



GRIGORE T. POPA UNIVERSITY OF
MEDICINE AND PHARMACY IASI

HABILITATION THESIS

RESEARCHES IN CARDIOVASCULAR PATHOLOGY: FROM CLINICAL TO DIAGNOSTICAL APPROACH

Butcovan Doina, MD, PhD
Associate Professor

2020

ABSTRACT

My name is Doina Butcovan and I am a senior lecturer of the Pathological Morphology course at "Grigore T Popa" University of Medicine and Pharmacy of Iași. I have had over 36 years of medical expertise and 28 years of academic experience. I have been specialty registrar of epidemiology and infectious diseases since 1990, specialty registrar of pathological anatomy since 1994 and consultant of the latter specialty since 1998. In September 1991, I competed for a vacant higher education teaching position and I was employed as assistant professor of Pathological Morphology at the Faculty of Medicine of "Grigore T Popa" University of Medicine and Pharmacy of Iași. During the 28 years of my teaching career, I have climbed almost all the steps of the academic hierarchy, as I was promoted to lecturer in 1994 and then to senior lecturer in 2003. Since 2000, I have also been providing pathological anatomy diagnosis setting services at “George IM Georgescu” Institute of Cardiovascular Diseases in Iasi.

My habilitation thesis entitled “Cardiovascular Pathology Research - from Clinical Findings to Diagnosis Approach” summarizes the main results of my scientific, professional and academic research, being generally focused on cardiovascular pathology. All my scientific work has been done in the clinical and experimental pathology field and has been based on my expertise acquired during my doctoral training programme and enriched ever since.

The thesis includes three main sections divided, in their turn, in several chapters, namely:

SECTION I, entitled “Professional, Scientific and Academic Contributions”, comprises five chapters, each devoted to a priority line of research for my professional portfolio. This section includes the most relevant scientific results obtained in my research, the presentation of which is connected to the existing information in the main publication flow.

Thus, each chapter relies on a short overview of the known and accepted literature data which motivated my research and also includes the presentation of the methods used and results achieved, followed by their interpretation, and critical and constructive analyses.

Chapter 1, entitled “Etiopathological Profile of Aortic Aneurysm”, has as its starting point the current data that are focused on the study of aortic aneurysms, and refers to risk factors, etiology and pathological aspects. Our study emphasized the main role of the histological examination on surgical biopsies to accurately establish the type and degree of injury in relation to the potential risk factors. The immunohistochemical study of inflammatory markers completed the diagnostic panel in the comparative study of two rare entities like the Giant Cell Aortitis and Takayasu Aortitis, both associated with aortic aneurysm.

The research topic tackled in **Chapter II** is postoperative atrial fibrillation, an increasingly common complication of heart surgery. Our study, conducted on right auricular biopsies, revealed the etiopathological profile of the postoperative fibrillating heart, comparing the clinical data and the results of the histopathological examination in patients with postoperative atrial fibrillation and in those with sinus rhythm. The actual contribution to the current state of knowledge consists of the full diagnosis monitoring and the identification of new risk factors, including inflammatory markers, proven by immunohistochemically means. Our research has thus identified, in patients with coronary artery diseases, myocardial cell differentiation lesions, which are adaptive reactions to various ischemic conditions. The immunohistochemical and morphometric study also revealed that myocardial and epicardial inflammation are expressed differently in various ischemic states, being more prominent in patients with postoperative atrial fibrillation compared to those remaining in sinus rhythm.

Chapter III includes my contributions in the field of the study of cardiac pathology on myocardial endobiopsies, showing the essential role of this technique in cardiovascular disease diagnosis setting and the value of its applicability in inflammatory, infiltrative and idiopathic cardiomyopathies. This chapter also includes the presentation of our results in the investigation of non-elucidated cardiomyopathies, as well as the role of applying special staining techniques to obtain an accurate diagnosis. I have made numerous contributions in this field over the years, and they have all materialized in books and book chapters, papers and communications.

Chapter IV, entitled “Our Experience regarding the Surgical Pathology of Primary Heart Tumours and Diagnosis Approach”, describes our results in this area, which have been published

and extensively presented in the Habilitation Thesis. Several studies are presented that highlight the prevalence of cardiac myxoma in benign tumours and of sarcomas among malignant tumours, which emphasizes the essential role of the pathological anatomy specialist in distinguishing between benign and malignant tumours, or between primary and secondary tumours, which is only possible by a detailed microscopic and immunohistochemical study of the surgical resection specimens.

Chapter V deals with my concerns regarding the effects of excessive quantities of aluminium in drinking water on human health in chronic aluminium poisoning, by oxidative stress analysis and histopathological study of the lesions caused by Al in vital organs in the white rat, by means of various common and specific staining techniques. The paper is among the few of its kind in our country, considering the ubiquitous presence of Al and the high risk of poisoning.

The international visibility is reflected by the H-index Web of Science: 6; total number of citations: 66 (one paper has 17 citations); Books: 20 (18 as first author); Book chapters: 23 (16 as first author); ISI-ranked papers: 25 (18 as main author); BDI-ranked papers: 46 (30 as first author); in extenso papers in other journals or in conference volumes: 18 (7 as first author); activity in national grants - manager partner (1 project) and research team member: 4.

SECTION II, entitled “Career Development Plans and Future Research Evolution”, is devoted to future projects that I would like to develop based on my prior research and the opening of new perspectives for further studies, in which I intend to attract new partners. An element of great interest nowadays is the study of the pathology of cardiovascular diseases in obese patients, with an emphasis laid on immunohistochemical (ghrelin reception identification in the heart), biomolecular and genetic techniques. Academic development plans include the drafting of teaching aids for students, the involvement of students, young doctors and Ph.D. students in pathological morphology research activities.

SECTION III includes the list of references, which support the information included in this habilitation thesis.

REZUMAT

Numele meu este Doina Butcovan și sunt conferentiar la disciplina de Morfopatologie a Universității de Medicină și Farmacie "Grigore T Popa", Iași. Experiența mea medicală însumează peste 36 de ani iar cea academică peste 28 de ani. Sunt medic specialist în epidemiologie și infecțioase din 1990, medic specialist în anatomie patologică din 1994 și medic primar în aceeași specialitate din 1998. În septembrie 1991 am intrat în învățământul superior prin concurs și am fost angajată ca asistent universitar la Disciplina de Morfopatologie a Facultății de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie "Grigore T. Popa" Iași. În cei 28 de ani de carieră didactică am parcurs aproape toate treptele ierarhiei universitare: șef de lucrări (1994) și conferențiar (2003). Din 2000, prin integrare, asigur diagnosticul anatomo-patologic la Institutul de Boli Cardiovasculare "George IM Georgescu" Iași.

Teza de habilitare intitulată "Cercetări în patologia cardiovasculară-de la clinică la abordare diagnostică" prezintă rezultatele principale ale activității mele științifice, profesionale și academice, fiind centrată în general pe domeniul patologiei cardiovasculare. Toate lucrările mele științifice au fost realizate în domeniul patologiei clinice și experimentale pe baza experienței dobândite în timpul programului de formare doctorală și continuată ulterior.

Teza este structurată în trei secțiuni principale, subdivizate la rândul lor în capitole, după cum urmează:

SECȚIUNEA I, intitulată „Contribuții profesionale, științifice și academice, este organizată în cinci capitole, fiecare dedicat unei direcții de cercetare prioritare pentru portofoliul meu profesional. Această secțiune include cele mai relevante rezultate științifice obținute în cercetare, a căror prezentare este conectată la informațiile existente în fluxul principalelor publicații.

Astfel, fiecare capitol este susținut de o scurtă privire de ansamblu asupra datelor cunoscute și acceptate din literatura de specialitate care a motivat studiile și include ulterior prezentarea metodologiei utilizate și a rezultatelor obținute, urmată de interpretare, discuții critice și constructive.

Capitolul 1, intitulat “Profilul etiopatologic al anevrismului aortic” are ca punct de plecare datele actuale care se concentrează pe studiul anevrismelor aortice, referindu-se la factori de risc, etiologie si aspecte patologice. Studiul nostru s-a bazat pe rolul principal al examenului histologic pe biopsii chirurgicale pentru stabilirea cu acuratete a tipului si gradului lezional în raport cu factorii de risc potențiali. Studiul imunohistochimic al markerilor inflamatori, a completat panoul de diagnostic, în studiul comparativ a doua entități rare, cum ar fi Aortita Cu Celule Gigante si Aortita Takayasu, ambele asociate anevrismului aortic.

Capitolul II are ca subiect de cercetare fibrilatia atriala postoperatorie, o complicatie tot mai frecventa dupa interventia pe cord. Studiul nostru, efectuat pe biopsii auriculare drepte, a relevat profilul etiopatologic al inimii fibrilante postoperator, analizand comparativ datele clinice si rezultatele examenului histopatologic la pacientii cu fibrilatie atriala postoperatorie si cei ramasi in ritm sinusal. Contribuția reală la starea actuală a cunoștințelor constă în monitorizarea completă a diagnosticului și identificarea unor factori de risc noi, ce includ markeri inflamatori, demonstrati imunohistochimic. Cercetarea a identificat astfel la bolnavii coronarieni, leziuni de diferentiere a celulelor miocardice, care reprezinta reactii de adaptare la variate conditii ischemice. Studiul imunohistochimic și morfometric a relevat, de asemenea, ca inflamatia miocardica si epicardica sunt exprimate diferit in stari ischemice vaariate, avand un grad mai mare la pacientii cu fibrilatie atriala postoperatorie comparativ cu cei ramasi în ritm sinusal.

Capitolul III prezintă contribuțiile mele în domeniul studiului patologiei cardiace pe endobiopsii miocardice, aratand rolul esential al acestei tehnici in diagnosticul bolilor cardiovasculare si valoarea aplicabilității ei în cardiomiopatiile inflamatorii, infiltrative si idiopatice. Acest capitol include, de asemenea, prezentarea rezultatelor noastre în investigarea cardiomiopatiilor ne-elucidate, precum și rolul aplicarii tehnicilor de coloratie speciale pentru obtinerea unui diagnostic de acuratete. Sunt prezentate numeroase contribuții aduse de-a lungul anilor în acest domeniu, reprezentate de cărți și capitole de carte, articole și comunicări.

Capitolul IV intitulat “Experiența noastră privind patologia chirurgicală a tumorilor cardiace primare și abordarea diagnosticului” prezinta rezultatele noastre in acest domeniu tematic, care au fost publicate și prezentate pe larg în Teza de Habilitare. Sunt prezentate pe larg

mai multe studii care evidentiază predominanța mixomului cardiac din cadrul tumorilor benigne și a sarcoamelor din rândul tumorilor maligne, rezultând rolul esențial al anatomopatologului în diferențierea tumorilor benigne de tumorile maligne, și a tumorilor primare de tumorile secundare, aspect realizabil numai printr-un studiu microscopic și imunohistochimic amănunțit al pieselor de rezecție chirurgicală.

Capitolul V prezintă preocupările mele privind efectele **aluminiului în exces în apă potabilă asupra sănătății** în intoxicația cronică cu aluminiu, prin cercetarea stresului oxidativ și studiul histopatologic al leziunilor produse de Al în organe vitale la șobolanul alb, prin folosirea de diverse tehnici de colorație, uzuale și speciale. Lucrarea este printre puținele de acest gen în țara noastră, având în vedere prezenta ubiquitară a Al și riscului mare de intoxicare.

Vizibilitatea internațională este reflectată de H-index Web of Science: 6; număr total de citări: 66 (o lucrare are 17 citări); Carti 20 (18 ca prim autor); Capitole de carte-23 (16 ca prim autor); Articole ISI: 25 (din care 18 ca autor principal); articole BDI: 46 (din care 30 ca prim autor); Lucrări în extenso în alte reviste sau în volumele unor conferințe cu ISBN sau ISSN-18 (din care 7 ca prim autor); activitate în granturi naționale - director partener (1 proiect) și membru în echipe de cercetare: 4.

SECȚIUNEA a II-a, intitulată „Planuri de dezvoltare a carierei și evoluția viitoare a cercetării”, este dedicată proiectelor viitoare pe care aș dori să le dezvolt în baza cercetărilor mele anterioare și deschiderii unor perspective noi pentru studii ulterioare, în care intenționez să atrag noi colaboratori. Un element de mare interes actual este studiul patologiei bolilor cardiovasculare la pacienții obezi, cu accent pe tehnici imunohistochimice (de identificare a receptorului-grelinei la nivel cardiac). biomoleculare și genetice. Planurile de dezvoltare academică includ dezvoltarea materialelor didactice pentru studenți, implicarea studenților, a tinerilor medici și a doctoranzilor în activitățile de cercetare morfofopatologică.

SECȚIUNEA III, include lista de referințe, suportul informațiilor existente în această teză de abilitare.