

Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în subprogram în anul 2024

Repere fiziopatologice, diagnostice, prognostice și de optimizare a terapiei pacienților cu boala coronariană cronică non-obstructivă (denumirea subprogramului)

Codul subprogramului: 09.01.01

Rezumat

Conform obiectivelor proiectului stabilite pentru 2024, cercetarea per ansamblu a inclus studiul clinic și studiul fundamental. Studiul clinic a avut ca scop: (1) evaluarea ratei bolii coronariene cronice non-obstructive (BCC n/o) privind boala coronariană cronică și managementul acestor pacienți în ceea ce privește aderarea la recomandările ghidurilor internaționale, precum și (2) evaluarea biomarkerilor circulanți clasici și noi la pacienții cu BCC n/o cu valoare diagnostică, inclusiv asupra dereglării microcirculației coronariene. Studiul fundamental s-a axat pe evaluarea rolului Ang 1-7 în reactivitatea vasculară periferică și coronariană în disfuncția endotelială diabetogenă, precum și a acțiunii heptapeptidului asupra toleranței miocardice în ischemie-reperfuzie.

Rata BCC n/o diagnosticată conform evidențelor clinico-electrofiziologice și angiografice coronariene analizate la 1880 de pacienți se estimează la o cotă de 38% în contextul bolii coronariene cronice. Evaluarea acurateței stabilirii diagnosticului de BCC n/o conform celor 3 criterii stipulate de Ghidurile Internaționale pentru angina microvasculară și/sau vasospastică a evidențiat o proporție de 46,4% în baza analizei a 140 de dosare de pacienți selectate aleatoriu.

Pentru evidențierea predictorilor diagnostici în cadrul panoului multimer la 56 de pacienți s-a determinat conținutul seric al markerilor inflamației (IL-1b, IL-6, R-IL-6, IL-8, IL-10, selectinele E, TNF-a, hsCRP), disfuncției endoteliale (microparticulele endoteliale, endocanul, apoietina-2), NETozi (elasataza, MMP-8, mieloperoxidaza), disbiozei și stresului oxidativ (zonulina, lipopolizaharidele, SOD, catalaza, dialdehida malonică, NOX2 și H₂O₂). Caracterul modificării markerilor față de control indică concludent asupra rolului disfuncției endoteliale și mecanismelor ei în dereglarea microcirculației coronariene (eg, patterul vasospastic). Prin putere de predicție notabilă excelează IL-1b, R-IL-6 (receptorul IL-6), endocanul și markerii NETozi. Acești markeri justifică țintele terapeutice care pot fi atinse în mod individual prin tratament anti-inflamator (eg, colchicina) asociat la tratamentul anti-ischemic standard.

În cercetarea fundamentală realizată pe vas izolat și cord izolat s-a demonstrat că Ang 1-7 ameliorează reactivitatea vasculară periferică în disfuncția endotelială diabetogenă prin reducerea platoului constrictor al fenilefrinei cu 48,4%, fapt ce s-a asociat cu un recul mai mic al rezervei funcționale coronariene în disfuncția diabetogenă față de control, comparativ cu efectele acetilcolinei, adenozei și bradikininei cu până la 68,6%. Totodată, Ang 1-7 a redus semnificativ coronaroconstricția indusă de norepinefrină, Ang II și ET-1, crescând rezistența miocardului la ischemie și reperfuzie. Aceste date argumentează importanța predicției BCC non-obstructive prin determinarea nivelului circulant al Ang 1-7 sau al raportului Ang1-7/Ang II.

Summary

According to the project objectives set for 2024, the overall research included the clinical and fundamental studies. The clinical study aimed to: (1) evaluate the rate of non-obstructive chronic coronary disease (n/o CCD) in chronic coronary artery disease and the management of these patients in terms of adherence to the recommendations of international guidelines, as well as (2) evaluate the classic and new circulating biomarkers regarding their diagnostic value, including coronary microcirculation disorders. The fundamental study focused on assessing the role of Ang 1-7 on peripheral and coronary vascular reactivity in diabetogenic endothelial dysfunction, as well on myocardial tolerance in ischemia-reperfusion. The rate of n/o CCD diagnosed according to clinical-electrophysiological and coronary angiography records analyzed in 1880 patients is estimated at a rate of 38% in the concern to chronic coronary disease. The assessment of the accuracy of establishing the diagnosis of n/o CCD according to the 3 criteria stipulated by the International Guidelines for microvascular and/or vasospastic angina has emphasized a proportion of 46.4% based on the analysis of 140 randomly selected patient files.

To highlight diagnostic predictors within the multimarker panel, serum levels of markers of inflammation (IL-1b, IL-6, R-IL-6, IL-8, IL-10, E-selectins, TNF-a, hsCRP), endothelial dysfunction (endothelial microparticles, endocan, apolipoprotein-2), NETosis (elastase, MMP-8, myeloperoxidase), dysbiosis and oxidative stress (zonulin, lipopolysaccharides, SOD, catalase, malondialdehyde, NOX2 and H₂O₂) were determined in 56 patients. The nature of the marker changes compared to the control conclusively indicates the role of endothelial dysfunction and its mechanisms in the dysregulation of coronary microcirculation (e.g., vasospastic pattern). IL-1b, R-IL-6 (IL-6 receptor), endocan and NETosis markers excelled as robust predictors. These markers justify therapeutic targets that can be individually achieved by anti-inflammatory treatment (eg, colchicine) associated with standard anti-ischemic treatment.

In the experimental research conducted on isolated vessel and isolated heart, it was demonstrated that Ang 1-7 improves peripheral vascular reactivity in diabetogenic endothelial dysfunction by reducing the constrictor plateau of phenylephrine by 48.4%, which was associated with a smaller decline in coronary functional reserve vs control, compared to the effects of acetylcholine, adenosine and bradykinin by up to 68.6%. Likewise, Ang 1-7 significantly reduced coronary constriction induced by norepinephrine, Ang II and ET-1, enhancing the myocardial resistance to ischemia and reperfusion. These data argue for the importance of predicting n/o CCD by determining the circulating level of Ang 1-7 or the Ang1-7/Ang II ratio.

Coordonatorul subprogramului
de cercetare

Mihail Popovici
(nume, prenume)

(semnătura)

Data: 29.01.25