

CZU: 616.127-005.8-089-092.9

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.12>

CONTIGUITATEA FUNCȚIONALĂ A CORDULUI ÎN REMODELAREA POST-INFARCT A MIOCARDULUI

Mihaela MUNTEANU¹, doctor în științe medicale, cercetător științific,
Mihail POPOVICI, doctor habilitat în științe medicale, prof. universitar, academician AŞM
Victoria IVANOV, doctor habilitat în științe medicale, prof. cercetător,
Lucia CIOBANU, doctor habilitat în științe medicale, conf. cercetător,
Ion POPOVICI, student medicinist, anul VI
Ion MORARU, doctor în științe medicale, conf. cercetător,
Valeriu COBET² doctor habilitat în științe medicale, prof. universitar.

¹ISMP Institutul de Cardiologie

²Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

e-mail: micaelaivanov@gmail.com

Rezumat.

Scop. Evaluarea in vitro a particularităților funcționale ale VS în cadrul IC la sfârșitul perioadei de remodelare post-infarct a miocardului pentru identificarea mecanismelor patogenetice compensatorii și decompensatorii.

Material și metode. Infarctul miocardic s-a reprodus la șobolani albi de laborator prin administrarea în 2 prize a isoproterenolului (IMI). Statusul funcțional al cordului izolat s-a estimat la sfârșitul modelului de IMI (statusul funcțional inițial) și după 4 săptămâni (perioada instalării remodelării miocardului) la conotația aprecierii inotropismului miocardic al acțiunea ET-1, inclusiv pe fundalul efortului cu volum și rezistență, toleranței la ischemie și reperfuzie, precum și a reactivității coronariene la diferite stimulări (acetilcolină, bradikinină, adenzină, epoxieicosatriene).

Rezultate. Remodelarea post-infarct a miocardului s-a impus prin reversia efectului inotrop negativ al cordului la acțiunea ET-1 în răspuns pozitiv, manifestat prin creșterea cu până la 10% a presiunii sistolice a VS și debitului cardiac. Acest reviriment s-a asociat cu creșterea valorii $-dP/dT_{max}$ și $+dP/dT_{max}$, indicatori ai relaxării și contracției izovolumice a cordului, cu până la 9,3%, fapt ce a condus la ameliorarea reglării hetero- și homeometrice a VS, în special notabilă fiind optimizarea adaptării cordului la efort cu rezistență, inclusiv pe fundalul premedicației cu ET-1. Fenomenul coronarian Gregg dependent de endotelium s-a decelat la noima majorării rezervei funcționale coronariene la acțiunea acetilcolinei, adenzinei și bradikininei cu până la 43%. Remarcabil că pe fundalul remodelării post-infarct a miocardului s-a redus cota coronarodilatării a bradikininei mediate de receptorii B1 și a crescut aportul receptorilor endoteliali B2. Totodată, este iminentă creșterea toleranței miocardului la ischemie (30 min) și reperfuzie (45 min), astfel că valoarea presiunii telediastolice a VS a fost semnificativ subiacentă indicelui IMI.

Concluzii. 1. Contiguitatea funcțională a cordului în remodelarea post-infarct a miocardului se impune prin ameliorarea inotropismului miocardic și apariția răspunsului pozitiv la acțiunea ET-1 manifestat prin creșterea presiunii sistolice a VS și a debitului cardiac. 2. Revirimentul inotrop s-a asociat cu creșterea vitezei relaxării și contracției izovolumice a cordului, fapt ce a condus la ameliorarea reglării homeometrice a VS și adaptării cordului la efort cu rezistență. 3. Un marker fiziopatologic important al IC post-infarct este creșterea cotei coronarodilatării a bradikininei mediate de receptorii B1, iar reducerea acesteia în asociere cu creșterea cotei coronarodilatării mediate de receptorii B2 este o predicție a remodelării post-infarct pozitive a miocardului și ameliorării evoluției IC.

Cuvinte-cheie: remodelare post-infarct, funcția cordului izolat, reactivitate coronariană

Резюме. Функциональный статус сердца при постинфарктном ремоделировании миокарда.

Цель. Изучение функциональных особенностей изолированного сердца при постинфарктном ремоделировании миокарда с целью выявления компенсаторных и декомпенсаторных патогенетических механизмов сердечной недостаточности (СН).

Материал и методы. Инфаркт миокарда был воспроизведен у белых лабораторных крыс при двукратном введении изопротеренола (ИИМ). Функциональный статус левого желудочка (ЛЖ) изолированного сердца оценивали в конце модели (исходно) и через 4 недели (период становления ремоделирования миокарда), определив при этом инотропизм миокарда при действии эндотелина 1 (ЕТ-1), в том числе на фоне нагрузок объемом и давлением, толерантность к ишемии и реперфузии, а также коронарную реактивность на действие различных стимулов (ацетилхолин, брадикинин, аденозин, эпоксиэйкозатриены).

Результаты. Постинфарктное ремоделирование миокарда сопровождалось реверсией отрицательного инотропного эффекта сердца на действие ЕТ-1 в положительный ответ, что сочеталось повышением систолического давления ЛЖ и минутного объема до 10%. Этот положительный эффект был выявлен наряду с увеличением значения $-dP/dT_{max}$ и $+dP/dT_{max}$, показателей изоволюмического расслабления и сокращения

сердца, до 9,3%, что привело к улучшению гетеро- и гомеометрической регуляции сердца и оптимизации адаптации сердца к гемодинамическим нагрузкам, в том числе на фоне премедикации ET-1. Выявлено также улучшение эндотелий зависимой коронарной реактивности, в результате чего функциональный коронарный резерв увеличивался до 43% под действием ацетилхолина, аденозина и брадикинина. Примечательно, что на фоне постинфарктного ремоделирования миокарда снижается коронародилатирующий эффект брадикинина опосредованного рецепторами B1 и увеличивается эффект эндотелиальных B2-рецепторов. В то же время обнаружено повышение толерантности миокарда к ишемии (30 мин) и реперфузии (45 мин), вследствие чего величина конечно-диастолического давления ЛЖ была достоверно ниже показателя ИИМ.

Выводы. 1. Связь функционального статуса сердца с постинфарктным ремоделированием миокарда характеризуется улучшением инотропизма миокарда и появлением положительного ответа на действие ET-1, проявляющегося увеличением систолического давления и минутного объема ЛЖ. 2. Положительный инотропный эффект сопровождался увеличением скорости изоволюмического расслабления и сокращения сердца, что приводило к улучшению гомеометрической регуляции и адаптации сердца к нагрузке сопротивлением. 3. Важным патофизиологическим маркером постинфарктной СН является преобладание коронародилатирующего эффект брадикинина, опосредованного B1-рецепторами, при том, как преобладание коронародилатирующего эффект брадикинина, опосредованного B2-рецепторами, является предиктором положительного постинфарктного ремоделирования миокарда и улучшения течения СН.

Ключевые слова: постинфарктное ремоделирование, функция изолированная сердца, коронарная реактивность.

Summary. Functional traits of the heart in post-infarction myocardial remodeling.

Aim. The in vitro assessment of the functional peculiarities of heart failure (HF) linked to post-infarction remodeling of the myocardium in order to identify compensatory and decompensatory pathogenetic mechanisms.

Material and methods. Myocardial infarction was reproduced in white laboratory rats by twice administration of isoproterenol (IMI). The functional state of the left ventricle (LV) of isolated heart was estimated at the end of the IMI model (initial) and after 4 weeks (the period of myocardial remodeling installing) in regard to following targets: study of myocardial inotropism to ET-1 action, including its effect on volume and resistance efforts, of myocardial tolerance to ischemia and reperfusion, as well as of coronary reactivity to various stimulations (eg, acetylcholine, bradykinin, adenosine, epoxyeicosatrienes).

Results. Post-infarction remodeling of the myocardium was imposed by the reversal of ET-1 induced negative inotropic effect of the isolated heart to a positive response, manifested by increase in LV systolic pressure and cardiac output up to 10%. This improvement was associated with an increase of $-dP/dT_{max}$ and $+dP/dT_{max}$ values, indices of the isovolumic relaxation and contraction of the heart, by up to 9.3%, which led to a better hetero- and homeometric regulation of the heart, in particularly notable being the optimization of cardiac adaptation to resistance effort, including the condition of ET-1 premedication. The endothelium dependent coronary phenomenon Gregg was markedly improved such as the coronary functional reserve increased by up to 43% under the action of acetylcholine, adenosine and bradykinin. Remarkably, the post-infarction remodeling of the myocardium ensured a diminution of the B1-receptor mediated bradykinin induced coronary dilatation while the B2-receptors mediated bradykinin effect increased. Likewise, the increase of myocardium tolerance to ischemia (30 min) and reperfusion (45 min) was another disentangled benefit inherent to post-infarction remodeling, which was exhibited by significant lowered value of LV end-diastolic pressure.

Conclusions. 1. The functional link of HF to post-infarction remodeling of the myocardium is outlined by the improvement of myocardial inotropism which led to appearance of the positive response to ET-1 manifested by the increase of LV systolic pressure and cardiac output. 2. Inotropic improvement was associated with an increase of isovolumic relaxation and contraction velocity, which contributed to the increased capacity of the homeometric regulation of the LV and of the heart adaptation to resistance effort as well. 3. An important pathophysiological hallmark of post-infarction HF is the increase of bradykinin induced coronary dilation mediated by B1 receptors, but its reduction in association with the increase of the coronary dilation mediated by B2 receptors is a prediction of a positive post-infarction remodeling of the myocardium and of HF evolution as well.

Key words: post-infarction remodeling, isolated heart function, coronary reactivity.

Introducere.

Remodelarea post-infarct a miocardului în lumina conceptului contemporan consemnează un set de modificări structurale, geometrice care evoluează în paralel cu rezolvarea inflamației declanșată de necroză, dezvoltarea fibrozei substitutive și hipertrofia cardiomiocitelor intacte și influențează concludent performanțele funcționale ale cordului. Profunzimea

restabilirii funcției cardiace este în strânsă conexiune cu calitatea remodelării miocardului, care poate avea un caracter adaptiv sau patologic, astfel că ultimul patern influențează detrimental evoluția insuficienței cardiace [1, 2, 3].

Evaluarea paternului remodelării post-infarct (adaptivă sau patologică) este o problemă dificilă a cardiologiei, criteriile ecocardiografice fiind bazate în

fond pe dinamica evoluției diastolei și riscului dilatării ventriculului stâng (VS) prin monitorizarea volumului și presiunii telediastolice, precum și a diametrului telediastolic al VS. Totodată, nu în toate cazurile este decelată o sintonie între paternul remodelării post-infarct a miocardului și revirimentul funcțional al cordului, care la rândul său depinde în mod crucial de inotropismul cumulativ al cardiomiocitelor și reactivitatea coronariană [4, 5, 6]. Astfel, se impune importantă elucidarea mecanismelor patogenetice ale evoluției insuficienței cardiace (IC) la momentul finalizării remodelării post-infarct a miocardului și care au în plan fiziopatologic conotații compensatorii sau decompensatorii. Evidențierea acestora este inteligibilă în vederea marcării țintelor terapeutice și a predictorilor de prognoză.

De menționat în acest context că studiul fundamental, în special bazat pe evaluarea funcțională a cordului izolat, dispune de mai multe posibilități de identificare precisă a suportului fiziopatologic al IC, inclusiv prin manevrele de efort neuroendocrin și hemodinamic aplicate asupra VS și sistemului coronarian. Într-un model de infarct miocardic acut reprodus la șobolanii albi de laborator prin administrarea izoproterenolului (IMI) am demonstrat particularitățile funcționale și mecanismele patogenetice cheie ale IC la sfârșitul modelului [7], astfel că aceste repere pot fi o bornă de ghidare a cercetării contiguității funcționale a VS la finalizarea remodelării post-infarct a miocardului. În condițiile clinice remodelarea post-infarct a miocardului se desfășoară pe o perioadă de 5-6 luni, iar vizavi de IMI aceasta se instalează după 3-4 săptămâni.

Scopul studiului.

Evaluarea in vitro a particularităților funcționale ale VS în cadrul IC la sfârșitul perioadei de remodelare a miocardului în cadrul IMI pentru identificarea mecanismelor patogenetice compensatorii și decompensatorii.

Material și metode.

Modelul de IMI s-a reprodus la șobolani albi de laborator prin administrarea repetată a isoproterenolului (2 injecții în doză de 150 mg/kg la distanța de 24 de ore). Cercetarea a inclus 2 etape:

1. Evaluarea indicilor funcționali ai VS al cordului izolat perfuzat în regim izovolumic (Langendorff) sau de lucru exterior (Neely-Rovetto) cu soluția Krebs (8, 9) în diferite suprasolicitări neuroendocrine (acțiunea endotelinei 1, ET-1), hemodinamice (efortul cu volum și rezistență), precum și în impactul ischemie-reperfuze (ischemia globală a ischemiei – 30 min și perioada de redresare a perfuziei – 45 min).

2. Evaluarea reactivității coronariene endotelii dependente (fenomenul coronarian Gregg) și endotelii independente (fenomenul coronarian Vanhoutte) la acțiunea acetilcolinei (Ach), adenzinei (Ad), bradikininei (Br), peroxidului de hidrogen (H₂O₂) și epoxieicosatrienelor (EET).

Indicii funcționali de bază ai cordului izolat au fost determinați prin intermediul dispozitivului de înregistrare a parametrilor funcționali în regim de lucru Bio-Shell (Australia) la sfârșitul modelului de IMI și la distanța remodelării miocardului (după 4 săptămâni):

- Funcția de pompă a VS: debitul cardiac (DC), jetul aortic (JA), fluxul coronarian (FC), travaliul cardiac (TC).
- Funcția lusitropă: presiunea telediastolică a VS (PTDVS), *stiffness*-ul diastolic (SD), $-dp/dT_{max}$.
- Funcția contractilă: presiunea sistolică a VS (PSVS), indicele Veragut, indicele Opie, $+dp/dT_{max}$.
- Reactivitatea coronariană: FC și rezerva funcțională coronariană (RFC).

Lotul martor a fost format din șobolani intacti.

Materialul cifric obținut a fost calculat ca valoarea medie (M) și devierea standard ($M \pm DS$) în programul Microsoft Excel 2017, cu determinarea ulterioară a valorii p la compararea indicilor parametrici (discrepanța semnificativă s-a notat când $p < 0,05$).

Rezultate.

Inotropismul miocardului este paradigma principală a rezervelor funcționale ale miocardului implicate în adaptarea cordului la suprasolicitări hemodinamice, iar ET-1 se anunță importantă ca factor inotrop pozitiv prin faptul că induce un răspuns coronaroconstrictor sustenabil, are o metabolizare lentă și acționează detrimental asupra toleranței miocardului expus la ischemie și reperfuze. Rezultatele estimării efectului inotrop al cordului la acțiunea ET-1 inițial (după reproducerea IMI) și la distanța de remodelare post-infarct sunt prezentate în tabelul 1.

Acțiunea ET-1 la momentul reproducerii IMI s-a impus prin efect inotrop negativ, astfel că PSVS în vârful stimulării s-a micșorat cu 9,4% față de valoarea inițială. Drept urmare și debitul cardiac s-a depreciat cu 9,2% comparativ cu valoarea înainte de stimulare. În lotul martor, dimpotrivă, acțiunea ET-1 s-a manifestat prin efect inotrop pozitiv: PSVS și DC s-au majorat cu 12% și, respectiv, 10%. La distanța remodelării post-infarct inotropismul miocardului s-a ameliorat notabil, astfel că acțiunea ET-1 s-a remarcat prin apariția efectului inotrop pozitiv, deși mai slab comparativ cu lotul martor. Elevarea PSVS în vârful stimulării s-a notat la cotă medie de 2%, iar

Tabelul 1.

**PSVS și DC la stimularea cordului izolat
cu ET-1 (10^{-5} M)**

| Indice | Lot | IMI (n=9) | | Remodelare (n=9) | |
|----------------|------------------|---|--|-----------------------------------|--|
| | | Inițial | ET-1 (10^{-5} M) | Inițial | ET-1 (10^{-5} M) |
| PSVS, mm Hg | Martor (n=10) | 142,6±7,4 | 160,3±12,8 +12% vs inițial | 142,6±7,4 | 160,3±12,8 +12% vs inițial |
| | IMI | 113,4±6,6 -20,5% vs martor p<0,05 | 102,7±10,2 -9,4% vs inițial -35,9% vs martor | 118,5±10,1 -16,9% vs martor | 120,8±13,6 +2% vs inițial -24,6% vs martor |
| DC, ml/min | Martor (n=10) | 37,3±5,2 | 41,1±5,4 +10% vs inițial | 37,3±5,2 | 41,1±5,4 +10% vs inițial |
| | IMI | 27,2±1,8 -27% vs martor p<0,05 | 24,7±3,3 -9,2% vs inițial -39% vs martor | 28,4±4,4 | 29,8±4,4 +5% vs inițial -27,5% vs martor |

Tabelul 2.

PSVS și DC în efort cu volum și rezistență și premedicație cu ET-1

| Indice | Lot | IMI (n=9) | | Remodelare (n=9) | |
|----------------|--------|---|---|---|---|
| | | ET-1 + efort cu volum | ET-1 + efort cu rezistență | ET-1 + efort cu volum | ET-1 + efort cu rezistență |
| PSVS, mm Hg | Martor | 161,7±16,5 | 169,5±17,5 | 161,7±16,5 | 169,5±17,5 |
| | IMI | 118,2±13,3 -26,9% vs martor p<0,01 | 120,3±14,4 -29% vs martor p<0,01 | 124,7±14,2 -22,9% vs martor p<0,01 | 125,8±13,9 -25,8% vs martor p<0,01 |
| DC, ml/min | Martor | 45,6±5,5 | 31,3±5,9 | 45,6±5,5 | 31,3±5,9 |
| | IMI | 29,6±3,7 -35,1% vs martor p<0,01 | 20,1±3,6 -35,8% vs martor p<0,01 | 33,8±4,9 -25,9% vs martor p<0,01 | 22,2±4,9 -29% vs martor p<0,01 |

creșterea DC a constituit 5% din valoarea inițială. Drept consecință reculul valorii acestor indici față de nivelul martor atestat în cadrul stimulării cordului cu ET-1 a devenit mai mic: 24,6 vs 35,9% pentru PSVS; 27,3 vs 39% pentru debitul cardiac.

Ameliorarea inotropismului miocardului la acțiunea ET-1 pe fundalul remodelării s-a asociat cu creșterea PSVS și DC în efortul cu volum și rezistență, inclusiv pe fundalul precondiționării cordului cu ET-1 (tabelul 2).

Rezultatele obținute demonstrează că finalizarea remodelării post-infarkt a miocardului ameliorează nu numai inotropismul cardiac la stimularea cu ET-1, dar și reglarea heterometrică și homeometrică a cordului pe fundalul precondiționării cu ET-1 în concentrația oligopeptidului de 10^{-7} M. Astfel, în efort cu volum reprodus prin elevarea presiunii în atriu stâng la nivelul de 25 cm col. H₂O valoarea medie PSVS a crescut de la 118,2 mm Hg până la 124,7 mm Hg, iar reculul față de martor s-a micșorat de la 26,9% până la 22,9%. Drept urmare a fost augmentată și funcția de pompă a VS, iar DC a crescut cu 8,5% (33,8 vs 29,6 ml/min).

În efort cu rezistență reprodus prin elevarea presiunii în estuarul aortic la nivelul de 120 cm col. H₂O valoarea medie PSVS a crescut de la 120,3 mm Hg până la 125,8 mm Hg, iar reculul față de martor s-a micșorat de la 29% până la 25,8%. În mod similar s-a urmărit și creșterea debitului cardiac, dar la cote mai reduse comparativ cu dinamica indicelui inerentă efortului cu volum: 10 vs 14%.

Prin urmare, evoluția funcțională post-infarkt benefică a cordului estimată pe fundalul finalizării remodelării miocardului se caracterizează printr-o adaptare mai concludentă la efort cu volum (reglarea heterometrică), comparativ cu efortul de rezistență (reglarea homeometrică). Totodată, aceste revendicări funcționale sunt asociate cu ameliorarea inotropismului miocardic la acțiunea ET-1.

Eliberarea ET-1 din endoteliocitele coronariene este stimulată de ischemie, fapt ce poate influența negativ toleranța anti-ischemică a miocardului. Pentru a estima legătura între remodelarea miocardului și duranța miocardului la ischemie am determinat dinamica pe perioada de 30 min ischemie globală a cordului izolat izovolumic (tabelul 3).

Tabelul 3.

PTDVS a cordului izolat izovolumic pe perioada ischemiei

| Lot | Ischemie (min) | | | |
|------------------------|----------------|----------|----------|-----------------------------------|
| | 5 | 10 | 20 | 30 |
| Martor, (n=10) | 16,6±1,4 | 27,8±1,9 | 36,5±2,2 | 40,0±6,7 |
| IMI, (n=9) | 21,9±1,5 | 39,5±2,8 | 59,8±3,5 | 69,4±9,4 +73,5% |
| IMI, remodelare (n=9) | 18,9±1,7 | 31,4±2,3 | 43,4±3,2 | 54,9±7,7 +37,2% -21% vs IMI |
| p (IMI vs martor) | <0,05 | <0,01 | <0,001 | <0,001 |
| p1 (remodelare vs IMI) | | <0,05 | <0,05 | <0,01 |

Tabelul 4.

PTDVS a cordului izolat izovolumic pe perioada reperfuziei

| Lot | Reperfuzie (min) | | | |
|------------------------|------------------|----------|----------|---------------------------------|
| | 10 | 15 | 35 | 45 |
| Martor, (n=10) | 36,2±6,8 | 27,8±1,9 | 21,3±2,8 | 15,4±2,2 |
| IMI, (n=9) | 63,3±8,2 | 48,7±6,9 | 38,2±6,5 | 27,6±7,7 +79% |
| IMI, remodelare (n=9) | 49,9±7,5 | 38,9±5,3 | 29,9±4,9 | 20,8±4,2 +35% -25% vs IMI |
| p (IMI vs martor) | <0,05 | <0,01 | <0,01 | <0,05 |
| p1 (remodelare vs IMI) | <0,05 | <0,05 | <0,05 | <0,01 |

Tabelul 5.

Valoarea -dP/dT max și +dP/dTmax pe fundalul remodelării

| Indice | Lot | | |
|-------------------------|---------------|------------------------------------|--|
| | Martor (n=10) | IMI (n=9) | Remodelare (n=9) |
| -dP/dT max mm Hg/sec | 6600±150 | 5600±140 -16%, p<0,01 vs martor | 5950±145 -10%, p<0,05 vs martor +6,3% vs IMI |
| +dP/dT max mm Hg/sec | 8200±180 | 6720±150 -18%, p<0,01 vs martor | 7350±140 -10%, p<0,05 vs martor +9,3% vs IMI |

Tabelul 6.

Efectul acetilcolinei asupra cordului izolat izovolumic

| Indice | Lot | Inițial | Acțiunea acetilcolinei (M) | | |
|--------------------------|-------------------|--------------|----------------------------|-------------------|----------------------------------|
| | | | 10 ⁻⁸ | 10 ⁻⁷ | 10 ⁻⁶ |
| FC, ml/min RFC (%) | Martor n=10 | 14,1±0,8 | 15,8±0,9 12% | 16,8±1,1 19% | 18,7±1,5 32,6% |
| FC, ml/min RFC (%) | IMI n=9 | 13,7± 0,8 | 15,1±0,9 11% | 15,8±1,0 15% | 16,2±1,2 * 18,2% |
| FC, ml/min RFC (%) | Remodelare n=9 | 13,9±0,8 | 15,6±1,2 11% | 16,2±1,2 16,5% | 17,4±1,3 25,2% +43% vs IMI |

Notă: * - p<0,05 vs indicele martor

La momentul modelării IMI toleranța anti-ischemică 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 la perioada remodelării 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%.

Pe fundalul ameliorării rezistenței miocardului la ischemie s-a urmărit și restabilirea mai completă a relaxării diastolice în raport cu dinamica PTDVS pe perioada de reperfuzie de 45 min (tabelul 4).

La sfârșitul perioadei de reperfuzie valoarea PTDVS în IMI a rămas semnificativ peste nivelul martor cu 79%. La distanța de 4 săptămâni perioadei de remodelare acest increment s-a micșorat până la 35%, iar comparativ cu indicele din lotul cu IMI reculul a constituit 25%.

Așadar, remodelarea post-infarct a miocardului evidențiază încă o particularitate importantă a reactivității cardiace: creșterea notabilă a toleranței miocardului la impactul cu ischemie și reperfuzie.

Ameliorarea inotropismului și toleranței anti-ischemice a miocardului este strâns dependentă de creșterea suportului energetic al cardiomiocitelor. La această conotație este de menționat dependența certă a relaxării și contracției izovolumice a cordului de metabolismul energetic. Caracterul modificării valorii indicilor iminenți acestor faze ale ciclului cardiace este reflectat în tabelul 5.

Remodelarea miocardului a majorat valoarea ambilor indici ce reflectă fezabilitatea funcțională a fazelor izovolumice: creșterea $-dp/dT_{max}$ cu 6,3% și a valorii $+dp/dT_{max}$ cu 9,35. Drept urmare reculul față de martor atestat la momentul modelării IMI a scăzut cu 37-48%.

Un predictor important al fezabilității funcționale a cordului este răspunsul coronarian dependent de endoteliu. În acest context am evaluat modificarea FC și a RFC a cordului izolat izovolumic la acțiunea Ach (tabelul 6).

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 se manifestă prin creșterea rezervei funcționale coronariene 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 remodelării miocardului 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 de factorii metabolici, cum ar fi bradikinina și adenzina, au un aport esențial în majorarea perfuziei miocardului. Efectul bradikininei asupra RFC este prezentat în tabelul 7.

Tabelul 7.

Efectul bradikininei asupra cordului izolat izovolumic

| Lot | Rezerva funcțională coronariană (%) la acțiunea bradikininei, 10^{-6} M | | |
|------------------------|---|--|--------------|
| | Dependentă de receptorii B1 | Dependentă de receptorii B2 | p1 vs martor |
| Martor (n=10) | 4,2+0,5 | 25,8+3,7 | |
| IMI (n=9) | 10,8+1,8 | 11,3+1,2 | <0,01 |
| IMI + Remodelare (n=9) | 7,3+1,1 -32% vs IMI p<0,05 vs IMI | 18,9+2,3 +67% vs IMI p<0,05 vs IMI | <0,05 |

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 endotelului 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.

Rezultatele stimulării cordului izolat izovolumic cu adenzină sunt prezentate în tabelul 8.

Tabelul 8.

Efectul adenozei asupra cordului izolat izovolumic

| Indice | Lot | Adenozină (10^{-6} M) | p |
|----------------------------|-----------------------|----------------------------|------------------|
| Fluxul coronarian (ml/min) | Martor (n=10) | 17,2±3,1 | |
| | IMI (n=9) | 14,7±2,8 -15% | <0,01 vs martor |
| | IMI remodelare (n=10) | 16,8±3,2 +14% vs IMI | <0,05 vs IMI |
| RFC (%) | Martor (n=10) | 28,6±4,6 | |
| | IMI (n=9) | 16,5±3,2 -42% vs martor | <0,001 vs martor |
| | IMI remodelare (n=10) | 22,6±2,9 +37% vs IMI | <0,01 vs IMI |

Important de menționat că și Ad s-a impus printr-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 (Ach, Br, Ad) și în parte de mecanismul de hiperpolarizare (Br, Ad). De remarcat, că efectul H₂O₂ și a EET asupra sistemului coronarian al cordului izolat izovolumic mediat prin mecanismul de hiperpolarizare a mediei musculare nu este modificat comparativ cu indicii martor nici la momentul reproducerii IMI, cât și la sfârșitul perioadei de remodelare.

Discuție.

Scopul acestei cercetări fundamentale s-a centrat pe evidențierea mecanismelor patogenetice care pot determina efectiv evoluția post-infarct a IC la perioada când se instalează remodelarea post-infarct a miocardului. Fezabilitatea acesteia din urmă influențează notabil prognosticul clinic, calitatea vieții, precum și riscul evenimentelor cardiovasculare majore, inclusiv decesul cardiac. Predictorii funcționali ai IC, atât de prognostic favorabil, cât și defavorabil, sunt importanți în corectarea terapiei în aspectul estimării independente, dar în special, când se analizează în comun cu markerii biochimici ce semnifică severitatea fibrozei, hipertrofiei, inflamației, stresului oxidativ, activării neuroendocrine, dilatarea ventriculară [10, 11].

Modelul experimental de IMI explorat în acest studiu este considerat similar cu infarctul miocardic acut fără elevare de segment ST, care se impune la

circa 1/3 de pacienți prin IC deja până la angioplastie, rata ei, cât severitatea fiind sustenabilă și după instalarea remodelării miocardului [12].

Evaluarea statusului funcțional al cordului izolat la perioada instalării remodelării post-infarct a miocardului în IMI (săptămâna a 4-a) în comparație cu cel decelat inițial, deci la sfârșitul modelului, a evidențiat un set de particularități care justifică relevanța fiziopatologică unor mecanisme patogenetice importante vizavi de evoluția post-infarct a IC.

În primul rând, s-a constatat ameliorarea inotropismului miocardic la acțiunea ET-1, astfel că efectul inotrop negativ inițial a evoluat într-un răspuns pozitiv al cordului izolat, manifestat prin majorarea PSVS și a DC în vârful stimulării, incrementul acestor indici fiind totuși mai mic comparativ cu lotul martor. Endotelina 1 este actualmente vizată drept un predictor al severității și prognosticului nefavorabil al IC, inclusiv prin faptul că excesul oligopeptidei care este în raport cert cu disfuncția pompă a VS compromise capacitatea inotropă a miocardului [13]. În trialul DAPA-HF s-a stabilit valoarea predictivă a ET-1 vizavi de riscul decesului cardiac la pacienții cu IC, fapt ce argumentează ET-1 drept o țintă terapeutică notabilă, iar antagoniștii SGLT-2 (e.g. dapagliflozina) au demonstrat în acest trial efectul reducerii nivelului circulant al ET-1 în paralel cu diminuarea nivelului seric al NT-pro-BMP, marker fezabil al IC [13].

Ameliorarea efectului inotrop al cordului la acțiunea ET-1 consemnează inteligibil majorarea potențialului energetic al miocardului, fapt ce vine în acord cu ameliorarea relaxării și contracției izovolumice a VS, dată fiind creșterea valorii indicilor iminenți, -dP/dTmax și +dP/dTmax. Fazele izovolumice ale ciclului cardiac sunt strâns dependente de conținutul ATP, iar semnificația lor funcțională pentru travaliul cardiac este crucială, întrucât în cadrul acestora se asigură o umplere adecvată a VS

facilă angrenării mecanismului Starling, precum și o PSVS suficientă de a depăși rezistența estuarului aortic. Mai mult, pe perioada remodelării post-infarct a miocardului s-a apreciat un reviriment notabil al reglării homeometrice a cordului, fapt ce a condus la un declin mai slab al debitului cardiac, inclusiv pe fundalul premedicației cordului cu ET-1. Efortul cu rezistență reprezintă o suprasolicitare dificilă pentru cordul afectat, iar în condiții de retur venos neschimbat spre cord, contracția izovolumică este pârghia de bază în reglarea homeometrică. De menționat în acest aspect creșterea valorii indicelui $+dP/dT_{max}$ cu 10% față de indicele inițial, iar reculul față de martor s-a redus cu 48%, fapt ce încă o dată confirmă evidența unui potențial energetic augmentat.

Din perspectiva aportului patogenetic al ET-1 în evoluția IC, demonstrat și în acest studiu, este inteligibilă semnificația fiziopatologică a prezenței în sânge a autoanticorpilor activatori specifici către receptorii de tip A ai ET-1 (ETAR), care sunt expresați predilect pe cardiomiocite și miocitele netede vasculare, iar activarea lor mimează efectele ligandului. În populația generală nivelul lor circulant variază în intervalul 10-40%, în special la persoanele cu diferite patologii autoimune, titrul sangvin corelându-se direct cu severitatea patologiilor cardiovasculare, cum ar fi sindromul coronarian acut, IC, aritmiile cardiace, remodelarea negativă a miocardului, hipertensiunea arterială, inclusiv în pre- și eclampsie [14]. Astfel, acești autoanticorpi se anunță un marker diagnostic și prognostic nou al dishomeostaziei circulatorii, iar datele noastre aduc la apel un mecanism patogenetic al IC – periclitarea inotropismului miocardic. Remarcabil, că similar autoanticorpilor către ETAR sunt relatări și vizavi de prezența autoanticorpilor către receptorul AT1 al Ang II, activarea lor conducând la multe efecte detrimentală comune endotelinei 1 [14, 15].

Un alt efect apreciabil al contiguității funcționale a cordului în remodelarea post-infarct a miocardului este creșterea toleranței miocardului la ischemie și reperfuzie. Estimarea dinamicii PTDVS pe perioada ischemiei globale (30 min) și a reperfuziei (45 min) aduce la apel valori micșorate ale acestui marker funcțional al contracturii ischemice a miocardului, precum și a capacității de restabilire în condițiile redresării perfuziei coronariene. Evoluția post-infarct este asociată cu episoade de „no-reflow” și/ sau „low-reflow” predilect în zonele subendocardice ale miocardului, astfel că creșterea duranței la impactul ischemie-reperfuzie consemnează un hazard depreciat de hipokinezie și diskinezie.

Ameliorarea rezervelor funcționale ale cordului pe palierul remodelării post-infarct a miocardului a

fost asociată cu revendicări benefice ale reactivității coronariene endotelii dependente. Urmare a acestora a fost majorarea rezervei funcționale coronariene la acțiunea Ach (factor important în controlul arteriolelor medii și mari), precum și a Br și Ad, factori metabolici importanți în controlul arteriolelor mici (16). Un aspect important decelat în cadrul evaluării fenomenului coronarian Gregg a fost creșterea ponderii efectului coronarodilatator al bradikininei prin intermediul receptorilor B2 expresați pe endoteliocitele coronariene și reducerea efectului mediat de receptorii B1, expresați pe miocitele netede coronariene (remarcabil că statusul inițial excela prin relație inversă). Această evidență are 2 semnificații însemnate:

1. Expresia crescută a receptorilor B1 este tranzitorie și indică prezența unei RFC diminuate, iar receptorii B1 promovează coronarodilatarea prin mecanismul de repolarizare. Această particularitate este dovedită în diferite modele de IC și este în contiguitate cu creșterea răspunsului inflamator, activarea stresului oxidativ, remodelarea negativă a miocardului, exacerbarea disfuncției endoteliale și de pompă a VS [17].

2. Reducerea expresiei B1 și creșterea cotei coronarodilatării mediate de receptorii B2 indică ameliorarea controlului perfuziei coronariene dependente de endotelii și, totodată, asociază îmbunătățirea evoluției IC.

Fenomenul coronarian Vanhoutte mediat de EET nu a fost periclitat nici după reproducerea IMI, nici la perioada de remodelare post-infarct a miocardului. Acest patern al reactivității coronariene fără echivoc reprezintă un mecanism compensator vizavi de mecanismul endotelii dependent afectat și a fost constatat de noi în diferite modele experimentale de insuficiență cardiacă [18].

Așadar, relevanța fiziopatologică a rezultatelor acestui studiu fundamental se impune prin completarea apanajului conceptual al IC post-infarct coroborat în clinica cardiologică, aducând la apel inerențe importante și sugestii vizavi de managementul pacientului:

- Aportul patogenetic al ET-1 are la bază periclitarea inotropismului miocardic, iar dacă remodelarea post-infarct a miocardului se asociază cu ameliorarea acestuia și apariția răspunsului pozitiv, atunci are loc îmbunătățirea relaxării și contracției izovolumice a cordului, un reper de reviriment al adaptării VS la efort hemodinamic, în primul rând cu rezistență.

- Determinarea autoanticorpilor activatori către ETAR poate fi o pârghie notabilă de prognozare a evoluției IC prin prisma acțiunii lor de mimare a

acțiunii ET-1, iar efectul benefic al antagoniștilor SGLT-2 asupra endoteliului vascular manifestat prin reducerea nivelului circulant al ET-1 poate exonera în mod concludent repercusiunile dărmătoare ale ET-1 pe perioada de remodelare post-infarct a miocardului.

- Îmbunătățirea indicilor ecocardiografici de estimare a relaxării și contracției izovolumice a VS este o predicție a evoluției post-infarct pozitive a IC.

Concluzii:

1. Contiguitatea funcțională a cordului în remodelarea post-infarct a miocardului se impune prin ameliorarea inotropismului miocardic și apariția răspunsului pozitiv la acțiunea ET-1 manifestat prin creșterea presiunii sistolice a VS și a debitului cardiac.

2. Revirimentul inotrop s-a asociat cu creșterea vitezei relaxării și contracției izovolumice a cordului, fapt ce a condus la ameliorarea reglării homeometrice a VS și adaptării cordului la efort cu rezistență.

3. Un marker fiziopatologic important al IC post-infarct este creșterea cotei coronarodilatării a bradikininei mediate de receptorii B1, iar reducerea acesteia în asociere cu creșterea cotei coronarodilatării de receptorii B2 este o predicție a remodelării post-infarct pozitive a miocardului și ameliorării evoluției IC.

Referințe.

1. Xu K, Pagano J, Chow K et al. *Cardiac remodeling predicts outcome in patients with chronic heart failure*. ESC Heart Failure. 2021, 8(6):5352-5362. doi: 10.1002/ehf2.13626.

2. Burchfield JS, Xie J, Hill JA. *Pathological ventricular remodeling*. Mechanisms: Part 1 of 2. Circulation. 2013, 128:388-400. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001878>.

3. Frantz S, Hundertmark MJ, Schula-Menger J et al. *Left ventricular remodelling post-myocardial infarction: pathophysiology, imaging, and novel therapies*. European Heart Journal. 2022, 43(27):2549-2561. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac223>

4. Batt AS, Ambrosy AP, Velazquez EJ. *Adverse Remodeling and Reverse Remodeling After Myocardial Infarction*. Curr Cardiol Rep. (2017), 19:71 DOI: 10.1007/s11886-017-0876-4.

5. Bostan MM, Stătescu C, Anghel L et al. *Post-Myocardial Infarction Ventricular Remodeling Biomarkers—The Key Link between Pathophysiology and Clinic*. Biomolecules. 2020, 10(11):1587. <https://doi.org/10.3390/biom10111587>.

6. Jiang H, Fang T, Cheng Z. *Mechanism of heart failure after myocardial infarction*. J of International Medical research. 2023, 51(10). <https://doi.org/10.1177/03000605231202>.

7. Popovici M, Munteanu M, Popovici I et al. *Beneficiul tratamentului antiinflamator prin IL-10 dovedit în modele experimentale de insuficiență cardiacă*. Buletinul AȘM, Științe Medicale. 2022, 1(72): 65-72. DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.1-72.11>.

8. Langendorff O. *Untersuchungen am unverlebenden augetierherzev*. Pflugers Arch. 1985, vol. 61, p. 291-32.

9. Neely J., Rovetto M. *Techniques for perfusing isolated rat heart*. Methods Enzymol. 1975, vol. 39, p. 43-60.

10. Jonca D, Melencovsky V, Stehlik et al. *Heart failure after myocardial infarction: incidence and predictors*. ESC Heart Failure. 2021, 8(1):222-237. doi: 10.1002/ehf2.13144.

11. Swaroop G. *Post-myocardial Infarction Heart Failure: A Review on Management of Drug Therapies*. Cureus. 2022, 14(6): e25745. doi:10.7759/cureus.25745.

12. Subahi A, Abdulalh A, Yassin AS et al. *Impact and Outcomes of Patients with Congestive Heart Failure Complicating Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction, Results from a Nationally-Representative United States Cohort*. Cardiovascular Revascularization Medicine. 2019, 20(8):659-662. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2018.09.008>.

13. Yeoh SE, Docherty KF, Campbell RT et al. *Endothelin-1, outcomes in patients with heart failure and reduced ejection fraction, and effects of Dapagliflozin: Findings from DAPA-HF*. Circulation. 2023, 147:1670-1683. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.063327>.

14. Civeri G, Iop L, Tona F. *Antibodies against Angiotensin II Type 1 and Endothelin 1 Type A Receptors in Cardiovascular Pathologies*. Int J Mol Sci. 2022, 23(2):927. doi: 10.3390/ijms23020927.

15. Catar R, Herse-Naether M, Zhu N. *Autoantibodies Targeting AT₁- and ET_A-Receptors Link Endothelial Proliferation and Coagulation via Ets-1 Transcription Factor*. Int J Mol Sci. 2022 Jan; 23(1): 244. doi: 10.3390/ijms23010244.

16. Yang Z, Liu Y, Li Z et al. *Coronary microvascular dysfunction and cardiovascular disease: Pathogenesis, associations and treatment strategies*. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2023, 164, 115011, ISSN 0753-3322. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115011>.

17. Tschöpe C, Spillmann F, Altmann C et al. *The bradykinin B1 receptor contributes to the cardioprotective effects of AT1 blockade after experimental myocardial infarction*. Cardiovasc Res. 2004, 61(3):559-569. DOI:10.1016/j.cardiores.2003.10.018.

18. Popovici M, Ivanov M, Cobet V et al. *Vanhoutte and Bowditch phenomena in heart failure: their relation to ischemia-reperfusion impact*. European Journal of Heart Failure. European Society of Cardiology 20 (Suppl. S1). 2018, p.335-336, P1281. ISSN 1388-9842 (PRINT), ISSN 1879-0844 (ON-LINE). <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ejhf.1197>.