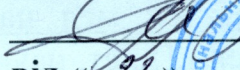


**ІНСТИТУТ ПРОБЛЕМ КРІОБІОЛОГІЇ І КРІОМЕДИЦИНИ
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ**

ЗАТВЕРДЖУЮ

**Директор ІПКіК НАН України
академік НАН України**


А.М. Гольцев
від «22» 10 2019р.



Предмет, зміст кріомедицини. Технології кріоконсервування і тривалого збереження біологічних об'єктів для клінічного застосування, чинники кріопошкодження і кріозахисту

(назва навчальної дисципліни)

РОБОЧА ПРОГРАМА

навчальної дисципліни

з підготовки доктора філософії

рівень підготовки

ТРЕТІЙ ОСВІТНЬО-НАУКОВИЙ

(назва ступеня вищої освіти)

галузі знань

22 «Охорона здоров'я»,

(шифр і назва галузі знань)

спеціальності

222 «Медицина»

(код і найменування спеціальності)

мова навчання

українська

Харків
2019 рік

РОЗРОБНИКИ ПРОГРАМИ:

професор, док. мед. наук Сандомирський Б.П., академік НАН України, професор, док. мед. наук Гольцев А.М., професор, док. мед. наук Компанієць А.М., професор, док. мед. наук Прокопюк О.С., ст. наук. спів., канд. мед. наук Висеканцев І.П., ст. наук. спів., канд.мед.наук Чиж М.О., ст. наук. спів., канд.мед.наук Ковальов Г.О..

РЕЦЕНЗЕНТИ:

Головний науковий співробітник відділу кріоендокринології ІПКіК НАН України, д.мед.н., с.н.с. Легач Є.І.

Зав. кафедри гістології, цитології та ембріології Української медичної стоматологічної академії, д. мед. н., професор Шепітько В.І.

Обговорено та затверджено Вченою радою ІПКіК НАН України,

протокол № 10 від 21.10. 2019 року.

ВСТУП

Програма вивчення навчальної дисципліни «Предмет, зміст кріомедицини. Технології кріоконсервування і тривалого збереження біологічних об'єктів для клінічного застосування, чинники кріопшкодження і кріозахисту» складена відповідно до освітньо-наукової програми Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України

на третьому (освітньо-науковому рівні)

(назва рівня вищої освіти)

галузі знань 22 «Охорона здоров'я»,

(шифр і назва галузі знань)

спеціальності 222 «Медицина»

(код і найменування спеціальності)

Освітньо-науковий рівень вищої освіти передбачає здобуття особою теоретичних знань, умінь, навичок та інших компетентностей, достатніх для продукування нових ідей, розв'язання комплексних проблем у галузі професійної та/або дослідницько-інноваційної діяльності, оволодіння методологією наукової та педагогічної діяльності, а також проведення власного наукового дослідження, результати якого мають наукову новизну, теоретичне та практичне значення (Закон України «Про вищу освіту», 2014).

Аспіранту винесені питання предмету, змісту кріомедицини, технологій кріоконсервування і тривалого збереження біологічних об'єктів для дослідницького, біотехнологічного та клінічного застосування.

Дисципліна викладається на першому курсі в 1 семестрі. Загальна кількість годин – 180. Загальна кількість кредитів – 6.

Статус навчальної дисципліни: основна

Предметом вивчення навчальної дисципліни є кріомедицина як галузь медичної науки, що вивчає холод як лікувальний фактор та створює медичні кріотехнології, препарати і засоби на основі кріоконсервованих клітин, тканин, біологічно активних сполук з подальшим їх впровадженням в практичну медицину для лікування і профілактики різних захворювань у людини. Кріомедицина базується на вивченні впливу штучного охолодження організму та органів, кріохірургічних операцій на тканинах і органах та на дослідженні дії кріоконсервованих біологічних об'єктів на організм лабораторних тварин з експериментальними моделями патологічних станів людини. До кріомедицини також відносять розробку методів гіпотермічного зберігання органів і тканин людини як тимчасове консервування, методів кріоконсервування і сублимації біологічних об'єктів як довгострокового зберігання для подальшого використання в різних медичних галузях і створення нових методів діагностики захворювань із застосуванням кріогенного обладнання.

Отримані експериментальні результати проходять усі стани до клінічних і клінічних випробувань згідно із законодавством України і світовими протоколами.

Міждисциплінарні зв'язки: відповідно до навчального плану, вивчення навчальної дисципліни «Предмет, зміст кріомедицини. Технології кріоконсервування і тривалого збереження біологічних об'єктів для клінічного застосування, чинники кріопшкодження і кріозахисту» здійснюється, коли аспірантом набуті відповідні знання з основних базових дисциплін на III рівні вищої освіти, а також дисциплін: «Іноземна мова», «Філософія», «Методологія та організація наукових досліджень», з якими інтегрується програма наукової дисципліни. У свою чергу, дисципліна формує засади опанування аспірантом спеціальних дисциплін «Використання кріоконсервованих біологічних об'єктів у лікуванні хвороб різного генезу», «Холод як лікувальний фактор»,

«Кріобіологічні та біотехнологічні підходи в сучасній медицині», «Моделювання в експериментальній медицині», «Роль клініко-лабораторних досліджень крові в діагностиці захворювань», а також поглибленого вивчення аспірантом аспірантом спеціалізованих клінічних та фундаментальних теоретичних дисциплін (Нормальна анатомія, Патологічна анатомія, Фізіологія, Патологічна фізіологія, Фармакологія, Мікробіологія, Гістологія).

1. Мета та завдання навчальної дисципліни

Метою викладання навчальної дисципліни «Предмет, зміст кріомедицини. Технології кріоконсервування і тривалого збереження біологічних об'єктів для клінічного застосування, чинники кріопошкодження і кріозахисту» є забезпечення підготовки наукових і науково-педагогічних кадрів у сфері медицини шляхом здобуття ними компетентностей, достатніх для виконання оригінальних наукових досліджень, результати яких мають наукову новизну, теоретичне та практичне значення, поглиблення теоретичної та практичної підготовки лікарів, набуття ними розуміння суті та перспектив кріомедичних технологій в оптимізації надання медичної допомоги хворим.

1.2. Основними завданнями вивчення дисципліни «Предмет, зміст кріомедицини. Технології кріоконсервування і тривалого збереження біологічних об'єктів для клінічного застосування, чинники кріопошкодження і кріозахисту» є виховання і дотримання рівня підготовки сучасного висококваліфікованого фахівця в галузі медицини для дослідницької і лікарської діяльності, формування системи знань, професійних умінь та практичних навичок стосовно визначення кріомедицини у вирішенні задач довгострокового збереження клітин і тканин, оптимізації медичних технологій, що в сукупності готує основу майбутньої професійної діяльності в якості викладача ВНЗ, науковця-дослідника у сфері клінічної медицини.

Результати навчання

Програмні результати навчання (РН)

РН 1 Знати механізми дії низьких температур на біологічні об'єкти субклітинного, клітинного, тканинного рівнів організації; фундаментальні принципи кріоімунології: «кріоімунологічна відповідь», вплив на клітинну та гуморальну ланки імунної системи.

РН2 Знати механізми впливу гіпотермічного зберігання та кріоконсервування на морфофункціональний стан клітин і тканин, призначених для трансплантації (клітин кісткового мозку, крові, кордової крові, продуктів ембріофетоплацентарного комплексу, тканини ендокринних органів).

РН3 Знати сучасні принципи кріобанкінгу: регламентні документи з роботи низькотемпературних банків біологічних об'єктів України, обладнання низькотемпературних банків, облікова документація, методи оцінки збереженості біологічних об'єктів.

РН4 Знати кріобіологічні і кріомедичні технології, які застосовуються у програмах запліднення "in vitro" і в допоміжних репродуктивних технологіях; методи довгострокового зберігання мікроорганізмів, які використовують в медицині та в фармакологічній промисловості.

РН5 Вміти користуватися методами визначення колоїдно-осмотичного лізису, температурного шоку і кріогемолізу, проникності клітинних мембран для молекул води; проводити експериментальні дослідження, пов'язані з феноменом кріоімунізації; проводити оцінку морфофункціонального стану кріоконсервованих клітин і тканин перед трансплантацією.

РН6 Вміти користуватись обладнанням, яке застосовується в низькотемпературних банках біологічних об'єктів.

РН7 Обирати оптимальні методи кріоконсервування біологічного матеріалу, який використовується у репродуктивній медицині; працювати з культурами мікроорганізмів – пробіотиків.

РН8 Знати принципи електронної та особливості криоелектронної мікроскопії, регламент підготовки об'єктів до електронної та криоелектронної мікроскопії, розрізняти ультраструктурні зміни в клітинах і тканинах при дії заморожування-відтавання без та з криопротекторами.

Очікувані результати навчання з дисципліни:

Аспірант повинен знати:

1. історію, роль і місце криомедицини в системі розвитку суспільства, природничих наук і охорони здоров'я населення;
2. механізми дії низьких температур на біологічні об'єкти; вміти оцінювати вплив охолодження на різних рівнях організації живої матерії (субклітинному, клітинному, тканинному, організменному);
3. загальні підходи до розробки протоколів криоконсервування біологічних об'єктів, чинники криопошкодження і криозахисту;
4. принципи та методологічні підходи до створення експериментальних моделей, які використовуються в експериментальній криомедицині: нормативну базу, яка регламентує правила поводження з експериментальними тваринами;
5. вплив гіпотермічного зберігання та криоконсервування на морфофункціональний стан клітин і тканин; вміти проводити оцінку морфофункціонального стану криоконсервованих клітин і тканин;
6. сучасні принципів криобанкінгу: вимоги до організації та функціонування низькотемпературних банків біологічних об'єктів в Україні; вміти користуватись обладнанням, яке застосовується в низькотемпературних банках біологічних об'єктів;
7. криобіологічні і криомедичні технології, що використовуються у репродуктивній медицині;
8. особливості клінічного застосування криоконсервованих клітин і тканин в регенеративної медицині;
9. сучасні підходи до лікування захворювань із використанням криомедичних та криохірургічних технологій;
10. характеристики апаратури, яка застосовується в експериментальній та клінічній криомедицині;
11. криобіологічні методи, що застосовуються для тривалого зберігання мікроорганізмів; вміти працювати з культурами мікроорганізмів та клітинними культурами.

2. Програма навчальної дисципліни

Дисципліна	Модулі	Загальна кількість годин	Кредити ЄКТС	Лекції	Практичні заняття	Семінари	Самостійна робота
Предмет, зміст криомедицини. Технології криоконсервування і тривалого збереження біологічних об'єктів для клінічного застосування,	Модуль 1	180	6	18	16	26	120

чинники кріопшкодження і кріозахисту							
--------------------------------------------	--	--	--	--	--	--	--

Модуль 1

Тема 1. Предмет, зміст кріомедицини. Тактичні та стратегічні підходи, які використовуються в кріомедицині, методи дослідження. Місце кріомедицини в загальному спектрі медичних наук. Біоетика у кріомедицині. Кріоконсервування біологічних об'єктів різного рівня організації для клінічного застосування. Значення кріобіології у вирішенні задач, що стоять перед кріомедициною по довгостроковому зберіганню клітин і тканин. Зв'язок кріомедицини з іншими медичними спеціальностями. Історія кріомедицини, перші кріохірургічні операції: J. Cooper, E.I. Kandell, S. Zacharian. Кріохірургія як метод лікування злоякісних пухлин. Зв'язок кріохірургії з кріотерапією і кріогенною технікою: О.І. Шальніков, Б.І. Веркін. Дослідження, які були вперше в Україні розпочаті в ІПКіК НАН України: кріоконсервування донорського кісткового мозку і крові, кріоімунологія, кріоконсервування і клінічне застосування продуктів фетоплацентарного комплексу, в тому числі і кордової крові, кріогенні технології у програмах запліднення "in vitro" та допоміжних репродуктивних технологіях, кріоекстракти тканин і їх клінічне застосування, кріоконсервування рогівки, шкіри та ендокринних органів і тканин і їх клінічне застосування. Внесок у ці дослідження М.С.Пушкаря, В.І.Грищенка, Б.П.Сандомирського, М.Й.Шраго, А.О.Цуцаєвої, Т.М.Юрченко, А.М.Утевського.

Тема 2. Фізичні основи дії низьких температур на біологічні об'єкти, загальні підходи до розробки протоколів кріоконсервування. Загальна характеристика трьох основних способів заморожування біологічних об'єктів: повільне охолодження, швидке охолодження та вітрифікація; особливості процедури відтавання біологічних об'єктів в залежності від способу охолодження; основні фізичні фактори, що впливають на ефективність протоколів заморожування-відтавання; особливості розробки протоколів заморожування з урахування фізичних та хімічних процесів, що відбуваються під час охолодження біологічних об'єктів; особливості розробки протоколів відтавання з урахування фізичних процесів, що відбуваються під час охолодження-відтавання біологічних об'єктів; взаємозалежність протоколів заморожування-відтавання біоб'єктів в процесі низькотемпературного консервування; приклади ефективного використання загального протоколу заморожування-відтавання для кріоконсервування біологічних об'єктів.

Тема 3. Гіпотермічне зберігання органів і тканин, кріоконсервування тканин, призначених для трансплантації. Сертифікація якості трансплантаційного матеріалу як найважливіший етап забезпечення безпеки реципієнта. Закон України про трансплантацію. Центри трансплантації в Україні (Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова, відділення трансплантації, хронічного гемодіалізу й ендокринної хірургії центру трансплантації та хронічного гемодіалізу Запорізької обласної клінічної лікарні). Протоколи гіпотермічного зберігання органів і тканин, призначених для трансплантації. Протоколи зберігання клітин крові і кісткового мозку за помірно низьких температур. Методи кріоконсервування клітин кісткового мозку, крові, кордової крові та тканин організму людини.

Тема 4. Низькотемпературні банки біологічних об'єктів. Науково-організаційні принципи створення і функціонування низькотемпературних банків біологічних об'єктів. Історичні аспекти питання, види кріобанків, систем їх обладнання, методів банкування біологічних матеріалів. Роль НТБ в сучасній клінічній медицині та перспективах розвитку медичних технологій. Регламентні документи з роботи низькотемпературних банків біологічних об'єктів України. Приклади організації системи низькотемпературних банків біологічних об'єктів в Європі, Америці, Китаї та принципи стандартизації їх роботи.

Тема 5. Використання кріоконсервування як фактора селективної зміни імуногенності й імунореактивності органно-тканинних структур. Клінічне застосування кріоконсервованих еритроцитів донорської крові людини: показання та протипоказання до трансфузії, перевага перед еритроцитами, консервованими при 4°C. Низькотемпературні банки аутологічної крові, переваги. Показання, протипоказання та переваги використання аутогемотрансфузій. Кордова кров як об'єкт дослідження. Модифікація структурно-функціонального стану клітин після кріоконсервування. Початковий стан як фактор, що визначає кріолабільність різних клітинних популяцій. Кріоконсервування як підхід до селекції гетерогенних клітинних суспензій (кістковий мозок, клітини фетоплацентарного комплексу). Зміна імунореактивності мієлотрансплантату після кріоконсервування. Кріоаблація як метод лікування злоясних новоутворень. Модифікація структурно-функціонального статусу гетерогенної популяції клітин пухлини після кріовпливу.

Тема 6. Застосування кріобіологічних методів в репродуктивній медицині. Кріоконсервування чоловічих і жіночих статевих клітин. Методи зберігання доімплантаційних ембріонів людини. Кріоконсервування тестикулярної та оваріальної тканини. Історія розробки та впровадження в клініку програм запліднення *in vitro* та допоміжних репродуктивних технологій.

Тема 7. Способи збереження біологічних об'єктів при низьких температурах. Основні принципи ліофілізації. Ліофілізація як спосіб підготовки бактеріологічних препаратів до тривалого збереження. Основні етапи. Сутність фізичного процесу. Чинники, які впливають на збереження ліофілізованих клітин. Вплив висушування на ліпідний бішар. Принципи та способи захисту структури мембран при ліофілізації. Застосування методу заморожування-відтавання з метою екстракції з органно-тканинних субстратів біологічно активних речовин, які використовуються у клінічній практиці (метод кріоекстракції). Ліофілізація кордової крові.

Тема 8. Методи тривалого зберігання мікроорганізмів. Роль мікроорганізмів в житті людини. Мікробіологія – наука про мікроби. Систематика і номенклатура. Класифікація і будова бактерій. Класифікація і будова грибів. Класифікація і будова найпростіших. Класифікація і будова вірусів. Фізіологія мікроорганізмів. Методи оцінки збереженості мікроорганізмів. Необхідність тривалого зберігання мікроорганізмів в медичній практиці. Методи тривалого зберігання мікроорганізмів:

- L-висушування;
- висушування на твердих носіях;
- ліофілізація;
- кріоконсервування.

Тема 9. Чинники кріоушкоджень та кріозахисту. Основні чинники кріопошкодження клітин у зоні субнульових температур. Роль механічного та осмотичного чинників у ушкодженні клітин при швидкому та повільному заморожуванні. Термомеханічні напруги як чинник кріодеструкції. Внутрішньоклітинна кристалізація: умови виникнення та методи вивчення. Залежність кріогемолізу від швидкості охолодження, температурного діапазону, тоничності та рН середовища. Переохолодження як чинник, який впливає на збереженість клітин при кріоконсервуванні. Проникність мембран різних клітин для води та зв'язок цього параметра з кріопошкодженням.

3. Структура навчальної дисципліни

Назва тем	Всього	Лек-ції	Практич-ні заняття	Семі-нари	Самостій-на робота
1. Предмет, зміст кріомедицини.	6	2	-	2	2

2. Фізичні основи дії низьких температур на біологічні об'єкти. Загальні підходи до розробки протоколів кріоконсервування.	26	2	2	4	18
3. Гіпотермічне зберігання. Кріоконсервування органів і тканин для трансплантації.	18	2	2	2	12
4. Низькотемпературні банки біологічних об'єктів.	22	2	2	4	14
5. Використання кріоконсервування як фактора селективної зміни імуногенності та імунореактивності органо-тканинних структур.	14	2	2	2	8
6. Застосування кріобіологічних методів в репродуктивній медицині.	12	2	2	2	6
7. Способи збереження біологічних об'єктів при низьких температурах. Основні принципи ліофілізації.	28	2	2	4	20
8. Методи тривалого зберігання мікроорганізмів.	26	2	2	2	20
9. Чинники кріоушкоджень та кріозахисту. Основні чинники кріопошкодження клітин у зоні субнульових температур.	28	2	2	4	20
Всього	180	18	16	26	120

4. Теми лекцій

№ з/п	Назва теми	Кількість годин
1.	Предмет, зміст кріомедицини.	2
2.	Фізичні основи дії низьких температур на біологічні об'єкти. Загальні підходи до розробки протоколів кріоконсервування.	2
3.	Гіпотермічне зберігання. Кріоконсервування органів і тканин для трансплантації.	2
4.	Низькотемпературні банки біологічних об'єктів.	2

5.	Використання кріоконсервування як фактора селективної зміни імуногенності та імунореактивності органо-тканинних структур.	2
6.	Застосування кріобіологічних методів в репродуктивній медицині.	2
7.	Способи збереження біологічних об'єктів при низьких температурах. Основні принципи ліофілізації.	2
8.	Методи тривалого зберігання мікроорганізмів.	2
9.	Чинники кріоушкоджень та кріозахисту. Основні чинники кріопошкодження клітин у зоні субнульових температур.	2
Разом		18

5. Темы практичних занять

№ з/п	Назва теми	Кількість годин
1.	Програмне охолодження до -196°C та програмний відігрів клітинних суспензій і фрагментів тканин.	2
2.	Методи оцінки збереженості клітин крові і кісткового мозку після зберігання при низьких температурах.	2
3.	Особливості технологій кріоконсервування еритроцитів, кісткового мозку, статевих клітин і ембріонів людини.	2
4.	Кріогенні технології отримання препаратів ембріофетоплацентарного комплексу.	2
5.	Правила роботи в низькотемпературних банках з кріогенним обладнанням.	2
6.	Ліофілізація суспензії мікроорганізмів. Визначення залишкової вологості. Регідратація ліофілізованих зразків.	2
7.	Методи оцінки життєздатності мікроорганізмів після кріоконсервування та ліофілізації.	2
8.	Методи гіпотермічного зберігання ізольованих органів людини і експериментальних тварин. Підсумковий модульний контроль.	2
Разом		16

6. Темы семінарів

№ з/п	Назва теми	Кількість годин
1.	Характеристика трьох основних способів заморожування біологічних об'єктів: повільне охолодження, швидке охолодження, вітрифікація.	2
2.	Пошкодуючі фактори при гіпотермічному зберіганні біологічних об'єктів.	2
3.	Світове та національне законодавство щодо трансплантації органів, тканин і клітин.	2
4.	Імобілізація мікроорганізмів і клітин людини в гелевих носіях. Культивування клітин людини в гелевих носіях. Кріоконсервування іммобілізованих мікроорганізмів і клітин людини.	2

5.	Кріоконсервування плаценти, тестикулярної та оваріальної тканин людини.	2
6.	Кріоекстракція біологічно активних речовин із органно-тканинних субстратів.	2
7.	Зберігання мікроорганізмів за низьких температур на етапах біотехнологічних виробництв.	2
8.	Депонування мікроорганізмів та іншого біологічного матеріалу при патентуванні винаходів. Нормативні документи.	2
9.	Процедура депонування мікроорганізмів, клітинних культур та іншого біологічного матеріалу.	2
10.	Методи довгострокового зберігання колекційних культур мікроорганізмів: світова практика.	2
11.	Вплив умов культивування на кріорезистентність мікроорганізмів.	2
12.	Пошкоджуючі фактори при зберіганні біологічних об'єктів за температур від -1 до -20 °С.	2
13.	Аналіз існуючих протоколів відтавання кріоконсервованих біологічних об'єктів.	2
Разом		26

7. Самостійна робота

№ з/п	Назва теми	Кількість годин
	Тема 1. Предмет, зміст кріомедицини.	
1.	Біоетика у кріомедицині.	2
	Разом	2
	Тема 2. Фізичні основи дії низьких температур на біологічні об'єкти, загальні підходи до розробки протоколів кріоконсервування.	
1.	Фізичні процеси, що відбуваються в кріобіологічних системах на етапі охолодження.	2
2.	Характерні температурні інтервали фазових перетворень в середовищі кріоконсервування на етапі охолодження.	2
3.	Фізичні процеси, що відбуваються в кріобіологічних системах на етапі нагріву.	2
4.	Характерні температурні інтервали фазових перетворень в середовищі кріоконсервування на етапі відігріву.	2
5.	Зв'язок швидкості охолодження-відігріву із особливостями структури біоб'єктів, які заморожують.	2
6.	Особливості заморожування біоб'єктів із використанням високих концентрацій кріопротекторів.	2
7.	Особливості режимів заморожування-відігріву під час використання кріозахисного середовища із низькою концентрацією кріопротектора.	2
8.	Особливості режимів відігріву швидко та повільно охолоджених біоб'єктів.	2

9.	Особливості режимів охолодження-відігріву для клітинних суспензій і тканин.	2
	Разом	18
	Тема 3. Гіпотермічне зберігання. Кріоконсервування органів і тканин для трансплантації.	
1.	Вплив факторів середовищ зберігання на стійкість еритроцитів до довготривалої гіпотермії.	2
2.	«Ішемічно-реперфузійні пошкодження» органів, які використовують для трансплантації.	2
3.	Методичні підходи до продовження термінів зберігання ізольованих органів.	2
4.	Кріопошкодження біологічних мембран.	2
5.	Кріопошкодження мітохондрій і рибосом.	2
6.	Кріопошкодження ядра і апарата Гольджі.	2
	Разом	12
	Тема 4. Низькотемпературні банки біологічних об'єктів.	
1.	Контейнери та упаковки для кріоконсервування непатогенних і патогенних мікроорганізмів.	2
2.	Особливості організації роботи та стандартизації протоколів консервування біологічних об'єктів медичного призначення в країнах Європи, Північної Америки та Азії.	2
3.	Упаковки для кріоконсервування тканин органів.	2
4.	Оснащення для транспортування кріоконсервованих біологічних матеріалів.	2
5.	Вплив заморожування на генетичний матеріал.	2
6.	Клітинні культури. Методи їх культивування. Кріоконсервування клітинних культур. Банки клітинних культур.	2
7.	Обстеження кріоконсервованих біологічних матеріалів людини на мікробну контамінацію та інфікування збудниками гемоперкутанних інфекцій.	2
	Разом	14
	Тема 5. Використання кріоконсервування як фактора селективної зміни імуногенності й імунореактивності органно-тканинних структур.	
1.	Кріоконсервування як підхід до селекції гетерогенних клітинних суспензій (кістковий мозок, кордова кров, клітини фетальної печінки та плаценти).	2
2.	Зміна імунореактивності мієлотрансплантату після кріоконсервування.	2
3.	Кріоабляція як метод лікування злоясних новоутворень.	2

4.	Модифікація структурно-функціонального статусу гетерогенної популяції клітин пухлини після кріовпливу.	2
	Разом	8
	Тема 6. Застосування кріобіологічних методів в репродуктивній медицині.	
1.	Медичні та соціальні показання до низькотемпературного зберігання гамет, ембріонів, тканин та органів людини.	2
2.	Морфофункціональні характеристики сперматозоїдів людини до та після кріоконсервування.	2
3.	Проблема кріоконсервування жіночих статевих клітин. Методи зберігання передімплантаційних ембріонів людини. Кріоконсервування оваріальної тканини.	2
	Разом	6
	Тема 7. Способи збереження біологічних об'єктів при низьких температурах. Основні принципи ліофілізації.	
1.	Особливості росту періодичних культур бактерій після кріоконсервування та ліофілізації.	2
2.	Температурні режими зберігання ліофілізованих мікроорганізмів. Методика прискореного старіння ліофілізованих клітин.	2
3.	Методи довгострокового зберігання вірусів. Захисні середовища для кріоконсервування і ліофілізації вірусів.	2
4.	Вплив умов етапу відігрівання та регідратації на життєздатність кріоконсервованих і ліофілізованих мікроорганізмів відповідно.	2
5.	Реактивація мікробних клітин після ліофілізації.	2
6.	Хімічні і біохімічні реакції в ліофілізованих клітинах в процесі їх довгострокового зберігання.	2
7.	Методи підвищення вихідної резистентності мікроорганізмів до пошкоджуючих факторів кріоконсервування, ліофілізації та теплового висушування.	2
8.	Захисна дія внутрішньоклітинної трегалози в процесі кріоконсервування і висушування дріжджів. Методи підвищення внутрішньоклітинного вмісту трегалози.	2
9.	Роль фазових перетворень в процесі пошкодження клітин під час кріоконсервування.	2
10.	Вплив умов культивування на кріорезистентність мікроорганізмів.	2
	Разом	20
	Тема 8. Методи тривалого зберігання мікроорганізмів.	
1.	Вплив будови грампозитивних і грамнегативних бактерій на їх кріорезистентність.	2
2.	Методи зберігання мікроорганізмів в умовах гіпотермії: субкультивування, під мінеральною олією, висушування на носіях, L-висушування.	2
3.	Будова грибів. Методи їх довгострокового зберігання.	2

4.	Будова вірусів. Методи їх довгострокового зберігання.	2
5.	Методи зберігання плазмідних штамів бактерій і ізольованих плазмід.	2
6.	Вплив вихідної концентрації клітин на їх життєздатність в процесі кріоконсервування.	2
7.	Репарація нелетальних і умовно летальних пошкоджень в мікробних клітинах.	2
8.	Методи оцінки життєздатності вірусів теплокровних тварин і бактеріофагів.	3
9.	Захисні середовища для кріоконсервування бактерій із різних таксонів.	3
	Разом	20
	Тема 9. Чинники кріоушкоджень та кріозахисту. Основні чинники кріопошкодження клітин у зоні субнульових температур.	
1.	Кріогемоліз. Чинники, які впливають на ступінь кріогемолізу.	2
2.	Методи виділення із цільної крові із цільної крові концентрату ядромісних клітин.	2
3.	Термомеханічні напруги як чинник кріодеструкції.	2
4.	Переохолодження як чинник, який впливає на збереженість клітин під час кріоконсервування.	2
5.	Методи кріоконсервування мезенхімальних стромальних клітин.	2
6.	Температурні інтервали, які відповідають фазовим перетворенням водних розчинів кріопротекторів на етапах заморожування-відтавання.	2
7.	Технологія кріоконсервування сироватки кордової крові.	2
8.	Етапи протоколів заморожування-відтавання клітинних суспензій.	2
9.	Властивості води в біополімерах, мембранах клітин і органах.	2
10.	Класифікація швидкостей заморожування біологічних об'єктів. Особливості кристалізації: води при різних швидкостях заморожування.	2
	Разом	20
	Всього	120

Орієнтовний перелік питань до підсумкового контролю

1. Кріомедицина: предмет, зміст. Історія кріомедицини. Тактичні та стратегічні підходи, які використовуються в кріомедицині. Методи дослідження. Місце кріомедицини в загальному спектрі медичних наук.
2. Засновники Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України. Наукові школи М.С. Пушкаря, А.М. Білоуса, В.І. Грищенко.
3. Умови вітрифікації поза- і внутрішньоклітинної води. Вплив факторів кріоконсервування на ультраструктуру біологічних об'єктів.

4. Гіпотеза «мінімального об'єму» Г. Мерімена та двохфакторна теорія кріопшкоджень П. Мейзура.
5. Гіпотермічне збереження органів: методичні підходи, розчини для збереження, способи оцінки ефективності. Основні фактори кріопшкодження клітин у зоні субнульових температур. Консервування органів з використанням нормо- і гіпотермічної перфузії. Реперфузійні пошкодження органів.
6. Вплив низьких температур і кріопротекторів на морфо-функціональні характеристики ендокринних тканин. Перспективи використання кріоконсервованих ендокринних тканин у клінічній практиці. Наукова школа А.М. Утевського.
7. Науково-організаційні принципи створення і функціонування низькотемпературних банків біологічних об'єктів. Історичні аспекти питання, види кріобанків, системи їх обладнання, методи банкування біологічних матеріалів. Роль НТБ в сучасній клінічній медицині та перспективах розвитку медичних технологій.
8. Упаковки для кріоконсервування тканин органів. Оснащення для транспортування кріоконсервованих біологічних матеріалів. Правила безпеки під час роботи в низькотемпературних банках.
9. Кріоімунологія як складовий компонент класичної імунології (R.J. Ablin, А.О. Цуцаєва, А.М. Гольцев). Вплив кріоконсервування на структурно-функціональні властивості імунокомпетентних клітин і тканин.
10. Модифікація структурно-функціонального стану клітин після кріоконсервування.
11. Роль методів кріобіології в репродуктивній медицині. Кріоконсервування чоловічих і жіночих статевих клітин. Кріоконсервування тестикулярної та оваріальної тканини.
12. Методи зберігання доімплантаційних ембріонів людини. Історія розробки та впровадження в клініку програм запліднення *in vitro*. Наукова школа В.І. Грищенко.
13. Основні принципи ліофілізації. Ліофілізація як спосіб підготовки препаратів до тривалого збереження. Основні етапи. Сутність фізичного процесу. Чинники, які впливають на збереження ліофілізованих клітин.
14. Вплив захисних середовищ, залишкової вологості та температурних режимів зберігання на збереженість ліофілізованих біологічних об'єктів.
15. Кріоконсервування мікроорганізмів. Методи оцінки збереженості мікроорганізмів. Необхідність тривалого зберігання мікроорганізмів у медичній практиці.
16. Вплив будови грамположитивних і грампегативних бактерій на їх кріорезистентність.
17. Загальні підходи до розробки протоколів кріоконсервування з урахуванням фізичних процесів, що відбуваються під час охолодження біологічних об'єктів. Методи оцінки збереження кріоконсервованих біологічних об'єктів.
18. Уявлення про мембрану як «первинний локус пошкоджень». Динамічна модель структури мембрани. Проникність клітин для води і зв'язок цього параметра з кріопшкодженням.

8. Завдання для самостійної роботи: опрацювання матеріалу згідно тематичного плану із застосуванням сучасних інформаційних технологій та спеціалізованих ресурсів в Інтернеті.

9. Методи навчання. Основними видами навчальних занять згідно з навчальним планом є лекції; практичні заняття та семінари; самостійна робота. Теми лекційного курсу розкривають проблемні питання відповідних розділів дисципліни. Практичні заняття передбачають застосування аспірантами методів дослідження у практиці вирішення наукових задач у галузі кріомедицини.

Допоміжні методи навчання: пояснення, бесіда, розповідь, ілюстрація, спостереження, навчальна дискусія, обговорення теоретичного та/або науково-практичного питання, моделювання ситуації інтересу та опора на життєвий досвід.

10. Методи оцінювання (контролю): усний контроль (основне запитання, додаткові та допоміжні запитання); індивідуальне, фронтальне і комбіноване опитування; тестовий контроль; письмовий контроль; контроль практичних навичок.

11. Форма поточного контролю успішності навчання: оцінка з дисципліни визначається з урахуванням поточної навчальної діяльності аспіранта із відповідних тем. Максимальна поточна кількість балів, яку аспірант може набрати при вивченні дисципліни, становить 60 балів.

Поточний контроль проводиться у формі тестів, роботи на практичних заняттях, виступів на семінарах. Для визначення максимальної кількості балів, яку аспірант може отримати за тему, загальна кількість балів (60 балів) розбивається пропорційно кількості тем. З них 50% балів становить оцінка за виконання тестів, 50% – за практичне та/або семінарське заняття.

12. Форма підсумкового контролю успішності навчання та критерії оцінювання. Підсумковий контроль з дисципліни проводиться у формі ПІДСУМКОВОГО МОДУЛЬНОГО КОНТРОЛЮ. Сума балів поточного контролю визначається на основі оцінок поточної діяльності аспіранта із всіх тем. Максимальна поточна кількість балів, яку аспірант може набрати при вивченні дисципліни, становить 60 балів, та за результатами підсумкового модульного контролю – 40 балів, разом – 100 балів.

Мінімальна поточна кількість балів, яку повинен набрати аспірант при вивченні всіх практичних та/або семінарських занять з дисципліни для допуску до підсумкового контролю, повинна бути не менше 50% від максимальної поточної кількості балів.

Під час підсумкового модульного контролю аспіранту пропонується 4 запитання, максимальна кількість балів за кожне запитання становить 10 балів. Підсумковий модульний контроль вважається зарахованим, якщо аспірант набрав не менше 65% від максимальної кількості балів.

Оцінювання знань за кожне запитання під час підсумкового модульного контролю здійснюються наступним чином:

1-3 бали – аспірант здатен визначити загальне у поняттях або явищах, але присутні 4 і більше помилок;

4-7 балів – аспірант здатен визначити головне у поняттях або явищах, але припустився неточностей, 2-3 помилок та не зробив достатньо аргументованих висновків;

8-10 балів – аспірант вміє визначати головне у поняттях або явищах, здатен зробити аргументовані висновки, що дозволило йому правильно і повністю розкрити питання, навести приклади явищ та процесів, зробити аргументовані висновки, помилки відсутні або несуттєві.

13. Методичне забезпечення: навчальний контент (конспект, розширений план лекції, презентація з використанням мультимедійних пристроїв), відеофільми за темами; план практичних (семінарських) занять, самостійної роботи, методичні рекомендації за темами, завдання для поточного та підсумкового контролю знань і вмінь здобувача. Аспірант має доступ до бібліотеки ІПКіК НАН України де знаходяться підручники із загальних та спеціальних дисциплін, теоретичні та практичні видання в галузі кріобіології, періодичні наукові видання, методичні рекомендації, автореферати дисертацій та дисертації з кріобіології і кріомедицини, точка доступу до Інтернет-баз даних.

ПЕРЕЛІК НАВЧАЛЬНО-МЕТОДИЧНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

ОСНОВНА ЛІТЕРАТУРА

1. Белоус А. М., Бондаренко В. А. Структурные изменения биологических мембран при охлаждении. — Киев: Наук, думка, 1982. — 255 с.
2. Белоус А.М., Шраго М.И., Пушкарь Н.С. Криоконсерванты. — Киев: Наук, думка, 1979. — 196 с. Вода и водные растворы при температуре ниже 0°C / [Под ред. Ф. Франкса]. — Киев: Наук. думка, 1985. — 388 с.
3. Гордиенко Е.А., Пушкарь Н.С. Физические основы низкотемпературного консервирования клеточных суспензий. — Киев: Наук. думка, 1994. — 144 с.
4. Зацепина Г.Н. Физические свойства и структура воды. — М.: Изд-во МГУ, 1998. — 184 с.
5. Криоконсервирование клеточных суспензий / Цуцаева А.А., Аграненко В.А., Федорова Л.И. — Киев: Наук. думка, 1983. — 240 с.
6. Кробиология и биотехнология / Цуцаева А.А., Попов В.Г., Сытник К.М. и др.; Под. общей ред. Цуцаевой А.А. — Киев: Наук. думка, 1986. — 216 с.
7. Луста КА, Фихте БА. Методы определения жизнеспособности микроорганизмов. Пушино: ОНТИ НЦБИ АН СССР; 1990. 186 с.
8. Медицинская вирусология: Руководство / под. ред. Д.К. Львова. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. — 656 с.
9. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: Учебник / Под ред. А.А. Воробьева. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2004. — 691 с.
10. Похиленко В.Д., Баранов А.М., Дегушев К.В. Методы длительного хранения коллекционных культур микроорганизмов и тенденция развития // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. — 2009. — №4(12). — С. 99 — 121.
11. Фуллер Б, Грин К., Грищенко В.И. Криоконсервирование для создания банка клеток: современные концепции на рубеже XXI столетия // Проблемы кробиологии. — 2003. — №2. — С.62 — 83.
12. Холодовой стресс и биологические системы / Цуцаева А.А., Микулинский Ю.Е., Высеканцев И.П. и др.; Под ред. Цуцаевой А.А. — Киев: Наук. думка, 1991. — 176 с.
13. Fuller B.J., Lane N., Benson E.E. Life in a frozen state. — Boca Raton? Florida: CRC Press, 2004. — 672 p.
14. Hubalek Z. Protectants used in the cryopreservation of microorganisms // Cryobiology. — 2003. — Vol. 46(3). — P. 205 — 229.
15. Gurina T.M., Pakhomov A.V., Kuryliuk A.L., Bozhok G.A. Development of a cryopreservation protocol for testicular interstitial cells with the account of temperature intervals for controlled cooling below -60°C // Cryobiology. — 2011. — Vol. 62, №2. — P.107–114.
16. Gurina T.M., Pakhomov A.V., Polyakova A.L., Legach E.I., Bozhok G.A. The development of the cell cryopreservation protocol with controlled rate thawing // Cell and Tissue Banking. — 2016. — Vol. 17, №2. — P. 303 — 316.

Допоміжна література

1. Кутимская М.А., Бузунова М.Ю. Роль воды в основных структурах живого организма // Успехи современного естествознания. — 2010. — № 10. — С. 43-45.
2. Лозина-Лозинский Л. К. Очерки по кробиологии. — Л.: Наука, 1972, — 288с.
3. Осташко Ф. И. Биотехнология воспроизведения крупного рогатого скота - К. : Аграрна наука, 1995. - 184 с.

4. Петренко Ю. А. Криоконсервирование клеток эмбриональной печени человека с использованием ДМСО и высокомолекулярных полимеров // Проблемы криобиологии. - 2003. - № 3. - С. 80-87.
5. Aragval A. Manual of Assisted Reproductive Technologies and Clinical Embryology. 2012. – Medicine Health Books.- 900 p.
6. Carnevale G., A., Riccio M. et al. Optimized Cryopreservation and Banking of Human Bone-Marrow Fragments and Stem Cells // Biopreserv Biobank. – 2016 . – Vol.14, №2. – P.138-148.
7. Cameron AM, Barandiaran Cornejo JF. Organ preservation review: history of organ preservation // Curr Opin Organ Transplant. – 2015. – Vol.20,№2. – P.146-151.
8. Fowler A, Toner M. Cryo-injury and biopreservation / Ann N Y Acad Sci. 2005 Dec;1066:119-135.
9. Embryonic stem cells – Differentiation and Pluripotent Alternatives. Edited by M.S. Kallos, INTECH, 2011.- 506 p.
10. Leibo SP, Pool TB. The principal variables of cryopreservation: solutions, temperatures, and rate changes // Fertil Steril. - 2011 . – Vol.96, №2. – P.269-276.
13. Meryman H.T. Cryoprotective agent: A review // Cryobiology. – 1971. – №8. – P.173–183.
11. Pogozhykh O., Prokopyuk V., Figueiredo C., Pogozhykh D. Placenta and placental derivatives in regenerative therapies: experimental studies, history, and prospects. Stem Cells Int 2018; Article ID 4837930.
12. Liu D, Pan F. Advances in cryopreservation of organs. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. 2016 Apr;36(2):153-161.
13. Scott K. , Lecak J., Acker J. Biopreservation of Red Blood Cells: Past, Present, and Future. Transfus Med Rev. 2005 Apr;19(2):127-42.
14. Valeri CR, Ragno G. Cryopreservation of human blood products. Transfus Apher Sci. 2006 Jun;34(3):271-87.
15. Yurchuk T, Petrushko M, Fuller B Science of cryopreservation in reproductive medicine– Embryos and oocytes as exemplars. Early human development. 126, 6-9

Інформаційні ресурси

1. Бібліотека ІПКіК НАН України, вул. Переяслівська, 23.
2. Інформаційна база наукових статей – www.ncbi.nlm.nih.gov.