

### Fișa proiectului de cercetări fundamentale aplicative

#### I. Denumirea direcției strategice, codul și denumirea proiectului

Sănătate și biomedicină: 15.817.04.45A. **Evaluarea eficienței revascularizării primare mecanice a infarctului miocardic acut cu elevarea segmentului ST asupra dinamicii remodelării vasculare și cardiace.**

#### II. Obiectivele proiectului

1. Evaluarea *in vivo* și *in vitro* a variabilității ritmului cardiac și a aritmogenității cordului în infarctul miocardic.
2. Evaluarea reactivității de efort a cordului și a sistemului coronarian în infarctul miocardic, precum și a efectului IL-10.
3. Evaluarea în primele 3 luni după angioplastie a nivelului circulant al ARN-azei la pacienții cu STEMI care dezvoltă remodelare adaptivă sau patologică a miocardului și corelarea cu markerii matricei extracelulare..
4. Evaluarea corelației dintre conținutul seric al ARN-azei și indicii ecocardiografici, precum și markerii remodelării arterelor periferice la pacienții cu STEMI cu remodelare patologică a miocardului.

#### III. Termenul executării

01.01.2019 – 31.12.2019

#### IV. Volumul total planificat al finanțării

1421.9 (buget) + 435.0 (cofinanțare) = 1 856,9 (mii lei)

#### V. Volumul finanțării pe perioada evaluată (mii lei)

<i>Finanțarea planificată = 1421,9 (buget)+435.0 (cofinanțare) = 1 856,9 ( mii lei)</i>	<i>Executată = 1421.9 (buget)+435.0 (cofinanțare)=1 856,9 ( mii lei)</i>
---	--

#### VI. Subdiviziunile organizației executoare (laborator)

Laboratorul științific „**Cardiologie intervențională**”

#### VII. Executorii

	<i>Nume, prenume, funcția în cadrul proiectului</i>
1	Popovici Mihail - director de proiect
2	Popovici Ion – executor (0,5 salariu)
3	Ciobanu Lucia – executor (0,5 salariu)
4	Moraru Ion – executor
5	Todiraș Mihail - executor (0,5 salariu)
6	Fuior Stela – executor (0,5 salariu)
7	Plugaru Ana – executor
8	Dumanschi Carolina – executor
9	Litvinenco Natalia - executor
10	Andronache Lilia – executor (0,25 salariu)
11	Dragoi Doina – executor (0,5 salariu)
12	Sorici Galina - executor (0,5 salariu)
13	Calenici Eugen - executor (0,5 salariu)
14	Cojocarui Svetlana - executor
15	Țurcan Valeria - executor
16	Cobeț Galina – executor

### VIII. Sumarul activităților proiectului realizate în anul 2019

	<i>Activități planificate</i>	<i>Activități realizate și rezultate noi obținute în cadrul proiectului</i>
1.	Evaluarea <i>in vivo</i> și <i>in vitro</i> a spectrului variabilități ritmului cardiac și a aritmogenității cordului în infarctul miocardic.	În infarctul miocardic experimental variabilitatea ritmului cardiac este periclitată, fapt ce s-a manifestat atât <i>in vivo</i> , cât și <i>in vitro</i> prin micșorarea semnificativă a timpului de apariție a extrasistolei ventriculare, tahicardiei ventriculare, fibrilației ventriculare și decesului cardiac cu până la 31,1% la încărcătura cu calciu.
2.	Evaluarea reactivității de efort a cordului și a sistemului coronarian în infarctul miocardic, precum și a efectului IL-10.	În infarctul miocardic experimental reglarea homeometrică și heterometrică a cordului este afectată, fapt ce s-a manifestat prin reducerea semnificativă cu până la 41,6% a debitului cardiac și jetului aortic la efort cu volum și rezistență. De asemenea s-a atestat prezența efectului inotropic negativ la acțiunea endotelinei 1 și reducerea dublă a rezervei funcționale coronariene la acțiunea acetilcolinei.
3.	Evaluarea în primele 3 luni după angioplastie a nivelului circulant al ARN-azei la pacienții cu STEMI care dezvoltă remodelare adaptivă sau patologică a miocardului și corelarea cu markerii matricei extracelulare..	Nivelul circulant al ARN-azei la pacienții cu STEMI care au dezvoltat remodelare patologică a miocardului (n=27) este semnificativ diminuat la distanța de 3 luni după angioplastie cu 32,1% față de markerul pacienților cu remodelarea post-infarct (150) adaptivă (n=27). La aceștia din urmă conținutul seric al ARN-azei este depreciat veritabil cu 15,2% față de markerul martor.
4.	Evaluarea corelației dintre conținutul seric al ARN-azei și indicii ecocardiografici, precum și markerii remodelării arterelor periferice la pacienții cu STEMI cu remodelare patologică a miocardului.	La 27 de pacienții cu STEMI care au dezvoltat remodelare patologică a miocardului nivelul seric al ARN-azei s-a corelat robust pozitiv cu markerul sintezei colagenului de tip I (PINP) și negativ cu markerul degradării colagenului de tip I (CITP). Totodată, ARN-aza s-a corelat robust negativ cu presiunea și volumul telediastolic al ventriculului stâng, iar pe de lată parte pozitiv cu indicii elasticității arterelor periferice, mari și mici.

## IX. Lista lucrărilor științifice cu referință la proiectul dat pe anul 2019

### **Articole din reviste naționale categoria B:**

1. POPOVICI, M.; ANTON, E.; CIOBANU, L. Dezvoltarea cardiologiei în ultimul deceniu. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2019, vol.1 (61), 9-23.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. DUMANSCHI, C. Inhibitorii PCSK9 un nou medicament cu efect de reducere a lipidelor. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2019, vol.1 (61), 84-87.
7. 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
8. IVANOV, M.; TACU, L.; TODIRAȘ, M.; COBEȚ, V. Atenuarea inflamației reduce cardiotoxicitatea doxorubicinii. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2019, vol.1 (61), 208-212. ISSN 1857-0011

### **Teze ale comunicărilor la congrese, conferințe, simpozioane, în culegeri internaționale:**

1. SEDAEA, E., IVANOV, V.; DUMANSCHI, C.; MOISEEVA, A., ABRAȘ, M., CALENICI, E., GLOBAL, T., Catecholamine-induced cardiomyopathy in a patient with pheochromocytoma and polycystic kidney and liver disease: a case report . *European Heart Journal - Case Reports*, May 2019.
2. 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 Național de Cardiologie, Romanian Journal of Cardiology*, 2019, vol. 29, p. 313-314 (Poster 243).
3. 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 predictorii. *Congresul Național de Cardiologie, Romanian Journal of Cardiology*, 2019, vol. 29, p. 159-160 (Poster 122).
4. IVANOV, M.; ȚURCAN, V.; PLUGARU, A.; SUREV, A.; DEREJOVSCAIA, S.; IVANOV, V. AVC posprocedural: când cauza evidentă nu e cea justă. *Congresul Național de Cardiologie, Romanian Journal of Cardiology*, 2019, vol. 29, p. 229-230 (Poster 175).

5. 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.1. 22.** (Poster).
6. SIMIONOV, L., IVANOV, V.; CEASOVSCIH, 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. In: *Atherosclerosis*, 2019. Vol. 287, e157-158. (Poster).

**Medalie de argint:**

1. POPOVICI, M.; MOSCALU, V.; IVANOV, M.; CIOBANU, L.; IVANOV, V.; POPOVICI, I.; COBEȚ, V. The circulating SR-Ca-ATP-ase and endothelial progenitor cells – predictor of the myocardial infarction with non-obstructive coronary artery due to microvascular spasm as well as of the infarct expansion. *The world exhibition on inventions, research and new technologies. Eureka, Bruxelles*, march 2019.

X. Relevanța rezultatelor științifice teoretice/aplicative obținute, 2019

Remodelarea post-infarct patologică a miocardului la pacienții cu STEMI este influențată de răspunsul inflamator, care are la bază reducerea nivelului seric al ARN-azei, fapt ce rezultă în elevarea factorului pro-inflamator ARN-ul extracelular. Conținutul seric al ARN-azei poate fi un predictor semnificativ al paternului de remodelare a miocardului și a vaselor periferice și o țintă terapeutică, dată fiind corelarea robustă a ARN-azei cu valoarea presiunii și volumului telediastolic, cât și cu valoarea indicilor elasticității arterelor periferice mari și mici. Apanajul conceptual al fiziopatologiei insuficienței cardiace post-infarct a fost completat cu date ce vizează rolul surplusului de calciu în aritmogenitatea cardiacă, precum și mecanismele dezvoltării insuficienței pompă a ventriculului stâng, ce se impun prin apariția efectului inotrop negativ la acțiunea endotelinei-1, micșorarea vitezei contracției și relaxării izovolumice a cordului, creșterea presiunii telediastolice la efort cu volum și rezistență, fapt ce compromite reglarea homo- și heterometrică cardiacă. Acești indici pot servi drept repere de diagnostic, cât și ținte terapeutice.

XI. Rezumatul celor mai semnificative rezultate științifice teoretice/aplicative obținute în cadrul proiectului în anul 2019.

La 54 de pacienți cu STEMI supuși angioplastiei am apreciat la distanța de 3 luni după revascularizare nivelul circulant al ARN-azei, fermentul ce scindează factorul pro-inflamator, ARN-ul extracelular, în dependență de paternul remodelării post-infarct a miocardului: adaptivă (n=27) și patologică (n=27). La pacienții cu remodelare patologică a miocardului care se impune prin rata crescută a evenimentelor cardiovasculare majore nivelul seric al ARN-azei este cu 32,1% mai mic comparativ cu markerul pacienților cu remodelare adaptivă, la care markerul s-a estimat depreciat semnificativ comparativ cu markerul martor cu 15,2%. Rolul ARN-azei în evoluția paternului remodelării post-infarct a miocardului este confirmat prin corelarea robustă a acestui marker cu indicii ecocardiografici inerente remodelării miocardului: presiunea telediastolică și volumul telediastolic al ventriculului stâng. Remarcabil că nivelul seric al ARN-azei s-a corelat autentic cu markerii matricei extracelulare: PINP- markerul de sinteză a colagenului de tip I (r=0,687) și C1P – markerul de degradare a colagenului de tip I (r=-0,696), fapt ce indică asupra legăturii patogenetice între răspunsul inflamator, estimat prin nivelul ARN-azei, și remodelarea matricei extracelulare. Astfel, nivelul seric al ARN-azei se anunță pe o parte

un predictor al remodelării post-infarct a miocardului, iar pe de altă parte – o țintă a strategiei terapeutice post-infarct.

În studiul fundamental realizat pe modelul de infarct produs la șobolani prin administrarea isoproterenolului s-a constatat tulburarea variabilității ritmului cardiac, manifestată prin micșorarea semnificativă a timpului de apariție a extrasistolei, tahicardiei și fibrilației ventriculare la acțiunea excesului de calciu. De asemenea s-a evidențiat diminuarea cu până la 33,7% a funcției de pompă în efortul cu volum și rezistență, precum și apariția efectului inotrop negativ la acțiunea endotelinei 1. Aceste inerențe aduc noi dovezi privind patogenia dezvoltării insuficienței cardiace post-infarct.

**Beneficiarul:** Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova, Ministerului Educației, Culturii și Cercetării al Republicii Moldova

Conducătorul proiectului:

**Popovici Mihail**, dr.hab. în șt. med., prof. univ., academician AȘM