

# Облікова картка ДіР



## I. Загальні відомості

**Державний обліковий номер:** 0219U001574

**Державний реєстраційний номер:** 0116U002409

**Особливі позначки:** відкрита

**Дата реєстрації:** 07-02-2019

## II. Етап виконання ДіР

**Номер етапу:** 3

**Назва етапу:** Дослідити протипухлинні, антиметастатичні та імуномодулюючі властивості створених протипухлинних вакцин та обґрунтувати доцільність їх застосування у протипухлинній імунотерапії.

**Початок етапу:** 01.2018

**Закінчення етапу:** 12.2018

**Вид звітнього документа:** Остаточний звіт

## III. Відомості про виконавця ДіР

**Повне найменування юридичної особи (або ПІБ фізичної особи):** Національний інститут раку

**Код за ЄДРПОУ:** 02011976

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

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

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Розмір організації:**

**Телефон:** (044)259-01-86, (044)259-02-73

#### **IV. Відомості про співвиконавців ДіР**

**Повне найменування юридичної особи (або ПІБ фізичної особи):** ННЦ "Інститут біології" Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Кафедра мікробіології та загальної імунології

**Код за ЄДРПОУ:** 02070944

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Розмір організації:**

**Телефон:**

**Внесок співвиконавця у звітний етап:**

**Повне найменування юридичної особи (або ПІБ фізичної особи):** Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології

**Код за ЄДРПОУ:** 05416946

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Розмір організації:**

**Телефон:**

**Внесок співвиконавця у звітний етап:**

#### **V. Відомості про замовника ДіР**

**Повне найменування юридичної особи (або ПІБ фізичної особи):** Міністерство охорони здоров'я України

**Код за ЄДРПОУ:** 00012925

**Місцезнаходження:** вул. Грушевського, 7, м. Київ, Київ, 01021, Україна

**Форма власності:**

**Сфера управління:** Кабінет Міністрів України

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Розмір організації:**

**Телефон:** 380442536194

## VI. Джерела, напрями та обсяги фінансування ДіР

**Підстава для проведення ДіР:** 43 - власна ініціатива (якщо робота виконується з власної ініціативи за кошти виконавця НДР або безкоштовно)

**Напрямок фінансування:** 2.1 - фундаментальні дослідження

### Джерела фінансування

**7714 - кошти місцевого бюджету**

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| Фактичний обсяг фінансування (тис. грн.): 476.17 |
|--------------------------------------------------|

## VII. Відомості про ДіР

### Назва роботи українською:

Розробити та обґрунтувати доцільність застосування сучасних нано- та клітинних технологій для підвищення протипухлинної та імуномодуляторної властивостей вакцин на основі дендритних клітин

### Назва роботи англійською:

To develop and justify the feasibility of modern nano- and cellular technologies to enhance the anticancer and immunomodulatory properties of vaccines based on dendritic cells

### Реферат українською:

Об'єкт дослідження - дендритні клітини, магнітний наноконкомплекс, біодеградабельні наночастинки, протипухлинні вакцини; експериментальні пухлинні процеси. Мета роботи - з використанням сучасних нано- та клітинних технологій підвищити протипухлинну та імуномодуляторну властивості вакцин на основі дендритних клітин, дослідити їх біологічні властивості та обґрунтувати доцільність використання у протипухлинній імунотерапії. Методи дослідження - методи експериментальної онкології, метод культури клітин, цитофлюориметричні, імунологічні, молекулярно-генетичні, статистичні. Встановлено, що дендритні клітини (ДК), генеровані з моноцитів хворих на злоякісні новоутворення відносяться до клітин середнього ступеня зрілості та експресують підвищений рівень мРНК імуносупресивних цитокінів TGF- $\beta$ , IL-10 та ферменту IDO, характеризуються зниженою здатністю до продукції біоактивного IL-12. Комбінація ЛПС+IFN- $\gamma$  сприяє Tх1- поляризації генерованих ДК, не індукуючи при цьому їхні толерогенні властивості. Встановлено, що екстракт цитоплазматичних мембран (ЕЦМ) St. Aureus Wood 46 сприяє достовірному посиленню експресії молекул CD86 та HLA-DR на генерованих ДК та зниженню їхньої фагоцитарної активності. Комбінація IFN- $\gamma$  та ЕЦМ сприяє підвищенню рівнів експресії мРНК Tх1-поляризованих цитокінів та збільшенню рівня експресії CCR7, що свідчить про зростання міграційної активності ДК та здатності ініціювати імунну відповідь. Розроблено технологію одержання магнітного наноконкомплексу (МНК), яка включає механічну обробку ліофілізованих пухлинних клітин та наночастинок (НЧ) оксиду заліза Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> у мікрівібромліні MMVE-0,005. Визначено найбільш оптимальну концентрацію НЧ оксиду заліза для навантаження генерованих ДК, яка становить 8\*10<sup>-12</sup> г/мл та розроблено методику цитологічного забарвлення генерованих ДК за методом Ліллі. Створено нові протипухлинні вакцини на основі ДК миші та МНК із застосуванням клітин саркоми 37 або карциноми легені Льюїс. У мишей з карциномою Льюїс вплив ДК-вакцини та магнітного поля сприяв значному зниженню рівня мРНК IL-4, підвищенню рівня мРНК IFN- $\gamma$ , зниженню рівня експресії мРНК TGF- $\beta$  та FoxP3 у селезінці та лімфатичних вузлах. Протипухлинний ефект ДК, навантажених МНК, асоціювався із суттєвим зниженням рівня експресії мРНК FoxP3 та IL-10 в клітинах лімфатичних вузлів та деяким збільшенням їхнього розміру у мишей з саркомою 37. Розроблено технологію отримання НЧ із сополімерів молочної та гліколевої кислот (PLGA) та лізату пухлинних клітин. У результаті навантаження PLGA-НЧ у ДК людини зростав рівень експресії молекул костимуляції CD86, HLA-DR, HLA-ABC та маркера зрілості CD83 на 15-20 %, що свідчить про їх стимулюючий вплив на дозрівання ДК.

### Реферат англійською:

Objects of the study - dendritic cells, magnetic nanocomplex, biodegradable nanoparticles, antitumor vaccines, experimental tumors (Lewis lung carcinoma, sarcoma 37). The aim of the study - to increase the antitumor and immunomodulatory properties of vaccines based on dendritic cells created with engagement of up-to-date nano- and cellular technologies, to investigate their biological properties, and to rationalize their using in anti-tumor immunotherapy. Methods - methods of experimental oncology, cell culture, flow cytometry, immunological, molecular-genetic and statistical methods. Dendritic cells (DCs) from cancer patients, according to their phenotypic properties refer to cells of middle degree of maturity and express an elevated mRNA level of cytokines TGF- $\beta$ , IL-10 and the IDO enzyme, and they are characterized by reduced ability to produce IL-12. The

combination of IFN- $\gamma$  and LPS promotes Th1-polarization of generated DCs without inducing their tolerogenic properties. St. aureus Wood 46 extract of cytoplasmic membranes (ECM) have been found to significantly increase the expression of CD86 and HLA-DR molecules on the generated DCs and decrease their phagocytic activity. It has been shown that the combination of IFN- $\gamma$  (10,000 IU/ml) and ECM increases the expression of Th1-polarizing cytokines and increases the CCR7 chemokine expression. The magnetic nanocomplex (MNC) technology is developed, which includes the lyophilized tumor cells and nanoparticles (NP) of iron oxide Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> mechanical treatment with MMVE-0,005 micro mill. The most optimal concentration of iron oxide NP for generated DC loading, which is 8\*10<sup>-12</sup> g/ml, is determined. Moreover, the Lillie staining technique for staining of DC with NP was developed. New anti-tumour vaccines based on mouse DC and MNC have been created using sarcoma 37 or Lewis lung carcinoma cells. In mice with Lewis carcinoma, the combined effect of DC vaccine and magnetic field contributed to a significant decrease of IL-4 mRNA, increase of IFN- $\gamma$  mRNA levels and decrease of TGF- $\beta$  and FoxP3 transcription factor mRNA expression in the spleen and lymph nodes. Antitumor effect of DCs loaded with MNC without and under magnetic field control was associated with a significant decrease in expression level of FoxP3 and IL-10 mRNA in lymph node cells. Some increase in the lymph nodes size was also revealed in mice with Sa 37. The technology of NP obtaining from copolymers of lactic and glycolic acids (PLGA) and tumor cells lysate was developed. As a result of human DCs loading by PLGA-NP, the levels of CD86, HLA-DR, HLA-ABC and CD83 maturation molecules expression increased by 15-20%, indicating their stimulating effect on the DCs maturation.

**Індекс УДК:** 616-006, 611.018.83:615.371:616-006

**Коди тематичних рубрик:** 76.29.49

**Керівники роботи**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:** Храновська Наталя Миколаївна

**Науковий ступінь:**

**Вчене звання:**

**Ідентифікатор ORCID ID:**

**Додаткова інформація:**

## **VIII. Наукова (науково-технічна) продукція (НТП)**

## **IX. Бібліографічний опис**

The antitumor nanovaccination under magnetic field control / O. Makeienko, N. Khranovskaya, O. Skachkova [et al] // IEEE 38th International Conference on Electronics and Nanotechnology (ELNANO). 24-26 April 2018. Kyiv, Ukraine. - P. 267-270.

## **Х. Заключні відомості**

**Керівник юридичної особи**

Колеснік Олена Олександрівна

**Перелік осіб-виконавців**

Іномістова М.В.

Горбач О.

Скачкова О.В.

Храновська Н.М.

**Відповідальний за підготовку  
облікових документів**

**Телефон**

**Реєстратор**

**Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є  
відповідальним за реєстрацію наукової  
діяльності**

