



Мещанинов Виктор Николаевич

Заведующий лабораторией антивозрастных технологий ГАУЗ СО
Институт медицинских клеточных технологий
Заведующий кафедрой биохимии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»
д.м.н., профессор
г. Екатеринбург

*Мещанинов В.Н., Ткаченко Е.Л., Гаврилов И.В.,
Вержбицкая Т.Ю., Жарков С.В., Егорин К.Ю.*

МЕДИЦИНСКИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ЛЕЧЕБНЫЕ КЛЕТОЧНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПРЕВЕНТИВНОЙ ГЕРОНТОЛОГИИ И ГЕРИАТРИИ: ИТОГИ РАБОТЫ ЗА 10 ЛЕТ

Лаборатория антивозрастных технологий ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург;
ФГОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»,
Екатеринбург, Российская Федерация

Актуальность

Современная ситуация в демографии и здравоохранении многих регионов России характеризуется сочетанием неблагоприятных экологических, природных, социально-психологических воздействий. Медико-демографическая ситуация приобретает при этом черты полиморбидности при относительно низкой средней продолжительности жизни. Разработка превентивных диагностических и лечебных технологий обусловлена необходимостью коррекции далеких от идеальных демографических показателей в Свердловской области, недостаточной эффективностью существующих геропротекторных мероприятий мирового уровня, ориентированных на организм в целом, малой эффективностью импорта/экспорта геропротекторных протоколов (порядков, стандартов, схем) [3, 5, 6, 19].

К 2006 году в литературе уже было показано, что при старении организма происходит уменьшение содержания в организме практически всех видов клеток, особенно стволовых. Это дало нам повод предположить, что целенаправленная терапия старения на основе стимуляции клеток и их производства в организме, по-видимому, можно в какой-то степени затормозить процесс старения как в целом организме, так и в определенных органах, тканях [4, 6, 9, 15].

Целью организованной в 2006 году в ИМКТ лаборатории геронтологии и гериатрии

(с 2010 года — лаборатория антивозрастных технологий) явилось: разработка и внедрение превентивных клеточно-ориентированных метаболических диагностических и лечебных антивозрастных технологий, имеющей два основных научно-практической направления. Геронтологическое направление состоит в диагностике возрастных особенностей обмена веществ в субклеточных структурах, клетках, тканях в эксперименте и их коррекция клеточно-ориентированными метаболитами. Гериатрическое направление — в разработке и внедрении в клиническую практику ЛПУ МЗ СО диагностических и лечебных метаболических клеточно-тканево-ориентированных антивозрастных технологий.

Методология

Нами разработана и реализована на практике схема исследования и коррекции биологического возраста пациента (рис. 1)

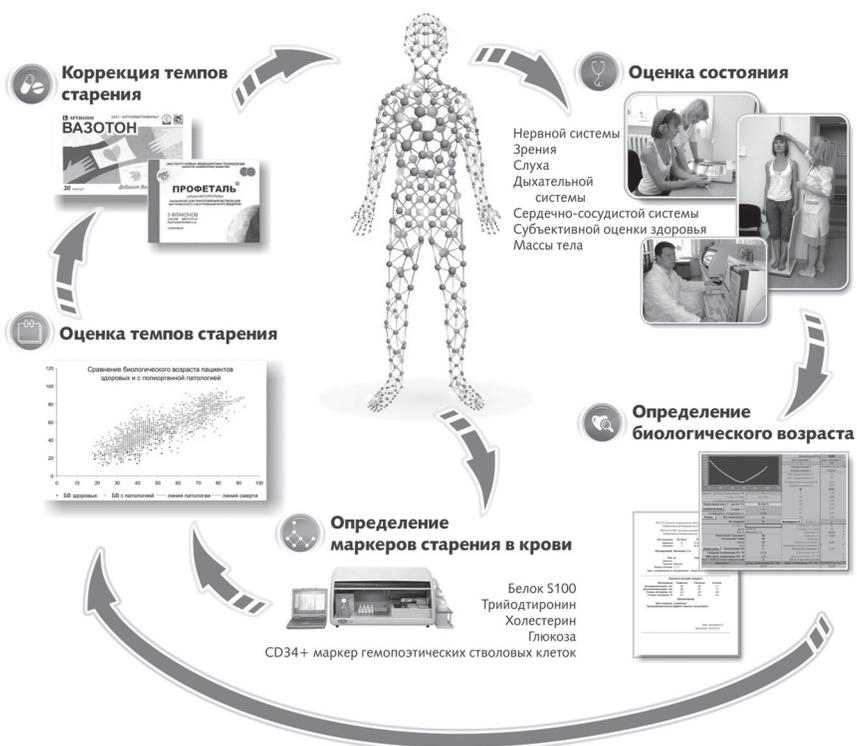


Рисунок 1 . Схема исследования и коррекции биологического возраста пациента [1, 5].

Критериями включения в исследуемые группы пациентов являлось: наличие не менее 5–7 установленных заболеваний, патологических процессов или состояний в фазе устойчивой ремиссии, отсутствие инвалидности в связи с патологией, способность к самообслуживанию. Критериями исключения служили: наличие заболеваний в острой и подострой фазе, в анамнезе — травм, операций, дачи наркоза за предшествующий исследованию и лечению 1 календарный год, беременность любого срока [3, 6, 7].

Статистическая обработка производилась непараметрическими и параметрическими методами статистики.

Полученные результаты и их внедрение

Ранее нами были исследована и применена на практике геропротективной терапии различными газовыми смесями, которые показали вполне удовлетворительную, но явно недостаточную по величине способность снижать биологический возраст (БВ) и перекисное окисление липидов (ПОЛ), повышать антиокислительную активность (АОА) у пациентов и с полиморбидной патологией (таблица 1).

Таблица 1

ПОЛ/АОА-возраст-зависимая геропротективная эффективность различных видов газовой терапии [3]*

Воздействие:	Гипоксическая газовая смесь -10% кислорода (ГГС-10)		Гипербарическая оксигенация (ГБО)		Сухие углекислые ванны (СУВ)		ГГС-10 + Антиоксиданты		ГБО + СУВ	
	Зрелые	Пожилые и старые	Зрелые	Пожилые и старые	Зрелые	Пожилые и старые	Зрелые	Пожилые и старые	Зрелые	Пожилые и старые
ПОЛ/АОА	– – –	+	–	+	–	– –	–	–	–	– –
БВ	– –	+	–	=	–	– –	–	–	–	– – –

Примечание: – снижение, – – – значительное снижение, + повышение, + + + значительное повышение, * $p < 0,050-0,001$

В наших доклинических исследованиях на лабораторных животных было показано, что иммобилизационное стресс-воздействие вызывает фазные изменения процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиокислительной активности (АОА) в системе крови крыс, которые соответствуют стадиям стресс-реакции; с увеличением возраста у старых крыс происходит более ранняя активация процессов ПОЛ. Нейромедиаторы вегетативной нервной системы участвуют в изменениях интенсивности ПОЛ: с возрастом в системе крови крыс наблюдается ослабление влияния парасимпатической нервной системы и усиливается - симпатической, что может приводить к возраст-зависимым изменениям интенсивности процессов ПОЛ при стресс-воздействии (рис. 2) [13]. Влияние сочетания L-триптофана и никотиновой кислоты (Трп+Н.к.) при стресс-воздействии на зрелых и старых крыс проявляется в виде антиоксидантного эффекта; с увеличением возраста у старых крыс сочетание Трп+Н.к. нор-

мализует липопротеидный состав крови, демонстрируя гиполипидемический геропрофилактический эффект [12].

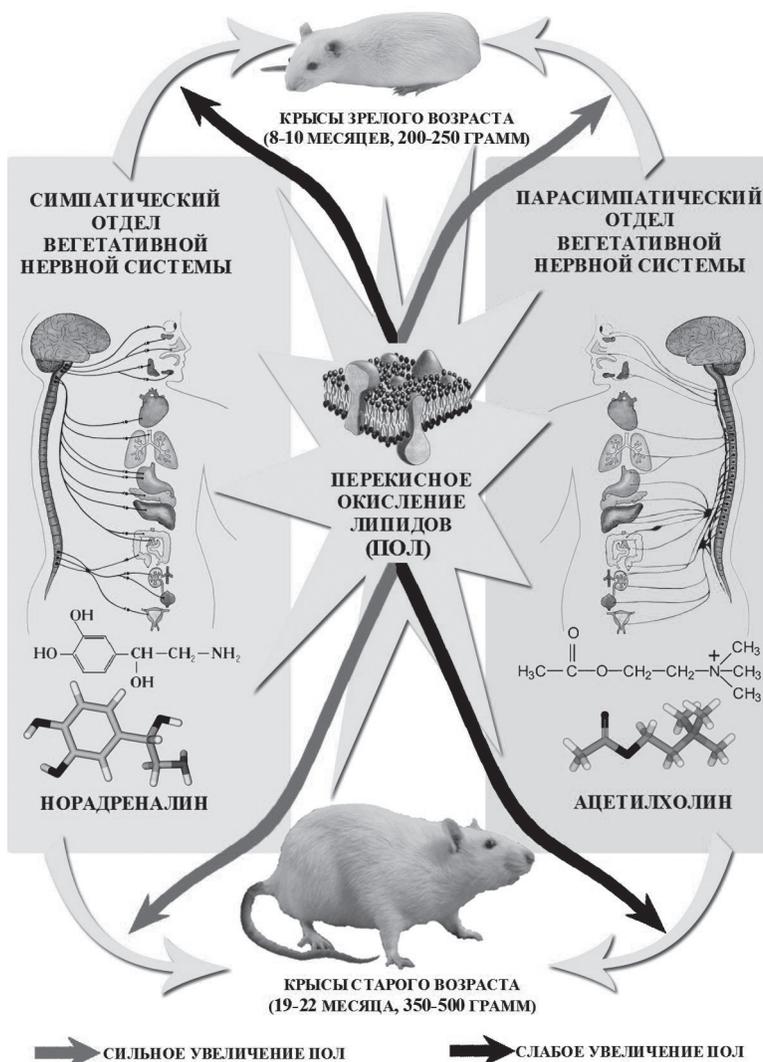


Рисунок 2. Возрастные особенности участия симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы в изменении перекисно-окисления липидов системы крови крыс при иммобилизационном стресс-воздействии [14].

Полученные результаты позволят в дальнейшем в клинике с помощью сочетания L-триптофана и никотиновой кислоты превентивно корректировать ряд

патологических состояний организма (травмы, постинсультные состояния, дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата), сопровождающихся вынужденной иммобилизацией и активацией ПОЛ с учетом их возраста (рис. 3). Результаты исследования могут быть использованы при разработке новых методов увеличения резистентности организмов зрелого и старого возраста к действию различных экстремальных факторов. Обоснована целесообразность возможного применения сочетания L-триптофана и никотиновой кислоты в качестве антиоксидантного и гиполлипидемического, профилактического средства у лиц зрелого и пожилого возраста. Пациентам, которым показан длительный постельный режим (лечение травматических повреждений, инсульта, инфаркты) необходимо исследование уровня процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиокислительной активности (АОА) с целью выяснения их про- и антиоксидантного статуса. При определении в клинической практике параметров перекисного окисления липидов и антиокислительной активности рекомендуется использовать расчетные интегральные коэффициенты перекисного окисления липидов (КПОЛ) и антиокислительной активности (КАОА), позволяющие более объективно подойти к оценке про- и антиоксидантного статуса у пациентов. Пациентам с длительным постельным режимом, имеющим показания к коррекции изменений величины КПОЛ и КАОА, рекомендуется принимать L-триптофан в сочетании с никотиновой кислотой [12].



Рисунок 3. Разработка импорт-замещающего регламента новой лечебной технологии (доклинические исследования).

Клинические исследования были начаты с поисков биохимических диагностических предикторов старения отдельных клеток организма в периферической крови. Поиск эффективных геропротекторов на современном этапе развития геронтологии существенно затруднен в связи с отсутствием надежных маркеров старения отдельных видов клеток в организме человека. Отсутствие таких доступных для прижизненного исследования в биожидкостях (крови) маркеров-предсказателей возрастной инволюции отдельных видов клеток затрудняет оценку эффективности адресной доставки геропротектора клетке, которая в нем нуждается. Нервная и эндокринная система являются двумя наибо-

лее ответственными, координирующими состояние морфологии и функции организма в условиях нормального и ускоренного старения. Поэтому поиск предикторов старения отдельных клеток целесообразным представлялось начать с показателей, характеризующих старение отдельных видов клеток этих систем организма. В клинике достаточно давно внедрено исследование содержания в крови белка S100 как маркера повреждения нервной системы и трийодтиронина – щитовидной железы [7].

Нами проведен анализ результатов исследования биохимических показателей в периферической крови 192 пациентов с полиморбидной патологией с помощью иммуноферментного метода лабораторной диагностики. Мы определили возможные биохимические предикторы старения высокоспециализированных клеток эндокринной системы (Т3) и клеток нервной системы организма человека (белок S100). Выявлена значимая корреляционная взаимосвязь между несколькими диагностируемыми показателями и биологическим или паспортным возрастом (БВ и ПВ). Так, удалось показать, что белок S100 в периферической крови перспективен для дальнейшей разработки в качестве потенциального предиктора старения астроцитов и нейронов пациентов в условиях полиорганной патологии, а содержание гормона щитовидной железы трийодтиронина (Т3) в периферической крови можно рассматривать в качестве потенциально возможного предиктора старения тироцитов пациентов в условиях полиморбидной патологии. Полученные результаты будут способствовать развитию исследования и контроля за адресными целенаправленными геропротекторными воздействиями на отдельные виды клеток стареющего организма [7].

Разработка и внедрение в практику лечебных антивозрастных технологий было начато с озонотерапии, довольно слабо ориентированной на какие-либо отдельные виды клеток организма. Озонотерапия эффективно используется в клинике для лечения целого ряда патологий, разработаны показания и противопоказания для ее применения, однако ее использование в качестве геропротекторного средства не описано, отсутствуют принципиальные экспериментальные или клинические данные о ее эффективности у разных возрастных групп пациентов, как и до сих пор не предложены способы оценки ее геропротекторной эффективности. Другие методы газовой терапии ранее были предложены и изучены нами в эксперименте и клинике и показали в ряде случаев заметную возрастзависимую геропротекторную эффективность, особенно у лиц зрелого возраста (табл. 1) [3].

Нами было показано, что интенсивный короткий режим парентеральной озонотерапии не приводил к существенным изменениям в системе ПОЛ-АОА у пациентов зрелого, пожилого и старческого возраста, снижая при этом перекисную и осмотическую резистентность эритроцитов в группе пациентов пожилого и старческого возраста. Биологический возраст при этом снижается достоверно в группе пациентов зрелого возраста, что позволяет рекомендовать этот режим озонотерапии в данной группе в качестве неспецифического геропротекторного средства. Получены подтверждения безопасности и эффективности интенсивного короткого режима воздействия озонотерапией у лиц зрелого возраста, при этом в группе лиц пожилого и старческого возраста эффективность была несущественной, а безопасность осталась сомнитель-

ной. Щадящий длительный режим парентеральной озонотерапии не приводил к существенным изменениям в системе ПОЛ-АОА и биовозраста у пациентов пожилого и старческого возраста. Полученные данные по влиянию щадящего длительного режима озонотерапии говорят о безопасности для лиц пожилого и старческого возраста, но при этом недостаточно эффективны [2].

Превентивная гериатрия, поскольку не преследует цели лечения какой-либо нозологии, может привлекать в качестве метаболических воздействий на организм биологически активные добавки (БАДы). Так, нами была предпринята попытка коррекции биологического возраста с целью торможения процесса старения БАД вазотон, основу которого составляет аминокислота L-аргинин — источник универсального регулятора функции и структуры клетки – оксида азота. В литературе имеются косвенные данные об L-аргине, как о возможном геропротекторе, при этом снижение биологического возраста и/или увеличение продолжительности жизни животных или пациентов под влиянием этих гормонов не показано. L-аргинин проявлял прооксидантные свойства в печени у старых и зрелых животных не изменяя показателей перекисного окисления липидов в плазме крови [10, 11].

Нами установлено, что L-аргинин проявлял геропротективный эффект у пациентов, выразившийся в снижении биологического возраста и не сопровождавшийся изменением в системе перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности.

В отношении некоторых потенциально возможных геропротекторов может рассматриваться лечебный массаж, который, по-видимому, сопровождается выделением тканевых гормонов и стимуляцией стволовых клеток. Имеются данные о положительном опыте применения лечебного массажа и интерлейкина-2 в терапии инсульта. В литературе найдены единичные данные о том, что оксид азота и лечебный массаж, помимо воздействия на обмен веществ, могут влиять на миграцию и способность к дифференцировке стволовых клеток. Наши исследования показали, что лечебный массаж достоверно повышал содержание в крови гемопоэтических мультипотентных стволовых гемопоэтических клеток, маркируемых по CD34+, что в свою очередь способствовало снижению биологического возраста пациентов. Лечебный массаж обладает геропротекторным действием, курс лечебного массажа спины можно рассматривать в качестве перспективной неинвазивной геропротективной методики.

Несколько большую эффективность, чем вазотон, в плане снижения биовозраста показал парентеральный препарат ронколейкин (интерлейкин 2). Однако, стандартная терапия в виде курса парентерального 7-кратного введения препарата с интервалом в 48 часов делает его несколько менее привлекательным, чем вазотон, употребляемый энтерально.

В современной геронтологии и гериатрии используются в основном геропротекторные мероприятия и воздействия, адресованные большим группам лиц в условиях нормы или патологии, организму в целом, системам органов или органам и тканям. Очень редко в качестве их акцептора фигурирует отдельная клетка или клеточная органелла. При этом известно, что процесс старения организма гетерохронен и гетеротопен в пределах всех этих объектов. С нашей точки зрения, это может быть одной из причин относительно скромной эффективности современной геропротектики и геропротекторных средств

и методов, адресованных крупным гетерогенным по гистологическому строению структурам [4, 10, 11, 16, 17].

Последними изученными в лаборатории веществами потенциально геропротекторной направленности были олигопептиды. Олигопептиды увеличивают экспрессию генома, способны присоединяться к ДНК и оптимизировать ее работу (рис. 4). Это лежит в основе анаболического эффекта и может быть использовано с геропротекторной целью, так как в организме при старении анаболизм снижается. Особенностью пептидов является адресная ориентированность в отношении отдельных видов клеток.

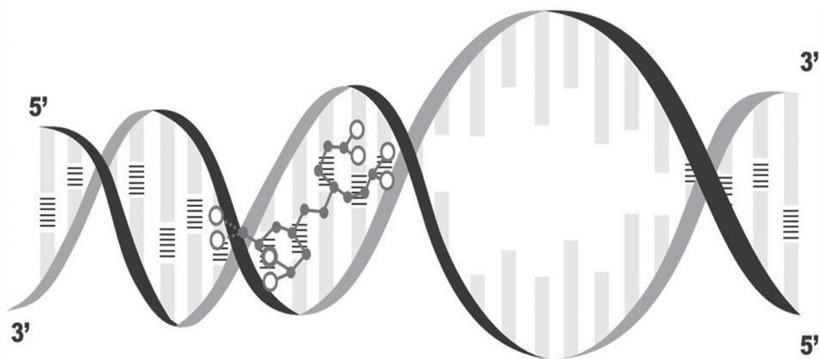


Рисунок 4. Олигопептид взаимодействует с ДНК, изменяя работу генома клетки [10, 11].

Геропротекторная терапия особенно актуальна при патологии ЦНС, т.к. снижение функционирования головного мозга приводит к ускоренному старению [9,11]. Показана способность олигопептида из 3 аминокислот глутарг увеличивать устойчивость нейронов головного мозга животных к гипоксическому стрессу. Адресно-ориентированное геропротекторное действие пептидов может быть опосредовано метаболическими или клеточными реакциями. Эта важная для геронтологии тема остается не разработанной. Одним из перспективных направлений в геропротекторной практике является адресное клеточно-ориентированное воздействие. Нами была оценена клеточно-метаболическая составляющая геропротекторного механизма действия олигопептидов лизил-глутамил-аспарагина (лиз-глу-асп, БАД «Везуген») и глутамил-аспаригил-аргинин (глу-асп-арг, БАД «Пинеалон») 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 геропротекторную

филактическую эффективность выявило комплексное использование одновременно обоих олигопептидов. Они могут применяться как геропротекторные средства нейро-вазо-протекторного типа.

Рисунки 5, 6, 7. Влияние олигопептидов лиз-глу-асп «Везуген», глу-асп-арг «Пинеалон» и их комбинации на биологический возраст (референсные значения 45–55 лет), коэффициент атерогенности (референсные значения: 3–4 ед.), количество CD 34+ клеток (референсные значения: 0,017–0,024) (слева направо соответственно).

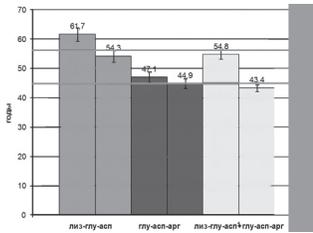


Рисунок 5. Влияние лиз-глу-асп, глу-асп-арг и их сочетания на биологический возраст

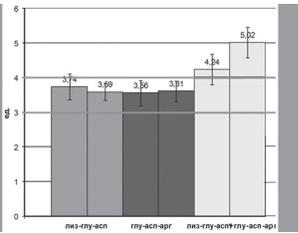


Рисунок 6. Влияние лиз-глу-асп, глу-асп-арг и их сочетания на коэффициент атерогенности

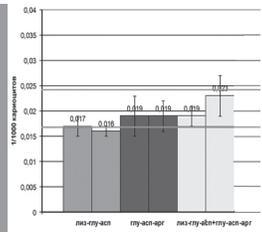


Рисунок 7. Влияние лиз-глу-асп, глу-асп-арг и их сочетания на количество CD 34 + клеток

Механизм геропротекторного действия олигопептидов сопровождается метаболическими адаптивными перестройками в организме белково-липидного анаболического и аэробно-катаболического характера. Олигопептиды лиз-глу-асп (БАД «Везуген») и глу-асп-арг (БАД «Пинеалон») обладают анаболическим эффектом, улучшают деятельность ЦНС и других жизненно важных органов, что связано с нейро-регуляторными функциями, приводит к замедлению темпов старения по показателям биологического возраста, может реализоваться через цитопротекторные механизмы (судя по динамике CD34+) (рис. 5, 6, 7) [6], особенно в группе пациентов со средним паспортным возрастом 48 лет (таб. 2, 3), и имеет метаболический механизм.

Таблица 2

Изменение количества стволовых клеток CD34+ в крови пациентов до и после сочетанного приема олигопептидов «Пинеалон» и «Везуген»

Средний арифметический паспортный возраст	Число исследований	Время исследования	Среднее арифметическое CD34+ и пределы колебаний (в % к исходному)	Достоверность различий, p
Группа 48 лет	8	До	0,029 (59-224%)	p<0,05
		После	0,023 (4-213%)	
Группа 58 лет	10	До	0,018 (17-172%)	p>0,05
		После	0,025 (28-268%)	

Таблица 3

Изменение биовозраста пациентов до и после сочетанного приема олигопептидов «Пинеалон» и «Везуген»

Средний арифметический паспортный возраст	Число исследований	Время исследования	Среднее арифметическое и пределы колебаний (в % к исходному)	Достоверность различий, р
Группа 48 лет	8	До	48,9 (68-127%)	р < 0,05
		После	45 (80-113%)	
Группа 58 лет	10	До	54,9 (80-133%)	р < 0,05
		После	42,1 (78-116%)	

Наибольшую геропротективную эффективность выявило комплексное использование одновременно обоих олигопептидов по разработанной нами схеме с чередующимся приемом. Они могут применяться как геропротективные средства нейро-вазо-протекторного типа у пациентов с полиморбидной ЦНС-акцентированной патологией в стадии ремиссии, желателно в сочетании с гипохолестеринемической терапией [6].

Механизм геропротективного 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 транс-гематоэнцефалическим ангио-, нейро- клеточным воздействием стволовых гемопоэтических клеток на ЦНС (рис. 8) [9, 15, 16, 18]. Механизм геропротективного действия изученных нами олигопептидов опосредован влиянием на стволовые клетки, нейроны, клетки сосудов головного мозга и вызывает функционально-метаболические адаптивные перестройки в организме в пределах референсных интервалов. Наибольшую геропротективную эффективность выявило комплексное использование одновременно 2 олигопептидов по разработанной нами схеме с чередующимся приемом [6].

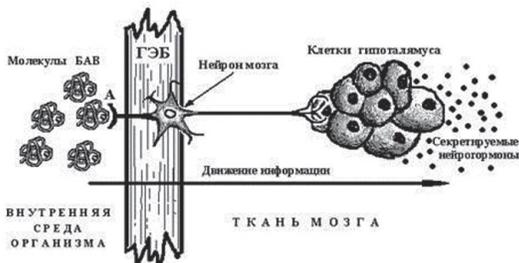


Рисунок 8. Механизм оптимизации функций нейронов с возможным транс-гематоэнцефалическим воздействием стволовых гемопоэтических клеток на ЦНС [18].

Нами выделены три основных феноменологических механизма геропротективных воздействий L-аргинина, ронколейкина, триптофана с никотино-

воля кислотой, мезенхимальных мультипотентных гемопоэтических стволовых клеток (ММСК), олигопептидов, газообразного кислорода, углекислого газа, озона, антиоксидантов растительного происхождения, лечебного массажа: метаболический, клеточный, клеточно-метаболический (рис. 9).

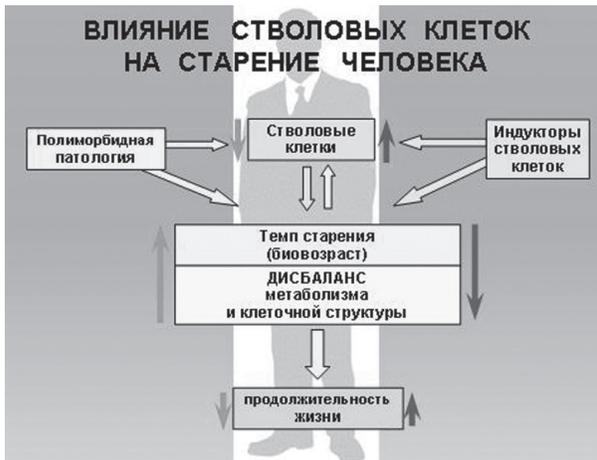


Рисунок 9. Схема влияния стволовых клеток на продолжительность жизни [8].

На основе математического анализа базы данных пролеченных пациентов с полиморбидной патологией нами создана прогностическая программа для ЭВМ для подбора эффективной индивидуальной личностно, клеточно-ориентированной геропротективной терапии на основании метаболических и функциональных параметров организма пациента (математическая модель).

Лаборатория антивозрастных технологий ИМКТ внедрила за последнее 10-летие 5 изобретений, 11 методов антивозрастных клеточных технологий в ЛПУ городов Екатеринбурга и Тюмени, в том числе: 6 технологий диагностического характера и 5 — лечебного, с помощью которых оказана специализированная и высокотехнологичная медицинская помощь более 3 тысячам пациентов с ускоренным старением при полиморбидной патологии. Это способствовало вкладу лаборатории антивозрастных технологий ИМКТ в стабильную тенденцию улучшения основных демографических показателей естественного движения населения города Екатеринбурга и Свердловской области за последние 10 лет [19].

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврилов И. В., Мещанинов В.Н., Леонтьев С.Л., Сазонов С.В. «Программа для ЭВМ «BIOAGE Polinom». Свидетельство РФ о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2012613817, зарегистрирован в реестре 15 марта 2012.
2. Герасименко Е. Н. (RU), Мещанинов В. Н. (RU), Гаврилов И. В. (RU), Леонтьев С.Л. (RU), Сазонов С.В. (RU)). «Способ лечения больных с полиорганной патологией озонотерапией». Патент на изобретение № 2502513. Патентообладатели: Госпиталь ветеранов войн, ГБУЗ СО ИМКТ. Приоритет от 11 ян-

варя 2012 г. Зарегистрировано в Гос. Реестре изобретений РФ 27 декабря 2013. RU 2 502 513 С2. Опубликовано 27.12.2013. Бюл. № 36.

3. Герасименко Е.Н., Катгырева Ю.Е., Мещанинов В.Н., Гаврилов И.В. Оценка эффективности и безопасности озонотерапии в геропротекции у пациентов. - Вестник уральской медицинской академической науки. - 2011. - № 4 (37) – С. 38 - 41.

4. 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.

5. Мещанинов В. Н. (RU), Гаврилов И. В. (RU), Леонтьев С. Л. (RU). Патент на промышленный образец Схема «Исследование и коррекция биологического возраста» № 87970. RU № 87970 МКПО 19-07. Опубликовано 16.02.2014. Дата регистрации: 16.02.2014. Патентообладатель: ГБУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий.

6. 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.

7. Мещанинов В.Н., Гаврилов И.В., Балужева М.В., Валиева И.Р., Молостова О.О. Поиск специфических биохимических лабораторно-диагностических предикторов старения высокоспециализированных клеток органов пациентов с полиорганной патологией. - Вестник уральской медицинской академической науки. - 2011. - № 4 (37) – С. 82-85.

8. Мещанинов В.Н., Гаврилов И.В., Сазонов С.В., Леонтьев С.Л., Ткаченко Е.Л. «Схема влияния стволовых клеток на продолжительность жизни». Патент на промышленный образец № 88798. Дата подачи заявки: 13.06.2013. Дата регистрации: 13.06.2014. Патентообладатель: ГБУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий.

9. 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.

10. 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 дезоксирибонуклеотидами и ДНК in vitro // Биохимия. -2011. - Т. 76, Вып. 11. - С. 1505 – 1516.

11. 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. - С.-Пб.: 2006. - 32 с.

12. Щербаков Д.Л. и др. Антиоксидантное действие триптофана и никотиновой кислоты в головном мозгу крыс разного возраста при иммобилизационном стресс-воздействии / Д.Л. Щербаков, В.В. Емельянов, В.Н. Мещанинов // Успехи геронтологии. – 2014. – Т. 27, № 4. – С. 730–736.

13. Щербаков Д.Л. Особенности влияния адреналина на перекисное окисление липидов в миелокардиоцитах зрелых и старых крыс in vitro / Д.Л. Щербаков, В.В. Емельянов, В.Н. Мещанинов // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2013. –№ 4 (46). – С. 102–105.

14. Щербаков Д.Л., Мещанинов В.Н., Леонтьев С.Л., Сазонов С.В., Жарков С.В. Схема «Возрастные особенности участия симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы в изменении интенсивности процессов ПОЛ в организме крыс». Патент на промышленный образец № 95410. МКПО 19-07. Опубликовано 16.09.2015.

15. Ярыгин К.Н., Семченко В.В., Ерениев 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, В.В. Семченко. – 2015. – С. 247 - 253.

16. 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.

17. 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.

18. http://life-prog.ru/1_12703_neyronalnyi-sinapticheskiy-potok-informatsii.html.

19. <http://minzdrav.midural.ru/document/list>. Официальный сайт МЗ СО.