

III Международная конференция

**«Жизненный путь лекарственных средств: простые
и сложные задачи»**

**Перспективы создания линейки инновационных медицинских
лекарственных препаратов на основе секрета
мезенхимальных стволовых клеток (МСК)**

Тычинин Валерий Николаевич

заслуженный врач РФ, канд. мед. наук, член Российского общества регенеративной медицины, ассистент кафедры клеточной биомедицины факультета ДПО ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

21-22 октября 2021 года

город Ярославль

РОЛЬ МСК В ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА

Популяция МСК в организме человека является базовой, краеугольной

МСК по уникальной Природной программе обеспечивают рост и физиологическое развитие человека начиная с внутриутробного периода и до его совершеннолетия.

В течении всей жизни человека МСК осуществляют обновление клеток всех органов и тканей - физиологическую регенерацию, обеспечивая клеточный гомеостаз.(кроме кроветворных).

При возникновении повреждений органов и тканей МСК обеспечивают их репарацию.

МСК тесно взаимодействуют с иммунной и эндокринными системами, позитивно влияя на их состояние.

МСК является важнейшим компонентом ниши гемопоэтических стволовых клеток.

ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

- Адгезивные свойства, позволяющие им крепиться к твердым поверхностям и культивировать (выращивать) их вне организма.
- Высокий пролиферативный потенциал и способность длительно поддерживать свою популяцию без дифференцировки за счет симметричного деления.
- Высокая пластичность - способность превращаться в клетки всех органов и тканей (за исключением кроветворных и половых) путем дифференцировки и трансдифференцировки (ассиметричное деление).
- Патотропизм – способность воспринимать «сигналы бедствия» от поврежденных и погибших клеток и активно мигрировать в места патологии.
- Хоуминг – способность приходить в ниши МСК и обеспечивать их стимуляцию и обновление.
- Паракринный эффект – способность продуцировать в местах патологии и при культивировании вне организма огромный спектр биоактивных субстанций и веществ, обладающих мощными сигнально – регуляторными, репаративным и иммуномодулирующими свойствами

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2292212

**КОНДИЦИОННАЯ СРЕДА, ОБЛАДАЮЩАЯ
ЛЕЧЕБНЫМ ЭФФЕКТОМ**

Патентообладатель(ли): *ГУ Медицинский радиологический
научный центр РАМН (RU)*

Автор(ы): *с.м. на обороте*

Заявка № 2005116811

Приоритет изобретения **02 июня 2005 г.**

Зарегистрировано в Государственном реестре
изобретений Российской Федерации **27 января 2007 г.**

Срок действия патента истекает **02 июня 2025 г.**

*Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной
собственности, патентам и товарным знакам*



Б.И. Симонов

СОСТАВ СЕКРЕТОМА МСК

МСК продуцируют в питательную среду широкий спектр паракринных растворимых факторов и регуляторных молекул

➤ **внеклеточные везикулы:** экзосомы, органеллы, матричные РНК, микро РНК, микровезикулы.

➤ **множество цитокинов и факторов роста**, включая интерлейкин (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, ИЛ-11, колониестимулирующие факторы для гранулоцитов (Г-КСФ), макрофагов (М-КСФ), гранулоцитов и макрофагов (ГМ-КСФ) тромбопоэтин, Flt-3-лиганд, SCF, фактор некроза опухолей α (TNF α), лейкозингибирующий фактор (LIF), фактор роста гепатоцитов (HGF), фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF) основной фактор роста фибробластов (bFGF), TGF- β , лептин, адреномедулин, ангиопоэтин-1

➤ **хемокины** – фактор стромального происхождения-1 (SDF-1, также известный как хемокин CXCL12) и хемоаттрактантный белок для моноцитов-1 (MCP-1) [

различные компоненты внеклеточного матрикса, такие как коллаген I и III типов, ламинин, виментин, остеоонектин

ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА СЕКРЕТОМА МСК

- Обеспечение эффективной репаративной регенерации поврежденных клеток органов и тканей, а также внеклеточного матрикса
- Иммуномодулирующее воздействие
- Устранение воспалительных процессов
- Стимулирование неоангиогенеза и нормализация микроциркуляции в местах патологии

Из опыта и работы НПО «Инновационные клеточные технологии» по изучению препарата «ЛАКСАВИТАР» и практики его клинического применения.

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 455 354** ⁽¹³⁾ **C1**

(51) МПК
C12N 50775 (2010.01)
A61K 3512 (2006.01)
A61P 1700 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2010153950/10, 29.12.2010**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
29.12.2010

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: **29.12.2010**

(45) Опубликовано: **10.07.2012** Бюл. № 19

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **RU 2280459 С2, 27.07.2006. КОВАЛЕВ А.В. и др. Репаративная регенерация кожи при трансплантации аутологичных мультипотентных стромальных клеток костного мозга и волосных фолликулов в ацеллюлярной аллогенной дерме на рецидивную поверхность в условиях жидкой среды, Тезисы Ежегодной Всероссийской и международной научной конференции "Стволовые клетки (см. прод.)**

Адрес для переписки:

111539, Москва, в/я 6, Патентное Агентство "ВЦПУ", пат.пов. РФ О.Л. Зеленовой

(72) Автор(ы):

Колесникова Антонина Ивановна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Колесникова Антонина Ивановна (RU), Общество с ограниченной ответственностью "Научно-производственное объединение "Инновационные клеточные технологии" (RU)

(54) КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦИИ КЛЕТОК КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК

(57) Реферат:

Изобретение относится к области биотехнологии, конкретно к средствам для регенерации кожи и слизистых оболочек, и может быть использовано в медицине. Композиция для регенерации кожи и слизистых оболочек включает культуральную питательную среду, кондиционированную продуктами жизнедеятельности и ростовыми факторами мезенхимальных стволовых клеток, полученную на стадиях логарифмической фазы и стационарной фазы роста стабильной клеточной культуры мезенхимальных стволовых клеток, содержащую биологически активные соединения на основе низкомолекулярных пептидов с молекулярной массой 6-8 кДа и низкомолекулярных веществ с

молекулярной массой 2-3 кДа, соответствующих активным цитокинам, в количестве по меньшей мере $n \times 10$, где n - количество названных биологически активных соединений в исходной культуральной питательной среде. В состав композиции также входят костномозговые мезенхимальные стволовые клетки (МСК) человека в количестве по меньшей мере 10^5 клеток/мл. Изобретение позволяет повысить эффективность лечения различных повреждений кожи и слизистых оболочек и устранить проблемы, возникающие при использовании эмбриональных стволовых клеток (ЭСК) человека, за счет использования МСК, полученных из костного мозга человека. 2 з.п. ф-лы, 4 ил., 9 пр.

КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦИИ КЛЕТОК КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК (патент РФ № 2455354)

Классы МПК:

[A61K35/12](#). материалы из млекопитающих животных или птиц

[A61P17/00](#) Лекарственные средства для лечения дерматологических заболеваний

Автор: Колесникова Антонина Ивановна

Патентообладатель:

Колесникова Антонина Ивановна

Общество с ограниченной ответственностью
"Научно-производственное объединение
"Инновационные клеточные технологии"

подача заявки

29.12.2010

начало действия патента

29.12.2010

публикация патента

10.07.2012

ПРИМЕРЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КС МСК

1. ЭФФЕКТ ПРИМЕНЕНИЯ МСК И КС ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТРОФИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ КОЖИ при САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

(Больная Г., 80-ти лет. 20.03.2009 однократно в вену капельно введено 300 млн донорских МСК. Локально 2 раза в неделю делали перевязки с использованием КС и КС+МСК. Через 2,5 мес. получено полное заживление ран).

20 МАРТА 2009



20 АПРЕЛЯ 2009



20 МАЯ 2009



2. ЭФФЕКТ ЛОКАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ КС МСК ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛЫХ ПРОЛЕЖНЕЙ (пациент Д., 54 года)

04.08.2010



17.08.2010



02.09.2010



20.09.2010



3. ЭФФЕКТ ПРИМЕНЕНИЯ КС МСК ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЛИТЕЛЬНО НЕЗАЖИВАЮЩЕЙ РАНЫ ГОЛЕНИ (пациент К., 26 лет, после перелома б/б кости, осложненного остеомиелитом, свищевая форма)

01.10.2010



20.11.2010



16.10.2010



4. ЭФФЕКТ ПРИМЕНЕНИЯ КС МСК ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАНЫ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ ПОСЛЕ АМПУТАЦИИ 5 ПАЛЬЦА у пациента Р., 55 лет

06.09.2010



20.09.2010



24.09.2010



24.11.2010



ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СЕКРЕТОМА

Были проведены в 2012 г. в НИИ экспериментальной кардиологии Кардиоцентра в испытательной лаборатории проф. Арзамасцева Е.В. (под торговой маркой ЛАКСАВИТАР)

Исследования показали:

➤ **Безвредность**

СЕКРЕТОМ не раздражает кожу, слизистые оболочки, конъюнктиву и роговицу, его применение не вызывает болевых ощущений или дискомфорта и не приводит к привыканию или зависимости. Он **не обладает мутагенным, эмбриотоксическим, тератогенным, сенсibiliзирующим действием** или кумулятивным эффектом и относится к 4 классу опасности (малоопасные вещества).

➤ **Нетоксичность**

Определение острой, подострой и хронической токсичности препарата показало, что он относится к нетоксичным веществам. Исследования не выявили летальной токсической дозы (ЛД50 оценивается в более 50 000 мг/кг). Таким образом, передозировка препарата невозможна.

➤ **Не влияет на показатели крови**

Секретом не влияет на биохимические и гематологические показатели крови даже при многократном внутривенном введении (гемоглобин, количество палочкоядерных, сегментоядерных нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов, тромбоцитов, базофилов и лимфоцитов, общий белок, мочевины, креатинин, уровень активности ферментов АЛТ и АСТ и др.).

ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ СЕКРЕТОМА МСК ДЛЯ ВЕТЕРИНАРИИ

1. РЕПАРИН Хелпер

Биотехнологической компании «Т –ХЕЛПЕР КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ» г. Москва



2. БОВИСТЭМ

Международной фармацевтической компании «НОВИ СТЕМ» г. Белгород



ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ СЕКРЕТОМА МСК

1. Создание на основе секретома линейки композиционных лекарственных препаратов для лечения:

- заболеваний и повреждений кожных покровов различного генеза.
- при воспалительных заболеваниях и повреждениях слизистых оболочек (в офтальмологии, оториноларингологии, стоматологии, урологии, гинекологии, проктологии).
- воспалительных и дегенеративных заболеваний суставов.
- поврежденных при травмах тканей и органов.
- для ускорения заживления тканей и органов после оперативных вмешательств.
- воспалительных заболеваний легких ингаляционным путем, включая ХОБЛ и вирусные инфекции.
- некоторых патологий при бесплодии мужчин и женщин.

2. Разработка при необходимости технологий выделения (селекции) из секретома отдельных фракций (например внеклеточных везикул).

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ПРОФИЛЯ СЕКРЕТОМА

Секреторный профиль МСК может существенно изменяться по следующим причинам:

- от видовой принадлежности источника (донора) МСК (человек, различные животные).
- от специфики забираемого для культивирования материала (костный мозг, ЖТ, экстраэмбриональные ткани, и др.)
- от различных компонентов, содержащихся в питательной сред.
- от условий и особенностей технологии культивирования (сокультивирование различных клеточных линий МСК, механические свойств субстрата, уровни содержания кислорода и углекислого газа и др.)

Нестабильность состава секретомы будет создавать определенные сложности при его стандартизации

ПРЕИМУЩЕСТВА ПРЕПАРАТА СЕКРЕТОМ

СЕКРЕТОМ является природным комплексным препаратом, продуцентом МСК и обладает мощным репаративным и регенеративным потенциалами, сопоставимыми с эффектами применения самих МСК.

Исследования показывают, что применение СЕКРЕТОМА в медицине и ветеринарии имеет минимальные риски для здоровья человека и животных.

СЕКРЕТОМ не содержит в своем составе живых МСК и это, в определенной степени, упрощает применение препаратов на его основе в медицине и ветеринарии, а также процедуры их регистрации.

Уникальные свойства СЕКРЕТОМА и возможности производить его и препараты на его основе в больших промышленных масштабах могут представлять реальный интерес для фарминдустрии.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!