



# UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA

## **Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect perioada 2020-2023 Cifrul proiectului 20.80009.8007.17**

### ***Abordarea morfologică prin metode convenționale, histo- și imunohistochemice ale particularităților profilului patologic al placentogenezei precoce în sarcini dereglate la termen mic Conducător de proiect David Valeriu***

Dereglarea sarcinii la termen mic rămâne a fi un deziderat de importanță majoră pentru societate, fiind una din formele principale ale pierderii reproductive. Sarcina dereglată la termen mic reprezintă un concept patologic complex, evoluat în avort spontan precoce sau sarcină stagnată în evoluție, în prezența unui substrat etio-patogenetic multifactorial, ce declanșează eșecul sarcinii.

În premieră, în Republica Moldova a fost elaborat panelul criteriilor morfologice aplicative în studierea conceptului fetal, ce facilitează aportul metodologic de analiză în cadrul a două compartimente distincte: *germinativ corio-vilar* și *gestațional deciduo-endometrial* în sarcinile dereglate la termen mic. Au fost elaborate și cuantificate criteriile morfologice în cadrul statutului gestațional vis a vis de remodelarea gestațională vasculară ale arterelor spiralate, un moment cheie implicat în dereglarea perfuziei vasculare utero-placentare în perioada precoce de dezvoltare a conceptului fetal.

Prin ansamblul investigațiilor imunohistochemice diferențiate (VEGF, PLGF, Ang1, Ang2) și receptorii (VEGFR1, VEGFR2, Tie1, Tie2), anti-CD105 au fost elucidate particularitățile imunoexpresiei celulare în compartimentele *germinativ* și *gestațional* implicate în formarea și stabilirea patului vascular microcirculator, dereglarea imunoexpresiei având efect în destabilizarea rețelei vasculare sau a reducerii densității vasculare în conceptul fetal. Determinarea cantitativă a formelor solubile (sPLGF, sVEGF, sFlt, sEng) în serul sanguin la pacientele cu sarcini rezolvate în termen precoce sunt diferențiate și dependente de lot și TG, ce ar putea servi la formarea grupelor de risc în cazul perturbării circulației sanguine utero-placentare sau și fetoplacentare.

De asemenea, au fost efectuate investigații imunohistochemice diferențiate pentru a evalua statutul imunitar cu predilecție în compartimentul gestațional, prin prisma imuno reacției anti-CD3, anti-CD4, anti-CD8, anti-CD56, anti-CD68, anti-plasma cell care în compartimentul germinativ a fost unul imunoactiv vs unui statut cu profil limfocitar dominant CD4 în zona de implantare în sarcinile rezolvate la indicații sociale și în sarcinile stagnante, ultime totodată cu o tendință de imunoexpresie limfocitară CD8. Profilul limfocitar natural kiler uterine (uNK) a fost unul omogen cu valori majore dominante în sarcinile rezolvate la indicații sociale.

Imunoexpresia diferențiată anti-colagen IV și anti-laminină în stroma corio-vilară și membrană bazală ale vaselor sanguine denotă implicarea acestor componente în evaluarea stabilității și maturizării rețelei vasculare sanguine în raport de termenul de gestație.

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, care de comun cu evaluarea proteinei anti-p53 sunt utile în diagnosticul diferențiat ca metode complementare în sarcinile dereglate la termen precoce.

Rezultatele obținute pe parcursul anilor 2020-2023 au fost publicate în 16 lucrări științifice (7 articole și 9 rezumate (2 în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare), 1 – internațională (Republica Moldova), 6 la conferințe științifice naționale)) și au fost prezentate la foruri științifice naționale și internaționale prin 2 comunicări orale, 1 comunicare în plen și 2 postere (moderat / simplu).

Au fost obținute 14 certificate de inovator și 14 acte de implementare.



# UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA

## **Activity summary and the obtained results in the project period 2020-2023**

**Project number 20.80009.8007.17**

### ***Morphological approach by conventional, histo- and immunohistochemical methods of the peculiarities of the pathological profile of early placentogenesis in short-term dysregulated pregnancies***

***Project manager David Valeriu***

Short-term pregnancy disorder remains a major concern for society, being one of the main forms of reproductive loss. The disordered pregnancy at short term is a complex pathological concept, evolved into early spontaneous abortion or stagnant pregnancy in the evolution, in the presence of a multifactorial etio-pathogenetic substrate, which triggers the failure of the pregnancy.

For the first time, in the Republic of Moldova, the panel of applied morphological criteria was developed in the study of the fetal concept, which facilitates the methodological contribution of analysis within two distinct compartments: germinal chorio-villous and gestational deciduo-endometrial in short term dysregulated pregnancies. The morphological criteria were elaborated and quantified within the gestational status vis a vis the gestational vascular remodeling of the spiral arteries, a key moment involved in the dysregulation of utero-placental vascular perfusion during the early period of development of the fetal concept.

Through the set of differential immunohistochemical investigations (VEGF, PLGF, Ang1, Ang2 and receptors VEGFR1, VEGFR2, Tie1, Tie2), anti-CD105, the particularities of cellular immunoreexpression in the germinal and gestational compartments involved in the formation and establishment of the microcirculatory vascular bed were elucidated. Dysregulation of immunoreexpression has a role in the destabilization of the vascular network or the reduction of vascular density in the fetal conceptus. Quantitative determination of soluble forms (sPLGF, sVEGF, sFlt, sEng) in the blood serum of patients with pregnancies resolved early are differentiated and dependent on the batch and GT, which could serve to form risk groups in case of placental or/and fetoplacental uterine blood circulation disturbance.

Also, differentiated immunohistochemical investigations were performed to evaluate the immune status, with predilection in the gestational compartment, through the prism of anti-CD3, anti-CD4, anti-CD8, anti-CD56, anti-CD68, anti-plasma cell immunoreaction. It was established that the germinal compartment was an immunoreactive one vs. a status with a dominant CD4 lymphocyte profile in the implantation area in the pregnancies resolved at social indications and in the stagnant pregnancies, the latter also showing a tendency for CD8 lymphocyte immunoreexpression. The natural killer lymphocyte uterine (uNK) profile was a homogenous one with dominant major values in tasks resolved to social cues.

The differential immunoreexpression of anti-collagen IV and anti-laminin in the chorio-villar stroma and the basement membrane of the blood vessels denotes the involvement of these components in the evaluation of the stability and maturation of the blood vascular network in relation to the gestational term.

The differential immunoreexpression of p57 protein in the cytotrophoblastic germinal compartment allows the subclassification of molar pathology in complete vs. partial form in the absence of differentiation between PHM and non-molar lesions, which in common with the evaluation of anti-p53 protein are useful in differential diagnosis as complementary methods in dysregulated pregnancies at early term.

The results obtained during the years 2020-2023 were published in 16 scientific works (7 articles and 9 abstracts (2 in the works of international scientific conferences (overseas), 1 – international (Republic of Moldova), 6 at national scientific conferences) and have been presented at national and international scientific forums through 2 oral communications, 1 plenary communication and 2 posters (moderate / simple).

14 innovator certificates and 14 implementation documents were obtained.