



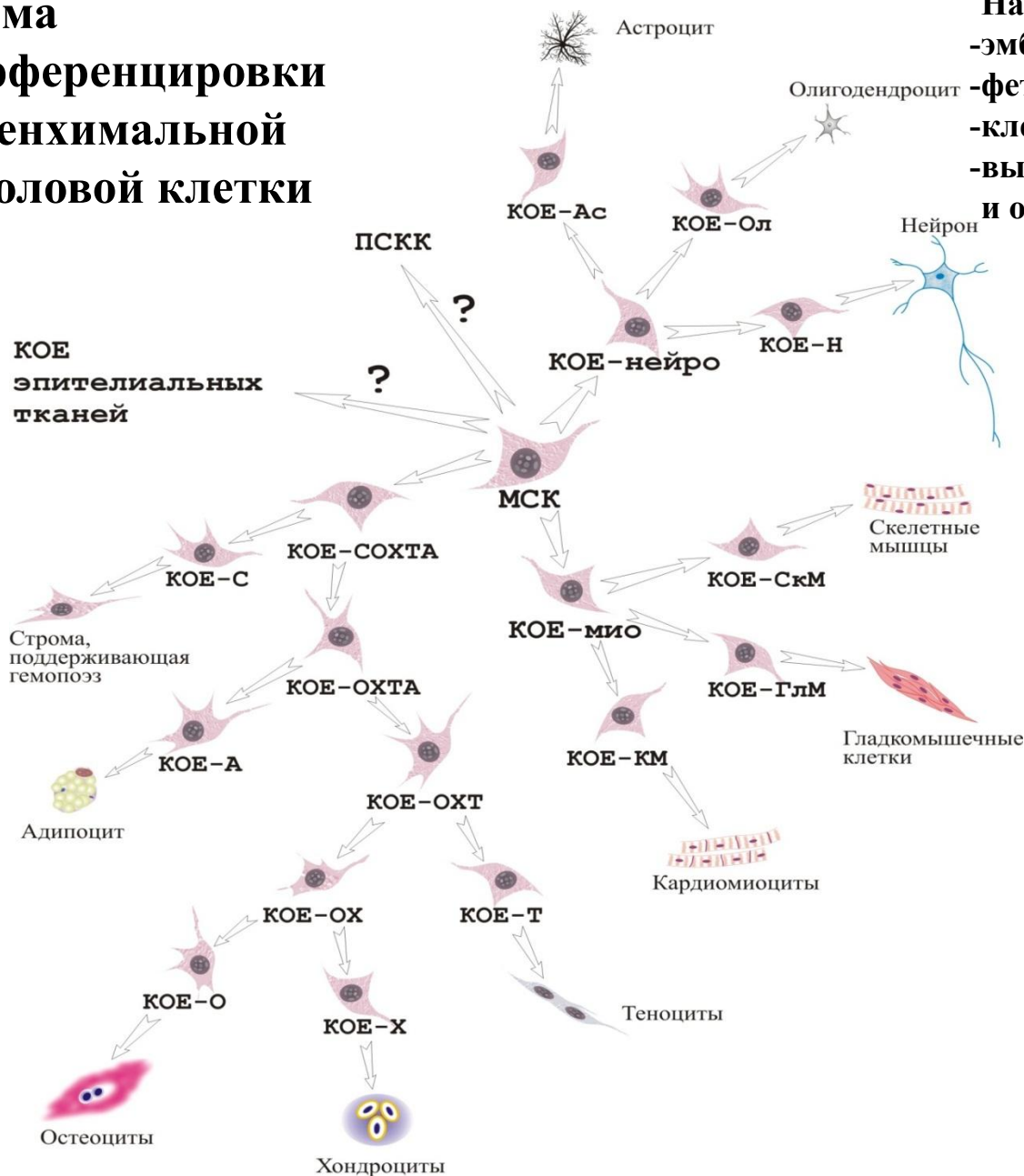
**Российская академия медицинских наук
Сибирское отделение
Научно-исследовательский институт фармакологии**

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ СТРАТЕГИЯ
КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ**

Академик РАМН А.М. Дыгай



Схема дифференцировки мезенхимальной стволовой клетки



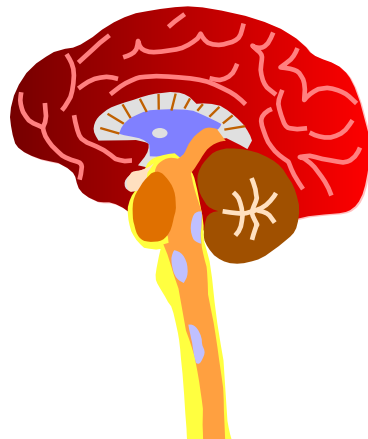
Направления **клеточной терапии**:

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

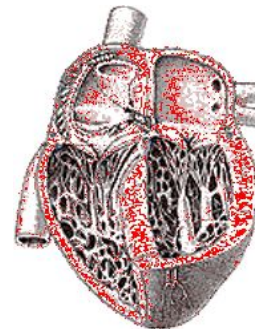
Наиболее изученной популяцией клеточных элементов во взрослом организме, обладающих уникальной способностью к самоподдержанию, а в случае необходимости к миграции и хомингу в отдаленные органы с их дальнейшей дифференцировкой, во многие специализированные клеточные типы, является популяция мезенхимальных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

Региональные клетки-предшественники

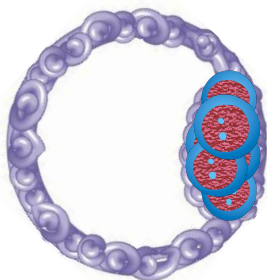
Головной мозг



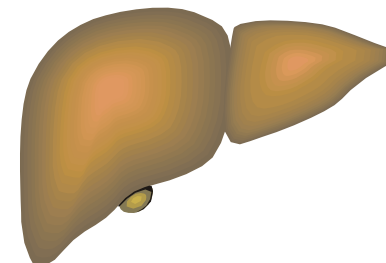
Сердце



Зародыш



Печень



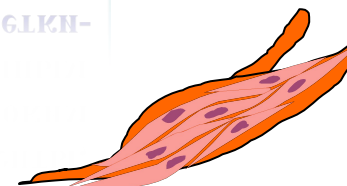
Костный мозг



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

предшественники - белокотирные клетки-

Скелетные мышцы

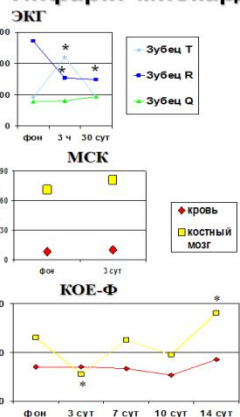


Поджелудочная
железа

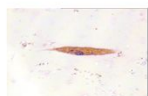


Несостоятельность механизмов регенерации глубокого резерва при патологических состояниях

Инфаркт миокарда

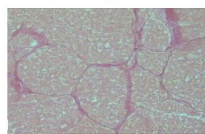
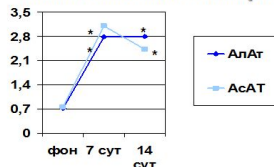


Срезы сердца крысы в острую стадию инфаркта миокарда. Окр. НСТ.

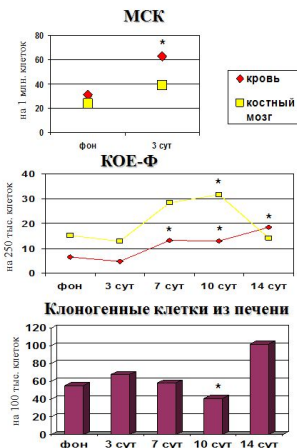


Хронический гепатит

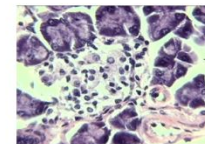
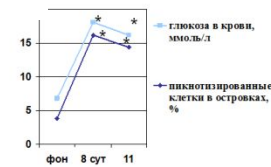
...охимические показатели крови



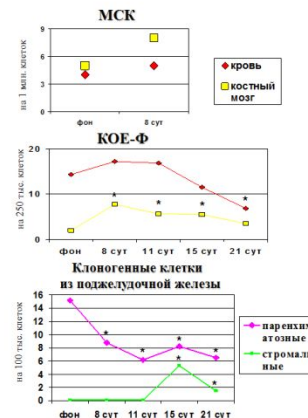
Гистологический препарат печени на 40-е сут после введения CCl_4 :
Мелкокапельная жировая дистрофия, некроз гепатоцитов, клеточная инфильтрация печеночной паренхимы макрофагами и лимфоцитами, поля грануляционной ткани, замещающей погибшие клеточные элементы



Сахарный диабет

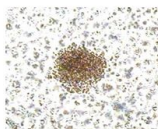
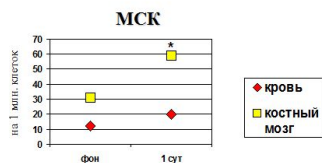
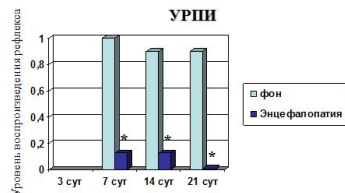
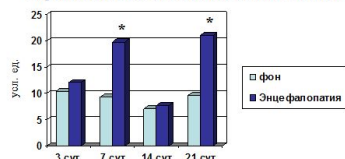


Гистологический препарат pancreas на 11-е сут после введения аллоксана:
Пикноз части клеток островков Лангерганса. Умеренные явления отека и гиперемии.

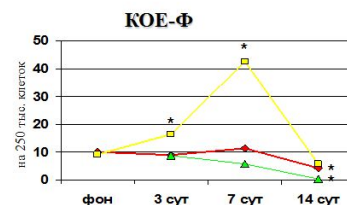
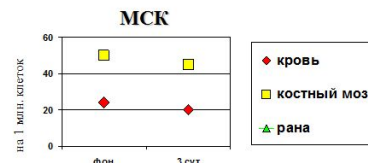


Гипоксическая энцефалопатия

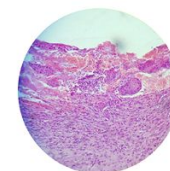
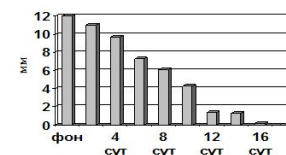
Горизонтальная двигательная активность



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**

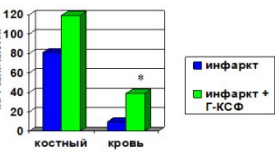
функционирования в организме
естественных регуляторных систем их
на принципе подражания деятельности
эндогенных стволовых клеток, основанная
фармакологическая стимуляция функций



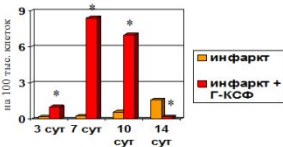
Механизмы регенеративных эффектов Г-КСФ

Инфаркт миокарда, лечение препаратом Г-КСФ

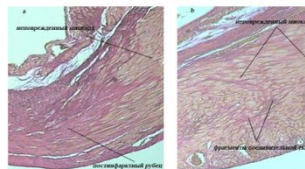
МСК, 3-и сутки



Клононные клетки из сердца



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

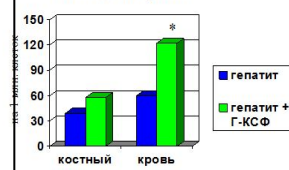


без лечения препарат Г-КСФ

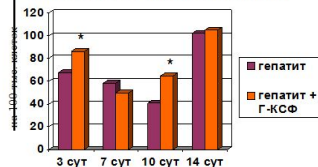


Хронический гепатит, лечение препаратом Г-КСФ

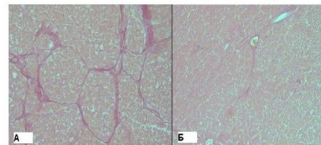
МСК, 3-и сутки



Клононные клетки из печени



Печень крысы на 40-е сутки после шестикратного введения CCl₄



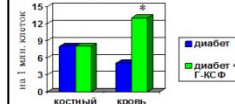
без лечения (портальный склероз) препарат Г-КСФ (портальный склероз не выражен)

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

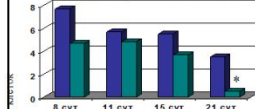
При введении Г-КСФ соединительная ткань в печени занимала площадь $1,41 \pm 0,16\%$, без лечения - $2,75 \pm 0,42\%$

Сахарный диабет, лечение препаратом Г-КСФ

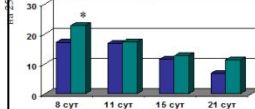
МСК, 8-е сутки



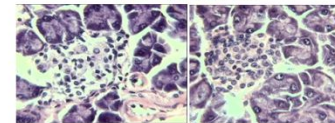
КОЕ-Ф, костный мозг



КОЕ-Ф, кровь



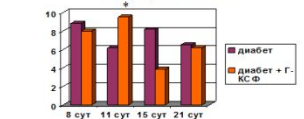
Поджелудочная железа на 21 сутки после введения аллоксана



без лечения (пикноз клеток островка, отек) препарат Г-КСФ (пикноз не выражен)

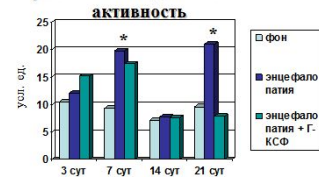
Содержание клеточных элементов на единицу площади островка снижено (уменьшение инфильтрации ткани поджелудочной железы)

Паренхиматозные клетки-предшественники поджелудочной железы

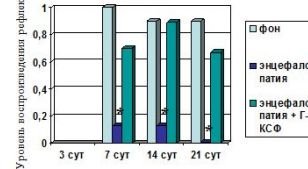


Гипоксическая энцефалопатия, лечение препаратом Г-КСФ

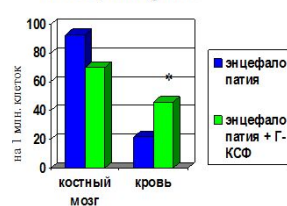
Горизонтальная двигательная активность



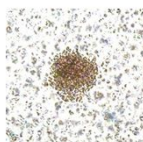
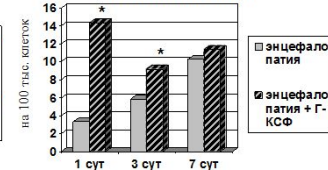
УРПИ



МСК, 1-е сутки



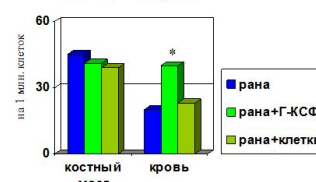
Нейральные клетки-предшественники из головного мозга



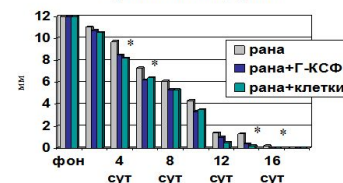
Нейросфера, нативный препарат (ув.400)

Кожная рана, лечение препаратом Г-КСФ

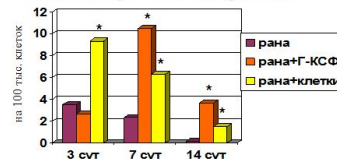
МСК, 3-и сутки



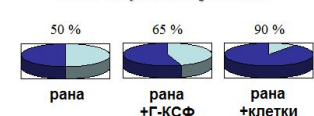
Средний диаметр раны



КОЕ-Ф с раневой поверхности



Количество животных с зажившими ранами на 14-е сут эксперимента





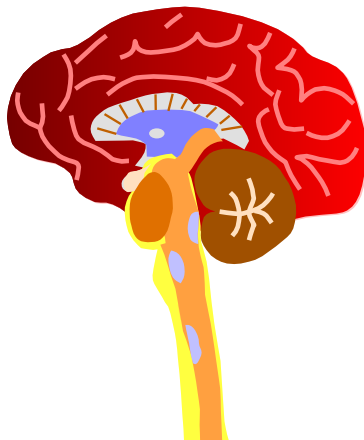
Действие препарата Г-КСФ на миграцию стволовых клеток



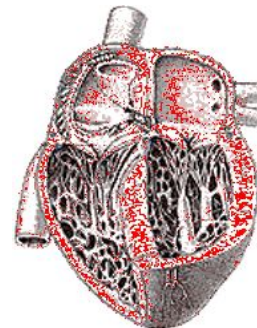
Костный мозг



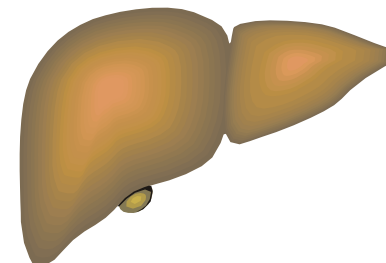
Головной мозг



Сердце



Печень



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

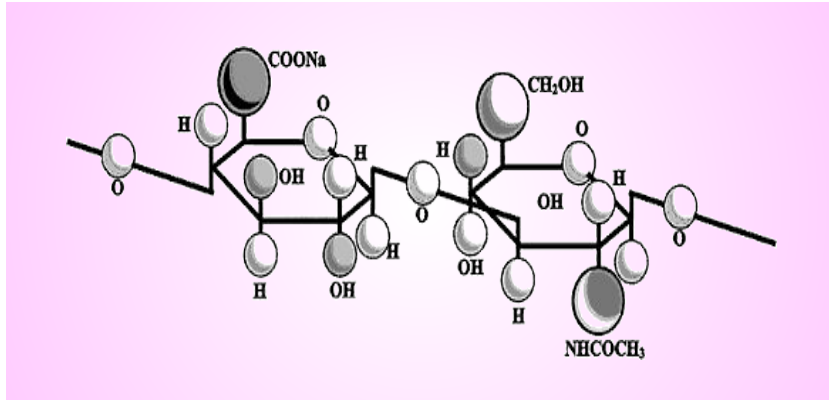
Очевидно, хоминг в органы-мишени костного мозга, их мобилизация, миграция и мультипотентных клеток-предшественников стимулирует функциональную активность

Поджелудочная
железа





МЕТАБОЛИЗМ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ



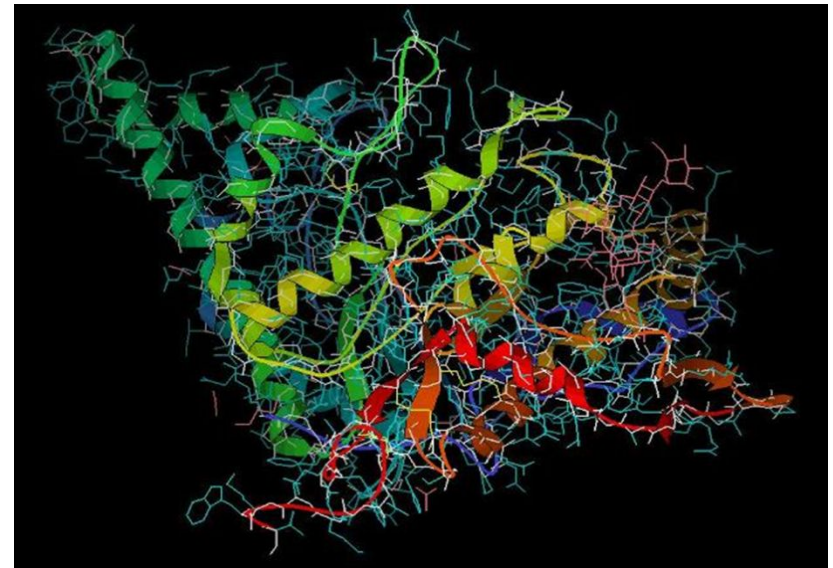
ГИАЛУРОНОВАЯ КИСЛОТА

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.

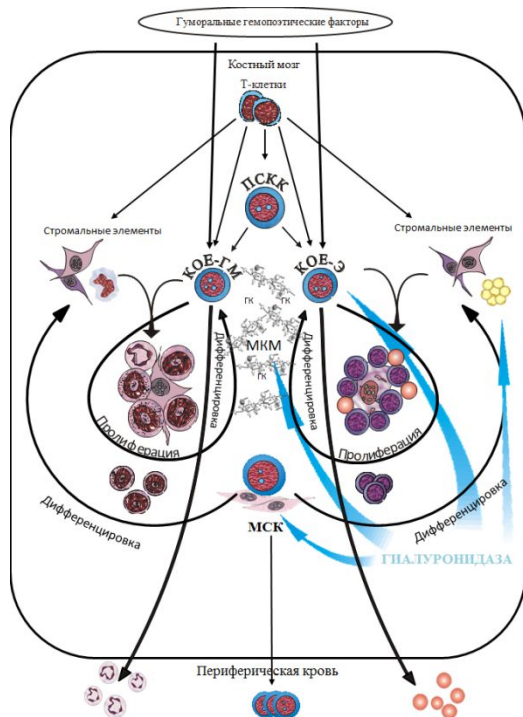
Под влиянием фермента происходит расщепление ГК до ее **низко- и среднемолекулярных форм**, стимулирующих **пролиферацию и дифференцировку клеточных элементов**.

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

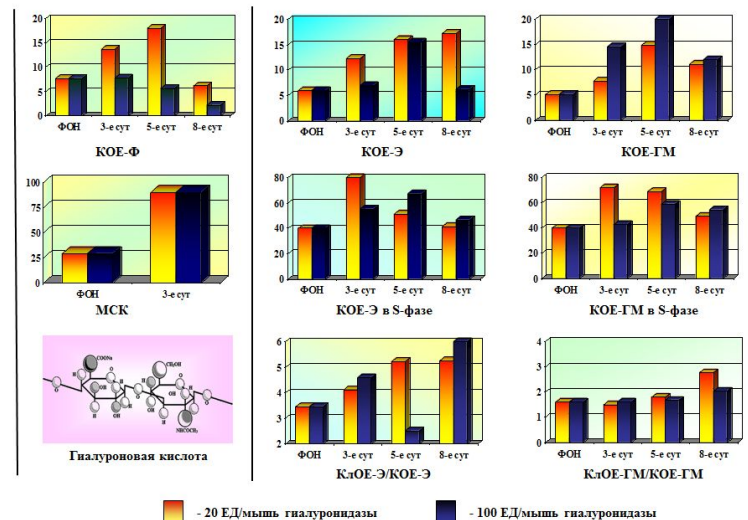
СХЕМА МЕХАНИЗМОВ ВЛИЯНИЯ ГИАЛУРОНИДАЗЫ НА ПРОГЕНИТОРНЫЕ КЛЕТКИ



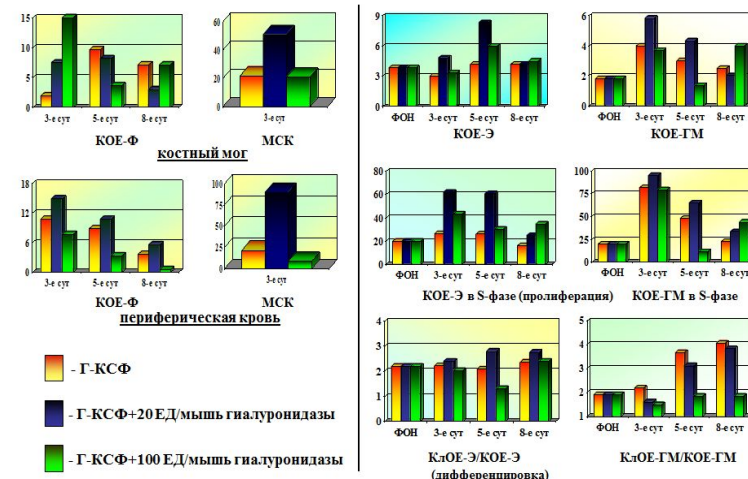
Относительно низкие дозы гиалуронидазы способны существенно повышать функциональную активность клеток-предшественников, и потенцировать мобилизующую СК активность Г-КСФ.

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

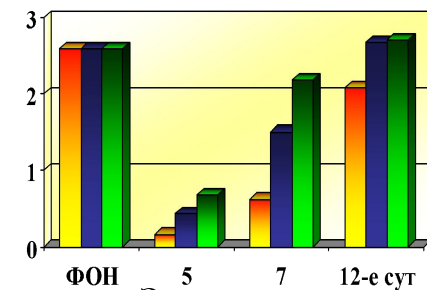


СОСТОЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ПУЛОВ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ КЛЕТОК-ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ И КОСТНОМОЗГОВОГО ПУЛА КРОВЕТВОРНЫХ ПРЕКУРСОРОВ ПРИ СОВМЕСТНОМ ВВЕДЕНИИ Г-КСФ И ГИАЛУРОНИДАЗЫ

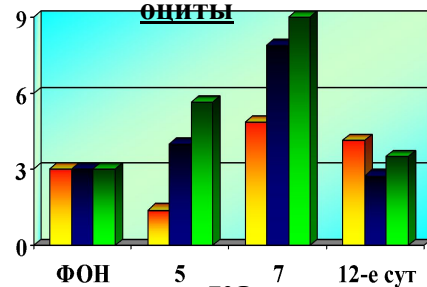




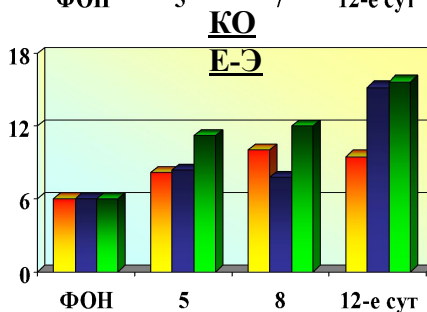
ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ КРОВИ У ЖИВОТНЫХ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ 5-ФТОРУРАЦИЛА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ МОНОНУКЛЕАРОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ, ПОЛУЧЕННЫХ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ Г-КСФ И Г-КСФ СОВМЕСТНО С ГИАЛУРОНИДАЗОЙ



Эритроциты



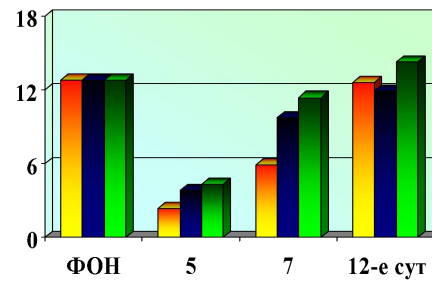
Ретикулы



Продукция ЭПА

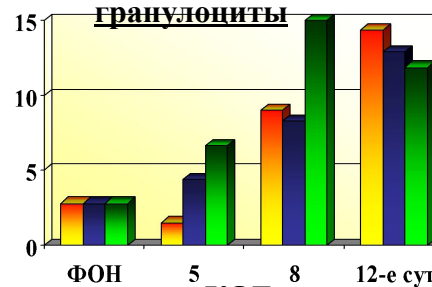
прилипающими

миелокариоцитами



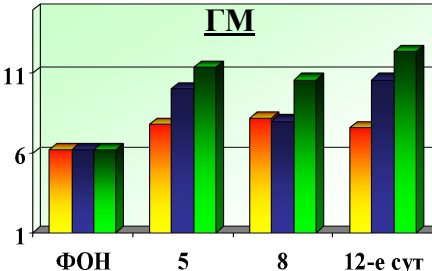
Нейтрофильные

гранулоциты



КОЕ-

ГМ



Продукция КСА

прилипающими

миелокариоцитами

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 гемопоэзиндуцирующего микроокружения костного мозга (особенно, его стромального компонента: повышение числа стромальных предшественников и усиление продукции гемопоэтинов прилипающими миелокариоцитами).

 - контроль

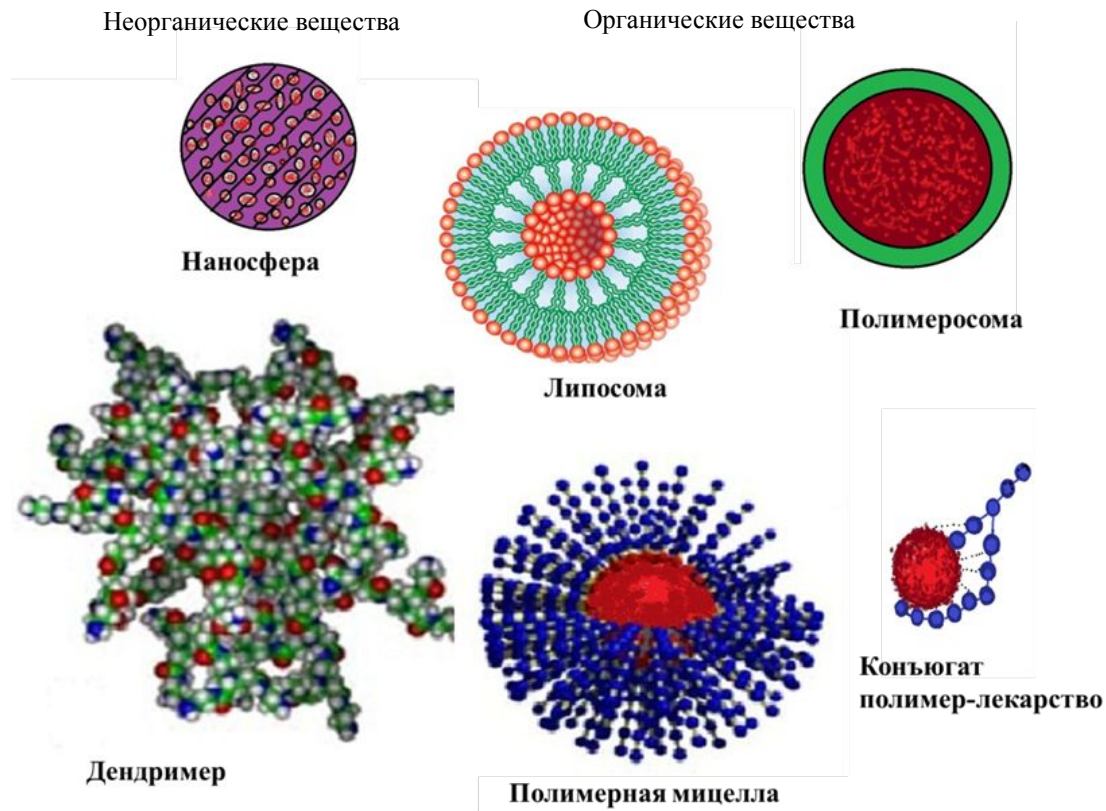
 - трансплантация мононуклеаров, полученных после введения Г-КСФ

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

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, predisposing 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

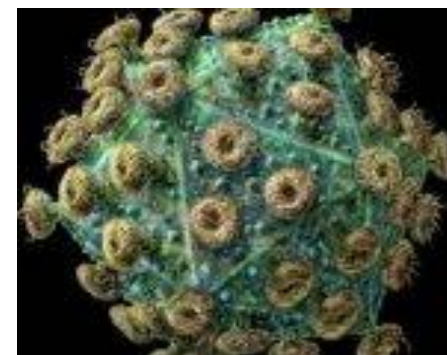
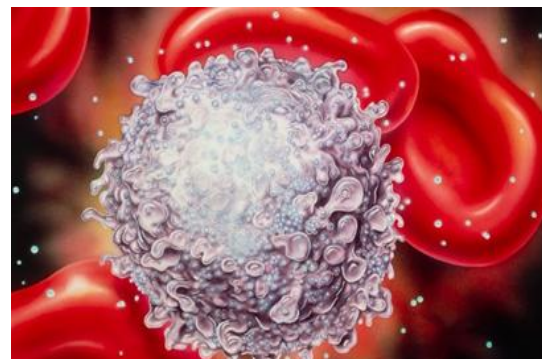
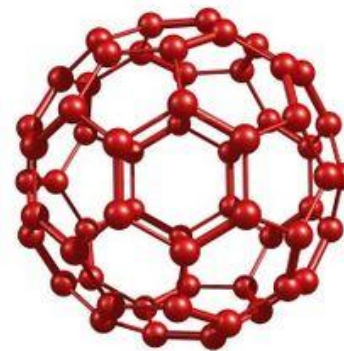


повреждение субклеточных структур,
в том числе генетического аппарата в клетках

- высокая адсорбционная способность

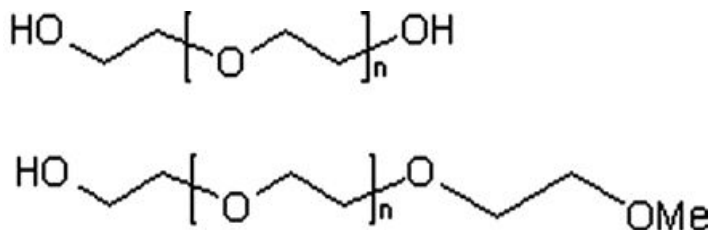


контаминация вирусами





НАНОКОНСТРУКЦИИ НА ОСНОВЕ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ – ПЕГИЛИРОВАННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА



СТРУКТУРА ПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЯ

Влияние пегилирования на период полужизни некоторых белков				
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 использования 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:

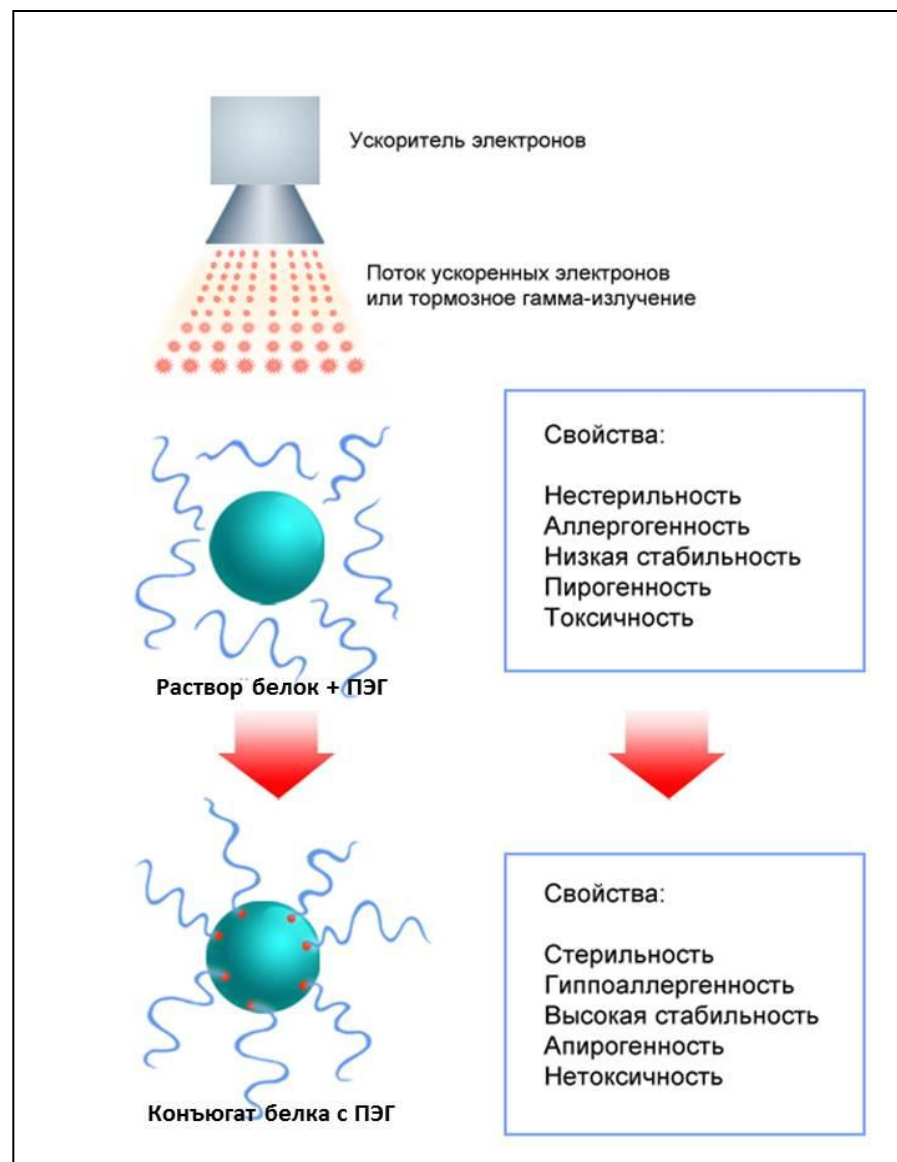
**имм олигонуклеотиды, пегилин,
имоцепт**

Проводятся доклинические исследования:

**имм Г-КСФ
имм гиалуронидаза
имм алкалаза,
имм СТГ,
имм интерферон α -2 β ,
имм интерлейкин-2,
имм эритропоэтин**

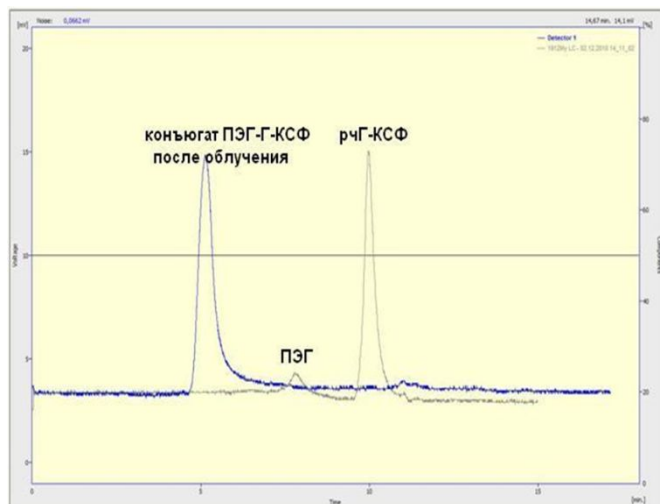
**Преимуществами данных препаратов
являются:**

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

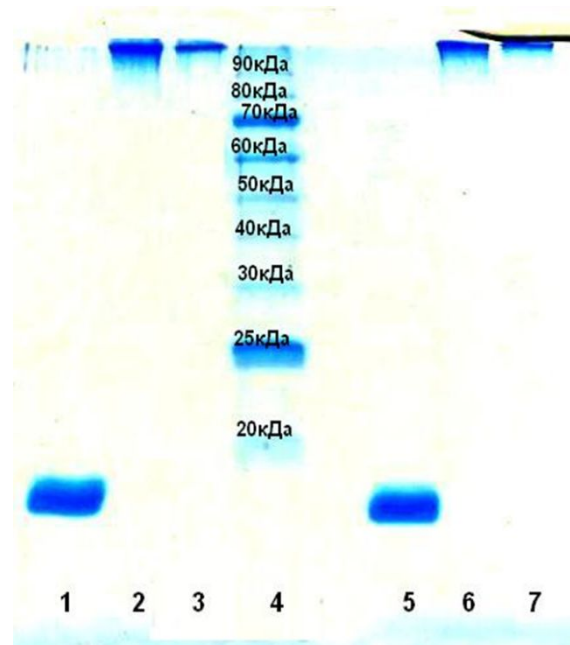
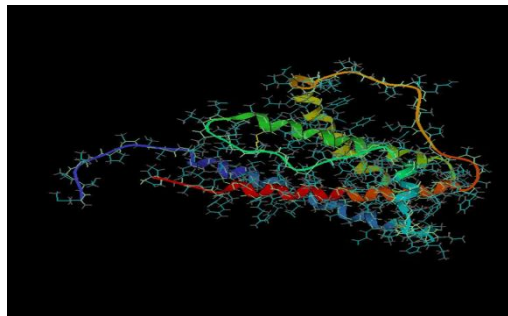




ИММОБИЛИЗИРОВАННЫЙ ГРАНУЛОЦИТАРНЫЙ КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИЙ ФАКТОР



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

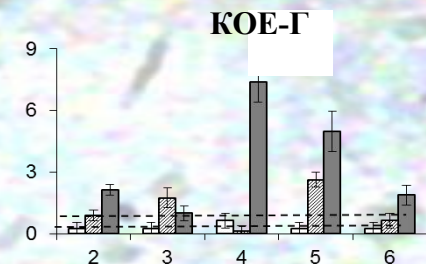
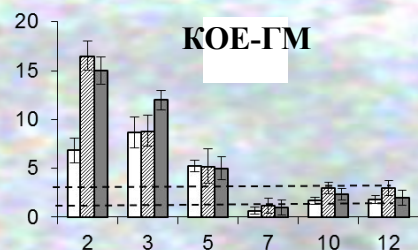
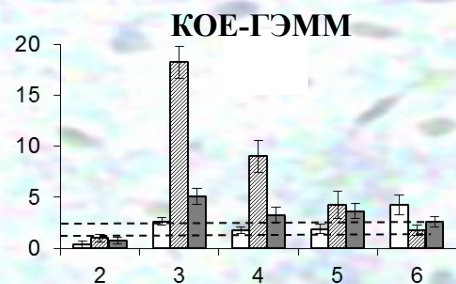


Электрофореграмма (SDS-PAAG электрофорез):
дорожки 1,5 – исходного рГГ-КСФ, 20 мкл,
дорожки 2,6 – облученного раствора рГГ-КСФ и ПЭГ, 40мкл,
дорожки 3,7 - облученного раствора рГГ-КСФ и ПЭГ, 20 мкл,
дорожка 4 – белков-стандартов «Сибэнзим».

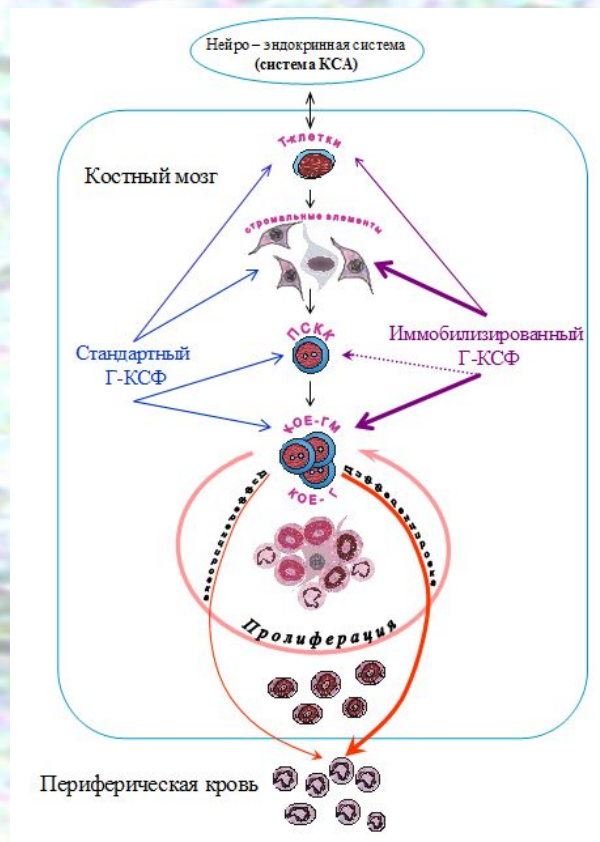
Патент (RU) на изобретение № 2406528 «Средство для регенеративной медицины» (Бюл. № 35 от 20.12.2010).
Авторы: Артамонов А.В., Бекарев А.А., Верещагин Е.И., Дыгай А.М., Жданов В.В., Зюзьков Г.Н., Удут В.В.



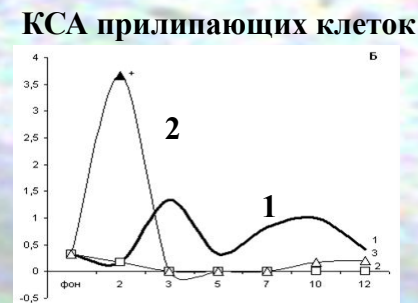
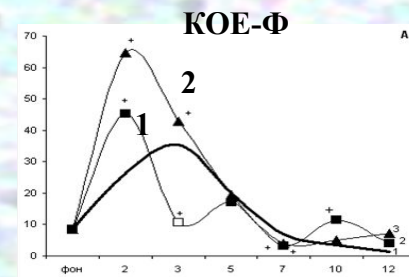
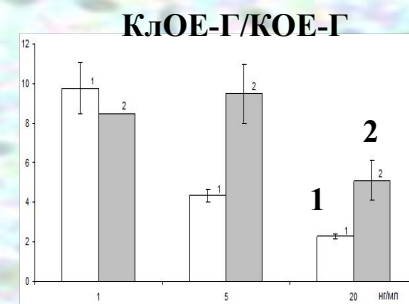
МЕХАНИЗМЫ ГЕМОСТИМУЛИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ **имГ-КСФ**



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



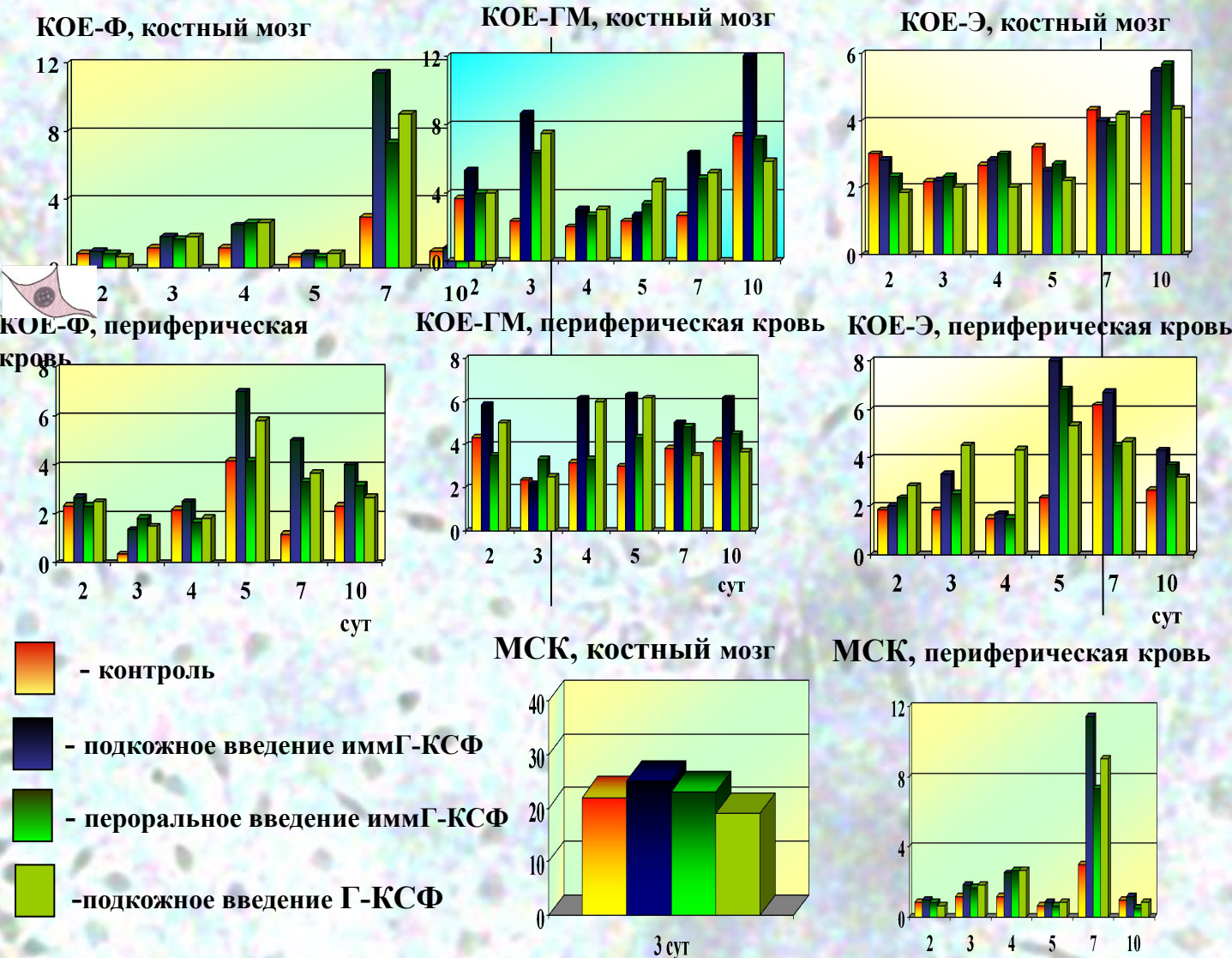
Стимуляция процессов кроветворения под влиянием имГ-КСФ, в отличие от таковой при использовании неконъюгированного аналога, происходит в большей степени за счет активации «срочных» механизмов компенсации в результате воздействия препарата на «буферный отдел» регенераторного резерва гемопоэтической ткани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



- 1 – стандартный Г-КСФ
- 2 – имГ-КСФ



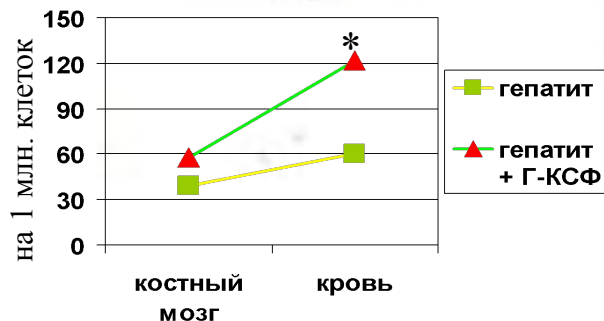
МОБИЛИЗУЮЩИЕ СВОЙСТВА **имГ-КСФ**



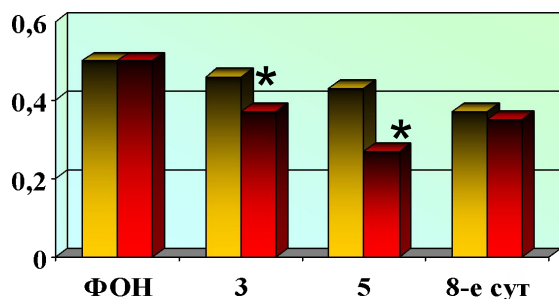
Процесс пегилирования цитокина с использованием нанотехнологии электронно-лучевого синтеза сопровождается повышением эффективности стимуляции выхода в кровь наиболее ранних родоначальных элементов - клеток, обладающих максимально высоким ростовым потенциалом

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

МСК, 3-и сутки

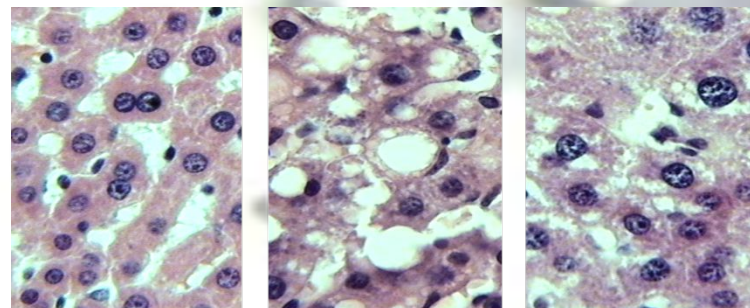
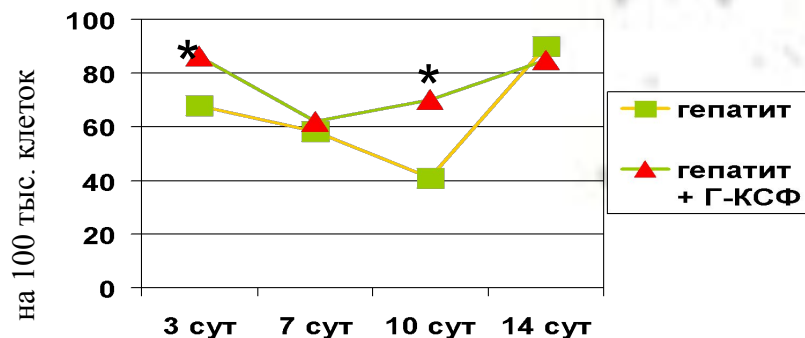


SDF-1-фактор, стромальные миеелокарициты



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

КОЕ-Печ

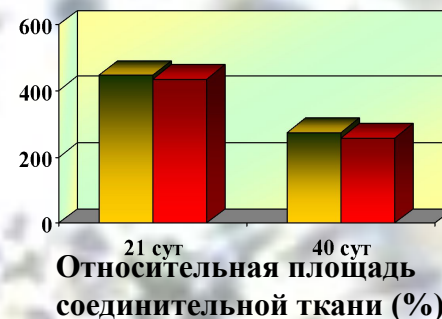


ФОН

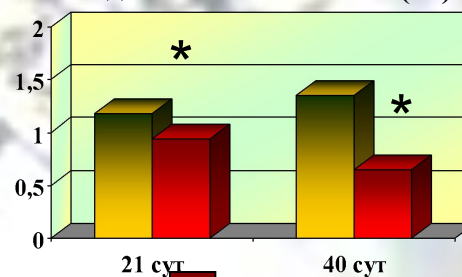
С14

С14+имГ-КСФ

Количество клеток воспалительного инфильтрата (ед.)



Относительная площадь соединительной ткани (%)



■ - контроль ■ - введение имГ-КСФ

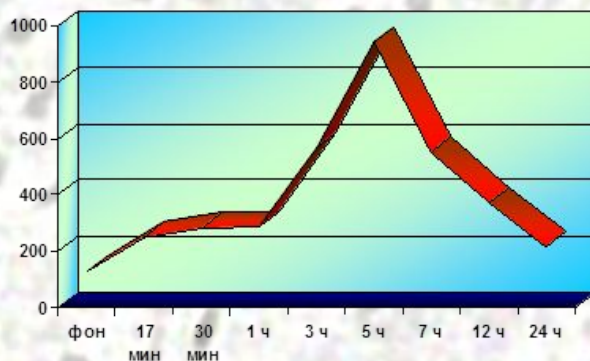
Применение имГ-КСФ практически не влияет на активность воспалительных процессов, но существенно снижает степень склерозирования печеночной ткани



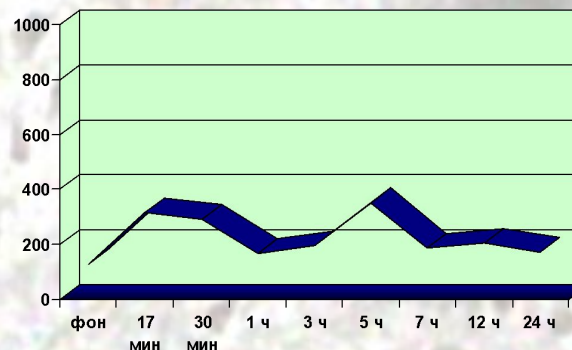
ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ **им Г-КСФ**

Определение содержания Г-КСФ в сыворотке крови с помощью ИФА

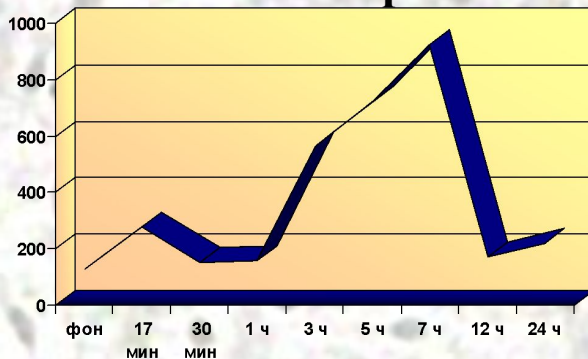
Стандартный Г-КСФ п/к



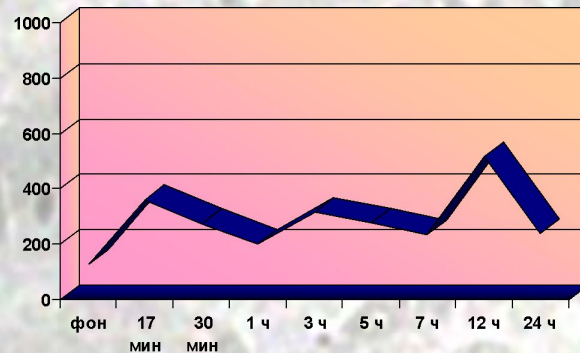
им Г-КСФ п/к



им Г-КСФ per os



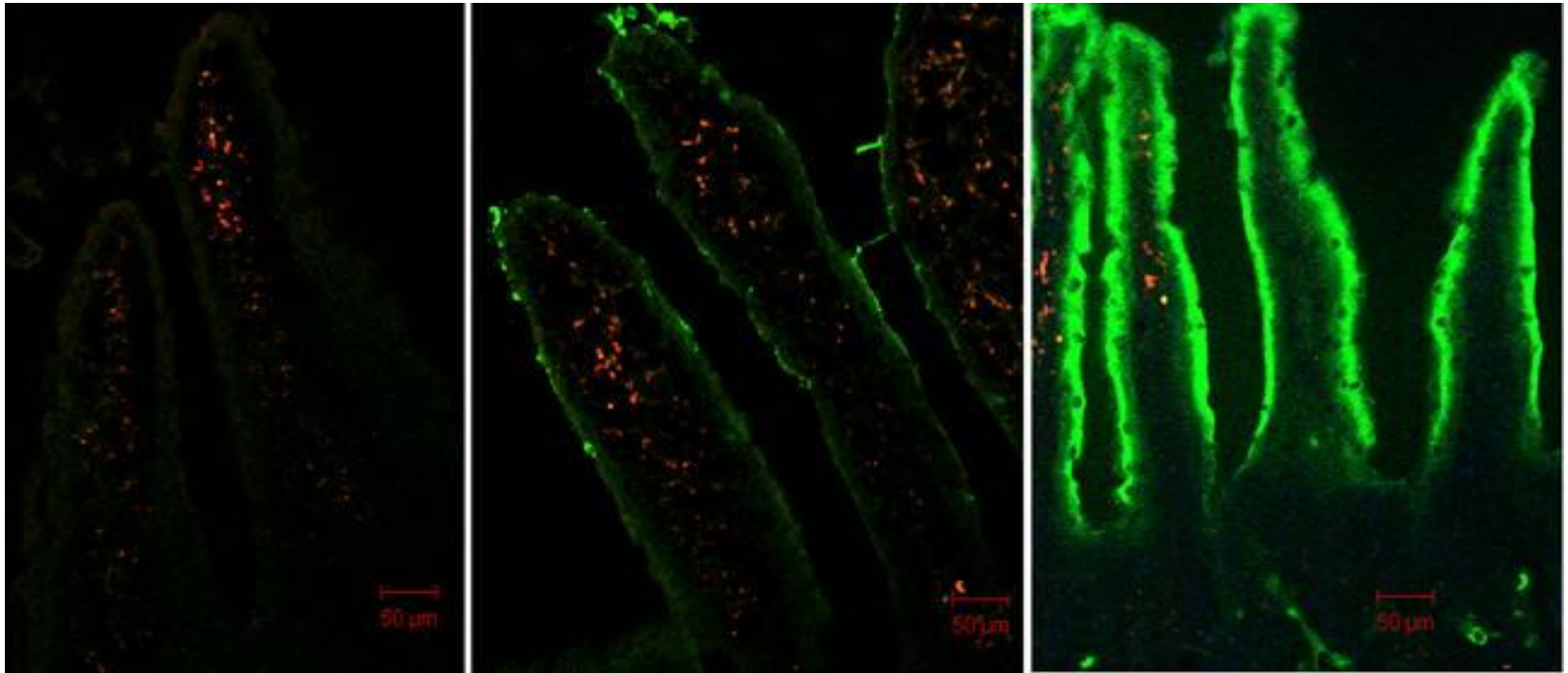
им Г-КСФ per os + им ГД



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

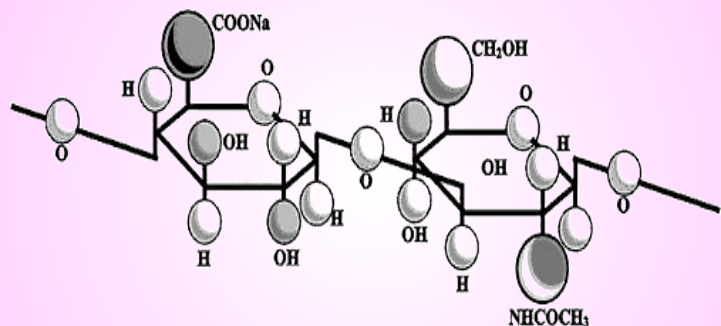
Препарат пегилированного белка

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 %**.

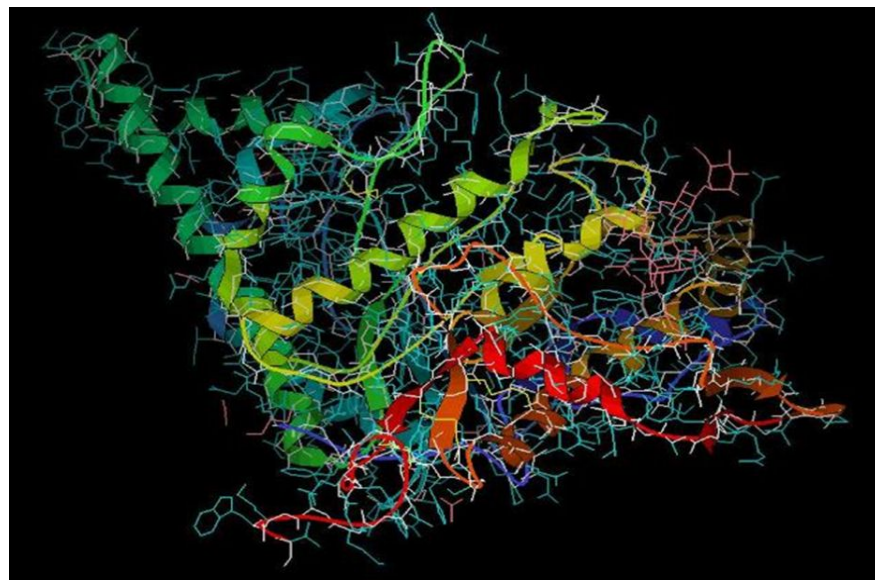


ИММОБИЛИЗИРОВАННАЯ ГИАЛУРОНИДАЗА (гиалуронат-эндо- β -N-ацетилгексозаминидаза)



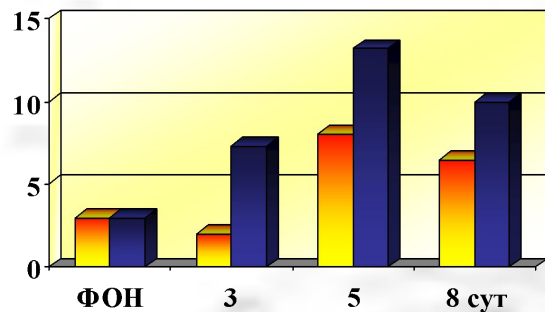
ИмГД обладает выраженным резорбтивным фармакологическим влиянием в результате появления **устойчивости** у созданной конструкции к сывороточным и тканевым ингибиторам фермента.

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

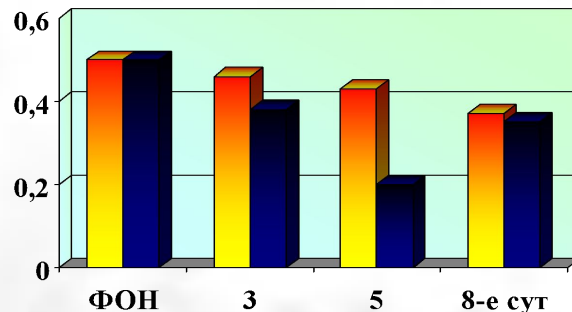




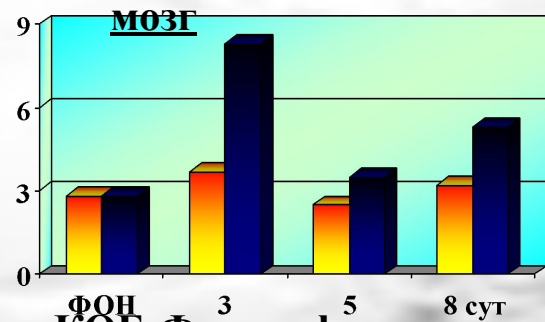
ВЛИЯНИЕ **ИММОБИЛИЗИРОВАННОЙ** ГИАЛУРОНИДАЗЫ НА ФУНКЦИИ ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК И МЕХАНИЗМЫ ИХ РЕГУЛЯЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ



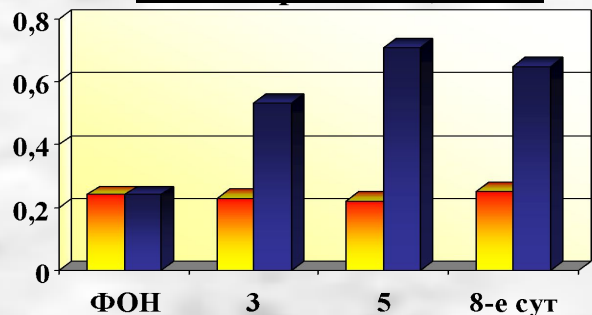
КOE-Ф, костный



**SDF-1-фактор, стромальные
миелокариocyты, нг/мл**

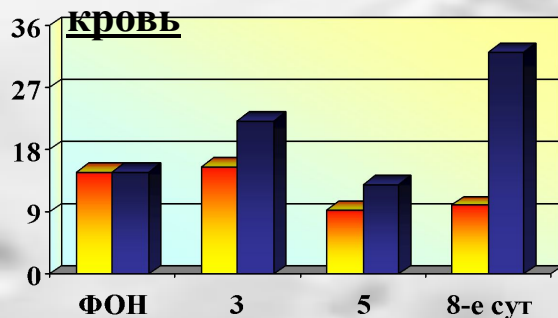


КOE-Ф, периферическая



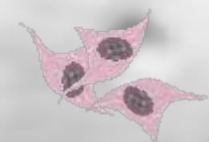
SDF-1-фактор, клетки печени, нг/мл

 - Хронический
гепатит
 - имГД



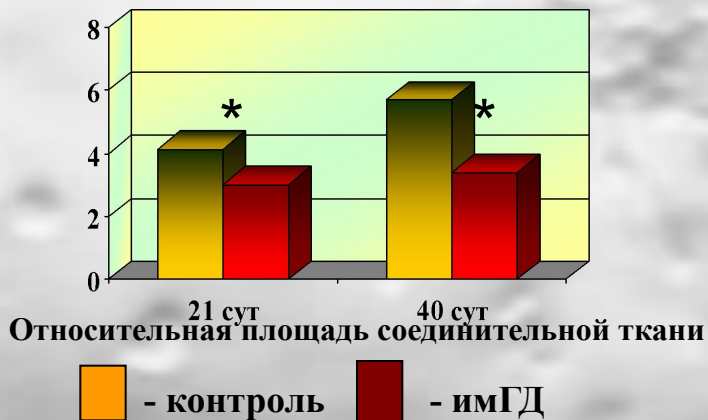
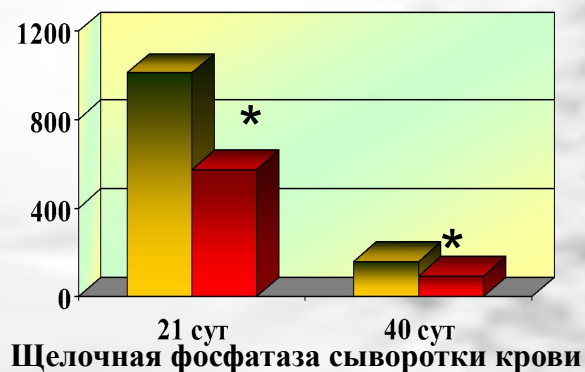
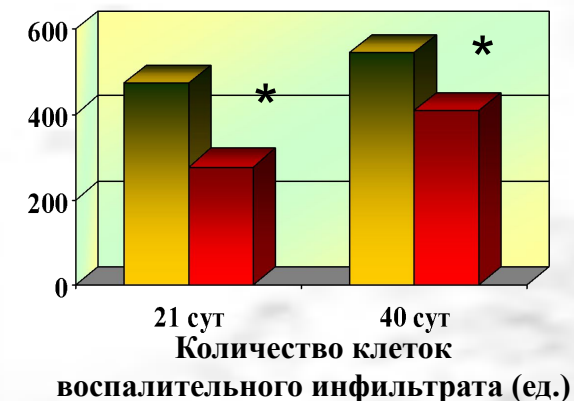
**КOE-Печ,
печень**

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

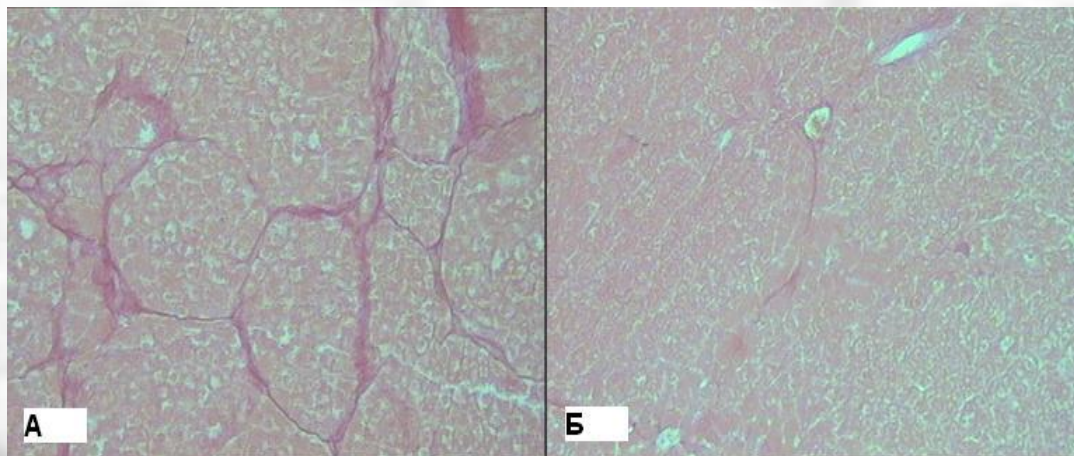




ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ, ТЕРАПИЯ **ИММОБИЛИЗИРОВАННОЙ ГИАЛУРОНИДАЗОЙ**



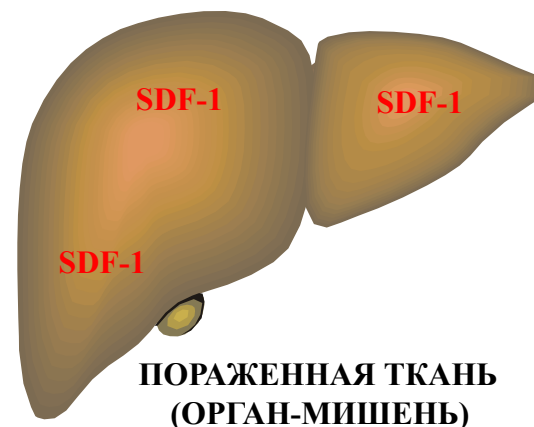
Печень крысы на 40-е сутки после шестикратного введения CCl_4



без лечения
(портальный
склероз)

препарат имГД
(портальный склероз не
выражен)

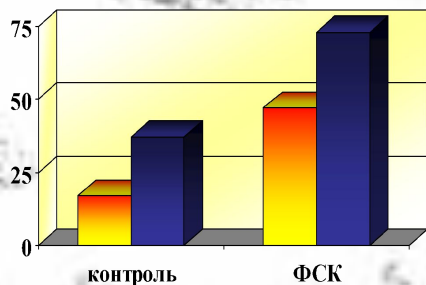
Применение имГД значительно снижало активность воспалительных процессов, оказывало антихолестатический эффект и предотвращало развитие склеротических процессов в печеночной ткани



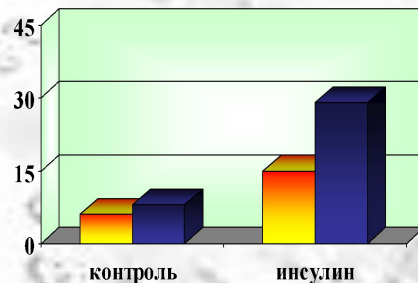
имГД приводит к стимуляции процессов пролиферации и дифференцировки как регионарных стволовых клеток, так и прогениторных элементов тканей-депо. Причем активация последних сопровождается еще и их мобилизацией и направленной миграцией в органы-мишени.



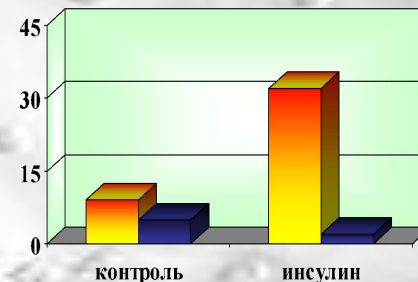
МОДИФИКАЦИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК К РАЗЛИЧНЫМ РОСТОВЫМ ФАКТОРАМ ПОД ВЛИЯНИЕМ **ИММОБИЛИЗИРОВАННОЙ ГИАЛУРОНИДАЗЫ**



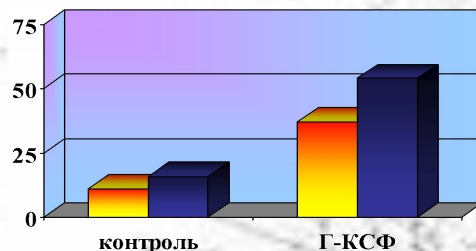
КОЕ-Печ печени,
фактор роста стволовой клетки



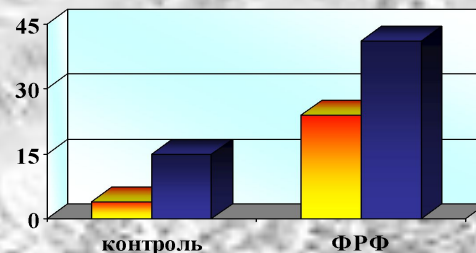
КОЕ-Печ печени, инсулин



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.).

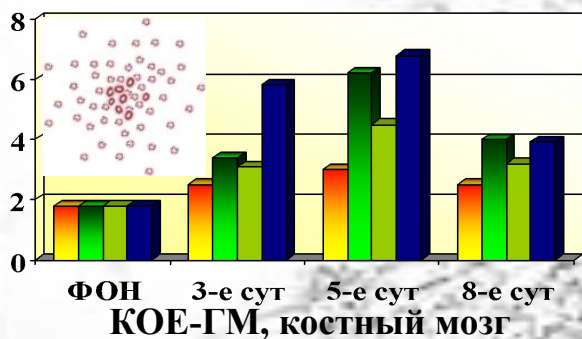


ОРИГИНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ПОВЫШЕНИЮ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРЕПАРАТАМИ- АНАЛОГАМИ ЭНДОГЕННЫХ РЕГУЛЯТОРОВ ФУНКЦИЙ С ПОМОЩЬЮ **ИММОБИЛИЗИРОВАННОЙ ГИАЛУРОНИДАЗЫ**

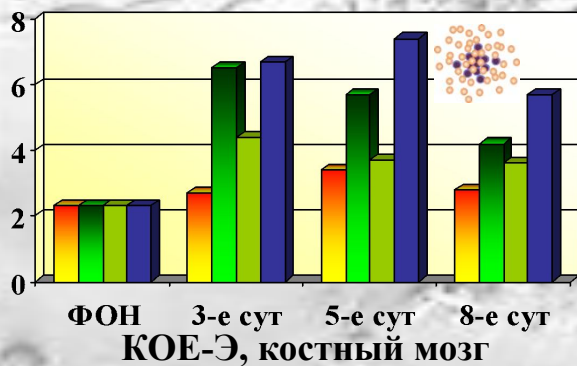
Система крови

(цитостатическая миелосупрессия)

НЕЙПОГЕН



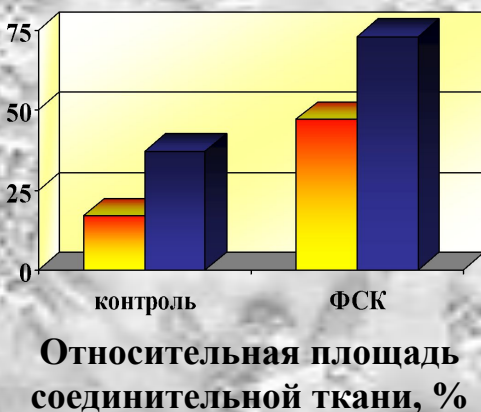
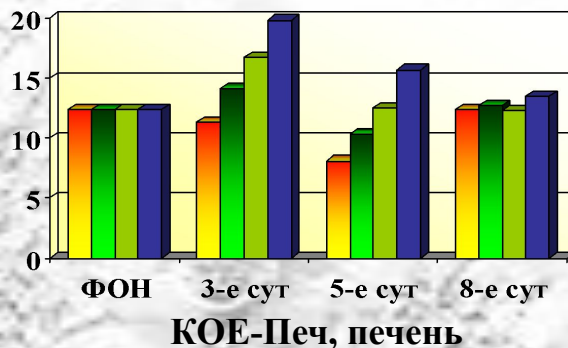
РЕКОРМОН



Печень

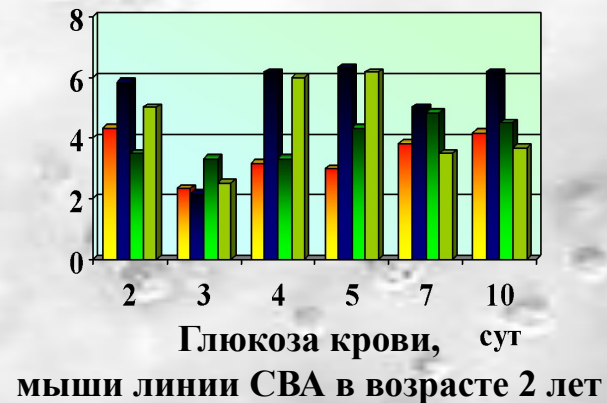
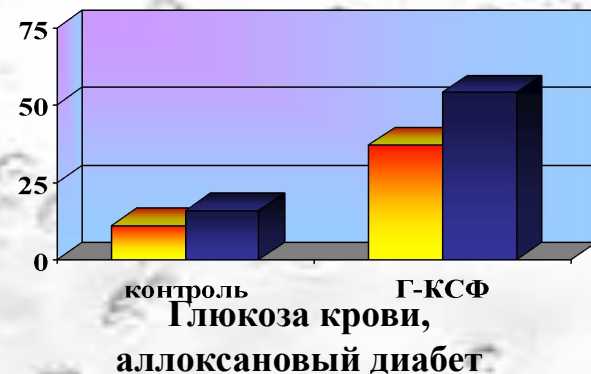
(хронический гепатит)

Г-КСФ



Сахарный диабет

ИНСУЛИН



- физ.раствор

- основной препарат

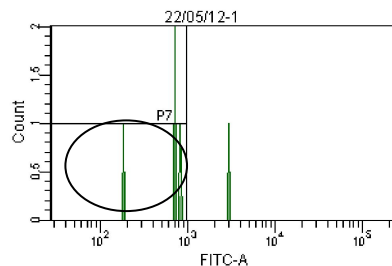
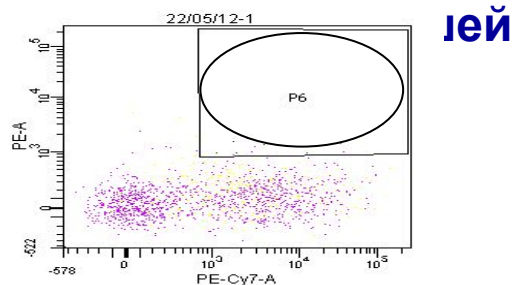
- имГД

- основной препарат + имГД



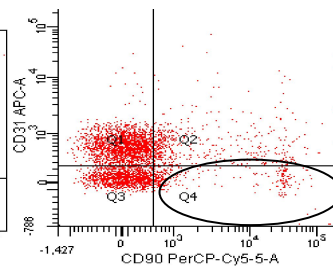
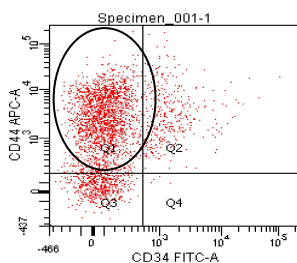
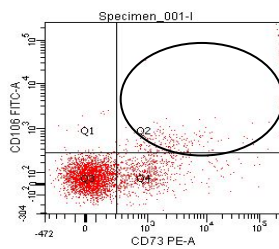
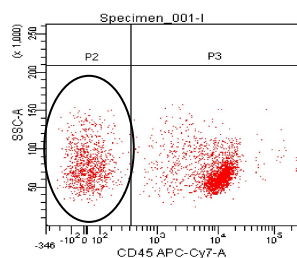
ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛЕТОК-ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ ПРИ ФИБРОЗЕ ЛЕГКИХ (интратрахеальное введение 80 мкг блеомицина)

гемопозитические стволовые клетки



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

мезенхимальные стволовые клетки мышей



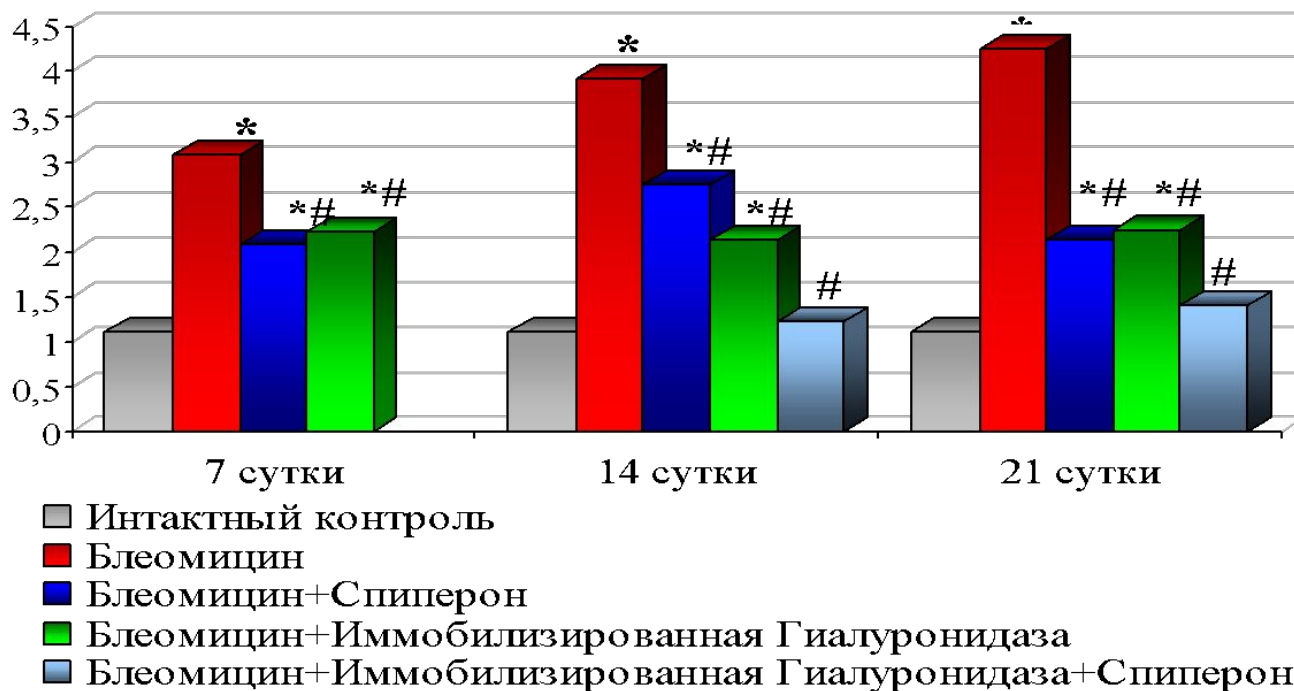
CD44+, CD73+, CD90+, CD106+, CD31-, CD34-, CD45-

**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, α_{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



МФСК, имГД



SDF-1

SDF-1

SDF-1

ПОРАЖЕННАЯ ТКАНЬ (ОРГАН-МИШЕНЬ)

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!