



GRIGORE T. POPA UNIVERSITY OF
MEDICINE AND PHARMACY IASI

PROGRESS AND CHALLENGES IN ATHEROSCLEROSIS AND PAIN

Habilitation Thesis

ELENA COJOCARU, MD, PhD

Associate Professor

2022

Rezumat

Teza de abilitare reflectă rezultatele semnificative obținute în activitatea personală desfășurată în perioada post-doctorală (2011-2022), precum și câteva dintre direcțiile viitoare de cercetare.

Lucrarea este elaborată în conformitate cu criteriile recomandate și aprobate de către Consiliul Național de Atestare a Titlurilor, Diplomelor și Certificatelor Universitare (CNATDCU). În cadrul tezei sunt prezentate cele mai relevante rezultate științifice cu privire la studiul bolilor cardio-vasculare, inițiate în cadrul cercetării doctorale, și continuate în perioada post-doctorală cu dezvoltarea aspectelor etiopatogenice, morfologice și de management în ateroscleroză. Demersul științific personal a fost orientat și către preocupările în domeniul extrem de actual al managementului durerii în practica medicală, o problemă globală care afectează atât pacientul pediatric cât și adultul. Ambele teme au fost și sunt cercetate atât în cadrul Disciplinei de Morfopatologie, cât și în colaborare cu alte discipline ale Universității de Medicină și Farmacie” Grigore T. Popa” Iași, printre care Histologie, Fiziologie, Medicină Internă, Cardiologie, Pediatrie, Neurologie.

Teza este structurată astfel:

Secțiunea I cuprinde o trecere în revistă a realizărilor academice, profesionale și științifice din perioada postdoctorală.

Secțiunea II sumarizează câteva direcții de cercetare asupra cărora mă voi concentra în viitor.

Secțiunea III conține lista de referințe bibliografice care stă la baza prezentei lucrări.

Rezultatele cercetării științifice desfășurate și a contribuțiilor personale au fost structurate pe două direcții:

Prima direcție de cercetare prezentată în **Capitolul 1** este direcționată către studiul aterosclerozei și reprezintă o continuare a studiilor efectuate în teza de doctorat intitulată *Modificări ale histofiziologiei arteriale consecutiv leziunilor de ateroscleroză*, susținută în anul 2011. Așa cum am menționat anterior, prin colaborarea cu colegii din Disciplina de Morfopatologie, dar și prin colaborări multidisciplinare a fost posibilă elaborarea de lucrări științifice care au fost publicate în reviste de specialitate cu vizibilitate internațională, cotate ISI sau BDI.

Subcapitolul 1 face referire la studiul factorilor de risc cu impact în dezvoltarea bolii aterosclerotice. Această patologie necesită o abordare riguroasă deoarece identificarea factorilor de risc favorizanți, cu implicații certe în inițierea și progresia afecțiunii, precum și modularea celor cu rol protectiv, pot avea un impact deosebit în găsirea unei atitudini terapeutice adecvate care să amelioreze evoluția și consecințele acesteia.

Subcapitolul 2 detaliază o preocupare constantă asupra studiului inițierii și dezvoltării plăcii de aterom – leziunea de bază în ateroscleroză. În acest sens am efectuat o serie de cercetări experimentale în care am urmărit evidențierea modificărilor histopatologice care caracterizează ateroscleroza și determinarea unor markeri biochimici cu o importantă valoare prognostică. De

asemenea am studiat potențialul antiaterogen al unor aminoacizi nonpolari în condițiile unei hipercolesterolemii induse de o dietă bogată în lipide. Interesul meu a fost direcționat și către cercetarea aspectelor anatomopatologice ale plăcii aterosclerotice pe fragmente tisulare recoltate prin endarterectomie de la pacienți simptomatici.

Subcapitolul 3 face referire la rezultatele unor colaborări multidisciplinare cu privire la managementul și reabilitarea pacienților cu boală coronariană. Studii științifice legate de ateroscleroză sunt abordate în mod constant în fluxul principal de publicații, odată cu creșterea morbidității și mortalității prin boală ischemică cardiacă. Astfel, comunitatea medicală se concentrează în mod justificat asupra tratamentului și prevenției bolilor cardiovasculare, urmărind controlul factorilor de risc implicați în etiologia acestor boli.

Contribuțiile personale în urma acestor cercetări au fost publicate în reviste de prestigiu precum: *Medicine (Baltimore)*. IF: 1.889, *Medicina*. IF: 2.430, *Applied Sciences*. IF: 2.679, *Diagnostics*. IF: 3.706, *Biomolecules*. IF: 4.879, *Journal of Personalized Medicine*. IF: 4.945.

Capitolul II prezintă a doua direcție de cercetare și anume studiul durerii, un fenomen complex, polimorf și multidimensional cu consecințe patofiziologice, psihosociale și emoționale covârșitoare asupra pacientului. Pornind de la faptul că administrarea transdermală a unor compuși analgezici oferă multe avantaje față de tratamentele orale sau injectabile, preocupările personale au fost direcționate către abordarea experimentală a acestei idei. În mod concret am studiat efectul analgezic la diferite intervale de timp al unor substanțe active încorporate în diferiți carrieri asupra sensibilității nociceptive la animalele de laborator.

Contribuțiile personale în urma acestor cercetări au fost publicate în reviste de prestigiu precum: *Rom J Morphol Embryol*. IF: 1.411, *Farmacia*. IF: 1.607, *Medicina*. IF: 2.430, *Curr Pharm Des*. IF: 3.052.

Secțiunea II evidențiază direcțiile principale ce vor constitui suportul dezvoltării personale în planul activităților didactice, medicale și de cercetare. Cu referire la activitatea didactică am discutat perspectivele de evoluție privind parteneriatul cu studenții și medicii rezidenți. În ceea ce privește activitatea medicală, aceasta se va axa pe acumularea de noi cunoștințe, tehnici și dezvoltarea de noi competențe. Temele de cercetare viitoare, fundamentate pe convergența carierei didactice cu cea de coordonator de doctorat, vor avea în vedere o dimensiune europeană și un impact ridicat al rezultatelor în planul dezvoltării cunoașterii teoretice și practice. În mod concret, mă voi concentra pe continuarea cercetărilor atât în domeniul aterosclerozei, cât și al durerii, completate cu studiul fenomenului de tranziție epitelio-mezenchimală în patologia tumorală și non-tumorală.

Secțiunea III include o selecție a referințelor bibliografice citate în această teză de abilitare.

THESIS SUMMARY

The habilitation thesis reflects the significant results obtained in the personal activity carried out in the post-doctoral period (2011-2022), as well as some of the future research directions that I aim to approach.

The paper has been conducted in accordance with the criteria recommended and approved by the National Council for Attestation of University Degrees, Diplomas and Certificates (CNATDCU). Overall, the thesis presents the most relevant scientific results regarding the study of cardiovascular diseases, which were initiated in the doctoral research and continued over the postdoctoral period, focusing on the development of etiopathogenic, morphological and management aspects in atherosclerosis. During my scientific journey, the research that I have conducted was also directed towards the concerns in the current field of pain management in the clinical practice, a global problem that affects both the pediatric and the adult patient. Both topics have been and are being researched within the Discipline of Morphopathology, and in collaboration with other departments from the University of Medicine and Pharmacy "Grigore T. Popa" Iasi, including Histology, Physiology, Internal Medicine, Cardiology, Pediatrics, Neurology.

The thesis is structured as follows:

- **Section I** includes an overview of the academic, professional and scientific achievements during the postdoctoral period.
- **Section II** outlines several areas of research that I intend to develop in the future.
- **Section III** contains the list of academic references used to conduct this paper.

The results of my scientific research carried out and personal contributions are structured in two directions:

First and foremost, **Chapter 1** focuses on the study of atherosclerosis and it is a continuation of the studies conducted in the doctoral thesis entitled ***Changes in arterial structure and function related to atherosclerotic lesions*** that was completed in 2011. As previously mentioned, due to my collaboration with colleagues from the Morphopathology Department, but also through multidisciplinary ones, it was possible to conduct several scientific papers, which were published in specialized ISI or BDI journals with international visibility.

Subchapter 1 covers the study of some risk factors that influence the development of atherosclerotic disease. This particular disease requires a rigorous approach because identifying potential risk factors with definite implications for the onset and progression of this medical condition, as well as modulating those with a protective role, can have a significant impact in finding an appropriate therapeutic attitude to improve its evolution and consequences.

Subchapter 2 details a constant concern in relation to the study of the development and progression of atheroma plaque – the typical lesion of atherosclerosis. In this regard, we conducted a series of experiments with the purpose of highlighting the histopathological changes that characterize atherosclerosis as well as the identification of biochemical markers with significant prognostic significance. In addition, we investigated the antiatherogenic potential of several nonpolar amino acids in conditions of induced hypercholesterolemia by a high-fat diet. My research interest was also directed towards investigating the anatomopathological aspects of the atherosclerotic plaque on tissue fragments, that were collected by endarterectomy from symptomatic patients.

Subchapter 3 shows the results gathered from multidisciplinary collaborations in relation to the management and rehabilitation of patients suffering from coronary heart disease. As the morbidity and mortality from ischemic heart disease rises, scientific studies on atherosclerosis are constantly addressed in the main stream of publications. Therefore, the medical community justifiably focuses on the treatment and prevention of cardiovascular diseases, seeking to control the risk factors involved in the etiology of these diseases.

My personal contributions to this research have been published in prestigious journals, such as *Medicine (Baltimore)*. IF: 1.889, *Medicina*. IF: 2.430, *Applied Sciences*. IF: 2.679, *Diagnostics*. IF: 3.706, *Biomolecules*. IF: 4.879, *Journal of Personalized Medicine*. IF: 4.945.

Chapter II presents the second direction of research, namely the study of pain – a complex, polymorphic and multidimensional phenomenon with overwhelming pathophysiological, psychosocial and emotional consequences on the patient. Given that the transdermal administration of some analgesic compounds offers many advantages over oral or injectable treatments, personal concerns were focused towards the experimental approach of this idea. More precisely, we studied the analgesic effect at different time intervals of some active substances incorporated in different carriers on the nociceptive sensitivity in laboratory animals.

My personal contributions to this research have been published in prestigious journals, such as *Rom J Morphol Embryol*. IF: 1.411, *Farmacologia*. IF: 1.607, *Medicina*. IF: 2.430, *Curr Pharm Des*. IF: 3.052.

Section II highlights the main directions that will support my personal development in terms of teaching, medical and research activities. With regard to didactic activity, I reviewed the future evolution directions regarding the partnership with medical students and residents. In terms of my medical activity, it will focus on the accumulation of new knowledge, techniques and the development of new skills. Future research topics, based on the convergence of the teaching career with that of a PhD coordinator will allow me to consider the European dimension and a high impact of the results in terms of theoretical and practical knowledge development. Specifically, I will focus on continuing research in both the field of atherosclerosis and pain, in addition to the study of the epithelial-mesenchymal transition phenomenon in tumour and non-tumour pathology. **Section III** includes a selection of the references cited in this habilitation thesis.