

RECEȚIONAT

Agenția Națională pentru Cercetare
și Dezvoltare _____

_____ 2022

AVIZAT

Secția AȘM _____

_____ 2022

RAPORT ȘTIINȚIFIC ANUAL 2022

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 suspjecție la imunodeficiențe primare”*

Cifrul proiectului : 20.80009.8007.13

Prioritatea Strategică: Sănătate

Rectorul USMF „Nicolae Testemițanu”

CEBAN Emil

E. Ceban

Președintele Consiliului Științific

GROPPA Stanislav

St. Groppa

Conducătorul proiectului

ANDRIEȘ Lucia

L. Andrieș



Chișinău 2022

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

2.1 Controlul complex clinico-imunologic și molecular-genetic al pacienților cu suspexie la maladii imunodeficitare (MID) de tip celular, umoral, fagocitar și a complementului.

2.2 Testarea indicilor TREC/KREC al nou-născuților la termen și prematurilor pentru elaborarea parametrilor regionali a limfocitelor T și B naive.

2.3 Testarea molecular-genetică a pacienților cu suspexie la MID în centrele specializate din SUA și FR cu utilizarea metodelor inedite contemporane (NGS).

2.4 Participarea la forurile științifice internaționale și naționale cu raportarea rezultatelor obținute în cadrul proiectului.

2.5 Organizarea Conferinței Naționale cu participare internațională "Ziua Bolilor Rare - 2022" cu prezentarea rapoartelor științifice adresate medicilor ce activează în instituțiile medicale din zonele de Centru, Nord, Sud cu genericul "Imunodeficiențele primare - diagnosticul precoce și eficacitatea imunoterapiei, situația reală și perspective".

2.6 Studiul surselor bibliografice la tema proiectului și confruntarea rezultatelor obținute cu datele publicațiilor din domeniu.

3. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivelor etapei anuale

3.1 Examenul clinico-imunologic și molecular-genetic complex al pacienților suspexi de maladii imunodeficitare (MID) de tip celular, umoral, combinat, fagocitar și deficit al complementului

3.2 Actualizarea și suplimentarea cu materiale inedite a Protocolului Clinic Național "Imunodeficiențele primare" - PCN-336 și a PCN standardizat - pentru medicii de familie.

3.3 Organizarea Conferinței Naționale cu participare internațională "Ziua Bolilor Rare - 2022" cu prezentarea rapoartelor științifice adresate medicilor ce activează în instituțiile medicale din zonele de Centru, Nord, Sud cu genericul "Imunodeficiențele primare - diagnosticul precoce și eficacitatea imunoterapiei, situația reală și perspective".

3.4 Participare la lucrările Conferinței științifice anuale a USMF „Nicolae Testemițanu” "Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță", consacrată aniversării a 77-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie "N. Testemițanu", 19-21 octombrie 2022.

3.5 Examenul clinico-imunologic complex al pacienților selectați pentru testarea molecular-genetică, recoltarea mostrelor sangvine și completarea documentației de însoțire al acestora spre laboratoarele specializate din SUA și FR pentru detecția genei alterate.

3.6 Elaborarea recomandării metodice "Biomarkerii de laborator al imunodeficiențelor

primare” în scopul sistematizării reperelor de suport pentru diagnosticul imunodeficiențelor primare cu punctarea tranșantă a markerilor biologici al IDP și interpretarea lor clinico-diagnostică.

3.7 Elaborarea ghidului metodic ”Sindromul timusului mărit - abordare clinică, diagnostică, corecție și management” în scopul conștientizării medicilor instituțiilor medico-sanitare publice asupra organului central al sistemului imun în normă și patologie.

3.8 Participarea la forurile științifice internaționale și naționale cu raportarea rezultatelor obținute în cadrul proiectului.

3.9 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*

4.1 Au fost examinați 79 de pacienți suspecti de maladii imunodeficitare (MID) cu recoltarea 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 A, M, G, E-totală. În total au fost efectuate 1580 de investigații, inclusiv 790 teste hematologice, 790 imunologice (474 pentru imunofenotiparea limfocitară și 316 de titrări pe clase a concentrației de imunoglobuline serice sangvine). Pentru imunodeficiențele primare de tip fagocitar a fost implementat testul nitroblue tetrazolium (NBT) de apreciere a funcției oxidative a polimorfonuclearelor.

4.2 Au fost actualizate Protocolul Clinic Național - PCN-336 și PCN standardizat pentru medicii de familie ”Imunodeficiențele primare” cu suplimentarea unor compartimente inedite în temeiul evidențelor desprinse din studiului de proiect.

4.3 În vederea elaborării unor normative regionale pentru indicii TREC/KREC au fost examinate 50 de mostre sangvine – prelevate din călcâiul nou-născuților la termen (25) și prematurilor (25) - pe cardurile Guthrie, urmând aprecierea ulterioară a limfocitelor T și B naive prin metoda cantitativă de polimerizare în lanț (qPCR).

4.4 În anul 2022 proiectul instituțional nominalizat a fost integrat în Programul Internațional de Secvențiere Genetică pentru imunodeficiență primară, realizat de JMF (SUA). Prioritățile acestui program cu expansiune globală au fost documentate prin identificarea a peste 11.000 variante noi de imunodeficiență primară, reducerea timpului de emisie a diagnosticului exact al patologiei, care în perioada anterioară dura mai mulți ani (4-10 ani), analiza secvenței și testarea deleției/duplicării include 574 de gene responsabile de erori congenitale ale imunității la copii și adulți. Acest program susține diagnosticul clinic și contribuie la dezvoltarea unei strategii personalizate de tratament și management. Au fost cercetați clinic și paraclinic 16 pacienți cu suspexie de maladii imunodeficitare cu recoltarea mostrelor sangvine și completarea documentelor de însoțire pentru testarea ulterioară molecular-genetică în laboratoarele companiei *Invitae*, SUA în scopul aprecierii genei alterate.

4.5 Am participat la organizarea și desfășurarea Conferinței Naționale cu participare internațională ”Ziua Bolilor Rare - 2022”, eveniment la care s-a prezent și raportul echipei de

proiect - "Abordarea diagnosticului de imunodeficiență primară la nivel de asistență medicală primară".

4.6 Au fost organizate conferințe științifico-practice în instituțiile medico-sanitare publice cu genericul "Imunodeficiențele primare - diagnosticul precoce și eficacitatea imunoterapiei, situația reală și perspective"

4.7 A fost elaborată și editată recomandarea metodică "Biomarkerii de laborator ai imunodeficiențelor primare", urmând a fi puse în uz la instituțiile medico-sanitare publice, inclusiv în laboratoarele de diagnostic clinic și imunologice - de stat și private .

4.8 Pentru implementarea în procesul didactic și științific a fost elaborat și editat ghidul metodic "Sindromul timusului mărit-abordare clinică, diagnostică, corecție și management" .

4.9 Rezultatele studiului realizat în cadrul proiectului au fost prezentate la conferințele internaționale și naționale în formă de postere și comunicări rezumative.

5. Rezultatele obținute

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 suspexie la imunodeficiențe primare*" a fost centrată pe examenul complex clinico-imunologic și molecular-genetic al pacienților cu suspexie de imunodeficiența primară (IDP), pe elevarea nivelului de cunoaștere a acestui domeniu de către specialiștii instituțiilor medicale publice, pe asigurarea testărilor molecular-genetice la nivel internațional, pe implementarea metodelor inedite de cercetare, elaborarea de noi manopere și metode de testare a bolnavilor.

Cercetările clinico-paraclinice au încadrat 79 de pacienți cu suspexie de IDP, cu vârsta de la 2 luni până la 54 de ani, dintre care 43 femei (54,44%) și 36 bărbați (45,6%) inclusiv 33 (41,8%) provenind din zone rurale și 46 (58,2%) din zone urbane cu afecțiuni frecvente bacteriene și virale a tractului respirator (24,4%), diverse forme nozologice gastro-intestinale (17,8%), patologia ORL (15,6%), sindrom febril de lungă durată (8,9%), afecțiuni renale (6,67%), etc. În total au fost efectuate 1580 cercetări, inclusiv 790 de investigații hematologice, 790 - imunologice (474 pentru imunofenotiparea populațiilor și subpopulațiilor limfocitare CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16/CD56⁺, CD19⁺ și 316 - pentru aprecierea a concentrației serice sangvine a imunoglobulinelor claselor M, G. A. E-totale). Pentru aprecierea funcției oxidative a leucocitelor polimorfonuclearelor în cazul afectării funcției fagocitare s-a implementat testul NBT (nitroblue tetrazolium).

Pentru elaborarea normativelor regionale a indicatorilor TREC/KREC au fost recoltate 25 mostre sangvine din călcăiul nou-născuților la termen și 25 probe de la cei prematuri. Dispersia majoră a datelor obținute a argumentat necesitatea majorării eșantioanelor de cercetare.

Algoritmele de diagnostic al imunodeficiențelor primare, elaborate de ESID (*European Society for Immunodeficiencies*) și IUIS (*International Union of Immunological Societies*), includ în mod obligatoriu testarea molecular-genetică a genelor alterate. Anume în baza acestei manopere poate fi susținut diagnosticul clinico-imunologic al patologiei cu selecția unui tratament eficient și aprecierea prognosticului etc.

În anul 2022 proiectul ”Elaborarea metodelor inedite de diagnostic precoce al maladiilor imunodeficitare în baza studiului clinico-imunologic și molecular-genetic al pacienților cu suspjecție la imunodeficiențe primare” a fost integrat în Programul Internațional de Secvențiere Genetică pentru imunodeficiență primară, realizat de JMF (SUA). Prioritățile acestui program cu expansiune globală au fost documentate prin:

- Identificarea a peste 11.000 variante noi de imunodeficiență primară;
- Reducerea timpului de emiterie a diagnosticul exact al patologiei, care în perioada anterioară dura mai mulți ani (4-10 ani);
- Analiza secvenței și testarea deleției/duplicării include 574 de gene responsabile de erori congenitale ale imunității și citopeniile la copii și adulți;
- Acest program susține diagnosticul clinic și contribuie la dezvoltarea unei strategii personalizate de tratament și management;

Impactul economic major al acestui program a fost documentat prin reducerea costului de îngrijire de la 124 400 la 26 900 USD pacient per an; a crescut cu 200% utilizarea transplantului de celule stem hematopoietice, intervenție realizată în funcție de regiune, tip de donator, sursă de celule stem sau terapie genică; s-a majorat numărul de pacienți tratați cu imunoglobulină i.v. sau subcutanat în clinică, spital sau la domiciliu.

În cadrul proiectului instituțional nominalizat, în premieră pentru Republica Moldova au fost testați (gratuit) 16 pacienți cu suspjecție de imunodeficiență primară (IDP) prin secvențiere genetică cu aprecierea a 574 de gene posibil implicate în geneza maladiilor imunodeficitare (compania *Invitae*, SUA).

Am fost aprobați în programul de secvențiere genetică a JMF (SUA) penru confirmarea diagnosticului de imunodeficiente primare (IDP). Studiile molecular-genetice obținute actualmente pentru 15 pacienți au inclus paneele multigenice și secvențierea întregului exon. Mutațiile au fost identificate în 69 de gene responsabile de patologia sistemului imunitar.

Cercetarea molecular-genetic a confirmat diagnosticul clinico-imunologic în 5 cazuri:

1. imunodeficiența autosomal recesivă combinată severă sensibilă la radiații (*MedGen* UID: 863270) – identificarea 2 variante patogene în gena *PRKDC*;
2. febra mediteraneană familială autosomal recesivă (*FMF*) (*MedGen* UID: 45811) - identificarea 2 variante patogene în gena *MEFV*);
3. deficit de adeziune leucocitară autozomal recesiv de tip 1 (*LADI*) (*MedGen* UID: 98310) – identificarea 2 variante patogene în gena *ITGB2*;
4. imunodeficiență combinată severă autozomală recesivă din cauza deficitului de ADN *PKcs* (*MedGen* UID: 863270) – identificarea 2 variante patogene în gena *PRKDC*;
5. sindromul Blau dominant autosomal (*MedGen* UID: 348835) - identificarea o variantă patogena în gena *NOD2*.

Într-un caz, detectarea unei mutații patogene în gena *FOXP2* la un pacient adult a confirmat diagnosticul clinic al unei leziuni tiroidiene dominante autozomale rare – defect parțial de organizare a iodurii (PMID: 21565790, 24423310). Acest lucru arată că 33,3% dintre pacienții examinați au primit un diagnostic molecular.

S-a stabilit că 9 pacienți sunt purtători de gene recesive de *IDP*, deoarece mutațiile au fost detectate într-o stare heterozigotică. Aceste informații sunt importante pentru luarea deciziilor privind planificarea familială în viitor și consilierea genetică obligatorie.

Au fost identificate 48 de mutații cu semnificație neclară, informațiile despre ele se acumulează doar. În prezent, semnificația clinică a acestor variante polimorfe este studiată în diferite populații ale lumii.

Au fost actualizate Protocoalele Clinice Naționale "Imunodeficiențele primare" PCN-336 și PCN standardizat pentru medicii de familie, unele compartimente fiind suplimentate cu materiale noi.

În baza studiilor realizate a fost elaborată recomandarea metodică "Biomarkerii de laborator ai imunodeficiențelor primare" care prezintă în detaliu reperele de suport ale diagnosticului imunodeficiențelor primare. Cu punctarea tranșantă a markerilor biologici ai IDP cu interpretarea lor clinică și aprecierea informațiilor lor diagnostice în diverse MID.

Elaborarea ghidului metodic "Sindromul timusului mărit - abordare clinică, diagnostică, corecție și management" care va contribui la conștientizarea medicilor instituțiilor medico-sanitare publice asupra organului central al sistemului imun în normă și patologie.

Rezultatele studiului științific realizat în cadrul proiectului au fost raportate la conferințele naționale și internaționale și fixate prin editarea a două Protocoale Clinice Naționale, a unei recomandări metodice, a unui ghid și 4 rezumate cu raportarea orală și E-poster.

6. Diseminarea rezultatelor obținute în proiect în formă de publicații

Lista publicațiilor din anul 2022 în care se reflectă doar rezultatele obținute în proiect, perfectată conform cerințelor față de lista publicațiilor (a se vedea anexa)

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

Impactul științific al proiectului s-a reflectat în valorificarea pentru uzul curent a metodelor contemporane de testări imunologice și molecular-genetice ce au o contribuție esențială în stabilirea diagnosticului, în administrarea și monitorizarea tratamentului, precum și la aprecierea eficacității acestora.

Impactul social al proiectului se manifestă prin îmbunătățirea stării pacientului odată cu administrarea remediilor imunomodulatoare cu efect de compensare a deficitului imun sau prin ameliorarea stasului imun, reușită de transplant medular sau de celule stem hematopoietice.

Sursele bibliografice și calculele reale atestă un efect economic major de la administrarea tratamentului de remediere a deficienței imune (estimat la zeci de mii de dolari).

8. Infrastructura de cercetare utilizată în cadrul proiectului

Disponem de echipamentul necesar pentru realizarea obiectivelor proiectului și conform compartimentelor specificate:

1. *Fluocitometru BD FACS Via™*, producator compania Becton Dichinson, SUA, pentru testarea populațiilor și subpopulațiilor limfocitare CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16/56⁺, CD19⁺ și a indicelui imunoreglator (IIR) cu anticorpi monoclonali anti-CD respectivi;
2. *Analizatorul hematologic Mythic-22, 5 Diff, SRL,, Orphee*", Belgia, pentru aprecierea hemoleucogramei varianta desfășurată

3. *Analizatorul imunologic BioScreen MS-500*, producator SRL Awareness Techology SUA, pentru testarea concentrației serice sangvine a claselor și subclaselor de imunoglobuline M, G, A, E-totala
4. *Analizatorul imunobiochimic MC-15*, produs în Spania, pentru detecția claselor și subclaselor serice sangvine de imunoglobuline M, G, A, E-total prin metoda de nefelometrie, aprecierea unor markeri specifici (ex. AFP)
5. *Șeiker S-3 ELMI*, Lituania, cu două planșete pentru agitarea planșelor imunologice
6. Echipament pentru obținerea apei ultrapure Adrona, Lituania
7. Termostate, frigider, dozatoare de divers volum și producție

9. Colaborare la nivel național în cadrul implementării proiectului

- Departamentul Consultativ Specializat, secția consultativă pentru copii, Centrul Ambulator de Boli rare a IMSP Institutul Mamei și Copilului.
- Laboratorul de Profilaxie a Bolilor Ereditare din cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului;

10. Colaborare la nivel internațional în cadrul implementării proiectului

- Jeffrey Modell Foundation, USA
- Compania *Invitae*, USA
- Laboratorul de genetică a Instituției Științifice Federale Bugetară de Stat, Institutul de Biologie Chimică și Medicină Fundamentală, Filiala Siberiană a Academiei de Științe din Federația Rusă.

11. Dificultățile în realizarea proiectului

Financiare, organizatorice, legate de resursele umane etc.

- Pe parcursul realizării proiectului anual au crescut prețurile la reagenții utilizați, s-au majorat salariile cercetătorilor științifici de 2 ori (cu 5% și 5,5%) fără modificarea bugetului proiectului, ce a condus la insuficiența financiară a tuturor compartimentelor (reducerea duratei activității cercetătorilor științifici, absența posibilității de implementare a metodelor inedite cu utilizarea dispozitivelor noi, lipsa surselor financiare pentru achitarea taxelor de participare la forurile internaționale în domeniul respectiv etc.);
- Salarizarea cercetătorilor științifici în cadrul proiectelor este mai minoră de 1,5-2 ori comparativ cu medicii spitalelor republicane, municipale și raionale.
- În structura statală a laboratoarelor de tip medico-biologic este argumentată prezența unităților de laborant și preparator.

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)

1. ȚURCANU, T. Comorbidități în infecția citomegalovirotică persistentă la copil cu pneumonie acută. Revista Română de Pediatrie, Volum LXXI, Supliment, anul 2022, B+, prezentare orală și E-poster. DOI: 10.37897/RJP. <https://RJP.com.ro>
2. REVENCO, N. Sistemul imun și SARS CoV-2 la copil. Conferința Națională a AREPMF „Tradiție și modernism în practica medicului de familie”, ediția a VII-a. România, 24-27 martie 2022, (comunicare orală)

➤ Manifestări științifice internaționale (în Republica Moldova)

➤ Manifestări științifice naționale

1. DOLAPCIU, E.; REVENCO, N.; ANDRIEȘ, L.; LEURDA, V. Screeningul imunității la copii cu semne sugestive de imunodeficiență primară. Conferința științifică anuală consacrată aniversării a 77-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova ”Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță”. Chișinău, Republica Moldova, 19-21 octombrie 2022, p. 172. (poster)

➤ Manifestări științifice cu participare internațională

1. ANDRIEȘ, L.; REVENCO, N.; BARBĂ, D.; BARBOVA, N.; DOLAPCIU, E.; LEURDĂ, V. Abordarea diagnosticului de imunodeficiență primară la nivel de asistență medicală primară. Conferința națională științifică „Ziua Bolilor Rare - 2022” cu participare internațională. Chișinău, Republica Moldova, 25.02.22, **comunicare orală**.

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

- **ANDRIEȘ Lucia**, distincție academică a AȘM, medalia ”Nicolae Milescu Spătaru” cu ocazia 75 de ani al AȘM pentru realizări științifice valoroase în activitatea de cercetare, pregătirea cadrelor de înaltă calificare, promovarea științei pe plan național și internațional.
- **ANDRIEȘ Lucia** și echipa, *international exhibition of innovation and technology transfer excellent idea- 2022, 1-st edition*

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 2022 de membrii echipei proiectului

1. GORBUNOVA G. Teza de doctor hab. șt. med. ”Impactul migrației parentale de muncă asupra stării sănătății copiilor”, 322.01 Pediatrie și Neonatologie, teza postdoctorat susținută la 22.06.2022, *consultant științific dr. hab. șt. med., prof. univ. Revenco N.*
2. SPRÎNCEAN M. Teza de doctor hab. șt. med. ”Epidemiologia, determinanțele și predicția accidentului vascular cerebral ischemic la copii”, 321.05 Neurologie clinică, teza postdoctorat susținută la 29.06.2022, *consultant științific dr. hab. șt. med., prof. univ. Revenco N.*

16. Materializarea rezultatelor obținute în proiect

Materializarea rezultatelor cercetării în cadrul proiectului se află reflectată în următoarele elaborări și activități:

- Protocolul Clinic Național "Imunodeficiențele primare" (PCN-336) aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr.260 din 18 martie 2022
- Protocolul Clinic Național "Imunodeficiențele primare" pentru medicii de familie aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr.261 din 18 martie 2022
- Implementarea metodelor de secvențiere genetică în confirmarea diagnosticului de imunodeficiență primară a pacienților cu suspjecție la MID.
- Implementarea metodei de testare a limfocitelor T și B naive prin metoda molecular-genetică qPCR TREC/KREC

17. Informație suplimentară referitor la activitățile membrilor echipei în anul 2022

➤ *Membriu/președinte al comitetului organizatoric/științific, al comisiilor, consiliilor științifice de susținere a tezelor*

1. REVENCO, N. coordonator de programe al Conferința Națională cu participare internațională Bienala Chișinău-Sibiu "Managementul interdisciplinar al copilului". Chișinău, Republica Moldova, 13-14 mai 2022. Ordinul MSRM nr. 409 din 04.05.22.
2. ANDRIEȘ, L. Expert al Agenției Naționale pentru Cercetare și Dezvoltare
3. REVENCO, N. Conferința Națională Științifică „Ziua bolilor rare 2022” cu participare internațională. Chișinău, Republica Moldova, 25.02.22. Dispoziția MS RM nr. 138-d din 18.02.22.- *coordonator de programe*
4. REVENCO, N. Comitetul Național de Experți în imunizare. *Președinte.*
5. REVENCO, N. Comisia Națională Extraordinară în Sănătate Publică. *Membriu.*

➤ *Redactor / membru al colegiilor de redacție al revistelor naționale / internaționale*

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. *Membriu al Colegiului de redacție.*
3. REVENCO, N. Revista Română de Pediatrie. *Membriu al Colegiului de redacție.*
4. REVENCO, N. Revista "Вопросы практической Педиатрии". Журнал Федерации Педиатров Стран СНГ и Международной Организации Consensus in Pediatrics. *Membriu 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). *Membriu al Colegiului de redacție.*
6. REVENCO, N. Revista «Трансляционная медицина». *Membriu al Colegiului de redacție.*
7. REVENCO, N. Revista Romanian Journal of Pediatric Cardiology (Iași, România). *Membriu al Colegiului de redacție.*
8. REVENCO, N. Revista Archives of the Balcan Medical Union (Revista Scopus). *Membriu al Colegiului de redacție.*

18. Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect.

REZUMATUL RAPORTULUI ȘTIINȚIFIC

pentru anul 2022

Cifrul proiectului : 20.80009.8007.13

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

Program de Stat (2020–2023)

Director **ANDRIEȘ Lucia**

Activitatea științifică a echipei de cercetare din cadrul proiectului a fost centrată pe examenul clinico-imunologic și molecular-genetic complex al pacienților cu suspjecție de imunodeficiență primară (IDP), pe implementarea metodelor contemporane de diagnostic al erorilor sistemului imunitar, creșterea competenței specialiștilor instituțiilor medico-sanitare publice, elaborarea de noi manopere și metode de testare a bolnavilor. Cercetările clinico-paraclinice au încadrat 79 de pacienți cu realizarea a 1580 de investigații, inclusiv 790 hematologice, 790 - imunologice (474 pentru imunofenotiparea populațiilor și subpopulațiilor limfocitare CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16/CD56⁺, CD19⁺ și 316 pentru aprecierea concentrației serice sangvine a imunoglobulinelor de clasele M, G, A și E-totale). Pentru aprecierea funcției oxidative a PMN în cazul afectării funcției fagocitare a fost implementat testul NBT (nitro blue tetrazolium). Pentru elaborarea normativelor regionale a indicatorilor TREC/KREC au fost recoltate 25 mostre sangvine din călcâiul nou-născuților la termen și 25 probe de la cei prematuri pe cardurile Guthrie cu aprecierea ulterioară a limfocitelor T și B naive prin metoda cantitativă de polimerizare în lanț (qPCR). Dispersia majoră a datelor obținute a argumentat necesitatea majorării eșantioanelor de cercetare.

În anul 2022 proiectul a fost integrat în Programul Internațional de Secvențiere Genetică pentru IDP, realizat de JMF (SUA). Prioritățile acestui program cu expansiune globală au fost documentate prin identificarea a peste 11.000 variante noi de imunodeficiență primară, reducerea timpului de emisie a diagnosticului exact al patologiei, care în perioada anterioară dura 4-10 ani, analiza secvenței și testarea deleției/duplicației include 574 de gene responsabile de erori congenitale ale imunității la copii și adulți. Acest program susține diagnosticul clinic și contribuie la dezvoltarea unei strategii personalizate de tratament și management. Impactul economic major a fost documentat prin reducerea costului de îngrijire de la 124 400 la 26 900 USD pacient/an, a crescut cu 200% utilizarea transplantului de celule stem hematopoietice, s-a majorat numărul de pacienți tratați cu imunoglobulină i.v. sau subcutanat.

În premieră, pentru Republica Moldova au fost testați (gratuit) 16 pacienți cu suspjecție de IDP prin secvențiere NGS cu aprecierea a 574 de gene posibil implicate în geneza maladiilor imunodeficitare (compania Invitae, SUA). Studiile molecular-genetice au evidențiat mutații pe 69 de gene responsabile de patologia sistemului imunitar. Cercetarea molecular-genetică a confirmat diagnosticul clinico-imunologic în 5 cazuri: imunodeficiență autosomal recesivă combinată severă sensibilă la radiații, febră mediteraneană familială autosomal recesivă, deficit de adeziune leucocitară autozomal recesiv de tip 1, imunodeficiență combinată severă autosomal recesivă prin deficit de AND PKcs, sindromul Blau. 9 pacienți sunt purtători de gene recesive de IDP, faptul important pentru planificarea familială și consilierea genetică obligatorie.

Rezultatele studiului științific au fost raportate la 4 conferințe naționale și internaționale și se află fixate în 2 Protocoale Clinice Naționale, a 1 recomandări metodice, al 1 ghid, a 4 comunicări orale rezumative și un E-poster.

SUMMARY

The scientific activity of the research team within the project was centered on the complex clinical-immunological and molecular-genetic examination of patients with suspected primary immunodeficiency (PID), on the implementation of contemporary methods for diagnosing immune system errors, increasing the competence of specialists of medical institutions public health, the development of new methods and methods of testing the sick. The clinical-paraclinical research included 79 patients with 1580 investigations, including 790 hematological, 790 - immunological (474 for the immunophenotyping of lymphocyte populations and subpopulations CD3+,CD4+, CD8+, CD16/CD56+,CD19+ and 316 for the assessment of blood serum concentration of immunoglobulins of classes M, G, A and E-total). The NBT (nitro blue tetrazolium) test was implemented to assess the oxidative function of PMN in case of phagocytic function impairment. For the elaboration of the regional norms of the TREC/KREC indicators, 25 blood samples were collected from the heel of full-term newborns and 25 samples from premature ones on Guthrie cards with the subsequent assessment of naïve T and B lymphocytes by the quantitative chain polymerization method (qPCR). The major dispersion of the obtained data argued the need to increase the research samples.

In 2022, the project was integrated into the International Genetic Sequencing Program for IDP, carried out by JMF (USA). The priorities of this program with global expansion have been documented by identifying more than 11,000 new variants of primary immunodeficiency, reducing the time to issue the exact diagnosis of the pathology, which previously took 4-10 years, sequence analysis and deletion/duplication testing includes 574 genes responsible for congenital immune errors in children and adults. This program supports clinical diagnosis and contributes to the development of a personalized treatment and management strategy. The major economic impact was documented by reducing the cost of care from \$124,400 to \$26,900 per patient/year, increasing the use of hematopoietic stem cell transplantation by 200%, increasing the number of patients treated with i.v. immunoglobulin. or subcutaneously.

For the first time, for the Republic of Moldova, 16 patients with suspected IDP were tested (free of charge) by NGS sequencing with the assessment of 574 genes possibly involved in the genesis of immunodeficiency diseases (Invitae company, USA). Molecular-genetic studies revealed mutations on 69 genes responsible for immune system pathology. Molecular-genetic research confirmed the clinical-immunological diagnosis in 5 cases: severe radiation-sensitive autosomal recessive combined immunodeficiency, autosomal recessive familial Mediterranean fever, autosomal recessive leukocyte adhesion deficiency type 1; severe autosomal recessive combined immunodeficiency through PKcs DNA deficiency, Blau syndrome. 9 patients are carriers of recessive IDP genes, the important fact for family planning and mandatory genetic counseling.

The results of the scientific study were reported at 4 national and international conferences and are fixed in 2 National Clinical Protocols, 1 methodical recommendations, 1 guide, 4 summary oral communications and an E-poster.

19.Recomandări, propuneri

Elaborarea și prezentarea raportului anual în luna octombrie perturbă volumul integral planificat. Ar fi rațional prezentarea rapoartelor anuale în luna decembrie a anului de realizare.

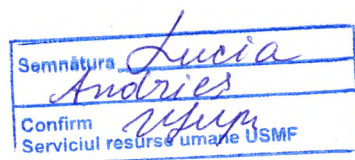
Salarizarea minoră a cercetătorilor științifici compromite angajarea tinerilor savanți în cadrul proiectelor de cercetare.

Este neargumentată majorarea salariilor cercetătorilor științifici cu 5-5,5 % din volumul finanțării anuale la debutul proiectului.

Conducătorul de proiect L. Andrieș ANDRIEȘ Lucia

Data: 14.11.2022

LȘ



**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 suspectie 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. Capitle 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)
 1. ȚURCANU, T., ANDRIEȘ, L. Comorbidități în infecția citomegalovirotică persistentă la copil cu pneumonie acută (caz clinic). Revista Română de Pediatrie, Volum LXXI, Supliment, anul 2022, B+, p. 78, București, Romania. ISSN 1454-0398. DOI: 10.37897/RjP. <https://RJP.com.ro>
 2. REVENCO, N.; ANDRIEȘ, L.; DOLAPCIU, E.; JIVALCOVSCHI, A.; et al Particularitățile infecției SARS-CoV-2 la copii în funcție de prezenta anticorpilor anti SARS-CoV-2 IgG quanti spike. Conferința Națională a Asociației Române pentru Educație Pediatrică în Medicina de Familie (AREPMF). Ediția a VII-a 24-27 martie 2022, p. 43.
 - 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

1. DOLAPCIU, E.; REVENCO, N.; ANDRIEȘ, L.; LEURDA, V. Screeningul imunității la copii cu semne sugestive de imunodeficiență primară. În: *Culegerea de rezumate Conferința științifică anuală Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*, MJHS 29(3)/2022/ANEXA 1, 19-21 octombrie 2022, p. 402, ISSN 2345 1467.

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

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

1. ANDRIEȘ, L., REVENCO, N.,TURCANU, T., BARBA, D., LEURDĂ, V., VIȘNEVSCHI, A. Sindromul timusului mărit-abordarea clinică, diagnostică, corecție și management. *Ghid metodic*. Chișinău 2022, Tipografia Centrală, 47 p. ISBN 978-5-88554-074-2
2. ANDRIEȘ, L., REVENCO, N.,TURCANU, T., BARBA, D., LEURDĂ, V., VIȘNEVSCHI, A., BARBOVA, N., IARMOLIUC, O. "Biomarkerii de laborator al imunodeficiențelor primare". *Recomandare metodică* ". Chișinău 2022, CEP Medicina, 2022, 58p. ISBN 978-9975-82-296-1.

Protocoloale Clinice Naționale

1. ANDRIEȘ, L.; REVENCO, N.; BARBĂ, D.; STASII, E.; TURCU, O.; DOLAPCIU, E.; BARBOVA, N.; LEURDĂ, V. Imunodeficiențele primare. PCN-336. Chișinău, 2022, 60 p. ISBN 978-5-88554-091-9.

Protocoloale Clinice Standardizate

1. ANDRIEȘ, L.; REVENCO, N.; BARBĂ, D.; STASII, E.; TURCU, O.; DOLAPCIU, E.; BARBOVA, N.; LEURDĂ, V. Imunodeficiențe primare. Protocol clinic standardizat pentru medicii de familie. Chișinău, 2022, 2 p.

**Executarea devizului de cheltuieli, conform anexei nr. 2.3 din contractul de finanțare
(la data raportării)**

Cifrul proiectului: 20.80009.8007.13

Cheltuieli, mii lei				
Denumirea	Cod		Anul de gestiune	
	Eco (k6)	Aprobat	Modificat +/-	Precizat
Remunerarea muncii angajaților conform statelor	211180	394,0		394,0
Contribuții de asigurări sociale de stat obligatorii	212100	94,6		94,6
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 pentru scopuri didactice, științifice și alte scopuri	335110	73,8		73,8
Total		562,4		562,4

Notă: În tabel se prezintă doar categoriile de cheltuieli din contract ce sunt în execuție și modificările aprobate (după caz)

Rector

CEBAN Emil

Economist șef

LUPAȘCO Svetlana

Conducătorul de proiect

ANDRIEȘ Lucia



Componenta echipei proiectului

Cifrul proiectului : 20.80009.8007.13

Echipa proiectului conform contractului de finanțare (la semnarea contractului)						
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	03.01.2022	-
2.	Revenco Ninel	1959	dr.hab. șt.med.	Cumul 0,5	03.01.2022	Concediu neplătit 04.07-31.12.22
3.	Vișnevschi Anatol	1969	dr.hab. șt.med.	Cumul 0,25	03.01.2022	31.12..22
4.	Țurcanu Tamara	1956	dr. șt. med.	Cumul 0,25	03.01.2022	-
5.	Barba Doina	1966	dr. șt. med	Cumul 0,5	03.01.2022	-
6.	Privalova Elena	1969	dr. șt. med.	Cumul 0,25	03.01.2022	31.08.22
7.	Leurdă Veronica	1993	fără grad	Cumul 0,5	03.01.2022	31.10.22
8.	Scripcari Ana	1989	Fără grad	Cumul 0,25	03.01.2022	31.08.22
9.	Dolapciu Elena	1986	dr. șt. med.	Cumul 0,5	03.01.2022	-
10.	Barbova Natalia	1963	dr. șt. med.	Cumul 0,5	03.01.2022	-
11.	Surdu Valentina	1964	Fără grad	Cumul 0,25	03.01.2022	31.08.22

Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor conform contractului de finanțare	11,8%
--	-------

Modificări în componența echipei pe parcursul anului 2022					
Nr	Nume, prenume	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării
1.					

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

Rector

CEBAN Emil

Economist șef

LUPAȘCO Svetlana

Conducătorul de proiect

ANDRIEȘ Lucia

Data:

11. 2022

REZUMATUL RAPORTULUI ȘTIINȚIFIC

pentru anul 2022

Cifrul proiectului : 20.80009.8007.13

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

Program de Stat (2020–2023)

Director **ANDRIEȘ Lucia**

Activitatea științifică a echipei de cercetare din cadrul proiectului a fost centrată pe examenul clinico-imunologic și molecular-genetic complex al pacienților cu suspexie de imunodeficiență primară (IDP), pe implementarea metodelor contemporane de diagnostic al erorilor sistemului imunitar, creșterea competenței specialiștilor instituțiilor medico-sanitare publice, elaborarea de noi manopere și metode de testare a bolnavilor. Cercetările clinico-paraclinice au încadrat 79 de pacienți cu realizarea a 1580 de investigații, inclusiv 790 hematologice, 790 - imunologice (474 pentru imunofenotiparea populațiilor și subpopulațiilor limfocitare CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16/CD56⁺, CD19⁺ și 316 pentru aprecierea concentrației serice sangvine a imunoglobulinelor de clasele M, G, A și E-totale). Pentru aprecierea funcției oxidative a PMN în cazul afectării funcției fagocitare a fost implementat testul NBT (nitro blue tetrazolium). Pentru elaborarea normativelor regionale a indicatorilor TREC/KREC au fost recoltate 25 mostre sangvine din călcâiul nou-născuților la termen și 25 probe de la cei prematuri pe cardurile Guthrie cu aprecierea ulterioară a limfocitelor T și B naive prin metoda cantitativă de polimerizare în lanț (qPCR). Dispersia majoră a datelor obținute a argumentat necesitatea majorării eșantioanelor de cercetare.

În anul 2022 proiectul a fost integrat în Programul Internațional de Secvențiere Genetică pentru IDP, realizat de JMF (SUA). Prioritățile acestui program cu expansiune globală au fost documentate prin identificarea a peste 11.000 variante noi de imunodeficiență primară, reducerea timpului de emisie a diagnosticul exact al patologiei, care în perioada anterioară dura 4-10 ani, analiza secvenței și testarea deleției/duplicației include 574 de gene responsabile de erori congenitale ale imunității la copii și adulți. Acest program susține diagnosticul clinic și contribuie la dezvoltarea unei strategii personalizate de tratament și management. Impactul economic major a fost documentat prin reducerea costului de îngrijire de la 124 400 la 26 900 USD pacient/an, a crescut cu 200% utilizarea transplantului de celule stem hematopoietice, s-a majorat numărul de pacienți tratați cu imunoglobulină i.v. sau subcutanat.

În premieră, pentru Republica Moldova au fost testați (gratuit) 16 pacienți cu suspexie de IDP prin secvențiere NGS cu aprecierea a 574 de gene posibil implicate în geneza maladiilor imunodeficitare (compania Invitae, SUA). Studiile molecular-genetice au evidențiat mutații pe 69 de gene responsabile de patologia sistemului imunitar. Cercetarea molecular-genetică a confirmat diagnosticul clinico-imunologic în 5 cazuri: imunodeficiență autosomal recesivă combinată severă sensibilă la radiații, febră mediteraneană familială autosomal recesivă, deficit de adeziune leucocitară autozomal recesiv de tip 1; imunodeficiență combinată severă autosomal recesivă prin deficit de AND PKcs, sindromul Blau. 9 pacienți sunt purtători de gene recesive de IDP, faptul important pentru planificarea familială și consilierea genetică obligatorie.

Rezultatele studiului științific au fost raportate la 4 conferințe naționale și internaționale și se află fixate în 2 Protocoale Clinice Naționale, a 1 recomandări metodice, al 1 ghid, a 4 comunicări orale rezumative și un E-poster.

The scientific activity of the research team within the project was centered on the complex clinical-immunological and molecular-genetic examination of patients with suspected primary immunodeficiency (PID), on the implementation of contemporary methods for diagnosing immune system errors, increasing the competence of specialists of medical institutions public health, the development of new methods and methods of testing the sick. The clinical-paraclinical research included 79 patients with 1580 investigations, including 790 hematological, 790 - immunological (474 for the immunophenotyping of lymphocyte populations and subpopulations CD3+,CD4+, CD8+, CD16/CD56+,CD19+ and 316 for the assessment of blood serum concentration of immunoglobulins of classes M, G, A and E-total). The NBT (nitro blue tetrazolium) test was implemented to assess the oxidative function of PMN in case of phagocytic function impairment. For the elaboration of the regional norms of the TREC/KREC indicators, 25 blood samples were collected from the heel of full-term newborns and 25 samples from premature ones on Guthrie cards with the subsequent assessment of naïve T and B lymphocytes by the quantitative chain polymerization method (qPCR). The major dispersion of the obtained data argued the need to increase the research samples.

In 2022, the project was integrated into the International Genetic Sequencing Program for IDP, carried out by JMF (USA). The priorities of this program with global expansion have been documented by identifying more than 11,000 new variants of primary immunodeficiency, reducing the time to issue the exact diagnosis of the pathology, which previously took 4-10 years, sequence analysis and deletion/duplication testing includes 574 genes responsible for congenital immune errors in children and adults. This program supports clinical diagnosis and contributes to the development of a personalized treatment and management strategy. The major economic impact was documented by reducing the cost of care from \$124,400 to \$26,900 per patient/year, increasing the use of hematopoietic stem cell transplantation by 200%, increasing the number of patients treated with i.v. immunoglobulin. or subcutaneously.

For the first time, for the Republic of Moldova, 16 patients with suspected IDP were tested (free of charge) by NGS sequencing with the assessment of 574 genes possibly involved in the genesis of immunodeficiency diseases (Invitae company, USA). Molecular-genetic studies revealed mutations on 69 genes responsible for immune system pathology. Molecular-genetic research confirmed the clinical-immunological diagnosis in 5 cases: severe radiation-sensitive autosomal recessive combined immunodeficiency, autosomal recessive familial Mediterranean fever, autosomal recessive leukocyte adhesion deficiency type 1; severe autosomal recessive combined immunodeficiency through PKcs DNA deficiency, Blau syndrome. 9 patients are carriers of recessive IDP genes, the important fact for family planning and mandatory genetic counseling.

The results of the scientific study were reported at 4 national and international conferences and are fixed in 2 National Clinical Protocols, 1 methodical recommendations, 1 guide, 4 summary oral communications and an E-poster.



EXTRAS DIN DECIZIE

16.11.2022

nr. 10/4d

Cu privire la aprobarea rapoartelor anuale de implementare a proiectelor din cadrul Programului de stat din domeniile cercetării și inovării (2020-2023), pentru anul 2022

În conformitate cu prevederile Ordinului Agenției Naționale pentru Cercetare și Dezvoltare nr. 99 din 5 noiembrie 2020 *cu privire la aprobarea Instrucțiunii privind raportarea anuală a implementării proiectelor din domeniile cercetării și inovării*, a Contractului de finanțare a proiectelor din cadrul Programului de Stat domeniile cercetării și inovării (2020-2023), precum și în rezultatul audierii publice a rapoartelor anuale de implementare a proiectelor, Consiliul științific

A DECIS:

1. A aproba raportul anual pentru anul 2022, de implementare a proiectului „*Elaborarea metodelor inedite de diagnostic precoce al maladiilor imunodeficitare în baza studiului clinico-imunologic și molecular–genetic al pacienților cu suspexție la imunodeficiențe primare*”, cifrul 20.80009.8007.13, din cadrul Programului de stat din domeniile cercetării și inovării (2020-2023), responsabil de proiect dna Andrieș Lucia, dr. hab. șt. med., profesor universitar.
2. A prezenta raportul anual pentru anul 2022, de implementare a proiectului „*Elaborarea metodelor inedite de diagnostic precoce al maladiilor imunodeficitare în baza studiului clinico-imunologic și molecular–genetic al pacienților cu suspexție la imunodeficiențe primare*”, cifrul 20.80009.8007.13, din cadrul Programului de stat din domeniile cercetării și inovării (2020-2023), responsabil de proiect dna Andrieș Lucia, dr. hab. șt. med., profesor universitar, Agenției Naționale pentru Cercetare și Dezvoltare.

Secretar al Consiliului științific,
dr. șt. med., conf. univ.

Diana Calaraș



Semnătura	<i>Diana Calaraș</i>
Confirm	<i>Wey</i>
Serviciul resurse umane USMF	