

dereglărilor biocenozei vaginului asigură un efect curativ marcat și pot fi pe larg recomandate în practica medicală ginecologică.

Bibliografie selectivă

1. Кира Е.Ф., *Клиника и диагностика бактериального вагиноза*. //Акушерство и гинекология, N. 2. 1994, с. 32-35.
2. Кира Е.Ф., *Бактериальный вагиноз (клиника, диагностика и лечение)*. Автореф. дисс. д.-ра мед.наук, Санкт-Петербург, 1995, с.22.
3. Raavonen J; Lehtinen M., *Chlamydial pelvic inflammatory disease*, Hum Reprod Update, 1996; 2: 519-29.
4. V.N. Prilepscaia, V.I. Culacov, G.R. Bairamova, N.M. Nazarova, //Obstetrica-Ginecologie, № 2, 2004, p. 58-60 “Эффективность препарата „Флуконазол” у больных с острым вульвовагинальным кандидомикозом”.
5. Rudic V., Gudumac V. *Preparat medicamentos*. Brevet de invenție. MD 545, BOPI, 1996, № 5.
6. S. Ghinda, V. Rudic, V. Chiroșca, V. Darii ș.a., *Acțiunea preparatului BioR asupra conținutului de limfocite*. În culegerea: “Medicamentul de la idee la farmacie”, Chișinău, 2004, p. 68-72.

Rezumat

S-a studiat eficacitatea clinică a formei farmaceutice supozitoare BioR, obținut din biomasa algei cianofite *Spirulina platensis (Nordst) Geitl*, la tratamentul afecțiunilor vulvovaginale nespecifice și pentru corecția dereglărilor biocenozei vaginale în perioada de pregătire preconcepțională. Rezultatele cercetărilor clinice și microbiologice obținute atestă eficacitatea înaltă a preparatului BioR- 10 mg ca remediu medicamentos biologic în corecția dereglărilor biocenozei vaginului ce asigură un efect curativ evident și poate fi recomandat pe larg în practica medicală.

Summary

Have effectuated a study, which had as purpose to appreciate the clinic efficiency of BioR drugs, obtained from biomassa of alga *Spirulina platensis (Nordst) Geitl*, for disbiosis vaginale treatment. the treatment. The results of clinic and microbiologic investigations of BioR prove a high efficiency use of intravaginal suppositories of 10 mg. during 10 days for the disbiosis vaginale treatment.

IMPACTUL INFECȚIEI INTRAUTERINE ASUPRA SISTEMULUI IMUNOLOGIC AL FĂTULUI ȘI NOU-NĂSCUTULUI

Lilia Sinișina, sercet. științ. stagiar, IMSP Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului

În ultimii ani o atenție deosebită savanții și medicii practicieni obstetricieni, neonatologi, pediatri acordă unor probleme ce țin de funcționarea sistemului imun în ontogeneză atât în normă, cât și în stări patologice ale perioadei perinatale și la copiii de vârstă fragedă. Pentru stabilirea statutului imunologic perioada perinatală este unică și nu poate fi comparată cu alte perioade de viață ale copilului. Maturizarea și stabilirea funcțiilor limfocitare, dezvoltarea capacității de cunoaștere a antigenilor, memoriei imunologice, formarea răspunsului imunologic, citotoxicității, stabilirea fenomenului de toleranță imunologică la nou-născut sunt mecanisme fundamentale caracteristice perioadei perinatale și primilor luni de viață. În literatura de specialitate se remarcă rolul nefast, imunodepresant al agenților infecțioși, în special la copii, de asemenea și în cazul declanșării intrauterine a procesului infecțios (V. Artemiev, 1999; H. A. Матвиенко, 2000; P. Toti, C. De Felice et al., 2004). Ținând cont de incidența înaltă a infecțiilor intrauterine – 52,4-94,8% (Э. А. Хелленов, 1993; I. Fuior, 1995) și de

afinitatea unor agenți patogeni, prezintă interes studierea modificărilor morfologice ale organelor de reglare imunologică în cadrul infecțiilor intrauterine.

Materiale și metode. În scopul stabilirii acțiunii infecției intrauterine asupra sistemului imun, examinării au fost supuse 614 cazuri de deces perinatal, care au fost repartizate în 3 loturi de studiu și un lot al martorilor. Loturile de studiu au fost selectate după criteriul de vârstă: 141 de feteși, 193 de prematuri, 124 de copii născuți la termen. Lotul martor l-au constituit 156 de feteși și copii decedați în perioada perinatală fără patologii infecțioase. Drept obiect de studiu au servit timusul, splina și ganglionii limfatici.

Studiul histologic s-a realizat prin diverse metode uzuale de colorare (hematoxilină și eozină, picrofuxină după van Gieson), prin metode histochemice de colorare (determinarea lipidelor prin colorarea cu sudan III, reacția Brachet), prin metoda virusoscopică Pavlovski, prin metoda bacterioscopică (determinarea agenților bacterieni prin colorarea cu azur și eozină). Totodată, s-au aplicat metodele bacteriologică, imunofluorescentă după Coons, modificată de G. M. Maiboroda și microscopia electronică transmisivă. Pentru evaluarea funcțiilor imune s-a folosit metoda imunologică cu anticorpi monoclonali la 16 nou-născuții vii, cu infecție intrauterină, cu utilizarea panoului anticorpilor monoclonali.

Rezultate și discuții. Ca rezultat al studiului, în țesutul timic s-a depistat o gamă de modificări, care în funcție de combinarea lor și de gradul de manifestare morfologică au fost estimate ca transformare accidentală timică de diferit grad (TAT). În studiu s-a utilizat clasificarea autoarei T. E. Ivanovskaia (1989), la temelia căreia se află cuantificarea involuției timice accidentale în baza transformărilor histologice, care reflectă activitatea funcțională a elementelor structurale ale timusului.

Modificări minime s-au atestat morfologic în gradul I al transformării accidentale timice, care se manifestau, în special, prin proliferarea limfoblastelor și a macrofagelor, ceea ce conferea stratului cortical un aspect de “cer înstelat”. În continuare avea loc sporirea modificărilor celulare, ce se manifestau prin apariția complexelor macrofagal-limfocitare și evoluția depleției limfocitare, ultima realizându-se în focar sau se prezenta prin zone circumscrise și arii extinse spoliolate de limfocite localizate doar în stratul cortical. Arhitectonica organului, la această etapă, nu suporta modificări evidente, astfel, lobulația era păstrată, marginile rămâneau festonate, era prezent stratul cambial și segregarea certă corticomedulară. Corpusculii Hassall aveau dimensiuni mici, fiind localizați în stratul medular. Vasele sangvine apăreau în număr sporit, pronunțat congestionate. Tabloul morfologic descris confirmă o stimulare antigenică infecțioasă continuă, care, alături de apariția complexelor macrofagal-limfocitare, atestă activarea funcțională a sistemului imunologic.

În transformarea accidentală de gradul III se constata inversarea straturilor sau unificarea lor prin dispariția segregării certe corticomedulare (*fig. 1*).

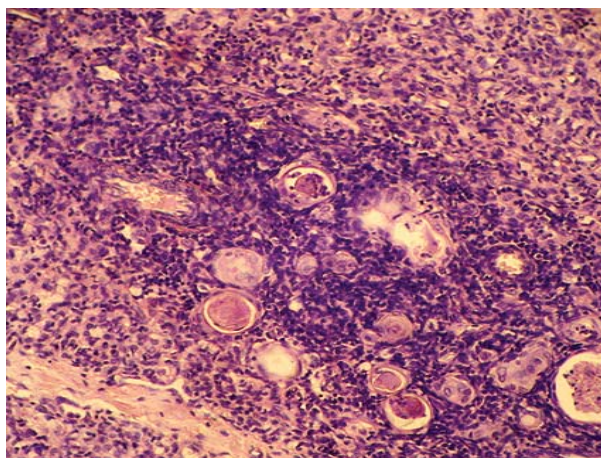


Fig. 1. Transformare accidentală timică, gradul III. Inversie cortico-medulară. Colorare hematoxilină și eozină. 20x10

Rolul determinant în apariția acestui tablou morfologic îi aparține depleției pronunțate limfocitare în stratul cortical, astfel încât stratul medular pare a fi mai populat cu limfocite, având o colorare intensă în secțiunile histologice. Totodată, în cadrul procesului de răspuns imunologic se implicau formațiunile epiteliale ale stratului medular, atestate microscopic, prin localizarea corpusculilor epiteliali Hassall neformați atât în stratul medular, cât și în cel cortical, în lumenul dilatat al cărora se determinau limfocite în stadiu de reksis. În afară de aceste modificări, s-a constatat proliferarea fibroblastelor și neformarea fibrelor colagene în septurile interlobulare, angiomatoză, precum și colapsul rețelei reticulare lobulare, ceea ce ducea la dereglarea arhitectonicii lobulare, în special, la dispariția festonării marginilor lobulare și a segregării corticomedulare, localizarea haotică a corpusculilor epiteliali în lobulii de dimensiuni reduse. De menționat că evoluția TAT nu purta un caracter regresiv liniar, afirmație confirmată prin faptul că leziunile celulare variau în limite largi de la un lobul la altul sau chiar în același lobul.

În transformarea accidentală timică de gradul IV se atesta depleție limfocitară severă atât în cortex, cât și în medulară, ceea ce inducea colabarea pronunțată a lobulilor. Corpusculii timici erau dilatați chistic, adesea fuzionați, în interiorul cărora se atesta detrită celulară și calcinoză pronunțată a conținutului. Activarea reticulo-epiteliocitelor se manifesta prin neformarea multiplilor predecesori ai corpusculilor epiteliali localizați difuz, adesea haotic.

Cele mai avansate restructurări morfologice ale timusului s-au constatat în transformarea accidentală de gradul V. Lobulii timici se prezentau prin mici fâșii de țesut timic, înglobate în țesutul conjunctiv dens, fiind constituite doar din reticulo-epiteliiu cu marginile lobulare netede, limfocite foarte puține, corpusculi timici solitari, de dimensiuni mici, adesea calcificați. Un șir de elemente celulare, cum ar fi macrofagele și limfoblastele, precum și segregarea cortico-medulară nu se observau. Tabloul morfologic al lobulului timic avea un aspect monomorf, constituit în majoritate din stroma epitelială, săracă în limfocite și corpusculi epiteliali.

S-a stabilit că în loturile cu infecție intrauterină transformarea accidentală a timusului se atestă în 97,4% din cazuri. În loturile de studiu valorile ei oscilează în limitele 68,5-99,1%, în comparație cu lotul martor, în care ponderea transformării accidentale timice alcătuia doar 39,7% din cazuri. Analizând restructurările tisulare ale timusului, s-a stabilit că în majoritatea cazurilor are loc o inhibare a reacțiilor imunologice, ceea ce se manifestă prin predominarea gradului avansat al transformării accidentale timice în loturile de studiu.

O importanță deosebită în acest context are depistarea ponderei înalte a gradelor avansate ale TAT, în special a gradelor IV și V, considerate structural de către autorii T. E. Ivanovskaia, O. V. Zairatianț, L. V. Leonova (1996) ca atrofie dobândită a timusului, iar funcțional – sindrom imunodeficitar dobândit ce reflectă inhibarea totală a funcției timusului. Conform aceluiași autori, gradul IV al TAT, posibil, încă poate fi reversibil, în condițiile eliminării factorului vulnerant, pe când gradul V este de acum ireversibil. Totodată, atrage atenția gradul III al TAT, deoarece se manifestă prin modificări severe ale parenchimului timic, în special, distrugerea masivă a limfocitelor, mai ales a celor din stratul cortical, neformarea țesutului conjunctiv, acumularea lipidelor, precum și formarea excesivă a corpusculilor Hassall. În acest context, T. E. Ivanovskaia, O. V. Zairatianț, L. V. Leonova (1996) menționează că, deoarece formarea corpusculilor timici este unul din semnele îmbătrânirii fiziologice, ce reflectă finalizarea funcționării epitelului timic, sporirea excesivă a numărului lor în TAT de gradul III relevă elocvent extenuarea (involuția) acestui component al rețelei epiteliale timice. Această etapă, în opinia noastră, este doar convențional reversibilă și poate rapid evolua în etape mai avansate în condițiile stimulării infecțioase continue.

Este știut că limfocitele T autoreactive din timusul în curs de dezvoltare sunt eliminate prin moarte celulară programată – *apoptoză* (K. Cante-Barrett și colab., 2006).

Prin studiul de microscopie electronică, în timusul copiilor decedați din cauza infecției intrauterine, apoptoza s-a întâlnit frecvent, numai în limfocite. Luând în calcul imaginile electronoptice obținute, apoptoza se iniția prin condensarea nucleelor limfocitare și continua cu fragmentarea acestora (*fig. 2*). Condensarea citoplasmei nu a fost observată în cazurile examinate.

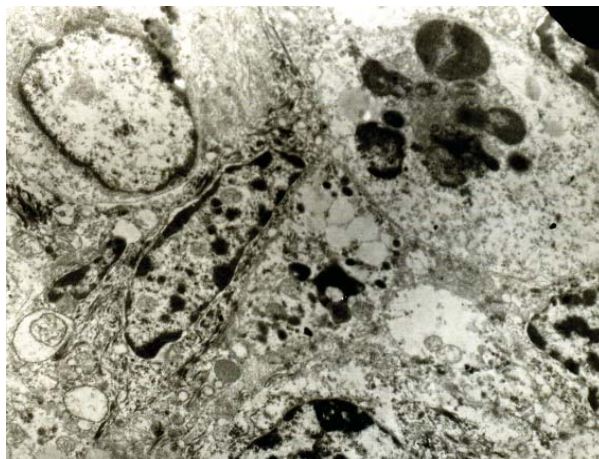


Fig. 2. Limfocite (L), unul fiind în apoptoză (A), și celule epiteliale (E) în medulara timusului cu depleție limfocitară moderată (infecție intrauterină).
Electronografie, X 5 700

A fost relevată și o altă modalitate de moarte celulară programată – *autofagia*, atestată în diverse componente celulare timice: limfocite, epiteliocite, fibroblaste din țesutul conjunctiv septal. Autofagia se caracteriza prin prezența în citoplasma celulelor menționate a numeroșilor autofagosomi, a structurilor mielinice și incluziunilor lipidice. În stadiile finale de autofagie, structurile degradate se prezentau ca mase compacte de material proteic. Acest proces de degradare celulară a fost atestat în bolile Parkinson și Alzheimer, de asemenea în cardiomiopatiile idiopatice (S.Kostin, P. Lieven, E. Albrecht et al., 2003). Până nu demult, în literatura de specialitate moartea autofagică în imunodeficiențele secundare dobândite intrauterin nu a fost relevată.

Important este faptul că în urma dereglărilor irigației sanguine, însoțite de acțiunea directă a factorilor infecțioși sau a toxinelor lor, se produce lezarea suprafeței epiteliocitelor și dezasamblarea desmosomilor acestora în regiunea medulară. Anterior s-a demonstrat (P. I. Sanchez-Cordon et al., 2002, P. Ye et al., 2004, K. A. Felmet et al., 2005) că timusul este principalul organ limfoid care completează cu limfocite sângele periferic și că afectarea de către bacterii sau virusuri a timusului la copii este mult mai severă decât la adulți. Limfopenia periferică stabilită prin metoda imunologică la copiii născuți vii cu infecție intrauterină, în opinia noastră, indică o depleție limfocitară sporită în timus, produsă prin apoptoză, fapt ce necesită aplicarea unei strategii terapeutice antiapoptotice. Efectul antiapoptotic a fost demonstrat la melatonină de către R. M. Sainz et al. (2003), benzotriazolă și benzimidazolă de S. D. Barchechath et al. (2005), precum și la unele produse naturale de S. Pal et al. (2005). Spre deosebire de apoptoză, care este specifică, în opinia noastră, doar limfocitelor, autofagia este mult mai răspândită în ceea ce privește afectarea diferitelor populații celulare. Fenomenul de autofagie a fost atestat în limfocitele și epiteliocitele din lobuli, precum și în fibroblaștii septurilor conjunctive ale timusului. Autofagia a fost deseori asociată cu acumularea incluziunilor lipidice în celulele timusului, astfel, acest proces poate fi estimat ca un alt mecanism implicat în distrofia lipidică a organului respectiv.

Concluzii

1. S-a constatat că impactul infecțiilor intrauterine asupra sistemului imunologic se realizează prin evoluția imunodeficiențelor congenitale secundare, care se manifestă prin incidența înaltă a transformării accidentale timice (97,4%), la etapele inițiale ale căreia are loc activarea reacțiilor imunologice, pe când în stadiile avansate predomină manifestările de supresie.

2. S-a stabilit că depleția limfocitară în timusul copiilor cu infecție intrauterină în cadrul TAT este indusă preponderent de procesul de apoptoză. Fenomenul de autofagie, atestat în diferitele populații celulare timice (limfocite, epiteliocite, fibroblaste), poate contribui atât la depleția limfocitară, cât și la distrofia lipidică precoce a elementelor timusului.

3. Datele obținute deschid noi vectori în cercetarea imunodeficiențelor secundare dobândite

intrauterin, precum și în elaborarea noilor strategii terapeutice, în special includerea în tratament a agenților antiapoptotici.

Bibliografie selectivă

1. Artemiev V., *Infecțiile intrauterine – noi posibilități de diagnostic și tratament* //Buletin de perinatologie, nr.2, 1999, p. 27-29.
2. Fuior I., *Infecția intrauterină în patologia perinatală* //Autoref. al tezei de doct. hab. în med., Chișinău, 1995.
3. Barchechath S. D., Tawatao R. I., Corr M. et al., *Inhibitors of apoptosis in lymphocytes: synthesis and biological evaluation of compounds related to pifithrin-alfa*, J. Med. Chem., 2005; 48 (20): 6409-22.
4. Cante-Barrett K., Gallo E. M., Winslow M. M. et al., *Thymocyte negative selection is mediated by the protein kinase C-and Ca²⁺ dependent transcriptional induction of bim*, J. Immunol., 2006; 176 (6): 3843
5. Felmet K. A., Hall M. W., Clark R. S. et al., *Prolonged lymphopenia, lymphoid depletion, and hypoprolactinemia in children with nosocomial sepsis and multiple organ failure*, J Immunol., 2005; Mar. 15;174(6): 3765-72.
6. Kostin S., Lieven P., Albrecht E. et al., *Myocytes Die by multiple Mechanisms in Failing Human Hearts*. Am. Heart Association, 2003; 92 (7): 715-24.
7. Pal S., Bhattacharyya S., Chouduri T. et al., *Amelioration of immune cell number depletion and potentiation of depressed detoxification system of tumor-bearing mice by curcumin*, Cancer Detect. Prev., 2005; 29 (5): 470-8.
8. Sanchez-Cordon P. I., Romanini S., Salguero F. I. et al., *Apoptosis of thymocytes related to cytokine expression in experimental classical swine fever*, J. Comp. Pathol., 2002; 127(4):239-48.
9. Sainz R. M., Mayo I. C., Reiter R. I. et al., *Apoptosis in primary lymphoid organs with aging*, Microsc. Res. Tech., 2003; 62 (6): 524-39.
10. Toti P., De Felice C., Occhini R. et al., *Spleen depletion in neonatal sepsis and chorioamnionitis*, Am J. Clin Pathol., 2004; Nov.; 122(5):765-71.
11. Матвиенко Н. А., *Внутриутробная инфекция и иммунитет*, 2000; www.med.2000.ru/article.
12. Ивановская Т. Е., Зайратьянц О. В., Леонова Л. В. и др., *Патология тимуса у детей*, Санкт-Петербург, «СОТИС», 1996.
13. Ивановская Т. Е., Леонова Л. В., *Патологическая анатомия болезней плода и ребенка*, Москва. «Медицина», 1989.

Rezumat

Impactul infecțiilor intrauterine asupra sistemului imunologic la făt și nou-născut se realizează prin evoluția imunodeficiențelor congenitale secundare, manifestate prin transformarea accidentală a timusului (TAT) de divers grad. Mecanismul primordial ce stă la baza depleției limfocitare în cadrul TAT este indus de apoptoză, uneori cu suportul procesului de autofagie.

Summary

Intrauterine infection impact on immunological system of a foetus and a newborn is being achieved by an evolution of secondary congenital immunodeficiency manifested by accidental thymus transformation (ATT) of diverse phase. The main mechanism which determines lymphocitary depletion in ATT is induced by apoptosis, sometimes with participation of autophagies process.