

7, Bankovsky per. 620014, Yekaterinburg, Russian Federation  
emilia1907@yandex.ru

Zaharov Jurij M.  
South Ural State Medical University Ministry of Healthcare of the Russian Federation  
64, Vorovsky 454092, Cheljabinsk, Russian Federation  
MD, academician of RAS, Head of Department of normal physiology  
zaharovum@chelsma.ru

Osipenko Artur V.  
Ural State Medical University  
MD, Professor  
3, Repina, 3620219, Yekaterinburg, Russian Federation  
osipenko@usma.ru

Kudrjavceva Irina P.  
Ural Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopaedics named after

V.D.Chaklin  
PhD, Head of laboratory of morphology  
7, Bankovsky, 620014, Yekaterinburg, Russian Federation  
uniito@mail.ru

Rubshtein Anna P.

M.N. Miheev Institute of Metal Physics of Ural Branch of Russian Academy of Sciences  
18 S.Kovalevskaya St., 620990, Yekaterinburg, Russian Federation  
PhD, senior researcher of carbon nanomaterials  
rubshtein@imp.uran.ru

Korch Marija A.  
Ural Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopaedics named after  
V.D.Chaklin  
PhD, Junior researcher  
7, Bankovsky per., 620014, Yekaterinburg, Russian Federation  
brodillka@mail.ru

УДК 612.67: 616.83

*Мещанинов В.Н., Хавинсон В.Х., Ткаченко Е.Л., Гаврилов И.В., Жарков С.В., Катыева Ю.Е.,  
Вержбицкая Т.Ю., Попов А.В., Савельев Л.И., Фечина Л.Г.*

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОЛИГОПЕПТИДОВ В КЛЕТЧНО-ОРИЕНТИРОВАННЫХ ТЕХНОЛОГИЯХ ПРЕВЕНТИВНОЙ ГЕРИАТРИИ

ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург;

ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург;

Институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Резюме.** Одним из перспективных направлений в геропротекции является адресное клеточно-ориентированное воздействие. Была оценена клеточно-метаболическая составляющая геропротективного механизма действия олигопептидов лизил-глутамил-аспарагина (лиз-глу-асп) и глутамил-аспаригил-аргинин (глу-асп-арг) для коррекции биологического возраста у 59 пациентов с паспортным возрастом от 41 до 75 лет, имеющих полиморбидную патологию в стадии ремиссии. Олигопептиды векторно ориентированы на клетки сосудов центральной нервной системы (ЦНС) — лиз-глу-асп и нейроны — глу-асп-арг. Биохимическими, физиологическими, морфологическими методами под контролем исследования биологического возраста показано, что олигопептиды лиз-глу-асп и глу-асп-арг обладают некоторым гиперлипидемическим и гиперпротеинемическим метаболическими эффектами, улучшают деятельность ЦНС и других жизненно важных органов, что приводит к снижению биологического возраста, реализуя через цитопротекторные механизмы (судя по динамике CD34+). Наибольшую геропротективную эффективность выявило комплексное использование одновременно обоих олигопептидов. Они могут применяться как геропротективные средства нейро-вазо-протекторного типа. Механизм геропротективного действия олигопептидов сопровождается метаболическими адаптивными перестройками в организме белково-липидного анаболического и аэробно-катаболического характера. Воздействие олигопептидов и стволовых клеток на ЦНС, возможно, осуществлялось непосредственным или опосредованным через гематоэнцефалический барьер ангио-, нейро- клеточным механизмом.

**Ключевые слова:** олигопептиды, клетка, метаболизм, полиморбидность, биовозраст, превентивная гериатрия

### Актуальность

Одним из перспективных направлений в геропротекции являются адресные клеточно-ориентированные воздействия. Они в большей степени нацелены на причину патологического процесса, состояния или заболевания, чем на коррекцию патогенеза или симптоматики, а потому — более эффективны. Среди потенциально возможных средств геропротекции обращают на себя внимание олигопептиды, векторно ориентированные на клетки сосудов центральной нервной системы (ЦНС) (лизил-глутамил-аспарагин: лиз-глу-асп) и нейроны — аргинил-глутамил-аспаригин (арг-глу-асп) [1,2,3]. Олигопептиды увеличивают экс-

прессию генома, способны присоединяться к ДНК клеток и оптимизировать их работу (рисунок 1).



Рисунок 1. Олигопептид взаимодействует с ДНК, изменяя работу генома клетки [4].

Это лежит в основе анаболического эффекта олигопептидов и может быть использовано с геропротективной целью, так как в организме при старении анаболизм снижается [2, 3]. Особенностью олигопептидов является адресная ориентированность в отношении отдельных видов клеток [3], механизм такой тропности, по-видимому, отчасти объясняется их высоким содержанием в соответствующих клетках. Однако, в литературе отсутствует информация о том, насколько глобальны изменения, происходящие при этом в хроматине клеток, могут ли они служить мерилом биологического возраста пациента.

Геропротекторная терапия особенно актуальна при патологии ЦНС, т.к. возрастные изменения нарушения функционирования головного мозга, связанные с конкретной патологией, приводят к ускоренному старению [1, 5]. Показана способность глу-асп-арг увеличивать устойчивость нейронов головного мозга животных к гипоксическому стрессу [6]. Адресно-клеточно-ориентированное геропротективное действие пептидов может быть в первую очередь опосредовано метаболическими или клеточными реакциями. Однако, объективные данные о состоянии биологического возраста пациентов под влиянием клеточно-ориентированных геропротективных средств отсутствуют. Недостаточно расшифрованы, помимо воздействия на геном клетки, другие возможные механизмы их действия как средств геропротектики. Эта важная для геронтологии, превентивной гериатрии и клиники тема остается недостаточно разработанной. В частности, отсутствуют такие важные сведения, как влияние на базовый метаболизм и динамику клеточных популяций организма, в частности — разных видов стволовых полипотентных клеток. Перорально используемые геропротективные средства у человека, лишены

ные побочных действий, при этом однозначно на сегодняшний день предпочтительны перед парентеральным введением стволовых клеток пациенту с неясными медицинскими и юридическими последствиями при высокой затратности метода.

### Цель

Оценить эффективность различных лечебных схем и механизмы клеточно-метаболической адресно-ориентированной на сосуды и нейроны ЦНС геропротективной терапии олигопептидами лиз-глу-асп и глу-асп-арг для коррекции биологического возраста у пациентов с полиморбидной психоневрологической и соматической патологией.

### Характеристика и численность изученных групп

В исследовании участвовали 59 пациентов с паспортным возрастом от 41 до 75 лет, имеющих полиморбидную патологию. Критерии включения в группы для исследования: наличие в клиническом диагнозе в качестве ведущей — органической патологии головного мозга изолированного или сочетанного генеза (травматического и сосудистого), с умеренными когнитивными нарушениями, с сопутствующими 6–7 хроническими соматическими и психоневрологическими патологиями в стадии стойкой ремиссии (1–2 стадии). Критерии исключения: наличие во время обследования и/или в анамнезе менее, чем за последние 12 месяцев острых, подострых состояний по любым нозологическим формам, травм, массивных оперативных вмешательств, обострений хронической патологии, установленных активных форм опухолевого роста, явлений выраженной недостаточности соматических органов или систем, использования наркотика.

Для геропротективной терапии использовались олигопептиды, состоящие каждый из 3 аминокислот, в виде препарата «Везуген»: лиз-глу-асп, способствующий ревазуляризации нервной ткани и препарата «Пинеалон»: глу-асп-арг, улучшающий метаболические процессы в нервной ткани (Производитель: химико-биологическое объединение при РАН «Фирма Вита», Санкт-Петербург, Россия).

Исследуемые пациенты были разделены на 3 группы: 1 исследуемая группа из 17 (средний паспортный возраст 62 года) человек получала лиз-глу-асп (препарат «Везуген») по 200 мг (содержание действующего вещества 0,1 мг [2]) энтерально во время еды 2 раза в сутки в течение 20 дней, 2 исследуемая группа из 19 человек (средний паспортный возраст 50 лет) принимала глу-асп-арг (препарат «Пинеалон») — в той же дозе и по той же схеме. 3 исследуемая группа (23 пациента, средний паспортный возраст 55 лет) принимала оба пептида в дозировке по 200 мг 2 раза в сутки в чередующемся режиме. Соотношение мужчин и женщин в каждой группе приближалось к 1:1.

### Методы исследования

Бивозраст пациентов определялся по комплексу функциональных и психологических показателей [1, 7]. Для оценки метаболизма организма пациентов под действием олигопептидов исследовалась периферическая кровь на содержание основных биохимических маркеров по набору стандартизированных реактивов на биохимическом анализаторе («Chem Well 2910 Combi», «Awareness Technology», США) с помощью реактивов «Spinreact» (Испания). Люминометр-фотометр Lucy 3 (Anthos Labtec Instruments, Austria) использовался для оценки перекисного окисления липидов методом индукции 3% пероксидом водорода.

Определение гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) и мезенхимальных стволовых клеток (МСК) в периферической крови производилось методом 5-цветной проточной цитометрии на приборе «FACS Canto II» (Becton & Dickinson (BD), США) [8]. Настройка проточного цитометра производилась с использованием калибровочной системы «Comp Beads» (BD). Мониторинг стабильности работы приборов осуществлялся при помощи калибровочных систем «Cytometer Setup and Tracking» (BD), «7-color Setup Beads» (BD) и «DAKO Fluorospheres» (Dako, Дания). Использовались моноклональные антитела (МкАТ), меченные флуоресцеинизотиоцианатом (FITC), R-фикоэритрином (PE), аллофикицианом (APC), а также тандемными конъюгатами PE и APC с циннином 7 (Cy7). Окрашивание первично мечеными МкАТ производилось согласно инструкции производителя. После инкубации

суспензии костномозговых клеток с МкАТ взвесь обрабатывалась лизирующим раствором («FACS Lysing solution» BD), а затем отмывалась фосфатно-солевым буфером («Cell Wash», BD). Результаты иммунофенотипирования оценивались при помощи программного обеспечения FACS Diva 6.1 (BD).

Для определения ГСК применялись МкАТ к CD45 (HI30-APC-Cy7, BioLegend, США) и CD34 (581-PE-Cy7, BioLegend). Выделение CD34(+)/CD45(dim) ГСК на точечных графиках производилось в соответствии с международными рекомендациями [9]. По данным литературы, МСК в костном мозге и в пуповинной крови не экспрессируют CD45 и CD34, но выражено экспрессируют CD90, CD29, CD73, CD44, CD105 и CD166 [10, 11, 12]. Поэтому для определения МСК в периферической крови к анти-CD45 и анти-CD34 антителам добавлялись МкАТ к CD90 (5E10-FITC, BioLegend), CD29 (TS2/16-APC, BioLegend), CD105 (43A3-FITC, BioLegend), CD73 (AD2-PE, BioLegend) CD166 (3A6-PE, BioLegend) и CD44 (BJ18-APC, BioLegend). Выделение МСК на точечных графиках производилось в соответствии с иммунофенотипом, описанным для МСК костного мозга [10, 11].

Активность синтетических процессов в ядрах соматических клеток измеряли по уровню конденсации гетерохроматина в ядрах клеток буккального эпителия после окрашивания мазка 2% раствором орсеина в 45% уксусной кислоте в течение 40 минут [13]. Статистическая обработка результатов проводилась методами вариационной статистики.

### Полученные результаты

Установлено, что оба пептида обладали анаболическими свойствами. Метаболическая ситуация в периферической крови пациентов, принимавших курс глу-асп-арг, характеризовалась белковым и парциальным липидным анаболизмом, гиполактацидемией, что в этих условиях свидетельствовало об активации аэробного катаболизма и могло способствовать энергообеспечению синтетических процессов. Увеличение содержания белка и его фракций, по-видимому, за счет стимуляции его синтеза [1, 2, 3] являлась основным биохимическим эффектом после применения пептидов и более выражена у пептида глу-асп-арг (таблица 1, рисунки 2, 3).

Таблица 1  
Изменения биохимических показателей плазмы крови у пациентов под влиянием раздельного и совместного приема олигопептидных препаратов.

Показатели	лиз-глу-асп			глу-асп-арг			лиз-глу-асп + глу-асп-арг		
	до лечения	после лечения	Отличие: % достоверность	до лечения	после лечения	Отличие: % достоверность	до лечения	после лечения	Отличие: % достоверность
Триглицериды, мМоль/л	1,26±0,09	1,08±0,06	-14%	1,27±0,09	2,28±0,27	+79,6%, p<0,001	1,65±0,23	1,88±0,21	+13,8%
ЛПОНП, мМоль/л	0,57±0,04	0,49±0,03	-14%	0,58±0,04	0,82±0,07	+41,8%, p<0,001	0,75±0,1	0,85±0,1	+13,6%
Общий белок, г/л	67,6±1,1	67,8±0,6	+0,3%	67,2±1	70,4±0,9	+4,8%, p<0,05	67,9±1	69,3±2,1	+2%
Альбумин, г/л	46,2±1	45,8±0,5	-0,7%	46,9±0,6	48,4±0,4	+3,2%, p<0,05	45,9±0,4	46,5±0,2	+1,2%
Глобулины, г/л	21,4±0,7	22±0,5	+2,4%	20,3±0,6	22±0,6	+8,5%, p<0,05	22±0,6	22,8±1,2	+3,5%
Лактат, мМоль/л	2,8±0,4	2,3±0,2	-19,4%	2,3±0,2	1,8±0,2	-21,4%, p<0,05	2,4±1,3	2,8±1,8	+15,9%, p<0,05
АСТ (КФ 2.6.1.1), Е/л	25,9±1,7	22,1±1	-14,9%, p<0,001	25,6±0,9	23,4±2,1	-8,5%	25,36±2,13	28,84±2,21	+13,7%
Хемиллюминесценция (ХЛ) плазмы крови (отн. Ед.)	0,234±0,009	0,255±0,009	+9%, p<0,05	0,234±0,001	0,232±0,005	-0,9%	-	-	-

Примечание. Уровни достоверности различий между параметрами до и после приема пептида в пределах одной группы p<0,05; p<0,01; p<0,001; отличие в %, «-» снижение, «+» повышение.

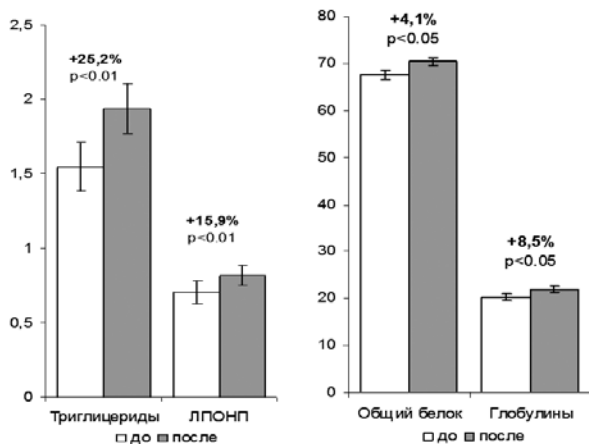


Рисунок 2. Биохимические показатели липидного (ммоль/л) и белкового обмена (г/л) в периферической крови в группе пациентов с полиморбидной патологией до и после коррекции глу-асп-арг.

После воздействия лиз-глу-асп у пациентов наблюдалось снижение уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ) (КФ 2.6.1.1), что свидетельствовало о повышении стойкости клеточных мембран. Повышение уровня хемилюминесценции (ХЛ) плазмы крови (таблица 1, рисунок 3) указывает на прооксидантный эффект у лиз-глу-асп в пределах референтных значений, что было замечено ранее в и других работах [1, 5], и могло оказывать ингибирующий эффект на пролиферацию стволовых клеток [1]. По метаболическому спектру крови пациентов после приема лиз-глу-асп можем утверждать о сохранении стабильности клеточных мембран (по показателю АСТ), несмотря на некоторую активацию оксидативных процессов в крови в этих условиях по показателю хемилюминесценции. Все биохимические изменения, как правило, при наличии достоверности их отличий, не выходили за пределы референтных значений.

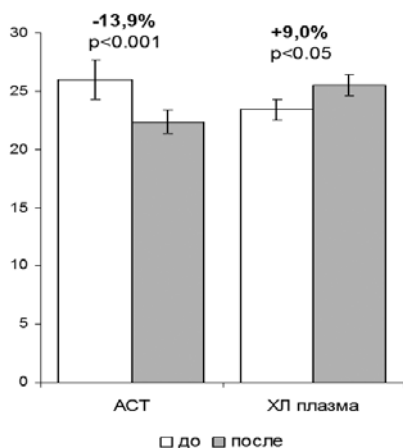


Рисунок 3. Биохимические показатели активности аспаратаминотрансферазы (АСТ) и хемилюминесценции (ХЛ) плазмы периферической крови (усл. ед.) в группе пациентов с полиморбидной патологией до и после приема лиз-глу-асп.

Оба пептида продемонстрировали возможность улучшать функциональные показатели организма. Так, увеличение показателей задержки дыхания на вдохе после раздельного лечения обоими пептидами свидетельствовало об усилении выносливости и включении резервных функций организма и коррелировало с повышением функции внешнего дыхания и аэробизации метаболизма. Отмечалось улучшение «психо-неврологических» маркеров в обейме тестов на биологический возраст: увеличилось время статической балансировки, улучшилось качество выполнения теста Векслера и снизилось количество негативных ответов в тесте субъективной оценки здоровья. Это, по-видимому, обусловлено улучшением кровоснабжения, оксигенации крови и нормализацией нейромедиаторного обмена в ЦНС, что свойственно воздей-

ствию исследуемых пептидов на организм человека [2, 3, 5].

Таблица 2  
Изменение функционально-психологических возраст-зависимых показателей и биологического возраста у пациентов с полиморбидной патологией после раздельного и совместного приема лиз-глу-асп и глу-асп-арг.

Показатели	лиз-глу-асп			глу-асп-арг			лиз-глу-асп + глу-асп-арг		
	до лечения	после лечения	Отличие: % достоверность	до лечения	после лечения	Отличие: % достоверность	до лечения	после лечения	Отличие: % достоверность
Задержка дыхания на вдохе (сек)	37,1±2,6	44,5±3,6	+20%, p<0,001	53,4±4,9	59,2±4,9	+10,8%	50,8±3,6	61,2±5,3	+20,3%, p<0,01
Задержка дыхания на выдохе (сек)	25,1±1,6	29,8±1,6	+18,5%, p<0,01	30,2±2,1	34,2±2,7	+13,3%, p<0,05	31,8±3	42,5±2,6	+33,5%, p<0,001
Статическая балансировка (сек)	8,14 ±1,33	14,36 ±2,43	+76,3%, p<0,001	12,82 ±1,44	21,08±3,04	+64,4%, p<0,05	12,2±1,9	24,7±3,5	+102,5%, p<0,001
Тест субъективной оценки здоровья (усл. ед.)	14,43 ±0,89	11,64 ±0,74	-19,3%, p<0,001	12,15 ±1,42	11,08±1,54	-8,9%	11,1±0,8	7,8±0,5	-30,1%, p<0,001
Тест Векслера (усл. ед.)	44,93 ±2,83	52,29 ±2,78	+16,4%, p<0,001	44,85 ±2,61	51,31±2,58	+14,4%, p<0,001	51,4±1,9	58,7±1,8	+14,1%, p<0,001
Календарный возраст (годы)	62,3±1,8	62,3±1,8	0%	49,7±1,5	49,8±1,6	+0,2%	61,4±1,83	54,79 ±1,04	-9,3%
Биологический возраст (усл. годы)	62,3±2,3	54,9±2,1	-10,7%, p<0,001	50,6±1,7	48,3±1,5	-4,6%	54,75 ±1,62	43,42 ±1,13	-20,7%, p<0,001

Примечание. Достоверности различий между параметрами до и после приема пептида в пределах одной группы p<0,05; p<0,01; p<0,001; отличие в %, «-» снижение, «+» повышение.

Воздействие лиз-глу-асп и глу-асп-арг на ЦНС и метаболизм организма, выражающееся в уменьшении стато-координационных нарушений, улучшении концентрации и переключаемости внимания, снижении тревожно-ипохондрического аффекта в конечном итоге приводили к замедлению темпов старения по показателям биологического возраста, более выраженному после воздействия лиз-глу-асп (на -10,7%, p<0,001) (таблица 2, рисунок 5).

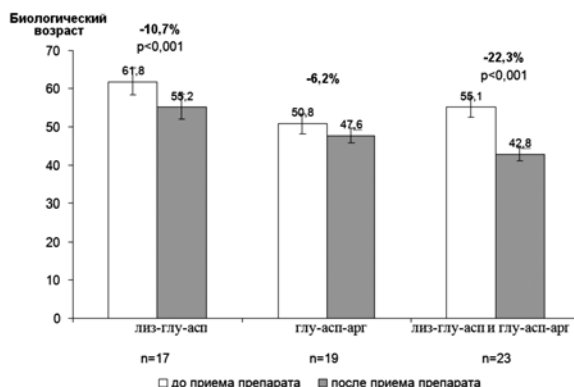


Рисунок 4. Показатели биологического возраста (годы, ...лет) до и после раздельного и совместного приема лиз-глу-асп и глу-асп-арг.

Сочетание приема обоих пептидов приводило к самому существенному по величине снижению средней величины биовозраста в 3 группе пациентов после терапии (на -20,3% p<0,001) (рисунок 4). Это сопровождалось притоком в крови концентрации холестерина, мочевой кислоты, повышением коэффициента атерогенности (КА) (рисунок 5), что имело транзитный характер и свидетельствовало о метаболической мобилизации. Все пациенты в процессе приема 2 олигопептидов отмечали после окончания терапии существенное улучшение состояния здоровья, снижение числа жалоб.

Величина маркера гемопозитических полипотентных стволовых клеток в периферической крови CD34+ после приема олигопептидов во всех 3 группах пациентов не изменялась или была разнонаправлена по сравнению с исходным значением (остальные марке-

ры не определялись, до и после воздействия их концентрация была равна нулю) (таблица 3).

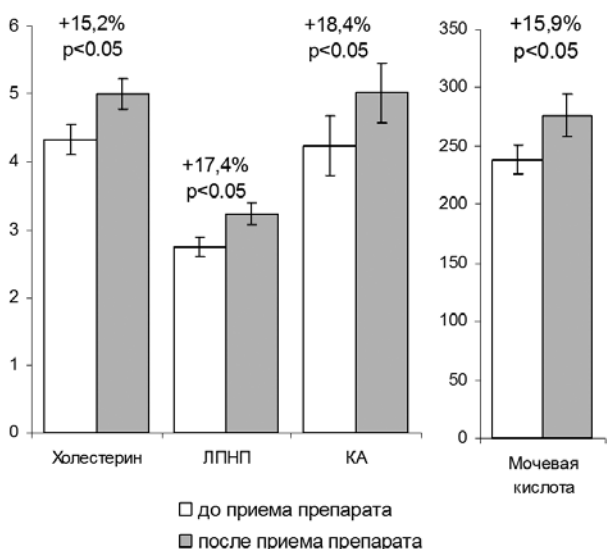


Рисунок 5. Биохимические показатели периферической крови (ммоль/л, мкмоль/л) пациентов с полиморбидной патологией до и после сочетанного приема лиз-глу-асп и глу-асп-арг.

Таблица 3  
Содержание в периферической крови пациентов различных маркеров стволовых полипотентных клеток у пациентов с полиморбидной патологией под влиянием раздельного и сочетанного приема олигопептидов.

Показатели	лиз-глу-асп			глу-асп-арг			лиз-глу-асп + глу-асп-арг		
	до лечения	после лечения	Отличие: % достоверность	до лечения	после лечения	Отличие: % достоверность	до лечения	после лечения	Отличие: % достоверность
CD34+ /1000 кардиоцитов	0,017 ±0,002	0,016 ±0,001	-5,9%	0,019 ±0,004	0,019 ±0,003	0%	0,019 ±0,002	0,02 ±0,004	+21,1% P=0,05
CD45+, CD105+, CD166+, CD90+, CD73+, CD29+ /1000 кардиоцитов	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00

Примечание. Уровни достоверности различий между параметрами до и после приема пептида в пределах одной группы p<0,05; p<0,01; p<0,001; отличие в %, «-» снижение, «+» повышение.

Это могло свидетельствовать об уровне стимуляции адаптивных систем организма, которые для достижения геропротективного эффекта в виде существенного снижения биологического возраста реализовались метаболическим и психофизиологическим путями, чего оказалось достаточно для достижения геропротективного эффекта в виде снижения биовозраста, что в какой-то мере соответствует отсутствию существенных различий в содержании гетерохроматина как показателя состояния покоя генетического материала в ядрах клеток буккального эпителия [13, 14] у пациентов всех исследуемых групп после воздействия олигопептидами (таблица 4).

Однако, следует учесть и другую возможность, так как в эксперименте на животных было показано, что эндovasкулярная трансплантация стволовых клеток приводит к значимому функциональному восстановлению неврологического дефицита за счет клеточной миграции в головной мозг (преимущественно в зону поражения), интеграции, нейрональной трансдифференцировки [15] и стимуляции эндогенного нейро- и ангиогенеза вследствие экспрессии трансплантируемых стволовыми клетками нейротрофиче-

ских факторов GDNF (glial cell line – derived neurotrophic factor), NGF, BDNF [6]. Поэтому и в наших исследованиях не исключена возможность после накопления в крови миграции стволовых клеток через гематоэнцефалический барьер в головной мозг под действием олигопептидов, что в последующем сопровождалось снижением их содержания в периферической крови. Такая возможность подтверждается также другими авторами в эксперименте на животных с патологией ЦНС [16, 17] и неврологической клинике, когда после инсульта у пациентов при внутривенном введении гемопоэтических стволовых клеток через 6-12 месяцев наблюдалась позитивная неврологическая динамика в виде уменьшения зоны инсульта, более выраженная по сравнению со стандартной терапией [18, 19].

Таблица 4  
Влияние лиз-глу-асп и глу-асп-арг на степень конденсации генетического материала буккального эпителия пациентов с полиморбидной патологией до и после лечения олигопептидами.

Показатели	лиз-глу-асп			глу-асп-арг			лиз-глу-асп + глу-асп-арг		
	до лечения	после лечения	Отличие: % достоверность	до лечения	после лечения	Отличие: % достоверность	до лечения	после лечения	Отличие: % достоверность
Степень конденсации хроматина, усл.ед.	0,79 ±0,018	0,798 ±0,019	+1%	0,791 ±0,02	0,77 ±0,026	-2,7%	0,660 ±0,025	0,689 ±0,025	+4,2%

Примечание. Уровни достоверности различий между параметрами до и после приема пептида в пределах одной группы p<0,05; p<0,01; p<0,001; отличие в %, «-» снижение, «+» повышение.

Нами также были подтверждены в одном комплексном исследовании на человеке корреляционными зависимостями между содержанием гетерохроматина в ядрах клеток буккального эпителия, стволовых клеток в периферической крови и биологическим возрастом факты, ранее имеющиеся в литературе в виде разрозненных [1, 2, 3, 5], что свидетельствует о закономерном снижении в процессе старения активности синтетических процессов в ядре клеток и содержания стволовых гемопоэтических клеток в периферической крови. Обращает на себя внимание также положительная достоверная корреляционная зависимость между концентрацией гетерохроматина в ядрах клеток буккального эпителия и содержанием стволовых гемопоэтических клеток в периферической крови ( $r=0,212$ ,  $p<0,05$ ), что на сегодняшний день не нашло объяснения и может явиться предметом для обсуждения и продолжения исследований в этом направлении (таблица 5). При этом методологически становится очевидным, что биологический возраст имеет значимую достоверную обратную корреляционную связь с содержанием гетерохроматина ( $-0,391$ ,  $p<0,001$ ), это делает перспективной возможность комплексной оценки биологического возраста двумя независимыми методами. В отдельных же группах пациентов значимых связей не прослеживалось (из-за малого объема выборок для этого метода статистической обработки).

Таблица 5  
Коэффициенты корреляции (r) между календарным, биологическим возрастaми, содержанием гетерохроматина в ядрах клеток буккального эпителия и концентрацией в периферической крови стволовых клеток по маркеру CD34+ у всех исследованных пациентов (n=59) с полиморбидной патологией суммарно до и после коррекции олигопептидами.

тест 1/тест 2	CD34+ (ед./1000 кардиоцитов)	Календарный возраст (в календарных годах)	Биологический возраст (в условных годах)
Гетерохроматин, %	+0,212*	-0,144	-0,391 ***
CD34+	+1	+0,027	-0,243*
Календарный возраст	+0,027	+1	+0,596 ***

Примечание: Уровни достоверности взаимосвязи между параметрами \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ ; «-» отрицательная (обратная), «+» положительная (прямая).

## Выводы

1. Олигопептиды лиз-глу-асп (препарат «Везуген») и глу-асп-арг (препарат «Пинеалон») обладают выраженным анаболическим эффектом, улучшают деятельность ЦНС и других жизненно важных органов, что связано с нейро-регуляторными функциями, что приводит к замедлению темпов старения по показателям биологического возраста, может реализоваться через цитопротекторные механизмы (судя по динамике CD34+) и имеет метаболический механизм.

2. Наибольшую геропрофилактическую эффективность выявило комплексное использование одновременно обоих олигопептидов по разработанной нами схеме с чередующимся приемом. Они могут применяться как геропрофилактические средства нейровазо-протекторного типа у пациентов с полиморбидной ЦНС-акцентированной патологией в стадии ремиссии, желателно в сочетании с гипохолестеринемической терапией и с осторожностью – при нарушениях пуринового обмена.

3. Механизм геропрофилактического действия олигопептидов, вероятно, включает в себя не только влияние на геном стволовых клеток, нейронов, клеток сосудов головного мозга, но и сопровождается метаболическими адаптивными перестройками в организме белково-липидного анаболического и аэробно-катаболического характера, непосредственным или опосредованным трансгематоэнцефалическим ангио-, нейро- клеточным воздействием стволовых гемопоэтических клеток на ЦНС.

*Примечание. Авторы выражают благодарность Вице-президенту геронтологического общества РАН, Заслуженному деятелю науки РФ, чл. корр. РАН, доктору медицинских наук, профессору, директору Института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН (г. Санкт-Петербург) В.Х. Хавинсону за поддержку и научно-консультативное сопровождение этой работы.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Мещанинов В. Н. Ткаченко Е. Л., Гаврилов И.В. и др. Влияние синтетических пептидов на темпы старения пациентов с хроническими полиморбидными и психоорганическими нарушениями центральной нервной системы в стадии ремиссии / Успехи геронтологии. - 2015. - Т. 28. № 1. - С. 62 – 67.

2. Хавинсон В. Х. (ред.) Цитогены. Биологически активные добавки к пище / В.Г. Морозов, Г.А. Рыжак, В.В.Малинин, Е.И. Григорьев, В.Н.Рутковская // Методические рекомендации. - СПб.: 2006. - 32 с.

3. Чалисова Н. И., Лопатина Н. Г., Камышев Н. Г. и др. Влияние трипептида Lys–Glu–Asp на физиологическую активность клеток нейроиммуноэндокринной системы // Клеточные технологии в биологии и медицине. - 2012. № 2. - С. 98 – 101.

4. Федореева Л.И., Киреев И.И., Хавинсон В.Х., Ванюшин Б.Ф. Проникновение коротких флуоресцентно-меченных пептидов в ядро в клетках HeLa и специфическое взаимодействие пептидов с дезоксирибоолигонуклеотидами и ДНК in vitro// Биохимия. -2011. - Т. 76, вып. 11. - С. 1505 – 1516.

5. Карантыш Г. В., Абрамчук В. А., Рыжак Г. А. и др. Пептидная регуляция поведения и медиаторного баланса у старых крыс в условиях окклюзии сонных артерий // Biol. Sci. Fundamental Res. 2013.- № 6. - P. 1406 – 1410.

6. Borlongan C.V. et al. Central nervous system entry of peripherally injected umbilical cord blood cells is not required for neuroprotection in stroke // Stroke. - 2004. - V. 35. - P. 2385.

7. Гаврилов И. В., Мещанинов В. Н., Леонтьев С. Л и др. Программа для ЭВМ «BIOAGE Polinom»: Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2012613817. 2012.

8. Dauber K., Becker D., Odendahl M. et. al. Enumeration of viable CD34(+) cells by flow cytometry in blood, bone marrow and cord blood: results of a study of the novel BD™ stem cell enumeration kit // Cytotherapy. - 2011. - April. P. 449 – 458.

9. Gratama JW, Sutherland DR, Keeney M, Papa S. Flow cytometric enumeration and immunophenotyping of hematopoietic stem and progenitor cells. J Biol Regul Homeost Agents. 2001 Jan - Mar; 15(1):14-22.

10. Bernardo ME, Avanzini MA, Perotti C et al. Optimization of in vitro expansion of human multipotent mesenchymal stromal cells for

cell-therapy approaches: further insights in the search for a fetal calf serum substitute. J. Cell Physiol. 2007; 211(1): 121-130.

11. Bernardo ME, Zaffaroni N, Novara F et al. Human bone marrow derived mesenchymal stem cells do not undergo transformation after long-term in vitro culture and do not exhibit telomere maintenance mechanisms. Cancer Res. 2007; 67(19): 9142-9149.

12. Lu FZ, Fujino M, Kitazawa E et al. Characterization and gene transfer in mesenchymal stem cells derived from human umbilical-cord blood. J. Lab. Clin. Med. 2005; 146(5): 271-278.

13. Shckorbatov Y.G. He-Ne laser light induced changes in the state of the chromatin in human cells//Naturwissenschaften. - 1999. - V.86. - No9. - P. 450 - 453.

14. Pantic J., Paunovic M., Perovic M., et al. Timedependent reduction of structural complexity of the buccal epithelial cell nuclei after treatment with silver nanoparticles // J. Microscopy. - 2013. - Vol. 252. - P. 286 – 294.

15. Jieli, Chen et al. Intravenous administration of human umbilical cord blood reduces behavioral deficits after stroke in rats. - Stroke 2001.- V.32.- P. 2682.

16. Зинькова Н.Н., Гилерович Е.Г., Соколова И.Б. и др. Терапия ишемического инсульта у крыс с помощью мезенхимальных стволовых клеток.- Цитология. - 2007. - Т.49, №7. - С. 566 - 575.

17. Пыко И.В., Федулов А.С., Квачева З.Б., Вотяков В.И., Кузнецова Т.Е., Гузов С.А., Корень С.В. Изучение возможностей применения клеточной терапии при экспериментальных очаговых травматических повреждениях головного мозга // Новости медико-биологических наук. – 2011. – № 1. – С. 57 – 63.

18. Ярыгин К.Н., Семченко В.В., Еренев С.И., Ярыгин В.Н., Степанов С.С., Дыгай А.М., Петровский Ф.И., Лебедев И.Н. Регенеративная биология и медицина. Книга II. Клеточные технологии в терапии болезней нервной системы / Под ред. В.Н. Ярыгина, В.П. Пузырева, К.Н. Ярыгина и В.В. Семченко. – 2015. – С. 247 - 253.

19. Bang O.Y., Lee J.S., Lee P.H., Lee G.A. Autologous Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Stroke Patients // Annals of Neurology. - 2005; - V.57. – P. 874 – 882.

Авторская справка

Мещанинов Виктор Николаевич

ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий

Д.м.н., профессор, Гл. науч. сотр., зав. лаб. антивозрастных технологий;

Зав. каф. биохимии ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава РФ

620026 Российская Федерация, Екатеринбург, ул. Карла Маркса, д. 22 а.

mv-02@yandex.ru

Хавинсон Владимир Хацкелевич

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН

Д.м.н., член-корреспондент РАН, директор

197110 Российская Федерация, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3

ibg@gerontology.ru

Ткаченко Евгений Леонидович

ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий

Врач-гериатр лаборатории антивозрастных технологий

620026 Российская Федерация, Екатеринбург, ул. Карла Маркса, д. 22 а.

evletk002@mail.ru

Гаврилов Илья Валерьевич

ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий

К.б.н., доцент, ст. науч. сотр. лаб. антивозрастных технологий; доцент каф. биохимии ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава РФ

620026 Российская Федерация, Екатеринбург, ул. Карла Маркса, д. 22 а.

given18@yandex.ru

Жарков Сергей Валерьевич

ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий

Мл. науч. сотр. лаб. антивозрастных технологий; аспирант каф. биохимии ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава РФ

620026 Российская Федерация, Екатеринбург, ул. Карла Маркса, д. 22 а.

zharkov\_sergey@list.ru

Катырева Юлия Евгеньевна

ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий

Мл. науч. сотр. лаб. антивозрастных технологий

620026 Российская Федерация, Екатеринбург, ул. Карла Маркса, д. 22 а.  
y.katyreva@mail.ru

Вержибская Татьяна Юрьевна  
ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий  
К.м.н., Ведущ. науч. сотр. лаб. клеточной терапии онкогематологических заболеваний  
620026 Российская Федерация, Екатеринбург, ул. Карла Маркса, д. 22 а.  
uralverba@gmail.com

Попов Александр Михайлович  
ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий  
К.м.н., ведущ. науч. сотр. лаб. клеточной терапии онкогематологических заболеваний  
620026 Российская Федерация, Екатеринбург, ул. Карла Маркса, д. 22 а.  
uralcytometry@gmail.com

Савельев Леонид Иосифович  
ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий  
К.м.н., ведущ. науч. сотр. лаб. клеточной терапии онкогематологических заболеваний  
620026 Российская Федерация, Екатеринбург, ул. Карла Маркса, д. 22 а.  
sav7000@yandex.ru

Фечина Лариса Геннадьевна  
ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий  
К.м.н., гл. науч. сотр., зав. лаб. клеточной терапии онкогематологических заболеваний  
620026 Российская Федерация, Екатеринбург, ул. Карла Маркса, д. 22 а.  
imct@celltechnologies.ru

*Meshchaninov V.N., Khavinson V.K.,  
Tkachenko E.L., Gavrilov I.V., Zharkov S.V.,  
Katyreva Y.E., Verzhbitskaya T.Y., Popov A.V.,  
Saveliev L.I., Fechina L.G.*

## USE OLIGOPEPTIDES IN CELL-ORIENTED TECHNOLOGIES OF PREVENTIVE GERIATRICS

GAUZ SO Institute for Medical Cell Technologies, Yekaterinburg;  
GBOU VPO Ural State Medical University, Yekaterinburg;  
St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, St.  
Petersburg, Russian Federation

**Abstract.** Address cell-oriented impact is one of the promising directions in geroprophylaxis. The study included 59 patients with a passport age from 41 to 75 years, with polymorbidity pathology in remission. It was estimated cell metabolic component of the mechanism of geroprophylaxis action in oligopeptide lysyl-glutamyl-asparagine (Lys-Glu-Asp) and glutamyl-asparigil-arginine (Glu-Asp-Arg) for correcting the biological age. Vector oriented for vascular cells of the central nervous system oligopeptides is Lys-Glu-Asp and neurons - Glu-Asp-Arg. Biochemically, physiologically, morphologically with biological age control it was shown that the oligopeptide Lys-Glu-Asp and Glu-Asp-Arg have some hyperproteinemic, hyperlipidemic and metabolic effects, improve the activity of the central nervous system and other vital organs. It leads to a reduction of biological age through cytoprotective mechanisms (change in CD34+). Integrated use of both oligopeptides found out the greatest geroprophylaxis efficacy. They can be used as the neuro-vaso-projector geroprophylaxis medicine. The mechanism of action of oligopeptides is accompanied by metabolic adaptive changes in the body of protein and lipid anabolic and aerobic catabolic nature. Perhaps, the impact oligopeptide and stem cells in the central nervous system carried out through the blood-brain barrier directly or indirectly neurons-, neuronal cell- mechanism.

**Keywords:** oligopeptides, cell, metabolism, polymorbidity, biological age, preventive geriatrics

### REFERENCES

1. Meshchaninov V. N. Tkachenko E. L., Gavrilov I.V. et al. Influence of synthetic peptides on the rate of aging patients with chronic polymorbidity and psycho-organic disorders of the central nervous system in remission. *Advances in Gerontology*. - 2015.- T. 28. № 1. - P. 62–67.

2. Khavinson V. Kh. (red.) *Citogens. Biological active food supplements*. V.G. Morozov, G.A. Ryzhak, V.V.Malinin, E.I. Grigor'ev, V.N.Rutkovskaja. *Metodicheskie rekomendacii*. - SPb.: 2006. - 32 p.

3. Chalisova N. I., Lopatina N. G., Kamyshev N. G. et al. Effect of the tripeptide Lys-Glu-Asp physiological activity in cell of neuro-immuno-endocrine system. *Cell Technology in Biology and Medicine*. - 2012. № 2. - P. 98–101.

4. Fedoreeva L.I., Kireev I.I., Khavinson V.Kh., Vanyushin B.F. Penetration short fluorescence-labeled peptides to the nucleus in HeLa cells and specific interaction with dezoksiribooligonukleotid peptides and DNA in vitro. *BIOCHEMISTRY*. - 2011. T 76, V. 11, - P. 1505 – 1516.

5. Karantysh G. V., Abramchuk V. A., Ryzhak G. A. et al. Peptide regulation of behavior and mediator balance in old rats under occlusion of the carotid arteries. *Biol. Sci. Fundamental Res*. 2013.- № 6.- P. 1406–1410.

6. Borlongan C.V. et al. Central nervous system entry of peripherally injected umbilical cord blood cells is not required for neuroprotection in stroke. *Stroke*. - 2004. - V. 35. - P. 2385.

7. Gavrilov I. V., Meshchaninov V. N., Leont'ev S. L et al. The computer program «BIOAGE Polinom»: Certificate of state registration of computer programs № 2012613817. 2012.

8. Dauber K., Becker D., Odendahl M. et al. Enumeration of viable CD34(+) cells by flow cytometry in blood, bone marrow and cord blood: results of a study of the novel BD™ stem cell enumeration kit. *Cytotherapy*. -2011. - April. P. 449–458.

9. Gratama JW, Sutherland DR, Keeney M, Papa S. Flow cytometric enumeration and immunophenotyping of hematopoietic stem and progenitor cells. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2001 Jan-Mar; 15(1): 14-22.

10. Bernardo ME, Avanzini MA, Perotti C et al. Optimization of in vitro expansion of human multipotent mesenchymal stromal cells for cell-therapy approaches: further insights in the search for a fetal calf serum substitute. *J. Cell Physiol*. 2007; 211(1): 121-130.

11. Bernardo ME, Zaffaroni N, Novara F et al. Human bone marrow derived mesenchymal stem cells do not undergo transformation after long-term in vitro culture and do not exhibit telomere maintenance mechanisms. *Cancer Res*. 2007; 67(19): 9142-9149.

12. Lu FZ, Fujino M, Kitazawa E et al. Characterization and gene transfer in mesenchymal stem cells derived from human umbilical-cord blood. *J. Lab. Clin. Med*. 2005; 146(5): 271-278.

13. Shckorbatov Y.G. He-Ne laser light induced changes in the state of the chromatinin human cells. *Naturwissenschaften*. - 1999. - V. 86. - No9. - P. 450-453.

14. Pantic J., Paunovic M., Perovic M., et al.. Timedependent reduction of structural complexity of the buccal epithelial cell nuclei after treatment with silver nanoparticles. *J. Microscopy*. - 2013.- Vol. 252.- P. 286–294.

15. Jieli, Chen et al. Intravenous administration of human umbilical cord blood reduces behavioral deficits after stroke in rats. - *Stroke* 2001.- V.32.- P. 2682.

16. Zin'kova N.N., Gilerovich E.G., Sokolova I.B. et al. Treatment of ischemic stroke in rats using mesenchymal stem cells. - *Cytology*. - 2007. - T.49, №7.- P. 566-575.

17. Pyko I.V., Fedulov A.S., Kvacheva Z.B., Votyakov V.I., Kuznetsova T.E., Guzov S.A., Koren' S.V. Study of possible use of cell therapy in experimental focal traumatic brain injury. *News of Biomedical Sciences*. – 2011. – № 1. – P. 57 – 63.

18. Yarygin K.N., Semchenko V.V., Ereniev S.I., Yarygin V.N., Stepanov S.S., Dygay A.M., Petrovskiy F.I., Lebedev I.N. *Regenerative Biology and Medicine*. Book II. Cell technology in the treatment of diseases of the nervous system. Red. V.N. Yarygin, V.P. Puzyrev, K.N. Yarygin, V.V. Semchenko. – 2015. – P. 247-253.

19. Bang O.Y., Lee J.S., Lee P.H., Lee G.A. Autologous Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Stroke Patients. *Annals of Neurology*. - 2005; - V.57. – P. 874 – 882.

Authors  
Meshchaninov Victor N.  
GAUZ SO «Institute for Medical Cell Technologies»;  
GBOU VPO Ural State Medical University  
Prof., MD  
22a, Karla Marksa st., Yekaterinburg, Russian Federation, 620026  
mv-02@yandex.ru

Khavinson Vladimir Kh.  
St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology of the North-Western Branch of the Russian Academy of Medical Sciences  
Prof., MD  
3, Dynamo pr., Saint Petersburg, Russian Federation, 197110  
ibg@gerontology.ru

Tkachenko Evgeniy L.  
GAUZ SO Center providing specialized types of medical care «Institute for Medical Cell Technologies»  
22a, Karla Marksa st., Yekaterinburg, Russian Federation, 620026  
evletk002@mail.ru

Gavrilov Iliya V.  
GAUZ SO Center providing specialized types of medical care «Institute for Medical Cell Technologies»; GBOU VPO Ural State Medical University  
Doc. Ph.D.  
22a, Karla Marksa st., Yekaterinburg, Russian Federation, 620026  
given18@yandex.ru

Zharkov Sergey V.  
GAUZ SO Center providing specialized types of medical care «Institute for Medical Cell Technologies»; GBOU VPO Ural State Medical University  
22a, Karla Marksa st., Yekaterinburg, Russian Federation, 620026  
zharkov\_sergey@list.ru

Katireva Yulia E.  
GAUZ SO Center providing specialized types of medical care «Institute for Medical Cell Technologies»

22a, Karla Marksa st., Yekaterinburg, Russian Federation, 620026  
y.katyreva@mail.ru

Verzhbitskaya Tatiana Yu.  
GAUZ SO Center providing specialized types of medical care «Institute for Medical Cell Technologies»  
Ph.D.  
22a, Karla Marksa st., Yekaterinburg, Russian Federation, 620026  
uralverba@gmail.com

Popov Alexander M.  
GAUZ SO Center providing specialized types of medical care «Institute for Medical Cell Technologies»  
Ph.D.  
22a, Karla Marksa st., Yekaterinburg, Russian Federation, 620026  
uralcytometry@gmail.com

Saveliev Leonid I.  
GAUZ SO Center providing specialized types of medical care «Institute for Medical Cell Technologies»  
Ph.D.  
22a, Karla Marksa st., Yekaterinburg, Russian Federation, 620026  
sav7000@yandex.ru

Fechina Larisa G.  
GAUZ SO Center providing specialized types of medical care «Institute for Medical Cell Technologies»  
Ph.D.  
22a, Karla Marksa st., Yekaterinburg, Russian Federation, 620026  
imct@celltechnologies.ru

617-089.844

*Омельяненко Н.П., Ильина В.К., Ковалев А.В., Родионов С.А., Иванов А.В., Хлыстова А.В.*

## **ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СОБСТВЕННО СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННЫХ КЛЕТОК (ССТК) ПРИ ВОССТАНОВЛЕНИИ ПОВРЕЖДЕННОЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**

ФГБУ «Центральный институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова», г. Москва, Российская Федерация

**Резюме.** В настоящее время в регенеративной медицине широко используются культуры собственно соединительнотканых клеток (ССТК), полученные из источников различной локализации. Изучение поведения ССТК при культивировании и влияния на них различных факторов, сопровождающих этот процесс, будет способствовать глубокому пониманию механизмов их терапевтического действия и, следовательно, расширит области применения клеточной терапии. Показано, что ССТК из различных разновидностей соединительных тканей многократно меняли свою форму и взаимоотношение после выделения из ткани, при культивировании, пересевах и криоконсервации. Существенные изменения происходили в структурных элементах клеток. Они носили закономерный характер и присутствовали в ССТК, выделенных из всех разновидностей соединительной ткани. Полученные результаты позволили успешно использовать ССТК для восстановления поврежденных костей и суставных хрящей у экспериментальных животных и оптимизации репаративного остеогенеза при distractionно-компрессионном остеосинтезе у людей.

**Ключевые слова:** собственно соединительнотканые клетки (ССТК), культивирование клеток, регенеративная медицина, клеточная терапия, остеосинтез

Наиболее развитым направлением в клеточных технологиях, за исключением трансплантации костного мозга, является использование культивированных собственно соединительнотканых клеток (ССТК) при различных повреждениях соединительной ткани.

К ССТК относятся клетки, способные синтезировать основные компоненты межклеточного матрикса (ММ) (склеропротеины и глюкоконъюгаты) и участвующие в их структурировании. В широком понимании эти клетки называют фибробластами. В состав этой группы клеток входят их тканеогранные разновидности, включая предшественников: фибробласты волокнистой соединительной ткани, хондробласты/хондроциты, остеобласты/остеоци-

ты, липобласты/липоциты (рис. 1). Общим для этих клеток является их мезенхимное происхождение. Однако, некорректно называть ССТК во взрослом организме или любую их разновидность мезенхимными клетками, т.к. мезенхима является тканью эмбриона. В связи с широким использованием ССТК в регенеративной медицине различными специалистами, им было присвоено несколько названий с аббревиатурой МСК: мезенхимальные стволовые клетки, мультипотентные стволовые клетки, мезенхимальные стромальные клетки, мультипотентные стромальные клетки, мезенхимальные мультипотентные стромальные клетки, Medicinal Signaling Cells. Все эти названия создают определенную путаницу в литературе и требуют гистологического пояснения, которым является термин — собственно соединительнотканые клетки.

Вне зависимости от источника получения ССТК обладают адгезивными свойствами и способны прикрепляться к стеклу или пластику после выделения из ткани и помещения в культуральный флакон. В связи с этим клетки могут быть культивированы и размножены в количестве, достаточном для имплантации в зону репаративной регенерации. Это позволяет использовать их для оптимизации репаративного процесса любой разновидности соединительной ткани, включая костную и хрящевую.

Несмотря на четко констатируемый клинический эффект при применении ССТК для стимуляции репаративной регенерации, механизм их действия остается до конца не выясненным. Как предположение, действие ССТК можно связать со стимуляцией ангиогенеза и пролиферации, которые определяют ход репаративного процесса за счет секреции ростовых факторов при кратковременном их переживании, а также выделения биологически активных веществ при их разрушении. Не исключается участие ССТК в качестве резидентных клеток, синтезирующих компоненты ММ. Приблизиться к пониманию этих механизмов возможно при исследовании морфологической динамики культивирования ССТК.