

PRACTICĂ MEDICALĂ

Review

Influența stress-ului oxidativ asupra cardiomiocitelor în insuficiența cardiacă congestivă indusă prin ischemie miocardică ateromatoasă

Dr. Elena Surduleasa^{1,2}, Conf. univ. dr. Minerva-Claudia Ghinescu^{1,2}

¹Universitatea „Titu Maiorescu” București, România, ²Medicină de familie

Primit: 8.11.2025 • Acceptat pentru publicare: 5.12.2026

Rezumat

În baza datelor din literatura de specialitate consultată, referitoare la modul în care stress-ul oxidativ intervine în patogenia insuficienței cardiace congestive (ICC), prezenta lucrare sintetizează modul în care este redusă masa miocardică contractilă, componenta patogenică principală a deficitului de pompă aspiro-respingătoare a inimii. Reducerea contractilității miocardului, în condiții de stress oxidativ indus ischemic recunoaște un dublu mecanism: exacerbarea procesului de moarte prematură a cardiomiocitelor (prin necroză și apoptoză) și alterarea calitativă a organitelor cardiomiocitelor care supraviețuiesc stress-ului oxidativ existent în miocard și care funcțional sunt suprasolicitate. Dintre cele două modalități de afectare numerică a cardiomiocite-lor este prezentat mecanismul apoptozei induse prematur și la cote crescute.

Cuvinte cheie: *insuficiență cardiacă, stress oxidativ, apoptoză, cardiomiocite, caspase*

MEDICAL PRACTICE

Review

Influence of oxidative stress on cardiomyocytes in congestive heart failure induced by atheromatous myocardial ischemia

Abstract

Based on the data from the consulted specialized literature, regarding the way in which oxidative stress intervenes in the pathogenesis of congestive heart failure (CHF), the paper presentation synthesizes the way in which the myocardial contractile mass is reduced, the main pathogenic component of the heart's suction-repulsion pump deficiency. The reduction of myocardial contractility, under conditions of ischemic-induced oxidative stress recognizes a double mechanism: the exacerbation of the premature death process of cardiomyocytes (through necrosis and apoptosis) and the qualitative alteration of cardiomyocyte organelles that survive oxidative stress in the myocardium and that are functionally overloaded. Among the two ways of numerical damage to cardiomyocytes, the mechanism of apoptosis induced prematurely and at elevated levels is presented.

Keywords: *heart failure, oxidative stress, apoptosis, cardiomyocytes, caspases*

Introducere

Bolile cardio-vasculare reprezintă una dintre cauzele majore ale morbidității și mortalității, predominând în țările industrializate. Exemplificativ, în acest sens, sunt datele statistice publicate de World Health Organization care estimează că în 2023, la nivel global, rata anuală a deceselor prin boli cardio-vasculare a fost de aproximativ 19,2 milioane de oameni (1).

Întrucât majoritatea bolilor cardio-cerebro-vasculare sunt complicații ale aterosclerozei, în practica medicală se consideră că aceasta este responsabilă de cele mai frecvente afecțiuni de acest tip, care conduc la decesul sau invalidarea bolnavilor. Ca boală, ateroscleroza este caracterizată prin prezența de modificări structurale și funcționale ale peretelui arterial, cu evoluție lent progresivă, dar continuă, al căror debut se află chiar anterior pubertății (2,3).

Studiile populaționale au arătat că 17% dintre tinerii cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani au deja leziuni aterosclerotice, iar indivizii trecuți de 50 ani prezintă aceleași leziuni, într-o proporție de 85% (4).

Scopul lucrării

Scopul acestui review este evidențierea și identificarea modului în care stress-ul oxidativ intervine în patogenia insuficienței cardiace congestive (ICC), prin inducerea pe de o parte a hipertrofiei și remodelării miocardului ventricular stâng, iar pe de altă în accelerarea proceselor de moarte (posibilă prin necroză sau/și prin apoptoză prematură) și a celor de distrucție a miofibrilelor contractile a cardiomiocitelor. Dintre aceste două mecanisme fundamentale patogenice, acest review abordează numai implicarea stres-ului oxidativ în accelerarea apoptozei miocitelor vasculare netede din peretele coronarian și a celor de tip miocardic.

Importanța unei astfel de lucrări derivă din faptul că cunoașterea biologiei a ICC este utilă în dezvoltarea de noi terapii, pentru a opri progresia acestor boli care se intercondiționează patogenice și eventual pentru a induce regresia acestora. ideal încă din stadiile incipiente de dezvoltare a aterosclerozei (5).

Materiale și metodă

Pentru a realiza acest review, au fost folosite platforme precum: PubMed, Elsevier, Springer Nature. Pentru a identifica studiile relevante au fost utilizate cuvinte cheie precum: insuficiență cardiacă, stress oxidativ, apoptoză, cardiomiocite, caspase. Informația a fost sistematizată, evidențiind principalele aspecte ale viziunii contemporane asupra obezității sarcopenice.

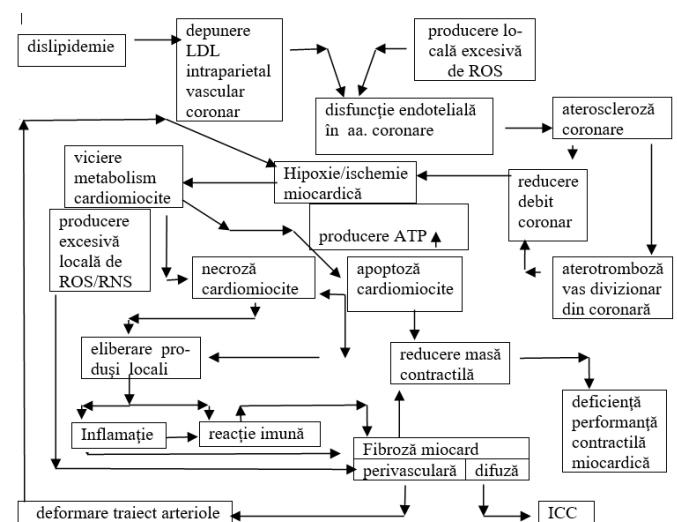
Rezultate

Apariția aterosclerozei și localizarea ei la nivel coronarian, produce cel puțin 90 % dintre formele manifeste ale ischemiei coronariene. Astfel, severitatea obliterării condiționează gradul ischemiei miocardice, care în plan clinic se poate manifesta sub diverse tablouri clinice, de la forma silențioasă la cele de tipul sindroamelor coronariene acute sau/și al insuficienței cardiace. Instalarea acestor forme clinice de boală generate de către ischemia miocardică aterosclerotică este expresia disfuncției endotelului coronarian, ca etapă primară, care în secundar antrenează reducerea microcirculației regionale.

Apare astfel o disfuncție secundară la nivelul miocardului, indusă prin cel puțin următoarele mecanisme:

- de stress-ul oxidativ local;
- inflamație locală, având drept particularitate caracterul de a fi difuză;
- participare imună (Figura 1).

Figura 1. Mecanismele fiziopatologice din ICC, instalată prin cardiopatie ischemică (2)



Cordul, asemenea altor organe este susceptibil la acțiunea compușilor ROS/RNS (specii reactive de oxigen/ specii reactive de nitrogen) aflați concentrațional în exces local (element definitoriu al stress-ului oxidativ), îmbolnăvindându-se prematur.

Dacă definim insuficiența cardiacă ca sindrom clinic caracterizat prin imposibilitatea de a menține un debit sanguin corespunzător de organ, în condițiile unei umpleri venoase relativ satisfăcătoare, rezultă că micșorarea fracției de ejeție survine cel mai frecvent, ca urmare a scăderii forței de contracție a miocardului.

Ținând cont că în condiții fiziologice cardiomiocitele adulte sunt celule diferențiate care se pot hipertrofia și numai într-o proporție redusă și proliferă, rezultă că reducerea numerică a cardiomiocitelor prin diverse mecanisme, micșorează masa contractilă, cu consecință directă de micșorare a performanțelor funcției de pompă a inimii. Mecanismele responsabile de reducerea numerică a cardiomiocitelor sunt două: fie prin apoptoză, fie prin necroză. În ICC prin cauză ischemică, studiile clinice susțin existența unui exces de apoptoză a cardiomiocitelor. Apoptoza celulară este un proces fiziologic activ, al cărui rol este de a menține constant numărul celulelor unui țesut (masa celulară) și arhitectura acelui țesut/organ (6-8).

Factorii care induc apoptoza cardiomiocitelor sunt variați, incluzând citokine, dar și hormoni locali, precum renina, angiotensina II, aldosteronul, etc. (9).

Disfuncția/insuficiența ventriculară din ICC de cauză ischemică este inițial, predominant diastolică și localizată la nivel ventricular stâng (VS), unde afectează relaxarea musculară diastolică, forța de aspirație și cea de umplere. Disfuncția/insuficiența sistolică care coexistă frecvent, sau survine ulterior celei de tip diastolic, asociază disfuncțiilor ventriculare menționate și reducerea contractilității VS (10).

Ultimul mecanism, cel de inducere a ICC prin disfuncție sistolică se produce ca rezultat al reducerii masei miocardului, ca urmare a morții premature a cardiomiocitelor și ca expresie a micșorării capacității contractile a cardiomiocitelor restante. Întocmai, ca apoptoza indusă și la alte nivele celulare și apoptoza cardiomiocitelor ischemiate este declanșată de stimuli externi (injurie membranar - celulară) sau de diminuarea cantitativă a factorilor care asigură supraviețuirea celulară. Funcțional, aceștia aparțin clasei citokinelor. Principalele citokine implicate sunt: factorii de necroză tumorală (TNF), factorii de creștere și unele interleukine, precum IL-1, etc. (9,11-14).

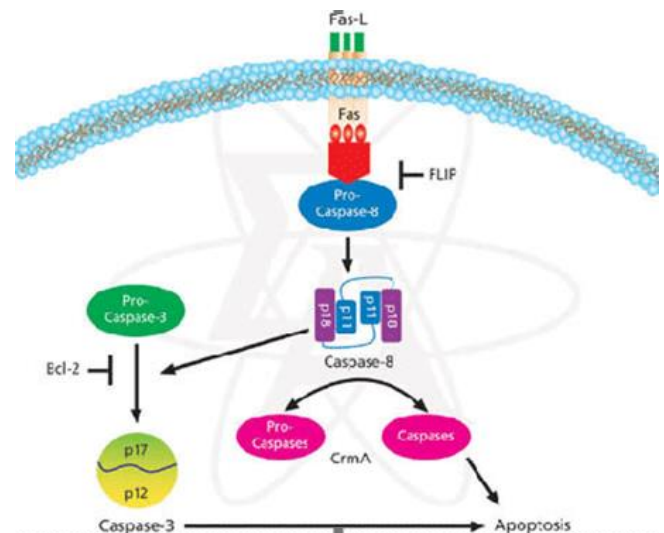
Activarea apoptozei prin ultimele două tipuri de citokine enumerate, care sunt implicate și în inflamație, permit a susține existența unei interferențe inflamație-apoptoză indusă, aspect care nu este întâlnit în apoptoza fiziologică, programată. Sinteza și eliberarea în exces a acestor citokine pro-inflamatorii este produsă de ischemia miocardică generată de ateroscleroza coronariană, dar încă necomplicată. Aceasta orientează catabolismul miocitelor cardiace spre desfășurare în anerobioză, proces responsabil de creșterea locală a concentrației ROS/RNS și de eliberarea într-o proporție mai mare a unor astfel de citokine proinflamatorii.

Semnalul pro-apoptotic al diversilor stimuli, este transmis celulei, mediat, prin cel puțin una dintre următoarele căi:

a. prin stimularea protein-receptorilor membranari ale cardiomiocitelor, care aparțin superfamiliei TNF, conlucrând cu cei ai Domeniului Morții [CD 95 (numiți și Fas sau APO-1), TRADD (TNFR1-associated death domain

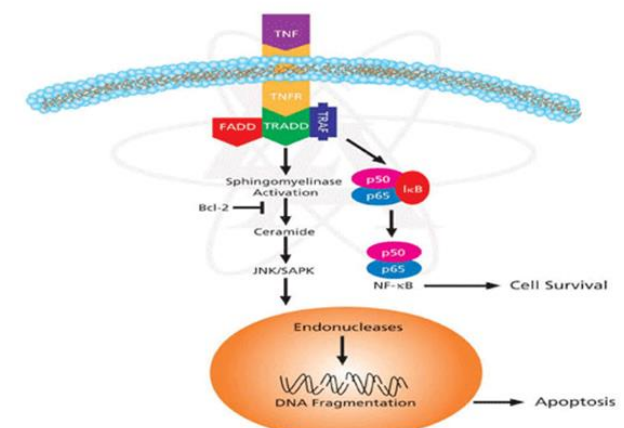
protein), FADD/MORT-1 (Fas-associating protein with death domain/mediator of receptor-induced toxicity-1), RIP (receptor interacting protein), TNFR-1 (tumor necrosis factor receptor 1), DR3/ML-1 (death receptor-3)] (15-17) (Figura 2).

Figura 2. Schemă ilustrând inducerea apoptozei prin TNF-CD95 (23)



Procesul de apoptoză indusă pe calea TNFR transmembranari stimulați TNF este unul complex, via activării celor de tip TRADD, FADD/MORT-1, RIP, TNFR-1, care recurge la fragmentarea ADN, sistând prin aceasta posibilitatea de supraviețuire a celulei (Figura 3).

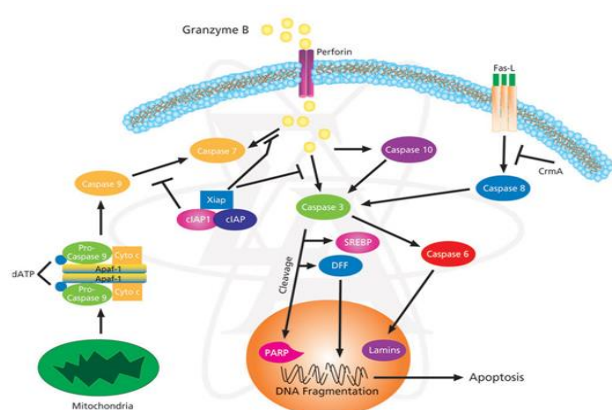
Figura 3. Ilustrare a modului de sistare al posibilităților de supraviețuire celulară prin acțiunea stimulatoră a membrilor superfamiliei TNF (23)



b. Pe calea mitocondriei, ca răspuns la stress-ul oxidativ, crescându-se permeabilitatea membranelor în mod direct și/sau interferându-se procesul de migrare-depozitare a ionilor de calciu din citosol.

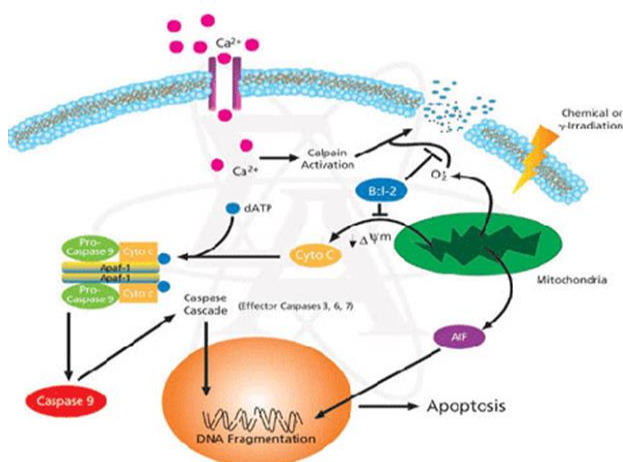
1. Creșterea permeabilității membranei externe mitocondriale este răspunzătoare pe de o parte de sporirea producției de ROS, agenți recunoscuți ca având un rol pro-apoptogen, iar pe de altă parte de eliberarea citocromului C și proteinei Apaf-1 (apoptosis protease activating factor-1), mediatori responsabili de activarea altor proteaze cu capacitate distructivă celulară. Rezultatele studiilor aparținând colectivului condus de Camors E, permit a susține că în cadrul procesului de apoptoză se activează proteine, precum caspazele sau anexinele, care lizează proteinele contractile și scad disponibilitatea ionilor de Ca. Exemplificăm, cele afirmate prin activarea celei mai importante căi enzimatice de distrucție celulară- calea caspazelor (19) (Figura 4).

Figura 4. Implicarea mecanismului imun în apoptoza cardiomiocitelor din ICC (23)



2. Creșterea concentrației citosolice a ionilor de calciu induce activarea canalelor ionice cuplate receptorilor, ceea ce conduce la creșterea permeabilității membranei mitocondriale, via activării altor protein-enzime, denumite calpaine (20, 21) (Figura 5).

Figura 5. Exemplificarea a rolului ionilor de calciu citosolic în activarea permeabilității membranei externe mitocondriale și a consecințelor apoptotice, via suprimării posibilităților de supraviețuire celulară (23)



c. De asemenea apoptoza cardiomiocitelor poate fi indusă prin factori-proteici eliberați de limfocitele T citotoxice, precum granzima B și perforina. Granzyme B și/sau perforina singură induc apoptoză în celulele-țintă prin formarea de pori tranzitorii membranari și foarte probabil prin clivarea caspazelor inactive, activându-le. Existența unei astfel de căi, mediate prin activarea limfocitelor T implică în patogenia ICC nu numai existența unui proces inflamator ci și a unui imun (modelul inflamator-imun) (19).

Concluzii

În decursul ultimilor două decenii de cercetare, conceptele referitoare la patogenia insuficienței cardiace cronice au evoluat de la un model simplist, centrat primordial pe insuficiența de pompă, la un model al intervenției unor mecanisme multisistemice, generatoare de disfuncție contractilă miocardică.

În ciuda acestor progrese importante în cunoașterea mecanismelor fiziopatologice de instalare și progresie a insuficienței cardiace, maladia rămâne încă una dintre afecțiunile care prezintă încă numeroase necunoscute. Apoptoza cardiomiocitelor este unul dintre aceste mecanisme patogenice de reducere a fracției de ejeție pe de o parte prin reducerea cantitativă a masei contractile, iar pe de altă prin inducerea de modificări cantitative la nivelul organelor cardiomiocitelor. Aceasta deoarece reducerea prin apoptoză a numărului de cardiomiocite se exercită ca un factor de stress asupra celorlalte cardiomiocite restante, suprasolicitându-le funcțional (7,22).

Conflict de interese: nu există

Acknowledgments: Toți autorii au avut contribuție egală la acest articol

Bibliografie

1. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks 2023 Collaborators. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors in 204 Countries and Territories, 1990-2023. *J Am Coll Cardiol*. 2025;86(22):2167-2243. Available from: doi: 10.1016/j.jacc.2025.08.015. Epub 2025 Sep 24. PMID: 40990886.
2. Manole Gh. *Fiziopatologie clinică generală, vol.I*. Compania Națională a Imprimeriilor. București: Editura Coresi;2002.
3. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis--an update. *N Engl J Med*. 1986;314(8):488-500. Available from: doi: 10.1056/NEJM198602203140806. PMID: 3511384.
4. Kannel WB. *Epidemiology of Heart Failure in the United States*. Heart Failure edited by Poole PA.1997:279- 286.
5. Lighezan D, Vinereanu D. Evoluția plăcii de aterom: factori de progresie și stabilizare. *Grupul de lucru de Ateroscleroză și Aterotromboză*. Progrese în Cardiologie, Ed. T3. 2009:81-99.
6. González A, Fortuño MA, Querejeta R, Ravassa S, López B, López N, Díez J. Cardiomyocyte apoptosis in hypertensive cardiomyopathy. *Cardiovasc Res*. 2003;59(3):549-62. Available from: doi: 10.1016/s0008-6363(03)00498-x. PMID: 14499856.
7. Enuș-Răduca P, Pop A. *Noi aspecte patogenetice ale insuficienței cardiace*. Congresul Societății Europene de Cardiologie. München. 2008.
8. González A, Fortuño MA, Querejeta R, Ravassa S, López B, López N, Díez J. Cardiomyocyte apoptosis in hypertensive

- cardiomyopathy. *Cardiovasc Res*. 2003;59(3):549-62. Available from: doi: 10.1016/s0008-6363(03)00498-x. PMID: 14499856.
9. González A, López B, Ravassa S, Querejeta R, Larman M, Díez J et al. Stimulation of cardiac apoptosis in essential hypertension Potential Role of Angiotensin II. *Hypertension*. 2002;39:75-80.
 10. Ardelean L, Blaga S, Marian I, Cristea A, Suciuc Ș, Mureșan A. Proteina C reactivă și malondialdehidă în insuficiența cardiacă din cardiomiopatia dilatativă ischemică. *Clujul Medical* 2008;LXXXI(2):193-199.
 11. Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G, Altamura S, Caligiuri G, Monaco C, Rebuzzi AG, Ciliberto G, Maseri A. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation*. 1996;94(5):874-7. Available from: doi: 10.1161/01.cir.94.5.874. PMID: 8790019.
 12. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;104(3):365-72. Available from: doi: 10.1161/01.cir.104.3.365. PMID: 11457759.
 13. Kovanen PT, Kaartinen M, Paavonen T. Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atheromatous erosion or rupture in myocardial infarction. *Circulation*. 1995;92(5):1084-8. Available from: doi: 10.1161/01.cir.92.5.1084. PMID: 7648650.
 14. Cao Z, Tanaka M, Regnier C, Rothe M, Yamit-hezi A, Woronicz JD, Fuentes ME, Durnin MH, Dalrymple SA, Goeddel DV. NF-kappa B activation by tumor necrosis factor and interleukin-1. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 1999;64:473-83. Available from: doi: 10.1101/sqb.1999.64.473. PMID: 11232324.
 15. Nagata S. Apoptosis by death factor. *Cell*. 1997;88(3):355-65. Available from: doi: 10.1016/s0092-8674(00)81874-7. PMID: 9039262.
 16. Juo P, Woo MS, Kuo CJ, Signorelli P, Biemann HP, Hannun YA, Blenis J. FADD is required for multiple signaling events downstream of the receptor Fas. *Cell Growth Differ*. 1999;10(12):797-804. Available from: PMID: 10616904.
 17. Huang DC, Hahne M, Schroeter M, Frei K, Fontana A, Villunger A, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(26):14871-6. Available from: doi: 10.1073/pnas.96.26.14871. PMID: 10611305
 18. Camors E, Monceau V, Charlemagne D. Annexins and Ca²⁺ handling in the heart. *Cardiovasc Res*. 2005;65(4):793-802. Available from: doi: 10.1016/j.cardiores.2004.11.010. PMID: 15721859.
 19. Adrain C, Martin SJ. The mitochondrial apoptosome: a killer unleashed by the cytochrome seas. *Trends Biochem Sci*. 2001;26(6):390-7. Available from: doi: 10.1016/s0968-0004(01)01844-8. PMID: 11406413.
 20. Susin SA, Lorenzo HK, Zamzami N, Marzo I, Snow BE, Brothers GM et al. Molecular characterization of mitochondrial apoptosis-inducing factor. *Nature*. 1999;397(6718):441-6. Available from: doi: 10.1038/17135. PMID: 9989411.
 21. Cai J, Yang J, Jones DP. Mitochondrial control of apoptosis: the role of cytochrome c. *Biochim Biophys Acta*. 1998;1366(1-2):139-49. Available from: doi: 10.1016/s0005-2728(98)00109-1. PMID: 9714780.
 22. Moldoveanu E, Marta SD, Manole Gh, Dincă G, Șerboiu C, Ghinescu M. Implicarea stresului oxidativ în evoluția insuficienței cardiace. *Medicina Modernă* 2011;XVIII(2):76-82.
 23. Sigma Life science. *Cell Signaling & Neuroscience*. Sigma Aldrich. Available from: <https://www.sigmaaldrich.com/NL/en/applications/research-disease-areas/cell-signaling?srsltid=AfmBOorzLil00iUWbJkKIfxc9oH8NYdh6I3g1CJemC4xllsNfrxoSQu4>[Accessed [Accessed 1th December 2025].