

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

"CAROL DAVILA" BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ

**STUDIUL
COMPARATIV AL MORFOLOGIEI
PERETELUI AORTIC
ÎN FUNCȚIE DE
CAUZA DE DECES
REZUMATUL
TEZEI DE DOCTORAT**

Conducător de Doctorat:

Profesor Universitar Dr. Iancu Emil PLEȘEA

Student-Doctorand:

Doru Adrian ȘEICARU

2024

CUPRINSUL TEZEI DE DOCTORAT

C U P R I N S	I
LISTA CU LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE	VI
- ARTICOLE ÎN REVISTE ISI.....	VII
- LUCRĂRI ÎN VOLUME DE REZUMATE.....	VII
A B R E V I E R I	IX
INTRODUCERE	XII
CAPITOLUL I MORFOLOGIA AORTEI	15
- EMBRIOLOGIA AORTEI	16
- ANATOMIA AORTEI.....	19
Arterele – Descriere generală	19
Artera aortă	20
- HISTOLOGIA AORTEI	25
Peretele Arterial – Descriere generală	25
Artera Aortă	26
- ELEMENTE DE FIZIOLOGIE	32
CAPITOLUL II CAUZELE DE DECES ÎN PRACTICA MEDICALĂ	34
- GENERALITĂȚI, DEFINIȚII	35
Definiție generală.....	35
Tipuri de cauze de deces	35
- CLASIFICAREA CAUZELOR DE DECES	39
- INCIDENȚA CAUZELOR DE DECES.....	40
Incidența globală.....	40
Incidența în funcție de venit	41
- SEXUL/GENUL ȘI CAUZELE DE DECES	42
Sexul	42
Genul	43
CAPITOLUL III IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE PRINCIPALE	44
- IPOTEZA DE LUCRU	45
- OBIECTIVELE PRINCIPALE	45
CAPITOLUL IV METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII	46
- MATERIALUL STUDIAT	47

Baza de studiu	47
Materialul de studiu.....	47
- METODE DE LUCRU	49
Tipul de studiu și algoritmul de investigație.....	49
Tehnicile de investigare utilizate	50
Prelucrarea și interpretarea datelor.....	56
CAPITOLUL V PROFILUL CLINIC	60
- CAUZELE DE DECES	61
- SEXUL	62
Distribuția generală	62
Evoluția generală a parametrilor morfologici.....	62
- VÂRSTA	68
CAPITOLUL VI PROFILUL MORFOLOGIC AL PERETELUI AORTIC LA	
PACIENȚI DECEDAȚI PRIN BOLI VASCULARE	70
- DIAMETRUL AORTEI.....	71
La întregul grup.....	71
La cele două sexe.....	76
- STRATURILE PERETELUI AORTIC	77
Intima	77
Media	81
- STRUCTURA PERETELUI AORTIC	85
Fibre Elastice	85
Fibre de Colagen	89
Fibre Musculare	92
CAPITOLUL VII PROFILUL MORFOLOGIC AL PERETELUI AORTIC LA	
PACIENȚI DECEDAȚI PRIN BOLI NONVASCULARE	97
- DIAMETRUL AORTEI.....	98
La întregul grup.....	98
La cele două sexe.....	102
- STRATURILE PERETELUI AORTIC	104
Intima	104
Media	108
- STRUCTURA PERETELUI AORTIC	112
Fibre Elastice	112

Fibrele de Colagen.....	116
Fibre Musculare	119
CAPITOLUL VIII PROFILUL MORFOLOGIC AL PERETELUI AORTIC LA	
PACIENȚI DECEDAȚI PRIN MOARTE VIOLENTĂ	124
- DIAMETRUL AORTEI.....	125
La întregul grup.....	125
La cele două sexe.....	130
- STRATURILE PERETELUI AORTIC	131
Intima	131
Media	135
- STRUCTURA PERETELUI AORTIC	139
Fibre Elastice	139
Fibre de Colagen	143
Fibre Musculare	147
CAPITOLUL IX DISCUȚII.....	152
- CAUZA DE DECES	153
- PROFILURILE PERETELUI VASCULAR ÎN FUNCȚIE DE SEX.....	154
Bărbați	154
Femei.....	155
Comparație între sexe.....	155
- PROFILURILE FIECĂRUI PARAMETRU LA CELE TREI GRUPURI DE	
DECEDAȚI	156
Diametrul aortic.....	156
Tunica Intima	159
Tunica Media	161
Fibre Elastice	164
Fibre de Coloagen	166
Fibre Musculare	169
- PROFILURILE MORFOLOGICE ALE PERETELUI AORTIC LA FIECARE	
GRUP	172
Grupul de boli vasculare	172
Grupul de boli non-vasculare	177
Grupul de cauze de deces violente/suspecte	183
- COMPARAȚII CU STUDII DIN LITERATURA DE SPECIALITATE	188

CONCLUZII	192
CONTRIBUȚII PROPRII	195
BIBLIOGRAFIE	197

CUVINTE CHEIE

Aorta, Cauza de deces, Morfologie perete aortic, Remodelare, Morfometrie.

STADIUL CUNOAȘTERII

INTRODUCERE

Multitudinea de elemente morfologice, unele complexe, care constituie împreună organismul uman se află într-o permanentă interacțiune, de-a lungul întregii vieți, cu mediul înconjurător al cărui unii dintre factori sunt nocivi, contribuind la uzura structurilor tisulare, ceea ce atrage după sine și o scădere a capacităților lor funcționale. În mod paradoxal, creșterea speranței de viață determinată de ameliorarea condițiilor de trai a făcut ca, în ultimele decade, numărul și diversitatea stărilor morbide să crească prin apariția de boli întâlnite numai la persoanele vârstnice.

Interacțiunile îndelungate cu factorii nocivi din mediul înconjurător dar și bolile și leziunile apărute datorită trecerii timpului, fac ca structurile tisulare să sufere procese de transformare atât la nivel structural cât și funcțional, structurile aparatului cardiovascular în general și peretele vascular în particular nefiind exceptate de la acest cortegiu de modificări [Gallagher PJ and van der Wal AC 2019; Jaminon A et al 2019; Jani B et al 2006]. Modul de viață, nivelurile glucozei și lipidelor în sânge sau chiar și factorii genetici sunt numai câțiva dintre factorii de risc care se pot afla la originea bolilor cardiovasculare, și ei, la rândul lor, fiind influențați de înaintarea în vârstă [Lakatta EG et Levy D 2003].

Artera aortă, cel mai important segment al arborelui arterial din organismul uman, este printre cele mai expuse structuri vasculare la interacțiunea cu influențele nocive ale mediului și, în special, la cele care se cumulează pe măsura înaintării în vârstă [Stary HC et al 1992; Nakashima Y et al 2002; Hansson GK 2005].

După terminarea facultății, m-am decis să continui să aprofundez cunoștințele legate de procesul de remodelare a peretelui arterial sub influența diferitelor stări patologice care pot fi cantonate în organismul uman înscriindu-mă în programul de studii doctorale, sub coordonarea Domnului Profesor Iancu Emil Pleșea, care m-a încurajat să abordez acest fenomen.

MORFOLOGIA AORTEI

Dezvoltarea embrionară a vaselor și în special a sistemului arterial începe la 20-22 de zile de viață. Ea are un caracter segmental și simetric și se produce prin două mecanisme, sub controlul factorului de creștere a endoteliului vascular (VEGF) și a

altor factori de creștere [Bareliuc et Neagu 1977; Sadler 2006; Etesami et al 2014]: *Vasculogeneză* și *Angiogeneză*. Lumenul primordiilor vasculare apare pe măsură ce acestea fuzionează pentru a forma canale mai largi [Waldo K et Kirby M, 1998]. Celulele musculare ale tunicii media derivă din celulele creștelor neurale, formând celulele mezenchimale ale aortei dorsale [Kuo CT et al, 1997; Suri C et Yancopoulos GD, 1999; Hungerford JE et Little CD, 1999]. Perioada de transformare a rețelelor de canale endoteliale poate fi împărțită temporar și spațial în două faze [Johnson D, 2005]: *Faza Faringiană* și *Faza Postfaringiană*. Raportat la schema embrionară, Artera Aortă se dezvoltă, pornind de la sacul aortic, astfel: (a) Baza aortei – prin compartimentarea bulbului cardiac și a trunchiului arterial de către septul spiral, în jurul săptămânii a 5-a; (b) Porțiunea ascendentă proximală (dreaptă) a Arcului Aortic – din cornul drept al Aortei Ventrale; Porțiunea stângă a arcului aortic – prin persistența celui de-al 4-lea arc aortic embrionar; (d) Aorta Descendentă cu segmentele Toracic și Abdominal – din contopirea celor două aorte dorsale embrionare, sub nivelul celei de-a 7-a artere intersegmentale [Bareliuc L et Neagu N, 1977; Skandalakis LJ, 2004; Johnson D, 2005; Etesami M et al, 2014; Rosen RD et Bordoni B, 2022].

Morfologia macroscopică. Arterele sunt vasele de sânge eferente care transportă sângele de la nivelul cordului până la nivelul patului capilar. Arterele se clasifică în funcție de dimensiunile lor relative și de caracteristicile lor morfologice în trei mari categorii: Artere de Transport; Artere de Distribuție și Arteriole [Pakurar AS et Bigbee JW, 2004; Gartner LP et Hiatt JL, 2007; Junqueira LC et Carneiro J, 2007; Lindberg MR et Lamps LW, 2018]. Artera aortă este reprezentantul principal al grupului de artere care transportă volume mari de sânge oxigenat de la inimă către circulația sistemică, numite artere elastice care posedă un nivel ridicat de elasticitate. Ea poate fi împărțită, din punct de vedere topografic, în raport cu diafragma, în două mari segmente, fiecare fiind apoi subîmpărțite în mai multe segmente: Aorta Toracică (Aorta Ascendentă; Arcul Aortic / Crosa Aortică; Aorta toracică Descendentă) și Aorta Abdominală (Segmentul Supra Celiac; Segmentul Supra Renal; Segmentul Infrarenal) [Halloran BG et al, 1995; Gartner LP et Hiatt JL 2007; Tsamis A et al 2013; Kelley JD et al, 2022; Shahoud JS et al, 2022; Rosen RD et Bordoni B, 2022].

Morfologia microscopică. Structurile vasculare de tip arterial se împart, în funcție de componenta morfologică principală în [Gartner LP et Hiatt JL, 2007]: *Vase de tip Elastic* (sunt arterele de transport) și *Vase de tip Muscular* (sunt vasele de distribuție), care, în funcție de calibru sunt de două feluri: Artere și Arteriole.

Pereții întregului sistem cardiovascular au, peste un anumit diametru, același plan structural, cuprinzând trei straturi sau tunici concentrice care sunt continui de la cord către vase.

Grosimea și constituenții structurali ai acestor straturi variază în funcție de funcțiile mecanice și metabolice ale fiecărui segment al sistemului cardiovascular. Acestea sunt, dinspre lumen spre exterior: Tunica Internă, numită Endocard la cord și tunica Intima la vase; Tunica mijlocie, numită Miocard la cord și tunica Media la vase; Tunica Externă, numită Epicard (pericard visceral) la cord și tunica Adventicea la vase [Bank AJ et al, 1996; Gasser TC et al, 2006; Fortier A et al, 2014].

Există două categorii de componente principale ale oricărui perete arterial, și anume: Diferitele tipuri de celule (Celule Endoteliale (ECs); Celule Musculare netede vasculare (VSMCs); Fibroblaști; Pericite) și Componentele structurale ale Matricei Extracelulare (ECMs) (Fibre de Elastină; Fibre de Colagen; Mucopolizaharide). Aceste elemente morfologice constitutive sunt prezente în diferite proporții în diferite regiuni ale pereților vasculari cu excepția capilarelor care au un perete simplu format din celule endoteliale, membrană bazală și pericite. [Junqueira LC et Carneiro J, 2007; Kentish JC, 2008].

CAUZELE DE DECES ÎN PRACTICA MEDICALĂ

Este important de știut de ce mor oamenii pentru că astfel vom ști cum să îmbunătățim felul lor de a trăi. Evidențierea numărului de oameni care mor în fiecare an este utilă la evaluarea eficacității sistemelor de sănătate și la direcționarea resurselor acolo unde este cel mai mult nevoie de ele [WHO, 2020].

Definiție generală. Cauza de deces este definită de către Organizația Mondială a Sănătății (OMS/WHO) în Clasificarea internațională a bolilor (ICD) drept: "Afecțiunea sau leziunea care a declanșat succesiunea de evenimente morbide care a condus în mod direct la moarte", sau drept "Circumstanțele accidentului sau ale actului de violență care au produs leziunea fatală".

Clasificările pot să difere, fie în situația în care cauza de deces este multiplă sau dificil de evaluat, fie atunci când consemnarea procedurilor se face în mod diferit. Consecința este că datele statistice din diferitele țări nu sunt în totalitate comparabile, deși s-a încercat pe cât posibil o armonizare internațională a definițiilor.

Tipuri de cauze de deces. Definiția generală a cauzei de deces are însă mai multe nuanțe în funcție de profilul cauzei generatoare de moarte, și anume: Cauza de

deces antecedentă (CDA), Cauza de deces evitabilă (CDEv), Cauza de deces concurentă (CDC), Cauza de deces care contribuie (CDD) sau Cauza de deces externă (CDEx).

Clasificarea cauzelor de deces. stările patologice cauzatoare de moarte au devenit mai numeroase și mai diversificate în ultimele decade [Omran AR,1971; Heidenreich PA et al, 2011; ; Kennedy BK et al, 2014; Townsend N et al, 2016; OECD, 2017; GBD 2017 Causes of Death Collaborators, 2018; Ritchie H et al, 2018; Bergeron-Boucher MP et al 2020, 2016]. Ca o consecință, de-a lungul timpului, au existat numeroase încercări de clasificare a cauzelor de deces, unele conținând mai multe iar altele mai puține categorii de clasificare [GBD CN (Global Burden of Disease Collaborative Network) 2018; Teker AG et al, 2021].

Clasificarea Internațională a Bolilor, revizuirea a 10-a (ICD-10) definește 19 grupuri și 211 subgrupuri de boli. Mai mult, în primul nivel de clasificare al studiului GBD (Global Burden Disease), cauzele de deces au fost împărțite în trei grupuri și anume [Ritchie H et al, 2018; GBD, 2017, 2019; WHO, 2020; Teker et al, 2021]: Grupul I sau grupul Bolilor Comunicabile (CDs), Grupul II în care sunt incluse Bolile Non Comunicabile (NCDs) și Grupul III în care sunt incluse Rănirile.

Incidența cauzelor de deces. Cauzele de deces au devenit, o dată cu trecerea timpului, din ce în ce mai diverse motivul principal fiind introducerea unor noi sisteme de măsurare a variabilității lor [Bergeron-Boucher MP et al 2020]. Cu toate acestea, ele tind să se concentreze în câteva cauze cuprinzătoare [Iszak J, 1986].

Cauzele de deces variază semnificativ de la o țară la alta. Astfel, dacă în țările cu venit mare pe cap de locuitor domină bolile necomunicabile, în țările cu venituri scăzute pe cap de locuitor, rămân frecvente încă bolile infecțioase, boli care constituie cel mai important contingent din grupul maladiilor comunicabile.

Sexul/genul și cauzele de deces. Diferențele între sexe în ceea ce privește prevalența bolilor, manifestările acestora și răspunsul la tratament își au originea în diferențele genetice dintre bărbați și femei [Arnold AP, 2017]. Expimarea genică specifică fiecărui sex datorată copierii genomice se extinde și la autozomi și aceste gene copiate prezintă expresie specifică pentru sex și pentru țesut la oameni [Baran Y et al, 2015].

Genul este o variabilă la fel de importantă ca și sexul în starea de sănătate umană și influențează comportamentul comunităților, clinicienilor și pacienților [Pelletier R et al, 2015, 2016].

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Ipoteza de lucru care a stat la baza studiului de față a fost identificarea posibilelor influențe pe care o stare morbidă care poate conduce la decesul pacientului le poate exercita asupra morfologiei peretelui arterei aorte, cel mai important segment al arborelui vascular arterial.

Obiectivele principale. Studiul are două obiective principale: (a) Evaluarea dimensiunilor straturilor principale ale peretelui aortic și a diametrului mediu al arterei aorte și (b) Evaluarea densității principalelor elemente morfologice ale peretelui aortic. Seturile de parametri stabiliți au fost evaluați în raport cu Cauza de deces, cu Sexul cazurilor și cu Regiunile topografice ale Aortei.

MATERIAL ȘI METODE

Baza de studiu a lucrării de față a fost reprezentată de un grup de 90 de pacienți decedați fie în spital fie în afara spitalului, care au fost supuși necropsiei în scop diagnostic. Studiul a fost efectuat în conformitate cu Standardele de Etică stabilite de Declarația de la Helsinki. Toți aparținătorii pacienților decedați au semnat un consimțământ informat pentru efectuarea necropsiei.

Lotul inițial de studiu a fost subsecvent împărțit în mai multe subploturi în funcție de Cauza de deces și Regiunea topografică a Aortei, și anume Grupul de pacienți decedați din cauza unei boli vasculare (V_P), Grupul de pacienți decedați din cauza unei boli non vasculare (NV_P) și Grupul de pacienți decedați din cauza unei stări cauzatoare de moarte suspectă sau violentă (MV/VDth).

Materialul de studiu a fost reprezentat de două categorii de surse de date: Protocoale de necropsie și Material biologic uman recoltat de la cadavru reprezentat de fragmente de perete aortic prelevate de la diferite niveluri topografice (Secțiunea Nr. 1 – la nivelul regiunii ascendente a aortei, etichetată "01 B", Secțiunea Nr. 2 – la nivelul arcului aortic, etichetată "02 C", Secțiunea Nr.3 – la nivelul regiunii toracice a aortei, etichetată "03 T" și Secțiunea Nr. 4 – la nivelul regiunii abdominale, etichetată "04 Ab").

Tipul de studiu. Studiul fost un studiu unicentric și a avut o componentă prospectivă în ceea ce privește prelevarea materialului de studiu și o componentă retrospectivă în ceea ce privește colectarea datelor din documentele medicale ale pacienților decedați,

Parametrii evaluați au fost împărțiți în două categorii: Parametri clinici (Cauza de deces, Sex) și Parametri Morfologici (Grosimea tunicii Intima a peretelui aortic – IN; Grosimea tunicii Media a peretelui aortic – MED, Diametrul aortic – D_AO, Densitatea fibrelor elastice (FE) la nivelul tunicii Media a peretelui aortic, Densitatea fibrelor de colagen (FCOL) la nivelul tunicii Media a peretelui aortic, Densitatea celulelor musculare netede (FM) la nivelul tunicii Media a peretelui aortic, Raportul FE/FCOL, Raportul FE/FM și Raportul FCOL/FM).

Tehnicile de investigare utilizare. *Măsurarea diametrelor aortice* a fost efectuată pe fotografiile calibrate ale inelelor de perete aortic fixate cu ajutorul unui software construit special cu ajutorul mediului de programare MATLAB (MathWorks, USA) [Șeicaru DA et al, 2021]. Determinarea celorlalți parametri a fost efectuată pe lame virtuale colorate cu Orceină și Tricromic Goldner cu ajutorul a două programe dedicate: Aperio ImageScope [v12.3.2.8013] și un alt modul special de morfometrie construit cu ajutorul mediului de programare MATLAB (MathWorks, USA).

Prelucrarea și interpretarea datelor. *Prelucrarea datelor preliminare* de la cazurile introduse în baza de date a fost efectuată cu ajutorul modulului Microsoft Excel din pachetul de programe Microsoft Office 2019 Professional și programul de tip „add in” XLSTAT 2014 pentru modulul „Excel”, trial version. *Indicatorii statistici* calculați au fost : Valoarea cea mai mică (VMIN) ; Valoarea cea mai mare (VMAX), Valoarea medie (VMEDIE) și Deviația standard (STDEV). *Evaluarea statistică* a fost efectuată cu ajutorul următoarelor teste: Testul "t" (Two-Sample Assuming Equal Variances) și testul de corelație "Pearson".

DISCUȚII

CAUZA DE DECES

Cele două scale de evaluare a diferitelor cauze de deces întâlnite la cazurile noastre au fost foarte diferite una ce cealaltă. Folosind bazele de date internaționale accesibile on-line interactive [Șeicaru DA et al, 2023, GBD CN 2018, Ritchie H et al, 2018], am putut colecta date legate de ierarhiile cauzelor de deces în lume și în țara noastră în aceeași perioadă în care am constituit grupul nostru de studiu (anul 2013).

Singura suprapunere perfectă dintre cele două scale a fost între grupul "Agresiunilor" din scala internațională și grupul "cauzelor de deces violente/suspecte" din scala noastră la nivelul tuturor celor trei serii de date comparate. În rest, grupul cauzelor de deces prin boli necomunicabile a inclus, în toate cele trei serii de cazuri,

toate cazurile de deces din cauza unor boli vasculare și majoritatea cazurilor de deces din cauza unor boli non-vasculare din scala noastră.

Noi am inclus grupul deceselor prin boli comunicabile în grupul nostru de decese prin boli non-vasculare. Am putut observa, pe de-o parte, că, la nivel național, acest grup a reprezentat cel mai mic procent din toate cauzele de deces în comparație cu statisticile mondiale și chiar cu grupul nostru. Pe de altă parte, grupul nostru Agresiune/Moarte violentă a avut o extensie semnificativă (puțin mai mult de 30% din cazuri). Explicația este una tehnică oarecum, în sensul că, pentru a obține o plajă largă de vârste, am inclus în grupul nostru de observație și autopsii medico-legale, întâlnite mai ales la decedați mai tineri și cu cauze de deces aparținând grupului mai sus menționat.

PROFILURILE PERETELUI VASCULAR ÎN FUNCȚIE DE SEX

La bărbați, indiferent de cauza de deces, **diametrul aortic** s-a redus continuu și semnificativ, de aproape două ori, dinspre bază spre segmentul terminal, abdominal. **Tunica Intima**, în schimb, s-a îngroșat constant și de asemenea semnificativ, de două ori, de la bază până la nivelul regiunii abdominale. **Tunica media** a suferit, ca și diametrul aortic, un fenomen de reducere continuă însă mai atenuat, a grosimii sale cu 25% de la nivelul bazei până la nivelul regiunii abdominale [Albu M, Șeicaru DA et al, 2022].

În ceea ce privește componenta fibrilară, **densitatea FE** a avut o tendință continuă, însă cu mici fluctuații, de scădere dinspre regiunea proximală spre cea distală a aortei, micșorându-se cu 3%. **Densitatea FCOL** a înregistrat fluctuații mari între diferitele regiuni topografice ale aortei înregistrând în ansamblu o creștere de numai 2,3% între capătul proximal și cel distal, cu cele mai reduse valori la nivelul regiunii toracice și cele mai ridicate valori la nivelul regiunii abdominale. **Densitatea FM** a prezentat și ea fluctuații de-a lungul traiectului aortic, înregistrând, în ansamblu o creștere de numai 1,2% între bază și regiunea abdominală, cu cele mai scăzute valori la nivelul regiunii crosse și cele mai ridicate valori la nivelul regiunii toracice [Albu M, Șeicaru DA et al, 2021].

La femei, **diametrul aortic** s-a redus de asemenea continuu și semnificativ, tot de aproape două ori, dinspre capătul proximal spre cel distal al aortei. **Tunica Intima**, s-a îngroșat și ea, la fel ca la bărbați, constant și semnificativ de la bază până la nivelul regiunii abdominale, însă de mai mult de două ori. **Tunica media** a suferit, ca și la bărbați, un fenomen de reducere continuă a grosimii sale însă cu aproximativ 30% de

la nivelul capătului proximal până la nivelul capătului distal [Albu M, Șeicaru DA et al, 2022].

În ceea ce privește densitățile componentelor fibrilare, acestea au înregistrat fluctuații semnificative și tendințe diferite de evoluție de-a lungul întregului traiect vascular. Astfel, **densitatea FE** a avut o tendință oscilantă de reducere dinspre capătul proximal spre cel distal al aortei micșorându-se în ansamblu cu 0,9% însă înregistrând creștere semnificativă la nivelul regiunii crosei. **Densitatea FCOL** a înregistrat în ansamblu o creștere de numai 0,3% între capătul proximal și cel distal, însă cu fluctuații mari între diferitele regiuni topografice ale aortei înregistrând cele mai reduse valori la nivelul regiunii crosei (cu 3% mai mici decât la nivelul bazei) și o revenire la valori puțin mai mari la nivelul capătului distal față de cel proximal. **Densitatea FM** a prezentat și ea fluctuații de-a lungul traiectului aortic, însă mult mai atenuate, înregistrând, în ansamblu o discretă creștere de numai 0,7% între bază și regiunea abdominală, cu cele mai ridicate valori la nivelul regiunilor de mijloc, cu 2% mai mari decât cele de la nivelul bazei [Albu M, Șeicaru DA et al, 2021].

PROFILURILE FIECĂRUI PARAMETRU LA CELE TREI GRUPURI

Comportamentul diametrului mediu al arterei aorte legat de tipul de cauză de deces a persoanei poate fi caracterizat astfel:

Valoarea medie a diametrului aortic a scăzut în mod constant și semnificativ (în jur de 40%) de la capătul proximal către capătul distal al traiectului aortic indiferent de tipul de cauză de deces și a fost mai mică la nivelul grupului de control comparativ cu grupurile cu decese din cauza unor stări de boală (vasculară sau non vasculară) cu în jur de 20% la toate nivelurile topografice ale traiectului aortic.

În cazul grupurilor cu decese din cauza unor stări de boală, valorile medii ale diametrului înregistrate la nivelul fiecărui grup în diferitele regiuni topografice au fost aproape identice.

Același pattern de evoluție s-a păstrat și la cele două sexe luate separat, cu mențiunile că diametrul aortic a fost totdeauna puțin mai mare la bărbați decât la femei în general, puțin mai mare de asemenea la bărbați decedați în urma unor boli non vasculare decât la cei decedați în urma unor boli vasculare iar diferența dintre valorile medii ale diametrului în cazul grupului de control la femei față de grupurile cu decese din cauze patologice a fost semnificativ mai mare decât aceeași diferență la bărbați de-a lungul întregului traiect al vasului chiar dacă s-a redus către capătul distal (33% → 25% vs 15% → 14%).

Comportamentul grosimii tunicii Intima legat de tipul cauzei provocatoare de moarte (patologică sau nu) poate fi caracterizat astfel:

Tunica Intima a crescut în grosime în mod constant și semnificativ (în jur de 50%) de la capătul proximal către capătul distal al aortei indiferent de tipul de cauză de deces și a fost mai subțire la nivelul grupului de control comparativ cu grupurile cu decese din cauza unor stări de boală (vasculară sau non vasculară) la toate nivelurile topografice ale traiectului aortic cu până la 17% la nivelul capătului terminal.

În cazul grupurilor cu decese din cauza unor stări de boală, valorile medii ale grosimii tunicii Intima înregistrate la nivelul grupului cu decese din cauze vasculare în diferitele regiuni topografice au fost, în general, puțin mai mari, exceptând capătul terminal al vasului.

Același pattern de evoluție s-a păstrat și la cele două sexe luate separat, cu mențiunile că grosimea tunicii Intima a fost, la femei, totdeauna puțin mai mare în grupul pacienților decedați în urma unor boli vasculare decât la cei decedați în urma unor boli non vasculare și, tot la femei, diferența dintre valorile medii ale grosimii tunicii Intima în cazul grupului de control față de grupurile cu decese din cauze patologice a fost semnificativ mai mare decât aceeași diferență la bărbați de-a lungul întregului traiect al vasului, accentuându-se către capătul distal al vasului.

Comportamentul grosimii tunicii Media legat de tipul cauzei provocatoare de moarte (patologică sau nu) poate fi caracterizat astfel:

Tunica Media, în schimb, a scăzut în grosime în mod constant și semnificativ (în jur de 27%) de la capătul proximal către capătul distal al aortei, indiferent de tipul de cauză de deces, și a fost puțin mai subțire la nivelul grupului de control comparativ cu grupurile cu decese din cauza unor stări de boală (vasculară sau non vasculară) la toate nivelurile topografice ale traiectului aortic cu între 1,5% și 7,5%.

În cazul grupurilor cu decese din cauza unor stări de boală, valorile medii ale grosimii tunicii Media înregistrate la nivelul grupului cu decese din cauze vasculare au fost, în general, puțin mai mari în diferitele regiuni topografice, exceptând capătul proximal al vasului.

Același pattern de evoluție s-a păstrat și la cele două sexe luate separat, cu mențiunile că grosimea tunicii Media a fost, la bărbați, puțin mai mare în grupul pacienților decedați în urma unor boli vasculare decât la cei decedați în urma unor boli non vasculare numai în segmentele proximale ale vasului în timp ce, la femei, grosimea tunicii Media a fost puțin mai mare în grupul pacienților decedați în urma unor

boli vasculare decât la cei decedați în urma unor boli non vasculare în primele trei segmente ale vasului iar diferența dintre valorile medii ale grosimii tunicii Media în cazul grupului de control față de grupurile cu decese din cauze patologice a fost semnificativ mare decât aceeași diferență la bărbați de-a lungul întregului traiect al vasului.

Comportamentul densității fibrelor elastice (FE) legat de tipul cauzei provocatoare de moarte (patologică sau nu) poate fi caracterizat astfel:

Fibrele de Elastină (FE) au avut o variație sincronă, cu un trend descendent continuu de-a lungul segmentelor aortice, indiferent dacă persoana a prezentat o stare patologică sau nu. Valorile cele mai scăzute ale densității lor au fost întâlnite la pacienții decedați din cauza unor stări patologice vasculare. Ele au fost întotdeauna mai reduse cantitativ decât FCOL la pacienții care au decedat datorită unei stări patologice, indiferent dacă aceasta a fost vasculară sau non-vasculară iar valorile cele mai ridicate ale densității lor au fost observate la grupul de control [Șeicaru DA, Albu M et al, 2023].

Pattern-ul de evoluție s-a păstrat oarecum și la cele două sexe luate separat în sensul ierarhiei valorilor medii ale celor trei grupuri. Totuși, densitatea FE la grupul de control a fost mai mare la femei față de bărbați, tendința de scădere a valorilor densității a fost mai accentuată la grupurile de pacienți decedați din cauza unei stări patologice la bărbați față de femei, valorile cele mai scăzute ale densității lor au fost întâlnite la pacientele decedate din cauza unor stări patologice vasculare iar diferența între grupul de control și grupurile cu decese din cauze patologice a fost mai mare la femei.

Comportamentul densității fibrelor de colagen (FCOL) legat de tipul cauzei provocatoare de moarte (patologică sau nu) poate fi caracterizat astfel:

Fibrele de Colagen (FCOL) au avut o variație sincronă, cu un trend oscilant dar stabil de-a lungul regiunilor aortice numai la pacienții decedați din cauza unei stări patologice non-vasculare sau la persoanele care au decedat de o cauză de moarte violentă sau suspectă. Valorile lor cele mai mari au fost întâlnite la pacienții care au decedat din cauza unor stări patologice vasculare și cele mai scăzute la cazurile din grupul de control.

Cantitățile lor au fost totdeauna mai ridicate decât cele ale FE la pacienții care au decedat din cauza unei stări patologice, vasculare sau nu dar au fost mai scăzute decât cele ale FE la persoanele care au decedat de o cauză de moarte violentă sau suspectă (considerate a fi grupul de control) [Șeicaru DA, Albu M et al, 2023].

Pattern-ul de evoluție oscilant s-a păstrat și la cele două sexe luate separat precum și ierarhia valorilor medii ale celor trei grupuri, cu precizarea că diferențele între grupuri au fost mai accentuate la femei comparativ cu bărbații și valorile medii au fost în general mai ridicate la femei față de bărbați.

Comportamentul densității fibrelor musculare netede (FM) legat de tipul cauzei provocatoare de moarte (patologică sau nu) poate fi caracterizat astfel:

Fibrele Musculare (FM) au avut o variație sincronă a valorilor densității medii, cu un trend oscilant dar ascendent de-a lungul traiectului aortic numai la grupurile de pacienți care au decedat din cauza unei stări patologice (vasculare sau non-vasculare), mai accentuat la grupul de pacienți decedați din cauze vasculare.

La persoanele care au decedat de o cauză de moarte violentă sau suspectă (considerate a fi grupul de control) tendința, de asemenea oscilantă, a fost însă una descendentă.

Valorile lor cele mai mari au fost întâlnite în primele trei regiuni ale persoanelor care au decedat de o cauză de moarte violentă sau suspectă (considerate a fi grupul de control) iar valorile cele mai mici au fost întâlnite tot în primele trei regiuni la persoanele care au decedat de o cauză vasculară.

Cantitatea lor a fost totdeauna cel puțin de două ori mai mică decât cea a celorlalte două tipuri de fibre, indiferent dacă persoana a decedat din cauza unei stări patologice sau nu [Șeicaru DA, Albu M et al, 2023].

La cele două sexe luate separat au fost observate pattern-uri evolutive similare însă ierarhizarea valorilor densităților medii din cele trei grupuri a fost total diferită în sensul că, la bărbați, valorile cele mai mari au fost întâlnite la nivelul grupului de control în timp ce, la femei, ele au fost întâlnite la grupul de pacienți decedați din cauza unor boli non vasculare, la o distanță semnificativă de celelalte două grupuri.

COMPARAȚII CU STUDII DIN LITERATURA DE SPECIALITATE

Literatura de specialitate consultată nu ne-a oferit prea multe date pentru a le compara cu cele obținute de noi. În general, majoritatea studiilor au fost fie treceri în revistă ale datelor anterioare, conținând considerații generale, fie analize ale peretelui aortic ca un întreg. În majoritatea dintre ele, evaluarea cantitativă a peretelui aortic s-a făcut cu ajutorul investigației ecografice cu excepția unui singur studiu care a fost efectuat pe preparate histopatologice [Schrieffl AJ et al, 2012 Bulut A et al, 2019; Koc AS & Sumbul HE, 2018 Sumbul HE and Koc AS, 2019].

În ceea ce privește densitatea diferitelor tipuri de fibre componente ale tunicii Media, am găsit un singur studiu în literatura consultată [Dobrin PB,1997] care compară cantitățile de fibre elastice și de fibre de colagen de-a lungul diferitelor regiuni al aortei.

CONCLUZII

Studiul de față cuprinde o evaluare individuală și comparativă a diametrului aortic, a straturilor și a constituenților morfologici principali ai peretelui vascular aortic în relație cu diferitele cauze de deces. Rezultatele obținute au condus la conturarea câtorva concluzii care pot avea semnificație și pot fi aplicate în practica medicală:

- Diferitele stări patologice care conduc la deces pot influența atât geometria peretelui aortic cât și compoziția fibrilară a tunicii media a aortei. Astfel, toate stările patologice cauzatoare de deces determină o creștere a diametrului aortic și a grosimilor tunicilor intima și media comparativ cu valorile întâlnite la decedații din cauze violente sau suspecte considerați grup de control.
- Aceste modificări se produc pe un fond general de scădere a diametrului aortic și a grosimii tunicii media și de creștere a grosimii tunicii intima de-a lungul traseului arterei aorte, indiferent dacă decesul a survenit din cauza unei stări patologice sau nu.
- Toate stările patologice cauzatoare de moarte (vasculare sau non vasculare) determină, la nivelul tunicii media o creștere a cantității de fibre de colagen și o reducere a cantității de fibre elastice comparativ cu stările non patologice cauzatoare de moarte.
- În toate aceste cazuri, nivelul densității fibrelor de colagen este mai ridicat decât nivelul densității fibrelor elastice în timp ce, la cazurile decedate din cauza unor condiții non patologice raportul se inversează, cantitatea de fibre elastice fiind mai mare decât cea de fibre de colagen.
- Sexul pacienților decedați și-a pus și el amprenta pe fenomenul de remodelare a peretelui aortic de-a lungul traiectului vasului, evidențiindu-se particularități în cele trei grupuri de pacienți decedați cum ar fi:
 - • valori mai mari ale diametrului în bolile non vasculare la bărbați decât la femei,
 - • ambele tunici cu grosimi medii mai mari la femei decât la bărbați în bolile vasculare,

- • evoluție divergentă a principalelor tipuri de fibre la femei comparativ cu bărbați, în bolile vasculare, constând într-o valoare mai mică a densității fibrelor elastice și o valoare mai mare a densității fibrelor de colagen.
- • Considerăm că studiile trebuie continuate și extinse pentru a scoate la iveală și alte modificări ale morfologiei peretelui aortic în particular și ale peretelui vascular în general care ar putea fi puse în legătură cu stările patologice care conduc la deces dar care, până la acest moment, de fapt, afectează întregul organism.

CONTRIBUȚII PROPRII

Studiul de față face parte dintr-un proiect mai extins de evaluare a fenomenului de îmbătrânire a structurilor componente ale aparatului cardiovascular – perete cardiac și perete arterial, proiect care început să se desfășoare în urmă cu mai bine de 10 ani în cadrul Disciplinei de Anatomie Patologică și a Școlii Doctorale a UMF din Craiova sub coordonarea Domnului Profesor Iancu Emil Pleșea și s-a derulat din 2018 în continuare, la Școala Doctorală a UMF "Carol Davila" din București.

Analiza remodelării morfologice complexe a elementelor componente macroscopice și microscopice ale peretelui aortic, cea mai importantă regiune vasculară arterială a organismului uman, analiză efectuată la toate nivelurile sale topografice și în relație cu stările patologice cauzatoare de deces este, după cunoștința noastră, unica abordare științifică de acest tip din literatura medicală de specialitate de la noi din țară.

În afară de aceasta, caracterul original dar și novator în același timp este susținut de algoritmul de evaluare a diferiților parametri morfologici, care s-a bazat pe conceptul de analiză cantitativă, obiectivă a acestora, lucru posibil datorită utilizării Inteligenței Artificiale reprezentată de instrumente computaționale dedicate analizei de imagini morfologice, fie macroscopice, fie histologice, unele dintre aceste instrumente fiind create special pentru proiect. Aceste instrumente noi și originale se pot adăuga metodologiei de cercetare morfologică atât de la noi din țară cât și pe plan internațional.

O altă componentă care constituie o trăsătură originală a algoritmului de investigare este abordarea fiecăruia dintre parametrii morfologici (macroscopici sau microscopici) pe de-o parte individual iar, pe de altă parte, comparativ în raport cu trei criterii majore stabilite: tipul de cauză de deces, topografia modificărilor la nivelul arterei aorte, și sexul pacienților decedați.

Rezultatele obținute pe parcursul derulării cercetărilor au fost validate consistent, prin: patru articole publicate, ca prim autor (2) sau autor principal (2), în jurnale medicale cotate ISI și șase lucrări comunicate la manifestări științifice prestigioase atât din țara noastră cât și din străinătate.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Albu M, **Șeicaru DA**, Pleșea RM, Mirea OC, Gherghiceanu F, Grigorean VT, Șerbănescu MS, Pleșea IE, Lițescu M. Remodeling of the aortic wall layers with ageing. *Rom J Morphol Embryol*. 2022, 63(1):71-82. <https://doi.org/10.47162/RJME.63.1.07>. PMID: 36074670; PMCID: PMC9593119
2. Albu M, **Șeicaru DA**, Pleșea RM, Mirea OC, Gherghiceanu F, Grigorean VT, Cordoș I, Lițescu M, Pleșea IE, Șerbănescu MS. Assessment of the aortic wall histological changes with ageing. *Rom J Morphol Embryol*. 2021, 62(1):85-100. doi: 10.47162/RJME.62.1.08. PMID: 34609411; PMCID: PMC8597368
3. Arnold AP. A general theory of sexual differentiation. *J Neurosci Res*. 2017, 95(1-2):291-300. <https://doi.org/10.1002/jnr.23884>. PMID: 27870435; PMCID: PMC5369239
4. Bank AJ, Wang H, Holte JE, Mullen K, Shammas R, Kubo SH. Contribution of collagen, elastin, and smooth muscle to in vivo human brachial artery wall stress and elastic modulus. *Circulation*, 1996, 94(12):3263–3270. <https://doi.org/10.1161/01.cir.94.12.3263> PMID: 8989139
5. Baran Y, Subramaniam M, Biton A, Tukiainen T, Tsang EK, Rivas MA, Pirinen M, Gutierrez-Arcelus M, Smith KS, Kukurba KR, Zhang R, Eng C, Torgerson DG, Urbanek C; GTEx Consortium; Li JB, Rodriguez-Santana JR, Burchard EG, Seibold MA, MacArthur DG, Montgomery SB, Zaitlen NA, Lappalainen T. The landscape of genomic imprinting across diverse adult human tissues. *Genome Res*. 2015, 25(7):927-936. <https://doi.org/10.1101/gr.192278.115>. PMID: 25953952; PMCID: PMC4484390.
6. Bareliuc L, Neagu N. Dezvoltarea Aparatului Cardiovascular În: Bareliuc L, Neagu N. (Editors) *Embriologie Umană*, Editura Medicală, 1977, 146
7. Bergeron-Boucher MP, Aburto JM, van Raalte A. Diversification in causes of death in low-mortality countries: emerging patterns and implications. *BMJ Glob Health*, 2020, 5(7):e002414. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2020-002414> PMID: 32694219 PMCID: PMC7375425
8. Bergeron-Boucher MP, Bourbeau R, Légaré J. Changes in cause-specific mortality among the elderly in Canada, 1979–2011. *Can Stud Popul*, 2016, 43(3–4):215–233. <https://doi.org/10.25336/P69W3W>. <https://journals.library.ualberta.ca/csp/index.php/csp/article/view/25526>
9. Bulut A, Acele A, Donmez Y, Pekoz BC, Erdogan M, Sumbul HE, Icen YK, Koc M. Aortic intima-media thickness can be used to determine target organ damage in adult patients with coronary artery disease risk factors. *Arch Med Sci Atheroscler Dis*, 2019, 4:e183–e190. <https://doi.org/10.5114/amsad.2019.87002>. PMID: 31538122 PMCID: PMC6747883
10. Dobrin PB. Physiology and pathophysiology of blood vessels. In: Sidawy AN, Sumpio BE, DePalma RG (eds). *The basic science of vascular disease*. Futura Publishing Co., Armonk, New York, USA, 1997, 69–105. <https://www.worldcat.org/title/35229112>
11. Etesami M, Ashwath R, Kanne J, Gilkeson RC, Rajiah P. Computed tomography in the evaluation of vascular rings and slings. *Insights Imaging*. 2014, 5(4):507-521. <https://doi.org/10.1007/s13244-014-0343-3>. PMID: 25008430; PMCID: PMC4141344.
12. Fortier A, Gullapalli V, Mirshams, RA. Review of biomechanical studies of arteries and their effect on stent performance. *IJC Heart & Vessels*, 2014, 4: 12-18, <https://doi.org/10.1016/j.ijchv.2014.04.007>.
13. Gallagher PJ and van der Wal AC. Blood vessels. In: Mills SE (Editor) *Histology for Pathologists*, 5th edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2019 pp:190-216 <https://www.wolterskluwer.com/en/solutions/ovid/histology-for-pathologists-3488>
14. Gartner LP, Hiatt JL, *Color Textbook of Histology*, Third Edition, Elsevier Inc, 2007, 253-259
15. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*, 2018, 392(10159):1736–1788. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32203-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32203-7). Erratum in: *Lancet*, 2019, 393(10190):e44. Erratum in: *Lancet*, 2018, 392(10160):2170. PMID: 30496103 PMCID: PMC6227606

16. Gasser TC, Ogden RW, Holzapfel GA. Hyperelastic modelling of arterial layers with distributed collagen fibre orientations. *J R Soc Interface*. 2006, 3(6):15-35. <https://doi.org/10.1098/rsif.2005.0073>. PMID: 16849214; PMCID: PMC1618483
17. GBD CN (Global Burden of Disease Collaborative Network). Global burden of disease study 2017 (GBD 2017) covariates 1980–2017. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), Seattle, WA, USA, 2018. <http://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2017-covariates-1980-2017>
18. Halloran BG, Davis VA, McManus BM, Lynch TG, Baxter BT. Localization of aortic disease is associated with intrinsic differences in aortic structure. *J Surg Res*, 1995, 59(1):17-22. <https://doi.org/10.1006/jsre.1995.1126>. PMID: 7630123
19. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2005, 352(16):1685–1695. <https://doi.org/10.1056/NEJMra043430> PMID: 15843671
20. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, Finkelstein EA, Hong Y, Johnston SC, Khera A, Lloyd-Jones DM, Nelson SA, Nichol G, Orenstein D, Wilson PW, Woo YJ; American Heart Association Advocacy Coordinating Committee; Stroke Council; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Arteriosclerosis; Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiopulmonary; Critical Care; Perioperative and Resuscitation; Council on Cardiovascular Nursing; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2011, 123(8):933–944. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31820a55f5> PMID: 21262990
21. Holzapfel GA, Sommer G, Auer M, Regitnig P, Ogden RW. Layer-specific 3D residual deformations of human aortas with non-atherosclerotic intimal thickening. *Ann Biomed Eng*, 2007, 35(4):530-545. <https://doi.org/10.1007/s10439-006-9252-z>. PMID: 17285364.
22. Hungerford JE, Little CD. Developmental biology of the vascular smooth muscle cell: building a multilayered vessel wall. *J Vasc Res*. 1999, 36(1):2-27. <https://doi.org/10.1159/000025622>. PMID: 10050070.
23. Iszak J. Measuring the secular changes of the concentration of death causes. *Genus*. 1986, 42(3-4):197-208. PMID: 12280634.
24. Jaminon A, Reesink K, Kroon A, Schurgers L. The role of vascular smooth muscle cells in arterial remodeling: focus on calcification-related processes. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(22):5694. <https://doi.org/10.3390/ijms20225694> PMID: 31739395 PMCID: PMC6888164
25. Jani B, Rajkumar C. Ageing and vascular ageing. *Postgrad Med J*, 2006, 82(968):357–362. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2005.036053> PMID: 16754702 PMCID: PMC2563742
26. Johnson D. Major blood vessels. Thorax – 6th Section. In: Standring S. *Gray's Anatomy – The Anatomical Basis of Clinical Practice*, 39th Edition, Elsevier Churchill Livingstone, 2005, 1021-1024
27. Junqueira LC, Carneiro J. *Basic Histology – Text and Atlas*. 11th Edition, The McGraw-Hill Companies, 2007, Chapter 11:266-288
28. Kelley JD, Kerndt CC, Ashurst JV. Anatomy, Thorax, Aortic Arch. [Updated 2021 Aug 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499911/>. PMID: 29763086
29. Kennedy BK, Berger SL, Brunet A, Campisi J, Cuervo AM, Epel ES, Franceschi C, Lithgow GJ, Morimoto RI, Pessin JE, Rando TA, Richardson A, Schadt EE, Wyss-Coray T, Sierra F. Geroscience: linking aging to chronic disease. *Cell*, 2014, 159(4):709–713. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.10.039> PMID: 25417146 PMCID: PMC4852871
30. Kentish JC. Smooth muscle and the cardiovascular and lymphatic systems. In: Stranding S, ed. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. 40th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier; 2008:127–144.
31. Koc AS, Sumbul HE. Increased aortic intima-media thickness may be used to detect macrovascular complications in adult type II diabetes mellitus patients. *Cardiovasc Ultrasound*, 2018, 16(1):8. <https://doi.org/10.1186/s12947-018-0127-x> PMID: 29891012. PMCID: PMC5996542
32. Kuo CT, Veselits ML, Barton KP, Lu MM, Clendenin C, Leiden JM. The LKLF transcription factor is required for normal tunica media formation and blood vessel stabilization during murine embryogenesis. *Genes Dev*. 1997, 11(22):2996-3006. <https://doi.org/10.1101/gad.11.22.2996>. PMID: 9367982; PMCID: PMC316695.
33. Lakatta EG, Levy D. Arterial and Cardiac Aging: Major Shareholders in Cardiovascular Disease Enterprises. Part I: Aging Arteries: A “Set Up” for Vascular Disease. *Circulation*. 2003, 107:139-146. DOI: 10.1161/01.CIR.0000048892.83521.58

34. Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension*. 2005, 45(6):1050-1055. doi: 10.1161/01.HYP.0000164580.39991.3d. PMID: 15851625.
35. Lindberg MR, Lamps LW. *Diagnostic Pathology: Normal Histology*, Second Edition, Elsevier, 2018, Chapter 21, 94-96
36. Nakashima Y, Chen YX, Kinukawa N, Sueishi K. Distributions of diffuse intimal thickening in human arteries: preferential expression in atherosclerosis-prone arteries from an early age. *Virchows Arch*, 2002, 441(3):279–288. <https://doi.org/10.1007/s00428-002-0605-1> PMID: 12242525
37. Omran AR. The epidemiologic transition. A theory of the epidemiology of population change. *Milbank Mem Fund Q*, 1971, 49(4):509–538. PMID: 5155251
38. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). *Health at a glance 2017: OECD indicators*. OECD Publishing, Paris, France, 2017. https://doi.org/10.1787/health_glance-2017-en https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-2017_health_glance-2017-en
39. Pakurar AS, Bigbee JW. *Cardiovascular System In: Digital Histology An Interactive CD Atlas with Review Text*. John Wiley & Sons, Inc., 2004, 85-92
40. Pelletier R, Choi J, Winters N, Eisenberg MJ, Bacon SL, Cox J, Daskalopoulou SS, Lavoie KL, Karp I, Shimony A, So D, Thanassoulis G, Pilote L; GENESIS-PRAXY Investigators. Sex Differences in Clinical Outcomes After Premature Acute Coronary Syndrome. *Can J Cardiol*. 2016, 32(12):1447-1453. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.05.018>. PMID: 27683172.
41. Pelletier R, Ditto B, Pilote L. A composite measure of gender and its association with risk factors in patients with premature acute coronary syndrome. *Psychosom Med*. 2015, 77(5):517-256. <https://doi.org/10.1097/PSY.000000000000186>. PMID: 25984818.
42. Rachev A, Gleason RL Jr. Theoretical study on the effects of pressure-induced remodeling on geometry and mechanical non-homogeneity of conduit arteries. *Biomech Model Mechanobiol*. 2011, 10(1):79-93. <https://doi.org/10.1007/s10237-010-0219-5>. PMID: 20473704; PMCID: PMC3098611
43. Ritchie H, Spooner F, Roser M. Causes of death. *Our World in Data*, Global Change Data Lab, 2018. <https://ourworldindata.org/causes-of-death>
44. Rosen RD, Bordoni B. Embryology, Aortic Arch. [Updated 2022 Feb 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553173>. PMID: 31985966
45. Sadler TW. *Langman's Medical Embriology*. 10th Edigion, Lippincott Williams & Wilkins, 2006, ISBN-13: 978-0-7817-9485-5. 180-185
46. Schriefl AJ, Zeindlinger G, Pierce DM, Regitnig P, Holzapfel GA. Determination of the layerspecific distributed collagen fibre orientations in human thoracic and abdominal aortas and common iliac arteries. *J. R. Soc. Interface* 2012, 9:1275–1286. <https://doi.org/10.1098/rsif.2011.0727> PMID: 22171063. PMCID: PMC3350738.
47. Shahoud JS, Miao JH, Bolla SR. Anatomy, Thorax, Heart Aorta. [Updated 2021 Jul 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538140/>. PMID: 30844167
48. Skandalakis LJ. *Skandalakis Surgical Anatomy: The Embryologic and Anatomic Basis of Modern Surgery*, Broken Hill, Paschalidis Medical Publications, 1st Edition, 2004
49. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, Glagov S, Insull W Jr, Richardson M, Rosenfeld ME, Schaffer SA, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler W. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*, 1992, 85(1):391–405. <https://doi.org/10.1161/01.cir.85.1.391> PMID: 1728483
50. Sumbul HE, Koc AS. The abdominal aortic intima-media thickness increases in patients with primary hyperparathyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2019, 127(6):387–395. <https://doi.org/10.1055/a-0664-7820>. PMID: 30107624
51. Suri C, Yancopolous GD () Growth factors in vascular morphogenesis: insights from gene knockout studies in mice. In: Little CD, Mironov V, Sage H (eds) *Vascular Morphogenesis: In vivo, in Vitro*, In Menter. Birkhauser, Boston, 1999, 65–72
52. **Şeicaru Doru Adrian**, Liţescu M, Gherghiceanu F, Şerbănescu MS, Grigorean VT, Pleşea RM. Assessment of the aortic tunica media histological changes in relation with the cause of death. *Rom J Morphol Embryol* 2023, 642(3): 399-410. <https://doi.org/10.47162/RJME.64.3.11>. PMID: 37867357; PMCID: PMC10720938
53. **Şeicaru Doru Adrian**, Albu M, Pleşea RM, Gherghiceanu F, Cordoş I, Liţescu M, Alexandru DO, Pleşea IE, Grigorean VT. Anatomical remodeling of the aortic wall in relation with the cause

- of death. Rom J Morphol Embryol, 2021, 62(1):19–40. <https://doi.org/10.47162/RJME.62.1.03> PMID: 34609406 PMCID: PMC: 8597380
54. Teker AG, Emecen AN, Ergör G. Cause-of-death distributions and mortality trends in Turkey between 2009 and 2017. Balkan Med J, 2021, 38(2):121–126. <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2020.4.200>. PMID: 33053913
 55. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. Eur Heart J, 2016, 37(42):3232–3245. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw334>. Erratum in: Eur Heart J, 2019, 40(2):189. PMID: 27523477
 56. Tsamis A, Krawiec JT, Vorp DA. Elastin and collagen fibre microstructure of the human aorta in ageing and disease: a review. J R Soc Interface, 2013, 10:20121004. <http://dx.doi.org/10.1098/rsif.2012.1004>. PMID: 23536538. PMCID: PMC3645409
 57. Waldo K, Kirby M. Development of the great arteries. In: de la Cruz MV, Markwald RR (eds) Living Morphogenesis of the Heart. Birkhauser, Boston, MA, 1998, 187–217. DOI 10.1007/978-1-4612-1788-6
 58. Westerhof N, Stergiopoulos N, Noble MIM. Snapshots of hemodynamics: an aid for clinical research and graduate education. 2005, New York, NY: Springer Science + Business Media, Inc.
 59. WHO. The top 10 causes of death. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. 2020

LUCRARI PUBLICATE

ARTICOLE ÎN REVISTE ISI

1. **Șeicaru Doru Adrian**, Lițescu M, Gherghiceanu F, Șerbănescu MS, Grigorean VT, Pleșea RM. Assessment of the aortic tunica media histological changes in relation with the cause of death. Rom J Morphol Embryol 2023, 64(3): 399-410. doi: 10.47162/RJME.64.3.11. – Prim Autor, citat în text (Capitolul IX – Discuții, paginile 156, 169, 172, 174) și inclus în Bibliografie

2. **Șeicaru Doru Adrian**, Albu M, Pleșea RM, Gherghiceanu F, Cordoș I, Lițescu M, Alexandru DO, Pleșea IE, Grigorean VT. Anatomical remodeling of the aortic wall in relation with the cause of death. Rom J Morphol Embryol 2021, 62(1):19–40. doi: 10.47162/RJME.62.1.03 – Prim Autor, citat în text (Capitolul IV – Metodologia generală a cercetării, paginile 52-53, Capitolul V – Profilul clinic, pagina 63) și inclus în Bibliografie

3. Albu M, **Șeicaru Doru Adrian**, Pleșea RM, Mirea OC, Gherghiceanu F, Grigorean VT, Șerbănescu MS, Pleșea Iancu Emil, Lițescu M. Remodeling of the aortic wall layers with ageing. Rom J Morphol Embryol 2022, 63(1):71–82 – Autor Principal. citat în text (Capitolul V – Profilul Clinic, paginile 66, 68, Capitolul IX – Discuții, paginile 157, 158, 159, 192, 193, 194) și inclus în Bibliografie

4. Albu M, **Șeicaru Doru Adrian**, Pleșea RM, Mirea O, Gherghiceanu F, Grigorean VT, Cordoș I, Lițescu M, Pleșea IE, Șerbănescu M-S. Assessment of the aortic wall histological changes with ageing. Rom J Morphol Embryol 2021, 62(1):85–100. doi: 10.47162/RJME.62.1.08. PMID: 34609411; PMCID: PMC8597368 – Autor

Principal – Citare în: Liping D, Jia L, Guangyi L, Heng Y. Effect of aging on the ultrastructure of common iliac artery in rats. Chinese Journal of Tissue Engineering Research. 2022, 26(26):4123-4126. <https://doi.org/10.12307/2022.813>. Citat în text (Capitolul V – Profilul Clinic, paginile 69, 70, 71, și Capitolul IX – Discuții, paginile 157, 158, 159) și inclus în Bibliografie

LUCRĂRI ÎN VOLUME DE REZUMATE

1. Pleșea I.E., Șerbănescu M., **Șeicaru Doru Adrian**, Albu M., Gherghiceanu F., Avramescu I.D., Giuroiu F., Mirea O.C., Pleșea R.M. ***Morphometric analysis of arterial wall main components densities depending on the patient's cause of death.*** 34th European Congress of Pathology, 3 – 7 September 2022, Basel, Switzerland, Virchows Archiv (2022) 481 (Suppl 1):S156

2. Pleșea I.E., Șerbănescu M., Albu M., **Șeicaru Doru Adrian**, Gherghiceanu F., Giuroiu F., Chiriac P.L., Mirea O.C., Pleșea R.M. ***Morphometric analysis of aortic wall main components depending on age.*** 34th European Congress of Pathology, 3 – 7 September 2022, Basel, Switzerland, Virchows Archiv (2022) 481 (Suppl 1):S158

3. Albu M, **Șeicaru Doru Adrian**, Șerbănescu M-S, Gherghiceanu F., Avramescu I.D., Giuroiu F., Mirea O.C., Pleșea R.M, Pleșea I.E. ***The assessment of aortic wall Intimal layer with ageing.*** XVIIIth National Symposium of Microscopic Morphology with international participation. Craiova, October 12-15, 2022

4. **Șeicaru Doru Adrian**, Albu M, Șerbănescu M-S, Gherghiceanu F., Giuroiu F., Chiriac P.L., Mirea O.C., Pleșea R.M, Pleșea I.E. ***The assessment of aortic wall Media layer with ageing.*** XVIIIth National Symposium of Microscopic Morphology with international participation. Craiova, October 12-15, 2022

5. Albu M, **Șeicaru Doru Adrian**, Șerbănescu M-S, Nicola (Roșu) G.C., Ofițeru (Istrate) A.M., Pleșea RM, Iordache L. Mirea OC, Gherghiceanu F, **Pleșea IE.** ***Evaluarea componentei fibrilare colagene din peretele aortic în procesul de îmbătrânire.*** Al XVII-lea Simpozion Național de Morfologie Microscopică cu participare internațională, Craiova, 6-9 Octombrie, 2021, Abstract Book p 20

6. **Șeicaru Doru Adrian**, Albu M, Șerbănescu M-S, Nicola (Roșu) G.C., Ofițeru (Istrate) A.M., Pleșea RM, Iordache L. Mirea OC, Gherghiceanu F, **Pleșea IE.** ***Evaluarea remodelării tunicii media a peretelui aortic în funcție de cauza de deces.*** Al XVII-lea Simpozion Național de Morfologie Microscopică cu participare internațională, Craiova, 6-9 Octombrie, 2021, Abstract Book p 21