

*Ястребов А.П., Маклакова И.Ю., Гребнев Д.Ю., Осипенко А.В., Вечкаева И.В., Сырнев В.А.,
Попугайло М.В., Тренина О.А.*

ОБ УЧАСТИИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В РЕГУЛЯЦИИ РЕГЕНЕРАТОРНЫХ МЕХАНИЗМОВ ПРИ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЯХ

ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет;

Институт медицинских клеточных технологий, г. Екатеринбург, Российская Федерация

Резюме. Комплексный подход в исследовании роли стволовых клеток и лимфоцитов позволил получить принципиально новые экспериментальные данные об их эффективности в качестве регуляторов регенераторных процессов и открывает перспективы для применения в клинической практике.

Ключевые слова: стволовые клетки, экстремальные факторы, регенерация, быстрообновляющиеся ткани

Проблема клеточного восстановления после воздействия экстремальных факторов является одной из ключевых и важнейших задач современной регенеративной медицины.

Исследования патофизиологов УГМУ в этом направлении объединяет то, что они были основаны на идеях чл.-корр. РАН, проф. А.П. Ястребова и получили дальнейшее развитие в работах ряда теоретических кафедр нашего Университета.

Так, на кафедре патофизиологии под руководством А.П. Ястребова выполнен цикл фундаментальных работ (Д.Ю. Гребнев, И.Ю. Маклакова), посвященных изучению роли ММСК в регуляции регенераторных процессов и оценены возможности их клинического применения [1, 2, 3, 4].

Проведена оценка влияния аллогенной сочетанной трансплантации мультипотентных мезенхимальных стромальных (ММСК) и гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), выделенных из плаценты, на регенерацию быстрообновляющихся тканей в физиологических условиях, а также после воздействия экстремальных факторов. Проведенные экспериментальные исследования позволили определить минимальную эффективную дозу ГСК при проведении сочетанной трансплантации с ММСК [5, 6].

Было показано, что в физиологических условиях при старении организма сочетанная трансплантация ММСК и ГСК приводит к уменьшению содержания цитогенетически измененных клеток в миелоидной ткани, а также к снижению выраженности апоптоза в эпителии тощей кишки. Доказана способность сочетанной трансплантации активировать эритропоэз как в зрелом, так и в старом организме. Установлена способность сочетанной трансплантации ММСК и ГСК увеличивать количество клеток в криптах слизистой оболочки тощей кишки. При этом механизм данного увеличения у зрелых и старых животных существенно отличается. В зрелом организме увеличение количества эпителиоцитов крипт обусловлено стимуляцией пролиферативной активности, в то время как в старом организме — ингибированием выраженности апоптоза [3, 7].

Получены оригинальные данные о влиянии сочетанной трансплантации ММСК и ГСК на регенерацию быстрообновляющихся тканей в условиях воздействия ионизирующего излучения, а также после острой кровопотери, что дало основание для получения соответствующих патентов (15 патентов). Показано, что уже в ранние сроки после воздействия экстремальных факторов сочетанная трансплантация ММСК и ГСК у старых и зрелых лабораторных животных вызывает снижение содержания цитогенетически измененных клеток в миелоидной ткани, а также приводит к активации эритропоэза и гранулоцитопоэза [7, 8, 9].

Также было доказано, что механизмы регенерации красной и белой пульпы селезенки у зрелых и старых животных после воздействия ионизирующего излучения на фоне сочетанной трансплантации ММСК и ГСК имеют свои особенности [6].

Проведенные исследования позволили установить, что в слизистой оболочке тощей кишки данная трансплантация клеток в условиях воздействия экстремальных факторов приводит к увели-

чению клеточной популяции крипт. Однако механизм этих изменений, как и в физиологических условиях, различный. У зрелых животных после воздействия ионизирующего излучения увеличение клеточной популяции крипт обусловлено стимуляцией пролиферативной активности клеток и угнетением выраженности апоптоза, в то время как в старом организме этот результат был достигнут за счет снижения апоптоза эпителиоцитов крипт [7, 10].

Обнаружены различия в механизмах действия сочетанной трансплантации плацентарных ММСК и ГСК на регенерацию красной и белой пульпы селезенки обеих возрастных групп после острой кровопотери. У зрелых животных происходит восстановление лимфоидной ткани, а также клеточности красной пульпы за счет гранулоцитарных и эритроидных элементов. В то же время у старых животных в силу менее выраженной способности КОЕс к хоумингу в белой пульпе подобный эффект не развивается, а восстановление красной пульпы ограничено увеличением содержания эритроидных клеток [6].

Полученные данные о влиянии сочетанной трансплантации ММСК и ГСК на быстрообновляющиеся ткани свидетельствуют о различном механизме восстановления регенерации в зависимости от возраста, а также вида воздействия.

Следующее направление исследований основано на патофизиологическом подходе к клеточно-метаболическим антивозрастным технологиям в геронтологии и гериатрии, разрабатываемым на кафедре биохимии под руководством профессора В.Н. Мещанинова.

Он предполагает использование комплекса морфофункциональных и биохимических методов для изучения процесса старения в условиях нормы и при моделировании патологии в эксперименте, ускоряющей процессы старения, а также исследования на пациентах с характерной для ускоренного старения полиморбидностью и в условиях коррекции этих возраст-зависимых патологических состояний, процессов и заболеваний.

Так, при иммобилизационном стресс-воздействии обнаружены фазные изменения процессов перекисного окисления липидов и антиокислительной активности в системе крови лабораторных крыс: с увеличением возраста у старых крыс происходит более ранняя активация процессов перекисного окисления липидов. Выявлено, что нейромедиаторы вегетативной нервной системы участвуют в изменениях интенсивности перекисного окисления липидов: с возрастом в системе крови крыс наблюдалось ослабление влияния парасимпатической нервной системы и усиливалось — симпатической. Коррекция сочетанным введением L-триптофана и никотиновой кислоты при стресс-воздействии у зрелых и старых крыс проявляется в виде антиоксидантного эффекта; у старых крыс — введение сочетания L-триптофана и никотиновой кислоты нормализует липопротеидный состав крови, демонстрируя гиполипидемический геропротективный эффект.

При введении мезенхимальных полипотентных стволовых клеток лабораторным животным увеличивает их продолжительность жизни на 8%, ($p < 0,05$).

Применение неспецифических индукторов стволовых клеток, таких как L-аргинин, интерлейкин-2 у животных и человека при патологии нормализует метаболизм, активирует клеточную пролиферацию, а у пациентов с полиморбидной патологией снижает биологический возраст, что сопровождается увеличением содержания гемопоэтических стволовых полипотентных клеток в периферической крови (по маркеру CD34+).

Коррекция пациентам зрелого возраста клеточно-

ориентированными олигопептидами клеток сосудов головного мозга (лиз-глу-асп, БАД «Везуген») и нейрочитов ЦНС (глу-асп-арг, БАД «Пинеалон»), характеризуются анаболическим эффектом, улучшает деятельность ЦНС и других жизненно важных органов и может реализоваться через цито-протекторные (CD34+), а также метаболические механизмы. Наибольшую геропрофилактическую эффективность выявило комплексное использование одновременно обоих олигопептидов по разработанной нами схеме с чередующимся приемом, они могут применяться как геропрофилактические средства норадренергического нейро-вазо-протекторного типа у пациентов с полиморбидной ЦНС-акцентированной патологией в стадии ремиссии, желателно в сочетании с гиполипидемической терапией. Нами в значительной степени обоснован механизм геропрофилактического действия олигопептидов, который, вероятно, включает в себя не только влияние на генном 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 транс-гематоэнцефалическим ангио-, нейронально-клеточным воздействием стволовых гемопоэтических клеток на ЦНС.

В исследованиях на лабораторных животных и человеке зрелого и старого возраста также установлено, что возраст-зависимые показатели (концентрация основных метаболитов и активность регуляторных клеточных ферментов углеводного, белкового, липидного обмена, содержание форменных элементов в крови, маркеров стволовых полипотентных мезенхимальных и гемопоэтических клеток периферической крови CD34+, CD45+, психофизиологические тесты) демонстрируют несколько типов изменений при действии экстремальных факторов, преморбидной патологии, а также корригирующее влияние геропротекторов.

Лабораторные животные и пациенты с полиморбидной патологией зрелого возраста лучше поддаются геропротекторным воздействиям, чем в аналогичных условиях — пожилого и старого возраста. У геропротекторов и геропрофилактических воздействий обнаружены общие и специфические клеточные, метаболические и клеточно-метаболические механизмы действия.

В ранних работах, выполненных на кафедре гистологии под руководством проф. С.В. Сазонова, показана важная роль лимфоцитов в регуляции регенераторных процессов. Так, после выполнения односторонней нефрэктомии в почечной ткани коллатеральной почки перед стимуляцией регенераторных процессов достоверно увеличивается число лимфоидных клеток. Максимальное увеличение числа межэпителиальных лимфоцитов обнаружено через 32 часа после выполнения операции, непосредственно перед развитием пролиферативного ответа в клетках почечного эпителия оставшегося органа. В ранние сроки увеличивается доля клеток с низким содержанием в них РНК. Лимфоциты с такими цитохимическими характеристиками проявляют повышенную тропность к активно регенерирующим тканям и принимают участие в стимуляции пролиферативных процессов. Одновременно с инфильтрацией ткани почки количество лимфоидных клеток с таким же цитохимическим профилем увеличивается в селезенке. При этом изменения в содержании РНК в них обусловлено не уровнем ее биосинтеза в клетках, а изменением баланса функционально различных субпопуляций лимфоцитов [11].

При электронно-микроскопическом исследовании в оставшемся органе в ранние сроки после выполнения нефрэктомии определяется большое число межклеточных контактов между лимфоидными клетками и эпителиальными клетками почечных канальцев. Взаимодействие лимфоцитов наблюдается в основном с теми клетками, в которых затем выявляется всплеск пролиферативных процессов — клетки эпителия проксимальных почечных канальцев и подоциты. При электронно-микроскопическом исследовании остатка печени после выполнения ЧГЭ через 17 часов после операции также обнаружен тесный контакт лимфоцитов с гепатоцитами: сначала сливаются гликокалексы клеток, затем фрагментируются плазматические мембраны, которые в некоторых участках сливаются и образуют микротоннели. Подобные же межклеточные контакты обнаружены и между лимфоидными клетками и ретикулоэндотелиальными клетками (клетки Купфера). В то же время до сих пор не показано наличие обмена биологиче-

ски активными веществами между контактирующими клетками и не установлена их природа. На фоне увеличения митотической активности в ткани печени число межэпителиальных лимфоцитов продолжает увеличиваться, а в более поздние сроки (через 72 часа после ЧГЭ) — начинает снижаться и, в дальнейшем, постепенно уменьшается до исходных величин. В это же время на фоне уменьшения митотического индекса в печеночной ткани практически отсутствуют межклеточные контакты между лимфоцитами и гепатоцитами, также как и в печени, контрольных (интактных) и ложнопериоперированных животных. Подобные же межклеточные контакты обнаруживаются между лимфоцитами и эпителиальными клетками при язве желудка в процессе регенерации ее слизистой.

В более поздних исследованиях, выполненных в иммуногистохимической лаборатории (зав. проф. С.В. Сазонов), показано, что миелолейкоз человека переносит лишь небольшая часть клеток со свойствами ОСК. Эти клетки были охарактеризованы по поверхностным антигенам как CD34+/CD38-. В общей популяции опухолевых клеток доля клеток с таким фенотипом составляла лишь 0,1 %, но именно эти клетки при введении NOD/SCID мышам размножались и дифференцировались с образованием лейкозных клеток разных типов (разной стадии дифференцировки), соответствующих исходному лейкозу. В то же время введение NOD/SCID мышам опухолевых клеток с другим фенотипом к развитию заболевания не приводило. Таким образом, опухолевые клетки CD34+/CD38- обладали всеми уникальными свойствами, присущим нормальным кроветворным СК.

При использовании той же методологии при раке молочной железы показано существование опухолевых стволовых клеток и в солидных опухолях. В этом исследовании доказано, что только клетки с определенным фенотипом — CD44+ CD24-/low ESA+ (ESA — epithelial-specific antigen — специфический для эпителиальных клеток антиген) — были способны индуцировать рак молочной железы человека у иммунодефицитных мышей. При этом развитие опухоли наблюдали при введении всего лишь единичных (до 200) таких клеток, в то время как введение даже нескольких десятков тысяч клеток рака молочной железы, не обладающих таким фенотипом, не индуцировало развитие опухоли.

Кроме этого, определяется цитокератиновый спектр клеток опухоли для определения направления дифференцировки опухолевых стволовых клеток в основную массу клеток опухоли.

Исследования различных опухолей человека, проведенные с использованием описанного подхода, позволили сделать следующие важные выводы:

1) в каждой опухоли присутствует лишь очень небольшая доля опухолевых стволовых клеток, то есть клеток, способных индуцировать опухоли человека при введении иммунодефицитным мышам;

2) опухолевые стволовые клетки имеют определенные поверхностные маркеры, что позволяет успешно и воспроизводимо выделять их из общей массы опухолевых клеток с помощью проточной цитофлуориметрии или с помощью различных вариантов иммуногистохимии;

3) опухоли, развивающиеся из опухолевых стволовых клеток, содержат смешанную популяцию туморогенных и не туморогенных клеток, соответствующую гетерогенному клеточному составу исходной опухоли.

Результаты выполненных научно-исследовательских работ в 2015 г. вошли в клинические рекомендации Российского общества онкомаммологов по диагностике и лечению рака молочной железы.

В лаборатории технологий клеточной и генной терапии (зав. гл. н.с., проф. О.Г. Макеев) ряд инновационных технологий проходят доклиническую или клиническую фазы испытаний. Это клеточные и генные технологии, разрабатываемые для заместительной терапии заболеваний, плохо поддающихся или не поддающихся лечению общепринятыми методами (нейротрофические язвы при сахарном диабете, коррекция возрастных изменений кожи, создание кожных эквивалентов в комбустиологии, лечение рубцовых изменений соединительной ткани). Основная цель этих разработок — завершение инновационных циклов создания готовой высокотехнологичной продукции [12].

Новому перспективному направлению фундаментальных исследований лаборатории положило начало установление договорных отношений с ведущими зарубежными научно-практическими центрами: Институтом рака Дана-Фабер (Бостон), Медицинским институтом Говарда Хьюза (Нью-Йорк), Университетом Джона Хопкинса (Мериленд), Центром Диабета Джослин (Бостон), Национальным институтом рака (NCI), Национальным институтом заболеваний сердца, легких и крови (NHLBI, Вашингтон), Национальным институтом аллергии и инфекционных заболеваний (NIAID), Рокфеллеровским университетом (Нью-Йорк), Медицинской школой Гарварда, Кембриджским институтом биомедицинских исследований, Университетским медицинским центром Гронингена (Нидерланды).

Научное направление инициировало исследования в области генотерапии сосудистой недостаточности, недостаточности функций печени, создания противоопухолевых препаратов нового поколения, репрограммирования дифференцированных человеческих клеток в тотипотентные стволовые клетки, получение их в достаточном количестве и применение для восстановления любой из 350 тканей нашего организма в аутогенном варианте, исключаящем отторжение.

В заключение следует отметить, что комплексный подход в исследовании роли стволовых клеток и лимфоцитов позволил получить принципиально новые экспериментальные данные об их эффективности в качестве регуляторов регенераторных процессов и открывает перспективы для применения в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гребнев, Д.Ю. Перспектива использования стволовых клеток для активации кроветворения в условиях возрастной инволюции на фоне воздействия ионизирующего излучения / Д. Ю. Гребнев, И. Ю. Маклакова, А. П. Ястребов // Успехи Геронтологии. – 2014. – Т. 27, № 2. – С. 348–352.
2. Маклакова, И.Ю. Оценка состояния миелоидной ткани зрелых и старых лабораторных животных после острой кровопотери на фоне введения мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток И.Ю. Маклакова, А.П. Ястребов, Д.Ю. Гребнев // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2009. – № 2. – С. 102–103.
3. Маклакова, И.Ю. Влияние мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток, выделенных из плаценты, на регенерацию быстрообновляющихся тканей зрелых и старых лабораторных животных при воздействии экстремальных факторов; дис... канд. мел.наук: 14.03.03 / Маклакова Ирина Юрьевна. 2010. – ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия». Екатеринбург, 183 С.
4. Ястребов, А.П. Коррекция регенерации миелоидной ткани после острой кровопотери у старых экспериментальных животных / А.П. Ястребов, Д.Ю. Гребнев, И.Ю. Маклакова // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2011. – № 4 – С. 103-105.
5. Гребнев, Д.Ю. Влияние различных доз ГСК при проведении сочетанной трансплантации с ММСК на регенерацию миелоидной ткани после воздействия ионизирующего излучения / Д.Ю. Гребнев, И.Ю. Маклакова, А.П. Ястребов // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2014. – № 5 (51). – С. 73-75.
6. Маклакова, И.Ю. Изменение морфометрических и цитологических показателей селезенки при острой кровопотере на фоне введения стволовых клеток / И.Ю. Маклакова, А.П. Ястребов, Д.Ю. Гребнев // Успехи Геронтологии. – 2015. – Т.28, № 2. – С. 218–221.
7. Пром. образец 80507 Российская Федерация, МКПО 19-07, 19-08. Схема влияния трансплантации ММСК на регенерацию быстрообновляющихся тканей зрелых и старых лабораторных животных в физиологических условиях и при воздействии экстремальных факторов / А. П. Ястребов, Д. Ю. Гребнев, И. Ю. Маклакова; заявитель и патентообладатель Государственное учреждение здравоохранения Свердловской области «Центр организации специализированных видов медицинской помощи «Институт медицинских клеточных технологий» (ГУЗ СОЦ ОСВМП «Институт медицинских клеточных технологий»). – № 2011500584; заявл. 02.03.2011; опубл. 16.12.2011 // Промышленные образцы. – 2011. – Бюл. № 12 (II ч.). – С. 349.
8. Пат. 2394585 Российская Федерация, МПК А 61 К 35/50, А

61 Р 35/00, А 61 N 5/10. Способ восстановления миелоидной ткани старых лабораторных животных после воздействия ионизирующего излучения / И. Ю. Маклакова, Д. Ю. Гребнев, А. П. Ястребов; заявитель Государственное учреждение здравоохранения Свердловской области «Центр организации специализированных видов медицинской помощи «Институт медицинских клеточных технологий» (ГУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий»), патентообладатель Общество с ограниченной ответственностью «Инномедцентр» (ООО «Инномедцентр»). – № 2008152842/14; заявл. 30.12.2008; опубл. 20.07.2010 // Изобретения. Полезные модели. – 2010. Бюл. № 20 (III ч.). – С. 790.

9. Пат. 2391400 Российская Федерация, МПК С 12 N 5/0735, С 12 N 7/48. Способ снятия клеток с культуральной поверхности при проведении пассажа мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток / И. Ю. Маклакова, Д. Ю. Гребнев, А. П. Ястребов; заявитель и патентообладатель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию (ГОУ ВПО УГМА РОСЗДРАВА). – № 2008141199/13; заявл. 16.10.2008; опубл. 10.06.2010 // Изобретения. Полезные модели. – 2010. Бюл. № 16 (III ч.). – С. 755.

10. Попугайло М.В. Проблема лимфоидной регуляции гемопоэза при экстремальных воздействиях на организм / Очерки экспериментальной патофизиологии. – Екатеринбург: Издательство «СВ-96». – 1999. – С 122-144

11. Шамшурина Е.О., Влияние хитина на показатели клеточного цикла костно-мозговых фибробластов / Е.О. Шамшурина, Б.Г. Юшков, С.В. Сазонов // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2014. – Vol 47., № 1. –Р. 34-35.

12. Макеев О.Г. Принципы генно-клеточной терапии социально-значимых заболеваний / Макеев О.Г., Коротков А.В., Костюкова С.В., Сатонкина О.А., Шуман Е.А., Буханцев В.А., Васильева М.С., Зверева А.Е., Герасимов М.Ю., Симанова Ю.А., Власова Л.А. Пономарев А.И., Улыбин А.И., Зубанов П.С. // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2014. – Vol 47., № 1. –Р.96-99.

Авторская справка:
Ястребов Анатолий Петрович
ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия
ГУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий г. Екатеринбург, Российская Федерация
dr-grebnev77@mail.ru

Маклакова Ирина Юрьевна
ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия
ГУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий г. Екатеринбург, Российская Федерация
makliu@mail.ru

Гребнев Дмитрий Юрьевич
ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия
ГУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий г. Екатеринбург, Российская Федерация
dr-grebnev77@mail.ru

Осипенко Артур Васильевич
ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия
Osipenko@usma.ru

Вечкаева Ирина Викторовна
ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия
dr-vechkaeva@mail.ru

Сырнев Валерий Авенерович
ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия

Попугайло Михаил Владимирович
ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия

Тренина Оксана Анатольевна
ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздрава РФ
Российская Федерация, 620000 г. Екатеринбург, ул. Репина, 3

*Jastrebov A.P., Grebnev D.U., Maclakova I.U.
Osipenko A.V., Vechkaeva I.V., Syrnev V.A.,
Popugaylo M.V., Trenina O.A.*

ON THE PARTICIPATION OF STEM CELLS IN THE REGULATION OF REGENERATORY MECHANISMS IN CASE OF EXTREME DAMAGE

Ural State Medical Academy;
Institute of the medical cell technologies,
Yekaterinburg, Russian Federation

Abstract. An integrated approach to investigate the role of stem cells and lymphocytes allowed us to obtain fundamentally new experimental data on their effectiveness as regulators of regenerative processes and opens prospects for use in clinical practice.

Keywords: stem cells, extreme factors, regeneration, tissue bystronovskaya

REFERENCES

1. Grebnev, D. Ju. Perspektiva ispol'zovaniya stvolovyh kletok dlja aktivacii krovotvorenija v uslovijah vozrastnoj involucii na fone vozdeystvija ionizirujushhego izlucheniya / D. Ju. Grebnev, I. Ju. Maklakova, A. P. Jastrebov. *Uspehi Gerontologii*. – 2014. – T. 27, № 2. – С. 348–352.
2. Maklakova, I. Ju. Ocenka sostojanija mieloidnoj tkani zrelyh i staryh laboratornyh zhivotnyh posle ostroj krovopoteri na fone vvedeniya multipotentnyh mezenhimal'nyh stromal'nyh kletok I. Ju. Maklakova, A. P. Jastrebov, D. Ju. Grebnev. *Vestnik ural'skoj medicinskoj akademicheskoj nauki*. – 2009. - № 2. – S. 102–103.
3. Maklakova, I. Ju. Vlijanie multipotentnyh mezenhimal'nyh stromal'nyh kletok, vydelenykh iz placenty, na regeneraciju bystroobnovljajushhihsja tkanej zrelyh i staryh laboratornyh zhivotnyh pri vozdeystvii jekstremal'nyh faktorov; dis...kand. mel.nauk: 14.03.03. Maklakova Irina Jur'evna. 2010. – GOU VPO «Ural'skaja gosudarstvennaja medicinskaja akademija». Ekaterinburg, 183 S.
4. Jastrebov, A.P. Korrekcija regeneracii mieloidnoj tkani posle ostroj krovopoteri u staryh jeksperimental'nyh zhivotnyh. A.P. Jastrebov, D. Ju. Grebnev, I. Ju. Maklakova // *Vestnik ural'skoj medicinskoj akademicheskoj nauki*. – 2011. - № 4 – S. 103-105.
5. Grebnev, D. Ju. Vlijanie razlichnyh doz GSK pri provedenii sochetannoj transplantacii s MMSK na regeneraciju mieloidnoj tkani posle vozdeystvija ionizirujushhego izlucheniya / D. Ju. Grebnev, I. Ju. Maklakova, A. P. Jastrebov. *Vestnik ural'skoj medicinskoj akademicheskoj nauki*. – 2014. - № 5 (51). – S. 73-75.
6. Maklakova, I. Ju. Izmenenie morfometricheskikh i citologicheskikh pokazatelej selezenki pri ostroj krovopotere na fone vvedeniya stvolovyh kletok. I. Ju. Maklakova, A. P. Jastrebov, D. Ju. Grebnev. *Uspehi Gerontologii*. – 2015. – T. 28, № 2. – S. 218–221.
7. Prom. obrazec 80507 Rossijskaja Federacija, MKPO 19-07, 19-08. Shema vlijanija transplantacii MMSK na regeneraciju bystroobnovljajushhihsja tkanej zrelyh i staryh laboratornyh zhivotnyh v fiziologicheskikh uslovijah i pri vozdeystvii jekstremal'nyh faktorov. A. P. Jastrebov, D. Ju. Grebnev, I. Ju. Maklakova ; zajavitel' i patentoobladatel' Gosudarstvennoe uchrezhdenie zdavoohranenija Sverdlovskoj oblasti «Centr organizacii specializirovannyh vidov medicinskoj pomoshhi «Institut medicinskih kletocnyh tehnologij» (GUZ SOC OSVMP «Institut medicinskih kletocnyh tehnologij»). – № 2011500584 ; zajavl. 02.03.2011 ; opubl. 16.12.2011. *Promyshlennye obrazcy*. – 2011. – Bjul. № 12 (II ch.). – S. 349.
8. Pat. 2394585 Rossijskaja Federacija, MPK A 61 K 35/50, A 61 P 35/00, A 61 N 5/10. Sposob vosstanovlenija mieloidnoj tkani staryh laboratornyh zhivotnyh posle vozdeystvija ionizirujushhego izlucheniya. I. Ju. Maklakova, D. Ju. Grebnev, A. P. Jastrebov ; zajavitel' Gosudarstvennoe uchrezhdenie zdavoohranenija Sverdlovskoj oblasti «Centr organizacii specializirovannyh vidov medicinskoj pomoshhi «Institut medicinskih kletocnyh tehnologij» (GUZ SO «Institut medicinskih kletocnyh tehnologij»), patentoobladatel' Obshestvo s ogranichennoj otvetstvennost'ju «Innomedcentr» (OOO «Innomedcentr»). - № 2008152842/14 ; zajavl. 30.12.2008 ; opubl. 20.07.2010. *Izobreteniya. Poleznye modeli*. – 2010. Bjul. № 20 (III ch.). – S. 790.
9. Pat. 2391400 Rossijskaja Federacija, MPK S 12 N 5/0735, S 12 N 7/48. Sposob snjatija kletok s kul'tural'noj poverhnosti pri provedenii passazha multipotentnyh mezenhimal'nyh stromal'nyh kletok. I. Ju. Maklakova, D. Ju. Grebnev, A. P. Jastrebov ; zajavitel' i patentoobladatel' Gosudarstvennoe obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego professional'nogo obrazovanija «Ural'skaja gosudarstvennaja medicinskaja akademija» Federal'nogo agentstva po zdavoohraneniju i social'nomu razvitiju (GOU VPO UGMA ROSZDRAVA). - № 2008141199/13 ; zajavl. 16.10.2008 ; opubl. 10.06.2010. *Izobreteniya. Poleznye modeli*. – 2010. Bjul. № 16 (III ch.). – S. 755.
10. Popugajlo M.V. Problema limfoidnoj reguljacii gemopojeza pri jekstremal'nyh vozdeystvijah na organism. Oчерki jeksperimental'noj patofiziologii. – Ekaterinburg: Izdatel'stvo «SV-96». – 1999. –S 122-144
11. Shamshurina E.O., Vlijanie hitina na pokazateli kletocnogo cikla kostno-mozgovykh fibroblastov. E.O. Shamshurina, B.G. Jushkov, S.V. Sazonov. *Vestnik Ural'skoj medicinskoj akademicheskoj nauki*. – 2014. – Vol 47., № 1. –P. 34-35.
12. Makeev O.G. Principy genno-kletocnoj terapii social'noznachimyh zabolevanij. Makeev O.G., Korotkov A.V., Kostjukova S.V., Satonkina O.A., Shuman E.A., Buhancev V.A., Vasil'eva M.S., Zvereva A.E., Gerasimov M. Ju., Simanova Ju.A., Vlasova L.A. Ponomarev A.I., Ulybin A.I., Zubanov P.S. *Vestnik Ural'skoj medicinskoj akademicheskoj nauki*. – 2014. – Vol 47., № 1. –P.96-99.

Authors

Jastrebov Anatoly P.
Ural State Medical Academy;
Institute of the medical cell technologies
dr-grebnev77@mail.ru

Maclakova Irina U.
Ural State Medical Academy;
Institute of the medical cell technologies
E-mail: makliu@mail.ru

Grebnev Dmitrij U.
Ural State Medical Academy;
Institute of the medical cell technologies
dr-grebnev77@mail.ru

Osipenko Artur V.
Ural State Medical Academy
Osipenko@usma.ru

Vechkaeva Irina V.
Ural State Medical Academy
dr-vechkaeva@mail.ru

Sirnev Valerij A.
Ural State Medical Academy

Popugailo Mihail V.
Ural State Medical Academy

Trenina O.A.
Ural State Medical Academy
trenin.evgeniy@mail.ru

Russian Federation, 620000, Yekaterinburg, Str. Repin, 3