

RECEPȚIONAT

Agenția Națională pentru Cercetare
și Dezvoltare _____

_____ 2021

AVIZAT

Secția AȘM _____

_____ 2021

RAPORT ANUAL

privind implementarea proiectului din cadrul Programului de Stat (2020-2023)
„Evaluarea markerilor instrumentali și biochimici în managementul pacienților cu infarct
miocardic acut fără elevare de segment ST, precum și în aprecierea gradului de afectare
coronariană microvasculară” cu cifrul nr. 20.80009.8007.10.

Prioritatea Strategică: SĂNĂTATE

Conducătorul proiectului

Popovici Mihail

Directorul organizației

Moscalu Vitalie

Consiliul științific

Popovici Mihail



Chișinău 2021

1. Scopul etapei anuale conform proiectului depus la concurs

Evaluarea disfuncției microcirculatorii periferice și cardiace prin aplicarea RMN, indicelui braț-gleză și panoului multi-marker, efectului revascularizării amânate a pacienților cu NSTEMI , precum și a acțiunii Ang 1-7 asupra reactivității de efort a cordului și a sistemului coronarian în infarctul miocardic experimental.

2. Obiectivele etapei anuale

1. Evaluarea disfuncției microcirculatorii periferice și cardiace.
2. Selectarea metodelor instrumentale mai informative, dar și cu un raport cost-eficiență acceptabil în diagnosticul disfuncției microcirculatorii.
3. Remodelarea funcțională a cordului izolat și sistemului coronarian în infarctul miocardic acut

3. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivelor etapei anuale

1. Elaborarea chestionarului pentru evaluarea posibilităților factori ai dereglării microcirculației coronariene și periferice.
2. Aprecierea indicilor de disfuncție microvasculară coronariană la pacienții supuși angioplastiei într-un lot mediu de 100 pacienți cu NSTEMI (se va determina nivelul circulant al markerilor biochimici).
3. Instruirea personalului echipei proiectului (3 persoane) privind utilizarea dispozitivului Perimed Periflux 6000 pentru aprecierea corelativă a disfuncției microvasculare periferice cu cea coronariană.
4. Evaluarea indicatorilor instrumentali ai microcirculației determinați în timp real aplicând dispozitivul Perimed Periflux 6000 (cca 75 pacienți cu NSTEMI).
5. Evaluarea indicatorilor RMN cardiace la pacienții cu NSTEMI și MINOCA cât și RFF la pacienții NSTEMI.
6. Analiza indicelui gleznă-braț la pacienții cu ateroscleroză periferică, și aprecierea nivelului indicatorilor sistemului pro- și antioxidant la 40 pacienți și 40 subiecți sănătoși cu scopul analizei corelative a gradului de disfuncție vasculară periferică cu cea coronariană la pacienții cu NSTEMI.
7. Evaluarea in vitro a efectului Ang 1-7 asupra rezervei coronariene endotelium dependente în infarctul miocardic.
8. Evaluarea in vitro a efectului Ang 1-7 asupra reactivității coronariene la acțiunea agenților naturali constrictori în infarctul miocardic.

4. Acțiunile realizate pentru atingerea scopului și obiectivelor etapei anuale

1. S-a elaborat chestionarul pentru evaluarea posibililor factori ai dereglării microcirculației coronariene și periferice.
2. La ≈ 100 de pacienți cu NSTEMI și 20 subiecți sănătoși s-au determinat în dinamică valorile sanguine a biomarkerilor: PCRhs, TNF-alpha, cistatina C, H-FABP și PROBMP ș.a.
3. S-a studiat impactul revascularizării amânate asupra miocardului la pacienții cu NSTEMI cu risc intermediar și scăzut asupra remodelării morfo-funcționale a miocardului.
4. S-au preluat probe sanguine pentru mai mulți markeri al sistemului de coagulare: monomerii fibrinei, particulelor endoteliale, antitrombinei III, Proteinei S, Proteinei C și alții (≈ 70 pacienți și 15 subiecți sănătoși).
5. S-a evaluat indicele gleznă-braț cu determinarea concomitentă a indicatorilor sistemului pro- și antioxidant în sângele circulat la cca 40 pacienții cu afectare aterosclerotică periferică și 40 de persoane sănătoase (lotul de control).
6. Au fost evaluați prin RMN cardiacă parametrii la 18 pacienți și prin determinarea rezervei fracționale de flux la 6 pacienți cu afectare coronariană neobstructivă.
7. S-a studiat reactivitatea coronariană la stimulare simpatică cu norepinefrină (NE), la acțiunea endotelinei 1 (ET-1), angiotensinei II (Ang II), precum și reactivitatea cardiacă la efort cu volum și cu rezistență în infarctul miocardic experimental (IME).
8. S-a studiat efectul premedicației cordului izolat cu Ang 1-7 asupra reglării hetero- și homeometrice a cordului, precum și asupra fenomenului coronarian Gregg iminent acțiunii factorilor naturali vasorelaxanți și vasoconstrictori în IME.

5. Rezultatele obținute

Realizarea scopului cercetării trasat pentru anul 2021 a cuprins: (1) estimarea efectului revascularizării amânate a pacienților cu NSTEMI cu risc cardiovascular intermediar și mic, (2) aprecierea disfuncției microcirculației la pacienții cu NSTEMI prin aplicarea rezonanței magnetice nucleare și a nivelurilor circulante ale markerilor biochimici, (3) evaluarea disfuncției microvasculare periferice prin aprecierea indicelui gleznă-braț cât și indicatorii sistemului pro- și antioxidant ajustată cu indicatorii permeabilității intestinale și (4) estimarea remodelării miocardului și a sistemului coronarian în infarctul miocardic experimental.

1. Estimarea efectului revascularizării amânate a pacienților cu NSTEMI cu risc cardiovascular intermediar și mic.

În NSTEMI recomandările Societății Europene de Cardiologie ce vizează timpul aplicării tratamentului invaziv au la bază estimarea cu predilecție a scorurilor de risc GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) și TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction). Astfel, la pacienții din grupurile de risc foarte înalt și înalt revascularizarea primară a miocardului se anunță oportună la distanța de 2 și, respective, 24 de ore. La pacienții cu risc intermediar sau mic Ghidul ESC recomandă aplicarea strategiei invazive în primele 72 de ore de la stabilirea diagnosticului de NSTEMI, iar în virtutea circumstanțelor care nu oferă posibilitatea de efectuare a coronarografiei la pacienții cu NSTEMI în primele 72 ore, se recomandă transferul pacienților spre un centru cu abilități de cardiologie intervențională. Important de menționat că la pacienții NSTEMI cu risc intermediar sau mic ischemia miocardului este determinată predilect de disfuncția microcirculației

coronariene. Experiența noastră demonstrează existența în Republica Moldova a unui număr destul de mare de pacienți eligibili la această recomandare, motivele cauzative firești fiind suplinite astăzi de instalarea restricțiilor sociale determinată de pandemia COVID-19, iar revascularizarea miocardului este amânată chiar până la 30 de zile.

În acest context este importantă evidențierea impactului acestei angioplastii amânate asupra prognosticului evoluției post-infarct a miocardului la distanță în contiguitate cu estimarea caracterului remodelării morfo-funcționale a miocardului, ratei evenimentelor cardiovasculare majore, influenței diferitor factori de risc cardiovascular, în primul rând diabetul zaharat.

Reieșind din cele menționate ne-am propus aprecierea comparativă a efectului revascularizării în perioada <72 ore și 72 ore–30 zile asupra indicilor ecocardiografici și duranță fizică la pacienții cu NSTEMI la distanța de 6 luni.

Material și metode. Cercetarea a fost realizată pe 2 loturi egale de pacienți cu NSTEMI cu scorul GRACE <140 (risc intermediar și mic), formate în dependență de fereastra de aplicare a angioplastiei:

- Lotul 1 (126 de pacienți), cu revascularizarea <72 ore.
- Lotul 2 (126 de pacienți), cu revascularizarea în perioada 72 ore–30 zile.

Potrivit vârsta, genderul, rata maladiilor concomitente (hipertensiune arterială, diabet zaharat) și a factorilor de risc cardiovascular, debutul simptomelor loturile au fost omogene.

Scorul GRACE a fost calculat prin formula acceptată. Din studiu au fost excluși pacienții care au demonstrat: risc cardiovascular foarte înalt și înalt; infarct miocardic suportat anterior; cardiomiopatia dilatativă; cardiomiopatia postinflamatorie; cardiomiopatie hipertrofică; stenoză coronariană care a cauzat infarctul < 50% și FFR (rezerva coronariană fracționată) > 0.80; prezența stenozelor >75% pe alte vase în afară de artera țintă de provocare a IMA; By-pass aorto-coronarian sau angioplastia coronariană în anamneză; valvulopatii semnificative (insuficiența gr III-IV, stenoze de gradul mediu și sever); hipochinezia difuză a ventriculului stâng la echocardiografie; insuficiență renală avansată. La admitere și la distanța de 6 luni a perioadei post-infarct s-au efectuat investigațiile: examenul ECG, examenul ecocardiografic transthoracic (EcoCG), testul de efort, coronarografia, tomografia prin coerența optică (OCT – Optical Coherence Tomography), rezerva fracționată de flux (FFR – fractional flow reserve).

Rezultate. Datele EcoCG ale pacienților cu NSTEMI estimate la a 2-a zi după angioplastie sunt similare în ambele loturi (fără discrepanță semnificativă) și demonstrează un patern morfo-funcțional inerent cordului periclitat.

Datele coronarografiei obținute în loturi sunt omogene, cu excepția prevalării ratei paternului de stenoză 91-99% în lotul 2 față de lotul 1 și a paternului ocluzie totală în lotul 1.

Unul din punctele notabile de estimare a calității remodelării post-infarct a miocardului este reprezentat de gravitatea insuficienței cardiace.

Este remarcabilă în acest sens rata mai mare după 6 luni de la angioplastie a pacienților cu NYHA II în lotul 2 comparativ cu lotul 1 (66,7 vs 52,4%), iar rata NYHA III, dimpotrivă, este semnificativ mai mică (4 vs 29%). Această constatare indică asupra unei restabiliri funcționale concludentă a cordului la pacienții cu NSTEMI tratați prin revascularizare amânată, deci peste 72 ore. Sub acest aspect se remarcă inteligibil și dinamica indicilor ecocardiografici atestată la distanța de 6 luni după revascularizare.

Revendicările funcționale pozitive ale cordului care au evaluat pe parcursul perioadei post-

infarct sunt urmate de ameliorarea toleranței la efortul fizic a pacientului.

Merită atenție faptul că intensitatea efortului maximal efectuat de pacienții din lotul 2 a fost considerabil mai mare comparativ cu lotul 1: $111,200 \pm 2,244$ vs $99,370 \pm 2,487$ Wt ($p < 0,001$).

Beneficul cumulativ al anduranței fizice în loturi la finele perioadei de 6 luni după revascularizarea NSTEMI s-a manifestat în cadrul aplicării angioplastiei amânate printr-o rată net mai mare a pacienților cu toleranță fizică înaltă comparativ cu angioplastia aplicată în primele 72 de ore: 45,6% versus 31,9%. Așadar, revascularizarea amânată a pacienților cu NSTEMI cu risc cardiovascular intermediar și mic, aplicată la o distanță de 72 ore – 30 zile, a demonstrat după 6 luni de zile o remodelare morfo-funcțională a cordului comparabilă cu paternul iminent revascularizării aplicate în primele 72 ore, iar unele modificări sunt chiar mai concludente, cum ar fi: (1) creșterea FE, (2) micșorarea VTS și DTS, (3) rata pacienților cu NYHA II, (4) intensitatea efortului Max, timpul total al efortului fizic, precum și rata pacienților cu toleranță înaltă la efort fizic. Datele obținute argumentează relevanța amânării revascularizării pacienților cu NSTEMI cu risc intermediar și mic de la perioada răspunsului inflamator maxim (24-72 ore) până la perioada răspunsului inflamator atenuat (după ziua a 5-a) în vederea reducerii impactului traumatic al angioplastiei detrimental remodelării post-infarct a miocardului, chiar dacă există posibilitatea tratamentului invaziv a pacientului în primele 72 ore de la debutul infarctului miocardic.

2. Aprecierea disfuncției microcirculației la pacienții cu NSTEMI prin aplicarea rezonanței magnetice nucleare

Este important de menționat că din pacienții incluși în studiu (peste 500 NSTEMI și circa 314 MINOCA) aplicarea RMN s-a reușit la 18 pacienți cu NSTEMI. În 33,3% cazuri a fost confirmat diagnosticul de infarct miocardic (IM), restul prezentând patologii de etiologie non-ischemică: miocardită 33,3%, cardiomiopatie hipertrofică (CMH) – 16,6% și cardiomiopatie dilatativă (CMD) – 16,6%.

Rezultatele furnizate de rezonanța magnetică nucleară (RNM) au arătat că această metodă este fezabilă privind diagnosticul disfuncției microcirculatorii coronariene la pacienții cu NSTEMI, deoarece în 100% cazuri s-a depistat fibroza subendocardică, care este cauzată nemijlocit de microcirculația subendocardică compromisă. Alți indicatori instrumentali furnizați de RNM, cum ar fi în primul rând indicii de rezervă a perfuziei miocardului și indicii raportului dintre rezerva coronariană și fluxul arterelor de penetrare a miocardului sunt fezabili în estimarea disfuncției microcirculatorii coronariene, care ca și indicii fibrozei subendocardice trebuie să fie repere importante în vederea justificării valorii predictive markerilor circulanți biochimici. În contextul relevanței diagnostice a panoului multi-marker la pacienții cu NSTEMI am abordat aprecierea conținutului seric al markerilor pro-inflamatori (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , PCRhs, MCP-1), markerilor anti-inflamatori (IL-4, IL-10, IL-23, IL-33, heregulina-1 β), markerilor stresului oxidativ (dialdehida malonică, PPOA, nitrozolii, nitrații și nitriții, superoxidismutaza, catalaza, sistemul enzimatic glutation-redox), markerilor leziunilor celulare ischemice (FABP sau carierul proteic al acizilor grași, cistatina, albumina ischemic modificată), markerilor dishomeostaziei circulatorii (copeptina, NT-pro-BNP), markerilor fibrozei (galectina-3) și de activitate a turnover-ului colagenului de tip I și tip III. Datele obținute în anul 2021 argumentează și fundamentează deja fezabilitatea unui algoritm diagnostic al disfuncției microcirculatorii coronariene la pacienții cu NSTEMI. În anul 2022 urmează să fie cuprins tot panoul multi-marker desemnat mai sus.

3. Evaluarea fezabilității diagnostice a indicatorilor microperfuziei periferice utilizând determinarea indicelui gleznă braț și corelarea lor cu markerii biochimici și instrumentali ai disfuncției coronariene microvasculare (sau sarcina aterosclerotică)

În studiu au fost incluși 40 de pacienți cu boala arterială periferică (BAP) fiind într-o stare stabilă cel puțin cu o lună înainte de a fi incluși în studiu, adică fără modificări bruște în proba de mers pe jos și valorile indicelui Gleznă Braț respectiv. Lotul de control (LC) a inclus 40 subiecți.

Au fost excluși din studiu subiecții care aveau vase necompresibile (GBI >1,40), insuficiență hepatică, grave tulburări renale (creatinină serică >2,8 mg/dl), boală cerebrovasculară acută, infarct miocardic acut, dacă erau fumători activi sau dacă luau antioxidanți. S-a măsurat indicele gleznă-braț cât și determinarea în ser a peptidelor derivate din Nox2 solubile; producția de H₂O₂, procentul de HBA, conținutul zonulinei serice și LPS. Dereglările stresului oxidativ au un rol major în inițierea și progresia afectării aterosclerotice, implicând tot patul vascular inclusiv microvasele. Totodată dereglările sistemului de oxidare și formarea radicalilor liberi de oxigen la pacienții cu BAP și corelarea lor cu afectările aterosclerotice coronariene rămân încă neclare. În ultimii ani o atenție deosebită a fost acordată microbiotei intestinale ca cauză a inițierii și progresiei proceselor aterosclerotice BAP. Modificări ale microbiotei intestinale au fost asociate cu o producție crescută de N-oxid de trimetilamină, metabolit care exercită un efect proinflamator și protrombotic, procese care favorizează aterotromboza la pacienții cu BAP. Dar și alte produse microbiotice intestinale, cum ar fi lipopolizaharida (LPS), poate fi implicată în dezvoltarea aterosclerozei BAP. LPS este o endotoxină derivată din membrană gram negativă a bacteriei și care influențează proactiv transcrierea intracelulară a mai multor mediatori proinflamatori în peretele vasului prin intermediul receptorului Toll-like 4 favorizând astfel progresia aterosclerozei. Astfel putem presupune că LPS ar putea fi un factor declanșator al stresului oxidativ la pacienții cu BAP. Reieșind din cele spuse am evaluat rolul potențial al LPS în activarea sistemică a Nox2 și respectiv al H₂O₂ dar și echilibrul activității sistemului pro- și antioxidant prin determinarea H₂O₂ și activității de înlăturare a H₂O₂. Mai mult, am analizat relația dintre LPS și severitatea aterosclerozei la pacienții cu BAP.

La pacienții cu BAP indicele gleznă braț a fost semnificativ diminuat cu 47,67% (0,56±0,05 vs 1,07±0,07). Nivelul circulant al peroxidului de hidrogen se estimează majorat față de control cu 40% (p=0,004). Un alt marker al stresului oxidativ, sNox2-dp, de asemenea este semnificativ majorat la pacienții cu BAP: 37±8 vs 21±9 (+77%). Remarcabilă este creșterea dublă a LPS, care fiind un marker al periclitării microbiotei intestinale poate declanșa un răspuns inflamator. Elevarea LPS se corelează cu majorarea Zonulinei cu 89%, fapt ce indică asupra rolului creșterii permeabilității intestinale în translocarea intestinală, declanșarea răspunsului inflamator, activarea stresului oxidativ și exacerbarea aterosclerozei.

4. Estimarea remodelării miocardului și a sistemului coronarian în infarctul miocardic experimental (IME).

În IME reglarea hetero- și homeometrică a cordului este afectată, fapt determinat de periclitarea fazei de contracție și relaxare izovolumică a cordului, predictorii funcționali ai căreia sunt +dP/dT max și -dP/dT max. Valoarea lor în probele de efort cu volum și rezistență este diminuarea cu până la 26% comparativ cu indicii martor. Afectarea funcției diastolice a ventriculului stâng (VS) este manifestată prin creșterea incrementului presiunii telediastolice față de martor cu până la 17,8% în condițiile de umplere graduală a cavității VS. Acțiunea surplusului de calciu în perfuzat a condiționat o majorarea net superioară a stiffenss-ului diastolic față de martor cu până la

42,4%, fapt ce indică asupra periclitării sistemului intracelular de control al homeostaziei ionilor de calciu (ie, deficitul energetic, incompetența pompei SERCA2a și reducerea raportului dintre fosforilarea și defosforilarea fosfolambanului).

Efectul vasoconstrictor al factorilor neuroendocrini vasoconstrictori naturali (norepinefrinei, endotelinei 1 (ET-1), polipeptidului Y și angiotensinei II) este potențat, dată fiind reducerea fluxului coronarian mai mare cu până la 21,32% față de martor. Totodată, pe fondalul afectării reactivității coronariene mediate de endoteliu fenomenul Vanhouute nu s-a decelat periclitat, fapt ce indică asupra valorii adaptive în acest sens a epoxiecosatrienelor.

Acțiunea Ang 1-7 înainte de probele de efort hemodinamic și neuroendocrin a ameliorat notabil reactivitatea cardiacă și coronariană. Astfel, valoarea $+dP/dT$ max și $-dP/dT$ max a crescut cu până la 10% comparativ cu IME, iar jetul aortic, debitul cardiac și presiunea sistolică a ventriculului stâng s-au majorat cu 17-45%. Remarcabil că premedicația cu Ang 1-7 a condiționat apariția răspunsului inotrop pozitiv al cordului izolat la acțiunea ET-1 urmată de creșterea debitului cardiace pe fondalul elevării presiunii sistolice a VS.

Este importantă creșterea rezervei funcționale coronariene a cordului inerentă acțiunii acetilcolinei cu 19%, precum și a fluxului coronarian la acțiunea factorilor neuroendocrini vasoconstrictori cu până la 11%. De asemenea merită atenție efectul Ang 1-7 de creștere a toleranței miocardului la acțiunea ischemiei și reperfuziei, dată fiind reducerea semnificativă a presiunii telediastolice a VS pe perioada ischemiei cu până la 41,7%, precum și pe perioada reperfuziei cu până la 36,4%. Prin urmare, datele obținute aduc la apel rolul adaptiv-compensator al Ang 1-7 în reglarea cardiacă sub aspectul diferitor probe de efort hemodinamic și neuroendocrin în IME și pot argumenta aplicarea acestei componente naturale a sistemului renin-angiotensină-aldosteron în atingerea revirimentului funcțional cardiac și coronarian, precum și justifică necesitatea cercetării posibilităților farmacologice de a crește expresia ACE2, enzima de conversie a Ang II în Ang 1-7.

Notă: Obiectivul 3 și 4 sunt transferate pentru a fi realizate în anul 2022 din motive că situația epidemiologică a împiedicat transferul utilajului din Suedia la Chișinău (conform contractului de colaborare) în schimb conform deciziei Consiliului științific al IMSP Institutul de Cardiologie (proces verbal nr.2 din 15.04.2021) s-a realizat un alt obiectiv al proiectului dictat de situația epidemiologică și anume: studiul impactului revascularizării amânate asupra miocardului la pacienții cu NSTEMI cu risc intermediar și scăzut asupra remodelării morfo-funcționale a miocardului (vezi obiectivul 3 al proiectului).

6. Diseminarea rezultatelor obținute în proiect în formă de publicații

Lista lucrărilor științifice, științifico-metodice și didactice publicate în anul de referință în cadrul proiectului din Programul de Stat „Evaluarea markerilor instrumentali și biochimici în managementul pacienților cu infarct miocardic acut fără elevare de segment ST, precum și în aprecierea gradului de afectare coronariană microvasculară” cu cifrul nr. 20.80009.8007.10.

1. Articole în reviste științifice

1.1. în reviste din bazele de date Web of Science și SCOPUS (cu indicarea factorului de impact IF)

1. Lorenzo Loffredo, Victoria Ivanov, Nicolae Ciobanu, Micaela Ivanov, Michail Popovici, Cristina Nocella, Vittoria Cammisotto, Federica Orlando, Aurora Paraninfi, Paolo Ciacci, Enrico Maggio, Simona Bartimoccia, Francesco Barillà, Francesco Violi, Roberto Carnevale. NOX-2

activation and gut-derived lipopolysaccharides in patients with coronary microvascular angina. *Antioxidants&Redox Signaling*. 2020,11(33),761-766 <https://doi.org/10.1089/ars.2020.8109> (IF-5,59).

1.2. în reviste din Registrul National al revistelor de profil, cu indicarea categoriei

2. 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. *Moldovan Medical Journal*. 2021;64(1):56-62. ISSN 2537-6373 /ISSNe 2537-638.
3. 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. *Moldovan Medical Journal*. 2021;64(2):26-32. ISSN 2537-6373 /ISSNe 2537-6381.
4. Tacu L., Cobet V. Diastolic disorder inherent to doxorubicin cardiotoxicity. *Moldovan Medical Journal*, 2021, 64(4): 23-28. Category B. ISSN 2537-6381

2. Teze ale conferințelor științifice

2.1. în lucrările conferințelor științifice naționale

1. Dicusar O., Ivanov M., Ciobanu L., Ivanov V. Diferențele de sex în prezentarea clinică și managementul pacienților cu infarct miocardic fără elevarea segmentului ST. Conferința științifică anuală – Cercetarea în biomedicină și sănătate: Calitate, excelență și performanță. Chișinău 20-23 octombrie 2021; p.123

2.2. în lucrările conferințelor științifice internaționale

2. 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)
3. Иванов М. В., Чебан Л.М., Попович И. М., Иванов В. М., Кобец В.А., Попович М. И. Предикторы острого инфаркта миокарда без подъема сегмента ST. IX Евразийский конгресс кардиологов, 24-25 мая 2021 г.

7. Impactul științific, social și/sau economic al rezultatelor științifice obținute în cadrul proiectului

Rezultatele obținute au demonstrat că remodelarea post-infarct a miocardului la pacienții cu NSTEMI cu risc cardiovascular intermediar și mic în perioada de polarizare a macrofagelor, manifestată prin expresia maximală a macrofagelor anti-inflamatoare de tip 2, deci după 72 ore de la debut are o evoluție benefică la distanța de 6 luni conform datelor EcoCG și toleranței la efort fizic. Plauzibil de admis că acest reviriment mai accentuat, comparativ cu evidențele obținute la pacienții cu revascularizarea <72 ore, este datorat declinului intensității răspunsului inflamator și a stresului oxidativ care începe după primele 5 zile ale fazei acute a infarctului. Remodelarea funcțională post-infarct a miocardului excelează prin afectarea hetero- și homeometrică a cordului cauzată de periclitatea contracției și relaxării izovolumice a ventriculului stâng, iar indicii +dP/dTmax și -dP/dTmax sunt predictorii funcționali veritabili. Dezvoltarea răspunsului inotrop negativ al miocardului la acțiunea endotelinei 1 este un factor patogenetic ce contribuie concludent la exacerbarea insuficienței cardiace post-infarct în probele de efort hemodinamic și neuroendocrin.

Acțiunea Ang 1-7 se impune prin efect benefic asupra reactivității de efort a cordului și a fenomenului coronarian Gregg, manifestările principale fiind creșterea valorii indicilor +dP/dTmax și -dP/dTmax cu până la 26%, majorarea rezervei funcționale coronariene colinergice cu 16%, precum și limitarea declinului fluxului coronarian la acțiunea ET-1 și Ang II cu până al 11%.

8. Infrastructura de cercetare utilizată în cadrul proiectului

A fost utilizată infrastructura IMSP Institutul de Cardiologie, respectiv a secțiilor clinice de cardiologie intervențională, sala de cateterism, laboratorul clinic, Dispensarul cardiologic cât și infrastructura din cadrul Spitalului polivalent Novamed: secția de primire urgente, sala de cateterism, cabinetul de diagnostic prin rezonanța magnetică nucleară și laboratorul de diagnostic clinic.

9. Colaborare la nivel național în cadrul implementării proiectului

În cadrul național s-a colaborat cu laboratorul central al USMF „N.Testemițanu” (Acord de parteneriat nr.5 din 10.10.2019) și Spitalul Polivalent Cardiomed SRL (Acord de parteneriat nr.2 din 10.10.2019).

10. Colaborare la nivel internațional în cadrul implementării proiectului

La nivel internațional s-a colaborat cu: Spitalul Universității Skane din Lund, Suedia (Acord de parteneriat nr.1 din 08.10.2019); Universitatea de Medicină Ludwig-Maximilian și Societatea Științifică Max-Planck (Acord de parteneriat nr.3 din 08.10.2019); Universitatea Sapienza din Roma (Acord de parteneriat nr.4 din 17.10.2019) și cu Societatea Europeană de Cardiologie în cadrul proiectului EURObservational Research Programme (EOPR) conform contractului de colaborare.

11. Dificultățile în realizarea proiectului

- Medicii din domeniul cercetării concomitent cu realizarea proiectelor de cercetare din Programul de Stat îndeplinesc o activitate curativă având aceeași sarcină (numărul de pacienți tratați, consultați) ca și medicii practicieni; suplimentar dâșii elaborează, actualizează și implementează metode noi de diagnostic și tratament, pregătesc ghidurile naționale pentru toate nozologiile, organizează conferințe clinice, conferințe științifice, pregătesc publicații de specialitate, participă la pregătirea cadrelor etc., însă sunt plătiți cu un salariu mai mic. Această abordare discriminatorie față de medicii care efectuează activitate curativă trebuie neapărat corectată.
- Nu se respectă cerințele stipulate în Hotărârea de Guvern nr.53 din 05.02.2020 „Cu privire la aprobarea Metodologiei de finanțare instituțională a organizațiilor de drept public din domeniul cercetării și inovării”. Ca exemplu, cuantumul care a fost repartizat Institutului de Cardiologie în anii 2020-2021 a fost mult mai mic decât prevederile regulamentului și achitat instituției cu mari rețineri (întârzieri de circa 7 luni).
- În același timp ași menționa că ar fi bine pentru viitor creșterea finanțării instituționale până la circa 50-60% din cuantumul finanțării cercetării.

12. Diseminarea rezultatelor obținute în proiect în formă de prezentări la foruri științifice

1. Popovici Mihail, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, academician al AȘM:
Moderator la 2 sesiuni în cadrul Congresului și conferinței internaționale Euro-Asiatice.

- IX Евразийский конгресс кардиологов, 24-25 мая 2021 г. Moderator al sesiunii «Актуальные вопросы диагностики и лечения атеросклероза»
- Международная конференция «Спорные и нерешённые вопросы кардиологии 2021» 13-14 октября 2021 года. Moderator al sesiunii „Всё самое актуальное об атеросклерозе”

2. Popovici Ion, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător:

Participări la conferințe, work-shop-uri, seminare, webinare.

Evenimente naționale:

- Conferința anuală SCRIM (2021) „Noi abordări în cardiologia și radiologia intervențională în Republica Moldova”; *organizator* - Societatea de Cardiologie și Radiologie Intervențională din Moldova; Raport oral, *tema prezentărilor* - „Abordări contemporane a unui defect interventricular membranos” & „Rotablația coronariană – abordarea pas cu pas”, or. Chișinău, RM (23.07.2021)
- Conferința științifică dedicată Zilei mondiale a inimii „Provocări în revascularizarea coronariană primară a pacientului cu STEMI”; raport oral, *tema prezentării* – „Revascularizare în IMA cu leziuni coronariene complexe”, or. Chișinău, RM. (30.09.2021)

Evenimente internaționale online: a participat în calitate de moderator și prezentator la următoarele întruniri:

- Congress of Endovascular Therapies and minimally Invasive Cardiac Surgery. 2021 East meets West. *Perioada:* 7-9 Octombrie 2021, Bucuresti, Romania.
- Webinar „Angioplastia carotidiană”, susținut de Eximia Medical și Terumo Interventional Systems.
- Webinar „Rolul Imagisticii și Fiziologiei Intracoronariene în ghidarea Angioplastiei”, organizat de Societatea Română de Cardiologie Intervențională. (06.05.2021).
- Webinar „PCI for calcified lesions” (14.10.2021)

3. Ivanov Victoria, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător:

Comunicare orală cu tema: Cine este pacientul pentru rosuvastatina compensată? Conferință organizată în cadrul Societății de Cardiologie pentru medicii de familie, 04 martie 2021.

- **Peltec Angela, Ivanov Victoria.** Cardiovascular risk profile in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Al 40-lea congres național de gastroenterologie, hepatologie și endoscopie digestivă. GASTRO 2021, 13-15 mai Mamaia, Romania. (comunicare orală)

- **Peltec Angela, Ivanov Victoria, Matcovschi Sergiu.** Evaluarea fibrozei hepatice avansate la pacienții cu diferite subtipuri ale bolii ficatului gras metabolic asociate. Zilele gastroenterologiei Timișorene la Chișinău, 25-26 octombrie 2021. (comunicare orală)

13. Aprecierea și recunoașterea rezultatelor obținute în proiect (premier, medalii, titluri, alte aprecieri).

14. Promovarea rezultatelor cercetărilor obținute în proiect în mass-media

- Emisiuni radio/TV de popularizare a științei
Popovici Ion, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător
- Interviu de Ziua Internațională a Chirurgilor, invitat în platoul iSanatate la PRO TV.
<https://protv.md/isanatate/de-ziua-internationala-a-chirurgilor-doi-dintre-cei-mai->

valorosi-si-experimentati-medici-din-tara-noastra-au-fost-prezenti-in-studioul-i-sanatate-video---2579653.html

- Reportaj „O șansă la viață” dedicată intervențiilor endovasculare în malformațiile congenitale, la Canalul Primul în Moldova. <https://primul.md/o-sansa-la-viata>

15. Teze de doctorat / postdoctorat susținute și confirmate în anul 2021 de membrii echipei proiectului

- Surev Artiom, teza de doctorat cu tema „Particularitățile tratamentului intervențional al infarctului miocardic acut fără supradenivelarea segmentului ST. Conducător Ciobanu Lucia, dr. hab. șt. med., conf. cercet. (teza este finalizată și prezentată ANACEC)

16. Materializarea rezultatelor obținute în proiect

Forma de materializare a rezultatelor cercetării în cadrul proiectului este – servicii noi în actualizarea recomandărilor metodelor de diagnostic și tratament

17. Informație suplimentară referitor la activitățile membrilor echipei în anul 2021

- Membru/președinte al comitetului organizatoric/științific, al comisiilor, consiliilor științifice de susținere a tezelor
 1. *Popovici Mihail*, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, academician al AȘM a participat în calitate de membru al comisiei pentru conferirea titlurilor didactice de profesor universitar a conferențiarilor doamnei Ina Palii și Olga Tagadiuc
 - A organizat 4 ședințe a Societății Cardiologilor din Republica Moldova
 - referent la o temă de doctorat a dnei Cornelia Lazăr cu tema „Caracteristica metabolică a ischemiei/reperfuziei cauzate de torsiunea/detorsiunea ovariană”
 2. *Ivanov Victoria*, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător, a fost referent în cadrul seminarului științific de profil la aprobarea tezelor de doctorat:
 - 09.02.2021, Discutarea și aprobarea tezei de doctor în științe medicale a studentului-doctorand Andrei Braniște cu tema: „Insuficiența cardiacă cardiomiopatică: particularități patogenetice și clinico-evolutive” (specialitatea: 321.03 Cardiologie).
 - 18.05.2021, Discutarea și aprobarea proiectului de cercetare și a temei tezei de doctor în științe medicale a studentei-doctorande Bursacovschi Daniela cu tema „Modificări cardiovasculare induse de tratamentul antitumoral în cancerul de glandă mamară” (specialitatea: 321.03 Cardiologie).
 3. *Cobeș Valeriu*, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar,
 - Membru al Comisiei de Experți ANACEC.
 - Președinte al Seminarului științific de profil pe probleme medico-biologice al USMF „Nicolae Testemițanu”.
 - Președinte ale Comisie de Experți privind susținerea tezei de doctor în științe medicale (Sedaia Ecaterina, 11.02.2021).
 - Recenzent oficial la 1 teză de dr.șt.med. (Moiseeva Anna, 16.09.2021).
 - Recenzent oficial la 1 teză de dr.hab.șt.med. (Arnăut Oleg, 21.01.2021).

- Redactor / membru al colegiilor de redacție al revistelor naționale / internaționale (Opțional)
- M.Popovici - expert evaluator în cadrul Comitetului științific pentru organizarea congresului anual al Societății Europene de Cardiologie.
- M.Popovici - membru al consiliilor redacționale a revistelor științifice internaționale: „Кардиология”, „Евразийский Кардиологический Журнал” (Federația Rusă), „Украинский кардиологический журнал” (Ucraina), Рациональная фармакотерапия в Кардиологии (Federația Rusă) .
- M.Popovici - membru al consiliilor redacționale a revistelor științifice naționale: „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Secția Științe Medicale”, „Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină”, „The Moldovan Medical Journal” (Moldova).

18. Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect

Pacienții cu infarct miocardic acut fără elevare de segment ST (NSTEMI) cu risc cardiovascular intermediar și mic (scorul GRACE <140), care excelează în plan patogenetic prin afectarea microcirculației coronariene demonstrează o evoluție post-infarct benefică la distanța de 6 luni în cadrul revascularizării amânate a miocardului peste 72 ore (perioada fazei acute a miocardului ce corespunde expresiei macrofagelor anti-inflamatoare, M2). Pe un lot de 126 de pacienți s-a decelat că rata pacienților cu NYHA III la sfârșitul perioadei de supraveghere era net mai mică vs indicele atestat într-un lot de 126 de pacienți cu NSTEMI revascularizați până la 72 ore (4 versus 29%). În plus, efortul maximal efectuat a fost semnificativ mai mare $111,200 \pm 2,244$ versus $99,370 \pm 2,487$ Wt ($p < 0,001$), după cum și rată pacienților cu toleranță fizică înaltă: 45,6% versus 31,9%. Aplicarea rezonanței magnetice nucleare a demonstrat fezabilitatea diagnostică față de disfuncția microcirculației coronariene (DMC), întrucât în 100% cazuri s-a depistat fibroza subendocardică, care este cauzată nemijlocită a acesteia. La acești pacienți nivelul circulant al markerului fibrozei miocardului, galectina-3, a fost semnificativ mai mare cu 43,8% față de indicele martor și s-a corelat de asemenea cu indicele de rezervă a perfuziei miocardului și cu indicele raportului dintre rezerva coronariană și fluxul arterelor de penetrare a miocardului.

Indicele braț gleznă poate fi un marker al periclitării perfuziei la nivelul arteriolelor, dat fiind faptul că la 40 de pacienții cu boala arterelor periferice valoarea acestuia s-a estimat depreciată cu 47,67%. Acest declin a fost asociat cu activarea stresului oxidativ, manifestată prin elevarea conținutului seric al peroxidului de hidrogen și sNox2-dp cu 40-77%. Totodată, acesta s-a direct cu indicii de alterare a microbienei intestinale, astfel, că zonulina și lipopolizaharidele sunt la acești pacienți majorate cu 89-100%. Respectiv, markerii stresului oxidativ și răspunsului inflamator pot avea valoare predictivă indirectă asupra DMC la pacienții cu NSTEMI.

Rezultatele studiului fundamental obținute în evaluarea remodelării funcționale a cordului și a sistemului coronarian în infarctul miocardic izoproterenolic au evidențiat rolul relaxării și contracției izovolumice în afectarea reglării hetero- și homeometrică a cordului, iar indicii $-dP/dT$ max și $+dP/dT$ max sunt predictorii funcționali veritabili. Efectul vasoconstrictor al factorilor neuroendocrini vasoconstrictori naturali (norepinefrinei, endotelinei 1, polipeptidului Y și angiotensinei II) este potențat, dată fiind reducerea mai mare a fluxului coronarian cu până la 21,32% față de martor. Acțiunea Ang 1-7 a ameliorat notabil reactivitatea cardiacă și coronariană, astfel că valoarea $+dP/dT$ max și $-dP/dT$ max a crescut cu până la 10% comparativ cu IME, jetul aortic, debitul cardiac și presiunea sistolică a ventriculului stâng s-au majorat cu 17-45%, rezerva funcțională coronariană a

cordului a crescut cu 19%, iar declinul fluxului coronarian la acțiunea factorilor neuroendocrini vasoconstrictori s-a depreciat cu până la 11%.

Patients with Non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) with intermediate and low cardiovascular risk (GRACE score <140), which excel pathogenetically by affecting the coronary microcirculation, demonstrate a beneficial post-infarction evolution at a distance of 6 months after delayed myocardial revascularization over 72 hours (period of the acute phase of the myocardium corresponding to the expression of anti-inflammatory macrophages, M2). In a group of 126 patients, it was found that the rate of patients with NYHA III heart failure at the end of the follow-up period was significantly lower than the attested index in the group of 126 patients with revascularized NSTEMI up to 72 hours (4 versus 29%). In addition, the maximum exertion was significantly higher $111,200 \pm 2,244$ versus $99,370 \pm 2,487$ Wt ($p < 0.001$), as was the rate of patients with high physical tolerance: 45.6% versus 31.9%. The application of cardiac magnetic resonance demonstrated its diagnostic feasibility in coronary microcirculation dysfunction (CMD), because in 100% of cases subendocardial fibrosis was detected, which is directly caused by it. In these patients, the circulating level of the myocardial fibrosis marker, galectin-3, was 43.8%, significantly higher than the control index and also correlated with the myocardial perfusion reserve index and the index of coronary reserve and arterial flow myocardial penetration ratio.

The ankle brachial index can be a marker of danger of perfusion at arterioles level, given the fact that in 40 patients with peripheral artery disease its value was estimated to be impaired by 47.67%. This decline has been associated with the activation of oxidative stress, manifested by the elevation of the serum level of hydrogen peroxide and sNox2-dp by 40-77%. At the same time, it was directly associated with indices of gut microbiota alteration, so that zonulin and lipopolysaccharides are increased in these patients by 89-100%. Respectively, markers of oxidative stress and inflammatory response may have indirect predictive value on DMC in patients with NSTEMI.

The results of the fundamental study obtained in the evaluation of functional remodeling of the heart and coronary system in isoproterenol myocardial infarction highlighted the role of isovolumic relaxation and contraction in affecting the hetero- and homeometric regulation of the heart, and $-dP / dT$ max and $+dP / dT$ max indices are true functional predictors. The vasoconstrictor effect of natural vasoconstrictor neuroendocrine factors (norepinephrine, endothelin 1, polypeptide Y and angiotensin II) is enhanced, given the greater reduction in coronary flow by up to 21.32% compared to the control. Ang 1-7 action significantly improved cardiac and coronary reactivity, so that the value $+dP / dT$ max and $-dP / dT$ max increased by up to 10% compared to IME, aortic jet, cardiac output and systolic pressure of the left ventricle which increased by 17-45%, coronary reserve of the heart increased by 19%, and the decline of coronary flow to the action of vasoconstrictor neuroendocrine factors depreciated by up to 11%.

19. Recomandări, propuneri

Vezi propunerile stipulate în punctul 11.

Conducătorul de proiect _____ /

Data: _____

LS

Anexa 1B

Executarea devizului de cheltuieli, conform anexei nr. 2.3 din contractul de finanțare
 Cifra proiectului: 20.80009.8007.10

Cheltuieli, mii lei				
Denumirea	Cod		Anul de gestiune	
	Eco (k6)	Aprobat	Modificat +/-	Precizat
Cheltuieli	2	1388,9		1388,9
Cheltuieli de personal	21	1274,2		1274,2
Remunerarea muncii	211	1027,6		1027,6
Remunerarea muncii angajaților conform statelor	211	1027,6		1027,6
Remunerarea muncii angajaților conform statelor	211180	1027,6		1027,6
Contribuții și prime de asigurări obligatorii	212	246,6		246,6
Contribuții de asigurări sociale de stat obligatorii	212100	246,6		246,6
Bunuri și servicii	22	114,7		114,7
Deplasări se serviciu peste hotare	222720	39,7		39,7
Servicii de cercetări științifice contractate	222930	75,0		75,0
Stocuri de materiale circulante	33	129,3		129,3
Procurarea materialelor pentru scopuri didactice, științifice și alte scopuri	335110	107,5		107,5
Procurarea materialelor de uz gospodăresc și rechizitelor de birou	336110	21,8		21,8
Total		1518,2		1518,2

Conducătorul organizației Moscalu Vitalie

Contabil șef Iurașco Zinaida

Conducătorul de proiect Popovici Mihail

Data: _____

LȘ

Componența echipei proiectului
Cifrul proiectului 20.80009.8007.10

Echipea proiectului conform contractului de finanțare (la semnarea contractului)						
Nr	Nume, prenume (conform contractului de finanțare)	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării	Data eliberării
1.	Popovici Mihail	1942	Cerc.șt.principal	0,5		
2.	Ciobanu Lucia	1980	Cerc.șt.coordonator	0,5	04.01.2021	
3.	Todiraș Mihail	1966	Cerc.șt.superior	0,5	04.01.2021	
4.	Popovici Ion	1974	Cerc.șt.coordonator	0,5	04.01.2021	
5.	Moraru Ion	1966	Cerc.șt.superior	1,0	04.01.2021	
6.	Moraru Ion	1966	Cerc.șt.superior	0,5	04.01.2021	
7.	Panfile Elena	1965	Cerc.șt.superior	0,5	04.01.2021	
8.	Dumanschi Carolina	1979	Cerc.șt.superior	1,0	04.01.2021	
9.	vacansie		Cerc.șt. superior	0,25		
10.	Jucovschi Constantin	1946	Cerc.șt. superior	0,5	04.01.2021	
11.	Dicusar Olga	1991	Cerc.științific	1,0	04.01.2021	
12.	Fuior Stela	1971	Cerc.științific	0,25	04.01.2021	
13.	Litvinenco Natalia	1988	Cerc.științific	1,0	04.01.2021	
14.	Plugaru Ana	1987	Cerc.științific	1,0	04.01.2021	
15.	Plugaru Ana	1987	Cerc.științific	0,5	04.01.2021	
16.	Surev Artiom	1986	Cerc.științific	0,25	04.01.2021	
17.	Calenici Eugeniu	1983	Cerc.științific	0,25	04.01.2021	
18.	Toma Boris	1990	Cerc.științific	0,5	04.01.2021	
19.	Popovici Tatiana	1956	Cerc.științific	0,5	04.01.2021	
20.	Gorohova Marina	1965	Cerc.științific	0,5	04.01.2021	
21.	Tăriță Dumitru	1986	Cerc.științific	0,25	04.01.2021	
22.	vacansie		Cerc.științific	0,5		
23.	Sorici Galina	1987	Cerc.șt.stagiar	0,5	04.01.2021	
24.	Danila Tatiana	1982	Cerc.șt.stagiar	0,5	04.01.2021	
25.	Tofan Victoria	1986	Cerc.șt.stagiar	0,5	04.01.2021	

Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor conform contractului de finanțare	38%
--------------------------------------------------------------------------------------------	-----

Modificări în componența echipei pe parcursul anului 2021						
Nr	Nume, prenume	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării	Data eliberării
1.	Plugaru Ana	1987	Cerc.științific	1,5		08.02.21
2.	Fuior Stela /transfer din 0,25	1971	Cerc.științific	0,5	01.02.21	
3.	Calenici Eugeniu/transfer din 0,25	1983	Cerc.științific	0,5	01.07.21	

4.	Tărîță Dumitru /transfer din 0,25	1986	Cerc.științific	0,5	01.07.21	
5.	Jalba Eulita	1942	Cerc.șt.coordona tor	1,0	15.07.21	
6.	Rotaru Victoria	1976	Cerc.șt. superior	0,5	15.07.21	
7.	Tacu Lilia	1980	Cerc.științific	0,5	15.07.21	
8.	Negru-Cemortan Rodica	1964	Cerc.științific	0,25	15.07.21	
9.	Tofan Victoria	1986	Cerc.șt.stagiatar	0,5		02.10.21
10.	Danila Tatiana	1982	Cerc.șt.stagiatar	0,5	12.10.21	
11.	Jalba Eulita	1942	Cerc.șt.coordona tor	0,5		05.11.21
12.	Gorohova Marina	1965	Cerc.științific	0,5		05.11.21
13.	Tofan Victoria	1986	Cerc.științific	1,0	08.11.21	

Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor la data raportării	30 %
------------------------------------------------------------------------------------	------

Conducătorul organizației Moscalu Vitalie

Contabil șef Iurașco Zinaida

Conducătorul de proiect Popovici Mihail

Data: _____

LȘ