

RECEPȚIONAT

Agenția Națională pentru Cercetare  
și Dezvoltare \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ 2021

AVIZAT

Secția AȘM \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ 2021

## 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”, cifrul proiectului: 20.80009.8007.13*

Prioritatea Strategică :Sănătate

Conducătorul proiectului

ANDRIEȘ Lucia



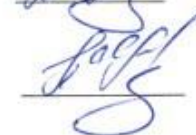
Rectorul USMF „Nicolae Testemițanu”

CEBAN Emil



Președintele Consiliului Științific

GROPPA Stanislav



Chișinău 2021

### 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. Studiul particularităților clinico-imunologice și molecular-genetice ale pacienților cu suspecție la maladii imunodeficitare (MID) de diversă genă (combinată, celulară, umorală, fagocitară și a complementului).
2. Revizuirea Protocolului Clinic Național (PCN-336) și PCN standardizat pentru medicii de familie "Imunodeficiențele primare" cu verificarea eficacității implementării acestora în instituțiile medico-sanitare publice din Republica Moldova.
3. Elaborarea Regulamentului de conduită a pacientului cu maladii imunodeficitare în procesul de investigare complexă în cadrul proiectului.
4. Instruirea cercetătorilor științifici în centre de referință internaționale în domeniul maladiilor imunodeficitare.
5. Testarea sistemii TREC/KREC la copiii aparent sănătoși, prematuri și cu afecțiuni confirmate ale sistemului imun.
6. Organizarea conferințelor științifico-practice în instituțiile medico-sanitare publice cu genericul "Imunodeficiențele primare – diagnosticul precoce și eficacitatea imunoterapiei, situația reală și perspectivele".
7. Participarea la foruri științifice internaționale și naționale cu raportarea rezultatelor obținute în cadrul proiectului.
8. Studiul surselor bibliografice la tema proiectului și confruntarea rezultatelor obținute cu datele publicațiilor din domeniu.

### 3. Activitățile programate pentru realizarea scopului și obiectivelor etapei anuale

1. Controlul complex clinico-imunologic și molecular-genetic al pacienților cu suspecție la maladii imunodeficitare (MID) de tip celular, umoral, combinat, fagocitar și al complementului.
2. Aprobarea test-sistemii TREC/KREC la copiii aparent sănătoși, prematuri și pacienții cu afectarea sistemului imun.
3. Elaborarea Regulamentului de conduită a pacientului cu maladii imunodeficitare în procesul de investigare complexă în cadrul proiectului.
4. Organizarea conferințelor științifico - practice în instituțiile medico-sanitare publice cu genericul "Imunodeficiențele primare - diagnosticul precoce și eficacitatea imunoterapiei, situația reală și perspectivele".
5. Participarea la foruri științifice internaționale și naționale cu raportarea rezultatelor obținute în cadrul proiectului.
6. Instruirea cercetătorilor științifici în centre de referință internaționale în domeniul maladiilor imunodeficitare.
7. Studiul surselor bibliografice pe tema proiectului și confruntarea rezultatelor obținute cu datele publicațiilor de domeniu.

4. Acțiunile realizate pentru atingerea scopului și obiectivelor etapei anuale
  1. A fost întocmit dosarul proiectului "Elaborarea metodelor inedite de diagnostic precoce al maladiilor imunodeficitare în baza studiului clinico-imunologic și molecular-genetic al pacienților cu suspjecție la imunodeficiențe primare" și prezentat pentru aprobare la Comitetul de Etică a Cercetării al USMF "Nicole Testemițanu". S-a emis decizia că proiectul de cercetare cu cifrul 20.80009.8007.13 din Programul de Stat 2020-2023 corespunde exigențelor etice, fiind avizat favorabil (nr.4 din 04.02.2021).
  2. Au fost examinați 61 de pacienți cu suspjecție la maladii imunodeficitare (MID), cu recoltarea de la aceștia a mostrelor sangvine pentru testarea hemoleucogramei, imunofenotiparea populațiilor și subpopulațiilor limfocitare CD3+, CD4+, CD8+, CD16/CD56+, CD19+, aprecierea concentrației serice sangvine a claselor principale de imunoglobuline (M, G, A, E-total) și a încă 8 mostre sangvine pentru extragerea ADN. În total au fost realizate 852 testări, inclusiv 487 hematologice, 363 imunologice și 2 molecular-genetice.
  3. Am participat la organizarea și desfășurarea conferinței naționale cu participarea internațională "Ziua Bolilor Rare-2021". Au fost prezentate rapoartele: "Imunodeficiențele primare: starea reală și perspectivele de diagnostic" - prof. L. Andrieș; "Sindromul DiGeorge - raportare de caz de imunodeficiență primară – identificare molecular-genetică" – Dorif. A.; Andrieș L; "Diagnosticul molecular-genetic al bolilor rare"- Sacară V.
  4. Au fost reactualizate Protocoalele Clinice Naționale "Imunodeficiențele primare" PCN-336 și PCN standardizat pentru medicii de familie cu suplimentarea a unor compartimente.
  5. A fost redactat și prezentat pentru ediție articolul "Analysis of clinical and molecular genetic characteristics of Wiskott-Aldrich syndrome and X-linked thrombocytopenia" autori ȚURCANU. D., ANDRIEȘ. L., SACARĂ. V., inserat în revista ONE HEALTH& RISK MANAGEMENT și publicat în vol.2, ISSUE 3/Julii 2021.
  6. Articolul "Uncommon presentation of COVID-19 in a child: association of mis-c with necrotizing pneumonia and spontaneous pneumothorax.", autori REVENCO N., ANDRIEȘ.L., DOLAPCIU. E. a fost prezentat și acceptat spre publicare în revista "Archives of Balcan Medical Union".
  7. Am participat la Conferința științifico-practică a medicilor-pediatri cu participare internațională de la Harkov, 2021, cu un abstract - "Диагностические критерии функциональной активности тимуса у детей раннего возраста", care a fost prezentat oral și în formă de E-poster.
  8. Am participat la Conferința Națională de Pediatrie: "Ghiduri și Protocoale în Pediatrie" de la București cu raport oral și E-poster "Incidența hipertrofiei de timus la sugarii cu pneumonie acută, spitalizați în secția de maladii respiratorii acute " 7 - 10.04.2021, București, România
  9. Cercetătorul științific E. Dolapciu a participat la Școala Internațională de vară despre imunodeficiențele primare, desfășurată la baza Centrului Național de Cercetare Medicală în Hematologie, Oncologie și Imunologie "D. Rogaciov", or. Moscova, cu prezentarea unui caz clinic diagnosticat și monitorizat în cadrul proiectului.
  10. A fost oformat Regulamentul de conduită a pacientului cu maladii imunodeficitare în procesul de investigare complexă în cadrul proiectului "Elaborarea metodelor inedite de

diagnostic precoce al maladiilor imunodeficitare în baza studiului clinico-imunologic și molecular-genetic al pacienților cu suspectie la imunodeficiențe primare” și aprobat la ședința Comisiei Științifico-Metodice Profil Pediatrie.

11. Manualul Pediatrie ediția II, sub redacția prof. N. Revenco a fost suplimentat cu un capitol inedit ”Sistemul imun la copii” cu elucidarea formelor malade de imunodeficiențe primare.

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

Activitatea științifică a echipei de cercetare din cadrul proiectului ”*Elaborarea metodelor inedite de diagnostic precoce al maladiilor imunodeficitare în baza studiului clinico-imunologic și molecular-genetic al pacienților cu suspectie la imunodeficiențe primare*”, Program de Stat 2020-2023 cu cifrul 20.80009.8007.13, a fost centrată pe examenul clinic-imunologic și molecular-genetic complex al pacienților cu suspectie la imunodeficiența primară (IDP), pe creșterea competenței membrilor echipei și a medicilor de la instituțiile medico-sanitaro-publice de asistență medicală în acest domeniu, pe asigurarea testărilor molecular-genetice de nivel internațional prin semnarea contractelor de colaborare științifică cu instituții de cercetare fundamentală din spațiul european, din SUA, FR, țările CSI, implementarea metodelor inedite de cercetare, elaborarea noilor manopere și metode de testare a bolnavilor.

În acest scop au fost reactualizate Protocoalele Clinice Naționale ”Imunodeficiențele primare” PCN-336 și PCN standardizat pentru medicii de familie cu suplimentarea unor compartimente

###### 1. Tabelul Partea generală B.

- a) au fost unificate nivelul de asistență medicală primară și specializată de ambulator;
- b) a fost completat nivelul de asistență medicală specializată de ambulator terțiară;

###### 2. C.1.1. A fost completat algoritmul de diagnostic al imunodeficiențelor primare:

- a) Introducerea semnelor sugestive de imunodeficiența primară la adulți;

3. Caseta 3. Actualizarea recomandărilor în colectarea anamneșticului în IDP suspectă;

4. Caseta 4. Completarea regulilor examenului fizic în IDP suspectă;

5. Caseta 15. Examen inițial, de start (nou introdus, pentru a stabili minimul de investigații necesare la etapa primară);

6. Caseta 16. Modificări pe hemoleucogramă în diferite forme IDP (nou introdusă, cu descrierea modificărilor posibile în diferite IDP);

7. Caseta 19. Citometria de flux (nou introdusă, descrierea „standardului de aur” în diagnosticul imunodeficiențelor primare);

8. Caseta 22. Investigații instrumentale în funcție de forma clinico-evolutivă (nou introduse în PCN);

9. Caseta 24. Modificarea criteriilor de spitalizare a pacienților cu IDP, inclusiv includerea Casetei 25. Criterii de spitalizare a pacienților în SATI;

10. Casetei 26 cu actualizarea principiilor de tratament al IDP;

11. Tabelul 4. Strategii pentru managementul IDP (tabel nou introdus în PCN);

12. Casetei 28. Introducerea criteriilor de eficacitate a tratamentului și Casetei 29. Profilaxia complicațiilor infecțioase;

13. Tabelul 7. Regimuri de profilaxie a infecțiilor bacteriene și fungice la copiii și adulții cu IDP severe (completate cu preparate antifungice (itraconazol și fluconazol);

14. Modificarea Casetei 30. Supravegherea pacienților cu IDP, introducerea:

- Periodicității de supraveghere a pacienților cu IDP la diferite nivele ale sistemului medical;
- Supravegherea curentă;
- Bilanțul anual al pacientului cu IDP;

15. C 2.5. Considerații speciale:

- Introducerea pe viitor a screening-ului neonatal pentru imunodeficiențe primare prin utilizarea metodei TREC/KREC ;
- Pentru copiii din familii cu istoric pozitiv de imunodeficiențe primare confirmate se recomandă vaccinarea cu vaccin BCG după consultul specializat și efectuarea examenelor imunologice detaliate;

16. Actualizarea bibliografiei;

A fost întocmit Regulamentul de conduită a pacientului cu maladii imunodeficitare în procesul de investigare complexă în cadrul proiectului ”Elaborarea metodelor inedite de diagnostic precoce al maladiilor imunodeficitare în baza studiului clinico-imunologic și molecular-genetic al pacienților cu suspecție la imunodeficiențe primare” și aprobat la ședința Comisiei Științifico-Metodice Profil Pediatrie (extras nr. 9 din 10.11.2021).

Controlul complex clinico-imunologic și molecular-genetic al pacienților cu suspecție la imunodeficiență primară a încadrat 61 de bolnavi, fiind completat un chestionar complex de investigare, cu anonimizarea și cifrarea datelor pentru prelucrarea matematică ulterioară, și s-a identificat câte un pacient cu una din următoarele forme maladive de IDP: ataxie-telangiectazie, sindromul Griscelli, sindromul inflamator sistemic tip Kawasaki like, sindromul Di George, boala granulomatoasă cronică. Se preconizează confirmarea molecular-genetică a diagnosticului acestora în centrele respective din SUA.

Restricțiile datorate infecției COVID-19 au influențat negativ trimiterea pacienților din instituțiile medico-sanitare publice din teritoriu cu suspecție la imunodeficiență primară (IDP) pentru investigarea lor complexă în cadrul proiectului de către clinicieni, imunologi și geneticieni, indiferent de avertizarea medicilor din instituțiile medicale. Au fost investigați doi pacienți cu suspecție la IDP asociată cu infecția SARS-CoV-2.

Recent au fost prezentate pentru aprobare materialele metodice ”Sindromul timusului mărit - abordare clinică, diagnostic, corecție și management” care reflectă materialul de analiză asupra unui lot de pacienți spitalizați în secția Nr.1 Clinica de Pediatrie a Spitalului Municipal pentru Copii. Scopul acestui compartiment al proiectului a fost aprecierea incidenței sindromului Platter la sugarii cu pneumonie acută și aprecierea statusului imun pe fundalul evolutiv al patologiei coasociate. Complexitatea acestei probleme de studiu constă în existența unui număr major de legături integrale ale timusului cu alte componente ale sistemului imun, ale celui neuroendocrin, hematopoietic, cu țesutul conjunctiv, etc. Izolarea din acest continuu de funcții a celor care se referă direct la timus este o problemă de complexitate majoră. În timomegalia (TM) intrauterină se formează o stare de imunodeficiență de caracter congenital ca rezultat al acțiunii mutagenilor în perioada gravidității, în condiții nefavorabile de dezvoltare a fătului și prin maladiile materne.

Cercetarea sindromului timusului mărit a devenit imperativă fiind condiționată de prevalența majoră a timomegaliei în populația infantilă și de legătura ei cu morbiditatea respiratorie excesivă. Sursele bibliografice operează cu o mare varietate de denumiri pentru specificarea timusului mărit: timomegalie, hiperplazia timusului, hipertrofia timusului, timomegalia persistentă, involuția

accidentală, sindromul timusului mărit, anomalia limfo-hipoplasică etc. Datele surselor bibliografice nu neagă și natura genetică a stării imunodeficitare, dar sunt necesare cercetări longitudinale. Datele studiului realizat de noi atestă starea imunodeficitară de tip congenital cu defectul prioritar al limfocitelor T - supresoare, cu majorarea indicelui imunoreglator ( $CD4^+/CD8^+$ ). Caracterul congenital al TM este confirmat și de asocierea cu malformații congenitale, stigme ale disemбриogenezei, dezvoltarea colagenopatiei. Timomegalia se întâlnește de 2,5 ori mai frecvent la băieți decât la fetițe.

Ipoteza cum că timusul mărit la nou-născuți și copiii de vârsta sugarului s-ar referi la stări fiziologice nu are confirmare în multiplele studii consacrate acestui domeniu.

Cercetătorii științifici (Andrieș L., Revenco N., Țurcanu T., Barba D., Leurdă V., Vișnevschi A.) au elaborat materialele metodice "Sindromul timusului mărit: abordarea clinică, imunologică, corecție și management", care sunt centrate pe elucidarea afectării timusului ca o formă de diferită eterogenitate, multicauzală care poate fi de caracter congenital sau dobândit, dar care necesită diferențiere de alte alterări ale acestui organ (timom, timolipom, chist etc.). Pentru diferențierea acestor forme maladive a fost elaborat un algoritm de diagnostic al timomegaliei (sindromul timusului mărit, gradul III și IV).

Actualmente termenul "timomegalie" (TM) este acceptat de către clinicieni și morfologi, care îl percep ca și majorarea de volum și masă a glandei timice, cu depășirea parametrilor de vârstă, dar cu păstrarea histo-arhitectonicii organului. În multiple comunicări autorii indică faptul, că TM este însoțită de reducerea funcției timusului, condiție care definește calitatea defavorabilă a vieții copilului.

Autorii materialelor metodice caracterizează particularitățile clinico-evolutive imunologice ale sindromului timusului mărit (STM), inclusiv timomegalia cu elucidarea acțiunilor nefavorabile intrauterine, în special a factorilor infecțioși. A fost stabilit, că TM congenitală este însoțită de scăderea secreției hormonilor pe fundalul disfuncției sistemului neuroendocrin, al hiperplaziei țesutului limfoid, dereglării proceselor metabolice și asocierii acestora cu anomalii congenitale de dezvoltare a diferitor organe și sisteme.

Copiii cu TM sunt susceptibili la maladii respiratorii, care la aceștia din urmă evoluează timp mai îndelungat, uneori cu toxicoză marcată, comparativ cu alte grupe de pacienți cu IRVA, bronșite, otite, faringite, laringotraheite, adenoidite, sinuzite etc.

În desfășurarea proiectului o atenție deosebită a fost acordată instruirii specifice a medicilor de la instituțiile medico-sanitare publice. Cercetătorii științifici (Andrieș L., Sacară V., Dorif A.) au abordat această problemă în cadrul zilei bolilor rare (26.02.2021), evoluând cu rapoarte la tema dată.

În vederea majorării competențelor și a performanțelor de diagnostic și tratament al maladiilor imunodeficitare, cercetătorul științific dr. șt. med. Dolapciu Elena a participat la Școala Internațională de vară dedicată imunodeficiențelor primare la baza Centrului Național de Cercetare Medicală în Hematologie, Oncologie și Imunologie "Dimitri Rogaciov" (or. Moscova), prezentând cu această ocazie un caz clinic de IDP diagnosticat în cadrul proiectului nostru și confirmat în Laboratorul de imunogenetică ( dr. șt. biol. Filipenco Maxim) Universitatea de Stat din Novosibirsc, FR.

Membrii echipei de cercetare a proiectului (Revenco N., Andrieș L.) au participat la ediția II a manualului "Pediatria", pregătind pentru acesta un capitol nou - "Sistemul imun la copii" care prezintă succint entitățile maladive imunodeficitare atestate la această vârstă, completare care va

contribui la elevarea nivelului de cunoștințe necesare studenților, rezidenților, medicilor instituțiilor medico-sanitare publice pentru diagnosticul și tratamentul imunodeficiențelor primare.

Cercetătorii științifici din proiect au participat la lucrările forurilor științifice cu diferite publicații (2 articole, 4 rezumate), care au fost expuse prin comunicări orale, postere. De regulă, comitetul organizatoric al congreselor internaționale solicită taxe majore (500-1000 Euro), dar chiar dacă rezumatul prezentat a fost acceptat, acestea nu pot fi achitate.

Echipa de cercetare participă activ și în studiile afecțiunilor asociate cu maladia COVID-19 la copii. În acest scop a fost elaborat un compendiu "SARS-CoV-2: antigenitate, imunogenitate, mecanisme patogenetice și de prevenție a infecției COVID-19". O activitate deosebită în acest sens a desfășurat cercetătorul științific coordonator a proiectului dr. hab. șt. med., prof. univ. Revenco N., care este președintele Comitetului Național de Imunizare în infecția COVID-19 și care a realizat multiple emisiuni televizate și radiofonice.

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

*Lista publicațiilor din anul 2021 care reflectă exclusiv rezultatele obținute în proiect, completată conform cerințelor față de lista publicațiilor (a se vedea anexa)*

*Notă:* Lista va include și brevetele de invenții și alte obiecte de proprietate intelectuală, materiale la saloanele de invenții (conform Anexei 1A)

### **Articole în alte reviste naționale**

1. ȚURCAN, D., ANDRIEȘ, L., DORIF, A., SACARĂ, V. Analysis of clinical and molecular genetic characteristics of Wiskott-Aldrich syndrome and X-linked thrombocytopenia. *ONE HEALTH & RISK MANAGEMENT ( OH&RM)*, vol.2, ISSUE 3, Juli 2021,p 66-71, ISSN 2587-3458, e-ISSN 2587-3466. <https://journal.ohrm.bba.md/index.php/journal-ohrm-bba-md/article/view/141/99>

### **Articole în culegeri științifice**

*în lucrările conferințelor științifice internaționale peste hotare*

1. REVENCO, N., JIVALCOVSCHI, A., ANDRIES, L., GUDUMAC, E., PASICOVSCHI, T., SEU, M., DOLAPCIU, E.,GAIDARJI, O.: „Uncommon presentation of covid-19 in a child: association of mis-c with necrotizing pneumonia and spontaneous pneumothorax”. (acceptata pentru publicare in AJST journal);

### **Teze în culegeri științifice**

*în lucrările conferințelor științifice internaționale peste hotare*

1. ȚURCANU, T., ANDRIEȘ, L. Incidența hipertrofiei de timus la sugarii cu pneumonie acută, spitalizați în secția de maladii respiratorii acute. *Roman Journal of PEDIATRICS*, acreditat B+,volumul LXX, Year 2021, ISSN 2069-6175. Bucuresti Romania, p.85. ISSN 1454-0398
2. ȚURCANU, T., ANDRIEȘ, L. Диагностические критерии функциональной активности тимуса у детей раннего возраста. Украинская научно-практическая конференция врачей - педиатров с международным участием. Харьков. 17-18 марта

2021.

3. DOLAPCIU, E.; REVENCO, N.; ANDRIES, L.; BARBA, D. Association of MISC with spontaneous pneumothorax in a child with Covid-19. Abstract book. The VIII conference of the South African Immunity Society. Immunology on the front line. Africa de Sud, 30 august-1 septembrie 2021, p.110-111.

<https://www.saimmunology.org.za/conferences/2021/files/single%20page%20PDF%20-%20sais%20conference%20september%202021%20-%201%20Sep.pdf>

4. ȚURCANU, T., ANDRIEȘ, L. Immunological Approach To Thymus Hypertrophy Syndrome. The VIII conference of the South African Immunity Society. Immunology on the front line. Africa de Sud, 30 august-1 septembrie 2021.

<https://www.saimmunology.org.za/conferences/2021/files/single%20page%20PDF%20-%20sais%20conference%20september%202021%20-%201%20Sep.pdf>

#### 7. Impactul științific, social și/sau economic al rezultatelor științifice obținute în cadrul proiectului

Implementarea metodelor inedite de diagnostic precoce oferă șansa de a identifica un număr posibil mai mare de pacienți cu maladii imunodeficitare primare din zonele rurale și urbane ale Republicii Moldova, care vor beneficia de emiterea unui diagnostic cât mai precoce și de scheme terapice adecvate cu utilizarea remediilor imunotrope (Imunoglobulina umană pentru administrarea intravenoasă). Aceste manopere vor rezulta cu diminuarea de frecvență a maladiilor asociate și minorizarea numărului și duratei de acutizare a procesului patologic, cu beneficii economice și cu ameliorări ale stării pacientului. Părinții copiilor cu maladii imunodeficitare primare și îngrijitorii pacienților sunt instruiți pentru ordonarea tratamentului imunomodulator în condiții de domiciliu, ambulatoriu, spital etc.

#### 8. Infrastructura de cercetare utilizată în cadrul proiectului

Pentru realizarea obiectivelor proiectului dispunem de echipamentul necesar pentru realizarea compartimentelor specificate:

1. Flaucitometru BD FACS Via<sup>TM</sup>, Becton Dichinson SUA, pentru testarea populațiilor și subpopulațiilor limfocitare CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16/56<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, a indicelui imunoreglator (IIR) cu anticorpi monoclonali anti-CD respectivi;
  2. Analizatorul hematologic Mythic-22, 5 Diff, SRL,, Orphee”, Belgia, pentru hemoleucograma varianta desfășurată
  3. Analizatorul imunologic BioScreen MS-500, produs SRL Awareness Technology SUA, pentru testarea concentrației serice sangvine a claselor și subclaselor de imunoglobuline M, G, A, E-total
  4. Analizatorul imuno-biochimic MC-15, produs în Spania, pentru detecția claselor și subclaselor serice sangvine de imunoglobuline M, G, A, E-total prin metoda de nefelometrie.
  5. Șeiker S-3 ELMI, Lituania, pentru două planșete pentru agitarea planșetelor imunologice
  6. Dozatoare de divers volum și producție
9. Colaborare la nivel național în cadrul implementării proiectului



Accentul principal al acestui proiect este elaborarea și utilizarea metodelor și procedeelelor inedite pentru diagnosticul precoce al maladiilor imunodeficitare (MID). Diagnosticul de MID se stabilește, în majoritatea cazurilor, doar după 4 și mai mulți ani de la debutul bolii, după multiple investigații instrumentale, de laborator clinic, imunologic și molecular-genetic. Vigilența scăzută a medicilor pentru MID argumentează măsurile întreprinse de echipa de cercetare în vederea conștientizării afecțiunilor primare de către medicii ce vin în contact cu pacienții marcați de imunodeficiențe primare (editare materiale metodice, compendiu, seminare, conferințe etc.) contract sistematic cu Centrele Medicilor de Familie, AMT, spitalele raionale, municipale, republicane etc.

#### **10. Colaborare la nivel internațional în cadrul implementării proiectului**

Pentru confirmarea molecular-genetică a maladiilor imunodeficitare primare a fost contractat acordul de colaborare științifico-practică nr.13 din 01.07.2021 între IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova și Instituția Științifică Federală Bugetară de Stat Institutul de Biologie Chimică și Medicină Fundamentală, Filiala Siberiană a Academiei de Științe din Federația Rusă. În cadrul Laboratorului de genetică al acestei instituții vor fi confirmate doar două forme malade de imunodeficiențe primare – sindromul Di George și sindromul Louis-Barr. Pentru celelalte forme malade de IDP avem deja acordul companiei americane Invitae, care dispune de posibilitatea de testare a 449 gene pentru imunodeficiența primară.

Absența unui Laborator molecular-genetic cu potențial pentru cercetări în confirmarea genelor alterate în maladiile imunodeficitare în cadrul Republicii Moldova argumentează necesitatea contractării instituțiilor respective din alte țări (Federația Rusă, Italia, Franța etc.).

#### **11. Dificultăți în realizarea proiectului**

Financiare, organizatorice, legate de resursele umane etc.

Reagenții utilizați în procesul de investigare a pacienților cu suspjecție la MID sunt costisitori, iar cofinanțarea în anul curent este absentă. Pentru complexitatea și eficacitatea testărilor, ca și pentru elaborarea manoperelor și procedeelelor inedite este nevoie de finanțarea integrală a tuturor compartimentelor de cercetare, inclusiv instruirea tinerilor cercetători în centrele europene de diagnostic și tratament al MID cu implementarea ulterioară a practicilor performante în instituțiile medicale din Republica Moldova.

Situația epidemiologică nefavorabilă legată de infecția COVID-19 a influențat negativ trimiterea pacienților din instituțiile medico-sanitare publice din teritoriu pentru un control complex, aprofundat cu utilizarea metodelor tradiționale și contemporane la baza clinicelor și laboratoarelor Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu".

#### **12. Diseminarea rezultatelor obținute în proiect în formă de prezentări la foruri științifice (comunicări, postere – pentru cazurile când nu au fost publicate în materialele conferințelor, reflectate în p. 6)**

*Lista forurilor la care au fost prezentate rezultatele obținute în cadrul proiectului de stat (Opțional) se va prezenta separat (conform modelului) pentru:*

- Manifestări științifice internaționale (în străinătate)

#### **Postere**

1. ȚURCANU, T., ANDRIEȘ, L. Диагностические критерии функциональной активности тимуса у детей раннего возраста. *Украинская научно-практическая конференция врачей - педиатров с международным участием*. Харьков. 17-18 марта 2021. <https://knmu-paediatrics2.kharkov.ua/uk/стендові-доповіді>
2. ȚURCANU, T., ANDRIEȘ, L. Incidența hipertrofiei de timus la sugarii cu pneumonie acută, spitalizați în secția de maladii respiratorii acute. *Conferința Națională de Pediatrie: Ghiduri și Protocoale în Pediatrie*. București, 7- 10.04.2021, Romania.
3. REVENCO, N.; ANDRIES, L.; DOLAPCIU, E.; BARBA, D. Association of misc with spontaneous pneumothorax in a child with COVID-19. The VIII conference of the South African Immunity Society. Immunology on the front line. Africa de Sud, 30 august-1 septembrie 2021. <https://www.saimmunology.org.za/conferences/2021/files/single%20page%20PDF%20-%20sais%20conference%20september%202021%20-%201%20Sep.pdf>

➤ Manifestări științifice internaționale (în Republica Moldova)

➤ Manifestări științifice naționale

### **Comunicări orale**

1. ANDRIEȘ, L., DORIF, A., SACARĂ, V., REVENCO, N., LEURDĂ, V., VIȘNEVSCHI, A., SCRIPCARI, A. Imunodeficiențele primare: starea reală și perspectivele de diagnostic. Comunicare orală a dr.hab. șt. med., prof. univ . Andrieș L la Conferința Națională “Ziua Bolilor Rare - 2021” 26 februarie 2021. <https://ru-ru.facebook.com/events/societatea-de-pediatrie-din-republica-moldova/conferin%C8%9Ba-na%C8%9Bional%C4%83-ziua-bolilor-rare-2021/253602429741072/>
2. SACARĂ, V. Diagnosticul molecular-genetic al bolilor rare. Comunicare orală la Conferința Națională “Ziua Bolilor Rare-2021” 26 februarie 2021. <https://ru-ru.facebook.com/events/societatea-de-pediatrie-din-republica-moldova/conferin%C8%9Ba-na%C8%9Bional%C4%83-ziua-bolilor-rare-2021/253602429741072/>
3. DORIF, A., ANDRIEȘ, L., SACARĂ, V. Sindromul DiGeorge- raportare de caz clinic de imunodeficiență primară – identificarea molecular-genetică. Comunicare orală a cer. șt. Dorif A. la Conferința Națională “Ziua Bolilor Rare - 2021” 26 februarie 2021. <https://ru-ru.facebook.com/events/societatea-de-pediatrie-din-republica-moldova/conferin%C8%9Ba-na%C8%9Bional%C4%83-ziua-bolilor-rare-2021/253602429741072/>

➤ Manifestări științifice cu participare internațională

### **Comunicări orale**

1. ANDRIEȘ, L., Viziuni asupra imunității înnăscute și adaptive în infecția COVID-19. *Conferința națională cu participare internațională Bienala Chișinău-Sibiu*, ediția IV, 4 iunie 2021. <https://ne-np.facebook.com/Societatea-de-Pediatrie-din-Republica-Moldova-199810416845478/videos/conferin%C8%9Ba-na%C8%9Bional%C4%83-cu-participare-interna%C8%9Bional%C4%83-bienala-chi%C8%99in%C4%83u-sibiu-edi%C8%9Bia/885744458644477/>

### **Model:**

Numele, prenumele, titlul științific al participantului; Titlul manifestării (cu indicarea tipului de manifestare – internațională, națională etc.); Organizatori, țara, perioada desfășurării evenimentului; Titlul comunicării/raportului susținut (cu indicarea tipului de prezentare – oral, poster etc.)

**13.** Aprecierea și recunoașterea rezultatelor obținute **în proiect** (premiu, medalii, titluri, alte aprecieri).

**14.** Promovarea rezultatelor cercetărilor obținute **în proiect** în mass-media:

- Emisiuni radio/TV de popularizare a științei
- Articole de popularizare a științei

**15.** Teze de doctorat / postdoctorat susținute și confirmate în anul 2021 de membrii echipei proiectului

**16.** Materializarea rezultatelor obținute **în proiect**

Forme de materializare a rezultatelor cercetării în cadrul proiectului pot fi produse, utilaje și servicii noi, documente ale autorităților publice aprobate etc.

În conformitate cu planul de activitate pentru anul 2021, a fost reactualizat Protocolul Clinic Național ”Imunodeficiențele primare” PCN-336 precum și PCN standardizat pentru medicii de familie, care include următoarele:

1. Tabelul Partea generală B.
  - a) au fost unificate nivelul de asistență medicală primară și specializată de ambulator;
  - b) a fost completat nivelul de asistență medicală specializată de ambulator terțiară;
2. C.1.1. A fost completat algoritmul de diagnostic al imunodeficiențelor primare:
  - a) Introducerea semnelor sugestive de imunodeficiența primară la adulți;
3. Caseta 3. Actualizarea recomandărilor în colectarea anamneșticului în IDP suspectă;
4. Caseta 4. Completarea regulilor examenului fizic în IDP suspectă;
5. Caseta 15. Examen inițial, de start (nou introdus, pentru a stabili minimul de investigații necesare la etapa primară);
6. Caseta 16. Modificări pe hemoleucogramă în diferite forme IDP (nou introdusă, cu descrierea modificărilor posibile în diferite IDP);
7. Caseta 19. Citometria de flux (nou introdusă, descrierea „standardului de aur” în diagnosticul imunodeficiențelor primare);
8. Caseta 22. Investigații instrumentale în funcție de forma clinico-evolutivă (nou introduse în PCN);
9. Caseta 24. Modificarea criteriilor de spitalizare a pacienților cu IDP, inclusiv includerea Casetei 25. Criterii de spitalizare a pacienților în SATI;
10. Casetei 26 cu actualizarea principiilor de tratament al IDP;
11. Tabelul 4. Strategii pentru managementul IDP (tabel nou introdus în PCN);

12. Casetei 28. Introducerea criteriilor de eficacitate a tratamentului și Casetei 29. Profilaxia complicațiilor infecțioase;
13. Tabelul 7. Regimuri de profilaxie a infecțiilor bacteriene și fungice la copiii și adulții cu IDP severe (completate cu preparate antifungice (itraconazol și fluconazol);
14. Modificarea Casetei 30. Supravegherea pacienților cu IDP, introducerea:
  - Periodicității de supraveghere a pacienților cu IDP la diferite nivele ale sistemului medical;
  - Supravegherea curentă;
  - Bilanțul anual al pacientului cu IDP;
15. C 2.5. Considerații speciale:
  - Introducerea pe viitor a screening-ului neonatal pentru imunodeficiențe primare prin utilizarea metodei TREC/KREC;
  - Pentru copiii din familii cu istoric pozitiv de imunodeficiențe primare confirmate se recomandă vaccinarea cu vaccin BCG după consultul specializat și efectuarea examenelor imunologice detaliate;
16. Actualizarea bibliografiei;

**17. Informație suplimentară referitor la activitățile membrilor echipei în anul 2021**

- Membru/președinte al comitetului organizatoric/științific, al comisiilor, consiliilor științifice de susținere a tezelor
  1. REVENCO, Ninel. Conferința științifică națională ”Ziua bolilor rare 2021”. Republica Moldova, 26.02.2021. Dispoziția MS nr.99-d din 23.02.2021. Calitatea președinte.
  2. REVENCO, N. Webinar internațional ”Alergiile la copii și adulți. Cum să identificăm o
  3. infecție virală în perioada alergiilor sezoniere?”. Chișinău, Republica Moldova, 24 iunie 2021. Dispoziția MS nr. 466-d din 17.06.2021. Calitatea președinte.
  4. REVENCO, N. Conferința internațională „Școala de Pneumologie și Alergologie Pediatrică” din Vilnius, ediția XXXI, 24 septembrie 2021. Dispoziția MS nr. 477-d din 14.09.2021. Calitatea președinte.
- Redactor / membru al colegiilor de redacție al revistelor naționale / internaționale (Opțional)
  1. REVENCO, N. Revista Științifico-practică Buletin de Perinatologie. Vicepreședinte al Colegiului de redacție.
  2. REVENCO, N. Revista Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Membru al Colegiului de redacție.
  3. REVENCO, N. Revista Română de Pediatrie. Membru al Colegiului de redacție.
  4. REVENCO, N. Revista Вопросы практической Педиатрии. Журнал Федерации Педиатров Стран СНГ и Международной Организации Consensus in Pediatrics. Membru al Colegiului de redacție.
  5. REVENCO, N. Специализированный научно-практический журнал ”Боль. Суставы. Позвоночник.” (Asociația osteoporozei din Ucraina, Asociația menopauzei, andropauzei și sistemului osteomuscular din Ucraina). Membru al Colegiului de redacție.
  6. REVENCO, N. Revista «Трансляционная медицина». Membru al Colegiului de redacție.
  7. REVENCO, N. Revista Romanian Journal of Pediatric Cardiology (Iași, România). Membru

al Colegiului de redacție.

8. REVENCO, N. Revista Archives of the Balcan Medical Union (Revista Scopus). Membru al Colegiului de redacție.

9.

#### 18. Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect

Activitatea științifică a echipei de cercetare din cadrul proiectului *"Elaborarea metodelor inedite de diagnostic precoce al maladiilor imunodeficitare în baza studiului clinico-imunologic și molecular-genetic al pacienților cu suspjecție la imunodeficiențe primare"*, Programul de Stat 2020-2023, cifrul proiectului: 20.80009.8007.13, a fost axată pe investigarea clinico-imunologică și molecular-genetică complexă a pacienților cu suspjecție de imunodeficiență primară (IDP), pe creșterea gradului de competitivitate în domeniu a membrilor echipei și a medicilor de la instituțiile de asistență medicală primară, secundară și terțiară, pe asigurarea testărilor molecular-genetice de nivel internațional, pe edificarea colaborărilor științifice cu Instituțiile de Cercetare Fundamentală din spațiul European, SUA, FR, țările CSI, pe implementarea metodelor inedite de cercetare și elaborarea unor noi manopere și metode de testare a bolnavilor. În acest scop au fost reactualizate Protocoalele Clinice Naționale "Imunodeficiențele Primare" PCN-336 și PCN standardizat pentru medicii de familie cu suplimentarea unor compartimente (vaccinarea diferențiată a nou-născuților cu vaccinul BCG în cadrul familiilor cu situație epidemiologică compromisă etc.), au fost elaborate materialele metodice "Sindromul timusului mărit: abordare clinică, diagnostică, corecție și management", entitate care reprezintă o problemă dificilă în diagnosticul afecțiunilor timice însoțite de imunodeficiența verigei celulare T. Cercetătorul științific Dolapciu E. a participat la lucrările școlii internaționale de vară dedicată imunodeficiențelor primare, care s-a desfășurat la baza Centrului Național de Cercetare Medicală în Hematologie, Oncologie și Imunologie "Dmitrii Rogaciiov" (Moscova, FR). Evenimentul a fost marcat de prezentarea unui caz clinic inedit - sindromul Di George, diagnosticat în cadrul realizării proiectului și confirmat la Universitatea de Stat din Novosibirsk.

La 01.07.2021 a fost semnat un acord de colaborare științifico-practică între USMF "Nicolae Testemițanu" și Instituția Științifică Federală de Stat Institutul de Biologie Chimică și Medicină Fundamentală al filialei Siberiene a Academiei de Științe din FR. Acest acord ne permite testarea molecular-genetică a tuturor bolnavilor din RM cu sindromul Di George și Louis-Barr. Concomitent am contractat compania americană Invitae, care deține un panel de testare a 405 gene pentru diagnosticul diferitor forme de imunodeficiențe primare conform recomandărilor Colegiului American de Genetică Medicală. În speranța obținerii unor cercetări gratuite am solicitat și suportul a două fundații de caritate – Jeffrey Modell Foundation (SUA) și (Солнышко din FR).

Controlul clinico-imunologic și molecular-genetic complex al 61 pacienți cu suspjecție de imunodeficiență primară, urmând completarea chestionatului complex de investigare, cu anonimizarea și cifrarea datelor pentru procesare matematică ulterioară. Astfel au fost specificați ca având ataxie-telangiectazie - 1, sindromul Griscelli -1, sindromul Di George -1, sindromul inflamator sistemic tip Kawasaki Like - 1, boală granulomatoasă cronică -1. Restricțiile impuse de pandemia COVID-19 au influențat negativ trimiterea pacienților cu IDP din teritoriu pentru investigare complexă și emiterea unui diagnostic veridic. Cercetătorii științifici au participat la diferite foruri științifice cu publicații (1 articole, 4 rezumate etc.), care au fost expuse prin comunicări orale, postere. De regulă, Congresele internaționale solicită taxe (500-1000 Euro) pentru

participare, care, însă, nu pot fi achitate, deși rezumatul prezentat a fost acceptat. Echipa de cercetare participă activ și în studiile centrate pe afecțiunile asociate cu maladia COVID-19 la copii; în acest scop a fost elaborat și editat un compendiu - "SARS-CoV-2: antigenitate, imunogenitate, mecanisme patogenetice și de prevenție a infecției COVID-19". În aceste eforturi este încadrat activ cercetătorul științific coordonator al proiectului, dr. hab. șt. med., prof univ. Ninel Revenco care este și președintele Comitetului Național de Imunizare în Infecția COVID-19.

The scientific activity of the research team of the project "*Development of unique methods for early diagnosis of immunodeficiency diseases based on clinical immunological and molecular genetic study of patients with suspected primary immunodeficiency*", State Program 2020-2023, project number: 20.80009. 8007.13, was focused on the complex clinical immunological and molecular genetic control of patients with suspected primary immunodeficiency (IDP), increasing the competitiveness of team members and doctors of public healthcare institutions of primary, secondary and tertiary care in this field, ensuring molecular genetic testing at international level by providing scientific collaborations with Fundamental Research Institutions in the European space, USA, FR, CIS countries, implementation of unique research methods, elaboration of new maneuvers and methods of patient testing. For this purpose, the National Clinical Protocols "Primary Immunodeficiencies" NCP - 336 and standardized NCP for family doctors with supplementation of some compartments (differentiated vaccination of newborns with BCG vaccine in families with compromised epidemiological situation, etc.) were updated. Methodological materials "Enlarged thymus syndrome: clinical approach, diagnosis, correction and management", which present a difficult problem in the diagnosis of thymic diseases accompanied by immunodeficiency of the T cells link, were developed. Researcher E. Dolapciu participated in the international summer school dedicated to primary immunodeficiencies at Dmitry Rogachev National Center for Medical Research in Hematology, Oncology and Immunology (RF Moscow), with the clarification of a clinical case (Di George's Syndrome), diagnosed within the implementation of the project and confirmed at the Novosibirsk State University.

On 01.07.2021, an agreement for the scientific and practical collaboration was signed between N. Testemitanu SUMPh and the Federal State Scientific Institution Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian branch of the Academy of Sciences of RF. This agreement allows us doing the molecular genetic testing of all patients in the Republic of Moldova with Di George and Louis-Barr syndromes. At the same time, we contracted the American company Invitae, which has a test panel of 405 genes for the diagnosis of various forms of primary immunodeficiency, according to the recommendations of the American College of Medical Genetics. In the hope of obtaining free research, we also applied for two charities - Jeffrey Modell Foundation (USA) and (Солнышко from RF).

The complex clinical immunological and molecular genetic control of 61 patients with suspected primary immunodeficiency with the formation of the complex investigation card, anonymization and data encryption for further mathematical processing were specified with ataxia-telangiectasia -1, Griscelli-1 syndrome, Di George-1 syndrome, systemic inflammatory syndrome type Kawasaki Like-1, chronic granulomatous disease -1. Restrictions due to the COVID-19 pandemic have negatively influenced the targeting of IDP patients in the territory for the complex investigation of patients, in order to make a true diagnosis. The researchers participated in the works

of scientific forums with publications (1-articles, 4-summaries, etc.), which were presented through oral communications, posters. As a rule, International Congresses charge high fees (500-1000 Euro) for participation, which cannot be paid despite the acceptance of the submitted summary. The research team also actively participates in the study of diseases associated with COVID-19 disease in children; for this purpose, a compendium “SARS-CoV-2: antigenicity, immunogenicity, pathogenetic mechanisms and prevention of COVID-19 infection” was developed and edited. An activity in this sense was shown by the researcher coordinating the project, N. Revenco, PhD, professor, who is the chairman of the National Committee for Immunization in COVID-19 Infection.

#### **19. Recomandări, propuneri**

Planificarea realizării proiectelor de cercetare trebuie să debuteze cu elaborarea planurilor individuale de activitate anuală a fiecărui membru al echipei în cadrul proiectului cu specificarea compartimentelor planificare, realizare, eficacitate și implementare. Numai în baza acestor planuri poate fi specificată activitatea echipei de cercetare a proiectului cu monitorizarea procesului de cercetare.

Achiziționarea cu reagenți și consumabile pentru cercetare trebuie realizată în primul trimestrul al anului curent.

Asigurarea cu dispozitive medicale trebuie să fie integrală ca să asigure întregul proces de cercetare.

Taxele de participare la forurile internaționale s-au majorat esențial constituind 500-1000 Euro. În caz de neachitare a acestei taxe Comitetul organizatoric al Congreselor refuză publicația aprobată anterior.

Conducătorul de proiect \_\_\_\_\_ / ANDERIEȘ Lucia

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

LS

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

*”Elaborarea metodelor inedite de diagnostic precoce al maladiilor imunodeficitare în baza studiului  
clinico-imunologic și molecular-genetic al pacienților cu suspexie la imunodeficiențe primare”*

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

1.1. monografii internaționale

1.2. monografii naționale

2. **Capitole în monografii naționale/internaționale**

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

4. **Articole în reviste științifice**

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

1. REVENCO, N., JIVALCOVSCHI, A., ANDRIES, L., GUDUMAC, E., PASICOVSCHI, T., SEU, M., DOLAPCIU, E., GAIDARJI, O.: „Uncommon presentation of covid-19 in a child: association of mis-c with necrotizing pneumonia and spontaneous pneumothorax”. (acceptata pentru publicare in AJST journal);

4.2. în alte reviste din străinătate recunoscute

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

**4.4. în alte reviste naționale**

1. ȚURCAN, D., ANDRIEȘ, L., DORIF, A., SACARĂ, V. Analysis of clinical and molecular genetic characteristics of Wiskott-Aldrich syndrome and X-linked thrombocytopenia *ONE HEALTH & RISK MANAGEMENT ( OH&RM)*, vol.2, ISSUE 3, Juli 2021, p 66-71, ISSN 2587-3458, e-ISSN 2587-3466. <https://journal.ohrm.bba.md/index.php/journal-ohrm-bba-md>

5. **Articole în culegeri științifice naționale/internaționale**

5.1. culegeri de lucrări științifice editate peste hotare

5.2 culegeri de lucrări științifice editate în Republica Moldova

6. **Articole în materiale ale conferințelor științifice**

6.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

6.2. în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova)

6.3. în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională

6.4. în lucrările conferințelor științifice naționale

7. **Teze ale conferințelor științifice**

**7.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)**

1. ȚURCANU, T., ANDRIEȘ, L. Incidența hipertrofiei de timus la sugarii cu pneumonie acută, spitalizați în secția de maladii respiratorii acute. *Roman Journal of PEDIATRICS*, acediat B+, volumul LXX, Year 2021, ISSN 2069-6175. Bucuresti Romania, p.85. ISSN 1454-0398 <https://mail.google.com/mail/u/0/#inbox/FMfcgzGlkjdkBkVTlhhvgtqNrfwDQKh?projector=1&messagePartId=0.1>

2. DOLAPCIU, E.; REVENCO, N.; ANDRIES, L.; BARBA, D. Association of MISC with spontaneous pneumothorax in a child with Covid-19. Abstract book. The VIII conference of



the South African Immunity Society. Immunology on the front line. Africa de Sud, 30 august-1 septembrie 2021, p.110-111.

<https://www.saimmunology.org.za/conferences/2021/files/single%20page%20PDF%20-%20sais%20conference%20september%202021%20-%201%20Sep.pdf>

3. ȚURCANU, T., ANDRIEȘ, L. Диагностические критерии функциональной активности тимуса у детей раннего возраста. *Украинская научно-практическая конференция врачей - педиатров с международным участием*. Харьков. 17-18 марта 2021. <https://knmu-paediatrics2.kharkov.ua/uk/стендові-доповіді>
4. АНДРИЕШ, Л.П., ДОРИФ, А.В., САКАРЭ, В. К. Первый случай X-сцепленного синдрома иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии (IPEX) в Молдове. В: *Тезисы докладов Всемирного конгресса по астме, аллергии и иммунопатологии и III Международного конгресса по молекулярной аллергологии (Москва, 22-24 октября 2020)*. Аллергология и иммунология 2020, Том 21, №1, с 34. ISSN 1562-3637  
[http://isir.ru/files/uploaded/AI\\_2020\\_V21\\_No1\\_pp001-05629092021.pdf](http://isir.ru/files/uploaded/AI_2020_V21_No1_pp001-05629092021.pdf)
5. ȚURCANU, T., ANDRIEȘ, L. Immunological Approach To Thymus Hypertrophy Syndrome. The VIII conference of the South African Immunity Society. Immunology on the front line. Africa de Sud, 30 august-1 septembrie 2021. <https://www.saimmunology.org.za/conferences/2021/files/single%20page%20PDF%20-%20sais%20conference%20september%202021%20-%201%20Sep.pdf>

7.2. în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova)

7.3. în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională

7.4. în lucrările conferințelor științifice naționale

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

8.1. cărți (cu caracter informativ)

8.2. enciclopedii, dicționare

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

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

Au fost înaintate două cereri de obținere a Brevetelor de invenție, dar ulterior au fost retrase din cauza incorectitudinii oformării de Dorif A.

## **10. Lucrări științifico-metodice și didactice**

10.1. manuale pentru învățământul preuniversitar (aprobate de ministerul de resort)

10.2. manuale pentru învățământul universitar (aprobate de consiliul științific /senatul instituției)

1. REVENCO, N.; ANDRIEȘ, L.; BARBA, D., LEURDĂ, V. Materiale metodice "Sindromul timusului mărit – abordare clinică, diagnostică, corecție și management", prezentat pentru ediție. Chișinău 2021, CEP Medicina, 45 p., ISBN 978-9975-82-212-1

10.3. alte lucrări științifico-metodice și didactice

1. REVENCO, N.; ANDRIEȘ, L.; BARBA, D. Compendiu "SARS-CoV-2: antigenitate, imunogenitate, mecanisme patogenetice și de prevenție a infecției COVID-19" Chișinău 2021, CEP Medicina, 57p., ISBN 978-9975-82-212-1

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

<b>Cheltuieli, mii lei</b>				
<b>Denumirea</b>	<b>Cod</b>		<b>Anul de gestiune</b>	
	<b>Eco (k6)</b>	<b>Aprobat</b>	<b>Modificat +/-</b>	<b>Precizat</b>
Remunerarea muncii angajaților conform statelor	211180	405,0		
Contribuții de asigurări sociale de stat obligatorii	212100	97,2		
Prime de asigurare obligatorie de asistenta medicală achitate de angajator și angajați pe teritoriul țării	212210			
Deplasări în interes de serviciu peste hotare	222720			
Servicii de cercetări științifice	222930			
Servicii neatribuite altor aliniate	222990			
Procurarea materialelor de uz gospodăresc și rechizite de birou	316110			
Procurarea activelor nemateriale	317110			
Procurarea pieselor de schimb	332110			
Procurarea medicamentelor și materialelor sanitare	334110			
Procurarea materialelor de uz gospodăresc și a rechizitelor de birou	336110			
Materiale pentru scopuri didactice, științifice și alte scopuri	335000	60,2		
<b>Total</b>		<b>562,4</b>		

Rector **CEBAN Emil** \_\_\_\_\_Economist șef **LUPAȘCO Svetlana** \_\_\_\_\_Conducător de proiect **ANDRIEȘ Lucia** \_\_\_\_\_

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

L.Ș.

## Componența echipei proiectului

**Cifrul proiectului: 20.80009.8007.13**

<b>Echipa proiectului conform contractului de finanțare (la semnarea contractului)</b>						
Nr	Nume, prenume (conform contractului de finanțare)	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării	Data eliberării
1.	Andrieș Lucia	1944	dr.hab. șt.med.	Cumul 0,5	01.01.2021	-
2.	Revenco Nineli	1959	dr.hab. șt.med.	Cumul 0,25	01.01.2021	-
3.	Vișnevschi Anatol	1969	dr.hab. șt.med.	Cumul 0,25	01.01.2021	-
4.	Sacară Victoria	1971	dr. șt. med.	Cumul 0,5	01.01.2021	10.09.2021
5.	Țurcanu Tamara	1956	dr. șt. med.	Cumul 0,25	01.01.2021	-
6.	Barba Doina	1966	dr. șt. med	Cumul 0,5	01.01.2021	-
7.	Privalova Elena	1969	dr. șt. med.	Cumul 0,25	01.01.2021	-
8.	Dorif Alexandr	1992	dr. șt. biol.	Cumul 0,5	01.01.2021	10.09.2021
9.	Leurdă Veronica	1993	fără grad	Cumul 0,5	01.01.2021	-
10.	Scripcari Ana	1989	Fără grad	Cumul 0,25	01.02.2021	-
11.	Dolapciu Elena	1986	dr. șt. med.	Cumul 0,5	01.03.2021	-
12.	Barbova Natalia	1963	dr. șt. med.	Cumul 0,5	01.11.2021	-
13.	Surdu Valentina	1964	Fără grad	Cumul 0,25	01.11.2021	-

Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor conform contractului de finanțare	30,8%
--	-------

<b>Modificări în componența echipei pe parcursul anului 2021</b>					
Nr	Nume, prenume	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării
1.	Scripcari Ana	1989	Fără grad	0,25 salariu	01.02.2021
2.	Dolapciu Elena	1986	dr. șt. med.	0,5 salariu	01.03.2021
3.	Barbova Natalia	1963	dr. șt. med.	Cumul 0,5	01.11.2021
4.	Surdu Valentina	1964	Fără grad	Cumul 0,25	01.11.2021

Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor la data raportării	27,3%
---	-------

Rector **CEBAN Emil** \_\_\_\_\_  
 Economist șef **LUPAȘCO Svetlana** \_\_\_\_\_  
 Conducător de proiect **ANDRIEȘ Lucia** \_\_\_\_\_  
 Data: \_\_\_\_\_

L.Ș