

SCHIȚE DIN ISTORIA LABORATORULUI DE ALERGOLOGIE ȘI IMUNOLOGIE CLINICĂ AL USMF „Nicolae Testemițanu”

Lucia ANDRIEȘ – dr. hab. șt. med., profesor universitar

Laboratorul de alergologie și imunologie clinică
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

tel.: +373691 43 241, lucia.andries@usmf.md

Rezumat

În lucrare sunt reflectate etapele de stabilire a imunologiei în cadrul direcțiilor științifice prioritare ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Sunt elucidate rezultatele cercetărilor realizate în cadrul a 4 programe de stat și 4 proiecte instituționale. Variabilitatea majoră de defecte imune constituie o problemă de valență pentru medicina publică datorită complexității lor clinice, dificultăților de diagnostic și creșterea prevalenței acestora. Dotarea Laboratorului cu echipament contemporan pentru testarea statutului imun, datorită grantului major de la Guvernul Japoniei, a facilitat posibilitățile de diagnostic în acest domeniu performant la nivel internațional. Rezultatele studiilor științifice se reflectă exemplar în cele 5 patente de invenții, 4 teze de doctor habilitat, 16 teze de doctor în medicină și biologie, 236 lucrări publicate cu rapoarte la 39 congrese și conferințe internaționale și naționale, multe dintre ele fiind distinse cu premii și aprecieri de excelență.

Cuvinte-cheie: USMF „Nicolae Testemițanu”, istoricul cercetării, alergologie și imunologie clinică, defecte imune.

Summary. Essays on the history of the laboratory of Allergology and Clinical Immunology of Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

The article highlights the main stages of the development of immunology within priority scientific directions, carried out in the framework of 4 state programs and 4 institutional projects. High variability of immune defects is an urgent problem for public medicine due to their clinical complexity, difficulties in diagnosis and increased morbidity rates in recent years.

Equipping the University laboratory with modern medical facilities has become possible thanks to a grant from the government of Japan and created the necessary conditions for the implementation of scientific research at the international level. The results of the research were reflected in 5 patents for inventions, 4 doctoral and 16 PhD theses in the field of medicine and biology, 236 published papers with reports at 39 international and national congresses and conferences, many of which were awarded prizes and recognition of their priority.

Key-words: SUMPh Nicolae Testemitanu, research history, allergology and clinical immunology, immune defects.

Резюме. Очерки истории лаборатории аллергологии и клинической иммунологии ГМФУ им. Николая Тестемицану

В статье отражены основные этапы становления иммунологии в рамках приоритетных научных направлений университета, реализованные в рамках 4 государственных программ и 4 институциональных проектов. Большая вариабельность иммунных дефектов является актуальной проблемой для публичной медицины благодаря их клинической комплексности, трудностей диагностики и увеличения показателей болезненности в последние годы. Оснащение лаборатории университета современным медицинским оборудованием благодаря гранту правительства Японии создало необходимые условия для реализации научных исследований на международном уровне. Показатели проведенных исследований нашли отражение в 5 патентах на изобретения, 4 докторских и 16 кандидатских диссертациях в области медицины и биологии, 236 опубликованных работ с докладами на 39 международных и национальных конгрессах и конференциях, многие из которых отмечены премиями и признанием их приоритета.

Ключевые слова: ГМФУ им. Николае Тестемицану, история исследований, аллергология и клиническая иммунология, иммунные дефекты.

Am ajuns și la popasul a 75 de ani de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemitanu” - un moment în care pot să constat cu mândrie, că am fost martorul unor evenimente de valență istorică în activitatea acestei instituții, că am cunoscut și am învățat de la personalități marcante, care au contribuit esențial la dezvoltarea și creșterea prestigiului medicinei autohtone. Anii 1961-1970 sunt considerați ca fiind „epoca de aur” în istoria de constituire a serviciului medical din țară, timpi când s-au zămislit și lansat proiecte revoluționare pentru dezvoltarea serviciilor medicale moderne.

Anume în această perioadă mi-am început studiile la Facultatea de Medicină Generală, având pe postul de dascăli profesori din legendara pleiadă de savanți medici veniți de la Leningrad - A. Zorchin, E. Muhin, A. Zubkov, N. Kuznetov, V. Zaharov, V. Nichitin, A. Korovin, etc., dar și o serie de personalități autohtone ca N. Testemitanu, C. Țibîrnă, V. Anestiadi, N. Anestiadi, P. Bâtcă etc.

În devenirea mea profesională am fost marcată și la sigur motivată să mă antrenez în munca de cercetare de evenimentele unice ce se dezvoltă în acea perioadă de mari primeniri în sistemul de ocrotire a sănătății, ale cărui mesager și ideolog pasionat era Ministrul Sănătății de atunci - Nicolae Testemitanu. Cel mai valoros proiect, consider eu acum de la distanța anilor ce s-au scurs, a fost cel de a pregăti cadre

medicale autohtone de cele mai diferite profiluri - atât în cadrul Institutului de Stat de Medicină din Chișinău, cât și în diferite Centre Științifice din URSS.

Am trăit cu toții atunci momente cruciale pentru viitorul serviciului sanitar din țară. Într-un admirabil și poate irepetabil ritm au fost create catedre noi, laboratoare științifice cu trasarea priorităților de activitate și a direcțiilor științifice de actualitate pentru acea etapă. Îmi amintesc cu drag cât de bine era organizată activitatea științifică a studenților la majoritatea catedrelor! Era stimulată inițiativa căutărilor, erau susținute ideile de perspectivă, indiferent de titlatura sau poziția autorului. Astfel, fiind încă studentă am efectuat și eu la catedra de microbiologie câteva studii în domeniul stafilococozii la gravide, având-o drept mentor pe șefa catedrei, conf. doctor Alexandra Vizitiu.

Laboratorul de alergologie și imunologie clinică a fost fondat în anul 1987 ca subdiviziune a Laboratorului Central Științific al Institutului de Stat de Medicină din Chișinău cu finanțare suplimentară de către Comitetul de Planificare al fostei URSS. Cercetările imunologice și însăși instruirea în acest domeniu la diverse discipline, cu un spectru multiplu de interese, axate pe cunoașterea bazelor fundamentale ale imunologiei, precum și ale diferitor sisteme și organe erau inițiate și realizate în cadrul catedrelor respective. Personal am promovat la Comitetul de Planificare

de la Moscova trei direcții de cercetare în imunologie, pediatrie și obstetrică cu o finanțare excelentă.

La organizarea acestui Laborator am conceput din start această subdiviziune nu doar ca laborator de cercetări în domeniu, ci și ca unitate de bază didactică, organizator – metodică, care s-a preocupat de pregătirea specialiștilor clinicieni și de laborator în domeniul imunologiei în toate unitățile teritoriale din țară. Numai având susținerea specialiștilor avizați în domeniu am putut efectua sondaje și cercetări de anvergură națională pentru cele mai importante reperi ale imunologiei, cum ar fi caracteristica epidemiologică, clinico-imunologică a maladiilor alergice în diverse zone ecologice ale Moldovei; numai așa am elaborat și validat criteriile de monitorizare a sănătății populației; am cercetat în masă particularitățile clinico-evolutive și imuno-alergologice la copii și adulți. Doar având sprijinul discipolilor, care muncesc în laboratoarele de specialitate din țară am putut reuși și aprecierea informativității diagnostice a diferitor metode imunologice tradiționale, dar și a tehnicilor performante pe care urma să le implementăm în uzul practic.

Consider că am reușit să constituim și să afirmăm ca valoare un laborator performant de profil sub aspectul elaborărilor novatoare. De consemnat aici printre realizările notorii identificarea (extragerea, crearea) alergenilor din flora regională și aprecierea particularităților lor imunobiologice, urmată de producerea în baza acestora a unor test-sisteme imuno-enzimatice pentru diagnosticul maladiilor alergice *in vitro*. Pe același palier de preocupări împreună cu doctoranzii din diverse clinici am apreciat proprietățile imunomodulatoare ale unor remedii farmaceutice în terapia tradițională suplimentată cu Polioxidonium (Dr. Doina Barbă), Licopid (Dr. Boris Nedelciuc), Bior (Dr. Adela Țurcanu), Imunofan (Dr. Otilia Șalaru) etc.

Cercetările de laborator s-au desfășurat în cadrul a 4 programe de stat și 4 proiecte instituționale. În prezent colaboratorii Laboratorului sunt antrenați în realizarea proiectului cu genericul „Studiul particularităților epidemiologice, clinico-imunologice și molecular-genetice ale maladiilor imunodeficitare cu elaborarea procedeeleor inedite pentru diagnostic și imunoreabilitare”. Proiectul abordează o problemă de valență medico-socială importantă, iar elementele inedite ale testărilor imunologice și molecular-genetice, principiile de abordare a datelor atestate sunt reperate pe care se mizează în atingerea performanței diagnosticului maladiilor imunodeficitare (MID), care actualmente se dezvoltă pe fundalul a tot mai numeroase maladii acute și cronice a diferitor organe și sisteme.

De consemnat, că în prezent medicina se confruntă cu o variabilitate majoră de defecte imune (imuno-

deficiențe structurale și funcționaleacompaniate de mutații sau aberații cromozomiale), ceea ce complică mult diagnosticul și selecția metodelor de tratament. Această varietate de deficiențe se constituie într-o problemă majoră pentru medicina publică, dată fiind complexitatea lor clinică, dificultățile de diagnostic și creșterea impetuoasă a prevalenței acestora în ultimii ani - de la 1/10000 la 8,5/10000 populație. Am reușit în acest context de circumstanțe să obținem un grant major de la Guvernul Japoniei, care a facilitat dotarea Laboratorului cu echipament contemporan pentru testarea statusului imun la nivelul performanțelor mondiale din acest domeniu.

A devenit astfel posibil studiul polifactorial, prin care pot fi precizate particularitățile maladiilor imunodeficitare (MID) în dependență de forma nosologică și de gradul de alterare a sistemului imun și genetic. Testarea statusului imun cu aprecierea gradului și severității de alterare a verigii imune afectate s-a realizat prin utilizarea citometriei de flux cu anticorpi monoclonali anti-CD3,

-CD4, -CD8, -CD16/56, -CD19 pentru cuantificarea populațiilor și subpopulațiilor de limfocite în sângele periferic ne-a servit drept test de suport pentru relevarea imunodeficiențelor primare (IDP).

Un alt aspect al acestui studiu a vizat testarea molecular-genetică pentru detectarea mutațiilor genetice (analiza SSCP, reacția de polimerizare în lanț etc.), din care a rezultat elaborarea unor tehnici inedite de apreciere a limfocitelor T și B naive imature (V. Sacara, A. Dorif). Implementarea metodei cantitative de polimerizare în lanț (qPCR) cu utilizarea test-sistemelor inedite TREC și KREC prezintă o etapă prioritară în screening-ul la nou-născuți, copii și adulți. Testarea pacienților cu suspiciune la imunodeficiențe primare prin aplicarea seturilor TREC și KREC a demonstrat sensibilitatea și specificitatea acestor metode.

Echipa laboratorului, dar și serviciile afiliate din diferite zone au efectuat un examen clinico-paraclinic complex și aprofundat asupra a 580 de pacienți copii cu suspjecție de IDP, folosind în acest scop metode tradiționale și tehnici contemporane și demonstrând evoluția acestora sub „masca” diferitor nosologii predominante de sindromul infecțios al tractului respirator (67,1%) și pe fundal de patologie ORL (25,9%). Au fost astfel identificate și confirmate 24 cazuri de IDP (4,13%).

Finalitatea de resort a studiului de asemenea porții a fost elaborarea unui concept unic de diagnostic precoce al maladiilor imunodeficitare, bazat pe explorări clinice, imunologice și molecular-genetice. În premieră pentru spațiul nostru geografic au fost elaborate două Protocoale Clinice Naționale – „Imunodeficiențele primare la copii și adulți”, care se adre-

sează și medicilor de familie, acestea făcând apel la utilizarea manoperelor de diagnostic al IDP, inclusiv la algoritmul de diagnostic precoce și performant, și având atașate drept suport programe curative de formula nouă. (dr. hab. șt. med., prof. univ. Revenco N., dr. șt. med., conf. univ. Barbă D., dr. hab. șt. med., conf. Sacară V., asist. univ. Gaidarji O.)

În același context de preocupări se înscrie și elaborarea programului de screening neonatal al IDP cu utilizarea procedeelelor în conformitate cu vârsta bolnavului.

Printre alte realizări importante pe care le putem raporta cu mândrie la acest ceas aniversar este și elaborarea algoritmului de diagnostic diferențial al hepatitei virale Delta de alte forme nosologice, sugestii care au sugerat optimizarea tratamentului cu diverse remedii imunomodulatoare (dr. șt. med. Adela Țurcan). Rezultatele obținute au permis stratificarea pacienților cu HVD în grupe cu risc redus, mediu și sporit de progresie a afecțiunii hepatice, moment ce se poate considera decisiv în abordarea terapeutică adecvată a acestor pacienți.

Actualmente Laboratorul este baza realizării compartimentelor imunologice pentru toți colaboratorii Universității și competitorii altor instituții care realizează cercetări în acest domeniu al medicinei.

Palmaresul rezultatelor de studii științifice realizate pe acest itinerar de activitate a Laboratorului se reflectă exemplar în cele 5 patente de invenții pe care le-am obținut, în cele 4 teze de doctor habilitat în medicină și 16 teze de doctor în medicină și biologie ce au fost realizate la nivelul acestui laborator. Colaboratorii Laboratorului au fost prezenți cu rapoarte și comunicări științifice valoroase și apreciate la diferite foruri de specialitate - la 39 de congrese și conferințe internaționale și naționale, mulți dintre aceștia fiind distinși cu premii și aprecieri de excelență.

Concluzii:

1. Laboratorul de alergologie și imunologie clinică pe parcursul anilor a realizat 8 proiecte de cercetare științifică axate pe probleme actuale ale medicinei.

2. Laboratorul este dotat cu echipamentul necesar pentru realizarea cercetărilor științifice la nivel internațional.

3. Laboratorul este baza pentru realizarea studiilor în domeniul imunologiei atât pentru maladiile non-transmisibile, cât și pentru cele cu mecanism transmisibil cu lansarea metodelor și tehnicilor noi de diagnostic precoce, de imuno-reabilitare și imuno-corecție.

4. În perspectivă echipa Laboratorului va elabora proiecte pentru colaborări științifice cu unele instituții științifice din Europa, precum și din țările CSI.

Bibliografie

1. Andrieș L.; Revenco N.; Barbă D. et.al. Rezistența naturală și interrelația cu sistemul imun. Ch.: Tipografia Foxtrot, 2020. 60 p. ISBN 978-9975-89-154-7.

2. Revenco N.; Grin O.; Horodișteanu-Banuh A.; Savoschin D. Rolul imunizării în prevenirea antibioticorezistenței bacteriene (sinteza literaturii). *Sănătate publică, economie și management în medicină*, Chișinău 2020, 2(84) p.29-33. ISSN 1729-8687.

3. Revenco N.; Andrieș L.; Sacara V.; Barbă D.; Dorif A.; Eremciuc R.; Gaidarji O. Challenging diagnosis: Coexistence of two rare diseases- Familial Mediterranean Fever and Loyez-Dietz syndrome type. *One Health & Risk Management Journal*, Chișinău, 2020 1(2) p.15-23., e-ISSN 2587-3466.

4. Țurcanu T.; Andrieș L. Sindromul de timus mărit sau timomegalia? *Revista Română de pediatrie*, acreditat B+, Vol. LXIX Suppl. 2020, p.80 ISSN 1454-0398.e-ISSN2069-6175.

5. Țurcanu T.; Andrieș L. Hipertrofia de timus și teren imunitar deficitar (caz clinic). *Revista Română de pediatrie*, acreditat B+, Vol. LXIX Suppl. 2020, p.98. ISSN 1454-0398.e-ISSN2069-6175.

6. Andrieș L. P.; Dorif A.V.; Barba D.V.; Sacara V.C. First immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy X -linked (IPEX) syndrome in Moldova (case report). *13th World Congress COPD, Asthma&Respiratory Allergy 2020 (WIPOCIS 2020)*.

7. Цуркану, Т. Г.; Андриеш, Л. П. Дифференциальный подход к синдрому увеличения вилочковой железы. *Materialele Conferinței Naționale cu Participare internațională*, martie 2020, p.217, УДК:616-053.2:616.89)-07-08 Haricov, Ucraina.

8. Цуркану, Т. Г.; Андриеш, Л. П. Частота синдрома увеличенной вилочковой железы у грудничков с острой пневмонией. *Materialele Conferinței Naționale cu Participare internațională*, martie 2020, p.218, УДК:616-053.2:616.89)-07-08 Haricov, Ucraina.