

**Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în subprogram în anul 2025****Repere fiziopatologice, diagnostice, prognostice și de optimizare a terapiei pacienților cu boala coronariană cronică non-obstructivă***(denumirea subprogramului)***Codul subprogramului: 09.01.01****Rezumat**

Lotul general de studiu a inclus 171 de pacienți cu boală coronariană cronică non-obstructivă (BCC-NO), diagnosticați prin integrarea datelor clinice, imagistice, funcționale și fiziologice, conform principiilor evaluării multimodale recomandate de ghidul ACC/AHA 2023. Femeile au constituit 63,7% din lotul studiat. Profilul fiziopatologic a fost tipic pentru sindromul INOCA, asociat frecvent cu hipertensiune arterială (87,1%), dislipidemie (83,0%) și obezitate (68,9%). Antecedentele familiale de boală cardiovasculară au fost identificate în 17,2% din cazuri.

În aproximativ 90% dintre pacienți, insuficiența cardiacă a avut o formă ușoară sau moderată (clasele funcționale NYHA I-II), iar disfuncția diastolică a fost evidențiată la 50% dintre subiecți.

Analiza multimarker a fost realizată într-un studiu transversal la 87 de pacienți cu BCC-NO și a inclus 44 de biomarkeri relevanți pentru principalele mecanisme patogenetice ale evenimentelor cardiovasculare: inflamația, disfuncția endotelială, aterogenitatea, hemostaza, stresul oxidativ, NEToza, activitatea neuroendocrină și remodelarea cardiovasculară. Lotul martor a fost constituit din 60 de persoane aparent sănătoase.

Principalele modificări biologice au constat în creșterea semnificativă a nivelurilor IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$  și CRP-hs, pe fondul valorilor normale ale interleukinelor antiinflamatorii (IL-4 și IL-10). S-au constatat reducerea oxidului nitric și creșterea endoglinei, intensificarea stresului oxidativ prin creșterea dialdehidei malonice și a produselor proteice oxidate avansate, în condițiile unui nivel normal al enzimelor antioxidante (superoxid-dismutaza și catalaza). De asemenea, s-au evidențiat creșterea nivelului PECAM-1, creșterea ACE1 și endotelinei-1, concomitent cu reducerea ACE2. Markerul GDF-15 a fost semnificativ crescut, în timp ce alți indicatori ai remodelării cardiovasculare (metaloproteinazele 1, 2, 8 și 9, TGF- $\beta$  și sindecanalul) s-au menținut în limite normale.

În contextul inflamației sistemice și al disfuncției endoteliale, la 53 de pacienți a fost inițiat tratamentul cu colchicină și dapagliflozin (Forxiga), cu scopul de a inhiba aceste mecanisme patogenetice.

În cadrul cercetării fundamentale a fost evaluat efectul angiotensinei 1-7, taurinei și glutaminei, administrate în protocol de preconditionare ischemică pe cord izolat, asupra evoluției cardiomiopatiei reversibile. Administrarea acestor remedii naturale a determinat o ameliorare semnificativă a recuperării funcționale a ventriculului stâng la 15 minute de reperfuzie, manifestată prin creșterea jetului aortic, a presiunii sistolice, a vitezei contracției și relaxării izovolumice, reducerea rigidității diastolice și creșterea rezervei funcționale coronariene la stimularea cu acetilcolină, asociată cu potențarea răspunsului inotrop pozitiv la norepinefrină

## Summary

The overall study cohort included 171 patients with non-obstructive chronic coronary artery disease (NO-CAD), diagnosed through the integration of clinical, imaging, functional, and physiological data, in accordance with the principles of multimodal assessment recommended by the 2023 ACC/AHA Guidelines. Women accounted for 63.7% of the study population. The pathophysiological profile was typical for the INOCA syndrome and was frequently associated with arterial hypertension (87.1%), dyslipidemia (83.0%), and obesity (68.9%). A family history of cardiovascular disease was present in 17.2% of cases.

In approximately 90% of patients, heart failure was mild to moderate in severity (NYHA functional classes I–II), while diastolic dysfunction was detected in 50% of subjects.

Multimarker analysis was performed in a cross-sectional study including 87 patients with NO-CAD and comprised 44 biomarkers reflecting key pathogenic mechanisms involved in cardiovascular events, namely inflammation, endothelial dysfunction, atherogenicity, hemostasis, oxidative stress, NETosis, neuroendocrine activity, and cardiovascular remodeling. The control group consisted of 60 apparently healthy individuals.

The main biomarker alterations were characterized by significantly increased levels of IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$ , and high-sensitivity C-reactive protein, in the presence of normal levels of anti-inflammatory interleukins (IL-4 and IL-10). A reduction in nitric oxide bioavailability and an increase in endoglin were observed, along with enhanced oxidative stress reflected by elevated malondialdehyde and advanced oxidized protein products, despite normal activity of antioxidant enzymes (superoxide dismutase and catalase). Furthermore, increased levels of PECAM-1, elevated ACE1 and endothelin-1, and reduced ACE2 were documented. Growth differentiation factor-15 (GDF-15) was significantly increased, whereas other markers of cardiovascular remodeling—matrix metalloproteinases 1, 2, 8, and 9, transforming growth factor- $\beta$ , and syndecan—remained within normal ranges.

In the context of systemic inflammation and endothelial dysfunction, treatment with colchicine and dapagliflozin (Forxiga) was initiated in 53 patients, targeting the inhibition of these pathogenic pathways.

In the experimental component of the study, the effects of angiotensin-(1–7), taurine, and glutamine, administered as part of an ischemic preconditioning protocol in isolated hearts, were evaluated with respect to the evolution of reversible cardiomyopathy. These natural agents significantly improved the recovery of left ventricular functional parameters at 15 minutes of reperfusion, as evidenced by increased aortic flow, systolic pressure, contraction and isovolumetric relaxation velocities, reduced diastolic stiffness, and enhanced coronary functional reserve in response to acetylcholine, along with potentiation of the positive inotropic response to norepinephrine.

Coordonatorul subprogramului  
de cercetare

Mihail Popovici  
(numele, prenumele)



(semnătura)

Data: