

**RECEȚIONAT**

Agenția Națională pentru Cercetare  
și Dezvoltare prof. O. Tagaiuc

\_\_\_\_\_ 2020

**AVIZAT**

Secția AȘM \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ 2020

**RAPORT ANUAL**

**privind implementarea proiectului din cadrul Programului de Stat (2020-2023)  
” Elaborarea metodelor inedite de diagnostic precoce al maladiilor imunodeficitare  
în baza studiului clinico-imunologic și molecular-genetic al pacienților cu suspecție  
la imunodeficiențe primare,” cu cifrul 20.80009.8007.13**

Prioritatea Strategică: Sanatate

Conducătorul proiectului

Andrieș Lucia \_\_\_\_\_

Rectorul

Ceban Emil \_\_\_\_\_

Consiliul științific/Senatul

Ceban Emil \_\_\_\_\_

**L.Ș.**

## 1. Scopul etapei anuale conform proiectului depus la concurs

Elaborarea unor manopere și procedee inedite de diagnostic operativ și timpuriu, inclusiv de screening al maladiilor imunodeficitare (MID), precum și implementarea acestora în activitatea instituțiilor medicale.

## 2. Obiectivele etapei anuale

1. Controlul clinico-imunologic și molecular-genetic a 100 pacienți cu suspecție la MID cu utilizarea investigațiilor instrumentale și funcționale (la indicație), recoltarea mostrelor sangvine și testarea valorilor hematologice, imunologice și crearea băncii ADN pentru investigații molecular-genetice;
2. Perfectarea test-sistemei TREC/KREC;
3. Brevetarea metodei de diagnostic a sindromului DiGeorge tip 1;
4. Secvențierea genelor FOXP3 și MEFV la pacienții cu suspecție la MID;
5. Elaborarea unei variante a test-sistemei TREC/KREC și aprecierea eficacității în diagnosticul MID la diverse grupe de pacienți (nou-născuți, prematuri și bolnavi cu IDP).

## 3. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivelor etapei anuale

1. Formarea băncii de date informative a pacienților cu MID cu descifrarea genezei patologiei, stabilirea diagnosticului și administrarea unui tratament opțional;
2. Crearea programului “Registrul Național al MID” în colaborare cu ESID în scopul optimizării diagnosticului și tratamentului;
3. Creșterea conștientizării medicilor instituțiilor medicale asupra diagnosticului și tratamentului MID.

## 4. Acțiunile realizate pentru atingerea scopului și obiectivelor etapei anuale

1. Au fost examinați 67 de pacienți (65 de consultări) suspecți la MID cu colectarea mostrelor sangvine pentru testarea hemoleucogramei, imunofenotiparea populațiilor și subpopulațiilor limfocitare CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16/CD56<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, aprecierea concentrației serice sangvine a claselor principale de imunoglobuline (M, G, A, E); au fost colectate eșantioane de ADN pentru analiza TREC/KREC și stabilirea diagnosticului prin metode molecular - genetice.
2. Au fost consultați on-line cinci pacienți cu imunodeficiență primară pentru monitorizarea stării și corecției tratamentului reieșind din situația epidemiologică.
3. A fost consultată on-line o pacientă cu sindromul Louis Bar în Centrul de Genetică Medicală din or. Moscova.
4. Au fost oformate două dosare pentru obținerea Brevetelor de invenție pentru metoda de diagnostic inedită autohtonă TREC/KREC și sindromul DiGeorge de tip 1.

## 5. Rezultatele obținute

În procesul de realizare a proiectului pentru etapa de raportare a anului 2020 am concentrat cercetările asupra detecției modificărilor clinice, imunologice și molecular-genetice al pacienților cu suspecție la maladii imunodeficitare cu confruntarea lor. În baza acestor analize am evidențiat primar în Republica Moldova un caz de febră mediterană familială, 2 cazuri de imunodeficiență IgA. Concomitent am abordat o grupă de pacienți cu colită ulceroasă (20

pacienți), la care se presupunea modificarea statusului imun umoral (IgA și sIgA), pentru detecția imunității de tip umoral.

1. Au fost create 56 de primeri și 10 probe unice pentru diagnosticarea febrei mediterane familiare și sindroamelor IPEX, DiGeorge de tip I, DiGeorge de tip II.
2. Secvențierea primerilor și probelor au fost selectate cu utilizarea programei Unipro UGENE de la secvențe, obținute din NCBI Nucleotide Database, locusuri de atașare în genomul uman și unicalitatea lor a fost verificată cu instrumente NCBI Nucleotide BLAST și NCBI PrimerBLAST, condițiile pentru amplificare au fost selectate utilizând programul IDT DNA Oligoanalyzer. Condiții de amplificare au fost verificate prin reacții PCR;
3. Au fost efectuate 128 de reacții qPCR pentru măsurarea concentrației de TREC și KREC;
4. A fost realizată prima diagnosticare a sindromului DiGeorge de tip I prin metoda molecular-genetică;
5. Au fost studiate 29 de surse literare pe tematica proiectului și necesare pentru pregătirea brevetelor;
6. Am participat cu prezentarea comună de caz clinic a sindromului DiGeorge de tip I și a test-sistemei pentru acest sindrom la întâlnirea Societății de Respiologie „VIAREMO” (Viața respirologică în Moldova), consacrată bolilor imunodeficitare primare.
7. Au fost elaborați primeri specifice inedite și sonde cu scopul lărgirii spectrului de metode diagnostice, molecular-genetice (qPCR, secvențierea după Sanger) a maladiilor ereditare cu manifestări imunologice.

#### 6. Diseminarea rezultatelor obținute în formă de publicații

##### **Monografii (naționale / internaționale)**

1. ANDRIEȘ, L.; REVENCO, N.; BARBA, D.; SACARĂ, V.; ȚURCANU, T.; TOFAN E.; CHIVELI, V. Rezistența naturală și interrelația cu sistemul imun: Materiale metodice Chișinău, 2020, Tipografia Foxtrot - 60p. ISBN 978-9975-89-154-7.
2. ANDRIEȘ, L.; REVENCO, N.; BARBA, D.; SACARĂ, V.; ȚURCANU, T.; CHIVELI, V. Imunodeficiențele primare combinate și celulare – diagnostic și tratament: Materiale metodice Chișinău, 2020, Tipografia Foxtrot - 60p. ISBN 978-9975-89-154-7.

##### **Ghid național**

1. REVENCO, N. Ghid pentru rezidenți *Reumatologie pediatrică*. Chișinău: Tipografia Reclama, 2020, 58 p. ISBN 978-9975-58-213-1.

##### **Articole în publicații periodice și seriale internaționale**

1. REVENCO, N.; ANDRIEȘ, L.; SACARĂ, V.; DORIF, A.; BARBA, D.; EREMCIUC, R.; GAIDARJI, O.; ”Challenging diagnosis: Coexistence of two rare diseases-familial mediterranean fever and lovez-dietz syndrome type 3”. *One health&Risk management*. Vol.2, ISSUE 2, 2020.
2. REVENCO, N.; CRACEA, A. Artrita juvenilă idiopatică în practica medicului de familie. *Sănătate publică, economie și management în medicină*. 2020, 2(84), p. 79-84. ISSN 1729-8687

##### **Articole în culegeri (naționale / internaționale)**

1. ЦУРКАНУ, Т.; АНДРИЕШ, Л. Дифференциальный подход к синдрому увеличения вилочковой железы. Материалы Украинской научно-практической конференции врачей

- педиатров с международным участием „Проблемы питания диагностики и лечения детей с соматической патологией”. (17-18 марта 2020) Харьков. с. 7-8
2. ЦУРКАНУ, Т.; АНДРИЕШ, Л. Частота синдрома увеличенной вилочковой железы у грудничков с острой пневмонией. Материалы Украинской научно-практической конференции врачей педиатров с международным участием „Проблемы питания диагностики и лечения детей с соматической патологией”. (17-18 марта 2020) Харьков. с. 8-9
  3. ȚURCANU, T.; ANDRIEȘ, L. Hipertrofia de timus și teren imunitar deficitar (caz clinic). Romanian Journal of Pediatrics București ,2020, Vol.LXIX Suppl., pag.98 ,(Materialele Conferinței Naționale de Pediatrie ,Bucuresti 2020 )
  4. ȚURCANU, T.; ANDRIEȘ, L. Sindromul de timus mărit sau timomegalia? Romanian Journal of Pediatrics București ,2020, Vol.LXIX Suppl., pag.80 ,(Materialele Conferinței Naționale de Pediatrie ,Bucuresti 2020 )

#### **Brevete de invenții (înaintate cereri):**

1. ANDRIEȘ, L.; DORIF, A.; SACARĂ, V. *Metodă de diagnosticare molecular-genetică a sindromului DiGeorge de tip I*. Brevet de invenție s 2020 0085; 2020-07-28;
2. . ANDRIEȘ, L.; DORIF, A.; SACARĂ, V.; *Procedeu de diagnosticare molecular-genetică a imunodeficienței umorale, celulare și combinate*. Brevet de invenție s 2020 012, 2020-09-28.

#### **7. Diseminarea rezultatelor obținute în formă de prezentări (comunicări, postere, teze/rezumat/abstracte) la foruri științifice**

1. REVENCO, N. Asistența medicală acordată copiilor și adolescenților în Republica Moldova. Consfătuirea comună a medicilor obstetricieni-ginecologi, neonatologi și pediatri. Chișinău, Republica Moldova, 28 februarie 2020.
2. REVENCO, N. Asistența medicală copiilor: realizări și perspective. Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF ”Nicolae Testemițanu”. Chișinău, Republica Moldova, 21-23 octombrie 2020.
3. REVENCO, N. Conferința națională cu participare internațională ”Ziua bolilor rare 2020”. Chișinău, Republica Moldova, 28 februarie 2020. Ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova nr. 59-d din 21 februarie 2020.

#### **8. Protecția rezultatelor obținute în formă de obiecte de proprietate intelectuală**

Au fost înaintate la AGIPI două cereri de acordare a brevetelor de invenție, care au fost depozitate cu expertiza lor.

1. ANDRIEȘ, L.; DORIF, A.; SACARĂ, V. *Metodă de diagnosticare molecular-genetică a sindromului DiGeorge de tip I*. Brevet de invenție s 2020 0085; 2020-07-28;
2. . ANDRIEȘ, L.; DORIF, A.; SACARĂ, V.; *Procedeu de diagnosticare molecular-genetică a imunodeficienței umorale, celulare și combinate*. Brevet de invenție s 2020 012, 2020-09-28.

#### **9. Materializarea rezultatelor obținute**

Au fost elaborate două materiale metodice pentru medicii instituțiilor medico-sanitare publice de asistență medicală primară, secundară și terțiară, medicii cursanți ai cursului de perfecționare.

- 1) Rezistența naturală și interrelația cu sistemul imun
- 2) Imunodeficiențele primare combinate și celulare – diagnostic și tratament

## 10. Dificultățile în realizarea proiectului

Reducerea finansării proiectului cu 40 % ( finansarea bugetară 803400,400 mii lei), a condus la reducerea esențială a cercetărilor științifice (de la 6,5 unități la 4,25 unități) ce a fost deficitul de a realiza planul de activitate preconizat care n-a fost modificat.

De menționat și dificultățile aparente în rezultatul pandemiei COVID-19, care au influențat negativ deplasarea pacienților din instituțiile de asistență medicală primară, secundară în cele terțiare pentru a realiza investigații complexe unice de o valență definitivă în stabilirea diagnosticului testarea statusului imun, indicilor TREC/KREC pentru detecția moleculelor ADN a limfocitelor T-și B-naive, etc.

Specificarea cercetătorilor științifici, care erau nominalizați să participe în proiect nu include laborant, preparator, îngrijitor de camere; nu este asigurat procesul de pregătire a testărilor, de prelucrare a veselei de laborator, de destrugere a materialelor potențial infectate, de deridicare a încăperilor Laboratoarele cu testări a materialului biologic trebuie să posede aceste unități, fapt argumentat de-a lungul deceniilor. Nu există postura de șef de laborator, care monitorizează realizarea planului, oformează documentele necesare (multiple sarcini, care nu se implică în fișa de post a cercetătorului științific principal).

## 11. Concluzii

1. Cercetările științifice în cadrul proiectului ” Elaborarea metodelor inedite de diagnostic precoce al maladiilor imunodeficitare în baza studiului clinico-imunologic și molecular-genetic al pacienților cu suspexie la imunodeficiențe primare,” pentru anul 2020 al Programului de Stat 2020-2023 au fost centrate pe utilizarea unui complex aprofundat de metode clinice, imunologice și molecular-genetice în scopul depistării maladiilor imunodeficitare cu elaboarea metodelor inedite de diagnostic.

2. În acest context prioritate majoră revine test-sistemei autohtone inedite TREC/KREC, care potențial va detecta modificările moleculelor AND a limfocitelor T și B-naive.

3. Obținerea unei stabilități satisfăcătoare a probelor de control va conduce la diversitatea stărilor patologice identificate, fiind aplicabilă pentru diferite grupe de pacienți.

Conclusions:Scientific research in project

1. Scientific researches within the project “Development of unique methods for early diagnosis of immunodeficiency diseases based on the clinical-immunological and molecular-genetic study of patients with suspected primary immunodeficiency,” for 2020 of the State Program 2020-2023 were focused on the use of an in-depth complex of clinical, immunological and molecular-genetic methods in order to detect immunodeficiency diseases with the development of unique diagnostic methods.

2. In this context, the main priority is the unique local TREC/KREC test system, which will potentially detect changes in the DNA molecules of T and B-naive lymphocytes.

3. Obtaining a satisfactory stability of the control samples will lead to the diversity of the identified pathological conditions, being applicable for different groups of patients.

Conducătorul de proiect Andrieș Lucia

Data: \_\_\_\_\_

LȘ

**Executarea devizului de cheltuieli, conform anexei nr. 2.3 din contractul de finanțare  
Cifrul proiectului: 20.80009.8007.13**

Cheltuieli, mii lei						
Denumirea articolelor și alineatelor	Cod		Anul de gestiune 2020			
	Eco (k6)	Aprobat	Modificat +/-	Precizat	Execuțarea scontată	Sold
<b>TOTAL</b>		<b>562.4</b>	<b>0.0</b>	<b>562.4</b>	<b>562.4</b>	<b>0.0</b>
<b>Cheltuieli de personal</b>	<b>210000</b>	<b>421.7</b>	<b>0.0</b>	<b>421.7</b>	<b>421.7</b>	<b>0.0</b>
<b>Remunerarea muncii</b>	<b>211000</b>	<b>344.2</b>	<b>0.0</b>	<b>344.2</b>	<b>344.2</b>	<b>0.0</b>
Remunerarea muncii angajaților conform statelor	211180	344.2		344.2	344.2	
Remunerarea muncii temporare	211200	0.0				
<b>Contribuții și prime de asigurări obligatorii</b>	<b>212000</b>	<b>77.5</b>	<b>0.0</b>	<b>77.5</b>	<b>77.5</b>	<b>0.0</b>
Contribuții de asigurări sociale de stat obligatorii	212100	62.0		62.0	62.0	
<b>Prime de asigurare obligatorie de asistență medicală</b>	<b>212200</b>	<b>15.5</b>	<b>0.0</b>	<b>15.5</b>	<b>15.5</b>	<b>0.0</b>
Prime de asigurare obligatorie de asistență medicală achitate de angajatori pe teritoriul țării	212210	15.5		15.5	15.5	
<b>BUNURI ȘI SERVICII</b>	<b>220000</b>	<b>15.5</b>	<b>-15.5</b>	<b>0.0</b>	<b>0.0</b>	<b>0.0</b>
<b>Servicii</b>	<b>222000</b>	<b>15.5</b>	<b>-15.5</b>	<b>0.0</b>	<b>0.0</b>	<b>0.0</b>
<b>Servicii energetice și comunale</b>	<b>222100</b>					
<b>Servicii informaționale și de telecomunicații</b>	<b>222200</b>					
Servicii informaționale	222210					
Servicii de telecomunicații	222220					
<b>Servicii de locațiune</b>	<b>222300</b>					
<b>Servicii de reparații curente</b>	<b>222500</b>					
<b>Formare profesională</b>	<b>222600</b>					
<b>Deplasări de serviciu</b>	<b>222700</b>	<b>15.5</b>	<b>-15.5</b>	<b>0.0</b>		
Deplasări de serviciu în interiorul țării	222710	1.0	-1.0	0.0		
Deplasări de serviciu peste hotare	222720	14.5	-14.5	0.0		
<b>Alte servicii</b>	<b>222900</b>	<b>0.0</b>	<b>0.0</b>	<b>0.0</b>	<b>0.0</b>	<b>0.0</b>
Servicii editoriale	222910					
Servicii de cercetări științifice contractate	222930					
Servicii medicale	222810			0.0		
Servicii neatribuite altor alineate	222990					
<b>PRESTAȚII SOCIALE</b>	<b>270000</b>					
Indemnizații pentru incapacitatea temporară de munca achitate din mijloacele financiare ale angajatorului	273500					
<b>MIJLOACE FIXE</b>	<b>310000</b>	<b>0.0</b>	<b>0.0</b>	<b>0.0</b>	<b>0.0</b>	<b>0.0</b>
<b>Mașini și utilaje</b>	<b>314000</b>					
Procurarea mașinilor și utilajelor	314110					
<b>STOCURI DE MATERIALE CIRCULANTE</b>	<b>330000</b>	<b>125.2</b>	<b>15.5</b>	<b>140.7</b>	<b>140.7</b>	<b>0.0</b>
<b>Combustibil, carburanți și lubrifianti</b>	<b>331000</b>					
Procurarea combustibilului, carburanților și lubrifiantilor	331110					
Procurarea pieselor de schimb	332110					
<b>Materiale pentru scopuri didactice, științifice și alte scopuri</b>	<b>335000</b>	125.2	15.5	140.7	140.7	0.0
Procurarea materialelor pentru scopuri didactice, științifice și alte scopuri	335110	125.2	15.5	140.7	140.7	0.0
<b>Materiale de uz gospodăresc și rechizite de birou</b>	<b>336000</b>					
<b>Majorarea valorii materialelor de uz gospodăresc și rechizite de birou</b>	<b>336100</b>					
Procurarea materialelor de uz gospodăresc și rechizite de birou	336110					

Conducătorul organizației Ceban Emil  
Contabil șef: Lupașco Svetlana  
Conducătorul de proiect: Andrieș Lucia

Data: \_\_\_\_\_

**Componenta echipei proiectului**

Cifrul proiectului 20.80009.8007.13

<b>Echipa proiectului conform contractului de finanțare (la semnarea contractului)</b>						
<b>Nr</b>	<b>Nume, prenume (conform contractului de finanțare)</b>	<b>Anul nașterii</b>	<b>Titlul științific</b>	<b>Norma de muncă conform contractului</b>	<b>Data angajării</b>	<b>Data eliberării</b>
1.	Andrieș Lucia	1944	dr.hab. șt. med.	Cumul 0,5	02.01.2020	30.11.2020
2.	Revenco Nineli	1959	dr.hab. șt. med.	Cumul 0,25	03.02.2020	30.11.2020
3.	Vișnevschi Anatol	1969	dr.hab. șt. med.	Cumul 0,25	02.01.2020	31.10.2020
4.	Sacără Victoria	1971	dr. șt. med.	Cumul 0,5	02.01.2020	31.10.2020
5.	Țurcanu Tamara	1956	dr. șt. med.	Cumul 0,25	02.01.2020	31.10.2020
6.	Barba Doina	1966	dr. șt. med.	Cumul 0,5	02.01.2020	31.10.2020
7.	Privalova Elena	1969	dr. șt. med.	Cumul 0,25	02.01.2020	31.10.2020
8.	Dorif Alexandr	1992	dr. șt. biol.	Cumul 0,5	02.01.2020	31.10.2020
9.	Gaidarjî Olga	1992	fără grad	Cumul 0,5	02.01.2020	30.09.2020
10.	Croitoru Augustina	1993	fără grad	Cumul 0,25	02.01.2020	31.10.2020
11.	Leurdă Veronica	1993	fără grad	Cumul 0,5	02.01.2020	31.10.2020

<b>Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor conform contractului de finanțare</b>	<b>36,7%</b>
---	--------------

<b>Modificări în componența echipei pe parcursul anului 2020</b>					
<b>Nr</b>	<b>Nume, prenume</b>	<b>Anul nașterii</b>	<b>Titlul științific</b>	<b>Norma de muncă conform contractului</b>	<b>Data angajării</b>
1.	Gaidarjî Olga	1992	Cercetător științific	Cumul 0,5	02.01.2020
<b>Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor la data raportării</b>					<b>36,7%</b>

Conducătorul organizației: Ceban Emil

Contabil șef: Lupașco Svetlana

Conducătorul de proiect Andrieș Lucia

Data: \_\_\_\_\_

LS

## **Date despre Comitetul de Bioetică al USMF” Nicolae Testemițanu”**

Raportul anual privind implementarea proiectului ce implică activități de cercetare pe subiecți umani este realizat reieșind din prelungirea strategiei de cercetare cu proiectul ”Studiul particularităților epidemiologice, clinico-imunologice și molecular-genetice a maladiilor imunodeficitare cu elaborarea procedeeleor inedite pentru imunoreabilitare, inclusiv remedii autohtone” și acceptat de Comitetul de Bioetică al USMF” Nicolae Testemițanu”