# Облікова картка дисертації

## I. Загальні відомості

**Державний обліковий номер:** 0517U000514

**Особливі позначки:** відкрита

**Дата реєстрації:** 07-07-2017

**Статус:** Захищена

**Реквізити наказу МОН / наказу закладу:**

## II. Відомості про здобувача

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Храновська Наталя Миколаївна
2. Khranovska Natalia Mykolaivna

**Кваліфікація:**

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Вид дисертації:** доктор наук

**Аспірантура/Докторантура:** ні

**Шифр наукової спеціальності:** 14.01.07

**Назва наукової спеціальності:** Онкологія

**Галузь / галузі знань:** Не застосовується

**Освітньо-наукова програма зі спеціальності:** Не застосовується

**Дата захисту:** 21-06-2017

**Спеціальність за освітою:** 8.04010211

**Місце роботи здобувача:** Національний інститут раку

**Код за ЄДРПОУ:** 02011976

**Місцезнаходження:** 03022, м. Київ, Голосіївський район, вул. Ломоносова, 33/43

**Форма власності:**

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

## III. Відомості про організацію, де відбувся захист

**Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради):** Д 26.155.01

**Повне найменування юридичної особи:** Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

**Код за ЄДРПОУ:** 05416946

**Місцезнаходження:** вул. Васильківська 45, м. Київ, Київська обл., 03022, Україна

**Форма власності:**

**Сфера управління:** Національна академія наук України

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

## IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію

**Повне найменування юридичної особи:** Національний інститут раку

**Код за ЄДРПОУ:** 02011976

**Місцезнаходження:** 03022, м. Київ, Голосіївський район, вул. Ломоносова, 33/43

**Форма власності:**

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

## V. Відомості про дисертацію

**Мова дисертації:**

**Коди тематичних рубрик:** 76.29.49

**Тема дисертації:**

1. Роль дендритних клітин в активації протипухлинного імунітету (експериментальне та клініко-імунологічне дослідження)

2. The role of dendritic cells in activation of antitumor immunity (experimental and clinical-immunological study)

**Реферат/анотація:**

1. Дисертація присвячена актуальній проблемі онкології - розробці шляхів отримання функціонально активних ДК, створенню протипухлинних вакцин на їх основі, обґрунтуванню застосування та дослідженню ефективності створених вакцин у лікуванні хворих на НДРЛ та РЯ. Створені протипухлинні вакцини на основі ДК та КДПК (ЛФПК,МЛФПК, ЛПК, ЛПКЦЛ), які викликають активацію ДК за фенотиповими та цитоморфологічними ознаками. У експериментальних дослідженнях встановлено, що вакцинотерапія на основі ДК є дієвим методом гальмування розвитку метастазів та росту первинних пухлин, підвищення ефективності якої може бути забезпечено за рахунок її застосування в режимі ХІТ у поєднанні з низькими дозами ЦФ та IFN-гамма. Визначені найбільш ефективні шляхи введення вакцин на основі ДК - в/ш та в/в. Встановлено, що ДК хворих на злоякісні новоутворення характеризуються підвищеним вмістом частково зрілих клітин, встановлена принципова можливість їх генерації та регуляції in vitro функціональних

властивостей шляхом застосування комбінації IFN-гама з агоністом TLR LPS та ЦЛ B. subtilis.Розроблені та апробовані схеми застосування створених вакцин на основі ДК в комплексному лікуванні хворих на РЯ III-IV стадії та НДРЛ IIБ-IIIA стадії. Встановлено, що вакцинотерапія на основі ДК сприяє суттєвому покращенню результатів їх лікування. Визначені імунологічні маркери (рівень експресії мРНК TGF-бета, кількість CD4+CD45RO+ клітин-пам'яті в циркуляції, співвідношення кількостей CD3+ лімфоцитів, що продукують IFN-гама та IL-4) та терміни проведення імуномоніторингу ефективності вакцинотерапії на основі ДК.

2. The thesis is devoted to the top problem of oncology - development of the ways to obtain functionally active dendritic cells (DCs) and antitumor DC based vaccines, the rationale for their use and study of the effectiveness of vaccines in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) and ovarian cancer (OC) patients.Cancer vaccines based on DCs and components of devitalized tumor cells (CDTC) - lyophilized tumor cells (LPTC), modified (M) LPTC, lysate of tumor cells (LOC), LOC obtained under the influence of cytotoxic lectins (CL) of B. subtilis have been created. MLPTC has ability to activate DCs changing their phenotype, functional and cytomorphological properties. Modification triggers an increase of the LPTC microparticles surface asymmetry and the level of free radicals in tumor material by 100 times. DCs incubation in the presence of MLPTC for 4 h enhances their phagocytic activity by 24%. In experimental studies found that DCs based vaccine therapy is an effective method for metastasis burden decreasing and primary tumor growth inhibition. The most effective vaccines are DCs loaded with MLPTC and DCs loaded with LOCCL. Inoculating of DCs loaded with MLPTC or LOCCL contributes significant inhibition of the metastatic process: index of metastasis inhibition was 66-95% in mice with Lewis lung carcinoma after removal of the primary tumor and 99% in mice with B16 melanoma. Efficacy of DCs based vaccine therapy could be increased by optimizing the method of DCs loading by CDTC and choice of ways of DCs cells inoculation, and by combination of DCs vaccine with low doses of cyclophosphamide (CP) and interferon (IFN)-gama in the chemoimmunotherapy (CIT) regimen. Index of metastasis inhibition is 99% when CIT were used vs 45% when DCs vaccine was used and 95% when DCs vaccine were used in combination with CP. The most effective ways of DCs vaccines inoculation are intravenous (i/v) and intradermal (i/d). It was revealed that DCs of NSCLC and OC patients are characterized by an increased content of partially mature cells - reduced quantity of CD83+, CD86+,HLA-DR+ DCs in cancer patients DCs cultures in comparison with DCs cultures of healthy donors, intact mRNA expression of CCR7, reduced capacity for bioactive IL-12 production, increased levels of immunosuppressive molecules TGF-gama and IDO, which is significantly reduced at the stages of immunotherapy. Platinum based chemotherapy in OC patients adversely affects myeloid DCs maturation in 35% of cases. Violations observed in phenotypic maturation of DCs within 2 months after the chemotherapy. Possibility of DCs generation from monocytes of cancer patients and regulation of their functional properties by IFN-alfa with toll-like receptor (TLR) agonist has been shown. The combination of two activating signals - IFN-alfa and lipopolysaccharide (LPS) has no advantages in inducing of phenotypic maturation of monocyte derived 50 DCs versus activation only via LPS, but significantly affects cytokine and chemokine producing potential causing the dominance of proinflammatory potential (increased mRNA expression of IFN-gama, TNF-beta, RANTES and MIP-1).The schemes of DCs based vaccine therapy of patients with NSCLC IIIA stage and ovarian cancer (OC) IIB and III-IV stage have been elaborated. Vaccines were administered in the adjuvant setting after standard treatment to prevent recurrence and metastasis. The course of vaccine therapy consists of 4 DCs vaccine i/v inoculations with monthly interval followed by immunomonitoring after 1 month after each injection. Vaccine therapy contributes significantly to improving the results of NSCLC and OC standard treatment. Thus, during the 5-year follow-up period DC based vaccine increased the overall survival of patients with NSCLC by 25% (HR 0.47; 95: CI = 0.9-0.74), disease-free period - by 26% (HR 0.38; 95: CI = 0.24-0.61) in patients with OC - by 35% (HR 0.42; 95: CI = 0.23-0.77) and 30% (HR 0.54; 95: CI = 0.31-0.92), respectively. DCs based cancer vaccines are an effective modulator of the immune system of between Th1- and Th2- type of immune response have been occurred. Prognostic significance of immunological parameters - TGF-gama mRNA expression level, the number of CD4+CD45RO+ cells in circulation, the ratio of CD3+IFN-gama+/CD3+IL-4+ after incubation with CDTC has been revealed. Their value as specific immunological markers for predicting clinical efficacy of DC based vaccine therapy in patients with NSCLC has been proved.

**Державний реєстраційний номер ДіР:**

**Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки:**

**Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності:**

**Підсумки дослідження:**

**Публікації:**

**Наукова (науково-технічна) продукція:**

**Соціально-економічна спрямованість:**

**Охоронні документи на ОПІВ:**

**Впровадження результатів дисертації:**

**Зв'язок з науковими темами:**

## VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Гріневич Юрій Якимович
2. Grinevych Yuriy Yakymovych

**Кваліфікація:** д.мед.н., 14.01.31

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

## VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

**Офіційні опоненти**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Сидоренко Світлана Павлівна
2. Сидоренко Світлана Павлівна

**Кваліфікація:** д.б.н., 14.01.07

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Лісяний Микола Іванович

2. Лісяний Микола Іванович

**Кваліфікація:** д.мед.н., 14.00.36

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Мінченко Жанна Миколаївна

2. Мінченко Жанна Миколаївна

**Кваліфікація:** д.б.н., 14.01.31

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Рецензенти**

## VIII. Заключні відомості

| | |
|---|---|
| **Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради** | Чехун Василь Федорович |
| **Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні** | Чехун Василь Федорович |
| **Відповідальний за підготовку облікових документів** | |
| **Реєстратор** | |
| **Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності** | Юрченко Т.А. |