



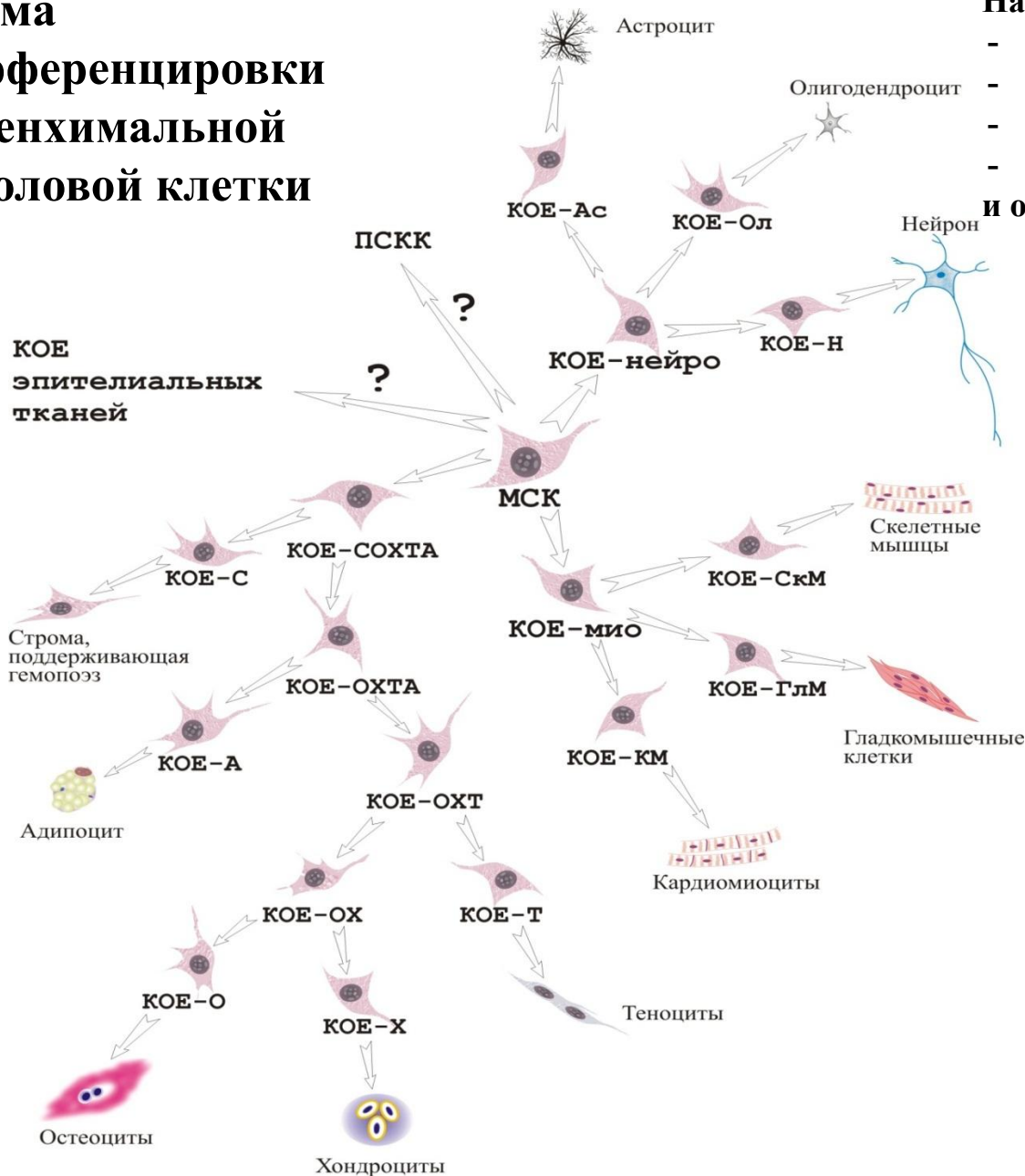
**Российская академия медицинских наук  
Сибирское отделение  
Научно-исследовательский институт фармакологии**

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ СТРАТЕГИЯ  
КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ**

**Академик РАМН А.М. Дыгай**



# Схема дифференцировки мезенхимальной стволовой клетки



## Направления клеточной терапии:

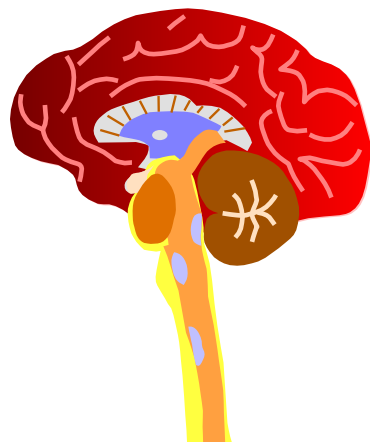
- эмбриональные СК
- фетальные СК
- клетки пуповинной крови
- выращенные in vitro ткани и органы
- и др.

Наиболее изученной популяцией клеточных элементов во взрослом организме, обладающих уникальной способностью к самоподдержанию, а в случае необходимости к миграции и хомингу в отдаленные органы с их дальнейшей дифференцировкой, во многие специализированные клеточные типы, является популяция мезенхимальных стволовых клеток костного мозга.

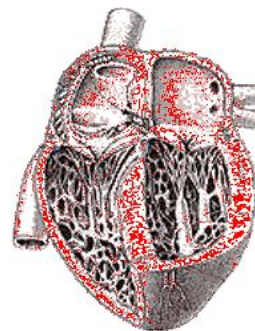


# Региональные клетки-предшественники

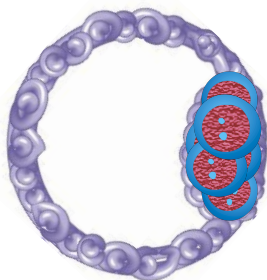
Головной мозг



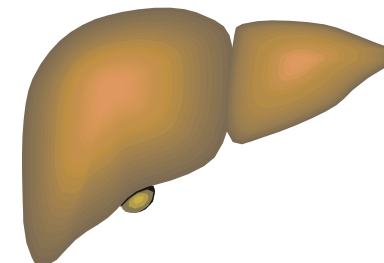
Сердце



Зародыш



Печень



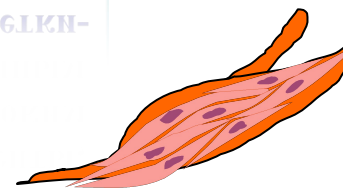
В постнатальном периоде в разных органах и тканях существуют клеточные элементы, обладающие достаточно высоким пролиферативным и дифференцировочным потенциалом - региональные клетки-предшественники.

Костный мозг



предшественники - белоконтролируемые клетки-

Скелетные мышцы



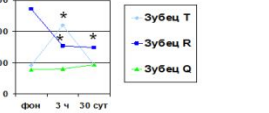
Поджелудочная железа



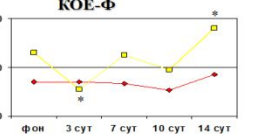
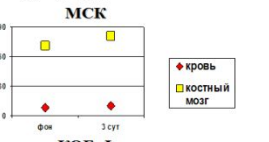
# Несостоятельность механизмов регенерации глубокого резерва при патологических состояниях

## Инфаркт миокарда

### ЭКГ

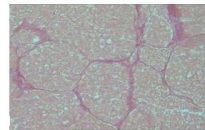
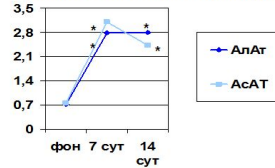


Срезы сердца крысы в острую стадию инфаркта миокарда. Окр. НСТ.



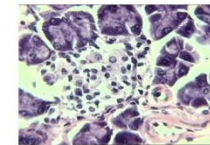
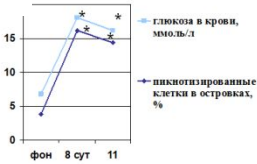
## Хронический гепатит

### Химические показатели крови

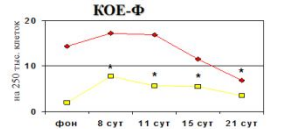
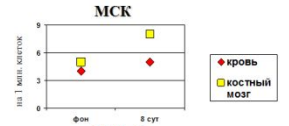


Гистологический препарат печени на 40-е сут после введения  $CCl_4$ .  
Мелкокапельная жировая дистрофия, некроз гепатоцитов, клеточная инфильтрация печеночной паренхимы макрофагами и лимфоцитами, поля грануляционной ткани, замещающей погибшие клеточные элементы

## Сахарный диабет

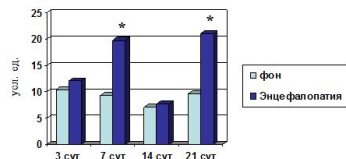


Гистологический препарат pancreas на 11-е сут после введения аллоксана. Пикноз части клеток островков Лангерганса. Умеренные явления отека и гиперемии.

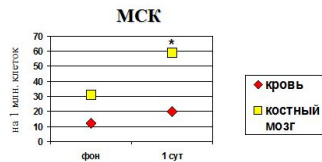
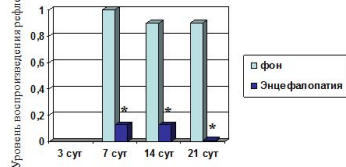


## Гипоксическая энцефалопатия

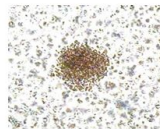
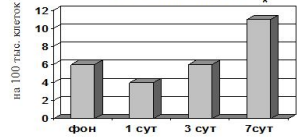
### Горизонтальная двигательная активность



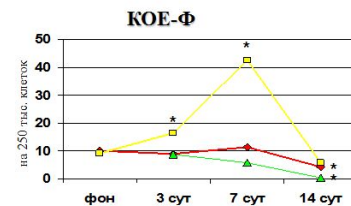
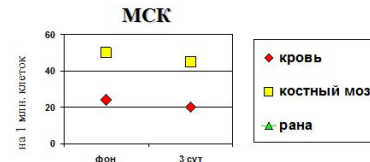
### УРПИ



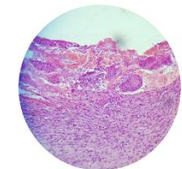
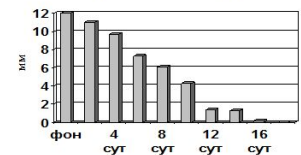
### Нейральные клетки-предшественники из головного мозга



## Кожная рана



### Средний диаметр раны



## **Концепция о недостаточности и несостоятельности механизмов регенерации «глубокого резерва»**

## **Концепция о недостаточности и несостоятельности механизмов регенерации «глубокого резерва»**

**Анализ данных, полученных на различных моделях патологических состояний, показал во всех случаях развитие практически однотипных реакций со стороны резидентных СК и клеток-предшественников костного мозга, представляющего собой основное депо данных элементов в организме. Не зависимо от характера повреждений имела место активация мультипотентных прогениторных клеток гемопоэтической ткани, которая, однако, не сопровождалась их значительной мобилизацией в периферическую кровь.**



Наиболее физиологичным и рациональным подходом к решению задач регенераторной медицины является

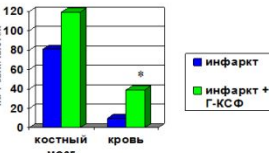
**фармакологическая стимуляция функций эндогенных стволовых клеток, основанная на принципе подражания деятельности естественных регуляторных систем их функционирования в организме**

функциональные в организме естественных регуляторных систем их на принципе подражания деятельности эндогенных стволовых клеток, основанная фармакологическая стимуляция функций

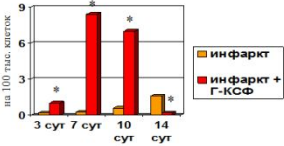
# Механизмы регенеративных эффектов Г-КСФ

## Инфаркт миокарда, лечение препаратом Г-КСФ

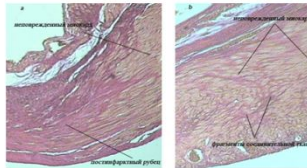
МСК, 3-и сутки



Клононные клетки из сердца



Стенка левого желудочка на 30-е сутки лигирования левой коронарной артерии

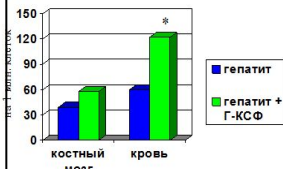


Доля соединительной ткани в сердечной мышце (%)

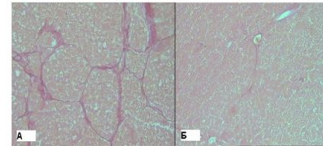
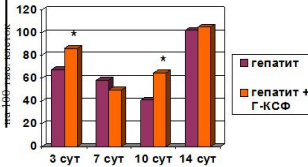


## Хронический гепатит, лечение препаратом Г-КСФ

МСК, 3-и сутки



Клононные клетки из печени



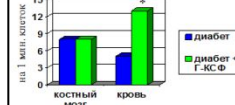
Печень крысы на 40-е сутки после шестикратного введения CCl<sub>4</sub>

Применение Г-КСФ практически не влияет на проявление активности воспалительных процессов, но существенно снижает степень склерозирования печеночной ткани.

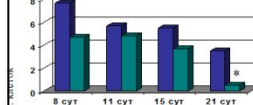
При введении Г-КСФ соединительная ткань в печени занимала площадь 1,41±0,16%, без лечения - 2,75±0,42%

## Сахарный диабет, лечение препаратом Г-КСФ

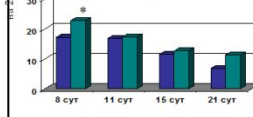
МСК, 8-е сутки



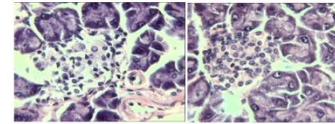
КОЕ-Ф, костный мозг



КОЕ-Ф, кровь

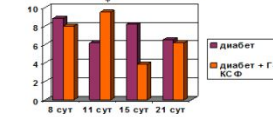


Поджелудочная железа на 21 сутки после введения аллоксана



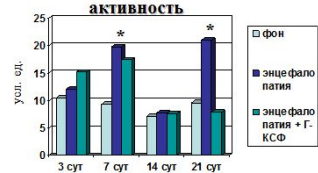
Содержание клеточных элементов на единицу площади островка снижено (уменьшение инфильтрации ткани поджелудочной железы)

Паренхиматозные клетки-предшественники поджелудочной железы

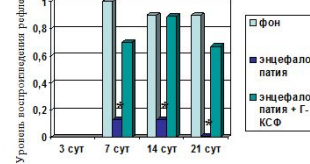


## Гипоксическая энцефалопатия, лечение препаратом Г-КСФ

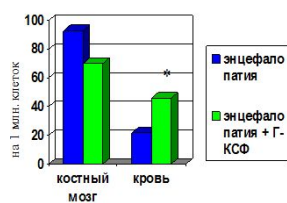
Горизонтальная двигательная активность



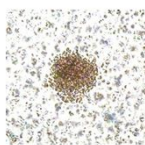
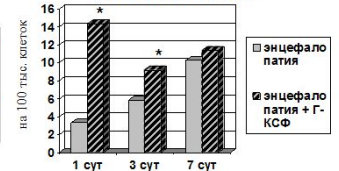
УРПИ



МСК, 1-е сутки



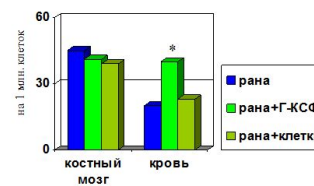
Нейральные клетки-предшественники из головного мозга



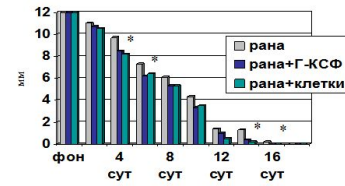
Нейросфера, нативный препарат (ув.400)

## Кожная рана, лечение препаратом Г-КСФ

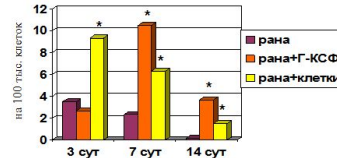
МСК, 3-и сутки



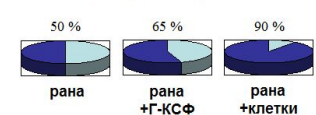
Средний диаметр раны



КОЕ-Ф с раневой поверхности



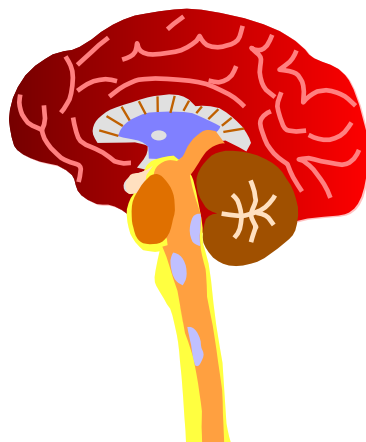
Количество животных с зажившими ранами на 14-е сут эксперимента



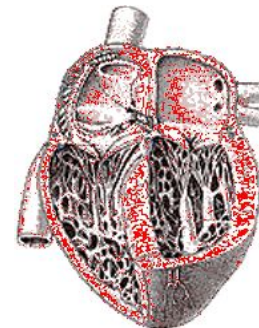


# Действие препарата Г-КСФ на миграцию стволовых клеток

Головной мозг



Сердце



Г-КСФ

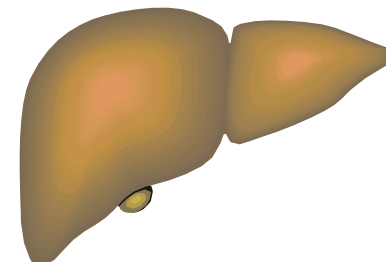


Костный мозг



**Г-КСФ во всех случаях обладал в разной мере выраженным терапевтическим эффектом. При этом механизмом его действия являлась стимуляция функциональной активности мультипотентных клеток-предшественников костного мозга, их мобилизация, миграция и, очевидно, хоминг в органы-мишени**

Печень



Очевидно, хоминг в органы-мишени костного мозга, их мобилизация, миграция и мультипотентных клеток-предшественников стимулирует функциональную активность

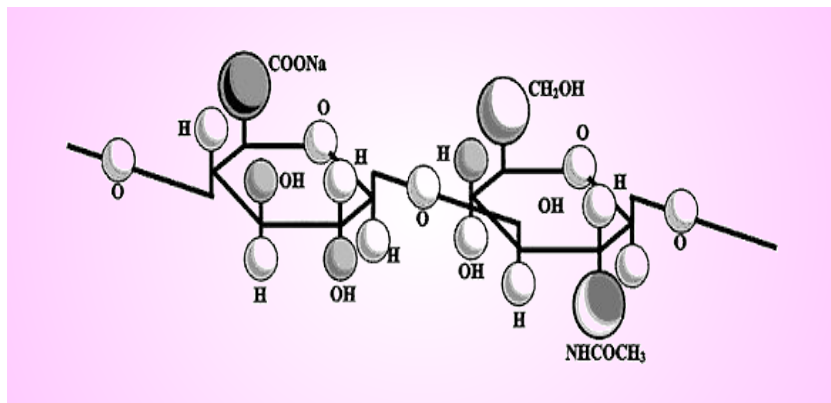
Поджелудочная железа







# МЕТАБОЛИЗМ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ



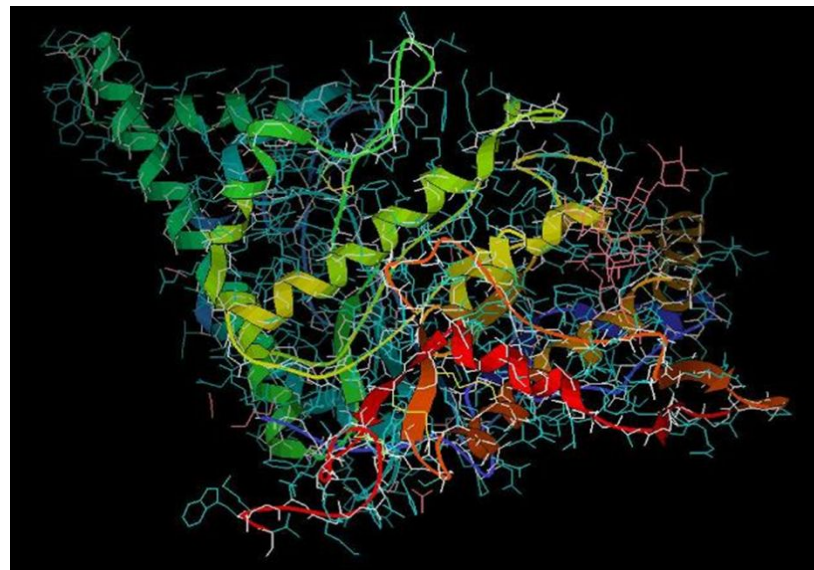
## ГИАЛУРОНОВАЯ КИСЛОТА

Представляет собой **наиболее распространенный гликозаминогликан** в организме, входит в состав **межклеточного матрикса, кликокаликса клеток, рецепторов** к биологическим регуляторам и связывает *in situ* клетки-предшественники посредством специфических рецепторов.

**ГИАЛУРОНИДАЗА** играет ключевую роль в метаболизме гиалуроновой кислоты.

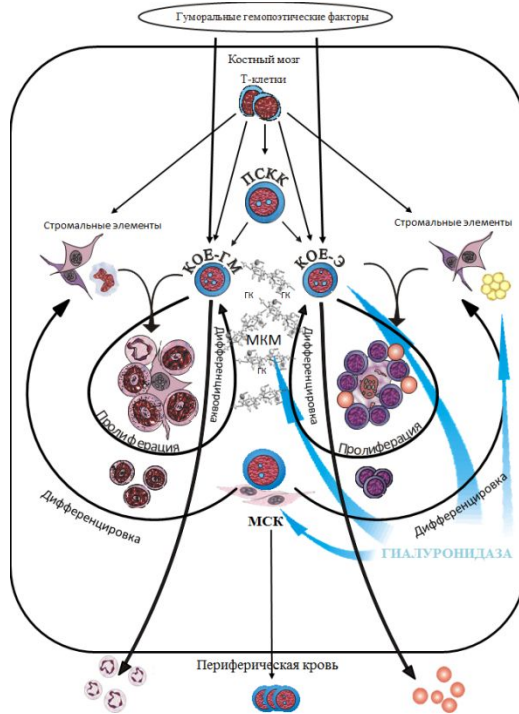
Под влиянием фермента происходит расщепление ГК до ее **низко- и среднемолекулярных форм**, стимулирующих **пролиферацию и дифференцировку клеточных элементов**.

Кроме того, ГК *in situ* в костном мозге связывает клетки-предшественники различной степени зрелости посредством расположенных на них **CD44 и RHAMM** – рецепторов.



# Фундаментальные аспекты перспективы использования гиалуронидазы в регенеративной медицине

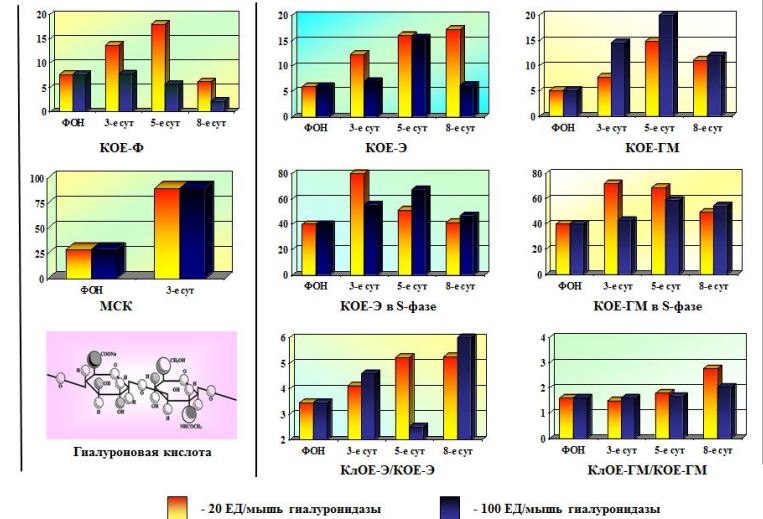
## СХЕМА МЕХАНИЗМОВ ВЛИЯНИЯ ГИАЛУРОНИДАЗЫ НА ПРОГЕНИТОРНЫЕ КЛЕТКИ



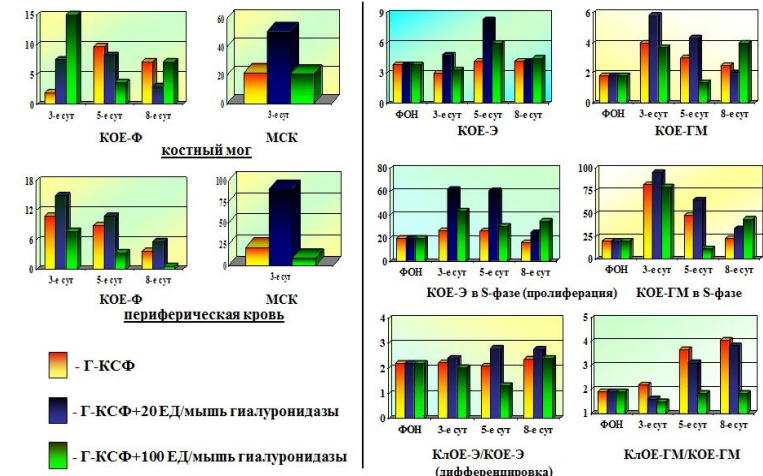
Относительно низкие дозы гиалуронидазы способны существенно повышать функциональную активность клеток-предшественников, и потенцировать мобилизующую СК активность Г-КСФ.

Происходит усиление мобилизующего действия Г-КСФ в отношении прогениторных элементов в 3 раза (содержание МСК в периферической крови увеличивалось до 1000,0% от фона)

ВЛИЯНИЕ ГИАЛУРОНИДАЗЫ НА СОСТОЯНИЕ ПУЛОВ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ И КРОВЕТВОРНЫХ КЛЕТОК-ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ В КОСТНОМ МОЗГЕ

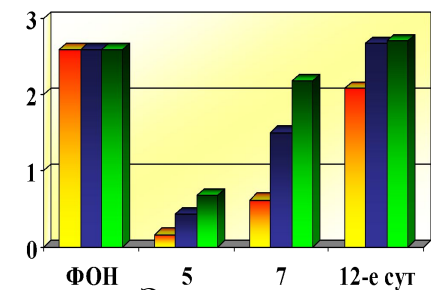


СОСТОЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ПУЛОВ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ КЛЕТОК-ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ И КОСТНОМОЗГОВОГО ПУЛА КРОВЕТВОРНЫХ ПРЕКУРСОРОВ ПРИ СОВМЕСТНОМ ВВЕДЕНИИ Г-КСФ И ГИАЛУРОНИДАЗЫ

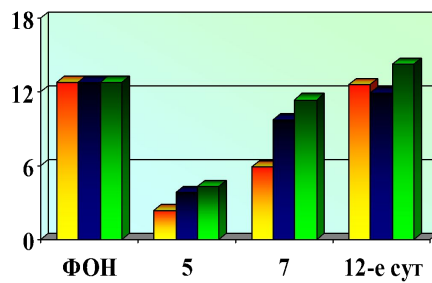




# ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ КРОВИ У ЖИВОТНЫХ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ 5-ФТОРУРАЦИЛА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ МОНОНУКЛЕАРОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ, ПОЛУЧЕННЫХ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ Г-КСФ И Г-КСФ СОВМЕСТНО С ГИАЛУРОНИДАЗОЙ

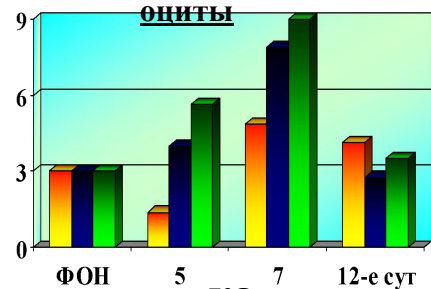


**Эритроциты**



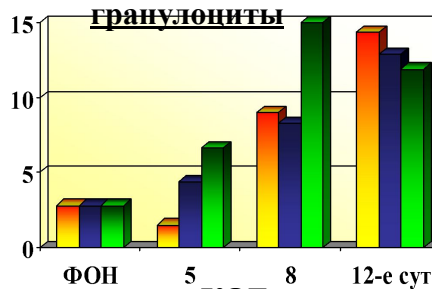
**Нейтрофильные**

**гранулоциты**

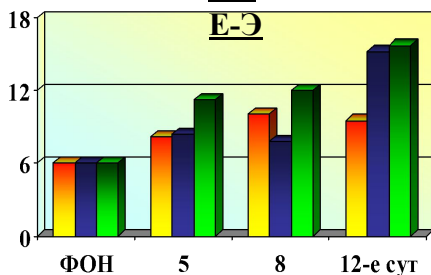


**КО**

**Е-Э**



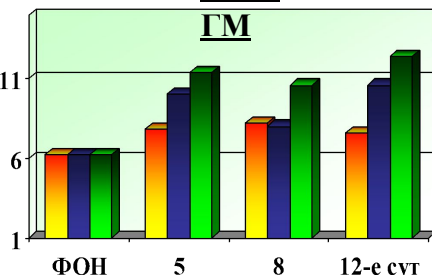
**КОЕ-**



**Продукция ЭП**

**прилипающими**

**миелокариоцитами**



**Продукция КСА**

**прилипающими**

**миелокариоцитами**

- контроль

- трансплантация мононуклеаров, полученных после введения Г-КСФ

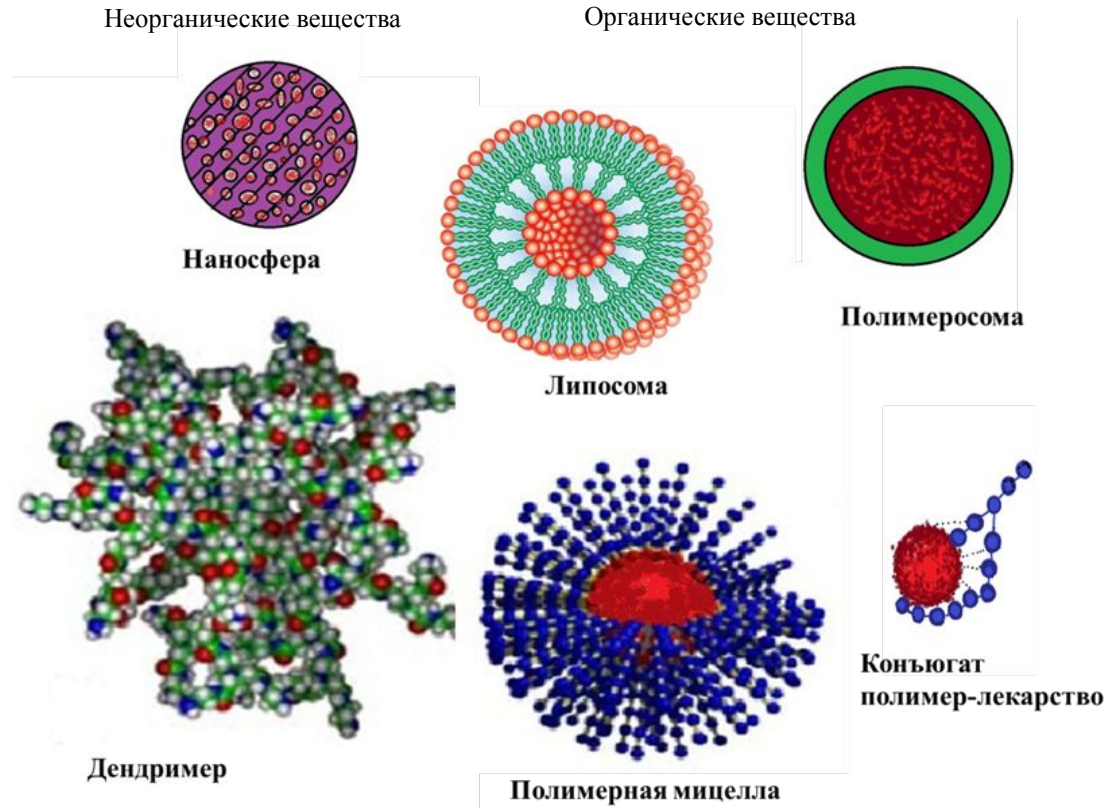
- трансплантация мононуклеаров, полученных после введения Г-КСФ и гиалуронидазы

Показана значительно более высокая эффективность трансплантата, полученного после введения гиалуронидазы и Г-КСФ. При этом механизмами, лежащими в основе регенерации кроветворной ткани являлось не только увеличение пула кроветворных прекурсоров и возрастание их функциональной активности, но и восстановление гемопозиндуцирующего микроокружения костного мозга (особенно, его стромального компонента: повышение числа стромальных предшественников и усиление продукции гемопэтинов прилипающими миелокариоцитами).

# ОСНОВНЫЕ НАНОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Основными задачами использования **носителей** являются:

- преодоление биологических барьеров, существующих в организме (кишечник – кровеносное русло, кровеносное русло – ткань);
- уменьшение побочных эффектов (токсичности, аллергенности);
- увеличение времени выведения лекарственного препарата из организма.



- Кроме того, представляется необходимым и активно исследуется проблема обеспечения адресной доставки лекарственных веществ, которая, однако, в настоящее время достаточно далека от ее практического решения.



# ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НАНОЧАСТИЦ НЕОРГАНИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

**Представляют наименьший интерес  
несут высокую потенциальную угрозу**

**Факторы, предрасполагающие к высокой  
токсичности:**

**- отсутствие в организме адекватных систем  
их биodeградации и выведения**



**значительная и неконтролируемая  
кумуляция в тканях**

- высокая проникающая способность**
- высокая реакционная способность**
- высокая каталитическая способность**

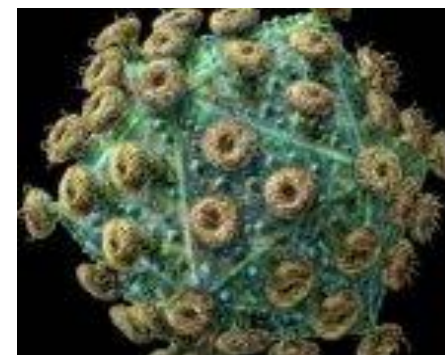
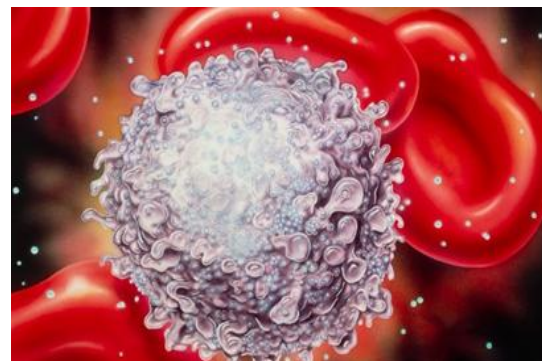
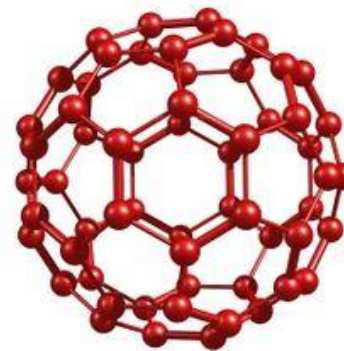


**повреждение субклеточных структур,  
в том числе генетического аппарата в клетках**

**- высокая адсорбционная способность**

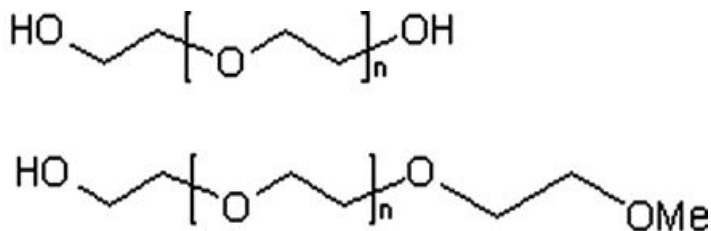


**контаминация вирусами**





# НАНОКОНСТРУКЦИИ НА ОСНОВЕ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ – ПЕГИЛИРОВАННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА



СТРУКТУРА ПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЯ

Белок	Объект	Период полужизни (часы)		Кратность
		Нативная молекула	ПЭГ-конъюгат	
Аденозиндеаминаза	мышь	0,5	28	56
Аспарагиназа	человек	20-72	357-528	7,3-17,7
	мышь	<6	96	>16
	крыса	2,9	56	19,3
	кролик	20	144	7,2
Интерферон-альфа2b	человек	4	40	10
Интерлейкин-2	крыса	0,05	0,32	6,4
Стрептокиназа	мышь	0,07	0,33	4,7
Супероксиддисмутаза	человек	0,42	204	486
	мышь	0,06	17	283
Уриказы	человек	<3	8	>2,7

Никитин И. Г., Сторожак Т.Н., 2003

- **Neulasta**: ПЕГилированный рчГКСФ для лечения нейтропений (**Hoffman-La Roche**);
- **Mircera**, «С.Е.Р.А.» (**Hoffman-La Roche**)
- **Pegasys**: ПЕГилированный альфа-интерферон-альфа для лечения хронических гепатитов С и В (**Hoffman-La Roche**);
- **PEG-Intron**: ПЕГилированный альфа-интерферон-бетта для лечения хронических гепатитов С и В (**Schering-Plough / Enzon**)
- **Adagen** (PEG-bovine adenosine deaminase) производства **Enzon Pharmaceuticals, Inc.**;
- **Oncaspar**: ПЕГилированная L-аспарагиназа для лечения острого лимфобластного лейкоза (**Enzon**).
- **Doxil**: ПЕГилированные липосомы с доксорубицином (**Sequus**)

**Преимущества:** физическая стабильность, растворимость, увеличение периода жизни в организме, низкая токсичность (иммуногенность)

**Недостатки:** химический синтез является сложным многоступенчатым и дорогостоящим технологическим процессом, с применением высокотоксичных реагентов, требующих использование многочисленных стадий очистки с целью получения гомогенной популяции модифицированных молекул



# НАНОТЕХНОЛОГИЯ ИММОБИЛИЗАЦИИ / ПЕГИЛИРОВАНИЯ/ ЭЛЕКТРОННО-ЛУЧЕВОГО СИНТЕЗА

Разработана:

**ООО «Саентифик фьючер менеджмент»,  
Институт ядерной физики СО РАН,  
Институт цитологии и генетики СО РАН**

Зарегистрирован: **тромбовазим**

Закончены доклинические исследования:

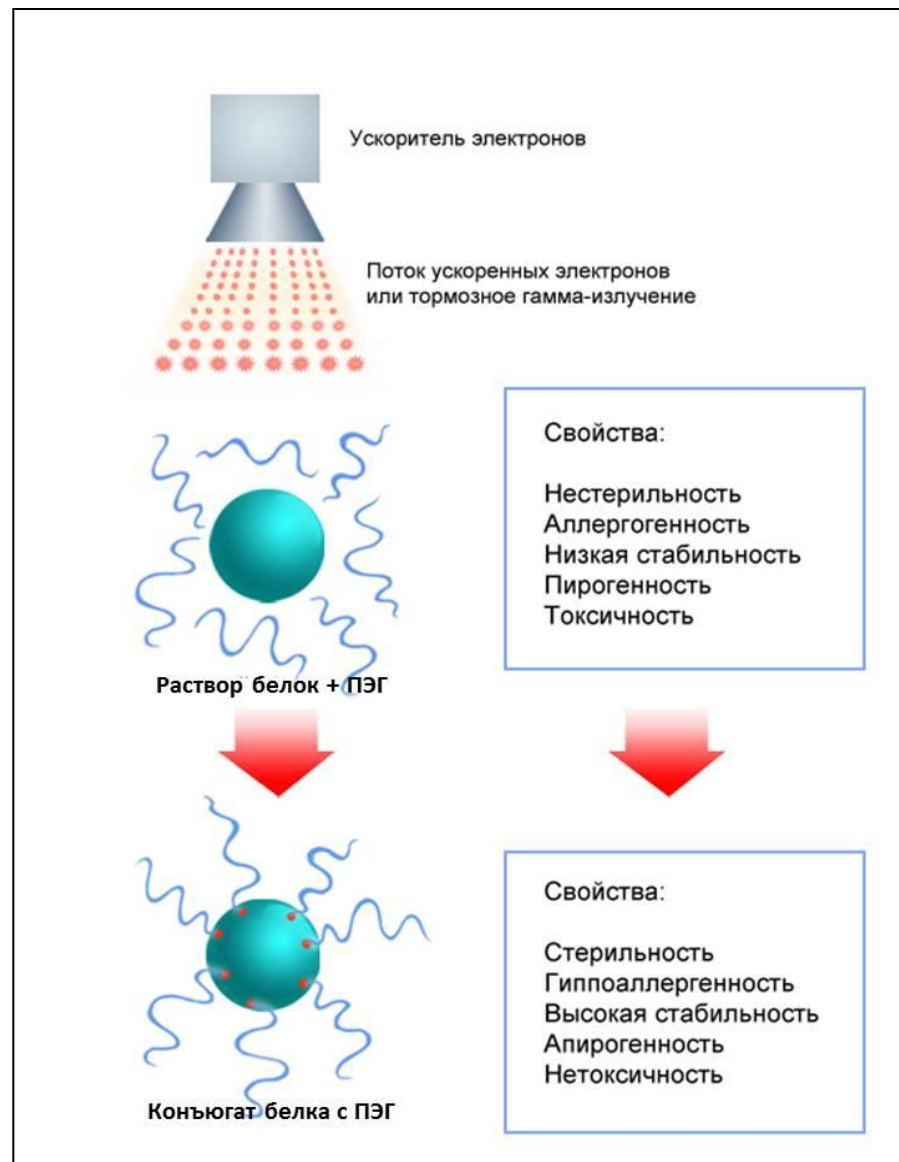
**имм олигонуклеотиды, пегилин,  
имоцепт**

Проводятся доклинические исследования:

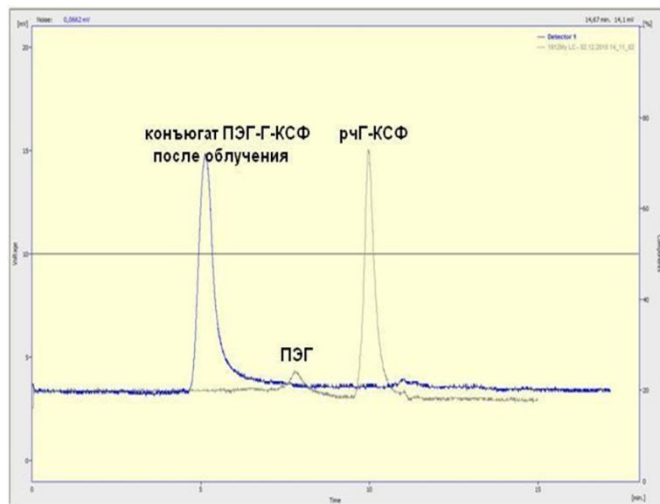
**имм Г-КСФ  
имм гиалуронидаза  
имм алкалаза,  
имм СТГ,  
имм интерферон  $\alpha$ -2 $\beta$ ,  
имм интерлейкин-2,  
имм эритропоэтин**

Преимуществами данных препаратов  
являются:

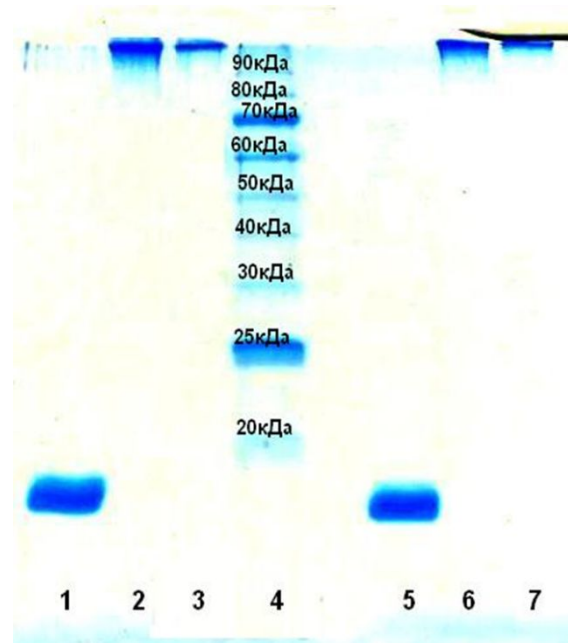
- их максимально высокая эффективность,
- низкая токсичность и иммуногенность (высокая безопасность),
- альтернативные пути использования (пероральное применение),
- уникальные специфические эффекты.



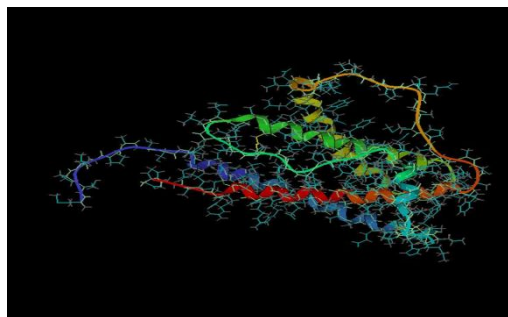
# ИММОБИЛИЗИРОВАННЫЙ ГРАНУЛОЦИТАРНЫЙ КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИЙ ФАКТОР



Хроматограмма (SEC-HPLC-хроматография) раствора субстанции рГГ-КСФ (0,7мг/мл) и полиэтиленгликоля (ПЭГ) до облучения и раствора рГГ-КСФ (0,7мг/мл) и ПЭГ после ионизирующего воздействия



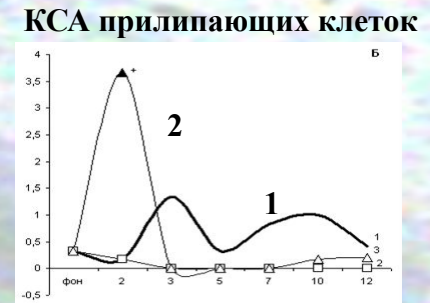
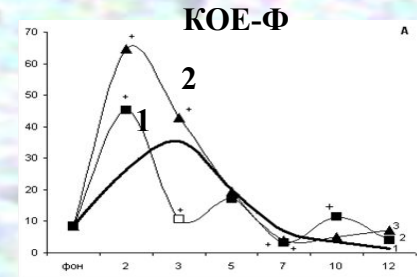
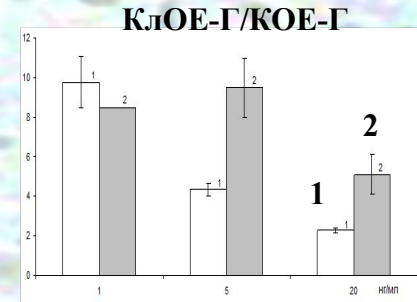
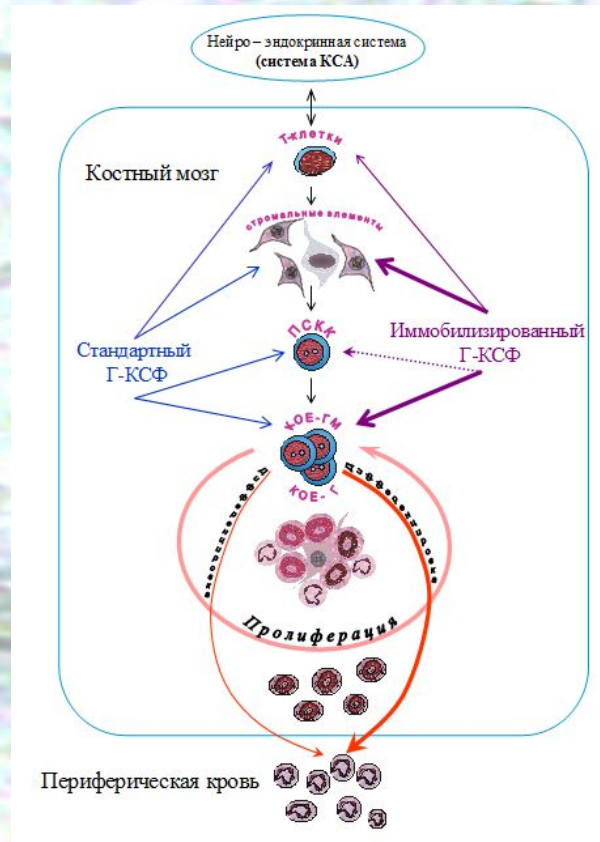
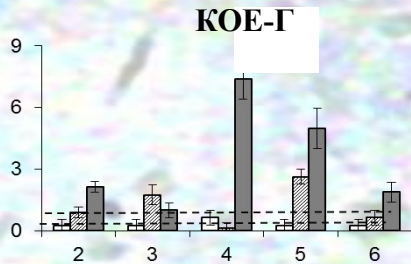
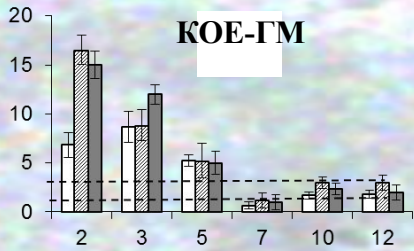
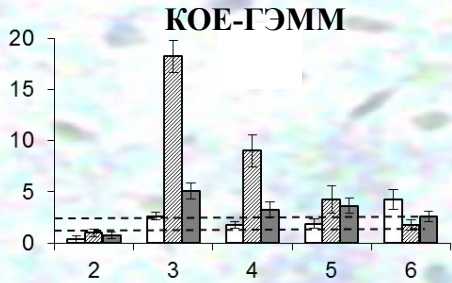
Электрофореграмма (SDS-ПААГ электрофорез):  
 дорожки 1,5 – исходного рГГ-КСФ, 20 мкл,  
 дорожки 2,6 – облученного раствора рГГ-КСФ и ПЭГ, 40мкл,  
 дорожки 3,7 - облученного раствора рГГ-КСФ и ПЭГ, 20 мкл,  
 дорожка 4 – белков-стандартов «Сибэнзим».







# МЕХАНИЗМЫ ГЕМОСТИМУЛИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ имГ-КСФ



Стимуляция процессов кроветворения под влиянием имГ-КСФ, в отличие от таковой при использовании неконъюгированного аналога, происходит в большей степени за счет активации «срочных» механизмов компенсации в результате воздействия препарата на «буферный отдел» регенераторного резерва гемопоэтической ткани с легко возобновляемыми ресурсами – коммитированные клетки-предшественники – КОЕ-ГМ и КОЕ-Г.

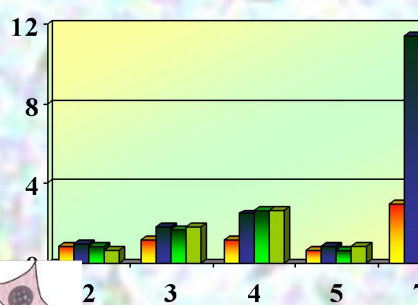
1 – стандартный Г-КСФ  
2 – имГ-КСФ

- цитостатический контроль
- стандартный Г-КСФ
- имГ-КСФ

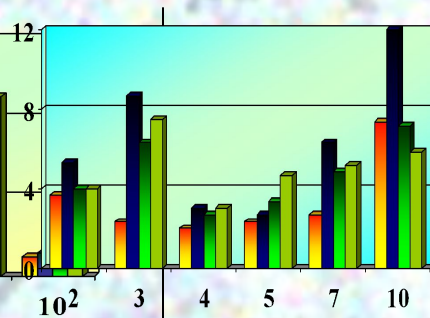


# МОБИЛИЗУЮЩИЕ СВОЙСТВА **имГ-КСФ**

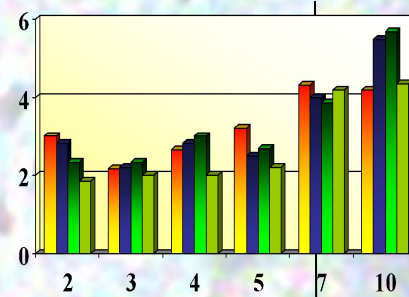
КOE-Ф, костный мозг



КOE-ГМ, костный мозг

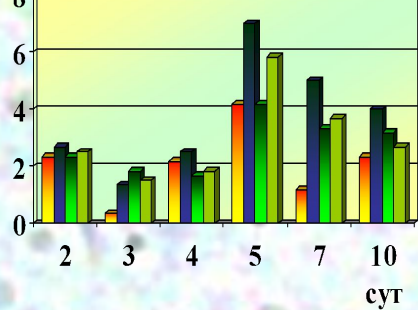


КOE-Э, костный мозг

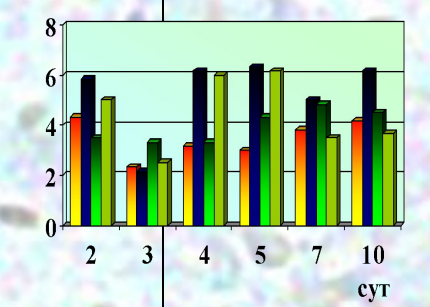


Процесс пегилирования цитокина с использованием нанотехнологии электронно-лучевого синтеза сопровождается повышением эффективности стимуляции выхода в кровь наиболее ранних родоначальных элементов - клеток, обладающих высоким ростовым потенциалом

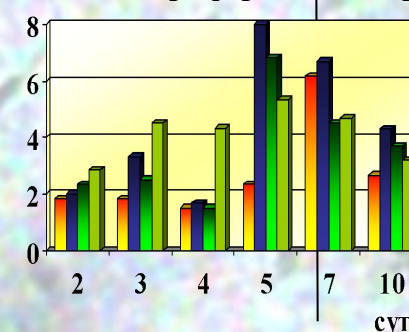
КOE-Ф, периферическая кровь



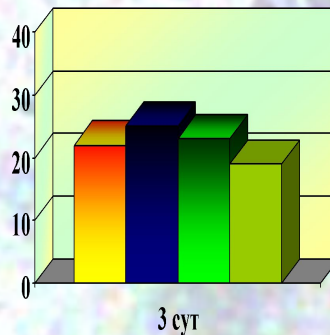
КOE-ГМ, периферическая кровь



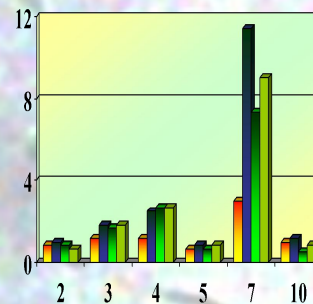
КOE-Э, периферическая кровь



МСК, костный мозг



МСК, периферическая кровь

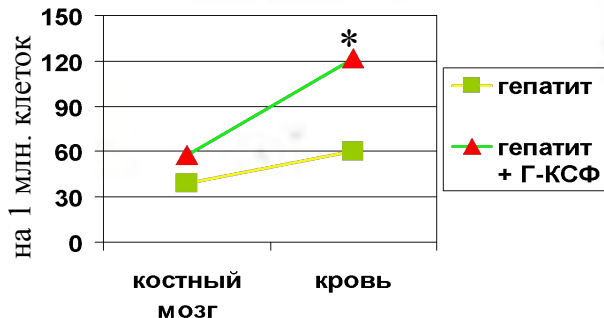


- контроль
- подкожное введение имГ-КСФ
- пероральное введение имГ-КСФ
- подкожное введение Г-КСФ

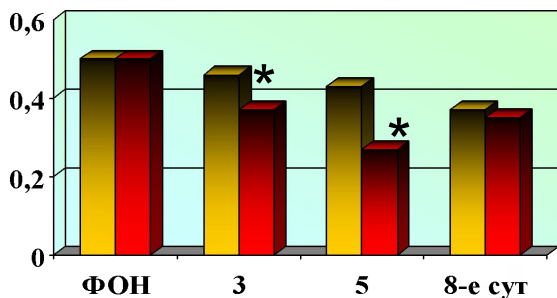


# ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ, ЛЕЧЕНИЕ ПРЕПАРАТОМ **имГ-КСФ**

МСК, 3-и сутки

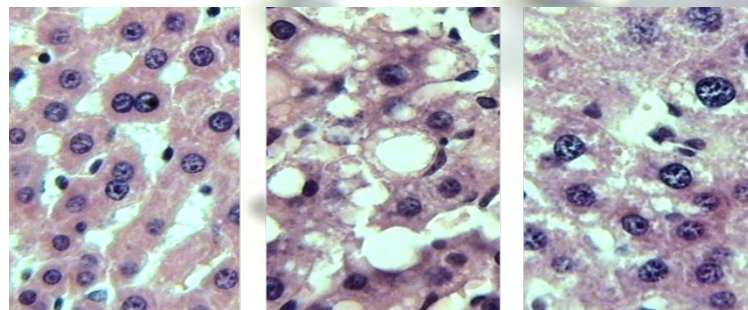
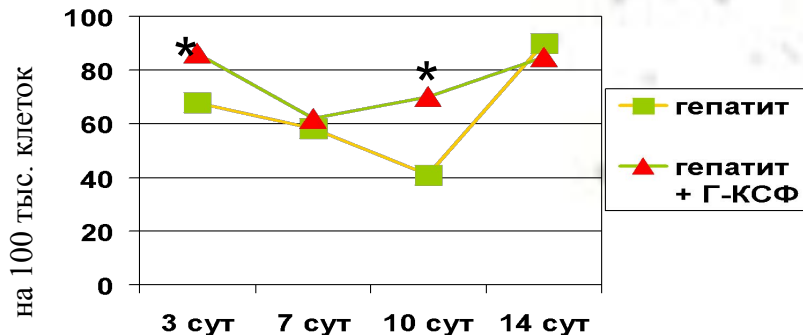


SDF-1-фактор, стромальные миелокарициты



Мобилизация СК связана со снижением продукции стромальными клетками SDF-1-фактора

КОЕ-Печ

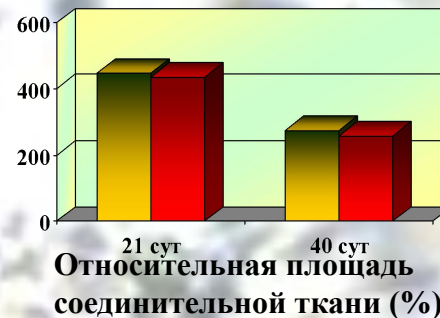


ФОН

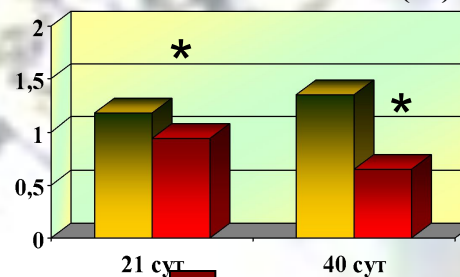
С14

С14+имГ-КСФ

Количество клеток воспалительного инфильтрата (ед.)



Относительная площадь соединительной ткани (%)



■ - контроль ■ - введение имГ-КСФ

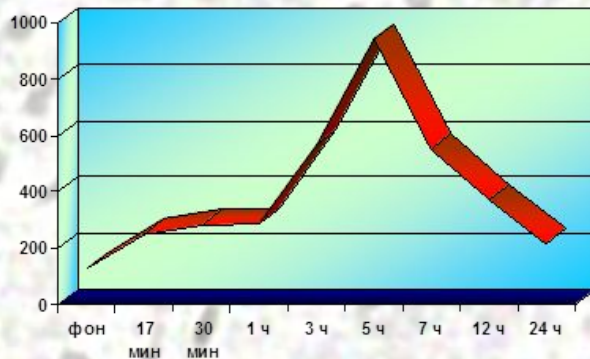
Применение имГ-КСФ практически не влияет на активность воспалительных процессов, но существенно снижает степень склерозирования печеночной ткани



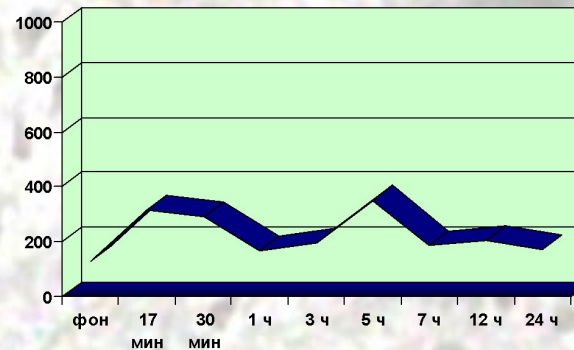
# ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ им Г-КСФ

## Определение содержания Г-КСФ в сыворотке крови с помощью ИФА

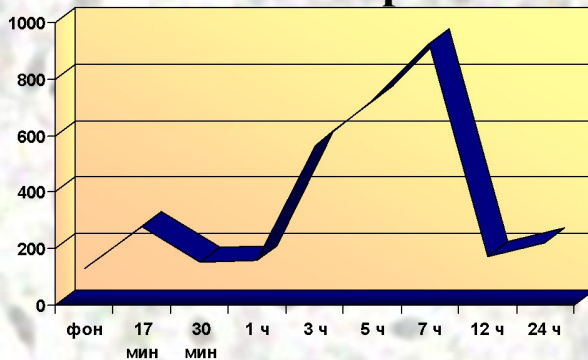
### Стандартный Г-КСФ п/к



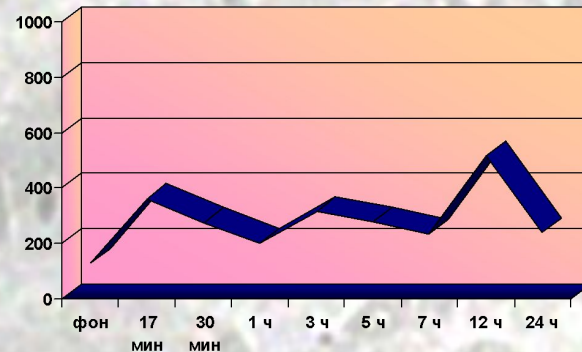
### им Г-КСФ п/к



### им Г-КСФ per os

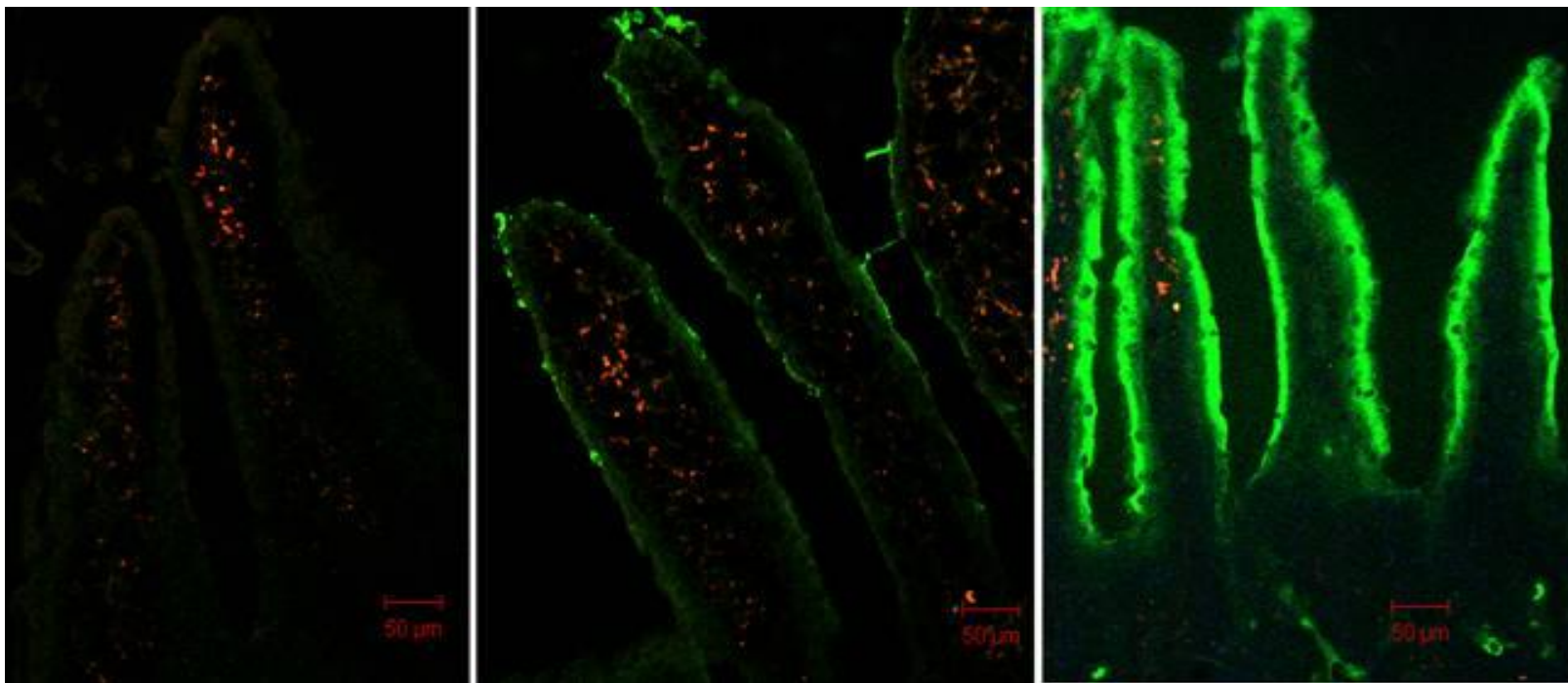


### им Г-КСФ per os + им ГД



Препарат плохо детектируется с помощью стандартных наборов для ИФА, в результате, по-видимому, снижения способности молекул Г-КСФ после конъюгации с носителем взаимодействовать со специфическими АТ. Однако, при прохождении через ЖКТ, очевидно, происходит вторичная модификация иммобилизованного фактора, которая, с одной стороны, повышает его способность связываться со специфическими АТ, что делает его доступным для обнаружения с помощью ИФА, но, с другой стороны, повреждает активный сайт белка, взаимодействующий с рецепторами

# КОНФОКАЛЬНАЯ МИКРОСКОПИЯ ТКАНИ ТОНКОЙ КИШКИ КРЫСЫ (накопление FITC-меченных препаратов)



**Контроль**

**Препарат нативного белка**

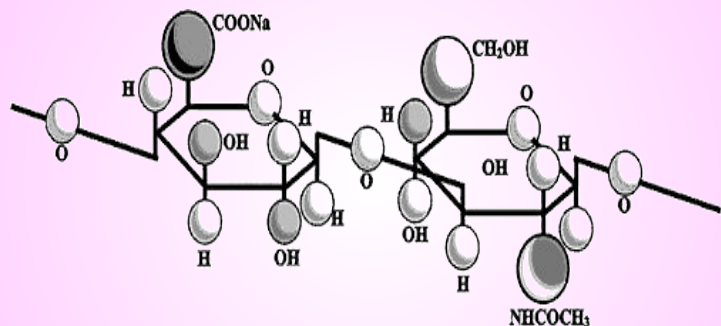
**Препарат пегилированного белка**

## Всасывание пегилированных препаратов:

- через лимфатическую систему составляет около **40 %** (с последующим транспортом по лимфатическому руслу в венозную систему).
- через систему портальных вен (прямое всасывание в кровь) составляет около **20 %**.

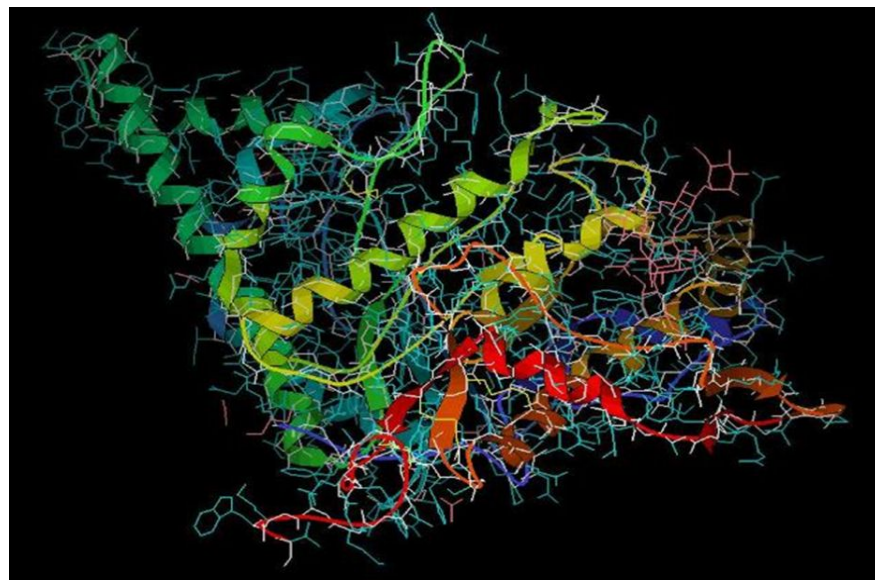


# ИММОБИЛИЗИРОВАННАЯ ГИАЛУРОНИДАЗА (гиалуронат-эндо- $\beta$ -N-ацетилгексозаминидаза)



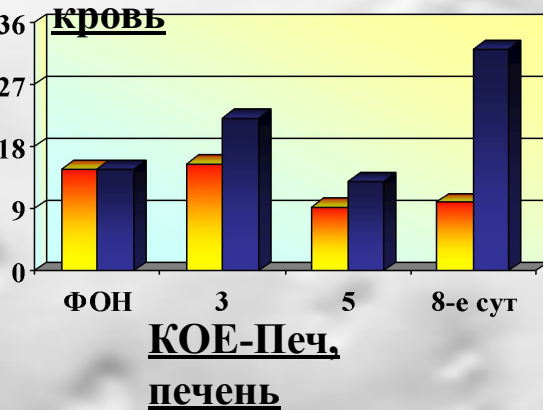
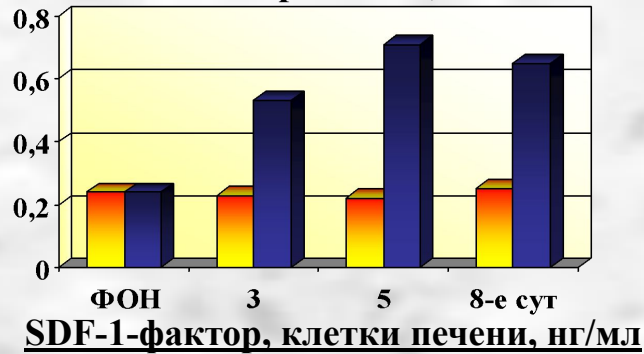
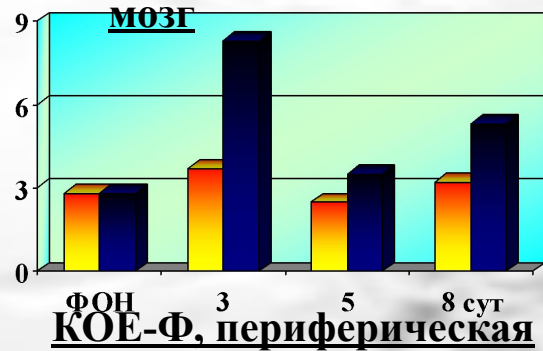
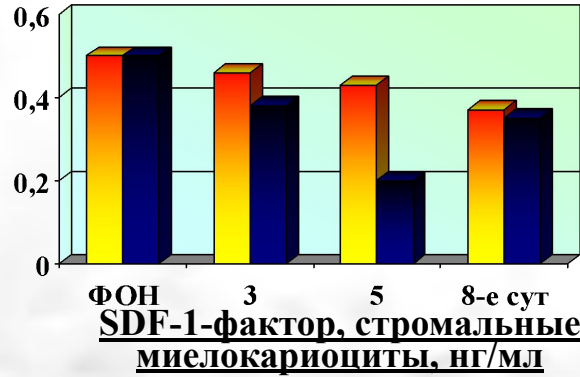
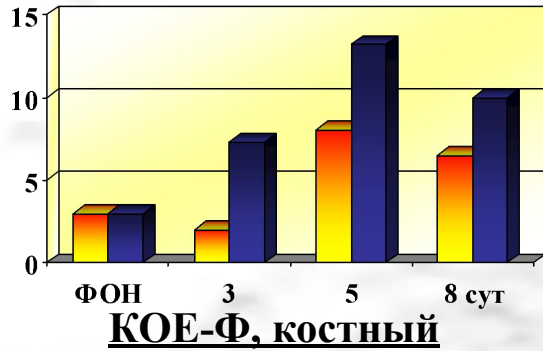
**ИмГД** обладает выраженным резорбтивным фармакологическим влиянием в результате появления устойчивости у созданной конструкции к сывороточным и тканевым ингибиторам фермента.



На сегодняшний день не известны вещества, оказывающие столь выраженное влияние одновременно на такое количество функций прогениторных элементов и механизмы их регуляции.



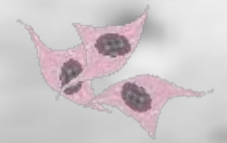


# ВЛИЯНИЕ **ИММОБИЛИЗИРОВАННОЙ** ГИАЛУРОНИДАЗЫ НА ФУНКЦИИ ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК И МЕХАНИЗМЫ ИХ РЕГУЛЯЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ



 - Хронический гепатит  
 - имГД

Реакции со стороны прогениторных клеток развиваются на фоне резкого снижения выработки SDF-фактора стромальными клетками костного мозга, усиления его продукции элементами микроокружения печени и повышения способности самих клеток-предшественников к адгезии

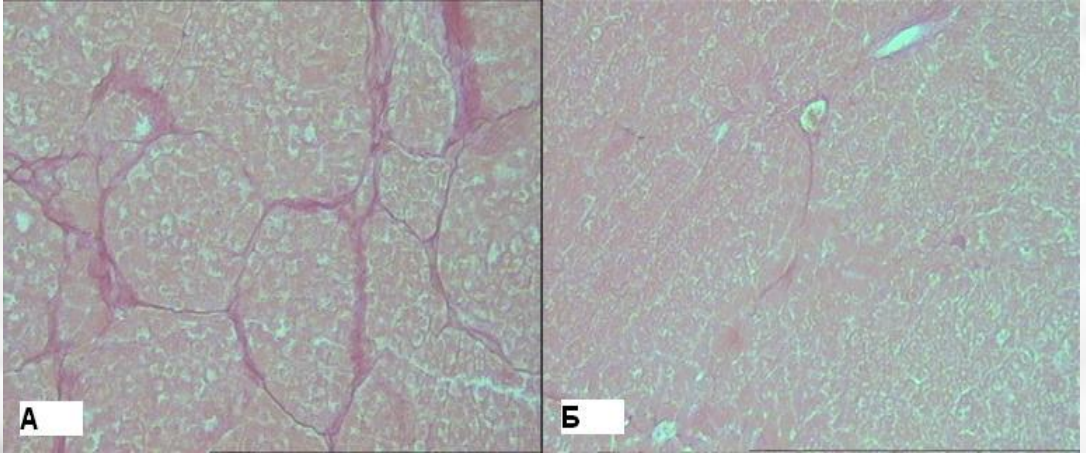




# ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ,

## ТЕРАПИЯ ИММОБИЛИЗИРОВАННОЙ ГИАЛУРОНИДАЗОЙ

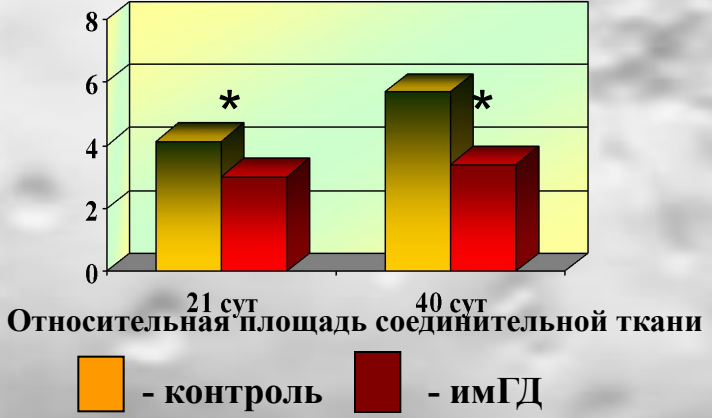
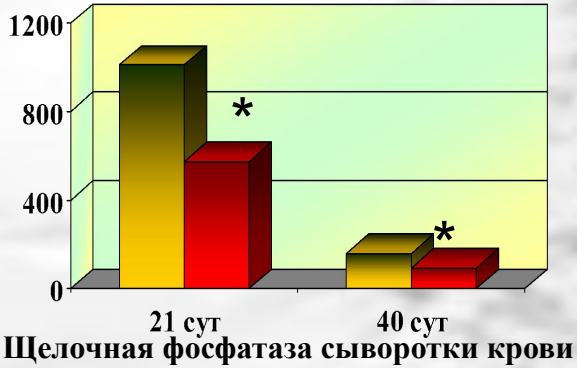
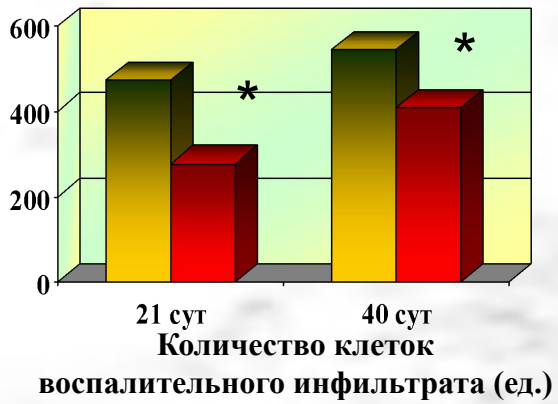
Печень крысы на 40-е сутки после шестикратного введения  $CCl_4$



без лечения  
(портальный склероз)

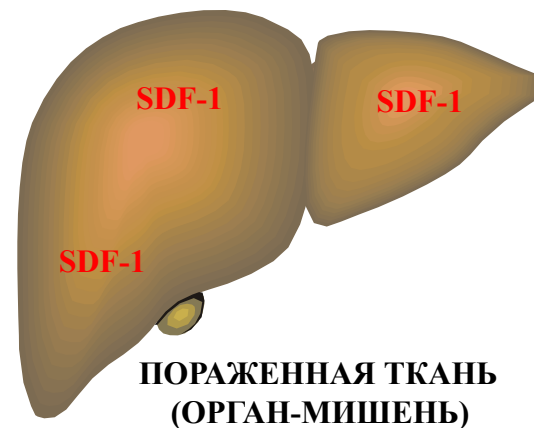
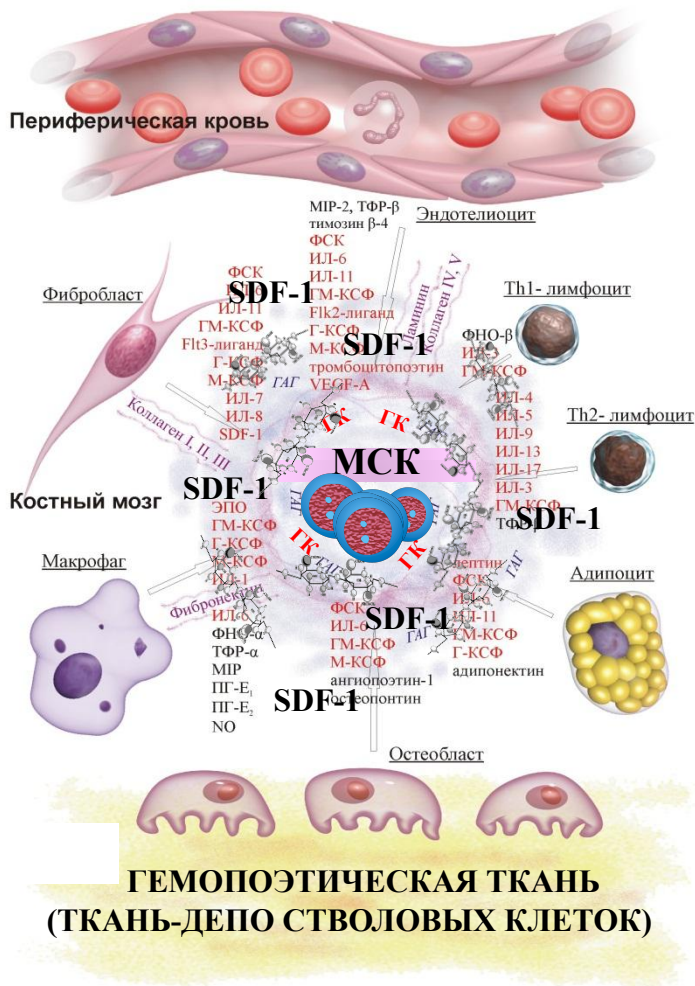
препарат имГД  
(портальный склероз не выражен)

**Применение имГД значительно снижало активность воспалительных процессов, оказывало антихолестатический эффект и предотвращало развитие склеротических процессов в печеночной ткани**





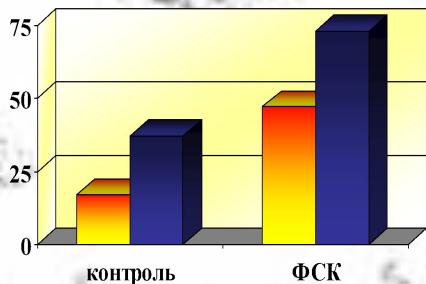
# МЕХАНИЗМЫ РЕГЕНЕРАТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ИММОБИЛИЗИРОВАННОЙ ГИАЛУРОНИДАЗЫ



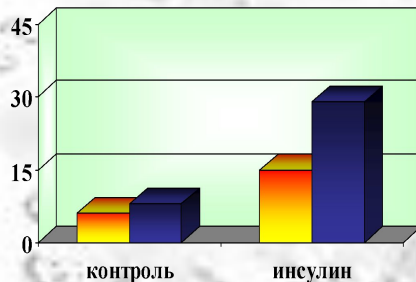
имГД приводит к стимуляции процессов пролиферации и дифференцировки как регионарных стволовых клеток, так и прогениторных элементов тканей-депо. Причем активация последних сопровождается еще и их мобилизацией и направленной миграцией в органы-мишени.



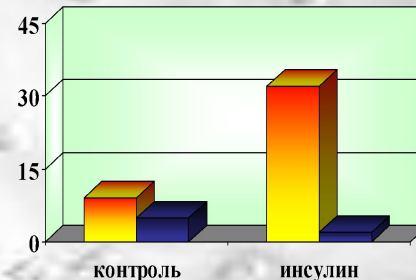
# МОДИФИКАЦИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК К РАЗЛИЧНЫМ РОСТОВЫМ ФАКТОРАМ ПОД ВЛИЯНИЕМ **ИММОБИЛИЗИРОВАННОЙ ГИАЛУРОНИДАЗЫ**



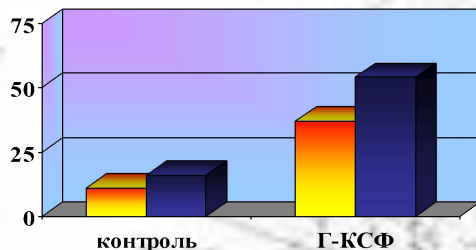
КОЕ-Печ печени,  
фактор роста стволовой клетки



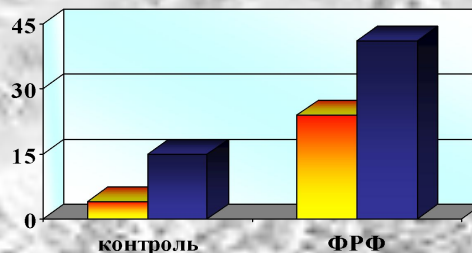
КОЕ-Печ печени, инсулин



КОЕ-Ф печени, инсулин



КОЕ-ГМ костного мозга, Г-КСФ



Мультипотентные предшественники  
костного мозга, ФРФ

- без преинкубации

- преинкубация в 0,1%-растворе имГД 10 мин

Предварительная обработка родоначальных клеток ферментом сопровождается значительным усилением колониобразования. Как при отсутствии специальных добавок в питательной среде, когда колониестимулирующая активность определяется совокупностью биологически активных веществ эмбриональной телячьей сыворотки, входящей в ее состав. Так и при внесении в культуру специфических раннедействующих (фактор стволовой клетки, фактор роста фибробластов), линейно-рестриктированных (эритропоэтин, Г-КСФ) и пр. факторов роста (инсулин и др.).

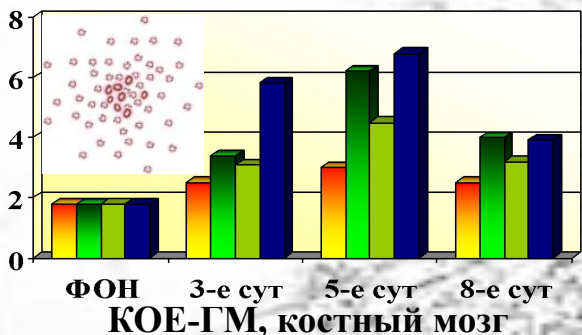


# ОРИГИНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ПОВЫШЕНИЮ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРЕПАРАТАМИ- АНАЛОГАМИ ЭНДОГЕННЫХ РЕГУЛЯТОРОВ ФУНКЦИЙ С ПОМОЩЬЮ **ИММОБИЛИЗИРОВАННОЙ ГИАЛУРОНИДАЗЫ**

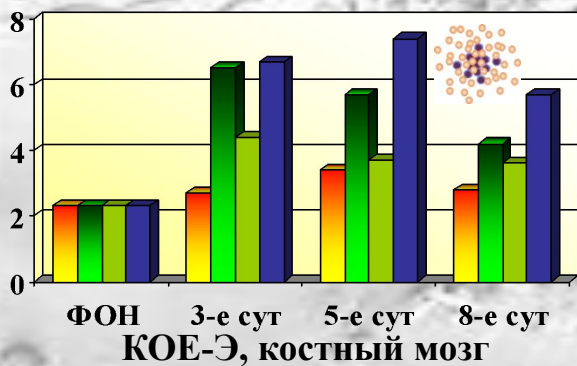
## Система крови

(цитостатическая миелосупрессия)

### НЕЙПОГЕН



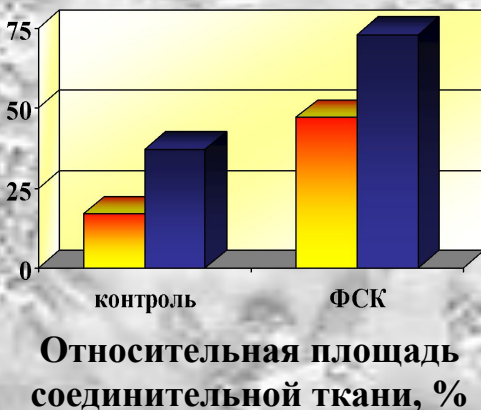
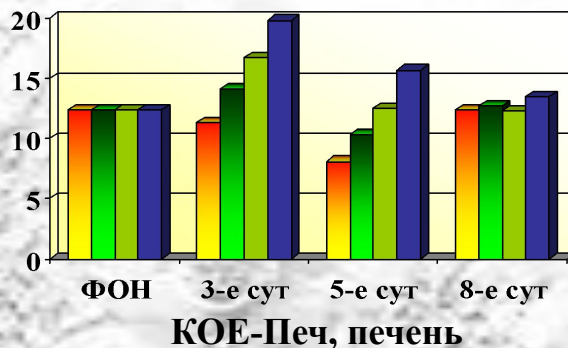
### РЕКОРМОН



## Печень

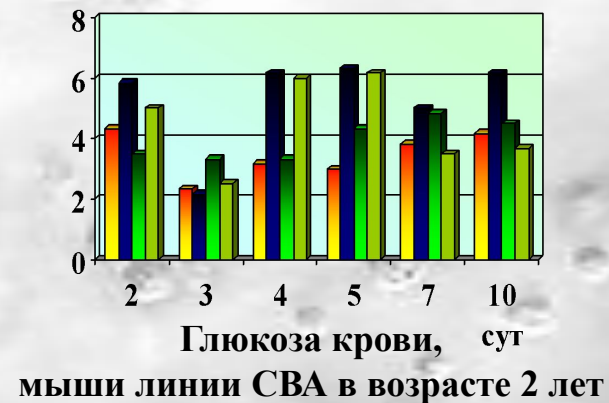
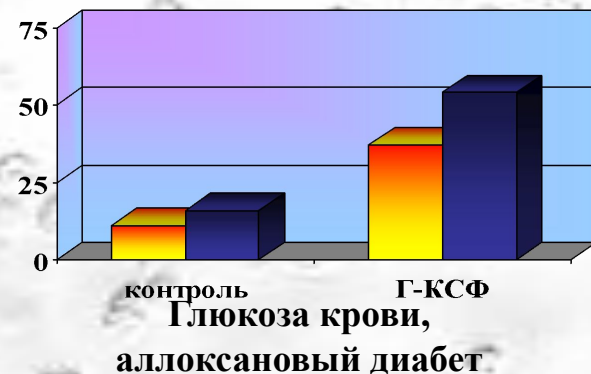
(хронический гепатит)

### Г-КСФ



## Сахарный диабет

### ИНСУЛИН



- физ.раствор

- основной препарат

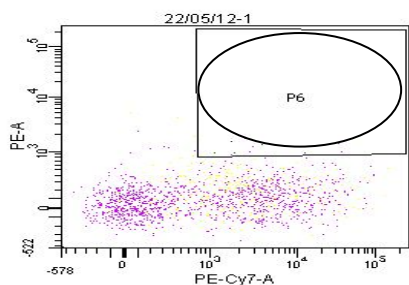
- имГД

- основной препарат + имГД

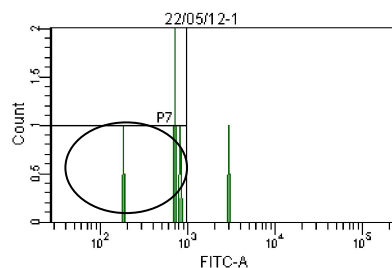


# ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛЕТОК-ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ ПРИ ФИБРОЗЕ ЛЕГКИХ (интратрахеальное введение 80 мкг блеомицина)

## гемопоэтические стволовые клетки

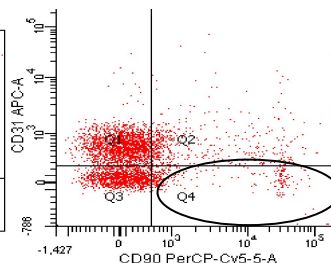
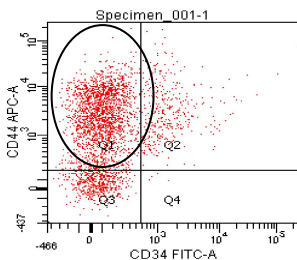
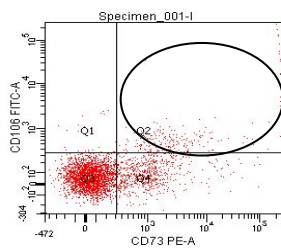
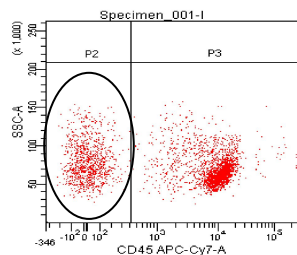


лей



(CD3, CD45R (B220), Ly6C and Ly6G (Gr1), CD11b (Mac1), TER-119)-, Sca-1+, c-Kit+, CD34+

## мезенхимальные стволовые клетки мышей



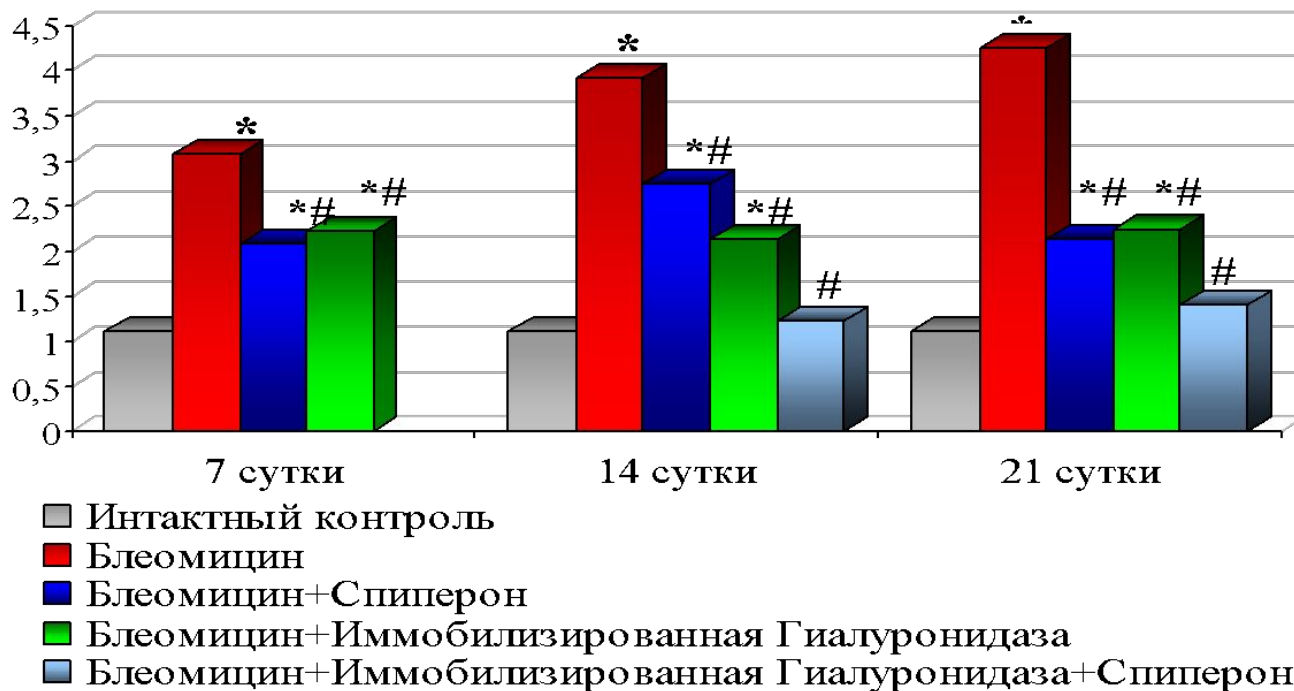
CD44+, CD73+, CD90+, CD106+, CD31-, CD34-, CD45-

**Изучение патогенеза фиброза легких показало стимуляцию дифференцировки СК в клеточные элементы фиброзной ткани**



# ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ МОДИФИКАТОРОВ ФУНКЦИЙ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ФИБРОЗЕ ЛЕГКИХ

Содержание соединительной ткани в лёгких мышей после интратрахеального введения блеомицина  
(количество коллагеновых волокон от общей площади лёгочной ткани, %)



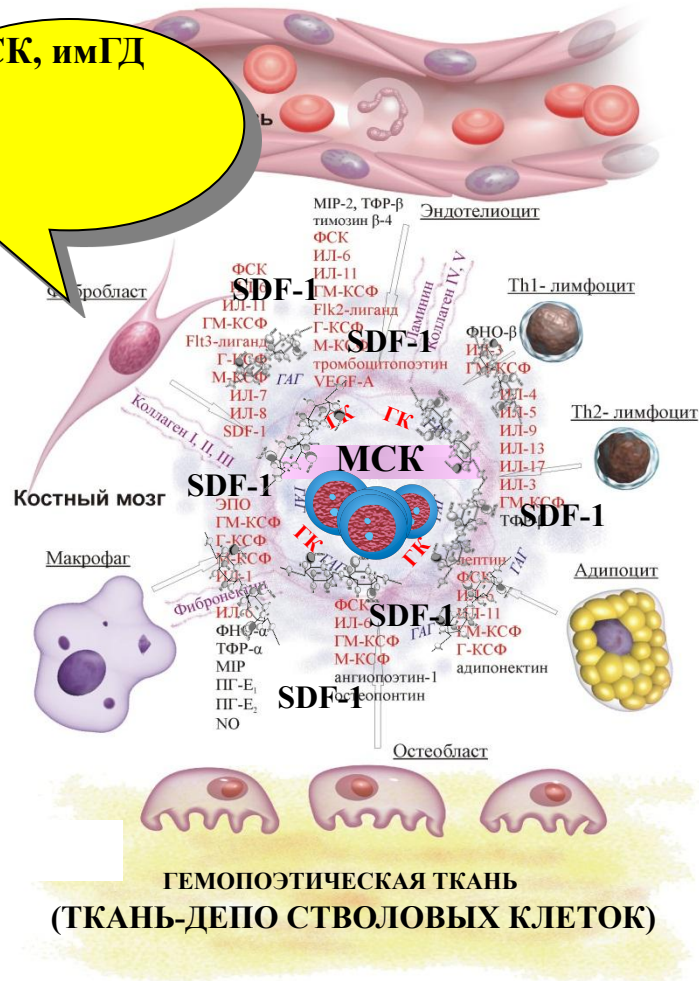
- Спиперон (антагонист  $D_2$  дофаминовых рецепторов,  $\alpha_{1B}$ -адренергических рецепторов,  $5-HT_{2A}/5HT_1$  –серотониновых рецепторов) снижает содержание предшественников фиброзной ткани в легких;
- Гиалуронидаза, помимо, описанных ранее на других моделях патологии эффектов обладает еще и способностью снижать уровень миграции гемопоэтических СК в пораженную ткань.
- Совместное применение приводит к суммации их терапевтических эффектов
- Г-КСФ на данной модели обладает провоспалительным действием и усугубляет развитие фиброзной ткани



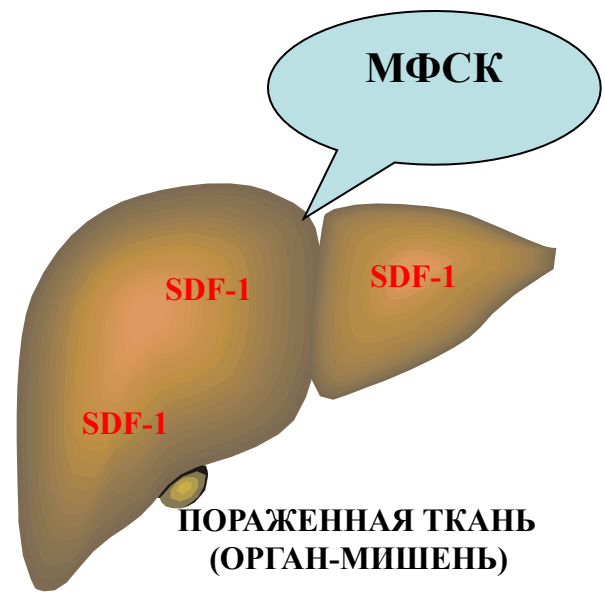
# ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

Наиболее значимых терапевтических эффектов за счет реализации программы систем клеточного обновления удастся добиться при сочетанном использовании имГД с другими модификаторами функций СК

МФСК, имГД



МФСК



Представленные данные свидетельствуют не только о принципиальной возможности, но и, безусловно, о **высокой перспективности** проведения клеточной терапии с помощью фармакологических агентов – модификаторов функций прогениторных клеток (МФСК)



# НАУКОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ

По материалам работ опубликовано:

Монографий – 5

Статей в реферируемых журналах – 97

Защищено диссертаций:

Докторских – 3

Кандидатских – 5

Получено патентов – 38

Цикл работ удостоен

международной премии Elsevier

«SciVal / Scopus Award Russia 2012»

(за создание Мирового кластера с отличительными компетенциями – нового высокоперспективного научного направления)

**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**