

Висновок наукового керівника

на дисертаційну роботу Букреєвої Тетяни Василівни

«Особливості впливу мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин пуповини на імунну систему хворих на пневмонію, спричинену коронавірусом SARS-CoV-2», яка подається до захисту на здобуття освітньо-наукового ступеня доктора філософії (PhD) зі спеціальності 091 «Біологія»

Здобувач Букреєва Тетяна Василівна навчалася в аспірантурі Інституту молекулярної біології і генетики НАН України за спеціальністю 091 «Біологія» (витяг з наказу про зарахування до аспірантури № 108-ОС від 28 вересня 2020 р.), в повному обсязі виконала відповідну освітньо-наукову програму, завершив написання дисертаційної роботи на актуальну тему «Особливості впливу мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин пуповини на імунну систему хворих на пневмонію, спричинену коронавірусом SARS-CoV-2», затверджену рішенням Вченої ради Інституту молекулярної біології і генетики НАН України, протокол № 14 від 11.12.2020 р.

За період навчання в аспірантурі Букреєва Т.В. набула теоретичних знань, умінь, навичок та компетентностей, достатніх для продукування нових ідей, розв'язання наукових і практичних завдань у галузі новітньої клітинної біології та біотехнології, імунології та клітинної терапії гострих запальних процесів, зокрема спричинених коронавірусом SARS-CoV-2, наукового мислення та інновацій, провела власне наукове дослідження за темою «Особливості впливу мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин пуповини на імунну систему хворих на пневмонію, спричинену коронавірусом SARS-CoV-2». Результати, отримані в ході дослідження, мають наукову новизну, теоретичне і практичне значення.

У процесі виконання індивідуального навчального плану Букреєва Т.В. виявила високу працездатність, загальну ерудицію та наполегливість в опануванні нових навчальних дисциплін. На відмінно склала заліки і іспити з основних навчальних дисциплін: «Наукове мислення та інновації», «Основи новітньої молекулярної біології і генетики», «Сучасна біологія для розвитку новітніх біотехнологій», «Філософія науки і культури», «Іноземна мова професійного спрямування» та вибірових навчальних курсів «Новітні методи розробки лікарських засобів», «Молекулярні основи канцерогенезу», «Некодуючі РНК», «Комп'ютерне моделювання біополімерів та грид-технології».

Свої наукові дослідження з даної тематики Букреєва Тетяна Василівна розпочала у лабораторії біосинтезу нуклеїнових кислот відділа функціональної геноміки Інституту молекулярної біології і генетики НАН України. У процесі підготовки дисертації та виконання індивідуального плану наукової роботи на здобуття ступеня доктора філософії Букреєва Тетяна Василівна проявила себе вже як самостійний, наполегливий, відповідальний, високоерудований науковець, що уміє поставити і вирішити складні наукові завдання, володіє методами наукових досліджень, здатністю оволодівати та втілювати нові сучасні методи, комунікаційними та іншими компетентностями, що дозволяють їй цілісно, у логічній послідовності представляти результати власних досліджень, публікувати їх у вітчизняних та зарубіжних наукових виданнях, обговорювати у науковій спільності, обґрунтовувати та відстоювати власні наукові досягнення.

Окремі результати дисертаційної роботи Букреєва Тетяна Василівна є частинами наукового дослідження Інституту молекулярної біології і генетики НАН України «Вивчення

стану дихальної, серцево-судинної та імунної систем у хворих з пневмонією COVID-19 після трансплантації кріоконсервованих алогенних мезенхімальних стовбурових клітин» (грант НФФД 2020.01/0246), а також наукового дослідження ТОВ «Інституту клітинної терапії» “Advanced technologies for innovative infertility treatment” виконаного за підтримки програми Eureka (E! 13638-Innova-Fertility), що підтверджує актуальність та цінність проведеної роботи.

Дисертаційна робота Букреева Т.В. має як теоретичну, так і практичну цінність.

Вперше в Україні в дисертаційній роботі охарактеризовано динамічні зміни рівнів про- та протизапальних цитокінів і рівнів мікроРНК протягом 28 діб у хворих з COVID-19 після трансплантації МСКПІЛ та порівняно дані з групами контролю та відносно здорових донорів. Досліджено зміну субпопуляцій імунних клітин в крові хворих з COVID-19 впродовж 28 днів протягом раннього етапу протікання хвороби. Підібрано сім панелей антитіл та розроблено і валідовано протокол імунофенотипування окремих субпопуляцій лейкоцитів хворих з тяжким перебігом пневмонії COVID-19. Вперше описано підвищений вміст CD4⁺ і CD8⁺ регуляторних, активованих, виснажених та зрілих клітин пам'яті на 14 день спостереження. Вперше описані динамічні зміни подвійно позитивних Т клітин, CD127- та CD25-експресуючих Т-клітин, CD3⁺PD-1^{low} і CD3⁺PD-1^{low} Т-клітин, вмісту моноцитів та дендритних клітин.

Вперше, було проведено дослідження впливу трьохкратної трансплантації МСК пуповини людини на безпеку та ступень пошкодження легень у хворих з COVID-19 протягом одного року. Проведено кореляційний аналіз для визначення взаємозв'язку рівнів біомаркерів та клінічних показників стану пацієнтів з COVID-19 після введення МСК пуповини людини. Букреева Т.В. брала безпосередню та активну участь в розробці протоколів отримання препаратів МСК пуповини людини відповідно до міжнародних рекомендацій та настанов, що регулюють виробництво, контроль якості лікарських засобів передової терапії. Також за участі Букреевої Т.В. було створено низькотемпературний банк препаратів МСК пуповини людини на базі Банку пуповидної крові, інших тканин і клітин людини ТОВ «Інститут клітинної терапії» (Ліцензія АГ №579626 від 22.11.2011р.) для застосування їх в клінічних дослідженнях, зокрема в «Лікуванні коронавірусної COVID-19 пневмонії (збудник) кріоконсервованими алогенними мільтипотентними стромальними клітинами плаценти» (протокол Вченої Ради КЦТОТК №5 від 23 червня 2020 року). Таким чином, Букреевою Т.В. було отримано та охарактеризовано МСК пуповини людини, доведено відповідність мінімальним вимогам до МСК за поверхневим фенотипом та напрямками диференціювання. В рамках клінічного випробування Букреева Т.В. брала активну участь в статистичному аналізі кількісних показників КТ легень хворих на COVID-19 за консервативного лікування та клітинної терапії протягом одного року. Вперше було встановлено, що трьохкратне введення МСК пуповини людини має довгострокове (до одного року) покращення стану легень хворих з гострим респіраторним дистрес синдромом внаслідок COVID-19 за даними КТ. Встановлено динаміку змін про- та протизапальних цитокінів/хемокінів в плазмі хворих з COVID-19 з та без клітинної терапії протягом 28 днів. Вперше показано, що терапія МСК підвищує в плазмі хворих вміст IP-10, MIP-1 α , G-CSF та IL-10 та зниження SP-D та RAGE, маркерів пошкодження легень. Також в дисертаційній роботі Букреевої Т.В. останній розділ було присвячено розкриттю можливих молекулярних механізмів імуномодуючого впливу МСК пуповини людини на імунні клітини хворих на COVID-19. Встановлено, що МСК пуповини людини пригнічують проліферацію

мононуклеарних клітин периферійної крові хворих на COVID-19, підвищують рівні експресії маркерів ранньої активації Т клітин та зменшують відсоток ефекторних CD8 і CD4 Т-клітин. Показано, що МСК пуповини людини посилюють в мононуклеарних клітинах периферійної крові експресію генів, асоційованих із запалення, активацією нейтрофілів та міграцією лейкоцитів та пригнічують експресію генів, пов'язаних з реплікацією ДНК, клітинним циклом і репаративним механізмом.

Проведене дослідження спрямоване на подальший розвиток теоретичних засад, розроблення методологічних підходів та практичних рекомендацій з клітинної терапії гострого респіраторного дистрес синдрому, що може бути спричинений респіраторними вірусними інфекціями, такими як коронавірусом SARS-CoV-2 та вірус грипу. Практична цінність окремих результатів підтверджуються їх упровадженням у практику.

Отримані результати були також використані при проведенні вибірових курсів для студентів магістратури кафедри молекулярної біології та біотехнології Київського Академічного університету «Біологія стовбурових клітин і основи клітинної терапії» та «Біологічні моделі на основі культивованих клітин».

Результати дисертаційної роботи доповідалися на конференціях: XV Всеукраїнська конференція молодих вчених з міжнародною участю (Київ, 26-27 травня 2021); Всеукраїнська конференція з молекулярної і клітинної біології з міжнародною участю // All-Ukrainian Conference on Molecular and Cell Biology with international participation (Київ, 15-17 червня 2022); CLINICAL TRANSLATION OF PERINATAL DERIVATIVES: WHERE DO WE STAND? Joint Meeting: 6th International Placenta Stem Cell Society (IPLASS) Meeting and Final Meeting of the COST Action (CA17116) "International Network for Translating Research on Perinatal Derivatives into Therapeutic Approaches" (Брешія, Італія, 02-03 вересня 2022); Конференція молодих вчених Інституту молекулярної біології і генетики (Київ, 21.02.2023); Конференція молодих вчених ІМБГ у рамках XVIII Міжнародної наукової конференції «Фактори експериментальної еволюції організмів» присвяченої 50-річчю ІМБГ НАНУ і 70-річчю відкриття подвійної спіралі ДНК. Збірник тез. (Київ, 27 вересня 2023 року); ISSCR São Paulo International Symposium 2023, Ribeirão Preto, São Paulo, (Бразилія, 22-24 вересня 2023) та XVIII Всеукраїнська конференція молодих вчених Інституту молекулярної біології і генетики НАН України (Київ, 21-22 травня 2024).

Усі положення наукової новизни та основні результати дослідження Букресвої Т.В. опубліковані у 10 наукових працях, у тому числі 3 статті у наукових фахових виданнях, що відносяться до фахових видань зі спеціальності Біологія і входять до WoS та Scopus, та 7 тез доповідей в збірниках матеріалів конференцій.

Усі результати дослідження та висновки роботи, що виносяться на захист, отримані особисто здобувачем, є його власним здобутком. Ідеї та елементи наукових праць інших науковців, цитати супроводжуються належними посиланнями на авторів та джерела інформації. Особистий внесок здобувача у роботи, опубліковані у співавторстві, наведено у списку опублікованих робіт за темою дисертації. Дисертація виконана з дотриманням усіх вимог біоетики (протокол №40 від 29.08.2024). У дисертаційній роботі відсутні порушення академічної доброчесності. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

З урахуванням усього зазначеного вище вважаю, що дисертація «Особливості впливу мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин пуповини на імунну систему хворих на пневмонію, спричинену коронавірусом SARS-CoV-2», виконана Букресвою Тетяною

Василівною для здобуття ступеня доктора філософії зі спеціальності 091 «Біологія» є завершеною кваліфікаційною науковою працею, відповідає всім вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України No 44 від 12 січня 2022 року, а її автор – Букреєва Тетяна Василівна – готова до наступних етапів експертизи і гідна присудження їй ступеня доктора філософії.

Науковий керівник:
кандидат біологічних наук, старший
науковий співробітник, зав. лабораторії
"Центр колективного користування
науковими приладами НАН України"
Інституту молекулярної біології
і генетики НАН України


Володимир ШАБЛІЙ

