

## **IMSP Institutul de Cardiologie**

### **Program de Stat (2020-2023)**

#### **Proiectul „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.**

(director de proiect – M.Popovici doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, academician al AȘM)

#### **Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect în anul 2022**

Obiectivul de fond al studiului clinic a constat în evaluarea complexă a markerilor biochimici și instrumentali cu valoare predictivă asupra dereglării microcirculației coronariene la pacienții cu NSTEMI. Paternul endotelial-alterativ excelează prin reducerea conținutului seric al celulelor progenitoare endoteliale cu 52,5% și majorarea microparticulelor (epavelor) endoteliale cu 44,6%, iar micșorarea indicelui activității protrombotice și a proteinei anticoagulante C pe fundalul majorării duble a conținutului seric al monomerilor de fibrină sunt predictorii ai paternului protrombotic. În premieră pentru Republica Moldova disfuncția endotelială periferică s-a estimat cu ajutorul dispozitivului Endo-Pat 2000 la pacienții cu NSTEMI. Această metodă neinvazivă s-a dovedit a fi un instrument fezabil de evaluarea indirectă dereglării microcirculației coronariene, iar indicele hiperemiei reactive s-a corelat autentic cu markerii prognostici, cum ar fi hsPCR, NT-proBNP, troponina HS, LDL colesterol, cât și cu gradul de afectare coronariană ( $\chi^2=5.3$ ,  $p<0.05$ ).

În scopul evidențierii mecanismelor disfuncției endoteliale generalizate și a predictorilor iminenți la 58 de pacienții cu angină microcirculatorie și disbioză intestinală am determinat nivelul circulant ale lipopolizaharidelor și zonulinei, markerul integrității barierei intestinale. Elevarea lor cu 70-100% s-a corelat cu valoarea markerilor instrumentali ai disfuncției endoteliale: creșterea grosimii complexului intimă-medie a a.carotide cu 41% și deprecierea relaxării arterei brahiale mediate de flux cu 31,6%. Rezonanța magnetică nucleară s-a aplicat la 21 de pacienți cu NSTEMI în cadrul căreia s-a ținut spre consolidarea unui algoritm de markeri ai disfuncției endoteliale, gradului de perfuzie a miocardului și remodelării lui, inclusiv în asociere cu remodelarea matricei extracelulare. Fibroza subendocardică s-a constatat la toți pacienții cu NSTEMI, prezența acesteia fiind o repercusiune a infarctului NSTEMI. Lipsa unei corelații semnificative între severitatea dereglării de perfuzie a miocardului și zona fibrozei subendocardice sugerează faptul că dereglarea microcirculației coronariene nu este mecanismul solitar al dezvoltării NSTEMI.

Obiectivul studiului fundamental a constat în evaluarea efectului IL-10 asupra performanțelor funcționale ale cordului izolat în infarctul miocardic reprodus la șobolanii albi prin

izoproterenol. Datele obținute au demonstrat un beneficiu notabil al acțiunii IL-10 pe o perioadă de 7 zile în perioada post-infarct, astfel că indicii principali ce caracterizează diastola, sistola, funcția de pompă globală, reactivitatea coronariană dependentă de endoteliu, precum și toleranța anti-aritmică a cordului s-au ameliorat semnificativ. Acest beneficiu confirmă întemeiat rolul cheie al inflamației în evoluția infarctului miocardic, este în contiguitate certă cu evidențele clinice și astfel, este un reper infailibil de abordare a tratamentului post-infarct al pacienților cu NSTEMI cu IL-10, mai ales că această interleukină anti-inflamatoare este deja aplicată în studii clinice, demonstrând efecte pozitive în diferite patologii cardiace.

## Summary of activity

The main objective of the clinical study has consisted in the complex evaluation of biochemical and instrumental markers with predictive value on coronary microcirculation dysregulation in patients with NSTEMI. The endothelial-alterative pattern excels by reducing the serum content of endothelial progenitor cells by 52,5% and increasing endothelial microparticles (debris) by 44,6%, but the decrease of the prothrombotic activity index and anticoagulant protein C associated by a twofold increase in the serum content of fibrin monomers are predictors of the prothrombotic pattern. For the first time for the Republic of Moldova, peripheral endothelial dysfunction was estimated using the Endo-Pat 2000 device in patients with NSTEMI. This non-invasive method proved to be a feasible tool for the indirect assessment of coronary microcirculation dysregulation, and the reactive hyperemia index correlated authentically with prognostic markers, such as hsPCR, NT-proBNP, troponin HS, LDL cholesterol, as well as with the degree of coronary damage ( $\chi^2=5,3$ ;  $p<0,05$ ). In order to highlight the mechanisms of generalized endothelial dysfunction and the imminent predictors in 58 patients with microcirculatory angina and intestinal dysbiosis, we determined the circulating level of lipopolysaccharides and zonulin, the marker of intestinal barrier integrity. Their elevation by 70-100% correlated with the value of the instrumental markers of endothelial dysfunction: the increase in the thickness of the intima-media complex of the carotid artery by 41% and the impairment of flow-mediated relaxation of the brachial artery by 31,6%. Nuclear magnetic resonance was applied to 21 patients with NSTEMI aiming the consolidation an algorithm of markers of endothelial dysfunction, myocardial perfusion, and extracellular matrix remodeling. Subendocardial fibrosis was found in all NSTEMI patients, its presence being a repercussion of NSTEMI infarction. The lack of a significant correlation between the severity of myocardial perfusion dysregulation and the area of subendocardial fibrosis suggests that coronary microcirculation dysregulation is not the sole mechanism of NSTEMI development.

The fundamental study goal was to evaluate the effect of IL-10 on the functional performance of the isolated heart in isoproterenol-reproduced myocardial infarction in laboratory white rats. The obtained data have demonstrated a notable benefit of IL-10 action over a period of 7 days in the post-infarction period, so that the main indices characterizing diastole, systole, global pump function, endothelium-dependent coronary reactivity, as well as anti-arrhythmia tolerance have improved significantly. This benefit suitably confirms the key role of inflammation in the evolution of myocardial infarction, is in clear contiguity with clinical evidence and thus, is an infallible landmark for approaching the post-infarction treatment of NSTEMI patients with IL-10, especially since this anti-inflammatory interleukin is already applied in clinical trials, demonstrating positive promising effects in various cardiac pathologies.

