

RECEPȚIONAT

Agenția Națională pentru Cercetare
și Dezvoltare _____

_____ 2024

AVIZAT

Secția AȘM _____

_____ 2024

RAPORT ȘTIINȚIFIC ANUAL 2024

**privind implementarea proiectului din cadrul concursului
pentru tineri cercetători**

**Proiectul “Obținerea și testarea biomaterialelor compozite pe bază de colagen din complexul
ombilico-placentar și hidroxiapatită pentru chirurgia oro-maxilo-facială”**

Cifrul proiectului 23.70105.8007.01T

Prioritatea strategică Sănătate

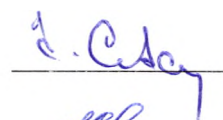
Conducătorul proiectului

MOSTOVEI Andrei



Rectorul USMF „Nicolae Testemițanu”

CEBAN Emil



Președintele Consiliului Științific

CHIHAI Jana



L.Ș.

Chișinău 2024

CUPRINS:

1. Scopul etapei 2024
2. Obiectivele etapei 2024
3. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivelor etapei 2024
4. Acțiunile realizate pentru atingerea scopului și obiectivelor etapei 2024
5. Rezultatele obținute
6. Diseminarea rezultatelor la foruri științifice
7. Impactul științific, social și/sau economic al rezultatelor științifice obținute în cadrul proiectului 2024
8. Colaborare la nivel național în cadrul implementării proiectului 2024
9. Colaborare la nivel internațional în cadrul implementării proiectului 2024
10. Dificultăți în realizarea proiectului: financiare, organizatorice, legate de resursele umane
11. Recomandări, propuneri
12. Lista lucrărilor științifice, științifico-metodice și didactice publicate în anul 2024 (Anexa 1)
13. Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect 2024 în limba română și în limba engleză (Anexa 2)
14. Executarea devizului de cheltuieli din contractul de finanțare pentru anul 2024 (Anexa 3)
15. Componența echipei conform contractului de finanțare pentru anul 2024 (Anexa 4)

1. Scopul etapei 2024 conform proiectului depus la concurs (obligatoriu)

Obținerea și testarea comparativă a proprietăților fizico-chimice și a biocompatibilității a biomaterialelor compozite pe bază de colagen din complexul ombilico-placentar și hidroxiapatită pentru regenerare osoasă

2. Obiectivele etapei 2024 (obligatoriu)

1. Obținerea colagenului din complexul ombilico-placentar pentru biomateriale compozite;
2. Generarea biomaterialelor compozite prin mineralizare directă a colagenului;
3. Determinarea citotoxicității biomaterialelor compozite din colagen din complexul ombilico-placentar și hidroxiapatită versus xenogrefă prin MTT test pe osteoblaste.

3. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivelor etapei 2024 (obligatoriu)

1. Izolarea colagenului din complexul ombilico-placentar;
2. Obținerea matricilor tridimensionale colagenice și a gelurilor colagenice pentru generarea biomaterialelor compozite;
3. Reticularea matricilor tridimensionale din colagen;
4. Mineralizarea directă a colagenului cu precursori și direct cu hidroxiapatită;
5. Izolarea și cultivarea celulelor stem mezenchimale;
6. Izolarea și cultivarea osteoblastelor;
7. Efectuarea testului de citotoxicitate MTT;
8. Efectuarea testului de populare celulară.

4. Acțiunile realizate pentru atingerea scopului și obiectivelor etapei 2024 (obligatoriu)

1. A fost izolat colagen din complexul ombilico-placentar prin metoda enzimatică;
2. Au fost obținute matrici tridimensionale colagenice prin liofilizare și a gelurilor colagenice pentru generarea biomaterialelor compozite;
3. Au fost reticulate matricile tridimensionale din colagen cu vapori de glutaraldehidă;
4. Au fost obținute biomateriale compozite prin mineralizarea directă a colagenului cu precursori de hidroxiapatită și direct cu hidroxiapatită;
5. Au fost obținute linii celulare de celule stem mezenchimale;
6. Au fost obținute linii celulare de osteoblaste;
7. A fost efectuat testul de citotoxicitate MTT;
8. A fost efectuat testul de populare celulară.

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

- 1) Colagenul a fost izolat prin metoda enzimatică modificată după Jian și coautorii [2]. Placenta și cordonul ombilical au fost secționare în bucăți de 10 x 10 mm și au fost spălate cu apă distilată prin agitare pe agitator magnetic (MS -3000, Biosan) pentru eliminarea sângelui. Ulterior, materialul a fost repartizat în 4 borcane Berzelius de 2000 ml și au fost create 3 loturi experimentale în care au fost efectuate purificări ale materialului cu dodecil sul-fat de sodiu (SDS) 1% (Sigma, Marea Britanie). Bucățile de

solubilizate în soluție de acid acetic glacial 0,5 M (Chem-Lab, Belgia) cu EDTA 5 mM (Sigma-Aldrich, Germania) și 100 mg pepsină/gram de țesut (Sigma-Aldrich, Germania) timp de 3 zile. Precipitarea colagenului a fost efectuată cu soluție de NaCl 2M (Sigma-Aldrich, Germania) și a fost separată prin centrifugare la 4000 rpm timp de 10 min la 4°C (Universal 32R, Hettich Zentrifugen). Colagenul a fost solubilizat cu soluție de acid acetic glacial 0,5 M (Chem-Lab, Belgia). Procesul de sedimentare, centrifugare și solubilizare a fost repetat de 3 ori pentru a obține un extract de colagen cu o puritate avansată (Fig. 1).

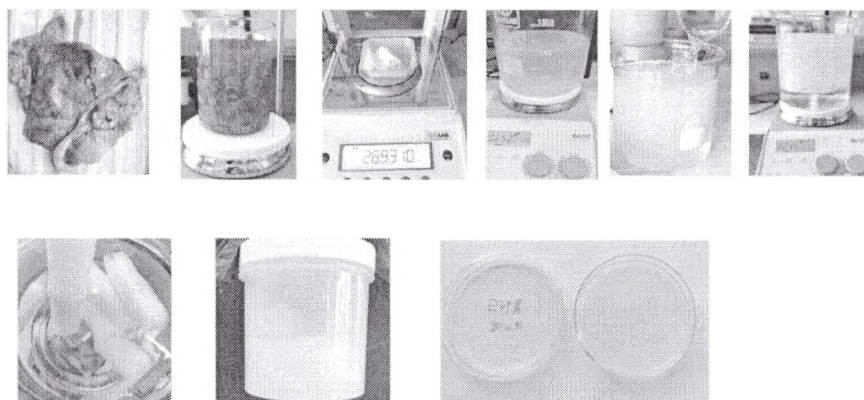


Figura.1 Procesul de extragere a colagenului prin metoda enzimatică din complexul ombilico-placentar

2. Structurile tridimensionale colagenice de colagen au fost obținute prin congelarea colagenului extras în vase Petri la -20°C , care apoi a fost liofilizat în sistemul VaCo II (Zirbus, Germania). Ulterior, structurile colagenice au fost reticulate cu vapori de glutaraldehidă de 1% (Fig. 2).

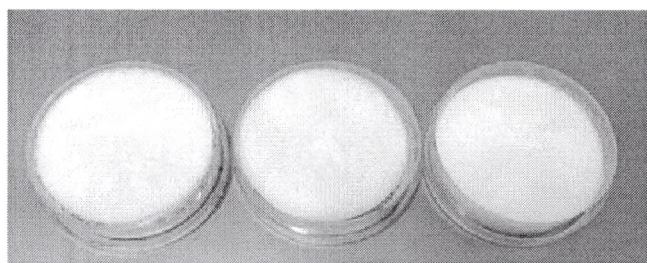


Figura 2. Spongii de colagen obținute prin liofilizare

3. Obținerea compozitelor s-a efectuat prin mineralizarea directă a colagenului din precursori de hidroxiapatită ($\text{Ca}(\text{OH})_2$ și Na_2HPO_4 și prin mineralizarea directă cu hidroxiapatită. Au fost create mai multe loturi de compozite pe bază de colagen. Lotul martor a servit drept colagenul de origine bovină care a fost mineralizat cu precursori de hidroxiapatită. Colagenul extras din complexul ombilico-placentar a fost mineralizat cu precursori (lotul II) și direct cu hidroxiapatită (lotul III). După mineralizarea a urmat etapa de stabilirea a pH-ului la 9,5 cu acid clorhidric de 0.1N. Mineralizarea colagenului are loc în două etape:

- Influxul și infuzia ionică – precursorii de hidroxiapatită (Ca^{2+} , PO_4^{3-} , HO^-) pătrund în situsurile active în care se va realiza precipitarea hidroxiapatitei.

- Nucleerea hidroxiapatitei – în momentul în care se realizează concentrația necesară a speciilor începe procesul de mineralizare și de depunere a hidroxiapatitei. Depunerea hidroxiapatitei pe structura colagenică se realizează ca urmare a interacțiunilor electrostatice dintre colagen (prin grupările carboxilat libere – în special din aminoacizii cu două grupări carboxilice) și hidroxiapatită (prin cationul de Ca^{2+}). Creșterea particulelor de hidroxiapatită – după nucleerea hidroxiapatitei, datorită procentului mult mai mare al acesteia raportat la colagen începe procesul de creștere a particulelor de hidroxiapatită. Colagenul mineralizat a fost pus peste noapte la frigider, iar a doua zi a fost efectuată reticularea colagenului cu glutaraldehidă de 1%. Compozitele obținute prin mineralizarea directă cu hidroxiapatită au fost mai fragile. Reticularea a decurs pe parcursul nopții la $+4^\circ\text{C}$. Reticularea a fost precedată de etapa de spălare în apă distilată până la obținerea reacției negative cu AgNO_3 la interacțiune cu o picătură de apă în care a fost plasat compozitul. Etapa de spălare a durat între 4 – 5 zile. Compozitele obținute au fost liofilizate și a fost secționat pentru testele de citotoxicitate și de populare celulară (Fig. 3).

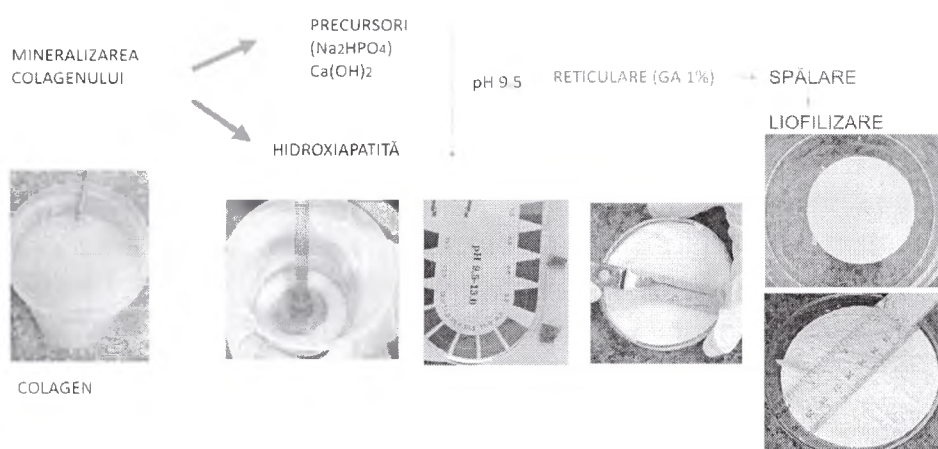


Figura 3. Mineralizarea colagenului bovin și extras din complexul ombilico-placentar

4) Extragerea celulelor stem mezenchimale și a osteoblastelor a fost efectuată după încălzirea prealabilă a soluțiilor și mediilor de cultură la 37°C în baie de apă (BAE-2, RAYPA). Celulele au fost obținute din oase tubulare lungi de șobolani Wistar. În urma eutanasiei, au fost recoltate oasele humerale, femurale și tibiale. Cu un osteotom, zonele metaepifizare au fost disecate, urmată de îndepărtarea completă a periostului din diafize cu bisturiul. După aceea, canalul medular a fost spălat cu jet până la îndepărtarea completă a măduvei osoase cu o seringă umplută cu a-MEM cu antibiotice-antimicotice. Apoi, oasele au fost tocate cu un osteotom și un bisturiu la aproximativ 1 mm, urmate de două spălări cu HBSS fără Ca^{2+} , Mg^{2+} și roșu fenol cu antibioticantimicotice. Țesutul osos tocat (ChBT) a fost transferat în cantități egale în patru godeuri ale unei plăci cu 12 godeuri. După transferul ChBT în placă, în godeurile cu os s-au turnat 2 ml de soluție enzimatică I, urmată de incubarea plăcii timp de 25 min pe agitator orbital (ES-20, Biosan) la 37°C , 150 rpm. Fragmentele osoase au fost spălate de 3 ori cu HBSS fără Ca^{2+} ,

Mg²⁺ și roșu fenol cu antibioticantimicotice. Digestia cu colagenază s-a repetat încă de două ori, după care ChBT s-a incubat în 4 ml de soluție de EDTA 5,5 mM cu albumină 0,1% din ser de bovină și s-a agitat în aceleași condiții și s-a spălat din nou de trei ori. Digestia cu colagenază a fost repetată de încă două ori, cu spălări ulterioare, după care ChBT au fost tratate din nou cu EDTA și albumină din soluție de ser bovin. ChBT din godeuri au fost spălate cu 5 ml mediu de cultură a-MEM cu antibiotice-antimicotice și 10% FBS, urmată de transferul ChBT într-un flacon de cultură celulară de 25 cm² (Nunc, Danemarca), pentru a obține celule osoase prin calea explantelor. ChBT din restul godeurilor au fost supuse din nou digestiei de trei ori cu colagenază cu spălări ulterioare și un tratament cu EDTA și albumină din soluția de ser bovin. Dar, după fiecare digestie și spălare, soluțiile folosite au fost colectate în tuburi de 15 ml, centrifugate la 170 g timp de 5 min. Supernatantul a fost aruncat și celulele au fost resuspendate în 1 ml de mediu de cultură a-MEM cu antibiotice-antimicotice și 10% FBS, transferate pe o placă cu 24 de godeuri și incubate la 37 °C cu 5% CO₂ (SMART CELL, Heal Force). Celulele au fost numărate și crioconservate cu 5x10⁵ celule/ml în FBS (Lonza, Belgia) cu 5% DMSO (OriGen Biomedical, Germania) la -84 °C. Celulele conservate obținute au fost dezghețate și cultivate cu mediu DMEM/Ham's F-12 cu antibiotice-antimicotice și 10% FBS timp de 18 zile pentru a obține o supraconfluență semnificativă. Paralel au fost cultivate celule stem mezenchimale de măduvă osoasă (BMMSC), de asemenea, obținute de la șobolan după spălarea canalelor medulare ale diafizelor și metafizelor oaselor tubulare lungi, cu prelucrare și cultivare ulterioară. Toate celulele au fost crescute în aceleași condiții cu același mediu de cultură în flacon de cultură celulară de 25 cm² (Nunc, Danemarca), în incubator de celule (SMART CELL, Heal Force) la 37 °C, 5% CO₂. Creșterea celulară a fost evaluată la 7, 13 și 18 zile. La a 18-a zi de cultură, celulele supraconfluente au fost colorate cu roșu alizarina pentru a determina formarea osoasă (Fig. 4).

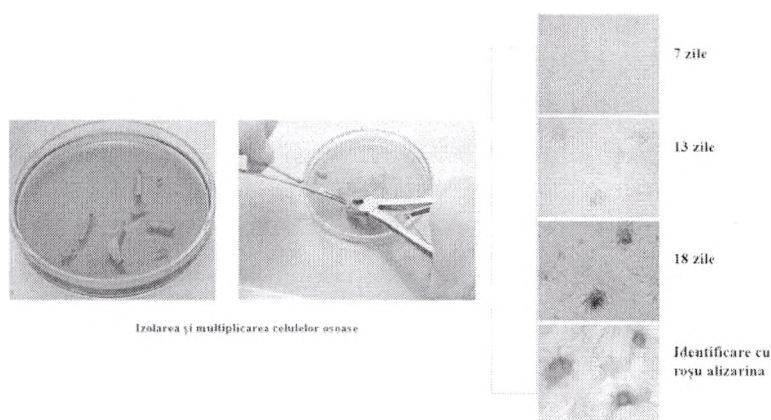


Figura 4. Procesul de izolare a osteoblastelor

Pentru efectuarea testului de citotoxicitate pe celule osoase s-au tăiat bucăți de fiecare tip de aproximative 6 mm³ din fiecare probă. Apoi, acestea au fost sterilizate cu alcool 70% timp de 2 ore, apoi expuse la raze UV pentru 30 minute și spălate cu apă distilată și HBSS (Sigma, UK). În plăci pentru cultură tisulară de 48 godee (TPP, Switzerland) s-au turnat câte 0.5 ml de suspensie cu osteoblaste la o concentrație de 5x10³ celule/godeu. S-au pregătit plăci cu fibroblaste pentru evaluarea viabilității celulare 3 zile

consecutiv după introducerea probelor. A doua zi în godee s-au introdus probele, câte 8 bucăți de fiecare tip. La 24, 48 ore din godee s-au înlăturat probele și mediul de cultură, după care s-a introdus soluție MTT (Sigma, UK) de 2,5 mg/ml pregătită în mediul de cultură caracteristic fiecărui tip de celule. Plăcile s-au învelit în folie de staniol și s-au introdus în incubator, osteoblaste 2 ore. Ulterior mediul cu MTT a fost înlocuit cu alcool isopropilic de 99,8% (STANCHEM, Poland), agitat timp de 10 minute la 150 rpm (ES-20, Biosan), după care rezultatele au fost citite la spectrofotometru (Synergy H1, BioTek) la lungimea de undă de 570 nm. Rezultatele testului de citotoxicitate au prezentat valori conform figurei 5.

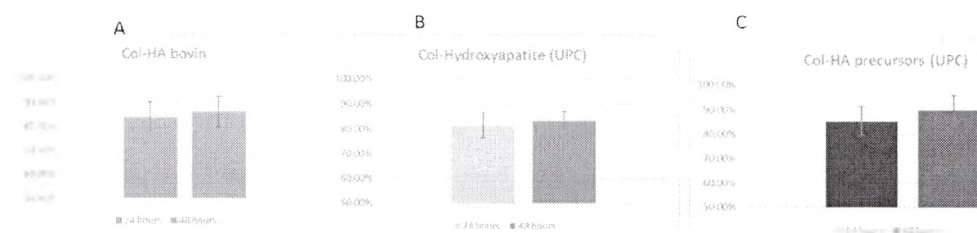


Figura 5. Testul MTT a biomaterialelor compozite

Pregătirea probelor pentru DAPI

Cu un bisturiu din compozite au fost secționare câte 12 bucăți de grefă de aproximativ 1x3x4.5 mm, care mai apoi au fost introduse în eprubete sterile de 15 ml și sterilizate timp de 120 minute cu alcool de 70% (Eladum Pharma, Republica Moldova) (Figura 5.11). Apoi, eprubetele cu probe au fost introduse în hota cu flux laminar (LN 090, Nuve) unde au fost spălate cu PBS (HiMedia, India) de 3 ori, după care în eprubete s-a turnat HBSS cu roșu de fenol (Sigma, Marea Britanie) și au fost păstrate pentru 24 ore la temperatura camerei. Ziua următoare, HBSS din eprubetele în care s-a schimbat culoarea a fost înlocuit cu HBSS proaspăt și au fost lăsate repetat peste noapte, iar celelalte probe în care pH-ul nu a suferit modificări au fost introduse în frigider la 4°C. Cu o zi înainte ca celulele să fie adăugate la probe, acestea au fost introduse în plăci cu 96 godee (Sofra, China). Peste 24 ore au fost pregătite suspensiile celulare de CSM cu o concentrație de 5×10^4 celule/ml. Din plăcile de 96 godee cu probe a fost înlăturat tot mediul de cultură celulară turnat anterior. În fiecare godeu s-au turnat câte 200 μ l de suspensie cu 1×10^4 celule, după care plăcile au fost incubate la 37°C, 5%CO₂. Ziua următoare în fiecare godeu au fost turnate suplimentar câte 100 μ l mediu pentru culturi celulare, iar la ziua a treia probele populate cu celule au fost transferate în plăci cu 48 de godee, la care s-au turnat câte 500 μ l mediu de cultură celulară pentru tipul celulelor utilizate (figura 5). Fiecare 48 ore mediile de cultură au fost schimbate pe jumătate. La termen de 7 și 14 zile probele au fost scoase de la incubare și colorate cu DAPI. După care la fiecare probă în godeu au fost turnate câte 200 μ l mediu de cultură celulară.

Colorarea probelor cu DAPI

Probele scoase din incubator la 7 și 14 zile, au fost spălate cu PBS cu calciu și magneziu (Sigma, Marea Britanie), după care în fiecare godeu s-a turnat câte 1 ml de soluție paraformaldehidă 4%. Plăcile au fost sigilate cu parafilm și lăsate peste noapte la temperatura camerei. Probele au fost spălate de 2 ori cu PBS cu calciu și magneziu și lăsate peste noapte în 1

ml de aceeași soluție. Ziua următoare, după înlăturarea PBS, în godee au fost adăugate câte 500 μ l soluție de permeabilizare membranară, după care plăcile au fost introduse în frigider la 4°C pentru 30 de minute. Probele apoi au fost spălate cu PBS de 3 ori a câte 10 minute și transferate cu o pincetă în alte godee curate. În condiții de luminozitate redusă la fiecare probă au fost adăugate câte 500 μ l soluție de lucru DAPI, apoi plăcile a fost învelite în folie de staniol și lăsate la temperatura camerei pentru 30 minute. După înlăturarea soluției de lucru DAPI, godeele au fost spălate repetat de 3 ori câte 10 minute cu PBS cu calciu și magneziu, după care în godee au fost turnate câte 100 μ l soluție de lucru DAPI, iar probele au fost examinate prin microscopie fluorescentă (DM, Optika IM—3F). A fost identificate nucleele celulelor colorate cu albastru. Popularea fiind foarte bună (Figura 6).

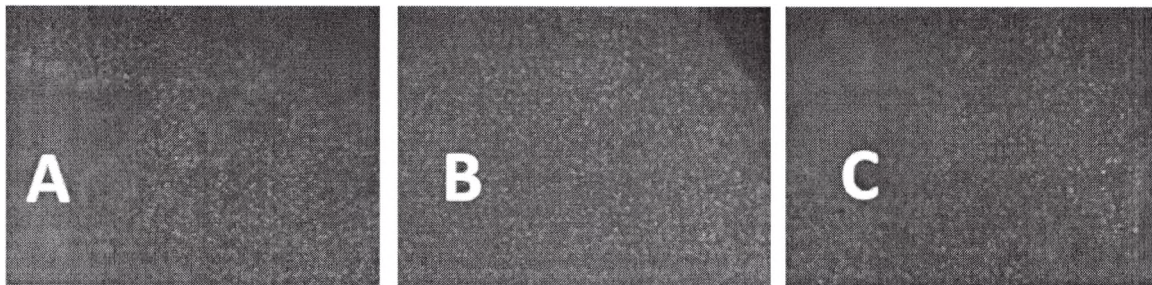


Figura 6. DAPI a biomaterialelor compozite, A- biomaterial compozit cu collagen bovin, B - biomaterial compozit cu collagen din complexul ombilico-placentar mineralizat direct cu hidroxiapatită, biomaterial compozit cu collagen din complexul ombilico-placentar mineralizat direct cu precursori de hidroxiapatită. Imagini realizate cu microscop Optika, IM-3F la amplificarea X40.

Biocompatibilitatea înaltă a compozitelor a fost confirmată și prin testul live dead (Figura 7).

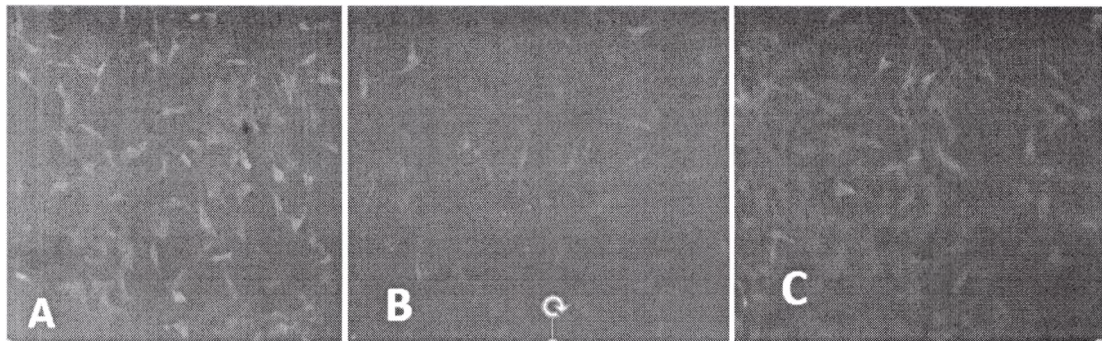


Figura 7. Live dead assay a biomaterialelor compozite, biomaterial compozit cu collagen bovin, B - biomaterial compozit cu collagen din complexul ombilico-placentar mineralizat direct cu hidroxiapatită, biomaterial compozit cu collagen din complexul ombilico-placentar mineralizat direct cu precursori de hidroxiapatită. Imagini realizate cu microscop Optika, IM-3F la amplificarea X100.

6. Diseminarea rezultatelor la foruri științifice

1. Expoziția EIS MoldMedizin&MoldDent 26-29 septembrie cu mostre de biomateriale pe bază de colagen din complexul ombilico-placentar.
2. Expoziția europeană a creativității și inovării EUROINVENT, 6 - 8 iunie 2024. Iași, România. Medalie de aur.
3. The 28th edition of International Exhibition of Inventics INVENTICA 2024, 3 – 5 iulie 2024. Iași, România. Medalie de aur.
4. The VIIIth International Fair of Innovation and Creative Education for Youth (ICE-USV) May 31 – June 02, 2024. Suceava, Romania. Medalie de aur.
5. 3st edition of the International Exhibition of Innovation and Technology Transfer EXCELLENT IDEA – 2024. Medalie de aur.
6. International Salon of Invention and Innovative Entrepreneurship 2nd edition, 16 – 17 may, Chisinau, Republic of Moldova. Medalie de argint.
7. International Congress Research – Innovation – Innovative Entrepreneurship 2nd Edition. May 17-18, 2024. Chisinau, Republic of Moldova. Member of organizational committee. Comunicare.
8. National Scientific Conference with International Participation “Cells And Tissues Transplantation. Actualities and Perspectives. The 2nd Edition”. March 29-30th 2024. Chisinau, Republic of Moldova. Member of organizational committee. Comunicare.
9. Congresului național cu participare internațională al Asociației Stomatologilor din Republica Moldova, ediția XXI-a, „Inovații științifice și practice în stomatologia contemporană”, 1-2 noiembrie 2024. Comunicare.
10. Simpozionul științifico-practic anual de proprietate intelectuală “Lecturi AGEPI”, ediția a XXV-a, cu genericul “Construirea viitorului comun cu inovații și creativitate”, 25 aprilie 2024. Chișinău, Republica Moldova. Comunicare.
11. Conferința Tehnico-Științifică A Studenților, Masteranzilor Și Doctoranzilor, Chișinău, 27-29 martie 2024. Comunicare
12. Conferința internațională “Applications of Chemistry in Nanosciences and Biomaterials Engineering, NanoBioMat 2024 – Winter Edition”, 27-29 noiembrie 2024. Comunicare.
13. Conferința internațională “Applications of Chemistry in Nanosciences and Biomaterials Engineering, NanoBioMat 2024 – summer Edition”, 19-21 iunie 2024. Comunicare.
14. 32nd Annual Congress of the European Association of Tissue and Cell Banks 2024. Barcelona, Spain. 28-29 November 2024. Poster.

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

Impactul științific: În baza rezultatelor obținute se vor propune noi grefe pentru regenerarea defectelor osoase și anume alogrefe pe bază de colagen și hidroxiapatită care posedă atât osteoconductivitate, cât și osteoinducție.

Impactul social: Grefele obținute în cadrul proiectului vor contribui la facilitarea însănătoșirii și reintegrării mai rapide a pacienților în societate, dar și materialele sub formă de publicații teze susținute vor contribui la dezvoltarea medicinei regenerative la nivel național. Diseminarea rezultatelor cercetărilor în cadrul cursului de medicină regenerativă va permite aprofundarea cunoștințelor studenților și doctoranzilor pe acest segment de cercetare.

Impactul economic: Procedurile standard operaționale de obținere a grefelor osoase vor fi propuse Băncii de Țesuturi Umane care va asigura cu grefe ulterior instituțiile medicale din Republica Moldova.

8. Colaborare la nivel național în cadrul implementării proiectului (opțional)

Universitatea Tehnică a Moldovei (au fost efectuate scanările electrono-microscopice a biomaterialelor compozite).

9. Colaborare la nivel internațional în cadrul implementării proiectului (opțional)

Universitatea Națională de Știință și Tehnologie POLITEHNICA București
Universitatea de Medicină și Farmacie “Gr. T. Popa”

10. Dificultățile în realizarea proiectului: financiare, organizatorice, legate de resursele umane etc. (opțional)

Dificultăți de achiziționare a reactivelor și consumabilelor în timp util, cât și lipsa ofertei pentru reactivi.

11. Recomandări, propuneri (opțional).

De a efectua achiziția în termeni acceptabili pentru efectuarea cercetărilor în timp mai restrâns.

Conducătorul de proiect  / MOSTOVEI Andrei (semnătura)

Data: _____

L.Ș.



**Lista lucrărilor științifice, științifico-metodice și didactice
publicate în anul 2024 în cadrul proiectului**

**“Obținerea și testarea biomaterialelor compozite pe bază de colagen din complexul
ombilico-placentar și hidroxiapatită pentru chirurgia oro-maxilo-facială”**

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

1. JIAN, M., SOLOMON, O., MOSTOVEI, A., OPREA, C. O., MOTELICA, L., NACU, A. N., COBZAC, V., FICAI, D., FICAI, A., NACU, V. Caracterizarea structurilor tridimensionale din colagen extras din complexul ombilico-placentar pentru aplicații în chirurgia oro-maxilo-facială. În: Intellectus, 2024; 1, p. 194-100. ISSN 1810-7087.

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)

1. JIAN, M., SOLOMON, O., MOSTOVEI, A., MOTELICA, L., OPREA, O. C., COBZAC, V., FICAI, A., NACU, V. Complexul ombilico-placentar – sursă de colagen pentru aplicații în chirurgia oro-maxilo-facială. În: Materialele Congresului Internațional de Cercetare Inovare și Antreprenoriat Inovativ. In: INTERNATIONAL CONGRESS RESEARCH – INNOVATION – INNOVATIVE ENTREPRENEURSHIP 2nd EDITION, 2024. pp. 183 – 186. ISBN 978-9975-46-964-7.

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. JIAN, M., MOSTOVEI, A., SOLOMON, O., MOTELICA, L., OPREA, O. C., COBZAC, V., NACU, A. M., FICAI, A., NACU, V. Some Aspects in the Evaluation of Biomaterials Based on Collagen from the Umbilico-Placentary Complex. In: *Abstract Book. Virtual International Scientific Conference on "Applications of Chemistry in Nanosciences and Biomaterials Engineering" NanoBioMat 2024, Summer Edition*. Bucharest, Romania, 19-21 June 2024, pp. 84 - 85. ISSN 3008-6124.

2. JIAN, M., MOSTOVEI, A., COBZAC, V., NACU, A-M., MOTELICA, L., OPREA, C. O., FICAI, D., FICAI, A., NACU, V. Three-dimensional collagen scaffolds for applications in tissue engineering. In: *Abstract book. 32nd Annual Congress of the European Association of Tissue and Cell Banks 2024*. Barcelona, Spain. 28-29 November 2024, p. 64.

3. JIAN, M., MOSTOVEI, A., MOTELICA, L., SOLOMON, O., OPREA, C. O., NACU, A. M., COBZAC, V., FICAI, D., FICAI, A., NACU, V. Collagen-based composite biomaterial for medical application. In: *Abstract Book. Virtual International Scientific Conference on "Applications of Chemistry in Nanosciences and Biomaterials Engineering" NanoBioMat 2024, Summer Edition*. Bucharest, Romania, 27-29 November 2024. In press.

7.2. în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova)

7.3. în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională

1. JIAN, M., FICAI, A., OPREA, O.C., MOTELICA, L., COBZAC, V., MOSTOVEI, A., NACU, ANA-M., FICAI D, NACU, V. The thermal stability of collagen extracted from the umilical-placental complex. In: *The Materials of the National Scientific Conference with International Participation, the 2nd edition, Chisinau, March 29-30th 2024. Cells and tissues transplantation. Actualities and perspectives*. p. 15. ISSN 978-9975-82-366-1.

2. JIAN, M., MOSTOVEI, A., COBZAC, V., NACU, A.M. Evaluarea gradului de umflare a biomaterialerlor pe bază de colagen extras din complexul ombilico-placentar. In: *Conferința consacrată Zilelor Universității 16-18 octombrie 2024*, In press.

3. JIAN, M., COBZAC, V., NACU, A.M., NACU, V., MOSTOVEI, A. Studiul *in vitro* al spongiilor din colagen extras din complexul ombilico-placentar pentru chirurgie oro-maxilo-facială. In: *Programul Conferinței Tehnico-Științifice A Studenților, Masteranzilor Și Doctoranzilor*, Chișinău, 27-29 martie 2024, p. 98.

4. JIAN, M., SOLOMON, O., MOSTOVEI, A., MOTELICA, L., OPREA, O. C., COBZAC, V., FICAI, A., NACU, V. Complexul ombilico-placentar – sursă de colagen pentru

aplicații în chirurgia oro-maxilo-facială. In: *International congress research – innovation – innovative entrepreneurship*, Chișinău, 17 – 18 may 2024.

5. JIAN, M., SOLOMON, O., MOSTOVEI, A., COBZAC, V., NACU. A.M., NACU, V. The collagen sponges extracted from umbilico-placental complex. An *in vitro* study. In: *Medicină stomatologică*. 3 (68), 2024. p. 17.

7.4. în lucrările conferințelor științifice naționale

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

8.1. cărți (cu caracter informativ)

8.2. enciclopedii, dicționare

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

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

1. JIAN, M., FICAI, A., FICAI, D., NACU, V., COBZAC, V., MOSTOVEI, A., SOLOMON, O., CHELE, D. Grefă pentru restabilirea defectelor osoase. Cerere de brevet de invenție de scurtă durată s 2024 0025 din 2024.03.15.

2. JIAN, M., FICAI, A., FICAI, D., NACU, V., COBZAC, V., MOSTOVEI, A., SOLOMON, O., CHELE, D. Grefă osoasă nanostructurată. Cerere de brevet de invenție de scurtă durată s 2024 0038 din 2024.04.15.

Inovații:

1. JIAN, M., COBZAC, V., NACU ANA-M., MOSTOVEI, A., NACU, V. Metodă de extragere a colagenului din cordonul ombilical. Inovație nr.6201, 26 februarie 2024. Act de implementare.

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

Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect în anul 2024

Scopul studiului dat a constituit obținerea și testarea comparativă a proprietăților fizico-chimice și a biocompatibilității a biomaterialelor compozite pe bază de colagen din complexul ombilico-placentar și hidroxiapatită pentru regenerare osoasă.

În rezultatul cercetărilor a fost obținut colagen din complexul ombilico-placentar prin metoda enzimatică cu utilizarea tensioactivilor cu scop de a obține colagen de puritate înaltă din care ulterior au fost obținute matrici tridimensionale colagenice prin liofilizare și a geluri colagenice pentru generarea biomaterialelor compozite. Au fost reticulate matricile tridimensionale din colagen cu vapori de glutaraldehidă pentru prevenirea acțiunii enzimelor după transplantare. Prin mineralizarea directă a colagenului cu precursori de hidroxiapatită și direct cu hidroxiapatită au fost obținute biomateriale compozite. Liniile celulare de celule stem și osteoblaste au fost izolate și cultivate pentru efectuarea testelor de biocompatibilitate prin MTT și popularea celulară și realizarea testelor DAPI și live dead assay care au indicat o viabilitate celulară mai mare de 80 % ce reprezintă un indicator bun și a contribuit la prelungirea studiului *in vivo* pe animale de laborator.

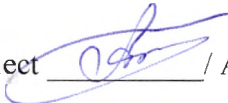
În cadrul studiului au fost publicate 2 articole naționale, 8 teze la manifestări științifice naționale și internaționale, 6 comunicări orale, 2 cereri de brevet de invenție de scurtă durată și o inovație. Au fost create proceduri standarde operaționale de extragere a colagenului și de obținere a grefei compozite. Rezultatele studiului au fost apreciate cu 6 medalii de aur, 1 medalie de argint și 2 premii speciale, precum și premiul femeie inventator la nivel internațional.

The purpose of this study was to obtain and compare the physico-chemical properties and biocompatibility of composite biomaterials based on collagen from the umbilical-placental complex and hydroxyapatite for bone regeneration.

As a result of the research, collagen was obtained from the umbilical-placental complex by the enzymatic method with the use of surfactants with the aim of obtaining pure collagen, from which three-dimensional collagen matrices were later obtained by lyophilization and collagen gels for the generation of composite biomaterials. Three-dimensional collagen matrices were cross-linked with glutaraldehyde vapor to prevent enzyme actions after transplantation. Composite biomaterials were obtained by direct mineralization of collagen with hydroxyapatite precursors and directly with hydroxyapatite. Stem cell and osteoblast cell lines were isolated and cultured to perform biocompatibility tests by MTT and cell population and perform DAPI and live dead assay tests that indicated cell viability greater than 80% which includes a good indicator and contributed to extension of the *in vivo* study on laboratory animals.

Within the study, 2 national articles, 8 theses at national and international scientific events, 6 oral communications, 2 short-term invention patent applications and one innovation were published. Standard operating procedures have been created to extract the collagen and obtain the composite graft. The results of the study were appreciated with 6 gold medals, 1 silver medal

and 2 special awards, as well as the female inventor award at the international level.

Conducătorul de proiect  / Andrei MOSTOVEI (semnătura)

Data: _____

LȘ



**Executarea devizului de cheltuieli,
conform anexei nr. 2.3 din contractul de finanțare pentru anul 2024**

Cifrul proiectului: 23.70105.8007.01T

Denumirea	Cheltuieli, mii lei						
	Cod			Anul de gestiune			
	Eco (k6)	Aprobat buget	Modificat buget +/-	Precizat buget	Aprobat cofinanțare	Modificat cofinanțare +/-	Precizat cofinanțare
Remunerarea muncii temporare	211200	84,1		84,1			
Contributii de asigurari sociale de stat obligatorii	212100	20,2		20,2			
Deplasări în interes de serviciu peste hotare	222720	64,4		64,4			
Cheltuieli curente neatribuite la alte categorii	281900	2,0		2,0			
Procurarea masinilor si utilajelor	314110				40,0		40,0
Procurarea materialelor pentru scopuri didactice, științifice și alte scopuri	335110	29,3		29,3			
Total		200,0	0,0	200,0	40,0		40,0

Conducătorul organizației CEBAN Emil

Contabil șef BECCIEV Parascovia

Conducătorul de proiect MOSTOVEI Andrei

Data: _____

LȘ



E. Ceban
Parascovia
Mostovei Andrei


Componența echipei conform contractului de finanțare 2024

Cifrul proiectului 23.70105.8007.01T

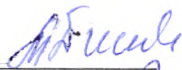
Echipea proiectului conform contractului de finanțare (la semnarea contractului) pentru 2024						
Nr	Nume, prenume (conform contractului de finanțare)	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării	Data eliberării
1.	Mostovei Andrei	1984	Dr.șt.med.	0,25	02.01.2024	31.12.2024
2.	Jian Mariana	1986	Fără grad	0,5	02.01.2024	31.12.2024
3.	Nacu Ana Maria	1994	Fără grad	0,25	02.01.2024	31.12.2024
4.						
5.						
6.						
7.						

Modificări în componența echipei pe parcursul anului 2024					
Nr	Nume, prenume	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării
1.					
2.					
3.					
4.					
5.					
6.					
7.					

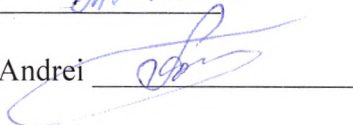
Rector CEBAN Emil



Contabil șef BECCIEV Parascovia



Conducătorul de proiect MOSTOVEI Andrei



Data:



LS



DECIZIA nr. 6 din 24.02.2023
de autorizare sanitar veterinară a proiectelor care
implică utilizarea animalelor în scopuri experimentale sau în alte scopuri științifice

Comitetul de etică, având în vedere documentația înregistrată la Direcția sănătate și bunăstarea animalelor (dosarul) cu nr. 256 din data de 06.02.2023, privind solicitarea emiterii Deciziei de autorizare sanitară veterinară pentru proiectul care implică utilizarea animalelor în experiențe științifice, aparținând: USMF „Nicolae Testemițanu”, adresa bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, or. Chișinău, cod poștal MD-2004, telefon 022 205228, e-mail: cercetare@usmf.md; andrei.mostovei@usmf.md, reprezentată prin directorul de proiect **Andrei Mostovei** în conformitate cu prevederile Ordinului ANSA nr. 98 din 2.03.2023 privind organizarea activității Comitetului, Hotărârii Guvernului nr.318/2019 privind aprobarea Regulamentului cu privire la organizarea și funcționarea Comitetului Național de Etică pentru protecția animalelor folosite în scopuri experimentale sau alte scopuri științifice, precum și ale Legii nr.211/2017 privind protecția animalelor folosite în scopuri experimentale sau alte scopuri științifice, în urma ședinței din data de 24 februarie 2023, în cadrul căreia au fost examinate cerințele pe care le îndeplinește proiectul care implică utilizarea animalelor în scopuri experimentale sau în alte scopuri științifice, a constatat următoarele:

1. Informații generale

1.1. Denumirea proiectului: **“Obținerea și testarea biomaterialelor compozite pe bază de colagen din complexul ombilico-placentar și hidroxiapatită pentru chirurgia oro-maxilo-facială”.**

1.2. Locul desfășurării proiectului: Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

1.3. Data preconizată pentru demararea proiectului: 1 martie 2023

1.4. Perioada desfășurării proiectului: 2023-2024

2. Rezumatul nontehnic al proiectului: prezentat în dosarul de depunere a proiectului.

3. Declarație pe propria răspundere din care să reiasă că respectivul proiect nu a mai fost realizat, în vederea evitării dublării nejustificate a procedurilor- este anexată la dosarul de depunere a proiectului.

4. Condițiile de adăpostire, creștere și îngrijire a animalelor: sunt conforme standardelor de autorizare.

5. Competența personalului implicat în desfășurarea proiectului: de înaltă calificare.

6. Observații: nu sunt.

Proiectul a fost:

Aprobat

Da După realizarea modificărilor propuse de Comisie Nu

Dacă da, data: *24.02.2023*

PREȘEDINTE COMITET

Laurenția UNGUREANU

doctor habilitat în științe biologice, profesor





EXTRAS DIN DECIZIE

09.12.2024

nr. 8/1n

Cu privire la aprobarea rapoartelor științifice anuale (etapa 2024) de implementare a proiectelor din cadrul Concursului „Tineri cercetători” pentru anii 2024-2025

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*, precum și în rezultatul audierii publice a rapoartelor din cadrul Concursului de proiecte „Tineri cercetători” pentru anii 2024-2025, Consiliul științific

A DECIS:

1. A lua act de informația prezentată.
2. A aviza pozitiv raportul științific anual (etapa 2024) de implementare a proiectului din cadrul Concursului „Tineri cercetători” pentru anii 2024-2025 „*Obținerea și testarea biomaterialelor composite pe bază de colagen din complexul ombilico-placentar și hidroxiapatită pentru chirurgia oro-maxilo-facială*”, cifrul 23.70105.8007.01T, conducător de proiect dl Mostovei Andrei, dr. șt. med., conferențiar universitar.
3. A prezenta raportul științific anual (etapa 2024) de implementare a proiectului din cadrul Concursului „Tineri cercetători” pentru anii 2024-2025 „*Obținerea și testarea biomaterialelor composite pe bază de colagen din complexul ombilico-placentar și hidroxiapatită pentru chirurgia oro-maxilo-facială*”, cifrul 23.70105.8007.01T, conducător de proiect dl Mostovei Andrei, dr. șt. med., conferențiar universitar, Agenției Naționale pentru Cercetare și Dezvoltare.

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

Diana Calaraș

