



Державна установа
«Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва
Національної академії медичних наук України»



РОБОТА
на здобуття премії Президента України
для молодих вчених 2025 року

**ІННОВАЦІЙНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ
АУТОІМУННИХ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ
НОВИМИ БІОТЕХНОЛОГІЧНИМ ТА ПОЛІВЕКТОРНИМИ
ПРЕПАРАТАМИ З ЦИТОПРОТЕКТИВНИМИ
ТА ІМУНОМОДЕЛЮЮЧИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ**

ГЛАДКИХ Федір Володимирович

PhD в галузі охорони здоров'я, старший науковий співробітник
відділу променевої патології та паліативної медицини

ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України»

Харків – 2025

АКТУАЛЬНІСТЬ РОБОТИ

ПАНДЕМІЯ

COVID-19

ВІЙНА

- 704 млн. випадків COVID-19 у світі.
- 12,5% – частота АІЗ* після COVID-19.
- потенційні 88 млн. нових хворих на АІЗ (*тільки за рахунок артриту) [Ursini F., 2023]

- ризик АІЗ на 58% вищий для тих, хто має в анамнезі посттравматичний стресовий розлад [Bookwalter D.B., 2020]

СТВОРЕННЯ НОВИХ ІМУНОМОДУЛЯТОРІВ ТА ЦИТОПРОТЕКТОРІВ УКРАЇНСЬКОГО ВИРОБНИЦТВА – ЦЕ ЗАПОРУКА СТАЛОГО РОЗВИТКУ ДЕРЖАВИ У ПІСЛЯВОЄННИЙ ПЕРІОД.

ПРОГНОЗОВАНЕ ЗРОСТАННЯ ЗАХВОРЮВАНOSTI НА АУТОІМУННІ ЗАХВОРЮВАННЯ (АІЗ)



ЗАПИТ НА РОЗРОБКУ НОВИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕЧНОСТІ ТЕРАПІЇ АУТОІМУННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

МЕТА РОБОТИ

Експериментальне обґрунтування нового рішення наукового завдання, спрямованого на підвищення ефективності та безпечності медикаментозної терапії аутоімунних захворювань шляхом вивчення комплексу механізмів дії безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів (кондиціоноване середовище мезенхімальних стовбурових клітин (КС-МСК), кріоекстракт плаценти (КЕП) та кріоекстракт селезінки (КЕС)) та 2-феніл-3-карбетокси-4-диметиламінометил-5-оксибензофурану гідрохлориду (препарат «Вінборон»).

ЗАВДАННЯ РОБОТИ

1. Охарактеризувати протизапальну та знеболюючу активність безклітинних біологічних засобів (КЕП, КЕС, КС-МСК) на моделі ад'ювантного артрити у щурів та дослідити зміни рівнів ейкозаноїдів і цитокінового профілю.
2. Оцінити цитопротективні властивості вінборону при його комбінованому застосуванні з нестероїдними протизапальними засобами.
3. Охарактеризувати вплив вінборону на протизапальну та знеболюючу активність ібупрофену при експериментальному ревматоїдному артриті
4. Дослідити гастропротекторний ефект вінборону в умовах застосування ібупрофену за станом епітеліоцитів слизової оболонки шлунка.
5. З'ясувати дію вінборону на функціональний стан шлунково-кишкового тракту на моделі ад'ювантного артрити.

ЗАВДАННЯ РОБОТИ

(продовження)

6. Визначити динаміку неврологічного дефіциту та вплив безклітинних біологічних засобів на метаболічні зміни в головному мозку щурів з алергічним енцефаломієлітом.
7. Оцінити нейропротекторну дію безклітинних біологічних засобів при експериментальному алергічному енцефаломієліті за змінами в метаболізмі головного мозку та енергетичних процесах.
8. Встановити зміни рівнів тиреоїдних гормонів та антитіл до тиреоглобуліну при введенні безклітинних біологічних засобів на моделі аутоімунного тиреоїдиту, а також вплив на імуноглобуліновий профіль.
9. Дослідити кардіопротекторні ефекти безклітинних біологічних засобів на зміну морфоструктури міокарда та антиоксидантно-прооксидантний гомеостаз у серцевих тканинах при аутоімунному міокардиті.

ЗАВДАННЯ РОБОТИ

(продовження)

10. З'ясувати дію безклітинних біологічних засобів на функціональний стан нирок та рівні простагландину E2, тромбоксану B2 і лейкотрієну B4 при експериментальному аутоімунному нефриті.
11. Вивчити вплив безклітинних біологічних засобів на порушення пігментного обміну, цитолітичні процеси у печінці та їх ефекти на білковосинтезуючу функцію печінки при експериментальному аутоімунному гепатиті.
12. Оцінити антиоксидантно-прооксидантний гомеостаз у тканинах печінки, стан енергетичного обміну та зміни в клітинному циклі гепатоцитів при аутоімунному гепатиті після введення безклітинних біологічних засобів.

ОБ'ЄКТ ДОСЛІДЖЕННЯ:
розробка нових шляхів оптимізації терапії
аутоімунних захворювань.

ПРЕДМЕТ ДОСЛІДЖЕННЯ:
біологічні властивості безклітинних
кріоконсервованих біологічних засобів (БКБЗ):
*кондиціонованого середовища (МСК – КС-МСК),
кріоекстракту плаценти (КЕП), кріоекстракту
селезінки (КЕС) та лікарського засобу з
політропними ефектами вінборону.*

АУТОІМУННІ ЗАХВОРЮВАННЯ

СИСТЕМНІ

ОРГАНСПЕЦИФІЧНІ

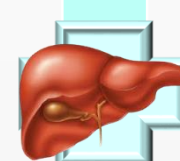
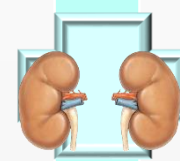
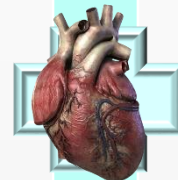
ЦЕНТРАЛЬНА НЕРВОВА СИСТЕМА
ЩИТОПОДІБНА ЗАЛОЗА

СЕРЦЕ

НИРКИ

ПЕЧІНКА

ПОВНИЙ АД'ЮВАНТ ФРЕЙНДА



ГОМОГЕНАТ
АЛОГЕННОГО
ГОЛОВНОГО
МОЗКУ

ГОМОГЕНАТ
АЛОГЕННОЇ
ЩИТОПОДІБНО
Ї ЗАЛОЗИ

ГОМОГЕНАТ
АЛОГЕННОГО
СЕРЦЯ

ГОМОГЕНАТ
АЛОГЕННИХ
НИРОК

ГОМОГЕНАТ
АЛОГЕННОЇ
ПЕЧІНКИ

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ МОДЕЛІ АУТОІМУННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

АД'ЮВАНТНА
ХВОРОБА/ АРТРИТ
ПІРСОНА

АЛЕРГІЧНИЙ
ЕНЦЕФАЛО-
МІЄЛІТ

МОДЕЛЬНИЙ
АУТОІМУННИЙ
ТИРЕОЇДИТ

МОДЕЛЬНИЙ
АУТОІМУННИЙ
МІОКАРДИТ

НЕФРИТ
ХЕЙМАНА

МОДЕЛЬНИЙ
АУТОІМУННИЙ
ГЕПАТИТ

**МОДЕЛЬ РЕВМАТОЇД-
НОГО АРТРИТУ –
АД'ЮВАНТНИЙ АРТРИТ
ПІРСОНА**

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИЙ
АУТОІМУННИЙ ГЕПАТИТ**

**МОДЕЛЬ РОЗСІ-
ЯНОГО СКЛЕРОЗУ –
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИЙ
АЛЕРГІЧНИЙ
ЕНЦЕФАЛОМІЄЛІТ**

**КРІОЕКСТРАКТ ПЛАЦЕНТИ,
КРІОЕКСТРАКТ СЕЛЕЗІНКИ,
КОНДИЦІОНОВАНЕ
СЕРЕДОВИЩЕ МСК**

**МОДЕЛЬ МЕМБРАНОЗ-
НОЇ НЕФРОПАТІЇ –
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИЙ
АУТОІМУННИЙ НЕФРИТ**

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИЙ
АУТОІМУННИЙ ТИРЕОЇДИТ**

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИЙ
АУТОІМУННИЙ МІОКАРДИТ**



↓
ЛЕЙКО-
ЦИТІВ

↓ ШОЕ

↓ С-
РЕАКТИВ-
НОГО
БІЛКА

↓
ЛУЖНОЇ
ФОСФА-
ТАЗИ

↓
СЕРОМУ-
КОЇДУ

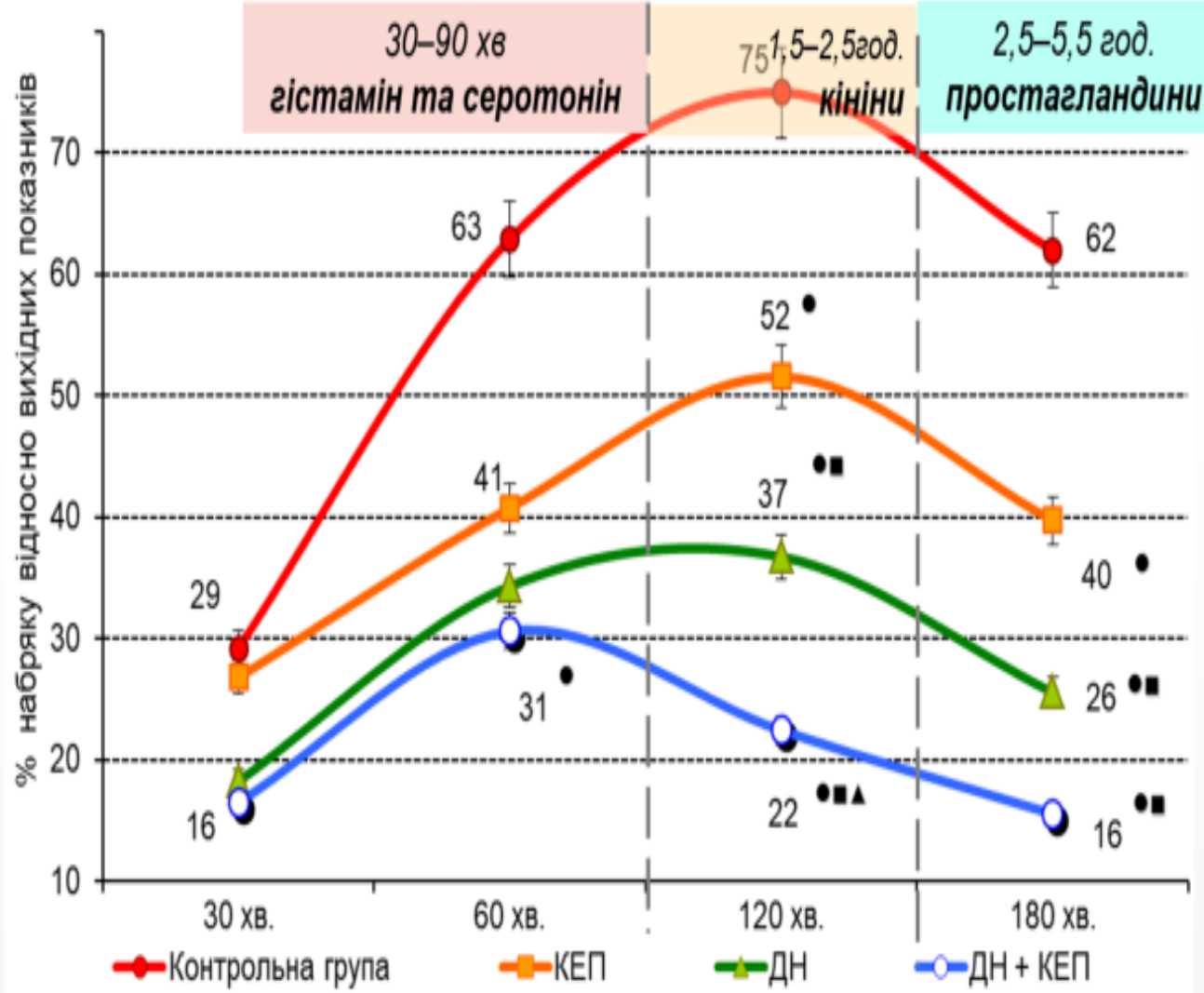
↓
ЕЙКОЗА-
НОЇДІВ

ЕФЕКТИВНІСТЬ БКБЗ ПРИ АРТРИТІ

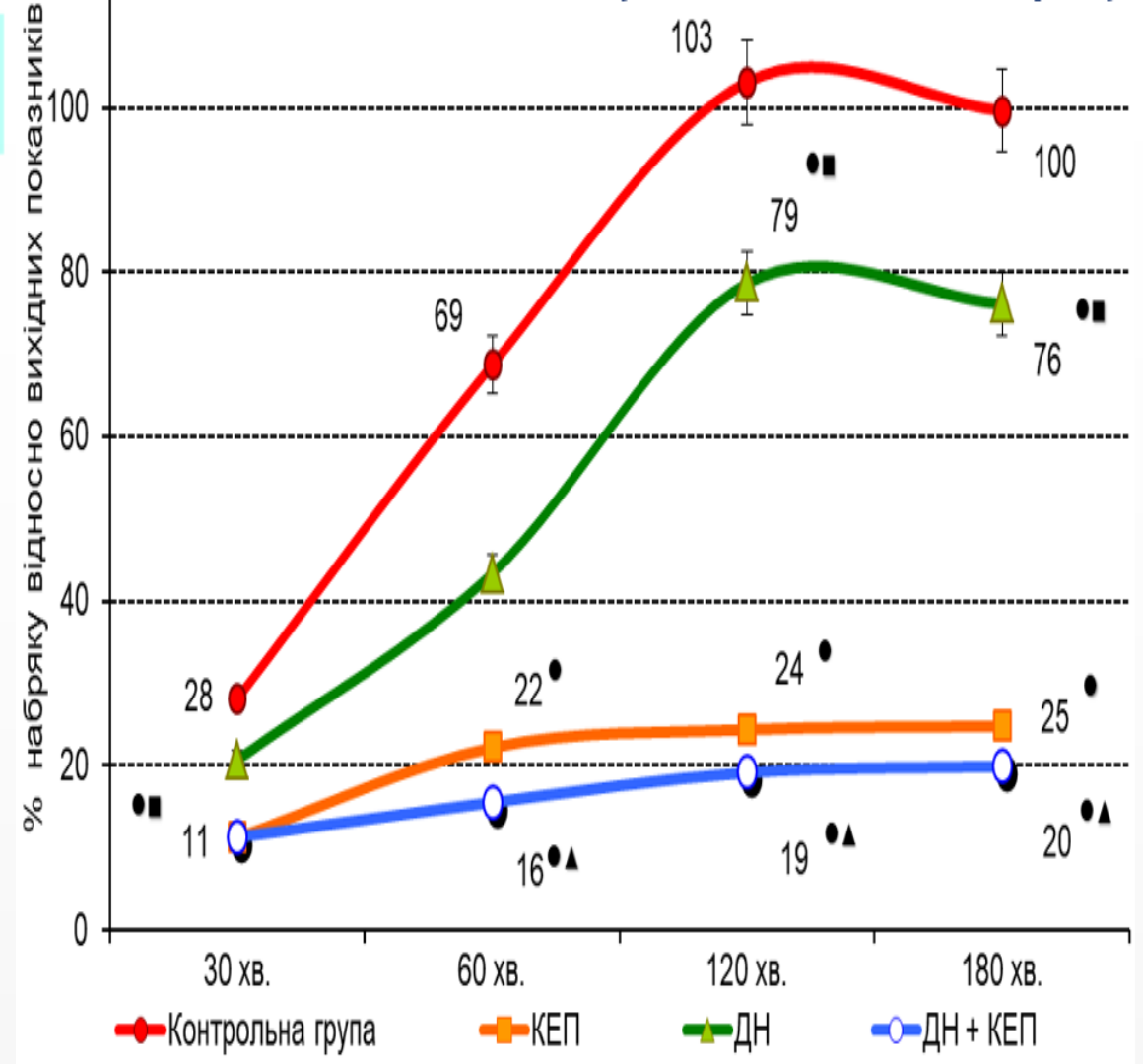
ЗАСОБИ	Проти- запальна актив- ність	Аналгетична активність	
		Спінальний рівень	Супраспіналь- ний рівень
ДИКЛОФЕНАК НАТРІЮ	68,8%	60,4%	86,0%
КЕП	56,5%	43,1%	44,7%
КЕС	43,3%	38,0%	28,9%
КС-МСК	47,3%	42,7%	54,8%



Вплив КЕП та ДН на динаміку карагенінового набряку

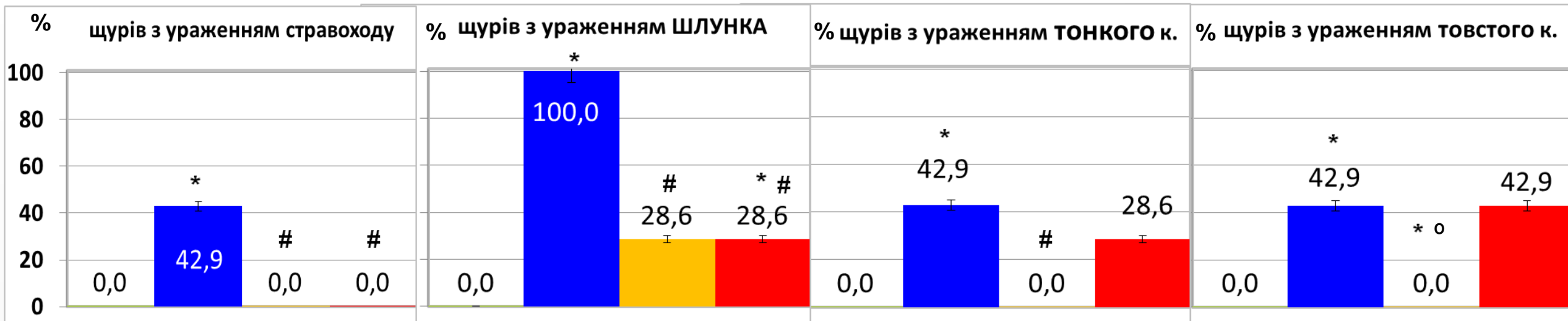


Вплив КЕП та ДН на динаміку зимозанового набряку

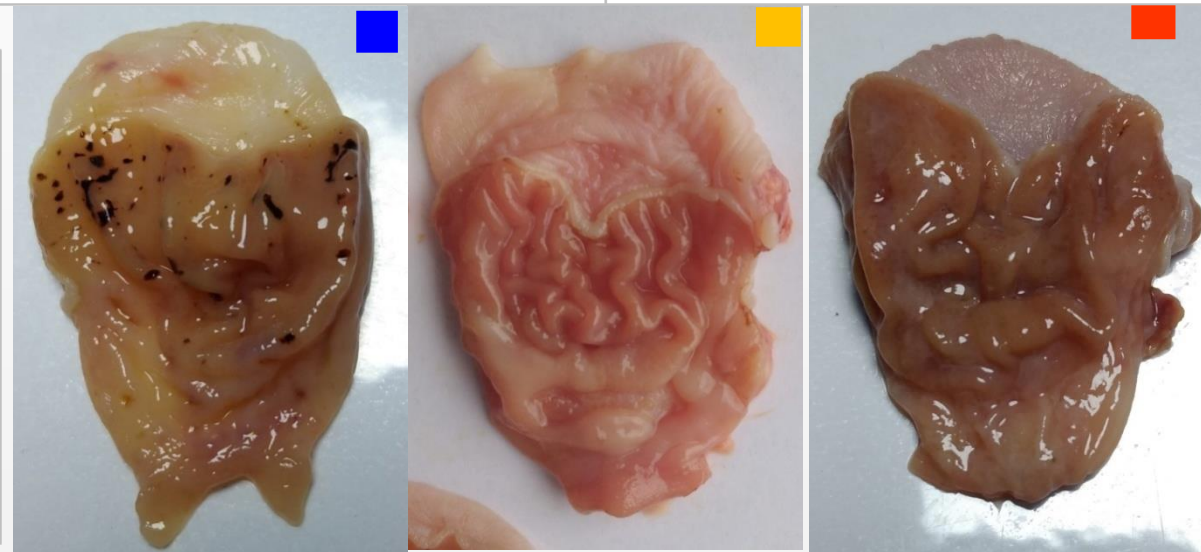
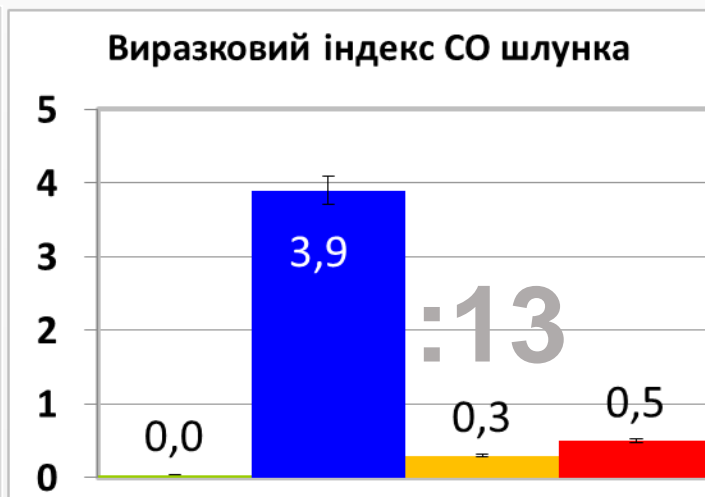


Примітки. ● – р < 0,05 відносно показників тварин контрольної групи; ■ – р < 0,05 відносно показників щурів, які отримували КЕП; ▲ – р < 0,05 відносно показників щурів, які отримували НПЗЗ.

Вплив КЕП на СО ШКТ на тлі диклофенак-індукованого ураження



МОДЕЛЬ: гостра
Диклофенак натрію
50 мг/кг, в/шл, 1 р.
евтаназія через 24 год.
[Зальгіна Е.В., 2017]
РЕЖИМ КОРЕКЦІЇ:
профілактичний
1 р/д – 5 днів до НПЗЗ
ЗАСОБИ: КЕП, езомепразол

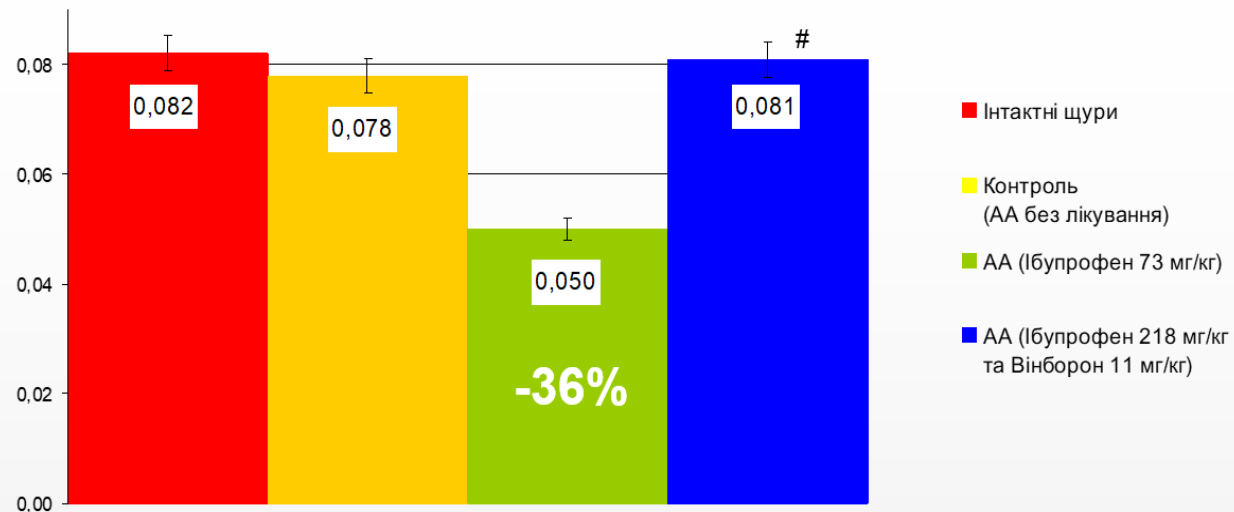


Примітки. 1. – інтактні щури; – НПЗЗ; – НПЗЗ + КЕП; – НПЗЗ + езомепразол.
2. * – $p < 0,05$ відносно інтактних тварин; # – $p < 0,05$ відносно НПЗЗ+КЕП; ° – $p < 0,05$ відносно групи НПЗЗ+езомепразол.

Стан СОШ у щурів з АА на тлі застосування ібупрофену та його комбінації з вінбороном

Умови досліджу	Бал за шкалою Л.В. Яковлевої	% тварин з виразками	Виразковий індекс, у.о.	Летальність, %
Інтактні щурі	0	0	0	0
Контроль (АА без лікування)	0	0	0	0
АА+Ібупрофен	2,29	42,8	0,97	28,6
АА+Ібупрофен + Вінборон	0,71	14,3	0,10	0

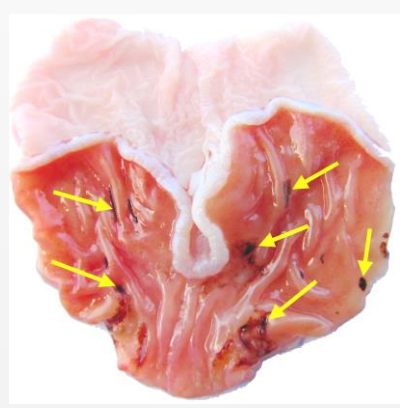
Вплив вінборону та ібупрофену на індекс проліферації епітеліоцитів СОШ за Ki-67



Примітка: # – $p < 0,001$ відносно групи монотерапії ібупрофеном.



а

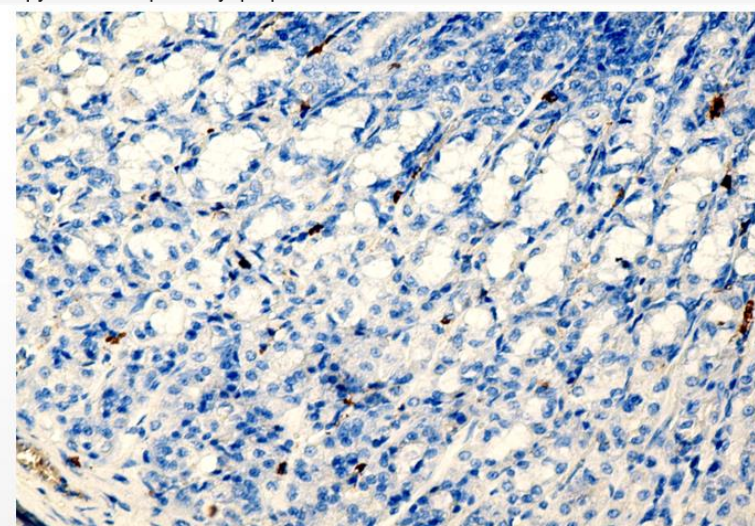


б



в

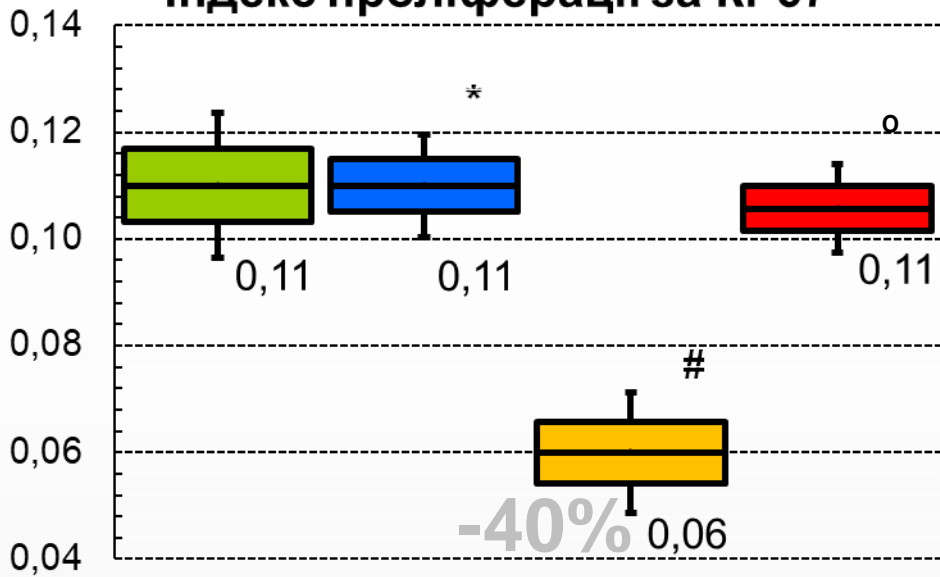
Макроскопічний стан слизової оболонки шлунка щурів з АА на 28 добу експерименту: а) інтактних тварин; б) – лікованих ібупрофеном (218 мг/кг); в) – лікованих ібупрофеном (218 мг/кг) в комбінації з вінбороном.



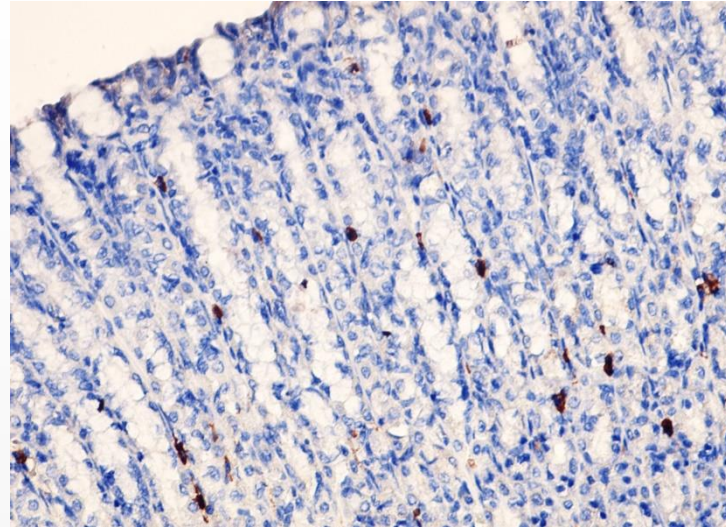
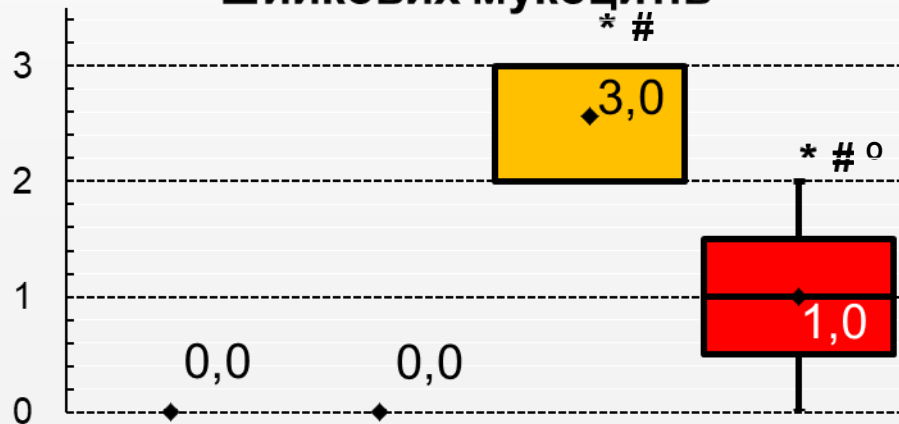
Слабка експресія Ki-67. Ібупрофен, 14 доба. ІГХ-маркування Ki-67, x 200.

Вплив КЕП та ДН на проліферацію та апоптоз епітеліоцитів СОШ

Індекс проліферації за Ki-67



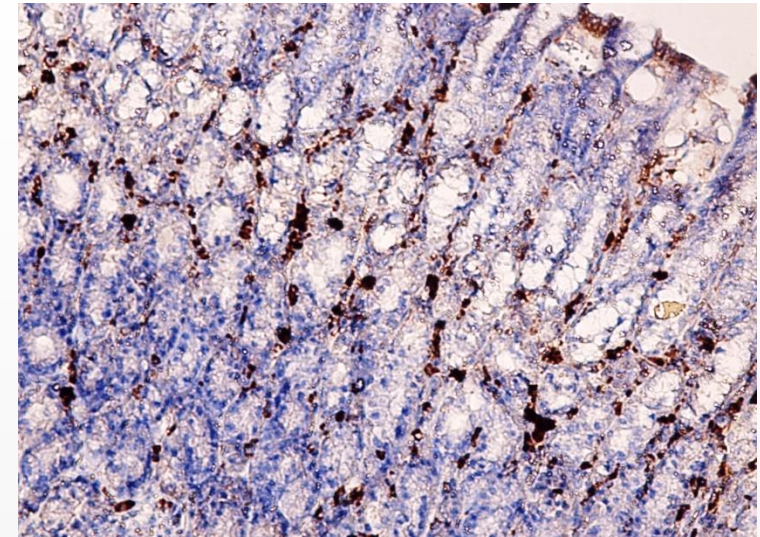
Індекс апоптозу за СРР-32 шийкових мукоцитів



Слабка експресія маркеру Ki-67.

■ ДН, 28 день.

ІГХ-маркування Ki-67, ×200



Виразна експресія маркеру Ki-67.

■ ДН + КЕП, 28 день.

ІГХ -маркування Ki-67, ×200

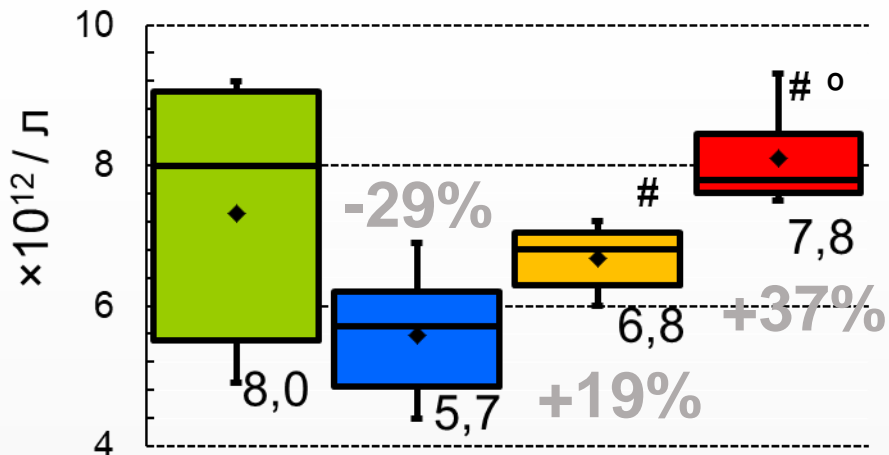
Розподіл величин ненормальний. Бокси включають результати від 25-го до 75-го перцентилю. Вертикальні лінії за межами боксів – мінімальне та максимальне значення. Горизонтальна лінія всередині – медіана. ♦ – середнє значення.

Примітки. 1. ■ – інтактні щури; ■ – КЕП; ■ – ДН; ■ – ДН + КЕП.

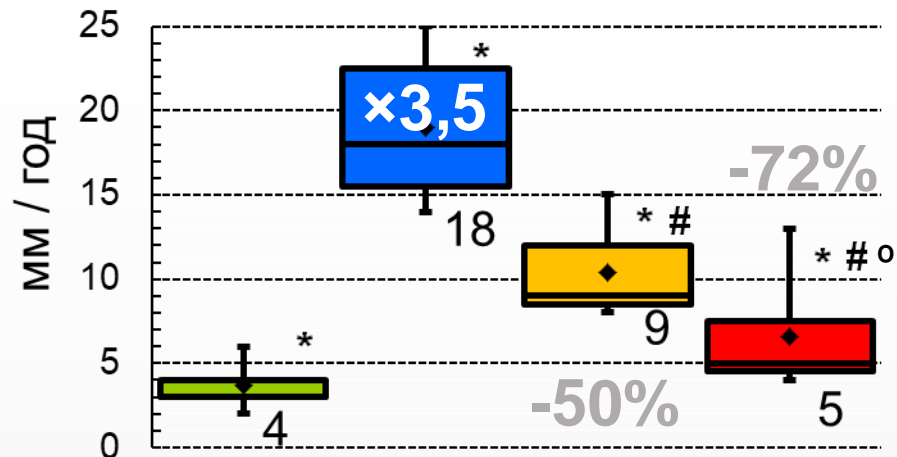
2. * – $p < 0,05$ відносно інтактних тварин; # – $p < 0,05$ відносно КЕП; ° – $p < 0,05$ відносно групи ДН.

Вплив КЕП та ДН на гематологічні показники щурів з АА

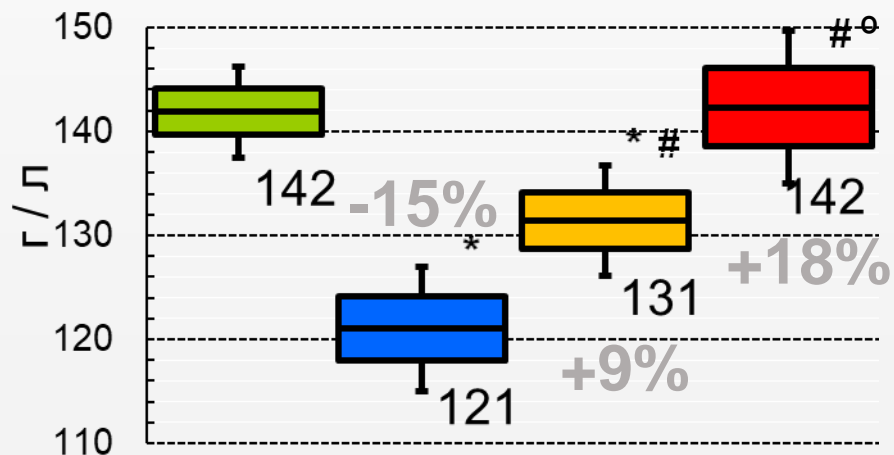
Кількість еритроцитів



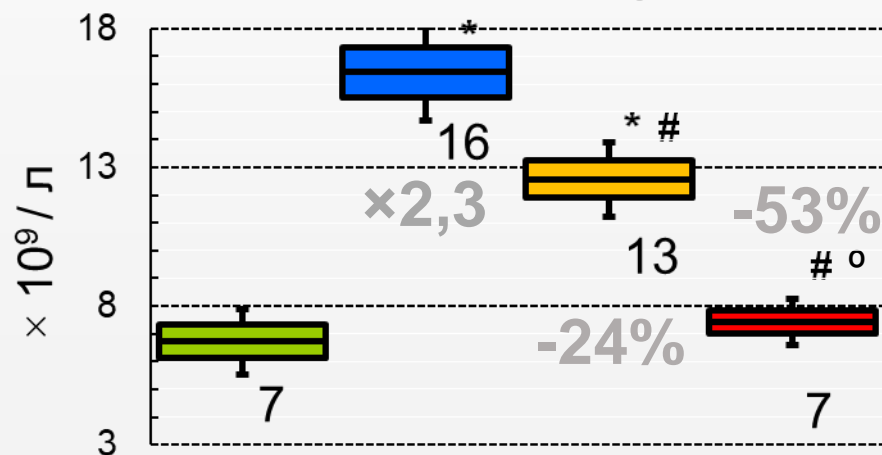
Швидкість осідання еритроцитів



Гемоглобін



Кількість лейкоцитів



Er, ШОЕ

Розподіл величин ненормальний.

Бокси включають результати від 25-го до 75-го перцентилю.

Вертикальні лінії за межами боксів – мін. та макс. значення.

Горизонтальна лінія всередині – медіана.

♦ – сер. значення.

Hb, Lei

Розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний.

Бокси включають значення стандартної похибки середнього арифметичного.

Вертикальні лінії за межами боксів – 95 % довірчий інтервал.

Горизонтальна лінія всередині боксу – сер. арифметичне значення.

Примітки. 1. ■ – інтактні щури; ■ – щури з АА; ■ – АА + ДН; ■ – АА + ДН + КЕП.

2. * – $p < 0,05$ відносно інтактних тварин; # – $p < 0,05$ відносно щурів з АА; ° – $p < 0,05$ відносно групи АА + ДН.

НЕЙРОПРОТЕКТИВНІ ВЛАСТИВОСТІ БКБЗ

Введення КС-МСК суттєво підвищує рівень АТФ на 52,3% і відновлює енергетичний баланс. КЕП показує менш виражене покращення, тоді як КЕС не впливає на рівень АТФ значно.

ВІДНОВЛЕННЯ ЕНЕРГЕТИЧНОГО ОБМІНУ

КС-МСК має найбільший ефект у зниженні співвідношення, що свідчить про його здатність нормалізувати енергетичний метаболізм.

НОРМАЛІЗАЦІЯ СПІВВІДНОШЕННЯ ЛАКТАТУ ДО ПІРУВАТУ

Найбільший ефект у відновленні рухової активності спостерігається при застосуванні КС-МСК (368,6%), що вказує на його високу ефективність у лікуванні АЕМ.

ВІДНОВЛЕННЯ М'ЯЗОВОГО ТОНУСУ І РУХОВОЇ АКТИВНОСТІ

КС-МСК демонструє значне покращення емоційної активності (+288,9%) порівняно з іншими засобами.

ЕМОЦІЙНИЙ СТАН



ТИРЕОТРОПНА ДІЯ БКБЗ

при АІТ

НОРМАЛІЗАЦІЯ РІВНЯ IgA, IgM, IgG

- Найбільше зниження спостерігається при застосуванні **КС-МСК**: IgA - 19,2%, IgM - 39,3%, IgG - 44,3%.

ЗНИЖЕННЯ РІВНЯ АНТИТІЛ ДО ТИРЕОГЛОБУЛІНУ

- Найбільше зниження рівня АТ до ТГ (на 13,9%) спостерігалось у групі щурів, що отримували **КС-МСК** ($46,0 \pm 2,0$ Од/мл).

ЗМЕНШЕННЯ ГІПЕРПРОДУКЦІЇ Т3 та Т4

- Зниження загального Т3 становило 19,1%, 13,5% та 36,6% відповідно на тлі КЕП, КЕС і **КС-МСК**;
- Зниження загального Т4 на тлі КЕП – 22,0%;
- Зниження вільного Т4 на тлі КС-МСК 49,4%.



КАРДІОПРОТЕКТИВНА ДІЯ БКБЗ

МОДУЛЯЦІЯ ПОЛ-АОС ГОМЕОСТАЗУ У МІОКАРДІ

- Вміст ТБК-РП знизився на 23,2% (КС-МСК).
- Активність каталази зросла на 16,7% (КС-МСК).



ВІДНОВЛЕННЯ МОРФО- СТРУКТУРНИХ ПАРАМЕТРІВ СЕРЦЯ

- Зменшення гіпертрофії – ТМПД зменшилась на 20,9% (КС-МСК)%.
- Нормалізація об'ємних показників – КДО зменшився на 17,7% (КС-МСК). КСО зменшився на 65,9% (КС-МСК) та на 62,0% (КЕП).



НОРМАЛІЗАЦІЯ СКОРОТЛИВОЇ ФУНКЦІЇ СЕРЦЯ

- Ударний об'єм зріс на 108,6% (КЕП). Хвилинний об'єм зріс на 97,5% (КЕП).
- Фракція вкорочення зросла на 144,2% (КЕП). Фракція викиду зросла на 115,1% (КЕП)

НЕФРОТРОПНА ДІЯ БКБЗ

НОРМАЛІЗАЦІЯ ВМІСТУ ЕЙКОЗАНОЇДІВ У ТКАНИНАХ НИРОК

- **ПГЕ2:** зниження на 43,5% на тлі КС-МСК; на 26,7% на тлі КЕП.
- **ТхВ2:** зниження на 44,4% на тлі КС-МСК; на 26,4% при КЕП.
- **ЛТВ4:** зниження на 61,9% на тлі КС-МСК; на 42,9% при КЕП; на 33,3% при КЕС.



МОДУЛЯЦІЯ АКТИВНОСТІ NO- СИНТАЗ ТА ВМІСТУ NO

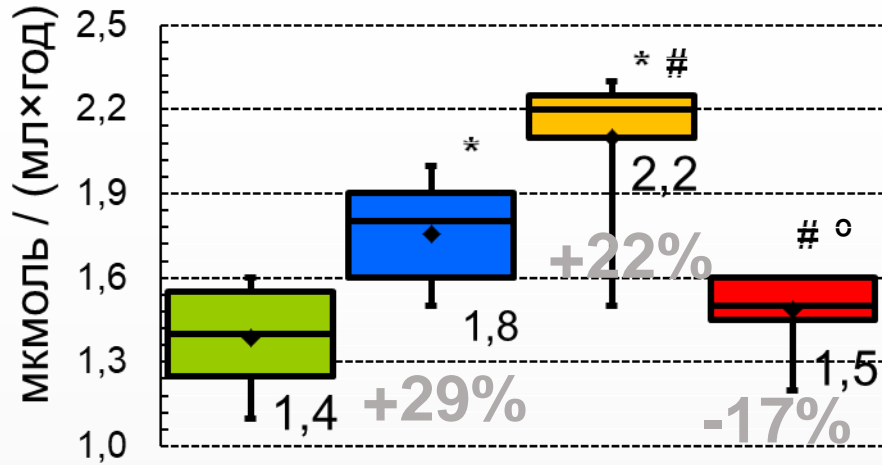
- **Нормалізація гіперактивності iNOS:**
КС-МСК (-54,5%; $p < 0,001$) > КЕС (-36,4%; $p = 0,008$) > КЕП (-31,8%; $p = 0,04$).
- **Нівелювання пригнічення sNOS:**
КС-МСК (+57,9%; $p = 0,05$) > КЕП (+42,4%; $p = 0,015$) > КЕС (+21,2%; $p = 0,02$).
- **Нормалізація вмісту стабільних метаболітів NO:**
КС-МСК (-41,3%; $p = 0,018$) > КЕП (-25,2%; $p = 0,1$) > КЕС (-4,9%; $p = 0,7$).

ВІДНОВЛЕННЯ ФІЛЬТРАЦІЙНОЇ ФУНКЦІЇ

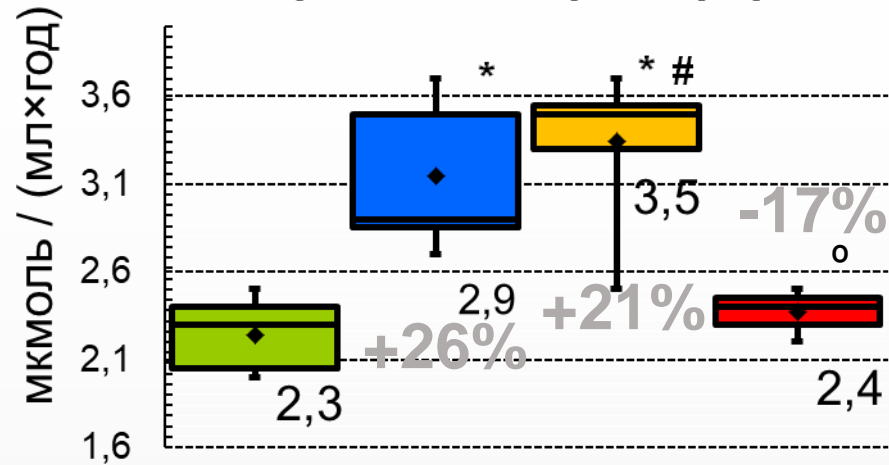
- Під впливом КЕП діурез збільшення на 114,8%.
- **Концентрація креатиніну в крові:**
КЕП – зниження на 16,8%; КС-МСК – зниження на 38,2%.
- **ШКФ:** КЕП – підвищ. на 50,5%; КЕС – підвищення на 64,3%; КС-МСК – підвищ. на 155,3%.
- **Концентрація сечовини в крові:**
КЕП – зниження на 45,8%; КС-МСК – зниження на 60,8%.
- **Протеїнурія:**
КС-МСК – зниження на 65,8%; КЕП – зниження на 58,3%; КЕС – зниження на 49,7%.

Вплив КЕП та ДН на активність цитолізу у щурів з АА

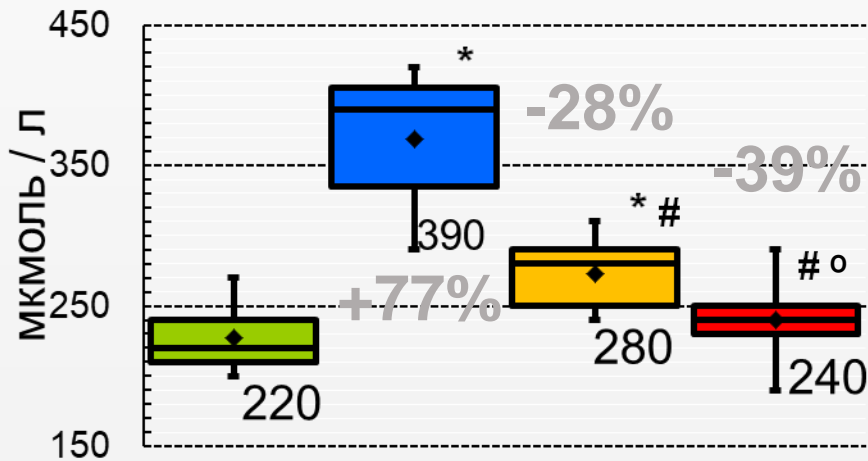
Аланін-амінотрансфераза



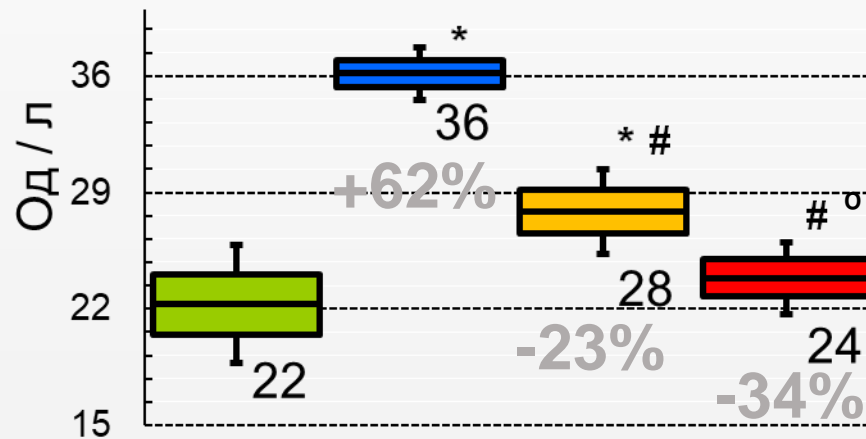
Аспартат-амінотрансфераза



Лужна фосфатаза



γ-глутамілтраспептидаза

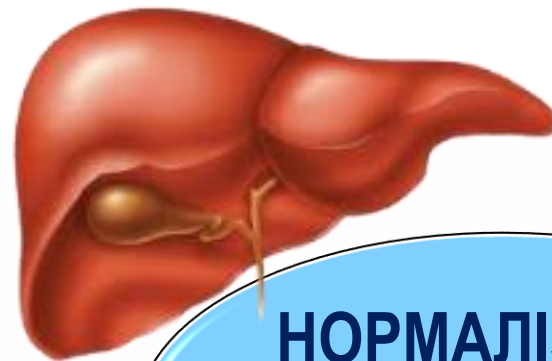


АлСТ, АсАТ, ЛФ
Розподіл величин ненормальний.
Бокси включають результати від 25-го до 75-го перцентилю.
Вертикальні лінії за межами боксів – мін. та макс. значення.
Горизонтальна лінія всередині – медіана.
♦ – сер. значення.

ГГТП
Розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний.
Бокси включають значення стандартної похибки середнього арифметичного.
Вертикальні лінії за межами боксів – 95 % довірчий інтервал.
Горизонтальна лінія всередині боксу – сер. арифметичне значення.

Примітки. 1. ■ – інтактні щури; ■ – щури з АА; ■ – АА + ДН; ■ – АА + ДН + КЕП.

2. * – $p < 0,05$ відносно інтактних тварин; # – $p < 0,05$ відносно щурів з АА; ° – $p < 0,05$ відносно групи АА + ДН.



**ВІДНОВЛЕННЯ ПОЛ-
АОС ГОМЕОСТАЗУ**

**НОРМАЛІЗАЦІЯ
ПІГМЕНТНОГО
ОБМІНУ**

**НОРМАЛІЗАЦІЯ
КЛІТИННОГО ЦИКЛУ**

**ГЕПАТОЗАХИСНА
ДІЯ БКБЗ**

**ЗНИЖЕННЯ
ЦИТОЛІЗУ**

**НОРМАЛІЗАЦІЯ
ЕНЕРГЕТИЧНОГО
ОБМІНУ**

**ВІДНОВЛЕННЯ
БІЛКОВОСИНТЕЗУ-
ЮЧОЇ ФУНКЦІЇ**

НАУКОВА НОВИЗНА РОБОТИ

Вперше комплексно розкрито ефекти безклітинних біологічних засобів (КЕП, КЕС, КС-МСК) та вінборону при аутоімунних захворюваннях, що обґрунтовує їх терапевтичну дію.

Вперше визначено механізми дії БКБЗ для різних аутоімунних патологій (ревматоїдний артрит, енцефаломієліт, тиреоїдит, міокардит, нефрит, гепатит).

Вперше запропоновано новий підхід до лікування аутоімунних захворювань з використанням безклітинних біологічних засобів.

З урахуванням мультифункціональних ефектів препаратів сформульовано уявлення щодо комплексного підходу до лікування аутоімунних захворювань.

ЗНАЧИМІСТЬ РЕЗУЛЬТАТІВ РОБОТИ

Результати роботи дозволяють розширити спектр показань до застосування безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів (кондиціоноване середовище мезенхімальних стовбурових клітин, кріоекстракт плаценти та селезінки) та 2-феніл-3-карбетокси-4-диметиламінометил-5-оксibenзофурану гідрохлориду (препарат «Вінборон»), як інноваційних засобів у лікуванні аутоімунних захворювань.

Результати роботи є підґрунтям до появи на фармацевтичному ринку нових імуномодуляторів та цитопротекторів українського виробництва для імунології, ревматології, кардіоревматології, гепатології, нефрології, ендокринології, неврології, травматології та інших галузей практичної охорони здоров'я

ХАРАКТЕРИСТИКА ПУБЛІКАЦІЙ

Гладких Ф.В. є автором **260 наукових праць**, з яких у роботу «Інноваційні методи лікування аутоімунних запальних захворювань новими біотехнологічними та полівекторними препаратами з цитопротективними та імуномоделюючими властивостями» увійшли **85 праць**:

4 монографії (у т.ч. 1 одноосібна);

32 статті у Scopus-індексованих виданнях (5 – зарубіжних);

32 статті у фахових виданнях категорії «Б» ;

13 тез доповідей;

4 патенти України на корисну модель.



Наука і медицина тісно взаємопов'язані,
і саме їх синергія становить міцну основу для забезпечення здоров'я нації.
Дякую за увагу!