

6. Gogvadze V, Orrenius S. "Mitochondrial regulation of apoptotic cell death." 1996, 1997, 1998, 2000, 2004, 2005
7. Hietakangas V, Ahlskog JK, Jakobsson AM, Hellesuo M, Sahlberg NM, Holmberg CI, Mikhailov A, Palvimo JJ, Pirkkala L, Sistonen L. "Phosphorylation of serine 303 is a prerequisite for the stress-inducible SUMO modification of heat shock factor 1." *Mol Cell Biol.* 2003 Apr;23(8):2953-68.
8. Lanneau D, de Thonel A, Maurel S, Didelot C, Garrido C. "Apoptosis versus cell differentiation: role of heat shock proteins HSP90, HSP70 and HSP27." *Prion.* 2007 Jan;1(1):53-60. Epub 2007 Jan 24.
9. Marko Kallio, Yunhua Chang, Martine Manuel, Tero-Pekka Alastalo, Murielle Rallu, Yorick Gitton, Lila Pirkkala, Marie-Thérèse Loones, Liliana Paslaru, Severine Larney, Sophie Hiard, Michel Morange, Lea Sistonen, and Valérie Mezger "Brain abnormalities, defective meiotic chromosome synapsis and female subfertility in HSF2 null mice." *EMBO J.* 2002 Jun 3;21(11):2591-601.
10. Mayer MP, Bukau B. "Hsp70 chaperones: cellular functions and molecular mechanism." *Cell Mol Life Sci.* 2005 Mar;62(6):670-84.
11. Магншевская Е.К., Умудова Э.И "Тепловой шок"
12. Schmitt E, Gehrmann M, Brunet M, Multhoff G, Garrido C. "Intracellular and extracellular functions of heat shock proteins: repercussions in cancer therapy." *J Leukoc Biol.* 2007 Jan;81(1):15-27. Epub 2006 Aug 24.
13. Summers DW, Douglas PM, Ramos CH, Cyr DM. "Polypeptide transfer from Hsp40 to Hsp70 molecular chaperones." *Trends Biochem Sci.* 2009 May;34(5):230-3. Epub 2009 Apr 7.
14. Van der Weerd L, Lythgoe MF, Badin RA, Valentim LM, Akbar MT, de Belleruche JS, Latchman DS, Gadian DG. "Neuroprotective effects of HSP70 overexpression after cerebral ischaemia--an MRI study." *Exp Neurol.* 2005 Sep;195(1):257-66.
15. Young JC, Barral JM, Hartl FU "More than folding: localized functions of cytosolic chaperones". (October 2003).

SCHIMBĂRILE FIZIOLOGICE ȘI PSIHOSOMATICE DUPĂ TRANSPLANTUL DE INIMĂ

Andrei Vilijînschi

(Cond. șt. – Melniciuc Naina, asist.univ.)
Catedra Fiziologia omului și Biofizică)

Summary

Physiological and psychosomatic changes after heart transplantation

Heart transplantation is a current issue because each person has individual polymorphism. Antigenic structures of the donor heart are detected by the immune system recipient and, respectively, should be subject to particularly destruction and eliminated from the body. These processes are physiologically normal for the recipient, but they also kill him. To avoid the destruction of the transplanted heart, this article will provide alternative methods of heart transplantation.

Rezumat

Transplantul de inimă este o problemă actuală din cauza polimorfismului individual al fiecărui om. Structuri antigenice ale inimii donatorului se detectează de către structuri specifice ale sistemului imun ca fiind străine și prin urmare trebuie să fie supuse distrugerii și eliminării

din organismul recipientului. Aceste procese fiind fiziologic normale pentru organismul recipientului, îl omuare din momentul cînd a primit o inimă nouă. Pentru a evita aceste procese distrugătoare în acest articol vor fi propuse metode alternative de transplant de inimă.

Cronologia transplantului

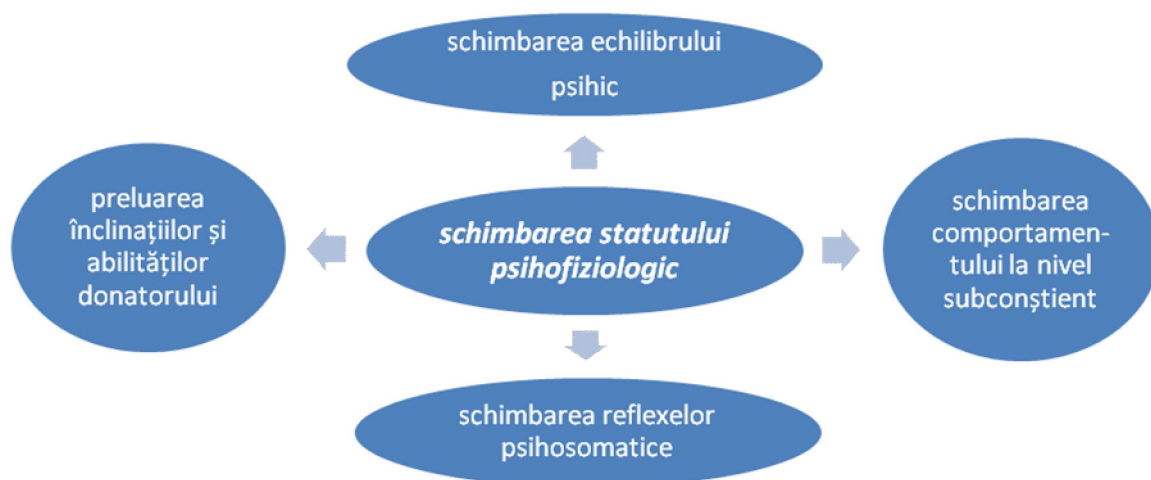
Pentru prima dată transplantul de inimă a fost efectuat în 1905. Cîinele a trăit 2 ore. Cele mai mari succese în acest domeniu au fost obținute de către chirurgul rus V.P.Demihov. El a elabora peste 20 de variante de transplanturi de inima. Primul xenotransplant (transplant a unui organ de la animal la om) de inimă de la cimpanzeu la om a fost efectuat de către James Hardie în 1967. Însă inima animalului după dimensiunea sa era mai mică decît cea a omul. Recipientul a trăit o oră și 30 min. La 03 decembrie 1967 în Cape Town (Africa de Sud) tînărul chirurg Christian Barnard a efectua pentru prima dată alotransplantul (transplant a unui organ de la om la om) de inimă cu mare succes, folosind metodele lui Demihov. Primul recipient – un bărbat în vîrstă de 55 de ani. Însă recipientul a trăit 18 zile. Cauza decesului – pneumonie bilaterală. Pentru prevenirea respingerii de transplant recipientului i s-au administrat preparate farmaceutice imunosupresive – *imuran* și *prednizolon*. De asemenea, a fost supus procedurilor de radiație. Asuprirea întregului sistem imun a favorizat dezvoltarea bolilor secundare. Necătînd la aceste rezultate în următorii 2 ani numărul de transplanturi creștea. Oficial s-au efectuat 148 de alotransplanturi în acea perioadă. Nici un recipient nu a supraviețuit mai mult de 6 luni. Problema cotidiană a devenit – respingerea de transplant, sau mai corect – Complexul Principal de Histocompatibilitate. Primul alotransplant de inimă în Uniunea Sovietică a fost efectuat de către celebrul cardiocirurg V.Shumakov în martie 1987. Primul xenotransplant de inimă (inimă de babuin) la *sugar* a fost efectuat în SUA de către Leonard Bailey în centrul medical al universității Loma-Linda, statul California. Nou născută Stephanie Fay avea sindromul hipoplaziei părților stîngi ale inimii. Operația a avut succes, însă micul recipient a supraviețuit 21 de zile. Cauza decesului – infecția renală.

Problemele moral – etice

Se împart în 4 blocuri. **1.** Relațiile comerciale pe parcursul planificării operației. Tehnica și tehnologiile operării ce ocupă partea financiară. **2.** Constatarea morții donatorului de inimă după criteriile de moarte a creierului: (a) încetinirea totală a activității sistemului nervos central cu starea inconștientă ireversibilă, cu condiția susținerii respirației și circulației sangvine cu ajutorul aparatului corespunzător; (b) pe EEG se înregistrează o linie izoelectrică, nu se manifestă răspunsuri de reflex la stimuli externi; (c) diagnoză definitivă de moarte a creierului se pune după 26 de zile; (d) pentru întreținerea de apnee e necesar de controlat $P(\text{CO}_2)=40$ mm Hg pentru stimularea respirației. **3.** Problema de explantare a organului din cadavru sau om viu. Nu este uman de a folosi în calitate de donatori de organe oamenii social vulnerabili, copiii orfani și vagabonzi, bolnavii clinicii psihiatrice și oamenii țărilor din Lumea a Treia. **4.** Problema repartizării transplanturilor. Criteriul principal de repartizare este gradul de compatibilitate antigenică a perechii donator-recipient. E de dorit ca diferența dintre antigenii complexului HLA să nu fie mai mult de cît 3. O mare importanță are severitatea bolii recipientului și distanța de transportare a organului, deoarece *inima* este organ cu durata cea mai mică de transportare *in vitro* (aproximativ 5 ore).

Ultimele observații clinice în transplantologie au determinat formarea încă a unui bloc de probleme moral-etice – *schimbarea statutului psihofiziologic a recipientului*. La mai mult de 10% din pacienți cu inimă nouă, după operație au observat apariția unor noi trăsături de caracter, obiceiuri, talentelor, schimbarea comportamentului și preferințelor în alimentație, care anterior nu au fost practicate în viața cotidiană. Caz clinic: *Pacientului (vîrsta 8 ani, sex feminin) i s-a făcut transplant de inimă. Donatorul (vîrsta 10 ani, sex feminin) – victima de asasinare brutală. După operație micul recipient a început să aibă des coșmaruri în carea ea era victima de*

asasinare. Părinții s-au adresat la psihiatru. Ceea ce a auzit el din povestirile pacientului, l-a convins pe psihiatru că e vorba despre circumstanțele asasinării donatorului de inimă. Această informație a fost transmisă poliției și era atât de exactă, încât asasinul a fost aresta. Asemenea cazuri sunt numeroase. Concluzia este:



Cauzele posibile care determină aceste schimbări: **1.** "Memoria celulară" [Paul Pearsall]. Această teorie este pînă ce în studiere. **2.** Inima – ca un generator puternic a biocîmpului magnetic, mai puternic ca cel al creierului, care poate fi registrat la distanța de 30 – 40 metri, pe R-unda a EKG constituie 100 – 300 pT. Aceste biocîmpuri pot provoca o schimbare în funcționarea unor reflexe psihosomatice.

Imunitatea și transplantul de inimă. Histocompatibilitatea

Cele mai profunde schimbări fiziologice după transplantare sunt în sistemul imun. Odată cu apariția în organismul recipientului unui organ străin se induc reacții de respingere a transplantului. Sunt de două tipuri care însoțesc unul pe altul: (1) Respingerea umorală și (2) Respingerea celulară. Procesul de respingere se activează datorită prezenței a două complexe de antigeni: (1) HLA de clasa I (situați pe membranele cardiomiocitelor și celulele endoteliale); (2) MICA (situați pe celulele endoteliale a vaselor coronariene și participă la inducerea *bolii vasculare a transplantului*). Antigenii HLA sunt prezenți în organismul uman în număr de 150 de tipuri de proteine și peptide. Orice 6 antigeni din cei 150 sunt prezenți pe fiecare celulă a organismului. Astfel combinația antigenilor HLA poate depăși un trillion. Respectiv acestor două clase de antigeni se sintetizează anticorpii: anti-HLA și anti-MICA (anti-HLA-MICA). Combinația de concentrație a acestor două grupuri de anticorpi participă la patogeneza *bolii vasculare a transplantului*. Boala se caracterizează prin mărirea grosimii pereților vaselor coronariene și îngustarea lumenului vaselor sangvine. Prin urmare – scăderea intensității alimentării miocardului. Procesul poate bloca total circulația sangvină în vasele coronariene. Procesul pathologic se previne prin administrarea preparatului farmaceutic *Sirolimus*. **Însă procesul de respingere este dirijat în primul rînd de T-limfocite (cu influența citotoxică a T-killerilor).** Semne de respingere pot fi urmărite pe EKG: tahicardie, extrasistole, scăderea voltajului undelor. În primele 4 – 5 zile organul se grefează. În acest timp celulele imunocompetente identifică antigenul străin. Din a 5-a zi se produce perturbarea microcirculației, se dezvoltă edem și se începe invazia organului transplantat cu celulele mononucleare și se declanșează procesul de respingere. Astfel fiziologia omului după transplantare – este *fiziologia respingerii* organului transplantat.

Terapia imunosupresivă

Pentru a bloca reacțiile de *respingere celulară* și *umorală* există imunosupresoare specifice de ultima generație care în mare parte supresează T-limfocite care participă la reacțiile de respingere, decât pe cei care răspund de apărarea organismului contra agenților patogeni (viruși, bacterii):

1. Steroizii (*Hormonii glucocorticoizi, Prednizolon*) inhibă proliferarea T-limfocitelor și sinteza anticorpilor. Inhibă toate procesele de inflamare.
2. Preparatele care au efect toxic asupra întregului sistem limfoid (ex. *Azatioprin*).
3. *Ciclosporină, Tacrolimus, Everolimus* – specific inhibă formarea T-helperilor, eliminarea selectivă a T-killerilor și simultan stimulează T-supresori.
4. Anticorpii policlonali la T-limfocite care stimulează eliminarea doar celulelor care răspund de respingere. E o metodă cea mai puțin nocivă, țintită, dar cea mai scumpă.

Însă preparatele imunosupresive de ultima generație totuși suprimează în oricare măsură și imunitatea antipatogenică. Imunitatea supresată dă posibilitate pentru dezvoltarea bolilor secundare etiologia căror sunt agenți patogeni, care se multiplică în starea imunității scăzute: Mediastinită, Leucocitoză, Toxoplasmoza, Pneumonie, Esofagita, Gastrită, Trombocitopenie, Sindromul limfoproliferativ, Pancreatită acută, Absces hepatic, Abces pulmonar, Insuficiența renală și riscul de intoxicație a organismului. De regulă cauza decesului sunt bolile secundare (mai des apar Insuficiența renală și Pneumoniile) menționate mai sus, decât respingerea transplantului.

O altă complicație poate fi *cancerul*. Preparatele imunosupresive suprimează nu numai reacțiile imune, dar și procesele de apoptoză, cauzând apariția *polipilor*. Caz clinic: Recipientul Tony Hyuzman cu cea mai lungă durată a vieții cu o inimă transplantată – 31 de ani. Cauza decesului – cancerul de piele. Inima la momentul de moarte era în stare fiziologică normală și putea încă să funcționeze.

Alternativă la transplant

1. Transplant de *celule stem* embrionare. Metoda cea mai eficientă pentru regenerarea miocardului.
2. O nouă descoperire a medicului și histologului din R. Moldova – Sava Costin (actualmente activează în Germania). *Teolocite* – celulele care au proprietate de a regenera miocardul afectat în urma infarctului.
3. *Clonarea unei inimi noi* cu structuri antigenice 100/100 compatibile cu cele ale recipientului.
4. Amprentarea genelor care codifică structura peptidică a complexului HLA (în special de clasa I) pe cromozomul 6.

Bibliografie

1. Oliver, Ansel. Surgeon Bailey reflects 25 years after ‘Baby Fae. Adventist News Network. — 2009. — October 21.
2. L.B.Liausch. Catedra bioetică din RGMU (Moscova).
3. Institutul de Medicină Biologică RAMS. G.T.Suhih.
4. Studiile laboratorului biomagnetic IRE RAS (Moscova).
5. ”Chirurgie plastică și transplantul de organe”. Universitatea de Stat de Medicină din Tiumeni (Rusia).