

Școala doctorală în domeniul Științe medicale

Cu titlu de manuscris
CZU: 618.11-008.9:618.11-007.59-005.4-092.9(043.2)

Lazăr Cornelia

**Caracteristica metabolică a ischemiei/reperfuziei
cauzate de torsiunea/detorsiunea ovariană**

315.01. Biochimie medicală

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Chișinău, 2021

Teza a fost elaborată la Catedra de biochimie și biochimie clinică
a Universității de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu”

Conducător științific:

Tagadiuc Olga,
dr. hab. șt. med., conf. univ. *semnătura*

Conducător prin cotutelă:

Mișina Ana,
dr. hab. șt. med., conf. cerc. *semnătura*

Membrii comisiei de îndrumare:

Gudumac Valentin,
dr. hab. șt. med., prof. univ. *semnătura*

Protopop Svetlana,
dr. șt. med., conf. univ. *semnătura*

Andronache Lilia,
dr. șt. med., cerc. șt. *semnătura*

Susținerea va avea loc la 17.02.2021, ora 14:00, în regim online: meet.google.com/mjj-voan-tuj
în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului
Științific al Consorțiului din 14.12.2020 (*proces verbal nr.12*).

Componența Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

Lîsîi Leonid,
dr. hab. șt. med., prof. univ. *semnătura*

Membrii:

Tagadiuc Olga,
dr. hab. șt. med., conf. univ. *semnătura*

Mișina Ana,
dr. hab. șt. med., conf. cerc. *semnătura*

Stratulat Silvia,
dr. șt. med., conf. univ. *semnătura*

Referenți oficiali:

Gudumac Valentin,
dr. hab. șt. med., prof. univ. *semnătura*

Popovici Mihail,
dr. hab. șt. med., prof. univ., acad. al AȘM *semnătura*

Moșin Veaceslav,
dr. hab. șt. med., prof. univ. *semnătura*

Autor

Lazăr Cornelia *semnătura*

CUPRINS

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII	4
CONȚINUTUL TEZEI	7
1. METABOLISMUL OXIDATIV ÎN TORSIUNEA/DETORSIUNEA OVARIANĂ.....	7
2. MATERIALE ȘI METODE DE STUDIU ÎN TORSIUNEA OVARIANĂ EXPERIMENTALĂ	7
2.1. Modelul experimental	7
2.2. Pregătirea materialului biologic și investigații biochimice.....	8
2.2.1. Pregătirea materialului biologic pentru studiu	8
2.2.2. Investigații biochimice	8
2.3. Analiza statistică a rezultatelor	8
3. MODIFICĂRI BIOCHIMICE ÎN ISCHEMIA/REPERFUZIA OVARIANĂ	9
3.1. Impactul intervenției chirurgicale asupra markerilor biochimici studiați.....	9
3.2. Modificarea indicilor metabolici în ischemia ovariană	9
3.3. Influența tipului de reperfuzie asupra biomarkerilor evaluați în torsiunea ovariană	12
CONCLUZII GENERALE.....	17
RECOMANDĂRI PRACTICE	17
BIBLIOGRAFIE	18
INFORMAȚII PRIVIND VALORIFICAREA REZULTATELOR CERCETĂRII	20

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea și importanța problemei cercetate. Torsiunea ovariană (TO) reprezintă o afecțiune rară, dar severă, cu o prevalență de 2,7% [1] - 3% [2], până la 6% [3]. La moment se află pe locul cinci în cadrul urgențelor ginecologice chirurgicale [1] și poate fi întâlnită la orice vârstă, marea majoritate a cazurilor înregistrându-se la femei de vârstă reproductivă [4]. Este o urgență medicală care afectează 4,9/100.000 din populația de sex feminin cu vârsta cuprinsă între 1-20 ani [5]. Aproximativ 80% dintre cazuri apar în perioada de vârstă reproductivă [2], iar 20% dintre cazuri apar în timpul sarcinii [6]. Incidența maladiei în timpul sarcinii în datele literaturii variază de la aproximativ 1-10 la 1000 [7] până la 1 la 5000 de sarcini [2] și apare mai frecvent în primul trimestru, la pacientele care au urmat tratament pentru infertilitate pentru procedura de fertilizare *in vitro* (FIV) sau stimulare ovariană [8], aceasta fiind o cauză a creșterii incidenței maladiei [9].

Torsiunea ovariană este definită ca rotația parțială sau totală în jurul axei sale vasculare a trompei uterine, a ovarului sau a ambelor [5], cu obstrucție a fluxului venos, limfatic și arterial, având ca și consecință modificări ischemice, care pot determina necroză ovariană [5, 8]. Chiar dacă principalul factor de risc în apariția maladiei sunt formațiunile de volum ovariene, s-a observat că și ovarele sănătoase pot fi implicate în procesul patologic [4], iar aceasta, probabil, are loc din cauza laxității ligamentare excesive, a spasmului tubar sau a modificărilor presiunii intraabdominale la vârsta neonatală și prepubertară [10]. S-a constatat că la pacientele cu vârsta sub 15 ani în mai mult de 50% de cazuri ovarele torsionate sunt normale [4, 5], pe când la femeile adulte afecțiunea este frecvent determinată de prezența unor anomalii ovariene (teratom, endometriom, chisturi, sindrom de hiperstimulare ovariană, etc.) [11].

Diagnosticul corect este foarte important pentru femeile de vârstă reproductivă, mai ales că manifestările clinice ale bolii sunt nespecifice [12], iar intervenția medicului poate fi întârziată din această cauză [5]. Tratamentul întârziat din cauza unui diagnostic greșit poate duce la complicații precum pierderea ovarelor, cu efecte negative asupra fertilității [5, 12]. Dacă nu se intervine chirurgical, pot apărea tromboflebite, hemoragii, infecție [13], peritonită [12, 13] și moarte [5, 12]. Managementul tradițional în torsiunea ovariană presupune ovariectomie, în timp ce managementul conservator include detorsionarea segmentului răsucit. Dacă torsiunea ovariană este diagnosticată și tratată precoce prin manevra de detorsionare, perspectivele păstrării fertilității sunt favorabile [14], restabilirea unei circulații sangvine adecvate fiind scopul intervenției chirurgicale care se efectuează [15]. Astfel, TO, fiind o urgență chirurgicală, necesită diagnostic și tratament imediat pentru a evita diferite complicații grave [5] și pentru a diminua incidența infertilității [12, 13, 15], care constituie o problemă importantă de sănătate publică, pentru care diagnosticul și tratamentul sunt invazive, costisitoare și stresante [16].

Conform cercetărilor anterioare [14, 15, 17, 18], în torsiunea ovariană SRO (speciilor reactive ale oxigenului) le revine un rol major în afectarea tisulară cauzată de I/R (ischemie/reperfuzie). Deci, în pofida avantajului de conservare a organului, detorsionarea anexelor torsionate poate avea consecințe negative cauzate de fenomenul reperfuziei. În diferite studii s-a arătat că în timpul procesului de detorsionare o cantitate excesivă de oxigen molecular este furnizată țesuturilor și se produc cantități mari de SRO, care sunt implicate în deteriorarea țesuturilor [15, 17, 18]. Potrivit datelor literaturii, leziunea de reperfuzie a fost bine documentată în alte organe decât în ovar. Totuși, există publicații care indică faptul că expunerea ovarelor la I/R este însoțită de stres oxidativ și că administrarea anumitor substanțe reduce gradul de vătămare și ajută la o recuperare mai rapidă [15, 17, 18]. Astfel, leziunile prin fenomenul I/R din TO necesită o bună cunoaștere, monitorizare și o strategie terapeutică care ar reduce efectele negative ale SRO

asupra ovarelor, asigurând buna lor funcționare după manevra de detorsionare și împiedicând apariția complicațiilor.

Scopul cercetării a fost studierea modificărilor metabolice cauzate de ischemie/reperfuzie în torsiunea/detorsiunea ovariană experimentală pentru evidențierea indicilor specifici de diagnostic ai leziunilor tisulare ovariene și argumentarea strategiilor de tratament care ar reduce leziunile de reperfuzie.

Obiectivele cercetării:

1. Determinarea particularităților metabolice ale leziunilor cauzate de ischemie/reperfuzie la nivelul ovarelor în torsiunea/detorsiunea ovariană experimentală.

2. Studiul expresiei biochimice sangvine a leziunilor prin ischemie/reperfuzie cauzate de torsiunea/detorsiunea ovariană.

3. Identificarea corelațiilor modificărilor biochimice sangvine cu cele tisulare în torsiunea/detorsiunea ovariană experimentală.

4. Evaluarea metodei de reperfuzie controlată asupra indicilor biochimici tisulari și sangvini în torsiunea/detorsiunea ovariană experimentală.

Metodologia cercetării științifice

S-a efectuat un studiu preclinic, experimental, respectând toate rigorile științifice și principiile etice de cercetare instituțională, națională și internațională. Cercetarea a fost efectuată pe șobolani albi de laborator (*Rattus albicans*), modelându-se torsiunea ovariană, cu detorsiune/reperfuzie ulterioară, inclusiv aplicându-se și tehnica de reperfuzie controlată (modelul *on-off*). Pentru realizarea obiectivelor tezei, au fost investigate omogeneratele țesutului ovarian și serul sangvin pentru aprecierea indicilor metabolici ai ischemiei, stresului oxidativ și sistemului antioxidant. A fost obținut **avizul pozitiv al Comitetului de Etică a Cercetării** pentru realizarea studiului: proces verbal nr. 27, la nr. 24, din data de 08.02.2016.

Noutatea și originalitatea științifică a rezultatelor obținute

Cercetarea a relevat date importante cuprinzând indicii metabolismului ce asigură funcționarea celulelor ovariene în condiții de ischemie provocată. Au fost apreciate modificările biochimice care au loc în torsiunea/detorsiunea ovariană experimentală, profunzimea dereglărilor și reflectarea lor sangvină. S-au dozat indicii afectării ischemice, ai stresului oxidativ și de protecție antioxidantă atât la nivel tisular, cât și sangvin, cu determinarea prezenței corelațiilor sangvino-tisulare ale parametrilor evaluați.

Au fost formulate ipoteze privitor la condițiile care favorizează rezistența ovarelor la ischemie, conexiunea dintre modificările metabolice tisulare și cele sangvine. A fost identificat un spectru de indici de laborator din serul sangvin cu valoare diagnostică în TO, dar și de monitorizare după detorsiune. Au fost propuse anumite intervenții terapeutice, pentru un rezultat cât mai eficient al tratamentului chirurgical al TO cu păstrarea ovarelor.

Studiul a aprofundat cunoștințele referitor la metabolismul ovarian în torsiunea ovariană după reperfuzia simplă și cea controlată.

Semnificația teoretică a lucrării. Cercetarea noastră a relevat date importante referitor la metabolismul ovarian în condiții fiziologice și în sindromul de ischemie/reperfuzie din cadrul torsiunii ovariene, apreciindu-se efectele reperfuziei clasice și a celei controlate.

Valoarea aplicativă a cercetării. În studiul nostru au fost aplicate metode de investigație de laborator care au asigurat obținerea rezultatelor de precizie înaltă care ne-au permis argumentarea posibilității utilizării indicilor de laborator (lactatul, albumina ischemic modificată, lactat dehidrogenaza-piruvat) în diagnosticul diferențiat al torsiunii ovariene, cât și în monitorizarea rezultatelor tratamentului (dialdehida malonică, produșii proteici de oxidare

avansată, produșii finali de glicare avansată). Evaluarea comparativă a modificărilor metabolice din țesutul ovarian și serul sangvin după detorsiunea clasică și cea *on-off* a reliefat avantajul reperfuziei controlate în prevenirea intensificării leziunilor tisulare induse prin stres oxidativ în tratamentul chirurgical al TO cu păstrarea ovarelor, aplicarea metodei respective făcându-se ușor și nefiind necesare costuri suplimentare.

Implementarea în practică – în procesul didactic universitar și postuniversitar la Catedra de biochimie și biochimie clinică a USMF “Nicolae Testemițanu”.

Aprobarea rezultatelor științifice. Rezultatele cercetării au fost prezentate, analizate, discutate și aprobate la mai multe foruri științifice naționale și internaționale: *6th International Medical Congress for Students and Young Doctors MedEspera*, USMF “Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Moldova, 12-14 mai 2016; Conferința Științifică Anuală IMU a tinerilor specialiști „*Performanțe și perspective în urgențe medico-chirurgicale*”, Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Moldova, 20 mai 2016; *Zilele Universității și Conferința științifică anuală consacrată aniversării a 90-a de la nașterea ilustrului medic și savant Nicolae Testemițanu*, USMF “Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Moldova, 18-20 octombrie 2017; *Annual Young Medical Scientists' Conference 2017*, Bogomolets National Medical University, Kiev, Ucraina, 27-29 octombrie 2017; *IBC – SOFIA 2017, 2nd INTERNATIONAL BIOMEDICAL CONGRESS of SOFIA 2017*, Medical University – Sofia, Bulgaria, 17-19 noiembrie 2017; Conferința „*Biological markers in fundamental and applied biology. From theory to practice*”, European Scientific Center "Biomarker", or. Brno, Republica Cehă, 10 ianuarie 2018; Conferința „*Modern technologies of diagnostics and monitoring of therapy in experimental, clinical medicine and pharmacy*”, European Scientific Center "Biomarker", or. Brno, Republica Cehă, 15 ianuarie 2018; Conferința științifico-practică „*Theoretical and practical aspects of the use of biological markers in fundamental and applied medicine and biology*”, European Scientific Center "Biomarker", or. Praga, Republica Cehă, 27-29 martie 2018 (**cu acordarea grantului pentru publicarea rezultatelor: <https://escbm.org/page/view/grants>**); *7th International Medical Congress for Students and Young Doctors MedEspera*, USMF “Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Moldova, 3-5 mai 2018; *Zilele Universității și Conferința științifică anuală a cadrelor științifico-didactice, doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților*, USMF “Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Moldova, 18 octombrie 2018 și 17 octombrie 2019; *VI Bukovinian International Medical Congress, BIMCO 2019*, Bukovinian State Medical University, Cernăuți, Ucraina, 2-5 aprilie 2019; *VII Bukovinian International Medical Congress, BIMCO 2020*, Bukovinian State Medical University, Cernăuți, Ucraina, 7-10 aprilie 2020.

Publicații la tema tezei. Au fost publicate 19 lucrări științifice la subiectul tezei, inclusiv 7 articole, dintre care 2 în reviste din baze de date internaționale (SCOPUS, **IF_{CiteScore2019}: 0,6** și Web of Science, **IF_{ISR}: 0,8**), 3 articole în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, categoria B, inclusiv 1 articol în *Moldovan Journal of Health Sciences (Revista de Științe ale Sănătății din Moldova)*, 2 articole în culegeri internaționale și 12 teze în lucrările conferințelor și congreselor științifice naționale și internaționale.

Volumul și structura tezei. 143 de pagini care includ: lista abrevierilor, lista figurilor, lista tabelelor, introducere, 3 capitole, concluzii generale, recomandări practice, bibliografie, informații privind valorificarea rezultatelor cercetării, 3 anexe, declarația privind asumarea răspunderii.

Cuvinte cheie: torsiune ovariană experimentală, leziuni prin ischemie/reperfuzie, reperfuzie controlată, stres oxidativ, specii reactive ale oxigenului, sistem antioxidant

CONȚINUTUL TEZEI

1. METABOLISMUL OXIDATIV ÎN TORSIUNEA/DETORSIUNEA OVARIANĂ

Capitolul 1 prezintă o sinteză a literaturii de specialitate, având drept scop evidențierea acelor aspecte care să reliefeze actualitatea cercetării efectuate. În subcapitolul 1 sunt reflectate mecanismele de apariție și exacerbare a stresului oxidativ, influența acestuia asupra sistemului reproducător feminin, modificările patologice induse de speciile reactive de oxigen, markerii biochimici care sunt sugestivi pentru leziuni oxidative, cât și mecanismele de protecție antioxidantă. În subcapitolul 2 sunt descrise mecanismele biochimice ale dezvoltării leziunilor prin ischemie/reperfuzie, care pot duce la deteriorări celulare și tisulare ireversibile. În subcapitolul 3 sunt expuse date referitor la fenomenul de postcon condiționare ischemică (PcI), care ar avea un efect benefic, diminuând producerea SRO și, în acest fel, reducând leziunile de reperfuzie.

2. MATERIALE ȘI METODE DE STUDIU ÎN TORSIUNEA OVARIANĂ EXPERIMENTALĂ

2.1. Modelul experimental. Cercetarea este una preclinică, experimentală, care a inclus 70 de șobolani albi de laborator (*Rattus albicans*) de la vivariul USMF „Nicolae Testemițanu”, femele, cu masa corporală 180-265 grame, de vârstă reproductivă (6-12 luni), divizate aleator în 7 loturi (Lt): martor, control și 5 loturi cu torsionare ovariană, în corespundere cu protocolul cercetării. Intervențiile chirurgicale au fost efectuate în condiții sterile și cu anestezie generală (intraperitoneală) cu sol. ketamină hidroclorid 10% (Calypsol[®], Gedeon Richter, Ungaria), 50 mg/kg. Timpul oportun pentru efectuarea intervenției chirurgicale a fost considerat momentul când șobolanii rămâneau nemișcați în poziție supină. Pielea abdominală a fost dezinfectată cu sol. Iod povidonă 100 mg/mL (Betadine[®], Egis Pharmaceuticals PLC, Ungaria) și bărbierită. Procedura chirurgicală a durat aproximativ 15 minute. Tuturor șobolanilor le-a fost efectuată laparotomie 2-2,5 cm – incizie verticală în porțiunea inferioară a abdomenului, care să permită accesul la ovare.

Șobolanilor din loturile martor (Lt₁) și control (Lt₂) nu le-a fost provocată ischemia ovarelor. Celor din lotul martor li s-a colectat sânge din aorta abdominală și li s-au prelevat ovarele. Celor din lotul de control li s-a lăsat cavitatea abdominală deschisă pentru o perioadă de 15 min., după care aceasta a fost închisă, urmată peste 3 ore de reanestezierea subiecților, laparotomie repetată pentru colectarea ovarelor și a sângelui din aorta abdominală.

În celelalte loturi de cercetare (Lt₃ – Lt₇) animalelor li s-a modelat torsionarea ovariană pentru o perioadă de 3 ore. Ischemia ovariană a fost provocată prin răsucirea anexei de 3 ori în direcția acelor de ceasornic, fiind fixată de peretele abdominal prin aplicarea suturii cu fir de mătase 3/0, urmată de închiderea peretelui abdominal prin aplicarea de suturi cu fir de mătase 3/0. Ulterior, după 3 ore, animalele au fost reanesteziate și supuse următoarelor manevre, în dependență de lotul din care făceau parte, după cum urmează: lotul 3 – laparotomie și colectarea materialului biologic; lotul 4 – laparotomie cu detorsionare ovariană și închiderea peretelui abdominal prin aplicarea de suturi cu fir de mătase 3/0, iar peste 1 oră reanestezierea animalelor, efectuarea laparotomiei cu prelevarea materialului biologic; lotul 5 – laparotomie pentru înlăturarea torsionării cu aplicarea metodei controlate de reperfuzie, apoi, închiderea peretelui abdominal prin aplicarea de suturi cu fir de mătase 3/0, după care, peste 1 oră, animalele au fost reanesteziate, efectuată laparotomie și colectat materialul biologic; lotul 6 – laparotomie cu detorsionarea ovarelor și închiderea peretelui abdominal prin aplicarea de suturi cu fir de mătase 3/0, iar peste 24 ore reanestezierea șobolanilor, efectuarea laparotomiei și colectarea materialului biologic; lotul 7 – laparotomie pentru înlăturarea torsionării cu restabilirea circulației sangvine prin aplicarea metodei *on-off*, apoi, închiderea

peretelui abdominal prin aplicarea de suturi cu fir de mătase 3/0, după care, peste 24 ore, animalele au fost reanesteziate, efectuată laparotomie și prelevat materialul biologic.

Metoda de reperfuzie controlată (*on-off*) a presupus ca pe vasele anexe ovariene să se aplice o pensă atraumatică, după care ovarul a fost detorsionat. Apoi, în primele 2 minute, până la restabilirea deplină a circulației sangvine, s-a deschis și s-a închis (*on-off*) această pensă, cu un interval de 10 secunde pentru fiecare manevră, pentru a permite restabilirea graduală a circulației sangvine. Ulterior pensa a fost înlăturată, permițând reluarea completă a fluxului sangvin.

Toate animalele au fost eutanasiate sub anestezie după prelevarea materialului biologic.

2.2. Pregătirea materialului biologic și investigații biochimice

2.2.1. Pregătirea materialului biologic pentru studiu

Pentru confirmarea modelului de torsione ovariană ales, aleator din fiecare lot a fost selectat pentru evaluare histopatologică câte un ovar, care a fost plasat în sol. formalină 10% și expediat pentru investigare în cadrul Catedrei de morfopatologie a USMF “Nicolae Testemițanu”. S-a examinat prezența edemului interstițial, congestiei vasculare, hemoragiei și infiltrației leucocitare.

Sângele prelevat a fost plasat în eprubete pentru 30 minute, pentru a se permite coagularea, ulterior centrifugat la 1500 rot/min timp de 10 minute, iar serul a fost păstrat în tuburi Eppendorf în congelator, la -40°C, până la examinarea biochimică. Țesutul ovarian a fost omogenizat în soluție tampon fosfat 0,1 M (pH=7,4), astfel încât diluția finală a omogenatului să fie 1:10, apoi centrifugat timp de 15 minute, la 4°C, 3000 rot/min. Supernatantul a fost plasat în tuburi Eppendorf și păstrat în congelator la temperatura de -40°C până la investigație. Pentru dozarea glutatationului, țesutul ovarian a fost omogenizat în sol. 5% acid sulfosalicilic în raport de 1:5. Omogenatele ovariene au fost pregătite în condiții specifice (folosindu-se gheață) care să permită aprecierea ulterioară a activității enzimaticice.

2.2.2. Investigații biochimice. Toate investigațiile biochimice au fost efectuate după metode adaptate pentru spectrofluorimetrul cu microplăci Synergy H1 (Hydrid Reader) (BioTek Instruments, SUA) și spectrofotometrul Power Wave HT (BioTek Instruments, SUA) ale Laboratorului de biochimie al USMF “Nicolae Testemițanu”. Au fost **evaluați indicii ischemiei:** *lactatul* și *lactat dehidrogenaza-lactat (LDH-L)* conform instrucțiunilor seturilor ELITechGroup (Franța), *lactat dehidrogenaza-piruvat (LDH-P)* conform instrucțiunilor seturilor standard DAC-SpectroMed (R. Moldova), *albumina ischemic modificată (AIM)* [19]; **indicii stresului oxidativ:** *dialdehida malonică (DAM)* [20], *derivații oxidului nitric (DNO)* [21], *produșii proteici de oxidare avansată (PPOA)* [22], *produsele finale de glicare avansată (AGE)* [23]; **markerii sistemului antioxidant:** *superoxid dismutaza (SOD)* [24], *catalaza (CAT)* [25], *glutiation peroxidaza (GPO)* [26], *glutiation-S-transferaza (GST)* [27], *glutiation reductaza (GR)* [28], *glutiationul total (GT)* [29], *glutiationul redus (GSH)* [30], *glutiationul oxidat (GSSG)* – după formula $GSSG=GT-GSH$, *ceruloplasmina (CP)* [21]; **alți indici ai metabolismului:** *glucozo-6-fosfat dehidrogenaza (G6PDH)* [21], *izocitrat dehidrogenaza citoplasmatică NADP⁺-dependentă (ICDH)* [21], *proteina totală* – conform instrucțiunilor setului ELITechGroup (Franța).

2.3. Analiza statistică a rezultatelor s-a efectuat utilizând pachetul software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), versiunea 23.0, aplicând testele: Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk, testul lui Levene, One-Way Anova cu Tukey, Welch’s Anova cu Games-Howell, coeficientul de corelație al rangurilor Spearman.

3. MODIFICĂRI BIOCHIMICE ÎN ISCHEMIA/REPERFUZIA OVARIANĂ

3.1. Impactul intervenției chirurgicale asupra markerilor biochimici studiați

Evaluarea impactului intervenției chirurgicale asupra parametrilor biochimici nu a relevat diferențe statistice semnificative între valorile măsurate în serul sangvin și în omogenatul ovarian între loturile martor (animale intacte) și control (animale supuse doar intervenției chirurgicale). Excepție au fost nivelurile de AIM și CP din serul sangvin. S-a identificat majorarea AIM (figura 3) cu aproximativ 4% ($p=0,003$) și CP cu aproape 9% ($p=0,028$) (figura 12). Astfel, rezultatele studiului modificărilor markerilor biochimici pot fi analizate fără a lua în considerare impactul intervenției chirurgicale, cu excepția analizei schimbărilor valorilor AIM și CP în serul sangvin.

3.2. Modificarea indicilor metabolici în ischemia ovariană

În cercetarea noastră ne-am propus să identificăm modificările metabolice ale deteriorării structural-funcționale a ovarelor torsionate și mecanismele de compensare, precum și elucidarea potențialului preventiv al tehnicii *on-off* de restabilire a circulației sangvine în organ.

Am stabilit că torsiunea ovariană, odată cu blocarea completă a fluxului sangvin, a intensificat metabolismul anaerob, a crescut producerea de SRO, a indus modificarea oxidativă a diferitor molecule și a redus activitatea de protecție antioxidantă a unor enzime din țesutul ovarian.

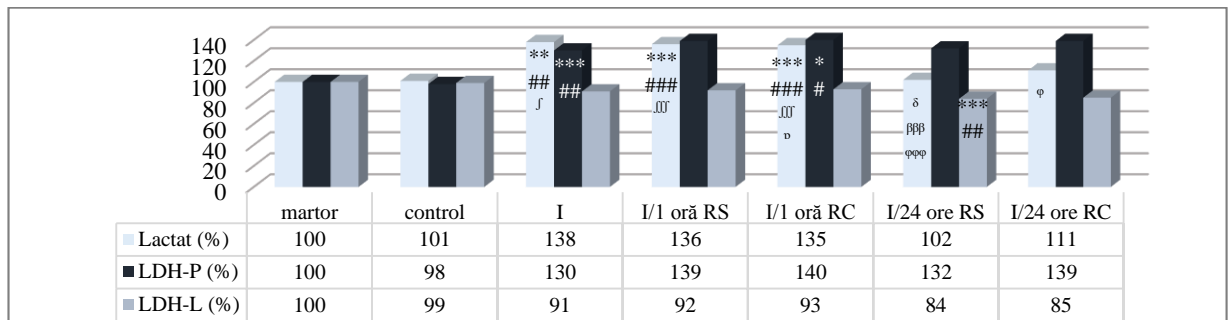


Figura 1. Modificările nivelului lactatului și activității LDH-P și LDH-L în omogenat în torsiunea ovariană experimentală

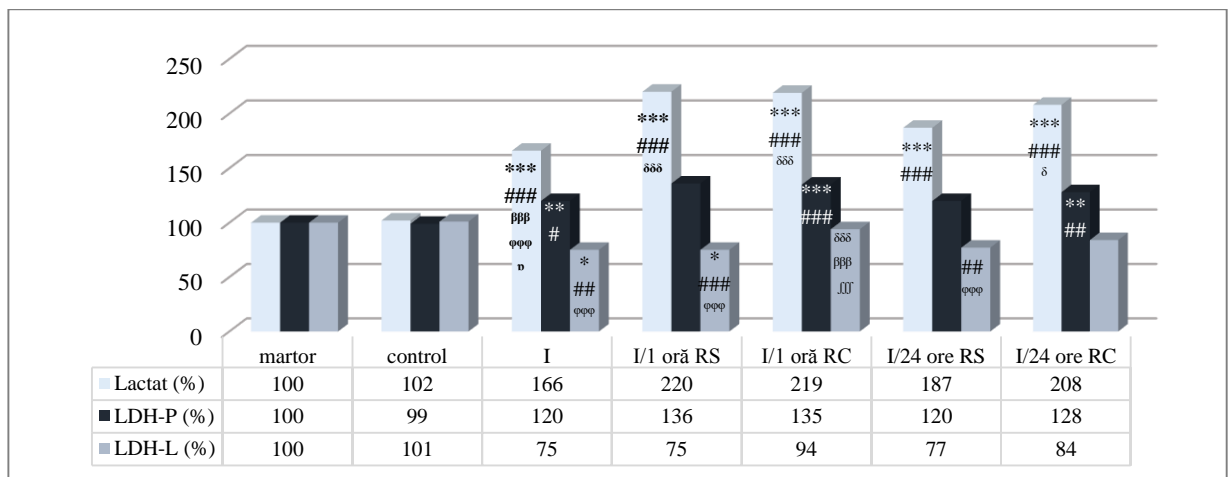


Figura 2. Modificările nivelului lactatului și activității LDH-P și LDH-L în serul sangvin în torsiunea ovariană experimentală

Notă (pentru figura 1 și 2): I – ischemie; RS – reperfuție simplă; RC – reperfuție controlată (*on-off*); LDH-P – lactat dehidrogenaza-piruvat; LDH-L – lactat dehidrogenaza-lactat. Diferență statistic semnificativă comparativ cu: lotul martor (*), control (#), I (δ), I/1 oră RS (β), I/1 oră RC (φ), I/24 ore RS (f), I/24 ore RC (v): *, #, δ, β, φ, f, v – $p<0,05$; **, ##, δδ, ββ, φφ, ff, vv – $p<0,01$; ***, ###, δδδ, βββ, φφφ, fff, vvv – $p<0,001$.

Astfel, la animalele din lotul experimental expus ischemiei ovariene s-a constatat majorarea în omogenat a cantității de lactat cu aproape 38%, $p=0,006$, și a activității LDH-P cu

30%, $p < 0,001$ (figura 1). Deci, este evident faptul declanșării în celule a mecanismelor de adaptare în condițiile întreruperii alimentării cu oxigen, oxidarea anaerobă a glucozei asigurând energia necesară supraviețuirii. Modificări similare ale markerilor ischemiei au fost consemnate și în serul sangvin, unde s-a apreciat o mărire a valorilor lactatului cu aproape 66%, $p < 0,001$ (figura 2), activității LDH-P cu 20%, $p = 0,002$ (figura 2), iar cantitatea de AIM detectată fiind mai mare cu aproximativ 19%, $p < 0,001$ (figura 3), comparativ cu lotul martor.

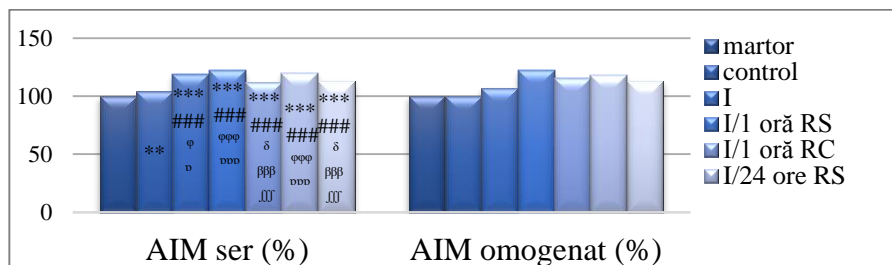


Figura 3. **Albumina ischemic modificată (AIM) în torsiunea ovariană experimentală**

Notă: I – ischemie; RS – reperfuție simplă; RC – reperfuție controlată (*on-off*). Diferență statistic semnificativă comparativ cu: lotul martor (*), control (#), I (δ), I/1 oră RS (β), I/1 oră RC (φ), I/24 ore RS (♯), I/24 ore RC (∩): *, #, δ, β, φ, ♯, ∩ – $p < 0,05$; **, ##, δδ, ββ, φφ, ∩∩, ∪∪ – $p < 0,01$; ***, ###, δδδ, βββ, φφφ, ∩∩∩, ∪∪∪ – $p < 0,001$.

Datele înregistrate sugerează necesitatea evaluării atente a unei paciente cu acuze la dureri abdominale inferioare pentru excluderea torsiunii ovariene atunci când lactatul, LDH-P și/sau AIM serice sunt înalte.

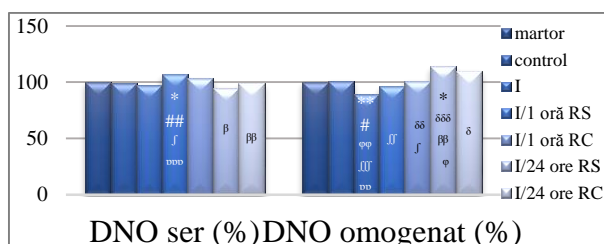


Figura 4. **Derivații oxidului nitric (DNO) în torsiunea ovariană experimentală**

Notă: I – ischemie; RS – reperfuție simplă; RC – reperfuție controlată (*on-off*). Diferență statistic semnificativă comparativ cu: lotul martor (*), control (#), I (δ), I/1 oră RS (β), I/1 oră RC (φ), I/24 ore RS (♯), I/24 ore RC (∩): *, #, δ, β, φ, ♯, ∩ – $p < 0,05$; **, ##, δδ, ββ, φφ, ∩∩, ∪∪ – $p < 0,01$; ***, ###, δδδ, βββ, φφφ, ∩∩∩, ∪∪∪ – $p < 0,001$.

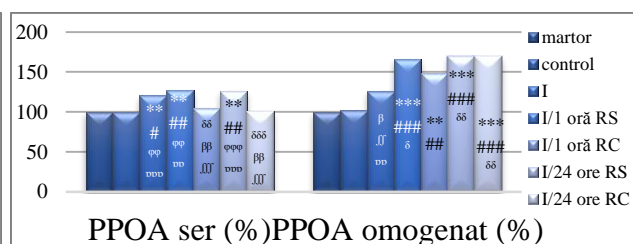


Figura 5. **Prođușii proteici de oxidare avansată (PPOA) în torsiunea ovariană experimentală**

Totodată, în omogenatul șobolanilor lotului doar cu TO s-a remarcat un consum al DNO, fiind determinate valori ale acestora cu aproape 11% mai mici decât în lotul martor, $p = 0,003$ (figura 4). Presupunem că DNO au fost implicați în producerea de oxid nitric.

Rezultatele studiului nostru sugerează că rezistența ovarelor la ischemie ar putea fi datorată atât activității intense a enzimei LDH-P, cât și utilizării eficiente de către țesutul ovarian a DNO.

Concomitent, s-a observat că ischemizarea ovarelor, fără reperfuție, a intensificat formarea de DAM, AGE și PPOA, care sunt cunoscute ca markeri ai leziunilor oxidative. Astfel, în omogenat s-au distins niveluri mai mari de DAM – cu 23%, $p < 0,001$ (figura 7), de AGE – cu 19%, $p = 0,031$ (figura 6), și o tendință de creștere a PPOA, marcată prin cantități mai mari cu aproximativ 26%, $p > 0,05$ (figura 5), comparativ cu lotul martor. În serul sangvin al animalelor doar cu TO au fost determinate valori crescute ale DAM – cu 8%, $p < 0,001$, (figura 7), ale PPOA – cu aproape 21%, $p = 0,007$ (figura 5), AGE-ul menținându-se la niveluri apropiate celor din lotul martor, $p > 0,05$ (figura 6). Rezultatele obținute confirmă faptul că afecțiunea este însoțită de amplificarea stresului oxidativ, iar una dintre abordările terapeutice ar trebui să fie orientată și asupra diminuării formării de radicali liberi, chiar până la intervenția de detorsionare.

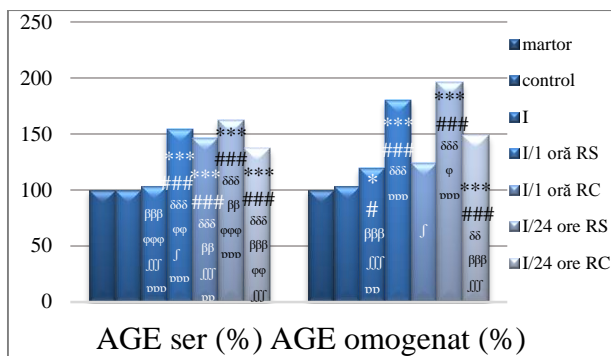


Figura 6. Nivelul produșilor finali de glicare avansată (AGE) în loturile de cercetare

Notă: I – ischemie; RS – reperfuție simplă; RC – reperfuție controlată (on-off). Diferență statistic semnificativă comparativ cu: lotul martor (*), control (#), I (δ), I/1 oră RS (β), I/1 oră RC (φ), I/24 ore RS (J), I/24 ore RC (v): *, #, δ, β, φ, J, v – p<0,05; **, ##, δδ, ββ, φφ, JJ, vv – p<0,01; ***, ###, δδδ, βββ, φφφ, JJJ, vvv – p<0,001.

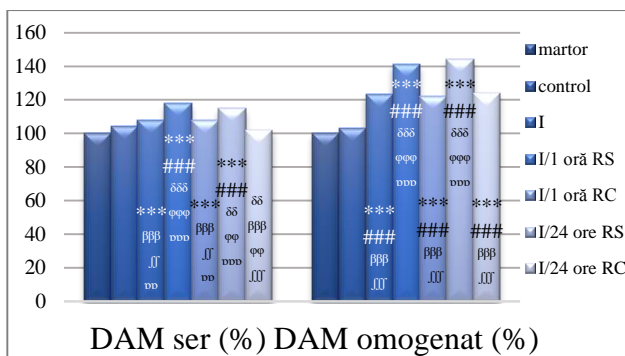


Figura 7. Nivelul dialdehidei malonice (DAM) în torsiunea ovariană experimentală

Noi nu am identificat schimbări statistic semnificative ($p>0,05$) în omogenat în lotul cu torsiune ovariană ale activității CAT (figura 8), GR și GPO (figura 9), G6PDH și ICDH (figura 11), cu excepția scăderii statistic semnificative a SOD – cu 24%, $p=0,002$ (figura 8) și a GST – cu 36%, $p<0,001$ (figura 9). Se pare că diminuarea reacției de dismutare a anionului superoxid în perioada de ischemie este una dintre verigile patogenice care induce apariția de leziuni oxidative tisulare consemnate în cercetarea noastră. În același timp, protecția antioxidantă tisulară în această perioadă este susținută de către CAT, GR, GPO, G6PDH și ICDH, care și-au menținut activitatea similară cu cea stabilită în lotul martor. Suplimentar, am sesizat o tendință de creștere a consumului de glutatoin total și glutatoin redus de către celulele ovariene, valorile acestora fiind mai mici cu aproximativ 13%, respectiv cu 23%, $p>0,05$ (figura 10) după TO comparativ cu lotul martor, ceea ce ar atesta răspunsul compensator, protector al celulelor ovariene expuse unor concentrații înalte de radicali liberi, prin amplificarea mecanismelor de neutralizare glutatoin-dependente.

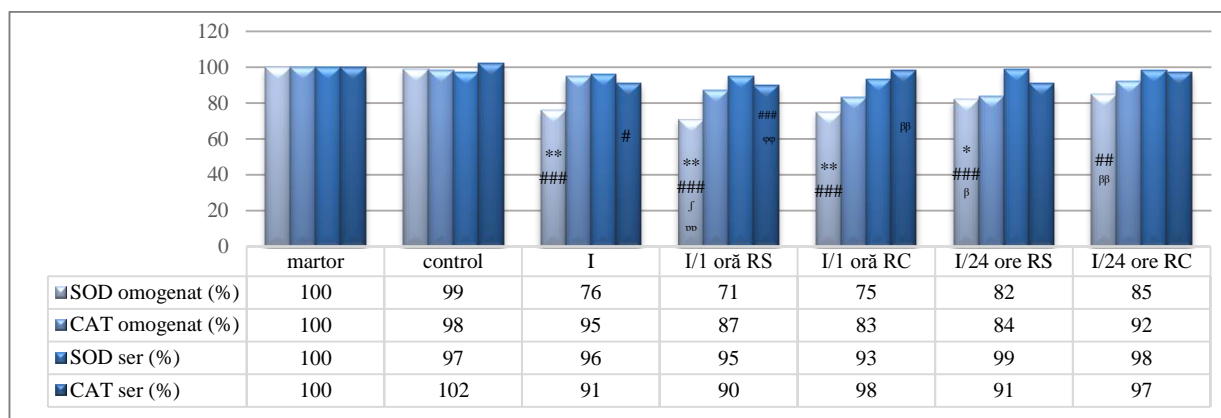


Figura 8. Activitatea superoxid dismutazei (SOD) și catalazei (CAT) din serul sangvin și omogenatul ovarian în torsiunea/detorsiunea ovariană experimentală

Notă: I – ischemie; RS – reperfuție simplă; RC – reperfuție controlată (on-off). Diferență statistic semnificativă comparativ cu: lotul martor (*), control (#), I (δ), I/1 oră RS (β), I/1 oră RC (φ), I/24 ore RS (J), I/24 ore RC (v): *, #, δ, β, φ, J, v – p<0,05; **, ##, δδ, ββ, φφ, JJ, vv – p<0,01; ***, ###, δδδ, βββ, φφφ, JJJ, vvv – p<0,001.

Totodată, după modelarea torsiunii ovariene, GR, enzimă importantă în reciclarea glutatoinului, și-a majorat activitatea în ser cu aproape 25%, $p=0,045$ (figura 9), iar CP a crescut cu aproximativ 7%, $p<0,001$ (figura 12), ceea ce sugerează implicarea acestora în menținerea echilibrată a stării redox a organismului în condiții de ischemie provocată.

Deci, activitatea antioxidantă este relativ adaptată în TO, însă deficiențele în activitatea SOD din țesut impun evaluarea unor strategii de tratament cu antioxidanți ce sunt capabili să capteze SRO, posibil, astfel, reducând-se și leziunile oxidative.

3.3. Influența tipului de reperfuzie asupra biomarkerilor evaluați în torsiunea ovariană

Așa cum tratamentul conservator al TO prevede detorsionarea anexei pentru restabilirea fluxului sangvin, s-a efectuat o analiză comparativă a rezultatelor obținute în **loturile cu reperfuzie** pentru a aprecia utilitatea metodei propuse de reperfuzie controlată în reducerea leziunilor oxidative.

S-a constatat că tipul de reperfuzie nu a avut un impact esențial asupra intensității proceselor anaerobe din țesutul ovarian, așa cum după 1 oră de la restabilirea fluxului sangvin au fost măsurate cantități de lactat și o activitate a LDH-P similare cu cele din perioada de ischemie, $p > 0,05$. Însă, după 24 ore de la detorsiune a fost observată diminuarea nivelului de lactat din omogenat, consemnându-se valori apropiate de cele din lotul martor, $p > 0,05$ (figura 1). Preluarea lactatului din ovare după revascularizarea acestora ar putea explica creșterile serice consemnate (figura 2) și modificările corespunzătoare tisulare din cercetarea noastră (figura 1). Odată cu trecerea timpului (după 24 ore) s-a remarcat o tendință de descreștere serică a cantității de lactat (figura 2), în condițiile menținerii activității enzimei LDH-P din țesutul ovarian la un nivel apropiat de cel din lotul expus doar torsiunii ovariene, $p > 0,05$ (figura 1), ceea ce poate atesta restabilirea capacității ovarelor de a utiliza lactatul și alte substraturi energetice datorită reactivării proceselor de oxidare aerobă.

Tipul de reperfuzie și durata acesteia nu au avut o influență semnificativă asupra AIM (figura 3) din țesutul ovarian, reliefându-se doar o tendință de creștere, mai exprimată în loturile cu reperfuzie simplă *vs.* loturile cu reperfuzie controlată: cu 22% *vs.* 15% după 1 oră și cu 18% *vs.* 13% după 24 ore comparativ cu lotul martor, $p > 0,05$. Însă, în serul sangvin valorile acestui biomarker s-au majorat statistic semnificativ cu aproape 22% *vs.* 12% după 1 oră, respectiv cu 20% *vs.* 13% după 24 ore comparativ cu lotul martor, $p < 0,001$. Concomitent, înregistrarea unui nivel seric mai mic al AIM în loturile *on-off* comparativ cu lotul expus doar TO, $p < 0,05$, și menținerea valorilor acestui indice în ambele loturi cu detorsiune simplă apropiate celor din lotul doar cu ischemie ovariană, $p > 0,05$, este dovada faptului că manevra *on-off* reduce afectarea albuminei și-i asigură o capacitate mai înaltă de a fixa Co^{2+} decât în condiții de reperfuzie simplă.

Rezultatele studiului DNO (figura 4) în loturile cu reperfuzie din TO ne-a sugerat rolul dual al oxidului nitric (NO^{\cdot}), efectele sale posibil fiind dependente atât de concentrația acestuia, cât și a altor radicali, cum ar fi anionul superoxid. În condițiile în care sunt produse cantități mari de anion superoxid cu depășirea capacităților enzimelor antioxidante din prima linie de a asigura o protecție eficientă, NO^{\cdot} ar avea un potențial lezional sporit datorită implicării în formarea de peroxinitrit și nu de DNO. Nivelul DNO din omogenatul animalelor din loturile cu 1 oră reperfuzie s-a modificat nesemnificativ comparativ cu lotul martor, $p > 0,05$, posibil din cauza implicării NO^{\cdot} mai mult în producerea de peroxinitrit decât de DNO. În aceste loturi, totuși, DNO au crescut comparativ cu lotul expus doar ischemiei, dar fără vreo semnificație statistică în lotul cu reperfuzie simplă, $p > 0,05$, și statistic semnificativ în cel cu reperfuzie controlată, $p = 0,001$. Acest fapt reliefează încă o dată efectul protector al reperfuziei *on-off*, confirmat printr-un consum mai exprimat al NO^{\cdot} pentru formarea de DNO, probabil reducându-se astfel cantitatea de peroxinitrit generat. Odată cu restabilirea funcționalității enzimelor antioxidante, după 24 ore, s-a majorat și cantitatea de DNO din țesut, statistic semnificativ comparativ cu lotul cu ischemie ovariană, atât după reperfuzia simplă, $p < 0,001$, cât și după reperfuzia *on-off*, $p = 0,006$, ceea ce poate fi apreciat

ca o utilizare mai scăzută a oxidului nitric pentru producerea de peroxinitrit comparativ cu perioada inițială (după 1 oră). Una dintre strategiile terapeutice care ar trebui dezvoltate în viitor ar trebui orientate spre reducerea nivelului de anion superoxid. Un nivel scăzut al acestui radical ar însemna și o cantitate mai mică de peroxinitrit generat, respectiv cu diminuarea leziunilor țesuturilor.

Metoda de **reperfuzie controlată** vs. **reperfuzie simplă** a avut un efect favorabil asupra diminuării modificărilor oxidative ale diferitor molecule, relevând avantajul tehnicii de detorsionare *on-off*. Însă, trebuie să precizăm că doar aplicarea manevrei *on-off* nu poate să combată toate evenimentele oxidative care sunt legate de momentul restabilirii circulației sangvine din țesutul ovarian și manifestate, în special, la distanță (după 24 ore). Astfel, după 1 oră de la reperfuzia controlată am înregistrat o tendință de creștere a AGE cu 24%, $p > 0,05$, care a trecut de pragul semnificației statistice peste 24 ore, fiind măsurate cantități mai mari cu 49%, $p < 0,001$, comparativ cu lotul martor. Totodată, nivelul de AGE consemnat după 24 ore a fost semnificativ mai mare, inclusiv comparativ cu lotul doar cu TO, $p < 0,01$ (figura 6). Majorări statistice semnificative în omogenat au fost notate și pentru PPOA – cu aproximativ 48%, $p = 0,001$, după 1 oră, respectiv cu 69% – după 24 ore, $p < 0,001$, peste valorile înregistrate în lotul martor, care, însă, după 1 oră au fost apropiate de cele din lotul cu ischemie ovariană, observându-se doar o tendință de majorare – cu 17%, $p > 0,05$, pe când după 24 ore, creșterea a fost cu aproape 34%, $p = 0,009$, peste nivelul lotului doar cu ischemie ovariană (figura 5). Concomitent, cantitatea de DAM măsurată în țesutul ovarian după aplicarea tehnicii *on-off* a fost cu aproximativ 22% după 1 oră, respectiv cu 24% după 24 ore, $p < 0,001$, peste valorile determinate în lotul martor, însă apropiate de cele din lotul cu ischemie, $p > 0,05$ (figura 7), ceea ce dovedește capacitatea reperfuziei controlate de a preveni intensificarea peroxidării lipidelor după restabilirea circulației sangvine în ovarul ischemizat. În același timp, reperfuzia simplă a țesutului ovarian, expus ischemiei pentru o perioadă de 3 ore, a demonstrat exacerbarea lezării oxidative, fapt confirmat prin mărirea cantităților de DAM – cu 41% după 1 oră, respectiv cu 44% după 24 ore, $p < 0,001$ (figura 7), de PPOA – cu 66% după 1 oră, respectiv cu 70% după 24 ore, $p < 0,001$ (figura 5), de AGE – cu 80% după 1 oră, respectiv cu 96% după 24 ore, $p < 0,001$ (figura 6), peste nivelurile lotului martor, depășind statistic semnificativ inclusiv valorile stabilite în lotul de animale expuse doar ischemiei ovariene, $p < 0,05$.

În ambele loturi cu detorsionare controlată în serul sangvin am observat un nivel de PPOA mai mic decât în lotul de animale doar cu TO, $p < 0,01$, și foarte apropiat celui din lotul martor, $p > 0,05$ (figura 5). Suplimentar, a fost înregistrată și o tendință de creștere a GSSG din ser cu 29% după 1 oră, respectiv cu aproape 40% după 24 ore de la aplicarea postcondiționării ischemice, $p > 0,05$, comparativ cu lotul martor, însă fără a depăși valorile notate în lotul doar cu ischemie ovariană, $p > 0,05$ (figura 10). Concomitent, cantitatea de DAM serică după 1 oră de la detorsionarea *on-off* a fost apropiată de cea din lotul cu TO, $p > 0,05$, în ambele loturi indicele peroxidării lipidelor fiind cu aproximativ 8% mai mare, $p < 0,001$, comparativ cu valorile consemnate în lotul martor, și, ajungând la un nivel apropiat celui din lotul de referință (martor) după 24 ore, diferențele fiind ne semnificative, $p > 0,05$ (figura 7).

Chiar dacă cantitatea de AGE serică a fost statistic semnificativ mai mare în loturile cu reperfuzie controlată comparativ atât cu lotul martor (cu 46% după 1 oră, respectiv cu 37% după 24 ore), cât și cu cel doar cu ischemie ovariană (cu 42% după 1 oră, respectiv cu 33% după 24 ore), $p < 0,001$, fără a se observa vreo ameliorare evidentă, totuși, comparativ cu loturile cu reperfuzie simplă, valorile AGE au fost în descreștere după tehnica *on-off*, $p < 0,01$ (figura 6), ceea ce relevă avantajul PCI.

După reperfuza simplă aceste schimbări caracterizate prin creșteri ale nivelurilor serice ale indicilor biochimici ai leziunilor oxidative au fost mult mai exprimate decât după tehnica *on-off*. Astfel, PPOA-ul s-a mărit cu peste 26% în ambele loturi, $p < 0,01$ (figura 5), AGE-ul – cu 54% după 1 oră, respectiv cu 62% după 24 ore, $p < 0,001$ (figura 6), iar DAM-ul – cu 18% după 1 oră, respectiv cu 15% după 24 ore, $p < 0,001$ (figura 7), comparativ cu lotul martor, fiind peste valorile notate în lotul doar cu TO. Prin urmare putem reliefa faptul că în tratamentul TO detorsionarea cu reluarea circulației sangvine este absolut necesară atunci când se dorește păstrarea organului, însă aceasta nu este eficientă pentru preîntâmpinarea afectării oxidative a diferitor molecule.

La moment nu avem date suficiente pentru a face vreo recomandare de a utiliza de sine stătător biomarkerii stresului oxidativ pentru diagnosticul torsionii ovariene. Totuși, ei ar putea completa spectrul de markeri de laborator aplicați în diagnosticul TO și a monitorizării evoluției stării patologice, precum și a eficienței tratamentului aplicat, valorile de referință pentru indicii de laborator respectivi necesitând a fi determinate în studii ulterioare.

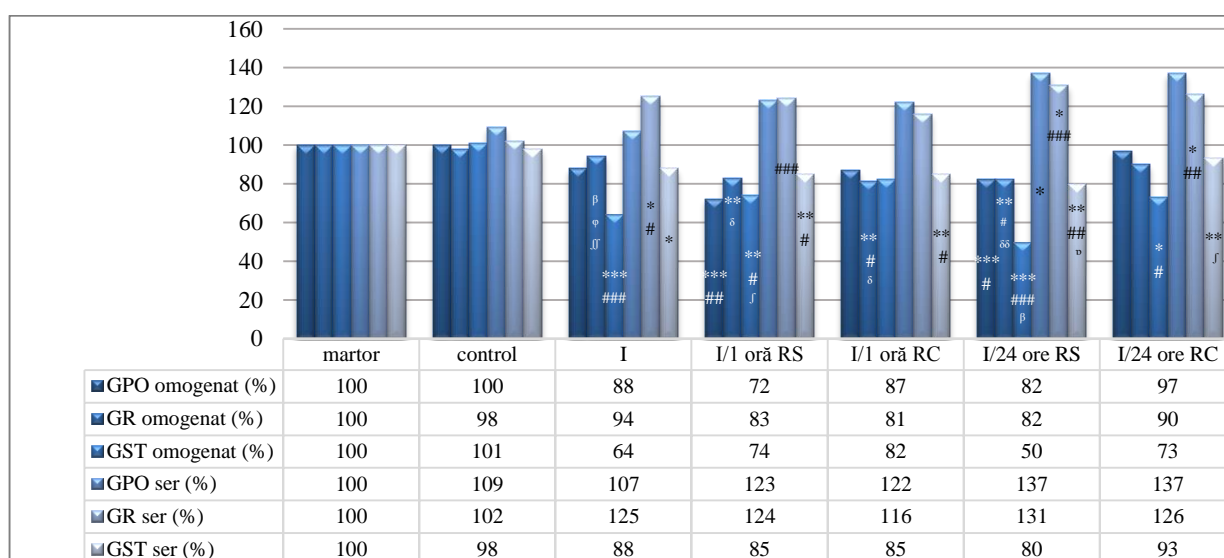


Figura 9. Activitatea glutation peroxidazei (GPO), glutation reductazei (GR) și glutation-S-transferazei (GST) în torsionarea ovariană experimentală

Notă: I – ischemie; RS – reperfuza simplă; RC – reperfuza controlată (*on-off*). Diferență statistic semnificativă comparativ cu: lotul martor (*), control (#), I (δ), I/1 oră RS (β), I/1 oră RC (φ), I/24 ore RS (l), I/24 ore RC (v): *, #, δ, β, φ, l, v – $p < 0,05$; **, ##, δδ, ββ, φφ, ll, vv – $p < 0,01$; ***, ###, δδδ, βββ, φφφ, ll, vv – $p < 0,001$.

Studiul nostru a identificat modificări în activitatea sistemului antioxidant ca rezultat al detorsionării ovarelor torsionate. **Reperfuza controlată vs. reperfuza simplă** s-a distins prin faptul că a menținut activitatea unor enzime antioxidante din ovare la un nivel mai înalt, precum și cantitatea de glutation total și glutation redus, ceea ce a asigurat o protecție mai mare a țesutului ovarian împotriva stresului oxidativ. Astfel, după 1 oră de la aplicarea tehnicii *on-off* în omogenat s-a constatat menținerea CAT (figura 8), GPO și GST (figura 9), GT (figura 10) și ICDH (figura 11) la un nivel apropiat de cel din lotul martor, $p > 0,05$, consemnându-se doar o tendință de scădere, pe când activitatea G6PDH (figura 11) a avut o tendință de creștere, însă fără a trece de pragul semnificației statistice, $p > 0,05$. În același timp, s-a înregistrat o diminuare statistic semnificativă a activității SOD cu aproape 25%, $p = 0,002$, comparativ cu lotul martor, care, însă, a rămas apropiată de cea observată în lotul doar cu ischemie ovariană, $p > 0,05$ (figura 8), și o reducere a activității GR cu 19%, $p = 0,006$, comparativ cu lotul martor, valorile fiind mai mici și decât cele din lotul doar cu TO – cu 13%, $p = 0,036$ (figura 9). Concomitent, a fost notat un consum al GSH, nivelul său fiind sub 28%, $p < 0,001$, față de cel măsurat în lotul martor, dar care nu a fost diferit

comparativ cu cel din lotul doar cu ischemie ovariană, $p>0,05$ (figura 10), ceea ce reprezintă o modificare adaptivă a activității sistemului antioxidant pentru asigurarea protecției celulelor.

După 24 ore de reperfuție controlată activitatea CAT (figura 8), GPO (figura 9), G6PDH și ICDH (figura 11) a rămas aproximativ la nivelul celei din lotul martor, $p>0,05$, și s-a observat restabilirea activității SOD (figura 8) și a GR (figura 9), cifrele notate fiind apropiate de cele din lotul martor, $p>0,05$, totuși, cu păstarea unui consum de GT și GSH, și o activitate a GST similare cu cea din lotul de animale expuse doar ischemiei ovariene, $p>0,05$, valorile notate fiind pentru GT cu 10%, $p=0,012$, pentru GSH cu 14%, $p<0,001$ (figura 10), și pentru GST cu 27%, $p=0,04$ (figura 9), mai mici comparativ cu lotul martor.

S-a stabilit că reducerea activității GR în perioada inițială de reperfuție controlată (după 1 oră) are consecințe nefavorabile asupra procesului de reciclare a glutatoniului din ovare, crescând nivelul de GSSG cu aproape 29%, $p=0,011$ (figura 10) peste valorile lotului martor, ca odată cu restabilirea activității GR, după 24 ore, și cantitatea de GSSG să se micșoreze până la un nivel apropiat de cel din lotul martor și sub valorile lotului doar cu TO, $p>0,05$.

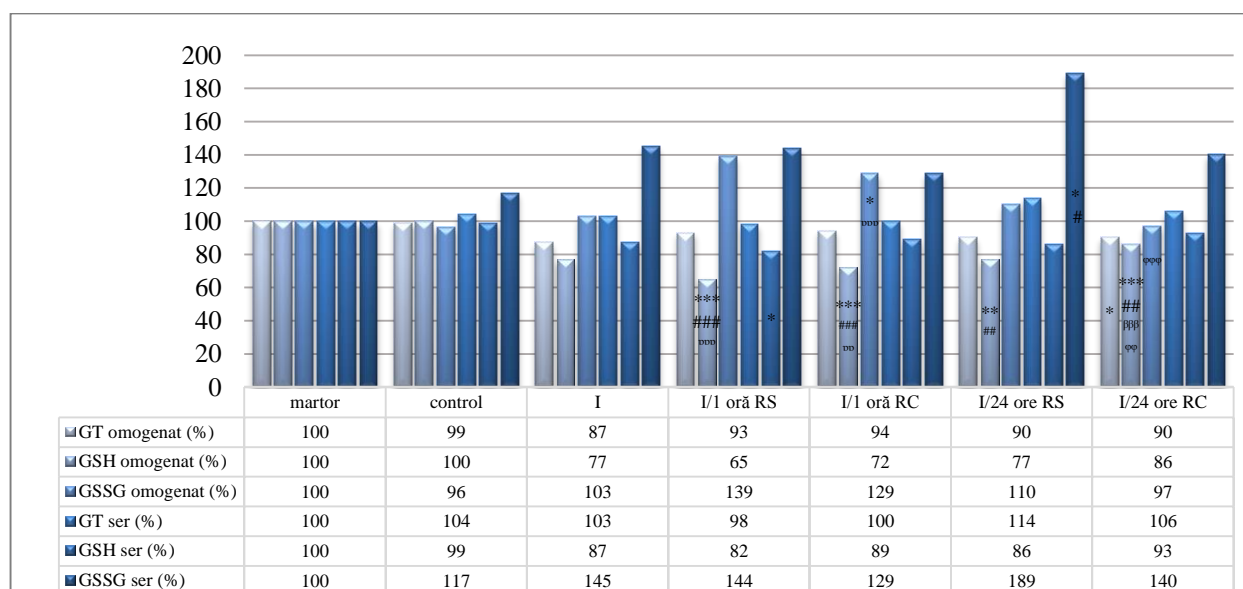


Figura 10. Influența torsiunii/detorsiunii ovariene asupra nivelului de glutatation total (GT), glutatation redus (GSH) și glutatation oxidat (GSSG)

Notă: I – ischemie; RS – reperfuție simplă; RC – reperfuție controlată (*on-off*). Diferență statistic semnificativă comparativ cu: lotul martor (*), control (#), I (δ), I/1 oră RS (β), I/1 oră RC (φ), I/24 ore RS (l), I/24 ore RC (v): *, #, δ, β, φ, l, v – $p<0,05$; **, ##, δδ, ββ, φφ, ll, vv – $p<0,01$; ***, ###, δδδ, βββ, φφφ, ll, vv – $p<0,001$.

După reperfuția simplă a țesutului ovarian nu a fost observată restabilirea activității SOD și GR la nivelul considerat drept referință (lotul martor) în cercetarea noastră, așa cum am constatat după aplicarea tehnicii *on-off*, majoritatea parametrilor evaluați după detorsionarea simplă menținându-și valorile apropiate de cele din lotul doar cu ischemie ovariană chiar și după 24 ore de la restabilirea fluxului sangvin (SOD, GPO, GST, GT, GSH). Astfel, comparativ cu lotul de referință (martor), în omogenatul animalelor din loturile cu reperfuție simplă au fost observate reduceri importante ale activității SOD atât după 1 oră, cu 29%, $p=0,001$, cât și după 24 ore, cu 18%, $p=0,03$ (figura 8), a GPO – cu 28% după 1 oră și 18% după 24 ore, $p<0,001$ (figura 9), a GR – cu 17% după 1 oră, $p=0,006$, respectiv cu 18% după 24 ore, $p=0,003$ (figura 9), a GST – cu 26% după 1 oră, $p=0,008$, și 50% după 24 ore, $p<0,001$ (figura 9), și a cantității de GSH – cu 35% după 1 oră, $p<0,001$, respectiv cu 23% după 24 ore, $p=0,002$ (figura 10), cu o tendință de creștere concomitentă a nivelului de GSSG cu 39% după 1 oră, respectiv cu 10% după 24 ore, $p>0,05$

(figura 10), marcându-se și o majorare a activității G6PDH cu 45% după 1 oră, $p > 0,05$, respectiv cu 89% după 24 ore, $p = 0,023$ (figura 11).

Activitatea CAT (figura 8) și ICDH (figura 11) nu a înregistrat modificări semnificative în țesutul ovarian în studiul nostru, în loturile cu reperfuzie simplă, observându-se doar o tendință de reducere, comparativ atât cu lotul martor, cât și cu cel doar cu ischemie ovariană, $p > 0,05$.

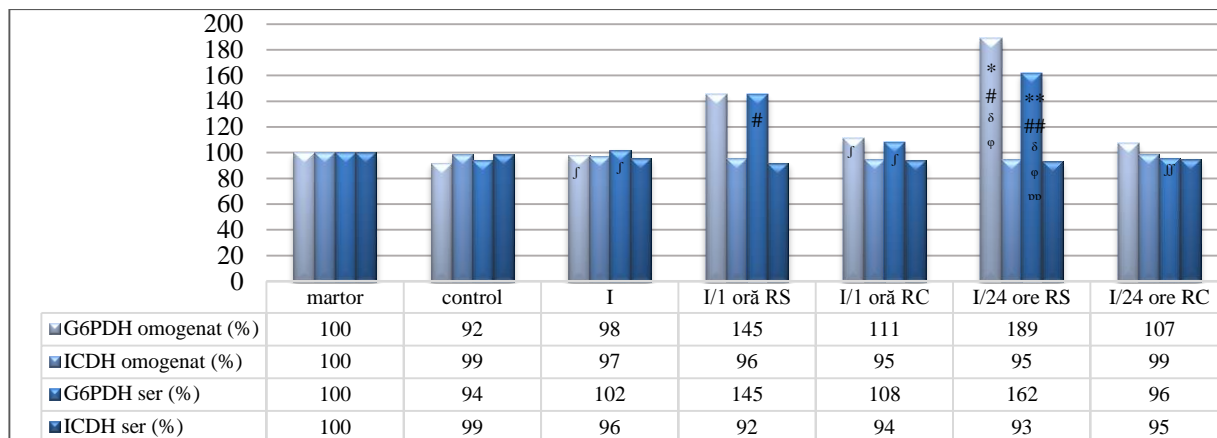


Figura 11. Activitatea glucozo-6-fosfat dehidrogenazei (G6PDH) și izocitrat dehidrogenazei citoplasmice NADP⁺-dependente (ICDH) în torsiunea ovariană experimentală

Notă: I – ischemie; RS – reperfuzie simplă; RC – reperfuzie controlată (*on-off*). Diferență statistic semnificativă comparativ cu: lotul martor (*), control (#), I (δ), I/1 oră RS (β), I/1 oră RC (φ), I/24 ore RS (J), I/24 ore RC (v): *, #, δ, β, φ, J, v – $p < 0,05$; **, ##, δδ, ββ, φφ, JJ, vv – $p < 0,01$; ***, ###, δδδ, βββ, φφφ, JJJ, vvv – $p < 0,001$.

Aprofundarea leziunilor oxidative ovariene constatate după detorsiunea simplă din cercetarea noastră ar putea fi datorate reducerii însemnate a activității enzimei GR, consemnate prin valori statistic semnificativ mai mici în loturile cu reperfuzie simplă comparativ cu lotul doar cu ischemie ovariană, $p < 0,05$ (figura 9). Așa cum eficacitatea antioxidantă a acestei enzime depinde de NADPH, a cărui sinteză pare să nu aibă de suferit la restabilirea circulației sanguine, fiind chiar observată o intensificarea a activității G6PDH după 24 ore de la detorsiune cu peste 93%, $p = 0,018$, peste nivelul lotului doar cu TO (figura 11), presupunem un consum tisular preferențial al NADPH-ului de către enzimele prooxidante.

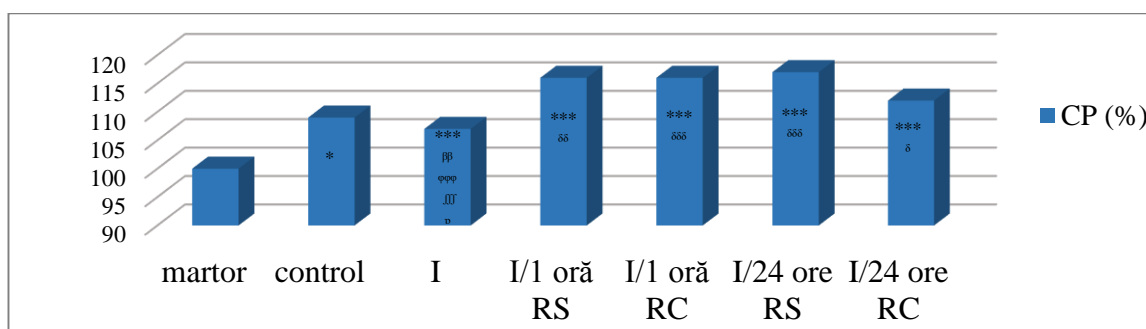


Figura 12. Nivelul ceruloplasminei (CP) din serul sangvin în torsiunea ovariană experimentală

Notă: I – ischemie; RS – reperfuzie simplă; RC – reperfuzie controlată (*on-off*). Diferență statistic semnificativă comparativ cu: lotul martor (*), control (#), I (δ), I/1 oră RS (β), I/1 oră RC (φ), I/24 ore RS (J), I/24 ore RC (v): *, #, δ, β, φ, J, v – $p < 0,05$; **, ##, δδ, ββ, φφ, JJ, vv – $p < 0,01$; ***, ###, δδδ, βββ, φφφ, JJJ, vvv – $p < 0,001$.

Totodată, se pare că CP are un rol important în TO prin influențarea procesului patologic după restabilirea circulației sanguine, iar creșterea sa statistic semnificativă în toate loturile cu reperfuzie peste nivelul înregistrat în lotul doar cu ischemie ovariană, $p < 0,05$ (figura 12), vine să susțină protecția antioxidantă a organismului.

Tratamentul torsiunii ovariene prin detorsionare cu reperfuzie *on-off* a redus leziunile oxidative tisulare provocate de fenomenul I/R. Cu toate acestea, sunt necesare evaluări adiționale pentru a identifica mecanismul exact prin care metoda *on-off* asigură protecția țesutului ovarian după revascularizare.

Concomitent, s-a constatat că nu în toate loturile experimentale este prezentă corelația sangvino-tisulară a parametrilor examinați, ceea ce nu ne permite să facem concluzii favorabile referitor la prezența unei interdependențe absolute a fenomenelor care au loc în ovare cu expresia biochimică sangvină a acestora.

Trebuie de luat în considerare faptul că rezultatele înregistrate în studiul nostru sunt în urma expunerii TO animalelor de laborator și este posibil ca unele constatări să nu fie valabile și pentru subiecții umani. Astfel, este indispensabilă continuarea cercetărilor pe femeii suspecte de TO cu verificarea ipotezelor deja formulate în această lucrare referitor la utilitatea unor parametri biochimici studiați în diagnosticul și/sau monitorizarea evoluției acestei stări patologice cu repercusiuni severe asupra fertilității.

CONCLUZII GENERALE

1. În torsiunea ovariană metabolismul este adaptat condițiilor întreruperii fluxului sangvin, fapt reflectat printr-un nivel tisular crescut de lactat (cu 38%, $p=0,006$) și o activitate intensă a enzimei LDH-P (cu 30%, $p<0,001$), producerea energiei pe cale anaerobă susținând funcțiile vitale și supraviețuirea celulelor. Creșterea consumului tisular de DNO (cu 11%, $p=0,003$) ar putea conferi rezistență ovarelor la ischemie.

2. Torsiunea ovariană induce amplificarea proceselor oxidative patologice în ovare și afectarea structural-funcțională a celulelor, exprimată prin majorarea DAM (cu 23%, $p<0,001$) și AGE (cu 19%, $p=0,031$), sugestive pentru o exacerbare a producerii de radicali liberi.

3. Diminuarea capacității enzimei SOD (cu 24%, $p=0,002$) de a dismuta anionul superoxid și reducerea activității GST (cu 36%, $p<0,001$) din ovarele torsionate ar fi factori responsabili de crearea dezechilibrului caracteristic stresului oxidativ. Totuși, protecția antioxidantă tisulară în această perioadă este susținută de către CAT, GR, GPO, G6PDH și ICDH, care și-au menținut activitatea similară cu cea din lotul de martor.

4. Modificările serice ale indicilor biochimici de laborator studiați nu sunt expresia schimbărilor tisulare, dat fiind prezența unui număr redus de corelații sangvino-tisulare ale parametrilor evaluați doar în anumite loturi de cercetare, ceea ce nu reprezintă un argument al utilizării lor pentru aprecierea schimbărilor care au loc în țesut în torsiunea ovariană în baza măsurărilor serice.

5. Reperfuzia controlată comparativ cu cea simplă și-a demonstrat avantajul prin capacitatea sa de a preveni intensificarea peroxidării lipidelor din ovare după reluarea circulației sangvine (DAM, $p>0,05$) și parțial deteriorarea structurilor celulare (AGE), prin restabilirea activității enzimelor SOD și GR, și a cantității de GSSG din omogenat la nivelul considerat de referință (martor), după 24 ore de la detorsionare, și prevenirea exacerbării dereglărilor funcției CAT, GPO și GST.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Lucrarea noastră poate fi o bază pentru extinderea cercetărilor referitoare la torsiunea ovariană, iar modelul experimental de torsiune ovariană aplicat în studiul nostru este unul veridic și poate fi utilizat în cercetări experimentale similare.

2. Se recomandă utilizarea evaluării activității LDH-P, a cantității lactatului și AIM serice în practica clinică la suspectarea cauzei ischemice a durerilor abdominale inferioare, pentru completarea indicilor ce fundamentează aplicarea laparoscopiei diagnostice ca “standard de aur” pentru confirmarea diagnosticului de TO.

3. Se propune utilizarea DAM, PPOA și AGE pentru monitorizarea efectelor reperfuziei și/sau tratamentului medicamentos în evoluția torsiunii ovariene.

4. Tehnica de reperfuzie controlată, propusă și testată în acest studiu, este recomandată a fi utilizată în tratamentul chirurgical de conservare a ovarelor la pacientele cu torsiune ovariană, așa cum aplicarea acesteia a arătat o diminuare a leziunilor oxidative și un grad mai înalt de protecție antioxidantă, având avantajul de a fi ușor de aplicat și nefiind necesare costuri suplimentare.

5. La luarea deciziei terapeutice se recomandă să se țină cont de faptul că singură, metoda *on-off* de detorsionare a organului nu preîntâmpină întru totul efectele negative ale reperfuziei, impunându-se și alte intervenții de diminuare a stresului oxidativ și a consecințelor lui.

BIBLIOGRAFIE

1. Chu K., Zhang Q., Sun N., Ding H., Li W. Conservative laparoscopic management of adnexal torsion based on a 17-year follow-up experience. *J Int Med Res.* 2018; 46(4): p. 1685–1689. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6091833/>
2. Halimeh R., Tomassian S., El Hage M., Metri N., Bersaoui M., Daou R., et al. Laparoscopic Adnexal Detorsion in a 20-Week Pregnant Patient: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2019; 2019: 1093626. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6877964/>
3. Gunaydin M., Sipahi M., Kesicioglu T., Usta M., Tezcan B., et al. The value of plasma SCUBE1 and oxidative stress parameters in the early diagnosis of acute ovarian torsion. *Bratisl Med J.* 2019; 120(6): p. 456-461. http://www.elis.sk/index.php?page=shop.product_details&flypage=flypage.tpl&product_id=6197&category_id=146&option=com_virtuemart&vmcchk=1&Itemid=1
4. Huang C., Hong M.K., Ding D.C. A review of ovary torsion. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi.* 2017; 29(3): p. 143-147. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5615993/>
5. Lazăr C., Mișina A., Tagadiuc O. Rolul indicilor de laborator în diagnosticul torsiunii ovariene (revista literaturii). *Moldovan Journal of Health Sciences (Revista de Științe ale Sănătății din Moldova).* 2018; 16(2): p. 52-61. ISSN 2345-1467. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/65758
6. Krishnan S., Kaur H., Bali J., Rao K. Ovarian torsion in infertility management – Missing the diagnosis means losing the ovary: A high price to pay. *J Hum Reprod Sci.* 2011; 4(1): p. 39-42. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3136068/>
7. Topçu H.O., İskender C.T., Ceran U., Kaymak O., Timur H., Uygur D., et al. Evaluation of the diagnostic accuracy of serum D-Dimer levels in pregnant women with adnexal torsion. *Diagnostics (Basel).* 2015; 5(1): p. 1-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4665548/>
8. Dincegez B., Bozkurt M., Öndes B., Yumru A.E., Yumru C. Adnexal torsion in the first trimester of a spontaneous pregnancy: detorsion and oophoropexy. *Proc Obstet Gynecol.* 2013; 3(3): p. 1-7. <https://ir.uiowa.edu/pog/vol3/iss3/4/>

9. Ganla K.N., Choudhary R.A., Vora P.H., Athavale U.V. Sildenafil Citrate: Novel Therapy in the Management of Ovarian Torsion. *J Hum Reprod Sci.* 2019; 12(4): p. 351-354. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6937764/>
10. Sleiman Z., Karaman E., Terzic M., Terzic S., Falzone G., Garzon S. Fertility Preservation in Benign Gynecological Diseases: Current Approaches and Future Perspectives. *J Reprod Infertil.* 2019; 20(4): p. 201-208. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6928401/>
11. Tonolini M., Foti P.V., Costanzo V., Mammino L., Palmucci S., Cianci A., et al. Cross-sectional imaging of acute gynaecologic disorders: CT and MRI findings with differential diagnosis—part I: corpus luteum and haemorrhagic ovarian cysts, genital causes of haemoperitoneum and adnexal torsion. *Insights Imaging.* 2019; 10(1): 119. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6920287/>
12. Ercan Ö., Köstü B., Bakacak M., Coşkun B., Tohma A., Mavigök E. Neutrophil to Lymphocyte ratio in the diagnosis of adnexal torsion. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8(9): p. 16095-16100. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4659007/>
13. Avci V., Huyut Z., Altındağ F., Ayengin K., Alp H.H. Thiol-Disulphide Homeostasis in Ovarian Torsion-Detorsion: An Experimental Rat Model. *J Clin Obstet Gynecol.* 2020; 30(1): p. 1-7. <https://www.jcog.com.tr/article/en-thiol-disulphide-homeostasis-in-ovarian-torsion-detorsion-an-experimental-rat-model-88160.html>
14. Ahmed S.M., Abdelzاهر W.Y. Zafirlukast alleviates ovarian histological and biochemical alterations induced by ischemia-reperfusion in rats. *Kasr Al Ainy Med J.* 2016; 22: p. 129-135. <http://www.kamj.eg.net/article.asp?issn=1687-4625;year=2016;volume=22;issue=3;spage=129;epage=135;aurlast=Ahmed>
15. Yapca O.E., Turan M.I., Borekci B., Akcay F., Suleyman H. Bilateral ovarian ischemia/reperfusion injury and treatment options in rats with an induced model of diabetes. *Iran J Basic Med Sci.* 2014; 17(4): p. 294-302. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4046235/>
16. Ruder E.H., Hartman T.J., Goldman M.B. Impact of oxidative stress on female fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2009; 21(3): p. 219-222. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2749720/>
17. Koc K., Erol H.S., Colak S., Cerig S., Yildirim S., Geyikoglu F. The protective effect of propolis on rat ovary against ischemia-reperfusion injury: Immunohistochemical, biochemical and histopathological evaluations. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2019; 111: p. 631-637. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332218354660?via%3Dihub>
18. Ozlem K., Birkan Y., Mustafa K., Emin K. Protective effect of Vaccinium myrtillus on ischemia-reperfusion injury in rat ovary. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2018; 57(6): p. 836-841. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1028455918302365?via%3Dihub>
19. Gudumac V., Tagadiuc O. Metodă de determinare a capacității albuminei ischemic modificate de legare a cobaltului. Brevet de invenție nr. MD 4054 din 11.06.2009. <http://www.db.agepi.md/Inventions/details/a%202009%200116/Des~a%202009%200116>.
20. Gudumac V., Tagadiuc O., Andronache L., Știrba O., Pantea V. Procedeu de dozare a dialdehidei malonice în materialul biologic. Certificat de inovator nr. 5157 din 14.12.2012.
21. Gudumac V., Tagadiuc O., Rîvneac V., Sardari V., Pantea V., et al. Investigații biochimice. Volumul II. Micrometode. Elaborare metodică. Tipogr. "Elena-VI", 2010, 97 p. ISBN 978-9975-106-06-1.

22. Gudumac V., Tagadiuc O., Andronache L., Știrba O., Sardari V. Procedeu de dozare a produșilor proteici de oxidare avansată. Certificat de inovator nr. 5164 din 14.12.2012.
23. Séro L., Sanguinet L., Blanchard P., Dang B.T., Morel S., et al. Tuning a 96-well microtiter plate fluorescence-based assay to identify AGE inhibitors in crude plant extracts. *Molecules*. 2013; 18(11): p. 14320-14339. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6270619/>
24. Tagadiuc O., Gudumac V., Pantea V. Procedeu de dozare a activității superoxid dismutazei. Certificat de inovator nr. 4891 din 15.07.2010.
25. Baciuc E., Nastas I. Procedeu de determinare a activității catalazei. Certificat de inovator nr. 3122 din 09.11.1996.
26. Tagadiuc O., Andronache L., Știrba O., Sardari V., Pantea V. Determinarea glutation peroxidazei. Certificat de inovator nr. 5161 din 26.10.2012.
27. Tagadiuc O., Sardari V., Andronache L., Știrba O., Pantea V. Determinarea glutation-S-transferazei (GST). Certificat de inovator nr.5163 din 29.10.2012.
28. Gudumac V., Tagadiuc O., Andronache L., Știrba O., Sardari V. Determinarea glutation reductazei în eritrocite și ser sangvin. Certificat de inovator nr. 5172 din 06.11.2012.
29. Andronache L. Protocoale standardizate de cercetare a metabolismului glutationic (ghid practic). Tipogr. "Elan Poligraf", 2014, 44 p. ISBN 978-9975-66-432-5.
30. Andronache L., Tagadiuc O., Gudumac V., Gulea A. Optimizarea procedurii nitroprusidice de evaluare a glutationului redus în materialul biologic. *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”*. 2009; nr. 1(10), p. 184-189. ISSN 1857-1719. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/2128.

INFORMAȚII PRIVIND VALORIFICAREA REZULTATELOR CERCETĂRII
LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI MANIFESTĂRILOR ȘTIINȚIFICE la care au fost prezentate rezultatele cercetărilor la teza de doctor în științe medicale cu tema „Caracteristica metabolică a ischemiei/reperfuziei cauzate de torsiunea/detorsiunea ovariană”

● **Articole în reviste ISI, SCOPUS și alte baze de date internaționale:**

1. **Lazăr C.**, Vozian M., Pantea V., Mișina A., Tagadiuc O. Ischemia modified albumin in experimental ovarian torsion with and without controlled reperfusion. *Rev Romana Med Lab*. 2019; 27(1): p. 43-50. ISSN online: 2284-5623; ISSN-L: 1841-6624; Disponibil la: <http://www.rml.ro/articole/articol.php?year=2019&vol=1&poz=5> (**Web of Science, IFISI: 0,8**), publicat cu suportul European Scientific Center „Biomarkers” <https://escbm.org/page/view/grants>
2. **Lazăr C.**, Vozian M., Pantea V., Svet I., Mishina A., Tagadiuc O. The effect of controlled reperfusion on experimental ovarian torsion. *Russian Open Medical Journal*. 2019; 8(4): e0404. Disponibil la: <https://romj.org/2019-0404> (**Web of Science, SCOPUS, IF_{CiteScore}2019: 0,6**)

● **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**

✓ **articole în reviste de categoria B:**

3. **Lazăr C.**, Tagadiuc O., Protopop S., Mișina A., Pantea V. Aspecte ale metabolismului în țesutul ovarian. *Buletin de Perinatologie*. 2016; 4(72): p. 52-58. ISSN 1810-5289. Disponibil la: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/49646
4. **Lazăr C.**, Protopop S., Mișina A., Tagadiuc O. Efectele speciilor reactive de oxigen asupra sistemului de reproducere feminin. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe*

- Medicale*. 2017; 2(54): p. 83-90. ISSN 1857-0011. Disponibil la: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/54131
5. **Lazăr C.**, Mișina A., Tagadiuc O. Rolul indicilor de laborator în diagnosticul torsiunii ovariene (revista literaturii). *Moldovan Journal of Health Sciences (Revista de Științe ale Sănătății din Moldova)*. 2018; 16(2): p. 52-61. ISSN 2345-1467. Disponibil la: https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/65758
 - **Articole în culegeri științifice internaționale:**
 6. Mișina A., Madan D., Tagadiuc O., **Lazăr C.**, Fuior L. Diagnosticul și tratamentul torsiunii ovariene la copii și adolescente. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2015; 50(2), supl. 1: p. 84-89. ISSN 0041-6940.
 7. **Lazăr C.**, Mișina A., Cuțescu I., Tagadiuc O. Mechanisms of reactive oxygen species production in the lesions caused by ischemia/reperfusion. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2016; 51(1), supl. 1: p. 199-204. ISSN 0041-6940.
 - **Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale**
 8. **Lazăr C.** The main paths of reactive oxygen species production in disorders caused by ischemia/reperfusion. In: *Abstract book of 6th International Medical Congress for Students and Young Doctors MedEspera*. Chișinău, Moldova, 12-14 mai, 2016, p. 251. ISBN 978-9975-3028-3-8.
 9. **Лазэр К.**, Тагадюк О., Мишина А., Возиан М., Пантя В. Эффекты контролируемой реперфузии на уровень малонового диальдегида в сыворотке крови при ишемии-реперфузии яичников. *XXX Юбилейный международный конгресс курсом эндоскопии. Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний*. Moscova, 6-9 iunie, 2017, p. 92-93. ISBN 978-5-906484-36-9.
 10. **Lazăr C.**, Pantea V., Vozian M., Misina A., Tagadiuc O. Simple reperfusion increases the AOPP in ovarian torsion. In *Abstract book: IBC - SOFIA 2017, 2nd INTERNATIONAL BIOMEDICAL CONGRESS of SOFIA 2017, November 17-19th 2017*. Sofia, Bulgaria, 2017, p. 38.
 11. **Lazăr C.** Ceruloplasmin in experimental ovarian torsion/detorsion. In: *Biological markers in fundamental and clinical medicine*, vol. 1, nr. 3, 2017, p. 24-25. ISSN 2570-5911 (PRINT), ISSN 2570-5903 (ON-LINE).
 12. **Lazăr C.** Advanced glycation end products in experimental ovarian torsion/detorsion. In: *Biological markers in fundamental and clinical medicine*, vol. 1, nr. 4, 2017, p. 10-11. ISSN 2570-5911 (PRINT), ISSN 2570-5903 (ON-LINE).
 13. **Lazar C.**, Tagadiuc O., Misina A., Vozian M., Pantea V. Controlled reperfusion and oxidative stress-induced lesions in experimental ovarian torsion/detorsion. *Ukrainian scientific medical youth journal*, vol. 2(102), 2017, p. 44. ISSN 1996-353X.
 14. **Lazăr C.** Ischemia-modified albumin in experimental ovarian torsion. In: *Biological markers in fundamental and clinical medicine*, vol. 2, nr. 1, 2018, p. 8-9. ISSN 2570-5911 (PRINT), ISSN 2570-5903 (ON-LINE).
 15. **Lazăr C.** Lipid peroxidation in experimental ovarian torsion. In: *Abstract book of 7th International Medical Congress for Students and Young Doctors MedEspera*. Chișinău, Moldova, 3-5 mai, 2018, p. 199-200. ISBN 978-9975-3028-3-8.
 16. **Lazăr C.** Este dialdehida malonică un marker util în torsiunea ovariană? In: *Culegere de rezumate științifice ale studenților, rezidenților și tinerilor cercetători a USMF "Nicolae Testemițanu"*, Chișinău, Moldova, 2018, p. 14. ISBN 978-9975-82-103-2.

17. **Lazăr C.** Are nowadays laboratory indices useful in ovarian torsion? In: *"BIMCO Journal" - Abstract book of the Bukovinian International Medical Congress 2019*, Cernăuți, Ucraina, p. 3. ISSN 2616-5392.
 18. **Lazăr C.** Modificări oxidative ale proteinelor în torsiunea ovariană. In: *Culegere de rezumate științifice ale studenților, rezidenților și tinerilor cercetători a USMF "Nicolae Testemițanu"*, Chișinău, Moldova, 2019, p. 20. ISBN 978-9975-82-148-3.
 19. **Lazăr C.** The effects of controlled reperfusion on oxidative damages in ovarian torsion. In: *"BIMCO Journal" - Abstract book of the Bukovinian International Medical Congress 2020*, Cernăuți, Ucraina, p. 8. ISSN 2616-5392.
- **Participări cu comunicări la foruri științifice:**
 - ✓ **internaționale**
 20. **Lazăr C.** The main paths of reactive oxygen species production in disorders caused by ischemia/reperfusion. *6th International Medical Congress for Students and Young Doctors MedEspera*. USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Moldova, 12-14 mai 2016.
 21. **Lazăr C.,** Tagadiuc O., Misina A., Vozian M., Pantea V. Controlled reperfusion and oxidative stress-induced lesions in experimental ovarian torsion/detorsion. *Annual Young Medical Scientists' Conference 2017*, Bogomolets National Medical University, Kiev, Ucraina, 27-29 octombrie 2017 (**locul 3**).
 22. **Lazăr C.** Ceruloplasmin in experimental ovarian torsion/detorsion. Conferința „*Biological markers in fundamental and applied biology. From theory to practice*”, European Scientific Center „Biomarkers”, or. Brno, Republica Cehă, 10 ianuarie 2018.
 23. **Lazăr C.** Advanced glycation end products in experimental ovarian torsion/detorsion. Conferința „*Modern technologies of diagnostics and monitoring of therapy in experimental, clinical medicine and pharmacy*”, European Scientific Center „Biomarkers”, or. Brno, Republica Cehă, 15 ianuarie 2018.
 24. **Lazăr C.** Ischemia-modified albumin in experimental ovarian torsion. Conferința științifico-practică “*Theoretical and practical aspects of the use of biological markers in fundamental and applied medicine and biology*”, European Scientific Center „Biomarkers”, or. Praga, Republica Cehă, 27-29 martie 2018 (**locul 1**).
 25. **Lazăr C.** Lipid peroxidation in experimental ovarian torsion. *7th International Medical Congress for Students and Young Doctors MedEspera*. USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Moldova, 3-5 mai, 2018.
 26. **Lazăr C.** Are nowadays laboratory indices useful in ovarian torsion? *VI Bukovinian International Medical Congress, BIMCO 2019*, Bukovinian State Medical University, Cernăuți, Ucraina, 2-5 aprilie 2019 (**locul 1**).
 27. **Lazăr C.** The effects of controlled reperfusion on oxidative damages in ovarian torsion. *VII Bukovinian International Medical Congress, BIMCO 2020*, Bukovinian State Medical University, Cernăuți, Ucraina, 7-8 aprilie 2020.
 - ✓ **naționale**
 28. **Lazăr C.** Aspecte biochimice ale torsiunii/detorsiunii ovariene experimentale. *Zilele Universității și Conferința științifică anuală consacrată aniversării a 90-a de la nașterea ilustrului medic și savant Nicolae Testemițanu*, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Moldova, 18-20 octombrie 2017.
 29. **Lazăr C.** Dialdehida malonică – un marker util în torsiunea ovariană. *Zilele Universității și Conferința științifică anuală a cadrelor științifico-didactice, doctoranzilor, masteranzilor*,

rezidenților și studenților, USMF “Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Moldova, 18 octombrie 2018.

30. **Lazăr C.** Modificări oxidative ale proteinelor în torsiunea ovariană. *Zilele Universității și Conferința științifică anuală a cadrelor științifico-didactice, doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților*, USMF “Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Moldova, 17 octombrie 2019 (*locul 1*).

- **Participări cu postere la foruri științifice:**

- ✓ **internaționale**

31. **Lazăr C.** Simple reperfusion increases the AOPP in ovarian torsion. *IBC - SOFIA 2017, 2nd INTERNATIONAL BIOMEDICAL CONGRESS of SOFIA 2017*, Medical University – Sofia, Sofia, Bulgaria, 17-19 noiembrie 2017.

- ✓ **naționale**

32. **Lazăr C.**, Tagadiuc O. Rolul mitocondriilor în declanșarea stresului oxidativ în patologii determinate de ischemie/reperfuzie. Conferința Științifică Anuală IMU a tinerilor specialiști „*Performanțe și perspective în urgențe medico-chirurgicale.*” Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Moldova, 20 mai 2016.

LAZĂR CORNELIA

**CARACTERISTICA METABOLICĂ A
ISCHEMIEI/REPERFUZIEI
CAUZATE DE TORSIUNEA/DETORSIUNEA OVARIANĂ**

315.01. BIOCHIMIE MEDICALĂ

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar: ... (*data*)
Hârtie ofset. Tipar ofset.
Coli de tipar: ...

Formatul hârtiei 60x84 1/16
Tiraj ... ex...
Comanda nr.
