

RECEȚIONAT

Agenția Națională pentru Cercetare
și Dezvoltare _____

_____ 2024

AVIZAT

Secția AȘM _____

_____ 2024

RAPORT ȘTIINȚIFIC ANUAL
pentru etapa 2023
privind implementarea proiectului din cadrul
Programului 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”

Cifrul proiectului 20.80009.8007.10.

Prioritatea Strategică SĂNĂTATE

Directorul organizației

Moscalu Vitalie

Consiliul științific/Senatul

Popovici Mihail

Conducătorul proiectului

Popovici Mihail



Chișinău 2024

CUPRINS:

1. Scopul și obiectivele etapei 2023
2. Acțiunile planificate și realizate în 2023
3. Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect 2023 în limba română (Anexa nr. 1)
4. Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect 2023 în limba engleză (Anexa nr. 1)
5. Impactul științific/social și/sau economic al rezultatelor științifice obținute
6. Diseminarea rezultatelor obținute în proiect 2023:
 - Lista publicațiilor științifice 2023 (Anexa nr. 2)
 - Lista participărilor la conferințe
 - Promovarea rezultatelor cercetărilor obținute în proiect în mass-media
7. Executarea devizului de cheltuieli (Anexa nr. 3)
8. Componența echipei proiectului pentru anul 2023 (Anexa nr. 4)
9. Informații suplimentare (Anexa nr.5)

1. Scopul etapei 2023 conform proiectului depus la concurs

Finalizarea cercetărilor instrumentale (RMN și Endo-PAT), corelarea indicilor obținuți cu biomarkerii circulanți ai inflamației și stresului oxidativ, precum și evaluarea in vitro a continuum-ului vas-cord-vas în cadrul remodelării miocardului în infarctul experimental.

2. Obiectivele etapei 2023

1. Completarea a 2 loturi de pacienți cu investigațiile RMN și Endo-Pat (disfuncția microcirculației periferice).
2. Sinteza materialului clinic și de laborator acumulat cât și analiza comparativă a rezultatelor investigațiilor imagistice invazive și neinvazive în aprecierea gradului de disfuncție microvasculară coronariană la pacienții cu NSTEMI.
3. Evaluarea reactivității coronariene, a miocardului și vasculare periferice la distanța de 1 lună a evoluției post-infarct (finalizarea remodelării miocardului).
4. Analiza materialului clinic obținut pe durata proiectului și оформarea dării de seamă finale

3. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivelor etapei 2023

1. Studiarea fișelor de observație ale pacienților cu infarct miocardic acut care au fost evaluați prin RMN cardiacă în termen de până la 14 zile de la evenimentul acut pentru a identifica pacienții eligibili pentru studiu în conformitate cu criteriile de includere.
2. Analiza comparativă a rezultatelor obținute în urma evaluării markerilor biochimici relevanți pentru disfuncția coronariană microvasculară cu rezultatele evaluării disfuncției endoteliale microvasculare periferice.
3. Va fi evaluat efectul acetilcolinei, adenozei și bradikininei asupra fluxului coronarian și rezervei funcționale coronariene a cordului izolat izovolumic, efectul inotrop al ET-1 asupra cordului izolat perfuzat în regim de lucru și dinamica PTDVS a cordului izolat izovolumic pe perioada ischemiei și reperfuziei.
4. Va fi estimat caracterul răspunsului inelelor izolate de aortă la acțiunea vasoconstrictoare a fenilefrinei (Phe), norepinefrinei (NE) și a carbacolului asupra platoului constrictor indus prin Phe.
5. Va fi analizat materialul clinic obținut în perioada 2020-2023, vor fi formulate concluziile finale și va fi оформată darea de seamă finală.

4. Acțiunile realizate

1. Pentru a completa loturile pacienților evaluați prin RMN cardiacă în vederea detectării disfuncției coronariene microvasculare au fost analizate protocoalele de RMN cardiacă și extrasele din fișele de observație a 27 de pacienți prin prisma criteriilor de includere în studiu.
2. S-a efectuat analiza comparativă a datelor clinice, de laborator și instrumentale obținute în urma evaluării DCM la pacienții cu NSTEMI. Au fost comparate valorile markerilor biochimici relevanți pentru disfuncția endotelială cu valorile markerului instrumental al funcției endoteliale periferice – indicele hiperemiei reactive (RHI), apreciat cu ajutorul dispozitivului EndoPAT.

3. A fost evaluat efectul acetilcolinei, adenozei și bradikininei asupra fluxului coronarian și rezervei funcționale coronariene a cordului izolat izovolumic, efectul inotrop al ET-1 asupra cordului izolat perfuzat în regim de lucru și dinamica PTDVS a cordului izolat izovolumic pe perioada ischemiei și reperfuziei.
4. A fost studiat caracterul răspunsului inelelor izolate de aortă la acțiunea vasoconstrictoare a fenilefrinei (Phe), norepinefrinei (NE) și a carbacolului asupra platoului constrictor indus prin Phe.
5. S-a analizat materialul clinic obținut în perioada 2020-2023 și a fost elaborată darea de seamă finală.

5. Rezultatele obținute

Pentru a evalua microcirculația coronariană în contextul NSTEMI, 24 de pacienți diagnosticați cu NSTEMI cu artere coronare obstructive au fost evaluați prin RMN cardiacă. Conform diagnosticului final, stabilit în baza modificărilor specifice la RMN cardiacă: 41.7% dintre pacienți au avut modificări RMN caracteristice infarctului miocardic, iar 58.3% au fost diagnosticați cu patologie non-ischemică: 12,5% - cardiomiopatie hipertrofică (CMH), 33,3%- miocardită, 8.3%- cardiomiopatie dilatativă (CMD), iar la 4,2% nu s-au identificat modificări specifice.

În continuare, în scopul identificării particularităților clinice și paraclinice, inclusiv prezența DCM la pacienții cu modificări RMN specifice IM, ne-am propus analiza comparativă a celor 2 loturi de pacienți: lotul I, *ischemic* (n=10) a inclus pacienții la care s-a determinat fibroză subendocardică cauzată de afectarea coronariană microvasculară și lotul II, *non-ischemic* (n=14) - pacienții la care s-a determinat fibroza subepicardică sau intramiocardică produsă prin alte mecanisme fiziopatologice, non-ischemice.

Conform datelor obținute, am observat că lotul I (*ischemic*) include pacienți mai în vârstă (62 ± 4 vs 52 ± 4 ani, $p=0.008$) și o proporție mai mare din ei sunt femei (60 vs 21.43%, $p=0.05$).

Factorii de risc, comorbiditățile și datele electrocardiografice nu se diferențiază semnificativ între loturi. Totodată, nivelul troponinei a fost de 3 ori mai mare în lotul I (*ischemic*) comparativ cu lotul opus (9.36 ± 2.7 vs 3.05 ± 0.77), $p<0.05$.

Ulterior, loturile au fost comparate în funcție de prezența dereglărilor de perfuzie în repaos, ceea ce indică prezența disfuncției coronariene microvasculare la momentul investigației. Am constatat că afectarea perfuziei în repaos corelează semnificativ cu leziunile subendocardice ($\chi^2=7,07$, $p=0.008$). La 77.8% dintre pacienții cu fibroză subendocardică (clinic- infarct miocardic) s-a determinat și afectarea perfuziei în repaos la momentul investigației, demonstrând persistența DCM și după evenimentul acut.

Prezența DCM după IM suportat explică de ce pacienții cu NSTEMI cu artere coronare non-obstructive, în pofida tabloului angiografic benign se prezintă cu un prognostic nefavorabil pe termen lung. Studiul AUCITY care a inclus pacienții cu NSTEMI a demonstrat că mortalitatea de toate cauzele la 1 an a fost mai mare în cadrul MINOCA comparativ cu IM cu artere coronare obstructive (4,7% vs. 3,6%). În același timp, acești pacienți au calitatea vieții scăzută. După infarct

miocardic, 1 din 4 pacienți cu MINOCA suferă de angină pectorală, într-o proporție cel puțin egală cu cea a pacienților cu IMA cu obstrucția arterelor coronare.

Rezultatele obținute sunt în corespundere cu datele studiului efectuat de Plein et. al care a demonstrat prezența dereglărilor de perfuzie la 60% dintre pacienții cu NSTEMI. Totodată, acest studiu a analizat comparativ patern-urile RMN cardiace la pacienții cu NSTEMI, non-Q STEMI și Q-STEMI în baza raportul dintre fibroza și zona de ischemie, evaluată prin RMN cardiacă de stres. Rezultatele cercetării arată că raportul dintre cicatrice și ischemie variază semnificativ între cele 3 entități clinice, astfel dimensiunea fibrozei predomină în Q-STEMI > non-Q STEMI > NSTEMI, în timp ce sarcina ischemiei este mai mare în NSTEMI > non-Q STEMI > Q-STEMI. Cu toate acestea, combinate, masa totală de cicatrice și miocard ischemic la risc este similară între toate cele trei tipuri de infarct. Aceste rezultate oferă o confirmare că fenotipurile clinice al IM au un substrat fiziopatologic diferit și pot explica divergențele în prognosticul precoce și tardiv. În această ordine de idei, constatăm că pacienții cu NSTEMI cu artere coronare non-obstructive au un substrat fiziopatologic la fel de vulnerabil ca și pacienții cu IM cu artere coronare obstructive.

Totodată, dereglările de perfuzie, deși într-o proporție mai mică (21.4%) au fost identificate și la pacienții din lotul II, ceea ce sugerează că disfuncția coronariană microvasculară are o anumită implicare și în fiziopatologia maladiilor non-ischemice (CMH, CMD sau miocardită) care s-au prezentat clinic ca NSTEMI.

Cu referire la *obiectivul 2*, s-a confirmat valoarea prognostică a biomarkerilor și a markerilor instrumentali (RMN și IHR) prin corelarea *inter-cluster* robustă și de intensitate medie-înaltă a biomarkerilor circulanți cu markerii instrumentali.

Astfel, indicele RMN ce caracterizează fibroza subendocardică (RMN-F) și indicele RMN ce caracterizează ischemia subendocardică cauzată de dereglarea microcirculației coronariene (RMN-I) s-au corelat mai evident cu markerii iminenți remodelării matricei extracelulare și, respectiv, cu markerii disfuncției endoteliale, disfuncției hemostazei și inflamației.

Merită de menționat corelarea robustă a RMN-F cu galactina 3, care este la ora actuală estimată drept un marker notabil al fibrozei, inclusiv al fibrozei miocardului. Acest marker este eliberat predilect de macrofage, care sunt activate de citokinele inflamatoare pe fundalul necrozei și implicate în procesul de sinteză a colagenului fibrilar. În acest aspect este importantă corelarea RMN-F cu markerul de sinteză a colagenului de tip III (PIIINP), care practic are aceeași putere a corelării cu galactina 3. Totodată, este intensificat și procesul de degradare a fibrozei, despre ce indică markerii de degradare a colagenului de tip I și tip III: C1TP și, respectiv, CIIITP. Degradarea colagenului este rezultatul activării și expresiei crescute a metaloproteinazelor matricei extracelulare. În studiul nostru nivelurile circulante ale MMP-2, MMP-8, MMP-9 au fost semnificativ elevate la pacienții cu NSTEMI. Între RMN-F și MMP-8 (proteaza opulentă a neutrofilelor) s-a stabilit o corelare pozitivă cu o putere similară corelării indicelui RMN cu markerii degradării colagenului: +0,722 ($p < 0,001$).

Astfel, aceste evidențe permit de a justifica utilizarea la pacienții cu NSTEMI cu scop diagnostic al fibrozei subendocardice a miocardului a markerilor menționați: galactina 3, PINP, C1TP, CIIITP, MMP-8, oportunitate importantă vizavi de costul testului RMN și dificultății acestei manevre instrumentale.

Prezența ischemiei subendocardice și a dereglării microcirculației coronariene (DMC) s-a

corelat cu markerii principali ai leziunii ischemice a miocardului, periclitării și remodelării arterelor coronariene. De menționat corelarea puternică a RMN-I cu cMyBP ($r=0,796$), markerul proteinei ce leagă miozina, care deja într-o ischemie a unei zone mici a miocardului elevează în sânge. Copeptina și FABP, markerii leziunii ischemice a miocardului, au avut de asemenea o corelare notabilă cu RMN-I, dar inferioară coeficientului de corelare propriu cMyBP. Markerii fideli ai disfuncției endoteliale, care reprezintă mecanismul central al dereglării microcirculației coronariene, NO, FE și CEP, s-au corelat robust cu RMN-I, superioritatea puterii de corelare fiind inerentă FE ($r=+0,855$).

În paralel cu disfuncția endotelială DMC excelează prin interfața patogenetică consolidată din inflamație și dereglarea hemostazei cu componenta pro-trombotică. Biomarkerii de bază ai acestor procese (PhA2, TNF-a și, respectiv, MF) s-au corelat pozitiv cu RMN-I, fiind remarcată în deosebi corelarea RMN-I/MF atestată la valoarea coeficientului $r, +0,823$.

Prin urmare, acești biomarkeri circulanți pot fi predictorii importanți ai DMC și, analogic abordării RMN-F, pot prezenta o oportunitate diagnostică de valoare în cazurile când realizarea manevrei de RMN la pacienții cu NSTEMI este din mai multe motive dificile.

La această conotație este importantă și corelarea markerului instrumental al dereglării microcirculației periferice estimate prin valoarea IHR în cadrul testului Endo-PAT cu markerul RMN al dereglării microcirculației coronariene, precum și cu biomarkerii circulanți principali ai disfuncției endoteliale, inflamației și stresului oxidativ.

De menționat în primul rând că IHR s-a corelat robust ($r=0,787$) cu RMN-I, fapt ce confirmă autenticitatea continuum-ului vas-cord-vas. Totodată, această corelație justifică oportunitatea de utilizare a markerului IHR drept un predictor indirect dar destul de fezabil al dereglării microcirculației coronariene.

În al doilea rând, markerii disfuncției endoteliale și inflamației care s-au corelat cu RMN-I s-au corelat la o putere similară și cu IHR. Prin urmare, mecanismele patogenetice responsabile de dereglării microcirculației coronariene și a dereglării microcirculației periferice acționează într-o interfață comună, fapt ce încă o dată confirmă valoarea predictivă a markerului IHR vizavi de DMC. Totodată, în această interfață patogenetică se angrenează și stresul oxidativ, iar markerul de bază al acestuia, Nox2, se corelează redutabil cu IHR.

Așadar, manevrele instrumentale aplicate în studiul nostru la pacienții cu NSTEMI, RMN și Endo-PAT, au adus la apel evidențe conceptuale și practice de valoare certă:

- Datele obținute în urma RMN și Endo-PAT, apreciate ca manevre de precizie privind estimarea microcirculației au demonstrat dereglări comune în microcirculația periferică și coronariană, fapt ce confirmă relevanța continuum-ului vas-cord-vas. Markerii acestor teste se corelează robust.
- Markerii RMN și Endo-PAT se corelează cu putere similară cu markerii circulanți ai mecanismelor patogenetice principale ale dereglării microcirculației (disfuncția endotelială, inflamația, stresul oxidativ și perturbarea hemostazei).
- Markerul Endo-PAT poate fi aplicat ca predictor indirect al DMC.
- Markerii circulanți ai disfuncției endoteliale, inflamației, stresului oxidativ și ai perturbării hemostazei pot fi justificați ca predictorii DMC la pacienții cu NSTEMI.

În modelul experimental de infarct miocardic produs prin izoproterenol (IMI) remodelarea post-infarct a miocardului se finalizează, conform conceptului fiziopatologic moderat la ora actuală, la sfârșitul lunii I. Fezabilitatea morfo-funcțională a remodelării atât a miocardului, cât și a sistemului coronarian influențează notabil evoluția post-infarct a insuficienței cardiace (IC), iar estimarea în condiții experimentale a particularităților acesteia poate evidenția mecanismele compensatorii, decompensatorii, cât și țintele plauzibile de modulare farmacologică. În acest context am evaluat caracterul reactivității coronariene și a miocardului la acțiunea diferitor suprasolicitări neuroendocrine și hemodinamice.

Totodată, remodelarea post-infarct angrenează în cadrul conturului vas-cord-vas și remodelarea vasculară periferică, care influențează rezistența vasculară periferică și, respectiv, nivelul post-sarcinii. Remodelarea vasculară periferică are la bază răspunsul arterelor la acțiunea factorilor naturali vasorelaxanți și vasoconstrictori. În condiții experimentale se reușește de a simula in vitro răspunsul vascular periferic la acțiunea factorilor vasotropi congeneri după entitatea funcțională: agoniști adrenergici și agoniști colinergici.

A fost studiat răspunsul coronarian al cordului izolat la acțiunea acetilcolinei (Ach), estimat prin incrementul fluxului coronarian (FC). În toate loturile creșterea concentrației Ach s-a impus prin valori mai mari ale FC în toate loturile. Cele mai reprezentative și discriminante rezultate s-au atestat la concentrația maximă a Ach, 10^{-6} M, care demonstrează că remodelarea post-infarct (RPI) se manifestă prin creșterea rezervei funcționale coronariene (RFC) colinergice. Astfel, în momentul reproducerii IMI valoarea RFC se atestă la cote medii de 18,2%, ceea ce este cu 44% mai mică față de valoarea martor. La momentul finalizării RPI valoarea RFC a crescut cu 38% față de valoarea inițială și măsoară în medie 25,2%. Aceste beneficiu al fenomenului coronarian Gregg este important, întrucât consemnează un suport majorat de oxigen necesar capacității de adaptare a cordului la diferite suprasolicitări, care influențează caracterul evoluției IC.

Răspunsul coronarian este mediat nu numai de stimularea colinergică, dar și factorii metabolici, cum ar fi bradikinina (Bdk) și adenzina (Ad) au un aport esențial în majorarea perfuziei miocardului. În lotul martor RFC a bradikininei este predilect dependentă de receptorii endoteliali B2, activarea cărora conduce la eliberarea de oxid nitric (NO). Dimpotrivă, aportul receptorilor miocitari B1 este concludent depreciat. În IMI crește considerabil aportul receptorilor B1, iar RFC mediată de aceștia mai mult ca dublu peste indicele martor. La finalizarea remodelării post-infarct a miocardului se restabilește raportul angrenării acestor receptori în coronarodilatarea bradikininei, astfel că crește semnificativ RFC mediată de receptorii B2 și se reduce semnificativ RFC mediată de receptorii B1. Astfel, reactivitatea coronariană se apropie de paternul martor, fapt ce se asociază cu ameliorarea fenomenului Gregg mediat de acetilcolină. Prin urmare, remodelarea post-infarct a miocardului este asociată de ameliorarea funcționalității endoteliului coronarian și includerea mai concludentă a receptorilor B2, astfel că la sfârșitul remodelării RFC devine cu 67% mai mare comparativ cu FC estimat la momentul reproducerii IMI.

În contextul stimulării cordului izolat izovolumic cu Ad, s-a determinat o valoare semnificativ mai mare a FC și a RFC la momentul finalizării remodelării miocardului comparativ cu valoarea indicilor de la momentul reproducerii IMI. Decalajul acestor indici se notează la cote medii de 14% și, respectiv, 37%, deși valoarea lor rămâne subiacentă nivelului martor.

Așadar, remodelarea miocardului excelează prin ameliorarea concludentă a reactivității coronariene inerente acțiunii vasorelaxante a agenților naturali principali implicați în realizarea fenomenului coronarian Gregg mediat de endoteliu și în parte de mecanismul de hiperpolarizare.

În acest aspect este important de apreciat și reactivitatea de efort a miocardului la sfârșitul perioade de remodelare post-infarct a miocardului. Endotelina 1 (ET-1) este unul din principalii agenți naturali care au acțiune inotropă pozitivă asupra miocardului. Totodată, ET-1 excelează prin faptul că este un factor cu acțiune durabilă asupra miocardului cauzată de metabolizarea nu atât de intensă cum ar fi catecolaminele și Ang II. În plus, ET-1 este apreciat drept un factor cu efect inotrop negativ în diferite modele de IC.

Evidența cheie decelată în cadrul probei de efort constă în faptul, că ET-1 în lotul IMI-remodelare a indus efect inotrop pozitiv, pe când în lotul IMI s-a atestat efect inotrop negativ. De notat drept confirmare creșterea presiunii sistolice a ventriculului stâng (PSVS) și a debitului cardiac (DC) în vârful stimulării cu 2-5% și reducerea acestor indici în lotul IMI cu 9,2-9,4%. Reversarea efectului inotrop al ET-1 se ajustează inteligibil cu fenomenul de ameliorare a reactivității coronariene și prin urmare pot reprezintă predictorii autentici ai evoluției pozitive a IC post-infarct. Acest beneficiu poate fi un suport de reviriment al anduranței miocardului la impactul ischemie și reperfuzie.

În continuare, a fost studiată dinamica presiunii telediastolice a ventriculului stâng (PTDVS) pe perioada ischemiei. La momentul modelării IMI toleranța antiischemică a miocardului este notabil depreciată, astfel că valoarea PTDVS crește progresiv peste nivelul martor odată cu timpul ischemiei. La min 30 al ischemiei PTDVS este cu 73,5% superioară valorii martor. Rata de creștere a PTDVS după 1 lună de remodelare a miocardului este redusă. La sfârșitul ischemiei incrementul PTDVS față de martor s-a micșorat de la 73,5% până la 37,2%, deci practic cu 50%. Față de valoarea PTDVS decelată în lotul IMI s-a constatat un recul semnificativ de 21%.

Creșterea rezistenței miocardului la acțiunea ischemiei consemnează un risc diminuat al expansiunii zonei miocardului siderat și hibernat, care se impune prin reducerea performanțelor contractile ale miocardului și sustenabilitatea zonelor de diskinenezie și hipokinezie în detrimentul realizării adecvate a funcției de pompă a VS.

Pe fundalul ameliorării toleranței miocardului la ischemie s-a urmărit și restabilirea mai completă a PTDVS în perioada de reperfuzie de 45 min. La sfârșitul perioadei de reperfuzie valoarea PTDVS în IMI a rămas semnificativ peste nivelul martor cu 79%. La distanța de 1 lună a perioadei de remodelare acest increment s-a micșorat până la 35%, iar comparativ cu indicele din lotul cu IMI reculul a constituit 25%.

Așadar, la finalizarea remodelării post-infarct a miocardului se evidențiază încă o particularitate importantă a reactivității cardiace: creșterea notabilă a toleranței miocardului la impactul cu ischemie și reperfuzie. Redresarea fluxului coronarian are efect ambiguu asupra miocardului: pozitiv și peiorativ. Efectul peiorativ constă în declanșarea fenomenului de paradox al calciului și oxigenului, care afectează atât metabolismul miocardului, cât și capacitatea de restabilire

a tulburărilor funcționale ischemice. Sunt opinii imparțiale în fiziopatologie care accentuează impactul reperfuziei asupra miocardului la cote egale cu impactul ischemiei.

Ameliorarea activității miocardului și a reactivității sistemului coronarian pe perioada de remodelare post-infarct poate avea un beneficiu maximal pentru homeostazia circulatorie, dacă este asociată și de o remodelare benefică a vaselor periferice, astfel, că fezabilitatea continuum-ului vas-cord-vas atinge cote notabile în condițiile de sintonie a reactivității vasculare periferice și a reactivității cardiace.

Pentru a aprecia reactivitatea vasculară periferică am estimat caracterul răspunsului inelelor izolate de aortă la acțiunea vasoconstrictoare a fenilefrinei (Phe), norepinefrinei (NE) și a carbacolului asupra platoului constrictor indus prin Phe.

În lotul IMI acțiunea carbacolului (Cb), analogul acetilcolinei, a diminuat platoul constrictor fenilefrinic (Phe) cu 48%, ceea ce este mult sub cota de relaxare a platoului Phe în lotul martor, egală în medie cu 74,5%. În lotul ce remodelare acțiunea vasorelaxantă a Cb a fost concludent potențată, astfel că platoul constrictor Phe s-a micșorat cu 63%, iar față de indicele IMI efectul relaxant al Cb s-a majorat cu 31%. Mai mult decât atât, efectul vasoconstrictor al Phe și, în special al norepinefrinei (NE), a fost pe fundalul remodelării postinfarct a miocardului a fost depreciat comparativ cu efectul iminent lotului cu IMI.

6. Impactul științific, social și/sau economic al rezultatelor științifice obținute

Este demonstrată fezabilitatea continuumului vascular la conotația disfuncția endotelială, dată fiind corelarea strânsă între disfuncția endotelială periferică și coronariană. Implementarea metodei Endo-PAT în diagnosticul indirect și non-invaziv al disfuncției endoteliale coronariene va limita utilizarea metodelor diagnostice invazive costisitoare și ofensive.

S-a dovedit că remodelarea post-infarct a miocardului, care reprezintă un proces complex cu conotație benefică privind evoluția insuficienței cardiace după IMA cuprinde toate componentele continuum-ului vas-cord-vas: creșterea rezervei funcționale coronariene la acțiunea acetilcolinei, bradikininei și adenozei. Demonstrarea efectului inotrop pozitiv al cordului la acțiunea ET-1, creșterea toleranței miocardului la impactul ischemie-reperfuzie, cât și ameliorarea reactivității periferice manifestată prin creșterea cotei de relaxare a inelelor izolate de aortă la stimularea parasimpatică reprezintă date care pot consolida un algoritm de predicție neinvazivă a evoluției post-infarct a pacientului cu NSTEMI prin evaluarea remodelării vaselor periferice și monitorizarea ecocardiografică a PTDVS.

7. Colaborare la nivel național și internațional 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).

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.

8. 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 până în anul curent a fost mult mai mic decât prevederile regulamentului și achitat instituției cu mari rețineri. În acest context, menționăm necesitatea creșterii finanțării instituționale pentru domeniul cercetării.

9. Diseminarea rezultatelor obținute în proiect în formă de publicații

Vezi Anexa 2.

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

1. Mihaela Munteanu, doctor în științe medicale, Al 62-lea congres National de Cardiologie, Romania, 20-23 septembrie 2023, Disbioza, inflamația și stresul oxidativ- interfața proaaterogenă în boala arterială periferică” (poster).
2. Lucia Ciobanu, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar cercetător, Al 62-lea congres National de Cardiologie, Romania, 20-23 septembrie 2023, Panoul Multi-Marker la pacienții cu NSTEMI și predicția mortalității cardiace la distanța de 1 an (poster).
3. Mihaela Munteanu, doctor în științe medicale, Al 62-lea congres National de Cardiologie, Romania, 20-23 septembrie 2023, Factori de prognoză a mortalității intraspitalicești NSTEMI (poster).
4. Mihaela Munteanu, doctor în științe medicale, ESC Congres 2023, Amsterdam Onsite and online, 25-29 August, Circulating NETosis markers in NSTEMI and predicting of 1-year cardiac death (ePoster)

11. Promovarea rezultatelor cercetărilor obținute în proiect în mass-media :

- Reportaj pentru TVN: INIMICI la a 20-a ediție. La Bălți vor fi posibile intervențiile non-invazive la cord, la NOVAMED, 02 mai, 2023
<https://tvn.md/video-inimici-la-a-20-a-editie-la-balti-vor-fi-posibile-interventiile-non-invazive-la-cord-la-novamed/>

- INTERVIU pentru NordNews: Ion Popovici: „Bălțiul are pentru prima dată un spital modern, cu toate specialitățile integrate”, 13 ianuarie 2023 <https://nordnews.md/interviu-ion-popovici-baltiul-are-pentru-prima-data-un-spital-modern-cu-toate-specialitatile-integrate/>

12. Teze de doctorat / postdoctorat susținute și confirmate în anul 2023 de membrii echipei proiectului

13. Concluzii

1. La toți pacienții cu NSTEMI examinați prin RMN s-a constatat prezența fibrozei subendocardice. La 77.8% din aceștia a fost stabilită afectarea microcirculației coronariene.
2. La pacienții cu NSTEMI este afectată microcirculația periferică atestată non-invaziv prin control (1.73 ± 0.47 vs 2.01 ± 0.69). Acest decrement s-a asociat inteligibil cu reducerea semnificativă a nivelului NO (49.46 ± 8.5 vs 68.21 ± 10.5), cu activarea stresului oxidativ și augmentarea răspunsului inflamator. Totodată, afectarea microcirculației periferice s-a decelat pe fundalul periclitării procesului de reendotelizare, dată fiind micșorarea cu 35% a nivelului seric al celulelor progenitoare endoteliale.
3. Remodelarea post-infarkt a miocardului reprezintă un proces complex cu conotație benefică privind evoluția insuficienței cardiace după IMA, care cuprinde toate componentele continuumului vas-cord-vas:
 - Creșterea rezervei funcționale coronariene la acțiunea acetilcolinei, bradikininei și adenozei.
 - Apariția efectului inotrop pozitiv al cordului la acțiunea ET-1 și creșterea toleranței miocardului la impactul ischemie-reperfuzie, potrivit dinamicii PTDVS.
 - Ameliorarea reactivității vasculare periferice manifestată prin creșterea cotei de relaxare a inelelor izolate de aortă la stimularea parasimpatică.
4. Aceste date pot consolida un algoritm de predicție neinvazivă a evoluției post-infarkt a pacientului cu NSTEMI prin evaluarea remodelării vaselor periferice și monitorizarea ecocardiografică a PTDVS.
5. ET-1 provoacă efect inotrop negativ, dar pe perioada de remodelare post-infarkt a miocardului (la distanța de 1 lună) apare răspunsul inotrop pozitiv, dar inferior paternului control.
6. Controlul rezervei funcționale coronariene pe perioada remodelării post-infarkt a miocardului asociază un fenomen compensator, manifestat prin creșterea expresiei receptorului B1 al bradikininei expresat pe miocitul neted vascular, activarea căruia conduce la coronarodilatare prin mecanismul de hiperpolarzare.
7. Ameliorarea fazei izovolumice de contracție și relaxare a cordului este un predictor al ameliorării performanțelor contractile și de pompă a ventriculului stâng.

Conducătorul de proiect:

POPOVICI Mihail

Data:

20.01.2024



Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect în anul 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”

Cifrul proiectului 20.80009.8007.10.

REZUMAT pentru anul 2023

Aplicarea rezonanței magnetice nucleare (RMN) a demonstrat fezabilitatea diagnostică a NSTEMI, astfel că în 100% cazuri s-a decelat prezența fibrozei subendocardice substitutive a miocardului, suprafața căruia este în raport direct cu gradul dereglării microcirculației coronariene atestată în cadrul perfuziei miocardului în repaos. Totodată, suprafața fibrozei subendocardice se corelează cu markerii remodelării matricei extracelulare (galactina 3, MMP-8, markerii de sinteză și degradare a colagenului de tip I și III), markerii leziunii celulare și inflamației, cum ar fi proteina C de fixare a miozinei cardiace (CMyBP-C), hsCRP, IL-6 și TNF- α . Examenul RMN excelează de asemenea prin capacitatea de a diagnostic diferențiat al NSTEMI față de diferite patologii non-ischemice (eg, miocardită, cardiomiopatie dilatativă și hipertrofică).

Dereglarea microcirculației periferice estimată prin dispozitivul Endo-Pat 2000 s-a constatat la 51,3% de pacienți cu NSTEMI, iar indicele hiperemiei reactive (IHR) a fost semnificativ depreciat față de markerul martor cu circa 20%. Valoarea IHR s-a corelat cu nivelul circulant al markerilor disfuncției endoteliale și inflamației (NO, fragmentele endoteliale, fosfataza A₂, mieloperoxidaza, hsCRP, IL-6 și TNF- α). Astfel, aprecierea dereglării microcirculației periferice poate fi un reper estimativ indirect al dereglării microcirculației coronariene la pacienții cu NSTEMI.

Evaluarea panoului multi-marker format din 65 de biomarkeri circulanți ce reflectă mecanismele și evenimentele patogenetice cheie ale NSTEMI (leziunea celulară, inflamația, disfuncția endotelială și reendotelizarea, stresul oxidativ, hemostaza, NEToza, disbioza) a evidențiat predictorii importanți de diagnostic: CMyBP-C, hsCRP, IL-1, IL-6, TNF- α , fragmentele endoteliale, monomerii de fibrină, mieloperoxidaza și elastaza neutrofilică. Acești biomarkeri au avut valoare predictivă notabilă privind riscul MACE la distanța de 12 luni.

Studiul fundamental realizat pe modelul de perfuzie a cordului izolat de șobolan și a inelelor izolate de aortă a evidențiat mecanisme compensatorii importante privind evoluția post-infarct a insuficienței cardiace la finele remodelării miocardului. Astfel, apariția efectului inotrop pozitiv la stimularea cordului cu ET-1, ameliorarea funcțională a fazelor izovolumice ale ventriculului stâng, creșterea rezervei funcționale coronariene la acțiunea acetilcolinei, bradikininei și adenozei, precum și potențarea vasodilatării periferice dependente de endotelium sunt repere autentice de reviriment al homeostaziei circulatorii.

SUMMARY For the year 2023

The application of nuclear magnetic resonance (NMR) demonstrated the diagnostic feasibility of NSTEMI, so that in 100% of cases the presence of subendocardial replacement fibrosis of the myocardium was detected, the surface of which is in a direct correlation with the degree of coronary microcirculation dysregulation attested in the perfusion of the myocardium at rest. At the same time, the surface of subendocardial fibrosis correlates with markers of extracellular matrix remodeling (galactin 3, MMP-8, markers of synthesis and degradation of collagen type I and III), markers of cell damage and inflammation, such as cardiac myosin binding protein C (CMYBP-C), hsCRP, IL-6 and TNF- α . The NMR exam also excels in its ability to differentiate NSTEMI from various non-ischemic pathologies (eg, myocarditis, dilated and hypertrophic cardiomyopathy).

Dysregulation of the peripheral microcirculation estimated by the Endo-Pat 2000 device was found in 51,3% of patients with NSTEMI, and the reactive hyperemia index (RHI) was significantly decreased by about 20% versus control marker. The RHI value correlated with the circulating levels of the markers of endothelial dysfunction and inflammation (NO, endothelial microparticles, phosphatase A2, myeloperoxidase, hsCRP, IL-6 and TNF- α). Thus, the estimation of peripheral microcirculation dysregulation can be an indirect pillar of coronary microcirculation dysregulation in patients with NSTEMI.

Evaluation of the multi-marker panel consisting of 65 circulating biomarkers reflecting key pathogenetic mechanisms and events of NSTEMI (cell injury, inflammation, endothelial dysfunction and re-endothelialization, oxidative stress, hemostasis, NETosis, dysbiosis) revealed following main diagnostic predictors: CMYBP-C, hsCRP, IL-1, IL-6, TNF- α , endothelial microparticles, fibrin monomers, myeloperoxidase, and neutrophil elastase. These biomarkers had significant predictive value for MACE risk in a follow-up period of 12 months.

The fundamental study performed by using a model of perfusion of isolated rat heart and isolated aortic rings revealed important compensatory mechanisms regarding the post-infarction evolution of heart failure at the end of myocardial remodeling. Thus, the appearance of the positive inotropic effect during heart stimulation by ET-1, the functional improvement of the isovolumic phases of the left ventricle, the increase of the coronary functional reserve under the action of acetylcholine, bradykinin and adenosine, as well as the enhancement of endothelium-dependent peripheral vasodilatation are authentic landmarks of circulatory homeostasis relief.

Conducătorul de proiect  / POPOVICI Mihail

Data: 11.01.2024



**Lista lucrărilor științifice, științifico-metodice și didactice
publicate în anul 2023 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”**

1. Monografii

1.1. monografii internaționale

1.2. monografii naționale

2. Capitle în monografiile naționale/internaționale

3. Editor culegere de articole, materiale ale conferințelor naționale/internaționale

Popovici Mihail, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, academician al AȘM
a fost editor la Buletinul Academiei de Știință, Științe medicale, 2023

4. Articole în reviste științifice

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

1. MUNTEANU, M., et al. Circulating NETosis markers in NSTEMI and predicting of 1-year cardiac death. European Heart Journal, 2023, 44.Supplement_2: ehad655. 1353. I.F. 39.3
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad655.1353>

4.2. în alte reviste din străinătate recunoscute

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

1. POPOVICI, Mihail, LOFFREDO, Lorenzo, IVANOV, Victoria, POPOVICI, Ion, CIOBANU, Lucia, MUNTEANU, Mihaela, POPOVICI, Ion, COBEȚ, Valeriu. Rolul disbiozei intestinale în disfuncția endotelială la pacienții cu angină microvasculară. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2023, nr. 1(75), pp. 7-16. ISSN 1857-0011. DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.1-75.01> Categoria B
2. POPOVICI, Mihail, IVANOV, Victoria, POPOVICI, Ion, CIOBANU, Lucia, MUNTEANU, Mihaela, MORARU, Ion, POPOVICI, Ion, COBEȚ, Valeriu. NET-OZA în infarctul miocardic acut fără elevarea segmentului ST: semnificații fiziopatologice și markeri circulanți. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2023, nr. 1(75), pp. 17-23. ISSN 1857-0011. DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.1-75.02> Categoria B
3. SUREV, Artiom, CIOBANU, Lucia, ABRAȘ, Marcel, GRIB, Andrei, PASAT, Ecaterina.

Timpul optimal de reperfuzie la pacienți cu infarct miocardic acut fără supradenivelare de segment ST și risc ischemic scăzut. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2023, nr. 1(75), pp. 24-26. ISSN 1857-0011. DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.1-75.03> Categoria B

4. POPOVICI, Mihail, IVANOV, Victoria, POPOVICI, Ion, CIOBANU, Lucia, MUNTEANU, Mihaela, POPOVICI, Ion, COBEȚ, Valeriu. Panoul multi-marker la pacienții cu infarct miocardic acut fără supradenivelarea de segment ST: repere patogenetice și de diagnostic. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2023, nr. 1(75), pp. 33-40. ISSN 1857-0011. DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.1-75.05> Categoria B
5. DICUSAR, Olga, LIUBA, Petru, POPOVICI, Mihail. Disfuncția endotelială la pacienții cu infarct miocardic acut fără supradenivelarea de segment ST. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2023, nr. 1(75), pp. 41-47. ISSN 1857-0011. DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.1-75.06> Categoria B
6. POPOVICI, Mihail, IVANOV, Victoria, DICUSAR, Olga, MORARU, Ion, CIOBANU, Lucia, POPOVICI, Ion, DĂNILĂ, Tatiana, DUMANSCHI, Carolina, FUIOR, Stela, TOFAN, Victoria, MUNTEANU, Mihaela, LITVINENCO, Natalia, POPOVICI, Ion. Managementul pacienților cu infarct miocardic acut fără supradenivelarea de segment ST în Republica Moldova. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2023, nr. 1(75), pp. 62-72. ISSN 1857-0011. DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.1-75.09> Categoria B
7. DĂNILĂ, Tatiana, CIOBANU, Lucia, MUNTEANU, Mihaela. Particularitățile hemostazei în unele comorbidități la pacienții cu infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2023, nr. 1(75), pp. 118-126. ISSN 1857-0011. DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.1-75.16> Categoria B

4.4. în alte reviste naționale

4.4. în alte reviste naționale

5. Articole în culegeri științifice naționale/internaționale

5.1. culegeri de lucrări științifice editate peste hotare

5.2 culegeri de lucrări științifice editate în Republica Moldova

6. Articole în materiale ale conferințelor științifice

6.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

1.MUNTEANU, M., et al. Circulating NETosis markers in NSTEMI and predicting of 1-year cardiac death, ESC Congress 2023 25–28 August 2023 Amsterdam, Netherlands Abstract Supplement

6.2. în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova)

6.3. în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională

6.4. în lucrările conferințelor științifice naționale

7. Teze ale conferințelor științifice

7.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

7.2. în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova)

7.3. în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională

7.4. în lucrările conferințelor științifice naționale

8. Alte lucrări științifice

8.1. cărți (cu caracter informativ)

8.2. enciclopedii, dicționare

8.3. atlase, hărți, albume, cataloage, tabele etc. (ca produse ale cercetării științifice)

9. Brevete de invenții și alte obiecte de proprietate intelectuală, materiale la saloanele de invenții

10. Lucrări științifico-metodice și didactice

10.1. manuale pentru învățământul preuniversitar (aprobate de ministerul de resort)

10.2. manuale pentru învățământul universitar (aprobate de consiliul științific /senatul instituției)

10.3. alte lucrări științifico-metodice și didactice

Executarea devizului de cheltuieli,
conform anexei nr. 2.3 din contractul de finanțare pentru anul 2023

Cifrul proiectului: 20.80009.8007.10

Cheltuieli, mii lei				
Denumirea	Cod		Anul de gestiune	
	Eco (k6)	Aprobat	Modificat +/-	Precizat
Remunerarea muncii angajaților conform statelor	211180	952,2		952,2
Contribuții de asigurări de stat obligatorii	212100	228,5		228,5
Deplasări în interes de serviciu peste hotare	222720	44,3		44,3
Procurarea materialelor pentru scopuri didactice, științifice și alte scopuri	335110	290,3		290,3
Procurarea materialelor de uz gospodăresc și rechizitelor de birou	336110	2,9		2,9
Alte prestații sociale ale angajaților	273900		+35,0	35,0
Total		1518,2		1553,2

Conducătorul organizației  / Moscalu Vitalie

Contabil șef  / Iurașco Zinaida

Conducătorul de proiect  / Popovici Mihail



Componența echipei conform contractului de finanțare 2023

Cifrul proiectului 20.80009.8007.10


Echipa proiectului conform contractului de finanțare (la semnarea contractului) pentru 2023						
Nr	Nume, prenume (conform contractului de finanțare)	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării	Data eliberării
1.	Todiraș Mihail	1966	Cerc.șt.superior	0,5	03.01.2023	31.12.2023
2.	Lîsfi Dorin	1966	Cerc.șt.superior	0,5	03.01.2023	01.11.2023
3.	Moraru Ion	1966	Cerc.șt.superior	1,0	03.01.2023	31.12.2023
4.	Moraru Ion	1966	Cerc.șt.superior	0,5	03.01.2023	31.12.2023
5.	Dumanschi Carolina	1979	Cerc.șt.superior	1,0	03.01.2023	31.12.2023
6.	Jucovschi C.	1946	Cerc.șt.superior	0,25	03.01.2023	01.12.2023
7.	Dicusar Olga	1991	Cerc.științific	1,0	03.01.2023	31.12.2023
8.	Fuior Stela	1971	Cerc.științific	0,5	03.01.2023	31.12.2023
9.	Litvinenco Natalia(c/m) 20.02.22-22.02.2023	1988	Cerc.științific	1,0	03.01.2023	31.12.2023
10.	Surev Artiom	1986	Cerc.științific	0,25	03.01.2023	01.11.2023
11.	Tofan Victoria	1986	Cerc.științific	1,0	03.01.2023	31.12.2023
12.	Tofan Victoria	1986	Cerc.științific	0,25	03.01.2023	31.12.2023
13.	Popovici Tatiana	1956	Cerc.științific	0,25	03.01.2023	31.12.2023
14.	Negru- Cemîrtan Rodica	1964	Cerc.științific	0,25	03.01.2023	31.12.2023
15.	Tărăță D	1986	Cerc.științific	0,25	03.01.2023	01.11.2023
16.	Priscu Oxana	1977	Cerc.științific	1,0	03.01.2023	31.12.2023
17.	Danilă T.	1992	Cerc.șt.stagiar	1,0	03.01.2023	31.12.2023
18.	Guțan I.	1992	Cerc.șt.stagiar	0,5	03.01.2023	31.12.2023
19.	Vacansie		Cerc.științific	0,25		
20.	Vacansie		Cerc.științific	1,0		
21.	Vacansie		Cerc.șt.principal	0,5		
22.	Vacansie		Cerc.șt. coordonator	1,0		

Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor conform contractului de finanțare	25,1 %
--	--------

Modificări în componența echipei pe parcursul anului 2023					
Nr	Nume, prenume	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării
1.					
2.					
3.					
4.					
5.					
6.					
7.					

Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor

Conducătorul organizației  / Moscalu Vitalie

Contabil șef  / Iurașco Zinaida

Conducătorul de proiect  / Popovici Mihail

Data: 12.01.2024

