

## КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ЖКТ У БИОМОДЕЛИ С НПВС-ИНДУЦИРОВАННЫМ ЭНТЕРОКОЛИТОМ

Р.А. Клёсов<sup>1,\*</sup>, О.И. Степанова<sup>1</sup>, В.Н. Каркищенко<sup>1</sup>, О.В. Баранова<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр  
"Лечебно-реабилитационный центр"» Минздрава России  
125367, Российская Федерация, Москва, Ивановское ш., 3

Для клеточной терапии у крыс Wistar с НПВС-индуцированным декскетопрофеном хроническим энтероколитом ЖКТ внутрибрюшинно двукратно с интервалом 30 дней трансплантировали культивированную аллогенную суспензию клеток, состоящую из фракций мононуклеарных клеток (40 млн) и мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (10 млн). Культивированные аллогенные фракции клеток костного мозга ускоряют процессы регенерации длительно незаживающих язв ЖКТ за счет сокращения сроков и выраженности воспалительной фазы и активизации регенераторной фазы язвенного процесса. Установлено, что одновременное введение исследуемых культивированных стволовых клеток может использоваться для лечения хронических, длительно незаживающих, трудно рубцующихся язвенно-некротических патологий ЖКТ.

**Ключевые слова:** аллогенные фракции клеток костного мозга, трансплантация, ЖКТ, НПВС, крысы  
**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Клёсов Р.А., Степанова О.И., Каркищенко В.Н., Баранова О.В. Клеточная терапия патологических повреждений ЖКТ у биомодели с НПВС-индуцированным энтероколитом. *Биомедицина*. 2021;17(3): 48–55. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-17-3-48-55>

Поступила 01.04.2021

Принята после доработки 23.07.2021

Опубликована 10.09.2021

## CELL THERAPY OF PATHOLOGICAL GASTROINTESTINAL LESIONS IN MODELED NSAID-INDUCED ENTEROCOLITIS

Roman A. Klesov<sup>1,\*</sup>, Olga I. Stepanova<sup>1</sup>, Vladislav N. Karkischenko<sup>1</sup>, Oksana V. Baranova<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, 1

<sup>2</sup> National Medical Research Center "Treatment and Rehabilitation Center"  
of the Ministry of Health Care of Russia  
125367, Russian Federation, Moscow, Ivan'kovskoe Highway, 3

Wistar rats with NSAID-induced (dexketoprofen) chronic enterocolitis of the gastrointestinal tract were treated with a cultured allogeneic cell suspension consisting of mononuclear cells (40 millions) and multi-potent mesenchymal stromal cells (10 millions). The suspension was transplanted intraperitoneally, 2 times with an interval of 30 days. Cultured allogeneic fractions of bone marrow cells accelerate the regeneration of long-term non-healing gastrointestinal lesions by reducing the duration and severity of the inflammatory phase and activating the regenerative phase of the ulcerative process. It was found that the simultaneous ad-

ministration of the studied cultured stem cells can be used for the treatment of chronic, long-term non-healing, poorly-scarring ulcerative necrotic gastrointestinal pathologies.

**Keywords:** allogeneic fractions of bone marrow cells, transplantation, gastrointestinal tract, NSAIDs, rats

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

**Fof citation:** Klesov R.A., Stepanova O.I., Karkischenko V.N., Baranova O.V. Cell Therapy of Pathological Gastrointestinal Lesions in Modeled NSAID-Induced Enterocolitis. *Journal Biomed.* 2021;17(3):48–55. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-17-3-48-55>

Submitted 01.04.2021

Revised 23.07.2021

Published 10.09.2021

## Введение

Наш предварительный опыт и данные немногочисленных литературных источников дают возможности повышать неспецифическую резистентность организма методами клеточной терапии и элементами клеточного метаболизма как способа лечения и профилактики заболеваний ЖКТ.

Для клеточной трансплантации используют гемопоэтическую или стромальную фракции клеток аутологичного костного мозга (КМ), которые содержат стволовые и прогениторные клетки [9]. Эффективность гемопоэтических клеток КМ обусловлена иммунорегуляторной активностью выделяемых ими биорегуляторных пептидов. Эффективность стромальной фракции клеток КМ обусловлена не только тем, что эти клетки секретируют широкий спектр цитокинов и ростстимулирующих факторов, но и тем, что, являясь предшественниками мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК), они способны активно пролиферировать в культуре, дифференцироваться в мезенхимальные клетки других фенотипов и непосредственно участвовать в процессах восстановительной регенерации поврежденных тканей [6, 10]. Кроме того, известно, что ММСК КМ могут участвовать в регуляции дифференцировки Т-клеток, вызывают супрессию пролиферации эффекторных клеток (цитотоксических Т-лимфоцитов, натуральных киллеров), а также ограничивают дифференцировку дендритных клеток [7, 8], спо-

собствуя ингибированию системной воспалительной реакции.

На модели аутоиммунной длительно незаживающей язвы желудка на крысах изучены иммунопатологические механизмы развития хронической язвы в слизистой оболочке желудка с применением ММСК и моноклеарных клеток (МНК) аутологичного костного мозга для ускоренной регенерации аутоиммунных длительно незаживающих язв ЖКТ (ДНЯ ЖКТ), выявлена предпочтительность (более высокая эффективность) ММСК. Установлено, что трансплантированные ММСК и МНК КМ обеспечивают более качественную и быструю регенерацию язв желудка за счет стимуляции неоангиогенеза и восстановления микроциркуляторного русла, улучшения процессов метаболической регуляции в системе «простагландины — циклические нуклеотиды», следствием чего становится ингибирование процессов усиленного апоптоза эпителиоцитов в слизистой оболочке желудка, и, как результат, повышение уровня противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови животных коррелирует со снижением активности апоптоза трансплантации ММСК и МНК КМ и может служить показателем качественной регенерации слизистой оболочки желудка, т.к. устраняются факторы прогрессирования деструктивно-язвенного процесса [1]. Установлен терапевтический потенциал трансплантированных ММСК при остром и хроническом поражении кишечника, ин-

дуцированном натрий декстран-сульфатом, в лечении воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) на крысах Wistar [2, 4].

**Цель работы** — трансплантация культивированных клеток аллогенного костного мозга разных фракций (МНК и ММСК) при одновременном их введении как новый метод терапии повреждений ЖКТ.

### Материалы и методы

Работа выполнена на 50-ти крысах-самцах Wistar массой 250–300 г. Животные были получены из филиала «Андреевка» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России и отобраны в эксперимент методом рандомизации. Эксперименты проводили в соответствии с приказом Минздрава России от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» и требованиями Федерального закона «О защите животных от жестокого обращения» от 01.09.1997 г.

При проведении экспериментальной клеточной терапии у животных с повреждениями ЖКТ готовили аллогенную суспензию клеток, состоящую из МНК и ММСК, которую трансплантировали двукратно с интервалом 30 дней животным экспериментальной группы внутрибрюшинно с одновременным введением в количестве по 40 млн МНК и по 10 млн ММСК (общая доза — 80 млн МНК и 20 млн ММСК), на 30-е и 60-е сут после моделирования язвенного энтероколита.

Для культивирования первичной аллогенной культуры клеток КМ использовали ростовую среду DMEM с NEPEs (Пан Эко), содержащую 10% бычьей эмбриональной сыворотки («HyClone», USA), 0,58 г/л глутамина, инсулин 0,4 мкМ, 0,25 мг/л гентамицина.

Для идентификации специфичности клеток в культуре ММСК КМ использовали иммуногистохимический метод выявления коллагена I типа. Технологию подсче-

та культивированных аллогенных клеток костного мозга, окрашенных 0,4% р-ром трипанового синего, в соответствии с протоколом, проводили на автоматическом счетчике Countess II® (США). С целью получения высокой терапевтической индукции регенерации повреждений ЖКТ использовались культивированные аллогенные клетки МНК и ММСК с 96% выживаемостью клеток.

На 30-е и 90-е сут после трансплантации клеток изучали динамику эффективности регенерации повреждений ЖКТ и осуществляли оценку эффективности клеточной терапии гистологическими методами. Гистологические исследования были проведены на парафиновых срезах. Образцы тканей ЖКТ (пищевода, желудка, 12-перстной кишки, тощей, фрагменты из отдела толстого кишечника) фиксировались в 10% р-ре формалина в течение 24 ч. Далее на санном микротоме получали срезы толщиной 5–6 мкм, которые помещали на предметные стекла и высушивали. После депарафинирования полученные срезы окрашивали гематоксилин-эозином. Фазово-контрастную микроскопию материала проводили на микроскопе фирмы «NIKON» (Япония) с цифровым фотоаппаратом («OLYMPUS», Япония).

### Результаты и их обсуждение

Для лечения хронического язвенного энтероколита была создана модель хронического НПВС-индуцированного язвенного энтероколита (декскетопрофеном) у лабораторных крыс Wistar и изучены патогенетические нарушения [3].

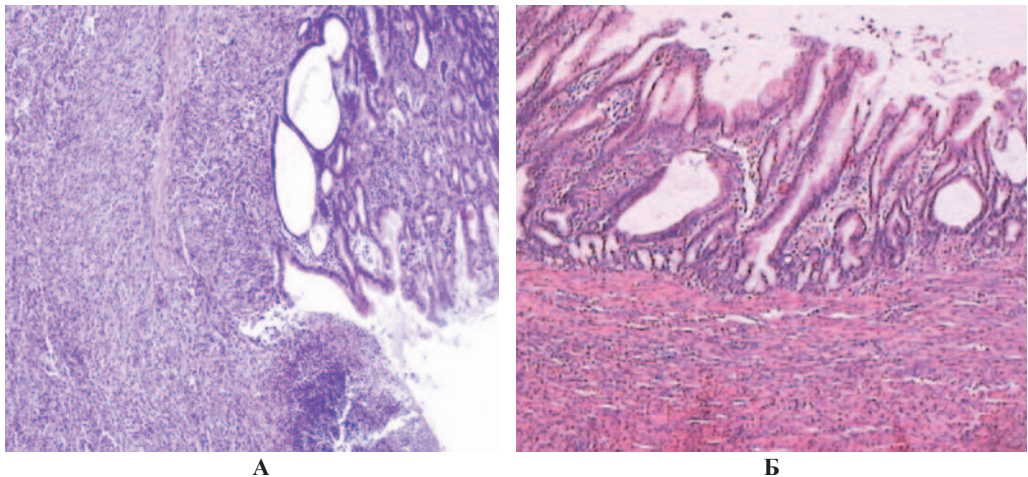
На 7-е сут после трансплантации культивированных аллогенных МНК и ММСК КМ была отмечена стабилизация массы тела экспериментальных животных. Через 45 дней после последнего одновременного введения двух фракций КМ (ММСК и МНК) масса тела экспериментальных животных стабильно нарастала

и составляла  $311 \pm 2,4$  г, тогда как масса больных животных (без введения ККМ) в этот период составляла  $236 \pm 2,0$  г.

На 30-е сут после трансплантации с одновременным введением ММСК и МНК отмечалось достоверное уменьшение язвенных дефектов. В контрольной группе дно язвы покрыто тонким некротическим слоем и диффузно инфильтрировано лейкоцитами, в подлежащем слое созревающая грануляционная ткань имела частично упорядоченный ход коллагеновых волокон и умеренно выраженную воспалительную инфильтрацию гистиоцитами, лимфоцитами и нейтрофилами, в краях язвы выявлялись кистозно-расширенные железы, выстланные пролиферирующим эпителием (рис. 1А). В опытной группе отмечалась эпителизация язвенного дефекта желудка, в слизистой оболочке язвенных дефектов не выявлено, обнаружены лишь зоны, где определялись железистые полости, выстланные пролиферирующим эпителием. В подлежащей строме слизистой оболоч-

ки определяется фиброзная ткань с упорядоченным ходом коллагеновых волокон и слабо выраженной воспалительной лимфоидно — гистиоцитарной инфильтрацией (рис. 1Б).

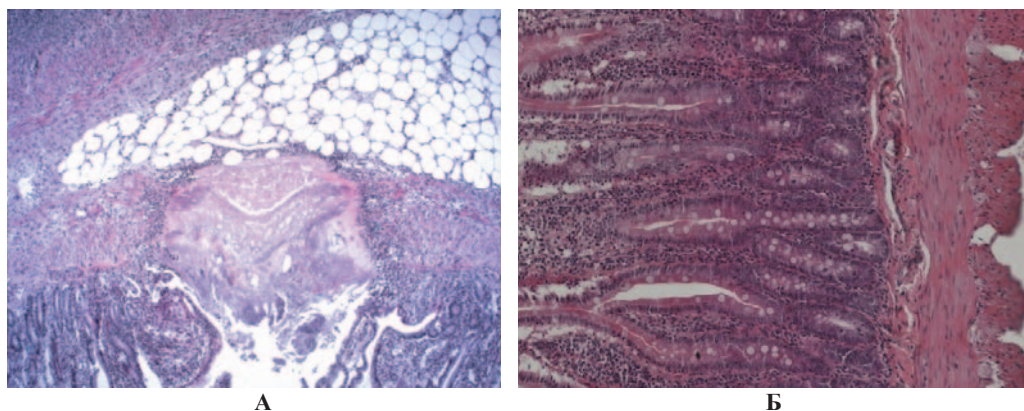
Клеточная терапия также оказала позитивные эффекты в тонком кишечнике. В контрольной группе слизистая оболочка с примесью незначительного количества круглых клеток, местами сохранены мелкие очаги некроза, некоторые переходят на подслизистый слой, неравномерно выраженная полиморфноклеточная инфильтрация подслизистого и мышечного слоев, местами плотная, с преобладанием нейтрофилов с распадом значительного их количества (рис. 2А). В опытной группе строение стенки тонкой кишки сохранено, ворсинки выражены, покрыты однослойным цилиндрическим каемчатым эпителием, отмечались отек стромы, выраженная диффузная воспалительная инфильтрация стромы ворсинок, представленная преимущественно лимфоцитами, с примесью небольшого



**Рис. 1.** Гистологическое строение желудка крыс на 30-е сут после трансплантации ККМ: А — после введения физ. р-ра (контроль без ККМ); Б — после трансплантации МНК и ММСК КМ. Окраска гематоксин-эозином. Ув.  $\times 200$ .

**Fig. 1.** Histological structure of the rat stomach on the 30th day after transplantation of bone marrow cells: А — after the introduction of physical solution (control without bone marrow cells); Б — after transplantation of mononuclear cells and multipotent mesenchymal stromal cells of bone marrow. Hematoxylin-eosin staining. Magn.  $\times 200$ .





**Рис. 2.** Гистологическое строение тонкой кишки крыс на 30-е сут после трансплантации ККМ: А — после введения физ. р-ра (контроль без ККМ); Б — после трансплантации МНК и ММСК КМ. Окраска гематоксилин-эозином. Ув.  $\times 100$ .

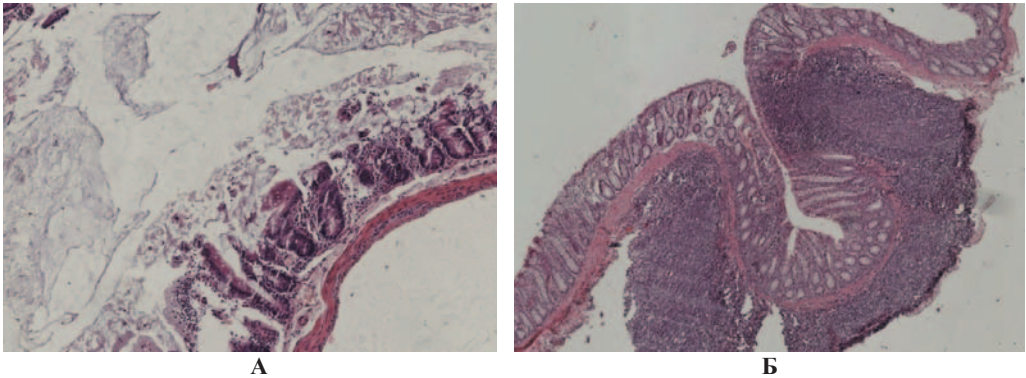
**Fig. 2.** Histological structure of the small intestine of rats on the 30th day after transplantation of bone marrow cells: А — after the introduction of physical solution (control without bone marrow cells); Б — after transplantation of mononuclear cells and multipotent mesenchymal stromal cells of bone marrow. Hematoxylin-eosin staining. Magn.  $\times 100$ .

количества гистиоцитов и плазматических клеток. Крипты выстланы также однорядным цилиндрическим каёмчатым эпителием, как и в ворсинках, отмечается выраженная митотическая активность эпителия крипт. Мышечная пластинка и подслизистый слой хорошо различимы. Мышечный слой представлен двумя слоями гладкомышечной ткани, внутренним циркулярным и наружным продольным. Серозная оболочка представлена одним слоем клеток мезотелия (рис. 2Б).

В толстой кишке у животных контрольной группы сохранялся некроз и десквамация клеток поверхностных участков слизистой оболочки, собственная пластинка слизистой оболочки отекая, с выраженной диффузной воспалительной инфильтрацией, распространяющейся на прилежащие отделы стенки, мышечная пластинка плохо выражена. Подслизистая основа отекая, с полнокровными сосудами. Мышечная оболочка слабо выражена, представлена двумя слоями гладкомышечных клеток — внутренним циркулярным и наружным продольным. Серозная оболочка представлена рыхлой волокнистой соединительной тканью, покрытой слоем клеток мезотелия

(рис. 3А). После трансплантаций ККМ у экспериментальных животных мышечная и серозная оболочка толстой кишки без изменений. В области слизистой оболочки и подслизистой основы прослеживалась выраженная очаговая воспалительная инфильтрация без полиморфноядерных лейкоцитов с формированием крупных, сливающихся лимфоидных фолликулов с выраженными регенераторными центрами (рис. 3Б).

На 30-е сут у животных контрольной группы язвенно-некротические дефекты сохранялись (воспалительная инфильтрация ткани нейтрофилами, лимфоцитами и умеренным количеством гистиоцитов). В опытной группе отмечалась эпителизация язвенного дефекта (коллагеновая ткань с упорядоченным ходом коллагеновых волокон в подлежащей строме слизистой оболочки). Высокий темп регенерации язвенных дефектов при трансплантации был также обусловлен присутствием МНК и ММСК КМ в зоне язвенно-некротического дефекта. Сохраняя свою жизнедеятельность в области язвы, культивированные аллогенные МНК и ММСК обеспечивали продукцию биорегуляторных пептидов,



**Рис. 3.** Гистологическое строение толстой кишки крыс на 30-е сут после трансплантации КМ: А — после введения физ. р-ра (контроль без КМ), ув.  $\times 200$ ; Б — после трансплантации МНК и ММСК КМ, ув.  $\times 100$ . Окраска гематоксилин-эозином.

**Fig. 3.** Histological structure of the rat colon on the 30th day after transplantation of bone marrow cells: А — after the introduction of physical solution (control without bone marrow cells), magnification  $\times 200$ ; Б — after transplantation of mononuclear cells and multipotent mesenchymal stromal cells of bone marrow, magnification  $\times 100$ . Hematoxylin-eosin staining.

которые способствовали восстановлению местного и системного гомеостаза и создавали адекватные условия для регенерации ДНЖ ЖКТ. Выявлена выраженная митотическая активность эпителия крипт, что косвенно подтверждает наличие репаративных (адаптационных) процессов с ускорением дифференцировки и миграции клеток в системе «крипта—ворсинка».

МНК и ММСК аллогенного КМ, длительно функционируя в зоне язвенно-некротического дефекта, становятся продуцентами не только дефицитных тканеспецифических пептидов, но и биологически активных веществ, которые при совместном воздействии на организм восстанавливают регуляцию межклеточного взаимодействия (цАМФ/цГМФ), что создает условия для ускоренного и качественного заживления патогенетических нарушений, характерных для хронического язвенного энтероколита ЖКТ. Известно, что ММСК КМ являются продуцентами TGF $\beta$ , который является важнейшим регулятором гемопоэза и иммунного ответа [5, 11].

Применение клеточной трансплантации оказывает выраженный противовоспалительный эффект. Благодаря широ-

кому спектру вырабатываемых клетками КМ пептидов, цитокинов, факторов роста и др. сигнальных молекул (до 174 различных факторов) восстанавливается баланс про- и противовоспалительных цитокинов. Устранение цитокинового дисбаланса после клеточной трансплантации создает условия для редукции иммунного воспаления и регуляции апоптоза эпителиоцитов, лимфоцитов и др. клеток, вовлеченных в воспалительный процесс в слизистой оболочке ЖКТ.

## Выводы

Трансплантация культивированных аллогенных клеток костного мозга — мононуклеарных клеток и мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток — при их одновременном введении является эффективным методом лечения длительно незаживающих, трудно рубцующихся язвенных повреждений ЖКТ, ускоряя процесс восстановительной регенерации в зоне язвенного дефекта, корректируя патологические изменения в организме и ликвидируя тем самым условия для их возникновения.

Ускорение процессов регенерации происходит за счет быстрой смены фаз язвенного

процесса (сокращения сроков и выраженности деструктивно-воспалительной фазы и активизации пролиферативно-регенераторной фазы), стимуляции неоангиогенеза и восстановления микроциркуляторного

русла, улучшения процессов метаболической регуляции, следствием чего становится ингибирование процессов усиленного апоптоза эпителиоцитов в слизистых оболочках ЖКТ.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Аскаров М.Б., Трубицына И.Е., Богатырев С.Р., Онищенко Н.А. Аутологичные стромальные клетки костного мозга корректируют факторы регуляции морфогенеза и ускоряют регенерацию длительно незаживающих язв желудка: *Тез. докл. Ежегод. Всеросс. и межд. науч.-практ. конф. «Стволовые клетки и перспектива их использования в здравоохранении»*. М., 2007:55–56. [Askarov M.B., Trubicyna I.E., Bogatyrev S.R., Onishchenko N.A. Autologichnye stromal'nye kletki kostnogo mozga korrigiruyut faktory regulyatsii morfogeneza i uskoryayut regeneratsiyu dlitel'no nezazhivayushchih yavz zheludka [Autologous stromal cells of the bone marrow correct factors regulating morphogenesis and accelerate the regeneration of long-term non-healing gastric ulcers]: *Tez. dokl. Ezhegod. Vseross. i mezhd. nauch.-prakt. konf. «Stvolovye kletki i perspektiva ih ispol'zovaniya v zdravoohraneniі»* [Abstracts of report of Yearly All-Russian and Int. Scientific-practical Conf. "Stem cells and the prospect of their use in health care"]. Moscow. 2007:55–56. (In Russian)].
2. Князев О.В., Коноплянников А.Г., Лазебник Л.Б., Румянцев В.Г. Перспектива использования мезенхимальных стволовых клеток у больных с патологией органов пищеварения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2008;6:64–78. [Knyazev O.V., Konoplyannikov A.G., Lazebnik L.B., Rumyancev V.G. Perspektiva ispol'zovaniya mezenhimal'nyh stvolovykh kletok u bol'nykh s patologiej organov pishchevareniya [Prospects for the use of mesenchymal stem cells in patients with pathology of the digestive system]. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2008;6:64–78. (In Russian)].
3. Клесов Р.А., Каркищенко В.Н., Степанова О.И., Баранова О.В. Сравнительное экспериментальное биомоделирование НПВС-индуцированного энтероколита. *Биомедицина*. 2020;1:65–81. [Klesov R.A., Karkischenko V.N., Stepanova O.I., Baranova O.V. Sravnitel'noe eksperimental'noe biomodelirovanie NPVS-inducirovannogo enterokolita [Comparative experimental biomodelling of NSAID-induced enterocolitis]. *Biomeditsina [Journal Biomed]*. 2020;1:65–81. (In Russian)].
4. Лазебник Л.Б., Князев О.В., Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Ефремов Л.И. Успешное применение аллогенных мезенхимальных стволовых клеток у больного с язвенным колитом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009;4:112–115. [Lazebnik L.B., Knyazev O.V., Parfenov A.I., Ruchkina I.N., Efremov L.I. Uspeshnoe primenenie allogennykh mezenhimal'nykh stvolovykh kletok u bol'nogo s yazvennym kolitom [Successful use of allogeneic mesenchymal stem cells in a patient with ulcerative colitis]. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2009;4:112–115. (In Russian)].
5. Новик А.А., Камилова Т.А., Цыган В.Н. *Введение в молекулярную биологию канцерогенеза*. Под ред. Ю.Л. Шевченко. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004:224. [Novik A.A., Kamilova T.A., Tsygan V.N. *Vvedenie v molekulyarnuyu biologiyu kancerogeneza* [Introduction to the molecular biology of carcinogenesis]. Ed. by Yu.L. Shevchenko. Moscow: GEOTAR-MED Publ., 2004:224. (In Russian)].
6. Потапов И.В., Ильинский И.М., Куренкова Л.Г. и др. Пленочные системы Эласто ПОБ с иммобилизованными стромальными клетками костного мозга оптимизируют условия регенерации поврежденных тканей. *Клеточные технологии в биологии и медицине*. 2005;51(3):151–157. [Potapov I.V., Il'inskij I.M., Kurenkova L.G., et al. Plenochnye sistemy Elasto POB s immobilizirovannymi stromal'nymi kletkami kostnogo mozga optimiziruyut usloviya regeneratsii povrezhdennykh tkanej [Film systems Elastophb with immobilized stromal cells of the bone marrow optimize the conditions for the regeneration of damaged tissues]. *Kletochnye tekhnologii v biologii i meditsine* [Cell technologies in biology and medicine]. 2005;51(3):151–157. (In Russian)].
7. Aggarwal S., Pittenger M.F. Human mesenchymal progenitor allogenic immune cell responses. *Blood*. 2005;105(4):1815–1822.
8. Assmus B., Schachinger V., Teupe C., et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2002;206:3009–3017.
9. Caplan A.I. The mesengenic process. *Clin. Plast. Surg.* 1994;21:429–435.
10. Parekkadan B., van Poll D., Suganuma K., et al. Mesenchymal stem cell-derived molecules reverse fulminant hepatic failure. *Biochem. Biophys. Res. Commun. in press*. 2007;9:941–947.
11. Zhao R.C., Liao L., Han Q. Mechanisms and perspectives on the mesenchymal stem cell in immunotherapy. *J. Lab. Clin. Med.* 2004;143:284–291.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

---

**Клёсов Роман Алексеевич\***, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;

**e-mail:** [klesrom@mail.ru](mailto:klesrom@mail.ru)

**Степанова Ольга Ивановна**, к.б.н., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;

**e-mail:** [olgsima50@mail.ru](mailto:olgsima50@mail.ru)

**Каркищенко Владислав Николаевич**, д.м.н., проф., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;

**e-mail:** [scbmt@yandex.ru](mailto:scbmt@yandex.ru)

**Баранова Оксана Владимировна**, ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России;

**e-mail:** [oksanagosha@mail.ru](mailto:oksanagosha@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)

**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)

**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)

**Oksana V. Baranova**, National Medical Research Center “Treatment and Rehabilitation Center” of the Ministry of Health Care of Russia;

**e-mail:** [oksanagosha@mail.ru](mailto:oksanagosha@mail.ru)

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author