

**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)**

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**

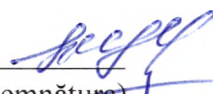
Rectorul USMF „Nicolae Testemițanu”

**CEBAN Emil**

  
\_\_\_\_\_  
(semnătura)

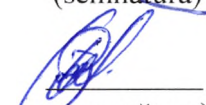
Președintele Consiliului Științific

**GROPPA Stanislav**

  
\_\_\_\_\_  
(semnătura)

Coordonatorul proiectului

**DAVID Valeriu**

  
\_\_\_\_\_  
(semnătura)



Chișinău 2022

1. Scopul etapei anuale conform proiectului depus la concurs

Evaluarea particularităților expresiei unor factori antiangiogenici și a unor componente ale membranei bazale în compartimentele germinativ și gestațional în perioada de placentatie.

2. Obiectivele etapei anuale

1. Evaluarea expresiei factorilor moleculari antiangiogenici în vasculogeneza și angiogeneza precoce în perioada de placentogeneză în serul sanguin și în probele tisulare (anti-sVEGFR1, anti-sENG, anti-CD105).

2. Evaluarea stabilității membranei bazale în compartimentul germinativ și gestațional corespunzător perioadei de placentogeneză precoce prin IHC (anti-colagen tip IV, anti-laminin).

3. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivelor etapei anuale

1. Completarea cu date a grupului de studiu repartizat în 3 loturi după tipul sarcinii derulate la termen mic și respectiv fiecare lot în 3 subploturi în raport de periodizarea prenatală vs includerii vascularizării embrio-placentare.

2. 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 anti-CD105, anti-colagen tip IV, anti-Laminin și cantitative a sENG în serul sanguin, de comun cu sVEGFR1.

3. Cuantificarea reacției imunohistochimice.

4. Stocarea și gruparea rezultatelor.

4. Acțiunile realizate pentru atingerea scopului și obiectivelor etapei anuale

1. *Repartizarea grupului de studiu în 3 loturi de bază:* I lot (SS) – sarcini stagnante în evoluție (n=144 cazuri); II lot (ASP) – sarcini în avort spontan precoce (n=40 cazuri); III lot (AS/D) – sarcini cu avort la dorință/social (n=18 cazuri); IV lot (MH) – sarcini cu maladie trofoblastică: mola hidatiformă completă (MHC) și incompletă (MHP) (n=15 cazuri).

\* *Repartizarea loturilor de studiu în 3 subploturi:* 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=7 cazuri) și IVb) molă hidatiformă completă (8 cazuri).

2. Pentru evaluarea imunoexpresiei anti-CD105, anti-colagen tip IV și anti-laminin s-a aplicat sistemul de notare pe baza intensității imunoreacției. Reacția pozitivă tisulară a fost stabilită ca veridică în prezența culorii maronii în țesutul studiat conform specificității fiecărui anticorp. 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) sau varianta absentă / prezentă. Imunoexpresia a fost evaluată la mărirea x200 folosind metoda semicantitativă hot-spot aplicată în trei zone reprezentative ale situsului germinativ corespunzător vilozităților coriale (vascularizate și avascularizate) și gestațional endometriale în prezența componentei vasculare arteriale spiralate. Elucidarea reacției a fost una predeterminată: anti- CD105 (trofoblastul vilos, endoteliocitele vilozităților coriale și ale

arterelor spiralate, componenta stromală); anti-colagen tip IV (stroma, membrana bazală ale capilarelor sanguine și trofoblastului, vaselor deciduiei bazale); anti-laminină (stromă, membrana bazală vilozitară și vasculară, membrana bazala ale vaselor deciduiei bazale și glandelor endometriale).

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

4. Stocarea și gruparea rezultatelor a fost efectuată în baza de date Access 2007 / 2010 (Microsoft Office4 2007). Prelucrarea statistică a fost efectuată prin intermediul soft-ului Winstat 2012.1 (R. Titch Software, Bad Krozingen, Germany) și SPSS (SPSS Statistics 23.0; IBM, Chicago, IL, SUA).

## 5. Rezultatele obținute.

Conform studiului efectuat, în sarcinile dereglate la termen precoce, cota majoră a fost constituită din sarcinile stagnante în evoluție – 144 cazuri (78,2%) vs 40 cazuri (21,8%) cu sarcini complicate cu avort spontan, în ambele loturi cu prevalarea vârstei gestaționale de 6-9 s.g. (103/71,5% vs 21/52,5% cazuri). 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%, iar în raport de perioadele de invazie citotrofoblastică, cota majoră de pierderi a fost atribuită săptămânii a 6-a (31,5%), ceea ce corespunde perioadei de includere și stabilirii a *circulației corio-alantoidiene*.

Perioada cea mai complicată a gravidității, care determină evoluția și finalizarea normală a sarcinii, este primul trimestru de gestație, care include 3 perioade critice: *implantarea, organogeneza și placentarea*. Etapa formării situsului de implantare în endometru cu placentarea ulterioară 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 cu 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-embrion/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 ale vilozităților de ordinul II, corespunzătoare pentru vascularizare autohtonă, are loc inițierea perioadei de placentare. Concomitent, are loc creșterea vaselor din partea alantoidei cu instalarea circulației embrio-hemo-coriale, fapt determinat de prezența vascularizării în placa și vilozitățile coriale de tip terțiar. Profilul vilozitar ulterior în etapa de diferențiere a constat în formarea a trei tipuri principale de vilozități: *trunculare (stem), intermediare (imature) și mezenchimale*, toate fiind generate din vilozitățile coriale terțiare, de comun cu o varietate de vilozitate embrionară ce reprezintă de fapt vilozitatea mezenchimală secundară vascularizată cu includerea circulației corio-alantoidiene.

Conform rezultatelor anterior datate și obiectivelor în anul de referință, modificările histopatologice au fost relevate în compartimentul *gestațional-endometrial* și *germinativ corio-vilozitar*. În baza rezultatelor obținute s-a stabilit, că printre restricțiile patologice cauzale în

instalarea insuficienței *embrio-hemo-coriale* și *feto-placentare precoce*, cele germinative corio-vilare s-au prezentat morfologic prin discronism corio-vilar mixt, în particular stromo-mezenchimal-vascular, prezentate sub formă de *vilozități cu și fără cordoane angiogene, cu și fără lumene vasculare, 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*) pe un fundal de *vasculopatie arterială/venoasă*.

Aceste două constatări au și servit situsurile de evaluare ulterioară în sarcinile dereglate la termen precoce cu particularități de specificare.

Astfel, întru evaluarea profilului vilozităților coriale vascularizate în loturile de studiu, a fost aplicat anticorpul anti-CD31. Conform imunocolorării la nivelul endoteliului vaselor sanguine în loturile studiate sa stabilit următorul profil vascular (tab. nr. 1).

Tabelul nr. 1

Analiza statistică descriptivă a profilul vascular coriovilar:  
valorile medii și eroarea standard a mediei

Profil vascular	Lot control (M±SD)			Lot ASP (M±SD)			Lot SS (M±SD)			
	3-5s.g.	6-9s.g.	10-12s.g.	3-5s.g.	6-9s.g.	10-12s.g.	3-5s.g.	6-9s.g.	10-12s.g.	
Cu vase	-	202± 38.4	172.13± 27.41	169± 140	70.8 ±31.2	58± 33.9	32± 23.09	46.96± 32.3	42.22± 32.98	
Fără vase	-	18.8± 17.8	17.38± 22.76	8± 11.3	24.3± 19.2	12.5± 12	19.25± 30.28	43.48± 33.15	34.67± 29.77	
% vascular	-	92,5	90,8	95,4	74,5	82	57,14	51,9	54,9	
% mediu		<b>91,65</b>			<b>83,96</b>			<b>54,6</b>		

Conform datelor prezentate, se atestă o micșorare a % profilului coriovilar vascularizat la unul hipovascularizat cu o reducere aproximativă de 2 ori în lotul sarcinilor stagnante în evoluție (54,6%). O diminuare a densității rețelei vasculare primare în raport de avansarea sarcinii ar putea fi un rezultat al reducerii vaselor paravasculare primare și stabilirii celei secundare în profilul coriovilar intermediar imatur și stem.

Prin aplicarea (U-test Mann-Whitney) a fost elucidată diferența statistică veridică intra- și intergrup, rezultate reflectate în tabelul nr. 2.

Concomitent, în evaluarea cantitativă ale vaselor sanguine în vilozitățile coriale, a fost atestată și o perturbare numerică variabilă intravilozitară caracterizată prin discronism vascular: *vilozități coriale avasculare, hipovasculare, hipervasculare, numărul vaselor variind de la 0 la 12 vase*. Criteriul morfologic a fost stabilit în prezența structurilor vasculare cu lumene prin aplicarea anticorpului anti-CD31.



Diferența statistică (U-test Mann-Whitney) intra și intergrup  
în sarcini dereglate la termen mic vs lot control

Lotul de studiu (termenul de gestație)		P
Avort social/dorință (AS/D) 6-9	Sarcini stagnate (SS) 6-9	0,001
Avort social/dorință (AS/D) 6-9	Sarcini stagnate (SS) 10-12	0,003
Avort social/dorință (AS/D) 6-9	Avort spontan precoce (ASP) 6-9	0,014
Avort social/dorință (AS/D) 6-9	Avort spontan precoce (ASP) 10-12	<b>0,053</b>
Avort social/dorință (AS/D) 10-12	Sarcini stagnate (SS) 6-9	0,00002
Avort social/dorință (AS/D) 10-12	Sarcini stagnate (SS) 10-12	0,001
Avort social/dorință (AS/D) 10-12	Avort spontan precoce (ASP) 6-9	0,007
Avort social/dorință (AS/D) 10-12	Avort spontan precoce (ASP) 10-12	0,037
<b>Control total</b>	<b>ASP total</b>	<b>0,005</b>
<b>Control total</b>	<b>SS total</b>	<b>0,00001</b>
<b>ASP total</b>	<b>SS total</b>	<b>0,15</b>

Concomitent, în evaluarea cantitativă ale vaselor sanguine în vilozitățile coriale, a fost atestată și o perturbare numerică variabilă intravilozitară caracterizată prin discronism vascular: *vilozități coriale avasculare, hipovasculare, hipervasculare, numărul vaselor variind de la 1 la 12 vase*. Criteriul morfologic a fost stabilit în prezența structurilor vasculare cu lumene prin aplicarea anticorpului anti-CD31.

În contextul celor menționate, întru formarea unei rețele vasculare adaptate optim pentru asigurarea embrionului și fătului în alimentarea hematotrofă într-o placentă de tip hemocorială, este nevoie de un balans dintre factorii moleculari *proangiogenici vs celor antiangiogenici*. Conform relațiilor anterioare datate, un impact favorizant în vasculogeneză și angiogeneză îl au factorii PLGF și VEGF prin intermediul receptorilor 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 proangiogenici contribuie la proliferarea celulelor endoteliale ale vaselor vilozităților coriale și endometriale, fiind factori moleculari mitogeni pentru celulele endoteliale, care stimulează proliferarea, migrarea, permeabilitatea și reduce semnificativ apoptoza în stroma vilozităților coriale și în țesutului decidual.

Astfel, ulterior a fost evaluată analiza rezultatelor determinării în serul sanguin a *sVEGFR1* și *sENG*, ca factori antiangiogenici prin metoda ELISA.

**sVEGFR1 (sFlt1)** reprezintă o formă secvențiată solubilă a VEGFR1, proteină tirozin kinază cu proprietăți antiangiogene, ce conține un domeniu extracelular compus din 6 domenii asemănătoare Ig, cu situsurile de legare pentru VEGF și PLGF. Acest receptor solubil este codificat de o genă, mARN al căreia este constituită din 30 de exone, primele 13 fiind implicate în codificarea lui. Concomitent, în situația excesivă a ligandului, are loc creșterea cantitativă a receptorului solubil. Deși celulele endoteliale, monocitele produc o cantitate mică de (sFlt1), iar starea de hipoxie induce creșterea semnificativă a concentrației serice, în perioada de placentă normală (stare hipoxică), concentrația ei crește aproape de 20 ori.

La evaluarea sVEGFR1 (sFlt1) în serul sanguin corespunzător loturilor de studiu, au fost determinate următoarele rezultate: lotul AS/D: 6-9 săptămâni – 56.47±31.11 (pg/ml), 10-12 săptămâni – 78.83±72.88 (pg/ml); lotul ASP: 6-9 săptămâni – 40.86±30.17 (pg/ml), 10-12 săptămâni – 25.70±5,78 (pg/ml); lotul SS: 6-9 săptămâni – 54.1±23.8 (pg/ml), 10-12 – 32.2±19.6 (pg/ml). Conform relațiilor, în loturile cu sarcini dereglate, se atribuie o micșorare a concentrației în raport de progresarea termenului de gestație, cu excepția lotului de control în cazul valorii pozitive a mediei standard, ce arată o creștere semnificativă.

La analiza datelor au fost elucidate un șir de diferențe statistic veridice la compararea loturilor: lotul (SS 10-12s.g.) vs lotul (Control 10-12s.g.) –  $p=0,02$ ; lotul (SS 10-12s.g.) vs lotul (SS 6-9s.g.) –  $p=0,02$  și lotul (ASP per total) vs lotul (AS/D total) –  $p=0,02$ .

Corelații dintre nivelul seric a (sFlt1) și vârsta pacientelor în toate grupele nu au fost atestate. Asocierile dintre nivelul seric a (sFlt1) și termenul de gestație a atins cote semnificative statistic negative în lotul AS/D (10-12s.g.):  $r_s = -0.72$ ,  $p=0.01$ . De menționat, că subgrupele (3-5s.g.) în loturile studiate nu au fost luate în calcul, având la baza numărul mic de paciente.

**Concluzii:** sVEGFR1 (sFlt1) reprezintă un factor anti-angiogenic implicat în evoluția sarcinii, conținutul seric al căruia depinde de tipul rezolvării sarcinii și termenul de gestație. Conținutul seric a fost unul variabil, valori maxime înregistrându-se în lotul AS/D la 10-12 săptămâni în prezența asocierii înalte negative statistice veridice cu termenul de gestație ( $r_s = -0.72$ ,  $p=0.01$ ), iar cele mai mici în ASP la 10-12 săptămâni.

**Evaluarea sVEGFR1 vs mVEGFR1.** Manifestarea efectului biologic a moleculei semnal, ligandului, depinde în mare măsură de tipul receptorului. Receptorul VEGFR1 prezintă două izoforme: mVEGFR1 (clasic membranar) și sVEGFR1 (secvențial, solubil), ultimul cu efect antiangiogen prin legarea de către molecula semnal, forma de dominare a căroră depinde de concentrația oxigenului în țesuturi. Astfel, studiul sa axat pe evaluarea nivelului seric al sVEGFR1 vs imunopresiei mVEGFR1 în probele tisulare prelevate din sacul germinativ la pacientele cu sarcini compromise în termen precoce.

Corelații dintre nivelul seric al sVEGFR1 și situsul de expresie în compartimentul germinativ au fost atestate în lotul ASP (6-9) – vccitomembranar (-0,89/0,05), vccendotvas (-0,89/0,05); lotul de control – corelații absente; lotul SS (6-9 săptămâni) – vccitocitoplasmatic (0,44/0,02), lotul SS (10-12 săptămâni) – vcsinctocitoplasmatic (-0,62/0,05), lotul SS (total) – vcsincitoapical (-0,41/0,01), vccitocitoplasmatic – (0,30/0,05).

**Concluzii.** În perioada timpurie de placentogeneză se atestă diferențe statistic veridice a expresiei izoformelor VEGFR1 în raport de tipul rezolvării sarcinii și termenul de gestație cu predominarea celor negative.

**Evaluarea sVEGFR1 vs profilul coriovascular vascularizat.** O altă idee în studiu a fost evaluarea sVEGFR1 solubil în serul sanguin vs vilozităților coriale vasculare și avascularare. Conform rezultatelor obținute, o corelație înaltă pozitivă a fost atestată doar în lotul de control (6-9s.g.) (**1,0/0,002**) (tab. 3).

Astfel, s-a stabilit că odată cu creșterea sVEGFR1 în sângele matern crește și densitatea vilozităților coriale CD31 (pozitive) și se micșorează densitatea vilozităților coriale CD31 (negative).

## Rangurile de diferență U-Test (Mann-Whitney)

Lotul	SS	ASP	AS/D
Criteriul	r/p	r/p	r/p
<b>Termenul de gestație 3-5 s.g. – abs.</b>			
<b>Termenul de gestație 6-9s.g.</b>			
TG	0,11/0,27	0,16/0,37	-0,21/0,29
Vârsta	0,03/0,43	-0,65/0,06	-0,24/0,27
CD31VC (+) vase	-0,16/0,25	-	<b>1,0/0,0002</b>
CD31 (-) vase	-0,1/0,33	-	<b>-0,82/0,04</b>
<b>Termenul de gestație 10-12s.g.</b>			
TG	-0,14/0,37	-	-0,72/0,01
Vârsta	-0,39/0,17	-	0,1/0,4
CD31VC (+) vase	0,1/0,41	-	-0,31/0,23
CD31 (-) vase	-0,26/0,26	-	-0,07/0,43
<b>Total</b>			
TG	-0,15/0,17	-0,24/0,24	-0,09/0,35
Vârsta	0,02/0,23	-0,42/0,1	-0,02/0,48
CD31VC (+) vase	-0,14/0,23	0,4/0,3	0,1/0,38
CD31 (-) vase	0,22/0,12	-0,8/0,1	-031/0,15

Per total, conform rezultatelor preventive am putea menționa că, odată cu creșterea sVEGFR1 în sângele matern, are loc micșorarea expresiei VEGFR1 în trofoblastul vilos și în endoteliul vaselor sanguine cu creșterea densității vaselor CD31(pozitive) ale vilozităților coriale în statutul germinativ.

sENG – reprezintă o formă solubilă de endoglină (CD105) produsă prin acțiunea de scindare proteolitică a metaloproteinazei MMP-14 în domeniul extracelular adiacent citolemei. Forma solubilă a CD105 apare ca rezultat al acțiunii adverse asupra endoteliului vascular sub efect de lezare, activare, inflamație, îmbătrânire, de comun cu inhibarea formării tuburilor capilare în vitro. Concomitent manifestă o funcție de capcană-receptor prin legarea și neutralizarea acțiunii TGF-β. În disfuncțiile endoteliale crește semnificativ, în particular în bolile utero-placentare ca preeclampsie.

La evaluarea a (sENG) în serul sanguin, corespunzător loturilor de studiu, au fost elucidate următoarele rezultate: lotul ASP: 6-9 săptămâni – 4,56±2,53 (ng/ml), 10-12 săptămâni – 1,55± 0,87 (ng/ml); lotul SS: 6-9 săptămâni – 4,64±3,14 (ng/ml); 10-12 săptămâni – 3,44±2,41 (ng/ml); lotul AS/D: 6-9 săptămâni – 3,27±1,56 (ng/ml), 10-12 săptămâni – 3,4±2,77 (ng/ml). La analiza datelor nu au fost elucidate diferențe statistic veridice în loturile de studiu, valorile (p) variind de la 0,1 la 0,89, dar sa atestat o oarecare tendință de micșorare la compararea lotului (AS/D 6-9s.g.) vs lotul (ASP 6-9s.g.) – p=0.1; lotul (ASP 6-9s.g.) vs lotul (ASP 10-12s.g.) – p=0.14 și lotul (ASP 10-12s.g.) vs lotul (SS 10-12s.g.) – p=0.11. Concomitent, corelații dintre nivelul seric al sENG cu vârsta și termenul de gestație nu au fost stabilite. De menționat, că subgrupele (3-5s.g.) în loturile studiate nu au fost luate în calcul, având la baza numărul mic de paciente.

**Concluzie:** sEng reprezintă un factor antiangiogenic implicat în disfuncția circulației utero-placentare, conținutul seric maxim fiind atestat în grupul SS (6-9) săptămâni și ASP (6-9) săptămâni. Conținutul seric nu depinde de vârstă și de perioada timpurie a gestației în lipsa unor corelații statistice veridice în perioada timpurie de placentogeneză.

**Evaluarea sEng vs profilul coriovascular vascularizat.** O altă etapă în studiu a fost evaluarea sEng solubil în serul sanguin vs vilozităților coriale vasculare și celor avasculare. Conform rezultatelor obținute, corelație (pozitivă) dintre nivelul seric al sEng și patul vascular a fost atestat în lotul de control corespunzător TG 6-9s.g. (**1,0/0,002**) cu vilozități coriale **CD (pozitive)** și lotul ASP per total (**1,0/0,002**) cu vilozități coriale **CD (negative)** (tabelul nr. 4)

Tabelul nr. 4

Rangurile de diferență U-Test (Mann-Whitney)

Lotul	SS	ASP	AS/D
Criteriul	r/p	r/p	r/p
<b>Termenul de gestație 3-5 s.g. – abs.</b>			
<b>Termenul de gestație 6-9s.g.</b>			
TG	-0,01/0,49	-	-0,21/0,29
Vârsta	0,1/0,29	0,16/0,36	-0,17/0,33
CD31VC (+) vase	-0,1/0,33	-	<b>1,00/0,002</b>
CD31 (-) vase	0,25/0,08	-	<b>-0,82/0,04</b>
<b>Termenul de gestație 10-12s.g.</b>			
TG	0,48/0,11	-	-0,41/0,13
Vârsta	0,1/0,41	-	0,7/0,02
CD31VC (+) vase	0,31/0,21	-	-0,57/0,07
CD31 (-) vase	-0,14/0,37	-	0,38/0,18
<b>Total</b>			
TG		-0,27/0,21	-0,1/0,35
Vârsta	0,15/0,17	0,16/0,32	0,39/0,06
CD31VC (+) vase	-0,08/0,34	-0,2/0,4	-0,1/0,37
CD31 (-) vase	-0,04/0,41	<b>1,0/0,002</b>	0,07/0,41

Astfel, rezultatele preventive denotă că odată cu creșterea sEng în sângele matern, se atestă o diferență statistic veridică a expresiei vaselor CD31 (pozitive sau negative) în lotul AS/D și ASP, în lipsa în lotul SS.

**Evaluarea raportului sENG vs ENG (CD-105).** Endoglina (CD-105) este o glicoproteină transmembranară exprimată pe suprafața celulelor endoteliale proliferative, sincițiotrofoblast, celule stem hematopietice, mezenchimale, monocite activate. Reprezintă un coreceptor pentru liganzii familiei TGFβ. Dereglarea expresiei ei contribuie la inhibarea formării stadiului de tubul în perioada de vasculogeneză, inclusiv remodelarea vasculară gestațională ale vaselor endometriale. Impactul antiangiogenic în formarea stadiului de tubul și perturbarea remodelării vasculare au și servit ca scop evaluarea expresiei în sarcinile dereglate la termen precoce prin testare IHC, de comun și a formei solubile în varianta comparativă.



A fost elaborată metoda manuală de testare IHC ajustată cu elaborarea unui protocol standard fiind aplicată pe material postpartum. Evaluarea propriu-zisă pe material al conceptului fetal va fi efectuat după primirea reactivelor necesare. *La etapa prezentării raportului, CD105 nu au fost procurat.*

Conform obiectivelor anului dat, evaluarea stabilității componentei membranei bazale în angiogeneză și anume a colagenului tip IV și a lamininei nu au fost analizate. Ca și precedent, sa ajustat și sa evaluat primar pe probe tisulare din placenta metodologia procedurii operaționale. *Cauza: lipsa procurării anticorpilor la etapa prezentării raportului.*

Concomitent, adițional planului dat, au fost efectuate un șir de activități restante din anul trecut.

În afara rolul implicat al factorilor mitogeni ca VEGF și PLGF, de comun și a receptorilor VEGFR1 și VEGFR2 în etapele timpurii a formații rețelei vasculare extraembrionale, un rol important îl au și factorii angiogenici de tip Ang1 și Ang 2, fiind o a doua cale de receptor tirozin kinază specific endoteliului vascular prin intermediul receptorilor săi (Tie).

**Angiopoetinele -1 și 2** reprezintă proteine implicate în angiogeneza precoce cu responsabilitate în asamblarea și dezamblarea endoteliului vascular, supraviețuirea endotelială, remodelarea și maturarea vasculară, de comun și cu efecte în moartea celulară și perturbarea vascularizării, caractere determinate de Ang2 în lipsa VEGF.

Astfel, ca scop a servit evaluarea acestor factori angiogenici prin IHC în sarcinile dereglate la termen precoce și impactul lor în procesului de vascularizare în perioada de placentatie.

În acest context, a fost elaborată și ajustată procedura operațională standardizată cu elaborarea (POS-ului) certificată cu nr. 5869 și actul nr. 60 de implementare a inovației din 19.10.2021.

În baza studiului efectuat a fost evaluată intensitatea imunoexpresiei anti-Ang1 în loturile de studiu în situsurile de expresie: **vcitotrofoblast; vsincițiotrofoblast; vcendotvas; vchofbauer; vstroma**, inclusiv cu evaluarea datelor vis a vis ale corelațiilor existente.

Lotul AS/D imunoexpresia per totală a fost una dominantă negativă vs celei slab pozitive (+) cu excepția celulelor Hofbauer, care în mai mult de 2/3 cazuri a fost negativă, iar a sincițiotrofoblastului cu caracter pozitiv dominant (tab. 5).

Tabelul nr. 5

Intensitatea imunoexpresiei anti-Ang1 (lotul de control)

Lotul	TG	VCcitotrofoblast			VCsincițiotrofoblast			VCendotvas			Vchofbauer			VCstroma							
		0	+	+	+	0	+	+	+	0	+	+	+	0	+	+	+				
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3					
A	3-5																				
S/	6-9	4	2	1	-	4	3	-	-	4	1	2	-	7	1	-	-	4	1	2	-
D	10-12	6	2	-	-	3	5	-	-	5	2	-	-	7	1	-	-	4	4	-	-
	<b>Total</b>	<b>10</b>	4	1	-	7	8	-	-	9	3	2	-	14	2	-	-	8	5	2	-

Notă: intensitatea imunoexpresiei: 0 – abs; +1 – slabă; +2 – moderată; +3 – pronunțată.

La analiza rezultatelor obținute s-au determinat o serie de corelații între componentele supuse studiului în cadrul fiecărui grup (tab. 6). Per total, în lotul de control imunoexpresia anti-Ang1 a determinat corelații înalte pozitive dintre componenta trofoblastică germinativă, stromală și

endotelială. Concomitent au fost atestate și suprapuneri cu destabilizarea rezultatelor în raport de termenul de gestație. Totuși, mediul angiogen (Ang1) a fost unul variabil cu corelații înalte dominante de citotrofoblastul vilos și celularitatea stromală coriovilara (0,81/0,0001 și 0,91/0,0001) (tabelul nr. 6).

Tabelul nr. 6

Lotul sarcinilor de control (AS/D): corelațiile după Spearman ( $r_s$ )

Termenul de gestație 6-9s.g.			
Componentele situsului		$r_s$	p
Ang1 vccitocitoplasma	Angl endotvas	<b>0,97</b>	<b>0,0001</b>
Ang1 vccitocitoplasma	Ang1 vstroma	<b>0,97</b>	<b>0,0001</b>
Ang1 vsincitocitoplasma	Angl endotvas	0,32	0,24
Ang1 vsincitocitoplasma	Ang1 vstroma	0,32	0,24
Ang1 vstroma	Angl endotvas	<b>1,00</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Termenul de gestație 10-12s.g.			
Ang1 vccitocitoplasma	Angl endotvas	0,15	0,36
Ang1 vccitocitoplasma	Ang1 vstroma	0,58	0,07
Ang1 vsincitocitoplasma	Angl endotvas	0,6	0,06
Ang1 vsincitocitoplasma	Ang1 vstroma	<b>0,77</b>	<b>0,01</b>
Ang1 vstroma	Angl endotvas	<b>0,77</b>	<b>0,01</b>
Lotul comun			
Ang1 vccitocitoplasma	Ang1 vstroma	<b>0,81</b>	<b>0,0001</b>
Ang1 vsincitocitoplasma	Ang1 vstroma	<b>0,5</b>	<b>0,03</b>
Ang1 vccitocitoplasma	Angl endotvas	<b>0,67</b>	<b>0,003</b>
Ang1 vsincitocitoplasma	Angl endotvas	0,41	0,06
Ang1 vstroma	Angl endotvas	<b>0,91</b>	<b>&lt;0,0001</b>

În lotul (ASP) se atrage atenția asupra creșterii ușoare a imunoexpresiei în toate compartimentele studiate cu formarea unui mediu slab angiogen, în particular determinat de sincitotrofoblastul vilos (tab. 7). Evaluarea statistică ale rezultatelor atestate au scos în evidență dominarea corelațiilor moderat pozitive pentru componenta trofoblastică și înaltă pozitivă pentru componenta celulară stromală vs endoteliul vascular (0,85/0,03), (tab. 8).

**Notă:** Lotul cu 3-5 s.g. și 10-12s.g. corelații nu au fost atestate, număr redus de cazuri.

Tabelul nr. 7

Intensitatea imunoexpresiei anti-Ang1 (lotul avorturilor spontane)

Lotul	TG	VCcitotrofoblast			VCsincitotrofoblast			VCendotvas			VChofbauer			VCstroma							
		0	+	+	+	0	+	+	+	0	+	+	+	0	+	+	+				
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3		
A	3-5	-	-	1	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1	-	
S	6-9	2	3	-	-	5	-	-	2	3	-	-	2	2	-	-	2	3	-	-	
P	10-12	2	-	-	-	1	1	-	-	1	1	-	-	1	1	-	-	2	-	-	
	<b>Total</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>1</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>-</b>

**Notă:** intensitatea imunoexpresiei: 0 – abs; +1 – slabă; +2 – moderată; +3 – pronunțată.

Tabelul nr. 8

Lotul sarcinilor (ASP): corelațiile după Spearman ( $r_s$ )

Termenul de gestație 6-9s.g.		$r_s$	p
Angl vccitocitoplasma	Angl endotvas	0,17	0,39
Angl vccitocitoplasma	Angl vstroma	0,17	0,39
Angl vsincitocitoplasma	Angl endotvas	-	-
Angl vsincitocitoplasma	Angl vstroma	-	-
Angl vstroma	Angl endotvas	<b>1,00</b>	<b>&lt;0,001</b>
Lotul comun			
Angl vccitocitoplasma	Angl endotvas	0,5	0,1
Angl vccitocitoplasma	Angl vstroma	<b>0,65</b>	<b>0,04</b>
Angl vsincitocitoplasma	Angl endotvas	<b>0,63</b>	<b>0,05</b>
Angl vsincitocitoplasma	Angl vstroma	<b>0,63</b>	<b>0,05</b>
Angl vstroma	Angl endotvas	<b>0,85</b>	<b>0,03</b>

Lotul (SS) s-a caracterizat prin creșterea imunocolorării și dominării intensității ușoare în situsurile de cercetare (tab. 9), de comun cu prezența unor corelații diferențiate în loturile studiate (tab. 10) cu combinația: componenta trofoblastică vs endoteliu (0,53/0,002; 0,5/0,0006) și stromă vs endoteliu (0,66/0,00001) în formarea mediului angiogen.

Tabelul nr. 9

Intensitatea imunoexpresiei anti-Ang1 (lotul sarcinilor stagnante)

Lotul	TG	VCcitotrofoblast				VCsincițiotrofoblast				VCendotvas				VChofbauer				VCstroma				
		0	+	+	+	0	+	+	+	0	+	+	+	0	+	+	+	0	+	+	+	
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
S	3-5	-	6	1	-	-	6	1	-	-	4	3	-	1	1	2	-	1	4	2	-	-
S	6-9	5	15	4	-	1	18	5	-	2	18	4	-	5	15	3	-	5	17	2	-	-
	10-12	6	2	-	-	-	8	-	-	5	2	1	-	4	3	1	-	6	1	1	-	-
	<b>Total</b>	<b>11</b>	<b>23</b>	<b>5</b>	<b>-</b>	<b>1</b>	<b>32</b>	<b>6</b>	<b>-</b>	<b>7</b>	<b>24</b>	<b>8</b>	<b>-</b>	<b>10</b>	<b>19</b>	<b>6</b>	<b>-</b>	<b>12</b>	<b>22</b>	<b>5</b>	<b>-</b>	<b>-</b>

Tabelul nr. 10

Lotul sarcinilor stagnante (SS): corelațiile după Spearman ( $r_s$ )

Termenul de gestație 6-9s.g.		$r_s$	p
Angl vccitocitoplasma	Angl endotvas	<b>0,57</b>	<b>0,001</b>
Angl vccitocitoplasma	Angl vstroma	<b>0,34</b>	<b>0,05</b>
Angl vsincitocitoplasma	Angl endotvas	<b>0,65</b>	<b>0,0003</b>
Angl vsincitocitoplasma	Angl vstroma	<b>0,57</b>	<b>0,001</b>
Angl vstroma	Angl endotvas	<b>0,51</b>	<b>0,01</b>
Termenul de gestație 10-12s.g.			
Angl vccitocitoplasma	Angl endotvas	0,07	0,43
Angl vccitocitoplasma	Angl vstroma	-0,33	0,21
Angl vsincitocitoplasma	Angl endotvas	-	-
Angl vsincitocitoplasma	Angl vstroma	-	-
Angl vstroma	Angl endotvas	<b>0,82</b>	<b>0,01</b>

Lotul comun			
Angl vccitocitoplasma	Anglendotvas	0,53	0,002
Angl vccitocitoplasma	Angl vstroma	0,31	0,03
Angl vcsincitocitoplasma	Anglendotvas	0,5	0,0006
Angl vcsincitocitoplasma	Angl vstroma	0,39	0,01
Angl vstroma	Anglendotvas	0,66	p<0,0001

În baza studiului efectuat a fost evaluată intensitatea imunoexpresiei anti-Ang2 în loturile de studiu în următoarele situsuri de expresie: **vccitotrofoblast; vcsincițiotrofoblast; vcentotvas; vchoubauer; vstroma.**

La analiza rezultatelor imunoexpresiei în lotul de control sa stabilit o imunocolorare negativă (mediu angiogen negativ) cu excepția sincitiotrofoblastului vilos care a exprimat o reacție înaltă pozitivă (+3) în lipsa unor corelații statistice veridice (tab. 11).

Tabelul nr. 11

Intensitatea imunoexpresiei anti-Ang2 (lotul de control).

Lot ul	TG	VCcitotrofoblast			VCsincițiotrofoblast			VCendotvas			VChofbauer			VCstroma			
		0	+	+	+	0	+	+	+	0	+	+	+	0	+	+	+
			1	2	3		1	2	3		1	2	3		1	2	3
AS/ D	3-5	-															
	6-9	6	-	-	-	-	-	-	6	6	-	-	-	6	-	-	-
	10-12	7	-	-	-	-	-	-	7	7	-	-	-	7	-	-	-
	Total	13	-	-	-	-	-	-	13	13	-	-	-	13	-	-	-

Notă: intensitatea imunoexpresiei: 0 – abs; +1 – slabă; +2 – moderată; +3 – pronunțată.

Lotul (ASP) ca și în cel de control a prezentat o imunocolorare înaltă pozitivă din partea sincitiotrofoblastului, de comun cu predominarea imunocolorării negative în situsurile de cercetare. Totuși, un mediul angiogen slab exprimat a fost cauzat de celulele Hofbauer și celularitatea stromei vs imunoexpresiei la nivelul endoteliului vascular (tab. 12).

Tabelul nr. 12

Intensitatea imunoexpresiei anti-Ang2 (lotul avorturilor spontane)

L ot ul	TG	VCcitotrofoblast			Vcsincițiotrofoblast			Vcentotvas			Vchofbauer			Vcstroma			
		0	+	+	+	0	+	+	+	0	+	+	+	0	+	+	+
			1	2	3		1	2	3		1	2	3		1	2	3
A S P	3-5	2	-	-	-	-	-	1	1	1	1	-	-	1	1	-	-
	6-9	7	-	-	-	-	-	-	7	6	-	1	-	7	-	-	-
	10-12	2	-	-	-	-	-	-	2	-	2	-	-	1	1	-	-
	Total	11	-	-	-	-	-	1	10	7	3	1	-	9	2	-	-

Concomitent, în grupul dat sa și atestat doar o corelație statistică veridică dintre imunoexpresia celulelor Hofbauer și endoteliul vascular (0,65/0,04), (tab. 13).



Tabelul nr. 13

Lotul sarcinilor (ASP): corelațiile după Spearman ( $r_s$ )

Termenul de gestație 3-5s.g. (nus)			
Componentele situsului		$r_s$	p
Termenul de gestație 6-9s.g. (nus)			
Termenul de gestație 10-12s.g. (nus)			
Lotul comun			
Ang2 vccitocitoplasma	Ang2 endotvas	-	-
Ang2 vccitocitoplasma	Ang2 vstroma	-	-
Ang2 vcsincitocitoplasma	Ang2 endotvas	0,23	0,24
Ang2 vcsincitocitoplasma	Ang2 vstroma	-	-
Ang2 vstroma	Ang2 endotvas	0,35	0,14
Ang2 vchofbauer	Ang2 endotvas	<b>0,65</b>	<b>0,04</b>

Lotul (SS) a prezentat o oarecare corelare cu datele grupului precedent. Astfel, citotrofoblastul vilos în totalitate nu a prezentat imunocolorare anti-Ang2. Sura principală a Ang2 a fost determinată de sincițiotrofoblast cu o mărire nesemnificativă a imunoexpresiei din partea celulelor Hofbauer și a stromei coriovilare în imunoexpresia mult mai pronunțată a endoteliului vascular (tab. 14).

Tabelul nr. 14

Intensitatea imunoexpresiei anti-Ang2 (lotul sarcinilor stagnante)

Lotul	TG	VCcitotrofoblast			VCsincitotrofoblast			VCendotvas			VChofbauer			VCstroma							
		0	+	+	+	0	+	+	+	0	+	+	+	0	+	+	+				
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3		
S	3-5	8	-	-	-	-	-	2	6	4	-	1	3	8	-	-	-	8	-	-	-
S	6-9	26	-	-	-	-	-	1	25	10	8	4	3	20	-	2	-	25	-	1	-
	10-12	8	-	-	-	1	-	-	8	4	4	-	-	3	3	2	-	5	3	-	1
	Total	<b>42</b>	-	-	-	1	-	3	<b>39</b>	<b>18</b>	12	5	6	<b>31</b>	3	4	-	<b>38</b>	3	1	1

Tabelul nr. 15

Lotul sarcinilor (SS): corelațiile după Spearman ( $r_s$ )

Termenul de gestație 3-5s.g.			
Componentele situsului		$r_s$	p
Ang2 vccitocitoplasma	Ang2endotvas		
Ang2 vccitocitoplasma	Ang2 vstroma		
Ang2 vccitocitomembranar	Ang2 endotvas	-	-
Ang2 vccitocitomembranar	Ang2 vstroma	-	-
Ang2 vcsincitocitoplasma	Ang2endotvas	-0,09	0,42
Ang2 vcsincitocitoplasma	Ang2 vstroma	-	-
Ang2 vstroma	Ang2endotvas	-	-
Ang2 vchofbauer	Ang2 endotvas	-	-

<b>Termenul de gestație 6-9s.g.</b>			
Ang2 vccitocitoplasma	Ang2endotvas	-	-
Ang2 vccitocitoplasma	Ang2 vctroma		
Ang2 vccitocitomembranar	Ang2 endotvas		
Ang2 vccitocitomembranar	Ang2 vctroma	-	-
Ang2 vcsincitocitoplasma	Ang2 endotvas	-0,22	0,14
Ang2 vcsincitocitoplasma	Ang2 vctroma	<b>-1,0</b>	<b>0,00001</b>
Ang2 vctroma	Ang2 endotvas	0,22	0,14
Ang2 vchofbauer	Ang2 endotvas	0,23	0,16
<b>Termenul de gestație 10-12s.g.</b>			
Ang2 vccitocitoplasma	Ang2endotvas	-	-
Ang2 vccitocitoplasma	Ang2 vctroma	-	-
Ang2 vccitocitomembranar	Ang2 endotvas	0,38	0,18
Ang2 vccitocitomembranar	Ang2 vctroma	<b>0,61</b>	<b>0,04</b>
Ang2 vcsincitocitoplasma	Ang2 endotvas	-0,38	0,18
Ang2 vcsincitocitoplasma	Ang2 vctroma	<b>-0,61</b>	<b>0,04</b>
Ang2 vctroma	Ang2 endotvas	<b>0,96</b>	<b>0,0001</b>
Ang2 vchofbauer	Ang2 endotvas	<b>0,81</b>	<b>0,01</b>
<b>Lotul comun</b>			
Ang2 vccitocitoplasma	Ang2 endotvas	-	-
Ang2 vccitocitoplasma	Ang2 vctroma	-	-
Ang2 vccitocitomembranar	Ang2 endotvas	0,04	0,42
Ang2 vccitocitomembranar	Ang2 vctroma	<b>0,48</b>	<b>0,003</b>
Ang2 vcsincitocitoplasma	Ang2 endotvas	-0,18	0,13
Ang2 vcsincitocitoplasma	Ang2 vctroma	<b>-0,4</b>	<b>0,003</b>
Ang2 vctroma	Ang2 endotvas	0,18	0,13
Ang2 vchofbauer	Ang2 endotvas	0,16	0,17

În cazul lotului (SS), mediul angiogen (Ang2) este determinat în marea majoritate de trofoblastul vilos în asociere cu celulele Hofbauer în prezența unor corelații înalte statistice veridice (pozitive) dintre componenta stromală vs endoteliului vascular (0,96/0,0001) și celule Hofbauer vs endoteliu (0,81/0,01) în lotul cu termenul de gestație 10-12s.g., de comun cu o corelație negativă dintre sincițiultrofoblastic și stroma coriovasculară (-0,61/0,04), (tab. 15).

**Astfel, prin analiza sumară efectuată în compartimentele menționate, imunoexpresia anti-Ang1 și Ang2 au fost una diferențiată, sursa prioritară servind componenta epitelială trofoblastică, mediul angiogen în majoritatea cazurilor fiind unul slab exprimat.**

Ulterior, în scopul determinării impactului mitogen din partea liganzilor angiogeni 1 și 2, datele au fost analizate prin prisma imunoexpresiei cantitative cu vilozitățile coriale vascularizate (anti-CD31 pozitive), (tab. nr. 16, 17).

Tabelul nr. 16

Vilozități coriale vasculare CD31 (pozitive) vs anti-Ang1: corelațiile după Spearman ( $r_s$ )

Lotul	TG	Ang1 / Criteriul de analiză / ( $r_s$ ), p				
		Vârsta	vsincito trofoblast	vccito citoplasmatic	vcendot vas	vcstroma
ASP	6-9 s.g.	-	-	-	-	-
	10-12 s.g.	-	-	-	-	-
	Total	0,09/0,44	0,13/0,4	-0,19/0,36	-0,17/0,37	0,22/0,44
SS	3-5 s.g.	0,65/0,06	-	-	0,14/0,38	-0,56/0,1
	6-9 s.g.	0,18/0,2	-0,09/0,34	-0,29/0,09	-0,05/0,4	-0,32/0,07
	10-12 s.g.	<b>0,73/0,02</b>	-	0,25/0,27	<b>0,77/0,01</b>	<b>0,76/0,01</b>
	Total	<b>0,44/0,002</b>	-0,07/0,33	-0,13/0,22	0,18/0,25	-0,07/0,34
AS/D	6-9 s.g.	-	-	-	-	-
	10-12s.g.	-0,52/0,11	-0,16/0,37	-0,16/0,37	-0,29/0,27	-0,43/0,17
	Total	-0,38/0,14	-0,07/0,42	-0,04/0,46	-0,15/0,34	-0,22/0,27

Conform rezultatelor obținute, corelații statistice veridice înalte pozitive au fost atestate în lotul (SS) în compartimentul stromal și endovascular (0,77/0,01) și (0,76/0,01), de comun și în raport de vârstă (0,44/0,002).

Tabelul nr. 17

Vilozități coriale vasculare CD31 (pozitive) vs anti-Ang2: corelațiile după Spearman ( $r_s$ )

Lotul	TG	Ang2 / Criteriul de analiză / ( $r_s$ ), p				
		Vârsta	vsincito trofoblast	vccito membranar	vcendot vas	vcstroma
ASP	6-9 s.g.	-0,1/0,44	-	-	-0,7/0,11	-
	10-12 s.g.	-	-	-	-	-
	Total	0,07/0,43	-0,58/0,07	-	<b>-0,68/0,03</b>	-0,58/0,07
SS	3-5 s.g.	<b>0,71/0,03</b>	0,32/0,22	-	0,48/0,11	-
	6-9 s.g.	0,16/0,23	0,06/0,39	-	-0,16/0,23	-0,06/0,39
	10-12 s.g.	<b>0,76/0,01</b>	0,55/0,06	-0,55/0,06	0,33/0,21	0,07/0,42
	Total	<b>0,42/0,0003</b>	0,17/0,14	-0,26/0,08	0,07/0,32	0,07/0,33
AS/D	6-9 s.g.	-	-	-	-	-
	10-12s.g.	-0,52/0,11	-	-	-	-
	Total	-0,45/0,08	-	-	-	-

Conform rezultatelor date în tabelul nr. 17, rezultate statistice veridice au fost constatate doar în lotul sarcinilor stagnante în evoluție, în particular în raport de vârstă (0,42/0,0003). În compartimentul mediului angiogen vs imunoexpresiei din partea endoteliului vascular, corelații au fost constatate în lotul (ASP), fiind una negativă (-0,68/0,03).

Un alt scop în cadrul proiectului a fost testarea și evaluarea anticorpilor **anti-Tie1 și anti-Tie2**, receptori specifici tirozin kinază. În acest context, a fost elaborată și ajustată procedura operațională standardizată cu elaborarea (POS-ului) certificată cu nr. 5892 și actul nr. 14 de implementare a inovației din 15.03.2022.

Concomitent, în perioada de evaluare au fost testați și evaluați anticorpilor **anti-p53 și anti-p57**, fiind evaluați în calitate de markeri în boala trofoblastică determinată de patologia molară. În acest context au fost elaborate procedurile operaționale standartizate, respectiv POS-urile.

Conform datelor obținute, în baza analizei produsul avortiv de la 15 paciente diagnosticate cu molă hidatiformă prin imagistica ecografică și morfologică cu anti-p57 și anti-p53, patologia molară a fost diferențiată în două subtipuri: MHC – 8 cazuri (53,35%) vs MHP – 7 cazuri (46,6%). A fost apreciat indicele apoptotic (IA) la nivelul citotrofoblastului vilos cu media și eroarea standard: MHC ( $67.85 \pm 5.6$ ), MHP ( $33.14 \pm 12.79$ ) și AS/D ( $27.52 \pm 3.74$ ).

**Concluzii.** Imunoexpresia diferențiată a proteinei p57 în compartimentul germinativ citotrofoblastic permite subclasificarea patologiei molare în formă completă vs parțială în lipsa diferențierii dintre MHP și leziunile non-molare. Activitatea apoptotică a citotrofoblastului vilos este înaltă în mola hidatiformă completă cu valoare semnificativă statistică foarte mare în lotul MHC vs AS/D. Evaluarea imunohistochimică a proteinei p57kip2 și a proteinei anti-p53 în patologia molară sunt utile în diagnosticul diferențiat ca metodă complementară în sarcinile dereglate la termen precoce.

## 6. Diseminarea rezultatelor obținute în proiect în formă de publicații (obligatoriu)

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 monografiile 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

### Categoria B.

- DAVID, V., PETROVICI, V., SAPTEFRATI, L., FULGA, V., CARPENCO, E., FRANȚ, E. Evaluation of p57 expression in early disordered pregnancies with molar status vs non-molar ones. In: *Moldovan Medical Journal*. December 2022;65(2): **în tipar**. UDC:

- CARPENCO, E., PETROVICI, V., SINIȚINA, L., FULGA, V., DAVID, V. The expression of Ki67 marker in the hydatidiform mole. In: *Moldovan Medical Journal*. December 2022;65(2): **în tipar**. UDC:

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

- GLOBALA, T., PETROVICI, V., ȘAPTEFRĂȚI, L., CARPENCO, E., DAVID, V. Evaluarea expresiei p53 în sarcinile uterine dereglate în termen precoce cu profil hidatiform molar. In: *Materialele Conferinței științifice naționale "IMSP Institutul mamei și copilului: 40 ani de activitate"*. Chișinău, 2022, p. 176-185. ISSN 1810-5289.

## 7. Teze ale conferințelor științifice

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

- DAVID, V., PETROVICI, V., CARPENCO, E., FULGA, V. The VEGF serum level in short-term disordered pregnancies In: *International Korkut Ata Scientific Researches Conference*. Osmaniye, Turkey, June 28-30, 2022, p.451., ISBN: 978-625-8323-68-9.
- DAVID, V., CARPENCO, E., SINIȚINA, L., FULGA, V. PLGF serum level in early disordered pregnancies. In: *International hasankeyf scientific studies and innovation congress*. Batman, Turkey, June 25-26, 2022, p.146., ISBN: 978-625-8323-29-0.

- 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

- DAVID, V., PETROVICI, V., PÎNTEA, V., CARPENCO, E., ȘAPTEFRĂȚI, L. Conținutul seric de sENG în sarcini uterine cu debut clinic de sarcini dereglate în termen precoce. În: *Materialele Conferinței științifice naționale "IMSP Institutul mamei și copilului: 40 ani de activitate"*. Chișinău, 2022, p. 221. ISSN 1810-5289.
- DAVID, V., PETROVICI, V., CARPENCO, E., PANTEA, V., FULGA, V. Conținutul seric de sVEGFR1 în sarcini uterine compromise în termen precoce. În: *Materialele Conferinței științifice naționale "IMSP Institutul mamei și copilului: 40 ani de activitate"*. Chișinău, 2022, p. 223. ISSN 1810-5289.
- CARPENCO, E., PETROVICI, V., SINIȚINA, L., FULGA, V., DAVID, V. Evaluarea expresiei markerului proliferativ Ki67 în boala trofoblastică. In: *Conferința științifică anuală. Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*. Chișinău, 19-21 octombrie, 2022. Comunicare orală scurtă.
- DAVID, V., PETROVICI, V., ȘAPTEFRĂȚI, L., CARPENCO E., FRANȚ, E. Evaluarea expresiei p57 în sarcinile dereglate la termen precoce cu statut molar vs cel non-molar. In: *Conferința științifică anuală. Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*. Chișinău, 19-21 octombrie, 2022. Poster moderat.

- GRECICHINA E., FULGA, V., SINIȚINA, L., GLOBALA, T., DAVID, V. Evaluarea expresiei Bcl2 în mola hidatiformă precoce. În: Conferința științifică anuală. Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță. Chișinău, 19-21 octombrie, 2022. Poster simplu.
- GLOBALA, T., PETROVICI, V., ȘAPTEFRAȚI, L., CARPENCO, E., DAVID V. Evaluarea expresiei p53 în mola hidatiformă. In: Conferința științifică anuală. Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță. Chișinău, 19-21 octombrie, 2022. Comunicare orală scurtă.

#### **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.**

- DAVID V., PETROVICI V., GLOBALA T., CARPENCO E, PLAXIVĂI A. Protocolul tehnicii imunohistochimice manuale cu utilizarea anticorpului anti-p53, NCL-L-p53-DO7, sistemul de detecție Novolink™MaxPolimer (RE7280-K). Certificat de inioator nr. 5894 din 17.03.2022. Act de implementare nr. 16.
- DAVID V., FULGA V., SINIȚINA L., CARPENCO E., CECOLTAN S. Protocolul tehnicii imunohistochimice manuale cu utilizarea anticorpului anti-p57, NCL-L-p57, clona 25B2, sistemul de detecție Novolink™MaxPolimer (RE7280-K). Certificat de inioator nr. 5893 din 16.03.2022. Act de implementare nr. 15.
- DAVID V., ȘAPTEFRAȚI L., PETROVICI V., FRANȚ E., GLOBALA T. Protocolul tehnicii imunohistochimice manuale cu utilizarea anticorpilor mouse anti-Tie1 (8D12D2), ab201986 și rabbit anti-Tie2, ab227219, sistemul de detecție Novolink™MaxPolimer (RE7280-K). Certificat de inioator nr. 5892 din 15.03.2022. Act de implementare nr. 14.

#### **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

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

Impactul științific al rezultatelor științifice în cadrul proiectului la etapa actuală ar putea deschide noi direcții în evaluarea statutului pro-sau antiangiogen în compartimentul germinativ coriovascular cu rol decisiv în stabilirea unei vascularizări adecvate embrio-feto-placentare; varianta aplicativă a anti-p57 în diagnosticul diferențiat a MHC vs MHP și anti-p53 ca metodă complementară de diagnostic diferențiat în patologia trofoblastică.

8. Infrastructura de cercetare utilizată în cadrul proiectului (obligatoriu)

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, sistem de vizualizare pentru IHC 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; placă șofantă pentru etalanarea secțiunilor histologice, model RD-89/1; procesarea automată a materialului biologic prelevat.

9. Colaborare la nivel național în cadrul implementării proiectului.

În cadrul implementării proiectului se colaborează la nivel național cu serviciul de anatomie patologică și citomorfologie a IMSP IMȘIC, Chișinău, Republica Moldova prin elaborarea “**Fișa de solicitare a examinării Conceptului Fetal**”. Concomitent sa inițiat elaborarea „**Panelul criteriilor morfologice aplicative în diagnosticul cauzal al placentopatiei precoce în evoluția conceptului fetal din sarcini dereglate la termen mic**” cu statut de Certificat de inovator primar realizat în Republica Moldova.

10. Colaborare la nivel internațional în cadrul implementării proiectului

11. Dificultățile în realizarea proiectului

**Financiare:** costul exagerat și într-o continuă creștere ale consumabilelor *versus* suma alocată;

**Organizatorice:** lipsa ofertelor pe piața națională, lipsa participării ofertanților în timpul procedurii de achiziție, achiziționarea consumabilelor de lungă durată și întârziată;

**Legate de resursele umane:** lipsa funcției-stat de profil laborant histolog și laborant tehnic.

**Notă:** O neconcordanță majoră ce a stat la baza neîndeplinirii complete ale obiectivelor în anul de referință a fost: *lipsa achiziționării consumabilelor specifice, în particular al anticorpilor.*

Un alt factor de importanță majoră a fost consumarea reactivelor fără a avea rezervă, în particular unii componenți din partea sistemului de detecție aplicat în testarea IHC: Novolink™MaxPolimer (RE7280-K). *Motivul:* necesitatea în aplicarea și ajustarea de lungă durată a metodologiei în perioada de testare; consum mai exagerat în raport de mărimea secțiunii tisulare; factor uman.

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)

➤ Manifestări științifice internaționale (în străinătate)

- Carpenco Ecaterina. International hasankeyf scientific studies and innovation congress. ISARK. International science and art research center. Batman, Turkey. 25-26 iunie, 2022. Conținutul de PLGF în sarcină dereglată în termen precoce. Tipul prezentării – *comunicare orală scurtă.*
- Fulga Veaceslav. International korkut ata. Scientific researsches conference. Osmaniye, Turkey. 28-30 iunie, 2022. Conținutul seric de VEGF în sarcini

dereglate la termen mic. Tipul prezentării – *comunicare orală scurtă*.

➤ Manifestări științifice internaționale (în Republica Moldova)

➤ Manifestări științifice naționale

- Carpenco Ecaterina, cercetător științific. Conferința științifică anuală. Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță. Chișinău, Moldova. 19-21 octombrie, 2022. Evaluarea expresiei markerului proliferativ Ki67 în boala trofoblastică. Tipul prezentării – *comunicare orală scurtă*.
- Globa Tatiana, cercetător științific. Conferința științifică anuală. Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță. Chișinău, Moldova. 19-21 octombrie, 2022. Evaluarea expresiei p53 în mola hidatiformă. Tipul prezentării – *comunicare orală scurtă*.
- Franț Elena, cercetător științific stagiar. Conferința științifică anuală. Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță. Chișinău, Moldova. 19-21 octombrie, 2022. Evaluarea expresiei p57 în sarcinile dereglate la termen precoce cu statut molar vs cel non-molar. Tipul prezentării – *poster moderat*.
- Grecichina Ecaterina, cercetător științific superior. Conferința științifică anuală. Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță. Chișinău, Moldova. 19-21 octombrie, 2022. Evaluarea expresiei Bcl2 în mola hidatiformă precoce. Tipul prezentării – *poster simplu*.

➤ Manifestări științifice cu participare internațională

13. Aprecierea și recunoașterea rezultatelor obținute **în proiect** (premii, medalii, titluri, alte aprecieri).
14. Promovarea rezultatelor cercetărilor obținute **în proiect** în mass-media:
  - Emisiuni radio/TV de popularizare a științei
  - Articole de popularizare a științei
15. Teze de doctorat / postdoctorat susținute și confirmate în anul 2022 de membrii echipei proiectului.

**Globa Tatiana.** Teză de doctor în științe medicale: “Profilul molecular al stromei în proliferările benigne și maligne ale prostatei”, specialitatea 311.02. – Anatomie patologică.
16. Materializarea rezultatelor obținute **în proiect**.

**“Fișa de solicitare a examinării Conceptului Fetal”** – documentație medicală de evidență și certificarea conceptului fetal, statut de înregistrare. „**Panelul criteriilor morfologice aplicative în diagnosticul cauzal al placentopatiei precoce în evoluția conceptului fetal din sarcini dereglate la termen mic**”, statut aplicativ.
17. Informație suplimentară referitor la activitățile membrilor echipei în anul 2022



- Fulga Veaceslav / Comisia de doctorat / „Corelațiile morfo-clinice ale ramurilor arterelor coronare și traiectului lor intramural”, specialitatea 311.01 - Anatomia omului / Tașnic Mihail / 25.02.2022 / Președinte.
- Fulga Veaceslav / Consiliul Științific Specializat D 311.02-22-27, ”Profilul molecular al stromei în proliferările benigne și maligne ale prostatei”, specialitatea 311.02 – Anatomie patologică, Globa Tatiana/07.09.2022/Președinte.
- David Valeriu / Consiliul Științific Specializat D 311.02-22-27, ”Profilul molecular al stromei în proliferările benigne și maligne ale prostatei”, specialitatea 311.02 – Anatomie patologică, Globa Tatiana/07.09.2022/Secretar.
- Șaptefrați Lilian / Conferința științifică anuală consacrată aniversării a 77-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, 2022 (19-21 octombrie) / Membru.
- Șaptefrați Lilian / The Moldovan Medical Journal / Membru.

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

##### **L. Română**

1. La analiza statistică descriptivă a profilului vascular corio-vilar sa stabilit o reducere semnificativă a densității vilozităților coriale vascularizate cu valori maxime diminuate în lotul sarcinilor stagnate în evoluție (54,6%) de comun cu diferență statistică înaltă cu lotul de control ( $p=0,00001$ ). Morfologic a fost stabilit un discronism vascular manifestat prin vilozități coriale avasculare, hipovasculare și hipervasculare, criteriul morfologic variind de la 0 la 12 vase evaluate prin testare imunohistochimică cu anti-CD31.
2. Odată cu creșterea sVEGFR1 în sângele matern, expresia mVEGFR1 în trofoblastul vilos și endoteliu al rețelei vasculare corio-vilare placentare scade cu mărirea densității vaselor CD31 pozitive în vilozitățile coriale ale statutului germinativ.
3. Creșterea endoglinei solubile în serul sanguin stabilește o diferență statistică veridică a expresiei vaselor CD31 (pozitive sau negative) în loturile sarcinilor rezolvate la indicații sociale ( $r=1,00$ ,  $p=0,002$ ) și avorturilor spontane precoce ( $r=1,0$ ,  $p=0,002$ ), absentă în lotul sarcinilor stagnate în evoluție.
4. Imunoexpresiile angiopoetinelor 1 și 2 sunt diferențiate în sarcinile dereglate la termen precoce, sursa prioritară fiind componenta epitelială trofoblastică, iar mediul angiogen unul slab exprimat. Corelații statistice veridice în cazul vaselor CD31 pozitive ale vilozităților coriale au fost stabilite în cazul angiopoetinei 1 atestate în lotul sarcinilor stagnate în compartimentul stromal și endovascular ( $r=0,77$ ,  $p=0,01$ ) și ( $r=0,76$ ,  $p=0,01$ ), iar în cazul angiopoetinei 2, corelație negativă în compartimentului angiogen în lotul avorturilor spontane precoce ( $r=-0,68$ ,  $p=0,03$ ).
5. Imunoexpresia diferențiată a proteinei p57 în compartimentul germinativ citotrofoblastic permite subclasificarea patologiei molare în formă completă vs parțială în lipsa diferențierii dintre MHP și leziunile non-molare.
6. Evaluarea imunohistochimică a proteinei p57kip2 și a proteinei anti-p53 în patologia molară sunt utile în diagnosticul diferențiat ca metodă complementară în sarcinile dereglate la termen precoce.
7. Evaluarea factorilor moleculari, care vizează stabilitatea și eficiența profilului

vascular în perioada de placentogeneză, prezintă o importanță deosebită în atestarea cauzelor decisive ale instalării insuficienței embrio-fetohemorale în sarcinile dereglate la termen mic.

#### L. Engleză

1. The descriptive statistical analysis of the chorio-villary vascular profile established a significant reduction in the density of vascularized chorionic villi with reduced maximum values in the group of stagnant in evolution pregnancies (54.6%) in common with a high statistical difference with the control group ( $p = 0.00001$ ). Morphologically, a vascular dyschronism manifested by avascular, hypovascular and hypervascular chorial villi was established, the morphological criterion varying from 0 to 12 vessels evaluated by immunohistochemical testing with anti-CD31.
2. Along with the increase of sVEGFR1 in maternal blood, the expression of mVEGFR1 in the villous trophoblast and endothelium of the placental chorio-villous vasculature decreases with the increase in the density of CD31-positive vessels in the chorionic villi of the germinal site.
3. The increase of soluble endoglin in the blood serum establishes a veridical statistical difference of the expression of CD31 vessels (positive or negative) in the groups of resolved pregnancies at social indications ( $r=1.00$ ,  $p=0.002$ ) and early spontaneous abortions ( $r=1.0$ ,  $p=0.002$ ), absent in the group of pregnancies stagnant in evolution.
4. The immunoexpressions of angiopoietins 1 and 2 are differentiated in early-term dysregulated pregnancies, the primary source being the trophoblastic epithelial component, and the angiogenic environment a poorly expressed one. Veridical statistical correlations in the case of CD31 positive vessels of the chorionic villi were established in the case of angiopoietin 1 attested in the group of stagnant pregnancies in the stromal and endovascular compartment ( $r=0.77$ ,  $p=0.01$ ) and ( $r=0.76$ ,  $p=0.01$ ), and in the case of angiopoietin 2, negative correlation in the angiogenic compartment in the group of early spontaneous abortions ( $r=-0.68$ ,  $p=0.03$ ).
5. Differential immunoexpression of p57 protein in the germinal cytotrophoblastic compartment allows subclassification of molar pathology into complete vs partial form in the absence of differentiation between MHP and non-molar lesions.
6. Immunohistochemical evaluation of p57kip2 protein and anti-p53 protein in molar pathology are useful in differential diagnosis as a complementary method in early-term dysregulated pregnancies.
7. The evaluation of molecular factors, related to the stability and efficiency of the vascular profile during the period of placentogenesis, is of particular importance in attesting the decisive causes of the installation of embryo-fetohaemochorial insufficiency in short-term dysregulated pregnancies.

#### 19. Recomandări, propuneri

Fortificarea cercetărilor în direcția conceptului fetal: evaluarea factorilor proangiogenici și antiangiogenici în serul sanguin matern cu formarea bazei de date în evaluarea și înregistrarea rezultatelor în planul formării grupului de risc în natalitate; înregistrarea în baza de date în

cadrul unui centru republican a tuturor sarcinilor dereglate la termen mic cu formarea unei realități veridice în compartimentul prenatal. Toate sarcinile dereglate la termen mic necesită investigații complexe multidisciplinare: USG, morfologice, biochimice, IHC, imunologice, genetice ce per ansamblu ar putea evalua impactul serviciului medical în sănătatea prenatală.

Conducătorul de proiect

*David Coleriu*  
*Prof.*

Data:

14.11.2022

LS



Semnătura	<i>Valeria</i>
	<i>David</i>
Confirm	<i>Valeria</i>
Serviciul resurse umane USMF	

## **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 imunohistochemice 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

**Categoria B.**

- David V., Petrovici V., Saptefrati L., Fulga V., Carpenco E., Frant E. Evaluation of p57 expression in early disordered pregnancies with molar status vs non-molar ones. In: *Moldovan Medical Journal*. December 2022;65(2): **în tipar**. UDC:
- Carpenco E., Petrovici V., Sinișina L., Fulga V., David V. The expression of Ki67 marker in the hydatidiform mole. In: *Moldovan Medical Journal*. December 2022;65(2): **în tipar**. UDC:

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



- GLOBALA, T., PETROVICI, V., ȘAPTEFRĂȚI, L., CARPENCO, E., DAVID, V. Evaluarea expresiei p53 în sarcinile uterine dereglate în termen precoce cu profil hidatiform molar. In: *Materialele Conferinței științifice naționale "IMSP Institutul mamei și copilului: 40 ani de activitate"*. Chișinău, 2022, p. 176-185. ISSN 1810-5289.

## 7. Teze ale conferințelor științifice

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

- DAVID, V., CARPENCO, E., SINIȚINA, L., FULGA, V. PLGF serum level in early disordered pregnancies. In: *International hasankeyf scientific studies and innovation congress*. Batman, Turkey, June 25-26, 2022, p. 146. ISBN-978-625-8323-29-0. ([https://en.isarconference.org/files/ugd/6dc816\\_878f3bd26e5d41abbb5cd0693eeaa629.pdf](https://en.isarconference.org/files/ugd/6dc816_878f3bd26e5d41abbb5cd0693eeaa629.pdf))
- DAVID, V., PETROVICI, V., CARPENCO, E., FULGA, V. The VEGF serum level in short-term disordered pregnancies In: *International Korkut Ata Scientific Researches Conference*. Osmaniye, Turkey, June 28-30, 2022, p.451. ISBN-978-625-8323-68-9. ([https://www.korkutataconference.org/files/ugd/614b1f\\_a118d65ef71a4657b124cee7736884a7.pdf](https://www.korkutataconference.org/files/ugd/614b1f_a118d65ef71a4657b124cee7736884a7.pdf))

### 7.2. în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova)

### 7.3. în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională

### 7.4. în lucrările conferințelor științifice naționale

- CARPENCO, E., PETROVICI, V., SINIȚINA, L., FULGA, V., DAVID, V. Evaluarea expresiei markerului proliferativ Ki67 în boala trofoblastică. In: *Conferința științifică anuală. Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*. Chișinău, 19-21 octombrie, 2022. *Comunicare orală scurtă*. ([https://conferinta.usmf.md/wp-content/uploads/MJHS\\_29\\_3\\_2022\\_anexa\\_compressed.pdf](https://conferinta.usmf.md/wp-content/uploads/MJHS_29_3_2022_anexa_compressed.pdf)); <https://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/21948>
- DAVID, V., PETROVICI, V., ȘAPTEFRĂȚI, L., CARPENCO E., FRANȚ, E. Evaluarea expresiei p57 în sarcinile dereglate la termen precoce cu statut molar vs cel non-molar. In: *Conferința științifică anuală. Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*. Chișinău, 19-21 octombrie, 2022. *Poster moderat*. ([https://conferinta.usmf.md/wp-content/uploads/culegere\\_de\\_postere\\_2022.pdf](https://conferinta.usmf.md/wp-content/uploads/culegere_de_postere_2022.pdf)); <https://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/22163>
- GRECICHINA, E., FULGA, V., SINIȚINA, L., GLOBALA, T., DAVID, V. Evaluarea expresiei Bcl2 în mola hidatiformă precoce. In: *Conferința științifică anuală*.

*Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*. Chișinău, 19-21 octombrie, 2022. Poster simplu.

[https://conferinta.usmf.md/wp-content/uploads/culegere\\_de\\_postere\\_2022.pdf](https://conferinta.usmf.md/wp-content/uploads/culegere_de_postere_2022.pdf);

<https://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/22174>

- GLOBA, T., PETROVICI, V., ȘAPTEFRĂȚI, L., CARPENCO, E., DAVID V. Evaluarea expresiei p53 în mola hidatiformă. In: *Conferința științifică anuală. Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*. Chișinău, 19-21 octombrie, 2022. Comunicare orală scurtă.  
[https://conferinta.usmf.md/wp-content/uploads/MJHS\\_29\\_3\\_2022\\_anexa\\_compressed.pdf](https://conferinta.usmf.md/wp-content/uploads/MJHS_29_3_2022_anexa_compressed.pdf);  
<https://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/21949>
- DAVID V., PETROVICI V., PÎNTEA V., CARPENCO E., ȘAPTEFRĂȚI L. Conținutul seric de sENG în sarcini uterine cu debut clinic de sarcini dereglate în termen precoce. In: *Materialele Conferinței științifice naționale "IMSP Institutul mamei și copilului: 40 ani de activitate"*. Chișinău, 2022, p. 221. ISSN 1810-5289.
- DAVID V., PETROVICI V., CARPENCO E., PANTEA V., FULGA V. Conținutul seric de sVEGFR1 în sarcini uterine compromise în termen precoce. In: *Materialele Conferinței științifice naționale "IMSP Institutul mamei și copilului: 40 ani de activitate"*. Chișinău, 2022, p. 223. 176-185. ISSN 1810-5289.

## **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.**

- DAVID V., PETROVICI V., GLOBA T., CARPENCO E., PLAXIVĂI A. Protocolul tehnicii imunohistochemice manuale cu utilizarea anticorpului anti-p53, NCL-L-p53-DO7, sistemul de detecție Novolink™MaxPolimer (RE7280-K). Certificat de inovator nr. 5894 din 17.03.2022. Act de implementare nr. 16.
- DAVID V., FULGA V., SINIȚINA L., CARPENCO E., CECOLTAN S. Protocolul tehnicii imunohistochemice manuale cu utilizarea anticorpului anti-p57, NCL-L-p57, clona 25B2, sistemul de detecție Novolink™MaxPolimer (RE7280-K). Certificat de inovator nr. 5893 din 16.03.2022. Act de implementare nr. 15.
- DAVID V., ȘAPTEFRĂȚI L., PETROVICI V., FRANȚ E., GLOBA T. Protocolul tehnicii imunohistochemice manuale cu utilizarea anticorpilor mouse anti-Tie1 (8D12D2), ab201986 și rabbit anti-Tie2, ab227219, sistemul de detecție Novolink™MaxPolimer (RE7280-K).

Certificat de inovator nr. 5892 din 15.03.2022. Act de implementare nr. 14.

#### **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

#### **NOTĂ:**

- Datele bibliografice se redactează în conformitate cu standardul SM ISO 690:2012 Informare și documentare. Reguli pentru prezentarea referințelor bibliografice și citarea resurselor de informare.
- Pentru fiecare lucrare va fi indicat depozitul electronic internațional, național sau instituțional în care aceasta este înregistrată, precum și adresa electronică la care poate fi accesată lucrarea.

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

Cifra proiectului: 20.80009.8007.17

Denumirea codurilor economice	Codul economic	Buget aprobat 2022	Modificare		Buget precizat 2022
			-	+	
Remunerarea muncii	211000	391,0			391,0
Contribuții de asigurări sociale de stat obligatorii	212100	93,8			93,8
Servicii de editare	222910	15,0			15,0
Procurarea mașinilor și utilajelor	314110	23,4	-1,8		21,6
Procurarea materialelor pentru scopuri didactice, științifice și alte scopuri	335110	67,6	1,8		69,4
Procurarea altor materiale	339110				
<b>Total</b>		<b>590,8</b>	<b>0,0</b>		<b>590,8</b>

*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

DAVID Valeriu



*Scila*







## EXTRAS DIN DECIZIE

**16.11.2022**

**nr. 10/4g**

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 „*Abordarea morfologică prin metode convenționale, histo- și imunohistochimice ale particularităților profilului patologic a placentogenezei precoce în sarcini dereglate la termen mic*”, cifrul 20.80009.8007.17, din cadrul Programului de stat din domeniile cercetării și inovării (2020-2023), responsabil de proiect dl David Valeriu, dr. șt. med., conferențiar universitar.
2. A prezenta raportul anual pentru anul 2022, de implementare a proiectului „*Abordarea morfologică prin metode convenționale, histo- și imunohistochimice ale particularităților profilului patologic a placentogenezei precoce în sarcini dereglate la termen mic*”, cifrul 20.80009.8007.17, din cadrul Programului de stat din domeniile cercetării și inovării (2020-2023), responsabil de proiect dl David Valeriu, dr. șt. med., conferențiar universitar, Agenției Naționale pentru Cercetare și Dezvoltare.

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

Diana Calaraș

