

## СОЧЕТАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕЙТРАГИНА И ЛЕГОЧНОГО СУРФАКТАНТА-БЛ ПОВЫШАЕТ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ЖИВОТНЫХ В МОДЕЛИ ФАТАЛЬНОГО ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА

В.Н. Каркищенко<sup>1</sup>, И.А. Помыткин<sup>1,\*</sup>, М.Т. Гасанов<sup>1</sup>, О.И. Степанова<sup>1</sup>, Р.А. Клёсов<sup>1</sup>,  
Н.С. Огнева<sup>1</sup>, Е.С. Савченко<sup>1</sup>, В.И. Скворцова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий  
Федерального медико-биологического агентства России»  
143442, Российская Федерация, Московская обл., Красногорский р-н, п. Светлые горы, владение 1

<sup>2</sup> Федеральное медико-биологическое агентство России  
123182, Российская Федерация, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30

Настоящая работа посвящена изучению эффектов сочетанного применения лейтрагина, стабилизированного аналога эндогенного гексапептида динорфин 1-6, и легочного сурфактанта-БЛ на выживаемость животных в экспериментальной фатальной модели «цитокинового шторма» и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) у мышей линии C57Bl/6Y. Введение лейтрагина и легочного сурфактанта-БЛ в сочетанном режиме приводило к статистически значимому повышению выживаемости и снижению риска гибели животных с ОРДС по сравнению с контролем. Показано, что подавление продукции провоспалительных цитокинов в легких с одновременным восполнением потерь эндогенного сурфактанта за счет введения экзогенного легочного сурфактанта является многообещающим новым фармакологическим подходом к лечению ОРДС, сопровождающегося «цитокиновым штормом».

**Ключевые слова:** лейтрагин, сурфактант-БЛ, острый респираторный дистресс-синдром, мыши линии C57Bl/6Y, «цитокиновый шторм», Каплан — Мейер, выживаемость, COVID-19

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Каркищенко В.Н., Помыткин И.А., Гасанов М.Т., Степанова О.И., Клёсов Р.А., Огнева Н.С., Савченко Е.С., Скворцова В.И. Сочетанное применение лейтрагина и легочного сурфактанта-БЛ повышает выживаемость животных в модели фатального острого респираторного дистресс-синдрома. *Биомедицина*. 2020;16(4):52–59. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-4-52-59>

Поступила 29.07.2020

Принята после доработки 08.09.2020

Опубликована 26.10.2020

## THE COMBINED USE OF LEUTRAGIN AND PULMONARY SURFACTANT-BL INCREASES ANIMAL SURVIVAL IN A MODEL OF FATAL ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

Vladislav N. Karkischenko<sup>1</sup>, Igor A. Pomytkin<sup>1,\*</sup>, Melik T. Gasanov<sup>1</sup>, Olga I. Stepanova<sup>1</sup>,  
Roman A. Klesov<sup>1</sup>, Nastasya S. Ogneva<sup>1</sup>, Elena S. Savchenko<sup>1</sup>, Veronika I. Skvortsova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia  
143442, Russian Federation, Moscow region, Krasnogorsk district, Svetlye gory village, building 1

<sup>2</sup> Federal Medical and Biological Agency of Russia  
123182, Moscow, Volokolamskoye highway, 30

This study aims to investigate effects of leutragin — a stabilized analogue of the endogenous hexapeptide dynorphin 1-6 — in combination with pulmonary surfactant-BL on animal survival in an experimental fatal model of “cytokine storm” and acute respiratory distress syndrome (ARDS) in C57Bl/6Y mice. Compared to the control, administration of leutragin and pulmonary surfactant-BL in a combined regimen led to a statistically significant increase in the survival rate and a decrease in the risk of death in animals with ARDS. It was shown that the suppression of proinflammatory cytokine production in the lungs with a simultaneous replenishment of the endogenous surfactant with an exogenous pulmonary surfactant is a promising new pharmacological approach to the treatment of ARDS accompanied by a “cytokine storm”.

**Keywords:** leutragin, surfactant-BL, acute respiratory distress syndrome, C57Bl/6Y mice, “cytokine storm”, Kaplan — Meier, survival, COVID-19

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Karkischenko V.N., Pomytkin I.A., Gasanov M.T., Stepanova O.I., Klesov R.A., Ogneva N.S., Savchenko E.S., Skvortsova V.I. The Combined Use of Leutragin and Pulmonary Surfactant-BL Increases Animal Survival in a Model of Fatal Acute Respiratory Distress Syndrome. *Journal Biomed.* 2020;16(4):52–59. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-4-52-59>

Submitted 29.07.2020

Revised 08.09.2020

Published 26.10.2020

### Введение

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) — это остро возникающее диффузное воспалительное поражение паренхимы легких, развивающееся как неспецифическая реакция на различные повреждающие факторы и приводящее к формированию острой дыхательной недостаточности вследствие нарушения структуры легочной ткани и уменьшения массы аэрированной легочной ткани. ОРДС может возникать как результат действия прямых повреждающих факторов, таких как лёгочная инфекция, тупая травма груди, аспирационный синдром, а также не-

как шок, сепсис, острый панкреатит, травма и кровопотеря [2, 14]. Наиболее частыми причинами развития ОРДС являются сепсис (46,8%), пневмония (44,9%) и шок (44,4%), а смертность от ОРДС может достигать 45% [8, 10]. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 также может приводить к развитию острого тяжелого респираторного синдрома [17]. В настоящее время отсутствуют эффективные фармакологические средства лечения ОРДС, что требует продолжения исследований в этой области.

ОРДС характеризуется нерегулируемым воспалением, сопровождающимся значительным ростом уровней провоспалительных медиаторов в легких, быстрой

миграцией нейтрофилов в альвеолярное пространство, эндотелиальным повреждением и дисфункцией, агрегацией тромбоцитов и образованием микротромбов, интерстициальным и альвеолярным отеком, гибелью альвеолярных эпителиальных клеток, активацией макрофагов и диффузным альвеолярным поражением легких [13]. Миграция нейтрофилов в легкие и их последующая дегрануляция под действием воспалительных факторов, в частности IL-6 [7], приводит к высвобождению протеаз нейтрофилов, в основном эластазы, и запускает процесс протеолитической деградации легочной ткани, в т. ч. легочного сурфактанта, обеспечивающего упруго-механические свойства легких.

Легочный сурфактант млекопитающих состоит примерно на 90% из липидов, в основном фосфатидилхолина, и на 10% — из белковой фракции [9]. Дегградация четырех основных белка сурфактанта, известных как SP-A, SP-B, SP-C и SP-D, под действием эластазы нейтрофилов ведет к потере упругости легких и вносит существенный вклад в развитие ОРДС в условиях «цитокинового шторма» [11, 12, 16].

Легочные сурфактанты — как выделяемые из легких крупных млекопитающих, так и получаемые синтетическим путем — успешно используются в лечении респираторного синдрома новорожденных как средства, компенсирующие временный дефицит эндогенного сурфактанта. Однако многочисленные клинические испытания коммерческих легочных сурфактантов в целом не показали достаточную эффективность в лечении ОРДС у взрослых [5]. Исключением является сурфактант-БЛ — препарат, выделенный из легких крупного рогатого скота, для которого известно, что он снижал смертность от ОРДС у больных с сепсисом, тяжелой комбинированной травмой, ингаляционными поражениями, осложнениями при операциях на грудной клетке, реторакотомии, при реперфузион-

ном синдроме, операциях на сердце и аорте, а также при тяжелой патологии в акушерско-гинекологической клинике [1, 15]. Однако эффективность сурфактанта-БЛ ранее не изучалась на моделях «цитокинового шторма».

Лейтрагин представляет собой искусственный гексапептид, имеющий аминокислотную последовательность Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg, соответствующую структуре фрагмента динорфина 1-6, в котором остаток Gly во втором положении заменен на D-Ala для повышения устойчивости пептида к действию эндогенных пептидаз. Лейтрагин значительно снижает смертность от ОРДС в экспериментальной модели ОРДС и «цитокинового шторма», как уже было показано в одной из статей настоящего выпуска. Этот эффект лейтрагина связан с ингибированием экспрессии провоспалительных цитокинов и, в первую очередь, снижением уровней мРНК и белка интерлейкина-6 (IL-6) в легких животных с ОРДС.

Учитывая известную роль «цитокинового шторма» как триггера протеолитической деградации эндогенного легочного сурфактанта, представляется обоснованным новый фармакологический подход к лечению ОРДС, включающий подавление продукции провоспалительных цитокинов в легких с одновременным восполнением вызванных протеолизом потерь эндогенного сурфактанта за счет введения экзогенного сурфактанта.

**Целью** настоящей работы было исследование эффективности комбинированного введения лейтрагина и легочного сурфактанта-БЛ в снижении гибели животных на экспериментальной модели фатального ОРДС с выраженными признаками «цитокинового шторма», подобными тем, что наблюдаются у пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции COVID-19.

## Материалы и методы

### Материалы

Реагенты были получены от Invitrogen или Sigma-Aldrich («Merck», Сент-Луис, США). Сурфактант-БЛ был предоставлен ООО «Биосурф» (Санкт-Петербург, Россия).

### Животные

Исследования проводились в Научном центре биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства (ФГБУН НЦБМТ ФМБА России) на мышах линии C57Bl/6Y, самках в возрасте около 2,5 мес., начальной средней массой  $20 \pm 2,0$  г. Животные были получены из филиала «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России (Московская обл.) и отобраны в эксперимент методом рандомизации. Мышей содержали в микроизоляторной системе Rair IsoSystem по 5 особей. Животные соответствовали категории конвенциональных. Они получали стандартный комбикорм гранулированный полнорационный для лабораторных животных (экструдированный) ПК-120 ГОСТ Р 51849-2001 Р.5. Водопроводная очищенная вода всем животным давалась *ad libitum* в стандартных поилках. Животные содержались в контролируемых условиях окружающей среды при температуре воздуха 18–22°C, относительной влажности 60–70% и естественно-искусственном освещении с циклом 12/12. Вновь прибывшие животные находились на карантине 7 дней в клетках. Все эксперименты проводились в соответствии с этическими принципами и нормативными документами, рекомендованными Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов, а также в соответствии с Приказом Минздрава России от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» [3, 4, 6].

### Модель острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС)

Животным индуцировали острое поражение легких и респираторный дистресс-синдром последовательным введением  $\alpha$ -галактозилцерамида, ингаляционно в дозе 1 мкг/мышь, и через 24 ч — комбинации липополисахарида *E. coli* в количестве 300 мкг/мышь с добавлением 100 мкг/мышь мурамилпептида и 10 мкл/мышь полного адьюванта Фрейнда, здесь и далее обозначаемой как «LPS», интратрахеально под общим наркозом.

### Введение препаратов

Для оценки эффекта сочетанного введения лейтрагина и сурфактанта-БЛ мыши были разделены на 5 групп по 20 особей в каждой. Животным в двух контрольных группах вводили физ. р-р ингаляционно или сурфактант-БЛ ингаляционно в дозе 25 мг/кг, один раз в день в течение 4-х дней. Животным в трех опытных группах индуцировали ОРДС. Через 30 мин после индукции ОРДС и далее ежедневно в течение последующих трех дней животные получали физ. р-р ингаляционно (группа «LPS»), лейтрагин внутримышечно в дозе 10 мкг/кг и внутрилегочно ингаляционно в дозе 100 мкг/кг (группа «LPS+L») или лейтрагин внутримышечно в дозе 10 мкг/кг и внутрилегочно ингаляционно в дозе 100 мкг/кг вместе с сурфактантом-БЛ в дозе 25 мг/кг (группа «LPS+L+Surf»).

### Статистическая обработка

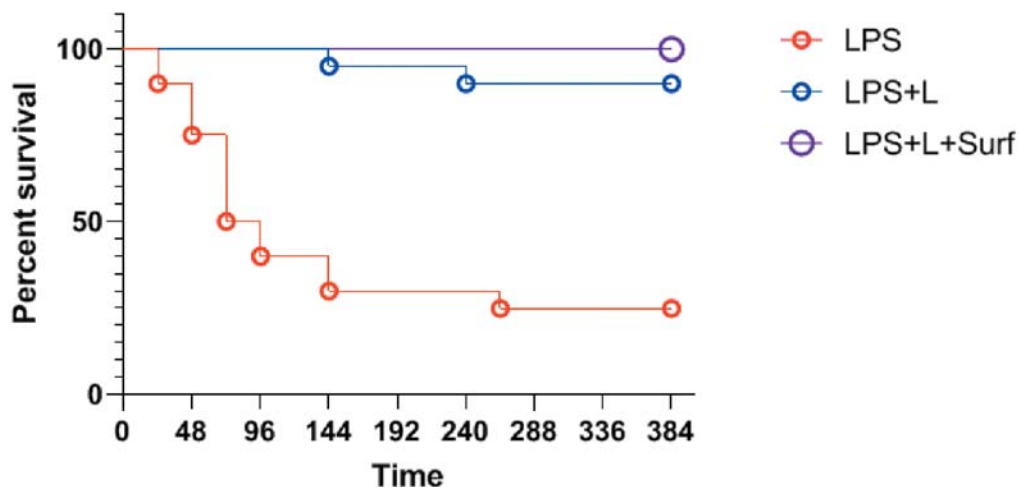
Для анализа кривых выживания Каплана — Мейера использовался лог-ранговый тест Манталя — Кокса, оценка коэффициентов риска (hazard ratio) проводилась по Мантелю — Ханзелу с использованием программного обеспечения GraphPad Prism. Различия между группами считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследований

Для того чтобы оценить эффект сочетанного введения лейтрагина и сурфактанта-БЛ на выживаемость животных в условиях «цитокинового шторма» и ОРДС, животным после индукции ОРДС вводили физ. р-р (группа «LPS»), лейтрагин (группа «LPS+L») или лейтрагин вместе с сурфактантом-БЛ (группа «LPS+L+Surf»), как описано в разделе «Материалы и методы». Животные без ОРДС в двух контрольных группах получали физ. р-р или сурфактант-БЛ. Выживаемость животных отслеживалась в течение 384 ч (16 сут), начиная с момента индукции ОРДС. Ни одно животное не погибло в обеих контрольных группах за весь период наблюдений. Результаты для трех групп с ОРДС представлены на рисунке в виде кривых выживания Каплана — Мейера.

Индукция ОРДС вызвала гибель 50 и 75% животных в течение 84 и 384 ч соответственно. Однако массовая гибель животных снижалась при введении исследуемых препаратов. Анализ кривых вы-

живания с использованием логрангового теста Манталя — Кокса показал наличие статистически значимых отличий между группами ( $p < 0,0001$ ). Введение лейтрагина животным с ОРДС статистически значимо снизило гибель животных до 10% (LPS+L;  $p < 0,0001$ ) по сравнению с гибелью 75% животных в группе нелеченых животных с ОРДС (LPS). Лейтрагин при этом снизил коэффициент риска гибели (hazard ratio) в 10,04 раза относительно нелеченых животных с ОРДС. Совместное введение лейтрагина и сурфактанта-БЛ полностью предотвратило гибель животных с ОРДС. Логранговый тест Манталя — Кокса показал статистически значимое отличие между группами «LPS+L+Surf» и «LPS» ( $p < 0,0001$ ), а также уменьшение в 15,46 раза коэффициента риска гибели (hazard ratio) в группе животных, получавших совместно лейтрагин и сурфактант-БЛ, относительно нелеченых животных с ОРДС. Кроме того, совместное введение лейтрагина и сурфактанта-БЛ снизило коэффициент риска гибели (hazard ratio) у животных с ОРДС в 7,6



**Рис.** Кривые выживания Каплана — Мейера для мышей линии C57Bl/6Y с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС). Процент выживания (percent survival) животных с ОРДС, получавших физ. р-р (LPS), лейтрагин (LPS+L) или лейтрагин вместе с сурфактантом-БЛ (LPS+L+Surf).

**Fig.** Kaplan — Meyer survival curves for C57Bl/6Y mice with acute respiratory distress syndrome (ARDS). Survival rates of animals with ARDS treated with saline (LPS), leutragine (LPS+L), or leutragine together with surfactant-BL (LPS+L+Surf).

паза относительно животных с ОРДС, получавших только лейтрагин, хотя не было статистически значимых отличий между этими группами животных в логранговом тесте Мантеля — Кокса ( $p=0,15$ ).

В целом совместное введение лейтрагина и сурфактанта-БЛ было наиболее эффективной терапией для повышения выживаемости животных с «цитокиновым штормом» и ОРДС и снижения коэффициента риска гибели этих животных.

### Обсуждение и выводы

В настоящей работе впервые показано, что сочетанное введение лейтрагина и легочного сурфактанта предотвращает гибель животных в модели острого фатального респираторного дистресс-синдрома. Лейтрагин, представляющий собой стабилизированный аналог эндогенного динофина 1-6, статистически значимо снижал гибель животных в этой модели с 75% в контроле до 10% в течение периода наблюдений, составившего 384 ч. Сочетанное введение лейтрагина и сурфактанта-БЛ снизило смертность животных с ОРДС до 0% на тех же сроках наблюдения.

Существенное дополнительное повышение выживаемости животных при внутрилегочном введении сурфактанта-БЛ свидетельствует о том, что процесс деградации эндогенного легочного сурфактанта вносит вклад в развитие ОРДС. Этот результат находится в согласии с известными данными о деградации основных белков сурфактанта — SP-A, SP-B, SP-C и SP-D — под действием эластазы нейтрофилов, активность которой в легких повышается в условиях «цитокинового шторма» [11, 12, 16]. Деградация эндогенного сурфактанта ведет к потере упруго-механических свойств легких. Соответственно, компенсация потерь эндогенного сурфактанта является обоснованной стратегией лечения ОРДС.

В целом, полученные в настоящей работе результаты показывают, что подавление продукции провоспалительных цитокинов в легких с одновременным восполнением потерь эндогенного сурфактанта за счет введения экзогенного легочного сурфактанта-БЛ является многообещающим новым фармакологическим подходом к лечению ОРДС.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Баутин А.Е., Осовских В.В., Хубулава Г.Г., Гранов Д.А., Козлов И.А., Ерохин В.В. и др. Многоцентровые клинические испытания сурфактанта BL для лечения респираторного дистресс-синдрома взрослых. *Клинические исследования лекарственных средств в России*. 2002;2:18–23. [Bautin A.E., Osovskih V.V., Hubulava G.G., Granov D.A., Kozlov I.A., Erohin V.V., et al. Multicenter clinical trials of surfactant BL for the treatment of adult respiratory distress syndrome]. *Klinicheskie issledovaniya lekarstvennykh sredstv v Rossii* [Clinical Trials of Medicines in Russia]. 2002;2:18–23. (In Russian)].
2. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома: Клин. реком. Федерация анестезиологов-реаниматологов. Минздрав РФ. Утверждены 30 марта 2020 г. [Diagnostika i intensivnaya terapiya ostrogo respiratornogo distress-sindroma [Diagnostics and intensive care of acute respiratory distress syndrome]: Clinical guidelines. Federation of Anesthesiologists and Resuscitators. Ministry of Health Care of the Russian Federation. Approved March 30, 2020. (In Russian)].
3. Каркищенко Н.Н. *Альтернативы биомедицины. Т. 1. Основы биомедицины и фармако-моделирования*. М.: Изд-во ВПК, 2007. 320 с. [Karkisichenko N.N. *Alternativy biomeditsiny. T. 1. Osnovy biomeditsiny i farmakomodelirovaniya* [Biomedicine alternatives. Vol. 1. Fundamentals of biomedicine and pharmacomodelling]. Moscow: Izdatel'stvo VPK, 2007. 320 p. (In Russian)].
4. Каркищенко Н.Н. *Основы биомоделирования*. М.: Межакадемическое изд-во ВПК, 2004. 607 с. [Karkisichenko N.N. *Osnovy biomodelirovaniya* [Basics of biomodeling]. Moscow: Mezhsakademicheskoye Izdatel'stvo VPK, 2004. 607 p. (In Russian)].



5. Розенберг О.А. Препараты легочного сурфактанта и сурфактанттерапия ОРДС в условиях хирургической реанимации (обзор лит-ры). *Креативная хирургия и онкология*. 2019;9(1):50–65. [Rozenberg O.A. Preparaty legochnogo surfaktanta i surfaktantterapiya ORDS v usloviyah hirurgicheskoy reanimatsii (obzor lit-ry) [Pulmonary surfactant preparations and surfactant therapy for ARDS in surgical resuscitation (literature review)]. *Kreativnaya hirurgiya i onkologiya [Creative Surgery and Oncology]*. 2019;9(1):50–65. (In Russian)].
6. *Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях* / Под ред. Н.Н. Каркищенко и др. М.: Профиль-2С, 2010. 358 с. [*Rukovodstvo po laboratornym zivotnym i al'ternativnym modelyam v biomeditsinskih issledovaniyakh [Manual on laboratory animals and alternative models in biomedical research]*. Ed. by N.N. Karkischenko, et al. Moscow: Profil'-2S Publ., 2010. 358 p. (In Russian)].
7. Bank U., Reinhold D., Kunz D., Schulz H.U., Schneemilch C., Brandt W., et al. Effects of interleukin-6 (IL-6) and transforming growth factor-beta (TGF-beta) on neutrophil elastase release. *Inflammation*. 1995;19(1):83–99.
8. Bellani G., Laffey J.G., Pham T., et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA*. 2016;315:788–800.
9. Creuwels L.A., van Golde L.M., Haagsman H.P. The pulmonary surfactant system: biochemical and clinical aspects. *Lung*. 1997;175(1):1–39.
10. Eworuke E., Major J.M., Gilbert McClain L.I. National incidence rates for Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and ARDS cause-specific factors in the United States (2006–2014). *J. Crit. Care*. 2018;47:192–197.
11. Hirche T.O., Crouch E.C., Espinola M., Brokelman T.J., Mecham R.P., DeSilva N., et al. Neutrophil serine proteinases inactivate surfactant protein D by cleaving within a conserved subregion of the carbohydrate recognition domain. *J. Biol. Chem*. 2004;279(26):27688–27698.
12. Pison U., Tam E.K., Caughey G.H., Hawgood S. Proteolytic inactivation of dog lung surfactant-associated proteins by neutrophil elastase. *Biochim. Biophys. Acta*. 1989;992(3):251–257.
13. Potey P.M., Rossi A.G., Lucas C.D., Dorward D.A. Neutrophils in the initiation and resolution of acute pulmonary inflammation: understanding biological function and therapeutic potential. *J. Pathol*. 2019;247(5):672–685.
14. Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T., et al. ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526–2533.
15. Rosenberg O.A., Bautin A.E., Osovskikh V.V., Tsibulkin E.K., Gavrilin S.V., Kozlov I.A., et al. When to start surfactant therapy (STtherapy) of acute lung injury? *Eur. Respir. J.* 2001;18(38):153.
16. Rubio F., Cooley J., Accurso F.J., Remold O'Donnell E. Linkage of neutrophil serine proteases and decreased surfactant protein-A (SP-A) levels in inflammatory lung disease. *Thorax*. 2004;59(4):318–323.
17. Tzotzos S.J., Fischer B., Fischer H., Zeitlinger M. Incidence of ARDS and outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a global literature survey. *Crit. Care*. 2020;24(1):516.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Каркищенко Владислав Николаевич**, д.м.н., проф., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;  
**e-mail:** [scbmt@yandex.ru](mailto:scbmt@yandex.ru)

**Помыткин Игорь Анатольевич\***, к.х.н., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;  
**e-mail:** [ipomytkin@mail.ru](mailto:ipomytkin@mail.ru)

**Гасанов Мелик Тофикович**, к.м.н., доц., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;  
**e-mail:** [m.gasanov@scbmt.ru](mailto:m.gasanov@scbmt.ru)

**Vladislav N. Karkischenko**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;  
**e-mail:** [scbmt@yandex.ru](mailto:scbmt@yandex.ru)

**Igor A. Pomytkin\***, Cand. Sci. (Chem.), Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;  
**e-mail:** [ipomytkin@mail.ru](mailto:ipomytkin@mail.ru)

**Melik T. Gasanov**, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;  
**e-mail:** [m.gasanov@scbmt.ru](mailto:m.gasanov@scbmt.ru)

**Степанова Ольга Ивановна**, к.б.н., ФГБУН  
«Научный центр биомедицинских технологий  
Федерального медико-биологического агентст-  
ва России»;  
**e-mail:** [olgsima50@mail.ru](mailto:olgsima50@mail.ru)

**Клёсов Роман Алексеевич**, ФГБУН  
«Научный центр биомедицинских технологий  
Федерального медико-биологического агентст-  
ва России»;  
**e-mail:** [klesrom@mail.ru](mailto:klesrom@mail.ru)

**Огнева Настасья Сергеевна**, ФГБУН  
«Научный центр биомедицинских технологий  
Федерального медико-биологического агентст-  
ва России»;  
**e-mail:** [ognevanastya@mail.ru](mailto:ognevanastya@mail.ru)

**Савченко Елена Сергеевна**, ФГБУН  
«Научный центр биомедицинских технологий  
Федерального медико-биологического агентст-  
ва России»;  
**e-mail:** [savelaine@gmail.com](mailto:savelaine@gmail.com)

**Скворцова Вероника Игоревна**, д.м.н., проф.,  
чл.-корр. РАН, Федеральное медико-биологиче-  
ское агентство России;  
**e-mail:** [priemnaya@fmba.gov.ru](mailto:priemnaya@fmba.gov.ru)

**Olga I. Stepanova**, Cand. Sci. (Biol.), Scientific  
Center of Biomedical Technologies of the Federal  
Medical and Biological Agency of Russia;  
**e-mail:** [olgsima50@mail.ru](mailto:olgsima50@mail.ru)

**Roman A. Klesov**, Scientific Center of Biomedical  
Technologies of the Federal Medical and Biological  
Agency of Russia;  
**e-mail:** [klesrom@mail.ru](mailto:klesrom@mail.ru)

**Nastasya S. Ogneva**, Scientific Center of  
Biomedical Technologies of the Federal Medical  
and Biological Agency of Russia;  
**e-mail:** [ognevanastya@mail.ru](mailto:ognevanastya@mail.ru)

**Elena S. Savchenko**, Scientific Center of  
Biomedical Technologies of the Federal Medical  
and Biological Agency of Russia;  
**e-mail:** [savelaine@gmail.com](mailto:savelaine@gmail.com)

**Veronika I. Skvortsova**, Dr. Sci. (Med.), Prof.,  
Corresponding Member of the Russian Academy of  
Sciences, Federal Medical and Biological Agency of  
Russia;  
**e-mail:** [priemnaya@fmba.gov.ru](mailto:priemnaya@fmba.gov.ru)

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author