

Улсын бүртгэлийн
дугаар

Нууцын зэрэглэл: Б

Аравтын бүрэн
ангилалын код.....

Төсөл хэрэгжүүлэх гэрээний
дугаар: ШуСс – 2019/38

АНАГААХЫН ШИНЖЛЭХ УХААНЫ ҮНДЭСНИЙ ИХ СУРГУУЛЬ

ОХ-40 АГОНИСТЫГ ХАВДРЫН ХЭСГИЙН ДАРХЛАА ЭМЧИЛГЭЭНД ХЭРЭГЛЭХ НЬ

Суурь судалгааны төслийн тайлан
2019-2022

Төслийн хамтран гүйцэтгэгч:	Анагаахын Шинжлэх Ухааны Үндэсний Их Сургууль, Био-Анагаахын сургууль, АШУУИС-ийн Био-Анагаахын хүрээлэн
Төслийн удирдагч:	Ч.Гансүх – АУ-ны доктор (Ph.D), Анагаахын Шинжлэх Ухааны Үндэсний Их Сургууль, Дархлаа судлалын тэнхмийн багш
Санхүүжүүлэгч байгууллага:	Шинжлэх ухаан технологийн сан
Захиалагч байгууллага:	Боловсрол, Шинжлэх Ухааны Яам
Тайлан өмчлөгч:	Анагаахын Шинжлэх Ухааны Үндэсний Их Сургууль. С.Зоригийн гудамж, Ш/Х-48/111 Улаанбаатар хот. Э-хаяг: https://mnums.edu.mn Утас: 7775-7575

Улаанбаатар хот

2024

РЕФЕРАТ

Хавдрын эсрэг дархлаа эмчилгээний суурь судалгаа болон эмнэл зүйн туршилт судалгааны сүүлийн үеийн үр дүнгээс үзэхэд дархлаа эмчилгээ нь хавдрыг эмчлэх боломжтойг харуулж байна. Хавдрын антиген өвөрмөц эффектор Т эсүүд хавдрын бичил орчинд тодорхойлогддог боловч хавдрын дархлаа дарангуйлах шинж чанарын улмаас эдгээр Т эсүүд хангалттай идэвхжиж чаддаггүй. Хавдрын антиген өвөрмөц эффектор Т эсийн идэвхжил нь CTLA-4, PD-1 хамааралт саатуулагч дохио, TNFR дээд бүлийн рецепторын идэвхжүүлэгч дохионы тэнцвэрт байдлаар зохицуулагддаг. Мөн хавдрын эд дэх зохицуулагч Т эсүүд нь хавдрын антиген өвөрмөц эффектор Т эсийн үйлчлэлийг дарангуйлах нөлөө үзүүлдэг.

TNFR дээд бүлд хамаарагдах OX-40 дохио дамжуулагч молекул нь эффектор Т эс болон зохицуулагч Т эсийн гадаргууд аль алинд илэрдэг. OX-40-оор дамжсан дохио нь эффектор Т эсийг идэвхжүүлж зохицуулагч Т эсийг дарангуйлах хам үйлчлэл үзүүлдэг учраас OX-40-д чиглэсэн дархлаа эмчилгээ нь хавдрыг устгахад ихээхэн үр дүнтэй байж болохыг өмнөх туршилт судалгаанууд харуулж байна.

Сүүлийн жилүүдэд OX40-Fc гагнаас уураг болон anti-OX40 хүншүүлсэн эсрэгбиеийг ашиглан Т эсийн OX-40 дохио дамжуулах замыг идэвхжүүлэн хавдрыг эмчлэх суурь судалгаа, клиникийн туршилт ихээр хийгдэж байна.

OX40L-Fc гагнаас уураг гэдэг нь mOX40L-ийн хоёр молекулыг иммуноглобулины Fc хэсгийн C төгсгөлтэй холбосон уургийг хэлнэ. Энэ гагнаас уургийн Fc хэсэг нь эсрэгбиеэр дамжсан эс хордуулах урвалыг өрнүүлж хавдрын эдийн зохицуулагч Т эсийг устгах, идэвхгүйжүүлэх үйлчилгээ үзүүлдэг.

OX40L-Fc гагнаас уураг нь anti-OX40 хүншүүлсэн эсрэгбиеийг бодвол технологийн хувьд хийхэд хялбархан бөгөөд масс үйлдвэрлэлд шилжвэл эдийн засгийн хувьд хэмнэлтэй төдийгүй Монголд үйлдвэрлэх боломжтой.

Судалгааны ажлын зорилго

Үсэрхийлэлт хорт хавдрын эсрэг хэсэг газрын OX40L-Fc гагнаас уургийг гарган авах, дархлаа эмчилгээг турших.

Судалгааны ажлын зорилт

1. OX40L-Fc гагнаас уургийн загварчлалыг гаргаж плазмид угсрах
2. OX40L-Fc гагнаас уургийг цэвэршүүлэн гаргах

3. Туршилтын амьтанд бүдүүн гэдэсний хавдрын загвар үүсгэх
4. Хавдрын хэсгийн дархлаа эмчилгээг турших

Бид молекул биологи, биоинформатик, амьтны туршилт судалгааны олон төрлийн арга аргачлалыг ашиглан уг судалгааг хийн гүйцэтгэлээ.

Үр дүн:

Бидний судалгааны үр дүнгүүдийг дурдвал туршилтын амьтанд бүдүүн гэдэсний хавдрын загвар амжилттай үүслээ. OX40L-Fc гагнаас уургийн плазмидыг амжилттай гарган авлаа, OX40L-Fc гагнаас уургийн компьютер загварчлалыг амжилттай хийн гүйцэтгэлээ. OX40L-Fc гагнаас уурагтай хослон хийгддэг SD101 CpG ODN-эмчилгээг хорт хавдарт туршлаа. OX40L-Fc гагнаас уурагтай ижил үйлдэл бүхий бага тунгын циклофосфамид эмчилгээг SD101 CpG ODN-эмчилгээтэй хослуулан амьтны загварт туршлаа.

Түлхүүр үгс: Уургийн загварчлал, эсийн өсгөвөр, MC38 эсийн өсгөвөр, OX40L-Fc гагнаас уураг, CpG, циклофосфамид

ТӨСЛИЙН ГҮЙЦЭТГЭГЧИД

Төслийн удирдагч

Чойжилсүрэнгийн Гансүх, АШУҮИС-ийн Био-Анагаахын сургуулийн Дархлаа судлалын тэнхмийн ахлах багш, АУ-ы доктор

Төслийн зөвлөх

1. Сандагийн Цогтсайхан, АШУҮИС-ийн Био-Анагаахын сургуулийн Дархлаа судлалын тэнхмийн профессор, АУ-ы доктор, профессор
2. Цолмонгийн Билэгтсайхан, АШУҮИС-ийн дэд захирал, АУ-ы доктор, дэд профессор
3. Лхагвасүрэнгийн Энхсайхан, АШУҮИС-ийн Био-Анагаахын сургуулийн Дархлаа судлалын тэнхмийн ахлах багш, АУ-ы доктор, дэд профессор

Төслийн багийн гишүүд

1. Батнасангийн Галиндэв, АШУҮИС-ийн Био-Анагаахын хүрээлэнгийн Туршилтын амьтны төвийн эрхлэгч, Биологийн ухааны доктор
2. Батмөнхийн Өлзийсайхан, АШУҮИС-ийн Био-Анагаахын сургуулийн Дархлаа судлалын тэнхмийн судлаач, АУ-ы магистр
3. Бат-Эрдэнийн Ариунзаяа, АШУҮИС-ийн Био-Анагаахын сургуулийн Дархлаа судлалын тэнхмийн багш, АУ-ы доктор
4. Гиваабалжирын Энхтүшиг, АШУҮИС-ийн Био-Анагаахын сургуулийн Дархлаа судлалын тэнхмийн судлаач оюутан, Био-Анагаах судлаач
5. Тогтохбаатарын Хүсэлт-Од, АШУҮИС-ийн Био-Анагаахын сургуулийн Дархлаа судлалын тэнхмийн судлаач оюутан, Био-Анагаах судлаач
6. Төмөрхуягийн Өлзийхүү, АШУҮИС-ийн Био-Анагаахын сургуулийн Дархлаа судлалын тэнхмийн судлаач оюутан, Био-Анагаах судлаач

ГАРЧИГ

РЕФЕРАТ	1
Судалгааны ажлын зорилго	1
Судалгааны ажлын зорилт	1
ТӨСЛИЙН ГҮЙЦЭТГЭГЧИД	2
ТОВЧИЛСОН ҮГИЙН ЖАГСААЛТ	6
ЗУРГИЙН ЖАГСААЛТ	7
ХҮСНЭГТИЙН ЖАГСААЛТ	9
УДИРТГАЛ	10
Судалгааны ажлын үндэслэл	10
Судалгааны ажлын зорилго	13
Судалгааны ажлын зорилт	13
Төслийн шинэлэг болон дэвшилтэт тал	13
Төслийн эдийн засаг, шинжлэх ухаан, нийгмийн ач холбогдол	13
Судалгааны ажлыг хэлэлцүүлсэн байдал	13
Судалгааны үр дүнгээр хэлэлцүүлсэн илтгэл	13
Судалгааны үр дүнгээр хэвлүүлсэн өгүүлэл	14
НЭГДҮГЭЭР БҮЛЭГ. ХЭВЛЭЛИЙН ТОЙМ	16
1.1 Хавдрын хэсгийн дархлаа эмчилгээ	16
1.2. Хавдрын хэсгийн дархлаа эмчилгээнд TLR агонистын нөлөө	17
1.3. OX40 агонистын хавдрын эсрэг нөлөө	17
1.4. Патент авсан OX40 агонистууд тэдгээрийн бүтэц	18
1.5. Уургийн гуравдагч бүтэц болон тооцооллын аргууд	18
ХОЁРДУГААР БҮЛЭГ. СУДАЛГААНЫ ХЭРЭГЛЭГДЭХҮҮН БА АРГА ЗҮЙ	20
2.1. Судалгааны ажлын загвар	20
2.2. Судалгааны ажлын хүрээ	20
2.3. Судалгааны ажлын арга зүй	20
2.4 Судалгааны ажлын ёс зүй	32
ГУРАВДУГААР БҮЛЭГ. СУДАЛГААНЫ АЖЛЫН ҮР ДҮН	32
3.1 MC38 эсийн өсгөвөр хийсэн дүн	33
3.2 C57BL/6 хулгана малласан дүн	33
3.3 OX40L-Fc уургийн загварчлал хийсэн дүн	34
3.4 Плазмидын загварчлалыг гаргасан дүн	39
3.8 Гибсон угсралтаар плазмид угсарсан дүн	42
3.10 Угсрагдсан плазмидыг шалгасан дүн	44
3.11 OX40L-Fc уургийг гарган авсан дүн	45
3.13 C57BL/6 үүлдрийн туршилтын хулганад MC38 шугаман эс ашиглан бүдүүн шулуун гэдэсний хорт хавдрын загвар үүсгэсэн дүн	47
3.14 SD101 эмчилгээг C57BL/6 хулганад үүсгэсэн хавдрын загварт туршсан дүн.	53
3.15 C57BL/6 хулганад үүсгэсэн үсэрхийлэлт хавдрын загварт SD101, бага тунгийн циклофосфамид эмчилгээг туршсан дүн.	54
ТАЛАРХАЛ	57

НОМ ЗҮЙ
ХАВСРАЛТУУД

58
61

ТОВЧИЛСОН ҮГИЙН ЖАГСААЛТ

Монгол товчилсон үгийн жагсаалт

АШУҮИС	Анагаахын Шинжлэх Ухааны Үндэсний Их Сургууль
ДНХ	Дезоксирибонуклейн хүчил
ДЭМБ	Дэлхийн Эрүүл Мэндийн Байгууллага
РНХ	Рибонуклейн хүчил

Гадаад товчилсон үгийн жагсаалт

IFN	Interferon
IFNAR	Interferon alpha receptor
IFNG	Interferon-gamma gene
Ig	Immunoglobulin
IL	Interleukin
mRNA	messenger ribonucleic acid
NK	Natural killer cell
PAMPs	Pathogen-associated molecular patterns
RNA	Ribonucleic acid
RPMI	Roswell Park Memorial Institute
TGF	Tumor growth factor
Th	T helper cell
TLR	Toll-like receptor
TNF	Tumor necrosis factor

ЗУРГИЙН ЖАГСААЛТ

- Зураг 1. Alphafold 2 системийн үйл явцын жишээ зураг
- Зураг 2. ChimeraX дээрх уургийн зураглал гаргаж буй жишээ
- Зураг 3. VMD программын ажиллаж буй байдал
- Зураг 4. Gromacs программын ажиллаж буй байдал
- Зураг 5. pCDNA3.1_3XFlag плазмид
- Зураг 6. SnapGene программ ажиллаж буй байдал (А)
- Зураг 7. SnapGene программ ажиллаж буй байдал (Б)
- Зураг 8. pCDNA3.1_3XFlag плазмидад *HindIII* болон *XhoI* холбогдон зүсэх хэсэг
- Зураг 9. MC38 шугаман эсийн өсгөвөр
- Зураг 10. OX40L-Fc гагнаас уургийн мономер бүтэц
- Зураг 11. OX40L тример уургийн бүтэц
- Зураг 12. OX40L тример болон OX40 тримерийн уургийн холбогдсон байдал
- Зураг 13. Эргэлтийн радиус
- Зураг 14. Потенциалын энерги
- Зураг 15. Root mean standard deviation
- Зураг 16. Root mean standard fluctuation
- Зураг 17. Уургийн мономер бүтцийн хөдөлгөөн
- Зураг 18. Уургийн тример бүтцийн хөдөлгөөн
- Зураг 19. OX40L-Fc плазмидын загварчлал
- Зураг 20. Leader, IgG4Fc, OX40L, Traf дарааллыг агарозын гельд дүгнэсэн байдал
- Зураг 21. Вектор дарааллыг агарозын гельд дүгнэсэн байдал
- Зураг 22. Компетент эс бэлтгэсэн дүн
- Зураг 23. Ампициллин д тэсвэртэй OX40L-Fc плазмидыг агуулж буй бактерийн колони тэжээлт орчин дээр өсгөвөрлөгдсөн байдал.
- Зураг 24. IgG4Fc, OX40L, Traf дарааллуудыг ПГУ-ын аргаар шалгасан дүн
- Зураг 25. Загварчилсан плазмидад *DraI* рестрикцийн эсгэг холбогдон зүсэх хэсгүүд
- Зураг 26. *DraI* рестрикцийн эсгэгээр плазмидын ДНХ зүсэн шалгасан дүн
- Зураг 27. OX40L-Fc гагнаас уургийн плазмидыг трансфекц хийсэн protein free-эсийн өсгөврийн орчны уургийг шинжилсэн дүн
- Зураг 28. Хавдрын ургалтын муруй
- Зураг 29. C56BL/6 хулганад MC38 эс тарьснаас хойш амьдрах магадлал
- Зураг 30. Туршилтын амьтны биеийн болон хавдрын температур
- Зураг 31. Туршилтын амьтны жинг хэмжсэн дүн

Зураг 32. Үсэрхийлээгүй хавдар

Зураг 33. Туршилтын амьтны хавдар үсэрхийлсэн байдал

Зураг 34. SD101 эмчилгээг C57BL/6 хулганад үүсгэсэн хавдрын загварт туршсан туршилтын ерөнхий загвар

Зураг 35. Хяналтын болон туршилтын бүлгийн хавдрын ургалт

Зураг 36. Туршилтын бүлгүүдийн хавдрын ургалт (эзлэхүүнээр)

ХҮСНЭГТИЙН ЖАГСААЛТ

- Хүснэгт 1. OX-40 агонист эмчилгээг амьтанд туршсан дүн
- Хүснэгт 2. Оруулга ДНХ дарааллын праймер дараалал
- Хүснэгт 3. Оруулга ДНХ дарааллуудыг олшруулах эх плазмидууд
- Хүснэгт 4. Leader, IgG4Fc, Traf, OX40L олшруулах ПГУ-ын холимгийн бүрдэл
- Хүснэгт 5. ПГУ явагдах дулааны нөхцөл (Leader, IgG4Fc, Traf)
- Хүснэгт 6. ПГУ явагдах дулааны нөхцөл (OX40L)
- Хүснэгт 7. Рестрикцийн эсгэгээр зүсэх холимгийн найрлага (*HindIII, XhoI*)
- Хүснэгт 8. Рестрикцийн эсгэгээр зүсэх холимгийн найрлага (*DpnI*)
- Хүснэгт 9. Гибсон угсралтын холимгийн бүрдэл
- Хүснэгт 10. IgG4Fc, Traf, OX40L олшруулах ПГУ-ын холимгийн бүрдэл
- Хүснэгт 11. ПГУ явагдах дулааны нөхцөл (IgG4Fc, Traf, OX40L)
- Хүснэгт 12. Рестрикцийн эсгэгээр зүсэх холимгийн найрлага (*DraI*)
- Хүснэгт 13. Leader, IgG4Fc, OX40L, Traf дарааллыг цэвэршүүлэн ялган авч гарцыг хэмжсэн дүн
- Хүснэгт 14. Вектор дарааллыг цэвэршүүлэн ялган авч гарцыг хэмжсэн дүн
- Хүснэгт 15. Нанодроп спектрофотометрын үр дүн
- Хүснэгт 16. Нанодроп спектрофотометрын үр дүн

УДИРТГАЛ

Судалгааны ажлын үндэслэл

Хавдрын эсрэг дархлаа эмчилгээний суурь судалгаа болон эмнэл зүйн туршилт судалгааны сүүлийн үеийн үр дүнгээс үзэхэд дархлаа эмчилгээ нь хавдрыг эмчлэх боломжтойг харуулж байна. Хавдрын антиген өвөрмөц эффектор Т эсүүд хавдрын бичил орчинд тодорхойлогддог боловч хавдрын дархлаа дарангуйлах шинж чанарын улмаас эдгээр Т эсүүд хангалттай идэвхжиж чаддаггүй. Хавдрын антиген өвөрмөц эффектор Т эсийн идэвхжил нь CTLA-4, PD-1 хамааралт саатуулагч дохио, TNFR дээд бүлийн рецепторын идэвхжүүлэгч дохионы тэнцвэрт байдлаар зохицуулагддаг. Мөн хавдрын эд дэх зохицуулагч Т эсүүд нь хавдрын антиген өвөрмөц эффектор Т эсийн үйлчлэлийг дарангуйлах нөлөө үзүүлдэг [1].

TNFR дээд бүлд хамаарагдах OX-40 дохио дамжуулагч молекул нь эффектор Т эс болон зохицуулагч Т эсийн гадаргууд аль алинд илэрдэг. OX-40-оор дамжсан дохио нь эффектор Т эсийг идэвхжүүлж зохицуулагч Т эсийг дарангуйлах хам үйлчлэл үзүүлдэг учраас OX-40-д чиглэсэн дархлаа эмчилгээ нь хавдрыг устгахад ихээхэн үр дүнтэй байж болохыг өмнөх туршилт судалгаанууд харуулж байна [2].

Сүүлийн жилүүдэд OX40-Fc гагнаас уураг болон anti-OX40 хүншүүлсэн эсрэгбиеийг ашиглан Т эсийн OX-40 дохио дамжуулах замыг идэвхжүүлэн хавдрыг эмчлэх суурь судалгаа, клиникийн туршилт ихээр хийгдэж байна.

OX40L-Fc гагнаас уураг гэдэг нь mOX40L-ийн хоёр молекулыг иммуноглобулины Fc хэсгийн C төгсгөлтэй холбосон уургийг хэлнэ. Энэ гагнаас уургийн Fc хэсэг нь эсрэгбиеэр дамжсан эс хордуулах урвалыг өрнүүлж хавдрын эдийн зохицуулагч Т эсийг устгах, идэвхгүйжүүлэх үйлчилгээ үзүүлдэг [1].

Амьтанд хийсэн суурь судалгааны үр дүнг 1-р хүснэгтэд толилуулав.

1-р хүснэгт. ОХ-40 агонист эмчилгээг амьтанд туршсан дүн

ОХ-40 идэвхжүүлэгч	Хавсарсан эмчилгээ	Хавдрын загвар	Үр дүн	Номзүй
ОХ-86 250мкг х.г*	Байхгүй	СТ26 бүдүүн гэдэсний хорт хавдар	Эмчилгээний дүнд туршилтын амьтны 50% д амьдрах хугацаа уртассан	[3]
ОХ86 200 мкг х.г	Anti-PD-1 200 мкгх.г	ID8 өндгөвчний хорт хавдар	Эмчилгээний дүнд туршилтын амьтны 60% д амьдрах хугацаа уртассан	[4]
ОХ86 100 мкг х.г	CD8 Т эсийн эмчилгээ	Е.G7 тимома	CD8 Т эсийн эмчилгээний үр дүнг сайжруулсан	[5]
ОХ86 400 мкг 2 удаа х.г	СрG х.д 100 мкг 5 өдрийн турш	A20 лимфома	Хэсэг газрын хавдар болон үсэрхийлэл эмчлэгдсэн. Эмчлэгдсэн хулганад давтан хавдрын эс тарихад хавдар дахин үүсээгүй.	[6]
ОХ86 4 мкгх.д**	СрG 50 мкгх.д	A20 лимфома СТ26 бүдүүн гэдэсний хорт хавдар	Эмчилгээний дүнд туршилтын амьтны 100% д амьдрах хугацаа уртассан. Үзэгдэх хавдар үгүй болсон. Үндсэн хавдраас гадна хавдрын үсэрхийлэл алга болсон.	[7]
ОХ40L-Fc 100 мкг х.г	Байхгүй	MCA-205 саркома	Хавдрын өсөлт буурсан, Т эсийн хариу урвал сайжирсан. 100 хоног дагахад 50% -д амьдрах хугацаа уртассан.	[8]
ОХ86 150 мкг х.г* ОХ40L-Fc 100-250 мкг х.г	Байхгүй	B16-F10 меланома MCA-205 саркома MCA-303 саркома SM1 хөхний хорт хавдар	20-60% -д хавдар эмчлэгдсэн, ОХ40L-Fc эмчилгээ нь ОХ86 эсрэгбиеийн эмчилгээнээс илүү үр дүнтэй.	[9]
ОХ40L-Fc 50 мкг х.г	Хавдрын эдээс ялгасан вакцин а.д***	GL261 глиома	Эмчилгээний дүнд туршилтын амьтны 30% д амьдрах хугацаа уртассан. ОХ40L-Fc уургийг хавдрын эдээс ялгасан вакцинтай хавсарсан нь илүү үр дүнтэй.	[10]

Тайлбар: *х.г - хэвлийн гялтанд тарьсан (системийн үйлчлэл); ** х.д - хавдар дотор тарьсан (хэсэг газрын үйлчлэл); *** а.д – арьсан доор тарьсан (системийн үйлчлэл); ОХ86 – ОХ40 ийн эсрэг хүншүүлсэн эсрэгбие

Т эсийн ОХ-40 дохио дамжилтыг идэвхжүүлсэн хэсэг газрын эмчилгээ нь (хавдар дотор тарьсан) системийн эмчилгээтэй харьцуулахад үр дүн илүү өндөр байсан бөгөөд хэсэг газрын хавдар төдийгүй үсэрхийлсэн хавдрыг ч устгах үйлчлэл үзүүлж байжээ [6,7].

Амьтанд хийсэн туршилт судалгаанаас харахад ОХ-40 дохио дамжилтыг идэвхжүүлэгч эмчилгээ нь цуллаг эрхтний бүхий л төрлийн хавдрыг эмчлэх боломжтой [7].

Хэсэг газрын эмчилгээний давуу тал нь хэрэглэгдэх эмийн бодис ойролцоогоор 50-100 дахин бага хэмжээтэй ордог. Ингэснээр эмийн гаж нөлөө багасах, эдийн засгийн хувьд хэмнэлт гарах боломжийг бүрдүүлж байна. Анти-ОХ40 эсрэгбиеийг (4 мкг) CpG ДНХ-тэй (50 мкг) хавсран хавдрын эмчилгээнд хэсэг газар нийт 3 удаа хэрэглэхэд 2 төрлийн цуллаг эрхтний хавдрыг 100% амжилттай эмчилсэн бөгөөд хавдар дотор тарьсан эмийн бодис нь цусны ийлдэст тодорхойлогдоогүй байна. Мөн эмчилгээ хийлгэн эдгэрсэн хулганад тухайн хавдрын эсийг дахин тарихад хавдар үүсээгүй нь уг хулганад хавдрын эсрэг дархлааны ой санамж тогтсоныг харуулж байна [6]. Хэсэг газар өдөөгдсөн хавдрын эсрэг дархлааны хариу урвал нь эхний ээлжинд тухайн хавдрыг устгах бөгөөд улмаар дархлааны эффектор эсүүд цусаар дамжин биеийн бусад хэсэгт байгаа хавдрын үсэрхийлэлийн эсрэг дархлааны хариу урвал өрнүүлнэ. Anti-ОХ40 эсрэгбие, ОХ40L-Fc гагнаас уургийг эмнэлзүйн 1-р шатны туршилтанд хэрэглэж байна [1,2,7].

ОХ40L-Fc гагнаас уураг нь хүншүүлсэн эсрэгбиетэй харьцуулахад иммуноген шинж чанар багатай учраас эмчилгээний дараах гаж нөлөөг багасгах ач холбогдолтой. Зарим судлаачдын үр дүнгээр ОХ40L-Fc гагнаас уураг нь анти-ОХ40 хүншүүлсэн эсрэгбиеийг бодвол ОХ-40 дохио дамжуулах замыг илүү хүчтэйгээр идэвхжүүлдэг [1,2,9]. ОХ40L-Fc гагнаас уураг нь анти-ОХ40 хүншүүлсэн эсрэгбиеийг бодвол технологийн хувьд хийхэд хялбархан бөгөөд масс үйлдвэрлэлд шилжвэл эдийн засгийн хувьд хэмнэлтэй төдийгүй Монголд үйлдвэрлэх боломжтой. Иймээс бидний энэ судалгаа нь цаашид хавдрын эмчилгээ, шинэ эм биобэлдмэл гарган авч, инновацийн бүтээгдэхүүн үйлдвэрлэхэд ихээхэн ач холбогдолтой томоохон суурь судалгааны үндэс болох юм. ОХ40L-Fc гагнаас уургийг CpG ДНХ-тэй хослон хэсэг газарт хэрэглэсэн судалгаа одоогоор байхгүй байна. ОХ40L-Fc гагнаас уураг болон anti-ОХ40 эсрэгбиеийн системийн эмчилгээний үр дүн адил төстэй байгаа [1,2,9] нь хэсэг газрын эмчилгээнд мөн ОХ40L-Fc гагнаас уургийг хэрэглэхэд үр дүнтэй байх магадлалыг нэмэгдүүлж байна. Тиймээс ОХ40L-Fc гагнаас уургийг CpG ДНХ-тэй хослон хэсэг газарт хэрэглэвэл эмчилгээний үр дүн сайжрах, өртөг буурах боломжтой юм. Монгол улсад хүн амын өвчлөл, нас баралтын тэргүүлэх шалтгаанд хорт хавдар 2-р байр эзэлж байгаа билээ. Иймд хэсэг газрын ОХ40L-Fc гагнаас уургийн эмчилгээг anti-ОХ40 эсрэгбие эмчилгээтэй харьцуулан судлах шаардлагатай байна.

Судалгааны ажлын зорилго

Үсэрхийлэлт хорт хавдрын эсрэг хэсэг газрын ОХ40L-Fc гагнаас уургийг гарган авах, дархлаа эмчилгээг турших

Судалгааны ажлын зорилт

1. ОХ40L-Fc гагнаас уургийн загварчлалыг гаргаж плазмид угсрах
2. ОХ40L-Fc гагнаас уургийг цэвэршүүлэн гаргах
3. Туршилтын амьтанд бүдүүн гэдэсний хавдрын загвар үүсгэх
4. Хавдрын хэсгийн дархлаа эмчилгээг турших

Төслийн шинэлэг болон дэвшилтэт тал

ОХ40L-Fc гагнаас уургийг цэвэршүүлэн гаргаж авснаар ОХ40L-Fc гагнаас уургийг CpG ДНХ хослон хавдрын эмчилгээнд хэрэглэх суурь судалгааг хийх боломжтой болно.

Төслийн эдийн засаг, шинжлэх ухаан, нийгмийн ач холбогдол

Цуллаг эрхтний хавдрын эсрэг шинэ эм, шинэ эмчилгээний технологийг боловсруулах ач холбогдолтой.

Судалгааны ажлыг хэлэлцүүлсэн байдал

1. АШУҮИС, Био-Анагаахын Эрдмийн зөвлөлийн 2019 оны 6-р сарын 18-ны өдрийн хурлаар төсөлт ажлын сэдэв, арга аргачлалыг батлуулсан (Протокол №.18-19/20(02)).
2. Төсөлт ажил хийх ёс зүйн зөвшөөрлийг Эрүүл Мэндийн Яамны Анагаах Ухааны Ёс Зүйн Хяналтын хорооны 2019 оны 9-р сарын 13-ны өдрийн хурлаар олгосон (Протокол №2019/115).

Судалгааны үр дүнгээр хэлэлцүүлсэн илтгэл

1. Т.Хүсэлт-Од, Г.Энхтүшиг, С.Энхтуяа, Ц.Билэгтсайхан, Б.Ариунзаяа, А.Оюунбаатар, Б.Бадмаараг, Н.Өлзий-Орших, Э.Баярмаа, М.Мишээлт, Б.Энх-Амар, Н.Золмөнх, Т.Хонгорзул, С.Цогтсайхан, Л.Энхсайхан, Ч.Гансүх “ОХ40L-FC гагнаас уургийн плазмидыг гарган авсан дүн” “Судлаач оюутан 2024” “Олон Улсын Оюутны Эрдэм Шинжилгээний Хурал” Улаанбаатар хот, хуудас- 137
2. Г.Энхтүшиг, Т.Хүсэлт-Од, С.Энхтуяа, Т.Өлзийхүү, А.Эгшиглэн, Х.Доржсүрэн, Б.Өлзийсайхан, Б.Галиндэв, Ц.Билэгтсайхан, Б.Ариунзаяа, А.Оюунбаатар,

- Б.Бадмаараг, Н.Өлзий-Орших, Э.Баярмаа, М.Мишээлт, Б.Энх-Амар, Н.Золмөнх, Т.Хонгорзул, С.Цогтсайхан, Л.Энхсайхан, Ч.Гансүх “С57BL/6 хулганад үүсгэсэн хавдрын загварт хэсгийн дархлаа эмчилгээ туршсан дүн” “Хүрэлтогоот-2023” эрдэм шинжилгээний хурал, Улаанбаатар хот, хуудас-34
3. Батмөнхийн Өлзийсайхан, Батнасангийн Галиндэв, Цолмонгийн Билэгтсайхан, Бат-Эрдэнийн Ариунзаяа, Алтанбаярын Оюунбаатар, Масахиро Мишээлт, Болормаагийн Бадмаараг, Энхбаярын Баярмаа, Болдбаатарын Энх-Амар, Нармандахын Золмөнх, Сандагийн Цогтсайхан, Лхагвасүрэнгийн Энхсайхан, Чойжилсүрэнгийн Гансүх. “С57BL/6 үүлдрийн хулганад лимфома, бүдүүн шулуун гэдэсний хорт хавдрын загвар үүсгэсэн дүн”. Хавдар судлал 2019 №1(21). “Хавдар судлалын тулгамдсан асуудал 2019”. Эрдэм шинжилгээний бага хурал.
 4. Т. Хүсэлт-Од, Г. Энхтүшиг, С. Энхтуяа, Т. Өлзийхүү, Ү. Сувд-Эрдэнэ, Б.Өлзийсайхан, Б. Амарбаясгалант, Б. Галиндэв, Ц.Билэгтсайхан, Б.Ариунзаяа, А. Оюунбаатар, Б.Бадмаараг, М.Мишээлт, Б.Энх-Амар, Н.Золмөнх, Т.Хонгорзул, С.Цогтсайхан, Л.Энхсайхан, Ч.Гансүх “ОХ40L-Fc ГАГНААС УУРГИЙН ПЛАЗМИДЫГ ГАРГАН АВСАН ДҮН” Discovery 2024, Улаанбаатар хот, Монгол улс, хуудас 34
 5. Х.Доржсүрэн, Г.Энхтүшиг, Т.Хүсэлт-Од, С.Энхтуяа, А.Эгшиглэн, Т.Өлзийхүү, Б.Өлзийсайхан, Б.Галиндэв, Ц.Билэгтсайхан, Б.Ариунзаяа, А.Оюунбаатар, М.Мишээлт, Б.Бадмаараг, Н.Өлзий-Орших, Э.Баярмаа, Б.Энх-Амар, Н.Золмөнх, Т.Хонгорзул, С.Цогтсайхан, Л.Энхсайхан, Ч.Гансүх “С57BL/6 хулганад үүсгэсэн хавдрын загварт SD101 CpG ODN, бага тунгийн циклофосфамид эмчилгээ туршсан дүн” Алхам урагш 2023 магистрант, докторант нарт зориулсан эрдэм шинжилгээний бага хурал, Улаанбаатар хот, хуудас 100
 6. Amarbayasgalant B, Mishieru K.M, Dorjsambuu E. Ulziisaikhan B, Enkh-Amar B, Gansukh Ch, “Ox40IFc fusion protein modeling of three-dimensional structure, dynamic and interaction”, CAMI 2022 seventh international conference, Ulaanbaatar, Mongolia page 52
 7. Ulziisaikhan.B, Galindev.B, Bilegtsaikhan.Ts, Ariunzaya.B, Oyunbaatar.A, Misheelt.M, Badmaarag.B, Enkh-Amar.B, Ulzii-Orshikh.N, Bayarmaa.E, Zolmunkh.N, Khongolzul.T, Tsogtsaikhan.S, Enkhsaikhan.L, Gansukh.Ch. “Cancer experimental therapeutic model in C57BL/6 MODEL MICE USING MC38

CELL LINE". CAMI 2022 seventh international conference, Ulaanbaatar, Mongolia p40

8. Ulziisaikhan.B, Galindev.B, Bilegtsaikhan.Ts, Ariunzaya.B, Oyunbaatar.A, Misheelt.M, Badmaarag.B, Enkh-Amar.B, Ulzii-Orshikh.N, Bayarmaa.E, Zolmunkh.N, Khongolzul.T, Tsogtsaikhan.S, Enkhsaikhan.L, Gansukh.Ch. COLORECTAL CANCER MODEL IN C57BL/6 MODEL MICE USING MC38 CELL LINE. Recent Advances in Immunology International Online Conference. Oct 16, 2020. p37.

Судалгааны үр дүнгээр хэвлүүлсэн өгүүлэл

1. Ulziisaikhan.B, Galindev.B, Bilegtsaikhan.Ts, Ariunzaya.B, Oyunbaatar.A, Misheelt.M, Badmaarag.B, Enkh-Amar.B, Ulzii-Orshikh.N, Bayarmaa.E, Zolmunkh.N, Khongolzul.T, Tsogtsaikhan.S, Enkhsaikhan.L, Gansukh.Ch "Cancer experimental therapeutic model in C57BL/6 mice using MC38 cell line". Mongolian Medical Sciences vol.18, №4 (65), Ulaanbaatar, Mongolia, 2022; (p261-263)
2. Ч.Гансүх, Х.Доржсүрэн, Б.Өлзийсайхан, Г.Энхтүшиг, Т.Хүсэлт-Од, С.Энхтуяа, Т.Өлзийхүү, А.Эгшиглэн, Б.Галиндэв, Ц.Билэгтсайхан, А.Оюунбаатар, Н.Өлзий-Орших, Э.Баярмаа, Б.Ариунзаяа, Б.Энх-Амар, Н.Золмөнх, Т.Хонгорзул, С.Чимидцэрэн, С.Цогтсайхан, Л.Энхсайхан "C57BL/6 хулганад үүсгэсэн хавдрын загварт SD101 CpG ODN, бага тунгийн циклофосфамид эмчилгээ туршсан дүн". Эрүүл Мэндийн шинжлэх ухаан, vol.19, №2 (73), Ulaanbaatar, Mongolia, 2023; (x80-83)

НЭГДҮГЭЭР БҮЛЭГ. ХЭВЛЭЛИЙН ТОЙМ

1.1 Хавдрын хэсгийн дархлаа эмчилгээ

Дэлхийн Эрүүл Мэндийн Байгууллагын мэдээлснээр хорт хавдар нь дэлхийн 172 улс орны 91 улсад нь нас баралтын тэргүүлэх эсвэл хоёр дахь шалтгаан болж байна. Хамгийн сүүлийн тоо баримтаас харахад 1995 оноос хойш хорт хавдар нь Монгол улсын хүн амын нас баралтын тэргүүлэх шалтгааны 2-р байранд тогтмол орж байна.

Монгол улсад зөвхөн 2017 онд 6073 хорт хавдрын тохиолдол шинээр оношлогдсон бөгөөд 4004 хүн хавдрын улмаас нас баржээ. Энэ нь нийт нас баралтын шалтгааны 25.4%-ийг эзэлж байна. Нийт хорт хавдрын 80% нь төгсгөлийн III/IV үе шатанд анхлан оношлогдож байна. 2017 оны байдлаар Монгол улсад нийт 18053 өвчтөн хорт хавдрын улмаас хяналтанд байна. Манай улсад хорт хавдраар оношлогдсон 3 хүн тутмын 2 нь 5 жилийн дотор нас барж байгаа нь үсэрхийлэлт хорт хавдрын эмчилгээний шинэ технологийг судлах шаардлагатайг илтгэж байна.

Үсэрхийлэлт хавдрын эсрэг дархлаа эмчилгээ нь дэлхий нийтэд ихээхэн анхаарал татаж байгаагийн нэгэн илрэл нь анагаах ухааны салбарын 2018 оны Нобелийн шагналыг хавдрын дархлаа хяналтын судалгааг хийсэн эрдэмтэн James P. Allison болон Tasuku Honjo нарт олгосноос харж болно [13].

Эдгээр эрдэмтдийн боловсруулсан хавдрын дархлаа хяналтын цэгийн эмчилгээ нь PD-1, CTLA-4 дархлаа хяналтын уургийн эсрэг үйлчилдэг. Энэхүү эмчилгээ нь үсэрхийлэлт хавдарт ихээхэн үр дүнтэй бөгөөд нэг хүний нэг жилийн эмчилгээний өртөг нь 150000-250000 долларын өртөгтэй байна. 2015 оны статистик мэдээгээр АНУ жилдээ дархлаа хяналтын эмчилгээнд 174 тэрбум долларыг зарцуулжээ. Дархлаа хяналтын эмчилгээний өртөгийг бууруулах нэг амжилттай алхам нь 2017 онд хийгдсэн Стэнфордын их сургуулийн судлаачдын хавдрын хэсгийн эмчилгээний судалгаа юм. Тэдний судалгаа нь дархлаа хяналтын OX-40 молекулыг идэвхжүүлэх болон T зохицуулагч эсийн үйл ажиллагааг дарангуйлахад суурилсан ба зарцуулагдах эмчилгээний бодисын хэмжээг 50-100 дахин бууруулж чадсан. T эсийн OX-40 дохио дамжуулах замыг идэвхжүүлэхэд 2 үндсэн OX-40 агонистыг ашигладаг бөгөөд үүний нэг нь anti-OX40 хүншүүлсэн эсрэгбие нөгөө нь OX40L-Fc гагнаас уураг юм. Стэнфордын их сургууль дээр хийгдсэн судалгаа нь анти-OX40 хүншүүлсэн эсрэгбиеийг хэсэг газарт ашигласан бөгөөд одоогоор OX40L-Fc гагнаас уургийн

хэсэг газарт ашигласан судалгаа хийгдээгүй байна. OX40L-Fc гагнаас уураг гэдэг нь mOX40L-ийн хоёр молекулыг иммуноглобулины Fc хэсгийн C төгсгөлтэй холбосон уургийг хэлнэ. Энэ гагнаас уургийн Fc хэсэг нь эсрэгбиеэр дамжсан эс хордуулах урвалыг өрнүүлж хавдрын эдэд орших зохицуулагч T эсийг устгах, идэвхгүйжүүлэх үйлчилгээ үзүүлдэг [6,7]. Энэхүү уургийг монголын нөхцөлд угсран хавдрын дархлаа эмчилгээний үр дүнг үнэлэх судалгааг хийх шаардлагатай байна.

1.2. Хавдрын хэсгийн дархлаа эмчилгээнд TLR агонистын нөлөө

TLR-9 ийн агонист болох CpG-ийн хавдрын эсрэг үйлчилгээ нь хамгийн их судлагдсан. CpG нь хавдрын хэсэг газрын эмчилгээнд хэрэглэхэд TNF-alpha, MCP-1, IFN Gamma зэрэг цитокины ялгаралтыг өдөөж хавдрын эсрэг үйлчлэх төдийгүй NK эс болон хавдар орчмын дархлааны өвөрмөц болон өвөрмөц бус эсүүдийг идэвхжүүлж үрэвслийн урвалыг өрнүүлдэг [7,14]. Стэнфордын их сургуулийн судлаач Ronald Levy-ийн гарган авсан CpG болох SD101 нь хавдрыг шууд агшаах үйлчлэлтэй [15].

1.3. OX40 агонистын хавдрын эсрэг нөлөө

Sagiv-Barfi Idit нарын судалгаагаар T эсийн OX-40 дохио дамжилтыг идэвхжүүлсэн хэсэг газрын эмчилгээ нь (хавдар дотор тарьсан) системийн эмчилгээтэй харьцуулахад үр дүн илүү өндөр байсан бөгөөд хэсэг газрын хавдар төдийгүй үсэрхийлсэн хавдрыг ч устгах үйлчлэл үзүүлж байжээ [7].

Амьтанд хийсэн туршилт судалгаанаас харахад OX-40 дохио дамжилтыг идэвхжүүлэгч эмчилгээ нь цуллаг эрхтний бүхий л төрлийн хавдрыг эмчлэх боломжтой байна [7].

Хэсэг газрын эмчилгээний давуу тал нь хэрэглэгдэх эмийн бодис ойролцоогоор 50-100 дахин бага хэмжээтэй ордог. Ингэснээр эмийн гаж нөлөө багасах, эдийн засгийн хувьд хэмнэлт гарах боломжийг бүрдүүлж байна. Анти-OX40 эсрэгбиеийг

хавдрын эмчилгээнд хэсэг газарт нийт 3 удаа хэрэглэхэд 2 төрлийн цуллаг эрхтний хавдрыг 100% амжилттай эмчилсэн бөгөөд хавдар дотор тарьсан эмийн бодис нь цусны ийлдэст тодорхойлогдоогүй байна. Мөн эмчилгээ хийлгэн эдгэрсэн хулганад тухайн хавдрын эсийг дахин тарихад хавдар үүсээгүй нь уг хулганад хавдрын эсрэг дархлааны ой санамж тогтсоныг харуулж байна [6]. Хэсэг газар өдөөгдсөн хавдрын эсрэг дархлааны хариу урвал нь эхний ээлжинд тухайн хавдрыг устгах бөгөөд

улмаар дархлааны эффектор эсүүд цусаар дамжин биеийн бусад хэсэгт байгаа хавдрын үсэрхийлэлийн эсрэг дархлааны хариу урвал өрнүүлнэ [1,2,7].

OX40L-Fc гагнаас уураг нь хүншүүлсэн эсрэгбиетэй харьцуулахад иммуноген шинж чанар багатай учраас эмчилгээний дараах гаж нөлөөг багасгах ач холбогдолтой. Зарим судлаачдын үр дүнгээр OX40L-Fc гагнаас уураг нь анти-OX40 хүншүүлсэн эсрэгбиеийг бодвол OX-40 дохио дамжуулах замыг илүү хүчтэйгээр идэвхжүүлдэг [1,2,9]. OX40L-Fc гагнаас уураг нь анти-OX40 хүншүүлсэн эсрэгбиеийг бодвол технологийн хувьд хийхэд хялбархан бөгөөд масс үйлдвэрлэлд шилжвэл эдийн засгийн хувьд хэмнэлтэй төдийгүй Монголд үйлдвэрлэх боломжтой. Иймээс бидний энэ судалгаа нь цаашид хавдрын эмчилгээ, шинэ эм био бэлдмэл гарган авч, инновацийн бүтээгдэхүүн үйлдвэрлэхэд ихээхэн ач холбогдолтой томоохон суурь судалгааны үндэс болох юм. OX40L-Fc гагнаас уургийг хэсэг газарт хэрэглэсэн судалгаа одоогоор байхгүй байна. OX40L-Fc гагнаас уураг болон анти-OX40 эсрэгбиеийн системийн эмчилгээний үр дүн адил төстэй байгаа [1,2,9] нь хэсэг газрын эмчилгээнд мөн OX40L-Fc гагнаас уургийг хэрэглэхэд үр дүнтэй байх магадлалыг нэмэгдүүлж байна. Тиймээс OX40L-Fc гагнаас уургийг хэсэг газарт хэрэглэвэл эмчилгээний үр дүн сайжрах, өртөг буурах боломжтой юм.

1.4. Патент авсан OX40 агонистууд тэдгээрийн бүтэц

OX40 агонист үйлчлэлтэй уургуудыг хүншүүлсэн эсрэг бие болон гагнаас уургууд гэж ангилж болно. Хүншүүлсэн эсрэг биеийн хувьд Патент авсан хэд хэдэн эсрэгбие байдаг. Үүнд PF-04518600, BMS-986178, GSK3174998 орно. Эдгээр эсрэгбиеийг ашиглан үсэрхийлэлт хавдрын эмчилгээний нийт 13 клиник триал явагдаж байна. Харин гагнаас уургаас бүтсэн OX40 агонистын хувьд TRAF2 гурвалжуулах домэйн ашиглан хийгдсэн гагнаас уургийн патент (US20160024176A1) бүртгэлтэй байна.

1.5. Уургийн гуравдагч бүтэц болон тооцооллын аргууд

Гагнаас уургаас бүтсэн OX40 агонистыг амжилттай угсрахын тулд биоинформатикийн аргаар уургийн гуравдагч бүтцийг загварчилах нь мөнгө санхүү, цаг хугацаа хэмнэх ач холбогдолтой юм. Иймд манай баг өөрсдийн хийсэн уургийн загвар гаргалтандаа гуравдагч бүтцийг тодорхойлогч серверүүдийг ашиглахаар шийдсэн. Уургийн гуравдагч бүтцийг урьдчилан тодорхойлох үйлчилгээ үзүүлдэг серверүүдийг дурьдвал Alphafold-2, Phyre2, I-TASSER, Modeller, METATASSER,

ROBETTA, Swiss-Model орно. Бид хамгийн өргөн хэрэглэгддэг сервер болох Alphafold-2 серверийг судалгаандаа ашиглалаа.

ХОЁРДУГААР БҮЛЭГ. СУДАЛГААНЫ ХЭРЭГЛЭГДЭХҮҮН БА АРГА ЗҮЙ

2.1. Судалгааны ажлын загвар

Энэ судалгааг туршилт судалгааны загвараар хийж гүйцэтгэсэн болно.

2.2. Судалгааны ажлын хүрээ

Судалгааг АШУҮИС-ийн Цөм лабораторийг түшиглэн хийж гүйцэтгэв.

2.3. Судалгааны ажлын арга зүй

2.3.1 Хулганы маллагаа

C56BL/6 хулганыг зориулалтын байранд стандарт нөхцөлийг баримтлан маллалаа. Хулганы байрны гэрэлтүүлэг, өрөөний температур, өрөөний чийгшил, агаарын чанар, дуу чимээг стандартанд заагдсаны дагуу баримтлав. C56BL/6 нь Жаксоны лабораториос гаралтай инбред хулгана бөгөөд синген хавдрын загвар туршихад хамгийн тохиромжтой хулгана юм. C56BL/6 хулгана дээр үүссэн олон хавдрын эсийн эсийн шугаман өсгөвөр байдаг бөгөөд эдгээрийг ашиглан дархлаа эмчилгээг турших боломжтой байдаг. Синген хавдрын модел нь химийн бодис ашиглан үүссэн хавдраас хэд хэдэн давуу талаараа ялгардаг. Үүнд: Хурдан хугацаанд үүсдэг, хавдрын эсийн тунгаас хамааран хавдрын прогрессийг хянаж болдог, хавдар үүсэлт амжилттай болох магадлал 100 хувь, ижил хэмжээтэй хавдрыг олон хулганад зэрэг үүсгэх боломжтой зэрэг болно.

2.3.2 Эсийн өсгөвөр

C56BL/6 хулгана дээр бүдүүн гэдэсний хавдрын загвар үүсгэхийн тулд MC38 шугаман эсийн өсгөвөр ашиглах боломжтой. Бид төслийн эхний үр дүн болгон MC38 эсийг үхрийн хээлийн ийлдэс агуулсан DMEM эсийн өсгөврийн орчин ашиглан 37 градус, 5% CO₂ той инкубаторт өсгөвөрлөлөө. Эсийг 5 удаа сэлгүүлэн тогтворжуулсаны дараа ирээдүйн зорилгод зориулан хөлдөөн хадгалав.

2.3.3 Уургийн бүтэц, харилцан үйлчлэлийг загварчлах

OX40L-F_c гагнаас уургийн амин хүчлийн дарааллыг US20160024176A1 патенттай MEDI6383 OX40L-F_c гагнаас уургийн дарааллыг ашигласан.

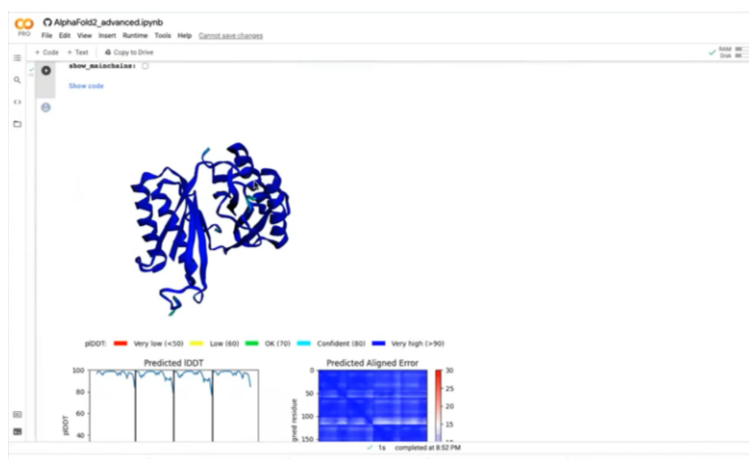
1. DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ

PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS
LSLSPGK (Fc domain)

2. DQDKIEALSSKVQQLERSIGLKDLAMADLEQKVLEMEASTQVSHRYPRI
(trimerization domain Traf2)

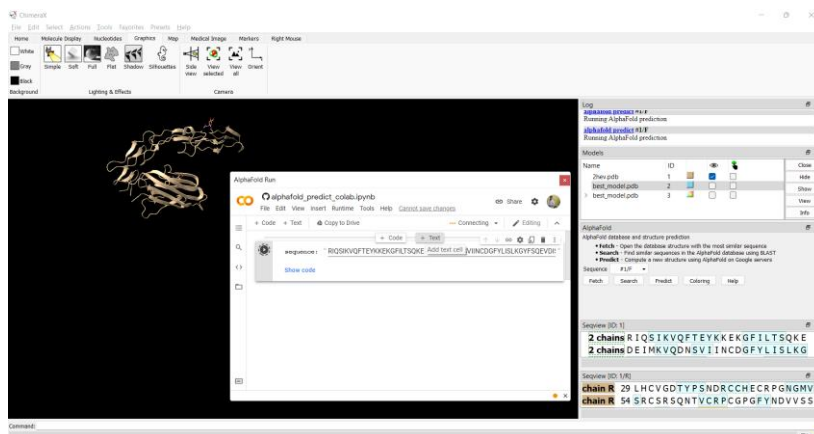
3. QSIKVQFTEYKKEKGFILTSQKEDEIMKVQNNSVIINCDGFYLISLKGYSQEVNLSL
HYQKDEEPLFQLKKVRSVNSLMVASLTYKDKVYLVNVTDDNTSLDDFHVNGGELILI
HQNPGFEFCVL (Human OX40L)

OX40L-F_c гагнаас уургийн дарааллыг хиймэл оюун ухаанд суурилсан Alphafold-2 программыг ашиглан уургийг амин хүчлийн дарааллаас орон зайн гурван хэмжээт гуравдагч бүтэц болон харилцан үйлчлэлийг тодорхойлсон. Alphafold-2 complex модулийг ашиглан уургийн гинжний дарааллыг тус тусад нь оруулж харилцан үйлчлэлийн загварыг гарган авсан (1-р зураг).



1-р зураг. Alphafold 2 системийн үйл явцын жишээ зураг.

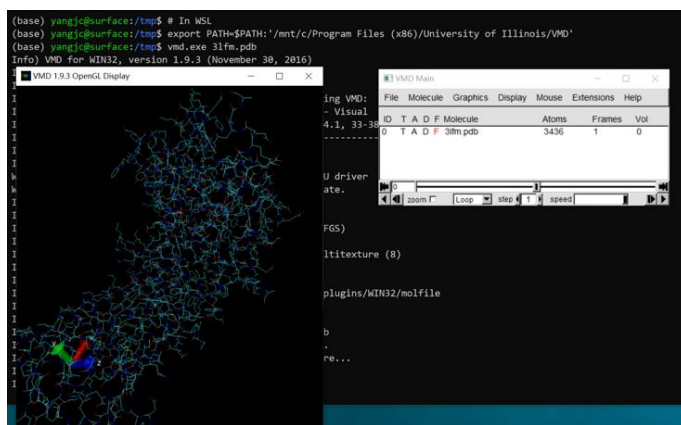
Уургийн бүтцийн зураглалыг ChimeraX ашиглан харуулж уургийн дараалал дахь тодорхой хэсгүүдийг тус тусад нь өнгөөр ялган харуулсан (2-р зураг).



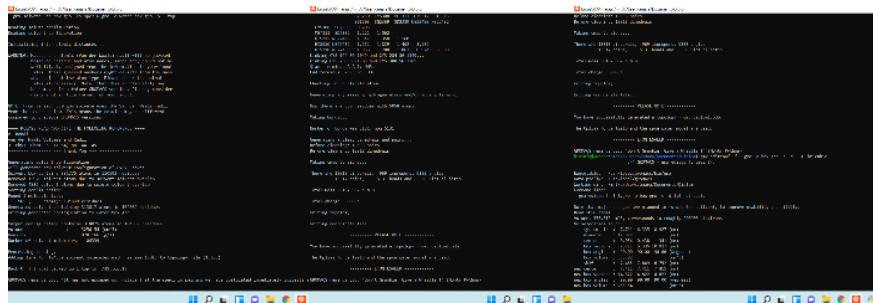
2-р зураг. ChimeraX дээрх уургийн зураглал гаргаж буй жишээ.

2.3.4 Уургийн хөдөлгөөнийг загварчлах

Уургийн молекул динамикийг Gromacs (4-р зураг) ашиглан дүн шинжилгээ хийж гарсан өгөгдлөөр VMD (3-р зураг) программын тусламжтай уургийн хөдөлгөөнийг харуулсан. Уургийн молекул динамикийн дүн шинжилгээний үр дүнг Excel ашиглаж боловсруулан график үр дүнг харуулсан. Эдгээр үр дүнгүүдэд уургийн хөдөлгөөний радиус, потенциалын энерги, RMSD, RMSF утгын графикыг байгуулсан.



3-р зураг. VMD программын ажиллаж буй байдал.



4-р зураг. Gromacs программын ажиллаж буй байдал.

2.3.5 Уургийн загвар боловсруулалт

Уургийн загварыг боловсруулалтыг Google Colab цахим сервер түрээслэн программыг ажиллуулж үр дүнг боловсруулан гарган авсан.

2.3.5.1 Праймерын дарааллууд

SnapGene программын Гибсон угсралтын функцийг ашиглан дарааллыг ПГУ-ын аргаар олшруулах сонголтыг сонгон праймерын дарааллыг гарган авсан (2-р хүснэгт).

2-р хүснэгт. Оруулга ДНХ дарааллын праймер дараалал

Праймерын дараалал		Урт (хн)	^a Tm ^o C	^b GC%
Leader				
Forward	5'- TAGCGTTTAAACTTAAGCTTATGGACT GGACCTGGAGGATC-3'	41	68.86 °C	43%
Reverse	5'-TTGGACTCGGAGTGCGCC-3'	20	63.51 °C	69%
IgG4Fc				
Forward	5'- GCACTCCGAGTCCAAATATGGTCCCC CATG-3'	30	67.35 °C	56%
Reverse	5'- GTCTTGGTCTTTACCCAGAGACAGGG AGAGGCT-3'	33	68.65 °C	54%
Traf				
Forward	5'- CTGGGTAAAGACCAAGACAAGATTGA AGCCCTG-3'	33	66.13 °C	48%
Reverse	5'- TGATACCTGGGTGGATGCCTCCATCT CCA-3'	29	66.99 °C	55%
OX40L				
Forward	5'- GCATCCACCCAGGTATCACATCGGTA TCCTCGAAT-3'	35	69.13 °C	51%
Reverse	5'- ACGGGCCCTCTAGACTCGAGTCAAA GGACACAGAATTCACCAGGATTTTGA T-3'	52	75.64 °C	48%

Тайлбар: ^aПраймерын хайлах температур; ^bПраймерын дараалал дахь гуанин, цитозины эзлэх хувь; хн – хос нуклеотид. SnapGene программын Гибсон угсралтын функцийг ашиглан плазмидын загварчлалыг гаргахад оруулга ДНХ дарааллуудыг ПГУ ашиглан олшруулах функцийг сонгоход загварчлагдсан параймер дараалал.

2.3.5.2 Оруулга ДНХ дарааллууд болон вектор дарааллын плазмид

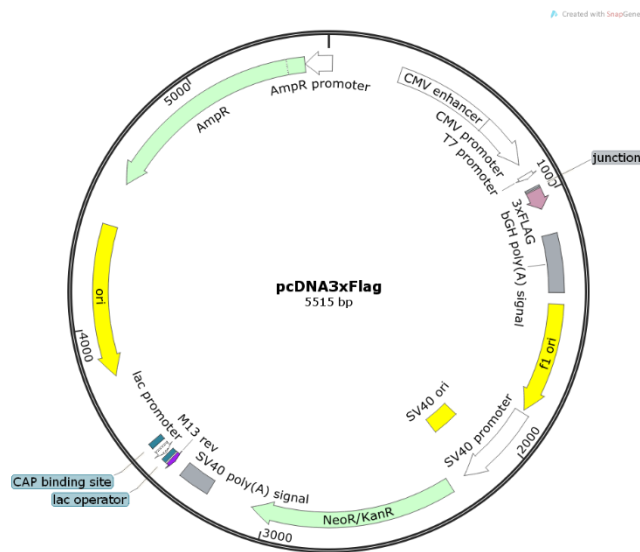
Оруулга ДНХ дарааллыг ПГУ аргаар олшруулахдаа дараах эх плазмидыг ашиглан олшруулав (3-р хүснэгт).

3-р хүснэгт. Оруулга ДНХ дарааллуудыг олшруулах эх плазмидууд

Эх плазмид	Концентраци	ПГУ олшруулах дараалал
pVITRO1-Trastuzumab-IgG4/k	2x	Leader, IgG4Fc
TNFSF4_OHu28782D_pcDNA3.1+/C-(K)-DYK	10 нг/мкл	Traf

Эх плазмид	Концентраци	ПГУ олшруулах дараалал
TRAF2_OHu25953D_pcDNA3.1+/C-(K)-DYK	5пмоль/мкл	ОХ40L

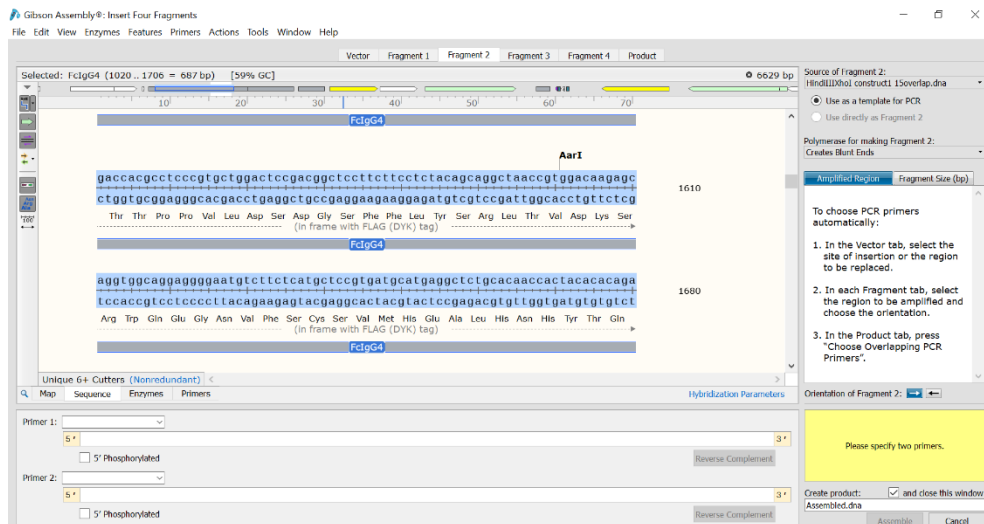
Вектор дараалал болох pcDNA3.1 дарааллыг pcDNA3.1_3XFlag плазмидыг (5-р зураг) *HindIII* болон *XhoI* (RingenBio, БНХАУ) рестрикцийн эсгэгээр зүсэн 3XFlag хэсгийг таслан авч бэлтгэв.



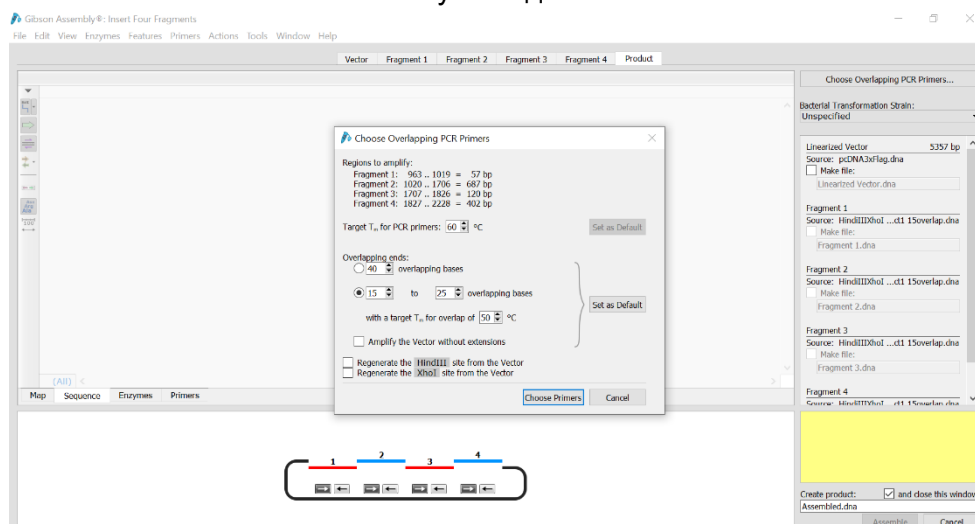
5-р зураг. pcDNA3.1_3XFlag плазмид. Тайлбар: pcDNA3.1_3XFlag нь pcDNA3.1-д C-терминалд флаг шошго агуулсан плазмид юм.

2.3.6 Плазмидын загварчлалыг гарган авах арга аргачлал

Плазмидын загварчлалыг US20160024176A1 патент бүхий MEDI6383 ОХ40L-Fc гагнаас уургийн амин хүчлийн дарааллыг ашигласан. Leader (уураг нийлэгжүүлэх дохио бүхий дараалал), IgG4Fc (иммуноглобулины Fc төгсгөлийн дараалал), Traf (уургийн тримержүүлэх дараалал), ОХ40L (ОХ40 лиганд хэсгийн дараалал), pcDNA 3.1 (вектор дараалал) гэх дарааллыг SnapGene программ дээр Гибсон угсралтын функцээр загварчлалыг гаргав (6,7-р зураг).



6-р зураг. SnapGene программ ажиллаж буй байдал (А). Тайлбар: SnapGene программын Гибсон угсралтын функцээр 4 фрагментыг векторт загварчлахаар ажиллаж буй байдал



7-р зураг. SnapGene программ ажиллаж буй байдал (Б). Тайлбар: SnapGene программын Гибсон угсралтын функцийн 4 фрагмент угсрах горимыг сонгон ажиллуулж буй зураг бөгөөд оруулга 4 фрагментийн праймерын дарааллыг загварчилж буй байдал.

2.3.7 Плазмид угсрахад шаардлагатай дарааллыг бэлтгэсэн арга, аргачлал

2.3.7.1 Полимеразын гинжин урвал

Leader, IgG4Fc, Traf, OX40L дарааллыг I-StarMax GH DNA полимераз буюу hot start полимеразыг ашиглан олшруулав. ПГУ-ын холимгийг бэлтгэхдээ 4-р хүснэгтийн дагуу бэлтгэж 5 болон 6-р хүснэгт тус бүрт харуулсны дагуу энгийн ПГУ явуулсан.

4-р хүснэгт. Leader, IgG4Fc, Traf, OX40L олшруулах ПГУ-ын холимгийн бүрдэл

Урвалж	Концентраци	Хэмжээ (мкл)
ПГУ буфер	10x	2
dNTP	10 ммоль	2
MgCl ₂	25 ммоль	1
Forward праймер	10 мкмоль/мкл	1
Reverse праймер	10 мкмоль/мкл	1
Плазмидын ДНХ	10 нг/мкл	1
I-StarMax GN ДНХ полимераза	5 нэгж/мкл	0.5
Нэрмэл ус	-	11.5
Нийт хэмжээ		20

5-р хүснэгт. ПГУ явагдах дулааны нөхцөл (Leader, IgG4Fc, Traf)

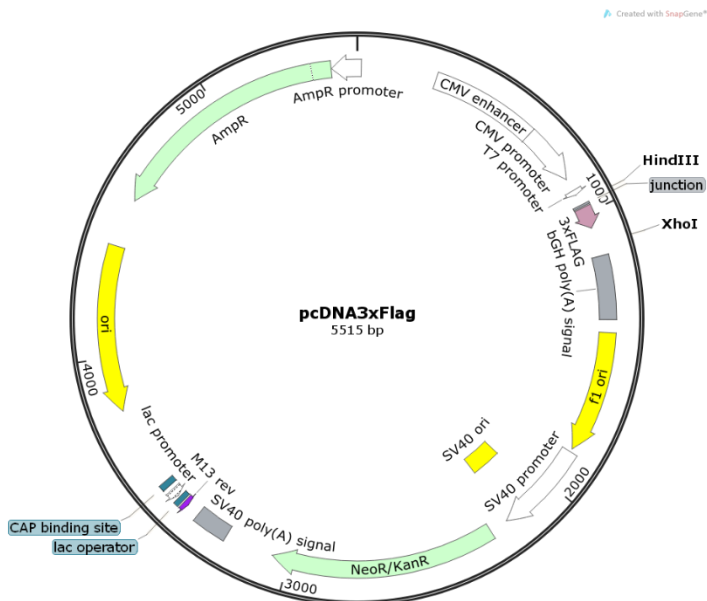
ПГУ-ын үе шат	Хугацаа	Температур	Циклийн тоо
Эхний денатураци	30 секунд	98°C	1
Денатураци	10 секунд	98°C	
Праймер холбогдох	20 секунд	60°C	30
Уртсах	20 секунд	72°C	
Эцсийн уртсах	5 минут	72°C	1

6-р хүснэгт. ПГУ явагдах дулааны нөхцөл (OX40L)

ПГУ-ын үе шат	Хугацаа	Температур	Циклийн тоо
Эхний денатураци	30 секунд	98°C	1
Денатураци	10 секунд	98°C	
Праймер холбогдох	20 секунд	65°C	30
Уртсах	20 секунд	72°C	
Эцсийн уртсах	5 минут	72°C	1

2.3.7.2 Вектор бэлтгэсэн аргачлал

pCDNA3.1_3XFlag нь pCDNA3.1 плазмидад 3XFlag нэгтгэсэн плазмид бөгөөд 3XFlag хэсгээс pCDNA3.1 хэсгийг салган авахын тулд наалдамхай төгсгөл (sticky end) үүсгэдэг *HindIII* болон *XhoI* (RingenBio, БНХАУ) рестрикцийн эсгэгийг ашиглав (8-р зураг). Рестрикцийн эсгэгээр зүсэхдээ 7-р хүснэгт–д үзүүлснээр холимгийг бэлтгэн 37°C хэмд 1 цагийн турш инкубаци хийв. Рестрикцийн эсгэгээр зүссэн бүтээгдэхүүнийг 80°C хэмд 20 минутын турш инкубацилан рестрикцийн эсгэгийг идэвхгүйжүүллээ. Үр дүнг гель электрофорезийн аргаар баталгаажуулсан.



8-р зураг. pCDNA3.1_3XFlag плазмидад *HindIII* болон *XhoI* холбогдон зүсэх хэсэг

7-р хүснэгт. Рестрикцийн эсгэгээр зүсэх холимгийн найрлага (*HindIII*, *XhoI*)

Урвалж	Концентраци	Хэмжээ (мкл)
Плазмидын ДНХ	100 нг/мкл	1
Рестрикцийн эсгэг (<i>HindIII</i>)	10 нэгж/мкл	1
Рестрикцийн эсгэг (<i>XhoI</i>)	20 нэгж/мкл	1
Буфер уусмал (Universal буфер)	5x	2
Нэрмэл ус	-	5
Нийт		10

2.3.7.3 Гель электрофорез

Агароз гелийг бэлтгэхдээ агарозын нунтгийг 1X TBE (Tris-borate-acetate) буферт хийж, бүрэн уустал нь богино долгионы зууханд халаав. Үүний дараа гелийг хэвэнд цутган, царцааж, ПГУ бүтээгдэхүүн болон хүндрүүлэгчийг 5:1 харьцаатайгаар холин гелийн худагт хийж 120В 40 минутын турш гүйлгэсэн. Үр дүнг дүгнэхдээ гелийг этидийн бромидоор 5-10 минут будан хэт ягаан туяаны гэрэлтүүлэгч доор зургийг авч баталгаажуулав.

2.3.7.4 ПГУ-ын бүтээгдэхүүнээс ДНХ цэвэршүүлэн ялган авах

Бид D6492-00S E.Z.N.A.® Cycle Pure Kit (V-spin) ПГУ-ын бүтээгдхүүнээс ДНХ цэвэршүүлэх цомогийг ашиглан хийж гүйцэтгэв. 100 мкл ПГУ-ын бүтээгдэхүүнийг 1.5 мл тюбенд хийж, 500 мкл CP буфер нэмж сайтар холин HiBind DNA Mini баганад шилжүүлж 13000 эргэлт/мин хурдаар 1 минут хурилдуурдан, 700 мкл угаах буфер ашиглан баганыг хоёр удаа угаасан ингэхдээ 14000 эргэлт/мин хурдаар 1 минутын турш хурилдуурдав. Эцэст нь баганыг тюбнээс салган авч шинэ 1.5 мл тюбенд хийн, баганын голд 30-50 мкл EB буфер нэмэн 2 минутын турш өрөөний хэмд байлган, 14000 эргэлт/мин хурдаар 1 минутын турш хурилдуурдав. Эцсийн бүтээгдэхүүний гарцыг нанодроп спектрофотометр багаж (ThermoFisher Scientific, АНУ) ашиглан тодорхойлов.

2.3.8 Плазмид угсарсан арга аргачлал

2.3.8.1 Рестрикцийн эсгэгээр зүсэх

ПГУ-ын тюбенд 5 мкл нэрмэл ус хийж үүн дээр 2 мкл ПГУ-ын бүтээгдэхүүн, 1 мкл CutSmart буфер хийн сайтар хольсны дараа NEB компанийн *DpnI* рестрикцийн эсгэгээс 1 мкл хийн сайтар хольсон (8-р хүснэгт). Эдгээр бүх үйлдлийг мөсөн дээр хийж гүйцэтгэв. Үүний дараа 37°C хэмд 2 цагийн турш инкубаци хийж рестрикцийн эсгэгээр зүссэн бүтээгдэхүүнийг 80°C хэмд 20 минутын турш инкубацилан рестрикцийн эсгэгийг идэвхгүйжүүлсэн.

8-р хүснэгт. Рестрикцийн эсгэгээр зүсэх холимгийн найрлага (*DpnI*)

Урвалж	Концентраци	Хэмжээ (мкл)
ПГУ-ын бүтээгдэхүүн	-	2
Рестрикцийн эсгэг (<i>DpnI</i>)	20 нэгж/мкл	1
Буфер уусмал (CutSmart)	10x	1
Нэрмэл ус	-	6
Нийт		10

2.3.8.2 Гибсон угсралт

Идэвхгүйжүүлсэн рестрикцийн эсгэгээр зүссэн 2.5 мкл бүтээгдэхүүн дээр 10 мкл Гибсон мастер холимгийг нэмэн сайтар холин 50°C хэмд 60 минут инкубаци хийж, трансформацийг эхлүүлсэн (9-р хүснэгт).

9-р хүснэгт. Гибсон угсралтын холимгийн бүрдэл

Урвалж	Хэмжээ (мкл)
DpnI эсгэгээр зүссэн бүтээгдэхүүн	2.5
Гибсон мастер холимог	10
Нийт	12.5

2.3.8.3 Компетент эс бэлтгэх

Тетрациклинтэй (100 мкг/мкл) LB (Luria-Bertani) тэжээлт орчин дээр өсгөвөрлөсөн XL 10-Gold Ultracompetent E.Coli бактерийн өсгөврөөс бактерийн гогцоогоор 1 колони аван 10 мл шөлөнд суспенз бэлтгэн, 37°C хэмд 250 эргэлт/мин хурдаар 16 цагийн турш өсгөвөрлөв. 10 мл бактерийн өсгөврийг 800 мл шөлөнд хийн 37°C хэмд 250 эргэлт/мин хурдаар 3-4 цагийн турш өсгөвөрлөсөн. Өсгөврөөс 1 мл аван хундаганд хийн спектрофотометрийн багажийн тусламжтайгаар гэрлийн шингээлтийг (OD) хэмжиж, OD=0.4 хүрэхэд өсгөврийг мөсөн дээр тавин өсөлтийг зогсоож, 4 ширхэг 50 мл тюбэнд тус тус хуваан хийж, 3000 эргэлт/мин хурдаар 10 минутын турш хурилдуурдав. Үүний дараах бүх үйлдлийг мөсөн дээр хийсэн. Бактерийн эс тунасны дараа 0.05M бүхий кальцийн хлорид (CaCl₂)-ийн уусмал ашиглан угаав, CaCl₂-оор угааж дууссаны дараа 20%-ийн глицерол/CaCl₂-ийн уусмалыг ашиглан 1-2 удаа угаасан. Үүний дараа бактерийн тунадсыг глицерол/CaCl₂-ийн уусмалтай хольж 1.5мл тюбэнд тус тус хуваан хийв. Эцэст нь бэлтгэсэн компетент эсийг -80°C хэмд хадгалав.

2.3.8.4 Трансформаци

Компетент эсийг -80°C хэмийн хөлдөөгчнөөс гарган мөсөн дээр аажимаар гэсгээв. Бактерийн эс дээр 4 мкл λ -ME хийн зөөлөн хольж, мөсөн дээр 10 минут инкубацилав. Энэ үед 2 минут тутамд тубийг гараар зөөлөн хольсон. Үүний дараа 1 мкл плазмид (10нг/мкл) хийн хольж мөсөн дээр 30 минут, 42°C хэмд 30 секунд, мөсөн дээр 2 минут тус тус инкубаци хийв. Инкубацийн дараа 800 мкл 37°C хэм бүхий LB шөл хийн холин 37°C хэмд 250 эрг/мин хурдаар 1 цагийн турш

өсгөвөрлөсөн. Инкубацийн дараа өсгөврөөс 100мкл хэмжээтэйгээр соруулан ампициллинтай (100мкг/мкл) LB тэжээлт орчин дээр дусааж, бактери тараагчаар жигд тараан 37°C хэмд термостатад 16 цагийн турш өсгөвөрлөсөн.

2.3.8.5 Компетент эсээс плазмидын ДНХ цэвэршүүлэн ялган авах

Өсгөвөрлөгдсөн бактерийн колониос гогцоогоор авч ампициллинтай (100мкг/мкл) LB шөлөнд 250 эргэлт/мин хурдаар 37°C хэмд 16 цагийн турш өсгөвөрлөсөн. D6945-00S E.Z.N.A.® Plasmid DNA Mini Kit II плазмидын ДНХ ялгах цомгийг ашиглав. Өсгөврийг 3000 эргэлт/мин хурдаар центрифугд хурилдуурдан бактерийн эсийг тунгааж 250 мкл бүхий I/РНХаза буферийг бактерийн эс дээр хийж сайтар холив. Үүний дараа 250 мкл бүхий II буфер нэмж, зөөлөн хольж, өрөөний температурт 2 минутын турш инкубацилсан. 350 мкл III буфер нэмэн хийж сайтар хольж ≥ 13000 эргэлт/мин хурдаар центрифугд 10 минут хурилдуурдаж, урьдчилан бэлдсэн HinBind DNA Mini баганад супернатантийг хийн 14000 эргэлт/мин хурдаар 1 минутын турш хурилдуурдав. Тюбе доор урсан үлдсэн шингэнийг асгаж, баганад 500 мкл HBC буфер нэмэн хийж, центрифугд 14000 эргэлт/мин хурдаар 1 минут хурилдуурдсан. 700 мкл угаах буфер ашиглан баганыг угаасан. Ингэхдээ 14000 эргэлт/мин хурдаар 1 минут хурилдуурдав. Баганыг үлдсэн илүүдэл шингэнээс салгахын тулд ахин нэг удаа центрифугд 14000 эргэлт/мин хурдаар 2 минут хурилдуурдав. Үүний дараа баганыг түбээс салган авч шинэ 1.5 мл түбед хийж, баганын голд 50 мкл EB буфер дусаан 1 минут инкубацилан 14000 эргэлт/мин хурдаар 1 минут центрифугд хурилдуурдав. Эцэст нь цэвэршүүлэн авсан плазмидын гарцыг нанодроп спектрофотометр багажийг (ThermoFisher Scientific, АНУ) ашиглан тодорхойлсон.

2.3.9 Плазмид шалгасан аргачлал

2.3.9.1 Полимеразын гинжин урвалаар шалгах аргачлал

Цэвэршүүлэн ялган авсан плазмидын ДНХ-ийг ашиглан IgG4Fc, Traf, OX40L дарааллыг Чорос-Онош компанийн Taq полимеразын цомгийг ашиглан ПГУ-аар олшруулсан. ПГУ-ын холимгийг дараах хүснэгтийн дагуу хийж гүйцэтгэв. ПГУ-ын бүтээгдэхүүнийг агарозын гельд гүйлгэн дүгнэлээ (10, 11-р хүснэгт).

10-р хүснэгт. IgG4Fc, Traf, OX40L олшруулах ПГУ-ын холимгийн бүрдэл

Урвалж	Концентраци	Хэмжээ (мкл)
Таг 2х мастер холимог	2х	12.5
Плазмидын ДНХ	10 нг/мкл	1
Forward праймер	10 мкмоль/мкл	1
Reverse праймер	10 мкмоль/мкл	1
Нэрмэл ус	-	9.5
Нийт хэмжээ		25

11-р хүснэгт. ПГУ явагдах дулааны нөхцөл (IgG4Fc, Traf, OX40L)

ПГУ-ын үе шат	Хугацаа	Температур	Циклийн тоо
Эхний денатураци	30 секунд	95°C	1
Денатураци	10 секунд	95°C	
Праймер холбогдох	20 секунд	60°C	30
Уртсах	20 секунд	72°C	
Эцсийн уртсах	5 минут	72°C	1

2.3.9.2 Рестрикцийн эсгэгээр зүсэн шалгасан аргачлал

Бид *DraI* (NEB, АНУ) рестрикцийн эсгэгийг ашиглан плазмидын угсралтыг шалгасан. 12-р хүснэгтэд үзүүлснээр холимгийг бэлтгэн 37°C хэмд 2 цагийн турш инкубацилав. Үр дүнг агарозын гельд гүйлгэн хэт ягаан туяаны гэрэлтүүлэгч доор зургийг авч дүгнэсэн.

12-р хүснэгт. Рестрикцийн эсгэгээр зүсэх холимгийн найрлага (*DraI*)

Урвалж	Концентраци	Хэмжээ (мкл)
Плазмидын ДНХ	100 нг/мкл	1
Рестрикцийн эсгэг (<i>DraI</i>)	20 нэгж/мкл	1
Буфер уусмал (CutSmart)	10х	1
Нэрмэл ус	-	7
Нийт		10

2.3.10 Хулгана, хавдрын шугаман эс, эмийн бодис

Туршилтад Жэксон лабораторийн 6-8 долоо хоногтой C57BL/6 эрэгчин хулганыг ашигласан. Хавдрын загварт Керафаст (Kerafast)-ийн бүдүүн шулуун гэдэсний хавдрын шугаман эс MC38-ийг хэрэглэв. БНХАУ-ын Генфарм компанид нийлэгжүүлсэн SD101-ийг ашигласан.

Бид Эмнэлзүйн эмгэг судлалын лаборатори, АШУҮИС-ын Био-Анагаахын хүрээлэнгийн Эсийн биологийн лаборатори, Тархи судлалын лабораторийг түшиглэн хийж судалгааг хийж гүйцэтгэсэн.

2.3.11 Хулганад үүсгэсэн хавдрын загвар болон хавдрын эмчилгээ

Үсэрхийлэлт хавдрын загвар үүсгэхийн тулд C57BL/6 үүлдрийн хулганы хэвлийн арьсан дор MC38 эсийг (1×10^6) тарьсан. Өдөр бүр хулганы хавдрын ургалтыг дижитал калипер, биеийн дулааныг дижитал халуун хэмжигч, биеийн жинг дижитал жин хэмжүүр ашиглан хэмжилт хийсэн. Хулганы хавдрыг доорх томъёог ашиглан тодорхойлсон:

$$\text{Эзлэхүүн} = 1/2 \times \text{урт} \times (\text{өргөн})^2$$

SD101 эмчилгээг өнжөөд 1 удаа 50мкг тунгаар эмчилгээ эхэлсэний 1, 3, 5 дахь хоногт нийт гурван удаа, бага тунгийн циклофосфамид эмчилгээг 40 мг/кг тунгаар хэвлийн хөндийд долоо хоногт 2 удаагийн давтамжтайгаар нийт 4 удаа хийсэн.

2.4 Судалгааны ажлын ёс зүй

Төсөлт ажил хийх ёс зүйн зөвшөөрлийг Эрүүл Мэндийн Яамны Анагаах Ухааны Ёс Зүйн Хяналтын хорооны 2019 оны 9-р сарын 13-ны өдрийн хурлаар олгосон.

ГУРАВДУГААР БҮЛЭГ. СУДАЛГААНЫ АЖЛЫН ҮР ДҮН

3.1 MC38 эсийн өсгөвөр хийсэн дүн

Судалгаанд бүдүүн шулуун гэдэсний хорт хавдрын MC38 шугаман эсийн загвар ашиглав. MC38 эс нь бүдүүн шулуун гэдэсний шугаман эс бөгөөд C57BL/6 хулганатай синген гаралтай юм. Энэ эсийг бүдүүн шулуун гэдэсний хорт хавдар үүсгэхэд ашиглах нь дархлаа эмчилгээ хийхэд хамгийн тохиромжтой загвар модел юм.

Эсийг DMEM орчинд 5% CO₂-ийн чийгшилтэй орчинд 37°C-д өсгөвөрлөсөн. Эсийг 6-7 удаа сэлгүүлэн өсгөврийн ургалт тогтворжсоны дараа туршилт судалгаанд ашиглав. Эсийн шугамыг шингэн азот болон -80 градусын хөргөгчинд 10% DMSO ашиглан хөлдөөн хадгалав. Эсийн өсгөвөр хийх явцад эсийн doubling time тодорхойлоход 20-24 цагт нэг дахин нэмэгдэж байлаа. (9-р зураг)



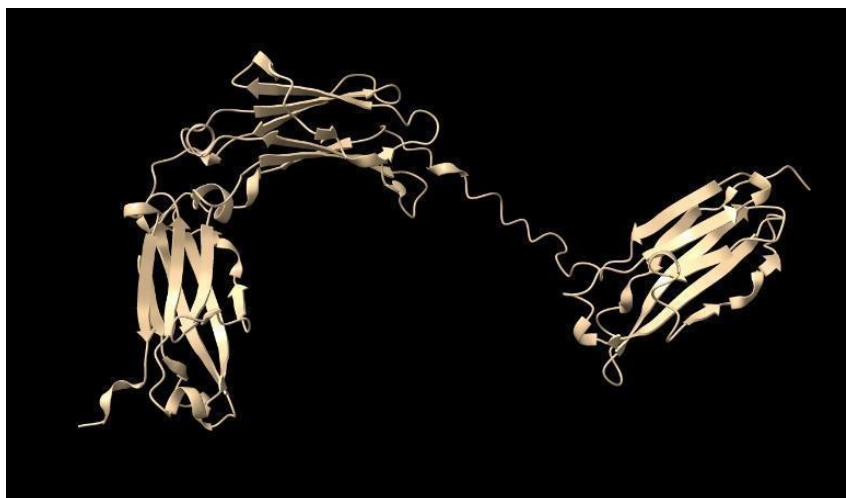
9-р зураг. MC38 шугаман эсийн өсгөвөр. Тайлбар: Эсийн морфологи нь эпителий эсийн гаралтай. Пластик дишэнд наалдах чадвартай.

3.2 C57BL/6 хулгана малласан дүн

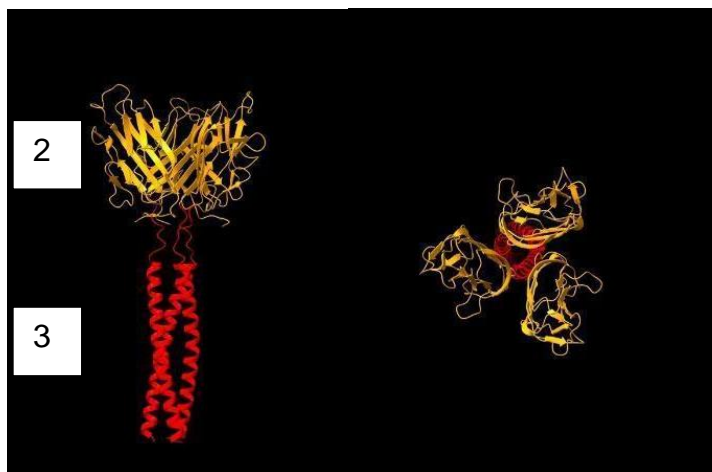
C57BL/6 хулганыг зориулалтын байранд стандарт нөхцөлийг баримтлан маллалаа. Хулганы байрны гэрэлтүүлэг, өрөөний температур, өрөөний чийгшил, агаарын чанар, дуу чимээг стандартанд заагдсаны дагуу баримтлав. C57BL/6 нь Жаксоны лабораториос гаралтай инбред хулгана юм.

3.3 OX40L-Fc уургийн загварчлал хийсэн дүн

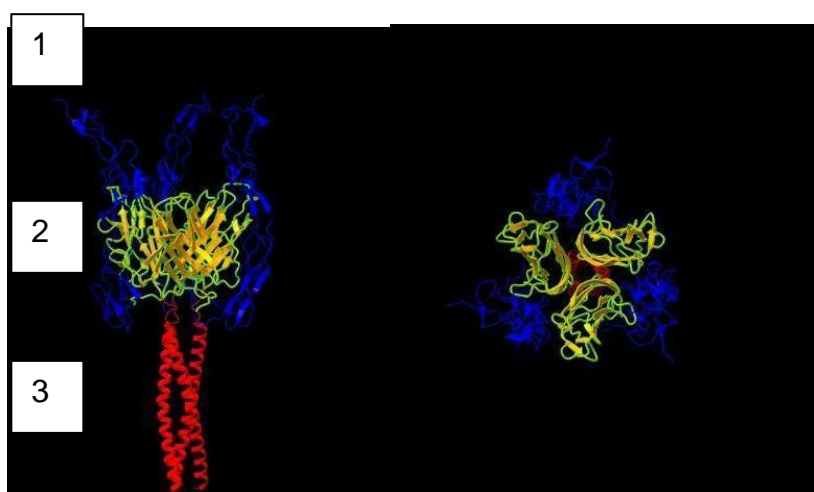
OX-40L-Fc гагнаас уургийн амин хүчлийн дарааллаас орон зайн бүтцийг ChimeraX программын тусламжтай Alpha-fold2 программын санг ашиглаж симуляц хийж орон зайн бүтцийн зураглалыг гаргаж авав. Эхний байдлаар MEDI6383 уургийн дарааллаас мономер бүтцийг тодорхойлсон. Мономер бүтэц дээр үндэслэн Alphafold-2 программыг ашиглан тримержүүлж гурван хэмжээст тример бүтцийг тодорхойлсон. Зурган дээрх 2 гэсэн тооны харалдаа OX40L, 3 гэсэн тооны харалдаа тримержүүлэх домайн болох Traf2 домайны хэсгийг ялган харууллаа. Мөн энэхүү зурагт Traf2 домайны гинжүүд эрчлэгдэн хоорондоо тример бүтцийг үүсгэж буй нь харагдаж байна. Fc домайны хэсэгтэй хамт тооцоолоход нийт уургийн амин хүчлийн урт 2500-асс их болсон нь техник хэрэгслийн шаардлагагаас үр дүнг гаргахад хязгаарлагдмал болсон. Иймд Fc домайнаас бусад хэсгийг оролцуулан тооцооллын үр дүнг гаргасан. OX40L/OX40 уургийн харилцан үйлчлэлийг загварчлан тодорхойлсон. Хүний OX40 уураг нь OX40L буюу лигандтай харилцан үйлчлэлийг харуулсан бөгөөд 1 гэсэн тооны харалдаа OX40 хэсгийг ялган үзүүллээ.



10-р зураг. OX40L-Fc гагнаас уургийн мономер бүтэц.

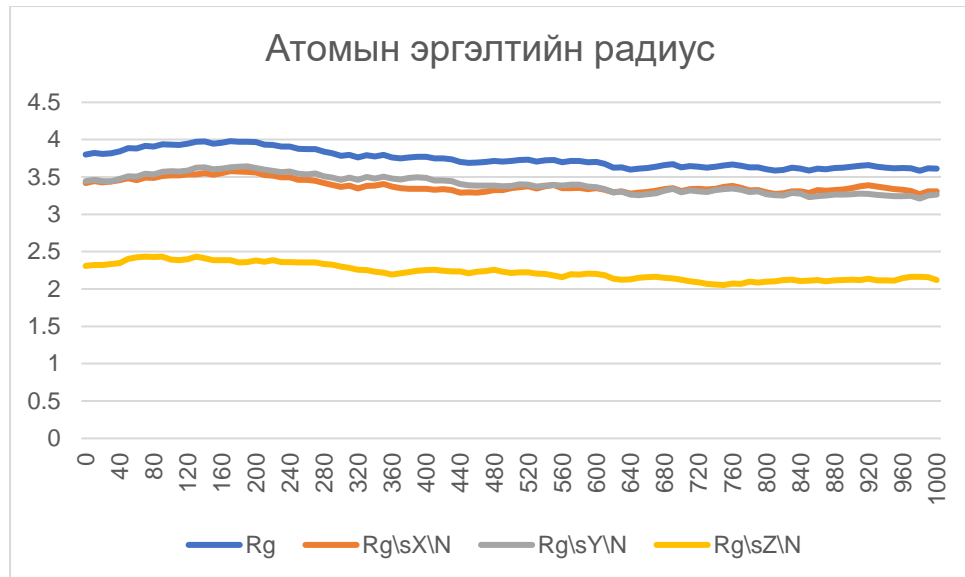


11-р зураг. OX40L тример уургийн бүтэц.

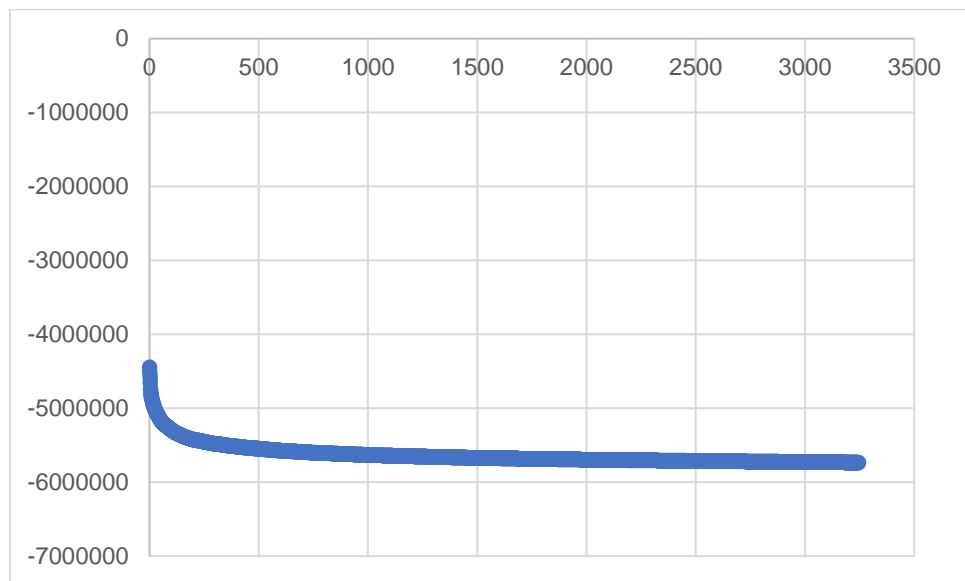


12-р зураг. OX40L тример болон OX40 тримерийн уургийн холбогдсон байдал.

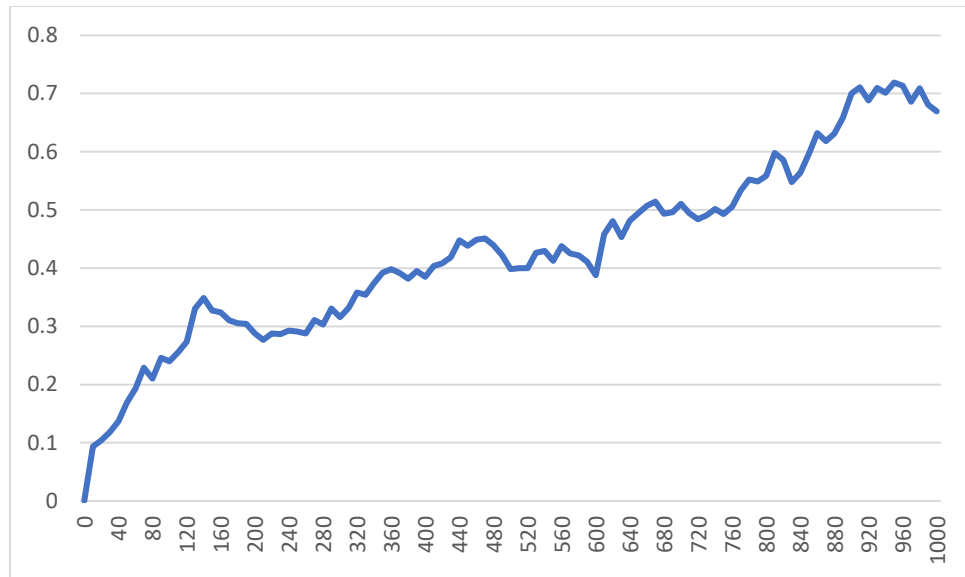
Уургийн молекул динамик дүн шинжилгээг Gromacs-ийн тусламжтай OX40L-F_c гагнаас уургийн мономер бүтцийн гурван хэмжээст бүтэц дээр дүн шинжилгээ хийсэн. Молекул динамик шинжилгээний үр дүнгээр эргэлтийн радиус, потенциалын энерги, загварын утгуудын хоорондох ялгааг root mean standart deviation (RMSD) буюу стандарт алдаа, жижиг хэсгүүдийн дундаж хазайлтыг, цаг байршлын хамааралтай хэмжээгээр root mean standart fluctuation (RMSF) уургийн жижиг хэсгүүдийн утгаар график байгуулж анализ хийсэн. RMSD болон RMSF утгыг харахад хоорондын хэлбэлзэл бага байгаа нь тооцооллын алдаа гараагүй болохыг харуулж байна.



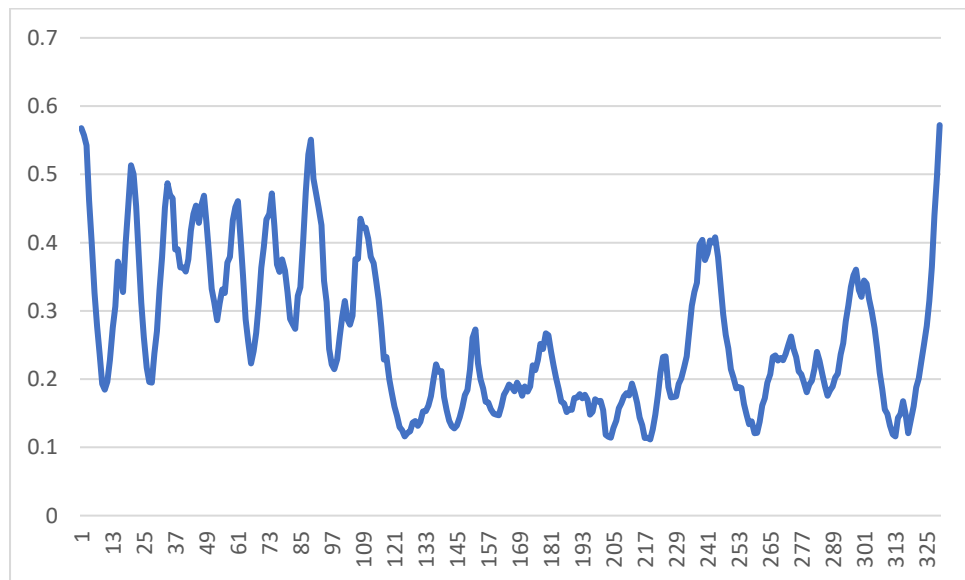
13-р зураг. Эргэлтийн радиус. Тайлбар: 8-р зургаас харахад ерөнхий атомын болон x, y, z тэнхлгийн дагуух эргэлтийн радиусын цаг хугацааны хамааралтай шугаман графикыг харуулж байна.



14-р зураг. Потенциалын энерги.

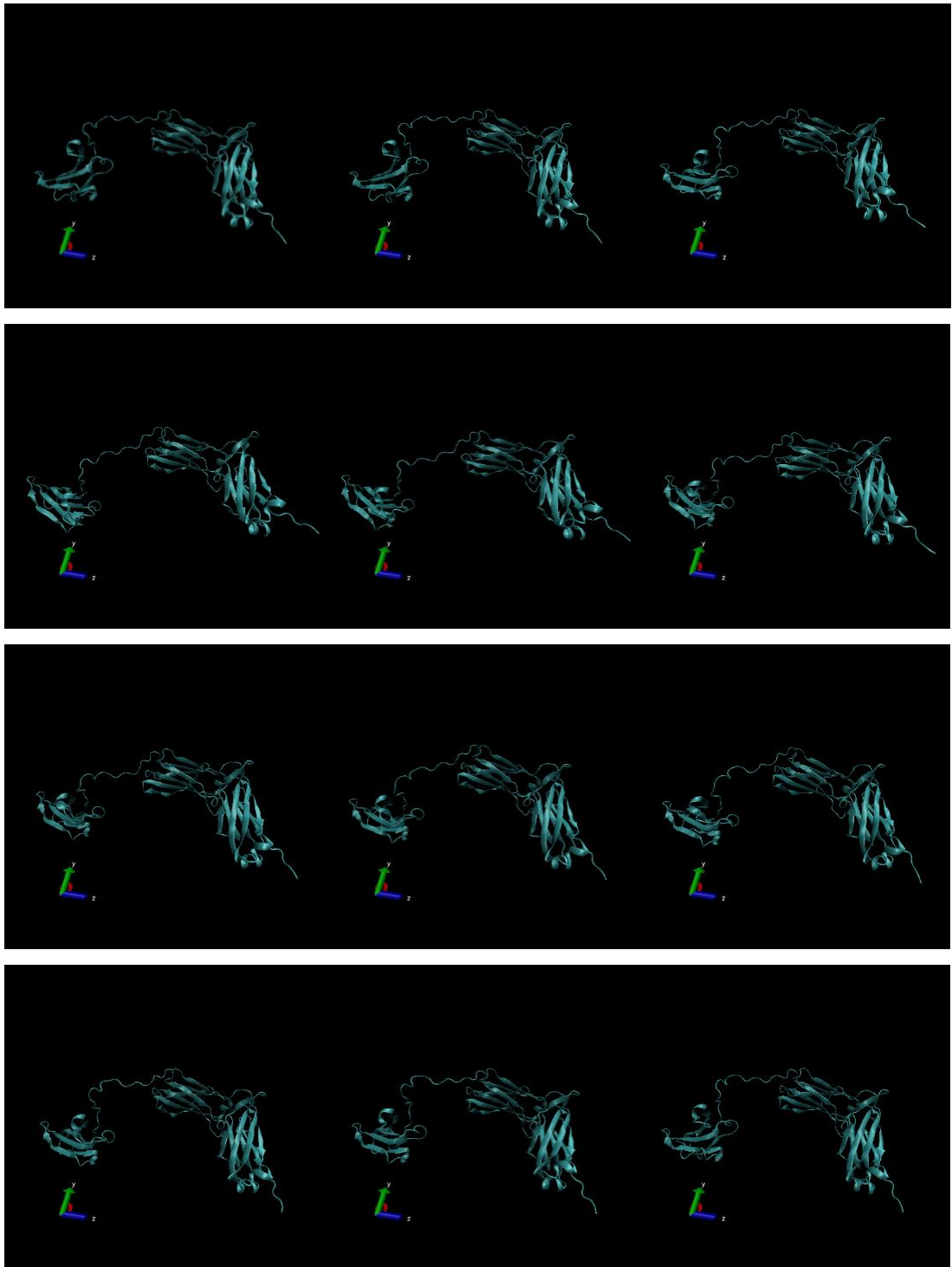


15-р зураг. root mean standard deviation.

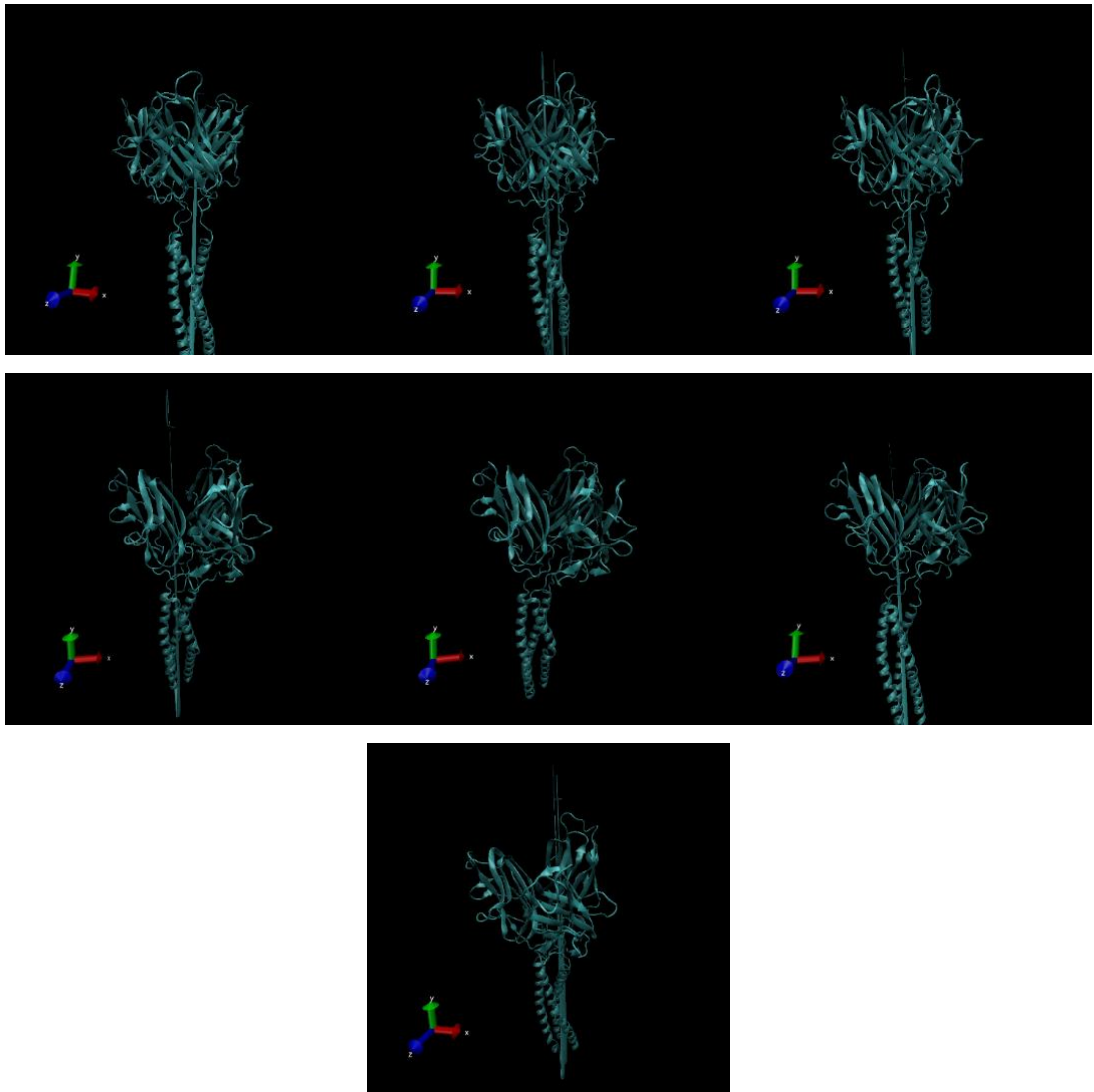


16-р зураг. root mean standard fluctuation.

Уургийн дүн шинжилгээний мэдээлэл дээр үндэслэн Gromacs-ийн тусламжтай гурван хэмжээст орон зай дахь хөдөлгөөнийг таамаглан загварчлав. Үр дүнг VMD программын тусламжтай хөдөлгөөнт зураг болгон авсан. Молекул динамикийн хөдөлгөөнийг нь 1 нано секунд хугацаанд 500,000 алхамтыг тооцоолсон үр дүнг харуулсан. Хөдөлгөөний зураглалыг 110 хэсэгтэй зураг болгон хувааж зарим хэсгийг 10 хэсгийн алслалттайгаар зурган хэлбэрээр харуулав. Мөн уургийн тример бүтцийн хөдөлгөөнийг алслалттай зургаар харуулав. Эдгээр тооцооллыг усан орчинд загварчлан хийсэн болно.



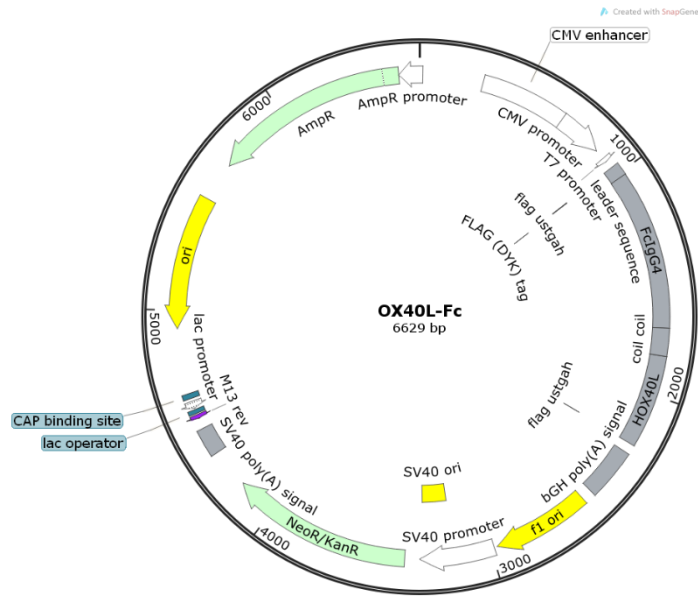
17-р зураг. Уургийн мономер бүтцийн хөдөлгөөн.



18-р зураг. Уургийн тример бүтцийн хөдөлгөөн

3.4 Плазмидын загварчлалыг гаргасан дүн

Плазмидын загварчлалыг US20160024176A1 патент бүхий MEDI6383 OX40L-Fc гагнаас уургийн амин хүчлийн дарааллын дагуу SnapGene программ дээр Гибсон угсралтын 4 фрагментыг векторт загварчлах функцийг ашиглан гарган авсан. Үр дүнд оруулга 4 ДНХ дарааллыг агуулах 6629 хос нуклеотидын (х.н) урттай плазмидын загварчлал бэлэн болсон. (19-р зураг)

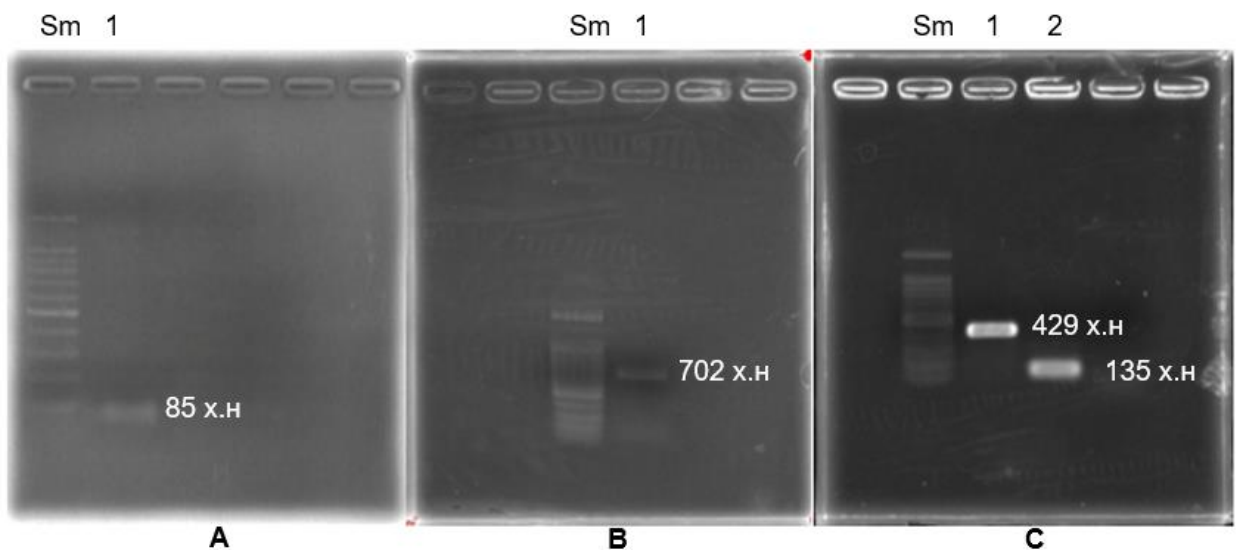


19-р зураг. OX40L-Fc плазмидын загварчлал

3.5 Плазмидын угсралтад шаардлагатай дарааллыг бэлтгэсэн дүн

3.5.1 Leader, IgG4Fc, Traf, OX40L дарааллыг ПГУ аргаар олшруулсан дүн

Плазмидын загварчлалын дагуу оруулга ДНХ дарааллыг бэлтгэхэд 85 хн урттай Leader дараалал, 702 хн урттай IgG4Fc дараалал, 135 хн урттай Traf дараалал, 429 хн урттай OX40L дараалал тус тус амжилттай ПГУ-аар олшрогдсон (20-р зураг). Олшрогдсон ДНХ дарааллыг ПГУ-ын бүтээгдхүүнээс цэвэршүүлэн ялган авахад Leader 18.8 нг/мкл, IgG4Fc 26.9 нг/мкл, Traf 34 нг/мкл, OX40L 165.3 нг/мкл концентрациар тус тус тодорхойлогдов (13-р хүснэгт).



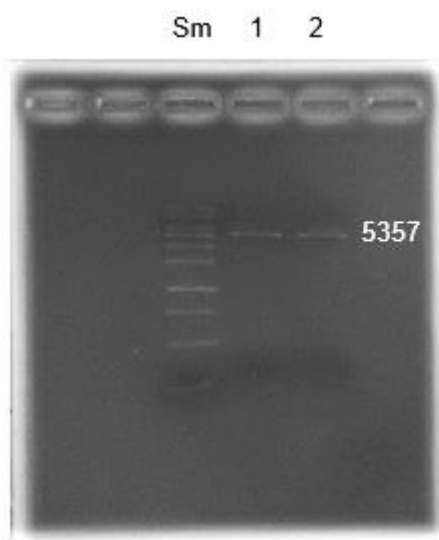
20-р зураг. Leader, IgG4Fc, OX40L, Traf дарааллыг агарозын гельд дүгнэсэн байдал. Тайлбар: Sm– Size marker 100 хн ДНХ хэмжээ тогтоогуур ашиглан A1- Leader, B1- IgG4Fc, C1- OX40L, C2- Traf дарааллын олшруулалтыг харуулав.

13-р хүснэгт. Leader, IgG4Fc, OX40L, Traf дарааллыг цэвэршүүлэн ялган авч гарцыг хэмжсэн дүн

Дараалал	Хэмжих нэгж (нг/мкл)	A260/280	A260/230
Leader	18.8	1.77	2.34
IgG4Fc	26.9	2.02	2.12
Traf	34	1.78	2.22
OX40L	165.3	1.85	2.36

3.6 Векторыг рестрикцийн эсгэгээр зүссэн дүн

Бид эхлээд pcDNA3.1_3XFlag плазмидыг *HindIII*, *XhoI* рестрикцийн эсгэгээр зүсч 5357 хн урттай pcDNA3.1 вектор, 158 хн урттай 3XFlag дараалал гэсэн 2 хэсэгт хуваав. Түүний дараа 5357 хн бүхий pcDNA3.1 векторын дарааллыг цэвэршүүлэн ялган авч гарцыг хэмжихэд 21.1 нг/мкл концентрацитайгаар тодорхойлогдов. (14-р хүснэгт).



21-р зураг. Вектор дарааллыг агарозын гельд дүгнэсэн байдал. Тайлбар: Sm- Size marker 1000 хн урттай ДНХ хэмжээ тогтоогуур ашиглан вектор дараалал болох pcDNA3.1_3XFlag-г *HindIII*, *XhoI* рестрикцийн эсгэгээр зүсэн бэлтгэхэд 5357 хн урттай pcDNA3.1 вектор, 158 хн урттай 3XFlag дарааллууд тус тус зүсэгдсэн хэрчим харагдав.

14-р хүснэгт. Вектор дарааллыг цэвэршүүлэн ялган авч гарцыг хэмжсэн дүн

Дарааллууд	нг/мкл	A260/280	A260/230
Вектор	21.1	1.77	1.95

3.7 ПГУ-ын бүтээгдэхүүнээс ДНХ цэвэршүүлэн ялган авсан дүн

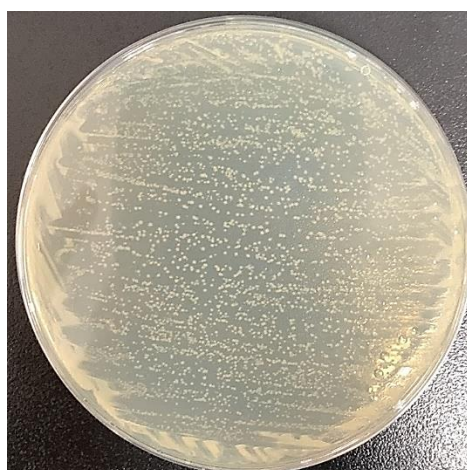
ПГУ-аар олшруулсан Leader, IgG4Fc, Traf, OX40L дарааллыг ПГУ-ын бүтээгдэхүүнээс ДНХ-г цэвэршүүлэн ялган авах цомгийг ашиглан эдгээр ДНХ дарааллуудыг цэвэршүүлж ялган авсан. Ялгасан ДНХ дарааллуудын гарц болон цэвэршилтийг нанодроп спектрофотометр багажаар (ThermoFisher Scientific, АНУ) хэмжсэн (15-р хүснэгт).

15-р хүснэгт. Нанодроп спектрофотометрын үр дүн

Дарааллууд	нг/мкл	A260/280	A260/230
Leader	18.8	1.77	2.34
IgG4Fc	26.9	2.02	2.12
Traf	34	1.78	2.22
OX40L	165.3	1.85	2.36
Вектор	21.1	1.77	1.95

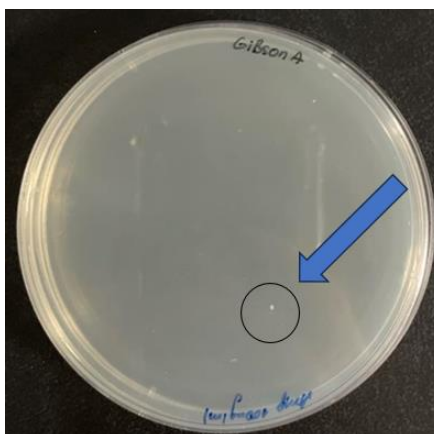
3.8 Гибсон угсралтаар плазмид угсарсан дүн

Компетент эсийг арга аргачлалын дагуу бэлтгэн, ампициллин тэсвэртэй плазмидыг ашиглан бактерийн эсэд трансформаци хийв. Трансформацийн идэвхийг шалгахад 3.2×10^6 гарсан болно. Иймээс компетент эсийг дараагийн туршилтанд ашиглалаа. (22-р зураг)



22-р зураг. Компетент эс бэлтгэсэн дүн. Тайлбар: Трансформацийн идэвх шалгахад 3.2×10^6 гарсан.

Цэвэршүүлсэн оруулга 4 ДНХ дараалал болон вектор дарааллыг ашиглан Гибсон угсралтын аргаар плазмидыг загварчлалын дагуу угсран трансформаци хийн ампициллинтай тэжээлт орчин дээр тарин өсгөвөрлөхөд нэг колони өсгөвөрлөгдсөн. Үүнээс үзэхэд ампициллинд тэсвэргүй бактерийн колони устаж, тэсвэртэй бактерийн колони сонгомлоор үлдсэн байгааг энэ үр дүн харуулж байна.



23-р зураг. Ампицилинд тэсвэртэй OX40L-Fc плазмидыг агуулж буй бактерийн колони тэжээлт орчин дээр өсгөвөрлөгдсөн байдал. Тайлбар: Бактерийн колонийг цэнхэр сумаар заав. 100 мкг/мл тун бүхий ампициллинтай тэжээлт орчин.

3.9 Компетент эсээс плазмидын ДНХ цэвэршүүлэн ялган авсан дүн

Угсрагдсан плазмидыг агуулсан бактерийг сонгомол тэжээлт орчинд өсгөвөрлөж бактерийн колониос плазмидын ДНХ ялгах цомгийг ашиглан бактерийн плазмидын ДНХ-ийг цэвэршүүлж ялгасан. Ялгасан плазмидын ДНХ гарц цэвэршилтийг нанодроп спектрофотометр багажаар (ThermoFisher Scientific, АНУ) хэмжсэн (16-р хүснэгт).

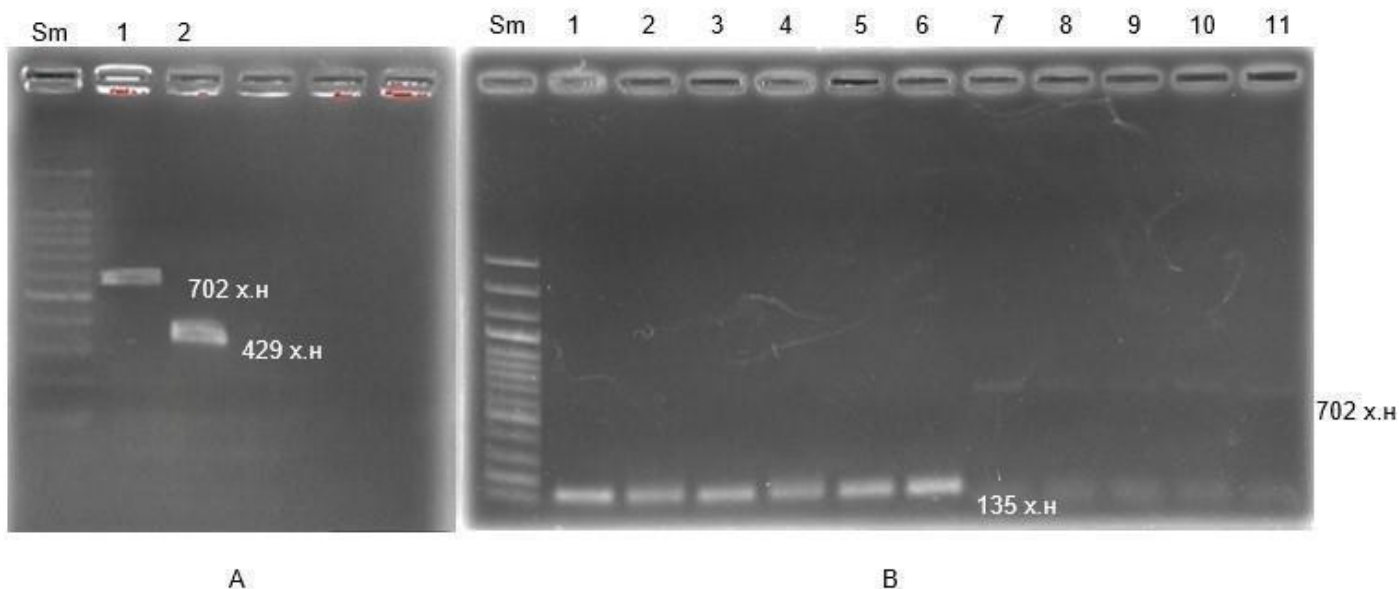
16-р хүснэгт. Нанодроп спектрофотометрын үр дүн

нг/мкл	A260/A280	A260/A230
185.4	1.87	2.28

3.10 Угсрагдсан плазмидыг шалгасан дүн

3.10.1 Угсарсан плазмидыг ПГУ аргаар шалгасан дүн

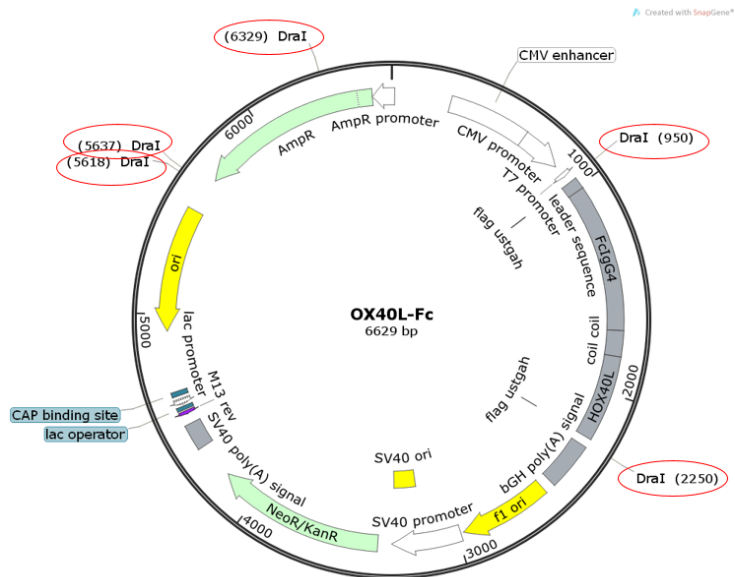
Угсарсан плазмидыг шалгахдаа IgG4Fc, OX40L, Traf дарааллыг тус тусад нь ПГУ-аар олшруулж, шалгасан. Энэхүү гурван ДНХ дараалал нь нэг плазмидад агуулагдах боломжгүй буюу зөвхөн рекомбинант ДНХ технологийн аргаар плазмид угсарсан тохиолдолд нэг плазмидад агуулагдах боломжтой юм.



24-р зураг. IgG4Fc, OX40L, Traf дарааллуудыг ПГУ-ын аргаар шалгасан дүн. Тайлбар: Sm- Size marker 100 хн ДНХ хэмжээ тогтоогуур ашиглан A1- IgG4Fc, A2- OX40L B1-6 Traf, B7-11 IgG4Fc дарааллыг шалгасан.

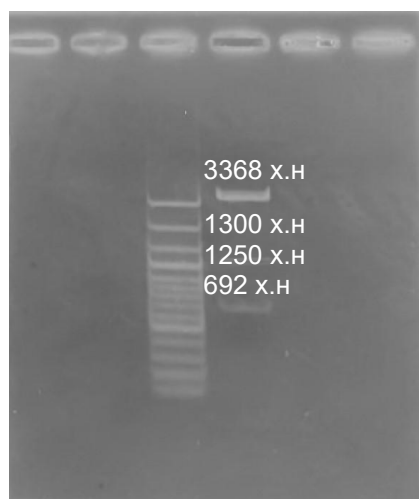
3.10.2 Угсарсан плазмидыг рестрикцийн эсгэг ашиглан шалгасан дүн

Угсарсан плазмидыг *DraI* рестрикцийн эсгэг ашиглан шалгасан. Энэхүү эсгэг нь оруулга ДНХ дараалал болох 1300 хн дарааллыг вектор плазмидаас зүсэн салгах боломжтой юм. Үр дүнгээс үзэхэд оруулга ДНХ дараалал нь агарозын гельд хэмжээ тогтоогууртай харьцуулан дүгнэхэд 1300 х.н дараалал болохыг харуулж байна.



25-р зураг. Загварчилсан плазмидад *DraI* рестрикцийн эсгэг холбогдон зүсэх хэсгүүд

Sm 1



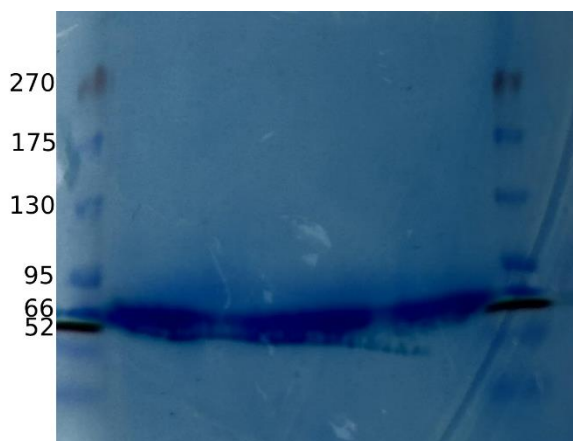
26-р зураг. *DraI* рестрикцийн эсгэгээр плазмидын ДНХ зүсэн шалгасан дүн. Тайлбар:

Sm-100 хн ДНХ хэмжээ тогтоогуур ашиглан 1-Угсарсан плазмидыг *DraI* рестрикцийн эсгэгээр зүссэн ба угсарсан плазмид нь оруулга ДНХ 4 дараалал бүхэлдээ плазмидад агуулагдаж байна.

3.11 OX40L-Fc уургийг гарган авсан дүн

OX40L-Fc гагнаас уургийн плазмидыг (4 мкг) НЕК 293Т эсэд Lipofectamin 3000 липосомыг ашиглан трансфекц хийсэн. Трансфекцийг 100 мм диаметртэй эсийн өсгөврийн тавагт хийх үед эс нийт талбайн 70 хувийг хамарч ургасан дүүргэлттэй байсан. 24 цаг трансфекц хийсний дараа 293Т эсийг фосфатын буффер уусмалаар сайтар угааж Serum free (protein free) эсийн өсгөврийн орчинд дахин 24 цагын турш

өсгөсөн. Үүний дараа Serum free эсийн өсгөврийн орчинг шинээр сольж дахин 72 цагын турш өсгөвөрлөөд эсийн өсгөврийн супернатантыг цуглуулан авч PEG 300000 (2%) болон 0.5M NaCl давсны уусмал ашиглан уургийг тундасжуулсан. Тундасжсан уургийг уусган авч меркаптоэтанол, ДДТ, SDS агуулсан уураг loading dye-ийн тусламжтай мономеруудад задалж SDS page –д гүйлгэсэн. (27-р зураг)



27-р зураг. OX40L-Fc гагнаас уургийн плазмидыг трансфекц хийсэн protein free-эсийн өсгөврийн орчны уургийг шинжилсэн дүн. Тайлбар: Lane 1 болон 5-д уургийн size marker, lane2-4-т эсийн өсгөврийн орчинд буй уураг. Зургийн хажууд уургийн size marker-ийн хэмжээг тусгаж өгөв.

SDS page-ийн гелийг Coomassie brilliant blue будгаар уургийг будан шалгахад ойролцоогоор 52 килодалтон орчим молекул жинтэй уургийн банд будагдсан. OX40L-Fc гагнаас уургийн мономерийн молекул жинг амин хүчлийн дарааллаас нь тооцоолон бодоход 45 килодалтон байсан. OX40L-Fc гагнаас уургийн нэг хэсэг болсон эсрэгбиеийн Fc хэсэг нь гликозилацийн өндөр идэвхтэй. Уураг гликозилаци болох явцад молекул жин нь 10-20 килодалтон хэмжээгээр нэмэгддэг. Үүнээс бид 293Т эсийн эсийн өсгөвөрт ялгарсан уураг нь OX40L-Fc гагнаас уургийн плазмидаар кодлогдсон OX40L-Fc гагнаас уураг байж болно гэж дүгнэлээ. Цаашид уг уургийг протейн А резин ашиглан цэвэршүүлж үнэлэх шаардлагатай байна.

3.13 C57BL/6 үүлдрийн туршилтын хулганад MC38 шугаман эс ашиглан бүдүүн шулуун гэдэсний хорт хавдрын загвар үүсгэсэн дүн

3.13.1 Хорт хавдар үүсгэсэн туршилтын загвар

Хорт хавдрын үсэрхийлэлтэт болон үсэрхийлэлтгүй хэлбэрийн загварыг үүсгэхэд хэрэглэсэн туршилтын ерөнхий загварыг зурагт харуулав.

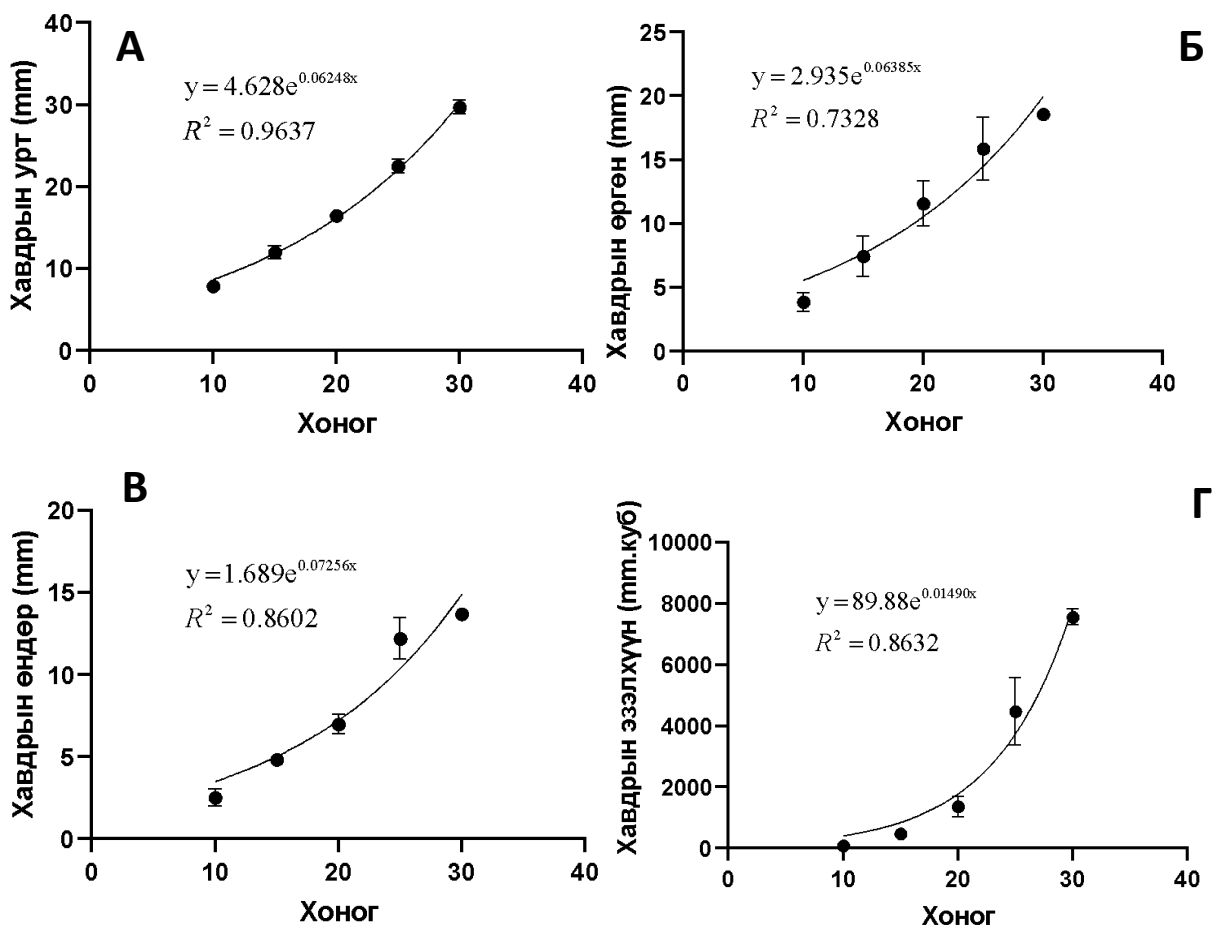
Үсэрхийлэлтгүй хэлбэрийн хорт хавдарын загварыг үүсгэхдээ ижил жинтэй ижил насны 5 хулганыг сонгон авч 10^6 тооны (100мкл) МС38 шугаман эсийг арьсан дотор цэврүү үүсгэн тарьсан. Хавдрыг тарьснаас хойш өдөр бүр хавдрын өндөр, урт, өргөнийг автомат калипр ашиглан хэмжсэн. Мөн хавдрын гадаргуугын температур, биеийн температур, хулганы жинг өдөр тутам хянасан. Хавдрын эс тарьснаас хойш 48 дахь хоногийн хяналтын дараа амьд үлдсэн хулганыг амьтантай харьцах ёс зүйн зарчмийг баримтлан эутанази хийж туршилтыг дуусгасан. Хулганы дотор эрхтэн болон хавдрын эдэд гистологи шинжилгээ хийн хорт хавдрыг баталгаажуулсан.

Үсэрхийлэлтэт хэлбэрийн хорт хавдрын загварыг үүсгэхдээ ижил жинтэй ижил насны 3 хулганыг сонгон авч 10^6 тооны (100мкл) МС38 эсийн хулганы хэвлийн хөндийд тарьсан. Хавдрын эс тарьснаас хойш 30 дахь хоногийн дараа туршилтын хулганыг амьтантай харьцах ёс зүйн зарчмийг баримтлан эутанази хийж туршилтыг дуусгасан. Хулганы дотор эрхтэн, дотор эрхтэнд үсэрхийлсэн хавдрын үсэрхийлэл болон хавдрын эдэд гистологи шинжилгээ хийн хорт хавдрыг баталгаажуулсан.

3.13.2 Хавдрын ургалтыг хэмжсэн дүн

МС38 эсээр үүсгэгдсэн хавдрын ургалтын динамикийг тодорхойлохын тулд арьсан дотор ургаж буй хавдрын урт, өндөр, өргөнийг автомат калипр ашиглан өдөр бүр хэмжсэн. Хэмжилт бүрийг 3 удаа хийж дундаж үзүүлэлтийг тухайн өдрийн тухайн хулгана дахь хавдрын урт, өргөн, өндрийн үзүүлэлт болгон авав.

Хавдрын эс тарьснаас хойш хавдрын урт, өргөн, өндрийн динамикийн жиших муруйг 28-р зурагт харуулав. Жиших муруйн регрессийн тэгшитгэл болон үнэмшлийн утгыг бодож гаргалаа.

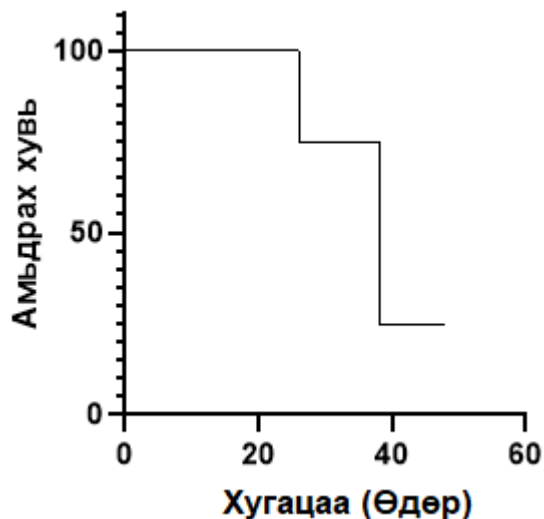


28-р зураг. Хавдрын ургалтын муруй. Тайлбар: А, Б, В) Хулганы хавдрын урт, өндөр, өргөнийг дундаж±стандарт алдааны дундаж утгаар харуулав. Г) Хавдрын эзэлхүүнийг Хавдрын эзэлхүүн=Хавдрын урт * Хавдрын өргөн² томъёог ашиглан тооцсон.

Хавдрын урт, өргөн, өндөр, эзэлхүүний жиших муруйн хэлбэр нь экспоненциал муруйн хэлбэртэй бөгөөд өдөр ирэх тутам өсөн нэмэгдэж байлаа. Эдгээр хэмжигдэхүүнүүдээс хавдрын хэмжээг илэрхийлж чадах утга нь хавдрын эзэлхүүн бөгөөд хавдрын эзэлхүүний жиших муруйн регрессийн тэгшитгэл нь $y = 89.88e^{0.0149x}$ байсан бол жиших муруйн үнэмшлийн утга нь $R^2 = 0.8632$ байлаа.

3.13.3 Хавдрын загвар үүсгэсэн туршилтын амьтдын амьдрах магадлал.

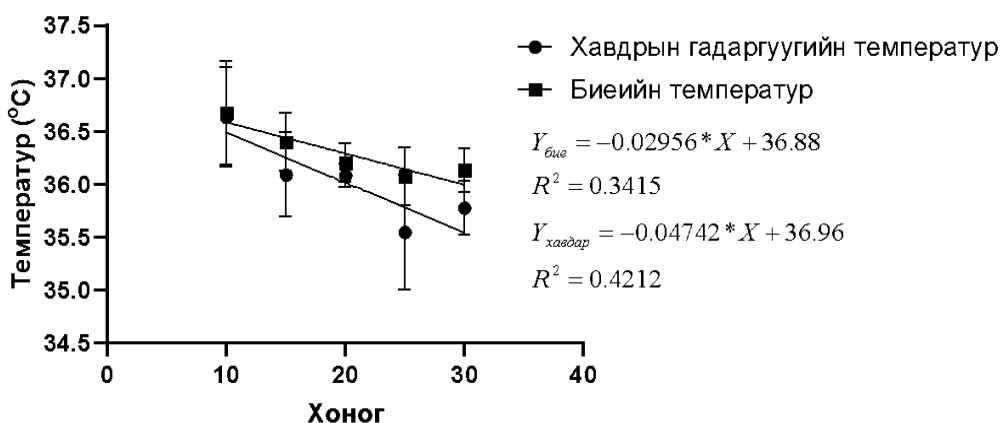
Хавдрын загвар үүсгэсэн туршилтын амьтныг (n=4) 48 хоног ажиглан амьд үлдэх магадлалыг тооцлоо. Анх нийт 5 хулганад МС38 хавдрын эс тарьсан боловч үүний нэг хулгана нь хавдар үүсэж амжихаас өмнө нас барсан. Туршилтын амьтны амьдрах магадлалыг (Каплан-Мейерийн муруй) 29-р зурагт харуулав.



29-р зураг. C56BL/6 хулганад MC38 эс тарьснаас хойш амьдрах магадлал. Тайлбар: Туршилтын хамрагдсан нийт амьтныг 48 хоног ажиглахад 75% (n=3) нь хавдрын эс тарьснаас хойших 38 хоногийн дотор нас барсан.

3.13.4 Туршилтын амьтны биеийн болон хавдрын температурыг хэмжсэн дүн.

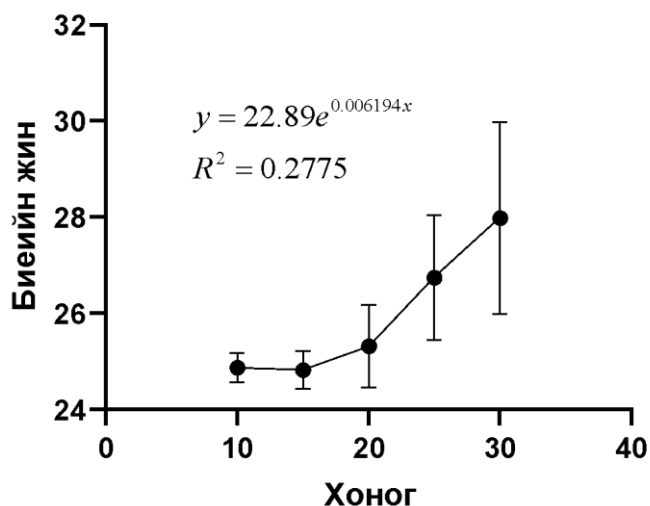
Туршилтын амьтны хэвлийн баруун хэсгийг үсийг хусаж биеийн халууныг, хэвлийн зүүн хэсгийн арьсыг түрж ургасан хавдрын температурыг тус тус хэмжив. Температурыг өдөр бүр (нэг удаад 3 хэмжилт хийж дундажийг тодорхойлсон) хэмжсэн. Туршилтын амьтны биеийн болон хавдрын температурыг хэмжсэн дүнг 30-р зурагт харуулав.



30-р зураг. Туршилтын амьтны биеийн болон хавдрын температур. Тайлбар: Босоо тэнхлэгт температур, хэвтээ тэнхлэгт хугацааг илэрхийлэв. Биеийн болон хавдрын температурын хооронд статистик ач холбогдол бүхий ялгаа ажиглагдаагүй хэдий ч хугацаа өнгөрөх тусам температур буурах хандлага ажиглагдаж байна.

3.13.5 Туршилтын амьтны биеийн жинг хэмжсэн дүн.

Туршилтын амьтны жинг электрон жин ашиглан өдөр бүр (нэг удаад 3 удаа хэмжиж, дунджийг тооцсон) хэмжсэн.

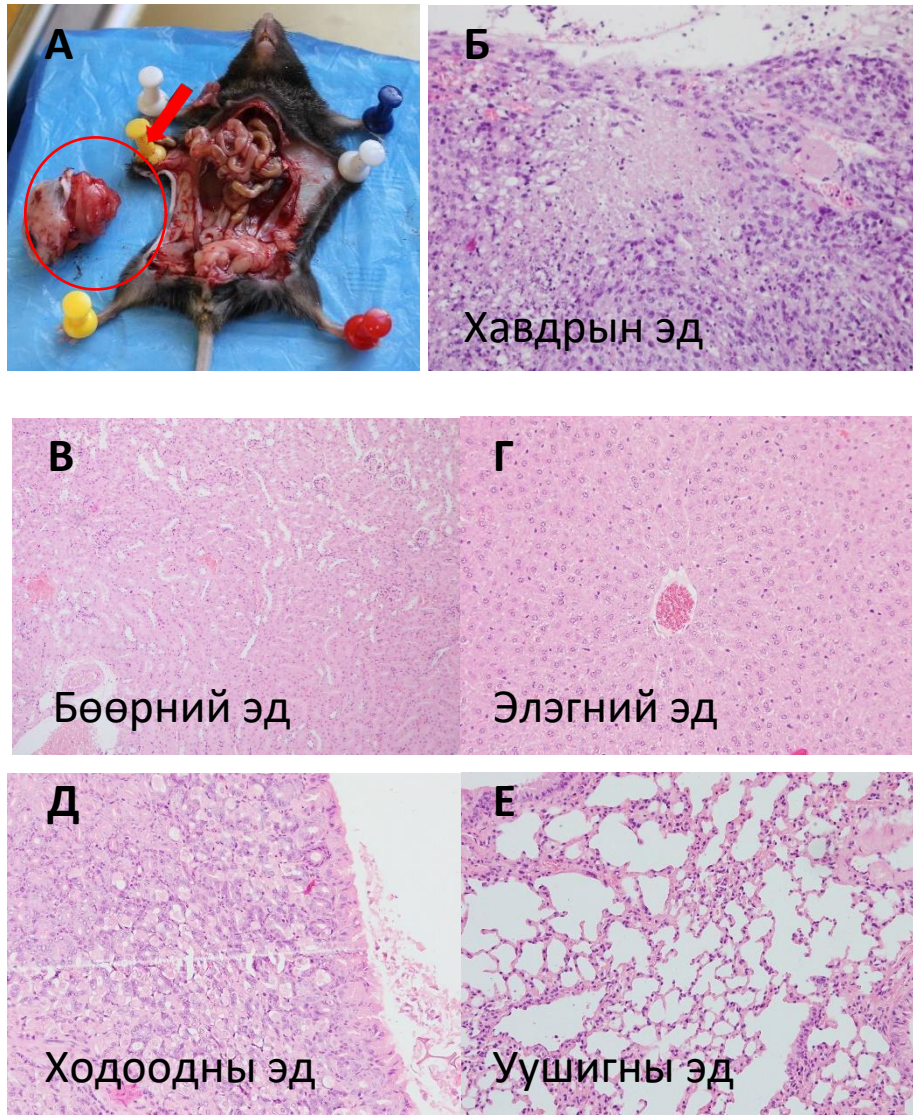


31-р зураг. Туршилтын амьтны жинг хэмжсэн дүн. Тайлбар: Туршилтын амьтны жинг хэмжиж дундаж±стандарт алдааны дундаж ийг ашиглан илэрхийлэв.

Хавдар томрох тусам хулганы биеийн жин ихсэж байсан нь хавдрын жин ихсэлттэй холбоотой байж магадгүй. Бидний анх хавдар томрох тутам хулганы биеийн жин буурна гэж төсөөлж байсан боловч уг үр дүн эсрэг байлаа.

3.13.6 Үсэрхийлэлтгүй хэлбэрийн хавдрын эдийг гистологийн шинжилгээгээр баталгаажуулсан дүн.

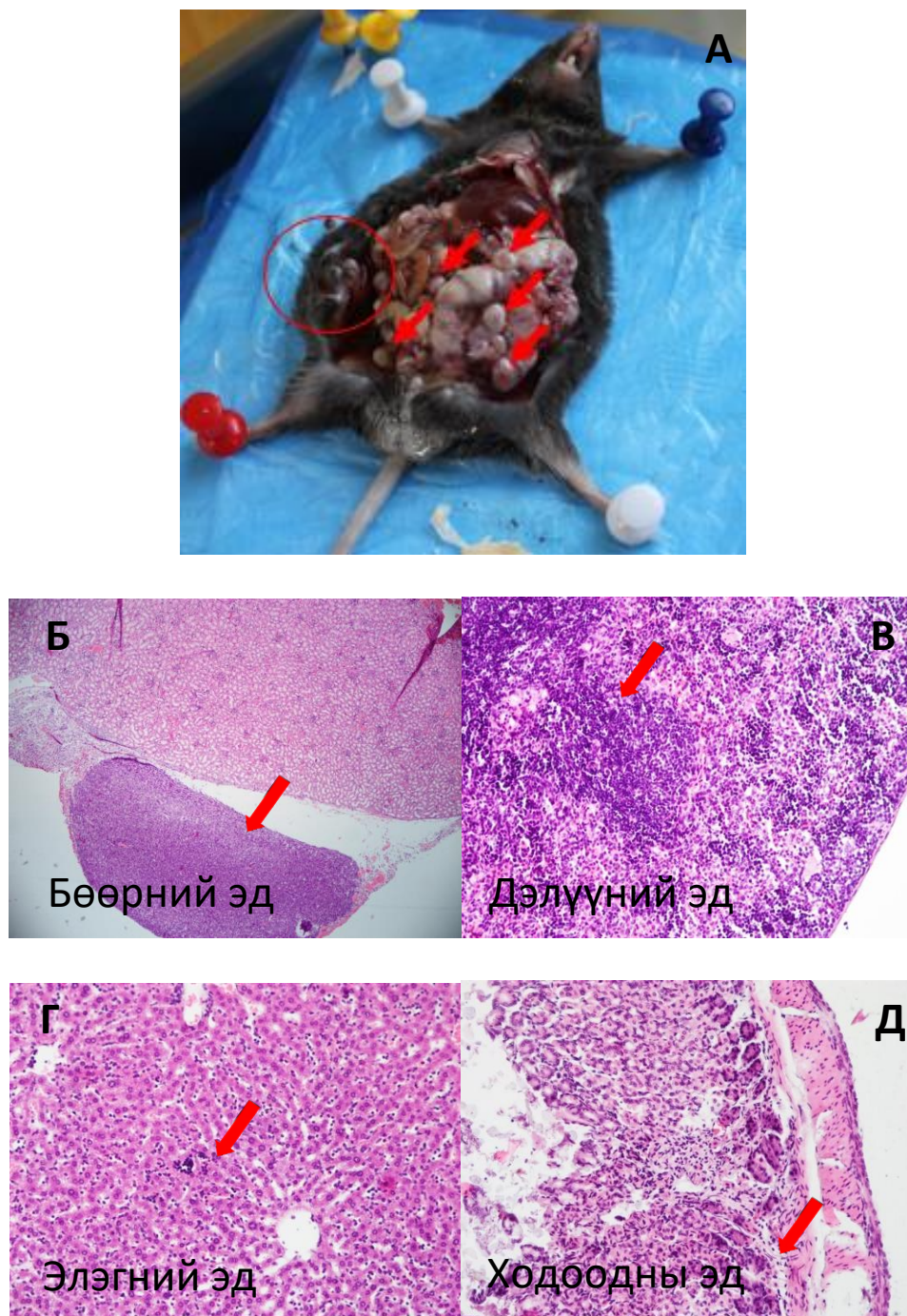
А, Б) Туршилтын амьтны арьсыг түрж ургасан эдийг авч гистологийн шинжилгээ хийж мэргэжлийн эмгэг судлаач эмчээр дүгнүүлсэн. В, Г, Д, Е) Арьсан дор хавдрын эс тарьсан туршилтын бүлгийн хулганы бөөр, элэг, ходоод, уушигны эдийн шинжилгээг хийж үзэхэд хавдрын үсэрхийлэл илэрсэнгүй (32-р зураг).



32-р зураг. Үсэрхийлээгүй хавдар

3.13.7 Үсэрхийлэлтэт хавдрыг гистологи шинжилгээгээр баталгаажуулсан байдал

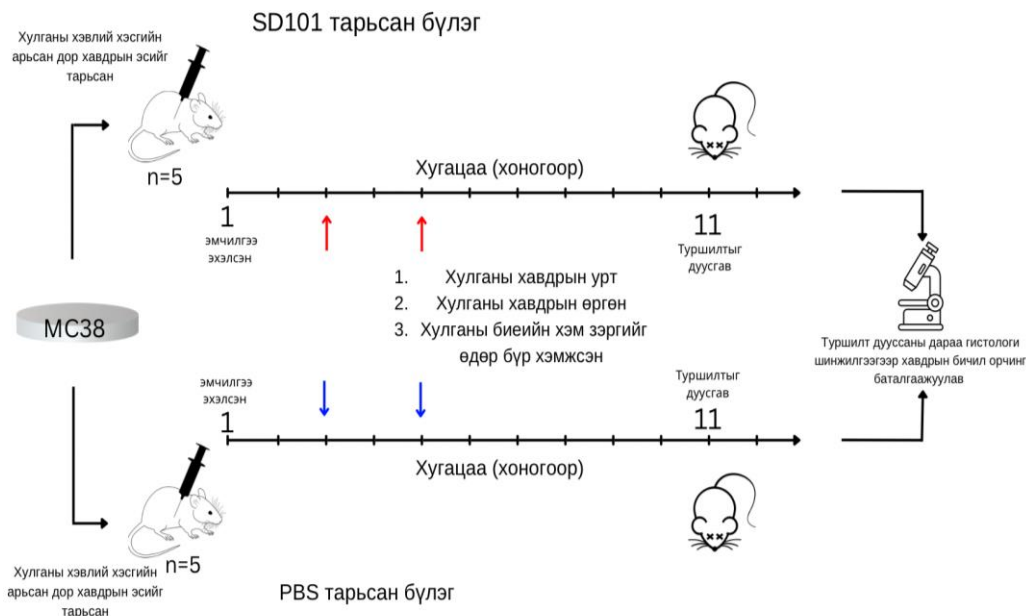
Туршилтын амьтны хэвлийд хавдрын эсийг тарьсан тохиолдолд хавдар үсэрхийлж байгааг 33-р зурагт харууллаа.



33-р зураг. Туршилтын амьтны хавдар үсэрхийлсэн байдал. Тайлбар: А)Туршилтын хулганыг задлан шинжлэх үед хавдар үсэрхийлсэн байдал.Б, В, Г, Д) үсэрхийлсэн хавдрыг гистологийн шинжилгээ хийж, баталсан дүн (Хавдрын эсийг улаан сумаар тэмдэглэв).

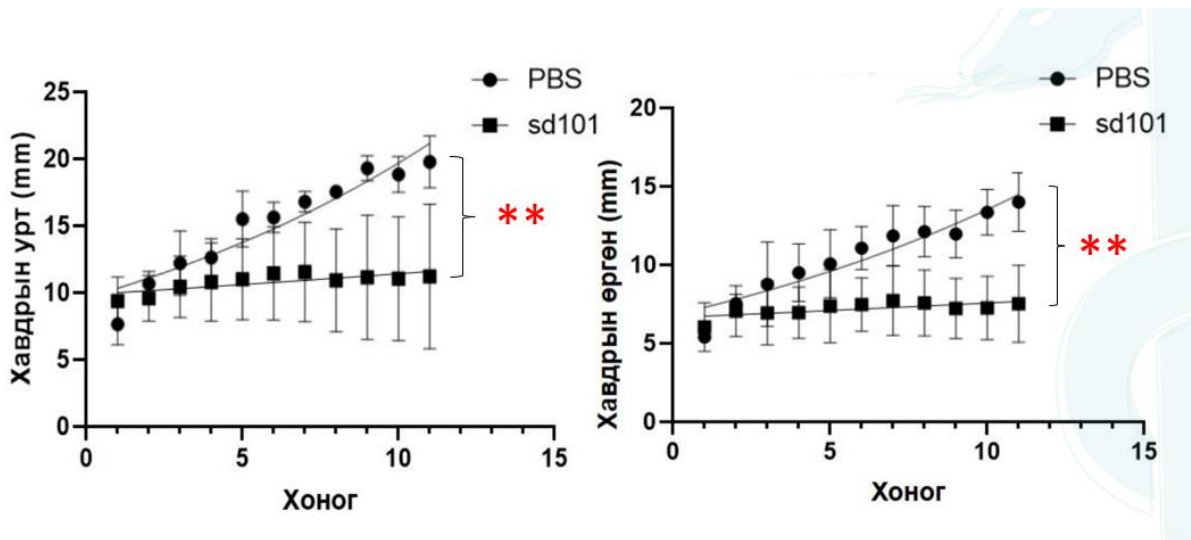
3.14 SD101 эмчилгээг C57BL/6 хулганад үүсгэсэн хавдрын загварт туршсан дүн.

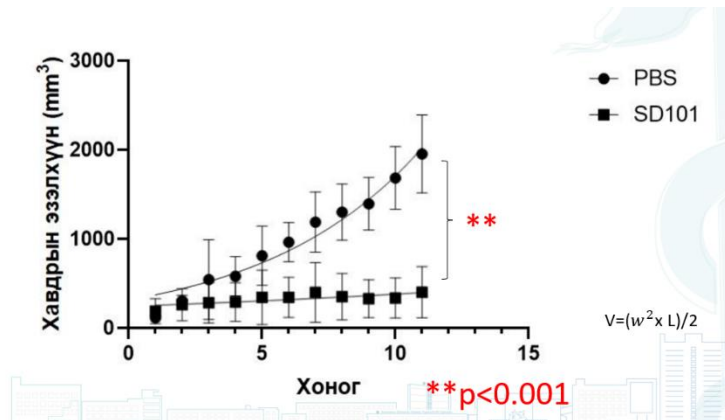
Туршилтын ерөнхий загварыг 34-р зурагт толилууллаа. Туршилтын болон хяналтын бүлгийг сонгон авч SD101 (туршилтын бүлэг) болон PBS (хяналтын бүлэг) эмчилгээг хавдарт шууд тарих замаар нийт 3 удаа хийсэн.



34-р зураг. SD101 эмчилгээг C57BL/6 хулганад үүсгэсэн хавдрын загварт туршсан туршилтын ерөнхий загвар.

Хавдрын урт, өргөн болон эзэлхүүнийг туршилтын болон хяналтын бүлэг хооронд харьцуулан судлахад статистикийн үнэн магадлал бүхий ялгаа ажиглагдсан (35-р зураг).





35-р зураг. Хяналтын болон туршилтын бүлгийн хавдрын ургалт.

Хяналтын бүлгийн хавдрын ургалт өдөр ирэх бүрд өсөн нэмэгдэж байсан бол туршилтын бүлгийн хавдрын эзэлхүүн харьцангуй тогтвортой түвшинд баригдсан байдалтай байлаа.

3.15 C57BL/6 хулганад үүсгэсэн үсэрхийлэлт хавдрын загварт SD101, бага тунгийн циклофосфамид эмчилгээг туршсан дүн.

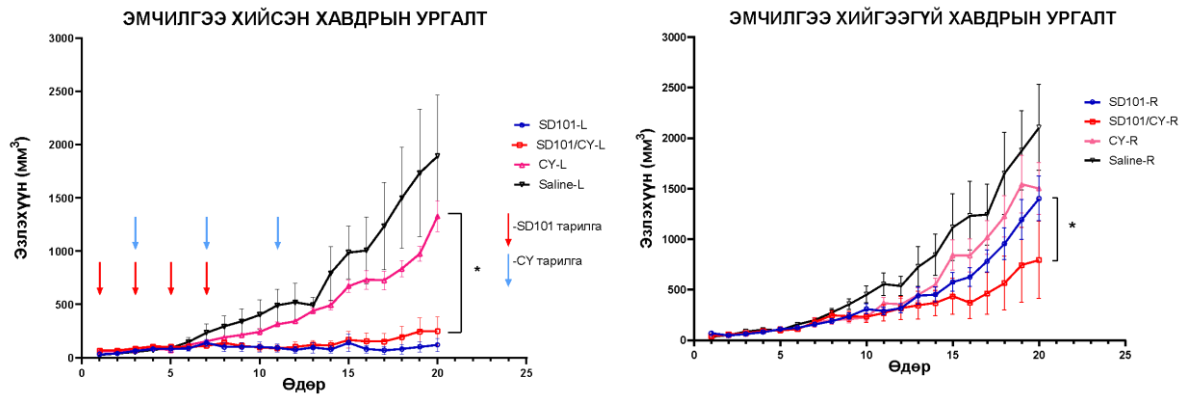
Хавдрын үсэрхийллийн үед SD101, бага тунгийн циклофосфамид эмчилгээний үзүүлэх нөлөөг тодорхойлох зорилгоор үсэрхийлэлт хавдрын загварыг C57BL/6 үүлдрийн хулганы хэвлийн хоёр талын арьсан дор (баруун болон зүүн талд) MC38 эсийг (1×10^6) тарих замаар үүсгэсэн. Туршилтын ерөнхий загварын хувьд дараах 4 бүлэгт хувааж хавдрын эзлэхүүн 100 mm^3 болох үед туршилтын амьтны зөвхөн зүүн талд үүсгэсэн хавдарт эмчилгээг хийсэн. Үүнд:

1. PBS эмчилгээ хийсэн бүлэг
2. SD101 эмчилгээг дангаар нь хийсэн бүлэг
3. Бага тунгийн циклофосфамид эмчилгээг дангаар нь хийсэн бүлэг
4. SD101 болон бага тунгийн циклофосфамид хавсарсан эмчилгээг хийсэн бүлэг.

SD101 эмчилгээг нийт 4 удаа 50мкг тунгаар туршилтын 1, 3, 5, 7 дахь өдрүүдэд хавдрын эд рүү шууд тарих замаар хийсэн. Циклофосфамид эмчилгээг 40 мг/кг тунгаар долоо хэвлийн хөндийд долоо хоногт 2 удаа давтамжтайгаар нийт 4 удаа хийсэн.

Туршилтад хамрагдсан 4 бүлгийн хулганыг эмчилгээ эхэлсэнээс хойш нийт 20 хоног ажиглахад SD101 эмчилгээ хийсэн болон хавсарсан эмчилгээ хийсэн бүлэгт зүүн

талын хавдрын ургалт зогссон, харин циклофосфамид болон PBS эмчилгээ хийсэн бүлэгт хавдрын ургалт нэмэгдэж байсан. Зүүн талын хавдрыг ажиглахад циклофосфамид эмчилгээ хийсэн бүлгийн хавдар болон хавсарсан эмчилгээ хийсэн бүлгийн хавдрын эзэлхүүн нь эмчилгээний 20 дахь хоногт статистикийн үнэн магадлал бүхий ялгаатай байлаа ($p < 0.01$) (36-р зураг).



36-р зураг. Туршилтын бүлгүүдийн хавдрын ургалт (эзлэхүүнээр)

Туршилтын бүлгүүдийн баруун талын хавдрын (эмчилгээ хийгээгүй хавдар) ургалтыг харьцуулан үзэхэд хавсарсан эмчилгээ хийсэн бүлэгт хавдрын ургалт удааширсан байна. Эмчилгээний 20 дахь хоногт хавсарсан эмчилгээ хийсэн бүлгийн баруун талын хавдрын эзэлхүүнийг бусад бүлгийн хавдрын эзэлхүүнтэй харьцуулж үзэхэд статистикийн үнэн магадлал бүхий ялгаатай байлаа ($p < 0.05$). Энэ нь үсэрхийлэлт хавдрын үед SD101, циклофосфамид хавсарсан бүлэгт хавдрын үсэрхийллийн эсрэг системийн хариу урвал өрнөж, хавдрын ургалт саатуулагдаж байгааг илтгэж байна (36-р зураг).

ДӨРӨВДҮГЭЭР БҮЛЭГ. ДҮГНЭЛТ

1. Энэхүү судалгаагаар OX-40L-Fc гагнаас уургийн орон зайн загварыг AlphaFold2 систем ашиглан гаргалаа. OX-40L-Fc гагнаас уургийн хөдөлгөөнийг Chimera программаар уургийн хөдөлгөөний нээлттэй ашиглаж болох GitHub-ийн сангуудын тусламжтай таамаглан гаргасан.
2. OX40L-Fc гагнаас уургийн амин хүчлийн дарааллын дагуу плазмидын загварчлалыг SnapGene программ ашиглан хийсэн. Гибсон угсралтын аргаар олон оруулга дарааллыг нэгтгэн OX40L-Fc гагнаас уургийн плазмидын ДНХ-г бэлтгэн ПГУ аргаар болон рестрикцийн эсгэг ашиглан шалгахад плазмид бүрэн угсрагдсан байна.
- 2.3. OX40L-Fc гагнаас уургийн плазмидыг HEK 293T эсэд трансфекц хийн ялгарсан уургийг Coomassie brilliant blue будгаар будан шалгахад OX40L-Fc гагнаас уураг байж болох уургийн банд илэрсэн.
- 3.4. MC38 бүдүүн гэдэсний хавдрын эсийн шугам ашиглан C57BL/6 хулгана дээр үсэрхийлэлт болон үсэрхийлэлт бус синген хавдрын загварыг амжилттай үүсгэн туршлаа. Үүссэн хавдрын ургалтын муруйг тодорхойлж гистологи шинжилгээгээр баталгаажуулав.
- 4.5. Шугаман эс ашигласан бүдүүн гэдэсний хавдрын загварт SD101 болон бага тунгын циклофосфамидыг SD101 хавсарсан байдлаар эмчилгээ хийн туршиж үзэхэд хэсгийн дархлаа эмчилгээ болох SD101 нь хавдрын ургалтыг хүчтэй дарангуйлж үйлчилж байна. Бага тунгын циклофосфамид эмчилгээ нь OX40L-Fc гагнаас уургийн үйлчилгээтэй адил хавдрын бичил орчин дахь T зохицуулагч эсийн идэвхийг дарангуйлдаг. Бага тунгын циклофосфамидыг SD101 тэй хавсарсан байдлаар хэрэглэхэд хавдрын эсрэг системийн урвалыг өдөөж байна. Хойшид OX40L-Fc гагнаас уургийг ашиглан хавдрын бичил орчин дахь T зохицуулагч эсийн идэвхийг дарангуйлж хавдрын эсрэг үрэвслийн урвалыг SD101 ашиглан өдөөх замаар хавдрын хэсгийн дархлаа эмчилгээг хийж болох боломжийг энэхүү судалгаа нээн харуулж байна.

ТАЛАРХАЛ

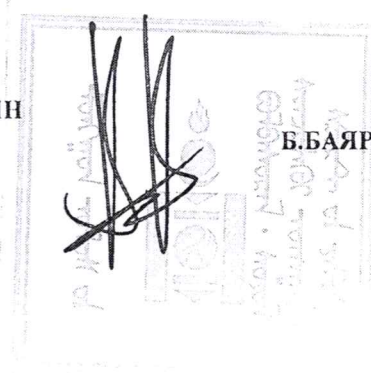
Энэхүү судалгааг хийх боломжийг олгосон Монгол Улсын Боловсрол Соёл Шинжлэх Ухааны Яам, Шинжлэх Ухаан, Технологийн сангийн дэмжлэгтэй суурь судалгааны төсөл (Гэрээний дугаар ШуСс-2019/38), АШУҮИС-ийн Био-Анагаахын хүрээлэн, Био-Анагаахын сургуулийн Дархлаа судлалын тэнхимийн хамт олон, Дархлаа судлалын тэнхимийн дэргэдэх оюутны Lab kids бүлгэмийн оюутнуудад талархал илэрхийлье.

HOM 3ҮЙ

1. Aspeslagh, Sandrine, et al. "Rationale for Anti-OX40 Cancer Immunotherapy." *European Journal of Cancer*, vol. 52, 2016, pp. 50–66., doi:10.1016/j.ejca.2015.08.021.
2. Linch, Stefanie N., et al. "OX40 Agonists and Combination Immunotherapy: Putting the Pedal to the Metal." *Frontiers in Oncology*, vol. 5, 2015, doi:10.3389/fonc.2015.00034.
3. Ruby, C. E., and A. D. Weinberg. "OX40-Enhanced Tumor Rejection and Effector T Cell Differentiation Decreases with Age." *The Journal of Immunology*, vol. 182, no. 3, 2009, pp. 1481–1489., doi:10.4049/jimmunol.182.3.1481.
4. Guo, Zhiqiang, et al. "Correction: PD-1 Blockade and OX40 Triggering Synergistically Protects against Tumor Growth in a Murine Model of Ovarian Cancer." *PLOS ONE*, Public Library of Science, doi.org/10.1371/journal.pone.0186965.
5. Song, Aihua, et al. "Cooperation between CD4 and CD8 T Cells for Anti-Tumor Activity Is Enhanced by OX40 Signals." *European Journal of Immunology*, Wiley-Blackwell, 11 Apr. 2007, onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/eji.200636957
6. Houot, Roch, and Ronald Levy. "T-Cell Modulation Combined with Intratumoral CpG Cures Lymphoma in a Mouse Model without the Need for Chemotherapy." *Blood Journal*, American Society of Hematology, 9 Apr. 2009
7. Sagiv-Barfi, Idit, et al. "Eradication of Spontaneous Malignancy by Local Immunotherapy." *Science Translational Medicine*, vol. 10, no. 426, 2018, doi:10.1126/scitranslmed.aan4488.
8. Pardee, A. D., et al. "A Therapeutic OX40 Agonist Dynamically Alters Dendritic, Endothelial, and T Cell Subsets within the Established Tumor Microenvironment." *Cancer Research*, vol. 70, no. 22, 2010, pp. 9041–9052., doi:10.1158/0008-5472.can-10-1369.
9. Weinberg, A. D., et al. "Engagement of the OX-40 Receptor In Vivo Enhances Antitumor Immunity." *The Journal of Immunology*, vol. 164, no. 4, 2000, pp. 2160–2169., doi:10.4049/jimmunol.164.4.2160.
10. Murphy, K. A., et al. "CD8 T Cell-Independent Tumor Regression Induced by Fc-OX40L and Therapeutic Vaccination in a Mouse Model of Glioma." *The Journal of Immunology*, vol. 192, no. 1, 2013, pp. 224–233., doi:10.4049/jimmunol.1301633.
11. Health Indicators Mongolia 2017.
12. Audrey Andrews., "Treating with checkpoint inhibitors-Figure 1 million per patient." *Am Health Drug Benefits*. 2015 Aug; 8(Spec Issue): 9.

13. 2018 Nobel Prize in Physiology or Medicine is awarded to James P. Allison and Tasuku Honjo “for their discovery of cancer therapy by inhibition of negative immune regulation” <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/press-release/>
14. Sun Z, Chu Y, Xiao J, Yang Y, Meng F, Wang X, Dong Y, Zhu J, Wu Y, Qin L, Ke Y, Liu B, Liu Q. Enhanced systemic tumor suppression by in situ vaccine combining radiation and OX40 agonist with CpG therapy. *J Transl Med.* 2023 Sep 12;21(1):619. doi: 10.1186/s12967-023-04504-w. PMID: 37700338; PMCID: PMC10498626.
15. Miller CL, Sagiv-Barfi I, Neuhöfer P, Czerwinski DK, Bertozzi CR, Cochran JR, Levy R. Targeted TLR9 Agonist Elicits Effective Antitumor Immunity against Spontaneously Arising Breast Tumors. *J Immunol.* 2023 Jul 15;211(2):295-305. doi: 10.4049/jimmunol.2200950. PMID: 37256255; PMCID: PMC10315437.

БАТЛАВ.
БОЛОВСРОЛ, СОЁЛ, ШИНЖЛЭХ УХААН, СПОРТЫН
ЯАМНЫ ТӨРИЙН НАРИЙН БИЧГИЙН ДАРГА



Б.БАЯРСАЙХАН

СУУРЬ СУДАЛГААНЫ ТӨСӨЛ ХЭРЭГЖҮҮЛЭХ,
САНХҮҮЖҮҮЛЭХ ГЭРЭЭ

2019 оны 1 дугаар
сарын 16 -ны өдөр

Дугаар ШУС 2019/38

Улаанбаатар хот

Захиалагч: Боловсрол, Соёл, Шинжлэх Ухаан, Спортын Яамны ШУТБГазрын дарга
С.Мөнхбат

Санхүүжүүлэгч: Шинжлэх Ухаан, Технологийн Сангийн захирал С.Намрайжав

Гүйцэтгэгч: АШУҮИС-ийн Эрдэм Шинжилгээ, Хөгжлийн Бодлого эрхэлсэн дэд захирал
Б.Мөнхбат

нар /цаашид “талууд” гэх/, “Шинжлэх ухаан технологийн тухай” хууль, Шинжлэх ухаан, технологийн төсөл хэрэгжүүлэх журам /цаашид “журам” гэх/, Боловсрол, Соёл, Шинжлэх Ухаан, Спортын Сайдын 2019 оны 02 сарын 25-ны өдрийн А/86 тоот тушаалыг үндэс болгон “ОХ-40 агонистыг хавдрын хэсгийн дархлаа эмчилгээнд хэрэглэх нь” Анагаахын Шинжлэх Ухааны Үндэсний Их сургуулийн Ч. Гансүх (2019-2021) удирдагчтай суурь судалгааны төсөл /цаашид “төсөл” гэх/ хэрэгжүүлэх, санхүүжүүлэх талаар харилцан тохиролцож энэхүү гэрээг байгуулав.

Нэг. Ерөнхий зүйл

- 1.1. Төслийг 2019 оны 3 дугаар сараас 2021 оны 12 дугаар сард багтааж гүйцэтгэнэ. (36 сар)
- 1.2. Төслийн нийт эрдэм шинжилгээний зардал 41,400.0 мянган төгрөг.
- 1.3. Төслийн хүрээнд гүйцэтгэх ажлын дараалал, төслөөр гарах үр дүнгийн даалгаврыг 1 дүгээр, төслөөр гүйцэтгэх ажлын календарчилсан төлөвлөгөөг 2 дугаар, төслийн өртөг, зардал тохиролцсон тухай протоколыг 3 дугаар, төслийн картыг 4 дүгээр, эрдэм шинжилгээний зардлын задаргааны маягыг 5 дугаар хавсралтын дагуу тус тус үйлдэж гэрээнд хавсаргав. Эдгээр хавсралт нь гэрээний нэг бүрдэл хэсэг болж гэрээний нэгэн адил хүчин төгөлдөр байна.
- 1.4. Шинэ бүтээлийн патент, бүтээгдэхүүний загвар, ашигтай загварын гэрчилгээ авсан, зохиогчийн эрхэд хамаарах бусад бүтээл бий болгосон тохиолдолд тухайн бүтээлийг ашиглах онцгой эрх болон зохиогчийн эрхтэй холбогдон үүссэн харилцааг Патентын тухай хууль, Зохиогчийн эрх болон түүнд хамаарах эрхийн тухай хууль, Иргэний хууль, Улсын төсвийн санхүүжилтээр гүйцэтгэсэн эрдэм шинжилгээ, туршилт, зохион бүтээх ажлын үр дүнд бий болсон оюуны өмчийг өмчлүүлэх эзэмшүүлэх журам ба энэхүү гэрээнд дурдсаны дагуу зохицуулах зарчим баримтална. Өөрөөр зохицуулах шаардлага гарвал талуудын хооронд нэмэлт гэрээ, хэлцэл байгуулж болно.
- 1.5. Төслийн санхүүжилтийн нийт зардалд төслийн хүрээнд хэрэгжүүлэх технологи дамжуулалт, бүтээгдэхүүний туршилтын ажлын болон гүйцэтгэгчдийн цалин хөлс, томилолтын зардлыг хамруулна.
- 1.6. Төсөл хэрэгжүүлэх явцад түүний санхүүжилтийн хэмжээ, хугацаанд өөрчлөлт оруулах зайлшгүй шаардлага гарвал талуудын хооронд нэмэгдэл гэрээ хэлцэл байгуулна.
- 1.7. Төслийг журмын 6.4.1-д заасан хэлбэрээр санхүүжүүлнэ.
- 1.8. Төслийн зардлаар бий болсон үндсэн хөрөнгө /багаж, төхөөрөмж, техник хэрэгсэл, компьютер гэх мэт/-ийг төсөл дууссанаас хойш “Анагаахын Шинжлэх Ухааны Үндэсний Их Сургууль”-ийн өмчид НББ-ийн тухай хуулийн дагуу аккумулярь сууриар бүртгэж, тайлагнана.

Хоёр. Талуудын үүрэг

2. Үүрэг
 - 2.1. Захиалагч дор дурдсан үүрэг хүлээнэ.
 - 2.1.1. Төслийн гүйцэтгэл, санхүүжилтийн байдалд байнгын хяналт тавьж, илэрсэн зөрчлийг арилгах арга хэмжээ авч хэрэгжүүлэх;
 - 2.1.2. Төслийн гүйцэтгэгчийн үйл ажиллагаанд зохих дэмжлэг туслалцаа үзүүлэх;
 - 2.1.3. Төслийн явцтай хагас жил тутам танилцаж байх;
 - 2.1.4. Төслийн хэрэгжилтийн явцыг үндэслэн санхүүжилт олгох /зогсоох/ тухай албан ёсны саналыг хагас жил тутам санхүүжүүлэгчид ирүүлж байх;
 - 2.1.5. Төслийн үр дүнг үнэлж, баталгаажуулах;
 - 2.1.6. Төслийн үр дүнг хүлээн авч түүнийг үйлдвэрлэл, үйлчилгээнд ашиглах арга хэмжээг шинжлэх ухаан, технологийн тухай хуулийн 17.5-д заасан хугацаанд авч хэрэгжүүлэх;
 - 2.2. Санхүүжүүлэгч дор дурдсан үүрэг хүлээнэ.
 - 2.2.1. Төслийн гэрээнд заасан төсөвт зардлыг бүрэн олгох;
 - 2.2.2. Гэрээнд заасан хуваарийн дагуу төслийг хугацаанд нь санхүүжүүлэх;
 - 2.2.3. Төслийг санхүүжүүлэхдээ түүний хүрээнд гүйцэтгэх судалгаа шинжилгээ, сорилт туршилтын зардал болон судлаачдын цалин хөлсийг бүрэн тооцож байх;
 - 2.2.4. Төслийн хөрөнгө зардлын зарцуулалт, ашиглалтын байдалд санхүүжүүлэгчийн зүгээс хяналт тавьж, гарсан дутагдал, зөрчлийг тухай бүр арилгах арга хэмжээ авах;
 - 2.2.5. Төслийг хэрэгжүүлж дууссаны дараа санхүүгийн өр авлагын тооцоог бүрэн гүйцэд хийж барагдуулах;
 - 2.2.6. Хуульд заасан бусад үүргийг тодруулж заах.
 - 2.3. Гүйцэтгэгч дор дурдсан үүрэг хүлээнэ.
 - 2.3.1. Төслийг хугацаанд нь багтааж бүрэн гүйцэтгэх, үр дүнг тоо, чанарын хувьд захиалсан түвшнээс нь бууруулахгүйгээр бүтээж бий болгох;
 - 2.3.2. Санхүүжилтийг зориулалтын дагуу үр ашигтай зарцуулах;
 - 2.3.3. **Гүйцэтгэж буй төслийн үр дүнг сурталчилж байх, түүнийг нэвтрүүлэх буюу ашиглах аж ахуйн нэгж, байгууллагыг олох;**
 - 2.3.4. Төслийн явцыг хагас жил тутам захиалагч, санхүүжүүлэгчид танилцуулж байх;
 - 2.3.5. Төслийн хөрөнгийн ашиглалтын талаар санхүүжүүлэгчийн шаардсан мэдээ, материалыг цаг тухайд нь гаргаж өгөх;
 - 2.3.6. Дууссан төслийн эрдэм шинжилгээний тайланг журмын 8.4.2-г заасны дагуу холбогдох байгууллагад цаг хугацаанд нь тайлагнаж хүлээлгэн өгөх;
 - 2.3.7. Төслийг хэрэгжүүлж дууссаны дараа санхүүгийн өр авлагын тооцоог журмын 9.1-д заасны дагуу бүрэн гүйцэд хийж барагдуулах.

Гурав. Талуудын эрх

3. Эрх
 - 3.1. Захиалагч дор дурдсан эрх эдэлнэ.
 - 3.1.1. Төслийн гүйцэтгэл, үр дүн, түүний баталгаажуулалт, санхүүжилт, санхүүгийн үйл ажиллагаа зэрэг асуудлын талаар гүйцэтгэгчээс тухай бүр мэдээ, тайлан гаргуулж авах, гэрээний үүргийг биелүүлэх, зөрчил дутагдлыг арилгах талаар түүнд анхааруулах, шаардлага тавих;
 - 3.1.2. Гэрээний шаардлагыг хангаагүй үр дүнг хүлээж авахгүй байх, уг ажлыг дахин гүйцэтгүүлэх, эсвэл олгосон хөрөнгийг нөхөн төлүүлэх арга хэмжээ авах;
 - 3.1.3. Төслийн эрдэм шинжилгээний тайланг өмчлөх, бусдад ашиглуулах асуудлыг шийдвэрлэх;
 - 3.1.4. Захиалсан үр дүнд холбогдолгүй ажлыг төслийн хүрээнд гүйцэтгэж буй тохиолдолд уг ажлыг зогсоох тухай асуудлыг зохих журмын дагуу тавьж шийдвэрлүүлэх;
 - 3.1.5. Төслийн үр дүн нь хэрэгцээ шаардлагыг хангахааргүй төлөвтэй байгаа тохиолдолд төслийн санхүүжилтийг зогсоох буюу шинэчлэх, гэрээг цуцлах асуудлыг зохих тавьж шийдвэрлүүлэх;
 - 3.1.6. Төсөл хэрэгжүүлэх явцад түүний санхүүжилтийн хэмжээг нэмэгдүүлэх /хорогдуулах/ зайлшгүй шаардлага гарвал уг асуудлыг санхүүжүүлэгчтэй хамтран боловсруулж, шинжлэх ухаан, технологийн асуудал хариуцсан төрийн захиргааны төв байгууллагад тавьж шийдвэрлүүлэх.
 - 3.2. Санхүүжүүлэгч дор дурдсан эрх эдэлнэ.
 - 3.2.1. Төслийн гүйцэтгэл, үр дүн, түүний баталгаажуулалт, хөрөнгө зардлын зарцуулалт, ашиглалт зэрэг асуудлаар захиалагч /гүйцэтгэгч/-аас мэдээ, тайлан гаргуулж авах, гэрээний үүргийг биелүүлэх, зөрчил дутагдлыг арилгах талаар түүнд анхааруулах, шаардлага тавих, зохих дээд шатны байгууллагад мэдээлэх, асуудал боловсруулж шийдвэрлүүлэх;

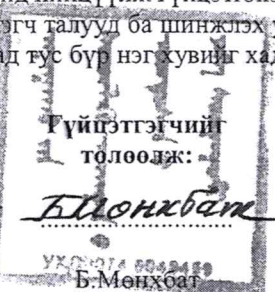
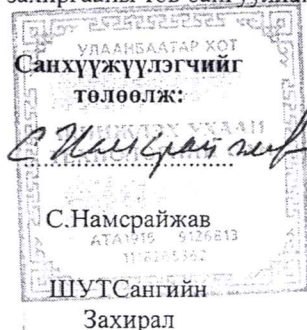
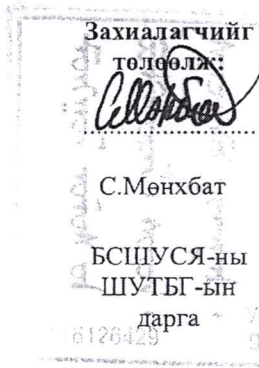
- 3.2.2. Санхүүгийн мэдээ, тайланг хожимдуулах, санхүүгийн үйл ажиллагааг буруу явуулах, хөрөнгө мөнгийг зориулалтын бус зүйлд зарцуулах, санхүүжилтийн бус шалтгаанаар төслийн хэрэгжилтийн явц удаашрах, төлөвлөсөн үр дүнд хүрээгүй тохиолдолд төслийн санхүүжилтийг шаардлагатай гэж үзвэл зогсоох санал тавих зэрэг арга хэмжээг авч зохих шатны байгууллагад мэдээлэх;
- 3.2.3. Захиалагч төслийн үр дүнг хүлээн аваагүй тохиолдолд хохирлыг нөхөн төлүүлэх арга хэмжээ авах;
- 3.2.4. Төслийн үр дүнгийн борлуулалт, нэвтрүүлэлтээс олсон орлого, ашгаас санд зохих хэмжээний шимтгэл авах замаар сангийн хөрөнгийг арвижуулах, өгөөж сайтай үр дүнг урамшуулах.
- 3.3. Гүйцэтгэгч дор дурдсан эрх эдэлнэ.
- 3.3.1. Төслийн үйл ажиллагааны хүрээнд захиалагч, санхүүжүүлэгчээс удирдлага, зохион байгуулалтын хувьд зохих хэмжээний дэмжлэг туслалцаа авах;
- 3.3.2. Төслийг гүйцэтгэх нөхцөл бололцоогоор бүрэн хангахыг шаардах;
- 3.3.3. Захиалгаар бий болгосон үр дүн нь шинэ бүтээлийн патент авсан нөхцөлд захиалагчтай лицензийн гэрээ байгуулах үндсэн дээр тухайн үр дүнг ашиглах, эсхүл патент эзэмших эрхийг захиалагчаас зохих журмын дагуу шилжүүлж авах;
- 3.3.4. Төслийн үр дүнгийн даалгаварт нэр заагдаагүй боловч төслөөр зайлшгүй хийгдэх ажлын хүрээнд бий болгосон бүтээл нь зохиогчийн эрхэд хамаарах тохиолдолд зохиогч этгээд тухайн бүтээлийнхээ хувьд эд хөрөнгийн бус амины болон түүнийг ашиглах онцгой /эд хөрөнгийн/ эрх эдлэх;
- 3.3.5. Төслийн үр дүнг үйлдвэрлэл, хэрэглээнд ашиглах явцад зохиогчийн хяналт тавих.

Дөрөв. Талуудын хүлээх хариуцлага

- 4.1. Гүйцэтгэгч, төслийн удирдагч нар гэрээний үүргээ биелүүлээгүй тохиолдолд захиалагч, санхүүжүүлэгч байгууллага нь энэхүү гэрээний 3.1.2, 3.1.4, 3.2.2, 3.2.3 заалтуудыг үндэслэж, хариуцлага тооцно.
- 4.2. Төсөл хэрэгжүүлж буй бүс нутагт ган, зуд болон байгалийн гэнэтийн аюул тохиолдсон, малын гоц халдварт өвчин гарсан зэрэг байгалийн болон биологийн эрсдэлийн улмаас төслийн явц удааширсан, хүрэх түвшин буурсан зэрэг хүндэтгэх шалтгааныг харгалзана.
- 4.3. Захиалагч, Санхүүжүүлэгч, Гүйцэтгэгч нар гэрээгээр хүлээсэн үүргээ биелүүлээгүй тохиолдолд “Зөрчлийн тухай” хуулийн 9.9 дүгээр зүйлийн 2, 3, 4, Засгийн газрын 2014 оны 301 дүгээр тогтоолоор баталсан “Шинжлэх ухаан, технологийн төсөл хэрэгжүүлэх журам”-ын заалт болон энэ гэрээний заалтуудын дагуу хариуцлага хүлээнэ.

Тав. Бусад зүйл

- 5.1. Төсөл хэрэгжүүлэх, санхүүжүүлэх, түүний үр дүнг баталгаажуулах, үнэлэх, хүлээлгэн өгөх, үр дүнг үйлдвэрлэл, хэрэглээнд шилжүүлэх, ашиглах, урамшуулах ажлыг холбогдох хууль тогтоомж болон Засгийн газрын 2014 оны 301 дүгээр тогтоолоор баталсан “Шинжлэх ухаан, технологийн төсөл хэрэгжүүлэх журам”, түүнд нийцүүлж гүйцэтгэнэ.
- 5.2. Энэхүү гэрээний эхийг 4 хувь үйлдэж гэрээлэгч талууд ба шинжлэх ухаан, технологийн асуудал эрхэлсэн төрийн захиргааны төв байгууллагад тус бүр нэг хувийг хадгалав.



Төслийн удирдагч:

И. Гансүх


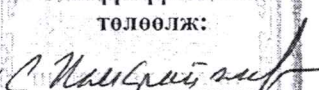
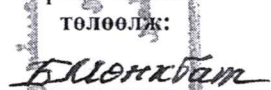
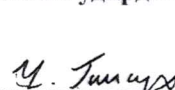
Ч.Гансүх

АШУУИС-ийн Био-
Анагаахын
сургуулийн БАДСТ-
ийн багш

"Хавдрын хэсгийн дархлаа эмчилгээнд ишигтах ОХ-40 агонистыг тэмэригүүлж гарсан авах судалгаа" нэртэй суурь судалгааны төсөл хэрэгжүүлэх, санхүүжүүлэх 2019 оны 7 сарын 16-ны өдрийн ШУСС 2019/39 дугаар гэрээний 1 дүгээр хавсралт

ТӨСЛИЙН ҮР ДҮНГИЙН ДААЛГАВАР

д/д	Төслөөр бий болох үр дүн	Тоо хэмжээ	Үр дүнгийн үзүүлэлт	Үр дүнг хүлээлгэн өгөх хугацаа (он, сар)
1	Судалгааны аргагүйг АШУҮИС-ийн Биоанагаахын эрдмийн зөвлөлөөр хэлэлцүүлж батлуулна.	1	Хурлын тэмдэглэл	2019 он 3сар
2	Судалгааны ёс зүйн асуудлыг Эрүүл Мэндийн яамны дэргэдэх Ёсзүйн хяналтын хороогоор хэлэлцүүлж зөвшөөрөл авна	1	Хурлын тэмдэглэл	2019 он 11 сар
3	Судалгаанд шаардагдах урвалж бодисийг захиалах, нийлүүлэх гэрээ байгуулах	1	Гэрээ	2019 он 12 сар
4	ОХ40L-Fc гагнаас уургийн плазмид угсрах	1	Эрдэм шинжилгээний илтгэл	2020 11 сар
5	ОХ40L-Fc гагнаас уургийг 293Т эсийг ашиглан гарган авч цэвэршүүлэх	1	Ашигтай загварын гэрчилгээ	2021 он 12 сар
6	Хавдрын эсийг ашиглан бүдүүн гэдэсний хавдар туршилтын амьтанд үүсгэх	1	Эрдэм шинжилгээний өгүүлэл	2021 он 12 сар
7	Төслийн эцсийн тайлан бичиж захиалагч, санхүүжүүлэгчид хүлээлгэн өгөх	1	Төслийн эцсийн тайлан	2021 он 12 сард багтаана

<p>Захиалагчийг төлөөлж:  С.Мөнхбат БСШУСЯ-ны ШУТБГ-ын дарга УХА0148 1116126429 9116621</p>	<p>Санхүүжүүлэгчийг төлөөлж:  С.Намсрайжав ШУТСангийн Захирал АТА1916 912613</p>	<p>Гүйцэтгэгчийг төлөөлж:  Б.Мөнхбат АШУҮИС-ийн ЭШХБ эрхэлсэн дэд захирал УХС01078 8648489</p>	<p>Төслийн удирдагч:  Ч.Гансүх АШУҮИС-ийн Био-Анагаахын сургуулийн БАДСТ-ийн багш</p>
--	--	---	--

“Хивдрын хэсгийн дархлаа эмчилгээнд ашиглах ОХ-40 агонистыг цэвэрлүүлж гарсан авах судалгаа”
нэртэй суурь судалгааны төсөл хэрэгжүүлэх, санхүүжүүлэх
2019 оны 2 сарын 16-ны өдрийн
Шуус 2019/38 дугаар гэрээний 2 дугаар хавсралт

ТӨСЛӨӨР ГҮЙЦЭТГЭХ АЖЛЫН КАЛЕНДАРЧИЛСАН ТӨЛӨВЛӨГӨӨ

д/д	Төслийн хүрээнд гүйцэтгэх тодорхой үе шатны ажлын нэр	Эхлэх дуусах хугацаа (Он, сар)	Гүйцэтгэгчдийн овог, нэр, мэргэжил	Тухайн шатны үр дүн
2019 он				
1	Мэдээллийн хайлт, боловсруулалт хийж хэвлэлийн тойм бэлдэнэ.	01-06 сар	Ч.Гансүх (Дархлаа судлаач, вирус судлаач, хүний их эмч)	Өмнө нь хийгдсэн судалгааны тойм гарна
2	Судалгааны аргазүйг АШУҮИС-ийн Биоанагаахын эрдмийн зөвлөлөөр хэлэлцүүлж батлуулна.	01-06 сар	Л.Энхсайхан (Дархлаа судлаач, дотрын их эмч, хүний их эмч)	Судалгааны арга зүй батлагдана
3	Судалгааг эхлүүлэх ёс зүйн зөвшөөрөл Эрүүл Мэндийн яамнаас авна	01-08 сар	Л.Энхсайхан (Дархлаа судлаач, дотрын их эмч, хүний их эмч)	Судалгааг эхлүүлэх ёс зүйн зөвшөөрлийг авна
4	Судалгаанд шаардагдах урвалж бодисийг захиалах, нийлүүлэх гэрээ байгуулах	06-08 сар	Ч.Гансүх (Дархлаа судлаач, вирус судлаач, хүний их эмч)	Урвалж авах гэрээ байгуулагдана
5	Судалгааны төлөвлөгөөг гаргах, туршилтын ажлын нарийвчилсан загварыг гаргах	08-12 сар	Ч.Гансүх (Дархлаа судлаач, вирус судлаач, хүний их эмч)	Туршилтын ажлын нарийвчилсан загвар боловсрогдоно
6	Явцын тайлан бичиж, захиалагч, санхүүжүүлэгчид хүргүүлэх	6, 12 сард	Төслийн удирдагч	Явцын тайлан
2020 он				
1	ОХ40L-ийн эсийн гаднах домайн болон IgG ийн Fc хэсгийг полимеразын гинжин урвалаар олшруулж үнэлнэ.	01-03 сар	Т.Хонгорзул (Дархлаа судлаач, эмнэлзүйн эмгэг судлаач эмч, дотрын их эмч, хүний их эмч)	Полимеразын гинжин урвалын бүтээгдэхүүн олшруулсан дүн
2	ОХ40L-ийг гуравлуулах домэйныг полимеразын гинжин урвалаар олшруулж үнэлнэ.	01-03 сар	Т.Хонгорзул (Дархлаа судлаач, эмнэлзүйн эмгэг судлаач эмч, дотрын их эмч, хүний их эмч)	ОХ40L-ийг гуравлуулах домэйныг полимеразын гинжин урвалаар олшруулсан дүн
3	ОХ40L-Fc гагнаас уургийн плазмидын эхний хувилбарыг seamless ligation аргаар угсрах	03-06 сар	Л.Энхсайхан (Дархлаа судлаач, дотрын их эмч, хүний их эмч) Ч.Гансүх (Дархлаа судлаач, вирус судлаач, хүний их эмч)	ОХ40L-Fc гагнаас уургийн плазмид угсарсан дүн
4	Трансформаци болсон клонуудаас зөв угсрагдсан клоныг полимеразын гинжин урвалаар шалгах	06-09 сар	Л.Энхсайхан (Дархлаа судлаач, дотрын их эмч, хүний их эмч)	Трансформаци болсон клонуудаас зөв угсрагдсан клоныг полимеразын гинжин урвалаар шалгасан дүн
5	Секвэнс хийх замаар зөв угсрагдан клоныг шалгах	09-12 сар	Ч.Гансүх (Дархлаа судлаач, вирус судлаач, хүний их эмч)	Секвэнс хийх замаар зөв угсрагдан клоныг шалгасан дүн

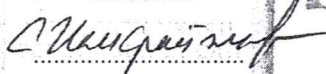
6	Site directed mutagenesis ашиглан угсрагдсан плазмидад өөрчлөлт оруулан засах замаар эцсийн плазмидыг гарган авах	09-12 сар	Т.Хонгорзул (Дархлаа судлаач, эмнэлзүйн эмгэг судлаач эмч, дотрын их эмч, хүний их эмч)	Site directed mutagenesis ашиглан угсрагдсан плазмидад өөрчлөлт оруулан засах замаар эцсийн плазмидыг гарган авсан дүн
7	Плазмидын сүүлийн хувилбарыг секвенс хийх замаар шалгах	09-12 сар	Ч.Гансүх (Дархлаа судлаач, вирус судлаач, Хүний их эмч)	ЭШ-ний илтгэл
8	Явцын тайлан бичиж, захиалагч, санхүүжүүлэгчид хүргүүлэх	6, 12 сард	Төслийн удирдагч	Явцын тайлан
2021 он				
1	OX40L-Fc плазмидыг олшруулж 293Т эсэд трансфекци хийх	01-03 сар	Ц.Билэгтсайхан (Эмнэлзүйн эмгэг судлаач, лабораторийн их эмч, хүний их эмч)	OX40L-Fc плазмидыг олшруулж 293Т эсэд трансфекци хийсэн дүн
2	Трансфекцийн үр дүнг үнэлж өндөр экспресс хийж байгаа эсийн клоныг сонгоно	03-06 сар	Ч.Гансүх (Дархлаа судлаач, Вирус судлаач, хүний их эмч)	Трансфекцийн үр дүнг үнэлж өндөр экспресс хийж байгаа эсийн клоныг сонгосон дүн
3	293Т эсээс ялгарах OX40L-Fc гагнаас уургийг affinity resin ашиглан гарган авч цэвэршүүлэх	03-06 сар	Ц.Билэгтсайхан (Эмнэлзүйн эмгэг судлаач, лабораторийн их эмч, хүний их эмч)	Ашигтай загварын гэрчилгээ
4	Бүдүүн гэдэсний хавдрын эсийн өсгөвөр хийх	06-09 сар	Ц.Билэгтсайхан (Эмнэлзүйн эмгэг судлаач, лабораторийн их эмч, хүний их эмч)	Бүдүүн гэдэсний хавдрын эсийн өсгөвөр хийсэн дүн
5	Бүдүүн гэдэсний хавдрын эсийн өсгөвөрт GFP плазмид трансфекци хийх	06-09 сар	Ч.Гансүх (Дархлаа судлаач, вирус судлаач, Хүний их эмч)	Бүдүүн гэдэсний хавдрын эсийн өсгөвөрт GFP плазмид трансфекци хийсэн дүн
6	Хавдрын эсийг ашиглан туршилтын амьтанд бүдүүн гэдэсний хавдар үүсгэх	09-12 сар	Б. Галиндэв (Амьтны туршилт судалгаа хариуцсан судлаач, малын их эмч)	ЭШ-ний өгүүлэл
7	Явцын тайлан бичиж, захиалагч, санхүүжүүлэгчид хүргүүлэх	6 сард	Төслийн удирдагч	Явцын тайлан
8	Төслийн эцсийн тайлан бичиж захиалагч, санхүүжүүлэгчид хүлээлгэн өгөх	12 сард багтаана.	Төслийн баг	Төслийн эцсийн тайлан

Захиалагчийг
төлөөлж:



С.Мөнхбат
БСШУСЯ-ны
ШУТБГ-ын
дарга

Санхүүжүүлэгчийг
төлөөлж:



С.Намсрайжав
ШУТСангийн
Захирал

Гүйцэтгэгчийг
төлөөлж:



Б.Мөнхбат
АШУУИС-ийн
ЭШХБ эрхэлсэн дэд
захирал

Төслийн удирдагч:



Ч.Гансүх
АШУУИС-ийн Био-
Анагаахын
сургуулийн БАДСТ-
ийн багш

“Хавдрын хэсгийн дархлаа эмчилгээнд ашиглах ОХ-40
агонистыг цэвэршүүлж гарган авах судалгаа”
нэртэй суурь судалгааны төсөл хэрэгжүүлэх, санхүүжүүлэх
2019 оны 4 сарын 16 -ны өдрийн
ШУСС-2019/38 дугаар гэрээний 3 дугаар хавсралт

ТӨСЛИЙН ӨРТӨГ, ЗАРДАЛ ТОХИРОЛЦСОН ТУХАЙ ПРОТОКОЛ

Төслийн өртөг, зардал, санхүүжилтийг дараах хэмжээ, хуваарь, нөхцөлтэйгөөр харилцан тохиролцож энэхүү протоколыг 2019 оны ... сарын ... -ны өдөр үйлдэв.

1. Төслийн нийт эрдэм шинжилгээний зардал	41,400.0	мянган төгрөг
Үүнээс: Гэрээт ажилтнуудын ажлын хөлс	4,140.0	мянган төгрөг
Томилолтын зардал	4,000.0	мянган төгрөг
Эрдэм шинжилгээний зардал	32,846.0	мянган төгрөг
Хяналтын зардал	414.0	мянган төгрөг

/Эрдэм шинжилгээний зардлыг нэмэлт маягтаар бөглөж хавсаргана/

Огноо	Санхүүжилтийн задаргаа /мян.төгрөг/				Нийт дүн /мян.төг/
	Гэрээт ажилтнуудын ажлын хөлс	Эрдэм шинжилгээний зардал	Томилолт	Хяналтын зардал /1%/	
2019	640.0	5,795.0	-	65.0	6,500.0
2020	1,500.0	14,775.5	1,000.0	174.5	17,450.0
2021	2,000.0	12,275.5	3,000.0	174.5	17,450.0
Дүн	4,140.0	32,846.0	4,000.0	414.0	41,400.0

2. Шинжлэх ухаан, технологийн сангийн хөрөнгийн батлагдсан хэмжээ, жилийн төсөв, төлөвлөгөө, төслийн явцын байдал, үр дүнгийн хэрэгжилттэй уялдуулан санхүүжилтийн хуваарьт жил бүр өөрчлөлт, тодотгол хийж болно.

Огноо	Нийт эрдэм шинжилгээний зардал /мян.төг/	Шинжлэх Ухаан, Технологийн Сан /гүйцэтгэл хөтлөх/	Тайлбар
2019	6,500.0		
2020	17,450.0		
2021	17,450.0		
Дүн	41,400.0		

3. Тухайн төслийн үр дүнг гаргахад шаардагдах тоног төхөөрөмжийн жагсаалт, үнийн судалгааг зах зээлийн үнийг үндэслэн 3 жилээр төлөвлөж протоколд хавсаргана.

4. Тухайн жилийн төсвийг зохиохдоо оны хуваарьт дурдсан зардлыг 3 дугаар хавсралтын дагуу зардлын нэрээр ангилж, нарийвчлан тооцох ба төсвийн батлагдсан тооцоог тухай бүр энэхүү протоколд хавсаргана.

5. Төслийг санхүүжүүлэхдээ түүний хүрээнд гүйцэтгэх ажлын чиглэл, явц байдал, гарах үр дүнгийн онцлог зэргийг харгалзан ажлын тодорхой үе шатуудад санхүүжилтийн хэлбэрийг ялгавартайгаар сонгон тогтоож болох ба энэ тохиолдолд талууд тухай бүр харилцан тохиролцож нэмэлт тэмдэглэл үйлдэж энэхүү протоколд хавсаргана.

6. Энэ протокол ба түүнд хийсэн албан ёсны тодотгол, тооцоо нь төслийн эцэст санхүүгийн өр, авлагыг тооцоход баримтлах эрхийн үндэслэл болно.

Захиалагчийг

төлөөлж:

С.Мөнхбат

БСШУСЯ-ны
ШУТБГ-ын
дарга

1116126429

Санхүүжүүлэгчийг

төлөөлж:

С.Намсрайжав

ШУТСангийн
Захирал

УХА0146

9118621

Гүйцэтгэгчийг

төлөөлж:

Б.Мөнхбат

АШУҮИС-ийн
ЭШХБ эрхэлсэн дэд
захирал

Төслийн

удирдагч:

Ч.Гансүх

АШУҮИС-ийн
Био-Анагаахын
сургуулийн
БАДСТ-ийн багш

“Хавдрын хэсгийн дархлаа эмчилгээнд ашиглах ОХ-40
агонистыг цэвэршүүлж гарган авах судалгаа”
нэртэй суурь судалгааны төсөл хэрэгжүүлэх, санхүүжүүлэх
2019 оны 7 сарын 16-ны өдрийн
ШУС-2019/38 дугаар гэрээний 4 дүгээр хавсралт

Төслийн карт

Төслийг баталсан тушаал, огноо: БСШУС-ын Сайдын 2019 оны 02 дугаар сарын 25-ны өдрийн А/86 тоот тушаал

Төслийн нэр: “ОХ-40 агонистыг хавдрын хэсгийн дархлаа эмчилгээнд хэрэглэх нь”

Захиалагч байгууллага: БСШУСЯ

Гүйцэтгэгч байгууллага: АШУҮИС

Хэрэгжүүлэх хугацаа: 2019-2021 он

Батлагдсан санхүүжилт: 41,400.0 мянган төгрөг

Гүйцэтгэгч байгууллагын:

- Нэр: АШУҮИС
- Регистрийн дугаар: 5845459
- Дансны дугаар: 5107026874
- Банкны нэр: Хаан Банк
- Хаяг: АШУҮИС, С.Зоригийн гудамж, Ш/Х-48/111
Улаанбаатар хот 14210, Монгол Улс
- Вэб хуудас, И-мэйл хаяг: info@mnums.edu.mn, <http://mnums.edu.mn/>

Төслийн удирдагчийн

- Нэр: Ч.Гансүх
- Регистрийн дугаар: ВЮ82082519
- Дансны дугаар: 5115022349
- Банкны нэр: Хаан Банк
- Холбоо барих утасны дугаар:
 - o Ажлын: -
 - o факс : -
 - o Гар: 99479970, 99024707, 89981001
 - o И-мэйл хаяг: gansukh@mnums.edu.mn, melkadies@yahoo.com

Төслийн санхүүжүүлэгч : ШУТСан

СБА-ын код: 19AA06CC301

Анхааруулга:

1. Санхүүжилтийг байгууллагын /удирдагчийн/ дансаар авах нөхцөлд инновацийн төслийн удирдагчийн /гүйцэтгэгч байгууллагын/ данс, банкны нэрийг бичих шаардлагагүй.
2. Төслийн картад регистрийн дугаар, дансны дугаар, банкны нэрийг зөв бичнэ үү. Буруу бичсэн тохиолдолд үүсэх хариуцлагыг бид хүлээхгүй болно.

"Хавдрын хэсгийн дархлаа эмчилгээнд ашиглах ОХ-40 агонистыг цэвэршүүлж гарган авах судалгаа" нэртэй суурь судалгааны төсөл хэрэгжүүлэх, санхүүжүүлэх 2019 оны 7 сарын 6-ны өдрийн Ууц-2019/32 дугаар гэрээний 5 дугаар хавсралт

Эрдэм шинжилгээний зардлын задаргааны маягт

д/д	Эрдэм шинжилгээний зардлын задаргаа	Төлөвлөлт /мян.төг/	Гүйцэтгэл
1	Гэрээт ажилтнуудын ажлын хөлс	4,140.0	
2	Гаднын байгууллагаар хийж гүйцэтгүүлсэн ажил, үйлчилгээний төлбөр		
3	Мэдээлэл худалдан авах зардал		
4	Эрдэм шинжилгээний хурал, семинар, үзэсгэлэн зохион байгуулах зардал /эмхэтгэл хэвлүүлэх, хурлын заалны түрээс, бичиг хэргийн зардал г.м/		
5	Гадаадын эрдэмтэн судлаачдыг Монголд байх хугацааны үйлчилгээний зардал		
6	Орчуулгын зардал		
7	Ном, бүтээлийн хэвлэлийн эх бэлтгэл		
8	Судалгааны ажлын тайлан бичихтэй холбогдсон зардал /бичиг хэрэг, хэвлүүлэх г.м/	800.0	
9	Социологийн болон хээрийн судалгааны зардал		
10	Дээж авчрах, шинжлүүлэх зардал		
11	Урвалж бодис худалдан авах зардал	27,846.0	
12	Туршилтын мал амьтан худалдан авах, устгаж аюулгүй болгох зардал		
13	Патентын төлбөр /тухайн судалгааны ажилтай холбогдох/		
14	Сэлбэг хэрэгсэл, лабораторийн хэрэгсэл худалдан авах зардал	200.0	
15	Ургамлын үр сорт худалдан авах зардал		
16	Микро организм, өсгөвөр худалдан авах зардал	4,000.0	
17	Гадаад, дотоодын томилолтын зардал	2,000.0	
18	Судалгааны тоног төхөөрөмжийн хэмжилт, суурилуулалт, засвар үйлчилгээний зардал		
19	Компьютерийн программ хангамж зохиох, худалдан авах, засвар үйлчилгээ хийлгэх зардал		
20	Олон улсын хурлын төлбөр /тухайн судалгааны ажилтай холбогдох/	2,000.00	
21	Хөдөлмөр хамгааллын зардал		
22	Гишүүнчлэлийн төлбөр		
23	Төслийн явц, үр дүнд хяналт шинжилгээ хийх зардал /1%/	414.0	
24	Туршилтын цех, үйлдвэрийн тоног төхөөрөмжийг худалдан авах зардал /төрийн өмчийн хорооны шийдвэр/		
25	Судлаачийн цалин		
	Дүн	41,400.0	

Захирал

Б.Мөнхбат
УХДНТ 6344177

/Б. Мөнхбат/

Нягтлан бодогч

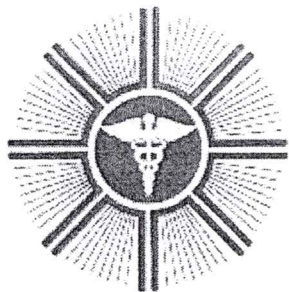
Д.Насанжаргал
УХДНТ 6344177

/Д.Насанжаргал/

Төслийн удирдагч

Ч.Гансүх
УХДНТ 6344177

/Ч.Гансүх/



АШУҮИС

Анагаахын Шинжлэх Ухалын Үндэсний Их Сургууль

1942

АШУҮИС-ийн Био-Анагаахын Эрдмийн

Зөвлөлийн хурлын протокол

№ 18-19/2020)

Улаанбаатар хот

2019.06.18

АШУҮИС-ийн Био-Анагаахын Эрдмийн Зөвлөлийн хурал 2019 оны 06 сарын 18-ны өдрийн 11.30 цагт эрдмийн өргөө №-220 тоот өрөөнд хуралдав.

Хуралд оролцсон:

Зөвлөлийн дарга БУ-ны доктор, профессор А.Гүрбадам

Зөвлөлийн орлогч дарга АУ-ны доктор, дэд профессор Ц.Түвшинжаргал

Зөвлөлийн нарийн бичгийн дарга АУ-ны доктор, профессор Э.Баярмаа

АУ-ны доктор, профессор С.Цогтсайхан

АУ-ны доктор, профессор Ж.Сарантуяа

АУ-ны доктор, профессор М.Мөнхзол

БУ-ны доктор, профессор С.Энэбиш

АУ-ны доктор, дэд профессор Ж.Мөнхцэцэг

АУ-ны доктор, дэд профессор Ч.Баттогтох

АУ-ны доктор, дэд профессор Б.Баасанжаргал

АУ-ны доктор, дэд профессор М.Цэрэнбат

АУ-ны доктор, дэд профессор Ч.Ерөөлт

АУ-ны доктор Б.Дамдиндорж

Хурлын ирц:%.

Хурлыг БУ-ны доктор, профессор А.Гүрбадам нээж ирц, хэлэлцэх асуудал, хурлын дэгийг танилцуулан батлуулж хурлыг удирдав.

Хэлэлцсэн асуудал:

1. АУ доктор Ч.Гансүх удирдагчтай “ОХ-40 агонистыг хавдрын хэсгийн дархлаа эмчилгээнд хэрэглэх нь” БСШУСЯ, ШУТС сангийн ШУСС2019/38 дугаартай суурь судалгааны төслийн арга аргачлал
2. АУ-ны доктор Л.Энхсайхан удирдагчтай “Монгол улсад тохиолдож буй тархины анхдагч хавдрын дархлаа оношлогоо, хяналт” ЭМЯ, ШУТС сангийн захиалгат төслийн арга аргачлал.

СОНССОН НЬ:

Судалгааны төслийн арга аргачлалыг төслийн удирдагч нар тус бүр 7 минутад багтаан танилцууллаа. Үүнд:

1. АУ доктор Ч.Гансүх “ОХ-40 агонистыг хавдрын хэсгийн дархлаа эмчилгээнд хэрэглэх нь” БСШУСЯ, ШУТС сангийн ШУСС2019/38 дугаартай суурь судалгааны төслийн арга аргачлалыг танилцуулав.
2. АУ-ны доктор Л.Энхсайхан “Монгол улсад тохиолдож буй тархины анхдагч хавдрын дархлаа оношлогоо, хяналт” ЭМЯ, ШУТС сангийн захиалгат төслийн арга аргачлалыг танилцуулав.

ХЭЛЭЛЦСЭН НЬ:

Сэдэв: “ОХ-40 агонистыг хавдрын хэсгийн дархлаа эмчилгээнд хэрэглэх нь” төсөл

АСУУЛТ ХАРИУЛТ:

Асуулт:

АУ доктор, дэд профессор Ж. Мөнхцэцэг:

Энэ суурь судалгааны төсөл үү эсвэл захиалгат төсөл үү?

Хариулт:

АУ доктор Ч. Гансүх:

Энэ төсөл нь суурь судалгааны төсөл юм.

САНАЛ ШҮҮМЖ:

АУ-ны доктор, профессор С.Цогтсайхан:

1. Дархлаа эмчилгээний дэвшилтэт технологи ашигласан“precisiontherapy”-дсуурилсан ажил байна.

САНАЛ ШҮҮМЖ:

АУ доктор, Профессор Баярмаа:

Биопсийн шинжилгээний материал авах хэцүү. Парафинд цутгасан цутгаагүй гээд янз бүр байдаг. Биопсийн материал авахдаа эрсдэлээ сайн тооцоорой. Эмгэг судлалын төв дата авах тал дээр хүндрэл гардаг. Эхнээсээ замаа сайн сонгоорой. Дэмжиж байна.

Профессор С.Цогтсайхан

Оношлогооны заавар батлуулах сайдын тушаал батлуулахад цаг хугацаа орно тиймээс шаргуу ажиллах шаардлагатай.

Хурлын дарга профессор А.Гүрбадам “БСШУСЯ, ШУТС-гийн санхүүжилттэй, АУ доктор Ч.Гансүх удирдагчтай “ОХ-40 агонистыг хавдрын хэсгийн дархлаа эмчилгээнд хэрэглэх нь” суурь судалгааны төслийн арга аргачлал, ЭМЯ, ШУТС-гийн санхүүжилттэй АУ доктор Л.Энхсайхан удирдагчтай “Монгол улсад тохиолдож буй тархины анхдагч хавдрын дархлаа оношлогоо, хяналт” захиалгат төслийн арга аргачлалыг дэмжиж байна” гэсэн томъёоллоор санал хураалт явуулахад гишүүд дараах байдлаар санал өглөө. Үүнд:

1. АУ доктор Ч.Гансүх удирдагчтай “ОХ-40 агонистыг хавдрын хэсгийн дархлаа эмчилгээнд хэрэглэх нь” төслийн арга аргачлалыг 100 хувийн саналаар,
2. АУ доктор Л.Энхсайхан удирдагчтай “Монгол улсад тохиолдож буй тархины анхдагч хавдрын дархлаа оношлогоо, хяналт” төслийн арга аргачлалыг 100 хувийн саналаар дэмжлээ.

ШИЙДВЭРЛЭСЭН НЬ:

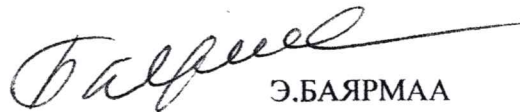
Био-Анагаахын Эрдмийн Зөвлөлөөс гарах тогтоолын төслийг ЭНБД профессор Э.Баярмаа танилцуулж /Ч.Гансүх, Л.Энхсайхан нарын төслийн арга, аргачлалыг батлах/ гишүүд санал нэгтэй баталлаа.

Хурлын дарга хурал хаасныг мэдэгдэв.

ПРОТОКОЛ БИЧСЭН: ЭРДМИЙН ЗӨВЛӨЛИЙН НАРИЙН

БИЧГИЙН ДАРГА

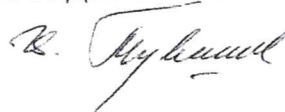
АУ-НЫ ДОКТОР, ПРОФЕССОР



Э.БАЯРМАА

ХЯНАСАН: БИО-АНАГААХЫН ЭРДМИЙН ЗӨВЛӨЛИЙН ДАРГА

БУ-Ы ДОКТОР, ПРОФЕССОР



А.ГҮРБАДАМ

ЭРҮҮЛ МЭНДИЙН ЯАМ
АНАГААХ УХААНЫ ЁС ЗҮЙН ХЯНАЛТЫН ХОРООНЫ
ТОГТООЛ

2019 оны 09 дугаар сарын 13-ны өдөр

№115

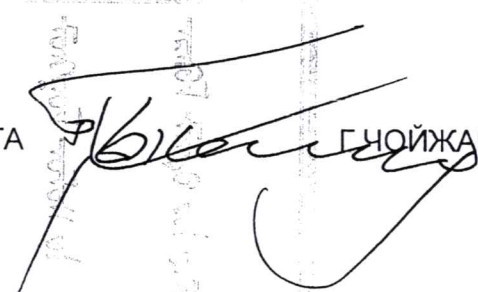
210648 Улаанбаатар хот 6
Сүхбаатар дүүрэг,
Олимпийн гудамж-2,
Засгийн газрын VIII байр,
Эрүүл мэндийн яам
Утас: 261845, Факс: 323541

Анагаах ухааны ёс зүйн хяналтын хорооны 2019 оны 09 дугаар сарын 13-ны өдрийн 06 дугаар хурлын протоколыг үндэслэн ТОГТООХ нь:

1. “ОХ-40 агонистыг хавдрын хэсгийн дархлаа эмчилгээнд хэрэглэх нь” сэдэвт судалгааны ажлыг судлаач АУ-ны доктор Ч.Гансүх удирдлаган дор 2019-2021 онд багтаан хэрэгжүүлэхийг зөвшөөрсүгэй.
2. Судалгааны явцад тодорхой шалтгааны улмаас арга аргачлал өөрчлөгдөх, гадаад орон луу дахин сорьц тээвэрлэх, Хельсинкийн тунхаглалд туссан ёс зүйн асуудал хөндөгдсөн тохиолдолд анагаах ухааны ёс зүйн хяналтын хороонд мэдэгдэж, дахин хэлэлцүүлэхийг судалгааны багийнханд үүрэг болгосугай.
3. Судалгааны явцын болон төгсгөлийн тайланг судалгаа дууссан хугацаанаас хойш 2 сарын дотор багтаан анагаах ухааны ёс зүйн хяналтын хороонд ирүүлэхийг төслийн удирдагчид үүрэг болгосугай.

ОРЛОГЧ ДАРГА

Г.ЦОЙЖАМЦ



11.077.072-172113

АНАГААХЫН ШИНЖЛЭХ УХААНЫ ҮНДЭСНИЙ ИХ СУРГУУЛЬ
БИО-АНАГААХЫН СУРГУУЛИЙН ЭРДМИЙН ЗӨВЛӨЛИЙН ХУРЛЫН ПРОТОКОЛ

Огноо 2024-06-14

Дугаар 24-18/05

Улаанбаатар хот

АШУҮИС-ийн Био-Анагаахын Эрдмийн зөвлөлийн хурал 2024 оны 06 дугаар сарын 14-ны өдрийн 10:30-11:00 цагт АШУҮИС-ийн №110 тоот өрөөнд болов.

Эрдмийн зөвлөлийн хуралд:

Хурлын дарга: АУ-ы доктор Г.Дарамбазар

Орлогч дарга: АУ-ы доктор, дэд профессор Ч.Ерөөлт

Нарийн бичгийн дарга: АУ-ы доктор, дэд профессор Д.Шинэ-Од

Гишүүд:

АУ-ы доктор, профессор М.Мөнхзол

АУ-ы доктор, профессор Ж.Мөнхцэцэг

БУ-ы доктор, профессор Д.Энхмаа

АУ-ы доктор, дэд профессор Ч.Баттогтох

АУ-ы доктор, дэд профессор Б.Баасанжаргал

АУ-ы доктор, дэд профессор Л.Энхсайхан

АУ-ы доктор, дэд профессор Ц.Алтансүх

ФУ-ы доктор П.Жаргалбат нарын ирвэл зохих 13 гишүүнээс ирсэн 11, хурлын ирц 85% байв.

Нэг. Хэлэлцсэн асуудлын сэдэв

Био-Анагаахын сургуулийн Дархлаа судлалын тэнхимийн ахлах багш АУ-ы доктор, Ч.Гансүхийн удирдсан “ОХ40 агонистыг хавдрын хэсгийн дархлаа эмчилгээнд хэрэглэх нь” сэдэвт ШУТСангийн санхүүжилттэй төслийн үр дүнг хэлэлцэх

Хоёр. Хурлын явц

1. Төслийн удирдагч Ч.Гансүх төслийн үр дүнгийн тайланг 10 минутанд багтаан танилцуулав.
2. Эрдмийн зөвлөлийн гишүүд Ч.Гансүхээс асуулт асууж, хариулт авав.
3. Эрдмийн зөвлөлийн гишүүд төслийн үр дүнгийн тайлангийн талаар санал дүгнэлт гаргаж үг хэлэв.
4. Төслийн үр дүнг дараагийн шатны хурлаар хэлэлцүүлэхийг дэмжих эсэхээр Эрдмийн зөвлөлийн гишүүдийн дунд ил санал хураалт явуулж, 100%-ийн саналаар дэмжив.

АСУУЛТ, ХАРИУЛТ:

Асуулт: АУ-ы доктор, профессор М.Мөнхзол

1. ОХ40L-Fc гагнаас уургыг гарган авсан гэсэн баталгаа нь юу вэ?
2. Хулгана баригчаар ашигтай загвар авсан байна. Үүнийг үзэж болох уу?

Хариулт: АУ-ны доктор Ч.Гансүх

1. Serum free, protein free медиум дотор плазмид трансфекц хийсэн эсийг өсгөн ялгарсан уурагт анализ хийхэд нэг доминант уураг л илэрсэн. Баталгаа хийх дараагын шинжилгээ нь протейн А резин ашиглах байгаа.
2. Хулгана баригчийн талаархи мэдээллийг таньд үзүүлэе.

Асуулт: АУ-ы доктор, дэд профессор Ч.Ерөөлт

1. Хавдрын эмчилгээний туршилтанд эмийн бодисын эмчилгээний тун, хэрэглэх арга хэдэн хулгана дээр туршилт хийсэн зэрэг дэлгэрэнгүй мэдээллийг хэлнэ үү.
2. Циклофосфамид эмчилгээг хяналтын эмчилгээгээр авсан уу
3. Хавдрын эзэлхүүнийг ямар аргаар хэмжсэн вэ?
4. Хавдрын өсөлтийн динамикийг яаж гаргасан вэ?
5. Хавсарсан эмчилгээ яагаад хавдрын ургалтыг бууруулж байна вэ?

Хариулт: АУ-ны доктор Ч.Гансүх

1. SD101 эмчилгээг хулгана дээр үүсгэсэн хавдарт 50 микрограм тунгаар бодож хэрэглэсэн. Эмийн бодисыг шууд хавдарт тарих замаар хэрэглэсэн. Уг тунг ижил төстэй судалгааны хэвлэлийн тоймоос санаа авч хэрэглэсэн. Нэг бүлэгт 5 хулгана байхаар тооцож туршилтын загварыг боловсруулсан.
2. Циклофосфамид эмчилгээг хяналтын байдлаар биш SD101 эмчилгээтэй хавсарсан байдлаар хэрэглэсэн.
3. Хавдрын эзэлхүүнийг бодохдоо хавдрын уртыг өргөний квадратаар үржүүлж бодож гаргасан.
4. Хавдрын өсөлтийн динамикийг гаргахдаа өдөр бүр хавдрын урт өргөнийг автомат калибраар хэмжиж эзэлхүүнийг бодон гаргасан.
5. Циклофосфамид эмчилгээ нь хавдрын бичил орчин дахь Т зохицуулагч эсийн идэвхийг дарангуйлж SD101 эмчилгээ нь хавдрын эсрэг дархлааны хариу урвалыг өвөрмөц бусаар ихэсгэсэнээр хавдрын эсрэг системийн хариу урвал үзүүлж байна гэж судалгааны баг дүгнэсэн.

Асуулт: АУ-ы доктор, дэд профессор Б.Баасанжаргал

1. Бүдүүн гэдэсний хавдар арьсан дээр үүссэн гэж ойлгож байгаа зөв үү?
Ямар төрлийн хавдар байсан вэ?

Хариулт: АУ-ны доктор Ч.Гансүх

Таны ойлгож байгаа зөв. Хавдрын төрлийн хувьд Аденокарцинома байсан.

Асуулт: АУ-ы доктор, профессор Ж.Мөнхцэцэг

1. Угсарсан плазмидаа баталсан гэж үзэж байна уу.
2. Уг төслийн судалгааны үр дүнг томоор нь нийтлүүлэх төлөвлөгөөтэй байна уу. Хоёр хуваах төлөвлөгөөтэй байна уу?
3. Судалгааг цаашид үргэлжлүүлж ахисан төвшиний судалгааг хийх үү?

Хариулт: АУ-ны доктор Ч.Гансүх

1. Угсарсан плазмидыг 2 аргаар шалгасан учир плазмид угсралт болсон гэж үзэж байна.
2. Судалгааны үр дүнг нийлүүлж нэг хэвлүүлэх төлөвлөгөөтэй байгаа.
3. Судалгааг үргэлжлүүлж хийх боломжийг судлаж үзнэ.

Асуулт: АУ-ы доктор, дэд профессор Ц.Алтансүх

Уургын баталгааг химийн аргаар хийх боломжтой юу?

Хариулт: АУ-ны доктор Ч.Гансүх

Уургын баталгааг протейн А резин ашиглан хийх төлөвлөгөөтэй байгаа.

САНАЛ ШҮҮМЖ:

АУ-ы доктор, дэд профессор Ц.Алтансүх

1. Уургийн баталгаажуулалт хийх химийн аргын талаар судлаад үзээрэй.

АУ-ы доктор Г.Дарамбазар

1. Ашигтай загвар авна гэсэн үр дүнгийн даалгаврыг биелүүлсэн байна. Ашигтай загварын сэдвийн хувьд Оюуны өмчийн хууль өөрчлөгдсөнтэй холбоотой арга аргачлалаар ашигтай загвар авах боломжгүй нөхцөл байдал үүссэн байна. Төслийн үр дүнг дараагийн шатны хурлаар хэлэлцүүлэхэд хангалттай гэж үзэж байна.

АУ-ы доктор, дэд профессор Ч.Ерөөлт


1. Тараах материал дээр туршилтын загварыг тодорхой болгон бичээрэй.

Гурав. Хурлын шийдвэр

Био-Анагаахын сургуулийн Дархлаа судлалын тэнхимийн ахлах багш АУ-ы доктор, Ч.Гансүхийн удирдсан “ОХ40 агонистыг хавдрын хэсгийн дархлаа эмчилгээнд хэрэглэх нь” сэдэвт ШУТС-ийн санхүүжилттэй төслийн үр дүнг дараагийн шатны хурлаар хэлэлцүүлэхийг эрдмийн зөвлөлийн гишүүдийн 100% саналаар дэмжив.


Тэмдэглэл хөтөлсөн:

Био-Анагаахын Эрдмийн зөвлөлийн нарийн бичгийн дарга

 АУ-ны доктор, дэд профессор Д.Шинэ-од

Тэмдэглэл хянасан:

Био-Анагаахын Эрдмийн зөвлөлийн дарга

 АУ-ны доктор Г.ДАРАМБАЗАР





**АНАГААХЫН ШИНЖЛЭХ УХААНЫ ҮНДЭСНИЙ ИХ СУРГУУЛИЙН
ЭРДМИЙН ЗӨВЛӨЛИЙН ХУРАЛДААНЫ ТОГТООЛ**

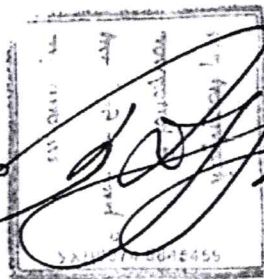
2024 оны 11 сарын 14 өдөр

Дугаар 05/01

Улаанбаатар хот

Анагаахын Шинжлэх Ухааны Үндэсний Их Сургуулийн Эрдмийн зөвлөлийн үйл ажиллагааны журмын 3.2.2, Эрдмийн зөвлөлийн гишүүдийн ил санал хураалтын дүнг үндэслэн “ОХ-40 АГОНИСТЫГ ХАВДРЫН ХЭСГИЙН ДАРХЛАА ЭМЧИЛГЭЭНД ХЭРЭГЛЭХ НЬ” сэдэвт судалгааны төсөлт ажлыг биелүүлсэн тул төслийн эцсийн тайланг хүлээлгэн өгөхийг төслийн удирдагч, Анагаах ухааны доктор, дэд профессор Ч.Гансүхэд даалгасгай.

ЭРДМИЙН ЗӨВЛӨЛИЙН ДАРГА
АНАГААХ УХААНЫ ДОКТОР, ПРОФЕССОР



Б.ДАМДИНДОРЖ

ЭРДЭМТЭН НАРИЙН БИЧГИЙН ДАРГА
АНАГААХ УХААНЫ ДОКТОР, ДЭД ПРОФЕССОР

Б.НУРГА

Б.ЖУРАМТ



АШУУИС

1942

АНАГААХЫН ШИНЖЛЭХ УХААНЫ ҮНДЭСНИЙ ИХ СУРГУУЛИЙН ЭРДМИЙН ЗӨВЛӨЛИЙН ХУРАЛДААНЫ ТЭМДЭГЛЭЛ

2024 оны 11 сарын 14 өдөр

Дугаар 05

Улаанбаатар хот

Анагаахын Шинжлэх Ухааны Үндэсний Их Сургууль (цаашид АШУУИС гэх)-ийн Эрдмийн зөвлөлийн хуралдаан 2024 оны 11 сарын 14-ний өдрийн 14⁰⁰ цагт АШУУИС-ийн “Эрдмийн Өргөө” 220 тоот танхимд эхлэв.

Хуралдаанд ирвэл зохих 29 гишүүнээс эрдмийн зөвлөлийн тэргүүлэгч гишүүн, Академич, Анагаахын шинжлэх ухааны доктор, профессор Ц.Лхагвасүрэн, Анагаахын шинжлэх ухааны доктор, профессор Д.Цэрэндагва нар ОХУ-руу албан томилолтоор явсан, Эрдмийн зөвлөлийн тэргүүлэгч гишүүн, Анагаах ухааны доктор, профессор Н.Хүрэлбаатар (чөлөө авсан), Эрдмийн зөвлөлийн тэргүүлэгч гишүүн, Анагаах ухааны доктор, профессор Х.Алтайсайхан (Олон улсын хуралд явсан), Эрдмийн зөвлөлийн гишүүн Ц.Одгэрэл (тасалсан), Эрдмийн зөвлөлийн гишүүн Д.Даваалхам хөдөө орон нутагт албан томилолтоор явснаар хураалдаанд 23 гишүүн оролцов. Хуралдааны ирц 79.3% байв. (Ирцийн хуудсыг хавсаргав)

Хуралдааныг АШУУИС-ийн Эрдмийн зөвлөлийн дарга, Анагаах ухааны доктор, профессор Б.Дамдиндорж нээж хэлэлцэх асуудал, хурлын дэгийг танилцуулан хуралдааныг удирдав.

ХЭЛЭЛЦСЭН АСУУДЛУУД

1. БШУЯ-ны ШУТС-ийн санхүүжилтээр хэрэгжүүлсэн “ОХ-40 АГОНИСТЫГ ХАВДРЫН ХЭСГИЙН ДАРХЛАА ЭМЧИЛГЭЭНД ХЭРЭГЛЭХ НЬ” сэдэвт суурь судалгааны төслийн тайлан.
2. БШУЯ-ны ШУТС-ийн санхүүжилтээр хэрэгжүүлсэн “МОНГОЛ УЛСАД ТОХИОЛДОЖ БУЙ ТАРХИНЫ АНХДАГЧ ХАВДРЫН ДАРХЛАА ОНОШИЛГОО, ХЯНАЛТ” сэдэвт захиалгат төслийн тайлан.
3. АШУУИС-ийн ШУТДС-ийн санхүүжилтээр хэрэгжүүлсэн “АРЬС ТҮР ОРЛУУЛАГЧИЙГ ЭМНЭЛЗҮЙН ПРАКТИКТ НЭВТРҮҮЛЭХ” сэдэвт салбар дундын судалгааны төслийн тайлан.
4. АШУУИС-ийн ШУТДС-ийн санхүүжилтээр хэрэгжүүлсэн “ОНОШИЛГООНЫ АЛЛЕРГЕН БЭЛТГЭХ ТЕХНОЛОГИЙГ НЭВТРҮҮЛЭХ: “Амьсгалын замын болон хүнсний харшлыг оношлох оношилгооны аллерген бэлтгэх” сэдэвт инноваци, технологи дамжуулах төслийн тайлан.

Гишүүдээс гарах саналыг асууж, ил санал хураалтаар хэлэлцэх асуудлуудыг батлав.

НЭГДҮГЭЭР АСУУДАЛ

СЭДЭВ: “ОХ-40 АГОНИСТЫГ ХАВДРЫН ХЭСГИЙН ДАРХЛАА ЭМЧИЛГЭЭНД ХЭРЭГЛЭХ НЬ” сэдэвт суурь судалгааны төслийн үр дүнгийн тайланг хэлэлцэв.

СОНССОН НЬ:

“Ох-40 агонистыг хавдрын хэсгийн дархлаа эмчилгээнд хэрэглэх нь” сэдэвт суурь судалгааны төслийн хөндлөнгийн үнэлгээг Шинжлэх Ухаан Технологийн Газрын дарга АУ-ны доктор, профессор Д.Отгонбаяр 5 минутад багтаан танилцуулав.

“Ох-40 агонистыг хавдрын хэсгийн дархлаа эмчилгээнд хэрэглэх нь” сэдэвт суурь судалгааны төслийн үр дүнгийн тайланг төслийн удирдагч анагаах ухааны доктор, дэд профессор Ч.Гансүх 7 минутад багтаан танилцуулав.

ХЭЛЭЛЦСЭН НЬ

“Ох-40 агонистыг хавдрын хэсгийн дархлаа эмчилгээнд хэрэглэх нь” сэдэвт суурь судалгааны төслийн үр дүнгийн тайланг хэлэлцэж төслийн удирдагчаас Эрдмийн зөвлөлийн гишүүд асуулт тавьж, хариулт авав.

АСУУЛТ, ХАРИУЛТ

1. Эрдмийн зөвлөлийн тэргүүлэгч гишүүн, Анагаах ухааны доктор, профессор Г.Батбаатар.

1. Үр дүнгийн даалгавар биелэгдсэн гэж ойлголоо. Энэхүү төслийн хүрээнд гарган авсан үр дүнг цаашид ашиглах боломж байгаа юу?
2. Энэ төсөл цаашид үргэлжлэх үү?

Хариулт: Төслийн удирдагч, Анагаах ухааны доктор, дэд профессор Ч.Гансүх.

1. Төслийг хэрэгжүүлэхдээ эмнэлзүйн практикт ашиглах, мөн уурган бүтэцтэй эмийг гарган авах зорилготой эхлүүлсэн. Гарсан үр дүнг цаашид дараагийн үе шаттай судалгааг хэрэгжүүлж эмнэлзүйд ашиглах боломжтой гэж харж байна.

2. Энэхүү төслийг судлаачийн зүгээс цаашид үргэлжлүүлэх сонирхолгүй байна.

2. Асуулт (Тодруулга): Эрдмийн зөвлөлийн тэргүүлэгч гишүүн, Анагаах ухааны доктор, профессор Г.Батбаатар.

Яагаад энэ төслийг цаашид үргэлжлүүлэхгүй байхаар шийдсэн вэ? Шалтгаан нь юу вэ?

Хариулт: Төслийн удирдагч, Анагаах ухааны доктор, дэд профессор Ч.Гансүх.

Энэхүү төслийг үргэлжлүүлэхэд өндөр технологи, санхүүжилт шаардлагатай тул үргэлжлүүлэхэд бэрхшээлтэй байна.

3. Асуулт: Эрдмийн зөвлөлийн дарга, Анагаах ухааны доктор, профессор Б.Дамдиндорж.

-Энэхүү төслийг зогсоох шалтгаан, бэрхшээл нь юу вэ?

Хариулт: Төслийн удирдагч, Анагаах ухааны доктор, дэд профессор Ч.Гансүх.

Энэхүү төслийг үргэлжлүүлэхэд судалгааны багт тулгарсан асуудал нь энэ судалгааг үргэлжлүүлэхэд нь өндөр технологийн үнэ өртөг их, санхүүжилт их шаардагдах тул үргэлжлүүлэхэд хүндрэлтэй байна.

4. Асуулт: Эрдмийн зөвлөлийн тэргүүлэгч гишүүн, Анагаах ухааны доктор, профессор Ж.Сарантуяа

1. Вирусын вектор ашиглан загварчлал гаргасан байна. Бэлэн вектор худалдан авч судалгааг хийсэн үү?

2. Плазмидын векторыг өөрсдөө угсарсан уу?

3. Цаашид бусад судалгаанд ашиглах плазмидын нөөц байна уу?

Хариулт: Төслийн удирдагч, Анагаах ухааны доктор, дэд профессор Ч.Гансүх.

1. Бид нийт энэхүү векторыг өөрсдөө угсарсан, энэ үед 5 төрлийн плазмидыг нийлүүлж векторыг угсарсан.

2. Бидний хэрэглэсэн болон угсарсан плазмид нөөцөнд бэлэн бий.

3. Цаашид судалгаанд ашиглаж болно.

5. Асуулт: Эрдмийн зөвлөлийн гишүүн, Анагаахын шинжлэх ухааны доктор, профессор О.Сэргэлэн.

Хавдрын эмчилгээнд циклофосфамидыг бага тунгаар хэрэглэсэн байна. Өөр хими эмчилгээ болон эсийн эмчилгээ, бай эмчилгээтэй харьцуулан судлах зорилго тавьсан уу?

Хариулт: Төслийн удирдагч, Анагаах ухааны доктор, дэд профессор Ч.Гансүх.

Төслийн зорилго нь ОХ-40 гагнаас уураг нь хавдрын хэсгийн дархлаа эмчилгээнд Т зохицуулагч эсийн идэвхийг зохицуулах, дарангуйлах чиглэлээр ашиглах байсан. Бид гэрээнд заасны дагуу ОХ-40 гагнаас уургийг гарган авсан. Гэхдээ гарган авсан уургийн хэмжээ бага учир олон хулганы туршилтад ашиглах боломжгүй. Төслийн тайланд тусгагдсан циклофосфоамид нь Т зохицуулагч эсийн идэвхийг бага тунгаар дарангуйлж, хавдрын эсрэг Т эсийн идэвхийг дэмжих үйлдэлтэй. Бид энэ идэвхийг нь ашиглан судалгаандаа ашигласан. Өөр бусад бай эмчилгээ, хими эмчилгээг ашиглах зорилго тавиагүй.

6. Асуулт: Эрдмийн зөвлөлийн гишүүн, Анагаах ухааны доктор, профессор Я.Энхтөр.

“Лабораторийн жижиг амьтан баригч” гэж авсан патент нь энэ төсөлтэй холбоотой юу?

Хариулт: Төслийн удирдагч, Анагаах ухааны доктор, дэд профессор Ч.Гансүх.

Уг төсөл батлагдсаны дараа Оюуны өмчийн тухай хуульд өөрчлөлт орсон. Оюуны өмчийн газраас төслийн хүрээнд амалж авсан арга аргачлалаар ашигтай загварын патент авах боломжгүй, биет зүйл, техникийн шийдэл дээр ашигтай загварын патент авах боломжтой гэсэн учир “Лабораторийн жижиг амьтан баригч” багажаар ашигтай загварын патент авсан. Хулганад хавдрын загвар үүсгэх явцад арьсан дор хавдрын эсийг тарих шаарлагатай болдог. Энэ үед уг үйлдлийг хийж буй судлаач хулганыг гараараа барьж, хавдрын эсийг тарих үедээ өөрийнхөө гарыг

гэмтээчих асуудал ажиглагдсан учир амьтан баригчийн загварыг боловсруулан судлаачийн аюулгүй байдлыг хангасан.

7. Асуулт: Эрдмийн зөвлөлийн гишүүн, Анагаах ухааны доктор, профессор Л.Тулгаа.

Энэ төсөл хэзээ дууссан бэ? Төсөл дууссанаас 2 сарын дараа төслийг Эрүүл мэндийн яамны дэргэдэх Анагаах ухааны ёс зүйн хяналтын хорооноос дүгнэлт авах мартериалаа бүрдүүлж өгсөн үү? Дүгнэлтээ авсан уу?

Хариулт: Төслийн удирдагч, Анагаах ухааны доктор, дэд профессор Ч.Гансүх.

Эрүүл мэндийн яамны дэргэдэх Анагаах ухааны ёс зүйн хяналтын хорооноос төслийг хаах дүгнэлт авахаар мартериалыг бэлдсэн. Энэхүү хурлаар дэмжигдвэл ЭМЯ-ны дэргэдэх Анагаах ухааны ёс зүйн хяналтын хороонд материалаа хэлэлцүүлэхээр өгөх болно.

8. Асуулт: Эрдмийн зөвлөлийн тэргүүлэгч гишүүн, Анагаах ухааны доктор, профессор Г.Эрдэнэтуяа:

Энэ уургийг эмнэлзүйн бусад судалгаанд, эмнэлзүйн практикт ашигладаг уу? Хулганы загвараас өөр хүн дээр хийсэн судалгаа байна уу? Хэрвээ байдаг бол ямар үр дүн гарсан бэ? Ирээдүйд ямар ач холбогдолтой вэ?

Хариулт: Төслийн удирдагч, Анагаах ухааны доктор, дэд профессор Ч.Гансүх.

Уг судалгааг эхлүүлэх үед АНУ-д профессор Ronald Levy нарын судалгааны баг яг ижил судалгааг эхлүүлсэн, үр дүн нь хулгана дээр 97% байсан. Жил орчмын дараа энэхүү аргаар лимфома хавдартай хүн дээр ОХ40 агонист, CpG дарааллыг хавсарган хэсгийн дархлаа эмчилгээг хийсний дараа дахин бусад цуллаг эрхтэний хавдрын үед уг эмчилгээг туршихаар зарласан байсан. Бид яг энэ судалгааг хуулбарлан хийгээгүй, ОХ40 агонистыг нь сольсон. Цаашид Монголын нөхцөлд үйлдвэрлэх боломжтой уургийг гарган авч, ижил үр дүнд хүрэхээр зорьсон.

Эрдмийн зөвлөлийн 7 гишүүн 11 асуулт асууж хариулт авав.

САНАЛ, ШҮҮМЖ

1. Эрдмийн зөвлөлийн гишүүн, Анагаахын шинжлэх ухааны доктор, профессор О.Сэргэлэн.

Дархлааны бай эмчилгээ, хими болон эсийн эмчилгээ, бай эмчилгээ нь олон төрөл байна. Зарим нь тухайн хүний хавдрын эдээс эс авч өсгөвөрлөөд буцаагаад уг хүндээ тарьдаг арга ч бий. Энэхүү судалгаанд хими эмчилгээг хийх боломж байгаагүй юм шиг байна. Мөн илүү олон хулгана дээр хийсэн бол боломжтой байсан болов уу. Энэ судалгааны үр дүнг, хими бай эмчилгээний үр дүнтэй харьцуулан гаргагасан бол илүү ач холбогдолтой. Бага зардлаар өргөн хүрээний судалгаа хийсэн байна. Энэхүү судалгааг үргэлжлүүлж явуулаасай гэж хүсч байна.

2. Эрдмийн зөвлөлийн тэргүүлэгч гишүүн, Анагаах ухааны доктор, профессор Ж.Сарантуяа.

Энэхүү суурь судалгааны төслийг дэмжиж байна. Зорилго, зорилтоо сайн биелүүлсэн ажил байна. Энэ чиглэлийн анхны суурь судалгааг Монголд хийсэн ажил болжээ.

3. Эрдмийн зөвлөлийн тэргүүлэгч гишүүн, Анагаах ухааны доктор, профессор Г.Батбаатар.

1. Энэ төсөл, судалгааны багийн ажлыг дэмжиж байна. Цааш үргэлжлэхгүй бол бүтээсэн мэдлэг хэнд хэрэгтэй байх вэ? Бодоорой. Цаашид бид бүхэн бодлогоор дэмжихгүй бол болохгүй байна. Цаашид үргэлжүүлэн судалгааг хийгээсэй гэж хүсч байна. Амжилт хүсье!

2. Эрдмийн зөвлөлийн гишүүдийн урамшууллын асуудлыг төсөвт суулгах эсвэл төсөлд нь суулгаж байх саналтай байна.

4. Эрдмийн зөвлөлийн гишүүн, Анагаах ухааны доктор, профессор С.Цогтсайхан.

1. OX40 агонист уургийн загварыг судалгааны баг шинээр загварчлан, плазмидыг *in silico* угсарсан. Төслийн үр дүн гарч, ажлууд хийгдсэн байна. Энэ судалгааг үргэлжлүүлэхгүй байх хэд хэдэн бодит шалтгаан байна. Суурь судалгаа санхүүжүүлэлт их шаардлагатай, урвалж оношлуур худалдан авахаар захиалга хийхэд их удаж ирдэг, судалгааны лаборатори дахь багаж тоног төхөөрөмжийг ажиллуулах засвар үйлчилгээний хөлс өндөр зэрэг олон хүчин зүйл нөлөөлж байна.

2. Улс бодлогоор суурь судалгааны орчныг бий болгох талаар цаашид анхаарах шаардлага тулгарч байна.

5. Эрдмийн зөвлөлийн гишүүн, Анагаах ухааны доктор, профессор Н.Сүмбэрзул:

Энэхүү судалгааны ажлыг дэмжиж байна. Энэ мэдлэг, судалгааг зогсоомооргүй байна. Цаашид санхүүжилтын асуудлыг шийдэж, туслах хэрэгтэй. Төсөл хэрэгжүүлж буй аливаа багийн ажиллах орчныг сайжруулах, цалин урамшууллыг нэмэх, төслийн санхүүжилтыг нэмэх талаар бодлогыг сайжруулах хэрэгтэй гэж харж байна.

6. Эрдмийн зөвлөлийн тэргүүлэгч гишүүн, Анагаах ухааны доктор, профессор Г.Эрдэнэтуяа:

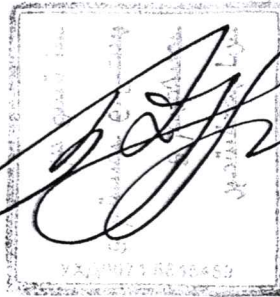
Энэ ажлыг цаашид үргэлжлүүлэн, эмнэлзүйн практикт нэвтрүүлэх нь чухал байна. Амжилт хүсье!

Эрдмийн зөвлөлийн 6 гишүүн 8 санал хэлэв.

ШИЙДВЭРЛЭСЭН НЬ

АШУҮИС-ийн Эрдмийн Зөвлөлөөс гарах тогтоолын төслийг Эрдэмтэн нарийн бичгийн дарга, Анагаах Ухааны доктор, дэд профессор Б.Журамт танилцуулж /Анагаахын Шинжлэх Ухааны Үндэсний Их Сургуулийн Эрдмийн зөвлөлийн үйл ажиллагааны журмын 3.2.2, Эрдмийн зөвлөлийн гишүүдийн ил санал хураалтын дүнг үндэслэн “Ох-40 агонистыг хавдрын хэсгийн дархлаа эмчилгээнд хэрэглэх нь” сэдэвт суурь судалгааны төсөлт ажлыг биелүүлсэнд тооцож төслийн эцсийн тайланг хүлээлгэн өгөхийг төслийн удирдагч анагаах ухааны доктор, дэд профессор Ч.Гансүхэд даалгасугай/ Эрдмийн зөвлөлийн гишүүдийн 100%-ийн саналаар дэмжив.

ЭРДМИЙН ЗӨВЛӨЛИЙН ДАРГА
АНАГААХ УХААНЫ ДОКТОР, ПРОФЕССОР



Б.ДАМДИНДОРЖ

ЭРДЭМТЭН НАРИЙН БИЧГИЙН ДАРГА
АНАГААХ УХААНЫ ДОКТОР, ДЭД ПРОФЕССОР

A handwritten signature in cursive script, appearing to read 'B. Juramt'.

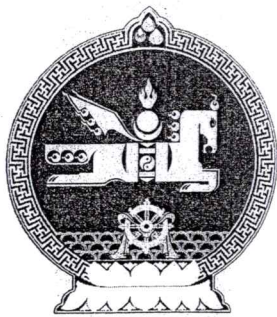
Б.ЖУРАМТ

**АНАГААХЫН ШИНЖЛЭХ УХААНЫ ҮНДЭСНИЙ ИХ СУРГУУЛИЙН ЭРДМИЙН
ЗӨВЛӨЛИЙН ХУРАЛДААНЫ ИРЦ**

2024 оны 11 сарын 14-ний өдөр

Улаанбаатар хот

№	Албан тушаал, Цол зэрэг, Нэр	ИРЦ (79.3%)				
		Ирсэн	Өвчтэй	Чөлөө авсан	Хоцорсон	Тасалсан
Эрдмийн зөвлөлийн тэргүүлэгч гишүүд						
1	Эрдмийн зөвлөлийн дарга: Анагаах ухааны доктор, профессор Б.Дамдиндорж	И				
2	Эрдмийн зөвлөлийн орлогч дарга: АУ-ны доктор, дэд профессор Ц.Билэгтсайхан	И				
3	Эрдмийн зөвлөлийн тэргүүлэгч гишүүн: АУ-ны доктор, дэд профессор Б.Журамт	И				
4	Эрдмийн зөвлөлийн тэргүүлэгч гишүүн: Анагаах ухааны доктор, профессор Н.Хүрэлбаатар			Ч		
5	Эрдмийн зөвлөлийн тэргүүлэгч гишүүн: Академич, АШУ-ны доктор, профессор Ц.Лхагвасүрэн	И		Ч		
6	Эрдмийн зөвлөлийн тэргүүлэгч гишүүн: Анагаах ухааны доктор, профессор Г.Батбаатар	И				
7	Эрдмийн зөвлөлийн тэргүүлэгч гишүүн: АШУ-ны доктор, профессор Д.Цэрэндагва	И		Ч		
8	Эрдмийн зөвлөлийн тэргүүлэгч гишүүн: АУ-ны доктор, профессор Я.Энхтөр	И				
9	Эрдмийн зөвлөлийн тэргүүлэгч гишүүн: Анагаах ухааны доктор, профессор Х.Алтайсайхан	И		Ч		
10	Эрдмийн зөвлөлийн тэргүүлэгч гишүүн: Анагаах ухааны доктор, профессор Ж.Сарантуяа	И				
11	Эрдмийн зөвлөлийн тэргүүлэгч гишүүн: Анагаах ухааны доктор, профессор Г.Эрдэнэтуяа	И				
Эрдмийн зөвлөлийн гишүүд						
12	АШУ-ны доктор, профессор О.Сэргэлэн	И				
13	АШУ-ны доктор, профессор О.Баатархүү	И				
14	АУ-ны доктор, профессор С.Цогтсайхан	И				
15	АУ-ны доктор, профессор Л.Ганболд	И				
16	АУ-ны доктор, профессор Н.Сүмбэрзул	И				
17	АУ-ны доктор, профессор Э.Баярмаа	И				
18	АУ-ны доктор, профессор Д.Даваалхам	И		Ч		
19	АУ-ны доктор, профессор А.Товуудорж	И				
20	АУ-ны доктор, профессор Д.Цэнд-Аюуш	И				
21	АУ-ны доктор, профессор Ц.Одгэрэл			Ч		
22	АУ-ны доктор, профессор Д.Даваадагва	И				
23	АУ-ны доктор, профессор Л.Тулгаа	И				
24	АУ-ны доктор, профессор Д.Отгонбаяр	И				
25	АУ-ны доктор, дэд профессор А.Шийрэвнямба	И				
26	АУ-ны доктор, дэд профессор Ч.Баттогтох	И				
27	АУ-ны доктор, дэд профессор Г.Мэндсайхан	И				
28	АУ-ны доктор, дэд профессор Д.Мөнхбаатар	И				
29	АУ-ны доктор, дэд профессор Б.Батбаяр	И				



МОНГОЛ УЛС
ОЮУНЫ ӨМЧИЙН ГАЗАР
ЗОХИОГЧИЙН ЭРХИЙН ГЭРЧИЛГЭЭ

Дугаар 15168

Бүтээлийн нэр

C57BL/6 ХУЛГАНАД ҮҮСГЭСЭН ХАВДРЫН ЗАГВАРТ
SD101 CPG ODN, БАГА ТУНГИЙН ЦИКЛОФОСФАМИД
ЭМЧИЛГЭЭ ТУРШСАН ҮР ДҮН

Нийтийн хүртээл болсон огноо

2023 оны 5 сарын 01 өдөр

Бүтээлийн төрөл

Шинжлэх ухаан, утга зохиолын аман болон бичмэл бүх
төрлийн бүтээл

Зохиогч

ХАС-ОЧИР ДОРЖСҮРЭН, ГАВААБАЛЖИР ЭНХТҮШИГ,
НАМХАЙ ӨЛЗИЙ-ОРШИХ, СООДОЙ ЧИМЭДЦЭРЭН,
ТОГТОХБААТАР ХҮСЭЛТ-ОД, БОЛДБААТАР ЭНХ-
АМАР, БАТНАСАН ГАЛИНДЭВ, ЛХАГВАСҮРЭН
ЭНХСАЙХАН, ЭНХБАТ БАЯРМАА, ЧОЙЖИЛСҮРЭН
ГАНСҮХ, НАРМАНДАХ ЗОЛМӨНХ, САНДАГ
ЦОГТСАЙХАН, БАТ-ЭРДЭНЭ АРИУНЗАЯА, ЦОЛМОН
БИЛЭГТСАЙХАН, ТӨМӨРХУЯГ ӨЛЗИЙХҮҮ, БАТМӨНХ
ӨЛЗИЙСАЙХАН, АЛТАНБАЯР ОЮУНБААТАР,
АМАРТҮВШИН ЭГШИГЛЭН, СЭЛЭНГЭ ЭНХТУЯА,
ТОГОО ХОНГОРЗУЛ,

Эрх эзэмшигч

АНАГААХЫН ШИНЖЛЭХ УХААНЫ
ҮНДЭСНИЙ ИХ СУРГУУЛЬ

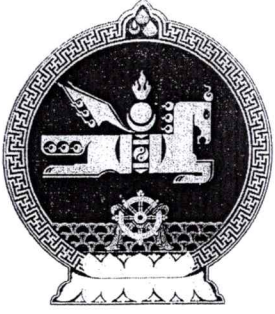
Монгол Улсын Оюуны Өмчийн Газрын Даргын 2023 оны 10 сарын 17-ны
өдрийн А/129 дүгээр тушаалаар бүртгэж гэрчилгээ олгов.

ДАРГА

Г.ЭЛБЭГСАЙХАН

Улаанбаатар хот





МОНГОЛ УЛС ОЮУНЫ ӨМЧИЙН ГАЗАР

АШИГТАЙ ЗАГВАРЫН ПАТЕНТ

Монгол Улсын Оюуны өмчийн газрын даргын 2024 оны 3 сарын 29-ний өдрийн А/36 тоот тушаалаар ашигтай загварыг эзэмших онцгой эрхийг зөвшөөрч патент олгов.

Ашигтай загварын нэр: Лабораторийн жижиг амьтан баригч

Улсын бүртгэлийн дугаар : 20-0003533

Мэдүүлгийн бүртгэлийн дугаар : 20-2024-0004764

Анхдагч огноо : 2024.02.09

Зохион бүтээгчийн нэр : Чойжилсүрэн ГАНСҮХ; Лхагвасүрэн ЭНХСАЙХАН; Гаваабалжир ЭНХТҮШИГ; Тогтохбаатар ХҮСЭЛТ-ОД; Төмөрхуяг ӨЛЗИЙХҮҮ; Сэлэнгэ ЭНХТУЯА; Батмөнх ӨЛЗИЙСАЙХАН; Сандаг ЦОГТСАЙХАН; Батнасан ГАЛИНДЭВ; Гүнчин БАТБААТАР; Алтанбаяр ОЮУНБААТАР; Амгаланбаатар АВАРЗЭД; Ганлхагва НЯМ-ОЧИР; Намхай ӨЛЗИЙ-ОРШИХ; Үүрдмөнх СУВД-ЭРДЭНЭ; Энхбат БАЯРМАА; Хасбагана БАТБАЯР; Содой Чимидцэрэн; Тогоо ХОНГОРЗУЛ

Эзэмшигчийн нэр: АНАГААХЫН ШИНЖЛЭХ
УХААНЫ ҮНДЭСНИЙ ИХ
СУРГУУЛЬ

Хүчинтэй хугацаа: 2034.02.09

ДАРГА

Г.ЭЛБЭГСАЙХАН



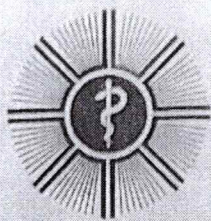
ᠮᠣᠩᠭᠣᠯ ᠤᠯᠤᠰ ᠤᠯᠤᠰ ᠤᠯᠤᠰ ᠤᠯᠤᠰ ᠤᠯᠤᠰ ᠤᠯᠤᠰ ᠤᠯᠤᠰ ᠤᠯᠤᠰ ᠤᠯᠤᠰ ᠤᠯᠤᠰ ᠤᠯᠤᠰ

АШИГТАЙ ЗАГВАРЫН ТОМЬЁОЛОЛ

Олон улсын ангилал: А 01К 1/06(2006.01), А 01К 15/00(2006.01), А 61D
3/00(2006.01)

Томьёолол

1. Цилиндр хэлбэртэй их бие, түүний суурь, амьтны хөдөлгөөний хязгаарлах түгжээ бүхий дугуй хэлбэртэй шахагч хавтан, шахагч хавтанг их биеийн өндрийн дагуу хөдөлгөх зам зэрэг үндсэн хэсгүүдээс бүрдэх Лабораторийн жижиг амьтан баригчийн **ялгаа нь** амьтны хөдөлгөөнийг хязгаарлаж, тарилга хийхэд амьтныг ашигтай байрлалд байрлуулан, биеийн аль ч хэсгүүдэд, ямар ч өнцгөөс нэгэн зэрэг олон хатгалт эсвэл ажилбар хийж хянах боломжийг бүрдүүлэх зорилгоор хулгана баригчийн эх биеийг тойруулан уртын дагуу, амсрыг чиглэсэн 6- 8 ширхэг сэтэрхий (2) завсар гаргасан.



АШУУИС

Анагаахын Шинжлэх Ухааны Үндэсний Их Сургууль

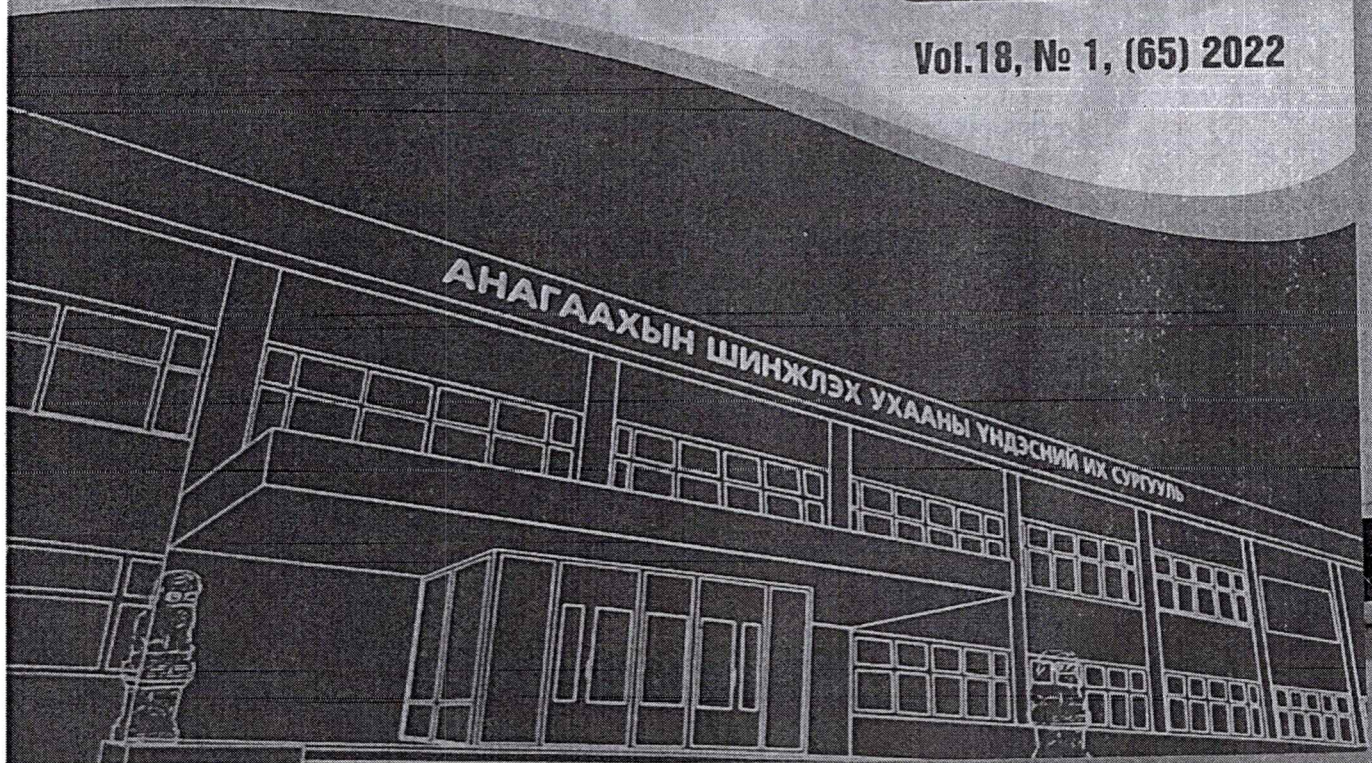
1942

ЭРҮҮЛ МЭНДИЙН ШИНЖЛЭХ УХААН

ISBN 99929-81-31-8

Vol.18, № 1, (65) 2022

АНАГААХЫН ШИНЖЛЭХ УХААНЫ ҮНДЭСНИЙ ИХ СУРГУУЛЬ



C57BL/6 хулганад MC38 эс ашиглан хавдрын эмчилгээний туршилтын загвар үүсгэсэн нь

Б.Өлзийсайхан¹, Б.Галиндов², Ц.Билэгтсайхан¹, Б.Ариунзаяа¹, А.Оюунбаатар¹,
К.М.Мишигэру¹, Б.Бадмаараг¹, Н.Өлзий-Орших¹, Э.Баярмаа¹, Б.Энх-Амар¹,
Н.Золмонх¹, Т.Хонгорзул¹, С.Цогтсайхан¹, Л.Энхсайхан¹, Ч.Гансүх¹

¹АШУУИС, Био-Анагаахын Сургууль, Дархлаа судлалын тэнхим

²АШУУИС, Био-Анагаахын Хүргэлэлт

³ЭМЯ, Халдварт Өвчин Судлалын Үндэсний Төв

⁴АШУУИС, Био-Анагаахын Сургууль, Бичил амьс судлал, Халдварын сэргийлэлт, Хяналтын тэнхим

⁵УНТЭ, Эмнэлзүйн Эмгэг Судлалын Нэгдсэн Лаборатори

⁶АШУУИС, Био-Анагаахын Сургууль, Эмгэг судлалын тэнхим

Цахим илүүдэл: Ulzii@ikh.nimts.edu.mn, Утас: 992163589

Түлхүүр үг:

Туршилтын амьтан
Хавдрын загвар
Шугаман эс

Товч утга: Дэлхий дахинд хорт хавдраас шалтгаалсан нас баралт нь тэргүүлэх болон удаах шалтгаанд тогтмол орж байна. Туршилтын амьтан болон хавдрын шугаман эс ашиглан хорт хавдрын загвар үүсгэх, эмчилгээ турших нь ихээхэн ач холбогдолтой. Бид C57BL/6 туршилтын хулганы хэвлий хэсгийн арьсан дотор MC38 шугаман эс тарьж хавдрын загвар үүсгэсэн. Нийт хавдартай хулганыг гурван бүлэгт хувааж цисплатин, PBS, бактерийн ДНХ-ээр үйлчилсэн. Хавдрын урт, өргөн, өндрийг хэмжиж эзлэхүүнийг тооцож, хавдрын ургалтын динамикийг ажиглав. Хавдрын болон биеийн хэм болон биеийн жинг тогтмол хэмжсэн. Туршилтын амьтны хавдрын болон бусад эдийг авч эдийн шинжилгээ хийж мэргэжлийн эмгэг судлаач эмчээр дүгнүүлсэн. Эдийн шинжилгээгээр бактерийн ДНХ-ээр үйлчилсэн бүлгийн хулганы эдэд лимфоцит эсийн тоо хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад нэмэгдсэн байна.

Үндэслэл: Дэлхийн Эрүүл Мэндийн Байгууллагын мэдээлснээр дэлхийн 172 орноос 91 улсад хорт хавдрын шалтгаант нас баралт нь тухайн орны нас баралтын нэгдүгээр эсвэл хоёрдугаар шалтгаан болж байна^{1,2}. Хорт хавдар нь Монгол улсын хувьд 1995 оноос хойш хүн амын нас баралтын тэргүүлэх шалтгааны 2-р байранд тасралтгүй орж байна³. Иймд хорт хавдрын загварыг туршилтын амьтанд үүсгэх, ирээдүйн судалгаа шинжилгээнд ашиглах зайлшгүй шаардлагатайг илтгэж байна.

Зорилго: C57BL/6 үүлдрийн туршилтын хулганад шингэн шугаман эсийн өсгөвөр ашиглан хорт хавдрын загвар үүсгэж, гистологийн шинжилгээгээр баталгаажуулах, үүссэн загвар дээр хэсэг газрын туршилтын эмчилгээний загварыг боловсруулах

Зорилт:
1. C57BL/6 үүлдрийн туршилтын хулганад MC38 шугаман эс ашиглан бүдүүн шулуун гэдэсний хорт хавдрын загвар үүсгэх

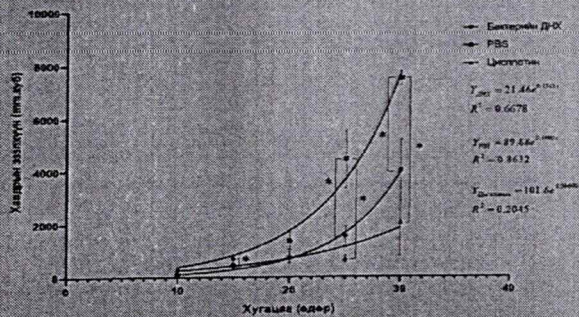
2. Бүдүүн шулуун гэдэсний хорт хавдарт бактерийн ДНХ эмчилгээг хэсэг газрын загвар эмчилгээ болгон турших

Арга, аргачлал: Бид туршилт судалгааны загвараар АШУУИС-ийн Цөм лаборатори болон Био-Анагаахын сургуулийн Дархлаа судлалын тэнхимийн дэргэдэх Эмнэлзүй эмгэг судлалын лабораторийг түшиглэн хийж гүйцэтгэсэн. Судалгааны ажлыг 2019 оны 04-07 сарын хооронд амьтны туршилтыг хийж гүйцэтгэсэн. Судалгаанд Жэксон лабораторийн C57BL/6 эм хулгана, Kerafast-ийн бүдүүн шулуун гэдэсний хавдрын шугаман эс MC38-ийг ашигласан. Туршилтын амьтны хавдрын хэмжээ 0.5-0.7 см хүрэх үед бактерийн геномын ДНХ-ийг хавдар луу шууд тарих замаар эхний лунг хийсэн. Бактерийн геномын ДНХ-ийг 150 мкг хэмжээтэйг авч хавдар руу тарьсан бөгөөд тарилт дунд нэг хоног өнжиж нийт 5 удаа тарьсан. Сөрөг хяналтаар 100 мкг PBS, эерэг хяналтад цисплатиныг (100 мкг) ашигласан. Хавдрын голомтод үйлчлэн геномын ДНХ-г B.longum, L.casei, L.Fermentum-аас ялган авсан. Судалгааны

явлын статистик боловруулалтыг SPSS 26, Граффал-призм 8.0, бичиглэхийг MS Office программтай ашиглан гүйцэтгэв.

Ур дүн: Эмчилгээний бодисуудын хавдрын ургалтын жиших муруйд нөлөөлөх нөлөөллийг тогтоохын тулд жиших муруйн регрессийн тэгшитгэл болон үнэмшлийн үтгэл тооцсон. Хавдрын уртын ургалтын зургаас харахад бактерийн ДНХ эмчилгээ нь сөрөг хяналттай харьцуулахад хавдрын уртын ургалтыг багасгаж байна (туршилтын 25 болон 30 дахь хоногуудаа $p < 0.05$). Харин цисплатин эмчилгээ нь сөрөг хяналттай харьцуулахад хавдрын уртын ургалтыг дарангуйлж байгааг хавдрын эс тарснаас хойших 25 болон 30 дахь хоног дээрх хавдрын уртын хэмжээнүүд статистикийн үнэн магадлалтай ялгаатай байгаагаас харж болно (Зураг 1).

Гурван бүлэг дэх туршилтын амьтдын биеийн болон хавдрын хэмийг инфра улаан зайнаас хэмжигч термометр ашиглан хэмжсэн (Ойролцоо газар 3 удаа давтан хэмжсэн). Биеийн болон хавдрын хэмийн хооронд статистик ач холбогдол бүхий ялгаа ажиглагдсангүй. Хэдий тийм ч цисплатин эмчилгээ хийсэн бүлгийн хулгануудын биеийн температур бага байх хандлага ажиглагдсан. Хавдрын гадаргуугийн хэмийн хувьд мөн гурван бүлгийн хооронд статистикийн үнэн магадлалтай ялгаа ажиглагдсангүй. Хугацаа өнгөрөх тутам хавдрын гадаргуугийн болон биеийн хэм буурах хандлага ажиглагдсан.



Зураг 1. Хавдрын ургалтын муруй

Туршилтын амьтан бүрийн жинг тус бүр 3 давтан хэмжиж дунжийг тодорхойлсон. Бактерийн ДНХ болон PBS эмчилгээ хийлгэсэн бүлэгт биеийн жин хугацаа өнгөрөхийн хэрээр нэмэгдэх хандлага ажиглагдлаа. Харин цисплатин эмчилгээ хийлгэсэн бүлгийн биеийн жин нь бусад бүлэгтэй харьцуулахад туршилтын 25, 20, 25 дахь өдрүүдэд статистикийн үнэн магадлалтай ($p < 0.05$) бага байсан төдийгүй цисплатин эмчилгээ дуусах хүртэл биеийн жин багасах хандлагатай эмчилгээ дууссанаас хойш жин нэмэх хандлагатай байлаа.

СрГ арлаар баялаг бактерийн ДНХ эмчилгээ нь тарьсан хэсэг газар дархлааны хариу урвалыг өдөөж лимфоцит эс болон залгиур эсийг дутлуулдаг. Энэ нь хавдрын ургалтыг саатуулах боломжтой. Уг таамаглалыг батлахын тулд 3 бүлэг дэх хулганы хавдрын эдэд гистологийн шинжилгээ хийлээ.

Жинг тооцохдоо санимсаргүй байдлаар сонгогсон 1 бүлгийн 12 харах талбайд лимфоцит төст жинг тоолсон. Харах талбайд тоологдсон жинг лимфоцит төст жинг тоо 22 ± 6.3 байлаа. Харах талбайд тоологдсон лимфоцит төст жинг тоо бактерийн ДНХ тарьсан бүлэгт 40.8 ± 10.3 , PBS тарьсан бүлэгт 19.5 ± 2 харин цисплатин тарьсан бүлэгт 6.0 ± 3 тус тус байна.

Хэсэг газрын бактерийн ДНХ эмчилгээ нь PBS болон цисплатин эмчилгээтэй харьцуулахад хавдрын эд дахь лимфоцит төст эсийн тоог статистикийн үнэн магадлалтайгаар ихэсгэж байв ($p < 0.05$). Харин PBS болон цисплатин эмчилгээний бүлгийн хооронд статистикийн үнэн магадлалтай ялгаа ажиглагдсангүй.

Хэлцэмж: Бидний судалгаагаар туршилтын амьтанд хавдар үүсэх хугацаа тарих тунтай хамааралтай байсан. Мөн хавдрын тарих техникжэе хамааран арьсан доорх хавдар эсвэл үсэрхийлэлт хавдар үүсэж байлаа.

Yuvin Fu (2021) нарын судалгаагаар нийт 6×10^6 эс хулганы хэвлийн баруун талын арьсан доор 1×10^6 эс тунгаар 100 мкл хэмжээтэй хавдрын эсийг тарихад 21 дэх өдрийн хавдрын эзлэхүүн $1600 \pm 350 \text{ мм}^3$ байсан нь бидний судалгааны үр дүнтэй дүйж байна.

Michal Tepper (2013) нарын судалгаагаар хулганы хавдрын температурыг халуун мэдрэгч дүрс зургийн аппарат ашиглан хэмжихэд хавдрын температур нь хоног өнгөрөх тусам буурч байсан нь бидний үр дүнтэй дүйж байна.

Chengli Song (2007) нарын судалгаагаар ксенографт хавдрын загвар үүсгэж хавдрын температурыг үнэлэхэд хугацаа өнгөрөх тусам хавдрын температур буурч байсан нь бидний ажиглалттай ойролцоо байна.

J E Hunter (2014) нарын оны судалгаагаар C57BL/6 туршилтын хулганад гурван долоо хоногийн турш биеийн жинг хэмжихэд нэмэгдэх хандлага ажиглагдсан нь бидний үр дүнтэй тохирч байна. Бид туршилтын амьтанд хавдрын эсийн шугам ашиглан синген хавдрын загвар амжилттай үүсгэсэн нь хавдрын суурь судалгаа, дархлаа эмчилгээ болон бусад шинэ эмчилгээг туршин үзэх боломжийг Монголын нөхцөлд бүрдүүлж байна.

Дүгнэлт:

1. C57BL/6 үүлдрийн туршилтын хулганад MC38 шугаман эс ашиглан бүдүүн шулуун гэдэсний хорт хавдрын үсэрхийлэлт болон үсэрхийлэлт бус хавдрын загварыг амжилттай үүсгэлээ.
2. Бактерийн ДНХ эмчилгээ нь туршилтын 25 болон 30 дахь хоногт хулганад үүссэн хавдрын ургалтыг багасгаж байна.

Ном зүй:

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. International journal of cancer. 2019;144(8):1941-1953.
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. International journal of cancer. 2019;144(8):1941-1953.
3. ЭМХТөө. Эрүүл Мэндийн Үзүүлэлт. 2020:151.
4. Fu Y, Peng Y, Zhao S, et al. Combination Foretinib and Anti-PD-1

- Antibody Immunotherapy for Colorectal Carcinoma. *Frontiers in cell and developmental biology* 2021;9:689727.
5. Tipper M, Shawal A, Hoffer O, et al. Thermographic investigation of tumor size and its correlation to tumor relative temperature, in mice with transplantable solid breast carcinoma. *Journal of biomedical optics* 2013;18(11):111410.
6. Song C, Appleyard V, Murray K, et al. Thermographic assessment

of tumor growth in mouse xenografts. *International journal of cancer* 2007;121(5):1055-1058.

7. Hanier JE, Butterworth J, Perkins ND, Bastoun M, Richardson CA. Using body temperature, food and water consumption as biomarkers of disease progression in mice with E₆-myc lymphoma. *British journal of cancer* 2014;110(4):928-934.

Cancer experimental therapeutic model in C57BL/6 mice using MC38 cell line

Ulziisaikhan B¹, Galindev B², Bilegtsaikhan Ts¹, Ariunzaya B¹, Oyunbaatar A⁴, Mishieru M.K¹, Badmaarag B¹, Ulzii-Orshikh N⁵, Bayarmaa E⁶, Enkh-Amar B¹, Zolmunkh N¹, Khongorzul T¹, Tsogtsaikhan S¹, Enkhsaikhan L¹, Gansukh Ch¹

¹Department of Immunology, School of Biomedicine, MNUMS

²Institute of Biomedical Sciences, MNUMS

³National Center for Communicable Diseases

⁴Department of Microbiology and Infection Prevention Control, School of Biomedicine, MNUMS

⁵Clinic pathologic laboratory, First Central Hospital Mongolia

⁶Department of Pathology, School of Biomedicine, MNUMS

E-mail: Ulziisaikhan@mnum.edu.mn, Tel: 99216588

Background: According to estimates from the World Health Organization (WHO) in 2015, cancer is the first or second leading cause of death before age 70 years in 91 of 172 countries. Since 1995, cancer was the second leading cause of mortality in Mongolia population. Therefore, it is necessary to develop a cancer animal model for experimental animals and to implement them for future research.

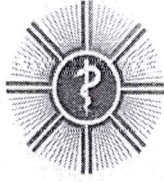
Aim: To cause a cancer model using syngenic linear cell culture in C57BL/6 mice, confirm it by histological examination, and develop a local experimental treatment model on the study model.

Materials and methods: The MC38 mouse colon adenocarcinoma cell line was used in the experiment. To generate cancer model 1×10^6 MC38 tumor cells were injected subcutaneously at the site of the abdomen of syngenic mice.

Results: MC38 linear cell was used to grow metastatic and non metastatic colorectal cancer in the C57BL/6 mice.

Conclusion: Bacterial DNA therapy reduced tumor growth in mice on days 25 and 30 of the experiment ($p < 0.05$).

Keywords: Experimental animal, Tumor model, Cell line



МОНГОЛ
АМЬСЭМЭЭНИЙ
АКАДЕМИЙН
ЭТНОЛОГИ
ИНСТИТУТ

ЭРҮҮЛ МЭНДИЙН ШИНЖЛЭХ УХААН

Vol.19, №2, (73) 2023

ЭРДМИЙН ЧУУЛГАН

65

ТУСГАЙ ДУГААР





**БИО-АНАГААХЫН
СУРГУУЛЬ**

Ангалын Шинжлэх Ухааны Төвний Үе Сургууль

1942

**ЭРДМИЙН
ЧУУЛГАН 65**

БИО-АНАГААХЫН САЛБАР ХУРАЛДААН

Dr. Erdem...
School of Pharmacy
Tel. 9160-1000

of the composition...
wet granulation...
a saponin fraction...
development and stability...
ments. Materials and...
extract containing...
isintegration time...
ity criteria. The quality...
to MNP criteria. Results...
spectrophotometric method...
re contained in plants. Percent...
relation between absorbance...
001). The regression equation...
 $5.838x+0.0117$. As the regression...
select suitable process conditions...
ifying liquid extract using MNP...
the tablets was determined...
appropriate ratio of dry extract...
d 25% dry extract, 34% lactose...
arate, and 0.5% talc. 4.5% MNP...
of dioscin in one tablet was 12%...
met MNP requirements.



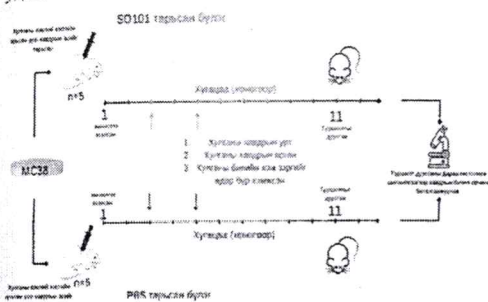


кг тунгаар хэвлийн хөндийд долоо хоногт 2 удаагийн давтамжтайгаар нийт 4 удаа хийсэн.

Үр дүн:

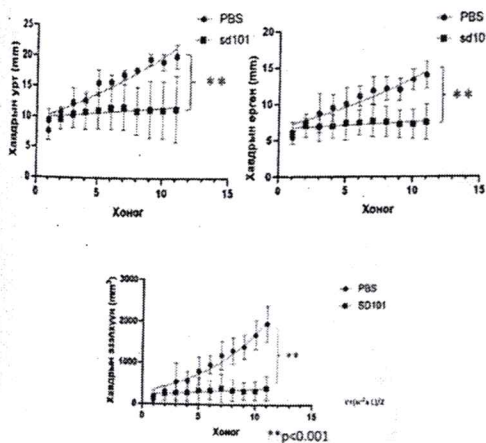
SD101 эмчилгээг C57BL/6 хулганад үүсгэсэн хавдрын загварт туршсан дүн.

Туршилтын ерөнхий загварыг 1-р зурагт толилууллаа. Туршилтын болон хяналтын бүлгийг сонгон авч SD101 (туршилтын бүлэг) болон PBS (хяналтын бүлэг) эмчилгээг хавдарт шууд тарих замаар нийт 3 удаа хийсэн.



Зураг 1: SD101 эмчилгээг C57BL/6 хулганад үүсгэсэн хавдрын загварт туршсан туршилтын ерөнхий загвар.

Хавдрын урт, өргөн болон эзэлхүүнийг туршилтын болон хяналтын бүлэг хооронд харьцуулан судлахад статистикийн үнэн магадлал бүхий ялгаа ажиглагдсан (Зураг 2).



Зураг 2. Хяналтын болон туршилтын бүлгийн хавдрын ургалт.

Хяналтын бүлгийн хавдрын ургалт өдөр ирэх бүрд өсөн нэмэгдэж байсан бол туршилтын бүлгийн хавдрын эзэлхүүн харьцангуй тогтвортой түвшинд баригдсан байдалтай байлаа.

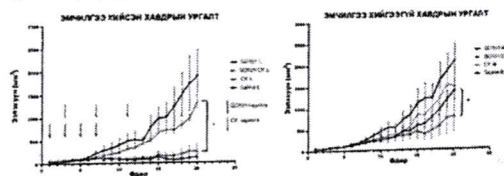
C57BL/6 хулганад үүсгэсэн үсэрхийлэлт хавдрын загварт SD101, бага тунгийн циклофосфамид эмчилгээг туршсан дүн.

Хавдрын үсэрхийллийн үед SD101, бага тунгийн циклофосфамид эмчилгээний үзүүлэх нөлөөг тодорхойлох зорилгоор үсэрхийлэлт хавдрын загварыг C57BL/6 үүлдрийн хулганы хэвлийн хоёр талын арьсан дор (баруун болон зүүн талд) MC38 эсийг (1×10^6) тарих замаар үүсгэсэн. Туршилтын ерөнхий загварын хувьд дараах 4 бүлэгт хувааж хавдрын эзэлхүүн 100 mm^3 болох үед туршилтын амьтны зөвхөн зүүн талд үүсгэсэн хавдарт эмчилгээг хийсэн. Үүнд:

1. PBS эмчилгээ хийсэн бүлэг
2. SD101 эмчилгээг дангаар нь хийсэн бүлэг
3. Бага тунгийн циклофосфамид эмчилгээг дангаар нь хийсэн бүлэг
4. SD101 болон бага тунгийн циклофосфамид хавсарсан эмчилгээг хийсэн бүлэг.

SD101 эмчилгээг нийт 4 удаа 50мкг тунгаар туршилтын 1, 3, 5, 7 дахь өдрүүдэд хавдрын эд рүү шууд тарих замаар хийсэн. Циклофосфамид эмчилгээг 40 мг/кг тунгаар долоо хэвлийн хөндийд долоо хоногт 2 удаа давтамжтайгаар нийт 4 удаа хийсэн.

Туршилтад хамрагдсан 4 бүлгийн хулганыг эмчилгээ эхэлсэнээс хойш нийт 20 хоног ажиглахад SD101 эмчилгээ хийсэн болон хавсарсан эмчилгээ хийсэн бүлэгт зүүн талын хавдрын ургалт зогссон, харин циклофосфамид болон PBS эмчилгээ хийсэн бүлэгт хавдрын ургалт нэмэгдэж байсан. Зүүн талын хавдрыг ажиглахад циклофосфамид эмчилгээ хийсэн бүлгийн хавдар болон хавсарсан эмчилгээ хийсэн бүлгийн хавдрын эзэлхүүн нь эмчилгээний 20 дахь хоногт статистикийн үнэн магадлал бүхий ялгаатай байлаа ($p < 0.01$) (Зураг 3).



Зураг 3. Туршилтын бүлгүүдийн хавдрын ургалт (эзэлхүүнээр)



Results of combination of low dose cyclophosphamide and sd101 cpg odn treatment trials in c57bl/6 mice tumor models

Gansukh Ch¹, Dorjsuren Kh², Ulziisaikhan B³, Enkhtushi G¹, Khuselt-Od T¹,
Enkhtuya S¹, Ulziikhuu T¹, Egshiglen A¹, Galindev B⁴, Bilegtsaikhan Ts¹,
Ariunzaya B¹, Oyunbaatar A⁶, Ulzii-Orshikh N⁷, Bayarmaa E⁸, Enkh-Amar B¹,
Zolmunkh N⁹, Khongorzul T⁹, Tsogtsaikhan S⁹, Enkhsaikhan L⁹

¹MNUMS, School of Bio-Medicine

²Ulaanbaatar Railway Central Hospital

³MNUMS, School of Bio-Medicine, Department of Immunology

⁴MNUMS, Institute of Bio-Medicine

⁵National Center of Communicable Center

⁶MNUMS, School of Bio-Medicine, Department of Microbiology and Infection Prevention Control

⁷FCHM, Clinical pathology laboratory

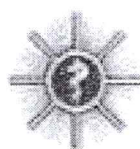
⁸MNUMS, School of Bio-Medicine, Department of Pathology

E-mail: gansukh@mnumns.edu.mn, Tel: 99479970

Keywords:

SD101 CpG ODN, TLR9, low dose cyclophosphamide

Introduction: Cancer is one of the leading causes of death worldwide, and conventional treatments such as surgery, radiation, and chemotherapy are effective against many types of cancer. However, tumor recurrence remains a major clinical problem. In the field of oncology, more effective and less toxic innovative treatments are being investigated in the preclinical and clinical stages, one of which is tumor immunotherapy. Synthetic CpG oligonucleotides (CpG ODN) are short, single-stranded DNA sequences rich in cytosine-guanosine-dinucleotides capable of stimulating antitumor immune responses. SD-101 is a TLR9 agonist CpG ODN that activates the generation of antigen-presenting cells and increases tumor-specific T cells in the tumor microenvironment by inducing Type I IFN. On the other hand, it is well known that low dose cyclophosphamide can induce Treg cell depletion. But it is essential to study the effects of the combination of low-dose cyclophosphamide and SD-101 treatment in tumor models in vivo. **Aim:** To study the effects of the combination therapy of low-dose cyclophosphamide and SD-101 treatment in a C57BL/6 mice tumor model using MC38 cells. **Materials and Methods:** Our research was carried out with the support of the Laboratory of Cellular Biology, Laboratory of Neuroscience, and Clinical Pathology Laboratory of the Institute of Bio-Medical Sciences of MNUMS University. The colon cancer cell line MC38 was cultured in DMEM at 37°C with 5% CO₂ humidity. After stabilization of cell culture, cells were injected subcutaneously with a dose of 1x10⁶ into C57BL/6 mice. Total tumor-bearing mice were divided into four groups according to volume, the first group was treated with PBS (100 µL), the second group was treated with SD101 (50 µg/100 µL) 3 times each, and the third group was treated with low-dose cyclophosphamide. And the fourth group was treated with a combination of low-dose cyclophosphamide and SD-101 treatment. We calculated the tumor volume by measuring the length and width of the tumor. **Results:** The tumor growth was inhibited over time in the combination of SD101 and low-dose cyclophosphamide injected group. On the other hand, the tumor volume was increased in mice group treated with PBS or cyclophosphamide. **Conclusion:** The combination of low-dose cyclophosphamide and SD-101 treatment had an inhibitory effect on metastatic tumor growth and can be used in therapy in C57BL/6 mouse tumor models using MC38 cells.



АШУУИС
MONGOLIAN ASSOCIATION OF SOCIAL SCIENCES
1947



СУДЛААЧ ОЮУТАН 2024 RESEARCHER STUDENT

**ОЛОН УЛСЫН ОЮУТНЫ ЭРДЭМ
ШИНЖИЛГЭЭНИЙ ХУРЛЫН ЭМХЭТГЭЛ**

**Улаанбаатар
2024**

THE RESULT OF OX40L-FC FUSION PROTEIN PLASMID ASSEMBLY

T. Khuseit-Od¹, G. Enkhtushig¹, S. Enkhtuya¹, T. Ulziikhuur², B. Ulziisaikhan², B. Amarbaysgalan², B. Gaindev²,
Ts. Biegtsaikhan², B. Arunzaya², A. Oyunbaatar², B. Badmaarag², M. Misheei², B. Enkh-Amar², N. Zaimunkh²,
T. Khongorzul², S. Tsogtsaikhan², L. Enkhsaikhan², Ch. Gansukh²

¹ MNUMS, School of Bio-Medicine

² MNUMS, School of Bio-Medicine, Department of Immunology

³ MNUMS, Institute of Bio-Medicine

⁴ Mongolian National University of Medical Sciences

⁵ MNUMS, School of Bio-Medicine, Department of Microbiology,

Department of Infection Control

Email: khuseitod@gmail.com Phone: 90147955

Introduction: Two main agonists were used in T-cell OX-40 receptor pathway stimulation one being the anti-OX40 monoclonal antibody, and the other is the OX40L-Fc fusion protein. The production of OX40L-Fc fusion protein is technologically more straightforward compared to the humanized anti-OX40 antibody, making it cost-effective for large-scale manufacturing and feasible for production in Mongolia.

Purpose: Assembling the OX40L-Fc fusion protein plasmid using recombinant DNA technology

Objectives:

1. Design the OX40L-Fc plasmid map
2. Assemble the plasmid using designed OX40L-Fc plasmid map

Materials and methods: This study was conducted with the assistance of the Clinical Pathology Laboratory in the Department of Immunology at the School of Biomedicine, MNUMS, "Laboratory of Microbiology" at the Department of Microbiology and Infection Control, MNUMS and the Laboratory of Molecule biology and Immunobiology at the Institute of Biomedical Sciences.

Designing of plasmid was conducted in SnapGene utilizing the Leader (protein secretion signal sequence), IgG4Fc (immunoglobulin Fc terminal sequence), Traf (protein trimerization sequence), OX40L (OX40 ligand sequence), and pcDNA 3.1 (vector sequence). The DNA sequences for insertion were prepared through PCR amplification. The vector sequence was cleaved using HindIII and XhoI restriction enzymes. Both the PCR products and the cleaved vectors were purified, and their yields were measured. Subsequently, the obtained sequences were assembled via Gibson assembly, and the assembled plasmid was confirmed by PCR.

Result: Using the Gibson assembly method, a plasmid was cloned, and upon examination of the cloned plasmid, IgG4Fc, Traf, and OX40L sequences were individually confirmed using PCR techniques.

Conclusion: When the plasmid is examined by the PCR method, the plasmid is found to be assembled.

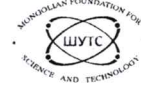
Keywords: OX40 agonist, OX40L-Fc, Gibson assembly, Plasmid, Recombinant DNA



БОЛОВСРОЛ,
ШИНЖЛЭХ УХААНЫ ЯАМ



МОНГОЛЫН ЗАЛУУ
ЭРДЭМТДИЙН ХОЛБОО



ШИНЖЛЭХ УХААН
ТЕХНОЛОГИЙН САН

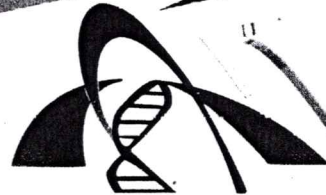


МОНГОЛ УЛСЫН ШИНЖЛЭХ
УХААНЫ АКАДЕМИ



АШУУИС

АНАГААХЫН ШИНЖЛЭХ УХААНЫ
ҮНДЭСНИЙ ИХ СУРГУУЛЬ



MAMUR

Mongolian Association of Medical Young Researchers

АНАГААХЫН ЗАЛУУ СУДЛААЧДЫН
МОНГОЛЫН ХОЛБОО



ХҮРЭЛТОГООТ-2023 ЭРДЭМ ШИНЖИЛГЭЭНИЙ ХУРАЛ

УЛААНБААТАР ХОТ
2023 ОН



Гаваабалжир ЭНХТҮШИГ

Боловсрол:

Хо-Ши-Миний нэрэмжит 14-р сургууль
АШУҮИС, Био-Анагаах сургууль, 5-р дамжаа

Эрдэм шинжилгээний чиглэл:

Дархлаа судлал, эсийн өсгөвөр

С57BL/6 ХУЛГАНАД ҮҮСГЭСЭН ХАВДРЫН ЗАГВАРТ ХЭСГИЙН ДАРХЛАА ЭМЧИЛГЭЭ ТУРШСАН ДҮН

Г.Энхтүшиг¹, Т.Хүсэлт Од¹, С.Энхтуяа¹,
Т.Өлзийхүү¹, А.Эгшиглэн¹, Х.Доржсүрэн², Б.Өлзийсайхан³, Б.Галиндэв⁴,
Ц.Билэгтсайхан⁵, Б.Ариунзаяа³, А.Оюунбаатар⁶, Б.Бадмаараг³,
Н.Өлзий-Орших⁷, Э.Баярмаа⁸, М.Мишээлт³, Б.Энх-Амар³, Н.Золмөнх³,
Т.Хонгорзул³, С.Цогтсайхан³, Л.Энхсайхан³, Ч.Гансүх³

¹ Анагаах Шинжлэх Ухааны Үндэсний Их Сургууль, Био-Анагаахын Сургууль

² Улаанбаатар Төмөр Замын Төв Эмнэлэг

³ Анагаах Шинжлэх Ухааны Үндэсний Их Сургууль, Био-Анагаахын Сургууль,
Дархлаа судлалын тэнхим

⁴ Анагаах Шинжлэх Ухааны Үндэсний Их Сургууль, Био-Анагаахын Хүрээлэн

⁵ Халдварт Өвчин Судлалын Үндэсний Төв

⁶ Анагаах Шинжлэх Ухааны Үндэсний Их Сургууль, Био-Анагаахын Сургууль,
Бичил-амь судлал, халдварын сэргийлэлт хяналтын тэнхим

⁷ Улсын Нэгдүгээр Төв Эмнэлэг, Эмнэлзүйн эмгэг судлалын нэгдсэн лаборатори

⁸ Анагаах Шинжлэх Ухааны Үндэсний Их Сургууль, Био-Анагаахын Сургууль,
Эмгэг судлалын тэнхим

E-mail: tushig86187828@gmail.com

Хураангуй

Товч утга: Хавдар нь дэлхий дахинд нас баралтын тэргүүлэх шалтгааны нэг бөгөөд мэс ажилбар, туяа, хими эмчилгээ зэрэг уламжлалт эмчилгээ нь олон төрлийн хавдрын эсрэг үр дүнтэй. Онкологийн салбарт илүү үр дүнтэй, хоруу чанар багатай шинэлэг эмчилгээний аргууд клиникийн өмнөх болон клиникийн шатанд судлагдаж байгаа бөгөөд эдгээрийн нэг нь хавдрын дархлаа эмчилгээ юм. Нийлэг CpG олигонуклеотид нь (CpG ODN) хавдрын эсрэг дархлааны хариу урвалыг өдөөх чадвартай, цитозин-гуанозин-динуклеотид ихээр агуулсан богино, дан утаслаг ДНХ-ийн дараалал юм. SD101 нь 1-р хэв шинж интерфероний ялгаралыг өдөөх замаар антиген илчлэгч эсийн үүсэлтийг идэвхжүүлж, хавдар өвөрмөц Т эсийн идэвхжлийг хавдрын бичил орчинд нэмэгдүүлдэг TLR9-ийн агонист CpG ODN юм. Энэхүү CpG ODN-ийг хулганад үүсгэсэн хавдарт туршиж, үр дүнг судаллаа.

Материал, аргазүй: АШУУИС-ын Био-Анагаахын хүрээлэнгийн Эсийн биологийн лаборатори, Тархи судлалын лаборатори, АШУУИС-ын Био-Анагаахын сургуулийн Дархлаа судлалын тэнхимийн Эмнэлзүйн эмгэг судлалын лабораторийг түшиглэн хийж гүйцэтгэв.

Судалгаанд бүдүүн шулуун гэдэсний хорт хавдрын MC38 шугаман эсийг ашиглав. Эсийн өсгөврийн ургалт тогтворжсоны дараа C57BL/6 хулганын хэвлий хэсгийн арьсан дор 1×10^6 эсийг тарьж хорт хавдар үүсгэв. Нийт хавдар үүсгэсэн хулганыг эзлэхүүнээр нь хоёр бүлэгт хувааж, эхний бүлэгт PBS (100 мкл), SD101 (50 мкг/100 мкл)–ээр тус бүр 3 удаа үйлчилсэн. Хулганы биеийн болон хавдрын дулааныг үзэж хавдрын урт, өргөнийг хэмжин эзлэхүүнийг тооцсон.

Үр дүн: Туршилтад хамрагдсан хоёр бүлгийн хулганыг (n=10) PBS болон SD101-ээр үйлчилж эхэлснээс хойш 11 хоног ажиглахад хавдрын осолт статистикийн үнэн магадлал бүхий ялгаатай байлаа (p=0.0001). PBS тарьсан бүлгийн хулганын хавдрын эзлэхүүн хугацаа өнгөрөх тусам нэмэгдэж байсан бол SD101 тарьсан бүлгийн хулганын хавдрын эзлэхүүн нэг түвшинд баригдсан.

Дүгнэлт: C57BL/6 хулганад үүсгэсэн хавдарт SD101 эмчилгээ нь хавдрын ургалтыг саатуулах нөлөө үзүүлж байсан бөгөөд хавдрын эмчилгээнд дангаар нь болон хавсарсан байдлаар хэрэглэх боломжтой.

Abstract

Introduction: Cancer is one of the leading causes of death worldwide, and conventional treatments such as surgery, radiation, and chemotherapy are effective against many types of cancer. However, tumor recurrence remains a major clinical problem. In the field of oncology, more effective and less toxic innovative treatments are being investigated in the preclinical and clinical stages, one of which is tumor immunotherapy. Synthetic CpG oligonucleotides (CpG ODN) are short, single-stranded DNA sequences rich in cytosine-guanosine-dinucleotides capable of stimulating antitumor immune responses. SD-101 is a TLR9 agonist CpG ODN that activates the generation of antigen-presenting cells and increases tumor-specific T cells in the tumor microenvironment by inducing Type I IFN.

Purpose: To study the effects of SD-101 treatment in a tumor model using MC38 cells and C57BL/6 mice.

Materials and Methods: Our research was carried out with the support of the Laboratory of Cellular Biology, Laboratory of Neuroscience, and Clinical Pathology Laboratory of the Institute of Bio-Medical Sciences of MNUMS University.

Colon cancer cell line MC38 were cultured in DMEM at 37°C with 5% CO₂ humidity(G.E). After stabilization of the cell culture, cells were injected subcutaneously with a dose of 1×10^6 TO C57BL/6 mice. Total tumor-bearing mice were divided into two groups according to volume, the first group was treated with PBS (100 μL), and the second group was treated with SD101 (50 μg/100 μL) 3 times each. We calculated tumor volume by measuring the length and width of the tumor.(G.E, T.Kh, S.E)

Result: A statistically significant difference in tumor volume was observed between the two groups of mice (n=10) treated with PBS and SD101 for 11 days post treatment (p=0.0001). The tumor volume of mice in the PBS-injected group increased over time, while the tumor volume of mice in the SD101-injected group remained at the same level.

Discussion: In C57BL/6 mouse tumors, SD101 treatment had an inhibitory effect on tumor growth and can be used alone or in combination in tumor therapy.

Keywords: SD101 CpG ODN, TLR9, DMEM, MC38



Н.НЯМДАВААГИЙН НЭРЭМЖИТ
ХАВДАР СУДЛАЛЫН
ҮНДЭСНИЙ ТӨВ

ХАВДАР СУДЛАЛ

14

ДЭХ УДААГИЙН
ХАВДАР СУДЛАЛТ ЭМЧ НАРЫН
ҮНДЭСНИЙ ЧУУЛГА
УУЛЗАЛТ

Н.Нямдаваагийн нэрэмжит Хавдар судлалын үндэсний төв
Хувийн хуулийн, Хавдар судлал, Сэтгүүлчид эрдэм шинжилгээний Аргаар

Улсын бүртгэлийн дугаар: №177 (1999-05-24)

2019, №1 (21)



МУ-ЫН ХҮНИЙ ГАВЪЯАТ ЭМЧ, ДОКТОР, ПРОФЕССОР Н.НЯМДАВААГИЙН НЭРЭМЖИТ

"ХАВДАР СУДЛАЛЫН ТУЛГАМДСАН АСУУДАЛ 2019"

ЭРДЭМ ШИНЖИЛГЭЭНИЙ БАГА ХУРАЛ

НАМТАР | СУДАЛГАА, ШИНЖИЛГЭЭ | ТОЙМ, МЭДЭЭЛЭЛ

| ЭМНЭЛЗҮЙН ТОХИОЛДОЛ | ШИНЭ ТЕХНОЛОГИ



C57BL/6 ҮҮЛДРИЙН ХУЛГАНАД ЛИМФОМА, БҮДҮҮН ШУЛУУН ГЭДЭСНИЙ ХОРТ ХАВДРЫН ЗАГВАР ҮҮСГЭСЭН ДҮН

Батмөнхийн Өлзийсайхан¹, Батпасаагийн Галиндэв², Цолмонгийн Билэгтсайхан³,
Бат-Эрдэнийн Ариунзаяа¹, Алтанбаярын Оюунбаатар⁴, Н.Мишээлт¹, Болормаагийн
Бадмаараг¹, Энхбаярын Баярмаа⁵, Болдбаатарын Энх-Амар¹, Нармандахын Золмөнх¹,
Сандагийн Цогтсайхан¹, Лхагвасүрэнгийн Энхсайхан¹, Чойжилсүрэнгийн Гансүх¹

¹АШУҮИС, Биоанагаахын Сургууль, Дархлаа судлал лабораторийн тэнхим

²АШУҮИС, Шинжлэх Ухаан Технологийн Газар, Цөм Лаборатори

³АШУҮИС, Биоанагаахын Сургууль, Биохимийн тэнхим

⁴АШУҮИС, Биоанагаахын Сургууль, Микробиологийн тэнхим

⁵АШУҮИС, Биоанагаахын Сургууль, Эмгэг судлалын тэнхим

ҮНДЭСЛЭЛ:

Дэлхийн Эрүүл Мэндийн Байгууллагын мэдээлсэнээр хорт хавдар нь дэлхийн 172 улс орны 91 улсад нь нас баралтын тэргүүлэх эсвэл хоёр дахь шалтгаан болж байна. Хамгийн сүүлийн тоо баримтаас харахад 1995 оноос хойш хорт хавдар нь Монгол улсын хүн амын нас баралтын тэргүүлэх шалтгааны 2-р байранд тогтмол орж байна. Монгол улсад зөвхөн 2017 онд 6073 хорт хавдрын тохиолдол шинээр оношлогдсон бөгөөд 4004 хүн хавдрын улмаас нас баржээ. Энэ нь нийт нас баралтын шалтгааны 25.4%-ийг эзэлж байна. Нийт хорт хавдрын 80% нь төгсгөлийн III/IV үе шатанд анхлан оношлогдож байна. 2017 оны байдлаар Монгол улсад нийт 18053 өвчтөн хорт хавдрын улмаас хяналтанд байна. Манай улсад хорт хавдраар оношлогдсон 3 хүн тутмын 2 нь 5 жилийн дотор нас барж байгаа нь үсэрхийлэлт хорт хавдрын загварыг туршилтын амьтанд үүсгэх, цаашид судалгаа шинжилгээнд ашиглах зайлшгүй шаардлагыг харуулж байна.

ЗОРИЛГО:

C57BL/6 үүлдрийн туршилтын хулганад лимфома, бүдүүн шулуун гэдэсний хорт хавдрын загвар үүсгэн, гистологийн

шинжилгээгээр баталгаажуулах

АРГА АРГАЧЛАЛ:

Анагаахын Шинжлэх Ухааны Үндэсний Их Сургуулийн Шинжлэх Ухаан Технологийн Газар, Цөм Лабораторийн Эсийн өсгөвөрийн лаборатори, Амьтны туршилтын лабораторийг түшиглэн хийж гүйцэтгэв. Судалгаанд Лимфома хавдрын EL4 ба бүдүүн шулуун гэдэсний хорт хавдрын MC38 шугаман эсийн загвар ашиглав. Эсийг RPMI болон DMEM орчинд 5% CO₂-ийн чийгшилтэй орчинд 37°C-д өсгөвөрлөсөн. Эсийг 6-7 удаа сэлгүүлэн өсгөвөрийн ургалт тогтворжсоны дараа туршилт судалгаанд ашиглав. C57BL/6 хулганы хэвлийн арьсан доор 1x10⁶ ба 10x10⁶ EL4 (лимфома хавдрын эс) болон MC-38 (бүдүүн гэдэсний хорт хавдрын эс) эсийг тарьж хорт хавдар үүсгэв.

ҮР ДҮН:

Эхний бүлгийн 1x10⁶ эс хэвлийн хөндийд тарьсан туршилтын хулганы амьдрах хугацаа хавдрын эс тарьснаас хойш 24-25 хоног байсан бол 10x10⁶ эс тарьсан туршилтын хулганы амьдрах хугацаа 14-15 хоног байв. C57BL/6 хулганад үүссэн хавдрын хэмжээ ялгаатай байсан бөгөөд

MONGOLIAN NATIONAL UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCES



АИИҮҮГ



Discovery 2024

THE 14TH NATIONAL FORUM OF
MONGOLIAN MEDICAL STUDENTS

ULAANBAATAR, MONGOLIA

THE RESULT OF OX40L-FC FUSION PROTEIN PLASMID ASSEMBLY

T.Khuselt-Odt, G.Enkhtushig¹, S.Enkhtuya¹, T.Ulziikhuu², U.Suvd-Erdene¹, B.Ulziisaikhan², B.Amarbayasgalant², B.Galindev³, Ts.Bilegtsaikhan⁴, B.Ariunzaya², A.Oyunbaatar², B.Badmaarag², M.Misheelt², B.Enkh-Amar², N.Zolmunkh², T.Khongorzul², S.Tsogtsaikhan², L.Enkhsaikhan², Ch.Gansukh²

¹MNUMS, School of Bio-Medicine

²MNUMS, School of Bio-Medicine, Department of Immunology

³MNUMS, Institute of Bio-Medicine

⁴Mongolian National University of Medical Sciences

⁵MNUMS, School of Bio-Medicine, Department of Microbiology,

Department of Infection Control

Email: t.khuseltod@gmail.com Phone: 90147955

Introduction:

Two main agonists were used in T-cell OX-40 receptor pathway stimulation one being the anti-OX40 monoclonal antibody, and the other is the OX40L-Fc fusion protein. The production of OX40L-Fc fusion protein is technologically more straightforward compared to the humanized anti-OX40 antibody, making it cost-effective for large-scale manufacturing and feasible for production in Mongolia.

Objective:

Assembling the OX40L-Fc fusion protein plasmid using recombinant DNA technology

Aim:

1. Design the OX40L-Fc plasmid map
2. Assemble the plasmid using designed OX40L-Fc plasmid map

Materials and method:

This study was conducted with the assistance of the Clinical Pathology Laboratory in the Department of Immunology at the School of Biomedicine, MNUMS, "Laboratory of Microbiology" at the Department of Microbiology and Infection Control, MNUMS and the Laboratory of Molecule biology and Immunobiology at the Institute of Biomedical Sciences.

Designing of plasmid was conducted in SnapGene utilizing the Leader (protein secretion signal sequence), IgG4Fc (immunoglobulin Fc terminal sequence), Traf (protein trimerization sequence), OX40L (OX40 ligand sequence), and pcDNA 3.1 (vector sequence). The DNA sequences for insertion were prepared through PCR amplification. The vector sequence was cleaved using HindIII and XhoI restriction enzymes. Both the PCR products and the cleaved vectors were purified, and their yields were measured. Subsequently, the obtained sequences were assembled via Gibson assembly, and the assembled plasmid was confirmed by PCR.

Result:

Using the Gibson assembly method, a plasmid was cloned, and upon examination of the cloned plasmid, IgG4Fc, Traf, and OX40L sequences were individually confirmed using PCR techniques.

Conclusion:

When the plasmid is examined by the PCR method, the plasmid is found to be assembled.

Keyword: OX40 agonist, OX40L-Fc, Gibson assembly, Plasmid, Recombinant DNA



МУ-ЫН ГАВЬЯТ БАГШ, ПРОФЕССОР
И ПҮРЭВДОРЖИЙН НЭРЭМЖИТ

АЛХАМ УРАГШ 2023

МАГИСТРАНТ, ДОКТОРАНТ НАРТ ЗОРИУЛСАН
ЭРДЭМ ШИНЖИЛГЭЭНИЙ БАГА ХУРАЛ

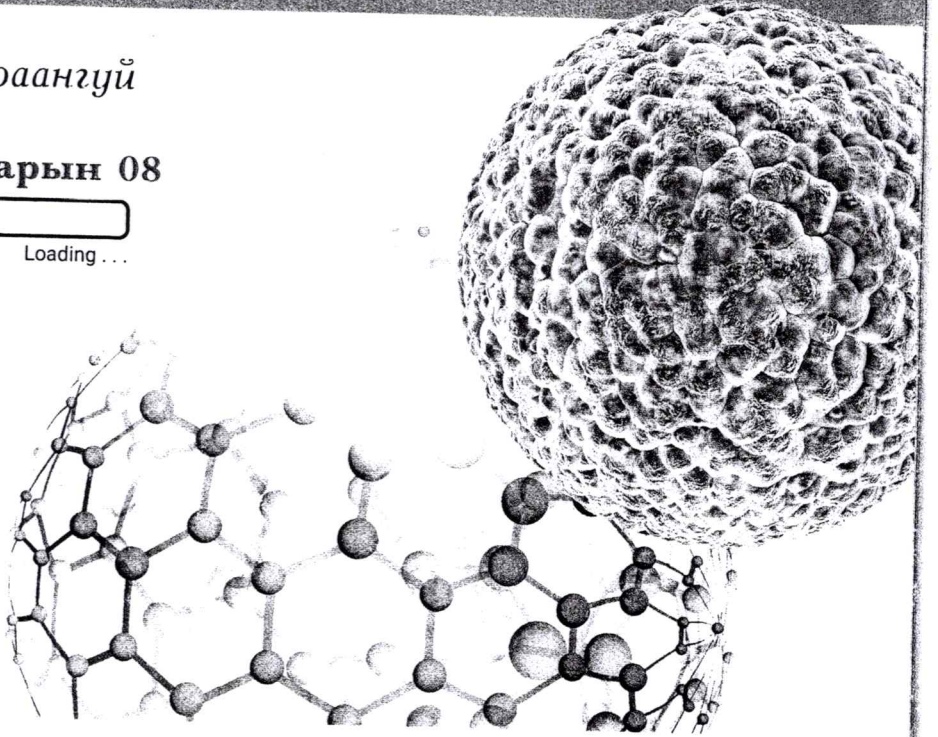
Илтгэлийн хураангуй

2023 оны 12 сарын 08



Loading ...

10 дахь жилдээ



ИВЭЭН ТЭТГЭГЧ БАЙГУУЛЛАГУУД





CC57BL/6 хулганад үүсгэсэн хавдрын загварт SD101 CpG ODN, бага тунгийн циклофосфамид эмчилгээ туршсан дүн

Х.Доржсүрэн¹, Г.Энхтүшиг², Т.Хүсэлт-Од², С.Энхтуяа², А.Эгшиглэн², Т.Өлзийхүү², Б.Өлзийсайхан³, Б.Галиндэв⁴, Ц.Билэгтсайхан⁵, Б.Ариунзаяа³, А.Оюунбаатар⁶, М.Мишээлт¹, Б.Бадмаараг³, Н.Өлзий-Орших⁷, Э.Баярмаа⁸, Б.Энх-Амар³, Н.Золмөнх³, Т.Хонгорзул³, С.Цогтсайхан³, Л.Энхсайхан³, Ч.Гансүх³

¹Улаанбаатар Төмөр Замын Төв Эмнэлэг

²АШУУИС, Био-Анагаахын Сургууль

³АШУУИС, Био-Анагаахын Сургууль, Дархлаа судлалын тэнхим

⁴АШУУИС, Био-Анагаахын Хүрээлэн

⁵Халдварт Өвчин Судлалын Үндэсний Төв

⁶АШУУИС, Био-Анагаахын Сургууль, Бичил-амь судлал, халдварын сэргийлэлт хяналтын тэнхим

⁷УНТЭ, Эмнэлзүйн эмгэг судлалын нэгдсэн лаборатори

⁸АШУУИС, Био-Анагаахын Сургууль, Эмгэг судлалын тэнхим

E-mail: khasochir.dorjsuren@gmail.com, Утас 88072246

Үндэслэл: Хавдрын үед дархлааны хариу урвалаас зайлсхийх үндсэн механизмын нэг нь Т зохицуулагч эсийн урвал юм. Бага тунгийн циклофосфамид эмчилгээ нь Т зохицуулагч эсийн идэвхийг дарангуйлснаар хавдар өвөрмөц дархлааны хариу урвалыг идэвхижүүлдэг. SD-101 нь 1-р хэв шинжийн интерферонийг өдөөх замаар антиген илчлэгч эсийн үүсэлтийг идэвхжүүлж, хавдар өвөрмөц Т эсийг хавдрын бичил орчинд ихэсгэдэг. Иймээс дээрхи эмчилгээг хавсран хийж хавдрын эсрэг нөлөөг туршилтын амьтанд тодорхойлох нь эмчилгээний ач холбогдолтой юм.

Зорилго: C57BL/6 хулганад MC38 эсээр үүсгэгдсэн хавдрын загварт SD101 CpG ODN, бага тунгийн циклофосфамид хавсарсан эмчилгээний нөлөөг судлах

Материал, аргазүй: Эмнэлзүйн эмгэг судлалын лаборатори, АШУУИС-ын Био-Анагаахын хүрээлэнгийн Эсийн биологийн лаборатори, Тархи судлалын лабораторийг түшиглэн хийж гүйцэтгэлээ.

Судалгаанд бүдүүн шулуун гэдэсний хорт хавдрын MC38 шугаман эс ашиглав. C57BL/6 хулганын хэвлийн хоёр талд арьсан дор 1x10⁶ тунгаар MC38 эсийг тарьж үсэрхийлэлт хорт хавдрын загвар үүсгэв.

SD101 эмчилгээг өнжөөд 1 удаа 50мкг тунгаар эмчилгээ эхэлсэний 1, 3, 5 дахь хоногт нийт гурван удаа, бага тунгийн циклофосфамид эмчилгээг 40 мг/кг тунгаар хэвлийн хөндийд долоо хоногт 2 удаагийн давтамжтайгаар нийт 4 удаа хийсэн.

Үр дүн: Туршилтад хамрагдсан 4 бүлгийн хулганыг (PBS, SD101, циклофосфамид, хавсарсан) 20 хоног ажиглахад хавсарсан бүлэгт эмчилгээний үр дүн бусад бүлэгтэй харьцуулахад статистикийн үнэн магадлал бүхий ялгаатай байлаа (p<0.01). Хавсарсан бүлэгт хавдрын эсрэг системийн хариу урвал ажиглагдлаа.

Дүгнэлт: C57BL/6 хулганад үүсгэсэн хавдарт SD101 болон бага тунгийн циклофосфамид хавсарсан эмчилгээ нь үр дүнтэй байна.

Түлхүүр үгс: MC38, циклофосфамид, SD101, хавдрын эсрэг хэсэг газрын эмчилгээ, хавдрын эсрэг дархлаа



CRE

Б.

¹¹АШУУИ

Үндэслэл: Танин сэтгэцийн дутуу явцтай, янз бүрийн улсад оюуны хомс, хомсдол өвчин нэмэгдэж буй шалтгаанууд нь төрөлжээний дутагдал, хомсдолыг үүсгэж хэмээн тодорхойлж энэ мутаци илэрд судалсан судалгаа

Зорилго: CRBN ген зорилоо.

Материал, арга зүй: Хүрээнд цуглуулсан гүйцэтгэсэн. Мэргэжлийн мэргэжлийн явцад осолгэмтэлд өртөө нарийн мэргэжлийн F71, F72, F73, F78, F Судалгаанд EDTA-тай вакуум хуураар турш эргүүлж цага



CAMI 2022
Seventh international
conference

**CURRENT ADVANCES IN MICROBIOLOGY AND
IMMUNOLOGY**

ABSTRACT BOOK



October 20-21, 2022
Ulaanbaatar, Mongolia

**Current Advances in Microbiology and Immunology
International Online Conference**

**OX40L-F_C FUSION PROTEIN MODELING OF THREE DIMENSIONAL STRUCTURE,
DYNAMIC AND INTERACTION**

Amarbayasgalant B¹, Mishieru M.K², Ulziisaikhan B³, Enkhsaikhan L³, Gansukh Ch³

¹School of Bio-medicine, MNUMS,

²School of Medicine, MNUMS,

³Department of Immunology, School of Bio-medicine, MNUMS

Gansukh@mnumns.edu.mn, 99179970

Amarbayasgalant b@mas.ac.mn@mas.ac.mn, 80188963

Introduction: Immunotherapy for cancer using protein drugs is one of the main topics of research around the world. Protein structure, dynamics, and interaction modelling *in silico* experiments could be beneficial in the term of time, economy and could provide better results. We aim to develop cancer treatment based on the OX-40 immune chekpoint using the OX40L-OX40 interaction. To build better protein drug (OX40L-F. fusion protein) we need *in silico* system to screen protein drug candidates based on protein tertiary structure, protein dynamics and protein-ligand interaction.

Aim: To develop *in silico* system to study OX40L-F. fusion protein structure modeling, protein dynamic, and protein-ligand interactions.

Materials and methods: The three-dimensional protein structure and interactions were determined using the Alphafold-2 artificial intelligence system. Protein molecular dynamics were analyzed using the Gromacs program. Protein sequences from OX40L-F. fusion protein are patented protein using US20160024176A1.

Results: We developed a system to screen OX40L-F. fusion protein candidates using three-dimensional protein structure modeling, protein dynamic, and protein-ligand interaction.

Conclusion: In conclusion, using this system, we were able to test candidate OX40L-F. fusion protein.

Keyword: Alpha-fold2, protein, structure, molecular dynamic, drug design

CAMI 2022
Seventh international
conference

**CURRENT ADVANCES IN MICROBIOLOGY AND
IMMUNOLOGY**

ABSTRACT BOOK



October 20-21, 2022
Ulaanbaatar, Mongolia

CANCER EXPERIMENTAL THERAPEUTIC MODEL IN C57BL/6 MICE USING MC38 CELL LINE

Urzaisaibhan B¹, Gabndev B², Bilegsaikhan Ts³, Ariunzaya B⁴, Oyunsbatuu A⁵, Mishiery M.K⁶, Badmuraag B⁷, Ulii-Orshikh N⁸, Bayarmaa E⁹, Enkh-Amara B¹⁰, Zolbunakh N¹¹, Khongorzal T¹², Tsogtsaikhan S¹³, Enkhbayar L¹⁴, Ganzakh Ch¹⁵

¹Department of Immunology, School of Biomedicine, MNUAMS
²Institute of Biomedical Sciences, MNUAMS

³National Center for Communicable Diseases

⁴Department of Microbiology and Infection Prevention Control, School of Biomedicine, MNUAMS

⁵Clinic pathologic laboratory, First Central Hospital Mongolia

⁶Department of Pathology, School of Biomedicine, MNUAMS

Introduction: According to estimates from the World Health Organization (WHO) in 2015, cancer is the first or second leading cause of death before age 70 years in 91 of 172 countries. Since 1995, cancer was the second leading cause of mortality in Mongolia population. In our country, 6073 new cases of cancer were registered in 2017, while 4004 people died due to cancer, which accounted for 25.4% of the total cause of death. According to data, around 18053 patient's health was monitored in Mongolia, and unfortunately, 80% of all cancer is initially diagnosed at the third or fourth stages of cancer. In other words, 2 out of every 3 people diagnosed with cancer have died within 5 years of diagnosis, indicating the need to develop a cancer animal model for experimental animals and to implement them for future researches.

Aim: To establish the cancer model using MC38 syngenic cell line and C57BL/6 mice. To confirm cancer model by histological examination and to test a local experimental treatment using bacterial genomic DNA.

Materials and methods: The MC38 mouse colon adenocarcinoma cell line was used in the experiment. To generate cancer model 1×10^6 MC38 tumor cells were injected subcutaneously at the site of the abdomen of syngenic mice. Histological analysis was performed by an Olympus BX53 microscope using the DP2-SAL program.

Results and conclusions: MC38 cells were used to establish metastatic and non-metastatic colorectal cancer model in C57BL/6 mice. Bacterial DNA therapy reduced tumor growth in mice on days 25 and 30 of the experiment ($p < 0.05$).

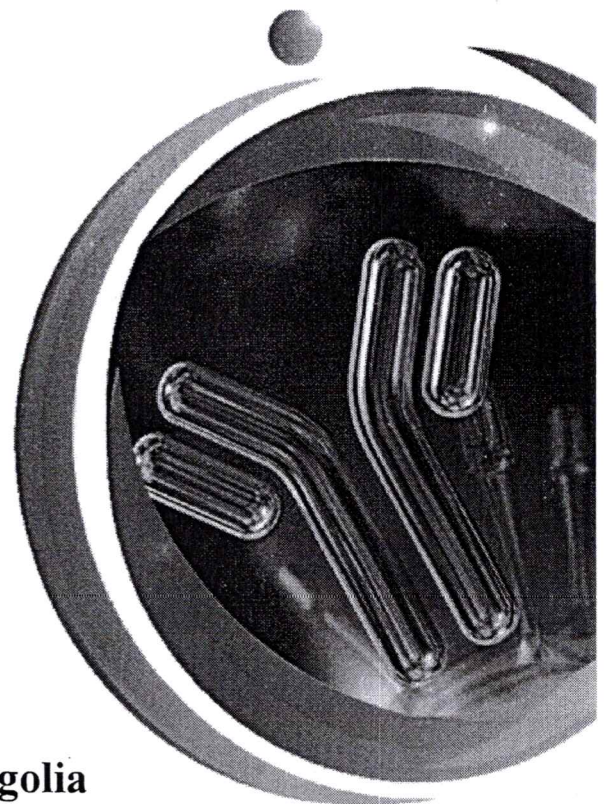


Recent Advances in Immunology 2020

International Online Conference

Abstract Book

October 16, 2020



Ulaanbaatar, Mongolia

COLORECTAL CANCER MODEL IN C57BL/6 MODEL MICE USING MC38 CELL LINE

Ulziisaikhan.B¹, Galindev.B², Bilegtsaikhan.Ts³, Ariunzaya.B¹, Oyunbaatar.A⁴, Misheelt.M¹, Badmaarag.B¹, Enkh-Amar.B¹,
Ulzii-Orshikh N⁵, Bayarmaa F⁶, Zolmunkh N¹, Khongolzul T¹, Tsogtsaikhan S¹, Enkhsaikhan I.¹, Gansukh Ch¹

¹MNUMS, School of Bio-Medicine, Department of Immunology and Laboratory

²MNUMS, Department of Science and Technology, Core Laboratory

³MNUMS, School of Bio-Medicine, Department of Biochemistry

⁴MNUMS, School of Bio-Medicine, Department of Microbiology

⁵Clinic pathologic laboratory, First Central Hospital Mongolia

⁶MNUMS, School of Bio Medicine, Department of Pathology

Background. According to World Health Organization (WHO), cancer is the first or second leading cause of mortality before age 70 years in 91 of 172 countries. Globally, about 1 in 6 deaths is due to cancer. Since 1995, cancer has been the second leading cause of mortality in Mongolia. In 2017, 6073 new cases of cancer were registered and cancer mortality accounted to 4004 people in Mongolia. Unfortunately, 80% of all cancer is initially diagnosed at the third or fourth stages of cancer. In other words, only 1 out of every 3 people diagnosed with cancer surviving 5 years after diagnosis, indicating the need to develop cancer animal model for experimental research.

Methods. The MC38 colon adenocarcinoma cell line was used in the experiment. The cancer cells were grown in a DMEM environment at 5 percent CO₂ levels at a temperature of 37°C. The 1x10⁶ MC-38 cancer cells were injected subcutaneously at the abdomen of C57BL/6 model mice. Tumor size was monitored after cell injection. Histological analysis was performed by an Olympus BX53 microscope using the DP2-SAL program.

Results.

Tumor size significantly increased 7 days after cell injection. Survival time after MC38 cell injection were 36.5±1.75 days. Tumor volume were reached around 2766±243.3 mm³ at 27 days post injection. Histological examination revealed that there were no or little immune response against injected cells. Core of the tumor growth has no cellular structure observed meaning that necrosis occupied the core part of tumor growth due to limitation of blood supply.

Conclusion.

We successfully established colorectal cancer model in C57BL/6 mice. This cancer animal model is suitable for cancer immunotherapy and other therapeutic approaches.

Ичинхорлоогийн ПҮРЭВДОРЖ

МУ-ын гавъяат багш,
Удамзүйн ухааны доктор, профессор

1942 онд Дундговь аймаг, Дэлгэрцогт сумын нутаг Цехир уулын энгэрийн "Хонгор адууны дунд бууцанд" төрсөн.

1960 онд Дэлгэрцогт сумын 7 жилийн дунд сургууль төгссөн.

1960-1964 онд Улаанбаатар хотын Хүн эмнэлгийн техникумыг "Бага эмч, Эх баригч" мэргэжлээр төгссөн.

1966-1973 онд Москвагийн И.В.Ломоносовын нэрэмжит Улсын Их Сургуульд суралцаж "Хүний удамзүйч" мэргэжлээр төгссөн.

1964-1965 онд Дорноговь АУ дунд сургуульд багш, аймгийн ХЗЭ-ийн хорооны II дарга 1966-1968 онд Дорноговь аймгийн Даланжаргалан сумын бага эмчийн салбарын эрхлэгчээр ажилласан.

1973 оноос АУДС, АУИС, АШУУИС-д тэнхимийн эрхлэгч, багшаар 45 дахь жилдээ ажиллаж байна. Анагаахын удамзүй, Дархлаа судлал, Молекул биологи гэсэн шинэ салбаруудыг үүсгэн бий болгож, эдгээр салбарын үндэсний мэргэжилтнүүдийг бэлтгэхэд хүч хөдөлмөрөө зориулж ирсэн.

1983 онд Удамзүйн шинжлэх ухаанаар докторын зэрэг хамгаалж, 2000 онд профессор цол хүртсэн.

2010 онд Монгол улсын гавьяат багш цол хүртэж 2011 онд МАУАкадемийн гишүүнээр сонгогдсон.

Ном сурах бичиг 28-г бичиж, гадаад дотоодын сэтгүүлд 115 гаруй эрдэм шинжилгээний бүтээл нийтлүүлж, сонин сэтгүүлд 200-аад нийтлэлийн материал хэвлүүлжээ.

Энэ хугацаанд докторын зэрэг торилсон нэг сэдэвт 9 бүтээлийг удирдаж, докторын эрдэм шинжилгээний ажлын албан ёсны шүүмжлэгчээр 6 удаа ажилласан.



АШУУИС
БИОАНАГААХЫН
СУРГУУЛЬ

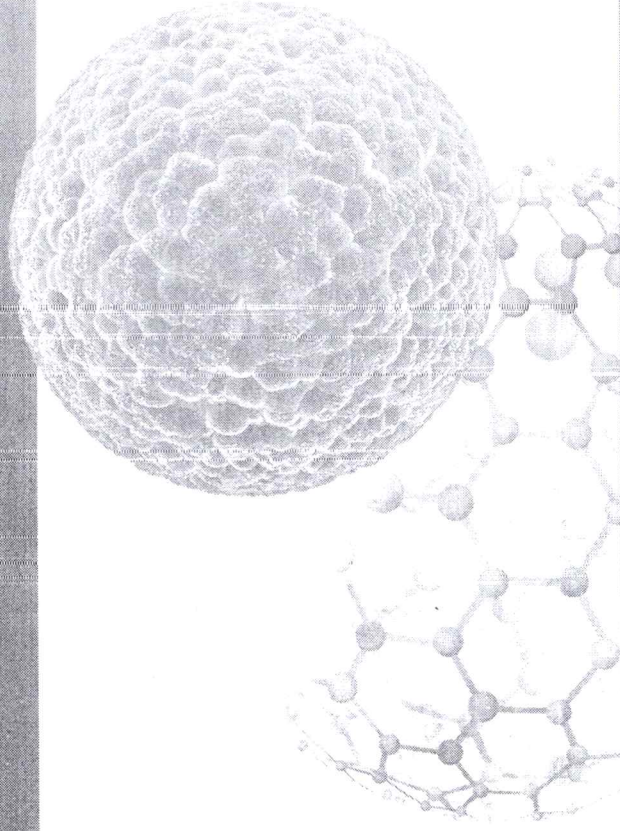


АЛХАМ УРАГШ
2019

МУ-ЫН ГАВЪЯАТ БАГШ, ПРОФЕССОР
И.ПҮРЭВДОРЖИЙН НЭРЭМЖИГ

АЛХАМ УРАГШ 2019

МАГИСТРАНТ, ДОКТОРАНТ НАРТ ЗОРИУЛСАН
ЭРДЭМ ШИНЖИЛГЭЭНИЙ БАГА ХУРАЛ



Ивээн гэтлэгч:



Улаанбаатар
2019 он

ХУРЛЫН ХӨТӨЛБӨР

9.00 – 9.30	Хурлын бүртгэл
9.30 – 9.40	Хурлын нээлтийн ажиллагаа АУ-ы доктор, дэд профессор Ц.Түвшинжаргал
ЗОЧИН ИЛТГЭЛҮҮД	
9.40 – 10.20	Зочны илтгэл 1 МУ-ын гавъяат багш, Удамзүйн ухааны доктор, профессор И.Пүрэвдорж
10.20 – 11.00	Зочны илтгэл 2 Акадсмич, ЛШУ ы доктор, профессор Д.Цэрэндагва
11.00 - 11.20	Цайны завсарлага
ҮДЭЭС ӨМНӨХ ХУРАЛДААН (Магистрант)	
11.20 - 12.10	256 зүслэгт, өндөр тодролтой Компьютерт томографи ашиглан уушгины ганц зангилааг оношлох асуудал <i>Ан Жунфен</i>
	C57BL/6 үүлдрийн хулганад үсэрхийлэлт хорт хавдрын загвар үүсгэсэн дүн <i>Б.Өлзийсайхан</i>
	Бөөр хамгаалах үйлдэлтэй зарим ургамлын биологийн идэвхт бодисыг тодорхойлсон үр дүнгээс <i>И.Энхцог</i>
	Лейкемийн эмчилгээний үеийн ясны шавиа чөмөгний эргэн сэргэлтийг судалсан дүн <i>Э.Элбэгжаргал</i>
	Асуулт хариулт
Цайны цаг 12.10 – 13.00	
ҮДЭЭС ХОЙШИХ ХУРАЛДААН (Магистрант)	
13.00 – 14.10	Насанд хүрсэн Монгол хүний цочмог миелоид лейкогийн үед FLT3 ITD, NPM1 мутацуудыг илрүүлсэн дүн <i>О.Солонго</i>
	Туршилтын амьтанд үүсгэсэн үений үрэвслийн эмгэг загварт уламжлалт эм “Сэндэн-4”-ийн үзүүлэх нөлөө <i>Ц.Соёлмаа</i>
	Умайн хүзүүний карциномын соронзон резонанст томографийн оношилгооны асуудалд <i>Д.Уян-Эгшиг</i>
	Хий үүсгэгч талст бодис хэрэглэн ходоодны хавдрын шинжүүдийг Компьютерт томографийн оношлогоогоор судалсан дүн <i>Я.Энхтуул</i>
	Элэгний хорт хавдрын эс дэх хавдар дарангуйлагч TP53 генийн мутаци <i>Б. Хүрэлсүх</i>
Асуулт хариулт	
(Докторант)	
14.10 – 15.00	Ахизунбер бэлдмэлийн <i>Candida albicans</i> -ын эсрэг нөлөөлсөн байдлыг судалсан дүн <i>М. Батсуурь</i>
	Настангуудад илэрсэн эмийн шалтгаант гаж нөлөөний үнэлгээ <i>С.Сарнай</i>
	Тархины шигдээсийн эмгэг загвар (MCAO/R)-г хүдрийн заарын нөлөөг тодорхойлсон дүн <i>Г.Раднаа</i>
	Асуулт хариулт
15.00 – 15.30	Санал шүүмжлэл, Дүн гаргах
15.30 – 16.00	Хаалтын ажиллагаа, Шагнал гардуулах

түүний мэдрэг чанар нь 95,6%, өвөрмөц чанар нь 83,5%, буруу оношлогдох хувь 16,4%, оношлогдоогүй 3,7% байв. Гурван бүлгийн УГЗ-ны тодосгогч хийсэн утгыг анализаар тодорхойлсон: Хортой зангилаа болон үрэвсэлтэй зангилааны тодосгогч хийсэн утга болон зангилаа/аортын утгын харьцуулалт (S/A)-ын утга нь хоргүй зангилааны утгаас их байна. Мөн хоёр бүлгийн хоорондох зөрүү (iMXOI) мэдэгдэхүйц байгаа боловч хоргүй зангилаа болон үрэвсэлтэй зангилааны хоорондын зөрүү нь ($P>0.05$)-ээс ихгүй байна. Хортой зангилааны тодосгогч хийсэн утга болон зангилаа/аортын харьцуулсан утга (S/A) нь үрэвсэлтэй зангилааны утгаас их байгаа боловч эрс ялгаа ($P>0.05$) байхгүй. УГЗ-ны хугацаа болон нягтралын графикыг 4 хэлбэрт хувааж болно. I хэлбэр: Хурдан өсч хурдан буурах хэлбэрийн II хэлбэр: Хурдан өсч, удаан буурах хэлбэр, III хэлбэр: Тогтвортой удаан хэлбэр, IV хэлбэр: Жигд бус хэлбэр. Хортой зангилааны TDC нь ихэвчлэн I хэлбэртэй, үрэвсэлтэй зангилааны TDC ихэвчлэн II хэлбэртэй, хоргүй зангилааны TDC нь ихэвчлэн II хэлбэртэй байна. Үүнээс гадна үрэвсэлтэй зангилааны TDC-ийн налуу нь хортой зангилаанаас их байх боловч тодосгогч хийсэн хамгийн дээд утга нь хортой зангилааны утгаас бага байна.

Дүгнэлт:

1. 256 зүслэгт iCT1024 матриц нь уламжлалт 512 матрицтай харьцуулахад УГЗ-ны хэмжээ, хэлбэр, бүтэц, орчны эдийн өөрчлөлт, хоргүй, хортой эсэхийг ялгахад давуу талтай байна.
2. Хортой болон үрэвслийн зангилааны BF, BV болон PS нь хоргүй зангилаанаас эрс өндөр ($P<0.01$) байна. Үрэвслийн зангилаа болон хортой зангилааны BF, BV утга маш өндөр, харин PS утгын хувьд үрэвсэлтэй зангилааных хортой зангилааныхаас байв.
3. Тодосгогчтой КТ-ийн шинжилгээнд нягтын утга нь >20 HU, $S/A>10\%$, $BV>5$ mL/100 mg бол хортой зангилаа гэж хамгийн түрүүнд таамаглах нь зүйтэй. Уушгины хортой зангилаа болон үрэвсэлтэй зангилааг TDC төлөв болон TDC дээд үзүүлэлтийг илрэх хугацааг нэгтгэснээр ялган оношлох боломжтой байна.

**C57BL/6 үүлдрийн хулганад үсэрхийлэлт хорт хавдрын загвар
үүсгэсэн дүн**

*Б.Өлзийсайхан¹, Б.Галиндэв², Ц.Билэгтсайхан³, Б.Ариунзаяа¹, А.Оюунбаатар⁴,
М.Мишээлт¹, Б.Бадмаараг¹, Н.Өлзий-Орших⁵, Э.Баярмаа⁶, Б.Энх-Амар¹, Н.Золмөнх¹,
Т.Хонгорзул¹ С.Цогтсайхан¹, Л.Энхсайхан¹, Ч. Гансүх¹*

¹АШУУИС, Био-Анагаахын Сургууль, Дархлаа судлал, Лабораторийн тэнхим

²АШУУИС, Шинжлэх Ухаан Технологийн Газар, Цөм Лаборатори

³АШУУИС, Био-Анагаахын Сургууль, Биохимийн тэнхим

⁴АШУУИС, Био-Анагаахын Сургууль, Микробиологийн тэнхим

⁵УНТЭ, Эмнэлзүйн эмгэг судлалын нэгдсэн лаборатори

⁶АШУУИС, Био-Анагаахын Сургууль, Эмгэг судлалын тэнхим

E-mail: gansukh@mnumts.edu.mn, утас: 99479970

Үндэслэл: Дэлхийн Эрүүл Мэндийн Байгууллагын мэдээлсэнээр дэлхийн 172 орноос 91 улсад хорт хавдрын шалтгаант нас баралт нь туйхан орны нас баралтын нэгдүгээр эсвэл хоёрдугаар шалтгаан болж байна. Хорт хавдар нь Монгол улсын хувьд 1995 оноос хойш хүн амын нас баралтын тэргүүлэх шалтгааны 2-р байранд тасралтгүй орж байна. Манай улсад зөвхөн 2017 онд 6073 хорт хавдрын шинэ

4004 people died due to cancer, which accounted for 25.4% of the total cause of death. According to data, around 18053 patient's health was monitored in Mongolia, and unfortunately, 80% of all cancer is initially diagnosed at the third or fourth stages of cancer. In other words, 2 out of every 3 people diagnosed with cancer have died within 5 years of diagnosis, indicating the need to develop a cancer animal model for experimental animals and to implement them for future research.

Aim: The aim of the study was to generate metastatic cancer model in C57BL/6 mouse using the MC38 cell line.

Materials and methods: The MC38 mouse colon adenocarcinoma cell line was used in the experiment. To generate metastatic cancer model 1×10^6 or 10×10^6 MC38 tumor cells were injected subcutaneously at the site of the abdomen of C57BL/6 mice. Histological analysis was performed by an Olympus BX53 microscope using the DP2-SAL program.

Results: Tumor size was different depending on injected cell numbers. Metastatic tumors were confirmed by histological analysis in a variety of organs such as kidney, skin, and lung.

Conclusion: Metastatic cancer model of tumor cell line in C57BL/6 mice can be used for diagnostic and treatment purposes in further experiments.

MR b диффузийн горимт зураглалаар Монгол үндэстний архинаас хамааралтай элэгний хатуурлын үе шатыг оношлох судалгаа

Г.Хөвчин (HUBUQIN)¹, Ц.Эрдэмбилэг², Д.Гончигсүрэн³

¹-Өвөр Монголын Үндэстний Их Сургууль,

²-АШУУИС,

³-Грандмед эмнэлэг

e-mail: 284011463@qq.com, Утас: 95288788

Үндэслэл: Өвөр Монголын газар нутаг бол манай улсын Монгол үндэстэн төвлөрөн суудаг бүс нутаг бөгөөд үүнээс Тунлиао хотод хамгийн олон Монгол үндэстэн суудаг буюу ойролцоогоор 46,7%-ийг эзэлнэ. Хойт бүс нутгийн хүйтэн сэрүүн уур амьсгал болон Монгол угсаатны онцлог шинж, үндэстний газар нутгийн онцлог зэргээс шалтгаалан хоол хүнсэндээ махыг түлхүү хэрэглэдэг ба архи уух зуршил ихтэй байдаг. Амьдралын түвшин дээшлэх тусам архинаас хамааралтай элэгний хатууралтай өвчтөний тоо өсөн нэмэгдсээр байна. Архинаас хамааралтай элэгний хатуурлын хожуу үе нь ихэвчлэн элэгний гаралтай тархины өвчин, хоол боловсруулах замын цус алдалт, хоёрдогч халдвар болон хавдар зэргийг үүсгэдэг. Иймээс архинаас хамааралтай элэгний хатуурлыг эрт үед нь оношлох, эмчлэх, үе шатыг оновчтой тогтоох нь өвчин эмгэгийн тавиланд нөлөөлөх онцгой ач холбогдолтой. Иймд элэгний хатуурлыг оношлох оновчтой, нарийвчлал өндөртэй, инвазив бус аргаар судлах нэн яаралтай шаардлагатай байна.

MR шинжилгээ нь инвазив бус, ионжуулагч цацраггүй, дурын чиглэл, хавтгайд дүрслэх ба зөөлөн эдийн нарийвчлал маш өндөр, ялангуяа сүүлийн жилүүдэд MR