

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

\_\_\_\_\_ 2021

**AVIZAT**

Secția AȘM \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ 2021

**RAPORT ANUAL****privind implementarea proiectului din cadrul Programului de Stat (2020-2023)**Abordarea morfologică prin metode convenționale, histo- și imunohistochimice ale particularităților  
profilului patologic al placentogenezei precoce în sarcini dereglate la termen mic  
Cifrul proiectului 20.80009.8007.17

Prioritatea Strategică

Sănătate

Conducătorul proiectului

DAVID Valeriu



Rectorul USMF „Nicolae Testemițanu”

CEBAN Emil



Președintele Consiliului Științific

GROPPA Stanislav



Chișinău 2021

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

Evaluarea particularităților profilului histomorfopatologic și expresiei unor factori proangiogenici și receptorilor săi în perioada de placentatie în sarcinile dereglate la termen mic.

## 2. Obiectivele etapei anuale

1. Evaluarea placentopatiei precoce în perioada de placentogeneză (3-12 s.g.)
2. Determinarea expresiei factorilor moleculari proangiogenici (VEGFA, PLGF) prin IHC și în serul sanguin la pacientele cu sarcini dereglate la termen mic.
3. Analiza expresiei IHC a receptorilor VEGFR1 și VEGFR2 în loturile de studiu.
4. Constatarea și stabilirea impactului patologiei de fond în sarcinile dereglate la termen mic.

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

1. Formarea grupului de studiu conform criteriilor de includere și excludere.
2. Repartizarea grupului de studiu în 3 loturi după tipul sarcinii dereglate la termen mic și respectiv fiecare lot în 3 subloturi în raport de periodizarea prenatală vs includerii vascularizării embrio-placentare.
3. Unificarea criteriilor morfopatologice în estimarea particularităților histopatologice ale placentopatiei precoce a perioadei de placentatie (3-12 s.g.) conform situsurilor de cercetare (statutul germinativ corio-vilar și gestațional deciduo-endometrial).
4. Unificarea criteriilor imunoexpresiei după gradul de intensitate și repartizare în situsurile de cercetare (germinativ corio-vilar și gestațional deciduo-endometrial) în evaluarea expresiei factorilor moleculari proangiogenici (VEGFA, PLGF) și receptorilor săi (VEGFR1, VEGFR2).
5. Cuantificarea celulelor pozitive în reacția imunohistochimică.
6. Stocarea și gruparea rezultatelor.

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

1. *Criteriile de includere:* sarcini întrerupte cu termenul de gestație de la 3- la 12 s.g. notificate clinic, USG și rezolvate în incinta IMSP IMȘIC; sarcini cu evoluție patologică: stagnante, avort spontan precoce; sarcini cu patologie trofoblastică; sarcini cu avort la dorință/social; calitatea și volumul aspiratului: vilozități coriale și plăci deciduale în volum suficient în formarea blocului standard de parafină (1,0x1,0x0,5cm); sarcini monofetale; lipsa pragului de vârstă.
2. *Criteriile de excludere:* patologie somatică gravă; sarcini multiple; sarcini întrerupte la indicații medicale; lipsa datelor clinico-anamnestice în fișele clinice de examinare; lipsa specificării termenului de gestație și confirmării USG a statutului stagnant.
3. *Repartizarea grupului de studiu în 3 loturi de bază:* I – sarcini stagnante în evoluție (n=144 cazuri); II – sarcini în avort spontan precoce (n=40 cazuri); III – sarcini cu avort la dorință/social (n=18 cazuri); IV – sarcini cu maladie trofoblastică: mola hidatiformă completă și incompletă (n=14 cazuri).
4. *Repartizarea loturilor de studiu în 3 subloturi:* Ia) 3-5 s.g. (n=11 cazuri); Ib) 6-9s.g. (n=103 cazuri); Ic) 10-12s.g. (n=30 cazuri); IIa) 3-5s.g. (n=4 cazuri); IIb) 6-9s.g. (21 cazuri) și IIc) 10-

12s.g. (15 cazuri); IIIa) 6-9s.g. (n=9 cazuri) și IIIb) 10-12s.g (n=9 cazuri); IVa) molă hidatiformă parțială (n=6 cazuri) și IVb) molă hidatiformă completă (8 cazuri).

5. *Unificarea criteriilor morfopatologice de evaluare în loturile de studiu în compartimentul: I) germinativ corio-vilar: anormalități cu disonism fenotipic corio-vilozitar, stromo-vascular, corio-epitelial; proces inflamator specific/nescific; II) gestațional deciduo-endometrial: disfuncția glandulară endometrială, deciduală; dereglarea remodelării gestaționale a vaselor endometriale; dereglări trombo-hemoragice; proces inflamator specific/nescific.*

6. Rezultatele au fost clasificate prin aplicarea sistemului de notare pe baza intensității imunoreacției. Reacția pozitivă tisulară a fost veridică în prezența culorii maronii în țesutul studiat. Imunoexpresia a fost evaluată la mărire x10/x200 folosind metoda semicantitativă hot-spot aplicată în trei zone reprezentative ale situsului germinativ și gestațional (cel puțin 15 vilozități coriale, 3 fragmente de plăci coriale și deciduale). Profilul de studiu a fost aplicat asupra vilozităților și plăcilor coriale, plăcilor deciduale bazale și parietale cu elucidarea reacției la nivelul: cito-sincițiului trofoblastic vilos și extravilos, componentei celulare stromale, deciduolocitelor parietale și bazale, endoteliocitelor vaselor sanguine, glandelor endometriale. Intensitatea imunoreacției a fost apreciată conform următorului scor: 0 (fără colorare); 1 (colorare slabă, dar detectabilă); 2 (colorare moderată sau distinctă); 3 (colorare intensă sau pronunțată).

7. Cuantificarea celulelor pozitive s-a efectuat la microscopul Axio. Imager. A2, camera AxioCam MRc5.

8. Stocarea și gruparea rezultatelor a fost efectuată în baza de date Access 2007 (Microsoft Office4 2007). Prelucrarea statistică a fost efectuată prin intermediul soft-ului Winstat 2012.1 (R. Titch Software, Bad Krozingen, Germany). Pentru evidențierea gradului de asociere dintre valorile analizate în studiu, au fost efectuate teste de corelație a rangurilor (coeficientul Spearman ( $r_s$ )). Gradul asocierii a fost analizat în corespundere cu recomandările lui Evans J.D (1996): 0-0,19 – corelație foarte slabă; 0.20-0.39 – corelație slabă; 0.40-0.59 – corelație rezonabilă; 0.60-0.79 – corelație înaltă; 0.80-1.0 – corelație foarte înaltă. Valoarea de prag pentru rezultatele semnificativ statistice a fost stabilită la un  $p \leq 0,05$ .

## 5. Rezultatele obținute

Conform planului de activitate în cadrul proiectului în derulare, colaboratorii laboratorului au participat activ la îndeplinirea sarcinilor trasate cu restricții în raport de starea epidemiologică creată de pandemia COVID-19.

În baza studiului efectuat s-a stabilit că sarcinile stagnante în evoluție au constituit 78,2% vs 21,8% atribuite sarcinilor evolute în avort spontan precoce. În cadrul sarcinilor stagnante în evoluție, valoarea procentuală majoră a fost stabilită pentru 6-9s.g. (71,5%), urmată de 20,8% și 7,6% pentru perioadele de 10-12s.g. și 3-5 s.g., respectiv. În cazul avorturilor spontane precoce s-a păstrat aceeași succesiune și anume: pentru vârsta 6-9s.g. – 52,5%, 10-12s.g. – 37,5% și 3-5s.g. – 10%. Astfel, per ansamblu, cota majoră a sarcinilor dereglate în termeni precoce a fost constatată pentru vârsta 6-9s.g. cu o valoare procentuală de 67,4%. Concomitent, în raport de periodizare, au fost stabilite trei secvențe în perioadele de gestație cu pierderi maxime vis-a-vis de perioadele de invazie a citotrofoblastului extravilos (interstițial/vascular): vârsta gestațională 5-6s.g. (11/58 cazuri), 8-9s.g. (25/20 cazuri) și 11-12s.g. (14/10 cazuri), iar cota majoră de pierderi a fost atribuită săptămânii

a 6-a (31,5%).

Perioada cea mai complicată a gravidității, care determină evoluția și finalitatea normală, este primul trimestru, care include 3 perioade critice: implantarea, organogeneza și placentarea. Etapa formării situsului de implantare în endometru și placentarea sunt rezultatul inducerii procesului de vascularizare ale plăcii și vilozităților coriale cu invazia trofoblastului în “fereastra” de implantare în decidua endometrială și creșterea vasculară abundentă și organizată a rețelei vasculare.

În patologia prenatală un impact deosebit în dezvoltarea conceptului uman o are insuficiența placentară, ce este determinată de modificări morfofuncționale și se caracterizează prin lipsa sau diminuarea schimbului optim dintre mamă-embriion-făt în timpul instalării circulației sanguine hemo-coriale. În acest context, în perioada precoce de dezvoltare a placentei (perioada de placentare (3-12 s.g.), are loc instalarea insuficienței primare (precoce) a placentei. Astfel, începând cu săptămâna a 3-a de dezvoltare intrauterină, odată cu vascularizarea stromei mezenchimale (vascularizare autohtonă), are loc inițierea perioadei de placentare care decurge până la 12 s.g. Concomitent, are loc creșterea vaselor din partea alantoidei cu instalarea circulației embrio-hemo-coriale, fapt determinat de prezența vascularizării în placa și vilozitățile coriale cu dominarea a trei tipuri: mezenchimale, intermediare, trunculare.

Conform rezultatelor anterior date și obiectivelor în anul de referință, modificările histopatologice au fost relevate în compartimentul *gestațional-endometrial* și *germinativ corio-vilozitar*. Conform rezultatelor obținute s-a stabilit, că printre restricțiile patologice cauzale în instalarea insuficienței embrio-hemo-coriale și fetoplacentare precoce, cele germinative corio-vilare s-au prezentat morfologic prin discronism corio-vilar mixt, în particular stromo-mezenchimale, însoțite cu retard vascular (cordoane angiogene cu și fără lumene, cu și fără celule nucleate intravasculare), vilozități coriale avasculare. În situsul gestațional, cota parte majoră le-a revenit dereglărilor de conversie vasculară gestațională ale arterelor spiralate caracterizate prin grad diferit de invazie a citotrofoblastului extravilos (subtotal/incomplet/asincron), deciduolizării stromei endometriale ale straturilor compact și spongios al endometrului (incomplet/asincron), în majoritatea cazurilor de tip subtotal (cu predominarea formei intermediare (pseudodeciduolizată); dereglărilor circulatorii cu predominarea formei mixte (trombo/hemoragice) la nivelul patului vascular venos cu infiltrație eritocitară a stromei endometrului; proces inflamator cu predominarea componentei mixte (limfocitare și polimorfonucleare), atestate în ariile de necroză și dereglărilor circulatorii. Modificările alterative/distrofice sub formă de distrofie proteică au fost constatate în ambele situsuri cu predominarea în componenta sincițiotrofoblastică a trofoblastului vilos și în celulele deciduale ale plăcilor endometriale deciduolizate (bazale și parietale). Un fenomen atestat în compartimentul gestațional a fost cauzat de reacția Arias-Stella și de procesele proliferative endometriale sub formă de fragmente de polip endometriale, inclusiv și endocervicale. Un rol important în constatarea dereglării sarcinii în termen precoce sub formă de stagnare au fost determinate de modificări alterative endometriale în retrogresie (gr. I-III), manifestate prin modificări glandulare endometriale. Totodată, printre procesul inflamator de tip nespecific atestat în 82% din cazuri, au fost determinate și modificări infecțioase virale, morfologic manifestate prin indice nucleocitoplasmatic mărit, metamorfoză giganto-celulară cu polimorfism celular în cadrul infecției cu virusul citomegaliei din partea componentei stromale și epiteliale trofoblastice ale vilozităților coriale, cât și a celulelor deciduale ariei de implantare atestate în 15% din cazuri. Un rol nu mai puțin de important a fost

cauzat de dereglarea etapei de invazie a blastocistului, perioadei de implantare, cu orientare și implantare superficială în 2,16% ca rezultat al deficienței stratului compact al endometrului.

Via-a-vis de siturile analizate, au fost elucidate un șir de particularități ce stau la baza placentopatiei precoce în perioada de placentatie și anume: *forma malformativă* caracterizată prin anormalități fenotipice corio-vilare (monstruoase, festonate, dantelate); stromo-vasculare (incluziuni trofoblastice, avascularizate); trofo-epiteliale (agenezie, hipoplazie); *discirculatorie/hemodinamică* cu dereglarea profilului vascular circulator în rețeaua vasculară utero-placentară (conversie gestațională vasculară dereglată ale arterelor spiralate, sindrom trombo-hemoragic, arteriopatie deciduală hipoplasică, vasculopatie arterială) și placento-embrio-fetală (agenezia circulației corio-alantoidiene în circulația embrio-hemo-corială, tromboza intravasculară); *endocrină cu disfuncție hormonală* (deficiența decidualizării stromei endometriale, hiperplazie glandulară/polip endometrial); *infecțioasă/inflamatorie* (infecții intrauterine, imunologică, mixtă).

Procesele fiziologice ca creșterea, diferențierea, invazia, migrarea trofoblastului sunt coordonate în particular de factorul de creștere placentar (placenta growth factor – PLGF ce include izoformele PLGF1-4), factorul de creștere transformator (transforming growth factor – TGF-β2), factorul de creștere tip insulenic (insulin-like growth factor – IGF-1), factorul endotelial de proliferare vasculară (vascular endothelial growth factor – VEGF, ce include izoformele VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E) și receptorii VEGFR-1, VEGFR-2. În perioada de placentogeneză, vasculogeneză și angiogeneză are loc prin implicarea în particular al factorilor PLGF și VEGF prin intermediul receptorilor săi VEGFR-1 și VEGFR-2 în situsurile atât germinativ corio-vilar, cât și a celui gestațional deciduo-endometrial în condiții dependente de presiunea parțială a oxigenului. Acești factori moleculari mitogeni contribuie la proliferarea celulelor endoteliale ale vaselor vilozităților coriale și endometriale. VEGF este un factor molecular mitogen specific pentru celulele endoteliale, care stimulează proliferarea, migrarea, permeabilitatea și reduce semnificativ apoptoza în stroma vilozităților coriale și în țesutului decidual. VEGF este produs de multe tipuri de celule non-endoteliale. VEGF are o funcție puternică angiogenică. PLGF este un membru al familiei VEGF și se exprimă predominant în placentă. Acțiunea pro-angiogenică o realizează prin intermediul receptorului VEGFR1, permițând VEGF să se lege cu VEGFR2.

În contextul dat, conform obiectivului etapei, a fost evaluată analiza rezultatelor determinării factorilor VEGF și PLGF în probele tisulare prelevate din situsurile de cercetare prin IHC și în serul sanguin prin metoda ELISA.

În **lotul sarcinilor de control**, corespunzător TG (6-9s.g.), a fost atestată o expresie înaltă pozitivă a VEGF în toate componentele situsului gestațional (89%). La nivelul situsului germinativ, VEGF a fost exprimat atât în componentele plăcii coriale, cât și ale vilozităților coriale, cu o intensitate majoră preponderentă din partea sincitiotrofoblastului (45% vs 78%). În cazul grupului corespunzător TG (10-12 s.g), expresia VEGF a fost prezentată în toate componentele situsului gestațional, maximă atestată în glandele endometriale (89%) și în citotrofoblastul extravilos (78%). Expresia VEGF la nivelul plăcii și vilozităților coriale a fost înregistrată în (67% vs 89%). Expresia PLGF în lotul dat, corespunzător TG (6-9s.g.) a fost atestată pozitivă în toate componentele situsului gestațional cu o maximă exprimare la nivelul glandelor endometriale și citotrofoblastului extravilos (44% vs 44%). La nivelul plăcii și vilozităților coriale PLGF a fost determinată corespunzător 33% vs 56%. În cazul grupului cu vârsta gestațională TG 10-12 s.g. expresia PLGF a fost prezentată în

toate componentele situsului gestațional, maximă atestată în citotrofoblastul extravilos și în glandele endometriale (67% vs 67%). Expimarea PLGF la nivelul plăcii și vilozităților coriale a fost identificată ca 56% vs 78%.

Diferențe statistice dintre nivelurile serice de VEGF și PLGF în loturile studiate nu s-au determinat (U-test). La corelarea VEGF în subgrupul (6-9s.g.) cu datele clinice au fost determinate asocieri negative cu TG ( $r_s = -0,65$ ,  $p = 0,03$ ) și pozitive cu vârsta ( $r_s = 0,71$ ,  $p = 0,02$ ). PLGF seric a corelat doar pozitiv cu TG ( $r_s = 0,84$ ,  $p = 0,002$ ). În subgrupul (10-12) nu au fost atestate nici o corelație.

La analiza rezultatelor obținute s-au determinat o serie de corelații între componentele supuse studiului în cadrul fiecărui grup (tab. 1).

Tab. 1. Structurile conceptului fetal la diverse termene de gestație în situsurile germinativ și gestațional – corelațiile după Spearman ( $r_s$ ).

| Termenul de gestație 6-9s.g.   |               |       |                          |                |       |
|--------------------------------|---------------|-------|--------------------------|----------------|-------|
| Componentele situsurilor       |               | $r_s$ | Componentele situsurilor |                | $r_s$ |
| VEGFpcendotvas                 | VEGFpcstroma  | 1,00  | PLGFvcpaternendot        | PLGFvcstroma   | 0,83  |
| Termenul de gestație 10-12s.g. |               |       |                          |                |       |
| VEGFpcendotvas                 | VEGFpcstroma  | 1,00  |                          |                |       |
| VEGFvcendotvas                 | VEGFvcsincito | 1,00  |                          |                |       |
| VEGFvcendotvas                 | VEGFvcstroma  | 1,00  | PLGFvcstroma             | PLGFpcendotvas | 0,74  |

Notă: În toate cazurile de corelație prezentate  $p \leq 0,05$ .

În lotul sarcinilor cu avort spontan precoce (ASP), corespunzător TG (3-5s.g.), expresia VEGF a fost atestată în 100% cazuri în ambele situsuri cu o expresie maximă în citotrofoblastul extravilos și în glandele endometriale ale celui gestațional vs intensității pronunțate în sincitiotrofoblastului din placa și vilozitățile coriale. În grupul sarcinilor cu vârsta gestațională (6-9s.g.), expresia VEGF a fost atestată preponderent din partea citotrofoblastului extravilos și deciduei bazale (57% vs 57%) cu intensitate pronunțată în 28,6%. În placa corială a situsul germinativ, imunoexpresia pozitivă a fost determinată în stromă și sincitiotrofoblast (57%/57%) și în endoteliului vascular (43%), cu o expresie majoră în 28.6% pentru fiecare. Imunoexpresia la nivelul vilozităților coriale a fost determinată în toate componentele situsului (86%) cu expresie pronunțată în 28,6% pentru fiecare. În cazul lotului corespunzător TG (10-12s.g.), imunoexpresia pentru VEGF în situsul gestațional a fost atestată la nivelul deciduei și citotrofoblastului extravilos cu intensitate majoră din partea glandelor endometriale (50%). La nivelul situsului germinativ expresia a fost atestată în toate componentele (+2) fără expresie majoră.

În grupul sarcinilor cu vârsta gestațională (3-5s.g.), imunoexpresia pozitivă a PLGF în situsul gestațional și germinativ a fost atestată în toate componentele studiate, cu excepția citotrofoblastului extravilos. Intensitatea pronunțată a fost determinată cu predelecție din partea sincitiotrofoblastului vilos și glandelor endometriale, inclusiv la nivelul endoteliului vaselor sanguine a plăcii coriale. În subplotul (6-9s.g.) expresia pozitivă a fost determinată la nivelul glandelor endometriale 57%, deciduei bazale și celei parietale (86% vs 71,4%) și în 57% din partea citotrofoblastului extravilos. În cazul situsului germinativ expresia a fost una generală cu caracter pronunțat în toate componentele situsului germinativ (placa și vilozitățile coriale) cu 28,6% fiecare. Imunoexpresia PLGF în subplotul cu vârsta gestațională (10-12s.g.) a fost pozitivă în toate componentele situsului,

cu excepția, glandelor endometriale în lipsa intensității pronunțate. Expresia pozitivă a fost determinată la nivelul tuturor componentelor plăcii coriale cu intensitate pronunțată la nivelul endoteliului vascular și sincitiotrofoblastului, excepție fiind expresia negativă a citotofoblastului.

Diferențe statistice dintre nivelurile serice de VEGF în lotul de studiu au fost înregistrate între grupul (3-5s.g.) vs (6-9s.g.) și (6-9s.g.) vs (10-12s.g.) cu  $p=0.04$ . În cazul nivelurilor serice din partea PLGF diferențe statistice dintre grupuri nu au fost determinate (U-test).

La corelarea VEGF în subgrupul (6-9s.g.) cu datele clinice au fost determinate asocieri negative cu TG ( $r_s=-0,71$ ,  $p=0.01$ ), pe când în cazul cu PLGF nu au fost constatate. În subgrupul (10-12) nu a fost atestată nici o corelație.

La analiza rezultatelor obținute s-au determinat o serie de corelații între componentele supuse studiului în cadrul fiecărui grup (tab. 2).

Tab. 2. Structurile conceptului fetal la diverse termene de gestație în situsurile germinativ și gestațional – corelațiile după Spearman ( $r_s$ ).

| Termenul de gestație 3-5s.g.  |                |       |                          |                   |       |
|-------------------------------|----------------|-------|--------------------------|-------------------|-------|
| Componentele situsurilor      |                | $r_s$ | Componentele situsurilor |                   | $r_s$ |
|                               |                |       | TG                       | Vârsta            | 1     |
| Termenul de gestație 6-9s.g.  |                |       |                          |                   |       |
| VEGFpcendotvas                | VEGFpcsincito  | 1,00  | PLGFpcsincito            | PLGFpcendotvas    | 1,00  |
| VEGFpcendotvas                | VEGFpcstroma   | 1,00  | PLGFpcstroma             | PLGFpcendotvas    | 1,00  |
| VEGFpcendotvas                | VEGFvcendotvas | 1,00  | PLGFvcpaternendot        | PLGFpcendotvas    | 1,00  |
| VEGFpcendotvas                | VEGFvcsincito  | 1,00  | PLGFvcsincito            | PLGFpcendotvas    | 1,00  |
| VEGFpcendotvas                | VEGFvcstroma   | 1,00  | PLGFpcstroma             | PLGFvcpaternendot | 1,00  |
| TG                            | Vârsta         | 0,89  | PLGFpcsincito            | PLGFvcpaternendot | 1,00  |
| Vârsta                        | VEGFspiralate  | 0,94  | PLGFpcendotvas           | PLGFvcpaternendot | 1,00  |
|                               |                |       | PLGFpcendotvas           | PLGFvcpaternendot | 1,00  |
| Termenul de gestație 10-12s.g |                |       |                          |                   |       |
|                               |                |       | TG                       | Vârsta            | 1,00  |

Notă: În toate cazurile de corelație prezentate  $p \leq 0,05$ .

În **lotul sarcinilor stagnante (SS)**, corespunzător TG (3-5.g.), a fost atestată o expresie pozitivă a VEGF în toate componentele situsului gestațional cu predilecție înaltă pozitivă la nivelul glandelor endometriale și citotrofoblastului extravilos (62,5%/62,5%). În cazul plăcii coriale expresia pozitivă a fost determinată în câte 50% cazuri la nivelul endoteliului, stromei și sincitiotrofoblastului cu o intensitate majoră din partea sincitiotrofoblastului (50%). La nivelul situsului germinativ format din vilozitățile coriale, expresia pozitivă a VEGF a fost atestat preponderent la nivelul celulelor stromei a endoteliului vascular cu o expresie pronunțată din partea stromei în 25% cazuri. La nivelul grupului cu vârsta gestațională (6-9s.g.), imunoexpresia pozitivă a fost determinată cu predelecție în decidua parietală și glandele endometriale (72%/72%) cu reacție înaltă pozitivă la nivelul componentei glandulare endometriale (48%). În cazul plăcii coriale, VEGF a fost exprimat în componentele sale înalt pozitive fiind determinat în sincitiotrofoblast (28%). Expresia pozitivă a VEGF în componentele situsului germinativ a fost constatată în profilul epitelial sincitiotrofoblastic și celulele stromale ale vilozităților coriale (92%/84%) însoțite de intensitate maximă pozitivă în 48% cazuri. Grupul corespunzător la (10-12s.g.) a fost caracterizat printr-o expresie pozitivă din partea VEGF cu predelecție în citotrofoblastul extravilos și glandele endometriale (78%/78%) cu o intensitate pronunțată din partea glandelor endometriale (56%). În situsul germinativ expresia preponderentă pozitivă și înaltă exprimată a fost determinată la nivelul sincitiotrofoblastului

vilozităților și plăcii coriale (56% vs 33,3%). În grupul sarcinilor cu vârsta gestațională (3-5s.g.) expresia PLGF a fost atestată pozitivă în toate componentele situsului gestațional (75%) cu caracter pronunțat din partea citotrofoblastului extravilos (38%). La nivelul situsului germinativ, expresia pozitivă și pronunțată a fost atestată cu o maximă de 50% din partea endoteliului vaselor spiralate, iar la nivelul sincitiotrofoblastului și stromei vilozităților coriale (50% fiecare). În grupul sarcinilor stagnante în evoluție, corespunzătoare vârstei (6-9s.g.), la nivelul situsului gestațional expresia maximă a PLGF a fost atestată din partea deciduei bazale (72%), deciduei parietale (76%) și glandelor endometriale (72%), cu o imunoexpresie înaltă în glandele endometriale și citotrofoblastul extravilos (20%vs20%). Situsul germinativ a fost în majoritatea cazurilor pozitiv din partea sincitiotrofoblastului și endoteliului vascular (56%vs56%) și în 52% a stromei celulare din componența plăcilor coriale. În cazul vilozităților coriale, cota majoră de expresie a PLGF a fost atestată la nivelul sincitiotrofoblastului (96%) cu marcaj înalt pozitiv în 72%. Expresia PLGF în grupul corespunzător vârstei gestaționale (10-12s.g.) a fost cu predelecție atestat la nivelul deciduei parietale (89%) cu imunoexpresie pronunțată la nivelul glandelor endometriale (67%). La nivelul situsului germinativ, expresia PLGF a fost preponderentă pozitivă și maximă exprimată în sincitiotrofoblastul plăcii coriale (33%) și ale vilozităților coriale (89%).

Diferențe statistice dintre nivelurile serice de PLGF în lotul de studiu au fost înregistrate între grupul (6-9s.g.) vs (10-12s.g.) cu  $p=0.03$ . În cazul nivelurilor serice din partea VEGF diferențe statistice dintre grupuri nu au fost determinate (U-test).

La corelarea PLGF în subgrupul (6-9s.g.) cu datele clinice au fost determinate asocieri negative cu TG ( $r_s=-0,33$ ,  $p=0.02$ ), pe când în cazul cu VEGF nu au fost constatate. În subgrupul (10-12) nu au fost atestate nici o corelație.

La analiza rezultatelor obținute s-au determinat o serie de corelații între componentele supuse studiului în cadrul fiecărui grup (tab. 3).

Tab. 3. Structurile conceptului fetal la diverse termene de gestație în situsurile germinativ și gestațional – corelațiile după Spearman ( $r_s$ ).

| <b>Termenul de gestație 3-5s.g.</b>  |                     |                         |                                 |                   |                         |
|--------------------------------------|---------------------|-------------------------|---------------------------------|-------------------|-------------------------|
| <b>Componentele situsurilor</b>      |                     | <b><math>r_s</math></b> | <b>Componentele situsurilor</b> |                   | <b><math>r_s</math></b> |
| TG                                   | VEGFvcstroma        | -0,80                   | TG                              | PLGFspiralate     | 1,00                    |
| Vârsta                               | VEGFvcsincito       | -0,67                   | TG                              | PLGFvcsincito     | 1,00                    |
| VEGFpcndotvas                        | VEGFvcndotvas       | 1,00                    | TG                              | PLGFvcstroma      | 1,00                    |
| VEGFpcndotvas                        | VEGFvcstroma        | 1,00                    |                                 |                   |                         |
| VEGFpcstroma                         | VEGFvcndotvas       | 1,00                    |                                 |                   |                         |
| VEGFvcndotvas                        | VEGFvcstroma        | 1,00                    |                                 |                   |                         |
| <b>Termenul de gestație 6-9s.g.</b>  |                     |                         |                                 |                   |                         |
| TG                                   | VEGFspiralate       | 0,58                    | TG                              | PLGFglande        | -0,51                   |
| VEGFdb                               | VEGFspiralate       | 1,00                    | TG                              | PLGFpcstroma      | -0,53                   |
| VEGFdb                               | VEGFvcndotvas       | 1,00                    | TG                              | PLGFspiralate     | -0,63                   |
| VEGFglande                           | VEGFspiralate       | 1,00                    | PLGFpcndotvas                   | PLGFpcstroma      | 0,46                    |
| VEGFpcndotvas                        | VEGFpcincito        | 1,00                    | PLGFvcpaternendot               | PLGFpcndotvas     | 0,64                    |
| VEGFpcndotvas                        | VEGFpcstroma        | 1,00                    | PLGFvcpaternendot               | PLGFpcstroma      | 0,65                    |
| VEGFpcndotvas                        | VEGFvcndotvas       | 1,00                    | PLGFvcstroma                    | PLGFpcndotvas     | 0,46                    |
| VEGFpcndotvas                        | VEGFvcstroma        | 1,00                    | PLGFvcstroma                    | PLGFvcpaternendot | 0,63                    |
| VEGFvcndotvas                        | VEGFvcsincito       | 1,00                    |                                 |                   |                         |
| <b>VEGFvcndotvas</b>                 | <b>VEGFvcstroma</b> | 1,00                    |                                 |                   |                         |
| <b>Termenul de gestație 10-12s.g</b> |                     |                         |                                 |                   |                         |



|              |                    |      |                |              |      |
|--------------|--------------------|------|----------------|--------------|------|
| TG           | Vârsta             | 0,53 | TG             | Virsta       | 0,60 |
| TG           | VEGFcitoextravilos | 0,73 | PLGFpcendotvas | PLGFpcstroma | 1    |
| TG           | VEGFglande         | 0,68 |                |              |      |
| VEGFstroma   | VEGFvcendotvas     | 1,00 |                |              |      |
| VEGFpcstroma | VEGFvcendotvas     | 1,00 |                |              |      |

Notă: În toate cazurile de corelație prezentate  $p \leq 0,05$ .

Concomitent a fost evaluată imunoexpresia receptorului VEGFR1 în loturile studiate. Conform analizei efectuate, în lotul de control corespunzător vârstei gestaționale 6-9 s.g., expresia pozitivă a fost apreciată în 78% cazuri în toate componentele situsului gestațional cu intensitate majoră preponderentă la nivelul citotrofoblastului extravilos și glandelor endometriale (78% vs 56%), ultimele cu expresie pronunțată în aria apicală celulară. La nivelul situsului germinativ, în ambele componente au fost atestate imunoexpresie pozitivă cu valori procentuale de 44% și 67% în prezența expresiei majore cu predelecție la nivelul apical al sincitiutrofoblastului plăcii coriale (44%) vs (67%) din cadrul trofoblastului vilozităților coriale. Grupul corespunzător TG (10-12s.g.) sa caracterizat cu o expresie pozitivă în toate componentele situsului gestațional, valoarea înaltă pozitivă fiind atestată cu predelecție la nivelul epiteliului glandelor endometriale (67% vs 56%). La nivelul plăcii coriale toate componentele structurale au fost implicate în 67%, iar expresia maximă a fost stabilită la nivelul celulelor Hofbauer și sincitiutrofoblastului fiecare cu 67%. În cazul vilozităților coriale reacția pozitivă a fost una generală cu valoare maximă de 100% în sincitiutrofoblastul și celule Hofbauer ale vilozităților coriale.

Tab. 4. Structurile conceptului fetal la diverse termene de gestație în situsurile germinativ și gestațional – corelațiile după Spearman ( $r_s$ ).

| Termenul de gestație 10-12s.g |                   |       |                          |  |       |
|-------------------------------|-------------------|-------|--------------------------|--|-------|
| Componentele situsurilor      |                   | $r_s$ | Componentele situsurilor |  | $r_s$ |
| VEGFR1endocitopl              | VEGFR1glandemembr | -1,00 |                          |  |       |
| VEGFR1pcendotvas              | VEGFR1pchofbauer  | 1,00  |                          |  |       |
| VEGFR1endocitopl              | VEGFR1pcstromaetc | 1,00  |                          |  |       |
| VEGFR1pcendotvas              | VEGFR1pchofbauer  | 1,00  |                          |  |       |
| VEGFR1pchofbauer              | VEGFR1vcendotvas  | 1,00  |                          |  |       |

În lotul sarcinilor cu avort spontan precoce (ASP), corespunzător TG (3-5s.g.), expresia VEGFR1 a fost una comună pozitivă în situsul gestațional, valoarea maximă exprimată fiind atestată în citotrofoblastul extravilos (100%). În cazul situsului germinativ, VEGFR1 a fost maxim exprimat la nivelul celulelor Hofbauer, cito-sincitiutrofoblastului plăcii și vilozităților coriale cu caracter membranar. Expresia VEGFR1 în grupul (6-9s.g.) în situsul gestațional și cel germinativ a fost pozitiv în toate componentele implicate în studiu, maximal fiind exprimat în situsul gestațional în glandele endometriale (86%), la nivelul plăcii coriale în aria apicală a sincitiutrofoblastului (57%) și respectiv cu 86% în sincitiutrofoblastul vilozităților coriale. În grupul corespunzător termenului de gestație (10-12 s.g.), expresia maximă a receptorului VEGF a fost atestată în situsul germinativ corespunzător regiunii apicale a sincitiutrofoblastului, celulelor Hofbauer și celulelor stromale, endoteliocitelor cu o valoare procentuală de 50%, pe când în cadrul situsului gestațional nu a fost înregistrat nici o reacție (lipsa probei tisulare).

Tab. 4. Structurile conceptului fetal la diverse termene de gestație în situsurile germinativ și gestațional – corelațiile după Spearman ( $r_s$ ).

| <b>Termenul de gestație 3-5s.g.</b>  |                   |                      |
|--------------------------------------|-------------------|----------------------|
| <b>Componentele situsurilor</b>      |                   | <b>r<sub>s</sub></b> |
| <b>Termenul de gestație 10-12s.g</b> |                   |                      |
| VEGFR1vcstromaetc                    | VEGFR1vcendotvas  | -1,00                |
| VEGFR1vcendotvas                     | VEGFR1pcendotvas  | 1,00                 |
| VEGFR1vcendotvas                     | VEGFR1pcstromaetc | 1,00                 |
| VEGFR1vcendotvas                     | VEGFR1vccitomembr | 1,00                 |
| VEGFR1vccitomembr                    | VEGFR1vcendotvas  | 1,00                 |
| VEGFR1vcendotvas                     | VEGFR1vcstromaetc | 1,00                 |
| VEGFR1pcstromaetc                    | VEGFR1pcendotvas  | 1,00                 |
| VEGFR1pcstromaetc                    | VEGFR1vcendotvas  | 1,00                 |
| VEGFR1pcendotvas                     | VEGFR1pcstromaetc | 1,00                 |
| VEGFR1pcendotvas                     | VEGFR1vcendotvas  | 1,00                 |

Notă: În toate cazurile de corelație prezentate  $p \leq 0,05$ .

În **lotul sarcinilor stagnante (SS)** corespunzătoare TG de (3-5s.g.) expresia înaltă pozitivă a fost stabilită în toate componentele situsurilor de cercetare cu o valoare maximală pronunțată atestată în situsul gestațional în citotrofoblastul extravilos (48%), regiunea apicală a sincitiutrofoblastului vilos al plăcii și vilozităților coriale (25% și 88%). În subgrupul (6-9s.g.) expresia pozitivă a fost determinată cu predelecție din partea deciduei bazale și parietale (84%) și la nivelul glandelor endometriale (80%). În cazul plăcii coriale expresia în majoritatea cazurilor a fost pozitivă stabilită în 56% în componentele situsului dat, valoarea maximă exprimată fiind atestată la nivelul porțiunii apicale a sincitiutrofoblastului și celulelor stromale ale plăcii (60%). În compartimentul vilozităților coriale, cu excepția componentei citoplasmatică ale citotrofoblastului, expresie pozitivă a fost atestată în toate componentele situsului, valoarea maximă atestată în 100% cazuri la nivelul regiunii apicale a sincitiutrofoblastului. Grupul cu vârsta gestațională (10-12s.g.) expresia VEGFR1 a fost exprimată pozitiv în 89% în decidua bazală și parietală, 78% - glandele endometriale, 67% - decidua parietală. O valoare maximă pronunțată în 78% a fost stabilită din partea glandelor endometriale. Situsul germinativ a fost caracterizat prin expresie pozitivă în toate componentele studiate cu o înregistrare maximă a imunoexpresiei în compartimentul sincitiutrofoblastic și celulelor Hofbauer din placa corială în 67% și 100% în compartimentul vilozităților coriale.

Tab. 5. Structurile conceptului fetal la diverse termene de gestație în situsurile germinativ și gestațional – corelațiile după Spearman ( $r_s$ ).

| <b>Termenul de gestație 6-9s.g.</b>  |                   |                      |
|--------------------------------------|-------------------|----------------------|
| <b>Componentele situsurilor</b>      |                   | <b>r<sub>s</sub></b> |
| Virsta                               | VEGFR1pcendotvas  | -0,46                |
| VEGFR1dbmembr                        | VEGFR1endotcitopl | 1,00                 |
| VEGFR1vcendotvas                     | VEGFR1vcstromaetc | 1,00                 |
| VEGFR1pcendotvas                     | VEGFR1vcstromaetc | 1,00                 |
| VEGFR1pcendotvas                     | VEGFR1pcstromaetc | 1,00                 |
| <b>Termenul de gestație 10-12s.g</b> |                   |                      |
| VEGFR1pcendotvas                     | VEGFR1pcstromaetc | 1,00                 |
| VEGFR1pcendotvas                     | VEGFR1vcstromaetc | 1,00                 |

Notă: În toate cazurile de corelație prezentate  $p \leq 0,05$ .

Evaluarea expresiei VEGFR2 în loturile studiate a prezentat o expresie mult mai puțin

exprimată conform grupurilor de studiu. Astfel, **în lotul de control**, corespunzător grupului 6-9s.g., în majoritatea cazurilor nu a fost expresie prezentată în compartimentele studiate ale situsurilor gestaționale și germinative cu valori de referință variabile de la 33% la 89%. O reacție pozitivă, moderată a fost stabilită preponderent la nivelul sincitiotrofoblastului în 22% din vilozitățile coriale și 11% la nivelul plăcii coriale. Grupul corespunzător vârstei gestaționale 10-12s.g. ca și în grupul precedent a prezentat o reacție negativă din partea VEGFR2 cu o valoare variabilă de la 33,3% la 78%. Reacție înaltă pozitivă a fost atestată preponderent la nivelul sincitiotrofoblastului din componența plăcii și vilozităților coriale. **Lotul sarcinilor cu avort spontan precoce (ASP)** în raport de grupurile studiate a înregistrat preponderent reacție negativă, cu valori înalt pozitive doar într-un caz în compartimentul gestațional, grupului (10-12s.g.) vs 28% în grupul (6-9s.g.). **Lotul sarcinilor stagnante (SS)** ca și în cele precedente, a dominat expresia negativă în compartimentele studiate. Expresia înaltă pozitivă a fost atestată în toate trei compartimente gestaționale ale grupurilor de studiu și anume: (3-5s.g.) – 50% cu predelecție la nivelul glandelor endometriale, (6-9s.g.) – (10-12s.g.) la nivelul endoteliului vaselor spiralate (12%vs22%). Cota majoră a înregistrărilor pozitive au fost determinate în cadrul situsului germinativ în prezența unei reacții slab pozitive.

Tab.6. Structurile conceptului fetal la diverse termene de gestație în situsurile germinativ și gestațional – corelațiile după Spearman ( $r_s$ ).

| <b>Termenul de gestație 6-9 s.g. control</b> |                            |                         |
|--|----------------------------|-------------------------|
| <b>Componentele situsurilor</b>              |                            | <b><math>r_s</math></b> |
| VEGFR2endotcitopl                            | VEGFR2citoextravintersmixt | 0,62                    |
| <b>Termenul de gestație 10-12s.g</b>         |                            |                         |
| VEGFR2vccitocitoplasm                        | VEGFR2vcendotvas           | 0,62                    |
| <b>Termenul de gestație 6-9 s.g. SS</b>      |                            |                         |
| VEGFR2endotcitopl                            | VEGFR2glandecitopl         | -0,82                   |
| VEGFR2endotcitopl                            | VEGFR2glandembr            | -0,82                   |
| VEGFR2pccitocitoplasm                        | VEGFR2vcendotvas           | -0,50                   |
| VEGFR2pcendotvas                             | VEGFR2vcendotvas           | 0,51                    |
| VEGFR2pcendotvas                             | VEGFR2vsincitoapical       | 0,53                    |
| VEGFR2vccitocitoplasm                        | VEGFR2vcendotvas           | -0,56                   |
| VEGFR2vcendotvas                             | VEGFR2vsincitoapical       | 0,47                    |
| <b>Termenul de gestație 10-12 s.g. SS</b>    |                            |                         |
| VEGFR2pcstromaetc                            | VEGFR2vcendotvas           | 1,00                    |

6. Diseminarea rezultatelor obținute în proiect în formă de publicații

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

Evoluarea diferențiată a imunoexpresiei a factorilor proangiogenii din familia VEGF și a receptorilor VEGFR1, VEGFR2 în situsurile germinative și gestaționale ale sarcinilor dereglate la termen mic (3-12s.g.), va permite atestării impactului angiogenic ca factori de pronostic în placentopatia precoce în realizarea insuficienței feto-placentare. În funcție de investigațiile complexe pre- și postnatale vor contribui la evaluarea dinamicii morbidității în cadrul conceptului fetal cu implementarea unui program de evaluare a sarcinilor dereglate în termen mic în scopul micșorării pierderilor perioadei reproductive.

8. Infrastructura de cercetare utilizată în cadrul proiectului

Încăpere preconizată pentru cercetări științifice – 20m<sup>2</sup> dotat cu mobilă de laborator, acces la rețele digitale (rețea locală, internet). Utilaj destinat pentru realizarea cercetărilor preconizate, reagenți chimici, anticorpi primari, secundari, sisteme de lucru etc. Tehnică de calcul, imprimantă, microtom: model ESM-1001, ERMA INC; termostat: model TB-80-1; frigider, condiționar, microscop: model Imager.A2, AXIO, ZEISS dotat cu cameră de înregistrare AXIOCam MRc5; procesarea automată a materialului biologic prelevat.

9. Colaborare la nivel național în cadrul implementării proiectului

10. Colaborare la nivel internațional în cadrul implementării proiectului

11. Dificultățile în realizarea proiectului

Financiare. Organizatorice. Achiziții publice: achiziționarea reactivelor, consumabilelor, sistemelor de vizualizare și anticorpilor în termeni îndelungați; lipsa ofertelor.

Legate de resurse umane.

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)
- Manifestări științifice internaționale (în Republica Moldova)
- Manifestări științifice naționale
- Manifestări științifice cu participare internațională

13. Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect.

#### **L. Română**

1. Pierderile sarcinilor în termeni precoce rămâne una din problemele stringente ale patologiei perioadei prenatale, vârsta gestațională de 6 s.g. fiind una critică în perioada instalării și funcționării circulației corio-alantoidiene și conversiei gestaționale ale vaselor

endometriale spiralate.

2. Arteriopatia deciduală hipoplasică reprezintă una din cauzele principale în procesul dereglării conversiei gestaționale ale vaselor arteriale spiralate pe fundal de vasculopatie.

3. Procesul inflamator cronic în formă de infiltrat limfocitar/plasmocitar în endometrul spongios al uterului a fost stabilit în mai mult de 2/3 din cazuri cu instalarea endometritei cronice în sarcinile stagnante în evoluție, care elucidează reținerea declanșării de sine stătătoare a rezolvării sarcinii.

4. Evaluarea factorilor moleculari care vizează dezvoltarea, creșterea și menținerea vascularizării placentei are o importanță deosebită în atestarea căilor etio-patogenetice în instalarea disfuncției placentare în perioada de placentatie ca rezultat al placentopatiei precoce în insuficiența embrio-hemo-corială.

**L. Engleză.**

1. Pregnancy loss in early terms remains one of the most pressing problems of prenatal pathology, gestational age of 6 g.w. being a critical one during the installation and functioning of the chorio-allantoic circulation and the gestational conversion of the spiral endometrial vessels.

2. Hypoplastic decidual arteriopathy is one of the main problems in the process of gestational conversion of spiral arterial vessels with the background of vasculopathy.

3. The chronic inflammatory process in the terms of lymphocyte / plasma cell infiltrate in the spongy endometrium of the uterus was established in more than 2/3 of cases with the installation of chronic endometritis in evolving stagnant pregnancies, which elucidates the retention of the independent onset of pregnancy resolution.

4. The evaluation of molecular factors involved in the development, growth and maintenance of placental vascularization has a special importance in attesting the etio-pathogenetic pathways of the installation of placental dysfunction during placentation as a result of early placentopathy in embryo-chorionic insufficiency.

14. Recomandări, propuneri

Toate sarcinile dereglate la termen mic necesită investigații complexe multidisciplinare cu implicarea geneticii. În scopul elucidării etiopatogeniei dereglărilor sarcinilor în termen mic se propune efectuarea complexă a investigațiilor imunohistochimice și biochimice.

Conducătorul de proiect \_\_\_\_\_/

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

LS

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

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

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

1.1.monografii internaționale

1.2. monografii naționale

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

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

4. **Articole în reviste științifice**

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

4.2. în alte reviste din străinătate recunoscute

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

4.4. în alte reviste naționale

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

5.1. culegeri de lucrări științifice editate peste hotare

5.2 culegeri de lucrări științifice editate în Republica Moldova

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

6.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

6.2. în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova)

6.3. în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională

6.4. în lucrările conferințelor științifice naționale

7. **Teze ale conferințelor științifice**

7.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

7.2. în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova)

7.3. în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională

7.4. în lucrările conferințelor științifice naționale

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**

1. DAVID V., PETROVICI V., ȘAPTEFRAȚI L., FRANȚ' E., CARPENCO E., CECOLTAN S. Protocolul al tehnicii imunohistochemice manuale cu utilizarea anticorpilor angiogenici anti-VEGFA, monoclonal (SP28), ab27620 și anti-PLGF1, policlonal, ab180734, sistemul de detecție Novolink™MaxPolimer (RE7280-K). Cerere nr. 5867 din 15.10.2021. Actul nr. 58 de implementare a inovației din 15.10.2021.

2. DAVID V., FULGA V., SINIȚÎNA L., GRECICHINA E., CARPENCO E., TOFAN I. Protocolul al tehnicii imunohistochemice manuale cu sistemul de detecție NovolinkMaxPolimer (RE7280-K). Cerere nr. 5864 din 15.10.2021. Actul nr. 55 de implementare a inovației din 15.10.2021.

3. DAVID V., PETROVICI V., FRANȚ E., GLOBAL T., CHETRUȘ S. Protocolul al tehnicii manuale a testării IHC pe material tisular diferențiat în bloc de parafină în conceptul fetal. Cerere nr. 5865 din 15.10.2021. Actul nr. 56 de implementare a inovației din 15.10.2021.

4. DAVID V., PETROVICI V., SINIȚÎNA L., ȘAPTEFRAȚI L., MARIN N. Protocolul al tehnicii IHC manuale cu utilizarea anticorpului Ki-67, clona MIB-1, sistemul de vizualizare EnVision™FLEX. Cerere nr. 5866 din 15.10.2021. Actul nr. 57 de implementare a inovației din 15.10.2021.

5. DAVID V., ȘAPTEFRAȚI L., PETROVICI V., FRANȚ E., GLOBAL T. Protocolul al tehnicii IHC manuale cu utilizarea anticorpilor anti-Ang1, policlonal anti-iepure, ab8451 și anti-Ang2, monoclonal anti-șoarece, ab56301, sistemul de detecție Novolink™MaxPolimer (RE7280-K). Cerere de inovație nr. 5869 din 19.10.2021. Actul nr. 60 de implementare a inovației din 19.10.2021.

6. DAVID V., FULGA V., SINIȚÎNA L., GRECICHINA E., CARPENCO E., CECOLTAN S. Protocolul al tehnicii imunohistochemice manuale cu utilizarea anticorpilor anti-VEGFR1, monoclonal anti-iepure, Y103, ab32152 și anti-VEGFR2, SP123, ab115805, monoclonal anti-iepure, sistemul de detecție Novolink™MaxPolimer (RE7280-K). Cerere de inovație nr. 5868 din 19.10.2021. Actul nr. 59 de implementare a inovației din 19.10.2021.

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

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

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

10.3. alte lucrări științifico-metodice și didactice

**Executarea devizului de cheltuieli, conform anexei nr. 2.3 din contractul de finanțare**

**Cifrul proiectului:** 20.80009.8007.17

| <b>Cheltuieli, mii lei</b>   |                     |                |                          |                 |
|--|---------------------|----------------|--------------------------|-----------------|
| <b>Denumirea</b>   | <b>Cod</b>          |                | <b>Anul de gestiune</b>  |                 |
|  | <b>Eco<br/>(k6)</b> | <b>Aprobat</b> | <b>Modificat<br/>+/-</b> | <b>Precizat</b> |
| Remunerarea muncii angajaților conform statelor  | 211180              |                |                          |                 |
| Contribuții de asigurări sociale de stat obligatorii   | 212100              |                |                          |                 |
| 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 rechizitelor de birou   | 336110              |                |                          |                 |
| <b>Total</b>   |                     |                |                          |                 |

Rector  
Economist șef  
Conducătorul de proiect

**CEBAN Emil** \_\_\_\_\_  
**LUPAȘCO Svetlana** \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ /

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

L.Ș.



## Componența echipei proiectului

Cifrul proiectului 20.80009.8007.17

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

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

| Modificări în componența echipei pe parcursul anului 2021 |               |               |                   |  |                |
|---|---------------|---------------|-------------------|--|----------------|
| Nr  | Nume, prenume | Anul nașterii | Titlul științific | Norma de<br>muncă<br>conform<br>contractului | Data angajării |
| 1.  |               |               |                   |  |                |
| 2.  |               |               |                   |  |                |
| 3.  |               |               |                   |  |                |
| 4.  |               |               |                   |  |                |
| 5.  |               |               |                   |  |                |
| 6.  |               |               |                   |  |                |
| 7.  |               |               |                   |  |                |

|   |     |
|---|-----|
| Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor la data raportării | 20% |
|---|-----|

Rector  
Economist șef  
Conducătorul de proiect

CEBAN Emil \_\_\_\_\_  
LUPAȘCO Svetlana \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ /

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

L.Ș.