

RECEȚIONAT

Agenția Națională pentru Cercetare  
și Dezvoltare \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ 2024

AVIZAT

Secția AȘM \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ 2024

**RAPORT ȘTIINȚIFIC FINAL**  
**pentru perioada 2020-2023**  
**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”**

Cifrul proiectului 20.80009.8007.10.

Prioritatea Strategică SĂNĂTATE

Conducătorul proiectului

Popovici Mihail

Directorul organizației

Moscalu Vitalie

Consiliul științific

Popovici Mihail



Chișinău 2024

## **CUPRINS:**

1. Scopul, obiectivele și rezultatele planificate și realizate pe parcursul anilor 2020-2023
2. Impactul științific, social și/sau economic al rezultatelor științifice obținute
3. Diseminarea rezultatelor obținute în proiect 2020-2023
4. Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect în limba română (Anexa nr. 1)
5. Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect în limba engleză (Anexa nr. 1)
6. Lista publicațiilor științifice pentru perioada 2020-2023 (Anexa nr. 2)
7. Volumul total al finanțării proiectului pentru perioada 2020-2023 (Anexa nr. 3)
8. Componența echipei pe parcursul anilor 2020-2023 (Anexa nr. 4)
9. Raportarea indicatorilor (Anexa nr. 5)

## **1. Scopul proiectului**

Evaluarea ratei și structurii evenimentelor cardiovasculare majore la pacienții cu NSTEMI în Republica Moldova, a markerilor biochimici și instrumentali cu valoarea predictivă, inclusiv privind dereglarea microcirculației coronariene, precum și a mecanismelor de evoluție a insuficienței cardiace post-infarct

## **2. Obiectivele proiectului 2020–2023**

1. Evaluarea ratei NSTEMI din numărul total de cazuri de sindrom coronarian acut în Republica Moldova și verificarea respectării reperelor diagnostice ale NSTEMI stipulate în ghidul Societății Europene de Cardiologie pentru managementul pacientului cu NSTEMI.
2. Evaluarea ratei și structurii evenimentelor cardiovasculare majore (mortalitatea, infarctul miocardic non-fatal, accidentul vascular cerebral și angina pectorala instabila) la pacienții cu NSTEMI comparativ cu STEMI pe perioada de supraveghere de 12 luni.
3. Evaluarea la admitere a panoului multimarker format din markerii inflamației, protrombozei, disfuncției endoteliale, stresului oxidativ, NET-ozei și markerii noi ai înjurii celulare (copeptina, cistatina C și H-FABP (proteina de legare a acizilor grași ai inimii)) pentru identificarea predictorilor semnificativi privind diagnosticul NSTEMI și paternul fiziopatologic al disfuncției coronariene microvasculare (paternul vasospastic, protrombotic, inflamator, embolic).
4. Evaluarea markerilor instrumentali inerenți rezonanței magnetice nucleare și coronaroangiografiei cantitative privind diagnosticul NSTEMI și paternul disfuncției coronariene microvasculare.
5. Evaluarea fezabilității diagnostice a indicilor sistemului de monitorizare a microperfuziei periferice în timp real, PeriCam PSI, la pacienții cu NSTEMI și corelarea lor cu markerii biochimici și instrumentali ai disfuncției coronariene microvasculare.
6. Evaluarea în studiul fundamental a mecanismelor compensatorii ale reactivității de efort a miocardului și sistemului coronarian în infarctul miocardic pentru aprofundarea cunoașterii fiziopatologice și demarcarea țintelor de prognoză și tratament patogenetic.

## **3. Rezultate planificate**

Vor fi obținute rezultate clinico-experimentale, care vor aprofunda înțelegerea mecanismelor fiziopatologice privind apariția și evoluția NSTEMI. Vor fi selectate și recomandate metodele instrumentale mai informative pentru diagnosticul și managementul NSTEMI, cât și markerii metabolici cu valoare diagnostică sporită. Se va verifica în ce măsură se respectă reperele diagnostice ale NSTEMI stipulate în ghidul SEC pentru managementul pacienților cu SCA-NSTE. Se vor acumula date necesare pentru a stabili rata și structura evenimentelor CVS majore la pacienții cu NSTEMI. Vor fi acumulate date ajustate condițiilor Republicii Moldova pentru elaborarea unui protocol ce ține de diagnosticul și managementul pacienților cu SCA-NSTE. Ca rezultat se va accelera trierea în camera de gardă a pacienților cu sindrom coronarian acut, se va îmbunătăți diagnosticul și managementul pacienților, va diminua indicatorul mortalității prin IMA și rata evenimentelor CVS majore. Vor fi obținute dovezi privind caracterul modificării funcției contractile și lusitrope a miocardului în efort hemodinamic și neuroendocrin în IMA. Va fi elucidat rolul

contractției și relaxării izovolumice în reglarea homo- și heterometrică a cordului. Vor fi evidențiați indicii funcționali cu valoare predictivă asupra severității insuficienței cardiace și remodelării funcționale a miocardului în IMA. Vor fi obținute dovezi privind particularitățile reactivității coronariene și vasculare periferice în IMA, care vor aprecia gradul de omogenitate a remodelării vasculare periferice și coronariene în evoluția post-infarct. Vor fi obținute dovezi privind rolul compensator al fenomenului coronarian Vanhoutte reprodus in vitro prin acțiunea epoxieicosatrienelor. Vor fi obținute dovezi privind efectul benefic cardiotrop al atenuării răspunsului inflamator prin administrarea IL-10 și am-TNF $\alpha$ , manifestat prin creșterea vitezei maxime a contractției și relaxării izovolumice, a valorii indicelui Veragut și a funcției de pompă a ventriculului stâng. Va fi demonstrată capacitatea IL-10 și am-TNF $\alpha$  de a ameliora răspunsul inotrop al miocardului la acțiunea endotelinei-1. Va fi demonstrată capacitatea IL-10 și am-TNF $\alpha$  de a ameliora sindromul ischemie-reperfuzie. Va fi demonstrată capacitatea IL-10 și am-TNF $\alpha$  de a crește coronarodilatarea inerentă acțiunii bradikininei, mediată prin receptorii B1. Va fi demonstrată capacitatea IL-10 și am-TNF $\alpha$  de a micșora efectul vasoconstrictor al endotelinei-1 și angiotensinei II atât la nivelul inelelor izolate de aortă, cât și la nivelul sistemului coronarian.

#### **4. Rezultatele obținute**

În urma analizei indicatorilor raportați de spitalele raionale din Republica Moldova s-a constatat că rata NSTEMI din totalul de IMA variază semnificativ în diferite regiuni ale țării: de la 21 până la 70%. Totodată, este necesar de menționat că în anul 2020 (perioada de vârf a pandemiei Covid-19) s-a determinat cea mai scăzută rată NSTEMI - 18.6%.

Pentru a cuantifica aderența la recomandările ghidului Societății Europene de Cardiologie, dar și pentru a oferi un mecanism de aplicare a oportunităților de îmbunătățire a managementului pacienților care se prezintă cu sindrom coronarian acut fără elevarea segmentului ST, ne-am propus evaluarea următorilor indicatori de calitate recomandați de Societatea Europeană de Cardiologie: (1) organizarea centrului; (2) strategia invazivă/de reperfuzie; (3) evaluarea riscului în timpul spitalizării; (4) tratamentul antitrombotic în timpul spitalizării; (5) tratamentul de prevenție secundară indicat la externare; (6) satisfacția pacientului; (7) ajustarea riscului de mortalitate la 30 zile.

Organizarea centrelor de angioplastie coronariană este conformă noilor cerințe ale SEC: acestea dispun de hs-cTn pentru evaluarea pacienților SCA-NSTE și se pretează unui program regulat de evaluare a calității. Cu toate acestea, deși troponina de sensibilitate înaltă este disponibilă în centrele de infarct miocardic din țară, clinicienii nu folosesc pe larg acest test, recomandat spre evaluare în primele 60 de minute de la prezentarea pacienților cu SCA fără elevarea segmentului ST.

La capitolul strategie invazivă, indicatorii de calitate evaluați au fost: rata de pacienți cu NSTEMI care beneficiază de angiografie coronariană în primele 24 de ore de la diagnostic și utilizarea accesului radial în cazul strategiei invazive. La evaluarea centrelor de angioplastie coronariană implicate în studiu s-a determinat că 79.4% dintre pacienții NSTEMI au beneficiat de angiografie coronariană în primele 24 de ore, iar la 98.4% dintre pacienții abordați invaziv s-a utilizat accesul radial.

Pentru estimarea riscului intraspitalicesc SEC propune determinarea ratei de pacienți la care s-a evaluat FEVS înainte de externare și de cei la care LDL colesterolul s-a apreciat în timpul spitalizării. Studiul a elucidat că aproape la toți pacienții NSTEMI (99.1%) FEVS a fost evaluată înainte de externare, în timp ce titrele de LDL-colesterol s-au cercetat la 79.5% dintre pacienți.

În cadrul cercetării am constatat că scorul GRACE, instrument validat pentru stratificarea riscului la pacienții cu NSTEMI-SCA, nu este pe larg folosit în practică de către medicii clinicieni. În urma calculării retrospective a scorurilor de risc am constatat că cea mai mare parte a pacienților s-a încadrat în grupul de risc intermediar 40.9% (n=234), urmat de pacienții cu risc scăzut, 32.1% (n=175) și grupul de risc înalt – 27% (n=150). Totodată, am observat că dintre pacienții cu scorul GRACE  $\geq 140$ , doar 67.4% au beneficiat de strategie invazivă în primele 24 de ore.

Un alt indicator relevant al managementului NSTEMI este tratamentul antitrombotic, și anume, proporția de pacienți cu „inhibare adecvată a receptorului P2Y12”. Rezultatele studiului ne indică că 80.2% dintre pacienții cu NSTEMI au beneficiat de tratament cu inhibitor al receptorului P2Y12.

Tratamentul de profilaxie secundară a fost evaluat prin aprecierea indicatorilor de calitate respectivi. Astfel, s-a determinat că doar 27.9% dintre pacienții cu NSTEMI au primit la externare indicații de tratament cu statine cu intensitate înaltă (definite ca atorvastatină  $\geq 40$  mg sau rosuvastatină  $\geq 20$  mg). O rată mare dintre pacienții cu FEVS  $< 40\%$  au primit tratament cu IEC/BRA (87.9%) și beta blocante (86.3%), ceea ce demonstrează o bună aderență la această recomandare a ghidului SEC.

Ultimul indicator de calitate sugerat de către SEC pentru a evalua managementul pacienților cu NSTEMI este rata mortalității la o lună de la spitalizare. În cadrul studiului acest indicator a fost de 6.0%, fiind mai mare decât rata raportată în studiul EORP NSTEMI (4.9% – țările cu nivel scăzut de dezvoltare economică și 1.5% – țările cu nivel înalt de dezvoltare economică). Și rata mortalității intra-spitalicești a fost mai mare în cadrul cercetării efectuate comparativ cu datele studiului EORP-NSTEMI (4.2% vs 3,6%- țările cu venit scăzut, 2,8% - țările cu venit mediu și 1.0% în țările cu venituri mari). Analizând indicatorii de calitate, putem concluziona că centrele de angioplastie coronariană evaluate sunt bine organizate și au o strategie invazivă eficientă. Se recomandă folosirea troponinei de sensibilitate înaltă pentru diagnosticul precoce NSTEMI. Evaluarea riscului în spital este efectuată la toți pacienții prin determinarea FEVS. În același timp, la acest capitol se recomandă o creștere a ratei de apreciere a LDL-colesterolului.

La evaluarea de ansamblu asupra tratamentului indicat se atestă că cea mai mare parte dintre pacienții NSTEMI beneficiază de tratament antitrombotic adecvat, iar profilaxia secundară la pacienții cu FEVS  $\leq 40\%$  este realizată conform recomandărilor ghidului SEC în majoritatea cazurilor. Este necesară o aderență mai mare la recomandarea ghidului SEC de a administra statine de intensitate înaltă pentru a reduce LDL colesterolul cu cel puțin 50 % de la inițial și/sau pentru a atinge valoarea acestuia  $\leq 1.4$  mmol/.

Un alt obiectiv al studiului NSTEMI a fost evaluarea evenimentelor care se încadrează în MACE (mortalitatea, infarct miocardic repetat, AVC primar instalat, spitalizări repetate din cauză cardiovasculară) la 30 de zile, 6 luni și 12 luni. La externare, pacienții au avut MACE 7.9% (n=41), incluzând mortalitatea intra-spitalicească de 4.2% (n=23), infarct miocardic repetat 2.4% (n=13) și

AVC 0.9% (n=5). În urma analizei comparative cu datele registrelor internaționale de infarct miocardic, am constatat că structura MACE la externare a pacienților evaluați este apropiată de cea a studiilor GRACE și OPERA (studiul GRACE: rata mortalității - 5.9%, IM repetat - 2.0% și AVC- 1.0%; studiul OPERA - rata mortalității - 4.3%, IM repetat - 2.9% și AVC- 0.7%).

În același timp, registrul FAST-MI, realizat cu o decadă mai târziu, descrie o rată MACE mai scăzută, incluzând mortalitatea intra-spitalicească - 1.6%, IM repetat - 1.0% și AVC - 0.2%. Studiul recent, EORP-NSTEMI, care a evaluat centrele de IMA în funcție de nivelul de dezvoltare economică a țării, la fel raportează o rată a mortalității intraspitalicești mai bună, indicând o rată de 1.0% în țările cu venituri mari, 2,8% - țările cu venit mediu și 3,6% - țările cu venit scăzut.

Rata cumulativă a mortalității produse până la 30 zile a fost de 6.0%, fiind mai mare decât rata raportată în studiul EORP NSTEMI (4.9% - țările cu nivel scăzut de dezvoltare economică și 1.5% - țările cu nivel înalt de dezvoltare economică). La 6 luni de observare, rata mortalității prin NSTEMI a ajuns la 10.2%, fiind mai mare decât rata descrisă de registrele de IMA europene (FAST-MI - 6.3% și MINAP- 8.7%). După 12 luni de la externare, rata cumulativă a mortalității a fost de 12.8%, fiind mai scăzută decât rata de 14.9%, raportată de studiul SWEDEHEART și ușor mai mare decât rata de 11.6% din registrul OPERA.

Pentru realizarea obiectivului 3 a fost evaluat panoul multimarker format din 65 de markeri cu referire la 6 entități fiziopatologice: inflamație, disfuncție endotelială, stres oxidativ, hemostază, NET-oză, markerii noi ai injuriei celulare: copeptina, cistatina C și H-FABP (proteina de legare a acizilor grași ai inimii) și markerii remodelării matricei extracelulare.

Răspunsul inflamator se impune prin elevarea mai evidentă a CRPhs (+670%), TNF-a (+61%) și MPO (+156%) pe fundalul reducerii cu 51% a IL-10, citokina anti-inflamatoare.

Disfuncția endotelială este marcată de elevarea fosfolipazei A2 (+88%), fragmentelor endoteliale (+94%) și a angiopoietinei cu (+76%).

Activarea stresului oxidativ asociază răspunsul inflamator accentuat și disfuncția endotelială, iar dialdehida malonică(DAM) și nivelul proteinelor oxidate avansat (PPOA) sunt markerii iminenți, având valori semnificativ mai mari decât lotul control : +61% și respectiv +67%.

Disfuncția hemostazei se estimează în contextul paternului protrombotic, iar markerii principali, cu devieri notabile vs control au fost: monomerii de fibrină, MF (+102%), proteinele anticoagulante C (-30%) și S (-46%), precum și inhibitorul activatorului plasminei (PAI)(+46%).

Fenomenul de NET-oză este cert documentat la pacienții cu NSTEMI, fiind asociat cu o elevare semnificativă a MMP-8 (+88%), elastazei neutrofilelor (EN) (+98%) și mieloperoxidazei (MPO) (+151%), predictorii importanți pentru diagnosticul și prognosticul NSTEMI cât și o țintă terapeutică importantă.

Din markerii noi ai leziunii celulare, Peptidul de fixare a lanțului de Miozină (CMyBP-C) a elevat mult peste incrementul Cistatinei C și a H-FABP (proteina de fixare a acizilor grași), fiind de 8,38 ori mai mare decât lotul de control, iar remodelarea matricei extracelulare a fost marcată de creșterea galectinei-3(+67%) și a MMP-8 (+88%).

Prin urmare, evaluarea la admitere a panoului multi-marker format din markerii inflamației, hemostazei, disfuncției endoteliale, stresului oxidativ, NET-ozei și markerii noi ai injuriei celulare (copeptina, cistatina C și H-FABP), precum și corelarea lor *inter-cluster* a permis evidențierea

markerilor cu valoare predictivă privind diagnosticul NSTEMI și al disfuncției coronariene microvasculare. Astfel, în acest context prin valoare predictivă superioară se impun: fosfolipaza A2, angiopoietina 2, microparticulele endoteliale, celulele progenitoare endoteliale și monomerii de fibrină față de dereglarea microcirculației coronariene; cMyBP-C ca marker al injurii necrotice a miocardului și mieloperoxidaza, elastaza neutrofilelor și MMP-8 ca markeri ai NET-ozei cu valoare prognostică.

Pentru a evalua microcirculația coronariană în contextul NSTEMI au fost studiate protocoalele RMN cardiace la 51 de pacienți diagnosticați cu NSTEMI, 24 dintre ei, respectând criteriile de includere au fost înrolați în studiu. 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. Pacienții au fost divizați în 2 loturi: 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 – pacienții la care s-a determinat fibroza subepicardică sau intramiocardică produsă prin alte mecanisme fiziopatologice, non-ischemice. În urma analizei comparative a loturilor am constatat că lotul I (ischemic) include pacienți mai în vârstă ( $62\pm 4$  vs  $52\pm 4$  ani,  $p=0.008$ ) și o proporție mai mare din ei sunt femeii (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 ( $9.36\pm 2.7$  vs  $3.05 \pm 0.77$ ),  $p<0.05$ . 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. 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.

În concluzie, am constatat că la toți pacienții cu NSTEMI confirmat prin RMN cardiacă s-a determinat fibroză subendocardică, iar la 78% dintre ei s-a atestat dereglarea ale microcirculației coronariene.

Funcția endotelială periferică, evaluată prin aprecierea indicelui hiperemiei reactive (RHI) cu ajutorul dispozitivului Endo-PAT 2000 a fost apreciată la 50 de pacienți cu NSTEMI, dintre care 37 de pacienți au fost incluși în studiu. Funcția endotelială periferică a fost afectată în lotul pacienților cu NSTEMI, indicând un RHI cu 19.9% mai mic în comparație cu persoanele sănătoase ( $1.73\pm 0.47$  vs  $2.01\pm 0.69$ ). Dintre pacienții evaluați, 48.7% cazuri au avut funcția endotelială normală ( $RHI>1.67$ ), iar în 51.3% cazuri s-a determinat disfuncție endotelială ( $RHI <1.67$ ).

RHI s-a corelat robust cu markerul instrumental (RMN) și markerii circulanți: selectina E ( $r=-0,773$ ), MCP-1 ( $r=-0,744$ ), Nox2 ( $r=-0,735$ ), PhA2 ( $r=-0,714$ ), Il-6 ( $r=-0,686$ ) și TNFa ( $r=-0,726$ )–

markerii inflamației și NO ( $r=0,824$ ), FE (fragmentele endoteliale) ( $-0,821$ ) și CEP (celulele progenitoare endoteliale) ( $r=0,787$ ) - markerii disfuncției endoteliale.

Prin urmare, rata crescută a afectării microcirculației periferice la pacienții cu NSTEMI, precum și corelarea robustă cu markerii principali ai disfuncției microcirculației coronariene, evaluarea disfuncției coronariene microvasculare poate fi o metodă non-invazivă utilă în diagnosticul NSTEMI.

Studiul fundamental a evidențiat mecanismele patogenetice inedite ale insuficienței cardiace induse de infarctul miocardic izoproterenolic (IC), mecanismele compensatorii, precum și particularitățile reactivității funcționale a miocardului, sistemului coronarian și a răspunsului vascular periferic la finalizarea perioadei de remodelare cardiacă post-infarct. Reglarea homeometrică a cordului excelează prin efect inotrop negativ la acțiunea ET-1, manifestat prin diminuarea cu până la 9% a presiunii sistolice și a debitului cardiac în vârful stimulării neuroendocrine. Aportul patogenetic al acestui fenomen în evoluția IC este confirmat prin faptul că apariția răspunsului inotrop pozitivă la sfârșitul remodelării se impune prin ameliorarea funcției de pompă a ventriculului stâng, inclusiv în probele de efort cu volum și rezistență. Afectarea relaxării și contractilității izovolumice a cordului manifestată prin deprecierea cu până la 26% a valorii  $+dP/dT_{max}$  și  $-dP/dT_{max}$  este un mecanism cheie al IC, care periclitează adaptarea cordului la suprasolicitările hemodinamice, iar indicii funcționali iminenți pot fi predictorii fideli de prognoză. Remodelarea cardiovasculară post-infarct angrenează continuum-ul vas-cord-vas, astfel că, revirimentul contractilității, funcției lusitrope și de pompă a miocardului este asociată cu ameliorarea efectului coronarian Gregg și a reactivității vasculare periferice. Drept dovadă este creșterea cu până la 31% a rezervei funcționale coronariene (RFC) la acțiunea acetilcolinei, bradikininei și adozinei fără perturbarea coronarodilatării mediate prin hiperpolarizarea mediei musculare. Totodată, s-a decelat o relaxare mai concludentă a platoului constrictor fenilefrinic al inelelor izolate de aortă la stimularea parasimpatică. Evoluția IC se impune de asemenea prin reducerea toleranței miocardului la ischemie-reperfuzie și a pragului anti-aritmic la acțiunea excesului de calciu. Presiunea telediastolică a ventriculului stâng (VS) elevează semnificativ atât pe perioada ischemiei, cât și a reperfuziei cu până la 61%, fapt ce se asociază cu o restabilire mai incompletă a capacității VS de a dezvolta presiune în sistolă. Remarcabil, că pretratarea cordului izolat izovolumic cu ET-1 a periclitat capacitatea de restabilire funcțională a miocardului în condițiile de redresare a fluxului coronarian, iar pretratarea cu epoxieicozatriene, derivați ai acidului arahidonic metabolizat prin citocromul P450, dimpotrivă, a rezultat în efect opus, fapt ce consemnează relevanța mecanismului decompensator și, respectiv, compensator, precum și a țintelor terapeutice. Importantă în plan conceptual este și corelarea pragului anti-aritmic al cordului cu fezabilitatea fenomenului coronarian Gregg și rezistența anti-ischemică a miocardului, astfel că reculul față de control a timpului de apariție extrasistoliei ventriculare și a fibrilației ventriculare cu până la 38% se reduce cu până la 56% în condițiile creșterii RFC la acțiunea acetilcolinei și adozinei și diminuării presiunii telediastolice a VS. În plus, pe perioada remodelării post-infarct a miocardului crește cota coronarodilatării a bradikininei dependentă de endoteliu, deci mediată prin receptorii B<sub>2</sub>.

##### **5. Impactul științific, social și/sau economic al rezultatelor științifice obținute**



Îmbunătățirea managementului NSTEMI în baza lacunelor identificate în cadrul cercetării are un impact social și economic evident. Utilizarea pe larg a troponinei înalt sensibile va crește acuratețea diagnostică a NSTEMI și va facilita externarea în siguranță a pacienților fără SCA, fiind astfel redus numărul de spitalizări, cât și timpul aflării pacienților în unitatea de primiri urgente. Utilizarea scorului GRACE va permite identificarea beneficiarilor reali ai revascularizării precoce sau amânate, fapt ce va contribui la îmbunătățirea prognosticului pacienților cu NSTEMI, iar în plan economic, vor fi reduse costurile legate de angiografiile/angioplastiile coronariene de urgență la pacienții cu risc scăzut și costurile spitalizărilor repetate sau staționării de durată a pacienților cu risc înalt. Îmbunătățirea profilaxiei secundare prin administrarea statinelor de intensitate înaltă va ameliora prognosticul pacienților NSTEMI și va reduce rata evenimentelor cardiovasculare majore.

Sunt aduse dovezi importante privind reperetele patogenetice consolidate prin exegeza diferitor markeri biochimici și instrumentali cu valoare diagnostică asupra dereglării microcirculației coronariene la pacienții cu NSTEMI. Este completat apanajul conceptual vizavi de suportul diagnostic al paternului endotelial-alterativ și protrombotic al acesteia. Sunt elucidate mecanismele patogenetice prin care răspunsul inflamator accentuat periclitează remodelarea post-infarct a miocardului și exacerbează evoluția insuficienței cardiace. 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

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 periclitarea contracției și relaxării izovolumice a ventriculului stâng, iar indicii  $+dP/dT_{max}$  și  $-dP/dT_{max}$  sunt predictorii funcționali veritabili. Dezvoltarea răspunsului inotrop negativ al miocardului la acțiunea endotelinei I 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  $+dP/dT_{max}$  și  $-dP/dT_{max}$  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%.

## **6. 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.

## **7. Colaborare la nivel național/ 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 dânsii 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**

➤ Manifestări științifice internaționale (în străinătate)

1. Mihaela Munteanu, doctor în științe medicale, ESC Congres 2020, 29 August- 01 September, 2020, Amsterdam, Diagnostic and prognostic value of neopterin and RNA-ase in patients with STEMI and NSTEMI.
2. Simionov Lilia, doctor în științe medicale, 88th European Atherosclerosis Society (EAS) Virtual Congress 2020, October 04-07, 2020, The influence of nebivolol plus ramipril vs nebivolol combined with amlodipine and ramipril on oxidative stress in patients undergoing coronary angioplasty.

3. Mihaela Ivanov, 8th European Atherosclerosis Society (EAS) Virtual Congress 2020, October 04-07, 2020, Acute vascular effects of the ang 1-7 in endothelial dysfunction.
4. Popovici Ion, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător, al 59-lea Congres Național de Cardiologie, România 16-19 septembrie 2020, Noutăți în tratamentul intervențional al DSV. (comunicare orală)
5. Ivanov Victoria, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător, Al 40-lea congres național de gastroenterologie, hepatologie și endoscopie digestivă. GASTRO 2021, 13-15 mai Mamaia, Romania. Cardiovascular risk profile in patients with non-alcoholic fatty liver disease. (comunicare orală)
6. Popovici Mihail, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, academician al AȘM, Al 61-lea Congres Național de Cardiologie, România, 21-24 septembrie 2022, Ang 1-7 ameliorează toleranța miocardului la ischemie și reperfuție periclitată de Thapsigargin (poster)
7. Ciobanu Lucia, doctor habilitat în științe medicale, Al 61-lea Congres Național de Cardiologie, România, 21-24 septembrie 2022. Rolul RMN cardiace în evaluarea disfuncției coronariene microvasculare la pacienții cu NSTEMI fără obstrucția arterelor coronare (poster)
8. Sorici Galina, cercetător științific, Al 61-lea Congres Național de Cardiologie, România, 21-24 septembrie 2022. Afecțiunea cardiacă la pacienții COVID-19 în faza postacută (poster)
9. Popovici Mihail, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, academician al AȘM, Al 61-lea Congres Național de Cardiologie, România, 21-24 septembrie 2022. Beneficii cardiace ale IL-10 comune pentru diferite modele experimentale de insuficiență cardiacă (poster).
10. Cobeț Valeriu, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar. Frontiers in Cardio Vascular Biomedicine 2022. Sixth Congress of the ESC Council on Basic Cardiovascular Science. 29 April - 1 May 2022, Budapest – Hungary. Ang 1-7 mitigates the thapsigargin induced lowered myocardium tolerance to ischemia and reperfusion (poster).
11. Cobeț Valeriu, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar. Frontiers in Cardio Vascular Biomedicine 2022. Sixth Congress of the ESC Council on Basic Cardiovascular Science. 29 April - 1 May 2022, Budapest – Hungary (poster)
12. 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).
13. 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).
14. 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).
15. 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)

➤ Manifestări științifice internaționale (în Republica Moldova)

1. Congresul VII al Societății Cardiologilor din Republica Moldova cu participare internațională, 9 – 10 octombrie 2020
2. Conferința interdisciplinară cu participare internațională CARDIO FORUM 2023, 20 martie, 2023.
3. Ivanov Victoria, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător, Congresul VII al Societății Cardiologilor din Republica Moldova cu participare internațională, Chișinău, 9-10 octombrie 2020; Dislipidemiile 2020: 5 noutăți de memorizat (comunicare orală).
4. Surev Artiom, doctor în științe medicale, Congresul VII al Societății Cardiologilor din Republica Moldova cu participare internațională, Chișinău, 9-10 octombrie 2020; Angioplastia coronariană complexă în infarctul miocardic acut fără elevarea persistentă de segment ST (Caz clinic, comunicare orală).
5. Abraș Marcel, doctor în științe medicale, conferențiar universitar, Congresul VII al Societății Cardiologilor din Republica Moldova cu participare internațională, Chișinău, 9-10 octombrie 2020; Prima experiență TAVI în Republica Moldova (comunicare orală).
6. Ivanov Victoria, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător, Zilele gastroenterologiei Timișorene la Chișinău, cu participare internațională, Chișinău, 25-26 octombrie, 2021. Evaluarea fibrozei hepatice avansate la pacienții cu diferite subtipuri ale bolii ficatului gras metabolic asociate (comunicare orală)

➤ Manifestări științifice naționale

1. Ivanov Victoria, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător, Conferință organizată în cadrul Societății de Cardiologie pentru medicii de familie, 04 martie 2021. Cine este pacientul pentru rosuvastatina compensată? (comunicare orală).
2. Popovici Ion, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător, Conferința științifică dedicată Zilei mondiale a inimii: „Provocări în revascularizarea coronariană primară a pacientului cu STEMI”, 30 septembrie 2021, Chișinău, tema: Revascularizare în IMA cu leziuni coronariene complexe (raport oral)

**11. Aprecierea și recunoașterea rezultatelor obținute în proiect**

1. Popovici Ion, diploma de merit pentru coordonarea științifică a tezei de doctor de excelență de gradul II „Tratamentul hipertensiunii arteriale rezistente: indicații farmacologice și intervenționale” autor Anna Moiseeva, în cadrul concursului „Teza de doctorat de excelență a anului 2021”
2. Ivanov Victoria, diplomă de onoare a MEC de Ziua internațională a femeilor și a fetelor din domeniul științei, 2021
3. Ciobanu Lucia, diplomă de onoare a MEC de Ziua internațională a femeilor și a fetelor din domeniul științei, 2021
4. Munteanu Mihaela, locul II pentru lucrarea cu tema „Ang 1-7 ameliorează toleranța miocardului la ischemie și reperfuzie periclitată de Thapsigargin” prezentată la al 61-lea Congres Național

de Cardiologie, România, 21-24 septembrie 2022.

5. Popovici Mihail, Diplomă de excelență a Academiei de Știință
6. Popovici Mihail, Medalia „Meritul Științific”, clasa a II-a, Ședința festivă a AȘM de totalizare a anului științific 2022
7. Popovici Mihail, Diploma Ministerului Educației și Cercetării în contextul Zilelor Științei, 2022
8. Munteanu Mihaela, diplomă de onoare a MEC de Ziua internațională a femeilor și a fetelor din domeniul științei, 2023

## **12. 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>
- Reportaj „ Pentru o inimă sănătoasă”, canalul TV8 <https://tv8.md/2020/10/10/video-zeci-de-micuti-din-r-moldova-vor-beneficia-de-operatii-efectuate-de-cardiologi-ilustri>
- Interviu pentru emisiunea „Reporter pentru sănătate”, 25 octombrie, 2022. Mihai Popovici - Omul Inimii. <https://www.youtube.com/watch?app=desktop&v=Y9OrkltwL0>
- 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/>
- 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/>

## **13. Teze de doctorat / postdoctorat susținute și confirmate pe parcursul anilor 2020-2023 de membrii echipei proiectului**

1. Artiom Surev, teza de doctorat cu titlul „Particularitățile tratamentului intervențional al infarctului miocardic acut fără supradenivelarea segmentului ST”, conducător științific Lucia Ciobanu, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar cercetător și Mihail Ciocanu, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar
2. Munteanu Mihaela, teza de doctorat cu titlul „ Răspunsul inflamator la pacienții cu infarct miocardic acut pe perioada dezvoltării remodelării adaptive și patologice a miocardului”, conducător științific Lucia Ciobanu, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar cercetător și Valeriu Cobeț doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

#### **14. Materializarea rezultatelor obținute în proiect**

Rezultatele obținute sunt incluse în algoritmul diagnostic și prognostic aplicat în gestionarea pacienților cu NSTEMI în limita IMSP Institutul de Cardiologie și Spitalul polivalent Nova-Med, fiind incluse în protocolul clinic instituțional de diagnostic și management al NSTEMI. Evidențele științifice cruciale sunt implementate în programul curricular al catedrei de fiziopatologie și fiziopatologie clinică a USMF „Nicolae Testemițanu” (Certificat de Inovator nr.5902 și Certificat de Inovator nr.5903 din 06.05.2022).

#### **15. Informație suplimentară referitor la activitățile membrilor echipei**

Membrii echipei au tratat cca 50% din pacienții spitalizați în clinica Institutul de Cardiologie, astfel au adus beneficiu economic care depășește de multe ori suma alocată de ANACEC pentru realizarea proiectului respectiv.

1. *Popovici Mihail*, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, academician al AȘM a participat în calitate de:

- membru al Comisiei Guvernamentale pentru decernarea Premiului Național de Stat.
- expert evaluator (2020-2023) în cadrul Comitetului științific pentru organizarea congreselor anuale ale Societății Europene de Cardiologie .
- membru al consiliilor redacționale ale revistelor științifice internaționale: „Кардиология”, „Евразийский Кардиологический Журнал” (Federația Rusă), „Украинский кардиологический журнал” (Ucraina), Рациональная фармакотерапия в Кардиологии (Federația Rusă).
- 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).
- în calitate de președinte a organizat ședințele anuale ale Societății Cardiologilor din Republica Moldova (5 ședințe/an) și 2 foruri internaționale: Congresul VII al Societății Cardiologilor din Republica Moldova cu participare internațională, 9 – 10 octombrie 2020 și Conferința interdisciplinară cu participare internațională CARDIO FORUM 2023, 20 martie, 2023.
- a prezentat comunicări la Congresul Societății Europene de Cardiologie și a Societății Române de Cardiologie;
- Международная конференция «Спорные и нерешённые вопросы кардиологии 2022» 19-20 октября 2022 года. Moderator al sesiunii «Спорные и нерешённые вопросы кардиологии I».
- X Евразийский конгресс кардиологов, 16-17 мая 2022 г. Moderator al sesiunii «COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания»
- A participat la numeroase lecturi academice organizate de către Academia de Științe a Moldovei.
- Este conducător științific a 3 teze de doctor în științe medicale.

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).
  - 24.10.2023, Discutarea și aprobarea proiectului de cercetare și a temei tezei de doctor în științe medicale a studentei-doctorande Ecaterina Pasat cu tema: Tratamentul intervențional al stenozei de valvă aortică la vârstnici (specialitatea: 321.03 Cardiologie), 09.11.2022
  - a fost membru al Comisiei de doctorat pentru susținerea tezei de doctor habilitat în științe medicale a dnei Munteanu Oxana, cu tema : Manifestările clinico-imagistice , funcționale și microbiologice în bronșectazii la adult, (specialitatea: 321.01 Boli interne (Pulmonologie),
  - a fost consultant științific în realizarea teza de doctor habilitat în științe medicale a doamnei Angela Peltec, cu tema „Boala ficatului gras nonalcoolic: opțiuni de diagnostic și de conduită terapeutică” (specialitatea 321.01 Boli interne (Gastroenterologie, Hepatologie), 19.06.2023
  - a efectuat recenzie la susținerea tezei de doctor în științe medicale a dnei Dogot Marta cu tema: "Răspunsul clinic la clopidogrel în funcție de polimorfismele genei CYP2C19 la pacienții coronarieni după implantare de stent farmacologic" în cadrul ședinței Seminarului Științific de profil, Program de doctorat 321.03 – Cardiologie, Departamentul Medicină Internă, Disciplina de sinteze clinice a IP USMF „Nicolae Testemițanu” spre susținere la ședința Seminarului Științific de profil, Profilul: 321. Medicină generală, Specialitatea 321.03. Cardiologie și cardiochirurgie
  - a participat anual la mai multe congrese naționale și internaționale: Congresul Societății Cardiologilor din Republica Moldova, Congresul național al Societății Române de Cardiologie, Congresul Societății Italiene de Cardiologie, Congresul Asociației Naționale a Medicilor Cardiologi Ospedalieri, Congresul Societății Europene de Cardiologie ș.a.
  - A fost moderator la Conferința științifico-practică cu participare internațională : Dovezi științifice ale eficacității monacolinei K în normalizarea nivelului de colesterol, 22.03.23
  - A fost Prezentator la ciclul de lecții interdisciplinare pentru cardiologi și medici de familie cu genericul Dislipidemiile și riscul cardiovascular, 2023.
3. *Valeriu Cobeș*, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar.
- Membru al Comisiei de experți în Medicină a ANACEC din 2018.
  - Președinte al Seminarului științific de profil medico-biologic din USMF (Profilul: 312. Fiziologie: Specialitatea: 312.01. Fiziologie normală și patologică Profilul: 315. Biochimie și biologie moleculară: Specialitățile: 315.01. Biochimie medicală; 315.02. Biologie moleculară și genetica medical).
  - Președinte al Comisiei de doctorat pentru susținerea tezei de dr.șt.med., a dlui Vizdoagă Anatolie din 22.12.2021.
  - Membru al Consiliului științific specializat de susținere a tezei de dr.șt.med., a dnei Sârbu Oxana din 28.09.2022.

4. *Ion Popovici*, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător, a participat:

- organizator, moderator și raportor în cadrul conferințelor anuale ale Societății de Cardiologie și Radiologie Intervențională din Moldova
- 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)
  - Conferința internațională dedicată abordării intervenționale a pacientului complex (11-12 februarie 2022 CHIP) București, România.
  - în calitate de moderator la I-ul Congres internațional „Tromboza cu sau fără limite”, Chișinău, 7-8 octombrie 2022.
- A participat și a raportat lucrări în cadrul următoarelor întruniri:
  - EuroPCR Course 2023, Tuesday, 16 May-19 May 2023, Paris – France
  - CHIP Romania (Complex Higher-Risk (and Indicated) Patient), 4th Edition, March 31st-April 1st 2023, București
  - Romanian CTO workshop 24-25 noiembrie 2023, Oradea

#### **16. Recomandări, propuneri.**

Vedeți recomandările din punctul 8.

#### **17. Concluzii**

1. Incidența NSTEMI, cât și raportul STEMI/NSTEMI variază de la 21,6 până la 70% în diferite centre de IMA din țară, decalaj ce poate fi cauzat de lipsa aderenței spitalelor la un algoritm unic de diagnostic al pacienților cu NSTEMI iminent Ghidului SEC. În acest context este de menționat utilizarea la scară diferită a troponinelor înalt sensibile (hsTr) în diagnosticul primar al SCA fără elevarea segmentului ST și a scorurilor de risc cardiovascular (GRACE) în vederea stabilirii timpului de angioplastie. Astfel, determinarea obligatorie a hsTr la pacienții cu SCA fără elevarea segmentului ST poate crește rata de diagnosticare a NSTEMI, iar aplicarea scorului GRACE poate evidenția lotul de pacienți eligibili la angioplastie amânată (72-30 ore), care impune o evoluție clinică și funcțională mai bună a pacienților comparativ cu timpul PCI <72 h.
2. Rata MACE la externare a fost de 7.9%, incluzând rata mortalității în spital de 4.2%, infarct miocardic repetat 2.4% și AVC 0.9%; rata cumulativă a mortalității la 30 de zile a atins 6.0 %; la 6 luni - 10.2% și la 12 luni-12.8%. Indicatorii MACE evaluați sunt mai mari decât cei raportați de registrele europene recente de infarct miocardic. Mortalitatea crescută a pacienților cu NSTEMI studiați este explicată în mare parte de faptul că în centrele de IMA evaluate au fost spitalizați mai mulți pacienți cu risc înalt.
3. Evaluarea la admitere a panoului multi-marker format din markerii inflamației, hemostazei, disfuncției endoteliale, stresului oxidativ, NET-ozei și markerii noi ai injuriei celulare



(coceptina, cistatina C și H-FABP), precum și corelarea lor *inter-cluster* a permis evidențierea markerilor cu valoare predictivă privind diagnosticul NSTEMI și al disfuncției coronariene microvasculare. Astfel, în acest context prin valoare predictivă superioară se impun: fosfolipaza A2, angiopoietina 2, microparticulele endoteliale, celulele progenitoare endoteliale și monomerii de fibrină față de dereglarea microcirculației coronariene; cMyBP-C ca marker al injurii necrotice a miocardului; mieloperoxidaza, elastaza neutrofilelor și MMP-8 ca markeri ai NET-ozei cu valoare prognostică.

4. În urma evaluării prin RMN cardiacă doar 41,7% dintre pacienții care s-au prezentat cu NSTEMINOCA au avut infarct miocardic confirmat prin detectarea fibrozei subendocardice la RMN cardiacă. La 77.8% dintre pacienții la care s-a confirmat infarctul miocardic, la evaluarea perfuziei în repaos a fost detectată disfuncția coronariană microvasculară. Markerii RMN ai dereglării microcirculației coronariene (DMC) și fibrozei subendocardice se corelează robust cu biomarkerii circulanți principali ai leziunii vasculare și remodelării matricei extracelulare, astfel că așa markeri ca PIIINP, CITR, CIIIIP, MMP-8, NO, FE, CEP, Nox2, galectina 3 și MF pot fi predictorii ai DMC.
5. Aplicarea dispozitivului EndoPAT 2000 pentru aprecierea indicelui hiperemiei reactive (IHR) la pacienții cu NSTEMI a decelat la 51.3% din pacienți valoarea IHR <1,67, fapt ce denotă despre dereglarea microcirculației periferice. Acest marker s-a corelat robust cu markerul dereglării microcirculației coronariene estimat prin RMN, precum și cu biomarkerii circulanți ai leziunii vasculare, fapt ce indică asupra relevanței continuum-ului vas-cord-vas, iar estimarea componentei periferice poate fi o oportunitate indirectă de apreciere a fezabilității microcirculației coronariene.
6. Cercetarea fundamentală a evidențiat legități importante ale remodelării post-infarct a continuum-ului vas-cord-vas și predictorii de prognoză ai insuficienței cardiace post-infarct corelate cu mecanismele compensatorii și decompensatorii iminente. Astfel, micșorarea indicilor contracției și relaxării izovolumice (cu până la 26%), răspunsul inotrop negativ la acțiunea ET-1, diminuarea rezervei funcționale coronariene endotelii dependente (cu până la 31%) și a reculului acetilcolinic al platoului constrictor al inelelor de aortă sunt predictorii ai evoluției ei precare. Extrapolarea evidențelor obținute în cardiologia clinică este ținută spre utilizarea ca predictorii de prognoză a indicilor EcoCG izovolumici (eg, accelerarea și decelarea, sau timpul respectiv), markerilor de remodelare a vaselor periferice și dereglării microcirculației periferice, inclusiv indicele hiperemiei reactive estimat în studiul nostru prin metoda Endo-PAT.

Conducătorul de proiect



POPOVICI Mihail

Data: 12.01.2024  
L.Ș.

Anexa nr. 1

**Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în cadrul proiectului științific din  
Programul de Stat (2020-2023) cu titlul :  
„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**

Scopul proiectului a fost : evaluarea ratei și structurii evenimentelor cardiovasculare majore la pacienții cu NSTEMI în Republica Moldova, a markerilor biochimici și instrumentali cu valoarea predictivă, inclusiv privind dereglarea microcirculației coronariene, precum și a mecanismelor de evoluție a insuficienței cardiace post-infarct.

Cele 6 obiective de bază ale proiectului au fost realizate în cadrul unui studiu clinic observațional-analitic, unui studiu clinic prospectiv și unui studiu fundamental.

Cota NSTEMI din totalul de IMA variază semnificativ în diferite raioane ale țării: de la 21 până la 70%. Lacunele principale evidențiate în managementul NSTEMI din instituțiile de infarct miocardic din țară sunt: utilizarea suboptimală a troponinei înalt sensibile; evaluarea redusă a riscului la admitere pentru identificarea cazurilor de abordare invazivă precoce (79.4% dintre pacienții NSTEMI au beneficiat de angiografie coronariană în primele 24 de ore); administrarea insuficientă a tratamentului antiplachetar și a statinelor cu intensitate înaltă pentru o profilaxie secundară eficientă. La externare, pacienții au avut MACE 7.9% (n=41), incluzând mortalitatea intra-spitalicească de 4.2% (n=23), infarct miocardic repetat 2.4% (n=13) și AVC 0.9%. Rata cumulativă a mortalității la 30 de zile a atins 6.0 %; la 6 luni - 10.2% și la 12 luni- 12.8%. Mortalitatea crescută a pacienților cu NSTEMI studiați este explicată în mare parte de faptul că în centrele de IMA evaluate au fost spitalizați mai mulți pacienți cu risc înalt.

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) a evidențiat 9 predictorii principali de diagnostic: peptidul de fixare a lanțului C de miozină (CMyBP-C), hsCRP, IL-1, IL-6, TNF-a, fragmentele endoteliale, monomerii de fibrină, mieloperoxidaza și elastaza neutrofilică. Acești biomarkeri au avut valoare predictivă notabilă privind riscul MACE la distanța de 12 luni.

Aplicarea rezonanței magnetice nucleare a demonstrat fezabilitatea diagnostică a NSTEMI, astfel că în 100% cazuri s-a decelat prezența fibrozei subendocardice a miocardului, precum și a dereglării microcirculației coronariene, fiind detectată afectarea perfuziei miocardului în repaos la 77.8% cazuri, iar corelația acesteia cu gradul de fibroză fiind semnificativă.

Dereglarea microcirculației periferice evaluată cu ajutorul dispozitivului EndoPAT 2000 a fost constatată la 51.3% de pacienți cu NSTEMI, iar indicele hiperemiei reactive s-a corelat robust cu indicatorii dereglării microcirculației coronariene detectată la RMN cardiacă cât și cu biomarkerii circulanți.

Studiul fundamental realizat pe modelul de perfuzie a cordului izolat de șobolan și a inelelor izolate de aortă a evidențiat mecanisme compensatorii și decompensatorii inedite ale insuficienței cardiace post-înfărt cu rol de predictor și ținte de terapie patogenetică: efectul inotrop negativ la acțiunea ET-1, afectarea relaxării și contracției izovolumice, periclitarea fenomenului coronarian Gregg și a reactivității vasculare periferice mediate de endoteliu, menținerea coronarodilatării mediate de hiperpolarizare (efectul bradikininei și epoxieicozatrienelor).

## SUMMARY

The aim of the study was the evaluation of the rate and structure of major cardiovascular events in patients with NSTEMI in the Republic of Moldova, of biochemical and instrumental markers with predictive value, including the dysregulation of coronary microcirculation, as well as the mechanisms of evolution of post-infarction heart failure.

The 6 basic objectives of the project were achieved within an observational-analytical clinical study, a prospective clinical study and a fundamental study.

The rate of NSTEMI in different AMI centers in Moldova vary in the range of 21-70%. The main gaps highlighted in the management of NSTEMI there are: suboptimal use of high-sensitivity troponin; reduced risk assessment at admission in order to identify cases of early invasive approach (79.4% of NSTEMI patients benefited from coronary angiography in the first 24 hours); insufficient administration of antiplatelet therapy and high-intensity statins for effective secondary prophylaxis. MACE rate at time of hospital left was 7.9%, the in-hospital mortality rate was 4.2%, recurrent myocardial infarction - 2.4% and stroke - 0.9%; the cumulative 30-day mortality rate reached 6.0%; at 6 months - 10.2% and at 12 months - 12.8%. The increased mortality of the NSTEMI patients could be explained by the fact that more high-risk patients were hospitalized in the evaluated AMI centers.

Evaluation of the multi-marker panel consisting of 65 circulating biomarkers reflecting key pathogenetic mechanisms and events of NSTEMI (cell damage, inflammation, endothelial dysfunction and re-endothelialization, oxidative stress, hemostasis, NETosis, dysbiosis) revealed 9 main diagnostic predictors: peptide binding of myosin C chain (CMyBP-C), hsCRP, IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , endothelial fragments, fibrin monomers, myeloperoxidase and neutrophil elastase. These biomarkers had significant predictive value for MACE risk at a follow-up period of 12 months.

The application of cardiac nuclear magnetic resonance (CMR) demonstrated the diagnostic feasibility of NSTEMI, so that in 100% of cases the presence of subendocardial fibrosis of the myocardium was detected, as well as the dysregulation of coronary microcirculation, identified in 77.8% of cases. Also, the impairment of myocardial perfusion at rest correlates robustly with the degree of fibrosis. At the same time, CMR excels in its ability to differentiate NSTEMI from various non-ischemic pathologies (eg, myocarditis, dilated and hypertrophic cardiomyopathy).

Peripheral microcirculation dysregulation assessed by the Endo-PAT 2000 device was found in 51.3% of NSTEMI patients, and the reactive hyperemia index correlated robustly with the CMR marker and circulating biomarkers.

The fundamental study carried out on the perfusion model of isolated rat heart and isolated aortic rings revealed novel compensatory and decompensatory mechanisms of post-infarction heart failure with the role of predictors and targets of pathogenetic therapy, such as: the negative inotropic effect on the action of ET-1, impairment of isovolumic relaxation and contraction, impairment of coronary Gregg phenomenon and endothelium-mediated peripheral vascular reactivity, maintenance of hyperpolarization-mediated coronary dilatation (effect of bradykinin and epoxyeicosatrienes).

**Lista lucrărilor științifice, științifico-metodice și didactice  
publicate pentru anii 2020-2023 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” cu cifrul nr. 20.80009.8007.10.**

**1. Monografii**

1.1. monografii internaționale

1.2. monografii naționale

**2. Capitole în monografii 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 (2020,2022,2023)

**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. LOFFREDO, Lorenzo, Ivanov, V.; Ciobanu, N.; Deseatnicova, E.; Gutu, E.; Mudrea, L.; Ivanov, M.; Nocella C.; Commisotto, V.; Orlando, F.; Panunzio, A.; Palumbro I.; Cosenza M.; Bartimoccia S.; Carnevale R.; Violi F. Is there an association between atherosclerotic burden, oxidative stress, and gut-derived lipopolysaccharides?. 2020. IF -5,59  
<https://doi.org/10.1089/ars.2020.8109>
2. JÄRVE, Anne, Qadri F., Todiras M., Schmolke S., Bader M. Angiotensin-II receptor type Ia does not contribute to cardiac atrophy following high-thoracic spinal cord injury in mice. *Experimental Physiology*, 2020, 105.8: 1316-1325. I.F. 2.431  
<https://doi.org/10.1113/EP088378>
3. Ercu M., Markó L., ...Todiras M.,...Luft F.C., Klussmann E. Phosphodiesterase 3A and arterial hypertension. *Circulation*, 2020, 142.2: 133-149. I.F. 23.603  
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043061>
4. SBRINI, Giulia, Brivio P., Todiras M., ...Alenina N., Calabrese F. et al. The absence of serotonin in the brain alters acute stress responsiveness by interfering with the genomic function of the glucocorticoid receptors. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2020, 14: 128.8 I.F. 4.555 <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00128>
5. JÄRVE, Anne, Qadri F., Todiras M., ...Alenina N., Bader M. et al. Angiotensin-(1-7) Receptor Mas Deficiency Does Not Exacerbate Cardiac Atrophy Following High-Level Spinal Cord Injury in Mice. *Frontiers in Physiology*, 2020, 11: 203. I.F. 4.134

<https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00203>

6. HAHN, Alexander, Kny M., Todiras M., Luft F.C., Fielitz J. Serum amyloid A1 mediates myotube atrophy via Toll-like receptors. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 2020, 11.1: 103-119. I.F. 12.511 <https://doi.org/10.1002/jcsm.12491>
7. MOISEEVA, A., Caraus, A., Moscalu, V., Ciobanu, N., Abras, M., Calenici, O., Surev A. et al. Sympathetic renal denervation treatment in resistant hypertension: one-year follow-up. *European Heart Journal*, 2020, 41.Supplement\_2: ehaa946. 2785. I.F. 39.3 <https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.2785>
8. 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

1. SUREV, A., et al. Post PCI coronary flow evaluation in low and intermediate risk non-STEMI patients: immediate versus delayed reperfusion. *Atherosclerosis*, 2020, 315: e252. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.794>
2. LOFFREDO, Lorenzo, Ivanov, V., Ciobanu, N., Ivanov, M., et al. Low-grade endotoxemia and NOX2 in patients with coronary microvascular angina. *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)*, 2022, 80.9: 911-918. <https://doi.org/10.33963/KP.a2022.0130>

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

1. POPOVICI, Mihail, VATAMAN, Eleonora, IVANOV, Victoria, ABRAS, Marcel, DAVID, Lilia, CARAUȘ, Alexandru, MOSCALU, Vitalie, SAPOJNIC, Nadejda, DIACONU, Nadejda, PLUGARU, Ana, CAZACU, Janna, COBEȚ, Valeriu. COVID-19 și sistemul cardiovascular: concepte și viziuni actuale.. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2020, nr. 1(65), pp. 9-47. ISSN 1857-0011. Categoria B
2. MUNTEANU (IVANOV), Mihaela. Remodelarea post-infarct a miocardului: mecanisme și predictorii.. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2020, nr. 1(65), pp. 106-113. ISSN 1857-0011. Categoria B
3. PLUGARU, Ana, MUNTEANU (IVANOV), Mihaela, LITVINENCO, Natalia, IVANOV, Victoria, POPOVICI, Mihail. Provocările în managementul pacienților cu NSTEMI.. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2020, nr. 1(65), pp. 48-58. ISSN 1857-0011. Categoria B
4. MUNTEANU (IVANOV), Mihaela, POPOVICI, Mihail, CIOBANU, Lucia, POPOVICI, Ion, IVANOV, Victoria, TODIRAȘ, Mihail, COBEȚ, Valeriu, TACU, Lilia. Reactivitatea

- cardiacă post-infarct și efectele antagonistului TNF- $\alpha$ .. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2020, nr. 1(65), pp. 113-122. ISSN 1857-0011. Categoria B
5. MUNTEANU (IVANOV), Mihaela, DUMANSCHI, Carolina, IVANOV, Victoria, POPOVICI, Mihail. Noi aspecte privind implementarea biomarkerilor de necroză miocardică în infarctul acut de miocard fără elevarea segmentului ST. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2020, nr. 1(65), pp. 140-144. ISSN 1857-0011. Categoria B
  6. TACU, Lilia, MUNTEANU (IVANOV), Mihaela, CIOBANU, Lucia, POPOVICI, Ion, IVANOV, Victoria, MORARU, Ion, ROTARU, Victoria, COBEȚ, Valeriu, POPOVICI, Mihail. Efectele endotelinei 1 în afecțiunea doxorubicinică a cordului.. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2020, nr. 1(65), pp. 145-151. ISSN 1857-0011. Categoria B
  7. SORICI, Galina, CIOBANU, Lucia, POPOVICI, Ion. Ecocardiografia Speckle Tracking - direcții de aplicare în cardiopatia ischemică.. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2020, nr. 1(65), pp. 93-106. ISSN 1857-0011. Categoria B
  8. SUREV, Artiom, CIOBANU, Lucia, CIOBANU, Nicolae, ABRAȘ, Marcel, GRIB, Andrei. Evoluția ecocardiografică la pacienții cu infarct miocardic acut fără elevarea segmentului ST supuși revascularizării miocardice percutante. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2020, nr. 1(65), pp. 242-246. ISSN 1857-0011. Categoria B
  9. PLUGARU, Ana, MUNTEANU (IVANOV), Mihaela, IVANOV, Victoria, POPOVICI, Ion, CIOBANU, Lucia, DICUSAR, Olga, POPOVICI, Mihail. Preliminary data from the retrospective and prospective observational studies on NSTEMI patient management in Moldova. In: Moldovan Medical Journal, 2021, nr. 1(64), pp. 56-62. ISSN 2537-6373. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.4527170> Categoria B+
  10. SUREV, Artiom, CIOBANU, Lucia, MUNTEANU (IVANOV), Mihaela, POPOVICI, Ion, KOBETS, Valery, POPOVICI, Mihail. Myocardial remodeling in NSTEMI patients with intermediate and low cardiovascular risk exposed to delayed revascularization. In: Moldovan Medical Journal, 2021, nr. 2(64), pp. 26-32. ISSN 2537-6373. DOI: <https://doi.org/10.52418/moldovan-med-j.64-2.21.05> Categoria B+
  11. TACU, Lilia, KOBETS, Valery. Diastolic disorder inherent to doxorubicin cardiotoxicity. In: Moldovan Medical Journal, 2021, nr. 4(64), pp. 23-28. ISSN 2537-6373. DOI: <https://doi.org/10.52418/moldovan-med-j.64-4.21.04> Categoria B+
  12. POPOVICI, Mihail, CIOBANU, Lucia, POPOVICI, Ion, IVANOV, Victoria, MUNTEANU (IVANOV), Mihaela, POPOVICI, Ion, DĂNILĂ, Tatiana, KOBETS, Valery. Features of hemostasis in patients with non-ST-elevation myocardial infarction. In: Moldovan Medical Journal, 2022, nr. 1(65), pp. 40-47. ISSN 2537-6373. DOI: <https://doi.org/10.52418/moldovan-med-j.65-1.22.07> . Categoria B+
  13. DICUSAR, Olga, DARII, Olga , POPOVICI, Ion, MUNTEANU (IVANOV), Mihaela, CIOBANU, Lucia, IVANOV, Victoria, POPOVICI, Mihail. Rolul RMN cardiace în evaluarea disfuncției coronariene microvasculare și în determinarea altor cauze MINOCA la

- pacienții cu NSTEMI. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2022, nr. 1(72), pp. 11-17. ISSN 1857-0011. DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.1-72.02> Categoria B
14. SORICI, Galina, POPOVICI, Ion, GORHOVA, Marina, CIOBANU, Lucia, POPOVICI, Mihail. Afecțiunea cardiacă la pacienții Covid-19 în faza postacută.. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2022, nr. 1(72), pp. 27-36. ISSN 1857-0011. DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.1-72.05> Categoria B
  15. DICUSAR, Olga, MUNTEANU (IVANOV), Mihaela, DUMANSCHI, Carolina, FUIOR, Stela, LITVINENCO, Natalia, IVANOV, Victoria, CIOBANU, Lucia, POPOVICI, Mihail. Particularitățile infarctului miocardic fără elevarea segmentului ST la femei. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2022, nr. 1(72), pp. 43-47. ISSN 1857-0011. DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.1-72.07> Categoria B
  16. POPOVICI, Mihail, MUNTEANU (IVANOV), Mihaela, POPOVICI, Ion, IVANOV, Victoria, CIOBANU, Lucia, MORARU, Ion, ROTARU, Victoria, TACU, Lilia, TODIRAȘ, Mihail, COBEȚ, Valeriu. Beneficiul tratamentului antiinflamator prin IL-10 dovedit în modele experimentale de insuficiență cardiacă. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2022, nr. 1(72), pp. 65-72. ISSN 1857-0011. DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.1-72.11> Categoria B
  17. DĂNILĂ, Tatiana, MUNTEANU (IVANOV), Mihaela, CIOBANU, Lucia, POPOVICI, Mihail, COBEȚ, Valeriu. Tulburările hemostazei la pacienții cu NSTEMI și markerii de diagnostic. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2022, nr. 1(72), pp. 97-105. ISSN 1857-0011. DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.1-72.15> Categoria B
  18. TĂRÎȚĂ, Dumitru, DĂNILĂ, Tatiana, CIOBANU, Lucia, POPOVICI, Ion. Rolul rezervei de flux coronarian (CFR) și a rezervei faționale de flux (FFR) în sindromul coronarian acut – revizuire sistematică.. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2022, nr. 1(72), pp. 106-109. ISSN 1857-0011. DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.1-72.16> Categoria B
  19. 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
  20. 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



21. 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
22. 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
23. 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
24. 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
25. 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

## **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)

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)

1. CIOBANU, L., et al. Diagnostic and prognostic value of neopterin and RNA-ase in patients with STEMI and NSTEMI. *European Heart Journal*, 2020, 41.Supplement\_2: ehaa946.1681. <https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.1681>
2. SIMIONOV, L. C., et al. The influence of nebivolol plus ramipril vs nebivolol combined with amlodipine and ramipril on oxidative stress in patients undergoing coronary angioplasty. *Atherosclerosis*, 2020, 315: e237. IVANOV, M., et al. Acute vascular effects of the ang 1-7 in endothelial dysfunction. *Atherosclerosis*, 2021, 331: e95. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.746>
3. IVANOV, M., et al. Acute vascular effects of the ang 1-7 in endothelial dysfunction. *Atherosclerosis*, 2021, 331: e95. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.278>

7.2. în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova)

1. SUREV, Artiom; GRIB, Andrei; MOISEEV, Ana. Analysis of risk factors of non ST segment Elevation Myocardial Infarction in low and intermediate risk patients. In: *MedEspera*. 2020. p. 218-218. <http://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/11910>

7.3. în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională

1. SUREV, Artiom, et al. Intermediate and low risk NSTEMI patients: immediate versus delayed reperfusion. In: *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. 2020. p. 267-267. <https://stiinta.usmf.md/sites/default/files/inline-files/Abstract%20Book.%20CULEGERE%20DE%20REZUMATE%20.pdf>
2. DICUSAR, Olga, et al. Sex differences in the clinical presentation and management of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. In: *Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*. 2021. p. 123-123. <http://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/19070>

7.4. în lucrările conferințelor științifice naționale

## **8. Alte lucrări științifice**

- 8.1. cărți
- 8.2. enciclopedii, dicționare
- 8.3. atlase, hărți, albume, cataloage, tabele etc

## **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

## Volumul total al finanțării proiectului 2020-2023

Cifra proiectului: 20.80009.8007.10

Anul	Finanțarea planificată (mii lei)	Finanțarea Executată (mii lei)	Cofinanțare (mii lei)
2020	1518,2	1511,6	
2021	1518,2	1516,9	
2022	1518,2	1503,6	
2023	1553,2	1510,1	
<b>Total</b>	<b>6107,8</b>	<b>6042,2</b>	

Conducătorul de proiect  / Popovici Mihail

**Componența echipei pe parcursul anilor 2020-2023**

Lista executorilor, potențialul științific, inclusiv indicarea modificărilor echipei de cercetare pe durata Programului de stat (*funcția în cadrul proiectului, titlul științific, semnătura executorilor la data de 31 decembrie 2023*)

**Cifrul proiectului 20.80009.8007.10**

<b>Echipei proiectului conform contractului de finanțare 2020-2023</b>						
<b>Nr</b>	<b>Nume, prenume (conform contractului de finanțare)</b>	<b>Anul nașterii</b>	<b>Titlul științific</b>	<b>Norma de muncă conform contractului</b>	<b>Data angajării</b>	<b>Data eliberării</b>
1.	Ciobanu Lucia	1980	Cerc.șt.coord.	0,5	03.01.20	03.01.22
2.	Todiraș Mihail	1966	Cerc.șt.superior	0,5	03.01.20	31.12.23
3.	Popovici Ion	1974	Cerc.șt.coord.	0,5	03.01.20	03.01.22
4.	Moraru Ion	1966	Cerc.șt.superior	1,0	03.01.20	31.12.23
5.	Panfile Elena	1965	Cerc.șt.superior	0,5	01.04.20	03.01.22
6.	Dumanschi Carolina	1979	Cerc.șt.superior	1,0	03.01.20	31.12.23
7.	Dumanschi Carolina	1979	Cerc.șt.superior	0,25	03.01.20	31.12.20
8.	Lîsii Dorin	1966	Cercetător științific superior	0,5	03.01.22	01.11.23
9.	Fuior Stela	1971	Cerc.științific	0,5	03.01.20	31.12.23
10.	Litvinenco Natalia	1988	Cerc.științific	1,0	03.01.20	31.12.23
11.	Litvinenco Natalia	1988	Cerc.științific	0,25	03.01.20	31.12.20
12.	Dragoi Doina	1988	Cerc.științific	0,75	03.01.20	12.10.20
13.	Plugaru Ana	1987	Cerc.științific	1,0	03.01.20	08.02.21
14.	Plugaru Ana	1987	Cerc.științific	0,5	03.01.20	08.02.21
15.	Toma Boris	1990	Cerc.științific	0,75	03.01.20	31.12.20
				0,5	04.01.21	
16.	Grosu Alexandru	1975	Cerc.științific	1,0	02.07.20	01.01.22

17.	Popovici Tatiana	1956	Cerc.științific	0,5	03.01.20	31.03.23
18.	Sorici Galina	1987	Cerc.șt.stagiari	0,5	03.01.20	01.01.22
19.	Calenici Eugeniu	1983	Cerc.șt.stagiari	0,5	03.01.20	01.01.22
20.	Dogot Marta	1989	Cerc.șt.stagiari	0,5	02.03.20	05.02.21
21.	Arseni Evgheni	1994	Cerc.șt.stagiari	0,5	23.03.20	16.01.21
22.	Dicusar Olga	1991	Cerc.șt.stagiari Cerc.științific	0,5 1,0 0,25	02.03.20 12.10.20	11.10.20 31.12.20
23.	Gorohov Maria	1965	Cerc.științific	0,5	01.08.20	05.11.21
24.	Surev Artiom	1986	Cerc.științific	0,25	04.01.2021	01.11.23
25.	Danila Tatiana	1992	Cerc.șt.stagiari	0,5 1,0	01.08.20 04.01.21	31.12.20
26.	Tărîță Dumitru	1986	Cerc.științific	0,5	01.08.20	01.11.23
27.	Moraru Ion	1966	Cerc.șt.superior	0,5	01.08.20	31.12.23
28.	Jucovschi Constantin	1946	Cerc.șt.superior	0,5 0,25	05.08.20 03.01.22	01.12.23
29.	Pasat Victoria	1950	Cerc.științific	0,25	05.08.20	01.01.22
30.	Tofan Victoria	1986	Cerc.șt.stagiari	0,5 0,5	04.01.21 03.01.22	02.10.21
31.	Tofan Victoria	1986	Cerc.științific	1,0	08.11.21	31.12.23
32.	Jalba Eulita	1942	Cerc.șt.coordonator	1,0 0,5	15.07.21	05.11.21
33.	Rotaru Victoria	1976	Cerc.șt. superior	0,5	15.07.21	03.01.22
34.	Tacu Lilia	1980	Cerc.științific	0,5	15.07.21	02.01.22
35.	Negru-Cemortan Rodica	1964	Cerc.științific	0,25	15.07.21	31.12.23
36.	Priscu Oxana	1977	Cerc.științific	1,0	03.01.2023	31.12.23
37.	Guțan I.	1992	Cerc.șt.stagiari	0,5	03.01.2023	31.12.23

Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor conform proiectului 46,8 %

Conducătorul de proiect  Popovici Mihail

Data: 12.01.2024



**Formular privind raportarea indicatorilor în cadrul proiectului Programe de Stat  
pentru perioada 2020 – 2023, cifra 20.80009.8007.10**

Indicator 1	Rezultat				Indicator 2	Rezultat				Indicator 3	Rezultat			
	2020	2021	2022	2023		2020	2021	2022	2023		2020	2021	2022	2023
Nr. de cereri de brevete înregistrate în cadrul proiectului de cercetare finanțat					Nr. de brevete obținute în cadrul proiectului de cercetare finanțat					Procentul lucrărilor științifice aplicate în practică, din totalul lucrărilor publicate în cadrul proiectului de cercetare finanțat	76.1%	100%	75%	100%
<b>Total</b>														

Conducător de proiect  /Popovici Mihail

Data 12.07.2024

LS

