

Un impact hemodinamic deosebit pentru cord este sindromul ischemie-reperfuzie, care afectează atât contracția sistolică, cât și funcția lusitropă. Pentru a stabili tolerabilitatea cordului izolat în IME la acțiunea ischemie-reperfuzie am determinat dinamicul valorii PTDVS pe parcursul ischemiei (30 min) și a perioadei de reperfuzie (45 min). Valorile acestui indice sunt prezentate în tabelul 23.

**Tabelul 23.** Valoarea presiunii telediastolice (mm Hg) a VS în ischemie și reperfuzie

Lot	Inițial	Ischemie (30 min)	Reperfuzie (45 min)
Martor (n=8)	14,16±1,1	41,5±4,2	16,4±1,5
IME (n=8)	14,21±1,2	73,9±6,7 +78,1% (p<0,01)	38,3±3,5 +133,5% (p<0,001)

Legendă: ±% - devierile relative vs indicele martor; p – valoarea semnificației vs martor, IME - Infarct miocardic experimental

Înainte acțiunii ischemiei valoarea PTDVS a cordului izolat perfuzat după metoda Langendorff a fost stabilită în ambele loturi la nivele egale, în medie 14 mm Hg.

Ațiunea ischemiei globale modelate prin sistarea perfuziei coronariene s-a impus în IME printr-o creștere mult mai considerabilă a PTDVS la sfârșitul perioadei de 30 min comparativ cu sporul martor: 5,2 ori vs 2,94 ori. Drept urmare decalajul indicelui la sfârșitul acțiunii ischemiei a atins cote de 78,1%.

Reperfuzia cordului izolat izovolumic a determinat restabilirea funcției lusitrope a cordului izolat. Reducerea PTDVS în lotul IME la sfârșitul perioadei de 45 min de reperfuzie a constituit 48,2%. În lotul martor micșorarea PTDVS în această perioadă s-a estimat la cotă medie de 60,1%. În contextul acestor modificări valoarea PTDVS la finele reperfuziei a fost în IME cu 133,5% (p<0,001) peste indicele martor.

Așadar, cordul izolat în IME excelează printr-o toleranță notabil mai joasă a miocardului la acțiunea sindromului ischemie-reperfuzie, fapt ce indică asupra evoluției unei remodelări post-infarct patologice a miocardului.

#### **4.3. Reactivitatea inotropă și coronariană a cordului izolat în infarctul miocardic experimental**

Calitatea răspunsului inotrop al miocardului este o condiție importantă de adaptare a cordului la activarea neuroendocrină, manifestată prin eliberări cantitative majorate de catecolamine, Ang II și ET-1. În cercetările in vitro, modelul de perfuzie a cordului izolat reprezintă o oportunitate unanim acceptată privind aprecierea efectului inotrop, care în contextul acțiunii factorilor neuroendocrini menționați este asociată și de efect cronotrop pozitiv, deci de majorarea FCC. În plus, efectul inotrop pozitiv manifestat prin elevarea PSVS în asociere cu creșterea FCC conduce la creșterea valorii indicilor funcției de pompă, *imprimis* a debitului



cardiac. Rezultatele obținute sunt prezentate în tabelul 24.

**Tabelul 24.** Răspunsul inotrop, cronotrop și modificarea debitului cardiac la acțiuni neuroendocrine

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

Legendă: ±% - devierile relative vs indicele inițial; \* – semnificativ vs martor (p<0,05), IME - Infarct miocardic experimental, PSVS - Presiunea sistolică a ventriculului stâng, FCC Frecvența cardiacă, DC - Debitul cardiac, NE – Norepinefrina, Ang II - Angiotensina II, ET-1- Endotelina 1

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

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

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

Acțiunea Ang II nu a evidențiat distincții suplimentare privind răspunsul cordului izolat martor și IME comparativ cu modificarea PSVS, FCC și DC. Totuși, rata creșterii acestor indici în vârful acțiunii Ang II este mai mică comparativ cu acțiunea stimuloare a NE.

Merită atenție acțiunea stimuloare a ET-1 asupra cordului izolat perfuzat în regim de lucru. În lotul cu IME oligopeptida a indus efect inotrop negativ, fapt ce s-a manifestat prin micșorarea PSVS cu 4,1% contrar fenomenului din lotul martor, în care PSVS a elevat cu 17,7%,

demonstrând astfel efect inotrop pozitiv caracteristic acțiunii ET-1.

Deși FCC a avut în IME o tendință de creștere analogic lotului martor, debitul cardiac s-a redus cu 12,5%. În lotul martor efectul inotrop pozitiv s-a impus prin creșterea DC cu 16,8%. Drept urmare diferența valorii debitului cardiac între loturi a devenit în vârful stimulării cordului izolat cu ET-1 și mai mare cu 51,6% comparativ cu patternul bazal: 43,5% vs 28,7%.

Prin urmare, ET-1, unul din factorii neuroendocrini cu acțiune inotropă poate conduce la exacerbară insuficienței cardiace post-infarct. Această inerență funcțională decantată este în contiguitate cu relația directă strânsă cunoscută între nivelul circulant al ET-1 și gradul funcțional al insuficienței cardiace.

Pentru a stabili particularitățile reactivității coronariene în IME am administrat factori naturali vasorelaxanți și vasoconstrictori în perfuzatul cordului izolat izovolumic, determinând rata modificării fluxului coronarian în vârful stimulării.

Valoarea rezervei funcționale coronariene (RFC) apreciată prin rata creșterii fluxului coronarian la acțiunea factorilor naturali vasorelaxanți este prezentată în (Tab. 25).

**Tabelul 25.** Valoarea rezervei funcționale coronariene a cordului izolat izovolumic

Lot	Rezerva funcțională coronariană (%) la acțiunea stimulilor vasodilatatori				
	Ach ( $10^{-6}M$ )	Br ( $10^{-6}M$ )	Adz ( $10^{-6}M$ )	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ( $10^{-6}M$ )	EPC( $10^{-6}M$ )
Martor	35,6±3,4	22,3±2,4	24,8±2,4	14,4±1,4	13,8±1,5
IME	21,2±2,2 -40,4% p<0,01	15,8±1,7 -29,1% p<0,05	16,9±1,8 -31,8% p<0,05	15,5±1,5 +7,6%	13,7±1,4

Legendă: ±% - devierile relative vs indicele martor; p – valoarea semnificației vs martor, IME- Infarct miocardic experimental, Ach – Acetilcolina, Br-Bradichinina, Adz - Adenozina, EPC - Epoxieicosatrienelor

Datele obținute indică cel mai puternic efect coronarodilatator în ambele loturi propriu acetilcolinei (Ach). Totuși RFC în lotul cu IME la acțiunea mediatorului parasimpatic în concentrația de  $10^{-6} M$  este semnificativ depreciată cu 40,4% față de indicele martor.

Recul semnificativ se consemnează și la acțiunea bradikinei (Br) și adenozinei (Ad) asupra cordului izolat izovolumic: 29,1% și, respectiv, 31,8%. Astfel, este de subliniat că în IME reactivitatea coronariană endotelium dependentă este compromisă.

Este remarcabil faptul că RFC în lotul cu IME la acțiunea peroxidului de hidrogen (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) și epoxieicosatrienelor (EPC), derivații acidului arahidonic eliberați sub acțiunea citocromului P450, nu diferă de indicele martor. Mai mult decât atât, RFC în IME la acțiunea peroxidului de hidrogen s-a estimat cu 7,6% mai mare comparativ cu indicele martor, posibil datorită creșterii

expresiei receptorilor pirimidinici.

Atât peroxidul de hidrogen, cât și epoxieicosatrienele induc vasorelaxarea prin activarea receptorilor miocitari, care determină hiperpolarizarea membranei și sistarea influxului de calciu. Deci, coronarodilatarea endoteliu independentă nu este periclitată în IME, fapt ce poate avea un rol considerabil în cadrul adaptării cordului la suprasolicitări hemodinamice și neuroendocrine.

În contextul dependenței efectului vasotrop al NE, Ang II și ET-1 de fezabilitatea funcțională a endoteliului vascular este importantă aprecierea gradului coronarocnstrictor al acestor factori neuroendocrini (Tab. 26).

**Tabelul 26.** Decrementul relativ al fluxului coronarian la acțiunea factorilor vasoconstrictori

Lot	Decrementul relativ al fluxului coronarian (%)		
	NE ( $10^{-6}$ M)	Ang II ( $10^{-6}$ M)	ET-1 ( $10^{-6}$ M)
Martor	12,4±1,4	11,6±1,3	14,4±1,4
IME	16,7±1,5 +34,7% p<0,05	15,5±1,4 +33,6% p<0,05	20,8±2,1 +44,4% p<0,05

Legendă: % - devierile relative vs indicele martor; p – valoarea semnificației vs martor, IME- Infarct miocardic experimental, NE – Norepinefrina, Ang II - Angiotensina II, ET-1 Endotelina 1

Rata reducerii fluxului coronarian în lotul cu IME a fost semnificativ mai mare comparativ cu lotul martor la acțiunea factorilor neuroendocrini naturali explorați. Datele studiului dat au demonstrat de asemenea efectul coronarocnstrictor superlativ inerent ET-1. În IME acțiunea ET-1 s-a impus prin diminuarea fluxului coronarian cu 20,8% ceea ce este cu 44,4% peste decrementul relativ martor. Această evidență atestată pe cordul izolat izovolumic are tangențe coerente cu efectul inotrop negativ al ET-1 decelat pe cordul izolat perfuzat în regim de lucru.

Totodată, potențarea efectului coronarocnstrictor în IME iminent factorilor naturali vasoconstrictori se acordă inteligibil cu micșorarea semnificativă a RFC la acțiunea endoteliu dependentă a acetilcolinei.

Așadar, evaluarea funcțională in vitro a evoluției IME, utilizând modelul de perfuzie a cordului izolat izovolumic și în regim de lucru a stabilit unele particularități, care pot consolida predictorii importanți de pronostic al insuficienței cardiace, cât și ținte ale terapiei post-infarct:

1. Afectarea fazei de contracție și relaxare izovolumică a cordului este un mecanism de perturbare a reglării homeometrice și heterometrice a cordului.
2. Un mecanism de exacerbare a insuficienței cardiace post-infarct are la bază efectul inotrop negativ propriu acțiunii ET-1.

3. Rezerva funcțională coronariană mediată de acțiunea endotlieu dependentă a factorilor neuroendocrini este semnificativ depreciată.

#### 4.4. Evaluarea in vitro a efectului am-TNF- $\alpha$ și IL-10 asupra reactivității cordului izolat în IME

Estimarea eficienței atenuării inflamației prin administrarea repetată a am-TNF- $\alpha$  și IL-10 în perioada post-infarct a IME privind reactivitatea cardiacă și coronariană este facilitată grație evidențierii particularităților importante ale fezabilității adaptive a cordului izolat relatate mai sus. Astfel, cercetarea noastră s-a proiectat direcționat asupra aranjamentelor fiziopatologice de bază ce caracterizează IME. Efectul am-TNF- $\alpha$  și IL-10 asupra indicilor funcționali principali ai cordului izolat în cadrul efortului cu volum și rezistență este prezentat în tab.27.

**Tabelul 27.** Valoarea indicilor funcționali ai cordului izolat în efortul cu volum și rezistență

Indice	Lot	Efort		
		Volum minimal	Volum maximal	Rezistență
JA, ml/min	Martor	5,7±0,45	29,6±2,8	16,8±1,7
	IME	2,3±0,22	18,2±2,1	7,3±0,7
	IME+am-TNF- $\alpha$	3,4±0,27* p<0,05	24,9±2,5* p<0,05	12,6±1,2* p<0,05
	IME+IL-10	3,7±0,25* p<0,05	30,8±2,6* p<0,05	12,9±1,1* p<0,05
DC, ml/min	Martor	16,2±1,4	52,6±4,3	29,4±3,1
	IME	9,6±0,85	35,4±2,9	15,8±1,6
	IME+am-TNF- $\alpha$	12,3±1,1* p<0,05	42,7±3,9* p<0,05	23,3±2,4* p<0,05
	IME+IL-10	12,6±1,1* p<0,05	43,5±3,9* p<0,05	24,1±2,4* p<0,05
+dP/dTmax, mm Hg/min	Martor	8206±172	8982±232	8242±227
	IME	6124±167	7026±215	5665±226
	IME+am-TNF- $\alpha$	6376±189* p<0,05	7487±228* p<0,05	7376±219* p<0,05
	IME+IL-10	6415±193* p<0,05	7512±231* p<0,05	7453±222* p<0,05
-dP/dTmax, mm Hg/min	Martor	6387±163	7784±211	7196±219
	IME	4836±147	5834±176	5123±164
	IME+am-TNF- $\alpha$	5783±154* p<0,05	6866±172* p<0,05	6263±169* p<0,05
	IME+am-TNF- $\alpha$	5825±158* p<0,05	6905±177* p<0,05	6316±173* p<0,05

Legendă: \* semnificativ vs martor (p<0,05); p- valoarea semnificației vs indicele IME, JA- Jetul aortic, IME - Infarct miocardic experimental, DC-Debitul cardiac, IL -

## Interleukina, TNF- $\alpha$ - Tumor necrosis factor alfa

Este remarcabilă în contextul aprecierii eficienței am-TNF- $\alpha$  și IL-10 asupra evoluției IME majorarea semnificativă a indicilor funcției pompă de bază, jetul aortic (JA) și debitul cardiac, în efortul cu volum minimal (5 cm col.H<sub>2</sub>O), volum maximal (25 cm col.H<sub>2</sub>O) și cu rezistență (presiunea în estuarul aortei – 110 cm col.H<sub>2</sub>O). Astfel, cea mai concludentă creștere a acestor indici față de lotul IME s-a constatat în efortul cu rezistență: 47,5% și 72,6%, respectiv pentru DC și JA, deși rămân veritabil subiacent valorii martor.

Ameliorarea funcției pompă a VS în efortul cu rezistență s-a asociat cu creșterea semnificativă a vitezei maxime de relaxare și contracție izovolumică a cordului: cu 22,3% și, respectiv, 30,2%. Prin acest reviriment se confirmă 2 postulate:

1. Fazele de relaxare și contracție izovolumică au o conotație patogenică însemnată în vederea perturbării reglării homeometrice a cordului, iar indicii  $-dP/dT_{max}$  și  $+dP/dT_{max}$  pot fi predictorii veritabili ai exacerbării evoluției insuficienței cardiace post-infarct.
2. Ameliorarea relaxării și contracției izovolumice a cordului trebuie să fie o țintă a terapiei aplicată în perioada post-infarct.

În efortul cu volum de umplere redus, care este o sarcină grea pentru un cord cu relaxarea diastolică compromisă, acțiunea am-TNF- $\alpha$  și IL-10 a determinat creșterea JA și DC cu 47,8-48,1% și, respectiv, 28,1-28,4%. Ameliorarea funcției pompă a avut la bază creșterea semnificativă a valorii  $-dP/dT_{max}$  cu 19,6-20%. În efort cu volum maxim de umplere valoarea indicelui  $-dP/dT_{max}$  a crescut cu 17,7-20%, fapt ce s-a asociat cu ameliorarea relației lungime-forță, manifestată prin majorarea JA și DC cu 36,8-37,1% și, respectiv, 20,6-20,8%. Un aspect însemnat privind acțiunea reconfortantă a am-TNF- $\alpha$  și IL-10 asupra evoluției funcționale a cordului în IME se anunță creșterea rezistenței miocardului la acțiunea fatidică a ischemiei și reperfuziei (Tab.28).

**Tabelul 28.** Efectul am-TNF- $\alpha$  și IL-10 asupra presiunii telediastolice (mm Hg) a VS în ischemie și reperfuzie

Lot	Inițial	Ischemie (30 min)	Reperfuzie (45 min)
Martor (n=8)	14,16 $\pm$ 1,1	41,5 $\pm$ 4,2	16,4 $\pm$ 1,5
IME (n=8)	14,21 $\pm$ 1,2	73,9 $\pm$ 6,7	38,3 $\pm$ 3,5
IME + am-TNF- $\alpha$ , (n=8)	14,19 $\pm$ 1,2	56,4 $\pm$ 5,8* -23,7% p<0,05	28,7 $\pm$ 3,2* -25,1% p<0,05
IME + IL-10, (n=8)	14,20 $\pm$ 1,2	55,3 $\pm$ 5,5* -24,1% p<0,05	27,6 $\pm$ 3,1* -25,7% p<0,05

Legendă: % - devierile relative vs indicele IME; p – valoarea semnificației vs martor; \* -

semnificativ vs IME ( $p < 0,05$ ), IME - Infarct miocardic experimental, IL - Interleukina, TNF- $\alpha$  - Tumor necrosis factor alfa

Valoarea PTDVS s-a redus la sfârșitul ischemiei și perioadei de reperfuzie cu 23,7% și, respectiv, 25,1% comparativ cu indicii apreciați în lotul cu IME.

Îmbunătățirea toleranței miocardului la ischemie sub acțiunea am-TNF- $\alpha$  și IL-10 s-a asociat cu apariția efectului inotrop pozitiv la acțiunea ET-1, oligopeptidă eliberată în condiții de ischemie din stocurile matricei extracelulare (tab.29).

**Tabelul 29.** Efectul ET-1 asupra cordului izolat perfuzat în regim de lucru

Indice	Lot	Inițial	Acțiuni ET-1 ( $10^{-6}$ M)
PSVS, mm Hg	Martor	144,7 $\pm$ 9,7	170,3 $\pm$ 10,4 +17,7% vs inițial
	IME	95,6 $\pm$ 9,4	91,7 $\pm$ 9,2 -4,1% vs inițial
	IME + am-TNF- $\alpha$	119,4 $\pm$ 10,3	132,3 $\pm$ 10,4 +10,8% vs inițial $p < 0,05$ vs IME
	IME + IL-10	120,8 $\pm$ 10,6	133,8 $\pm$ 10,2 +11% vs inițial $p < 0,05$ vs IME
DC, ml/min	Martor	38,2 $\pm$ 3,4	44,6 $\pm$ 4,2 +16,8% vs inițial
	IME	28,8 $\pm$ 2,6	25,2 $\pm$ 2,7 -12,5% vs inițial
	IME + am-TNF- $\alpha$	32,5 $\pm$ 2,9	36,1 $\pm$ 2,8 +11,1% vs inițial $p < 0,05$ vs IME
	IME + IL-10	33,2 $\pm$ 2,7	36,9 $\pm$ 2,7 +12% vs inițial $p < 0,05$ vs IME

Nota: IME - Infarct miocardic experimental, IL - Interleukina, TNF- $\alpha$  - Tumor necrosis factor alfa, PSVS - Presiunea sistolică a ventriculului stâng, DC - Debitul cardiac

Efectul principal decelat în cadrul stimulării cordului izolat cu ET-1 în lotul IME+am-TNF- $\alpha$  a fost dezvoltarea răspunsului inotrop pozitiv, contrar lotului cu IME și analogic lotului martor. Presiunea sistolică a VS a crescut în vârful stimulării cu 10,8%, fapt ce a condiționat majorarea debitului cardiac cu 11,1%.

Astfel, diferența dintre PSVS și DC din loturile IME+am-TNF- $\alpha$  și IME+IL-10 față de lotul IME a fost mai mare în cadrul stimulării cordului cu ET-1 comparativ cu nivelul bazal.

Deci acțiunea am-TNF- $\alpha$  a prevenit agravarea insuficienței cardiace pe fondalul stimulării cordului cu ET-1.

În acest context este importantă evaluarea reactivității coronariene la acțiunea ET-1 în lotul în care inflamația a fost atenuată prin administrarea am-TNF- $\alpha$  și IL-10, precum și rezerva funcțională coronariană inerentă acetilcolinei. Datele obținute sunt prezentate în tabelul 30.

**Tabelul 30.** Rata modificării fluxului coronarian (%) al cordului izolat izovolumic la acțiunea ET-1 și Ach în condițiile tratamentului antiinflamator al IME

Lot	Stimulare	
	ET-1 (10 <sup>-6</sup> M)	Ach (10 <sup>-6</sup> M)
Martor	- 14,4±1,4	+35,6±3,4
IME	-20,8±2,1	+21,2±2,2
IME + am-TNF- $\alpha$	-17,1±1,5* p<0,05	+27,8±2,6* p<0,05
IME + IL-10	-16,8±1,4* p<0,05	+28,3±2,5* p<0,05

Legendă: \* - semnificativ vs martor (p<0,05); p – valoarea semnificației vs IME, IME - Infarct miocardic experimental, IL -Interleukina, TNF- $\alpha$  - Tumor necrosis factor alfa

Administrarea am-TNF- $\alpha$  și IL-10 s-a impus prin micșorarea semnificativă cu 17,8-18% a coronaroconstricției indusă de ET-1, determinând o reducere mai mică a fluxului coronarian în vârful stimulării: 17,1±1,5% vs 20,8±2,1%. Acest efect este în contiguitate cu creșterea RFC la acțiunea Ach cu 31,1-32%: 27,8±2,6 și 28,3±2,5vs 21,2±2,2%.

Așadar, rezultatele studiului fundamental au adus la apel evidențe importante privind mecanismele ce se află la baza dezvoltării și exacerării în probele de efort hemodinamic și neuroendocrin a IC determinate de IME modelat prin administrarea repetată a isoproterenolului. Particularitățile funcționale principale decelate în cadrul perfuziei cordului izolat sunt:

- creșterea declinului funcției de pompă apreciată prin valoarea jetului aortic și debitului cardiac în efort cu volum și rezistență;
- micșorarea rezistenței miocardului la acțiunea ischemiei și reperfuziei;
- dezvoltarea efectului inotrop negativ la acțiunea ET-1, asociată de reducerea debitului cardiac în vârful stimulării;
- micșorarea RFC la acțiunea Ach, Br și Adz pe o parte, iar pe de altă parte potențarea coronaroconstricției indusă de NE, Ang II și ET-1.

În efortul cu volum minimal de umplere a cordului izolat perfuzat după Neely-Rovetto creșterea decalajului indicilor funcției de pompă a VS în IME s-a asociat cu un recul mai pronunțat al valorii -dP/dT max, fapt ce indică asupra rolului fazei izovolumice de relaxare a cordului în reglarea lui heterometrică. Acest mecanism este decelat și în cadrul efortului cordului izolat cu

volum maxim de umplere a atriului stâng, dată fiind creșterea decalajului valorii PSTVS comparativ cu regimul fiziologic de perfuzie. Afectarea funcției lusitrope a miocardului în IME are origine ischemică, fapt demonstrat în efortul cu ischemie-reperfuzie. În impactul ischemic al cordului izolat izovolumic cu durata de 30 min s-a impus printr-o creștere semnificativ mai mare a PTDVS și acest nivel superior valorii martor s-a constatat inclusiv și pe perioada de reperfuzie cu durata de 35 min. În acest context merită atenție faptul că afectarea diastolei în ischemie și reperfuzie a fost acompaniată de o restabilire peiorativă a capacității contractile a miocardului în perioada de reinițiere a fluxului coronarian.

În efortul cu rezistență deprecierea mai concludentă a valorii PSVS față de martor s-a impus printr-un declin mai considerabil al valorii  $+dP/dT_{max}$ , fapt ce indică asupra rolului fazei de contracție izovolumică a cordului privind adaptarea lui la elevarea presiunii în estuarul aortei.

Un mecanism important al adaptării cordului la efort cu rezistență periferică este inotropismul miocardic la acțiunea factorilor neuroendocrini naturali. În studiul nostru, acțiunea cordului izolat cu ET-1 s-a manifestat prin apariția răspunsului inotrop negativ, fapt ce a condus la declinul în vârful stimulării cordului izolat a PSVS, precum și a debitului cardiac. Un mecanism plauzibil al efectului inotrop negativ este legat de acumularea excesivă a calciului în cardiomiocite, relevanța acestuia fiind demonstrată și în impactul ischemie-reperfuzie, care perturbă în mod deosebit metabolismul energetic.

O fațetă fiziopatologică importantă a insuficienței cardiace post-infarct este în conexiune cu fenomenul coronarian Gregg compromis la acțiunea factorilor vasorelaxanți dependentă de endotelium (în primul rând a acetilcolinei). Pe de altă parte, inedit este răspunsul sistemului coronarian la acțiunea factorilor cu acțiune vasodilatatoare mediată de hiperpolarizarea mediei musculare. Astfel, fenomenul coronarian Vanhoutte nu este periclitat în IME, dată fiind rata de creștere a fluxului coronarian la stimularea cordului cu epoxiecosatrieni egală cu incrementul atestat în lotul martor.

Atenuarea inflamației prin administrarea în perioada post-infarct a am-TNF- $\alpha$  și IL-10 timp de 7 zile a prezervat considerabil dezvoltarea insuficienței cardiace și a ameliorat reactivitatea cordului și coronariană la eforturi hemodinamice și neuroendocrine. Beneficiul funcțional apreciat în probele de efort confirmă rolul răspunsului inflamator în dezvoltarea IC consecventă IME și, totodată, confirmă rezultatele studiului fundamental, care au dovedit legătura între intensitatea răspunsului inflamator estimată prin nivelul seric al citokinelor anti-inflamatoare în faza acută a STEMI, la distanța de 1 și 3 luni pe o parte, iar pe de altă parte evoluția remodelării post-infarct patologice a miocardului asociată cu agravarea diastolei și funcției de pompă a cordului.



## SINTEZA REZULTATELOR OBTINUTE

Rezolvarea fiecărui caz de infarct miocardic acut cu elevare de segment ST (STEMI) cuprinde 2 etape distincte [91, 92, 93]:

1. Revascularizarea mecanică primară a miocardului prin angioplastie, manevră intervențională realizată la pacienții cu STEMI în primele 12 ore de la debutul infarctului (eficiența superioară corespunde ferestrei de 6 ore).

2. Perioada de evoluție post-infarct, care însoțește pacientul cu STEMI deja din primele 24 ore de la debutul infarctului și caracterizează calitatea și caracterul evoluției funcționale și clinice a pacientului, inclusiv riscul dezvoltării diferitor evenimente cardiovasculare majore (MACE), cum ar fi decesul, infarctul miocardic repetat, accidentul vascular cerebral, angina pectorală instabilă.

D.Jenca și colab. (2021) anunță într-o relatare recentă că cea mai mare provocare pentru pacientul cu STEMI și cardiologul care gestionează acest pacient pe o perioadă indefinită post-infarct este insuficiența cardiacă (IC) [94]. Evoluția acesteia în perioada post-infarct crește rata mortalității totale de 3 ori, iar a mortalității cardiovasculare de 4 ori [95].

Apanajul fiziopatologic al evoluției post-infarct coroborează esența și semnificația predictivă a fenomenului de remodelare post-infarct a miocardului privind riscul evoluției IC și al MACE în contiguitate cu activarea sustenabilă neuroendocrină, care influențează notabil acest proces, precum și rezervele funcționale ale homeostaziei circulatorii. Remodelarea post-infarct a miocardului este conceptual vizată drept un set de modificări structurale și geometrice ale cordului care influențează în mod direct nativitatea funcțională a cordului privind calitatea sistolei, diastolei, funcției de pompă a ventriculului stâng (VS), toleranței aritmogene etc. Revendicările structurale și arhitecturale iminente remodelării post-infarct a miocardului cuprind nu numai mușchiul cardiac, dar și matricea extracelulară (MEC), în primul rând componentele proteice (eg, colagenul fibrilar de tip I și de tip III).

Calitatea remodelării post-infarct a miocardului este indispensabilă de raportul și echilibrul al 3 procese cardinale:

- Gradul și omogenitatea creșterii MEC determinată de sinteza de colagen fibrilar de tip I și de tip III.
- Gradul și omogenitatea hipertrofiei cardiomiocitelor intacte și cardiomiocitelor din zona miocardului de hibernare.

- Zona necrozei miocardului și calitatea eradicării celulelor moarte. G.Stone și colab. (2016) anunță în acest context rezultatele unui studiu prospectiv în care s-a estimat evoluția post-infarct a pacienților cu STEMI în dependență de rata procentuală a zonei necrozei miocardului determinată prin rezonanța magnetică nucleară, care a fost într-un diapazon de la 8% până la 29,8% [96]. Autorii au decelat, că zona necrozei influențează în proporție directă rata mortalității generale și rata spitalizării pacienților cu STEMI pe o perioadă de supraveghere de 12 luni.

Aportul cumulativ al acestor 3 procese determină capacitatea de contracție a miocardului și gradul de sincronism al acesteia pe fondalul inter-relației diastolă-sistolă. Astfel, rezultatul final al acestora se traduce în 2 patterne de remodelare post-infarct a miocardului care influențează diferit riscul de evoluție a IC:

- Remodelarea post-infarct adaptivă a miocardului (RAM).
- Remodelarea post-infarct patologică a miocardului (RPM).

A.Berezin (2020) califică RPM drept un efect negativ (advers) al STEMI la nivelul cordului, care influențează concludent riscul declanșării și exacerbarii IS, precum și al diferitor manifestări ce se referă la MACE [97]. Autorul aduce inteligibil la apel importanța diagnostică și prognostică a unui algoritm de markeri cu fezabilitate autentică de predicție privind evoluția patternului de remodelare post-infarct a miocardului pentru a facilita corectarea tratamentului farmacologic în propensiunea de atenuare a evoluției IC și prevenire a MACE.

În plan funcțional criteriile ecocardiografice ale patternului de remodelare post-infarct a miocardului sunt determinate de modificările indicilor funcției diastolice a cordului la finalizarea perioadei de remodelare (în medie 6 luni), astfel că:

◆ Creșterea cu peste 20% (comparativ cu nivelul de admitere) a valorii presiunii telediastolice a VS (PTDVS), volumului telediastolic al VS (VTDVS), indicelui PTDVS și VTDVS, precum și a diametrului telediastolic la momentul finalizării remodelării miocardului semnifică patternul RPM. În acest context de asemenea se estimează dinamica fracției de ejeție a VS (FE) și volumul telesistolic al VS, întrucât sistola și funcția de pompă a VS sunt elementele indispensabile ale interfeței patogenetice a IC conectate patognomonic la funcția lusitropă a cordului (ie, relația lungime-forță).

◆ Tendința de diminuare sau o depreciere mai evidentă a indicilor diastolici menționați semnifică patternul adaptiv al remodelării post-infarct a miocardului.

Evaluarea markerilor care pot avea o valoare predictivă veritabilă asupra patternului de remodelare post-infarct a miocardului la pacienții cu STEMI rămâne o problemă actuală a

cardiologiei. Studiile clinice realizate în acest sens sunt puține la număr, iar datele obținute au frecvent un caracter contradictoriu și incert.

Ipoteza noastră de lucru vizavi de acest subiect a fost consolidată pe 2 repere cheie ale conceptului remodelării post-infarct a miocardului, derivat de medicina bazată pe dovezi:

1. Cel mai incipient eveniment care asociază remodelarea post-infarct a miocardului este răspunsul inflamator local, care este declanșat deja în primele 24 ore de necroza miocardului și care prin acțiunea paracrină și endocrină a citokinelor pro- și anti-inflamatoare preia un caracter sustenabil în vederea influențării pe o parte a proceselor de remodelare, iar pe de altă parte a activității neuroendocrine și a continuum-ului vas-cord-vas în contextul dishomeostaziei circulatorii, precum și riscului MACE.

2. Patternul de remodelare post-infarct a miocardului este strict dependent de arhitectura modificării MEC, care la rândul său este concludent orchestrată de mediatorii inflamației, în primul rând de raportul citokinelor pro-/anti-inflamatoare.

Astfel, cadrul de fond al cercetării a fost marcat de următoarele obiective:

◆ Evaluarea markerilor inflamației în faza acută (zilnic în primele 7 zile) a infarctului STEMI, precum și la distanța de 1 lună (timpul de finalizare a sintezei colagenului fibrilar de tip III), 3 luni (timpul de finalizare a sintezei colagenului fibrilar de tip I) și 6 luni (timpul de finalizare a remodelării post-infarct a miocardului). Pentru a estima *per se* rolul inflamației în dezvoltarea remodelării post-infarct a miocardului am determinat prin metoda ELISA conținutul seric al celor mai importante citokine pro- și anti-inflamatoare:

— citokine pro-inflamatoare: PCRhs (proteina C reactivă înalt sensibilă), IL-1 (interleukina 1), IL-6 (interleukina 6), TNF- $\alpha$  (factorul de necroză a tumorii), MCP-1 (factorul chemoatractant al monocitelor).

— citokine anti-inflamatoare: AR-IL-1 $\alpha$  (antagonistul receptorului interleukinei 1  $\alpha$ ), IL-4, IL-10, IL-33 și heregulina-1 $\beta$ .

◆ Evaluarea prin metoda ELISA a markerilor remodelării MEC la distanța de 1 și 3 luni, care predilect se referă la activitatea turnover-ului colagenului fibrilar de tip I și de tip III, cum ar fi:

- Colagenaza ce degradează colagenul de tip I, colagenaza B sau metaloproteinaza 8 a MEC (MMP-8).
- Colagenaza ce degradează colagenul de tip III, colagenaza A sau metaloproteinaza 1 a MEC (MMP-1).

- Markerii de sinteză a colagenului de tip I (PICP) și de tip III (PIIICP) – propeptidul carboxil al procolagenului.
- Markerii de degradare a colagenului de tip I (CITP) și de tip III (CIITP) – telopeptidul carboxil al procolagenului.

Un obiectiv aparte din conținutul scopului cercetării a fost axat pe evaluarea in vitro pe modelul de perfuzie a cordului izolat a particularităților reactivității de efort a cordului și a sistemului coronarian în modelul de infarct miocardic experimental (IME), reprodus clasic la șobolani prin administrarea i/p a izoproterenolului (2 doze de 150 mg/kg la distanța de 24ore). Entitatea conceptuală a cercetării fundamentale a constat în decelarea mecanismelor patogenetice cheie responsabile de exacerbarea IC după IME în vederea evidențierii predictorilor funcționali ai IC, precum și a țintelor plauzibile terapeutice. Totodată, un obiectiv important al cercetării fundamentale a constat în estimarea eficienței tratamentului anti-inflamator asupra IC induse de IME prin administrarea i/p a antagonistului TNF- $\alpha$ , am-TNF- $\alpha$  (anticorpului monoclonal specific al TNF- $\alpha$ ) și a IL-10 (citokina principală anti-inflamatoare).

Pentru a realiza primele 3 obiective ne-am axat pe studiul clinic.

Printre criteriile principale de admitere ale omogenității loturilor au fost: infarctul miocardic prin elevarea segmentului ST; cazuri egale sau fără discrepanță numerică statistică privind diabetul zaharat, hipertensiunea arterială esențială, dislipidemia, tratamentul cu statine, stentarea arterei coronariene „culprit” cu stenturile DES; artera „culprit” din bazinul LAD (arterei descendente stângă). De asemenea au fost excluși pacienții cu IM repetat; IMA NSTEMI; angina instabilă; stentați anterior sau restenoză intrastent; maladii hepatice active; insuficiență renală cu creatinina > 130  $\mu$ mol/l; maladii severe ale tractului gastrointestinal; insuficiența cardiacă avansată (FE <30%); sursă identificabilă de inflamație (maladii sistemice, infecții bacteriene și virale acute);

Studiul analitic observațional de cohortă, s-a realizat pe 2 loturi egale de pacienți cu STEMI formate după un criteriul ecocardiografic de remodelare postinfarct a miocardului:

RAM, lotul 1 (n=55): creșterea VTSVS și/sau VTDVS cu până la 20% față de valoarea inițială.

RPM, lotul 2 (n=55): creșterea VTSVS și/sau VTDVS cu 20% și mai mult, față de valoarea inițială.

Astfel, studiul a urmărit 2 entități principale:

1. Confirmarea valorii predictive a IL-4 și IL-10 asupra riscului de dezvoltare a RAM sau RPM în dependență de caracterul dinamicii conținutului seric al acestora în faza acută a infarctului.
2. Aprecierea valorii predictive a markerilor turnover-ului colagenului de tip I și de tip III, estimați la distanța de 1 și 3 luni după angioplastie, asupra riscului de dezvoltare a RAM sau RPM.

Totodată, în acest context este importantă evidențierea caracterului modificării MEC proprie remodelării adaptive și patologice post-infarct a miocardului.

Rezultatele studiului au arătat că răspunsul inflamator în faza acută a infarctului este cel mai important fenomen în vederea determinării patternului de remodelare post-infarct a miocardului. Sub acest aspect este de menționat că dinamica markerilor pro-inflamatori explorați în primele 7 zile de la angioplastie este similară în ambele loturi de pacienți cu STEMI, care au dezvoltat RAM sau RPM. Aceasta excelează prin elevarea maximă a nivelurilor circulante de admitere ale markerilor către ziua a 3-ea post-infarct, când potrivit conceptului existent expresia macrofagelor pro-inflamatoare (M1) este maximă [98, 99]. Ulterior până la ziua a 7-a dinamica markerilor s-a impus printr-un declin în ambele loturi, dar conținutul lor seric rămâne statistic peste nivelul martor. Se cunoaște, că la ziua a 7-ea a infarctului expresia macrofagelor M1 este minimă, iar gradul de infiltrare a neutrofilelor în zona de necroză este depreciațat comparativ cu ziua a 3-a. Totodată, expresia macrofagelor anti-inflamatoare (M2) la această perioadă este maximă [100, 101]. Polarizarea macrofagelor într-o perioadă atât de scurtă a fazei acute a infarctului miocardic este un fenomen foarte important pentru evoluția răspunsului inflamator și influența acestuia asupra remodelării post-infarct a miocardului, dată fiind că temperarea inflamației pe fondalul expresiei macrofagelor M2 echilibrează prin eliberarea de citokine anti-inflamatoare a procesului de sinteză și degradare a colagenului de tip I și de tip III. Remarcabil că conținutul seric al markerilor pro-inflamatori, inclusiv a PCRhs, a rămas în ambele loturi semnificativ peste nivelul martor la punctele cronologice de estimare în perioada de supraveghere: după 1 și 3 luni.

Markerii pro-inflamatori au un rol decisiv în declanșarea procesului de remodelare post-infarct a miocardului, în primul rând la conotația remodelării MEC, întrucât se impun prin acțiune de activare a fibroblastelor și convertire a acestora în miofibroblaste, de stimulare a producției radicalilor liberi de oxigen, importanți în eradicarea zonei de necroză, precum și creșterea expresiei metaloproteinazelor MEC (colagenaze, gelatinaze și stromlizine), predilect prin reducerea expresiei inhibitorilor lor specifici. Cu toate acestea markerii pro-inflamatori nu au dovedit în studiul nostru valoare predictivă asupra patternului de remodelare post-infarct a miocardului la pacienții cu STEMI.

Contrar acestora dinamica conținutului seric al 2 markeri anti-inflamatori din cei 5 markeri explorați în faza acută a infarctului s-a remarcat distinct la pacienții cu remodelare adaptivă a miocardului. Astfel, nivelul circulant al IL-4 și IL-10 a fost elevat în lotul pacienților cu RAM cu peste 50% pe perioada declinului expresiei macrofagelor M1 și creșterea expresiei macrofagelor M2, deci de la ziua a 3-ea până la ziua a 7-ea. În lotul pacienților cu RPM incrementul acestor

interleukine nu de pășit 5%. Ceilalți 3 markeri anti-inflamatori, AR-IL-1 $\alpha$ , IL-33 și heregulina-1 $\beta$  au avut o dinamică similară în ambele loturi, conținutul lor seric la ziua a 7-ea fiind fără decalaj semnificativ comparativ cu markerii martor.

IL-4 și, în special, IL-10 se impun prin acțiune inhibitoare asupra metaloproteinazelor MEC, elastazei și catepsinei G, proteaze serinice eliberate de neutrofile și macrofage, capabile să degradeze și alte componente ale matricei extracelulare diferite de colagenul fibrilar de tip I și de tip III, cum ar fi elastina, fibronectina, laminina, trombospondina, osteopontina, etc.

Deci, dacă markerii pro-inflamatori sunt implicați în exercițiul de remodelare a miocardului prin stimularea sintezei de colagen, atunci IL-4 și IL-10 temperează degradarea acestuia prin inhibiția colagenazelor și gelatinazelor, reducând astfel riscul subțiere a peretelui necrotizat al miocardului în detrimentul dezvoltării RPM. Remarcabil, că nivelul elevat al IL-4 și IL-10 la pacienții cu RAP, comparativ cu markerii inerenți RPM, se menține la distanța de 1 lună, precum și 3 luni după angioplastie.

Date comparabile și conceptual asemănătoare au fost obținute și de alți autori.

K.Lakhan și colab. (2018) au stabilit valori mai mari ale FE la pacienții cu STEMI, inclusiv la distanța de 2 luni după angioplastie, la care nivelurile circulante ale IL-10 erau mai înalte în faza acută a infarctului [102]. Dimpotrivă, nivelul scăzut al IL-10 în asociere cu majorarea conținutului seric al markerilor pro-inflamatori (eg, IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) a fost caracteristic pentru pacienții cu valori reduse ale FE.

L.Karpinski și colab. (2008) au relatat rezultate ale cercetării, care le-au permis să concluzioneze că nivelul seric crescut al IL-10 pe o perioadă de cel puțin 3 luni după angioplastie reprezintă un predictor de evoluție post-infarct benefică [103].

Important de menționat, că datele studiului au repetat ipoteza obținută din cercetările anterioare ale laboratorului. Astfel, pacienții care au avut în faza acută a miocardului un increment al IL-4 și IL-10 peste 50% în perioada cuprinsă între zilele 3 și 7 după angioplastie au dezvoltat o remodelare post-infarct adaptivă a miocardului. Drept dovadă trebuie de adus la apel creșterea cu 16% a fracției de ejeecție (de la 39% până la 45%) și reducerea volumului telesistolic cu 7,3% (de la 82 până la 76 ml) la distanța de 6 luni comparativ cu indicii de admitere. Dimpotrivă, pacienții care au avut în faza acută a miocardului un increment al IL-4 și IL-10 mai mic decât 5% în perioada cuprinsă între zilele 3 și 7 după angioplastie au dezvoltat o remodelare post-infarct patologică a miocardului. Modificările ecocardiografice în acest lot s-au impus prin: (i) creșterea volumului telesistolic al VS cu 47% (de la 69 până la 101 ml); (ii) creșterea VTDVS cu 49% (de la 78 până la 120 ml); reducerea FE cu 3% (de la 41,3% până la 40%).

Prin urmare, valoarea predictivă a conținutului seric al IL-4 și IL-10 estimat în dinamică în faza acută a infarctului la pacienții cu STEMI (de la ziua a 3-ea până la ziua a 7-ea) asupra riscului dezvoltării patternului de remodelare post-infarct a miocardului este confirmată. În plus, au fost evidențiate mecanisme patogenetice importante ce se referă la remodelarea post-infarct adaptivă și patologică.

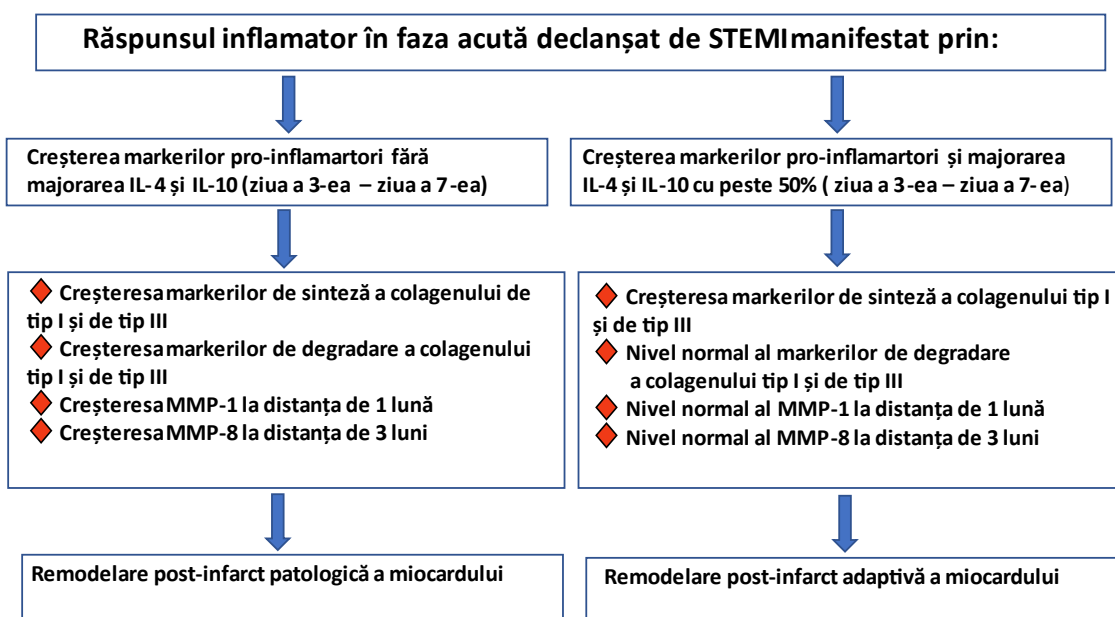
În primul rând, comun pentru ambele loturi de pacienți care au dezvoltat RAM și RPM este creșterea similară față de martor (indicele lotului celor 25 de persoane aparent sănătoase) a nivelului circulant al markerilor de sinteză a colagenului: pentru colagenul fibrilar de tip III la distanța de 1 lună, iar pentru colagenul fibrilar de tip I la distanța de 3 luni. Creșterea conținutului seric al PICP și PIIICP se corelează în plan conceptual cu elevarea peste nivelul martor a markerilor pro-inflamatori, dat fiind faptul că acțiunea acestora se impune prin activarea fibroblastelor și stimularea sintezei de colagen.

În al doilea rând, modificarea markerilor degradării colagenului este diferită în loturi. Astfel, în lotul pacienților cu STEMI care au dezvoltat RAM nivelul CIIITP și CITP nu a excedat nivelul martor la distanța de 1 și, respectiv, 3 luni după angioplastie. În lotul pacienților cu STEMI care au dezvoltat RPM, din contra, nivelul CIIITP și CITP a excedat semnificativ nivelul martor la distanța de 1 și, respectiv, 3 luni după angioplastie.

Prin urmare, evoluția remodelării post-infarct patologice a miocardului la pacienții cu STEMI are la bază degradarea majorată a colagenului de tip I și de tip III, fapt ce condiționează subțierea peretelui VS și periclitarea în dinamică a indicilor ecocardiografici (eg, ai diastolei, sistolei și funcției de pompă). Un mecanism ce explică augmentarea degradării colagenului la pacienții cu RPM este creșterea expresiei colagenazelor, care în studiul nostru prospectiv s-a tradus prin elevarea semnificativă a conținutului seric al MMP-1 și MMP-8 față de markerii martor la distanța de 1 și, respectiv, 3 luni după angioplastie. În lotul pacienților cu RAM devierea acestor metaloproteinaze ale MEC față de valoarea martor s-a aflat în marja erorii admisibile.

Creșterea expresiei MMP-8 este vizată și drept un factor de liză a proteinelor contractile și de schelet ale sarcomerului, fapt ce influențează detrimental funcția lusitropă, contractilitatea, precum și funcția de pompă a VS [104]. Deci, elevarea MMP-8 la pacienții cu RPM la distanța de 3 luni, când se finalizează sinteza colagenului fibrilar de tip I, poate fi un mecanism important de afectare a remodelării miocardului, precum și un predictor al patternului de remodelare post-infarct.

Exegeza de ansamblu a datelor obținute în studiul clinic permite de a consolida o schemă sinoptică patogenetică vizavi de patternul remodelării post-infarct a miocardului (figura 15).



**Figura 15.** Schema patogenică de conexiune a inflamației și turnover-ului colagenului în evoluția patternelor de remodelare post-infarct a miocardului

Studiul fundamental are elemente de contiguitate certă cu studiul clinic.

În primul rând, tratamentul anti-inflamator aplicat în modelul experimental de infarct a miocardului prin administrarea am-TNF $\alpha$  și IL-10 a dovedit capacitatea de ameliorare a insuficienței cardiace. Revirimentul funcțional atestat confirmă rolul inflamației în evoluția insuficienței post-infarct pe o parte, iar pe de altă parte evidențiază aportul benefic al IL-10 și al anihilării acțiunii TNF- $\alpha$ . Aceste date justifică suplینirea arsenalului terapeutic post-infarct al pacientului cu STEMI cu tratament de atenuare a markerilor pro-inflamatori (tratament anticitokinic) în cazul când faza acută a infarctului nu se impune prin elevarea conținutului seric al IL-4 și IL-10 (de la ziua a 3-ea până la ziua a 7-ea) sau aceasta este neînsemnată (< 5%). Astfel, prin așa gen de abordare a optimizării tratamentului post-infarct ne centram pe reperatele tratamentului personalizat sau individual al pacientului cu STEMI.

Important de menționat, că atenuarea inflamației în modelul experimental de afectare antraclicinică sau diabetogenă a cordului prin administrarea la șobolani a am-TNF $\alpha$  a diminuat considerabil severitatea IC în baza analizei indicilor funcționali ai cordului izolat izovolumic și perfuzat în regim de lucru [105, 106].

În al doilea rând, datele perfuziei cordului izolat au demonstrat fezabilitatea unor mecanisme patogenetice în exacerbarea IC post-infarct la diferite tipuri de efort hemodinamic și



neuroendocrin, entitatea fiziopatologică a căreia constă în:

— Afectarea fazei de relaxare și contracție izovolumică a cordului, manifestată prin micșorarea valorii  $-dP/dT_{max}$  și, respectiv,  $+dP/dT_{max}$ , compromite capacitatea miocardului de adaptare la efort cu volum și rezistență:

— Exacerbarea disfuncției pompei a VS în activarea neuroendocrină este determinată de răspunsul inotrop negativ al cordului la acțiunea ET-1, manifestat prin micșorarea presiunii sistolice a VS și a debitului cardiac în vârful stimulării. Remarcabil, că afectarea inotropismului miocardic la acțiunea ET-1 a fost decelată de noi și în cardiomiopatia doxorubicinică experimentală, fapt ce indică asupra unui mecanism patogenetic comun de declanșare și agravare a IC [107].

— Micșorarea rezervei funcționale coronariene este datorată afectării fenomenului coronarian Gregg dependent de endoteliu, astfel că acțiunea acetilcolinei, adenozei și a bradikininei s-a impus printr-o coronarodilatare redusă, dată fiind micșorarea semnificativă a incrementului fluxului coronarian. Totodată, fenomenul coronarian Vanhoutte nu a fost perturbat, fapt ce indică asupra unui mecanism de compensare a reactivității coronariene dependente de endoteliu și care a demonstrat beneficii funcționale și în impactul ischemie-reperfuzie aplicat asupra cordului izolat în diferite modele de IC experimentală [108].

Așadar, rezultatele studiului clinci-experimental realizat aduc dovezi importante privind rolul inflamației și a raportului citokine pro-inflamatoare/anti-inflamatoare în evoluția remodelării post-infarct la pacienții cu STEMI, eficienței tratamentului anti-inflamator în atenuarea IC indusă de IME, precum și a semnificației fiziopatologice a unor mecanisme patogenetice responsabile de perturbarea reactivității de efort a cordului și a sistemului coronarian după infarctul miocardic.

Atenuarea inflamației cronice sau sistemice realizată prin remedii farmacologice anticitokinice este o abordare actuală în optimizarea tratamentului afecțiunilor cardiovasculare, inclusiv al leziunilor aterosclerotice ale endoteliului vascular, disfuncției coronariene microvasculare, mai ales cu aspectul evidențelor promițătoare obținute în cercetările fundamentale și unele trialuri clinice [109-114]. Remarcabil, că eficiența IL-10 asupra reactivității cardiace și a sistemului coronarian, decelată în infarctul miocardic experimental a fost dovedită și în afecțiunea doxorubicinică a miocardului, fapt ce indică asupra rolului acțiunii peiorative a inflamației în patogenia afecțiunilor cardiace pe o parte, iar pe de altă parte asupra posibilității de ameliorare a disfuncției cardiace prin administrarea acestei interleukine anti-inflamatoare [115].

## CONCLUZII GENERALE

1. Conținutul seric al markerlor pro-inflamatori principali (PCRhs, IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , MCP-1) estimat zilnic în faza acută a infarctului nu are valoarea predictivă asupra patternului de remodelare post-infarct, întrucât dinamica lor a fost similară atât în lotul pacienților cu remodelare adaptivă, cât și patologică.

2. Din setul markerilor anti-inflamatori explorați numai dinamica IL-4 și IL-10 în faza acută a infarctului s-a distins notabil între loturi, astfel, creșterea conținutului seric al acestor interleukine de la ziua a 3-ea până la ziua a 7-ea cu peste 50% a fost iminentă remodelării post-infarct adaptive a miocardului, iar elevarea acestora <5% a fost caracteristică pacienților cu patternul patologic al remodelării, demonstrând valoare predictivă asupra patternului remodelării post-infarct a miocardului.

3. Răspunsul inflamator în faza acută a infarctului este în corelație cu markerii de remodelare a matricei extracelulare. Elevarea IL-4 și IL-10 caracteristică pacienților cu remodelarea post-infarct adaptivă a miocardului se asociază cu nivelul circulant normal al markerilor degradării colagenului de tip III (CIII TP) și tip I (CITP) la distanța de 1 și, respectiv, 3 luni. În remodelarea patologică conținutul lor seric este semnificativ peste valoarea martor și prin urmare poate fi un predictor al acesteia.

4. Evidențele studiului experimental realizat pe modelul de infarct miocardic izoproterenolic au adus dovezi importante asupra mecanismelor de exacerbare a insuficienței cardiace post-infarct în efort hemodinamic și neuroendocrin, precum și asupra eficienței tratamentului anti-inflamator estimată în cadrul perfuziei cordului izolat de șobolan. Micșorarea vitezei de relaxare și contracție izovolumică a cordului cu până la 33,5%, răspunsul inotrop negativ la acțiunea ET-1, afectarea fenomenului coronarian Gregg dependent de endoteliu sunt mecanismele patogenetice cheie ale declinului progresiv al funcției de pompă a ventriculului stâng.

5. Atenuarea inflamației prin administrarea antagonistului TNF- $\alpha$  (am-TNF- $\alpha$ ) sau a IL-10 s-a impus prin schimbări funcționale favorabile ale cordului, manifestările principale fiind apariția răspunsului inotrop pozitiv la acțiunea ET-1, creșterea rezervei funcționale coronariene la acțiunea acetilcolinei cu până la 25% și a toleranței miocardului la impactul ischemie-reperfuzie, creșterea pragului aritmogen al miocardului și menținerea nativității funcționale a fenomenului coronarian Vanhoutte. Totodată, beneficiul funcțional al tratamentului IME cu IL-10 confirmă datele clinice

privind, precum și valoarea ei predictivă asupra dezvoltării patternului adaptiv al remodelării post-infarct a miocardului.

6. În baza rezultatelor studiului clinic și experimental se poate consolida un algoritm de predicție a patternului patologic de remodelare post-infarct a miocardului, elementele cheie ale căruia sunt: (i) creștere redusă a IL-4 și IL-10 în faza acută a infarctului, (ii) nivelul seric elevat al markerilor de degradare a colagenului fibrilar de tip III și I la distanța de 1 și, respectiv 3 luni, (iii) creșterea peste 20% de la valoarea inițială a VTDVS, VTSVS și DTDVS pe perioada remodelării post-infarct a miocardului, (iiii) reducerea vitezei contracției și relaxării izovolumice, precum și răspunsul inotrop negativ al cordului la acțiunea ET-1 pe fondalul periclitării fenomenului coronarian Gregg dependent de endoteliu.

## RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Estimarea dinamicii conținutului seric al IL-4 și IL-10 în faza acută a infarctului la pacienții cu STEMI oferă valoarea predictivă asupra patternului de remodelare post-infarct a miocardului, astfel, că creșterea lui de la ziua a 3-ea până la ziua a 7-ea cu peste 50% indică asupra prognosticului remodelării adaptive, iar incrementul interleukinelor <5% - indică asupra riscului remodelării patologice. În acest context se anunță inteligibilă corectarea tratamentului farmacologic post-infarct sub aspectul abordării tratamentului personalizat sau individual.
2. Beneficiul funcțional notabil al antagonistului TNF- $\alpha$  (am-TNF- $\alpha$ ) și al IL-10 decelat în studiul fundamental pe modelul de infarct izoproterenolic justifică plauzibilitatea aplicării acestor remedii anti-inflamatoare în faza acută a infarctului la pacienții cu STEMI, la care dinamica inertă a IL-4 și IL-10 are predicția riscului de dezvoltare a remodelării post-infarct patologice a miocardului.

## BIBLIOGRAFIE

1. Montecucco F., Carbone F., Schindler TH. Pathophysiology of ST-segment elevation myocardial infarction: novel mechanisms and treatments. *Eur Heart J.* 2016; 237(16):1268-1283.
2. Plugaru A., Ivanov V., Popovici M., Ivanov M. SCA-NSTE și NSTEMI - lupii în blană de oaie. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale.* 2019, vol.1 (61), 44-60. ISSN 1857-0011.
3. Yldiz M, Sharkey S, Aguire FV, Tannenbaum M et al. The Midwest ST-Elevation Myocardial Infarction Consortium: Design and Rationale. *Cardiovascular Revascularization Medicine.* 2021; 23:86-90. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2020.08.019>.
4. Ibanez B, James S, Agewall S et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018; 39(2):119-177.
5. Chapman AR, Adamson PD, Shah ASV. High-sensitivity cardiac troponin and the universal definition of myocardial infarction. *Circulation.* 2020;141:161–171
6. Takagi K, Tanaka A, Yoshioka N et al. In-hospital mortality among consecutive patients with ST-Elevation myocardial infarction in modern primary percutaneous intervention era ~ Insights from 15-year data of single-center hospital-based registry. *PLoS One.* 2021; 16(6): e0252503. doi: 10.1371/journal.pone.0252503. eCollection 2021.
7. Fornaro G, Lazzero M, Giacalone A et al. Death after ST-elevation myocardial infarction in patients treated with fibrinolytic therapy, angioplasty, or conventional therapy. A post-mortem study to verify cardiac rupture as a cause of death. *G Ital Cardiol.* 2008; 9(6):408-420.
8. Moloi S, Chandrasekhar J, Farshid A. Mortality pattern and cause of death in a long-term follow-up of patients with STEMI treated with primary PCI. *British Medical J.* 2016; <http://orcid.org/0000-0003-1344-6821>.
9. Garcia-Garcia C, Oliveras T, Ouaddi N et al. Short- and Long-Term Mortality Trends in STEMI-Cardiogenic Shock over Three Decades (1989–2018): The Ruti-STEMI-Shock Registry. *J Clin Med.* 2020; 9(8):2398. doi: 10.3390/jcm9082398.
10. Poudel I, Tejpal C, Jahan N. Major Adverse Cardiovascular Events: An Inevitable Outcome of ST-elevation myocardial infarction? A Literature Review. *Cureus.* 2019; 11(7): e5280. doi: 10.7759/cureus.5280.
11. Liu H, Jin Z, Yang S. Five-year outcomes of ST-elevation myocardial infarction versus non-ST-elevation acute coronary syndrome treated with biodegradable polymer-coated sirolimus-eluting stents: Insights from the CREATE trial. *J Cardiol.* 2017; 69(1):149-155.
12. Dia M, Paccalet A, Pillot B, Leon C, et al. Myocardial Ischemia-Reperfusion and Diabetes: Lessons Learned From Bedside to Bench. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021; 8:660698. doi: 10.3389/fcvm.2021.660698.
13. Bochaton T, Claeys MJ, Garcia-Dorado D, Mewton N, Bergerot C, Jossan C, et al. Importance of infarct size versus other variables for clinical outcomes after PPCI in STEMI patients. *Basic Res Cardiol.* 2019; 115:4. doi: 10.1007/s00395-019-0764-8.
14. Plugaru A, Ivanov M, Litvinenco N., Ivanov V, Popovici M. Provocările în managementul pacienților cu NSTEMI. *Buletinul de științe a Moldovei, Științe medicale.* 2020, vol 1(65), 48-59. ISSN 1857-0011.
15. Vintila VD, Vintila A, Lungeanu J, Stuparu C. does hypertension associated to st elevation myocardial infarction population modify the expected evolution? *J of Hypertension.* 2019; 37:pe115. doi: 10.1097/01.hjh.0000571492.81618.5a.
16. Ivanov M. Remodelarea post-infarct a miocardului: mecanisme și predictorii. *Buletinul de științe a Moldovei, Științe medicale.* 2020; 1(65):106-13. ISSN 1857-0011.

17. Kramer C.M., Salerno M. Acute Myocardial Infarction and Postinfarction Remodeling. In: Kwong R., Jerosch-Herold M., Heydari B. (eds) Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging. *Contemporary Cardiology*. Springer, New York, NY. 2019; [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8841-9\\_10](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8841-9_10).
18. Popovici M, Ivanov M, Cobeț V. Early circulating predictors of post-infarction myocardial remodeling pattern. *Eur J Heart Failure*, 2018; vol.20 (Supl.S1), 224. IF 10.683.
19. Ushacov A, Ivanchenko V, Gagarina A. Regulation of Myocardial Extracellular Matrix Dynamic Changes in Myocardial Infarction and Postinfarct Remodeling. *Current Cardiology Reviews*. 2020; 16(1): DOI: 10.2174/1573403X15666190509090832.
20. Nielsen SH, Mouton AJ, DeLeon-Pennell KY, Genovese F et al. Understanding cardiac extracellular matrix remodeling to develop biomarkers of myocardial infarction outcomes. *Matrix Biology*. 2019; 75-76:43-57.
21. Van der Bijl P, Abou Rm Goedemans L, Gersh BJ et al. Left ventricular remodelling after ST-segment elevation myocardial infarction: sex differences and prognosis. *ESC Heart Failure*. 2020; 7: 474–481. DOI: 10.1002/ehf2.12618.
22. Perestrelo AR, Silva AC, La Cruz AC, Martino F et al. Multiscale Analysis of Extracellular Matrix Remodeling in the Failing Heart. *Circulation Research*. 2021; 128:24-28.<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317685>.
23. Borekci A, Gur M, Turkoglu C, et al. Neutrophil to lymphocyte ration predicts left ventricular remodeling in patients with ST elevation myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention. *Korean Circ J*. 2016;46(1):15-22. doi:10.4070/kcj.2016.46.1.15.
24. Pokorney SD, Rodriguez JF, Ortiz JT, et al. Infarct healing is a dynamic process following acute myocardial infarction. *J of Cardiovasc Magnetic Resonance*. 2012;14:62-72. doi:10.1186/1532-429X-14-62.
25. Иванов М. В., Попович М. И., Чебану Л. М., Иванов В. М., Попович И. М., Кобец В. А. Предикторная значимость маркеров воспаления в отношении паттерна постинфарктного ремоделирования миокарда. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018; 17(5), 17-24. SCOPUS IF 1.145.
26. Sinn MR, Lund GK, Muellerleile K, Freiwald K et al. Prognosis of early pre-discharge and late left ventricular dilatation by cardiac magnetic resonance imaging after acute myocardial infarction. *The Inter J of Cardiovasc Imaging*. 2021; 37:1711-1720.
27. Filimon S., Vataman E., Lîsîi D., Priscu O., Aprodu, S. Reabilitarea precoce și riscul spitalizărilor repetate după revascularizarea coronariană. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2019, 1 (61), 173-179.
28. Ivanov M., Ciobanu L., Popovici I., Ivanov V., Cobeț V., Popovici M. Patternul de remodelare post-infarct a miocardului și evenimentele cardiovasculare majore la pacienții cu STEMI: relații și predictorii. Congresul National de Cardiologie. *Romanian Journal of Cardiology*. 2019, vol. 29, p. 159-160 (Poster 122).
29. Westman PC, Lipinski MJ, Luger D, et al. Inflammation as a driver of adverse left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *JACC*. 2016; 67(17):2050-60.
30. Ong SB, Hernandez-Resendiz S, Crespo-Alvilan GE, et al. Inflammation following acute myocardial infarction: multiple players, dynamic roles and novel therapeutic opportunities. *Pharmacol Therapeut*. 2018; 186:73-87. doi:10.1016/j. pharmthera.2018.01.001.
31. Frangiannis NG. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodeling. *Nat Rev Cardiol*. 2014; 11:255-65. doi:10.1038/nrcardio.2014.28.
32. Ong SB, Hernandez-Resendiz S, Crespo-Alvilan GE, et al. Inflammation following acute myocardial infarction: multiple players, dynamic roles and novel therapeutic opportunities. *Pharmacol Therapeut*. 2018;186:73-87. doi:10.1016/j. pharmthera.2018.01.001.

33. Mătrăgună N, Cojocari S, Bichir-Thoreac L. Markerii ai inflamației cronice în hipertensiunea arterială și obezitatea la copii. *Romanian Journal of Cardiology*. 2020, Vol. 30, Supplement 2020, p.22-24.
34. Anzai T. Post-infarction inflammation and left ventricular remodeling: a double-edged sword. *Circ J*. 2013; 77:580-7. doi:10.1253/circj.CJ-13-0013.
35. Dumanschi C., Ivanov V. Evoluția oxidului nitric la diferite etape după angioplastia coronariană în funcție de stentul utilizat. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2019, vol.1 (61), 132-136. ISSN 1857-0011.
36. Simionov L., Ivanov V., Ceasovschih A. Particularities of evolution of inflammation and oxidative stress biomarkers under treatment with nebivolol in patients with angina pectoris and diabetes mellitus undergoing coronary angioplasty. *Atherosclerosis*. 2019. Vol. 287, e157-158. (Poster) (IF 4.255).
37. Simionov L., Ivanov V.; Ceasovschih A. Particularities of evolution of inflammation and oxidative stress biomarkers under treatment with nebivolol in patients with angina pectoris and diabetes mellitus undergoing coronary angioplasty. *Atherosclerosis*. 2019. Vol. 287, e157-158. (Poster) (IF 4.255)
38. Kacprzak M, Zielinska M. Prognostic value of myeloperoxidase concentration in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol*. 2016; 223:452-457. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.258.
39. Popovici M., Ciobanu L., Popovici I., Ivanov V. Costin S., Cobet V., Ivanov M. Evidențe morfo-biochimice privind răspunsul inflamator inerent perioadei post-infarct. *Romanian Journal of Cardiology*. 2016, Supplement p.225.
40. Tan Y, Zhou J, Yang S, Li J et al. Addition of Plasma Myeloperoxidase and Trimethylamine N-Oxide to the GRACE Score Improves Prediction of Near-Term Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Front. Pharmacol*. 2021; 12:632075. doi: 10.3389/fphar.2021.632075.
41. Ivanov M, Plugaru A. Inflamația în patologia coronariană. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2019, vol.1 (61), 79-83. ISSN 1857-0011.
42. Cobet V., Popovici Ivanov M., et al. Inflammation and diabetes induced heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2017, vol.19(Suppl. S1), 162-163 (IF: 5,135).
43. Ivanov M.; Tacu L.; Todiraș M.; Cobet V. Atenuarea inflamației reduce cardiotoxicitatea doxorubicinii. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2019, vol.1 (61), 208-212. ISSN 1857-0011
44. Cobet V., Ivanov M., Tacu L., et al. The TNF-alpha and ET-1 inhibition mitigates ischemia-reperfusion impact in diabetes induced heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2015, vol.17 (Suppl. S1), p.238 (IF 5,135).
45. Kristian Thygesen, Joseph S Alpert, Allan S Jaffe, Bernard R Chaitman, Jeroen J Bax, David A Morrow, Harvey D White, ESC Scientific Document Group, Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*. 2019, Volume 40, Issue 3, p.237–269, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>
46. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115–26. doi: 10.1056/NEJM199901143400207. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
47. Tibaut M., Caprnda M., Kubatka P, et al. Markers of atherosclerosis: part 1 – serological markers. *Heart Lung Circ*. 2019;28:667–77. doi: 10.1016/j.hlc.2018.06.1057. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
48. Haran, John Patrick, et al. C-reactive protein as predictor of bacterial infection among patients with an influenza-like illness. *The American journal of emergency medicine* 31.1 (2013): 137-144.
49. Koenig W., Sund M., Frohlich M. et al. C-reactive protein a sensitive marker of inflammation, predict future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. Results from MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Ausburg Cohort study, 1984 to 1992. *Circulation*. 1999, Vol.99, p.237-242.
50. Galli, Alessio, and Federico Lombardi. Postinfarct left ventricular remodelling: a prevailing cause of heart failure. *Cardiology research and practice* 2016.

51. Westman, Peter C., et al. Inflammation as a driver of adverse left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016, 67(17): 2050-2060.
52. Pokorney, Sean D., et al. "Infarct healing is a dynamic process following acute myocardial infarction." *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2012,14(1):1-7.
53. Börekçi, Abdurrezzak, et al. "Neutrophil to lymphocyte ratio predicts left ventricular remodeling in patients with ST elevation myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention." *Korean circulation journal*. 2016, 46(1): 15-22.
54. Faxon, David P., et al. The effect of blockade of the CD11/CD18 integrin receptor on infarct size in patients with acute myocardial infarction treated with direct angioplasty: the results of the HALT-MI study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002,40(7): 1199-1204.
55. Anker, Stefan D., and Andrew JS Coats. "How to RECOVER from RENAISSANCE? The significance of the results of RECOVER, RENAISSANCE, RENEWAL and ATTACH. 2002: 123-130.
56. Giugliano, Gregory R., et al. Meta-analysis of corticosteroid treatment in acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 2003, 91(9): 1055-1059.
57. Mulder, Han JGH, et al. Pravastatin reduces restenosis two years after percutaneous transluminal coronary angioplasty (REGRESS trial). *The American journal of cardiology*. 2000, 86(7): 742-746.
58. Tardif JC, Tanguay JF, Wright SR, Duchatelle V, Petroni T, Grégoire JC, Ibrahim R, Heinonen TM, Robb S, Bertrand OF, Cournoyer D, Johnson D, Mann J, Guertin MC, L'Allier PL. Effects of the P-selectin antagonist inclacumab on myocardial damage after percutaneous coronary intervention for non-ST-segment elevation myocardial infarction: results of the SELECT-ACS trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(20):2048-55. doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.003.
59. Mahaffey, Kenneth W., et al. Effect of pexelizumab, an anti-C5 complement antibody, as adjunctive therapy to fibrinolysis in acute myocardial infarction: the COMPLEMENT inhibition in myocardial infarction treated with thromboLYtics (COMPLY) trial. *Circulation*. 2003,108(10): 1176-1183.
60. Granger, Christopher B., et al. "Pexelizumab, an anti-C5 complement antibody, as adjunctive therapy to primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: the COMPLEMENT inhibition in Myocardial infarction treated with Angioplasty (COMMA) trial. *Circulation*. 2003, 108(10): 1184-1190.
61. Ridker, Paul M., et al. "Interleukin-1 $\beta$  inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *American Heart Journal*. 2011,162(4): 597-605.
62. Devereux, Robert B., et al. Anti-inflammatory treatment with colchicine in acute myocardial infarction: a pilot study. *Circulation*. 2015,132(15): 1395-1403.
63. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation*. 1990;81(4):1161-72.
64. Roever L, Chagas ACP. Editorial: Cardiac Remodeling: New Insights in Physiological and Pathological Adaptations. *Front Physiol*. 2017, doi. org/10.3389/fphys.2017.00751.
65. Schirone L, Forte M, Palmero S. A Review of the Molecular Mechanisms Underlying the Development and Progression of Cardiac Remodeling. *Oxidative stress and Medical Longevity*. 2017, <https://doi.org/10.1155/2017/3920195>.
66. Toback The role of cardiac remodeling in the progression of heart failure. *Can J Cardiol*. 2016, 32(10), doi.org/10.1016/j.cjca.2016.07.584.
67. Gonzalez A, Ravassa S, Lopez B et al. Myocardial Remodeling in Hypertension. Toward a New View of Hypertensive Heart Disease. *Hypertension*. 2018, 72: 549- 558.
68. Bhat L, Ambrosy A, Velazquez E. Adverse Remodeling and Reverse Remodeling After Myocardial Infarction. *Curr Cardiol Rep*. 2017, 19: 71-80.
69. Pontes H, Pontes J, Zangari A et al. Cardiac remodeling: general aspects and mechanisms. *Cur Res Cardiol*. 2016, 3(3): 70-82.



70. Wu D, Zhang K, Hu P. The Role of Autophagy in Acute Myocardial Infarction. *Front Pharmacol*. 2019, <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00551>.
71. Gajarsa J, Kloner P. Left ventricular remodeling in the post-infarction heart: A review of cellular, molecular mechanisms, and therapeutic modalities. *Heart Failure Reviews*. 2019, 16(1): 13-21.
72. Ferrari R, Malagu M, Biscaglia S et al. Remodelling after an infarct: crosstalk between life and death. *Cardiology*. 2016, 135: 68-76.
73. Bonaventura A, Vecchie A, Abbate A et al. Neutrophil Extracellular Traps and cardiovascular Diseases: An Update. *Cells*. 2020, 9(1): 231-247. 74.
74. O'Rourke S, Dunne A, Monaghan M. The Role of Macrophages in the Infarcted Myocardium: Orchestrators of ECM Remodeling. *Front Cardiovasc Med*. 2019, 6; 101-112.
75. Liebetrau C., Hoffmann J., Dörr O. et al. Release kinetics of inflammatory biomarkers in a clinical model of acute myocardial infarction. *Circulation Research*. 2015, 116(5): 867–875.
76. Shirakawa K, Endo J, Kataola M et al. IL (Interleukin)-10–STAT3–Galectin-3 Axis Is Essential for Osteopontin-Producing Reparative Macrophage Polarization After Myocardial Infarction. *Circulation*. 2018;138:2021–2035.
77. Dutka M, Bobinski R, Korbecki J. The relevance of microRNA in post-infarction left ventricular remodelling and heart failure. *Heart Failure*. 2019; vol.24, p. 575-586.
78. Lindsay ML. Assigning matrix metalloproteinase roles in ischaemic cardiac remodeling. *Nature Reviews Cardiology*. 2018, vol.15, p. 471-479.
79. Li, M., Yuan, Y., Guo, K. et al. Value of Galectin-3 in Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2019, <https://doi.org/10.1007/s40256-019-00387-9>.
80. Poller W, Dimmeler S, Heymans S et al. Non coding RNAs in cardiovascular diseases: diagnostic and therapeutic perspectives. *Eur Heart Journal*. 2018, vol.39, nr.29, p. 2704-2716.
81. Shyu KG, Wang BW, Cheng WP, Lo HM. MicroRNA-208a increases myocardial Endoglin expression and myocardial fibrosis in acute myocardial infarction. *Can J Cardiol*. 2015, vol. 31, p. 679–690.
82. Zhou S, Jin J, Wang J et al. miRNAs in cardiovascular diseases: potential biomarkers, therapeutic targets and challenges. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2018, 39: 1073-1084.
83. Bing R, Dweck MR. Myocardial fibrosis: why image, how to image and clinical implications. *Heart* 2019. 0: 1–9. doi:10.1136/heartjnl-2019-315560.
84. Seropian IM, Toldo S, Tassell B, Abbate A. Anti-Inflammatory Strategies for Ventricular Remodeling Following ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2014, 63: 1593–1603.
85. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. A patra definiție universală a infarctului miocardic (2018). *Romanian Journal of Cardiology*. 2019; 29(3): 479-516.
86. Borekci A, Gur M, Turkoglu C, et al. Neutrophil to lymphocyte ration predicts left entricular remodeling in patients with ST elevation myocardial infarction aafter primary percutaneous coronary intervention. *Korean Circ J*. 2016; 46(1):15-22. doi:10.4070/kcj.2016.46.1.15.
87. Foppa M, Duncan BB, Rohde LEP. Echocardiography-based left ventricular mass estimation. How should we define hypertrophy? *Cardiovasc Ultrasound*. 2005; 3:17. Doi: 10.1186/1476-7120-3-17.
88. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*. 1986; 57:450.
89. Neely J., Rovetto M. Techniques for perfusing isolated rat heart. *Methods Enzymol*. 1975; vol. 39, p. 43-60.
90. Langendorff O. Untersuchungen am unverlebenden augetierherzev. *Pflugers Arch*. 1985; vol. 61, p. 291-32.

91. Heusch G, Gersh BJ. The pathophysiology of acute myocardial infarction and strategies of protection beyond reperfusion: a continual challenge. *Eur Heart J.* 2017; 38(11): 774-784. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw224>.
92. Wellings J, Kostis JB, Sargsyan D, Cabrera J, Kostis WJ. Risk factors and trends in incidence of heart failure following acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2018; 122: 1– 5.
93. Shih J-Y, Chen Z-C, Chang H-Y, Liu Y-W, Ho C-H, Chang W-T. Risks of age and sex on clinical outcomes post myocardial infarction. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2019; 23: 100350.
94. Jenca D, Melenovsky V, Stehlik J, Jiri V et al. Heart failure after myocardial infarction: incidence and predictors. *ESC Heart Failure.* 2021; 8(1): 222-237. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13144>.
95. Gerber Y, Weston SA, Enriquez-Sarano M, Berardi C et al. Mortality associated with heart failure after myocardial infarction: a contemporary community perspective. *Clin Heart Failure.* 2016; 9: e002460.
96. Stone G, Selker H, Thiele H, Patel M et al. Relationship Between Infarct Size and Outcomes Following Primary PCI: Patient-Level Analysis From 10 Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67(14): 1674-1683. Doi: 10.1016/j.jacc.2016.01.069.
97. Berezin AE. Emerging Biomarkers of Adverse Cardiac Remodeling: From Acute Myocardial Infarction to Advance Heart Failure. *Disease Markers.* 2020; Volume 2020, Article ID 1215802 | <https://doi.org/10.1155/2020/1215802>.
98. Kim Y, Nurakhaev S, Nurkesh A, Zharkinbekov Z et al. Macrophage Polarization in Cardiac Tissue Repair Following Myocardial Infarction. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(5):2715. Doi:10.3390/ijms22052715.
99. Lafuse W.P., Wozniak D.J., Rajaram M.V.S. Role of Cardiac Macrophages on Cardiac Inflammation, Fibrosis and Tissue Repair. *Cells.* 2020;10:51. Doi: 10.3390/cells10010051.
100. Geng Y., Hardie J., Landis R.F., Mas-Rosario J.A., Chattopadhyay A.N., Keshri P., Sun J., Rizzo E.M., Gopalakrishnan S., Farkas M.E. High-content and high-throughput identification of macrophage polarization phenotypes. *Chem. Sci.* 2020;11:8231–8239.
101. Peet C., Ivetic A., Bromage D.I., Shah A.M. Cardiac monocytes and macrophages after myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 2020;116:1101–1112. doi: 10.1093/cvr/cvz336.
102. Lakhan HV, Khanal T, Gabi A, Yousef G et al. Developing a panel of biomarkers and miRNA in patients with myocardial infarction for early intervention strategies of heart failure in West Virginian population. *PLoS One.* 2018; 13(10):20205329. doi: 10.1371/journal.pone.0205329. eCollection 2018.
103. Karpinski L, Plaksei R, Kosmala W, Witkowska M. Serum levels of interleukin-6, interleukin-10 and C-reactive protein in relation to left ventricular function in patients with myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Kardiol Pol.* 2008; 66(12):1279-1285.
104. DeLeon-Pennell KY, Meschiari CA, Jung M, Lindsey ML. Matrix metalloproteinases in myocardial infarction and heart failure. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2017; 147: 75– 100.
105. Ivanov M., Tacu L., Todorăș M., Cobeș V. Atenuarea inflamației reduce cardiotoxicitatea doxorubicinii. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale.* 2019; vol.1 (61), 208-212. ISSN 1857-0011.
106. Cobeș V., Popovici M., Ciobanu L., Tacu L., Ivanov V., Popovici I., Moraru I., Cobeș E., Ivanov M., Panfile E., Rotaru V. Inflammation and diabetes induced heart failure. *European Journal of Heart Failure.* 2017; vol.19(Suppl. S1), 162-163 (IF: 5,135).
107. Ivanov M., Tacu L., Todorăș M., Cobeș V. Atenuarea inflamației reduce cardiotoxicitatea doxorubicinii. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale.* 2019; vol.1 (61), 208-212. ISSN 1857-0011.
108. Tacu L., Popovici M., Ivanov M., Cobeș V. Vanhoutte and Bowditch phenomena in heart failure: their relation to ischemia-reperfusion impact. *Eur J Heart Failure.* 2018; vol.20 (Supl.S1), 335. (IF 10.683).
109. Plugaru A., Ivanov M., Ivanov V., Ciobanu L. Tratatamentul inflamației în ateroscleroză și aterotromboză, între experiment și realitate. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale.* 2019, vol.1 (61), 65-78. ISSN 1857-0011.

110. Popovici M., Anton E., Ivanov M. Disfuncția coronariană microvasculară: sinteză de aspecte actualizate. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2019, vol.1 (61), 24-33. ISSN 1857-0011.
111. Everett BM, McFadyen JG, Thuren T, Libby P, Glynn RJ, Ridker PM. Inhibition of Interleukin-1 $\beta$  and Reduction in Atherothrombotic Cardiovascular Events in the CANTOS Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76:1660-70.
112. Ridker PM, Devalaraja M, Baeres FMM et al. IL-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2021; (published online May 17). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00520-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00520-1).
113. Ivanov M., Popovici M., Ciobanu L., Popovici I., Ivanov V.; Todiraș M, Cobeț V., Tacu L. Reactivitatea cardiacă post-infarct și efectele antagonistului TNF- $\alpha$ . *Buletinul de științe a Moldovei, Științe medicale*. 2020, vol 1(65), 113-121. ISSN 1857-0011.
114. Popovici M., Cobeț V., Ivanov V., Todiraș M., Popovici I. Endoteliul și patologia vasculară. Chișinău, Elan-Poligraf. 2005; 196 p.
115. Ivanov, M.; Tacu, L.; Ivanov, V.; Todiraș, M.; Moraru, I.; Cobeț, V.; Ciobanu, L.; Popovici, M. IL-10 atenuează cardiotoxicitatea doxorubicinii. Congresul National de Cardiologie,. *Romanian Journal of Cardiology*. 2018, vol.28, 88- 89 (Poster).

## LISTA publicațiilor și a manifestărilor științifice

la care au fost prezentate rezultatele cercetărilor

la teza de doctor în științe medicale, cu tema: „Răspunsul inflamator la pacienții cu infarct miocardic acut cu elevarea segmentului ST pe perioada dezvoltării remodelării adaptive și patologice a miocardului”

realizată în cadrul Laboratorului de cardiologie intervențională a IMSP Institutul de Cardiologie a dnei **Mihaela Munteanu (Ivanov)**

### LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

- **Articole în reviste științifice peste hotare:**

- ✓ **articole în reviste ISI, SCOPUS și alte baze de date internaționale\***

1. Попович М., Чебану Л., Таку Л., Иванов В., Попович И., **Иванов М.**, Ротару В., Михалчан Л., Кобец В. Кардиопротективный эффект антагониста фактора некроза опухоли альфа при доксорубициновом поражении миокарда. В *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018; 17(1): 54–60. ISSN 1728-8800 (Print)ISSN 2619-0125 (Online) (**IF: 1.145**)
2. **Иванов М.**, Попович М., Чебану Л., Иванов В., Попович И., Кобец В. Предикторная значимость маркеров воспаления в отношении паттерна постинфарктного ремоделирования миокарда. В *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018; 17(5), 17-24. ISSN 1728-8800 (Print)ISSN 2619-0125 (Online) (**IF 1.145**)
3. Lofredo L., Ivanov V., Ciobanu N., Deseatnicova E., Gutu E., Mudrea L., **Ivanov M.**, Nocella C., Commisotto V., Orlando F., Panunzio A., Palumbro I., Cosenza M., Bartimoccia S., Carnevale R., Violi F. Is There an Association between Atherosclerotic Burden, Oxidative Stress, and Gut-Derived Lipopolysaccharides? In *Antioxidants & Redox signaling*. 2020,33:11 [doi.org/10.1089/ars.2020.8109](https://doi.org/10.1089/ars.2020.8109) (**IF: 5,59**)

- **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**

- ✓ **articole în reviste de categoria B**

4. Popovici M., Anton E., **Ivanov M.** Disfuncția coronariană microvasculară: sinteză de aspecte actualizate. În *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2019, vol.1 (61), 24-33. ISSN 1857-0011.
5. Plugaru A., **Ivanov M.**, Ivanov V., Ciobanu L. Tratatamentul inflamației în ateroscleroză și aterotromboză, între experiment și realitate. În *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2019, 1(61), 65-78. ISSN 1857-0011.

- ✓ **articole în reviste naționale nerecenzate**

6. Plugaru A., **Ivanov M.**, Litvinenco N., Ivanov V., Popovici M. Provocările în managementul pacienților cu NSTEMI. În *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2020, 1(65), 48-59. ISSN 1857-0011
7. Plugaru A., Ivanov V., Popovici M., **Ivanov M.** SCA-NSTE și NSTEMI - lupii în blană de oaie. În *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2019, vol.1 (61), 44-60. ISSN 1857-0011.

8. **Ivanov M.**, Plugaru A. Inflamația în patologia coronariană. În *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2019, vol.1 (61), 79-83. ISSN 1857-0011.
9. **Ivanov M.**, Tacu L., Todiraș M., Cobeț V. Atenuarea inflamației reduce cardiotoxicitatea doxorubicinii. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2019, vol.1 (61), 208-212. ISSN 1857-0011
10. **Ivanov M.** Remodelarea post-infarct a miocardului: mecanisme și predictorii. În *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2020, vol 1(65), 106 -113. ISSN 1857-0011
11. **Ivanov M.**, Popovici M., Ciobanu L., Popovici I., Ivanov V., Todiraș M., Cobeț V., Tacu L. Reactivitatea cardiacă post-infarct și efectele antagonistului TNF- $\alpha$ . În *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2020, vol 1(65), 113-121. ISSN 1857-0011
12. **Ivanov M.**, Dumanschi C., **Ivanov V.**, Popovici M. Noi aspecte privind implementarea markerilor de necroză miocardică în infarctul acut de miocard fără elevarea segmentului ST. În *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2020, 1(65), 140-145. ISSN 1857-0011
13. Tacu L., **Ivanov M.**, Ciobanu L., Popovici I., Ivanov V., Moraru I., Rotaru V., Cobeț V., Popovici M. Efectele endotelinei 1 în afecțiunea doxorubicinică a cordului. În *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2020, 1(65), 145-152. ISSN 1857-0011
14. Surev A., Ciobanu L., **Ivanov M.**, Popovici I., Cobet V., Popovici M. Myocardial remodeling in NSTEMI patients with intermediate and low cardiovascular risk exposed to delayed revascularization. In *Moldovan Medical Journal*. 2021;64(2):26-32. ISSN 2537-6373 /ISSNe 2537-6381.
15. Plugaru A., **Ivanov M.**, Ivanov V., Popovici I., Ciobanu L., Dicusar O, Popovici M. Preliminary data from the retrospective and prospective observational studies on NSTEMI patient management in Moldova. In *Moldovan Medical Journal*. 2021;64(1):56-62. ISSN 2537-6373 /ISSNe 2537-638.

• **Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale**

16. Cobeț V., Popovici M., Ciobanu L., Tacu L., Ivanov V., Popovici I., Moraru I., Cobeț E., **Ivanov M.**, Panfile E., Rotaru V. Inflammation inhibition effects in diabetes induced heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2017, vol.19 (Suppl. S1), 162-163 (**IF: 6,968**).
17. Popovici M., Cobeț V., **Ivanov M.**, Ciobanu L., Tacu L., Ivanov V., Popovici I., Moraru I. Effect of TNF-alpha antagonist in doxorubicin induced cardiomyopathy. *Al 56-lea Congres Național de Cardiologie*, 20-23 septembrie 2017, Sinaia, România, Poster 292.
18. Popovici M., **Ivanov M.**, Ciobanu L., Popovici I., Cobeț V., Ivanov V. Paternul remodelării post-infarct a miocardului se corelează cu citokinele anti-inflamatoare la pacienții cu STEMI. *Al 56-lea Congres Național de Cardiologie*, 20-23 septembrie 2017, Sinaia, România, Poster 10.
19. L Tacu; **M Ivanov**; E Cobet; A Rotaru; L Ciobanu; V Rotaru; V Lutan; IU Feghiu; V Cobet; M Popovici Vanhoutte and Bowditch phenomena in heart failure: their relation

- to ischemia-reperfusion impact. *Eur J Heart Failure*. 2018, vol.20 (Supl.S1), 335. (IF 10.683)
20. Ciobanu L. Cobeț E., Popovici M., Ivanov V., Ciobanu N., Popovici I., **Ivanov M.**, Cobeț V. Endothelin-1 receptor antagonist and adrenomedullin improve functional recovery after myocardial infarction. *ESC Congress, Barcelona*. 2017, 26-30 august. P5299
  21. Popovici M., Ciobanu L., Ivanov V., Popovici I., Cobeț V., Costin S., Ciobanu N., **Ivanov M.** Early and late changes on multi-marker panel in patients with STEMI after angioplasty. *ESC Congress, Barcelona 2017*, 26-30 august. P5547
  22. Simionov L., **Ivanov M.**, Popovici M., Ivanov V., Dragoi D. Efectele tratamentului cu nebivolol combinat cu ramipril vs. nebivolol asociat cu amlodipină asupra markerului inflamației la pacienții cu angină pectorală stabilă și hipertensiune arterială supuși angioplastiei coronariene. *Al 56-lea Congres Național de Cardiologie*, 20-23 septembrie 2017, Sinaia, România, Poster 118.
  23. Simionov L., **Ivanov M.**, Popovici M., Ivanov V. Evoluția biomarkerului inflamației sub tratamentul cu nebivolol la pacienții supuși angioplastiei coronariene în dependență de tipul stentului implantat. *Al 56-lea Congres Național de Cardiologie*, 20-23 septembrie 2017, Sinaia, România, Poster 52.
  24. **Ivanov M.**, Rusanovschi, C., Grama E. The effect of Nutraceutical Complex based on Monacolina K and bergamot on oxidative stress in hyperlipidemic patients. *XICT всеукраїнський медичний журнал молодих вчених*, випуск 19 (locul 2 la Bucovinian International Medical Congress), Cernivți, 2017
  25. **Ivanov M.**, Popovici M., Ivanov V., Dragoi D., Cobeț V. Early circulating predictors of post-infarction myocardial remodeling pattern. *Eur J Heart Failure*. 2018, vol.20 (Supl.S1), 224. (IF 10.683)
  26. Popovici M., **Ivanov M.**, Ciobanu L., Popovici I., Ivanov V., Cobeț V. Predictori circulanți ai paternului de remodelare post-infarct a miocardului la pacienții cu STEMI. *Congresul National de Cardiologie 2018. Romanian Journal of Cardiology*. 2018, vol. 28, 89-91 (Poster).
  27. **Ivanov M.**, Tacu L., Ivanov V., Todiraș M., Moraru I., Cobeț V., Ciobanu L.; Popovici M. IL-10 atenuează cardiotoxicitatea doxorubicinii. *Congresul National de Cardiologie 2018. Romanian Journal of Cardiology*. 2018, vol. 28, 88-89 (Poster).
  28. Ivanov M., Tacu L., Todiraș M., Moraru, I., Cobeț V., Popovici M. Inflammation mitigation improves post-infarction functional recovery of the heart. *European Heart Journal*. 2019, vol. 40, issue suppl\_1,1.P.6349 (IF 23,239) (Poster).
  29. **Ivanov M.**, Tacu L., Ivanov V., Popovici I., Ciobanu L., Todiraș M., Moraru I., Cobeț V., Popovici M. Inhibiția TNF- alfa ameliorează evoluția funcțională post-infarct a cordului. *Congresul National de Cardiologie, Romanian Journal of Cardiology*. 2019, vol. 29, p. 313-314 (Poster 243).
  30. **Ivanov M.**, Ciobanu L., Popovici I., Ivanov V., Cobeț V., Popovici M. Paternul de remodelare post-infarct a miocardului și evenimentele cardiovasculare majore la pacienții cu STEMI: relații și predictori. *Congresul National de Cardiologie. Romanian Journal of Cardiology*. 2019, vol. 29, p. 159-160 (Poster 122).
  31. **Ivanov M.**, Țurcan V., Plugaru A., Surev A., Derejovscaia S., Ivanov V. AVC

posprocedural: când cauza evidentă nu e cea justă. *Congresul National de Cardiologie. Romanian Journal of Cardiology*. 2019, vol. 29, p.229-230 (Poster 175).

32. Ciobanu L., Popovici I., Ivanov V., Cobeț V., **Ivanov M.**, Popovici M. Diagnostic and prognostic value of neopterin and RNA-ase in patients with STEMI and NSTEMI (abstract-poster). *ESC Congress 2020* (online);
33. **Ivanov M.**, Popovici M., Ciobanu L., Ivanov V., Popovici I., Cobet V., Todiras M., Acute vascular effects of the ang 1-7 in endothelial dysfunction. Poster *89th EAS Congress*, 2021 DOI: [org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.278](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.278)

• **Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții**

34. Popovici M., Moscalu V., **Ivanov M.**, Ciobanu L., Ivanov V., Popovici I., Cobeț V. Dosage sanguin de SR-Ca-2A utilisant des anticorps monoclonaux purifiés dans le test ELISE visant a obtenir un marquer fable pour la necrose du myocarde Salon international des inventions, Geneve, aprilie 2019 (Medalie de argint);
35. Ciobanu L., Moscalu V., Ivanov V., Popovici I., Costin S., **Ivanov M.**, Cobeț V., Popovici M., - The circulating endothelial progenithor cells – a predictor of coronay and myocardial remodeling after coronary angioplasty. The world exhibition on inventions, research and new technologies. Eureka, Bruxelles, march 2018 (Medalie de aur);
36. Ciobanu L., Moscalu V., Ivanov V., Popovici I., Costin S., **Ivanov M.**, Cobeț V., Popovici M., Cellules Endotheliales de circulation d’ancetre – un facteur predictif de transformation coronaire et myocardique apres l’angioplastie coronaire. Salon international des inventions, Geneve aprilie 2018 (Medalie de argint);

# DIPLOMA

## Eureka!

THE WORLD EXHIBITION ON INVENTIONS,  
RESEARCH AND NEW TECHNOLOGIES

to

Moldova

Ciobanu Lucia, Moscalu V., Ivanov Victoria, Popovici I., Costin S., Ivanov  
Mihaela, Cobet V., Popovici M.

for the innovation

The circulating endothelial progenitor cells – a predictor of  
coronary and myocardial remodeling after coronary angioplasty

**Gold Medal**

THE PRESIDENT OF  
THE INTERNATIONAL JURY



8<sup>th</sup> of March 2018

THE PRESIDENT





# DIPLÔME

**G**inventions  
Geneva

## SALON INTERNATIONAL DES INVENTIONS GENÈVE

Après examen, le Jury International a décidé

de remettre à: **Popovici M., Moscalu V., Ivanov Mihaela, Ciobanu Lucia,  
Ivanov Victoia, Popovici I., Cobet V.**

pour l'invention: **Dosage sanguin de SERCA2A utilisant des anticorps monoclonaux  
purifiés dans le test ELISE visant à obtenir un marqueur fiable pour la  
nécrose du myocarde.**



MÉDAILLE D'ARGENT  
SILVER MEDAL  
SILBERMÉDAILLE

Genève, le 12 avril 2019



**HOTĂRĂRE**  
cu privire la acordarea Bursei de excelență a Guvernului și a Bursei  
pe domenii științifice pentru studenții-doctoranzi pe anul 2021

nr. 1 din 20.01.2021

*Monitorul Oficial nr.13-20/26 din 22.01.2021*

\* \* \*

În temeiul art.19 alin.(4) din Codul educației al Republicii Moldova nr.152/2014 (Monitorul Oficial al Republicii Moldova, 2014, nr.319-324, art.634), cu modificările ulterioare, și al art.49 lit.g) din Codul cu privire la știință și inovare al Republicii Moldova nr.259/2004 (republicat în Monitorul Oficial al Republicii Moldova, 2018, nr.58-66, art.131), cu modificările ulterioare, Guvernul

**HOTĂRĂȘTE:**

1. Se acordă:
  - 1) Bursa de excelență a Guvernului pentru studenții-doctoranzi pe anul 2021, conform anexei nr.1;
  - 2) Bursa pe domenii științifice pentru studenții-doctoranzi pe anul 2021, conform anexei nr.2.
2. Bursele nominalizate vor fi achitate din mijloacele prevăzute în bugetul Ministerului Educației, Culturii și Cercetării pentru acest scop.
3. Achitarea bursei pentru studenții-doctoranzi ai anului III va fi sistată odată cu finalizarea studiilor superioare de doctorat.
4. Prezenta hotărâre intră în vigoare la data publicării în Monitorul Oficial al Republicii Moldova.

PRIM-MINISTRU INTERIMAR      Aureliu CIOCOI

Contrasemnează:  
Ministrul educației, culturii și cercetării Lilia Pogolșa

Nr.1. Chișinău, 20 ianuarie 2021.

Anexa nr.1  
la Hotărârea Guvernului  
nr.1 din 20 ianuarie 2021

**LISTA**  
studenților-doctoranzi cărora li se acordă Bursa  
de excelență a Guvernului pe anul 2021

Tabac Tatiana	- specialitatea științifică 521.03. Economie și management în domeniul de activitate, anul III, Școala doctorală științe economice și demografice. Consorțiu: Institutul Național de Cercetări Economice, Universitatea de Stat „Bogdan Petriceicu Hasdeu” din Cahul, Universitatea de Stat „Alecu Russo” din Bălți și Universitatea de Stat din Moldova
Tonu Tatiana	- specialitatea științifică 331.02. Igienă, anul IV, Școala doctorală în domeniul

	<p>științelor medicale. Consorțiu: Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Agenția Națională pentru Sănătate Publică, I.M.S.P. „Institutul Mamei și Copilului”, I.M.S.P. „Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”, I.M.S.P. „Institutul de Cardiologie”, I.M.S.P. „Institutul de Ftziopneumologie „Chiril Draganiuc”, I.M.S.P. „Institutul Oncologic” și I.M.S.P. „Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”</p>
Railean Veronica	<p>– specialitatea științifică 522.01. Finanțe, anul III, Școala doctorală științe economice și demografice. Consorțiu: Institutul Național de Cercetări Economice, Universitatea de Stat „Bogdan Petriceicu Hasdeu” din Cahul, Universitatea de Stat „Alec Russo” din Bălți și Universitatea de Stat din Moldova</p>
Ciobanu Mihail	<p>– specialitatea științifică 521.03. Economie și management în domeniul de activitate, anul III, Școala doctorală științe economice și demografice. Consorțiu: Institutul Național de Cercetări Economice, Universitatea de Stat „Bogdan Petriceicu Hasdeu” din Cahul, Universitatea de Stat „Alec Russo” din Bălți și Universitatea de Stat din Moldova</p>
Hajdeu Mihaela	<p>– specialitatea științifică 532.02. Didactică școlară (pe trepte și discipline de învățământ), anul II, Școala doctorală științe ale educației. Parteneriat: Universitatea de Stat din Tiraspol, Universitatea de Stat „Bogdan Petriceicu Hasdeu” din Cahul și Institutul de Științe ale Educației</p>
Grabovschi Ion	<p>– specialitatea științifică 321.19. Anestezologie și terapie intensivă, anul III, Școala doctorală în domeniul științelor medicale. Consorțiu: Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Agenția Națională pentru Sănătate Publică, I.M.S.P. „Institutul Mamei și Copilului”, I.M.S.P. „Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”, I.M.S.P. „Institutul de Cardiologie”, I.M.S.P. „Institutul de Ftziopneumologie „Chiril Draganiuc”, I.M.S.P. „Institutul Oncologic” și I.M.S.P. „Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”</p>
Tomacinschi Cristina	<p>– specialitatea științifică 322.01. Pediatrie și neonatologie, anul III, Școala doctorală în domeniul științelor medicale. Consorțiu: Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Agenția Națională pentru Sănătate Publică, I.M.S.P. „Institutul Mamei și Copilului”, I.M.S.P. „Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”, I.M.S.P. „Institutul de Cardiologie”, I.M.S.P. „Institutul de Ftziopneumologie „Chiril Draganiuc”, I.M.S.P. „Institutul Oncologic” și I.M.S.P. „Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”</p>
Bolduma Viorel	<p>– specialitatea științifică 611.02. Istoria românilor (pe perioade), anul III, Școala doctorală de istorie, arheologie și filosofie, Universitatea de Stat din Moldova</p>
Pavlovski Ecaterina	<p>– specialitatea științifică 315.01. Biochimie medicală, anul III, Școala doctorală în domeniul științelor medicale. Consorțiu: Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Agenția Națională pentru Sănătate Publică, I.M.S.P. „Institutul Mamei și Copilului”, I.M.S.P. „Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”, I.M.S.P. „Institutul de Cardiologie”, I.M.S.P. „Institutul de Ftziopneumologie „Chiril Draganiuc”, I.M.S.P. „Institutul Oncologic” și I.M.S.P. „Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”</p>
Morari Vadim	<p>– specialitatea științifică 134.01. Fizica și tehnologia materialelor, anul IV, Școala doctorală științe fizice. Consorțiu: Institutul de Fizică Aplicată, Institutul de Inginerie Electronică și Nanotehnologii „Dumitru Ghițu”, Institutul de Energetică, Universitatea de Stat „Alec Russo” din Bălți și Universitatea de Stat din Moldova</p>
Cociu Svetlana	<p>– specialitatea științifică 331.02. Igienă, anul II, Școala doctorală în domeniul științelor medicale. Consorțiu: Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Agenția Națională pentru Sănătate Publică, I.M.S.P. „Institutul Mamei și Copilului”, I.M.S.P. „Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”, I.M.S.P. „Institutul de Cardiologie”, I.M.S.P. „Institutul de Ftziopneumologie „Chiril Draganiuc”, I.M.S.P. „Institutul Oncologic” și I.M.S.P. „Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”</p>
Gasnaș Daniela	<p>– specialitatea științifică 321.05. Neurologie clinică, anul III, Școala doctorală în domeniul științelor medicale. Consorțiu: Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Agenția Națională pentru Sănătate Publică, I.M.S.P. „Institutul Mamei și Copilului”, I.M.S.P. „Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”, I.M.S.P. „Institutul de Cardiologie”, I.M.S.P. „Institutul de Ftziopneumologie „Chiril Draganiuc”, I.M.S.P. „Institutul Oncologic” și I.M.S.P. „Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”</p>
Rusnac Anna	<p>– specialitatea științifică 141.02. Chimie coordinativă, anul III, Școala doctorală de</p>

Bahşiev Aighiuni	ştiinţe chimice, Universitatea de Stat din Moldova – specialitatea ştiinţifică 162.01. Genetică vegetală, anul III, Şcoala doctorală ştiinţe biologice. Consorţiu: Institutul de Genetică, Fiziologie şi Protecţie a Plantelor, Institutul de Fiziologie şi Sanocreatologie, Institutul de Ecologie şi Geografie, Grădina Botanică (Institut), Universitatea de Stat din Moldova şi Universitatea de Stat „Alecu Russo” din Bălţi
Fursenco Cornelia	– specialitatea ştiinţifică 316.01. Farmacie, anul III, Şcoala doctorală în domeniul ştiinţelor medicale. Consorţiu: Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemişanu”, Agenţia Naţională pentru Sănătate Publică, I.M.S.P. „Institutul Mamei şi Copilului”, I.M.S.P. „Institutul de Neurologie şi Neurochirurgie „Diomid Gherman”, I.M.S.P. „Institutul de Cardiologie”, I.M.S.P. „Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganic”, I.M.S.P. „Institutul Oncologic” şi I.M.S.P. „Spitalul Clinic Republican „Timofei Moşneaga”
Darii Mariana	– specialitatea ştiinţifică 133.04. Fizica stării solide, anul IV, Şcoala doctorală ştiinţe fizice. Consorţiu: Institutul de Fizică Aplicată, Institutul de Inginerie Electronică şi Nanotehnologii „Dumitru Ghiţă”, Institutul de Energetică, Universitatea de Stat „Alecu Russo” din Bălţi şi Universitatea de Stat din Moldova
Vicol Crina	– specialitatea ştiinţifică 145.01. Chimie ecologică, anul III, Şcoala doctorală ştiinţe chimice şi tehnologice. Consorţiu: Institutul de Chimie şi Universitatea de Stat din Moldova
Ureche Dumitru	– specialitatea ştiinţifică 141.01. Chimie anorganică, anul III, Şcoala doctorală ştiinţe chimice şi tehnologice. Consorţiu: Institutul de Chimie şi Universitatea de Stat din Moldova
Crucirescu Diana	– specialitatea ştiinţifică 253.01. Tehnologia produselor alimentare de origine vegetală (cu specificarea produselor şi procedeelelor), anul III, Şcoala doctorală economie, finanţe şi management (ştiinţa alimentelor, inginerie economică şi management), Universitatea Tehnică a Moldovei
Andruşca Alexandru	– specialitatea ştiinţifică 321.21. Neurochirurgie, anul III, Şcoala doctorală în domeniul ştiinţelor medicale. Consorţiu: Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemişanu”, Agenţia Naţională pentru Sănătate Publică, I.M.S.P. „Institutul Mamei şi Copilului”, I.M.S.P. „Institutul de Neurologie şi Neurochirurgie „Diomid Gherman”, I.M.S.P. „Institutul de Cardiologie”, I.M.S.P. „Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganic”, I.M.S.P. „Institutul Oncologic” şi I.M.S.P. „Spitalul Clinic Republican „Timofei Moşneaga”
Cojocaru Irina	– specialitatea ştiinţifică 572.02. Infodocumentare; biblioteconomie şi ştiinţa informării, anul II, Şcoala doctorală de ştiinţe sociale, Universitatea de Stat din Moldova

Anexa nr.2  
la Hotărârea Guvernului  
nr.1 din 20 ianuarie 2021

**LISTA**  
**studentilor-doctoranzi cărora li se acordă Bursa**  
**pe domenii ştiinţifice pe anul 2021**

<b>Ivanov Mihaela</b>	– specialitatea ştiinţifică 321.03. Cardiologie, anul II, Şcoala doctorală în domeniul ştiinţelor medicale. Consorţiu: Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemişanu”, Agenţia Naţională pentru Sănătate Publică, I.M.S.P. „Institutul Mamei şi Copilului”, I.M.S.P. „Institutul de Neurologie şi Neurochirurgie „Diomid Gherman”, I.M.S.P. „Institutul de Cardiologie”, I.M.S.P. „Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganic”, I.M.S.P. „Institutul Oncologic” şi I.M.S.P. „Spitalul Clinic Republican „Timofei Moşneaga”
Bogos Tatiana	– specialitatea ştiinţifică 563.02. Organizarea şi dirijarea în instituţiile administraţiei publice; servicii publice, anul II, Şcoala doctorală în ştiinţe administrative, Academia de Administrare Publică
Borosan Constantin	– specialitatea ştiinţifică 221.01. Sisteme şi tehnologii energetice, anul III, Şcoala doctorală ştiinţa calculatoarelor, electronică şi comunicaţii (ştiinţa calculatoarelor,

- electronică și energetică), Universitatea Tehnică a Moldovei
- Dumitriu Antonina – specialitatea științifică 431.02. Morfologia, morfopatologia și oncologia animalelor, anul II, Școala doctorală a parteneriatului instituțiilor din învățământ și cercetare din agricultură. Parteneriat: Universitatea Agrară de Stat din Moldova, Institutul Științifico-Practic de Horticultură și Tehnologii Alimentare, Institutul de Pedologie, Agrochimie și Protecție a Solului „Nicolae Dimo”, Institutul de Cercetări pentru Culturile de Câmp „Selecția”, Institutul de Tehnică Agricolă „Mecagro”, Institutul Științifico-Practic de Biotehnologii în Zootehnie și Medicină Veterinară și Institutul de Fitotehnie „Porumbeni”
- Boian Vladimir – specialitatea științifică 133.04. Fizica stării solide, anul III, Școala doctorală științe fizice. Consorțiu: Institutul de Fizică Aplicată, Institutul de Inginerie Electronică și Nanotehnologii „Dimitru Ghiță”, Institutul de Energetică, Universitatea de Stat „Alecru Russo” din Bălți și Universitatea de Stat din Moldova

## ACTE DE IMPLEMENTARE

### ACTE DE IMPLEMENTAREA REZULTATELOR CERCETĂRILOR ȘTIINȚIFICO-PRACTICE

**APROB**

Directorul general al IMSP Institutul de Cardiologie

Doçor.în sudțe medicale, conferențiar cercet.,

Vitalie Moscalu



**ACT**

### DE IMPLEMENTARE ÎN PRACTICĂ

**1. Denumirea ofertei pentru implementare**

Aplicarea criteriilor de evaluarea și diagnostic la pacienții cu injurie miocardică, prin metoda ecocardiografică Strain Rate.

**2. De către cine și când a fost propusă**

Autor: Munteanu Mihaela, IMSP Institutul de Cardiologie, 25 ianuarie 2020

**3. Unde a fost implementată:**

IMSP Institutul de Cardiologie

**4. Sursa de informație**

Materialul a fost elaborat în cadrul laboratorului științific Cardiologie intervențională a IMSP Institutul de Cardiologie.

**5. Eficacitatea implementării:** Aplicarea acestei tehnici a permis facilitarea diagnosticului și în special prognosticului de remodelare nefavorabilă, inclusiv la termen lung la pacienții cu infarct miocardic. Implementarea acestei metode a facilitat managementul pacienților, astfel a redus rata evenimentelor cardiovasculare majore repetate, la această categorie de pacienți.

**6. Obiecți, propuneri:** nu au fost înaintate.

Șef secție diagnostic funcțional,  
d.h.ș.m., prof.

Nicolae Ciobanu



**APROB**

Directorul general al Spitalului Polivalent Novamed

Doctor habilitat în științe medicale,

Profesor cercetător, Ion Popovici

**ACT**

## **DE IMPLEMENTARE ÎN PRACTICĂ**

**1. Denumirea ofertei pentru implementare**

Aplicarea metodei Strain Rate în evaluarea Ecocardiografică a înjuriei miocardice la pacienții cu infarct miocardic acut cu supradenivelarea segmentului ST (STEMI).

**2. De către cine și când a fost propusă**

Autor: Munteanu Mihaela, IMSP Institutul de Cardiologie, 25 ianuarie 2020

**3. Unde a fost implementată:**

Spitalului Polivalent Novamed

**4. Sursa de informație**

Materialul a fost elaborat în cadrul laboratorului științifice Cardiologie intervențională a IMSP Institutul de Cardiologie.

**5. Eficacitatea implementării:**

Scăderea strain rate-ului global longitudinal a permis prognozarea mai precisă a riscului dezvoltării insuficienței cardiace acute pe parcursul spitalizării. Implementarea acestei metode îmbunătățește conduita pacienților prin reducerea riscului de deces la pacienții cu STEMI.

**6. Obiecți, propuneri:** nu au fost înaintate.

Director medical, d.h.ș.m.

Lucia Ciobanu

**APROB**  
Prorector  
pentru activitate de cercetare  
USMF „Nicolae Testemițanu”,  
**Stanislav GROPPA**  
Academician al AȘM  
Doctor habilitat în științe medicale  
Profesor universitar  
„ ” \_\_\_\_\_ 2021

#### Act de implementare Nr.1

„Predictori funcționali ai insuficienței cardiace în infarctul miocardic izoproterenolic și eficiența tratamentului anti-inflamator prin IL-10 și a antagonistului TNF- $\alpha$ ”

**Autorul implementării:** Munteanu Mihaela, studentă-doctorand (ISMP Institutul de Cardiologie)

**Locul implementării:** Catedra de fiziopatologie și fiziopatologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”.

**Responsabilul de implementare:** Valeriu Cobeț, prof.univ., șef catedră

Postulatele conceptuale ale implementării în procesul didactic al catedrei:

1. Periclitarea fazei contracției și relaxării izovolumice a cordului este un mecanism important al exacerbării insuficienței cardiace în efortul hemodinamic cu volum și rezistență.
2. Micșorarea vitezei  $+dP/dT_{max}$  și a  $-dP/dT_{max}$  reprezintă, un predictor al perturbării reglării homo- și heterometrice a cordului.
3. Răspunsul inotrop al cordului la acțiunea norepinefrinei este pozitiv, dar diminuat în timp ce acțiunea endotelinei I se impune prin răspuns inotrop negativ, manifestat prin micșorarea presiunii sistolice a ventriculului stâng și a debitului cardiac.
4. În insuficiența cardiacă post-infarct fenomenul coronarian Gregg dependent de endoteliu este afectat, dar fenomenul Vanhoutte se anunță drept un mecanism compensator de menținere a rezervei funcționale coronariene.
5. Tratamentul anti-inflamator a ameliorat evoluția insuficienței cardiace post-infarct, fapt ce indică asupra rolului inflamației în promovarea insuficienței cardiace post-infarct.

Valeriu Cobeț

*V. Cobeț*

Data:05.09.2021





## **Declarația privind asumarea răspunderii**

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

Munteanu Mihaela

Semnătura

Data



### Informații personale

*Nume / Prenume* Mihaela Munteanu  
*Adresa* Str. Nicolae Pirogov 5, Strășeni MD 3701 (Republica Moldova)  
*Telefon* Mobil: (+373) 68409913  
*e-mail* [micaela.ivanov@gmail.com](mailto:micaela.ivanov@gmail.com)  
*Sex* Feminin  
*Data nașterii* 20 iunie 1993  
*Naționalitatea* Republica Moldova

### Experiența profesională

<i>Perioada</i>	2020-2023
<i>Funcția și postul ocupat</i>	Participant la Programul de Stat „Evaluarea markerilor instrumentali și biochimici în managementul pacienților cu infarct miocardic acut fără elevarea de segment ST, precum și în aprecierea gradului de afectare coronariană microvasculară”
<i>Timpul activității</i>	Cercetare
<i>Perioada</i>	01/2019 – prezent
<i>Funcția și postul ocupat</i>	Cercetător științific inferior la laboratorul de „Cateterism Cardiac” la Institutul de Cardiologie (str N. Testemițanu 29/1, Chișinău Rep. Moldova)
<i>Timpul activității</i>	Cercetare
<i>Perioada</i>	01/11/2018-prezent
<i>Funcția și postul ocupat</i>	Medic rezident, Institutul de Cardiologie (str N. Testemițanu 29/1, Chișinău Rep. Moldova)
<i>Timpul activității</i>	Curarea pacienților

### Educație și formare

<i>Perioada</i>	Septembrie 2012 – Iunie 2018
<i>Numele și tipul instituției de învățământ</i>	Universitatea de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu”

<i>Calificarea/diploma obținută</i>	Licență în medicină, diploma OO nr. 718720103575 din 15.06.2018
<i>Discipline principale studiate</i>	Medicină generală
<i>Numele și tipul instituției de învățământ</i>	Liceul Teoretic "Mircea Eliade" Chișinău, Republica Moldova
<i>Perioada</i>	luna 2001 – luna 2012
<i>Calificarea/diploma obținută</i>	Diploma de BAC
<i>Discipline principale studiate</i>	Studii generale

### **Participări la conferințe, burse**

<i>01.2021-12.2021</i>	„Bursa pe domenii științifice pe anul 2021” Oferită de Guvern în baza Hotărârii nr. 1 din 20.01.2021 conform Monitorul Oficial nr.13-20/26 din 22.01.2021
<i>29.08-01.19.2020</i>	ESC Congres – participare cu 1 poster (online)
<i>18.09-21.09.2019</i>	Al 58-lea congres național de cardiologie – participare cu 3 postere și 1 prezentare orală de caz clinic (Sinaia, România);
<i>31.08-04.09.2019</i>	ESC Congress – participare cu 1 poster (Paris, Franța)
<i>02.05-04.05.2019</i>	Euro CMR – certificare de nivelul 1 în rezonanță magnetică nucleară cardiacă (Venezia, Italia)
<i>19.09-22.09.2018</i>	Al 58-lea congres național de cardiologie – participare cu 2 postere (Sinaia, România);
<i>25.08-29.08.2018</i>	ESC Congress – participare cu 1 poster (Munchen, Germania)
<i>0.09-23.09.2017</i>	Al 56-lea congres național de cardiologie – participare cu 1 poster (Sinaia, România);
<i>26.08-30.08.2017</i>	ESC Congress – participare cu 1 poster (Barcelona, Spania)
<i>05.04-07.04.2017</i>	Bucovinian International Medical Congress, 1 prezentare orală, 1 poster (Cernăuți, Ucraina);
<i>12.05-14.05.2016</i>	6th Internaional Medical Congress for Students and Young Doctors MedEspera – 1 prezentare orală, 1 poster (Chișinău, Moldova)

### **Domeniul de activitate științifică**

<i>Specialitatea de bază</i>	321.03. Cardiologie;
------------------------------	----------------------

<i>Domenii de cercetare</i>	Științe medicale
<i>Tema tezei de doctorat</i>	Răspunsul inflamator la pacienții cu STEMI pe perioada dezvoltării remodelării adaptive și patologice a miocardului

**Date statistice privind numărul total de publicații științifice și metodic- didactice**

<i>Autor și coautor</i>	33 articole și teze,				
<b>Aptitudini și competențe personale</b>					
<i>Limba maternă</i>	Româna, Rusa				
<i>Autoevaluare</i>	Înțelegere		Vorbire		Scriere
<i>Nivel european (*)</i>	Ascultare	Citire	Participare la conversație	Discurs oral	Exprimare scrisă
<i>Engleza</i>	C2	C2	C2	C2	C2
<i>Italiana</i>	C2	C2	C2	C2	C2
	(*) Nivelul Cadrului European Comun de Referință Pentru Limbi Străine				
<i>Competențe și aptitudini PC</i>	Windows, MS Office applications: Word, Excel, Power Point; Internet, Sisteme Informaționale Automatizate				
<i>Competențe organizaționale</i>	Capacitate de analiză și sinteză. Responsabilitate. Lucru în echipă.				
<i>Informații suplimentare</i>	Căsătorită Permis de conducere - Categoria B				
<i>Persoane de referință:</i>	Lucia Ciobanu, dr. hab în. șt. medicale, conf. cercet., <a href="mailto:luciaciobanu001@gmail.com">luciaciobanu001@gmail.com</a> , tel. mob. (+373) 79 515318.				