

---

## STUDII ȘI SINTEZE

---

### IMPORTANȚA RĂSPUNSULUI IMUN AL ORGANISMULUI LA CRIODISTRUCȚIE

Victor Cernat – profesor,

Gheorghe Țibîrnă – acad.,

Valentina Stratan, dr., conf. cercet.,

Andrei Doruc – dr. în șt. med.,

Aliona Nicorici – doctorandă,

Starodubțeva Elena – cercet. științ. stag.

IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova

Laboratorul Științific Imunogenetic și Laboratorul Științific Tumori capului și gâtului  
și Microchirurgie

*valentinastratan@yahoo.com , tel:0690003323*

#### Rezumat

Sistemul imun este un component major al micromediului tumoral cu care tumora prezintă un schimb permanent de semnale biologice. Răspunsul imun, particular mediat de celulele T killer, cât și de celulele sistemului imun înăscut, poate fi un mecanism eficace în apărarea anti-tumorală. Tumora malignă poate dezvolta mecanisme de "toleranță", particular atunci când invadează prin barierele tisulare și metastazează, precum și prin inducția unor mecanisme de rezistență care împiedică sistemul imun să o elimine. Resorbția metastazelor la distanță s-a datorat apariției reacțiilor imune specifice induse de antigeni, care apar după criodistrucție. Astfel, termenul "crioimunologie" reflectă doi factori, datorită cărora a fost atins efectul – acțiunea frigului și restructurarea în organism a sistemului imunobiologic.

**Cuvinte-cheie:** criodistrucție, imunitate, crioimunologie, crioconservare, tumori

#### Summary. The importance of the immune response of the body to cryodestruction.

The immune system is a major component of the tumor microenvironment in which the tumor has a permanent exchange of biological signals; The immunological response, particularly the killer T cell-mediated, as well as the innate immune system cells, can act as an effective antitumor mechanism; Malignant tumor can develop mechanisms of "tolerance", particularly when they invade through tissue barriers and reach metastasis, as well as by inducing some resistance mechanisms which impede the immune system to eliminate it; *The resorption* of distant metastasis was due to specific immune reactions induced by antigens that appear after cryodestruction. Thus, the term "cryoimmunology" reflects two factors, due to which the effect has been achieved - the action of chilliness and the restructuring of the immunobiological system in the body.

**Key words:** cryodestruction, immunity, cryoimmunology, cryopreservation, tumors

#### Резюме. Важность иммунного ответа организма при криодиструкции.

Иммунная система является одним из основных компонентов микроокружения опухоли, с которым опухоль поддерживает постоянный обмен биологических сигналов. Иммунный ответ, особенно тот что опосредованный клетками Т-киллер, а также клетками врожденной иммунной системы, может выступать в качестве эффективного противоопухолевого механизма. Злокачественная опухоль может развивать механизмы «толерантности», особенно если они вторгаются через тканевые барьеры и достигают метастазы, а также при создании механизмов сопротивления, которые препятствуют устранению опухоли иммунной системой. Резорбции метастазов на расстоянии, имеет место благодаря специфическим иммунным реакциям, вызванных антигенами, которые появляются после криодиструкции. Термин «криоиммунология» отражает два фактора, благодаря которым эффект был достигнут – действия холода и реструктуризация иммунобиологической системы в организме.

**Ключевые слова:** криодиструкция, иммунитет, криоиммунология, криоконсервации, опухоли

### Actualități

Imunologia este unul din domeniile cele mai dinamice ale științelor biologice. Funcția imunitară este esențială pentru organismul uman și animal și de aceea, disfuncțiile imunitare severe sunt incompatibile cu supraviețuirea. Pe de altă parte, activarea neadecvată a funcției imunitare are drept consecință inițierea sau progresia stărilor patologice de hipersensibilitate, ceea ce a amplificat interesul pentru studiul imunologiei.

În concepția clasică, s-a dovedit că activarea funcției imunitare are un efect exclusiv benefic, protector pentru organism.

În concepția modernă, funcția imunitară se definește ca o proprietate biologică esențială a organismului uman și animal, care constă în capacitatea de a diferenția rapid și specific, substanțele proprii de cele străine.

Interacțiunea dintre tumoră și organismul-gazdă implică sistemul imun la niveluri variate și poate determina consecințe diferite. Acestea includ protecția gazdei prin rolul de supraveghere a sistemului imun, perturbarea funcțiilor sistemului imun și favorizarea dezvoltării tumorii datorită inflamației cronice. Mai mult, tumorile își recrutează celulele sistemului imun și își stimulează progresia.

Interesul față de reacțiile imune la crioacțiune a dus la apariția unei ramuri științifice independente – **crioimunologia**. Fondator al acesteia este considerat un grup de savanți americani (Gonder, Yantario, Soanes și Ablin, 1964; 1969).

Materialul clinic acumulat până în prezent la acest compartiment ne dovedește oportunitatea separării crioimunologiei ca o nouă direcție, care se dezvoltă la intersecția dintre criobiologie și imunologie. Crioimunologia este, în esență, știința despre reacțiile imunologice ale sistemelor biologice la acțiunea stresantă a factorilor de anabioză profundă prin răcire.

Necesitatea introducerii termenului “crioimunologie” a fost cauzată de descoperirea de către experimenterii și clinicienii a unui efect de resorbție a metastazelor la distanță după criodestrucția tumorii primare necunoscut până atunci.

Resorbția metastazelor la distanță în aceste situații s-a datorat apariției reacțiilor imune specifice induse de antigeni, care apar după criodestrucție. Astfel, termenul “crioimunologie” reflectă doi factori, datorită cărora a fost atins efectul – acțiunea frigului și restructurarea în organism a sistemului imunobiologic. Ulterior, împreună cu efectul terapeutic după criodestrucția locală a tumorii nu numai că nu a fost observată resorbția metastazelor la distanță, dar, in-

vers, avea loc stimularea procesului tumoral. Efectul negativ asupra tumorii, observat în timpul experimentului și în condiții de clinică după aplicarea metodei criogene poate fi explicat mai curând prin specificul mecanismelor imunologice în dezvoltarea tumorii decât prin dezavantajele metodei.

Criodestrucția este utilizată pe scară largă cu scop cosmetic ca: un remediu pentru o serie de boli dermatologice; în tratamentul chirurgical al cicatricelor deformante; la prelucrarea suprafețelor după combustie (*Sandomirskii B. P. et al.*, 1981); în tratamentul plăgilor purulente (*Cecanov V. P.* 1984); ulcerului gastric și duodenal (*Pisannâi O. E.*, 1985); stomatitelor ulcerose (*Tocilovskaia R. V.*, 1980); în cazul cărora stimulează curățarea suprafeței plăgii, duce la stimularea epitelizării, tămăduirii rapide și formării unei cicatrice moi și elastice. Acțiunea criogenă asupra articulațiilor în cazul artritelor deformante, în fazele acute reduce inflamația, are efect analgezic, restabilește mobilitatea articulațiilor și duce la remisii.

Acțiunea criogenă punctiformă asupra amigdalelor în caz de amigdalite cronice contribuie la curățarea țesutului, tratează infecția cronică și restabilește funcția țesutului (*Ahrarov K. D., Gorciacov et al.*, 1975). Metodele crio-chirurgicale sunt utilizate în cazul unor amigdalite decompensate, în scopul exciziei de țesut și ca metodă de sine stătătoare în tratamentul eroziunii de col uterin, cancerului de col uterin *in situ* (*Belcov A. S.*, 1982 etc.) și în combinație cu alte metode în tratamentul cancerului diferitor organe. Metodele terapiei crio-chirurgicale permit maximizarea ablastiei și, în unele cazuri, duc la regresia metastazelor locale și la distanță (*Ablin R.J. et al.*, 1980; 1982).

### Scopul cercetării

Obiectul cercetărilor fundamentale în domeniul crioimunologiei este studierea factorilor și mecanismelor, sub acțiunea cărora se modifică calitățile imunobiologice ale obiectelor biologice atât în procesul de transferare prin intermediul temperaturilor joase, în starea de anabioză în vederea păstrării pe termen lung (crioconservării), cât și la acțiunea temperaturilor joase cu scopul destrucției țesuturilor cu modificări patologice.

Pentru realizarea acestui scop am trasat următoarele sarcini:

1. Studierea indicilor imunității celulare și umorale: până la acțiunea criogenă; peste 45-60 de min după criodestrucția tumorii; peste 30-45 de zile.
2. Studierea cauzei modificărilor și a restaurării complete a proprietăților imunologice ale obiectelor

biologice după crioconservare. Investigarea interacțiunii transplantelor crioconservate cu organismul recipientului în etapele perioadei posttransplant.

3. Investigația caracterului și dinamicii dezvoltării reacțiilor imunologice ale organismului sub influența locală a frigului la o singură aplicare, precum și în mod repetat asupra tumorilor maligne și benigne, în funcție de stadiul procesului patologic și de starea inițială clinică și imunologică a pacientului.

Aplicarea încă limitată a metodei menționate în prezent, se explică prin diverse motive printre care și lipsa de informații despre:

- 1) rolul inițial al statusului imun în soarta pacienților după criodistrucția malformației;
- 2) evoluția și stadiul procesului tumoral pentru care criodistrucția este un tratament eficient;
- 3) dimensiunile tumorii indicate pentru criodistrucție;
- 4) imunogenitatea țesuturilor tumorale în funcție de tipul tumorii;
- 5) pronosticul tratamentului;
- 6) intensitatea răspunsului imun, care se poate dezvolta în organism în urma criodistrucției.

Pentru a rezolva aceste probleme sunt necesare numeroase și intensive cercetări ale căror rezultate vor permite crearea unor scheme eficiente de aplicare a metodei criogene în tratarea focarelor tumorale primare.

În ultimii ani, criodistrucția ca metodă independentă de tratament sau parte componentă a terapiei combinate, a fost utilizată pe scară largă în diverse domenii ale medicinei și, în special, în oncologie. Autoritatea metodei se bazează pe simplitate, lipsă de durere, evitarea hemoragiilor în timpul operațiilor la organele parenchimotoase și în regiunile cu vascularizare abundentă, eficacitatea terapeutică.

Efectul criodistrucției asupra răspunsului imun al organismului a fost profund studiat pe animale, deși există și observații clinice la oameni. Studiile experimentale au arătat că o singură acțiune criogenă asupra țesutului de prostată la iepure, duce la apariția autoanticorpilor, titrul cărora atinge cota maximă în ziua a 7-10-a, iar apoi se reduce rapid. Criodistrucția repetată duce la producerea de anticorpi mai devreme sau într-un ritm mai intensiv, cu un grad ridicat de specificitate la diferite specii și țesuturi. După crioacțiune în perioada precece sunt determinate imunoglobulinele IgM, iar după crioterapia repetată imunizarea se apreciază prin anticorpii IgM. Anticorpii specifici țesuturilor se formează după crioterapia la vezica urinară, ovare, glanda tiroidă. Intensitatea răspunsului imun umoral la acțiunea

criogenă în cadrul experimentului depinde de mai mulți factori și, în special, de gradul de sensibilitate la frig a animalului, a țesutului supus crioacțiunii, de tipul și profunzimea de congelare a țesutului, nivelul imunoreactivității animalului. Acești factori pot avea o mare însemnătate clinică.

La criodistrucție, odată cu reacția imună umorală se dezvoltă o evidentă reacție imună. Aceasta a fost remarcată chiar și după o singură acțiune criogenă, atunci când nu se observă un răspuns umoral semnificativ.

După una, două și trei crioaplicații repetate asupra țesutului de prostată la maimuțe în preparatele histologice, a fost observat un răspuns celular local, ce reflectă reconstrucția imună, care are loc în organism, și în special apar infiltrări multiple limfocitare cu degenerarea celulelor epiteliale ale glandei.

Îndepărtarea tumorii pe cale crio-chirurgicală la animalele de laborator duce la apariția rezistenței antitumorale la acestea după transplantul repetat al celulelor din formațiunea tumorală respectivă. Acest lucru a fost demonstrat pe exemplul adenocarcinomului glandei mamare indus la șoarecii C3H/HeJ și sarcomului indus de metilholantren la șoarecii BALB/c. Criodistrucția tumorii la aceste animale a contribuit la dezvoltarea răspunsurilor imune limfotoxice și anticorp-citotoxice tumorale specifice.

Ca urmare a criostimulării specifice a reacțiilor imune a fost observată, de asemenea, resorbția tumorilor și a metastazelor care nu au fost supuse acțiunii criogene. Astfel, după criodistrucția uneia dintre cele două carcinoame implantate la iepuri, la cel de-al doilea carcinom care nu a fost supus acțiunii frigului în cadrul analizelor histologice, a fost observată infiltrarea limfoidă și dezintegrarea tumorii (Tanaka L.; 1978).

Un aport excesiv de antigen nu numai că duce la producerea sporită de anticorpi, dar și la inactivarea anticorpilor pe măsura producerii acestora. Dacă după crioterapie se acumulează anticorpi, ce oferă un efect terapeutic, este binevenită amplificarea răspunsului imun al anticorpilor după tipul de reacție la introducerea repetată a aceluiași antigen prin acționare criogenă repetată. Astfel, în conformitate cu afirmațiile unor cercetători, reacția antitumorală imună este determinată, în primul rând, de limfocite, iar anticorpii de completare și fixare doar sporesc această reacție. Anume crionecroza induce imunitatea antitumorală prin includerea atât a componentei celulare, cât și umorale.

În contrast cu aceste date, unii cercetători au observat după criodistrucție creșterea neoformațiilor

și a metastazelor (*Kobayashi H. et al.*, 1978). Acest lucru poate fi lămurit, în primul rând, prin fenomenul dependenței de anticorpi care apare sub influența creșterii tumorii prin anticorpi tumorali, fapt care trebuie de luat permanent în considerare. Lipsa de informații necesare cu privire la mecanismele de stimulare a creșterii tumorale sub influența anticorpilor, inclusiv sub influența criodistrucției tumorii, poate fi explicată prin aplicarea limitată a acestei metode în clinică. Criodistrucția fibrosarcomei transplantate subcutanat induse prin methylcholanthren la șobolani, a stimulat viteza de formare a metastazelor în ganglionii limfatici regionali și periferici, în timp ce după extirparea chirurgicală a tumorii primare viteza de formare a metastazelor a fost mică. Studiul legăturii dintre metastazarea de mare viteză și reacțiile imune ale organismului a arătat că creșterea rapidă a metastazelor sub influența criogenă poate fi legată de încălcarea relației dintre răspunsurile celulare și umorale (*Yamasaki T.*, 1978).

Observațiile clinice privitor la aplicarea eficientă a criodistrucției în cazul tumorilor incurabile progresive la diferite organe sugerează că datorită dezvoltării răspunsurilor imune apare remisiunea tumorilor și îmbunătățirea stării generale a pacienților. Statusul imun al pacienților în urma criodistrucției a fost studiat la diferite localizări ale proceselor: tumori de prostată, (*Cernășov V. P.*, 1977; *Ablin R. J. et al.*, 1982), ochi, laringe, faringe, tractul gastrointestinal, cavitatea bucală, stomac, boli ginecologice (*Țuțaeva A. A. etc.* 1986). Este dovedit că sub acțiunea criogenă se activează factorii imuni celulari, crește activitatea funcțională a limfocitelor T, răspunsul la mitogenii policlonali, se observă o activare a reacțiilor umorale ale organismului. Criodistrucția repetată la intervale de câteva săptămâni, în unele cazuri, duce la stimularea în continuare a reacțiilor imune. Acest lucru este susținut prin dovezi publicate.

Astfel, pentru tratamentul paliativ prin intermediul criodistrucției tumorii prostatei, pielii, glandei mamare, rectului, faringelui din 43 de pacienți din lotul de studiu la 3 a fost observată regresia tumorii și reducerea titrului de anticorpi. În caz de recidive ale tumorii titrul anticorpilor era în creștere. Caracterul răspunsului imun la criodistrucție, de regulă, este complex, neordinar și este determinat de mai mulți factori. Studiarea minuțioasă a influenței criodistrucției asupra statutului imun al organismului în cazul cancerului de uter (*in situ*) a demonstrat (*Țuțaeva A. A. et al.*, 1972) că această procedură la bolnavii cu imunodepresie, de regulă, duce la majorarea semnificativă a valorii absolute și relative de celule T și B și

a activității de transformare a procesului pretumoral în cancer.

În cazul unor indici imunologici normali la pacienți, reacțiile organismului la criodistrucție înainte de tratament, sunt de două tipuri. La primul grup de bolnavi indicii sistemului de imunitate T și B n-au suferit modificări semnificative în urma criodistrucției. La al doilea grup de bolnavi după criodistrucție se reduce temporar conținutul de celule T și B cu restabilirea ulterioară rapidă a acestora. Răspunsul la PHA (Phytohaemagglutinin – mitogen-stimulator) după micșorare de asemenea crește brusc. În majoritatea cazurilor, creșterea numărului relativ și absolut al celulelor T și al activității răspunsului la PHA erau însoțite de o reacție analogică și pentru celulele B. Dinamica modificărilor numărului de celule T și B după criodistrucție nu era aceeași de fiecare dată. La unii bolnavi pe fundalul creșterii cantității de celule T numărul de celule B rămânea constant sau scădea.

Asupra nivelului imunoglobulinelor IG A, Ig M și IgG la acest grup de bolnavi criodistrucția nu influența. Au fost observate variații de la nivelul inițial normal atât spre mărire, cât și spre micșorare. O corelare strictă de modificări ale nivelului de imunoglobuline cu indicii celulari T și B ale sistemului imun n-au fost înregistrate. Analiza imunologică a bolnavilor cu cancer de uter a arătat că sistemul imun este foarte sensibil la criodistrucție și oglindește real gradul de reactivitate a organismului.

Un indice mult mai precis al răspunsului organismului la criodistrucție este activitatea răspunsului limfocitar la PHA. Datele obținute dovedesc că dinamica și gradul de activitate a răspunsului limfocitar la PHA pot servi drept criteriu al eficienței criodistrucției, oglindind integritatea focarului patologic tumoral supus criodistrucției. Indicii enumerați pentru celulele B și T pot juca și un rol de pronostic. Astfel, la pacienții la care sub influența criodistrucției creștea numărul absolut de celule T, se stabilea o relație dintre celulele T și B, egală cu 3-4, se restabiea activitatea funcțională a celulelor în reacție față de PHA, însă recidive de cancer nu au fost înregistrate.

Reconstrucțiile imune la bolnavi după criodistrucție au loc, fără îndoială, sub influența stimulării antigenice. Antigenele sunt eliberate din țesuturi și celule în urma ruperii sau a dereglării permeabilității membranelor celulare. Probabil, sub influența crioaplicației are loc denaturarea la frig a proteinelor, ca urmare ele capătă calități imunogene. Numărul și natura antigenelor, care apar sub influența criodistrucției, depind de profunzimea zonei de congelare,



numărul de proceduri, dimensiunea și proprietățile țesutului tumoral.

După criodistrucție *in situ* există, de asemenea, gene anticorpusculare, sub formă de celule moarte, membrane celulare, organite. Odată cu aceasta, dacă țesutul tumoral conține produse de descompunere, în rezultatul criodistrucției ele pot fi ușor absorbite în țesuturi și pot determina atât intoxicarea, cât și sensibilizarea suplimentară a organismului. Fiecare dintre aceste antigene pot provoca răspunsuri imune cu intensitate și specificitate diferită.

Dezvoltarea imunității antitumorale depinde de caracterul, imunogenitatea și cantitatea antigenului eliberat și de căile de interacționare cu sistemele, care participă la dezvoltarea reacțiilor imune. Acest proces, desigur, este influențat de gradul de severitate a procesului inflamator local în țesuturile sănătoase adiacente, de gradul de dezvoltare a rețelei capilare locale, prezența în apropiere a vaselor mari de sânge, de dezvoltare a vaselor limfatice. În funcție de anumite condiții, antigenele eliberate *in situ* pot fi utilizate de macrofage, pot interacționa cu limfocitele, pot nimeri în vasele de sânge sau limfatice și astfel să ajungă rapid la organele limfoide. În cazurile când sunt induse răspunsurile imune ale celulelor T sau aceste reacții prevalează asupra răspunsului umoral sau răspunsul umoral se manifestă ca producere a anticorpilor citotoxici, se observă un efect terapeutic în urma criodistrucției.

Cu toate acestea, până în prezent rolul tuturor acestor factori în dezvoltarea de reacții imune rămâne puțin elucidat. Pentru ca crio-chirurgia să devină o metodă eficientă de tratament al tumorilor, este necesar un studiu profund al mecanismelor criodistrucției țesuturilor, stabilirea naturii și proprietăților antigenelor, care sunt eliberate în timpul acestei terapii, a influenței statusului inițial imunologic al bolnavului asupra caracterului și dinamicii reacțiilor imune după criodistrucție, precum și studierea rolului sistemului neuroendocrin și a stării psihoemoționale a bolnavului, a gradului de mobilitate funcțională în procesele de restabilire.

Având în vedere, că criodistrucția poate duce atât la absorbția tumorii și a metastazelor, cât și la creșterea acestora, este necesar să fie selectați minuițios pacienții în funcție de statusul lor imun primar și altor indicatori de reactivitate, precum și, probabil, a specificului maladiei canceroase și focarului tumoral, care va fi supus distrucției. Cu toate acestea, datele experimentale și clinice de care dispunem, ne vorbesc despre eficacitatea acestei metode, precum și despre utilizarea ei în terapia complexă a bolnavilor oncologici și bolnavilor cu alte tipuri de patologii.

## Scopul cercetării

1. Studiarea indicilor imunității celulare și umorale:

- a) până la acțiunea criogenă;
- b) peste 45-60 de min după criodistrucția tumorii;
- c) peste 15-45 de zile.

2. Studiarea cauzei modificărilor și a restaurării complete a proprietăților imunologice ale obiectelor biologice după crioconservare.

3. Investigația caracterului și dinamicii dezvoltării reacțiilor imunologice ale organismului sub influența locală a frigului la o singură aplicare, precum și în mod repetat asupra tumorilor maligne și benigne, în funcție de stadiul procesului patologic și de starea inițială clinică și imunologică a pacientului.

4. Efectuarea terapiei de imunostimulare a pacienților cu imunosupresie pronunțată îndelungată după criodistrucție.

## Metode de cercetare

S-a investigat sângele venos la 34 de pacienți cu cancer și patologii cutanate benigne în regiunea capului și gâtului (15 pacienți cu bazaliom, 8 cu cancer cutanat, 3 pacienți cu melanom și 8 pacienți cu cancerul buzei inferioare).

Indicii imunologici celulari și umorali s-au determinat prin metoda imunofenotipării indirecte a limfocitelor cu anticorpi monoclonali (CD) cu ajutorul microscopiei luminescente, cât și prin metoda imunoenzimatică (ELISA).

## Rezultate

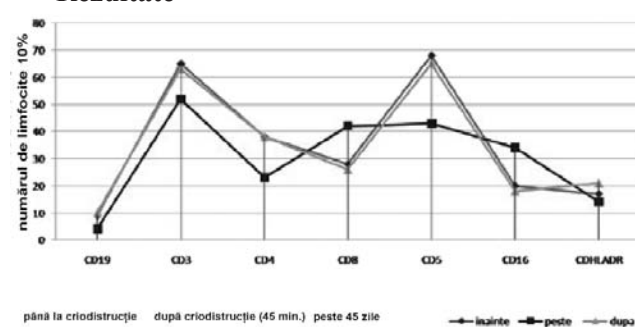


Fig. 1. Nivelul limfocitelor B și T la pacienții cu Bazaliom și cancer cutanat tratați prin criodistrucție

Din fig.1 reiese că inițial, până la tratament, pacienții cu bazaliom și Ca cutanat au statusul imun slăbit, prezentat de formele B – limfocitare (CD 19–9,0%,) și T – limfocitare ( CD 3–63,0%, CD 4–32,0%, CD 5–65,0%, CD 8–26,0%), CD 16–16,0%, CD HLA DR–17,0. După criodistrucția tumorii (peste 45-60 de minute) se prezintă o imunodeficiență sporită pe fundalul limfocitelor T (CD 3–48,0%, CD 4–22,0%, CD 5–48,0% ,CD HLA DR–14,0%), pe când CD 8–32,0% și CD 16–29,0 au tendință de creștere. Peste 15–45 de zile în statusul imun al pacienților se de-

termină o revenire la valori normale ale limfocitelor B (CD 19–10,0%,) și T (CD 3–65,0%, CD 4–38,0%, CD 5–65,0%, CD 8–26,0%, CD 16–18,0%, CD HLA DR–21,0%). De asemenea, au fost determinate și Ig A, Ig G, Ig M, care peste 45 de minute după tratamentul criodestructiv au fost mărite, iar peste 15-45 de zile după tratament au revenit la valori normale, ceea ce permite să concluzionăm că tratamentul criodestructiv are un efect eficient. Peste 45 de zile la pacienții supuși tratamentului criodestructiv al tumorilor cutanate localizate nu au fost semnalate tumori restante.

Din fig. 2 reiese că inițial până la tratament pacienții cu melanom al pielii au statusul imun slăbit, prezentat de formele B–limfocitare (CD 19 – 9,0%,) și T – limfocitare ( CD 3–66,0%, CD 4–33,0%, CD 5–56,0%, CD 8–23,0%), CD 16–21,0%, CD HLA DR–17,0. După criodistrucția tumorii (peste 45 de minute) se prezintă o imunodeficiență sporită pe fundalul limfocitelor B (CD 19–4,0%,) și limfocitelor T (CD 3–50,0%, CD 4–23,0%, CD 5–51,0%, CD HLA DR–11,0%), pe când CD 8–32,0% și CD 16–27,0 % au tendință de creștere. Peste 15–45 zile în statusul imun al pacienților se determină o revenire ale limfocitelor la limitele normei T și B.

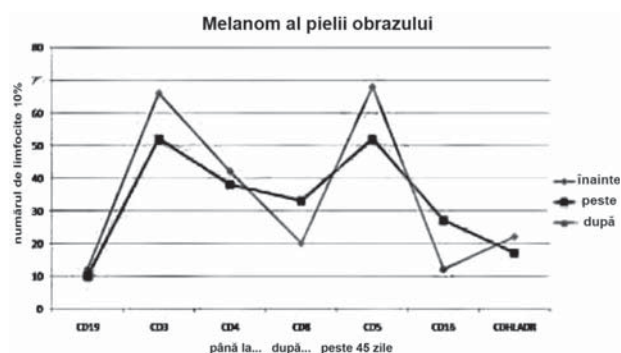


Fig. 2. Nivelul limfocitelor B și T la pacienții cu melanom cutanat, tratați prin criodistrucție

De asemenea, a fost determinat nivelul imunoglobulinelor Ig A, Ig G, Ig M, care peste 45 de minute după tratamentul criodestructiv au fost mărite, peste 15-45 de zile după tratament au revenit la normal. După 45 de zile la pacienții supuși tratamentului criodestructiv al melanomului pielii localizat, tumori reziduale nu au fost depistate.

Din fig. 3 reiese că inițial până la tratament, pacienții cu Ca buzei inferioare au statusul imun slăbit. Prezentat de formele B – limfocitare (CD 19 – 11,0%) și T– limfocitare ( CD 3–60,0%, CD 4–32,0%, CD 5–53,0%, CD 8–23,0%), CD 16–18,0%, CD HLA DR–17,0. După criodistrucția tumorii (peste 45-60 de minute) se prezintă o imunodeficiență sporită pe fundalul limfocitelor B (CD 19–6,0%), limfocitelor T

(CD 3–53,0%, CD 4–22,0%, CD 5–45,0%, CD HLA DR–11,0%), pe când CD 8–35,0% și CD 16–32,0% au tendință de creștere. Peste 15-45 de zile în statusul imun al pacienților se determină o revenire la limitele normei ale limfocitelor T și B.

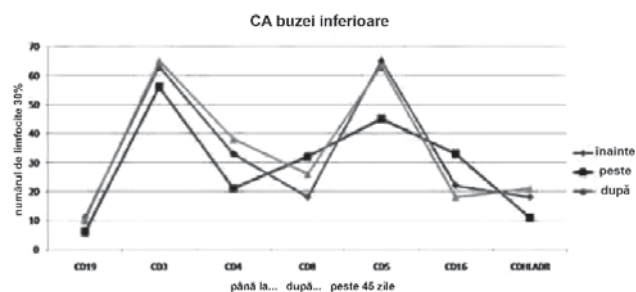


Fig. 3. Nivelul limfocitelor B și T la buza inferioară, tratați prin criodistrucție

Determinarea nivelului imunoglobulinelor Ig A, Ig G, Ig M, până la tratamentul cu agent criogen, a constat un nivel scăzut al acestora. Peste 45-60 de minute după tratamentul criodestructiv, nivelul acestor indici a crescut, însă peste 15-45 de zile după tratament s-au înregistrat valori în limita normală al acestora.

Peste 45 de zile după criodistrucția tumorilor buzei inferioare nerăspândite, tumori reziduale nu au fost depistate.

### Concluzii

Conținutul acestei lucrări este rezultatul observărilor și cercetărilor de-a lungul mai multor ani și a încercării de prezentare într-o formă concisă, problematica majoră a crioimunologiei, în contextul dovezilor tot mai numeroase și tot mai convingătoare, că funcția imunitară are nu numai rol clasic de apărare antiinfecțioasă, ci și menținerea normală a homeostazei chimice a organismului, cât și evoluția diferitor stări patologice. Cercetările imunologice efectuate până în prezent nu ne permit să facem concluzii elocvente, deoarece eșantionul cercetat este încă mic.

Studiul efectuat de noi confirmă necesitatea continuării acestor investigații în vederea aprecierii locului și rolului mare pe care-l are statutul imunologic în inițierea, declanșarea și dezvoltarea unui proces tumoral, cât și în faza de aplicare a diverselor metode de tratament al acestora. În cazul dat, ne referim la metoda criodestructivă de tratament a tumorilor cutanate.

Totodată, remarcăm importanța determinării indicilor imunității celulare și umorale în vederea stabilirii și indicării terapiei de imunostimulare în cazul unor imunodeficiențe pronunțate pentru a obține un efect așteptat în procesul de tratament al pacienților menționați.

**Bibliografie**

1. Ablin R. et. al. Prospects for cryoimmunotherapy in cases of metastasing carcinoma of the prostate.– „Cryobiology”, 1971, v. 8, p. 271- 279.
2. Ablin R. J., Fontana G. Cryoimmunotherapy: continuing studies toward determining a rational approach for assessing the candidacy of the prostatic cancer patient for cryoimmunotherapy and postoperative responsiveness. An interim report//Cryobiology.– 1980. – 17, N 2. – P. 170–177.
3. Bachter D. et al. Surgical therapy of malignant melanoma of the skin. Schweiz Rundsch Med. Prax., 2001, Feb. 22,90(8), p. 307.
4. Breslow A. et al. Prognostic factors in the treatment of cutaneous melanoma. J.Cutan. Pathol., 1979, 6, p.208-212.
5. Jagodzinski R., Yantorno C., Schulman S. An experimental system for the production of antibodies in response to cryosurgical procedures.– „Cryobiology”, 1967, v. 3.
6. Kobayashi H., Yamashita T. Immunological enhancement of tumor metastases in rats by cryosurgery//Ibid. – 1978. – 15, N 6. – P. 702–703.
7. Moore F. T., Blackwood J., Sanzenbacher L. et. al. Cryotherapy for malignant tumors: immunologic response.– „Arch. Surg.”, 1968, v. 96, p. 527-529.
8. Soanes W. A., Ablin R. J., Gonder M. J. Remission of metastatic lesions following cryosurgery in prostatic cancer: immunologic considerations. „J. Urol.” (Baltimore), 1970, v. 104, p. 154-159.
9. Tanaka L. Intensification of cryoimmunologic reaction using adjuvant immunopotentiators//Cryobiology. – 1978. – 15. – P. 702.
10. Yamasaki T. Immunological survey for endoscopic cryosurgery and its basic study// Cryobiology. – 1978. – 15, N 6. – P. 702.
11. Цуцаева А. А., Юрченко Г. Г., Попов Н. Н. и др. Иммунный статус больных раком шейки матки, леченных с применением криовоздействия // Криобиология.1986. – № 1. – С. 46–50.
12. Чернышев В. П. Клеточные и гуморальные факторы в иммунологическом ответе на криодеструкцию предстательной железы и ее опухолей//Механизмы крио-повреждения и криопротекции биологических структур. – Киев: Наук, думка, 1977. – С. 127–130.