

## **НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ В РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ – «СТРАТЕГИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ СИГНАЛЬНОЙ ТРАНСДУКЦИИ В РЕГЕНЕРАТОРНО-КОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТКАХ»**

**Г.Н. Зюзьков**, уч. секретарь, зав. лаб. НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, д-р мед. наук, проф. РАН, [zgn@pharmso.ru](mailto:zgn@pharmso.ru)

*Представлены материалы исследований авторов оригинального, имеющего отечественный приоритет, нового направления таргетной терапии в регенеративной медицине – «Стратегии фармакологической регуляции внутриклеточной сигнальной трансдукции в регенераторно-компетентных клетках». Указанный подход предполагает селективное воздействие перспективных лекарственных средств на ключевые, в той или иной мере специфичные, звенья сигнального каскада, определяющие реализацию функций различных клеток-предшественников, в том числе стволовых клеток (СК), а также элементов микроокружения тканей. Описаны результаты работ по выявлению роли отдельных сигнальных молекул (потенциальных мишеней) в регуляции клеточного цикла родоначальных элементов в различных условиях их жизнедеятельности. На моделях различных патологических состояний продемонстрирована принципиальная возможность и эффективность реализации предлагаемой концепции терапии. Созданная научно-теоретическая платформа послужит основой разработки принципиально новых лекарственных средств с регенеративной активностью.*

**Ключевые слова:** регенеративная медицина, фармакология, внутриклеточная сигнальная трансдукция, стволовые клетки.

## **THE NEW DIRECTION OF TARGETED THERAPY IN REGENERATIVE MEDICINE IS «THE STRATEGY OF PHARMACOLOGICAL REGULATION OF INTRACELLULAR SIGNAL TRANSDUCTION IN REGENERATIVE-COMPETENT CELLS»**

**G.N. Zyuzkov**, Scientific Secretary, Head of the Laborator, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine of Tomsk, National Research Medical Center, Ph.D. of Medical Sciences, Professor of RAS, [zgn@pharmso.ru](mailto:zgn@pharmso.ru)

*The authors present the materials of the authors' research of the new direction of targeted therapy in regenerative medicine – «Strategies of pharmacological regulation of intracellular signal transduction in regenerative-competent cells», which has a national priority. This approach presupposes a selective effect of perspective drugs on key, to some extent specific, links of the signal cascade that determine the function of various progenitor cells, including stem cells (SC), as well as tissue microenvironment elements. The results of work on revealing the role of individual signaling molecules (potential targets) in the regulation of the cell cycle of the ancestral elements in various conditions of their vital activity are described. On models of various pathological conditions, the possibility and effectiveness of the proposed conception of therapy was demonstrated in principle. The created scientific and theoretical platform will serve as a basis for developing fundamentally new medicines with regenerative activity.*

**Keywords:** regenerative medicine, pharmacology, intracellular signal transduction, stem cells.

Фармакологическое действие существующих лекарственных средств в подавляющем большинстве основано на защите, либо модуляции функций сохранившихся в условиях патологии зрелых клеточных элементов [1, 2]. Однако данная концепция медикаментозного вмешательства в ряде случаев, в первую очередь, при лечении дегенеративных заболеваний, оказывается несостоятельной. Имеющиеся препараты зачастую оказываются не только не способными полностью восстанавливать морфофункциональное состояние органа, но и предупредить развитие прогрессивного характера течения патологического процесса [3, 4]. В связи с этим актуальным представляется разработка принципиально новых патогенетически обоснованных подходов к терапии дегенеративных заболеваний и создание оригинальных лекарственных средств с абсолютно новыми механизмами действия.

Бурное развитие науки в области биологии клетки в последние десятилетия позволило осуществить значительный «прорыв» в понимании значения и функций поли(мульти)потентных клеток-предшественников организма – стволовых клеток (СК), что открыло возможность развития нового направления в лечении многих заболеваний – с помощью клеточной терапии [3–8]. Однако использование при этом экзогенных клеток и тканей в клинических условиях требует решения многих не только морально-этических. Трансплантация недифференцированных элементов, в том числе и СК, чревата рядом осложнений и побочных эффектов. Согласно современным представлениям, организм животных обладает уникальным свойством лимитировать количество делений клеток с высоким пролиферативным потенциалом (способностью к размножению). В оптимальных условиях данное обстоятельство закономерно приводит к потере дочерними клетками возможности безграничной репопуляции и позволяет избежать их злокачественной трансформации [9, 10]. В то же время механизмы, ограничивающие число делений, зачастую оказываются несостоятельными в отношении даже аутологичных мезенхимальных стволовых клеток, что при введении низкодифференцированных популяций извне может обуславливать их неконтролируемую пролиферацию в организме реципиента и, как следствие – опухоленность. Кроме того, при такого рода пересадках хорошо известны осложнения иммунного характера, в том числе связанные с развитием реакции «трансплантат против хозяина». Более того, известно, что трансплантируемые СК зачастую не способны после трансплантации к реализации своего собственного пролиферативно-дифференцировочного потенциала. В частности, мезенхимальные СК сохраняют свою жизнеспособность в организме реципиента всего несколько суток, после чего элиминируются, в основном, путем фагоцитоза макрофагами [11–13], а свои терапевтические эффекты реализуют за счет выработки регуляторов физиологических функций – гуморальных факторов и элементов межклеточного матрикса [14–15].

В то же время существует более физиологичный подход к решению задач регенеративной медицины – фармакологическая стимуляция эндогенных прогениторных клеток, основанная на принципе подражания деятельности естественных регуляторных систем с помощью лекарственных средств [3, 4, 9, 10, 16]. Данное направление имеет отечественный приоритет, разработано в НИИФирм им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ и признано мировым научным сообществом (академик РАН А.М. Дыгай и профессор РАН Г.Н. Зюзьков удостоены международной премии Elsevier «SciVal / Scopus Award Russia 2012» (за создание нового мирового кластера науки с отличительными компетенциями – на основании данных аналитического сервиса «SciVal spotlight») [17, 18]). В рамках исследований по данному направлению была разработана научно-практическая основа создания такого рода препаратов, а методические рекомендации по изучению средств для регенеративной медицины изданы в составе «Руководства по проведению доклинических исследований новых лекарственных средств» (регламентирующего процесс разработки новых лекарственных препаратов в России на доклиническом этапе) [3].

В соответствии с современными требованиями фармакологии актуальной представляется разработка селективных средств для регенеративной медицины. Причем, под селективно-

стью следует подразумевать избирательное действие в отношении не только конкретной молекулярной мишени, но и конкретного органа или ткани за счет воздействия на, в той или иной мере, специфичные клеточные и/или субклеточные структуры. При этом на роль таковых, в первую очередь, безусловно, казалось бы претендуют рецепторы к раннедействующим либо линейно рестриктированным факторам роста прогениторных клеток [19, 20]. Однако генноинженерные ростовые факторы не соответствуют в полной мере современным требованиям фармакологии, в том числе – по селективности воздействия и лекарственной безопасности [16, 21]. Практически все ростовые факторы, в той или иной мере, плейотропные и полифункциональные регуляторы функций [20]. Кроме того, их белковая природа, изначально определяет высокую иммуногенность и токсичность [16]. Также далеко не всегда приемлемы их фармакокинетические характеристики, в том числе невозможность приема внутрь, в то время как в регенеративной медицине наиболее комплаентным представляется, именно, пероральное применение лекарственных средств, так как предполагается их длительное использование, многократно повторяющимися курсами. Важным «частным» недостатком является неспособность большинства ростовых факторов проникать в «забарьерные ткани», в первую очередь, через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), что делает невозможным эффективное использование для терапии нейродегенеративных заболеваний [21]. Модифицированные цитокины (конъюгированные с различными носителями), представляющие собой пролонгированные формы аналогов факторов роста имеют, помимо вышеуказанных, и специфические сложности применения. В частности, невозможность адекватного контроля за поддержанием требуемой степени и длительности их фармакологического воздействия. Данный аспект фармакокинетики определяет высокий риск их использования в случае необходимости экстренной элиминации вещества из организма при развитии тяжелых осложнений или побочных эффектов. Существуют также фармацевтические, производственные и экономические недостатки создания подобных средств, так как применение геномных технологий при производстве рекомбинантных форм цитокинов делает эти препараты весьма дорогостоящими [16]. В связи с этим аналоги ростовых факторов не могут рассматриваться в качестве оптимальных кандидатов средств для регенеративной медицины.

Вместе с тем в последние десятилетие в некоторых областях фармакологии активно разрабатывается возможность использования в качестве «мишеней» воздействия ключевых звеньев внутриклеточной сигнальной трандукции. Известно, что любая функция клеток (в том числе их пролиферация, дифференцировка, миграция, старение, трансформация, продукция гуморальных факторов и др.) реализуется посредством системы внутриклеточных сигнальных каскадов, представленных последовательно активируемых друг другом специальных белков – сигнальных молекул [4]. В последние годы активно ведутся исследования, направленные на разработку лекарственных средств на основе модификаторов активности внутриклеточных сигнальных молекул. При этом в онкофармакологии данное направление представляет собой один из основных трендов. Крупнейшими мировыми фармацевтическими производителями разрабатываются лекарственные средства на основе ингибиторов внутриклеточных сигнальных молекул, ответственных за рост и размножение трансформированных клеток. В настоящее время в клинике уже достаточно хорошо себя зарекомендовали такие из них как Руксолитиниб, Дабрафениб, Милтефосин, Сорафениб, Гефитиниб, Иматиниб и др. Наиболее значимым преимуществом данных средств является их селективность в отношении не только вида пораженной патологическим процессом ткани (органа), но и конкретных типов опухолей. Например, для миелопролиферативных заболеваний кроветворной ткани: руксолитиниб (ингибитор JAKs) эффективен в отношении миелофиброза, истинной полицитемии и эссенциальной тромбоцитемии, а иматиниб (ингибитор тирозинкиназы BCR-ABL) – в отношении хронического миелолейкоза [22, 23].

Однако исследований с целью разработки средств с «обратной по знаку» в отношении пролиферации, регенеративной активностью, в мировой литературе до сих пор практически

не описано. В 2013 г. в НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга была предложена, а в 2016 г. его сотрудниками запатентована «Стратегия фармакологической регуляции внутриклеточной сигнальной трансдукции в регенераторно-компетентных клетках», предполагающая использование в качестве мишеней для таргетного воздействия сигнальных молекул регенераторно-компетентных клеток [4]. При этом указанные элементы включает в себя как прогениторные клетки, так и клетки микроокружения тканей, опосредовано определяющие течение репаративных процессов в тканях [3, 10].

Первостепенное значение в развитии данного направления имеет детальная расшифровка внутриклеточного сигналинга в различных типах регенераторно-компетентных клетках. На сегодняшний день завершен цикл исследований [24–29] по выявлению специфики участия отдельных звеньев внутриклеточной сигнальной трансдукции в реализации функций родоначальных элементов (в том числе мезенхимальных СК, содержащих в своем составе, как частично детерминированные в стромальном направлении клетки, так мультипотентные СК [4]) и зрелых клеток микроокружения. В условиях *in vitro* под влиянием широкого спектра специфических ингибиторов проведена оценка изменений функциональных характеристик клеток-предшественников. В том числе как в условиях их оптимальной жизнедеятельности, так и при воздействии эндогенных и синтетических стимуляторов прогрессии клеточного цикла СК, что было продиктовано необходимостью выявления резервных звеньев сигнальных каскадов.

Показано, что в интактных условиях в процессах реализации ростового потенциала прогениторных элементов важную роль закономерно играют JAKs/STAT-, PI3K-, NF-κB-, MAPK-зависимые сигнальные пути [24–28]. В то же время среди JAKs в стимуляции функций клеток-предшественников задействованы лишь JAK2 и JAK3, а передача сигнала посредством PI3K и NF-κB осуществляется через альтернативные вторичные мессенджеры без традиционного для других клеток участия PKB, PKC и IKK. При этом имеет место активация лишь «классического» ERK1/2 MAPK-сигналинга. Кроме того, для прогениторных клеток выявлена потенциальная бивалентность цАМФ-опосредованного пути [30]. Реализация указанного феномена проявляется их возможностью в различных ситуациях реагировать на возрастание внутриклеточной концентрации цАМФ не только торможением клеточного деления (что свойственно для большинства постнатальных клеток [29]), но и, напротив, стимуляцией прогрессии клеточного цикла, вероятно, за счет активации Ca<sup>2+</sup>/кальмодулин-зависимой протеинкиназы. Вместе с тем не менее важным результатом следует считать негативное влияние JNK на пролиферацию стволовых клеток, роль которой в ряде других клеток, в том числе и опухолевых элементах, сводится к обратному эффекту [24]. Данное отличие от трансформированных элементов, безусловно, делает дополнительно привлекательным использование JNK в качестве мишени средств для регенеративной медицины на основе ее ингибиторов.

Стимуляция функций прогениторных клеток посредством эндогенных регуляторов развивается за счет дополнительного вовлечения PKC и IKK в PI3K- и NF-κB-сигналинг, а также JAK1 – в Янус-киназ-опосредованный путь [24, 26, 28]. В то же время использование полусинтетических алкалоидов продемонстрировала возможность дополнительной активации р38-зависимого («альтернативного») MAPK-сигналинга и вовлечению в процесс передачи сигнала через PI3K протеинкиназы В [25, 27]. Таким образом, стимуляция функций СК с помощью различных регуляторов позволила выявить ряд важных внутриклеточных молекулярных механизмов, ответственных за их реализацию. При этом вовлекаемые в каскад сигнальной трансдукции молекулы, отражают потенциальные, в той или иной мере перспективные, мишени средств с регенеративной активностью. Одни из них для этого должны быть активированы (либо – увеличена их экспрессия), а другие наоборот, блокированы (либо – ингибирован их синтез).

Исходя из этого, в экспериментах на лабораторных животных были изучены некоторые модификаторы отдельных сигнальных молекул на предмет наличия у них регенеративной

активности. В частности, исследована нейропротективная активность ингибиторов JNK. на моделях постгипоксической энцефалопатии [31] и ишемии головного мозга [32] выявлена высокая эффективность данных агентов. При этом коррекция функциональных расстройств деятельности ЦНС и восстановление морфологии головного мозга сопряжено с увеличением содержания нейтральных стволовых клеток в субвентрикулярной зоне головного мозга (сохраняющей популяцию нейтральных СК на протяжении всей жизни млекопитающих [10]). Вместе с тем было выявлено и выраженное участие JNK-опосредованных сигнальных путей в реализации мнестической функции ЦНС, позволяющее говорить о наличии психостимулирующей и/или ноотропной активности у ингибиторов JNK [31]. Указанное обстоятельство делает целесообразным и перспективным исследование возможности их использования в качестве психотропных средств. На сегодняшний день подобного рода препаратов не существует и исследований в этом направлении не проводится.

Кроме того, обнаружена ранозаживляющая активность ингибитора РКА, связанная с повышением реализации регенераторного потенциала стромальных предшественников в раневой поверхности [29].

Наиболее значимый по объему фактический материал в данном направлении накоплен на сегодняшний день в области экспериментальной гематологии. Изучена возможность применения указанного подхода для создания гемостимуляторов. При этом в условиях *in vitro* вскрыта роль большого числа известных сигнальных молекул в реализации ростового потенциала различных кроветворных предшественников, стромальных прекурсоров и зрелых элементов гемопоэстимулирующего микроокружения (ГИМ). Причем, учитывая наибольшую актуальность коррекции миелосупрессивных состояний в клинической гематологии и онкологии после цитостатической терапии, исследования проводились при воздействии различных по механизму действия цитостатиков [33].

В ходе исследований выявлен как ряд общих закономерностей для разных типов клеток, так и ряд особенностей сигнальной трансдукции в них. При этом вскрыты особенности реагирования клеток-предшественников в зависимости от схемы внесения модификаторов активности сигнальных молекул (до или после цитостатика). Каждый конкретный случай представляет собой «отдельный разговор» с важными для будущего развития данного направления выводами. При этом сопоставление характера изменений функционирования различных типов регенераторно-компетентных клеток (клеток-предшественников и клеток-регуляторов) позволяет с высокой долей вероятности прогнозировать наличие гемопротекторной (профилактической использование препарата – до цитостатической терапии) и гемостимулирующей (терапевтическое применение – после развития цитостатической миелосупрессии) активностей у потенциальных лекарственных средств на основе используемых модификаторов активности сигнальных молекул [29, 30, 34].

Вместе с тем уже сегодня показана принципиальная возможность и эффективность использования ингибиторов JNK в качестве гемостимуляторов в условиях терапии антиметаболитами, а активаторов РКА – при назначении цитостатиков алкилирующего ряда [34]. При этом факт наличия у используемых в данном случае для коррекции нарушений кроветворения веществ противоопухолевых свойств [35, 36] делает их выявленные свойства особенно важными. В случае применения подобного рода средств в онкологической практике, по мимо, предупреждения развития побочных эффектов химиотерапии (миелосупрессии), оказывается одновременно достижимо повышение эффективности основного вида лечения – противоопухолевой терапии. Для гемостимуляторов на основе цитокинов – это в принципе невозможно. Более того, разработка многих препаратов (на основе фактора стволовой клетки, фактора роста фибробластов и др.) оказалась невозможной из-за потенцирования ими роста опухолей и/или канцерогенных эффектов [9].

Полученные результаты однозначно подтверждают справедливость и перспективность использования описанных методических приемов в условиях *in vitro* к исследованию влия-

ния модификаторов активности внутриклеточных сигнальных молекул на функциональное состояние регенераторно-компетентных клеток. При этом их совокупность представляет собой «Методологию разработки таргентных гемостимуляторов». Данные лекарственные средства нового поколения способны обладать максимально выраженной селективностью, проявляющейся в отношении: – вида цитостатического воздействия, – режима использования лекарственного средства (до или после цитостатического воздействия), – отдельного(ых) ростка(ов) кроветворения, – клеточных мишеней среди элементов системы крови. Кроме того, применение данных препаратов делает возможным рассчитывать на повышение эффективности непосредственно противоопухолевой терапии. Указанные обстоятельства могут иметь чрезвычайно важное значение в различных конкретных клинических случаях, а приведенные критерии селективности самым строгим образом соответствуют требованиям персонализированной медицины.

В целом, накопленный на сегодняшний день материал в данной области исследований позволяет считать «Стратегию фармакологической регуляции внутриклеточной сигнальной трансдукции в регенераторно-компетентных клетках» высокоперспективным новым направлением таргентной терапии в регенеративной медицине. Дальнейшая разработка в рамках данной, имеющей отечественный приоритет, «прорывной» концепции и ее практическая реализация способны привести к созданию принципиально новых лекарственных средств, в том числе для терапии заболеваний, не поддающихся лечению существующими препаратами.

*Научные исследования выполнялись в рамках темы № 0550-2014-0207 государственного задания ФАНО России; НИР поддерживались: Советом по грантам Президента РФ, проекты № МД-893.2013.7, № МД-3096.2015.7; РФФИ, проект № 18-015-00013.*

*Аналитические работы и прогноз реализации описанного направления фармакологии и регенеративной медицины выполнены в рамках ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 годы» (мероприятие 1.1, 2 очередь) по теме «Разработка прогноза реализации приоритета научно-технологического развития, определенного пунктом 20в «Переход к персонализированной медицине, к высокотехнологичному здравоохранению, к технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных)», соглашение на субсидию № 14.601.21.0015.*

### **Список литературы**

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства: 15-е изд. М.: ОО «Изд-во Новая Волна», 2008. 1206 с.
2. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Ноотропные и нейропротекторные средства // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2007. Т. 70. № 4. С. 44–58.
3. Дыгай А.М., Зюзьков Г.Н., Жданов В.В. и др. Методические рекомендации по изучению специфической активности средств для регенеративной медицины // Руководство по проведению доклинических исследований новых лекарственных средств / Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2013. С. 776–787 (944 с.).
4. Зюзьков Г.Н., Жданов В.В., Данилец М.Г., Мирошниченко Л.А., Удут Е.В., Дыгай А.М. Патент RU 2599289. Средства, стимулирующие регенерацию тканей, 2016.
5. Сухих Г.Т., Малайцев В.В., Богданова И.М., Дубровина И.В. Мезенхимальные стволовые клетки // Бюлл. эксперим. биол. и мед. 2002. Т. 133. № 2. С. 124–131.
6. Minguell J.J., Erices A., Conget P. Mesenchymal stem cells // *Experim. Biol. Med.* 2001. Vol. 226. Pp. 507–520.
7. Дыгай А.М., Семченко В.В., Лебедев И.Н., Ерениев С.И., Степанов С. С., Леонтьев В.К., Ярыгин К.Н., Жданов В.В., Петровский Ф.И., Байматов В.Н., Назаренко М.С., Николаев Н.А. Регенеративная биология и медицина. Книга III. Клеточные технологии в клинической медицине. Омск–Москва–Томск–Ханты-Мансийск, Омская областная типография, 2017, 344 с.

8. Бабаева А.Г. Регенерация: факты и перспективы. М. Изд-во РАМН, 2009. 336 с.
9. Дыгай А.М., Зюзьев Г.Н. Клеточная терапия: новые подходы // Наука в России. Москва: Изд-во «Наука», 2009. Том. 169. № 1. С. 4–8.
10. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Зюзьев Г.Н. Гипоксия и система крови. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2006. 142 с.
11. Spaggiari G.M., Capobianco A., Vecchetti S., Mingari M.C., Moretta L. Mesenchymal stem cell-natural killer cell interactions: Evidence that activated NK cells are capable of killing MSCs, whereas MSCs can inhibit IL-2-induced NK-cell proliferation // *Blood*. 2006. Vol. 107. Pp. 1484–1490.
12. Schu S., Nosov M., O'Flynn L. e.a. Immunogenicity of allogeneic mesenchymal stem cells // *J. Cell. Mol. Med.* 2012. Vol. 16. Pp. 2094–2103.
13. Baldari S., Di Rocco G., Piccoli M., et al. Challenges and Strategies for Improving the Regenerative Effects of Mesenchymal Stromal Cell-Based Therapies // *Int J Mol Sci*. 2017. Oct 2; 18(10).
14. Lai R.C., Chen T.S., Lim S.K. Mesenchymal stem cell exosome: a novel stem cell-based therapy for cardiovascular disease // *Regen Med*. 2011. Vol. 6, № 4. Pp. 481–492.
15. Koniusz S., Andrzejewska A., Muraca M., Srivastava A.K., Janowski M., Lukomska B. Extracellular vesicles in physiology, pathology, and therapy of the immune and central nervous system, with focus on extracellular vesicles derived from mesenchymal stem cells as therapeutic tools // *Front Cell Neurosci*. 2016. Vol. 10. Pp. 109.
16. Дыгай А.М., Артамонов А.В., Бекарев А.А., Жданов В.В., Зюзьев Г.Н., Мадонов П.Г., Удут В.В. Нанотехнологии в фармакологии. М.: Издательство РАМН, 2011. 136 с.
17. Куракова Н.Г., Цветкова Л.А., Арефьев П.Г. Новые инструменты анализа и прогнозирования исследовательских стратегий в глобальной науке // *Научоведческие исследования*. 2012: сб. науч. тр. / РАН. ИНИОН М., 2012. С. 81–83.
18. Стародубов В.И., Кузнецов С.Л., Куракова Н.Г. Исследовательские компетенции мирового уровня в области клинической медицины в российской академии медицинских наук // *Вестник российской академии медицинских наук*, 2012. № 6. С. 27–35.
19. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.И. Рецепторы физиологически активных веществ. Волгоград: Изд-во «Семь ветров», 1999. 640 с.
20. Система цитокинов. Теоретические и клинические аспекты. Сборник трудов / Под редакцией В.А. Козлова, С.В. Сенникова. Новосибирск: «Наука» 2004. С. 324.
21. Faustino C., Rijo P., Reis C.P. Nanotechnological strategies for nerve growth factor delivery: Therapeutic implications in Alzheimer's disease // *Pharmacological Research*. 2017. Vol. 120. Pp. 68–87.
22. Lacroix M. Targeted Therapies in Cancer. Hauppauge, NY: Nova Sciences Publishers, 2014.
23. Wang Y., An R., Dong X. e.a. Protein kinase C is involved in arsenic trioxide-induced apoptosis and inhibition of proliferation in human bladder cancer cells // *Urol Int*. 2009. Vol. 82(2). Pp. 214–221.
24. Zyuz'kov G.N., Zhdanov V.V., Udut E.V., et al. Role of JNK and Contribution of p53 to the Realization of the Growth Potential of Mesenchymal Precursor Cells under the Effect of Fibroblast Growth Factor // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015. Vol. 159, № 4. Pp. 479–481.
25. Zyuz'kov G.N., Zhdanov V.V., Miroshnichenko L.A., et al. Involvement of PI3K, MAPK ERK1/2 and p38 in Functional Stimulation of Mesenchymal Progenitor Cells by Alkaloid Songorine // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015. Vol. 159, № 1. Pp. 58–61.
26. Zyuz'kov G.N., Zhdanov V.V., Udut E.V., et al. Involvement of JAK1, JAK2, and JAK3 in Stimulation of Functional Activity of Mesenchymal Progenitor Cells by Fibroblast Growth Factor // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016. Vol. 162, № 2. Pp. 240–243.
27. Zyuz'kov G.N., Zhdanov V.V., Udut E.V. et al. Role of cAMP- and IKK-2-Dependent Signaling Pathways in Functional Stimulation of Mesenchymal Progenitor Cells with Alkaloid Songorine // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2015, Vol. 159, Issue 5, pp. 642–645.
28. Zyuz'kov G.N., Danilets M.G., Ligacheva A.A., et al. Role of NF- $\kappa$ B-Dependent Signaling in the Growth Capacity of Mesenchymal Progenitor Cells Under the Influence of Basic Fibroblast Growth Factor // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2014, Vol. 157, Issue 3, pp. 353–356.

29. Зюзьков Г.Н., Удут Е.В., Мирошниченко Л.А., Полякова Т.Ю., Жданов В.В., Удут В.В. Стратегия фармакологической регуляции внутриклеточной сигнальной трансдукции в регенераторно-компетентных клетках // *Гены & Клетки*. 2017. Том XII, № 3. С. 102–103.

30. Зюзьков Г.Н., Удут Е.В., Мирошниченко Л.А. и др. Потенциальная бивалентность цАМФ-опосредованного сигналинга стромальных клеток-предшественников гемопоэзиндуцирующего микроокружения // *Экспериментальная и клиническая фармакология*, 2017. Том 80. № 6. Приложение. С. 13.

31. Зюзьков Г.Н., Суслов Н.И., Поветьева Т.Н. и др. Психифармакологические эффекты ингибитора JNK в условиях постгипоксической энцефалопатии и механизмы их развития // *Бюл. эксперим. биол. и медицины*, 2017. № 1. С. 23–27.

32. Atochin D.N., Schepetkin I.A., Khlebnikov A.I., et al. A novel dual NO-donating oxime and c-Jun N-terminal kinase inhibitor protects against cerebral ischemia–reperfusion injury in mice // *Neuroscience Letters*. 2016. Vol. 618. Pp. 45–49.

33. Дыгай А.М., Жданов В.В., Гольдберга В.Е. и др. Методические рекомендации по изучению гемостимулирующей активности фармакологических веществ // *Руководство по проведению доклинических исследований новых лекарственных средств. Часть первая / Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2013. С. 759–766 (944 с.)*.

34. Зюзьков Г.Н., Удут Е.В., Мирошниченко Л.А., Полякова Т.Ю., Симанина Е.В., Ставрова Л.А., Жданов В.В., Чайковский А.В. Патент 2647833 RU, Гемостимулирующее средство, 2018.

35. Propper D.J., Saunders M.P., Salisbury A.J., et al. Phase I Study of the Novel Cyclic AMP (cAMP) Analogue 8-Chloro-cAMP in Patients with Cancer: Toxicity, Hormonal, and Immunological Effects // *Clin. Cancer Res*. 1999. Vol. 5. Pp. 1682–1689.

36. Hariri R., Stirling D., Zeldis J. Patent US20040028660. Methods of using JNK or MKK inhibitors to modulate cell differentiation and to treat myeloproliferative disorders and myelodysplastic syndromes, 2004.

37. Hariri R., Stirling D., Zeldis J. (2004) Patent US20040028660. Methods of using JNK or MKK inhibitors to modulate cell differentiation and to treat myeloproliferative disorders and myelodysplastic syndromes.

## References

1. Mashkovskii M.D. (2008) *Lekarstvennyye sredstva: 15-e izd.* [Medicines: 15-th Edition] *ОО «Izd-vo Novaya Volna»* [Public Association «New Wave Publishing House»]. Moscow, p. 1206.

2. Voronina T.A., Seredenin S.B. (2007) *Nootropnye i neyroprotektornye sredstva* [Nootropic and neuroprotective agents] *Ekspperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* [Experimental and clinical pharmacology]. P. 70, No. 4, pp. 44–58.

3. Dygai A.M., Zyuz'kov G.N., Zhdanov V.V., et al. (2013) *Metodicheskie rekomendatsii po izucheniyu spetsificheskoy aktivnosti sredstv dlya regenerativnoy meditsiny* [Methodical recommendations for studying the specific activity of agents for regenerative medicine] *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy novykh lekarstvennykh sredstv. Pod red. A.N. Mironova. Grif i K* [A guide to conducting preclinical studies of new drugs. Ed. A.N. Mironov. Grif and K]. Moscow, pp. 776–787 (944 p.).

4. Zyuz'kov G.N., Zhdanov V.V., Danilets M.G., Miroshnichenko L.A., Uдут E.V., Dygai A.M. (2016). *Patent RU 2599289. Sredstva, stimuliruyushchie regeneratsiyu tkaney* [Patent RU 2599289. Means stimulating the regeneration of tissues].

5. Sukhikh G.T., Malaitsev V.V., Bogdanova I.M., Dubrovina I.V. (2002) *Mezenkhimal'nye stvolovye kletki* [Mesenchymal stem cells] *Byull. eksperim. biol. i med* [Bulletin of experimental Biology and medicine]. T. 133. No. 2, pp. 124–131.

6. Minguell J.J., Erices A., Conget P. (2001) Mesenchymal stem cells. *Experim. Biol. Med.* Vol. 226, pp. 507–520.

7. Dygai A.M., Semchenko V.V., Lebedev I.N., Yereniev S.I., Stepanov S.S., Leontiev V.K., Yarygin K.N., Zhdanov V.V., Petrovsky F.I., Baimatov V.N., Nazarenko M.S., Nikolaev N.A. (2017) *Regenerativnaya biologiya i meditsina. Kniga III. Kletochnye tekhnologii v klinicheskoy meditsine* [Regenerative biology and medicine. Book III. Cellular technologies in clinical medicine. Omsk–Moskva–Tomsk–Khanty-



Mansiysk. Omskaya oblastnaya tipografiya [Omsk–Moscow–Tomsk–Khanty-Mansiysk. Omsk regional printing house], 344 p.

8. Babaeva A.G. (2009) *Regeneratsiya: fakty i perspektivy* [Regeneration: facts and perspectives] *Izd-vo RAMN* [Izd-vo RAMS]. Moscow, 336 p.

9. Dygay A.M., Zyuzkov G.N. (2009) *Kletochnaya terapiya: novye podkhody* [Cell therapy: new approaches] *Nauka v Rossii. Izd-vo «Nauka»* [Science in Russia. Publishing house «Science», Moscow. Vol. 169. No. 1, pp. 4–8.

10. Goldberg E.D., Dygay A.M., Zyuz'kov G.N. (2006) *Gipoksiya i sistema krovi* [Hypoxia and the blood system] *Izd-vo Tomskogo un-ta* [Publishing house of Tomsk University] Tomsk, p. 142.

11. Spaggiari G.M., Capobianco A., Becchetti S., Mingari M.C., Moretta L. (2006) Mesenchymal stem cell-natural killer cell interactions: Evidence that activated NK cells are capable of killing MSCs, whereas MSCs can inhibit IL-2-induced NK-cell proliferation. *Blood*. Vol. 107, pp. 1484–1490.

12. Schu S., Nosov M., O'Flynn L., et al. (2012) Immunogenicity of allogeneic mesenchymal stem cells. *J. Cell. Mol. Med.* Vol. 16, pp. 2094–2103.

13. Baldari S., Di Rocco G., Piccoli M., et al. (2017) Challenges and Strategies for Improving the Regenerative Effects of Mesenchymal Stromal Cell-Based Therapies. *Int J Mol Sci*. Oct 2;18(10).

14. Lai R.C., Chen T.S., Lim S.K. (2011) Mesenchymal stem cell exosome: a novel stem cell-based therapy for cardiovascular disease. *Regen Med*. Vol. 6, № 4, pp. 481–492.

15. Koniusz S., Andrzejewska A., Muraca M., Srivastava A.K., Janowski M., Lukomska B. (2016) Extracellular vesicles in physiology, pathology, and therapy of the immune and central nervous system, with focus on extracellular vesicles derived from mesenchymal stem cells as therapeutic tools. *Front Cell Neurosci*. Vol. 10, pp. 109.

16. Dygai A.M., Artamonov A.V., Bekarev A.A., Zhdanov V.V., Zyuzkov G.N., Madonov P.G., Udut V.V. (2011) *Nanotekhnologii v farmakologii* [Nanotechnology in pharmacology] *Izdatel'stvo RAMN* [Publishing house RAMS]. Moscow, 136 p.

17. Kurakova N.G., Tsvetkova L.A., Arefiev P.G. (2012) *Novye instrumenty analiza i prognozirovaniya issledovatel'skikh strategiy v global'noy nauke* [New tools for the analysis and forecasting of research strategies in global science] *Naukovedcheskie issledovaniya. Sb. nauch. tr. RAN INION* [Science Studies. Collection of Scientific Papers. RAS. INION]. Moscow, pp. 81–83.

18. Starodubov V.I., Kuznetsov S.L., Kurakova N.G. (2012) *Issledovatel'skie kompetentsii mirovogo urovnya v oblasti klinicheskoy meditsiny v rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk* [Research competences of the world level in the field of clinical medicine in the Russian Academy of Medical Sciences] *Vestnik rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk* [Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences]. Moscow. No. 6, pp. 27–35.

19. Sergeev P.V., Shimanovsky N.L., Petrov V.I. *Retseptory fiziologicheski aktivnykh veshchestv* [Receptors of physiologically active substances] *Izd-vo «Sem' vetrov»* [Publishing house «The Seven Winds»]. Volgograd, 1999, p. 640.

20. (2004) *Sistema tsitokinov. Teoreticheskie i klinicheskie aspekty* [System of cytokines. Theoretical and clinical aspects] *Sbornik trudov. Pod redaktsiyey V.A. Kozlova, S.V. Sennikova* [Collection of works. «Nauka» Edited by V.A. Kozlova, S.V. Sennikov]. Novosibirsk, p. 324.

21. Faustino C., Rijo P., Reis C.P. (2017) Nanotechnological strategies for nerve growth factor delivery: Therapeutic implications in Alzheimer's disease. *Pharmacological Research*. Vol. 120, pp. 68–87.

22. Lacroix M. (2014) *Targeted Therapies in Cancer*. Hauppauge, NY: Nova Sciences Publishers.

23. Wang Y., An R., Dong X., et al. (2009) Protein kinase C is involved in arsenic trioxide-induced apoptosis and inhibition of proliferation in human bladder cancer cells. *Urol Int*. Vol. 82(2), pp. 214–221.

24. Zyuz'kov G.N., Zhdanov V.V., Udut E.V., et al. (2015) Role of JNK and Contribution of p53 to the Realization of the Growth Potential of Mesenchymal Precursor Cells under the Effect of Fibroblast Growth Factor. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. Vol. 159, No. 4, pp. 479–481.

25. Zyuz'kov G.N., Zhdanov V.V., Miroshnichenko L.A., et al. (2015) Involvement of PI3K, MAPK ERK1/2 and p38 in Functional Stimulation of Mesenchymal Progenitor Cells by Alkaloid Songorine *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. Vol. 159, No. 1, pp. 58–61.

26. Zyuz'kov G.N., Zhdanov V.V., Udut E.V., et al. (2016) Involvement of JAK1, JAK2, and JAK3 in Stimulation of Functional Activity of Mesenchymal Progenitor Cells by Fibroblast Growth Factor. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. Vol. 162, No. 2, pp. 240–243.
27. Zyuz'kov G.N., Zhdanov V.V., Udut E.V., et al. (2015) Role of cAMP- and IKK-2-Dependent Signaling Pathways in Functional Stimulation of Mesenchymal Progenitor Cells with Alkaloid Songorine. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. Vol. 159, Issue 5, pp. 642–645.
28. Zyuz'kov G.N., Danilets M.G., Ligacheva A.A., et al. (2014) Role of NF- $\kappa$ B-Dependent Signaling in the Growth Capacity of Mesenchymal Progenitor Cells Under the Influence of Basic Fibroblast Growth Factor. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. Vol. 157, Issue 3, pp. 353–356.
29. Zyuz'kov G.N., Udut E.V., Miroshnichenko L.A., Polyakova T.Yu., Zhdanov V.V., Udut V.V. (2017) *Strategiya farmakologicheskoy regulatsii vnutrikletochnoy signal'noy transduksii v regeneratormo-kompetentnykh kletkakh* [The strategy of pharmacological regulation of intracellular signal transduction in regenerator-competent cells] *Geny & Kletki* [Genes & Cells]. Vol. XII, No. 3, pp. 102–103.
30. Zyuz'kov G.N., Udut E.V., Miroshnichenko L.A. (2017) *Potentsial'naya bivalentnost' tsAMF-oposredovannogo signalinga stromal'nykh kletok-predshestvennikov gemopoezindutsiruyushchego mikrookruzheniya* [Potential bivalence of cAMP-mediated signaling of stromal progenitor cells of the hemopoiesis-inducing microenvironment] *Ekspperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. Tom 80. No. 6. Prilozhenie* [Experimental and Clinical Pharmacology. Vol. 80. No. 6. Application. P. 13].
31. Zyuz'kov G.N., Suslov N.I., Poveteva T.N., et al. *Psikhifarmakologicheskie efekty ingibitora JNK v usloviyakh postgipoksicheskoy entsefalopatii i mekhanizmy ikh razvitiya* [Psychopharmacological effects of the JNK inhibitor in conditions of posthypoxic encephalopathy and the mechanisms of their development] *Byul. eksperim. biol. i meditsiny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine], pp. 23–27.
32. Atochin D.N., Schepetkin I.A., Khlebnikov A.I., et al. (2016) A novel dual NO-donating oxime and c-Jun N-terminal kinase inhibitor protects against cerebral ischemia–reperfusion injury in mice *Neuroscience Letters*. Vol. 618, pp. 45–49.
33. Dmitriy N. Atochin, Igor A. Schepetkin, Andrei I. Khlebnikov.
34. Dygai A.M., Zhdanov V.V., Goldberg V.E., et al. (2013) *Metodicheskie rekomendatsii po izucheniyu gemostimuliruyushchey aktivnosti farmakologicheskikh veshchestv* [Methodical recommendations for the study of the gemostimulating activity of pharmacological substances] *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy novykh lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya. Pod red. A.N. Mironova. Grif i K* [A guide to conducting preclinical studies of new drugs. Part One. Ed. A.N. Mironov. Grif and K, pp. 759–766 (944 p.)]. Moscow.
35. Zyuz'kov G.N., Udut E.V., Miroshnichenko L.A., Polyakova T.Yu., Simanina E.V., Stavrova L.A., Zhdanov V.V., Tchaikovsky A.V. (2018) Patent 2647833 RU, *Gemostimuliruyushchee sredstvo* [Patent 2647833 RU, Gemostimulating agent].
36. Propper D.J., Saunders M.P., Salisbury A.J., et al. (1999) Phase I Study of the Novel Cyclic AMP (cAMP) Analogue 8-Chloro-cAMP in Patients with Cancer: Toxicity, Hormonal, and Immunological Effects. *Clin. Cancer Res.* Vol. 5, pp. 1682–1689.
37. Hariri R., Stirling D., Zeldis J. (2004) Patent US20040028660. Methods of using JNK or MKK inhibitors to modulate cell differentiation and to treat myeloproliferative disorders and myelodysplastic syndromes.