

RECEȚIONAT

Agenția Națională pentru Cercetare
și Dezvoltare _____

_____ 2024

AVIZAT

Secția AȘM _____

_____ 2024

RAPORT ȘTIINȚIFIC ANUAL pentru etapa 2023

privind implementarea proiectului din cadrul
Programului de Stat (2020–2023)

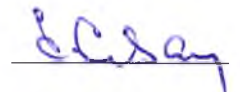
Proiectul „Abordarea morfologică prin metode convenționale, histo- și imunohistochemice ale particularităților profilului patologic al placentogenezei precoce în sarcini dereglate la termen mic”

Cifrul proiectului 20.80009.8007.17

Prioritatea Strategică Maladiile netransmisibile – monitorizare epidemiologică, prevenție, diagnostic și tratament

Rectorul USMF „Nicolae Testemițanu”

CEBAN Emil



Președintele Consiliului Științific

GROPPA Stanislav



Conducătorul proiectului

DAVID Valeriu



Chișinău 2024



CUPRINS:

1. Scopul și obiectivele etapei 2023
2. Acțiunile planificate și realizate în 2023
3. Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect 2023 în limba română (Anexa nr. 1)
4. Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect 2023 în limba engleză (Anexa nr. 1)
5. Impactul științific/social și/sau economic al rezultatelor științifice obținute
6. Diseminarea rezultatelor obținute în proiect 2023:
 - Lista publicațiilor științifice 2023 (Anexa nr. 2)
 - Lista participărilor la conferințe
 - Promovarea rezultatelor cercetărilor obținute în proiect în mass-media
7. Executarea devizului de cheltuieli (Anexa nr. 3)
8. Componenta echipei proiectului pentru anul 2023 (Anexa nr. 4)
9. Informații suplimentare (Anexa nr.5)

1. **Scopul** etapei 2023 conform proiectului depus la concurs (obligatoriu)
 - Evaluarea profilului inflamator în compartimentul germinativ și gestațional.
2. **Obiectivele** etapei 2023 (obligatoriu)
 - Evaluarea profilului limfocitar celular anti-CD3, anti-CD4, anti-CD8 prin metoda IHC.
 - Evaluarea profilului limfocitar umoral anti-CD20, anti-plasma cell prin metoda IHC.
 - Evaluarea profilului anti-CD68 și anti-CD56 prin metoda IHC.
3. **Acțiunile planificate** pentru realizarea scopului și obiectivelor etapei 2023 (obligatoriu)
 - Selectarea cazurilor de cercetare corespunzătoare situsurilor germinativ și gestațional.
 - Secționarea probelor tisulare cu formarea testelor pentru IHC.
 - Testarea și aplicarea procedurii IHC pentru anti-CD3, CD4, CD8, CD56, CD20, Plasma cell, CD56, CD68.
 - Aplicarea procedurii IHC cu testare IHC pentru anti-CD3, CD4, CD8, CD56, CD20, Plasma cell, CD56, CD68.
 - Evaluarea rezultatelor IHC cu aplicarea anticorpului anti-CD3, CD4, CD8, CD56, CD20, Plasma cell, CD56, CD68.
 - Introducerea în baza de date a rezultatelor. Prelucrarea statistica a rezultatelor.
 - Prezentarea raportului științifico-financiar anual (ianuarie-decembrie).
4. **Acțiunile realizate** (obligatoriu)
 - Au fost selectate 71 de cazuri corespunzătoare situsurilor germinativ și gestațional.
 - Au fost confecționate peste 567 secțiuni cu formarea testelor pentru investigațiile prin imunohistochimie.
 - Concomitent, adițional planului dat, au fost efectuate un șir de activități restante din anul trecut și anume:
 - ✓ evaluarea în statutul germinativ și gestațional a profilului inflamator prin metoda convențională cu hematoxilină-eozină;
 - ✓ evaluarea componentei conjunctive stromale în situsul germinativ;
 - ✓ evaluarea imunoexpresiei anticorpilor Tie1 și Tie2 în situsul germinativ corio-vilar.
 - A fost evaluat și prezentat raportul anual (ianuarie-decembrie) 2023.

5. Rezultatele obținute (descriere narativă 3-5 pagini) (obligatoriu)

Conform studiului efectuat, în sarcinile dereglate la termen precoce, cota majoră a revenit sarcinilor stagnante în evoluție – 144 cazuri (78,2%) vs 40 cazuri (21,8%) complicate cu avort spontan, în ambele loturi prevalând vârsta gestațională de 6-9 s.g. (103/71,5% vs 21/52,5% cazuri). În patologia prenatală, un impact deosebit în dezvoltarea conceptului uman, o are insuficiența placentară primară, ce este determinată de modificările morfofuncționale și se caracterizează prin lipsa sau diminuarea schimbului optim dintre mamă-embrion/făt în timpul instalării circulației sanguine hemo-coriale. Conform rezultatelor anterior datate și obiectivelor în anul de referință, modificările histopatologice sunt relevate în compartimentul *gestațional-endometrial* și *germinativ corio-vilar*.

Pe lângă restricțiile patologice cauzale dominante (discronism corio-vilar și vascular, dereglarea conversiei vasculare gestaționale etc) evaluate, un rol important i se atribuie prezenței concomitente și/sau adiționale a procesului inflamator de diferit tip și grad de manifestare, atestat morfologic în particular în compartimentul gestațional. La evaluarea morfologică a procesului

inflamator în stroma corio-vilară, prin metoda clasică convențională (hematoxină-eozină), în lotul ASP mieloza vascular-stromală a fost atestată în 23 cazuri (11,4%) dintre care: tip limfocitar în 10.0%, exudativ-polimorfonuclear – 2.5% și plasmocitar 5.0%. În lotul SS, profilul limfocitar s-a înregistrat în 6.9%, cel exudativ-neutrofilic în 2.1% și plasmocitar în 2.1%. La analiza vis a vis de celularitatea stromală, în lotul ASI, s-a stabilit că vilozitățile coriale în 100% de cazuri au fost de tip dominat celulare, în ASP - 87.5%, iar în SS – 57,6% (tab. 1)

Tabelul 1

Repartizarea profilului celular în compartimentul germinativ corio-vilar

Criteriul morfologic		ASI n=18 (%)	ASP n=40 (%)	SS n=144 (%)
Caracterul componentei celulare	celulară	18 /100	35/ 87.5	83/ 57.6
	acelulară	0/ 0	5/ 12.5	61/ 42.4
Mieloza vascular-stromală	limfocitară	0	4/ 10	10/ 6.9
	neutrofilică	0	1/ 2.5	3/ 2.1
	plasmocitară	0	2/ 5	3/ 2.1
	total	0	7/ 17.5	16/ 11.1

Notă: ASI – avort social la indicații; ASP – avort spontan precoce; SS – sarcini stagnante.

Alături de procesul inflamator de tip nespecific atestat, au fost determinate și modificări infecțioase virale, morfologic manifestate prin indice nucleo-citoplasmatic mărit, metamorfoză giganto-celulară cu polimorfism celular în cadrul infecției cu virusul citomegaliei din partea componentei stromale și epiteliale trofoblastice ale vilozităților coriale în 3.5%.

Evaluarea procesului inflamator în compartimentul gestațional a prezentat un grad mult mai desfășurat și exprimat din partea componentei celulare inflamatorii. În raport de repartizarea pe loturi, cota majoră a procesului inflamator atestat a fost în lotul SS – 98.6%, lotul ASP – 100% și lotul ASI – 50.0%. La evaluarea tipului procesului inflamator în cadrul loturilor studiate sa atestat o prevalență preponderentă a componentei limfocitare în grupul SS (44.4%), tipului mixt în ASP – 40,0% și caracterul neutrofilic și plasmocitar, respective cu câte 22,2% în ASI (tab. 2).

Tabelul 2

Repartizarea profilului inflamator per grup

Tipul procesului inflamator	ASI (n=18)		ASP (n=40)		SS (n=144)	
	n	%	n	%	n	%
Limfocitar	1	5,6	11	27,5	64	44,4
Neutrofilic	4	22,2	9	22,5	22	15,3
Plasmocitar	0	0	4	10	13	9,02
Mixt	4	22,2	16	40	43	29,9
absent	9	50,0	0	0	2	1,4

Notă: ASI – avort social la indicații; ASP – avort spontan precoce; SS – sarcini stagnante.

La analiza variațională a cazurilor în funcție de lot, la evaluarea profilului mielozei vascular-stromale în raport de termenul de gestație și tipul infiltratului inflamator s-au atestat un șir de deosebiri statistice marcate cu bold, incluse în tabelul nr. 3

Tabelul 3

Analiza variațională a tipului de mioză vascular-stromală în funcție de loturi și termenul de gestație: valorile mediei și eroarea standard a mediei ±

TG	Mioza vascular-stromală	ASI $x \pm m_x$	ASP $x \pm m_x$	ASS $x \pm m_x$	Semnificația unilaterală p
6-9 s.g.	limfocitară	0,±0,0	0,33±0,1	0,6±0,05	p<0,01
	polimorfonucleară	0,22,±0,15	0,19±0,09	0,15±0,04	p>0,05
	plasmocitară	0,0±0,0	0,19±0,09	0,15±0,04	p<0,05
	mixtă	0,2±0,15	0,33±0,1	0,23±0,04	p>0,05
10-12 s.g.	limfocitară	0,1,±0,1	0,33±0,13	0,2±0,07	p>0,05
	polimorfonucleară	0,22,±0,15	0,27±0,12	0,27±0,08	p>0,05
	plasmocitară	0,0±0,0	0,00±0,00	0,2±0,07	p<0,05
	mixtă	0,2±0,15	0,6±0,13	0,33±0,09	p<0,05

Notă: TG – termenul de gestație; s.g. – săptămâni de gestație; ASI – avort la indicații sociale; ASP – avort spontan precoce; ASS – avort în sarcini stagnante; x – media, m_x - eroarea. Corelațiile statistice semnificative au fost marcate cu bold.

Unul dintre elementele morfologice studiate în compartimentul gestațional a fost procesul inflamator cu tendință de microabcedare sau/și abcedare. Conform analizei variaționale la termenul gestațional de 6-9 săptămâni, în funcție de loturi, modificările inflamatorii abcedante au constituit 0,22±0,15 în lotul martor (ASI), 0,38±0,1 în lotul ASP și 0,04±0,02 în lotul SS cu deosebire statistică pentru lotul SS ($p<0,05$). Pentru vârsta gestațională de 10-12 săptămâni, modificările inflamatorii abcedante în lotul martor au constituit 0,56±0,17, în lotul ASP - 0,76±0,1 și în lotul SS - 0,37±0,09, fără diferențe statistice veridice între loturi ($p>0,05$).

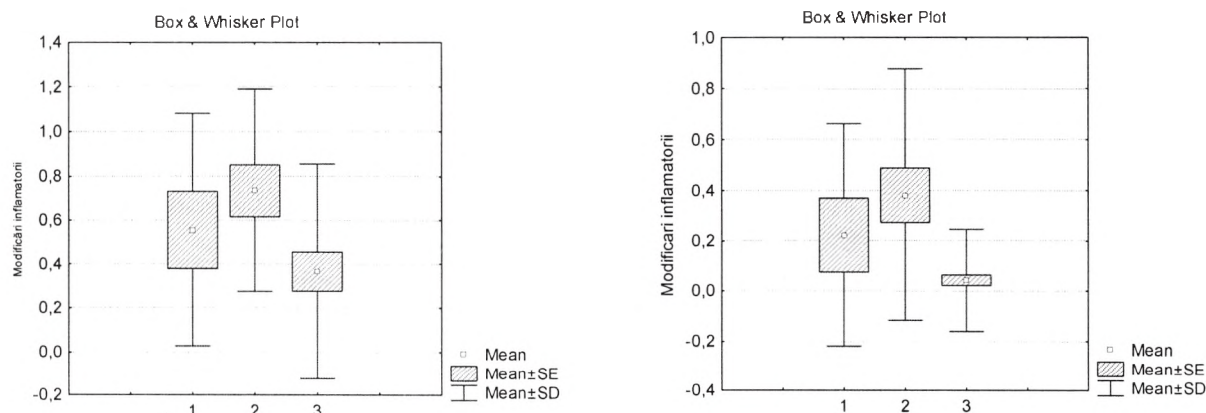


Fig. 1. a) Repartiția modificărilor inflamatorii abcedante la termenul gestațional de 6-9 săptămâni în funcție de loturi, unde 1 – lotul martor (ASI), 2 – avort spontan precoce (ASP) și 3 – sarcini stagnante (SS); b) Repartiția modificărilor inflamatorii abcedante la termenul gestațional de 10-12 săptămâni în funcție de loturi, unde 1 – lotul martor (ASI), 2 – avort spontan precoce (ASP) și 3 – sarcini stagnante (SS). Mean – media, Mean±SE - media±eroarea standard, Mean±SD - media±deviația standard.

În componenta deciduală și epitelio-glandulară endometrială, în 11,4% de cazuri, pe lângă procesul inflamator de tip nespecific atestat, au fost determinate și modificări infecțioase virale.

Acestea s-au manifestat morfologic prin indice nucleu-citoplasmatic mărit, metamorfoză giganto-celulară cu polimorfism celular în cadrul infecției cu virusul citomegaliei.

Astfel, aprecierea diferențiată a componentei limfocitare în compartimentele conceptului fetal incluse în studiu (germinativ și gestațional), a și servit drept obiectiv al anului de referință. S-a evaluat diversitatea limfocitelor atestate prin aplicarea investigațiilor imunohistochemice (IHC).

Panelul anticorpilor a fost unul diferențiat în contextul evaluării sistemului imun prin determinarea liniilor de apărare înăscută și dobândită, fiind aplicat pe un lot total de 71 de paciente repartizate în 3 subloturi: ASI – sarcini în avort la indicații sociale, ASP – sarcini în avort spontan precoce și SS – sarcini stagnante. Loturile au fost subdivizate în baza termenului gestațional în două subgrupe: 6-9s.g. și 10-12s.g. Prin aplicarea anticorpilor anti-CD3, anti-CD4 și anti-CD8 a fost evaluată imunitatea celulară. La evaluarea profilului limfocitar în *compartimentul germinativ stromo-vascular*, imunoreacție pozitivă nu a fost atestată ceea ce demonstrează areactivitatea țesuturilor embrion-fetale în perioada timpurie de dezvoltare intrauterină. Un alt tablou imunomorfologic a fost elucidat în *compartimentul gestațional deciduo-endometrial*, cu evaluarea în particular a situsurilor zonei de implantare și a endometrului spongios (tab. 4).

La analiza rezultatelor colorării imunohistochemice în compartimentele menționate conform loturilor de studiu, s-a stabilit o repartizare discretă a populației limfocitare, în unele cazuri cu atestatarea concomitentă și a repartizării în formă de aglomerări sau/și structuri pseudofoliculare.

Tabelul 4

Valoarea medie și deviația standard în funcție de zona de expresie și loturile de studiu

	TG	ASI			ASP			SS		
		N	Media	Dev. Std.	N	Media	Dev. Std.	N	Media	Dev. Std.
CD3 zona de implantare	6-9	8	35,088	21,5994	13	22,277	18,7242	27	13,470	9,7554
	10-12	9	19,378	7,5332	10	12,220	9,9345	4	18,325	10,3413
CD3 endometrul spongios	6-9	8	30,038	18,9451	13	24,123	24,1373	26	21,708	10,6020
	10-12	9	35,189	18,2956	10	16,830	11,4976	4	14,850	8,4398
CD4 zona de implantare	6-9	6	24,317	17,5171	12	1,792	2,2456	27	11,256	11,8263
	10-12	9	25,856	17,8699	10	1,780	3,2037	4	9,575	4,2406
CD4 endometrul spongios	6-9	7	16,371	14,8244	12	6,358	8,1992	27	9,985	5,1132
	10-12	9	42,500	23,8829	10	5,130	5,8468	4	13,525	5,0122
CD8 zona de implantare	6-9	8	18,738	8,0913	13	5,223	4,5891	27	10,611	4,0597
	10-12	9	6,544	9,7053	10	9,250	7,7158	4	12,075	8,4073
CD8 endometrul spongios	6-9	8	20,300	20,1130	13	11,792	13,9901	27	18,044	8,2040
	10-12	9	26,200	19,3569	10	9,700	7,6625	4	17,500	10,9145

Notă: ASI – avort la indicații sociale; ASP - avort spontan precoce; SS – sarcini stagnante; TG – termenul de gestație; N – numărul de cazuri, Dev. Std. – deviația standard.

Ulterior, cazurile au fost grupate conform TG pentru a analiza expresia markerilor la același termen gestațional, dar în loturi diferite prin aplicarea *testului Mann-Whitney U*. Diferențele semnificative statistic sunt redată în tabelul 5.

Tabelul 5

Diferențe semnificativ statistice dintre loturi în raport de TG vs diverși indici ce descriu profilul limfocitar celular în compartimentul gestațional

TG	Lot	Populația celulară	Lotul cu valori mai înalte	Datele testului Mann-Whitney U
6-9 s.g.	ASI vs ASP	CD4 zona de implantare	ASI	p=0.001
		CD4 endometrul spongios	ASI	p=0.042
		CD8 zona de implantare	ASI	p=0.001
	ASI vs SS	CD3 zona de implantare	ASI	p=0.013
		CD8 zona de implantare	ASI	p=0.017
	ASP vs SS	CD4 zona de implantare	SS	p=0.000023
		CD4 endometrul spongios	SS	p=0.029
		CD8 zona de implantare	SS	p=0.001
CD8 endometrul spongios		SS	p=0.033	
10-12 s.g.	ASI vs ASP	CD3 endometrul spongios	ASI	p=0.022
		CD4 zona de implantare	ASI	p=0.000228
		CD4 endometrul spongios	ASI	p=0.000233
		CD8 endometrul spongios	ASI	p=0.033
	ASI vs SS	CD4 zona de implantare	ASI	p=0.005
		CD4 endometrul spongios	ASI	p=0.005
	ASP vs SS	CD4 zona de implantare	SS	p=0.007
		CD4 endometrul spongios	SS	p=0.047

Notă: TG – termenul de gestație; s.g. – săptămâni de gestație; ASI – avort social la indicații; ASP – avort spontan precoce; SS – sarcini stagnate în evoluție.

Reieșind din datele prezentate în tabelul nr. 5, la termenul de gestație 6-9s.g. și 10-12s.g., valori mai înalte au fost înregistrate în lotul ASI comparativ cu ASP și SS, pe când la comparația ASP și SS prevalează net lotul SS (diferență statistic semnificativă).

La analiza cazurilor în compartimentul dat au fost stabilite un șir de corelații negative semnificativ statistice, în particular în categoria CD3 și CD4, conform situsurilor de cercetare dependente de lot și pozitive dependente de TG (tab. 6). Analiza în compartimentul limfocitelor CD8 nu au prezentat corelații statistic semnificative.

Tabelul 6

Corelații statistice între lot, termenul gestațional și diverse zone ale compartimentului gestațional

Lot	CD3 zona de implantare	r=-0.333; p=0,005
	CD3 endometrul spongios	r=-0.264; p=0,027
	CD4 zona de implantare	r=-0.292; p=0.016
	CD4 endometrul spongios	r=-0.441; p=0.05
TG	CD4 endometrul spongios	r=0.337; p=0.005

Notă: TG – termenul de gestație; r – coeficientul de corelație al lui Pearson; Valorile au fost considerate statistic semnificative pentru $p \leq 0,05$.

Profilul umoral a fost testat prin aplicarea anticorpilor anti-CD20 și anti-plasma cell, media și devierea standard fiind elucidate în tabelul 7.

Tabelul 7

Valoarea medie și devierea standard în funcție de zona de expresie și loturile de studiu

	TG	ASI			ASP			SS		
		N	Media	Dev. Std.	N	Media	Dev. Std.	N	Media	Dev. Std.
CD20 zona de implantare	6-9	8	3,200	2,0922	11	1,427	1,8183	27	1,948	1,1447
	10-12	9	,789	,2667	9	1,367	1,0380	4	1,575	1,2606
CD20 endometrul spongios	6-9	8	5,663	6,1822	12	3,608	2,1309	27	5,134	3,6536
	10-12	9	2,078	1,9709	10	5,980	5,3049	4	7,750	8,1390
	10-12	9	,267	,1803	10	3,530	2,1453	4	1,050	1,3304

Notă: ASI – avort la indicații sociale; ASP - avort spontan precoce; SS – sarcini stagnate; TG – termenul de gestație; N – numărul de cazuri, Dev. Std. – deviația standard.

Ulterior, cazurile au fost grupate conform TG pentru a analiza expresia markerilor la același termen gestațional, dar în loturi diferite prin aplicarea *testului Mann-Whitney U*. Diferențele semnificative statistice sunt redată în tabelul 8.

Tabelul 8

Diferențe semnificativ statistice dintre loturi în raport de TG vs diverși indici ce descriu profilul limfocitar umolar în compartimentul gestațional

TG	Lot	Populație celulară	Lotul cu valori mai înalte	Datele testului Mann-Whitney U
6-9 s.g	ASI vs ASP	CD20 zona de implantare	ASI	p=0.038
10-12 s.g.	ASI vs ASP	CD20 endometrul spongios	ASP	p=0.021

Notă: TG – termenul de gestație; s.g. – săptămâni de gestație; ASI – avort social la indicații; ASP – avort spontan precoce.

Conform studiului efectuat, valori mai înalte au fost înregistrate doar în lotul ASI vs ASP cu predominarea în grupul ASI (diferență statistic semnificativă). În alte loturi (ASI vs SS și ASP vs SS) nu au fost înregistrate date statistic semnificative. Concomitent, s-a înregistrat și o corelație negativă semnificativ statistică în raport de TG ($r=-0.284$; $p=0.019$). Totodată, la evaluarea celulelor plasmatică atestate prin aplicarea anticorpului anti-plasma cell nu au fost relevate careva diferențe semnificativ statistice și corelații între lot și TG.

În următoarea etapă a fost evaluată imunitatea înăscută prin aplicarea anticorpilor anti-CD68 și anti-CD56, valorile medii și devierea standard fiind expuse în tabelul 9.

Tabelul 9

Valoarea medie și devierea standard în funcție de zona de expresie și loturile de studiu

	TG	AS/D			ASP			SS		
		N	Media	Dev. Std.	N	Media	Dev. Std.	N	Media	Dev. Std.
	10-12	9	7,400	2,8447	10	9,380	6,1215	4	10,850	5,6300
CD56 zona de implantare	6-9	7	95,914	45,3687	13	47,646	26,7683	27	82,748	13,4957
	10-12	9	58,244	17,9064	9	62,389	26,4981	4	64,925	16,0172
CD56 endometrul spongios	6-9	7	62,314	17,9082	13	63,523	18,4177	27	85,656	29,5207
	10-12	9	82,300	31,1612	10	78,950	38,9589	4	92,325	13,5532
CD68 corion	6-9	8	10,375	3,7614	13	6,992	6,0167	27	8,744	3,1362
	10-12	9	11,367	1,8459	10	11,620	6,6957	4	8,850	2,0728

Notă: ASI – avort la indicații sociale; ASP - avort spontan precoce; SS – sarcini stagnante; TG – termenul de gestație; N – numărul de cazuri, Dev. Std. – deviația standard.

Ulterior, cazurile au fost grupate conform TG pentru a analiza expresia markerilor la același termen gestațional, dar în loturi diferite prin aplicarea *testului Mann-Whitney U*. Diferențele semnificative statistice sunt redată în tabelul 10.

Tabelul 10

Diferențe semnificativ statistice dintre loturi în raport de TG vs diverși indici ce descriu profilul limfocitar umolar în compartimentul gestațional

TG	Lot	Populație celulară	Lotul cu valori mai înalte	Datele testului Mann-Whitney U
6-9 s.g.	ASI vs ASP	CD56 zona de implantare	ASI	p=0.016
	ASI vs SS	CD56 endometrul spongios	SS	p=0.011
		CD56 zona de implantare	SS	p=0.000274
10-12 s.g.	ASI vs SS	CD68 stroma corio-vilară	ASI	p=0.036

Notă: TG – termenul de gestație; s.g. – săptămâni de gestație; ASI – avort social la indicații; ASP – avort spontan precoce.

Conform studiului efectuat, limfocitele natural killer (NK) au înregistrat valori mai înalte doar în lotul ASI vs ASP cu predominarea în grupul ASI (diferență statistic semnificativă) și în lotul ASI vs SS cu valori mai înalte din partea sarcinilor stagnante, termen de gestație - 6-9 săptămâni. În lotul ASP vs SS nu au fost atestate careva diferențe semnificativ statistice. La evaluarea comparativă a celulelor CD68 pozitive din componența stromei corio-vilare, valori înalte au fost atestate doar în lotul ASI vs SS la termenul de gestație 10-12 săptămâni, cu valori maxime înregistrate în lotul sarcinilor evaluate cu avort spontan. La analiza cazurilor în compartimentul dat au fost stabilite

corelații în imunoexpresia CD68 de la nivelul stromei corio-vilare vs TG ($r=0.381$; $p=0.001$). În cazul celulelor CD56 nu s-au determinat careva corelații statistic semnificative.

Concomitent, în anul de referință au fost efectuate un șir de activități restante din anul trecut. Astfel, unul din obiectivele propuse a fost evaluarea componentei stromale corio-vilare prin aplicarea colorației tricrom după Masson. Au fost elaborate criteriile de cercetare și anume: **Reacție pozitivă fibrilară/colagenică: prezent „1”; absent „0”**; scorificarea datelor (**Scorul Masson**): 0 – absent; 1 – ușor (< 25%); 2 – mediu (26-50%); 3 – pronunțat (>50%); **tipul de fibroză: 0 – abs; 1 – focal; 2 – multifocal; 3 – difuz; 4 – mixt**; intensitatea imunoexpresiei: **absentă; ușoară, medie, pronunțată**. Metoda de evaluare: hot-spot: x20, 3 c/v.

În baza evaluării rezultatelor obținute s-a stabilit că fibroza stromo-coriovilară evaluată prin: reacția pozitivă la colorarea prin metoda Masson și scor Masson, se accentuează odată cu avansarea termenului de gestație, lotul sarcinilor stagnante (tab. 11).

Tabelul 11

Corelații statistice între termenul gestațional și diverși indici ce descriu particularitățile țesutului conjunctiv în stroma corio-vilară în lotul SS

		Masson (+)	Masson (-)	Scor Masson	Tip fibroză
TG	r	,355	-,355	,406	,223
	p	,020	0,20	,007	,151
	N	43	43	43	43

Notă: r – coeficientul de corelație al lui Pearson; N – numărul de cazuri; TG – termenul de gestație; Masson (+) – colorație tricrom prezentă; Masson (-) – colorație tricrom absentă; SS – sarcini stagnante. Valorile au fost considerate statistic semnificative pentru $p \leq 0,05$. Corelațiile statistic semnificative au fost marcate cu bold.

Ulterior, cazurile au fost grupate conform termenul gestațional și s-a comparat prezența sau absența colorației în stroma corio-vilară din diferite loturi. În raport de prezența/absența colorației la nivelul stromei corio-vilare prin aplicarea testului t-student s-au determinat diferențe semnificativ statistice între loturi (tab. 12).

Tabelul 12

Datele testului t-student

TG	Lot	Masson (+)	Masson (-)
3-5 s.g.	ASP vs SS	$t_6 = -16,120$ $p < 0.001$	$t_7 = 14,109$ $p < 0.001$
	ASI vs ASP	$t_{8,612} = 2,478$ $p = 0.036$	$t_{13} = -1,979$ $p = 0.069$
6-9 s.g.	ASI vs SS	$t_{31} = -0,960$ $p = 0.344$	$t_{31} = 0,801$ $p = 0.429$
	ASP vs SS	$t_{28,132} = -5,856$ $p < 0.001$	$t_{30} = 3,814$ $p = 0.001$
	ASP vs SS	$t_{12} = -1,853$ $p = 0.089$	$t_{2,127} = 1,297$ $p = 0.042$
10-12 s.g.	ASI vs SS	$t_{18} = -2,903$ $p = 0.009$	$t_{18} = 0,124$ $p = 0.002$
	ASI vs ASP	$t_{10} = -0,142$ $p = 0.890$	$t_{10} = 0,484$ $p = 0.693$

Notă: TG – termenul de gestație; s.g. – săptămâni de gestație; ASI – avort la indicații sociale; ASP – avort spontan precoce; SS – sarcini stagnate în evoluție; Masson (+) – colorație tricrom prezentă; Masson (-) – colorație tricrom absentă. Valorile au fost considerate statistic semnificative pentru $p \leq 0,05$. Corelațiile statistic semnificative au fost marcate cu bold.

Un alt obiectiv atins a fost elucidarea și analiza receptorilor tirozin chinazici (Tie1 și Tie 2), care reprezintă receptori importanți implicați în asigurarea efectului liganzilor (Ang1 și Ang2) în destabilizarea și stabilizarea rețelei vasculare primare formate în perioada timpurie a angiogenezei.

În calitate de material de studiu au servit probele prelevate din materialul tisular obținut prin aspirat uterin de la 74 paciente cu sarcini dereglate la termen mic (3-12 s.g.) în cadrul Centrului Perinatal de nivelul III, Institutul Mamei și Copilului pe perioada anului 2020, cu diagnosticul clinic și morfopatologic de sarcină stagnată/avort spontan în evoluție. Cazurile au fost repartizate în 3 loturi: avort spontan precoce (ASP) – 12 cazuri; sarcini stagnate în evoluție (SS) – 44 cazuri și 18 cazuri de sarcini întrerupte la indicații sociale/dorință (AS/D). Toate grupurile de studiu au fost subdivizate după vârsta gestațională în 3-5s.g., 6-9s.g. și 10-12 s.g.. Metode de studiu: hematoxilină-eozină (H&E), imunohistochimie cu evaluarea *anti-Tie1 și anti-Tie2*, sistemul de detecție: *NovolinkTMMaxPolimer* (Leica). Evaluarea imunoexpresiei a fost efectuată în situsurile de expresie celulară: **vc**citotrofoblast; **vs**sincițiotrofoblast; **vc**endotvas; **v**hofbauer; **vc**stroma. Intensitatea imunoexpresiei a fost evaluată ca: 0 (absentă); +1 (slabă); +2 (moderată); +3 (pronunțată).

La evaluarea cazurilor, imunoexpresia pronunțată (+3) anti-Tie1 a fost una dominantă per grup în toate situsurile celulare de cercetare, cu excepția situsului sincițiotrofoblast în grupul SS (intensitatea fiind +1). Diferențe statistic veridice au fost stabilite per grup la compararea situsului endotelium vascular: ASP vs Control – $p=0,018$, SS vs Control – $p=0,006$; situsul sincițiotrofoblastic: ASP vs Control – $p=0,0008$, SS vs Control – $p=0,001$; situsul stromă: ASP vs Control – $p=0,002$, SS vs Control $p=0,002$ și intragrup în situsul sincițiotrofoblast dominant: SS vs Control 10-12 săptămâni – $p=0,003$, SS vs Control 6-9 săptămâni – $p=0,01$, SS 10-12 săptămâni vs SS 3-5 săptămâni – $p=0,003$, SS 10-12 săptămâni vs SS 6-9 săptămâni – $p=0,05$ și SS 3-5 săptămâni vs SS 6-9 săptămâni – $p=0,005$, de comun cu situsul endotelial SS 6-9 săptămâni vs Control 6-9 săptămâni – $p=0,01$ și SS 3-5 săptămâni vs SS 6-9 săptămâni $p=0,02$. Corelații dintre imunoexpresia diferențiată VCcitotrofoblast și termenul de gestație: grupul SS 6-9 săptămâni - $r_s=-0,38$, $p=0,03$, grupul ASP 6-9 săptămâni - $r_s=-0,77$, $p=0,02$. Asocierile dintre imunoexpresia Tie1 și vârsta pacientelor: grupul SS 6-9 săptămâni - $r_s=-0,48$, $p=0,01$ și Control total - $r_s=-0,53$, $p=0,02$. Totodată, la analiza expresiei receptorului Tie1 în raport de profilul vascular corio-vilar pe loturi, s-a înregistrat o corelație negativă în lotul SS la 6-9s.g. ($r=-0,34$, $p=0,05$) pentru densitatea vaselor sanguine cu lumen.

Evaluarea imunoexpresiei anti-Tie2 per grup a fost una diferențiată: imunoexpresie negativă dominantă în profilul citotrofoblastic a lotului de control (93,3%) cu o imunoexpresie variabilă de la +1 la +2 în restul profilului celular (46,7%/53,3%); creșterea imunoexpresiei citotrofoblastului în lotul SS și ASP (+1) cu 75% și 54%, respectiv cu creșterea imunoexpresiei negative în celulele endoteliale, Hofbauer și în alte celule mezenchimale din stroma coriovilară, mult mai accentuată în lotul SS (38,6%/40,9%/50%). Imunoexpresia pozitivă în sincițiotrofoblast a fost una dominantă în toate loturile cu un scor negativ doar în grupul SS (13,6%). Diferențe statistic veridice au fost stabilite per grup la compararea situsului citotrofoblastului, endoteliumului vascular și celulelor

Hofbauer cu $p \leq 0,07$, inclusiv și intragrup, în principal la nivelul endoteliului vascular SS vs Control (6-9) $p=0,0001$, ASP vs Control (6-9) $p=0,002$. Corelații dintre imunoexpresia diferențiată VCendoteliu și termenul de gestație: grupul ASP 6-9 săptămâni - $r_s=0,72$, $p=0,03$ și cu vârsta în grupul Control 10-12 săptămâni - $r_s=0,80$, $p=0,02$. Concomitent, evaluarea expresiei Tie2 în loturile de studiu în raport de profilul vascular a scos în evidență un șir de corelații statistic semnificative redate în tabelul nr. 13.

Tabelul 13

Corelații statistic semnificative între imunoexpresia Tie2 și diverși indici ce descriu profilul vascular corio-vilar

TG	Lot	Indicii analizați	Datele corelației după Pearson
3-5 s.g.	SS	Tie2 vs IVP	$r=0,62$ $p=0,05$
6-9 s.g.	ASP	Tie2 vs IVP	$r=0,72$ $p=0,03$
		Tie2 vs VL (+)	$r=0,87$ $p=0,01$
		Tie2 vs IVVL (+)	$r=0,87$ $p=0,01$

Notă: TG – termenul de gestație; s.g. – săptămâni de gestație; SS – sarcini stagnante; ASP – avort spontan precoce; IVP – indicele de vascularizare placentar; IVVL (+) – indicele de vascularizare vaselor cu lumen în vilozitățile coriale. Valorile au fost considerate statistic semnificative pentru $p \leq 0,05$.

Concomitent, au fost evaluate particularitățile expresiei unor factori antiangiogenici și a unor componente ale membranei bazale în compartimentele germinativ și gestațional în perioada de placentatie. Astfel, pentru evaluarea imunoexpresiei anti-CD105, anti-colagen tip IV și anti-laminină sa aplicat sistemul de notare pe baza intensității imunoreacției. Reacția pozitivă tisulară a fost stabilită ca veridică în prezența culorii maronii în țesutul studiat conform specificității fiecărui anticorpi.

În baza studiului efectuat sa stabilit o imunoreacție anti-CD105 de caracter diferențiată în compartimentul studiat. Citotrofoblastul vilos nu a emis nici un semnal fiind acordat în totalitate scorul 0. Sincițiotrofoblastul vilos a prezentat imunoreacție înaltă pozitivă (+3) preponderentă dominantă (54.3%), cu predominare în subploturile (6-9s.g.). Componenta celulară stromală corio-vilară a prezentat o imunoreacție predominantă negativă (75.7%) vs imunoreacției pozitive (24.3%) predominante în lotul SS și în toate subgrupele corespunzătoare termenului de gestație (6-9s.g.). La evaluarea imunoexpresiei în cadrul compartimentului celular vascular imunoexpresie negativă a fost atestată în 52.8% vs unei imunoreacții cu caracter heterogen în 44.3%, inclusiv cu un caracter divergent pentru subplotul (6-9s.g.) în loturile studiate, valori pozitive fiind prezente doar în lotul (ASI) în două cazuri – 2.8%.

Prin aplicarea U-test (Mann-Whitney) au fost atestate diferențe semnificative statistice intergrup pentru situsul endotelial cu specificitația (scor 0) în grupurile SS 6-9 săptămâni vs Control 6-9 săptămâni $p=0.002$ și ASP 6-9 săptămâni vs Control 6-9 săptămâni $p=0.015$; SS 6-9 săptămâni

vs Control 6-9 săptămâni $p=0.01$ în specificația (scor 0/1). Diferențe semnificative statistice pentru alte situsuri de cercetare în loturile studiate nu au fost atestate.

Pentru a evalua impactul factorului CD105 în morfogeneza rețelei vasculare corio-vilare, au fost analizate datele imunoexpresiei din endoteliului vascular coriovilar vs indicele de vascularizare placentar (IVP, %), densitatea vasculară corio-vilară (VT, %), inclusiv indicele vascular (IV, %) al densității corio-vilare apreciat în vasele cu lumen și fără lumen cu aplicarea anticorpului anti-CD31. Astfel, corelație pozitivă statistic semnificativă a fost atestată în lotul ASI (10-12s.g.) dintre IVP și VCendotvas (0) – $r=0.62$; $p=0.005$ și o corelație negativă dintre IVP și VCendotvas (0/1) – $r=-0.65$; $p=0.041$); în lotul SS (6-9s.g.) la nivelul vaselor sanguine fără lumene și VCendotvas (0/1) – $r=0.37$; $p=0.03$). La evaluarea raportului dintre sEng vs VCendotvas (0/1) sa atestat o corelație negativă – $r=-0.62$; $p=0.05$. Evaluarea imunoexpresiei în cadrul deciduiei bazale nu au fost atestate diferențe semnificativ statistice și corelații intra – și intergrup în imunoexpresie la nivelul endoteliului vaselor sanguine spiralate, constatările fiind efectuate prin atestarea reacției la nivelul endoteliului vaselor spiralate.

În sumar putem conchide că imunoexpresia anti-CD105 este una diferențiată în loturile de studiu, cu diferențe semnificative statistice intergrup pentru situsul endotelial omogen absent și heterogen (0/1) și prezența corelațiilor pozitive / negative statistice semnificative vis a vis de indicele vascular placentar (IVP), indicele vascular corio-vilar ale vaselor fără lumen implică rolul endoglinei în disfuncțiile vasculare ale perioadei de placentatie.

Evaluarea membranei bazale în compartimentul germinativ corespunzător perioadei de placentogeneză precoce a fost efectuat în contextul mecanismului complex al angiogenezei, unde o etapă importantă în procesul neovascularizării îi revine compartimentului membranei bazale prin degradare și remodelare sub acțiunea metaloproteazelor matriciale. În acest context, prin aplicarea investigației prin IHC, au fost studiate două proteine principale ale membranei bazale (colagen tip IV și laminina), care sunt asamblate în două rețele supramoleculare independente. Elucidarea reacției a fost una predeterminată: anti-colagen tip IV (stroma, membrana bazală ale capilarelor sanguine și trofoblastului, placa corială, vaselor deciduiei bazale); anti-laminină (stromă, membrana bazală vilozitară și vasculară, placa corială, membrana bazala ale vaselor deciduiei bazale și glandelor endometriale).

În baza analizei imunoexpresiei anti-colagen tip IV în compartimentul germinativ sa stabilit per total formarea unei rețele fibrilare tridimensionale în stroma coriovilară cu accentuarea dispersă perivasculară în cazul vaselor cu lumene. Analiza integrup la același termen de gestație cu aplicarea testului Mann-Whitney U a scos în evidență diferențe veridice din punct de vedere statistic cu valori maxime pentru SS la nivelul doar a plăcii coriale elucidate în tabelul 14.

Tabelul 14

Diferențe semnificativ statistice dintre loturi în raport de TG vs imunoexpresia colagenului tip IV în compartimentul germinativ

TG	Grup	Criteriu	Datele testului Mann-Whitney U	
6-9 s.g.	ASI vs SS	expresia colagen IV în placa corială	Mann-Whitney U	51,00
			Wilcoxon W	87,000
			Z	-2,165
			p	0,030
6-9 s.g.	ASP vs SS	expresia colagen IV în placa corială	Mann-Whitney U	44,00

			Wilcoxon W	72,00
			Z	-2,087
			p	0,037

Notă: TG – termenul de gestație; ASI – avort social la indicații; SS – sarcini stagnate.

Ulterior, sa analizat dacă există careva corelații statistic semnificative dintre lot, TG și expresia colagenului IV în diverse localizări. A fost evaluat coeficientul de corelație al lui Pearson.

Astfel, la compararea cazurilor per total au fost stabilite corelații semnificative statistic dintre expresia colagenului IV la nivelul plăcii coriale în dependență de lot ($r=0.359$, $p=0.003$) și TG ($r=-0.266$, $p=0.031$). Aceeași corelație a fost confirmată și în cazul subgrupului 6-9s.g. (adică expresia colagenului IV la nivelul plăcii coriale în dependență de lot, $r=0.383$, $p=0.018$), de comun cu prezența corelațiilor negative semnificativ statistice în raport de termenul de gestație și anume: ASI - ($r=-0.542$, $p=0.025$); SS - ($r=-0.408$, $p=0.01$) și absente în lotul ASP. La evaluarea calitativă în compartimentul gestațional, imunoexpresia a fost una dominantă (0 / +1) fără semnificație statistică.

La analiza cazurilor cu anti-laminină per total, a fost stabilită o singură corelație statistic semnificativă, pozitivă, dintre expresia lamininei în MB a vaselor cu lumen (MBVLpozitiv) și TG ($r=0.517$, $p=0.000014$). Această corelație ar indica asupra faptului că expresia lamininei în MB a vaselor cu lumen crește odată cu avansarea TG ce ne vorbește despre stabilizarea și maturizarea rețelei vasculare la nivelul stromei corio-vilare.

Ulterior, cazurile au fost grupate conform TG în 3 grupuri (3-5s.g., 6-9s.g. și 10-12s.g.). A fost efectuat testul Mann-Whitney U pentru a compara expresia lamininei la același TG, dar în loturi diferite. Diferențele veridice din punct de vedere statistic sunt redată în tabelul 15.

Tabelul 15

Diferențe semnificativ statistice dintre loturi în raport de TG vs imunoexpresia lamininei în compartimentul germinativ

TG	Grup	Criteriu	Datele testului Mann-Whitney U	
10-12 s.g.	ASP vs SS	expresia lamininei în MB	Mann-Whitney U	5,500
			Wilcoxon W	8,500
			Z	-2,345
			p	0,019
10-12 s.g.	ASP vs SS	expresia lamininei în MBVLpozitiv	Mann-Whitney U	2,000
			Wilcoxon W	5,000
			Z	-2,216
			p	0,027

Notă: TG – termenul de gestație; ASI – avort social la indicații; SS – sarcini stagnate; MB – membrană bazală; MBVL – membrana bazală ale vaselor cu lumen.

Conform datelor stabilite, în ambele cazuri, expresia lamininei a fost mai înaltă în lotul SS comparativ cu lotul ASP (diferență statistic semnificativă). Evaluarea imunoexpresiei în compartimentul gestațional a fost unul calitativ cu atestarea unei imunoexpresii variabile după intensitate și nu a prezentat careva diferențe semnificativ statistice.

Așadar, evaluarea imunoexpresiei colagenului tip IV și a lamininei denotă particularități de imunoexpresie diferențiată. Îndeosebi a lamininei în evaluarea rețelei vasculare microcirculatorii primare în stroma corio-vilară în raport de TG.

6. Impactul științific, social și/sau economic al rezultatelor științifice obținute în cadrul proiectului (obligatoriu)

Impactul cercetărilor la etapa actuală ar putea deschide noi-perspective în cercetările diferențiate ale statutului gestațional cu aplicare în practică, în deosebi în compartimentul morfologic și clinico-diagnostic de performanță ale sarcinilor dereglate la termen precoce prin prisma evaluării profilului celular inflamator și a statutului imun dobândit, evaluării componentei macrofagale stromale corio-vilare ca sursă prioritară a diversilor factori biologic activi, formarea grupului de risc și direcționarea cuplului în plan diagnostic.

7. Dificultățile în realizarea proiectului (financiare, organizatorice, legate de resursele umane etc.) (după caz)

Financiare: costul exagerat și într-o continuă creștere ale consumabilelor *versus* suma alocată;

Organizatorice: lipsa ofertelor pe piața națională, lipsa participării ofertanților în timpul procedurii de achiziție, achiziționarea consumabilelor de lungă durată și întârziată;

Legate de resursele umane: lipsa funcției-stat de profil laborant histolog și laborant tehnic.

8. Diseminarea rezultatelor obținute în proiect în formă de publicații (obligatoriu)

1. **Monografii** (recomandate spre editare de consiliul științific/senatul organizației din domeniile cercetării și inovării)

1.1. monografii internaționale

1.2. monografii naționale

2. Capitole în monografii naționale/internaționale

3. Editor culegere de articole, materiale ale conferințelor naționale/internaționale

4. Articole în reviste științifice

4.1. în reviste din bazele de date Web of Science și SCOPUS (cu indicarea factorului de impact IF)

4.2. în alte reviste din străinătate recunoscute

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

Categoria B.

1. DAVID, V., PETROVICI, V., SINITINA, L., CARPENCO, E., FOCA, E., FULGA, V., ȘAPTEFRAȚI, L. The profile of the villous chorion vascularization in primary placenta insufficiency. In: *Moldovan Journal of Health Sciences*. December 2023;10(4):36-43. UDC: 618.36-008.64:618.344. <https://doi.org/10.52645/MJHS.2023.4.06>

2. DAVID, V., FULGA, V., PETROVICI, V., CARPENCO, E., ȘAPTEFRAȚI, L. Ang1 immunoexpression vs vascular profile in chorio-villous germinative status in early term compromised pregnancies. In: *Moldovan Medical Journal*. December 2023;66(2):49-55. UDC: 618.36-008.64:618.344.

https://moldmedjournal.md/wp-content/uploads/2024/01/Moldovan-Med-J-2023-Vol66-No2_2.pdf

3. DAVID, V., FULGA, V., ȘAPTEFRAȚI, L., SINITINA, L., CARPENCO, E. Ang2 immunoexpression vs vascular profile in chorio-vilous germinative status in early term compromised pregnancies. In: *Moldovan Medical Journal*. December 2023;66(2):71-77. UDC: 618.36-008.64:618.344.

https://moldmedjournal.md/wp-content/uploads/2024/01/Moldovan-Med-J-2023-Vol66-No2_2.pdf

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)

7.2. în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova)

7.3. în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională

7.4. în lucrările conferințelor științifice naționale

Notă: vor fi considerate teze și nu articole materialele care au un volum de până la 0,25 c.a.

8. Alte lucrări științifice (recomandate spre editare de o instituție acreditată în domeniu)

8.1. cărți (cu caracter informativ)

8.2. enciclopedii, dicționare

8.3. atlase, hărți, albume, cataloage, tabele etc. (ca produse ale cercetării științifice)

9. Brevete de invenții și alte obiecte de proprietate intelectuală, materiale la saloanele de invenții

- DAVID, V., ȘAPTEFRAȚI, L., CARPENCO, E., SINITINA, L., PETROVICI, V. Protocolul al tehnicii IHC manuale cu utilizarea anticorpului CD105, Endoglina, clona SN6h, sistemul de detectie NovolinkTMPolimer (RE7280-K). Certificat de inovator nr. 6148 din 07 noiembrie 2023. Act de implementare nr. 178 din 07.11.2023.
- DAVID V., PETROVICI V., SINIȚÎNA L., ERHAN P. Panelul criteriilor morfologice aplicative în diagnosticul cauzal al placentopatiei precoce în evoluția conceptului fetal din sarcini dereglate la termen mic. Certificat de inovator nr. 6168 din 09.01.2024. Act de implementare nr. 2 (IMSP IMȘIC) și nr. 9 (USMF Nicolae Testemițanu).
- DAVID V., PETROVICI V., SINIȚÎNA L., SAMCIUC ȘT. Morfologia remodelării gestaționale vasculare arteriale în sarcinile rezolvate la termen precoce. Certificat de inovator nr. 6167 din 09.01.2024. Act de implementare nr. 1 (IMSP IMȘIC) și nr. 8 (USMF Nicolae Testemițanu).

9. Diseminarea rezultatelor obținute în proiect în formă de prezentări la foruri științifice (comunicări, postere – pentru cazurile când nu au fost publicate în materialele conferințelor)

- DAVID, V. The clinical-morphological diagnostic management of the pathology of the fetal concept. The 5th course on digestive pathology and varia. Chișinău, Republica Moldova, 29 aprilie 2023. *Comunicare în plen.*

10. Promovarea rezultatelor cercetărilor obținute în proiect în mass-media (Opțional):

- Emisiuni radio/TV de popularizare a științei
Model: Nume, prenume / Emisiunea / Subiectul abordat
- Articole de popularizare a științei
Model: Nume, prenume / Publicația / Titlul articolului

11. Teze de doctorat / postdoctorat susținute și confirmate în anul 2023 de membrii echipei proiectului (opțional)

Carpenco Ecaterina. Teză de doctor în științe medicale: „Modificări ale stromei în subtipurile moleculare de cancer mamar”, specialitatea 311.02. – Anatomie patologică.

12. Concluzii

1. Statutul imun celular, umoral și dobândit, este unul acelular în compartimentul germinativ corio-vilar, cu lipsa reactivității imune din partea embrionului și fătului în perioada fetală precoce de dezvoltare. În sarcinile dereglate la vârsta mai mică de 12 s.g., imunorecția în componentele stromo-corio-vilare lipsește. Imunoexpresia anti-CD68 și anti-CD4 a fost una diferențiată, cu valori înalte în lotul sarcinilor avortate la indicații sociale vs celor stagnate în evoluție, la termenul de gestație 10-12 săptămâni. Valori maxime s-au înregistrat în lotul avorturilor la indicații sociale ce corelează pozitiv cu termenul de gestație.
2. Evaluarea profilului limfocitar corespunzător statutului imun celular denotă o prevalență semnificativă statistică a limfocitelor CD3 și CD4 în situsul gestațional (zona de implantare). Limfocitele CD4 predomină în loturile ASI și SS (diferență semnificativă statistic), pe când în lotul SS se observă o tendință de creștere a profilului CD8.
3. Profilul limfocitar umoral nu a fost dependent de lot, dar prezintă o corelație negativă statistică cu termenul de gestație.
4. Limfocitele CD4 pozitive joacă un rol important în patogenia sarcinilor stagnate și a avorturilor spontane (cele mai multe corelații semnificative statistic și cele mai multe diferențe semnificative statistic fiind obținute pentru această populație celulară).
5. În fiecare lot analizat se determină dominarea anumitor tipuri de celule (CD3, CD4, CD8 în lotul AS/D, CD68 în lotul ASP și CD4, CD8 și CD56 în lotul SS), ceea ce sugerează implicarea acestor elemente celulare în patogenia avorturilor spontane și a sarcinilor stagnate în evoluție.
6. Statutul imun înăscut în sarcinile dereglate la termen mic este unul omogen cu imunoexpresie pronunțată din partea celulelor uterine CD56 (natural killer) în situsul gestațional. Valori înalte au fost înregistrate la termenul de gestație de 6-9 săptămâni, în lotul avorturilor la indicații sociale comparativ cu avorturile spontane precoce (cu

predominare în grupul ASI și în lotul ASI vs SS). Nu s-au înregistrat corelații statistice semnificative în raport de lot și termenul de gestație.

7. Fibroza stromală corio-vilară la același termen gestațional în raport de lot este diferențiată după tipul de răspândire cu valori maxime a scorului Masson în lotul sarcinilor stagnante.
8. Receptorii tirozin chinazici Tie1 și Tie2 se expresează diferențiat în compartimentul celular corio-vilar și depind selectiv de termenul de gestație și vârsta pacientei. Expresia receptorului Tie1 este invers asociată (corelație negativă statistic semnificativă) cu densitatea vaselor sanguine cu lumen în grupul sarcinilor stagnante la termenul de gestație 6-9s.g. Expresia receptorului Tie2 se asociază direct cu indicele de vascularizare placentar, densitatea vaselor cu lumen și cu indicele de vascularizare corio-vilar în grupul sarcinilor evolute în avort spontan precoce la 6-9 s.g. cu o imunoexpresie redusă la nivelul situsului endotelial în lotul sarcinilor stagnante.

Conducătorul de proiect DAVID Valeriu



Data: 10.01.2024



Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect în anul 2023**Abordarea morfologică prin metode convenționale, histo- și imunohistochimice ale particularităților profilului patologic al placentogenezei precoce în sarcini dereglate la termen mic**Cifrul proiectului 20.80009.8007.17**Limba română**

Dereglarea sarcinii la termen mic rămâne a fi un deziderat de importanță majoră pentru societate, constituind o problemă a obstetricii contemporane și fiind una din formele principale ale pierderii reproductive. Sarcina dereglată la termen mic este un concept patologic complex, evoluat în avort spontan precoce sau sarcină stagnată în evoluție, în prezența unui substrat etiopatogenetic multifactorial, ce declanșează eșecul sarcinii, fiind asociat sau însoțit de un statut imun perturbat în compartimentul gestațional a zonei de interferență utero-placentare.

Studiul în anul de referință, prin aplicarea investigațiilor imunohistochimice, a reflectat particularitățile statutului imun prin prisma evaluării imunoexpresiei celulelor claselor CD3, 4, 8, 20, 56, 68 și plasma cell în situsurile germinativ și gestațional. Acestea au stat la baza formulării următoarelor concluzii:

1. Statutul imun celular, umoral și dobândit, este unul acelar în compartimentul germinativ corio-vilar, cu lipsa reactivității imune din partea embrionului și fătului în perioada fetală precoce de dezvoltare. În sarcinile dereglate la vârsta mai mică de 12 s.g., imunorecția în componentele stromo-corio-vilare lipsește. Imunoexpresia anti-CD68 și anti-CD4 a fost una diferențiată, cu valori înalte în lotul sarcinilor avortate la indicații sociale vs celor stagnate în evoluție, la termenul de gestație 10-12 săptămâni. Valori maxime s-au înregistrat în lotul avorturilor la indicații sociale ce corelează pozitiv cu termenul de gestație.
2. Evaluarea profilului limfocitar corespunzător statutului imun celular denotă o prevalență semnificativă statistică a limfocitelor CD3 și CD4 în situsul gestațional (zona de implantare). Limfocitele CD4 predomină în loturile ASI și SS (diferență semnificativă statistic), pe când în lotul SS se observă o tendință de creștere a profilului CD8.
3. Profilul limfocitar umoral nu a fost dependent de lot, dar prezintă o corelație negativă statistică cu termenul de gestație.
4. Statutul imun înăscut în sarcinile dereglate la termen mic este unul omogen cu imunoexpresie pronunțată din partea celulelor uterine CD56 (natural killer) în situsul gestațional. Valori înalte au fost înregistrate la termenul de gestație de 6-9 săptămâni, în lotul avorturilor la indicații sociale comparativ cu avorturile spontane precoce (cu predominare în grupul ASI și în lotul ASI vs SS). Nu s-au înregistrat corelații statistice semnificative în raport de lot și termenul de gestație.
5. Fibroza stromală corio-vilară la același termen gestațional în raport de lot este diferențiată după tipul de răspândire cu valori maxime a scorului Masson în lotul sarcinilor stagnate.
6. Receptorii tirozin chinazici Tie1 și Tie2 se expresează diferențiat în compartimentul celular corio-vilar și depind selectiv de termenul de gestație și vârsta pacientei. Expresia receptorului Tie1 este invers asociată (corelație negativă statistic semnificativă) cu densitatea vaselor sanguine cu lumen în grupul sarcinilor stagnate la termenul de gestație 6-9s.g. Expresia receptorului Tie2 se asociază direct cu indicele de vascularizare placentar, densitatea vaselor cu lumen și cu indicele de vascularizare corio-vilar în grupul sarcinilor evolute în avort spontan precoce la 6-9 s.g. cu o imunoexpresie redusă la nivelul situsului endotelial în lotul sarcinilor stagnate.

Limba engleză

Short-term pregnancy disorder remains a major concern for society, constituting a problem of contemporary obstetrics and being one of the main forms of reproductive loss. The short term disordered pregnancy is a complex pathological concept, evolved into early spontaneous abortion or stagnant pregnancy in the evolution, in the presence of a multifactorial etiopathogenetic substrate, which triggers the failure of the pregnancy, being associated or accompanied by a disturbed immune status in the gestational compartment of the area of utero-placental interference.

The study in the reference year, through the application of immunohistochemical investigations, reflected the particularities of the immune status through the evaluation of the immunoexpression of cells of classes CD3, 4, 8, 20, 56, 68 and plasma cells in the germinal and gestational sites. These were the basis for formulating the following conclusions:

1. The cellular, humoral and acquired immune status is acellular in the chorio-villar germinal compartment, with the lack of immune reactivity from the embryo and fetus in the early fetal period of development. In disrupted pregnancies younger than 12 w.g., immunoreaction in the stromo-chorio-villar components is absent. The immunoexpression of anti-CD68 and anti-CD4 was differentiated, with high values in the group of pregnancies aborted for social indications vs those that stagnated in evolution, at the gestation period of 10-12 weeks. Maximum values were recorded in the group of abortions for social indications that correlate positively with the term of gestation.

2. Evaluation of the lymphocyte profile corresponding to the cellular immune status indicates a statistically significant prevalence of CD3 and CD4 lymphocytes in the gestational site (implantation area). CD4 lymphocytes predominate in the ASI and SP groups (statistically significant difference), while in the SS group a tendency to increase the CD8 profile is observed.

3. The humoral lymphocyte profile was not dependent on the batch, but shows a statistical negative correlation with the gestational term.

4. The innate immune status in low-term dysregulated pregnancies is homogeneous with pronounced immunoexpression of CD56 (natural killer) uterine cells in the gestational site. High values were recorded at 6-9 weeks gestation, in the group of abortions for social indications compared to early spontaneous abortions (predominantly in the ASI group and in the ASI vs SP group). There were no statistically significant correlations between batch and gestation period.

5. Chorio-villar stromal fibrosis at the same gestational term in relation to the group is differentiated according to the type of spread with maximum values of the Masson score in the group of stagnant pregnancies.

6. The tyrosine kinase receptors Tie1 and Tie2 are differentially expressed in the chorio-villar cell compartment and selectively depend on the gestation period and the patient's age. The expression of the Tie1 receptor is inversely associated (statistically significant negative correlation) with the density of blood vessels with lumen in the group of stalled pregnancies at the gestational term 6-9w.g. The expression of the Tie2 receptor is directly associated with the placental vascularization index, the density of vessels with lumen and with the chorio-villary vascularization index in the group of pregnancies developed in early spontaneous abortion at 6-9 w.g. with a reduced immunoexpression at the level of the endothelial site in the group of stagnant pregnancies.

Conducătorul de proiect DAVID Valeriu

Data:

LS



**Lista lucrărilor științifice, științifico-metodice și didactice
publicate în anul 2023 în cadrul proiectului din Programul de Stat**

**Abordarea morfologică prin metode convenționale, histo- și imunohistochimice ale
particularităților profilului patologic al placentogenezei precoce
în sarcini dereglate la termen mic**

1. Monografii (recomandate spre editare de consiliul științific/senatul organizației din domeniile cercetării și inovării)

1.1. monografii internaționale

1.2. monografii naționale

2. Capitole în monografii naționale/internaționale

3. Editor culegere de articole, materiale ale conferințelor naționale/internaționale

4. Articole în reviste științifice

4.1. în reviste din bazele de date Web of Science și SCOPUS (cu indicarea factorului de impact IF)

4.2. în alte reviste din străinătate recunoscute

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

Categoria B.

1. DAVID, V., PETROVICI, V., SINITINA, L., CARPENCO, E., FOCA, E., FULGA, V., ȘAPTEFRĂȚI, L. The profile of the villous chorion vascularization in primary placenta insufficiency. In: *Moldovan Journal of Health Sciences*. December 2023;10(4):36-43. UDC: 618.36-008.64:618.344.
<https://doi.org/10.52645/MJHS.2023.4.06>
2. DAVID, V., FULGA, V., PETROVICI, V., CARPENCO, E., ȘAPTEFRĂȚI, L. Ang1 immunoexpression vs vascular profile in chorio-villous germinative status in early term compromised pregnancies. In: *Moldovan Medical Journal*. December 2023;66(2):49-55. UDC: 618.36-008.64:618.344.
https://moldmedjournal.md/wp-content/uploads/2024/01/Moldovan-Med-J-2023-Vol66-No2_2.pdf
3. DAVID, V., FULGA, V., ȘAPTEFRĂȚI, L., SINITINA, L., CARPENCO, E. Ang2 immunoexpression vs vascular profile in chorio-vilous germinative status in early term compromised pregnancies. In: *Moldovan Medical Journal*. December 2023;66(2):71-77. UDC: 618.36-008.64:618.344.
https://moldmedjournal.md/wp-content/uploads/2024/01/Moldovan-Med-J-2023-Vol66-No2_2.pdf

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)

7.2. în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova)

7.3. în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională

7.4. în lucrările conferințelor științifice naționale

Notă: vor fi considerate teze și nu articole materialele care au un volum de până la 0,25 c.a.

8. Alte lucrări științifice (recomandate spre editare de o instituție acreditată în domeniu)

8.1.cărți (cu caracter informativ)

8.2. enciclopedii, dicționare

8.3. atlase, hărți, albume, cataloage, tabele etc. (ca produse ale cercetării științifice)

9. Brevete de invenții și alte obiecte de proprietate intelectuală, materiale la saloanele de invenții

- DAVID, V., ȘAPTEFRĂȚI, L., CARPENCO, E., SINIȚINA, L., PETROVICI, V. Protocolul al tehnicii IHC manuale cu utilizarea anticorpului CD105, Endoglina, clona SN6h, sistemul de detectie NovolinkTMPolimer (RE7280-K). Certificat de inovator nr. 6148 din 07 noiembrie 2023. Act de implementare nr. 178 din 07.11.2023.
- DAVID V., PETROVICI V., SINIȚINA L., ERHAN P. Panelul criteriilor morfologice aplicative în diagnosticul cauzal al placentopatiei precoce în evoluția conceptului fetal din sarcini dereglate la termen mic. Certificat de inovator nr. 6168 din 09.01.2024. Act de implementare nr. 2 (IMSP IMȘIC) și nr. 9 (USMF Nicolae Testemițanu).
- DAVID V., PETROVICI V., SINIȚINA L., SAMCIUC ȘT. Morfologia remodelării gestaționale vasculare arteriale în sarcinile rezolvate la termen precoce. Certificat de inovator nr. 6167 din 09.01.2024. Act de implementare nr. 1 (IMSP IMȘIC) și nr. 8 (USMF Nicolae Testemițanu).

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

Executarea devizului de cheltuieli,
conform anexei nr. 2.3 din contractul de finanțare pentru anul 2023
Cifrul proiectului: 20.80009.8007.17

Cheltuieli, mii lei				
Denumirea	Cod		Anul de gestiune	
	Eco (k6)	Aprobat	Modificat +/-	Precizat
Remunerarea muncii angajaților conform statelor	211180	445.5		445.5
Contribuții de asigurări de stat obligatorii	212100	106.9		106.9
Servicii neatribuite altor aliniate	222990	10.0		10.0
Alte prestații sociale ale angajatorilor	273900		5.0	5.0
Materiale pentru scopuri didactice, științifice și alte scopuri	281900	96.1		96.1
Total		658.5	5.0	663.5

Rector

CEBAN Emil

Contabil șef

BECCIEV Parascovia

Conducătorul de proiect

DAVID Valeriu

Data: 12.01.2024

LS



Componența echipei conform contractului de finanțare 2023

Cifrul proiectului 20.80009.8007.17


Echipa proiectului conform contractului de finanțare (la semnarea contractului)						
Nr	Nume, prenume (conform contractului de finanțare)	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării	Data eliberării
1.	David Valeriu	1973	conf. univ.	0,5	03.01.2020	-
2.	Rîvneac Victor	1950	prof.univ.	0,25	03.01.2020	-
3.	Șaptefrați Lilian	1969	prof.univ.	0,25	03.01.2020	-
4.	Fulga Veaceslav	1974	conf. univ.	0,25	03.01.2020	-
5.	Grecichina Ecaterina	1959	-	1,0	03.01.2020	-
6.	Globa Tatiana	1976	-	0,25	03.01.2020	-
7.	Carpenco Ecaterina	1990	-	0,25	03.01.2020	-
8.	Frañ Elena	1986	-	0,25	03.01.2021	-
9.	Petrovici Vergil	1964	-	0,25	03.01.2020	-
10.	Sinișina Lilia	1963	conf.cerc.	0,25	03.01.2020	-

Ponderea tinerilor (20%) din numărul total al executorilor conform contractului de finanțare

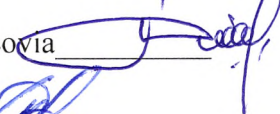
Modificări în componența echipei pe parcursul anului 2023					
Nr	Nume, prenume	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării
1.					
2.					

Ponderea tinerilor (20 %) din numărul total al executorilor

Rector

CEBAN Emil 

Contabil șef

BECCIEV Parascovia 

Conducătorul de proiect

DAVID Valeriu Data: 12.01.2024



EXTRAS DIN DECIZIE

16.01.2024

nr. 1/1g

Cu privire la aprobarea rapoartelor anuale (etapa 2023) și finale (2020-2023) de implementare a proiectelor din concursul Program de Stat (2020-2023)

În conformitate cu prevederile Ordinului Agenției Naționale pentru Cercetare și Dezvoltare nr. 99 din 5 noiembrie 2020 *cu privire la aprobarea Instrucțiunii privind raportarea anuală a implementării proiectelor din domeniile cercetării și inovării*, a Contractului de finanțare a proiectelor din cadrul Programului de Stat din domeniile cercetării și inovării (2020-2023), precum și în rezultatul audierii publice a rapoartelor anuale și finale de implementare a proiectelor, Consiliul științific

A DECIS:

1. A aproba raportul anual (etapa 2023) și final (2020-2023) de implementare a proiectului „*Abordarea morfologică prin metode convenționale, histo- și imunohistochimice ale particularităților profilului patologic a placentogenezei precoce în sarcini dereglate la termen mic*”, cifrul 20.80009.8007.17, din concursul Program de Stat (2020-2023), responsabil de proiect dl David Valeriu, dr. șt. med., conferențiar universitar.
2. A prezenta raportul anual (etapa 2023) și final (2020-2023) de implementare a proiectului „*Abordarea morfologică prin metode convenționale, histo- și imunohistochimice ale particularităților profilului patologic a placentogenezei precoce în sarcini dereglate la termen mic*”, cifrul 20.80009.8007.17, din concursul Program de Stat (2020-2023), responsabil de proiect dl David Valeriu, dr. șt. med., conferențiar universitar, Agenției Naționale pentru Cercetare și Dezvoltare.

Secretar al Consiliului științific,
dr. șt. med., conf. univ.

Diana Calaraș



Diana Calaraș