Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0825U000288

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 16-01-2025

Статус: Запланована

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Пікус Поліна Олексіївна
2. Polina O. Pikus

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 091

Назва наукової спеціальності: Біологія

Галузь / галузі знань: біологія

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: біологія та біохімія

Дата захисту:

Спеціальність за освітою: цитологія, гістологія

Місце роботи здобувача:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): PhD 7464

Повне найменування юридичної особи: Інститут молекулярної біології і генетики Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417101

Місцезнаходження: вул. Академіка Заболотного, буд. 150, Київ, 03143, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

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

Повне найменування юридичної особи: Інститут молекулярної біології і генетики Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417101

Місцезнаходження: вул. Академіка Заболотного, буд. 150, Київ, 03143, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 34.21.16

Тема дисертації:

1. Розробка способів посилення терапевтичної ефективності мезенхімальних стовбурових клітин
2. Development of methods for enhancing the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells

Реферат:

1. Протягом останнього десятиліття досліджень стовбурових клітин значний інтерес виник саме до мезенхімальних стовбурових клітин (МСК), які мають унікальні властивості завдяки цьому МСК виявилися перспективним інструментом для регенеративної медицини. Згідно з зареєстрованих даних з Національного інституту охорони здоров'я США (https://clinicaltrials.gov/), кількість клінічних випробувань МСК подвоїлася за останні 5 років, однак більшість зареєстрованих клінічних випробувань із застосуванням терапії МСК для різних захворювань людини не виправдали очікувань, незважаючи на обнадійливі доклінічні результати на різних моделях захворювань тварин. Цей факт обумовлює актуальність досліджень з пошуку способів посилення терапевтичного потенціалу МСК. В якості об'єкта дослідження були вибрані МСК пуповини людини, які мають ряд переваг перед МСК, що отримані з інших джерел. Метою роботи було розробити способи посилення терапевтичної ефективності МСК пуповини людини та дослідити ефективність МСК з

посиленим терапевтичним потенціалом на тваринних моделях деяких захворювань. Для досягнення мети були сформовані наступні задачі: • 1. Розробити модель ураження печінки щурів та охарактеризувати структурні і функціональні порушенням паренхіми за допомогою гістологічних та молекулярних методів дослідження. • 2. Провести порівняльний аналіз регенеративної здатності терапевтичного потенціалу вихідних та інкапсульованих в альгінатні капсул МСК пуповини людини щодо відновлення структурно-функціональних порушень паренхіми органу на моделі цирозу печінки щурів. • 3. Вивчити особливості впливу МСК пуповини людини на гостре запалення черевної порожнини у мишей, розробити оптимізований алгоритм оцінки терапевтичної ефективності досліджувальних препаратів МСК пуповини людини з урахуванням дози та часу впливу на запалення, який дозволяє порівнювати терапевтичний потенціал різних препаратів МСК пуповини людини та вплив на нього різних факторів. • 4. Вивчити взаємодію вихідних та прекондиціонованих МСК пуповини людини з інтраперитоніальними макрофагами in vivo на моделі перитоніту у мишей за допомогою визначення фагоцитарної активності та рівня експресії головного антизапального цитокіну IL-10. • 5. Розробити модель гострого панкреатиту у щурів та охарактеризувати стани екзокринної та ендокринної частин підшлункової залози за допомогою клінічних, гістологічних, гістохімічних та біохімічних методів. • 6. Дослідити та порівняти характер впливу трансплантації вихідних та прекондиціонованих пероксидом водню МСК пуповини людини на динаміку відновлення гісто- та морфометричних параметів, гістохімічних та біохімічних показників (п – амілаза) на моделі гострого панкреатиту у щурів. Індукція цирозу печінки у щурів була викликана інтраперитоніальними ін'єкціями розчину CCl4 в оливковій олії протягом 13-ти тижнів. Наявність цирозу печінки було доказано за допомогою гістологічних та молекулярно-біологічних методів. Згідно одержаних нами даних фіброз печінки почав розвиватись у перші тижні введення CCl4. Підтвердженням розвитку фіброзу печінки стало вивчення експресії деяких генів, які є показником стану печінки. Це гени EGF, □-SMA,GFAP та eNOS. Результати порівнювали в динаміці через 3, 8 та 13 тижнів після обох способів введення МСК пуповини людини щодо їхнього терапевтичного ефекту на цироз печінки щурів. Таким чином, інтраперитоніальне введення інкапсульованих МСК пуповини людини швидше призводить до відновлення печінки після цирозу у щурів, ніж при системному введенні МСК пуповини людини. Наступною задачею дослідження було підібрати зручну модель для вивчення впливу прекондиціонування МСК різними факторами на їх терапевтичну ефективність таким чином, щоб можна було порівнювати ефективність різних препаратів МСК. В якості такої моделі було вибрано модель гострого перитоніту у мишей. Результати порівняння впливу прекондиціонування МСК на протизапальний ефект показали, що фактором, який достовірно посилює терапевтичну ефективність МСК є H2O2 в концентрації 30 мкмоль. Після того, як на моделі гострого перитоніту було показано, що прекондиціонування МСК H2O2 демонструє найбільш ефективний вплив на їх терапевтичний потенціал, було поставлено задачу порівняти терапевтичну ефективність вихідних та прекондиціонованих H2O2 МСК пуповини людини на моделі гострого панкреатиту щурів, щоб підтвердити ефективність такого підходу. Гострий панкреатит у щурів був індукований інтраперитонеальним введенням L-аргініном. Через 3 доби спостерігались клінічні ознаки захворювання. Через 3 доби інтраперитоніально були трансплантовані вихідні та прекондиціоновані H2O2 МСК пуповини людини. Отримані результати демонструють високу терапевтичну ефективність МСК пуповини людини у інгібуванні гострого запалення підшлункової залози та її регенерації. Водночас протизапальний та відновлювальний ефект МСК, які прекондиціоновані H2O2, розвивався вдвічі швидше, ніж у варіанті з вихідними МСК.

2. During the recent decades of studies on stem cells, there has been a considerable interest in mesenchymal stem cells (MSCs), which are notable unique properties. These characteristics make MSCs a promising instrument for regenerative medicine. According to the official data of the US National Institutes of Health (https://clinicaltrials.gov/), the number of clinical trials involving the use of MSCs has doubled in five recent years However, most registered clinical trials using MSC therapy to treat different human diseases have not met expectations, regardless of hopeful pretrial results in the investigations with different models of animal diseases. This fact explains the urgency of studies on searching for ways to enhance the therapeutic potential of MSCs. The MSCs from the human umbilical cord have been chosen as the study object since they have several advantages

over MSCs obtained from other sources. The aim of the work was to develop ways of enhancing the therapeutic efficiency of MSCs from the human umbilical cord and to research the effectiveness of MSCs with enhanced therapeutic potential using animal models of several diseases. The following tasks were formulated to achieve the abovementioned aim: 1. To obtain the models of liver damage in rats and aseptic acute peritonitis in mice and to characterize their specificities. 2. To investigate the therapeutic potential of the initial MSCs of the human umbilical cord and MSCs, encapsulated into alginate capsules, using the simulated hepatic cirrhosis in rats. 3. To study the specificities of the impact of MSCs from the human umbilical cord on acute inflammation in the abdominal cavity of mice, to develop a fast and effective way of determining the therapeutic efficiency of MSCs, which helps compare the therapeutic potential of different preparations based on MSCs of the human umbilical cord and the impact of some factors thereon. 4. To study in vivo the interaction between the initial and preconditioned MSCs of the human umbilical cord with intraperitoneal macrophages using the peritonitis model in mice. 5. To develop the model of acute pancreatitis in rats and to characterize the exocrine and endocrine functions of the pancreas. 6. To compare the therapeutic efficiency of initial MSCs from the human umbilical cord and the ones preconditioned with hydrogen peroxide, using the model of acute pancreatitis of rats. The hepatic cirrhosis in rats was induced by intraperitoneal injections of the CCl4 solution with olive oil for 13 weeks. The presence of hepatic cirrhosis was proven using histological and molecular biological methods. According to our data, the hepatic fibrosis started developing within the first weeks of administering CCl4. The development of hepatic fibrosis was confirmed by the study of the expression of some genes, which are markers for the state of the liver. These are genes EGF, α-SMA, GFAP, and eNOS. The results were compared in dynamics after 3, 8, and 13 weeks of using both ways of administering MSCs of the human umbilical cord in terms of their therapeutic effect on the rat hepatic cirrhosis. Therefore, the intraperitoneal administration of the encapsulated MSCs of the human umbilical cord resulted in restoring the rat liver after cirrhosis faster than the systematic administration of MSCs of the human umbilical cord. The next task was to select a convenient model to study the effect of MSCs preconditioning with various factors on their therapeutic efficacy in order to compare the efficiency of different MSC preparations. The model of acute peritonitis in mice is induced by the intraperitoneal administration of the proteose peptone solution. Our comparison of the impact of MSC preconditioning on the anti-inflammatory effect demonstrated that the factor, reliably enhancing the therapeutic efficiency of MSCs, was H2O2 in the concentration of 30 μmol. After the model of acute peritonitis demonstrated that the preconditioning of MSCs using H2O2 had the highest impact on their therapeutic potential, the next task was to compare the therapeutic efficiency of the initial and H2O2-preconditioned MSCs of the human umbilical cord using the model of acute pancreatitis of rats to confirm the effectiveness of this approach. Acute pancreatitis in rats was induced by intraperitoneal administration of L-arginine. The clinical signs of the disease were observed three days later. The initial and H2O2-preconditioned MSCs of the human umbilical cord were transplanted intraperitoneally three days later. The therapeutic effect was evaluated in dynamics 3, 7, and 14 days after the MSC administration. The obtained results demonstrated the high therapeutic efficiency of MSCs from the human umbilical cord in inhibiting acute inflammation of the pancreas and its regeneration. At the same time, the anti-inflammatory and restorative effect of MSCs, preconditioned by H2O2, developed twice faster than in the variant with initial MSCs.

Державний реєстраційний номер ДіР:

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки: Науки про життя, нові технології профілактики та лікування найпоширеніших захворювань

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності: Впровадження нових технологій та обладнання для якісного медичного обслуговування, лікування, фармацевтики

Підсумки дослідження: Новий напрямок у науці і техніці

Публікації:

- Pikus P., Rymar S., Pustovalov A., Shuvalova N., Reshetnyk Ye., Kordium V. 2023. Comparison of the therapeutic effect of native and preconditioned human umbilical cord-derived multipotent mesenchymal stromal cells on a rat model of acute pancreatitis. Cell and Organ Transplantology, 11(2), 104-113. doi.org/10.22494/cot.v11i2.156.
- Pikus P., Rymar S., Shuvalova N., Kordium V. 2022. Study of the interaction between macrophages and human umbilical cord MSCs in vivo on the model of perotonitis in mice. Biopolymers and Cell, 38(4), 231–241. doi.org/10.7124/bc.000A80
- Rymar S., Pikus P., Buchek P., Shuvalova N., Pokholenko Ia., Irodov D., Kordium V. 2022. Comparison of the Therapeutic Effects of hUC-MSC Intravenous Delivery and Intraperitoneal Administration of MSCs Encapsulated in Alginate Capsules for the Treatment of Rat Liver Cirrhosis. Biointerface research in applied chemistry, 12(4), 5054 – 5070. doi.org/10.33263/BRIAC124.50545070.
- Пікус П.О., Римар С.Ю., Шувалова Н.С., Бучек П.В. 2020. Морфологічні особливості відновлення печінки щурів на моделі цирозу, індукованого CCl4, після трансплантації мезенхімальних стовбурових клітин пуповини людини. Фактори експериментальної еволюції організмів, 26, 252-257. doi.org/10.7124/FEEO.v26.1275
- Пікус П.О., Римар С.Ю., Шувалова Н.С., Кордюм В.А. 2019. Вплив дози мезенхімальних стромальних (стовбурових) клітин пуповини людини на гостре запалення на моделі перитоніту у мишей. Фактори експериментальної еволюції організмів, 25, 304-309. doi.org/10.7124/FEEO.v25.1182

Наукова (науково-технічна) продукція: технології

Соціально-економічна спрямованість: поліпшення якості життя та здоров'я населення, ефективності діагностики та лікування хворих

Охоронні документи на ОПІВ:

Наукові відкриття

В ході виконання дисертаційного дослідження було одержано ряд нових даних. Вперше на моделі цирозу печінки було проведено порівняння терапевтичної ефективності системного введення МСК та інтраперитонеального введення інкапсульованих в альгінатні капсули МСК пуповини людини і показано посилення терапевтичного потенціалу МСК шляхом інкапсуляції. Вперше розроблено спосіб визначення терапевтичної ефективності МСК, який дозволяє ефективно та достовірно порівнювати різні препарати МСК, одержані різними методами та з різного матеріалу. Також, було вперше досліджено вивчення взаємодії МСК з інтраперитонеальними макрофагами in vivo і доведено їх поляризацію в протизапальниї фенотиип М2. Вперше показано посилення терапевтичного потенціалу МСК шляхом прекондиціонування пероксидом водню (30μM), як за впливом на динаміку розвитку терапевтичного ефекту на гострий перитоніт, так і за ефективністю поляризації інтраперитонеальних макрофагів. На моделі гострого панкреатиту вперше показано посилення терапевтичного потенціалу МСК прекондиціонованих пероксидом водню, що виражається у скороченні в 2 рази часу відновлення підшлункової залози у порівнянні з впливом вихідних МСК.

Впровадження результатів дисертації: Впроваджено

Зв'язок з науковими темами: 0117U003913

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Кордюм Віталій Арнольдович

2. Vitaly Kordium

Кваліфікація: д. б. н., професор, 03.00.07

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-1324-2231

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Інститут молекулярної біології і генетики Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417101

Місцезнаходження: вул. Академіка Заболотного, буд. 150, Київ, 03143, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Мінченко Жанна Миколаївна
2. Zhanna Minchenko

Кваліфікація: д.б.н., професор, 14.01.31

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-9152-5595

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Державна установа "Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України"

Код за ЄДРПОУ: 45350633

Місцезнаходження: вул. Юрія Іллєнка, буд. 53, Київ, 04050, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія медичних наук України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Гарманчук Людмила Василівна
2. Liudmyla Garmanchuk

Кваліфікація: д. б. н., професор, 03.00.11

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-1527-2346

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Код за ЄДРПОУ: 02070944

Місцезнаходження: вул. Володимирська, буд. 60, Київ, 01033, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Мацевич Лариса Леонідівна
2. Larysa Macewicz

Кваліфікація: к. б. н., старший науковий співробітник, 03.00.15

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-8306-260X

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Інститут молекулярної біології і генетики Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417101

Місцезнаходження: вул. Академіка Заболотного, буд. 150, Київ, 03143, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Хоруженко Антоніна Іванівна
2. Antonina I. Khoruzhenko

Кваліфікація: к. б. н., старший науковий співробітник, 03.00.11

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-5970-8781

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Інститут молекулярної біології і генетики Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417101

Місцезнаходження: вул. Академіка Заболотного, буд. 150, Київ, 03143, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради	Телєгєєв Геннадій Дмитрович
Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні	Телєгєєв Геннадій Дмитрович
Відповідальний за підготовку облікових документів	Крупська І.В.
Реєстратор	УкрІНТЕІ
Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності	Юрченко Тетяна Анатоліївна