**Усач Ольга Михайлівна. Особливості впливу вакцин, виготовлених на основі пухлинних клітин за різними технологіями, на специфічні і неспецифічні реакції протипухлинного імунітету (експериментальні дослідження): дисертація канд. біол. наук: 14.01.07 / НАН України; Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є.Кавецького. - К., 2003**

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | **Усач О.М.** Особливості впливу вакцин, виготовлених на основі пухлинних клітин за різними технологіями, на специфічні і неспецифічні реакції протипухлинного імунітету (експериментальні дослідження). – Рукопис  Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія. – Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ, 2003.  Дисертацію присвячено порівняльному вивченню впливу протипухлинних вакцин, виготовлених на основі пухлинних клітин за різними технологіями, на неспецифічні і адаптивні реакції протипухлинного імунітету тварин з модельним пухлинним процесом і обґрунтування на цій основі імунологічних показників для прогнозу ефективності вакцинації.  Показано, що протипухлинна та антиметастатична активність досліджених вакцин, виготовлених на основі пухлинних клітин з використанням ФКР росту *B. subtilis 7025*, ЦЛ *B. subtilis 7025*, протеолітичних ферментів ґрунтується як на індукції адаптивної імунної відповіді, так і на активації реакцій природнього імунітету. Встановлено, що ефективність вакцинації залежить не тільки від рівня цитотоксичності лімфоцитів-ефекторів протипухлинних реакцій (ЦТЛ, ПК, ефекторів АЗКЦ), але й значною мірою від ступеню та динаміки активації моноцитів/макрофагів, а саме, швидкістю переходу останніх з деструктивної фази в продуктивну. З метою стандартизації технології виготовлення вакцини за допомогою ЦЛ *B. subtilis 7025* доведена можливість вирощування останнього на оптимізованому для синтезу лектинів синтетичному середовищі Гаузе. На основі кореляційного аналізу одержаних результатів обґрунтовано, що для імунологічного моніторингу ефективності застосування досліджуваних вакцин слід оцінювати рівень специфічних реакцій клітинного і гуморального імунітету, функціональну активність ПК і МФ, а також здатність мононуклеарних клітин до продукції *in vitro* ІЛ-2, ФНП. | |
| |  | | --- | | Робота присвячена проблемі вакцинотерапії при злоякісних новоутвореннях: експериментальному дослідженню протипухлинної і антиметастатичної дії та імунологічних ефектів протипухлинних вакцин, що створені на основі пухлинних клітин за оригінальними технологіями, розробленими в Інституті експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України.   1. На моделі карциноми легені Льюїс показано, що застосування вакцин серії ІЕПОР *до прищеплення пухлинних клітин*супроводжується протипухлинним і антиметастатичним ефектами, але виразність останніх є різною: при використанні вакцини 1 (виготовленої на основі пухлинних клітин з використанням ФКР *B. subtilis 7025*) гальмування росту пухлин (ГРП) складало 34,9%, а індекс інгібіції метастазування (ІІМ) дорівнював 50%; при використанні вакцини 3 (виготовленої з тих же пухлинних клітин шляхом контрольованого глікопептидного гідролізу) ГРП складало 16,8%, а ІІМ дорівнював 29%. При використанні вакцини 2 (виготовленої на основі пухлинних клітин за допомогою цитотоксичних лектинів ФКР *B. subtilis 7025*) ІІМ становив 75%. 2. При застосуванні вакцин 1 та 2 *після видалення первинної пухлини* спостерігається антиметастатичний ефект: для вакцини 1 – ІІМ дорівнював 93,6% (для тварин без рецидивів захворювання), 27,5% (для тварин з рецидивами захворювання), 14,4% (для тварин з метастазами); для вакцини 2 – 94,0, 48,5 і 42,2% відповідно. 3. Спектр імунологічних ефектів досліджених вакцин включає активуючий вплив на клітинні і гуморальні реакції адаптивного імунітету (активність ЦТЛ, специфічна цитотоксичність сироватки крові), на реакції природньої протипухлинної резистентності (цитотоксична активність ПК і МФ), а також на рівень продукції відповідними клітинами *in vitro* ІЛ-2, ФНП, ІЛ-1. 4. Динаміка змін імунологічних показників при використанні досліджених вакцин різна: за умов використання вакцин 1 та 3 значне підвищення (р<0,05) індексу цитотоксичності (ІЦ) ПК, МФ, ЦТЛ, АЗКЦ і специфічної цитотоксичності сироватки крові спостерігається на ранніх етапах розвитку пухлин, але при прогресуванні пухлинного процесу перелічені показники зазнають від’ємної модуляції; при імунізації вакциною 2 в ранній термін зазнають активації ПК (р<0,05) і МФ (р<0,05) та спостерігається тенденція (0,05<р<0,1) до підвищення специфічної цитотоксичності сироватки крові, але навіть за умов прогресування пухлинного процесу зберігається збалансований стан імунної системи (вірогідної від’ємної модуляції не зазнає жоден з досліджених показників). 5. До механізмів, які опосередковують тривале збереження збалансованого стану імунної системи імунізованих вакциною 2 тварин, можливо, як свідчать результати проведених досліджень, віднести а) пролонгацію деструктивної фази активації МФ та збереження функціонального резерву цих клітин; б) розвиток компенсаторних реакцій імунної системи на лімфомієлотоксичний вплив лектину ФКР *B. subtilis 7025*; в) гальмування асоційованої з пухлинним ростом імуносупресії (накопичення в сироватці крові речовин, що пригнічують активність ЦТЛ, ПК, ефекторів АЗКЦ, МФ). 6. Порівняльне дослідження протипухлинної ефективності і імунологічної активності вакцин, виготовлених з використанням лектину ФКР *B. subtilis 7025* за умов вирощування останньої на різних середовищах, вказує на можливість культивування *B. subtilis 7025* на оптимізованому для синтезу лектинів напівсинтетичному середовищі Гаузе, що сприятиме стандартизації та здешевленню технології виготовлення вакцини. 7. При найбільш вираженому ефекті застосування вакцин 1 і 2 (відсутність у прооперованих тварин рецидивів захворювання, гальмування росту метастазів) встановлено позитивні кореляційні зв’язки між ІІМ та ІЦ ЦТЛ (r=0,805), продукцією *in vitro* ФНП (r=0,716) та ІЛ-2 (r=0,722), СЦтСК (r=0,632), АЗКЦ (r=0,508). Кореляційні зв’язки між ІІМ та цитотоксичною активністю ПК і МФ змінювались в динаміці спостереження: після закінчення вакцинації – rІІМ-ІЦ ПК>0,6, rІІМ-ІЦ МФ<0,1; у більш віддалений термін кореляція ставала від’ємною – rІІМ-ІЦ ПК=-0,166, rІІМ-ІЦ МФ=-0,895, rІІМ-НЦтСК=-0,780. Викладене обґрунтовує доцільність визначення прогностичної значимості динаміки перелічених показників при моніторингу відповіді імунної системи онкологічних хворих на застосування вакцин. | |