**Фільчаков Феодосій Вікторович. Ініціація, посилення та перенос протипухлинних імунних реакцій при злоякісних новоутвореннях (експериментальне та клініко-імунологічне дослідження) : дис... д-ра мед. наук: 14.01.07 / АМН України; Інститут онкології. — К., 2007. — 366арк. — Бібліогр.: арк. 320-366**

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | Фільчаков Ф.В. Ініціація, посилення та перенос протипухлинних імунних реакцій при злоякісних новоутвореннях (експериментальне та клініко-імунологічне дослідження). – Рукопис.  Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія. – Інститут онкології АМН України, Київ, 2007.  Дисертація присвячена питанням підвищення ефективності лікування хворих на злоякісні новоутворення шляхом розробки нових та удосконалення вже існуючих (тимічні препарати, a-інтерферон, низькомолекулярні екстракти лімфоцитів, фактор переносу) ад’ювантних методів біотерапії. Експериментально обґрунтовані методичні і практичні підходи до сумісного використання тимічних препаратів та a-інтерферону в імунотерапії. Розроблено технологію генерації in vitro активованих лімфоїдних клітин з реґіонарних лімфатичних вузлів хворих на злоякісні новоутворення для проведення адоптивної імунотерапії. Розроблені принципи комбінованої біотерапії з використанням тимічних препаратів, a-інтерферону та автологічних лімфоцитів з генерованою in vitro цитотоксичною активністю. Проведено аналіз ефективності кожного з розроблених та удосконалених методів імунотерапії. На основі експериментальної розробки технології одержання пухлиноспецифічного фактора переносу та визначення його протипухлинної дії обґрунтовано доцільність використання цього напрямку біотерапії для підвищення ефективності лікування хворих на злоякісні новоутворення. | |
| |  | | --- | | В дисертації на основі теоретичного обгрунтування та експериментальних і клінічних досліджень науково вирішена актуальна проблема сучасної онкології – підвищення ефективності лікування хворих на злоякісні новоутворення шляхом розробки нових та удосконалення вже існуючих (застосування тимічних препаратів, б-інтерферону, низькомолекулярних екстрактів лімфоцитів, фактора переносу) ад’ювантних методів біотерапії. Розроблені принципи комбінованої біотерапії з використанням тимічних препаратів, б-інтерферону та автологічних лімфоцитів з генерованою in vitro цитотоксичною активністю.   1. На оригінальних моделях внутрішньоорганного росту карциноми Герена (КГ) в селезінці і печінці щурів доведено, що інвазія пухлини в лімфоїдну тканину збільшує вірогідність розвитку продуктивної імунної відповіді і, навпаки, ріст пухлини в паренхімі печінки асоціюється з розвитком стійкої анергії Т-лімфоцитів. 2. Експериментальними і клінічними дослідженнями доведено, що ріст пухлин незалежно від їх локалізації супроводжується пригніченням ендокринної функції тимуса, порушенням рециркуляції лімфоцитів, анергією Т-лімфоцитів, зниженням функціональної активності макрофагів. Відновлення ендокринної функції тимуса сприяє репопуляції в органах імуногенезу, покращує протипухлинну реакцію макрофагів, лімфоцитів периферичної крові, лімфатичних вузлів (ЛВ) і селезінки, визначає ефективність продукції Т-лімфоцитами ендогенних факторів з імуномодулюючою активністю. 3. Встановлено, що екзогенні a- і g-інтерферони індукують продукцію Т-лімфоцитами біологічно активних низькомолекулярних факторів, які позитивно впливають на формування та рівень протипухлинної відповіді лімфоцитів і макрофагів; розроблено методику одержання цих факторів та показано, що їх введення на 37,5 % гальмує ріст пухлини та вірогідно (p<0,05) подовжує тривалість життя щурів з КГ, а також справляє антиметастатичний вплив у мишей з карциномою Льюїс (зменшує частоту метастазування на 30 %; середню кількість метастазів – в 2,1 рази, p<0,05; їх загальний об’єм – в 3,4 рази, p<0,05), що вказує на перспективність їх клінічного застосування. 4. Визначено, що після сумісного застосування б-інтерферону і тимічних препаратів вірогідно підвищується продукція Т-лімфоцитами ендогенних факторів, які посилюють протипухлинну активність лімфоцитів і макрофагів; це обґрунтовує доцільність введення препаратів рекомбінантного б2b-інтерферону (в дозі 1х106 МО з інтервалом 48-72 год) на тлі відновлення ендокринної функції тимуса. 5. Розроблено технологію генерації в керованій системі in vitro активованих лімфоїдних клітин (АЛК) з регіонарних ЛВ хворих на злоякісні новоутворення шляхом стимуляції лімфоцитів автологічними пухлинними клітинами в присутності рекомбінантного ІЛ-2 (100 Од/мл), яка дозволяє при низькій початковій концентрації клітин (2,0х105 кл/мл) одержувати на кінцевому етапі культивування достатню для імунотерапії кількість АЛК (до 109) з високою цитотоксичною активністю. 6. Розроблено технологію отримання пухлиноспецифічного фактора переносу (ФП) з лімфоцитів селезінки за умов росту модельної пухлини (КГ) в цьому органі. Встановлено, що за допомогою ФП можна ініціювати у алогенного реципієнта розвиток продуктивної імунної відповіді на ріст гомологічної пухлини та досягти протипухлинного ефекту, що виражається в зменшенні частоти підшкірного прищеплення КГ (на 42,9 %), гальмуванні росту пухлин (підшкірних – на 64,1 %, в печінці – на 78,3 %) та розповсюдження імплантаційних вузлів по очеревині. Це обгрунтовує перспективність впровадження імунотерапії з використанням пухлиноспецифічного ФП в клініці. 7. Встановлено, що тривале введення тимостимуліну при комбінованому лікуванні спричиняє більш виражений імуномодулюючий вплив на імунну систему хворих на рак шлунка з поширенням на стравохід, збільшуючи 5-річну виживаність до 54,6 % (в контрольній групі – 34,1 %, p>0,05), ніж у хворих на рак стравоходу, результати комбінованого лікування яких погіршились (5-річна виживаність знизилась до 12 % проти 25 % в контрольній групі, p>0,05). 8. Ад’ювантне застосування тимічних препаратів у сполученні з препаратами, що пригнічують супресорну функцію імунокомпетентних клітин, відновлює показники імунної системи хворих на рак легені, знижує частоту післяопераційних гнійно-септичних ускладнень та збільшує 5-річну виживаність хворих без метастазів в регіонарних ЛВ до 63,1 % (при суто хірургічному лікуванні – 38,1 %, p<0,05). 9. Застосування рекомбінантного a2b-ІФН в якості курсу ад’ювантної імунотерапії (щоденно протягом 10 діб по 1х106 МО) не відновлює показники імунної системи та не впливає на ефективність радикального хірургічного лікування хворих на рак легені І-ІІ стадії. Така імунотерапія покращує безпосередні результати хірургічного лікування хворих на рак легені з метастазами в регіонарних ЛВ і істотно збільшує медіану їх виживаності (при ІІІ А стадії з 12,7+1,3 до 21,0+1,8 міс, при N1-2 з 14,9+1,3 до 21,4+0,8 міс; p<0,05). 10. Обгрунтовано схему біотерапії, що включає неоад’ювантне введення a-інтерфрону і комбіноване застосування в ад’ювантному режимі a-інтерфрону, тимічних препаратів і адоптивного переносу автологічних АЛК. При проведенні біотерапії за такою схемою досягається підвищення ефективності лікування радикально оперованих хворих на рак легені ІІІА стадії, що виражається в збільшенні 5-річної виживаності на 27 % та медіани виживаності на 16,1 міс (p<0,05). | |