

RECEȚIONAT:  
Ministerul Educației, Culturii și Cercetării

la data: \_\_\_\_\_

## RAPORT ȘTIINȚIFIC

**privind executarea proiectului de cercetări științifice  
aplicative/fundamentale (insituționale)  
pentru anii 2015-2019**

**Proiectul: Identificarea și validarea biomarkerilor genetici și epigenetici în bolile cronice non-transmisibile cu impact major asupra sănătății publice.**

**Cifrul Proiectului: 15.817.04.42A**

**Direcția Strategică: Sănătate și Biomedicină (18.04)**

**Termen de executare: 27 decembrie 2019**

Directorul proiectului                      d.h.ș.m., prof. univ. Curocichin Ghenadie

\_\_\_\_\_  
(semnătura)

Rector USMF "Nicolae Testemițanu"      d.h.ș.m., prof. univ. Ceban Emil

\_\_\_\_\_  
(semnătura)

Președintele Senatului                      d.h.ș.m., prof. univ. Ceban Emil

\_\_\_\_\_  
(semnătura)

**Chișinău 2019**

## CUPRINS :

	pag.
1. Lista executorilor (Anexa nr.1)	3
2. Obiectivele și sarcinile proiectului	4
3. Rezultatele științifice ale cercetărilor efectuate în cadrul proiectului	4
4. Rezumat	15
5. Concluzii	17
6. Participarea în programe și proiecte internaționale	18
7. Lista publicațiilor științifice ce țin de rezultatele obținute în cadrul proiectului (Anexa 2)	19
8. Fișa de prezentare a rezultatelor proiectului de cercetare (Anexa nr.3)	22

## Lista executorilor

Nr d/o	Numele/Prenumele	Titlul științific	Funcția în cadrul proiectului	Semnătura
1.	Curocichin Ghenadie	dr.hab.șt.med.	director proiect	
2.	Popescu Victor	dr.șt.biol.	cercet. științ. coord.	
3.	Levițchi Alexei	dr.șt.biol.	cercetător științific	
4.	Galea-Abdușa Daniela	dr.șt.biol.	cercetător științific	
5.	Gavriliuc Svetlana	dr.șt. med.	cercetător științific	
6.	Armașu Sergiu		cercetător științific	
7.	Butovscaia Cristina		cercetător științific	
8.	Buza Anastasia		cercetător științific	
9.	Chiosa Diana		cercetător științific	
10.	Ignat Rodica		cercetător științific	
11.	Olșanscaia Melania		cercetător științific	
12.	Sumarev Irina		cercetător științific	
13.	Grădinaru Valeria		cercet. științ. stagiar	
14.	Curliuc Victoria		cercet. științ. stagiar	
15.	Garan Serghei		cercet. științ. stagiar	
16.	Beiu Ecaterina		îngrijitor în încăperi	

## Obiectivele proiectului

1. Identificarea biomarkerilor non-genetici, genetici și epigenetici de risc și de pronostic în BCN indicate prin explorarea bazelor de date accesibile;
2. Studiarea în dinamică (în cadrul studiului de cohortă lansat în 2011) a markerilor moleculari ai riscului cardiometabolic în lotul de 3000 de tineri din RM;
3. Studiarea expresiei în dinamică a genelor factorilor de risc cardiometabolic în cohorta de tineri din studiul prospectiv de cohortă;
4. Formarea lotului de pacienți cu profiluri specifice ai factorilor de risc cardiometabolic (obezitate, diabet zaharat tip II, dislipidemie, hipertensiunea arterială) din populația RM;
5. Validarea biomarkerilor stabiliți în loturile indivizilor din studiul prospectiv de cohortă prin testarea lor în loturile de pacienți cu obezitate, diabet zaharat tip II, dislipidemie, hipertensiunea arterială;
6. Estimarea rolului biomarkerilor selectați/validați în predicția riscului și evoluției clinice a maladiilor de interes;
7. Elaborarea unui prototip de chip pentru testarea biomarkerilor asociați cu riscul/evoluția BCN și perfecționarea sistemului de estimare a riscului și prognozei în BCN în baza chip-ului, preconizat a fi adus la faza pre-marketing și patentat.

## Rezultatele științifice ale cercetărilor efectuate în cadrul proiectului

### I. PREZENTAREA MOLECULAR-GENETICĂ A SUBIECȚILOR ȘI STUDIUL DE ASOCIERE DINTRE VARIANTELE GENETICE ȘI MANIFESTĂRILE FENOTIPICE

În ultimii ani tot mai multe studii sunt consacrate analizei asocierii dintre polimorfismul genetic și nivelul de expresie a genelor asociate cu manifestarea factorilor de risc asociate cu bolile cardiovasculare. Dificultatea studierii lor este determinată de numărul mare de gene implicate în formarea predispoziției genetice în mod individual, dar și pe cale de interacțiune între ele și cu factorii mediului extern. Locii determinați în urma analizei datelor GWAS au fost evaluați în lotul de 440 de subiecți, fiind estimat echilibrul Hardy-Weinberg. Fiecare dintre locii studiați reprezintă doar unul din mulțimea celor linkați cu fiecare genă menționată. Astfel, ele au fost grupate în dependență de caracterele lipidice cu care sunt asociate.

**Analiza genotipică a locilor asociați cu genele implicate în metabolismul lipidic. Locii asociați cu conținutul HDLc.** În poziția 49634583 a regiunii 18q21.1 se află rs7241918 asociat cu gena LIPG (lipaza G de tip endotelial). Aici se găsește substituția T > G, frecvența alelei minore variind de la 0,17 la 0,19. Locusul a fost înalt asociat cu conținutul HDLc (OR = 1,31; [1,11-1,51],  $p=3*10^{-49}$ ). Acest locus a fost analizat la 439 subiecți, majoritatea fiind homozigoți TT (327 persoane). Aproximativ o pătrime (24,4%) au fost heterozigoți și doar 5 persoane au fost homozigote după alela minoră, iar locusul s-a aflat în echilibrul populațional ( $p_{cor}=0,310$ ). În locusul rs1532085, asociat cu gena LIPC (lipaza C de tip hepatic), situat în regiunea 8p21.3, poziția 19986711, a fost identificat polimorfismul tranziția A>G în cadrul intronului. Alela minoră s-a întâlnit cu frecvență variată, între 0,39 și 0,40. Asocieria maximală a fost demonstrată cu HDLc (OR=1,45, [1,29-1,61],  $p=3*10^{-96}$ ). Polimorfismul a fost analizat la 439 subiecți, majoritatea fiind homozigoți GG (53,3%). Genotipul heterozigot a fost identificat la 171 de subiecți, iar genotipul homozigot AA - la 34 persoane. Echilibrul HW a fost confirmat și pentru locusul dat ( $p_{cor}=0,917$ ).

**Locii asociați cu conținutul LDLc.** Locusul rs629301, asociat cu CELSR2 (cadherin EGF LAG seven-pass G-type receptor 2), din poziția 109275684 din 1p13.3. Polimorfismul reprezintă substituția T cu G în UTR de la capătul 3'. Frecvența variantei G variază în limitele 0,22 - 0,24. Cea mai înaltă valoare OR=5,65 ([5.24-6.06]) a fost în asociere cu caracterul LDLc ( $10^{-170} < p < 6*10^{-131}$ ). Majoritatea subiecților din lot au fost homozigoți după T (237 persoane). O treime dintre subiecți au

fost heterozigoți, iar 21 de persoane – homozigote după G. Locusul, la fel, a fost în echilibrul Hardy-Weinberg ( $p_{cor}=0,903$ ).

**Locii asociați cu conținutul TG.** SNP-ul asociat cu GALNT2 (polipeptide N-Acetilgalactosaminiltransferaza 2), rs4846914, se află în poziția 230159944 din 1q42.13. Acest locus prezintă polimorfismul A și G în cadrul intronului, frecvența lui observată variind între 0,39 și 0,41. Cea mai înaltă valoare OR=2,76 ([2.02-3.5]) a fost observată în asociere cu trigliceridele, cu  $4*10^{-41} < p < 4*10^{-8}$ . Spre deosebire de locii precedenți, majoritatea persoanelor au fost heterozigote (48,6% din 438 subiecți). Homozigoții după alela A au fost în număr de 165 persoane, iar alela minoră s-a întâlnit la 60 de subiecți. Locusul, la fel, a fost în echilibrul Hardy-Weinberg ( $p_{cor}=0,510$ ). În regiunea 2p23.3, poziția 27508073, se află rs1260326 asociat cu gena GCKR (enzima reglatoare a glucokinazei). Modificarea din C în T determină mutația de tipul missens, frecvența alelei minore fiind de la 0,39 până la 0,45. OR maximal a fost 8,76 ([7,98-9,54]) în asociere cu TG ( $p=6*10^{-133}$ ). A fost determinat genotipul la 438 persoane, majoritatea fiind heterozigoți CT (50,5%). Homozigoții după alela C au constituit 29,7%, iar cei după alela T – 19,9%. Echilibrul Hardy-Weinberg a fost semnificativ în locusul dat ( $p_{cor}=0,916$ ). Locii asociați cu conținutul HDLc și TG. Locusul APOB (apolipoproteina B) rs1042034 se află în poziția din 2p24.1, asociat cu polimorfismul T>C, care determină modificări de tipul missens, frecvența ultimei variante fiind 0,22. Asocierea polimorfismului rs1042034-C cu HDLc a posedat OR=0,9 ([0,72-1,08]), pe când cu TG – OR=5,99 ([5,11-6,87]), ( $p=10^{-30}$ ). În lotul testat, a fost posibil de a stabili genotipul la 438 de persoane. Majoritatea indivizilor au avut genotipul TT (250 persoane), heterozigoții au reprezentat cca 36%. Homozigoții după alela asociată cu risc au fost 30 persoane. Lotul se caracterizează prin prezența echilibrului Hardy-Weinberg ( $p_{cor}=0,441$ ). Rs3764261 este asociat cu CETP (proteina de transfer al esterilor de colesterol), localizat pe 16q13 în poziția 56959412. În acest locus este prezentă modificarea C în A. Frecvența alelei A variază în limitele 0,31 - 0,45. Valoarea maximală OR a fost 3,47 ([NR]) a fost în asociere cu HDLc ( $p=2*10^{-57}$ ), dar asocierea cu TG a demonstrat OR=2,88 ([2,14-3,62],  $p=10^{-12}$ ). Au fost genotipate 432 persoane, dintre care jumătate (50%) sunt homozigote CC. Ceilalți au fost purtători ai alelei minore A, dintre care homozigoți au fost 34 persoane. În acest locus a fost determinată prezența echilibrului populațional ( $p_{cor}=0,684$ ). În locusul rs12678919, asociat cu gena LPL (lipoproteinlipaza), situat în regiunea 8p21.3, poziția 19986711, a fost identificat polimorfismul tranziția A>G. Alela minoră s-a întâlnit cu frecvență variată, între 0,1 și 0,13. Asocierea maximală a fost demonstrată cu TG (OR=13,64, [12.37-14.91],  $p=2*10^{-115}$ ), dar a fost demonstrată și asocierea cu HDLc (OR=2,25, [2,01-2,49],  $p=10^{-97}$ ). Polimorfismul a fost analizat la 439 subiecți, majoritatea fiind homozigoți AA (78,4%). A cincea parte (20,5%) au avut genotipul heterozigot, iar genotipul homozigot patogenic a fost identificat la 5 subiecți. A fost constatată prezența echilibrului HW ( $p_{cor}=0,941$ ).

**Locii asociați cu conținutul de colesterol total, LDLc și TG.** Un alt polimorfism studiat în cadrul unuia din introni, este rs2131925 asociat cu gena DOCK7 (dedicator al citokinezei 7). Acesta are locusul în poziția 62560271 din 1p31.3 prezentând modificarea T>G, ultima fiind determinată cu frecvența 0,32 și 0,34. A fost determinată asocierea cu LDLc cu OR=1,59 ([1.22-1.96],  $p=3*10^{-18}$ ), cu colesterolul total, având OR=2,6 ([2.21-2.99],  $p=5*10^{-41}$ ) și cu TG, OR=4,94 ([4.16-5.72],  $p=9*10^{-43}$ ). Dintre 438 de subiecți, majoritatea persoanelor (peste 53%), au avut genotipul homozigot după alela T. Heterozigoții au constituit 39%, iar homozigoți după alela G au fost doar 34 persoane. Locusul se află în echilibrul Hardy-Weinberg ( $p_{cor}=0,866$ ).

În general, toți loci au prezentat echilibrul statistic Hardy-Weinberg, fapt ce denotă că numărul de subiecți testați este reprezentativ pentru stabilirea polimorfismelor de interes în cadrul populației Moldovei.

**Analiza frecvențelor alelice și genotipice.** Sinteza rezultatelor genotipării a permis să stabilim frecvențele alelice și ale genotipurilor locilor studiați. Totodată, au fost recalculated valorile parametrilor  $\chi^2$  și p în populația analizată. Suplimentar, a fost efectuată și analiza comparativă a frecvențelor obținute cu cele stabilite în alte studii pe populații din Europa. Diferențele observate pot fi explicate prin faptul că în bazele de date sunt prezente informații despre populații care reprezintă alte regiuni geografice, distante de Republica Moldova, totodată, fiind analizate cohorte izolate sau mai puțin mixte decât ale Moldovei.

**Repartiția frecvențelor genotipurilor rs629301 (CELSR2), rs12678919 (LPL), rs1532085 (LIPC), rs3764261 (CETP), rs1042034 (APOB), rs4846914 (GALNT2), rs2131925 (DOCK7), rs7241918 (LIPG), rs1260326 (GCKR) în dependență de nivelele parametrilor antropometrici.** Analiza repartiției frecvențelor genotipurilor în dependență de nivelele parametrilor antropometrici denotă prevalența genotipurilor homozigote ale alelei majore în majoritatea cazurilor. De la o treime (34,2%, pentru CA) la două treimi (67,0%, pentru CA/CC) de subiecți au avut parametrul antropometric de nivel normal și au fost homozigoți după alela majoră a SNP-urilor asociate cu HDLc (LIPG, LIPC). Pe de altă parte până la o pătrime (25,1% pentru CA) de subiecți cu parametru antropometric modificat au fost la fel homozigoți, minimal fiind 4,3% (pentru CA/CC). Frecvența genotipurilor heterozigote în condiții de parametri antropometrici normali demonstrează variația de la 15,7% (pentru CA) la 34,4% (pentru CA/CC), iar în cazul nivelului modificat – între 2,1% (pentru CA/CC) și 37,9% (CA/T). În general, frecvențele homozigoților după alelele patogene au fost mai mici de 7,1% la subiecții cu nivelul CA/CC normal, minimal fiind 0,5% pentru acei cu CA sau CA/T normal.

În cazul locusului CELSR2\_rs629301 asociat cu conținutul LDLc, genotipul după alela majoră a variat de la 49,4% la 67,0% la subiecții cu nivelul normal al parametrilor antropometrici și între 7,5% și 25,1% la cei cu nivelul modificat. Heterozigoți au fost între 21,6% (pentru CA) și 29,4% (pentru CA/CC) la cei cu nivelul normal și între 3,6% (pentru CA/CC) și 11,4% (pentru CA) la cei cu nivelul modificat. Între 2,7% (pentru CA) și 4,6% (pentru CA/CC) de subiecți au avut parametri antropometrici normali și au fost homozigoți după alela minoră. Cota celor cu parametrii antropometrici modificați și homozigoți a fost mai mică de 2,1 % (pentru CA și CA/T), minimal fiind 0,2% (pentru CA/CC). Varianta homozigotă după alela majoră a locilor asociați cu conținutul TG (GALNT2, GCKR) a variat între 23,5% (pentru CA) și 34,5% (pentru CA/CC) la cei cu antropometrie normală și între 3,2% (pentru CA/CC) și 14,2% (pentru CA) la cei cu nivelele anormale. De la 32,9% (pentru CA) până la 45,2% (pentru CA/CC) de subiecți au fost heterozigoți și au avut parametri antropometrici normali, pe când cota celor cu nivele anormale a variat între 4,8% (pentru CA/CC) și 17,1% (pentru CA). Partea persoanelor homozigote după alela minoră a fost între 9,4% (CA) și 18,5% (pentru CA/CC) la cei cu nivelele normale ale parametrilor antropometrici, dar la cei cu nivele anormale – de la 1,4% (pentru CA/CC) la 6,8% (pentru CA/T). Cei trei loci asociați cu cantitățile de HDLc și TG (rs3764261 (CETP); rs1042034 (APOB) și rs12678919 (LPL)), au avut frecvențe diferite ale alelelor de risc, în special în cazul LDLc. Frecvența acestora la persoanele cu parametrii antropometrici normali a fost între 0,9% (pentru IMC) și 7,4% (pentru CA/CC), iar la acei cu nivele anormale ale antropometriei – de la 0,0% și 3,5%. Cota persoanelor homozigote după alela majoră la subiecții cu antropometrie normală a variat de la 32,4% (pentru CA) până la 70,6% (pentru CA/CC); la subiecții cu parametrii modificați frecvența a fost între 5,7% (pentru CA/CC) și 27,1% (pentru CA). Subiecții heterozigoți care au avut parametrii antropometrici normali s-au identificat cu frecvența de la 13,4% (pentru CA) până la 39,1% (pentru CA/CC), iar partea persoanelor cu parametrii antropometrici modificați a fost între 1,8% (pentru CA/CC) și 13,4% (pentru CA).

Frecvența homozigoților după alela majoră din locusul DOCK7 rs2131925 a fost între 34,2% (pentru CA) și 49,1% (pentru CA/CC) la subiecții cu parametrii antropometrici normali și între 4,3% și 19,2% la cei cu antropometrie modificată. Frecvența subiecților heterozigoți cu parametrii antropometrici normali a fost între 25,6% (pentru CA) și 34,2% (pentru CA/CC), pe când la cei cu valorile anormale – de la 4,6% (CA/CC) până la 13,2% (pentru CA). Între 5,3% (pentru CA/T) și 7,1% (pentru CA/CC) de subiecți au fost homozigoți după alela minoră și cu parametrii antropometrici normali; cei cu parametrii modificați s-au întâlnit între 0,7% (pentru CA/CC) și 2,5% (pentru CA/T). În majoritatea cazurilor valorile maxime și minime ale frecvențelor genotipurilor în grupele subiecților au fost identificate pentru parametrii CA și CA/CC. Doar într-un singur caz s-a evidențiat parametrul IMC.

În majoritatea cazurilor nu a fost posibil de a identifica diferențe în frecvențele genotipurilor la subiecții cu nivele normale și cele anormale ale parametrilor antropometrici. Asocierea frecvenței polimorfismelor studiate cu nivelul parametrilor antropometrici denotă doar o singură asociere  $p < 0,05$  dintre IMC și CELSR2.

În continuare am analizat asocierea dintre portajul alelei minore din locii studiați și nivelele parametrilor antropometrici. Frecvența alelei G din locusul LIPG\_rs7241918 a fost mai mică la subiecții cu nivelul modificat al CA/CC, pe când la ceilalți parametri se observă o situație inversă. Valoarea maximală a asocierii a locusului dat s-a observat doar în legătură cu IMC ( $p=0,08$ ). Frecvența mai mare a persoanelor care au avut alela LIPC\_rs1532085-A și parametrul antropometric modificat a fost identificată în cazul IMC și CA/CC, însă asocierile nu au fost statistic semnificative. Varianta alelică CELSR2\_rs629301-G a fost mai frecventă la subiecții cu parametrii antropometrici modificați pentru CA, CA/CC și CA/T. În cazul IMC frecvența este mai mare la subiecții cu nivel normal, deși nivelul de semnificație nu a fost atins. Totodată, semnificația asocierii dintre frecvența alelei T și nivelele IMC au atins valoarea  $p=0,055$ . Frecvența persoanelor cu nivel modificat al parametrilor antropometrici cu alela G din locusul GALNT2\_rs4846914 a fost mai mică în cazul tuturor parametrilor antropometrici, cu excepția CA. Frecvența variantei T a locusului GCKR\_rs1260326 a fost mai mare în grupa subiecților cu nivele normale ale parametrilor antropometrici în toate cazurile, însă fără asociere semnificativă. În locusul APOB\_rs1042034 alela C s-a înregistrat cu o frecvență mai mică în grupele cu parametrii antropometrici modificați, dar fără asociere statistic semnificativă. În locusul CETP\_rs3764261 frecvența alelei A a fost mai mică în grupele cu nivele anormale ale parametrilor antropometrici, cu excepția CA/T. Dar, asocierea semnificativă a acestui locus a fost identificată cu parametrul CA/CC ( $p=0,025$ ). Cota persoanelor care posedă nivelul modificat al parametrilor antropometrici și LPL\_rs12678919-G a fost mai mică în toate cazuri, fără asociere semnificativă. În cazul parametrilor IMC și CA/CC a fost notată o frecvență mai înaltă a subiecților purtători ai alelei G în locusul DOCK7\_rs2131925 și nivele anormale în comparație cu cei ce posedă parametrii antropometrici în limitele valorilor normale. Nu a fost posibil de a identifica asociere semnificativă a acestui locus cu caracterele antropometrice.

**Repartiția frecvențelor genotipurilor în dependență de nivelele parametrilor lipidici.** Deși asocierea cu caracterele lipidice a fost cunoscută din baza de date GWAS Catalog, validarea asocierilor demonstrate necesită a fi realizată pe populația studiată. Locii asociați cu HDLc în varianta homozigotă după alela majoră au avut frecvența între 39,0% (pentru HDLc) și 68,3% (pentru LDLc) la cei cu nivelele normale ale parametrilor lipidici. Printre subiecții cu nivele anormale ale acestora, frecvența alelei majore a variat de la 3,6% (pentru nonHDLc) la 14,4% (pentru HDLc). Frecvența genotipurilor heterozigote la subiecții cu parametrii lipidici normali a demonstrat variația de la 23,2% (pentru HDLc) la 30,8% (pentru nonHDLc), iar la acei cu nivelul modificat – între 2,3% (pentru nonHDLc) și 9,8% (HDLc). Cotele homozigoților după alelele patogene au fost de 4,8% la subiecții cu nivelul TC și LDLc normal, minimală fiind 3,2 % pentru cei cu HDLc normal. Totodată, nu au fost identificate persoanele cu parametrul TC, LDLc și nonHDLc cu nivel anormal.

Genotipul după alela majoră din locusul CELSR2\_rs629301, asociat cu conținutul LDLc, a variat între 46,2% (HDLc) la 56,3% (nonHDLc) la subiecții cu nivelul normal al parametrilor lipidici și între 5,9% (nonHDLc) și 15,9% (HDLc) la cei cu nivelul modificat. Frecvența heterozigoților a fost între 36,5% (pentru HDLc) și 46,1% (pentru LDLc) la cei cu nivelul normal și între 3,0% (pentru LDLc) și 12,6% (pentru HDLc) la cei cu nivelul modificat. De la 9,1% (pentru HDLc) până la 17,6% (pentru TG) dintre subiecți au fost homozigoți după alela minoră și au avut parametri lipidici normali.

Pentru cei doi loci asociați cu TG (GALNT2, GCKR), frecvența persoanelor homozigote după alela majoră și nivele normale ale parametrilor lipidici a fost între 21,9% (pentru HDLc) și 35,6% (pentru nonHDLc) și între 2,1% (pentru nonHDLc) și 10,5% (pentru HDLc) la cei cu nivelele anormale. Între 16,0% (pentru HDLc) și 37,9% (pentru TG) de persoane au fost purtători ai ambelor forme alelice și au avut parametri lipidici normali, iar frecvența celor cu nivele anormale a variat de la 1,1% (pentru TG) până la 10,7% (pentru HDLc). Frecvența subiecților homozigoți după alela minoră cu parametrii lipidici normali a fost între 0,7% (pentru TC și LDLc) și 7,8% (pentru nonHDLc), iar la cei cu nivele anormale ale parametrilor biochimici – de la 0,2% (TG și nonHDLc) și 2,1% (HDLc). În cazul polimorfismului CETP în asociere cu nonHDLc și LPL în asociere cu HDLc nu au fost identificați subiecții. Homozigoții după alela majoră cu parametrii lipidici normali s-au întâlnit cu frecvența între 34,9% (pentru HDLc) până la 71,7% (pentru nonHDLc); la subiecții cu parametrii modificați frecvența a fost între 3,7% (pentru LDLc) și 22,8% (pentru HDLc). Participanții heterozigoți cu parametrii lipidici normali au fost documentați cu frecvența de la 16,0% (pentru HDLc) până la

37,9% (pentru TG), iar cota celor cu parametrii lipidici modificați a fost între 1,1% (pentru TG) și 10,7% (pentru HDLc).

Frecvența subiecților homozigoți după alela minoră cu parametrii lipidici normali a fost între 0,7% (pentru TC și LDLc) și 7,8% (pentru nonHDLc), iar la cei cu nivele anormale ale parametrilor biochimici – de la 0,2% (TG și nonHDLc) și 2,1% (HDLc). În cazul polimorfismului CETP în asociere cu nonHDLc și LPL în asociere cu HDLc nu au fost identificați subiecții. Homozigoții după alela majoră cu parametrii lipidici normali s-au întâlnit cu frecvența între 34,9% (pentru HDLc) până la 71,7% (pentru nonHDLc); la subiecții cu parametrii modificați frecvența a fost între 3,7% (pentru LDLc) și 22,8% (pentru HDLc). Participanții heterozigoți cu parametrii lipidici normali au fost documentați cu frecvența de la 16,0% (pentru HDLc) până la 37,9% (pentru TG), iar cota celor cu parametrii lipidici modificați a fost între 1,1% (pentru TG) și 10,7% (pentru HDLc).

În locusul DOCK7 rs2131925, asociat cu conținutul TC, LDLc și TG, alela majoră s-a întâlnit cu frecvența de la 39,0% (pentru HDLc) și 49,8% (pentru nonHDLc) la subiecții cu parametrii lipidici normali și cu frecvența între 3,7% (pentru nonHDLc) și 14,4% (pentru HDLc) la cei cu valori lipidice anormale. Cota persoanelor heterozigote cu parametrii lipidici normali a fost între 28,3% (pentru HDLc) și 35,4% (pentru nonHDLc), pe când la cei cu valorile anormale – de la 3,4% (nonHDLc) până la 10,5% (pentru HDLc). Între 4,8% (pentru TG) și 7,5% (pentru TC și LDLc) de subiecți au fost homozigoți după alela minoră și cu parametrii lipidici normali; cei cu parametrii modificați s-au înregistrat între 0,2% (pentru TC și LDLc) și 2,3% (pentru HDLc).

Deși au fost observate asocieri dintre frecvența genotipurilor cu nivelele parametrilor lipidici, nivelul de semnificație statistică a fost atins doar pentru parametrii TC, TG și LDLc. Nicio asociere a genotipurilor cu HDLc și nonHDLc nu a fost stabilită, însă pentru ultimul parametru asocierea cu locusul LIPC\_rs1532085 a fost  $p=0,097$ , iar cu locusul CETP\_rs3764261 –  $p=0,094$ . În catalogul GWAS locusul LIPG\_rs7241918 s-a caracterizat prin asociere înaltă cu HDLc, rezultatele obținute denotă un  $p=0,094$ , fiind totodată, cea mai semnificativă dintre asocierile obținute cu acest parametru.

Nivelul TC a fost asociat semnificativ cu locusul GALNT2 rs4846914 ( $p=0,046$ ), considerat în literatură cu asociere doar cu nivelul TG. O valoare apropiată de pragul de semnificație ( $p=0,063$ ) a demonstrat asocierea acestui parametru lipidic cu CELSR2\_rs629301 în populația studiată. Pentru un alt parametru, nivelul TG, a fost confirmată asocierea semnificativă cu locusul LPL\_rs12678919 ( $p=0,045$ ), dar nu și cu HDLc ( $p=0,178$ ). A fost evidențiată și asocierea cu locusul LIPC\_rs1532085 ( $p=0,018$ ).

Nivelul HDLc a fost semnificativ asociat doar cu GALNT2 rs4846914 ( $p=0,0395$ ). Deși nivelul nonHDLc nu a fost semnificativ asociat cu careva dintre locii analizați, doi din ei au avut cele mai înalte asocieri  $p<0,1$ : cu LIPC\_rs1532085 ( $p=0,097$ ) și CETP ( $p=0,094$ ).

Astfel, locii LIPG\_rs7241918, CELSR2\_rs629301, CETP\_rs3764261, GCKR\_rs1260326, DOCK7\_rs2131925, APOB\_rs1042034 nu au demonstrat asociere semnificativă cu caracterele studiate în populația analizată, iar primii trei loci s-au menționat cu asocierea  $p<0,1$ . Polimorfismul LIPC\_rs1532085 și LPL\_rs12678919 au fost asociate doar cu nivelul trigliceridelor, pe când GALNT2\_rs4846914 a demonstrat asociere cu nivelul conținutului de colesterol total și cu LDLc.

Analiza portajului variantelor alelice minore, asociate cu nivele anormale ale parametrilor lipidici, a demonstrat existența unor asocieri suplimentare în condiții de utilizare a valorii prag  $p\leq 0,1$ . Frecvența alelei G din locusul LIPC\_rs1532085 a fost mai mare la subiecții cu nivelul modificat la toți parametrii lipidici, cu excepția nonHDLc. Deși locusul dat a fost considerat ca asociat cu HDLc, rezultatele nu denotă astfel de asociere, dar s-a evidențiat un nivel de semnificație  $p=0,055$  cu parametrul nonHDLc. Variantele alelice ale locusului LIPG\_rs7241918 au avut frecvențe diferite între subiecții cu nivele normale și anormale ale lipidelor. Pentru parametrii HDLc, TG și nonHDLc frecvența alelei minore a fost mai mare în cazul valorilor anormale, iar la TC și LDLc – în cazul celor cu valori normale, însă semnificația statistică nu a fost determinată, cel mai înalt nivel atins a fost cu LDLc ( $p=0,071$ ). În cazul locusului CELSR2\_rs629301 alela G s-a identificat mai des la subiecții cu nivelele anormale ale parametrilor lipidici decât la cei normali în cazul parametrilor HDLc și TC, iar pentru parametrii TG, LDLc și nonHDLc, frecvențele au fost inverse. Deși asocieri statistic semnificative nu au fost stabilite, cea mai înaltă asociere depistată a fost cu TC, dar asocierea a fost cu portajul alelei T ( $p=0,092$ ). În cazul tuturor parametrilor lipidici, cu excepția nonHDLc, frecvența alelei



minore din locusul GALNT2\_rs4846914 a fost mai mică sau similară la subiecții cu nivele anormale ale valorilor lipidice. Cele mai înalte asocieri stabilite a acestui locus au fost cu LDLc ( $p=0,060$ ) și nonHDLc ( $p=0,099$ ). Frecvența variantei T a locusului GCKR\_rs1260326 a fost mai mare în grupa subiecților cu nivele anormale ale parametrilor antropometrici în toate cazurile, cu excepția LDLc și nonHDLc, însă fără asociere semnificativă. Cea mai înaltă asociere stabilită a fost cu HDLc ( $p=0,066$ ). Frecvența APOB\_rs1042034-C, care a fost depistată, a fost mai mică la subiecții cu nivele anormale ale tuturor parametrilor lipidici. Alela minoră C s-a caracterizat prin asociere maximală cu nivelul de trigliceride ( $p=0,057$ ). Cota persoanelor cu frecvența alelei minore A a locusului CETP mai mare la subiecții cu parametrii lipidici modificați a fost stabilită pentru TC, LDLc și nonHDLc. Această alelă a demonstrat cea mai înaltă asociere cu nivelul TG ( $p=0,077$ ). Însă a fost identificată și asocierea alelei majore cu nivelul nonHDLc ( $p=0,098$ ). În locusul LPL frecvența alelei minore la persoanele cu nivele anormale ale TC și LDLc a fost mai mare decât la cei cu nivele normale, pe când în cazul celorlalți parametri a fost mai joasă. Nivelul de trigliceride a fost parametrul cu asociere maximală cu LPL\_rs12678919 ( $p=0,076$ ). Totodată, varianta alelică A a demonstrat o asociere  $<0,1$  cu LDLc ( $p=0,078$ ). În cazul parametrilor HDLc, TG și nonHDLc a fost determinată o frecvență mai înaltă a subiecților purtători ai alelei G în locusul DOCK7\_rs2131925 și nivele anormale ale parametrilor în comparație cu cei ce posedă parametrii lipidici în limitele valorilor normale. A fost de notat că cea mai înaltă asociere a fost cu parametrul nonHDLc, însă a variantei alelice T ( $p=0,058$ ).

Datele despre frecvențele alelice în populația Republicii Moldova nu au fost anterior documentate, prin urmare rezultatele studiului realizat sunt absolute originale. Pentru studiile de asociere valoarea  $p$  situată în intervalul 0,05-0,1 se consideră tendință importantă și probabil mărirea lotului de studiu va permite constatarea asocierii veridic semnificative. Dintre toți locii analizați în asociere cu parametrii lipidici în populația studiată a fost posibil de a stabili că locii APOB\_rs1042034, CETP\_rs3764261 și LPL\_rs12678919 denotă cea mai înaltă asociere cu nivelul trigliceridelor, deși nu ating pragul de semnificație stabilit. Însă, alela APOB\_rs1042034-T determină conținutul mai ridicat de trigliceride în medie cu 0,05 mmol/l (APOB\_C=1,43±0,23; APOB\_T=1,48±0,27; CI95%: 0,001-0,099;  $p=0,044$ ). Varianta alelică CETP\_A a fost asociată cu mărirea cantității de HDLc cu cca 0,1 mmol/l (CETP\_A=1,38±0,27; CETP\_C=1,28±0,24; CI95%:0,01-0,18,  $p=0,024$ ). Purtătorii variantei G în locusul LPL\_rs12678919 au avut valori mai mari cu 0,7 mmol/l de colesterol total (LPL\_A=4,32±0,59; LPL\_G=5,03±0,75; CI95%: 0,19-1,23,  $p=0,008$ ) și cu 0,7 mmol/l de LDLc (LPL\_A=2,31±0,52; LPL\_G=3,03±0,75; CI95%: 0,26-1,17,  $p=0,002$ ).

Deși nu a fost confirmată asocierea dintre LIPG\_rs7241918 și nivelul HDLc, s-a determinat că portajul alelei T se asociază cu cantitatea mai mare cu 0,05 mmol/l (LIPG\_T=1,30±0,25; LIPG\_G=1,24±0,24; CI95%:0,002-0,106;  $p=0,042$ ). Însă, analiza de asociere a portajului alelei G a demonstrat că subiecții respectivi au avut conținutul de HDLc cu 0,24 mmol/l mai mic (LIPG\_T=1,29±0,24; LIPG\_G=1,04±0,15; CI95%: 0,03-0,46;  $p=0,025$ ). Subiecții posesori ai alelei T au avut cu 0,06 mmol/l mai mică concentrația de trigliceride (LIPG\_T=1,44±0,26; LIPG\_G=1,50±0,26; CI95%:0,007-0,118;  $p=0,026$ ).

Analiza asocierii prezenței alelei T cu parametrul IAP denotă valori în mediu cu cca 0,04 unități mai mari (LIPG\_T=0,047±0,110; LIPG\_G=0,084±0,112; CI95%: 0,01-0,06;  $p=0,002$ ), asocierea portajului alelei G demonstrează deja creșterea cu 0,1 unități a parametrului IAP (LIPG\_T=0,06±0,11; LIPG\_G=0,15±0,05; CI95%: 0,00-0,20;  $p=0,048$ ).

O asociere demonstrată în cadrul populației studiate a fost între locusul CELSR2\_rs629301 și parametrul LDLc. Subiecții cu alela T în locusul respectiv au avut în mediu valori LDLc cu 0,26 mmol/l mai mari decât cei cu varianta G (CELSR2\_T=2,33±0,53; CELSR2\_G=2,08±0,39; CI95%: 0,03-0,48;  $p=0,029$ ). Anterior a fost menționată asocierea cu nivelul parametrului TC, însă în cazul analizei de asociere a portajului alelei T s-a stabilit valoarea mai mare cu 0,29 mmol/l de colesterol total în comparație cu cei ce posedă alela G (CELSR2\_T=4,34±0,60; CELSR2\_G=4,06±0,48; CI95%: 0,03-0,55;  $p=0,031$ ).

Cu toate că rezultatele studiului au demonstrat anumite asocieri, astfel de caractere complexe precum talia, masa, respectiv IMC, sunt determinate de combinarea mai multor loci cromosomiali. Efectul lor aditiv poate atinge 80% în manifestarea variației normale a taliei unui adult, iar variantele majore ale acestor loci răspund doar pentru 10% de variație fenotipică, ce corespunde la cel puțin 12%

de heritabilitate. În studiile pe gemeni, factorii genetici au determinat de la 40 la 60% din variația parametrului IMC.

Totodată, alte studii aduc mai multe completări privind rolul altor modificări în structura ADN cu contribuția în manifestarea parametrilor antropometrici, de exemplu CNV (copy number variation). Aceste studii denotă faptul că analiza genetică a caracterelor precum talia și masa oferă detalii ce nu pot fi observate la analiza IMC. Totodată, regiunile CNV asociate cu IMC pot fi asociate fie cu talia, fie cu masa, dar nu și opus. Mai mult ca atât, CNV ce au efect similar asupra taliei și masei au un impact mai mic asupra IMC. Cu toate că au fost obținute multe date referitor la analiza și asocierea genetică cu caracterele complexe, prezicerea bazată pe profilul genetic al caracterelor complexe încă nu poate fi realizată pe deplin. Ultimele realizări demonstrează posibilitatea prezicerii a maximum unei treimi din heritabilitatea unui astfel de caracter, iar capacitatea de a prezice depinde puternic de existența unui număr mare de date fenotip-genotip.

## II. PREZENTAREA PARAMETRILOR ANTROPOMETRICI ȘI A PROFILULUI LIPIDIC AL SUBIECȚILOR

Factorii de risc antropometrici sunt studiați în diferite grupuri de vârstă, însă spectrul acestora la tinerii din Republica Moldova este insuficient documentat. În categoria persoanelor tinere rata de adresabilitate la medic este joasă, deoarece ei sunt la etapa când nu prezintă simptome clinice. Urmărirea evoluției acestor factori la tineri ar asigura intervențiile timpurii pentru controlul și managementul eficient prin reducerea efectelor factorilor modificabili de risc cardiovascular. Indicele masei corporale și circumferința abdominală sunt instrumentele unanim acceptate pentru cuantificarea obezității, având valoarea predictorie documentată în contextul bolilor cardiovasculare.

**Caracteristica parametrilor antropometrici.** Lotul analizat s-a caracterizat prin următoarele valori ale măsurărilor directe: talia  $168,43 \pm 8,64$  cm, masa  $64,20 \pm 13,98$  kg, circumferința abdominală  $80,55 \pm 9,93$  cm și a coapselor -  $103,87 \pm 11,9$  cm. Parametrii antropometrici calculați s-au evidențiat prin astfel de valori ca:  $22,5 \pm 3,80$  pentru IMC,  $0,78 \pm 0,08$  pentru raportul CA/CC,  $0,48 \pm 0,06$  pentru raportul dintre CA și talia.

Sexul a influențat toți parametrii, cu excepția circumferinței coapselor, care a fost nesemnificativ mai mare la femei. Ceilalți parametri au avut valori mai mari la bărbații, cu excepția raportului CA/T. Bărbații au avut IMC cu 1,95 unități mai mare decât femeile ( $p < 10^{-6}$ , CI95%: 1,20-2,69). Subiecți de proveniență rurală au avut valorile mai mari ale parametrilor CA, CC, IMC și CA/T, ultimul fiind semnificativ mai mare cu 0,015 unități ( $p = 0,008$ , C95%: 0,004-0,026). Persoanele de proveniență urbană au fost semnificativ cu 2,5 cm mai înalte decât cei rurali ( $p = 0,004$ , CI95%: 0,8-4,2). În studiu au fost identificați 45 de subiecți (10,23%) cu valori IMC sub  $18,5 \text{ kg/m}^2$ , care au format grupul IMC1. Cca 69% de persoane au fost normoponderale, fiind incluse în grupul IMC2. Numărul persoanelor supraponderale a fost de 71 (IMC3 = 16,14%). Ceilalți 20 de subiecți au făcut parte din grupa IMC4 fiind persoane cu diferit grad de obezitate (4,55%), prin urmare fiecare al 5-lea subiect fiind supraponderal/obez.

În general, și limitele de variație a parametrilor, precum și deviația standard, cresc de la grupa IMC1 spre IMC4, ceea ce permite de a presupune existența combinațiilor particulare dintre masa și talia care determină fenotipuri de risc. Ponderea bărbaților a variat între 13% și 56%, iar a femeilor de la 44% la 87%. Variația cotei de persoane de proveniență rurală a fost între 60% și 75%, iar celor de la oraș - de la 25% la 40%. Coraportul numărului de persoane în funcție de proveniență nu a fost statistic diferită în cohorta studiată ( $\chi^2 = 3,50$ ,  $p = 0,330$ ). Ponderea persoanelor cu raportul CA/CC în limitele stabilite a variat de la 65% la 93%, iar celor obeze s-a mărit odată cu creșterea IMC de la 7% la 35%. Coraportul numărului de persoane nonobeze și cele obeze după parametrul dat a fost statistic diferit în cohorta studiată (testul exact Fisher,  $p = 0,003$ ). Se denotă că coraportul persoanelor după parametrul raportul CA/T este în strânsă asociere cu grupele formate după IMC (testul exact Fisher,  $p = 5,0 \times 10^{-4}$ ). În grupa persoanelor subponderale nu a fost identificată nici o persoană cu parametrul CA/T modificat. Totodată, doar o singură persoană cu parametrul dat a fost în grupa celor obezi. Grupul IMC1 a constituit 6 bărbați și 39 femei, toate valorile parametrilor, cu excepția CC și CA/T, fiind mai mari la bărbați. Bărbații au fost mai înalți cu 15,72 cm decât femeile ( $p < 10^{-6}$ , CI95%: 10,11-21,32). Dar și masa la bărbați a fost cu 11,05 kg mai mare decât la femei ( $p < 10^{-6}$ , CI95%: 7,58-14,51). Deși ambii

acești parametri se aplică la calcularea IMC, indicele nu a demonstrat diferențe semnificative. Raportul circumferințelor abdominală și a coapselor a fost cu 0,05 unități mai mare la bărbați ( $p=0,05$ , CI95%: 0,00-0,10). Femeile normoponderale au avut talia și masa mai mici ca la bărbați cu 12,79 cm și, respectiv, cu 12,12 kg ( $p<10^{-6}$ , CI95%: 11,32-14,26; și, respectiv,  $p<10^{-6}$ , CI95%: 10,53-13,71). Astfel, și valorile IMC au fost cu 0,91 unități mai mici ( $p=2,2\times 10^{-5}$ , CI95%: 0,50-1,33).

Deși parametrii circumferințelor au fost ne semnificativ diferiți, raportul lor a fost cu 0,03 unități semnificativ mai mare la bărbați. Totodată, raportul CA/T a fost cu 0,03 unități mai mic la femei ( $p<10^{-6}$ , CI95%: 0,02-0,04). Femeile supraponderale au prezentat valori semnificativ mai mici pentru talie, masa și CA/CC. La persoanele obeze au fost observate diferențe determinate de sex doar pentru talia, care este mai mare la bărbați cu 16,13 cm ( $p=3,7\times 10^{-4}$ , CI95%: 8,37-23,90), și raportul CA/CC – cu 0,09 unități ( $p=0,01$ , CI95%: 0,02-,015). La persoanele supraponderale s-a observat că cei de proveniență rurală au CA/T mai mare cu 0,03 unități ( $p=0,014$ , CI95%: 0,01-0,05). Aceiași parametri, precum talia și masa, au fost semnificativ diferiți în grupul normoponderalilor. Astfel, persoanele de proveniență urbană au fost cu 2,88 cm mai înalte ( $p=0,004$ , CI95%: 0,91-4,86) și cu 2,08 kg mai grele ( $p=0,044$ , CI95%: 0,05-4,11). Gruparea lotului după valorile circumferinței abdominale a identificat că cca 2/3 (65,68%) de subiecți au fost non-obezi. Cele două grupe de subiecți în baza parametrului CA s-au diferențiat semnificativ după parametrii masa, CC, IMC, CA/CC, CA/T. Subiecții din grupa CA1 au avut circumferința abdominală în mediu cu 13,53 cm mai mică ( $p<10^{-6}$ , CI95%: 12,03-15,02). Se observă că toți parametrii analizați au fost mai mari la subiecții din grupa CA2, cu excepția taliei, însă ne semnificativ. În grupa persoanelor non-obeze a fost evidențiat efectul semnificativ al sexului asupra tuturor parametrii antropometrici. Ponderea bărbaților a fost de 41% în grupul CA1 și 13% în grupul CA2 ( $\chi^2=35,06$ ,  $p=5,0\times 10^{-4}$ ). Proporția persoanelor de proveniență urbană a scăzut de la 38% de cei non-obezi la 23% de cei obezi ( $\chi^2=9,94$ ,  $p=2,5\times 10^{-3}$ ). S-a observat că cota persoanelor obeze după parametrul CA/CC crește de la grupul subiecților non-obezi (3%) la cei obezi (21%) ( $\chi^2=36,46$ ,  $p=5\times 10^{-4}$ ). Proporția persoanelor cu parametru CA/T normal față de cea a persoanelor cu valori anormale se modifică esențial ( $\chi^2=247,37$ ,  $p=5\times 10^{-4}$ ). Toate valorile parametrilor antropometrici au fost semnificativ mai mari la subiecții non obezi de sexul feminin. În grupul CA2 se denotă că bărbații au toți parametrii antropometrici, cu excepția CC, semnificativ mai mari. Din punct de vedere al provenienței, parametrul taliei a fost mai mare cu 2,18 cm la persoanele non-obeze de proveniență urbană ( $p=0,044$ , CI95%: 0,05-4,31). În grupa CA2 persoanele de proveniență rurală au avut o masă mai mică cu 7,36 kg ( $p=0,017$ , CI95%: 1,36-13,37), iar CA cu 3,43 cm ( $p=0,047$ , CI95%: 0,04-6,82). Ceilalți parametri, la fel au fost ne semnificativ mai mari la subiecții din oraș.

**Prezentarea parametrilor lipidici.** Subiecții lotului studiat au avut în mediu valorile tuturor parametrilor lipidici în limitele normale, conform valorilor prag de interpretare. Conținutul TC a fost  $4,33\pm 0,59$  și a variat între 2,87 și 6,89 mmol/l. Nivelul de TG a variat între 1,04 și 2,91 mmol/l, fiind în mediu  $1,45\pm 0,26$  mmol/l. Valoarea medie pentru HDLc a fost  $1,28\pm 0,24$  mmol/l (de la 0,71 la 2,55 mmol/l), iar pentru LDLc – 2,32 mmol/l (de la 0,82 la 5,04 mmol/l). Componenta nonHDLc a variat de la 0,12 la 5,76 mmol/l, cu valoarea medie a conținutului 3,02 mmol/l. Indicele aterogenic al plasmei a variat între -0,26 și 0,49, valoarea medie fiind  $0,06\pm 0,11$ , fiind în limitele valorilor de risc scăzut. Sexul a determinat diferențe semnificative pentru colesterolul total, HDLc și nonHDLc. Femeile au avut conținutul de TC mai mare cu 0,17 mmol/l ( $p=0,006$ , CI95%: 0,05-0,29). HDLc a fost mai mare cu 0,08 mmol/l la femei ( $p=0,002$ , CI95%: 0,03-0,12). Bărbații s-au caracterizat prin conținutul mai înalt cu 0,15 mmol/l de lipidele nonHDLc ( $p=0,008$ , CI95%: 0,04-0,26). Parametrul IAP a fost cu 0,03 unități mai mare la bărbați decât la femei ( $p=0,016$ , CI95%: 0,01-0,05), demonstrând la general riscul sporit pentru procesului proaterogen în rândul bărbaților tineri. Tinerii de proveniență rurală au avut valorile mai mari doar a parametrului nonHDLc cu 0,15 mmol/l decât cei din oraș ( $p=0,007$ , CI95%: 0,04-0,25).

Diferențe semnificative ale parametrilor lipidici între subiecți au fost observate doar pentru conținutul de trigliceride între grupele IMC2 și IMC3. Printre persoanele subponderale, 8,9% dintre subiecți au avut nivel modificat pentru colesterolul total. Cota subiecților normoponderali și supraponderali cu conținut crescut de TC a fost 13,2% și, respectiv, 14,1%. Însă cota acestora printre subiecții obezi fiind de 5%. Cea mai mare parte de subiecți cu nivel modificat de lipide au fost identificate după nivelul HDLc. Această observație a fost valabilă pentru toate grupele de subiecți, cota

minimală fiind printre cei supraponderali (19,7%), iar cea mai mare – cei obezi (40,0%). Ponderea persoanelor cu conținutul modificat de TG a fost minimală în grupa IMC1 (8,9%), dar maximală la cei obezi (35,0%). Conținutul ridicat de nonHDLc a fost observat la 7,6% de normoponderali, la cca 10,0% la cei supraponderali și obezi, dar la 11,1% la persoanele subponderale. Nivelul crescut de LDLc a fost observat la 8,9% de persoane subponderale, 9,9% - la cele normoponderale, 11,3% - la cele supraponderale, însă doar la 5,0% de cei obezi. S-a observat că ponderea persoanelor cu risc scăzut a procesului aterosogenic variază de la persoanele subponderale (77,8%) spre cele cu obezitate (45,0%), iar cota subiecților cu riscul intermediar a variat după cum urmează: 17,8%, respectiv, 45,0%. Cota persoanelor cu risc înalt a fost minimală în grupul IMC1 și cea mai înaltă la cei supraponderali. În grupul IMC1, femeile au avut valori cu tendință de creștere pentru toți parametrii lipidici, în afară de HDLc și trigliceride, dar diferențe semnificative nu au fost observate. În grupul subiecților normoponderali au fost observate diferențe semnificative pentru colesterolul total și HDLc. Astfel, femeile au avut conținutul colesterolului total cu 0,21 mmol/l mai mare decât bărbații ( $p=0,007$ , CI95%: 0,06-0,35), iar HDLc cu 0,1 mmol/l ( $p=0,002$ , CI95%: 0,04-0,17). Valoarea parametrului IAP a fost cu 0,04 unități mai mare la bărbați (CI95%: 0,01-0,07,  $p=0,01$ ). Bărbații supraponderali au avut conținutul de nonHDLc semnificativ mai mic cu 0,37 mmol/l ( $p=0,009$ , CI95%: 0,10-0,65). Ceilalți parametri au fost mai mari la femei. La subiecții obezi nu au fost identificate diferențe ale parametrilor lipidici dependente de sex, dar s-a observat că valorile au fost mai mari la femei pentru parametrii TC, TG și LDLc. Spre deosebire de celelalte grupe, la care nivelul riscului procesului aterosogenic a fost cel scăzut, în grupa IMC4 la femei valoarea medie a acestuia a atins pragul nivelului intermediar. Proveniența subiecților nu a reprezentat factorul de diferențiere a parametrilor lipidici, în afară de cei normoponderali, la care s-a observat că persoanele din oraș au avut conținutul de nonHDLc mai mare cu 0,15 mmol/l decât la cei de proveniență rurală ( $p=0,019$ , CI95%: 0,02-0,27).

Deși anterior a fost observată mărirea cotei persoanelor cu risc intermediar și scăderea celor cu risc scăzut, dar nu pe contul măririi cotei celor cu risc înalt, asocierea cu nivelul IMC nu a fost confirmată (testul Fisher exact,  $p=0,148$ ). Probabil, că aceste observații sunt determinate de grupul de vârstă studiat. Separarea subiecților în funcție de CA a fost asociată doar cu conținutul de nonHDLc, care a fost mai mare cu 0,27 mmol/l la indivizii non-obezi ( $p= <10^{-6}$ , CI95%: 0,17-0,38). Pe de altă parte, la subiecții obezi au fost notate valori mai mari ale celorlalți parametri, însă nesemnificativ. Conținutul de colesterol total a fost cu 0,18 mmol/l mai mare la femeile non-obeze ( $p=0,01$ , CI95%: 0,04-0,32), iar conținutul de HDLc – cu 0,09 mmol/l ( $p=0,005$ , CI95%: 0,03-0,14). Bărbații non-obezi au avut parametrul IAP cu 0,04 unități mai mare decât femeile (CI95%: 0,01-0,07,  $p=0,003$ ). Dar, la persoanele obeze se observă că sexul are influență doar asupra parametrului nonHDLc, care a fost mai mare la bărbați cu 0,42 mmol/l decât la femei ( $p= <10^{-6}$ , CI95%: 0,19-0,65).

**Asocierea dintre parametrii lipidici și statutul antropometric.** Valorile medii ale tuturor parametrilor lipidici, în toate grupurile de subiecți studiați au fost sub valorile prag recomandate. În toate grupele formate, indiferent de parametrul antropometric utilizat, numărul persoanelor cu profil lipidic normal a fost mai mare. Dintre subiecții cu parametrii lipidici nemodificați (234 persoane), 13,3% au fost subponderali, 67,5% - normoponderali, 16,2% - supraponderali și 13% cu obezitate (6 persoane de gradul I și unul de gradul II). Pe de altă parte, 68,4% de persoane nu au avut obezitate după CA. Utilizarea raportului dintre circumferința abdominală și cea a coapselor a demonstrat că 92,7% de persoane au avut parametrul în limitele normale, iar 70% de subiecți cu valorile raportului dintre circumferința abdominală și talie nu au avut valori lipidice anormale. Printre persoanele care aveau cel puțin un parametru lipidic modificat, s-a constatat că numărul de parametri lipidici modificați concomitent a variat de la 1 la 5.

Repartizarea numărului de persoane după numărul parametrilor lipidici pe care l-au avut a demonstrat o asociere inversă. Se observă că persoanele care au avut patru și cinci parametri lipidici modificați sunt de proveniență urbană și sunt de sexul feminin. O persoană din grupul IMC1 a prezentat patru parametri lipidici modificați, conținutul normal de TG și valori normale ale parametrilor antropometrici.

Pentru analiza asocierii dintre parametrii antropometrici și dislipidemiile la subiecții analizați, am comparat grupul format din IMC3 și IMC4 cu CA2. Raportul dintre parametrii antropometrici și profilurile lipidice anormale a fost diferit. Prin urmare, analiza parametrilor studiați a arătat că

concentrațiile lipidelor normale s-au observat în 50 % din cazurile de obezitate după IMC și în 49% cazuri la persoanele cu obezitate centrală. Celelalte grupuri au cuprins subiecții cu unul și/sau mai mulți parametri lipidici modificați. Dintre subiecții cu toți parametrii lipidici normali au fost identificate 28 de persoane care aveau parametrii antropometrici CA și IMC anormale. Grupul CA2 a cuprins mai mulți subiecți cu cel puțin un parametru lipidic modificat decât grupul subiecților cu IMC modificat, fapt ce denotă că CA ar putea identifica mai multe persoane cu profil lipidic modificat.

Așa dar, identificarea persoanelor cu mai mult de un parametru lipidic modificat folosind unul dintre parametrii antropometrici poate avea importanță practică. Deși a fost posibil de a demonstra că în baza circumferinței abdominale se pot identifica mai multe persoane decât în baza IMC în dependență de numărul de parametrii lipidici modificați ( $p=0,5 \cdot 10^{-3}$ ), analiza șanselor a denotat că niciunul dintre acești parametrii antropometrici nu au avut capacitate statistic semnificativă de a delimita subiecții normali și cei obezi (OR=1,04; CI95%: 0,62-1,76,  $p=0,882$ ).

Analiza mai detaliată a identificat 92 de subiecți din grupul CA2 și non-obezi după IMC. Aceste observații denotă că grupului CA2 corespund preponderent persoanele normoponderale 91, doar o singură persoană a fost subponderală. Cca 36% de persoane normoponderale au avut un singur parametru lipidic modificat, cca 12% - doi parametri. Două persoane cu mai mult de 3 parametri lipidici modificați au fost depistate cu valori antropometrice anormale, care aparțin grupei CA2, însă o femeie a fost supraponderală, pe când cealaltă participantă la studiu a fost repartizată în grupul IMC4. Printre cei supraponderali câte 22,5% de subiecți au avut un singur și doi parametri lipidici modificați și o persoană a fost documentată cu trei parametri modificați. Totodată a fost identificată o persoană non-obează după CA din grupul IMC4 de subiecți obezi și având 2 parametri lipidici modificați. O altă persoană cu obezitate abdominală a fost grupată la IMC1 de subiecți subponderali, parametrii lipidici fiind în limitele normei. Dintre persoanelor obeze în funcție de parametrul CA, 32 au fost considerate obeze după raportul CA/CC și doar 59% având parametrii lipidici modificați. În același timp 121 de subiecți au avut valori anormale după parametrul CA/T, cu valori anormale de lipide fiind 39,7% de subiecți.

Rezultatele cercetării realizate, folosind IMC în calitate de indicator de risc CV, a constatat o pondere alarmantă de subiecți supraponderali/obezi - 91 participanți (20,7%), în populația aparent sănătoasă, prin urmare, la fiecare al cincilea subiect a fost documentat un exces ponderal. Aplicând indicatorul antropometric de risc CA, 151 participanți (34,32%) au fost identificați drept subiecți care manifestă obezitate de tip central.

În studiile similare efectuate în Slovacia, Iordania și Turcia, cu participarea studenților, ponderea supraponderabilității/obezității, în funcție de parametrul IMC a variat de la 17,0% la 47,4%. Proiectul național dedicat factorilor de risc pentru bolile netransmisibile (STEPS), realizat în cadrul populației tinere (18-29 de ani), a relevat o valoare medie IMC de 24,4 kg/m<sup>2</sup> la bărbați și 23,2 kg/m<sup>2</sup> pentru femei. În studiul realizat s-au raportat următoarele valori medii ale IMC: 23,8 kg/m<sup>2</sup> la bărbați și 21,9 kg/m<sup>2</sup> la femei.

Reieșind din datele obținute, grupul CA2 a cuprins mai mulți subiecți cu dislipidemie decât grupul subiecților cu IMC modificat, fapt ce denotă că CA ar putea identifica mai multe persoane cu profil lipidic modificat. Parametrul CA a avut tendința de a manifesta o putere discriminatorie mai robustă între subiecții cu profiluri lipidice normale și anormale. Studiul nu a putut ajunge la o semnificație statistică, datorită numărului mic de subiecți incluși în analiză, ceea ce reprezintă posibila limitare a cercetării. Acest fenomen este valabil, în special, pentru grupul de persoane cu minim 2 parametri lipidici modificați, care a inclus un număr insuficient de participanți. În subgrupurile de subiecți cu IMC și CA peste valorile prag au fost identificate mai multe femei cu obezitate după CA decât după IMC, în timp ce bărbații au fost grupați într-un număr mai mare în funcție de IMC decât după valorile CA. Valoarea medie a colesterolului total seric prezentată în studiul STEPS (Republica Moldova) în grupul de vârstă 18-29 ani (612 persoane) a fost de 4,1 mmol/l (4,0 mmol/l la bărbați și 4,2 mmol/l la femei). De asemenea, acest studiu a arătat că nivelul mediu al concentrației HDLc a fost de 1,3 mmol/l pentru populația generală, 1,3 mmol/l la bărbați și 1,4 mmol/l la femei. Aceste date sunt diferite de cele prezentate în studiul actual: valoarea medie a colesterolului total - 4,21 mmol/l la bărbați și 4,38 mmol/l la femei, în timp ce valorile medii ale HDLc au fost 1,23 mmol/l la bărbați și

1,31 mmol/l la femei. Astfel, în ambele studii valorile medii ale acestor parametri au fost mai mici la bărbați decât la femei.

**Evoluarea parametrilor sănătății fizice.** Conform datelor obținute în lucrare dată, numărul de subiecți „bolnavi” pe parcursul a cca 4 ani de studii la Universitate a crescut cu 3,5% (cu 4,76% pentru cei de sexul masculin și cu 3,13% pentru femei). Ponderea persoanelor cu patologii somatice în structura cohorței I.V a crescut semnificativ pe contul micșorării numărului subiecților „sănătoși” ( $p=0,006$  pentru bărbați, respectiv,  $p=0,0005$  pentru femei). Compararea numărului de cazuri de subiecți „sănătoși” și „bolnavi” în cadrul fiecărei facultăți denotă o creștere a numărului de studenți cu patologii în cohortă în punctul I.V comparativ cu punctul I.I de evaluare. Totodată, a fost confirmată existența modificărilor semnificative la nivelul facultăților Farmacie ( $p=0,01$ ), Medicină Nr.1 ( $p=0,0005$ ) și Stomatologie ( $p=0,05$ ) apărute în perioada de observație.

Studiul realizat nu a determinat careva asociere a acestor modificări pentru subiecții sexului masculin în cadrul niciuneia dintre facultăți. Însă, modificarea frecvenței cazurilor de studenți „bolnave” a fost semnificativă doar la facultățile Farmacie ( $p=0,006$ ) și Medicină Nr.1 ( $p=0,0005$ ). Pe perioada studiilor universitare, de asemenea, au survenit modificări și în clasele de patologii depistate. Diferențele numărului de cazuri ale claselor de patologii, conform CIM X au fost asociate semnificativ ( $p=0,0005$ ) cu momentul în care au fost efectuate cercetările (anul I sau anul V).

Evaluarea comparativă atestă o creștere a numărului de cazuri de fiecare clasă de patologii depistate. Doar pentru bolile sistemului nervos (G00.0 – G99.8) și bolile pielii și țesutului celular subcutanat (L00.0 – L99.8) a fost atestată scăderea numărului de cazuri. A fost evidențiată o incidență mai înaltă a treisprezece patologii în ambele cohorte: miopia, scolioza, pielonefrita cronică, cefaleea „zisă de tensiune”, boala cronică a amigdalelor, gastrita cronică, fibroadenomatoza sânului ș.a.

Deși, atât numărul, cât și asocierea de maladii variază de la subiect la subiect, modificarea numărului de cazuri a patologiilor diagnosticate concomitent la o persoană a fost semnificativ diferită la studenții anului I și la cei din anul V, fapt ce denotă schimbări considerabile în spectrul și numărul de boli. Numărul de persoane diagnosticate cu o singură patologie a scăzut în perioada studiilor, de la intervalul 31,87 - 42,00% în anul I, la interval 21,95 – 30,30% în anul V. Se observă că în anul V a avut loc nu numai scăderea numărului de persoane diagnosticate cu o patologie, dar și a cotei lor din numărul total de subiecți bolnavi. Totodată, numărul maximal de patologii depistate concomitent la o persoană a crescut până la 8, asocierea fiind semnificativă ( $p=0,0005$ ), confirmând că pe parcursul perioadei de studii starea de sănătate fizică se înrăutățește.

**Evoluarea parametrilor sănătății mintale.** Compararea frecvențelor nivelurilor anxietății ca „Stare” a demonstrat o asociere semnificativă cu timpul în care s-a efectuat studiul, anul I sau V ( $p=0,0005$ ). Fenomenul se explică prin scăderea cotei subiecților cu semne de anxietate severă cu cca 23,0% și majorarea celor cu nivelul ușor și moderat al anxietății.

Este important de menționat faptul că, nivelul de anxietate în rândul studenților din anul I și V, după gradul de severitate, a demonstrat existența unei diferențe statistic semnificative atât la femei, cât și la bărbați. Totodată, rezultatele evaluării au evidențiat modificările la nivel de facultate a numărului și frecvenței cazurilor cu diferit grad de severitate a anxietății ca „Stare”, înregistrând diferențe statistic semnificative ( $p<0,01$ ).

În derularea studiului am cercetat evoluția depresiei, ca un fenomen social important și o problemă de sănătate mintală, utilizând scala BDI-sf. Rezultatele studiului au demonstrat o descreștere a frecvenței subiecților cu semne de depresie, de la cca 52,14% în anul I la 26,23% în anul V. Frecvența cazurilor de prezență sau lipsă a semnelor de depresie în cohorta studiată a fost semnificativ asociată cu anul la care își făceau studiile persoanele evaluate ( $p<0,01$ ). Însă, în cadrul facultăților, numai la Farmacie ( $p<0,01$ ) și Medicină Nr.1 ( $p<0,01$ ) a fost demonstrată o asociere semnificativă între frecvența cazurilor de prezență sau lipsă a semnelor depresive. Supravegherea longitudinală a cohorței timp de 4 ani a stabilit o majorare a cotei depresiei ușoare la studenții anului V și o diminuare a celei moderate și severe. Toate aceste observații au fost identificate pe fundalul scăderii numărului de subiecți în fiecare grupă corespunzător nivelelor de depresie.

Analiza evoluției semnelor depresive în funcție de sex, la participanții în ambele puncte de evaluare nu a stabilit o diferență statistic semnificativă ( $p=0,095$ ). Cu toate acestea, la studentele din anul V a crescut frecvența nivelului sever de depresie, iar la bărbați a celui moderat. O altă direcție a

analizei comparative a fost evaluarea interacțiunii sănătății fizice și mintale. Este cunoscut că anxietatea și depresia, asociate cu maladiile cronice, înrăutățesc gradual starea de sănătate generală. În studiul actual a fost posibil de a stabili asocierea semnificativă dintre starea de sănătate somatică a subiecților în punctul de evaluare I.I și I.V și nivelul de anxietate separat. Subiecții cu semne ușoare și moderate de depresie, la fel, au înregistrat diferențe în funcție de anul de studii.

**Evoluarea parametrilor autoaprecierii stării de sănătate și calității vieții.** Analiza comparativă a datelor scalelor ce caracterizează sănătatea fizică subiectivă denotă o diferență semnificativă dintre valorile parametrilor raportate de studenții din anul I și anul V de studii, cu excepția scalei PF. Însă, variația acestei scale a fost semnificativ mai mare la subiecții anului V ( $p < 0,001$ ). Pentru subiecții anului V valorile scalelor au fost mai mari decât pentru cei din anul I, iar variația acestor scale a fost mai mică.

Evaluarea comparativă a datelor scalelor sănătății mintale, în ambele puncte de evaluare, denotă o diferență semnificativă dintre valorile lor la subiecții din anul I și anul V de studii. La studenții anului V valorile scalelor au fost mai mari decât la cei din anul I, iar variația rezultatelor a fost mai mică.

Rezultatele obținute confirmă ipoteza inițială referitor la dependența calității vieții de anul de studii. Astfel, valorile mai mari ale scalelor ce caracterizează sănătatea subiectivă a studenților anului V denotă o calitate a vieții autoraportată mai înaltă comparativ cu anul I. Așadar, datele comparative furnizate de chestionarul SF-36v2 la anul I și V atestă o calitate a vieții autoraportate mai înaltă la studenții anului V.

## Rezumat

**Titlul și cifrul proiectului instituțional:** 15.817.04.42A *Identificarea și validarea BIomarkerilor Genetici și Epigenetici în bolile cronice Non-Transmisibile cu impact major asupra sănătății publice.*

**Directorul proiectului** Curocichin Ghenadie, dr. hab. șt. med., prof. univ.

**Denumirea organizației** Laboratorul Genetică, IP USMF Nicolae Testemițanu

**Direcția strategică** Sănătate și biomedicină

**Termenul de realizare** 2015-2019

**Scopul proiectului** constă în perfecționarea sistemelor de estimare a riscului cardiometabolic și sistemelor de prognozare a evoluției bolilor cronice netransmisibile prin utilizarea markerilor genetici și non-genetici.

### Obiectivele proiectului

1. Identificarea biomarkerilor non-genetici, genetici și epigenetici de risc și de pronostic în BCN indicate prin explorarea bazelor de date accesibile;
2. Studiarea în dinamică (în cadrul studiului de cohortă lansat în 2011) a markerilor moleculari ai riscului cardiometabolic în lotul de 3000 de tineri din RM;
3. Studiarea expresiei în dinamică a genelor factorilor de risc cardiometabolic în cohorta de tineri din studiul prospectiv de cohortă;
4. Formarea lotului de pacienți cu profiluri specifice ai factorilor de risc cardiometabolic (obezitate, diabet zaharat tip II, dislipidemie, hipertensiunea arterială) din populația RM;
5. Validarea biomarkerilor stabiliți în loturile indivizilor din studiul prospectiv de cohortă prin testarea lor în loturile de pacienți cu obezitate, diabet zaharat tip II, dislipidemie, hipertensiunea arterială;
6. Estimarea rolului biomarkerilor selectați/validați în predicția riscului și evoluției clinice a maladiilor de interes;
7. Elaborarea unui prototip de chip pentru testarea biomarkerilor asociați cu riscul/evoluția BCN și perfecționarea sistemului de estimare a riscului și prognozei în BCN în baza chip-ului, preconizat a fi adus la faza pre-marketing și patentat.

## Rezultatele obținute

1. Au fost genotipați 3600 de subiecți pe baza polimorfismelor genelor: GALNT2, CELSR2, LPL, LIPC, CETP, APOB, ANGPTL3, LIPG, GCKR, MYH6, PITX2, NOS1AP, SCN10A care contribuie la menținerea metabolismului lipidic.
2. Au fost evaluați, în dinamică, la intervalul de 5 ani, factorii de risc cardiovascular, în lotul de 176 de studenți, anul V, 17 parametri biochimici. Prin metoda fotometrică au fost determinate nivelurile de glucoză, lipoproteinele cu densitate înaltă (HDL), apolipoproteina A, apolipoproteina B, proteina C reactivă (CRP), lipoproteinele cu densitate joasă (LDL), colesterolul total, trigliceridele, iar prin metoda imunoenzimatică (ELISA) - adiponectina, leptina, interleuchina 6 (IL 6), interleuchina 10 (IL 10), interleuchina 12 (IL 12), interleuchina 18 (IL 18), C-peptidul, insulina, feritina. În lotul de 324 de studenți, anul V, au fost testați 5 parametri biochimici: glucoza, lipoproteinele cu densitate înaltă (HDL), lipoproteinele cu densitate joasă (LDL), colesterolul total, trigliceridele.
3. În cadrul cercetării realizate a fost demonstrată asocierea între locusul CELSR2\_rs629301 și parametrul LDLc, iar subiecții cu alela T în locusul respectiv au avut în medie valori LDLc cu 0,26 mmol/l mai mari decât acei cu varianta G.
4. Subiecții posesori ai alelei T au avut cu 0,06 mmol/l mai mică concentrația de trigliceride.
5. Din toți locii analizați în asociere cu parametrii lipidici în populația studiată s-a stabilit că locii APOB\_rs1042034, CETP\_rs3764261 și LPL\_rs12678919 denotă cea mai înaltă asociere cu nivelul trigliceridelor, deși nu ating pragul de semnificație scontat.
6. Portajul alelei APOB\_rs1042034\_T determină conținutul mai ridicat de trigliceride cu 0,05 mmol/l. Varianta alelică CETP\_A a fost asociată cu mărirea cantității de HDLC cu cca 0,1 mmol/l. Purtătorii variantei G în locusul LPL\_rs12678919 au avut valori mai mari cu 0,7 mmol/l de colesterol total și cu 0,7 mmol/l de LDLc.
7. Deși nu a fost confirmată asocierea dintre LIPG\_rs7241918 și nivelul HDLC, s-a determinat că portajul alelei T se asociază cu cantitatea mai mare în medie cu 0,05 mmol/l. Însă, analiza de asociere a portajului alelei G a demonstrat că subiecții respectivi au avut conținutul de HDLC cu 0,24 mmol/l mai mic.
8. Specificul dereglărilor cardiometabolice și manifestările clinice la pacienții obezi sunt condiționate de polimorfismele genetice, implicate în procesele reglatorii.
9. În cadrul cercetării a fost validată, într-o populație independentă, asocierea dintre polimorfismele genelor CETP (rs3764261), LPL (rs12678919) și concentrația serică de trigliceride; polimorfismele studiate ale genelor LIPG (rs7241918), CETP (rs3764261) și concentrația HDL-colesterol; dintre polimorfismul genei CELSR2 (rs629301) și concentrația LDL-colesterol; dintre varianta polimorfă a genei APOB (rs1042034) și concentrația serică de trigliceride. S-a identificat asocierea dintre polimorfismul genei LIPG (rs7241918) și indicele de aterogenitate a plasmei. Polimorfismul genei DOCK7 (rs2131925) nu a demonstrat asocieri semnificative cu parametrii antropometrici și biochimici studiați.
10. Analiza variantelor genetice polimorfe a demonstrat existența impactului asupra parametrilor antropometrici: polimorfismele genelor GALNT2 (rs4846914) și CELSR2 (rs629301) au fost semnificativ asociate cu indicele masei corporale, iar polimorfismul genei CETP (rs3764261) a demonstrat o asociere semnificativă cu raportul circumferința abdomenului/circumferința coapselor.
11. Rezultatele validării unor polimorfisme genetice la populația Republicii Moldova în asociere cu anumiți factori de risc cardiometabolic permite fundamentarea științifică și elaborarea conceptului unui „quick-chip”, care va accelera și va face mai precisă estimarea riscului și prognosticului evoluției BCN, contribuind astfel la dezvoltarea medicinei preventive stratificate și medicinei curative personalizate în Republică și în regiune.



## Concluzii

1. În cadrul proiectului, s-au examinat clinic 500 de participanți în studiu (bolnavi) și a fost obținut materialul biologic (lotul de bolnavi extins până la 1530).
2. Au fost elaborați primerii și sondele moleculare corespunzătoare anumitor polimorfisme ale genelor GALNT2, CELSR2, LPL, LIPC, CETP, APOB, ANGPTL3, LIPG, GCKR, MYH6, PITX2, NOS1AP, SCN10A care contribuie la menținerea metabolismului lipidic.
3. S-a realizat genotiparea pentru polimorfismele asociate genelor GALNT2, CELSR2, LPL, LIPC, CETP, APOB, ANGPTL3, LIPG, GCKR, MYH6, PITX2, NOS1AP, SCN10A la lotul de 3600 de persoane.
4. Au fost evaluați, în dinamică, la intervalul de 5 ani, factorii de risc cardiovascular, în lotul de 176 de studenți, anul V, 17 parametri biochimici. Prin metoda fotometrică au fost determinate nivelurile de glucoză, lipoproteinele cu densitate înaltă (HDL), apolipoproteina A, apolipoproteina B, proteina C reactivă (CRP), lipoproteinele cu densitate joasă (LDL), colesterolul total, trigliceridele), iar prin metoda imunoenzimatică (ELISA) - adiponectina, leptina, interleuchina 6 (IL 6), interleuchina 10 (IL 10), interleuchina 12 (IL 12), interleuchina 18 (IL 18), C-peptidul, insulina, feritina. În lotul de 324 de studenți, anul V, au fost testați 5 parametri biochimici: glucoza, lipoproteinele cu densitate înaltă (HDL), lipoproteinele cu densitate joasă (LDL), colesterolul total, trigliceridele.
5. În cadrul cercetării a fost validată, într-o populație independentă, asocierea dintre polimorfismele genelor CETP (rs3764261), LPL (rs12678919) și concentrația serică de trigliceride; polimorfismele studiate ale genelor LIPG (rs7241918), CETP (rs3764261) și concentrația HDL-colesterol; dintre polimorfismul genei CELSR2 (rs629301) și concentrația LDL-colesterol; dintre varianta polimorfă a genei APOB (rs1042034) și concentrația serică de trigliceride. S-a identificat asocierea dintre polimorfismul genei LIPG (rs7241918) și indicele de aterogenitate a plasmei. Polimorfismul genei DOCK7 (rs2131925) nu a demonstrat asocieri semnificative cu parametrii antropometrici și biochimici studiați.
6. Analiza variantelor genetice polimorfe a demonstrat existența impactului asupra parametrilor antropometrici: polimorfismele genelor GALNT2 (rs4846914) și CELSR2 (rs629301) au fost semnificativ asociate cu indicele masei corporale, iar polimorfismul genei CETP (rs3764261) a demonstrat o asociere semnificativă cu raportul circumferința abdomenului/circumferința coapselor.
7. Rezultatele validării unor polimorfisme genetice la populația Republicii Moldova în asociere cu anumiți factori de risc cardiometabolic permite fundamentarea științifică și elaborarea conceptului unui „quick-chip”, care va accelera și va face mai precisă estimarea riscului și prognosticului evoluției BCN, contribuind astfel la dezvoltarea medicinei preventive stratificate și medicinei curative personalizate în Republică și în regiune.
8. Au fost publicate 13 articole științifice, inclusiv 5 articole în reviste indexate ISI și SCOPUS, și 13 rezumate ale comunicărilor, inclusiv 6 rezumate în culegeri ale conferințelor științifice din străinătate.

## Participarea în programe și proiecte internaționale

1. Proiect internațional de cercetare bilaterală cu Universitatea Grigore Tudor Popa din Iași, România- 16.80013.8007.13/Ro: "Optimizarea tratamentului cu Implant Cochlear la copiii cu hipoacuzie senzorieurală autosomal recesivă nonsindromică cu mutații la nivelul Genei GJB2". Conducătorul proiectului d.h.ș.m., prof.univ. Ghenadie CUROCICHIN, perioada de realizare 2016-2018.  
Cooperări în programe europene și internaționale:
2. "Consolidarea capacităților de cercetare în medicina moleculară din RM prin conectarea la infrastructura de cercetare europeană (RECAMMER)", Directorul proiectului – CUROCICHIN Ghenadie, *durata – 12 luni (01.04.15 – 30.03.2016)*.
3. Proiect în cadrul apelului de concurs „BONUS EUROPEAN pentru participarea în Programul ORIZONT 2020”, în cadrul Contractului de Grant „Nr. 2014/346-992 al Comisiei Europene. "Suportul Financiar pentru participarea Republicii Moldova în Programul Cadru al Uniunii Europene de cercetare-inovare ORIZONT 2020." Bugetul – 7000 lei. Directorul proiectului – CUROCICHIN Ghenadie dr. hab. șt. med., prof. univ. (2017-2017).
4. Proiectul "Modernizarea infrastructurii de cercetare pentru facilitarea participării în programele europene, RESINFRA" în cadrul programului "*Întărirea capacităților de biobanking pentru cercetări biomedicale în Moldova.*" Scopul propunerii este crearea unei biobănci pentru cercetări biomedicale în Republica Moldova, ce ar oferi oportunități de apropiere de comunitățile și consorțiile internaționale, prin transferul practicilor bune de operare de la BBMRI (2018-2018).

### Proiecte care nu au obținut finanțare:

1. Propunerea de proiect 755197-1 Comprehensive approach to patient stratification (CAPS), programul H2020-SC1-2016-2017 (Personalised Medicine), SC1-PM-02-2017. Director de proiect – Curocichin Ghenadie. Termenul - 5 ani, bugetul estimativ – 6 mln euro. (Nu a obținut finanțare, înaintat în anul 2016).  
Scopul: elaborarea și testarea conceptului bazat pe o metodologie holistică de aplicare a seturilor complexe de biomarkeri în asociere cu profilarea psihosocială și comportamentală pentru îmbunătățirea stratificării pacienților.
2. Propunerea de proiect 755342-1 Stratification of the patients under standard anti-tuberculosis treatment according to the stress level, gene expression, immunological and biochemical salivary biomarkers (StratifTB), programul H2020-SC1-2016-2017 (Personalised Medicine), SC1-PM-02-2017. Director de proiect – Curocichin Ghenadie dr. hab. șt. med., prof. univ. Termenul - 5 ani, bugetul estimativ – 6 mln euro (Nu a obținut finanțare, înaintat în anul 2016).  
Scopul: stratificarea pacienților cu fenotip similar în baza abordării pe direcții multiple a răspunsului variat al indivizilor la intervenții terapeutice standard în TB pulmonar.
3. Propunerea de proiect 18.80.07.18A/PS Studiul de validare a biomarkerilor ADN în tumorile și plasma pacienților cu cancer. Proiect în concursul organizat în cadrul Programului de Stat "Medicina de precizie în prevenirea, diagnosticul și tratamentul patologiilor". Director de proiect – Curocichin Ghenadie dr. hab. șt. med., prof. univ. (Nu a obținut finanțare, înaintat în anul 2017).

## LISTA

lucrărilor publicate în cadrul proiectului de cercetare

**- articole din reviste cu factor de impact**

RADULESCU, L.; CUROCICHIN, G.; BUZA, A.; PARII, S.; MERIACRE, T.; CHIABURU-CHIOSA, D.; BUTNARU, C.; BIRKENHAGER, R.; MARTU, C. Efficiency of SNPs for the Detection of 35delG Mutation in 50 Cases with Nonsyndromic Hearing Loss. In: *Revista de Chimie*, 8 (69), 2018, 2273-2277, Bucuresti, Romania. (IF 1,41) <http://www.revistadechimie.ro/pdf/68%20RADULESCU%20L%208%2018.pdf>

**- articole din alte reviste editate în străinătate (SCOPUS),**

1. CHIOSA, D.; GAVRLIUC, S.; CUROCICHIN, Gh. Rolul factorilor non- convenționali de risc cardiovascular în calitate de biomarkeri ai bolilor cardiovasculare. *Archives of the Balkan Medical Union*, 2016, 51(1), 181- 187, ISSN 0041- 6940.
2. CHIOSA, D. L'homocysteine: un nouveau facteur de risque cardiovasculaire. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2017, 52(1) suppl., 190-194. ISSN 0041-6940.
3. SHEREMET, M.; SYDORCHUK, L.; SHIDLOVSKYI, V.; BEDENYUK, A.; SYDORCHUK, R.; BATIG, V.; KUROCHKIN, GH.; LEVITSKY, A.; CHYMPOI, K. Effect of APO- 1 / FAS, CTLA-4 and BCL-2 genes polymorphisms on the risk of goiter nodular forms with autoimmune thyroiditis occurrence among the bukovinian population. *Archives of the Balkan Medical Union*, 2017, vol. 52(2), pp. 11-18. ISSN 15849244. IF 0,1.
4. ȘALARU, V.; CUROCICHIN, GH. Multimorbiditatea - o provocare pentru medicina de familie. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2017, 52 (1) suppl., 186-189. ISSN 0041-6940.

**- articole din reviste naționale:****• categoria B**

1. IGNAT, R.; GAVRILIUC, S.; LEVIȚCHI, A.; LUPU, L.; CHIOSA, D.; ISTRATI, V.; CUROCICHIN, Gh. Factorii antropometrici de risc cardiovascular la tinerii din Republica Moldova. *Sănătate Publică Economie și Management în Medicină*. 2016, 3(67), 104 -106, ISSN 1729-8687.
2. LUPU, L.; IGNAT, R.; LEVIȚCHI, A.; CUROCICHIN, Gh. Diferența în sănătatea fizică la tineri în funcție de mediu de reședință. *Sănătate Publică Economie și Management în Medicină*. 2018, 3(77), 25-29, ISSN 1729-8687.

**• categoria C,**

1. IGNAT, R.; GAVRILIUC, S.; LUPU, L.; CHIOSA, D.; BUZA, A.; BUTOVSCAIA, C.; LEVIȚCHI, A.; CUROCICHIN, Gh. Caracteristica factorilor convenționali de risc cardiovascular la populația tânără din Republica Moldova. *Moldovan Journal of Health Sciences*. 2017, 11(1), 33-43. ISSN 2345-1467.
2. LESNIC, E.; TODORIKO, L.; PALADI, C.; NIGULEANU, A.; SEMIANIV, I.; EREMENCHUK, I.; CUROCICHIN, GH. Evaluarea comparativă a cazurilor de tuberculoză pulmonară din orșul Chișinău (Moldova) și regiunea Cernăuți (Ucraina): studiu retrospectiv, descriptiv. *Moldovan Journal of Health Sciences*. 2017, 11(1), 78-88. ISSN 2345-1467.
3. SCURTU, A.; ISTRATI, V.; SCORPAN, A.; GAVRILIUC, S. Rolul polimorfismului genelor sintazelor oxidului nitric în boala de reflux gastrointestinal. Conferința Națională de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională, Actualități în gastroenterologie și hepatologie. *Arta Medica*, 2016, 2 (59), 33-35, ISSN 1810-1852.

**- teze ale comunicărilor la congrese, conferințe, simpozioane, în culegeri (internaționale):**

1. GAVRILIUC, S.; IGNAT, R.; ISTRATI, V.; LEVIȚCHI, A.; PÂNTEA, V.; LUPU, L.; CHIOSA, D.; CUROCICHIN, Gh. The association between anthropometric parameters and serum lipids in university students from Republic of Moldova. In: *The 55<sup>th</sup> National Congress of Cardiology*. Sinaia, România, 2016, Abstracts, p.61.
2. LEVITSKY, A.; KUROCHKIN, G. Young population profiling for NCDs risk assessment. P18.081, Abstract book from European Human Genetics Conference ESHG2016, May 21-24, 2016, Barcelona, Spain, pag. 545.
3. GAVRILIUC, S.; IGNAT, R.; LEVIȚCHI, A.; LUPU, L.; CHIOSA, D.; SAMSON, I.; CUROCICHIN, Gh.; ISTRATI, V. Urban versus rural - parametrii antropometrice și profilul lipidic printre studenții medici din Republica Moldova. *Volum de rezumate. Al 17-lea Congres Național de Medicina Internă, Călimănești-Căciulata, România, 29 martie - 01 aprilie 2017, Volumul VIII*.
4. SHEREMET, M.; SYDORCHUK, L.; SHIDLOVSKYI, V.; BEDENYUK, A.; KUROCHKIN, GH; LEVITSKY, A. Caspase-Dependent Mechanisms of Apoptosis Induction and The Activity of Peroxidation and Antioxidant Defense in the Thyroid Tissue of Patients with Nodular Forms of Goiter Combined with Autoimmune Thyroiditis and Thyroid Adenoma Depending on the Allelic Status of Bcl-2 (Rs17759659), CTLA-4 (Rs231775), APO-1 / Fas (Rs2234767) Genes. *Arch. of the Balkan Medical Union. Bulgarian National Section*. Sofia, Bulgaria.2017,A90-A91.
5. BUZA, A.; LEVITCHI, A.; PARII, S.; CHIABURU, A.; CUROCICHIN, G. Molecular genetic profile of nonsyndromic sensorineural hearing loss. În: *Volum rezumate Conferinței Zilele Spitalului Clinic de Recuperare „Trecut, prezent și viitor în recuperare”*, Ediția a-XVI-a. Iași, Romania, 2018, 89-90.
6. LUPU, L.; CUROCICHIN, Gh.; ROJNOVEANU, Gh.; VOVC, V.; IGNAT, R.; LEVIȚCHI A. The evolution of the health status of medical students in multidimensional aspects (physical, mental, social). Catalog, *Salonul Internațional de creativitate și inovare "Euroinvent-2019"*, 16 mai 2019, Iași, România, 193-194, ISSN 2601-4564.

**- teze ale comunicărilor la congrese, conferințe, simpozioane, în culegeri (naționale):**

1. CURLIUC, V. Optimizarea condițiilor de extracție a ADN din sângele integru coagulat pentru genotipare prin tehnica TaqMan. *Culegere de teze. Conferința științifică a studenților și masteranzilor "Viitorul ne aparține"*, ed. a VII-a. 27 aprilie 2017, Universitatea Academiei de Științe a Moldovei. 2017, p 23.
2. GARAN, S. PCR-on-chip. *Culegere de teze. Conferința științifică a studenților și masteranzilor "Viitorul ne aparține"*, ed. a VII-a. 27 aprilie 2017, Universitatea Academiei de Științe a Moldovei. 2017, p 25.
3. GAVRILIUC, S.; IGNAT, R.; LEVITCHI, A.; LUPU, L.; CHIOSA, D.; BUZA, A.; BUTOVSCAIA, C.; ISTRATI, V.; CUROCICHIN, Gh. Prevalence of lipid abnormalities among young moldovans. In: *The 6th International Medical Congress for Students and Young Doctors*, Chisinau, Republic of Moldova, 12-14 May 2016, p. 53-54. ISBN978-9975-3028-3-8.
4. IGNAT, R. Tobacco smoking among medical students from the Republic of Moldova. Abstract Book, *Conference on Non-communicable Diseases "Health risk factors and prevention of injuries and diseases"*. 2019, 56, ISBN 978-9975-82-141-4.
5. JIAN, M.; POPESCU, V.; COBZAC, V. The three-dimensional liver matrix for tissue engineering. In: *Abstract book. MedEspera 2018. The 7<sup>th</sup> International Medical Congress for Students and Young Doctors*, May 3-5, 2018, 201-202. ISBN 978-9975-47-174-9.
6. JIAN, M.; COBZAC, V.; VERESTIUC, L.; POPESCU, V. Obtaining of a suitable osteochondral graft for articular cartilage engineering. In: *Abstract book. MedEspera 2018. The 7<sup>th</sup> International Medical Congress for Students and Young Doctors*, May 3-5, 2018, 202. ISBN 978-9975-47-174-9.
7. LUPU, L.; IGNAT, R.; CHIOSA, D.; CUROCICHIN, Gh. Sănătatea tinerilor mediciști. În: *Culegere de rezumate științifice ale studenților, rezidenților și tinerilor cercetători*.

**- postere prezentate la manifestări științifice în străinătate**

1. GALBUR, V.; LEVITCHI, A.; GALEA-ABDUSA, D. Frequencies of genes involved in warfarin metabolism in the population of the Republic of Moldova. Conference of the Romanian society of medical genetics, Timisoara Romania, 18–20 septembrie 2019.
2. GAVRILIUC, S.; IGNAT, R.; ISTRATI, V.; LEVIȚCHI, A.; PÂNTEA, V.; LUPU, L.; CHIOSA, D.; CUROCICHIN, Gh. The association between anthropometric parameters and serum lipids in university students from Republic of Moldova. *The 55th National Congress of Cardiology, September 21st-24th*, 2016. Sinaia, România. Program, p.61.
3. GAVRILIUC, S.; IGNAT, R.; LEVIȚCHI, A.; LUPU, L.; CHIOSA, D.; SAMSON, I.; CUROCICHIN, Gh.; ISTRATI, V. Urban versus rural - parametrii antropometrici și profilul lipidic printre studenții medici din Republica Moldova. *Volum de rezumate. Al 17-lea Congres Național de Medicina Internă, Călimănești-Căciulata, România, 29 martie-01 aprilie 2017, Volumul VIII. (E-poster)*
4. LEVITSKY, A., KUROCHKIN, G. Young population profiling for NCDs risk assessment. P18.081, Abstract book from European Human Genetics Conference ESHG2016, May 21-24, 2016, Barcelona, Spain.
5. NACU, V.; JIAN, M.; MOGHILDEA, I.; COBZAC, V.; NACU, L.; POPESCU, V. Animal liver matrix obtained by decellularization procedure. In: Poster Presentations Program, 01-P004. *5-th TERMIS World Congress*, September 5, 2018, Kyoto International Conference Center, Kyoto, Japan. [http://www2.convention.co.jp/termis-wc2018/pdf/pro\\_poster.pdf](http://www2.convention.co.jp/termis-wc2018/pdf/pro_poster.pdf)

**- postere prezentate la manifestări științifice în țară**

1. CHIOSA, D. Factorii non-convenționali de risc cardiovascular la tineri. Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu. Chișinău, 18–21 octombrie 2016, p.32.
2. GAVRILIUC, S. Parametrii antropometrici și modificările profilului lipidic printre studenții medici supraponderali și obezi. Program- invitație, Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu". Chișinău, 18–21 octombrie 2016, p.32.

**– tezele de doctorat susținute, cu referință la proiectul realizat**

1. Teza de doctor în științe medicale: Estimarea impactului polimorfismelor mononucleotidice asupra factorilor antropometrici de risc cardiovascular și spectrului lipidic la tineri. Autor: Gavriliuc Svetlana. Data susținerii publice: 27.02.2019. Consultant științific la teza de doctorat: Curocichin Ghenadie d.h.ș.m., prof. universitar.
2. Teza de doctor în științe medicale: Evoluția stării de sănătate a studenților medici în aspect multidimensional - fizic, mintal, social. Autor: Lupu Lilia. Data susținerii publice: 24.05.2019. Conducător științific la teza de doctorat: Curocichin Ghenadie d.h.ș.m., prof. universitar.

**- certificatele de inovație**

1. GAVRILIUC, S.; CUROCICHIN, GH.; ISTRATI, V.; LEVIȚCHI, A.; BUZA, A.; BUTOVSCAIA, C.; POPESCU, V. Genotiparea polimorfismului mononucleotidic GALNT2 rs4846914 prin tehnica TaqMan Real-Time. Certificat de inovator nr. 5639 din 5 martie 2018, emis de USMF Nicolae Testemițanu.
2. LUPU, L.; CUROCICHIN, GH.; IGNAT, R.; LEVIȚCHI, A. Metoda de apreciere a fenomenelor depresive la studenții medici. Certificat de inovator nr. 5644, emis de USMF Nicolae Testemițanu.
3. LUPU, L.; CUROCICHIN, GH.; IGNAT, R.; LEVIȚCHI, A. Metoda de apreciere a stării de anxietate la studenții medici. Certificat de inovator nr. 5645, emis de USMF Nicolae Testemițanu.
4. LUPU, L.; CUROCICHIN, GH.; IGNAT, R.; LEVIȚCHI, A. Metoda de auto-apreciere a stării de sănătate subiectivă și calității vieții studenților medici. Certificat de inovator nr. 5646, emis de USMF Nicolae Testemițanu.

## Fișa de prezentare a rezultatelor proiectului de cercetare

## I. Sumarul activităților proiectului realizate

	<i>Activități planificate</i>	<i>Activități realizate și rezultate noi obținute în cadrul proiectului (150 cuvinte)</i>
1.	Examinarea clinică a 500 de participanți în studiu (bolnavi) și obținerea materialului biologic (extinderea lotului de bolnavi până la 1530).	Au fost examinați clinic 500 de participanți în studiu (bolnavi) și obținut materialul biologic (extins lotul de bolnavi până la 1530).
2.	Identificarea biomarkerilor în loturile din 3600 de reprezentanți ai populației Republicii Moldova (sănătoși) și 500 bolnavi.	Au fost identificați o parte din biomarkeri (biochimici, genetici și epigenetici) în loturile din 3600 de reprezentanți ai populației Republicii Moldova (sănătoși) și 500 bolnavi.
3.	Obținerea datelor privind genotipurile subiecților selectați și frecvența alelelor, pentru validarea unor <i>situs</i> -uri ADN, variabile interindividual ( <i>SNP - single nucleotide polymorphisms</i> ), în calitate de markeri moleculari genetici ai obezității și altor factori convenționali de risc cardiovascular, în loturile studiate.	<p>În anul 2019 au fost obținute și completate datele privind genotipurile (MYH6, PITX2, NOS1AP, SCN10A) subiecților selectați și frecvența alelelor, pentru validarea unor <i>situs</i>-uri ADN variabile interindividual (<i>SNP - single nucleotide polymorphisms</i>, rs365990 [A/G], rs2200733 [C/T], rs12143842 [C/T], rs6795970 [A/G]), în calitate de markeri moleculari genetici ai obezității și riscului cardiovascular, în lotul de 2521 persoane.</p> <p>Cercetătorii științifici Curocichin Ghenadie și Ignat Rodica au participat, în perioada de referință, la 3 expoziții internaționale de inventică cu elaborarea "Evoluția stării de sănătate a studenților medici în aspect multidimensional (fizic, mintal, social)" și au fost distinși cu 3 medalii de aur. Aceste rezultate au fost publicate în teza de doctor în științe medicale, cu același titlu, susținută public de către D-na Lupu Lilia, în luna mai, anul curent.</p>
4.	Evaluarea, în dinamică, la intervalul de 5 ani, a factorilor de risc cardiovascular, în rândul studenților medici, în anul V (punctul 2 de evaluare).	În anul 2019 au fost evaluați, în dinamică, la intervalul de 5 ani, factorii biochimici și antropometrici de risc cardiovascular, în lotul de 176 de studenți, anul V, (17 parametri biochimici și 5 factori antropometrici). Prin metoda fotometrică au fost determinate nivelurile de glucoză, lipoproteinele cu densitate înaltă (HDL), apolipoproteina A, apolipoproteina B, proteina C reactivă/ sensibilitate înaltă (hs-CRP), lipoproteinele cu densitate joasă (LDL), colesterolul total, trigliceridele), iar prin metoda imunoenzimatică (ELISA) - adiponectina, leptina, interleukina 6 (IL-6), interleukina 10 (IL-10), interleukina 12 (IL-12), interleukina 18 (IL-18), C-peptidul, insulina, feritina. În lotul de 324 de studenți, anul V, au fost testați 5 parametri biochimici: glucoza, lipoproteinele cu densitate înaltă (HDL), lipoproteinele cu densitate joasă (LDL), colesterolul total, trigliceridele.

## II. Relevanța rezultatelor științifice obținute (pînă la 200 de cuvinte)

Proiectul contribuie substanțial la elaborarea tehnologiilor perfecționate de estimare a riscului cu privire la bolile cronice netransmisibile în populația din Republica Moldova, iar prin crearea bio-băncii populaționale, se pun bazele pentru dezvoltarea și implementarea abordărilor personalizate în diagnosticul și tratamentul bolilor cronice netransmisibile.

Rezultatele studiului au fost aprobate ca valoare științifică și implementate în activitatea secției sănătate studenți/rezidenți a IMSP Clinica Universitară de Asistență Medicală Primară a USMF „Nicolae Testemițanu”. În baza rezultatelor cercetării în cauză a fost: implementat programul de alimentație sănătoasă în dependență de maladie și riscurile de sănătate; organizat serviciul psihologic pentru acordarea asistenței specializate tinerilor în cadrul IMSP Clinica Universitară de AMP; implementat cursul introductiv universitar „Promovarea sănătății tinerilor – deziderat important în pregătirea profesională a viitorilor medici”; creat Centrul de Consiliere și Ghidare în Carieră în cadrul IP USMF „Nicolae Testemițanu”.

## III. Volumul total al finanțării

<i>Finanțarea planificată (mii lei)</i> <b>6387,0</b>	<i>Executată ( mii lei)</i> <b>buget în curs de executare</b>
--	--

## IV. Volumul cofinanțării (mii lei)

<b>Cofinare a USMF: 1277,4</b>
--------------------------------

## V. Lista colaborărilor inițiate în cadrul proiectului

Colaborarea internațională este axată pe elaborarea în comun a proiectelor de cercetare pentru participarea în concursurile H2020, identificarea oportunităților de asociere sau accesare a Centrelor de Excelență europene și infrastructurii lor, transferul de cunoștințe și experiență, dar și vizite de mobilitate. Astfel, în cadrul proiectului RECAMMER, sunt stabilite relații de colaborare cu ICGEB, Trieste, Italia, ceea ce a contribuit la aderarea Republicii Moldova la ICGEB, (legea nr. 293 din 29.11.2018).

O altă colaborare se realizează în cadrul proiectului bilateral Moldo-Român, cu reprezentanții UMF ”Gr. T. Popa”, Iași, România, pentru studierea în comun a aspectelor genetice ale surdității neurosenzoriale non-sindromice, cu impact asupra pacienților cu implantul cohlear. Aceasta presupune schimbul de experiențe, protocoale de lucru și colectare a datelor, a materialului biologic, a metodelor de investigații, precum și metodologii:

Universitatea de Medicina «Gr.T.Popa», proiect bilateral: ”Optimizarea tratamentului cu Implant Cochlear la copiii cu hipoacuzie senzorieurală autosomal recesivă nonsindromică cu mutații la nivelul Genei GJB2”, din cadrul Programului de cooperare științifică și tehnologică, semnat la București, la data de 14 octombrie 2015 între Academia de Științe a Moldovei și Autoritatea Națională pentru Cercetare Științifică și Inovare din România (ANCSI), înscris în Registrul de stat al proiectelor din sfera științei și inovării cu cifrul 16.80013.8007.13/Ro, prin Hotărîrea CSȘDT nr.225 din 25 august 2016.

Una din colaborări a fost stabilită sub forma de două consorții pentru depunerea a două proiecte la programul Horizon 2020. În cadrul propunerii de proiect StratifTB, s-a activat în parteneriat cu următoarele instituții: UMF ”Gr. T. Popa”, Iași, România; Universitatea de Stat din Bucovina, Cernăuți, Ucraina; UMF ”Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România; Universitatea de Stat din Grodno, Grodno, Belarus; Institutul Regional de Oncologie, Iași, România. Partenerii în cadrul propunerii de proiect CAPS au fost: Universitatea de Medicină, Graz, Austria; Universitatea din Cipru, Cipru; Fundația pentru Cancer a regelui Hussein, Iordan; Universitatea din Tartu, Tartu, Estonia; compania ASPER Biotech AS, Tartu, Estonia. În colaborare cu Biobanca Estoniană a fost

generat profilul genetic al populației Republicii Moldova (*date nepublicate*).

În cadrul laboratorului se efectuează investigații genetice de genotipare a pacienților cu probleme ale glandei tiroide, în cadrul contractului de colaborare dintre USMF și Universitatea de Stat din Bucovina, Cernăuți, Ucraina.

În cadrul colaborării cu laboratorul Centrului Medical al Universității din Freiburg, Germania a fost validată soluția tehnologică de genotipare TaqMan al genei *GJB2* prin metoda alternativă - secvențierea ADN prin metoda Sanger.

#### VI. Lista evenimentelor organizate / la care s-a participat în cadrul proiectului

**Organizată** Conferința "Medicina Personalizată și Biotehnologii în Medicină", Chișinău, 12 septembrie 2018, cu participarea cercetătorilor din străinătate, prof. Alessandro Marcello, șef laborator de Virologie Moleculară (ICGEB) și dr. Reedik Magi, șef departament Bioinformatică al Centrului Estonian de Genomică, Universitatea din Tartu.

#### **Lista forurilor la care s-a participat**

#### **Comunicări prezentate la manifestări științifice, publicate ca rezumat - în străinătate**

1. GAVRILIUC, S.; IGNAT, R.; ISTRATI, V.; LEVIȚCHI, A.; PÂNTEA, V.; LUPU, L.; CHIOSA, D.; CUROCICHIN, Gh. The association between anthropometric parameters and serum lipids in university students from Republic of Moldova. In: *The 55<sup>th</sup> National Congress of Cardiology*. Sinaia, România, 2016, Abstracts, 61.
2. LEVITSKY, A., KUROCHKIN, G. Young population profiling for NCDs risk assessment. P18.081, *Abstract book from European Human Genetics Conference ESHG2016*, May 21-24, 2016, Barcelona, Spain, 545.
3. BUZA, A.; LEVITCHI, A.; PARI, S.; CHIABURU, A.; CUROCICHIN, G. Molecular genetic profile of nonsyndromic sensorineural hearing loss. În: *Volum rezumate Conferinței Zilele Spitalului Clinic de Recuperare „Trecut, prezent și viitor în recuperare”*, Ediția a-XVI-a. Iași, Romania, 2018, 89-90.
4. LUPU, L.; CUROCICHIN, GH.; ROJNOVEANU, GH.; VOVC, V.; IGNAT, R.; LEVIȚCHI, A. Evoluția stării de sănătate a studenților medici în aspect multidimensional (fizic, mintal, social). Participare la expoziția internațională „EUROINVENT” 18.05.2019, Iași, România.
5. LUPU, L.; CUROCICHIN, GH.; ROJNOVEANU, GH.; VOVC, V.; IGNAT, R.; LEVIȚCHI, A. Evoluția stării de sănătate a studenților medici în aspect multidimensional (fizic, mintal, social). Participare la expoziția internațională Salonul Internațional de Inventii, Inovații „Traian Vuia” 14.06.2019, Timișoara, România.
6. LUPU, L.; CUROCICHIN, GH.; ROJNOVEANU, GH.; VOVC, V.; IGNAT, R.; LEVIȚCHI, A. Evoluția stării de sănătate a studenților medici în aspect multidimensional (fizic, mintal, social). Participare la expoziția internațională „INVENTICA” 26-28.06.2019, Iași, România.

#### **- naționale cu participare internațională**

1. GAVRILIUC, S.; IGNAT, R.; LEVITCHI, A.; LUPU, L.; CHIOSA, D.; BUZA, A.; BUTOVSCAIA, C.; ISTRATI, V.; CUROCICHIN, Gh. Prevalence of lipid abnormalities among young moldovans. In: *The 6th International Medical Congress for Students and Young Doctors*, Chisinau, Republic of Moldova, 12-14 May 2016, 53-54.

#### **- naționale**

1. CURLIUC, V. Optimizarea condițiilor de extracție a ADN din sângele integrat coagulat pentru genotipare prin tehnica TaqMan. *Culegere de teze. Conferința științifică a studenților și masteranzilor “Viitorul ne aparține”*, ed. a VII-a. 27 aprilie 2017, Universitatea Academiei de Științe a Moldovei. 2017, 23.



2. GARAN, S. PCR-on-chip. *Culegere de teze. Conferința științifică a studenților și masteranzilor "Viitorul ne aparține"*, ed. a VII-a. 27 aprilie 2017, Universitatea Academiei de Științe a Moldovei. 2017, 25.
3. LUPU, L.; IGNAT, R.; CHIOSA, D.; CUROCICHIN, Gh. Sănătatea tinerilor medicinisti. În: *Culegere de rezumate științifice ale studenților, rezidenților și tinerilor cercetători*. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu din Republica Moldova. Chișinău, 2016, 45.

#### VII. Lista mobilităților efectuate în cadrul proiectelor

1. Curocichin Ghenadie, dr. hab. șt. med., conf. univ., Italia, Trieste, Area Science Park, ICGEB. Stabilirea relațiilor de colaborare, preluarea experienței, 2017.
2. Curocichin Ghenadie, dr. hab. șt. med., conf. univ., Estonia, Tartu. Centrul Genomic Estonian și Biobanca Estoniană. Prezentarea laboratorului de genetică al USMF și diseminarea realizărilor proiectului instituțional, 8.03.2017.
3. Levițchi Alexei, dr. șt. biol., Italia, Trieste, Area Science Park, ICGEB Stabilirea relațiilor de colaborare, preluarea experienței, 2017.
4. Levițchi Alexei, dr. șt. biol., Estonia, Tartu. Centrul Genomic Estonian și Biobanca Estoniană. Prezentarea laboratorului de genetică al USMF și diseminarea realizărilor proiectului instituțional, 8.03.2017.
5. Abdușa Daniela, dr. șt. biol., Iași, Romania, Spitalul Clinic de Recuperare și UMF Gr.T.Popa. Conferința cu participare internațională "Zilele spitalului clinic de recuperare 2018 "trecut, prezent și viitor în recuperare", 15 – 17 martie 2018.

#### VIII. Informații despre infrastructura utilizată în realizarea proiectului

Laboratorul de genetică al USMF Nicolae Testemițanu este dotat cu aparat pentru amplificarea ADN - Quant Studio 6 (Applied Biosystems), utilizat pentru stabilirea genotipurilor subiecților investigați, aparatele și instrumentele necesare pentru extracția ADN și evaluarea calitativă și cantitativă a ADN, dar și două ultracongelatoare pentru stocarea ADN la temperaturi de -70 °C.

Pentru realizarea proiectului a fost utilizată infrastructura de genotipare GWAS a Universității din Tartu, infrastructura bioinformatică a biobăncii din Tartu ABI.

Pentru evaluarea parametrilor biochimici și imunologici a fost utilizată aparatajul laboratorului privat InVitro Diagnostics.

În cadrul colaborării cu laboratorul Centrului Medical al Universității din Freiburg, Germania, prin secvențierea ADN utilizând metoda Sanger a fost validată soluția tehnologică - metoda de genotipare TaqMan a genei GJB2, folosită pentru detectarea surdității neuro-senzoriale.

#### IX. Dificultăți/impedimente apărute pe parcursul realizării proiectului

1. Încăperile destinate cercetării nu corespund standardelor sanitare și tehnice internaționale și regionale.
2. Se înregistrează o insuficiență a cercetătorilor calificați.
3. Procesul de procurări centralizate a reactivelor este de lungă durată și împiedică realizarea obiectivelor la timp.

#### X. Beneficiarul (ministere, instituții de stat sau private, întreprinderi, etc.)

Agenția Națională pentru Cercetare și Dezvoltare al Republicii Moldova;  
Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova

Director proiect,

d.h.ș.m., prof univ. Curocichin Ghenadie

\_\_\_\_\_  
(semnătura)