

Мировая практика хранения клеточных линий человека, предназначенных для применения в клинических целях

О. А. Рачинская*, А. А. Чапленко, Е. В. Мельникова, И. С. Семенова, Ю. В. Олефир

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

В настоящее время в Российской Федерации практически отсутствует контролируемый государством рынок банков клеток (БК), содержащих на хранении клеточный материал, потенциально применимый для клинических целей. Криоконсервация клеток в БК является важным этапом производства ряда биомедицинских клеточных продуктов и позволяет преодолеть трудности, с которыми сталкиваются производители при наработке и хранении больших объемов клеточного материала. На сегодняшний день существует большое число клеточных линий человеческого происхождения, которые хранятся в БК коммерческих и государственных организаций разных стран. Кроме того, происходит ежегодное депонирование новых линий клеток. Все это затрудняет поиск клеточного материала с необходимыми для производства свойствами и материала, потенциально применимого в качестве донорского в клинике. Настоящая работа посвящена исследованию мировой практики хранения клеточных линий человека, предназначенных для применения в клинических целях. В результате исследования проведена систематизация существующих в мире БК, а также осуществлен анализ нормативной документации разных стран, регулирующей деятельность этих банков. Обнаружена тенденция к образованию БК, часто специализирующихся на определенных типах клеток, а также созданию реестров, дающих полную информацию о линиях клеток с данными научно-прикладного характера о них. С развитием и все большим внедрением в клиническую практику препаратов для клеточной терапии в мире и в Российской Федерации ожидается увеличение числа БК и реестровых систем, а также объемов хранящихся в них материалов, в том числе клеточных линий, предназначенных для применения в клинических целях.

Ключевые слова: линии клеток; банки клеток; реестры клеточных линий; биомедицинские клеточные продукты; регенеративная медицина

Для цитирования: Рачинская ОА, Чапленко АА, Мельникова ЕВ, Семенова ИС, Олефир ЮВ. Мировая практика хранения клеточных линий человека, предназначенных для применения в клинических целях. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2018;18(4):216–224. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2018-18-4-216-224>

Контактное лицо: Рачинская Ольга Анатольевна; Rachinskaya@expmed.ru

International Practice of Storing Human Cell Lines Intended for Clinical Use

О. А. Rachinskaya*, А. А. Chaplenko, Е. V. Melnikova, I. S. Semenova, Yu. V. Olefir

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

Currently, the Russian Federation does not have a well-established state-controlled market for cell banks (CB) containing cell material that is potentially applicable for clinical purposes. Cryopreservation of cells in cell bank (CB) is an important step in the production of a number of biomedical cell products and makes it possible to overcome difficulties faced by manufacturers during production and storage of large amounts of cell material. At present there are a large number of human cell lines in the world, which are stored in CB owned by commercial and public organisations in different countries. In addition, new cell lines are being banked every year. All this makes it difficult to find cell material suitable for production purposes or that could potentially be used as donor material in clinics. This study analysed the international practice of storing human cell lines for clinical use. The authors of the study systematised the existing CB worldwide and analysed regulatory documents governing the activities of these banks in different countries. The analysis revealed a trend towards formation of CB, often specialising in certain types of cells, as well as a trend towards creation of registries giving full information about cell lines including data on their scientific application. The increasing development and clinical use of cell therapy products in the Russian Federation and abroad will most likely lead to the increase in the number of CB and registry systems, as well as amounts of materials stored in them, including cell lines intended for clinical use.

Key words: cell lines; cell banks; cell line registries; biomedical cell products; regenerative medicine

For citation: Rachinskaya OA, Chaplenko AA, Melnikova EV, Semenova IS, Olefir YuV. International practice of storing human cell lines intended for clinical use. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2018;18(4):216–224. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2018-18-4-216-224>

Corresponding author: Olga A. Rachinskaya; Rachinskaya@expmed.ru

В последнее время наблюдается значительный рост интереса мирового сообщества не только к научному и технологическому развитию регенеративной медицины и клеточной терапии, но и к коммерциализации продуктов в данных областях. По оценкам экспертов, ожидается увеличение мирового рынка лекарственных препаратов для клеточной и генной терапии, тканевой инженерии и комбинированных продуктов с 2016 по 2023 г. со среднегодовым темпом роста (compound annual growth rate) в 32,2 %¹. Более 800 продуктов регенеративной медицины, принадлежащих 700 компаниям-разработчикам, находятся на разных стадиях клинических исследований. Данные препараты предназначены для лечения онкологических, сердечно-сосудистых, нейродегенеративных, инфекционных и иммунных заболеваний, нарушений метаболизма и расстройств опорно-двигательного аппарата, орфанных заболеваний, а также для применения в косметологии [1, 2]. Несмотря на значительный прогресс в области регенеративной медицины существует ряд трудностей на разных этапах создания препаратов. Одной из проблем является внедрение в медицинскую практику аллогенных препаратов клеточной терапии. Помимо взаимодействия чужеродных клеток с иммунной системой реципиента много вопросов связано с техническими аспектами, в том числе с наработкой большого объема стандартизованного клеточного материала, а также с возможностью длительного хранения такого материала. Таким образом, требуется создание охарактеризованных согласно требованиям надлежащих практик и других нормативно-правовых документов банков клеток (БК): главных БК и рабочих БК. Характеристика линий, заложенных в банк, как правило, должна включать определение специфического фенотипа и генотипа клеток, пролиферативного потенциала, генетической стабильности, стерильности, отсутствия вирусной и микоплазменной контаминации [3].

БК и реестры становятся важным ресурсом международного доступа к клеточным линиям разного происхождения и назначения (для использования в научных и клинических целях), качество которых находится в большинстве стран под надзором органов контроля. БК представляют собой коллекции клеточных материалов, данные по которым систематизированы (например, UK Stem Cell Bank, WiCell International Stem Cell Bank). Реестры клеточных линий (например, International Stem Cell Registry) представляют собой виртуальные базы данных или каталоги линий клеток, хранящиеся на базе различных организаций (биобанков, лабораторий, клиник, производственных площадок и др.). БК и реестры имеют взаимодополняющее значение.

При классификации банков стволовых клеток (СК) Rosario M. Isasi и Bartha M. Knoppers [4] выделяют:

- государственные банки общего пользования (UK Stem Cell Bank; Valencia Stem Cell Bank);
- банки при организациях (Tel Aviv Sourasky Medical Center Cell Bank);
- коммерческие банки (WiCell International Stem Cell Bank);
- локальные банки при лабораториях (Kyoto University, France Biomedical Agency);
- специализированные централизованные банки, которые предоставляют материал для научно-исследовательских институтов и лабораторий (UK Stem Cell Bank, Singapore Stem Cell Bank);
- национальные центры хранения, специализирующиеся на клетках определенного типа, доступные для широкого круга исследователей (Indian National Centre for Stem Cell Science).

Кроме того, под БК понимают и международные реестры клеточных линий (International Stem Cell Registry, European Human embryonic stem cell Registry) [4].

Цель работы — исследование мировой практики хранения клеточных линий человека, предназначенных для применения в клинической практике.

История создания банков стволовых клеток

История развития клеточной терапии насчитывает уже более пяти десятилетий. Первоначально она нашла применение для борьбы с такими тяжелыми заболеваниями крови, как лейкомия, для лечения которых требовался источник «новых» гемопоэтических клеток [5–7]. Французский онколог G. Mathe совершил первую трансплантацию костного мозга (КМ) в 1959 г. пациентам, получившим большую дозу облучения. В этом же году были осуществлены две успешные трансплантации КМ детям с врожденным иммунодефицитом [5]. Трансплантация СК, полученных из КМ, была впервые осуществлена группой исследователей и врачей под руководством нобелевского лауреата 1990 года E. Donnall Thomas в США [6]. За последующие годы трансплантация СК КМ получила широкое распространение при лечении ряда онкологических и гематологических заболеваний, нарушений иммунной системы и обмена веществ [7].

Сложности в подборе доноров для аллогенных трансплантаций и в осуществлении процедуры забора материала привели к поискам других источников гемопоэтических клеток, таких как периферическая и пуповинная кровь (ПК) [8]. Преимуществом использования СК из ПК является возможность трансплантации частично совместимых образцов по системе главного комплекса гистосовместимости (Human Leucocyte Antigen, HLA), а также возможность длительного хранения тестированных и HLA-типированных образцов [9]. Необходимость наработки большого количества клеточного материала и возможность его длительного хранения привели к созданию по всему миру криобанков, целью работы которых стало обеспечение качества и безопасности донорского материала [10, 11]. В мире существуют банки ПК двух типов [12]:

- частные коммерческие банки, где хранятся именные образцы ПК, финансируемые частными лицами, имеющими впоследствии возможность использования своего материала, хранящегося в банке;
- некоммерческие донорские банки, в которых безвозмездно закладываются образцы крови для дальнейшей аллогенной трансплантации.

Во многом благодаря развитию глобальной сети банков ПК в 2009 г. число трансплантаций ПК превысило число трансплантаций костного мозга [13, 14].

С развитием регенеративной медицины возникла необходимость хранения не только гемопоэтических, но и мезенхимальных стволовых клеток (МСК), получаемых как из КМ и периферической крови, так и из жировой ткани (ЖТ), пульпы зубов и других тканей, имеющих соединительнотканый компонент [15]. Обеспечение большого числа пациентов препаратами на основе клеток невозможно достигнуть при использовании непрерывного процесса культивирования клеток. Для этого необходимо производить и сохранять (криоконсервировать) большие партии клеток, а значит необходимо создавать БК [16]. В последнее время в мире наблюдается тенденция к образованию крупномасштабных банков и систем для хранения эмбриональных стволовых клеток (ЭСК) и СК с индуци-

¹ Global Regenerative Medicines Market Overview. Allied Market Research, 2016. <https://www.alliedmarketresearch.com/press-release/regenerative-medicines-market.html>

рованной плюрипотентностью (индуцированные плюрипотентные стволовые клетки, ИПСК)².

Создание и функционирование БК различного происхождения зависит от действующих законодательных норм разных стран по работе с тем или иным клеточным материалом. Так, в разных странах мира отсутствует единый подход к использованию ЭСК. Например, в США для исследований могут быть использованы только линии ЭСК, полученные до 9 августа 2001 г. По данным Национального института здоровья (National Institutes of Health, NIH) США, количество таких линий составляет 11. Во Франции, помимо работы с уже существующими линиями ЭСК, существует возможность получения новых клеточных линий для терапевтического клонирования органов и тканей больного человека. В Великобритании, Бельгии, Швеции разрешено получение линий ЭСК из предимплантационных зародышей (до 14-го дня развития) и их хранение в криобанках. В Германии и Швейцарии запрещено получение ЭСК, но разрешено использование ввезенных из других стран ЭСК, а также получение СК из тканей взрослого человека. В Японии также разрешено клонировать предимплантационные зародыши для выделения ЭСК и создания банков из ЭСК производных линий. В настоящее время ведутся активные исследования по получению линий ЭСК человека в Индии и Китае [17].

Современная законодательная база всех стран, даже тех, в которых разрешено получение и работа с ЭСК человека, направлена на регулирование и снижение числа появления новых линий в связи с аспектами, предъявляемыми морально-этическими комитетами этих стран. Так, комитетом по исследованиям стволовых клеток Великобритании (The Committee on Stem Cell Research) были составлены рекомендации по необходимости снижения числа исследовательских организаций, которые могли бы получать новые клеточные линии СК, что, в свою очередь, привело бы к снижению востребованности в научных кругах человеческих тканей и эмбрионов³.

Общество по вопросам репродукции человека и эмбриологии (Human Fertilisation and Embryology Authority, HFEA) требует при лицензировании новых выделенных клеточных линий ЭСК человека обязательное депонирование их в банке СК Великобритании⁴. Аналогичным образом, во Франции и Испании все линии СК, вне зависимости от того, созданы они были на средства частного или государственного финансирования, должны быть депонированы в соответствующих национальных БК. В Национальном банке стволовых клеток США также необходимо закладывать все плюрипотентные клеточные линии, полученные с использованием федеральных средств [4].

Банки линий клеток, предназначенных для целей клинического применения

В мире существует большое число различных по назначению и организации банков, в которых хранятся линии клеток, предназначенные для применения в клинических целях. Все эти банки условно можно разделить на следующие группы:

1. Государственные некоммерческие банки. Большинство существующих на данный момент клеточных линий, потенциально применимых в клинической практике, охарактеризовано и находится на хранении в крупных государственных некоммерческих банках. Главная задача таких банков — системати-

зация и упрощение работы с линиями клеток различных научных и коммерческих структур. В основном такие БК хранят линии СК разного происхождения. Линии дифференцированных соматических клеток встречаются намного реже.

Одним из первых, в 2002 г., был создан банк СК Великобритании (UK Stem Cell Bank), который в настоящий момент представляет собой международный ресурс для исследования и клинического применения СК. Банк СК Великобритании является частью инфраструктуры по регенеративной медицине, осуществляя банкирование фетальных, эмбриональных и постнатальных СК человека, полученных от доноров как внутри страны, так и за ее пределами при условии, что клеточный материал соответствует требованиям, предъявляемым Руководящим комитетом Великобритании (UK Steering Committee), изложенным в Кодексе практики использования линий СК человека (UK Code of Practice for the Use of Human Stem Cell Lines). Клеточные линии подготовлены к хранению с соблюдением требований Надлежащей производственной практики (GMP), препятствующих возникновению риска контаминации и гарантирующих их безопасность. Доступ к линиям клеток могут получить исследователи из академических учреждений, фармацевтические компании, а также другие государственные и коммерческие структуры Великобритании и других стран. Банк поставляет два типа клеток: для использования в лабораторных/научных целях («laboratory» grade stem cell lines) и клинических целях («clinical» grade stem cell lines). Первый тип линий клеток не может быть использован в клинических целях. Исследования, связанные с такими линиями, не могут проводиться на людях. Эмбриональные стволовые клетки можно использовать только для получения знаний, связанных с процессами эмбриогенеза, или знаний о серьезных заболеваниях человека и способах их лечения. Банкирование новых линий СК осуществляется при оформлении согласия от донора и под контролем комитета по этике (Research Ethics Committee), а в случае банкирования ЭСК человека еще и Кодексом практики использования линий СК человека (UK Code of Practice for the Use of Human Stem Cell Lines)⁵.

Еще одним крупным проектом по созданию общей системы обращения СК в научных и коммерческих целях является Европейский банк для индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (European Bank for induced pluripotent Stem Cells, EBiSC), созданный при поддержке центра по развитию инновационной медицины (Innovative Medicines Initiative) и Европейской федерации фармацевтических производителей и ассоциаций (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations). EBiSC был разработан для удовлетворения растущего спроса на качественные, пригодные для исследовательских и клинических целей линии ИПСК.

EBiSC представляет централизованную некоммерческую структуру, состоящую из большого числа площадок разных стран Европы, осуществляющих различные типы деятельности, связанные с ИПСК, и упрощающую взаимоотношения между ними, в том числе нескольких БК. В этих банках на настоящий момент хранится более 500 линий ИПСК, полученных от здоровых доноров разных возрастов, линий, служащих моделями нейродегенеративных заболеваний, мышечных дистрофий, болезней сердечно-сосудистой системы и глаз, а также линий фибробластов кожи, СК из ЖТ, периферической крови, КМ.

² Официальный сайт European Bank for induced pluripotent Stem Cells. <https://www.ebisc.org>

³ UK Stem Cell Bank. 2010. Code of Practice for the Use of Human Stem Cell Lines. Stem Cell Steering Committee. London. <https://mrc.ukri.org/documents/pdf/code-of-practice-for-the-use-of-human-stem-cell-lines/>

⁴ Human Fertilisation and Embryology Act 1990 (amended 26 November 2008). http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130103185616/http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_080206.pdf

⁵ Официальный сайт UK Stem Cell Bank. <http://www.nibsc.org/ukstemcellbank>

Система рассчитана на хранение 10000 образцов и может обрабатывать тысячу линий в год.

Примеры крупных зарубежных БК приведены в таблице 1. Следует отметить, что существует гораздо большее число некоммерческих государственных банков. Однако многие банки, заявляя о хранении на их базе клеток, которые могут быть использованы для производства препарата для клеточной терапии и применения в клинической практике, не раскрывают перечни (каталоги) конкретных клеточных линий в открытом доступе (сайты в сети Интернет, литературные источники).

2. Производственные банки клеток. С развитием регенеративной медицины увеличивается число БК, созданных для обеспечения клеточным материалом конкретных коммерческих организаций, осуществляющих производство препаратов на основе клеток для медицинского применения. Депонированные в банки на данный момент клеточные линии используются преимущественно для производства аллогенных препаратов.

Так, для производственных нужд корпорации создан БК при Organogenesis (США), производящий такие лекарственные средства в области регенеративной медицины, как Apligraf, Gentuit, Dermograft, используемые для заживления ран и регенерации мягких тканей [18].

Хранение используемых в производстве клеточных линий в собственном БК осуществляет и американская компания BioE, которая занимается как разработкой инструментально-технологической базы, так и внедрением на рынок медицинских

услуг СК, полученных из ПК человека, а также препаратов для регенеративной медицины на их основе. С помощью технологии PreraCute из одной СК, выделенной из ПК, компанией были получены множественные клеточные линии — Multi-Lineage Progenitor Cell™ (MLPC™). Способность этих клеточных линий к дифференцировке в гепатоциты, остеобласты, нейроны постоянно контролируется и проверяется⁶.

Компания Osiris Therapeutics, Inc. (Колумбия) производит препараты на основе МСК из КМ и ПК для лечения реакции «трансплантат против хозяина», лечения болезни Крона и инфаркта миокарда (Osteocel, Remestemcel-L, Prochymal, Cartiform), для получения которых в коммерческом масштабе при производстве имеются криохранилища⁷.

3. Банки персонального хранения СК. Такие банки, как правило, образованы на базе уже существующих банков ПК и других биоматериалов. Обычно они осуществляют коммерческую деятельность по хранению именных образцов ткани и аутологичных линий СК.

Американская корпорация CryoStem (CRYO) с 2008 г. занимает лидирующие позиции в области биотехнологии и стандартизации процессов выделения, хранения и применения в регенеративной и персонализированной медицине как аутологичной ЖТ, так и выделением МСК ЖТ (ATCELL™) с последующим их культивированием, криоконсервацией, а также возможностью дальнейшей специфической дифференцировки в адипоциты, остеоциты или хондроциты⁸.

⁶ Официальный сайт «BioE LLC». <http://www.bioe.com>

⁷ Официальный сайт «Osiris Therapeutics, Inc». <http://www.osiris.com>

⁸ Официальный сайт «American CryoStem». <http://www.americancryostem.com>

Таблица 1. Примеры зарубежных банков клеточных линий, предназначенных для применения в клинических целях
Table 1. Examples of foreign cell banks intended for clinical use

| Наименование | Страна | Тип клеток | Адрес сайта |
|--|-----------|--|---|
| European Bank for induced pluripotent Stem Cells (EBiSC), в том числе: | Страны ЕС | СК от здоровых доноров и клетки — модели заболеваний | https://www.ebisc.org |
| - Culture Collections of Public Health England (ECACC) | ВБ | ИПСК, лимфообласты, дифференцированные соматические клетки | https://www.phe-culturecollections.org.uk |
| - Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik (IBMT) | Германия | ИПСК | https://www.ibmt.fraunhofer.de |
| - Charite Universitätsmedizin Berlin | Германия | ЭСК, фетальные СК, постнатальные СК | http://www.b-crt.de |
| - University of Newcastle Upon Tyne | ВБ | ЭСК, фетальные СК, ИПСК, дифференцированные соматические клетки | http://www.ncl.ac.uk/nesci |
| - Instituto de Salud Carlos III (Spanish Stem Cell Bank) (BNLC) | Испания | ИПСК от здоровых доноров и клетки — модели заболеваний | http://www.eng.isciii.es |
| - Center of Regenerative Medicine in Barcelona (CMR[B]) | Испания | ЭСК, ИПСК | https://www.cmr.b.eu |
| - Principe Felipe Research Center (Valencia Stem Cell Bank) | Испания | ЭСК от здоровых доноров и клетки — модели заболеваний | http://www.cipf.es |
| UK Stem Cell Bank (UKSCB) | ВБ | ЭСК, фетальные СК, постнатальные СК | http://www.nibsc.org/ukstemcellbank |
| WiCell International Stem Cell Bank | США | ЭСК, ИПСК, ИПСК моделей заболеваний, генетически модифицированные ЭСК, нейральные прогениторные клетки | https://www.wicell.org |
| Stem Med | Сингапур | гемопоэтические СК, МСК ЖТ | http://stem-med.sg |
| RIKEN Bioresource Center | Япония | ЭСК, СК ПК, МСК, ИПСК | http://cell.brc.riken.jp/en/hes |
| NIBIOHN JCRB Cell Bank | Япония | МСК | http://cellbank.nibiohn.go.jp/english |

Примечание. ВБ — Великобритания, СК — стволовые клетки, МСК — мезенхимальные стволовые клетки, ЭСК — эмбриональные стволовые клетки, ИПСК — стволовые клетки с индуцированной плюрипотентностью, ЖТ — жировая ткань, ПК — пуповинная кровь.

Выделение и депонирование МСК пульпы зубов осуществляет Provia Laboratories, LLC (США)⁹.

Интересный симбиоз представляет собой корейская компания MEDIPOST Co., Ltd, включающая как банк пуповинной крови для хранения именных образцов, так и высокотехнологичное производство препаратов для клеточной терапии. Компании принадлежит производство Cartistem — препарата, предназначенного для лечения дефектов коленного сустава, для аллогенного применения на основе МСК ПК; Pneumostem — препарата, предназначенного для лечения бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей, для аллогенного применения на основе МСК ПК. На данный момент препарат прошел вторую фазу клинических исследований в Корее. Третий препарат на основе МСК ПК Neurostem — для лечения болезни Альцгеймера — проходит фазу 1/2а клинических исследований в Корее и готовится к клиническим исследованиям FDA в США¹⁰.

На базе Института биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси в Центре клеточных технологий в период 2010–2014 гг. был создан банк с целью криоконсервирования и хранения культур МСК ЖТ человека, используемых в медицинской практике. На долговременной основе в банке могут храниться материалы 13 тысяч пациентов, а на кратковременной — материалы 40 тысяч пациентов. В декабре 2014 г. в рамках государственной программы при этом же институте был открыт Республиканский научно-медицинский центр «Клеточные технологии», главное назначение которого заключается в лечении заболеваний с использованием аутологичных МСК ЖТ (ожоги, раны, пролежни, трофические язвы, болезни пародонта, лечение суставов и др.). Культура МСК ЖТ человека зарегистрирована как биомедицинский клеточный продукт (БМКП) в Министерстве здравоохранения Республики Беларусь¹¹. В 2012–2014 гг. на базе Центра клеточных технологий создано производство БМКП, соответствующее международным стандартам GMP.

Особенности создания банков клеток, предназначенных для применения в клинических целях

Было доказано, что СК хорошо выдерживают заморозку без существенной потери жизнеспособности [20]. Несмотря на успехи, достигнутые в криоконсервации, хранение СК в масштабах банков сопряжено с некоторыми техническими трудностями. Одним из ключевых моментов является необходимость соблюдения правил GMP на протяжении всего технологического процесса: от забора до замораживания и хранения клеточного материала [21, 22]. Соблюдение правил GMP достигается, главным образом, внедрением стандартных операционных процедур и соответствующей программой обеспечения качества на производстве.

Кроме того, осуществляются трудоемкие и дорогостоящие работы по подтверждению сопоставимости между клеточным материалом из разных источников (мастер-банков). Решение таких задач осложняется наличием большого числа клеточных линий, полученных до разработки и внедрения в практику принципов GMP [18].

Другой важный момент — разработка и использование реагентов класса GMP, нетоксичных криопротекторов и свободных от белка животного происхождения сывороток, которые будут применяться для выделения, культивирования и криоконсервации клеток. Опасность использования сывороток с белками животного происхождения заключается в трудности удаления белков из клеточной суспензии, так как их наличие в конечном продукте может привести к возникновению нежелательных реакций у пациентов при трансплантации таких клеток [15]. Использование аутологических сывороток тоже сопряжено с рядом трудностей¹²: процесс их производства дорогостоящий и требует предоперационного донорства крови у пациента [23].

Необходимо отметить проблему подтверждения подлинности клеточного материала, входящего в состав готового продукта и клеточной линии-предшественницы. Подобные проблемы отмечаются и при производстве таких клеточных продуктов, как Apligraf и Gintuit (Organogenesis, США). Из-за большого числа производственных особенностей, приводящих к изменению характеристик клеток и их пролиферативной активности, компания регулярно заменяет клеточные линии мастер-банка. Поэтому компания разработала протоколы подтверждения сопоставимости (идентичности) новых клеточных линий с ранее использованными. При изготовлении препарата Apligraf каждая новая клеточная линия характеризуется по показателям качества, безопасности, морфологии клеток и функциональности трехмерной конструкции препарата, утвержденным FDA, чтобы подтвердить ее сопоставимость с ранее используемой клеточной линией¹³.

Следует уделять внимание хранению, упаковке и транспортированию клеточного материала, предотвращению возможности инфекционной кросс-контаминации между образцами и между персоналом и материалом [21].

Реестры клеточных линий, предназначенных для применения в клинических целях

Разветвленная сеть государственных и коммерческих банков по всему миру часто затрудняет работу клиник, научных центров, органов регуляции и надзора и других заинтересованных сторон, осложняя подбор донорского материала и определенных линий клеток с необходимыми специфическими характеристиками. Поэтому в мире создаются разнообразные реестры исходных донорских материалов (например, пуповинной и периферической крови, костного мозга), а также заложенных на хранение линий клеток различного происхождения и хранящихся в БК разных стран мира. Чаще всего встречаются реестры СК человека, в том числе гемопоэтических СК, ЭСК и ИПСК.

Так, при поддержке Центра наук о жизни Массачусетса (Massachusetts Life Sciences Center) совместно с Гарвардским институтом стволовых клеток (Harvard Stem Cell Institute) был создан международный реестр СК (International Stem Cell Registry). Он был организован для создания доступной базы данных по существующей информации о СК человека: в том числе ЭСК и ИПСК. Реестр включает информацию о клеточных линиях от некоммерческих организаций, академических центров,

⁹ Официальный сайт «Provia Laboratories, LLC». <http://www.store-a-tooth.com>

¹⁰ Официальный сайт компании «Medipost Co., Ltd». <http://www.medi-post.com>

¹¹ Государственный реестр БМКП республики Беларусь, № БМКП-7.103082 от 31.07.2015. <http://celltech.by/>

¹² EudraLex. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. V. 4. Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medical Products. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2017_11_22_guidelines_gmp_for_atmps.pdf

¹³ Gintuit. Highlights of prescribing information. <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM295525.pdf>

банков СК и промышленности, базирующейся в США и других странах мира¹⁴.

Реестр плюрипотентных СК человека (Human Pluripotent Stem Cell Registry) является общедоступным глобальным реестром линий плюрипотентных СК человека и дает возможность осуществить подробный обзор текущего состояния исследований с их использованием, а также производить поиск линий клеток с полной информацией о них. Любой ученый или учреждение могут зарегистрировать в реестре полученные ими линии СК при подтверждении их характеристик¹⁵.

Нормативные документы по регулированию создания и деятельности банков клеток

С широким разнообразием банков и разнородностью хранящихся в них образцов клеток сопряжен целый ряд трудностей регуляторного характера, которые усугубляются отсутствием современной и адекватной нормативно-правовой базы, позволяющей эффективно взаимодействовать различным отраслям здравоохранения и производства, научным базам и организациям по хранению подобного биоматериала.

Стандарты по организации БК, используемых для применения в клинических целях, отражены в ряде документов ведущих регуляторных органов США, Европы и Японии, которые гармонизированы между собой:

1. U.S. Food and Drug Administration: Current Good Manufacturing Practice (cGMP) guidelines:

- Current Good Manufacturing Practice (cGMP) guidelines — 21 CFR 1271, разделы 210, 211, 610¹⁶;

- Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy¹⁷.

2. European Medicines Agency:

- Guideline on human cell-based medicinal products¹⁸;

- Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products.

3. International Conference on Harmonisation:

- Viral Safety Evaluation for Cells of Human or Animal Origin (Q5A)¹⁹;

- Derivation and characterization of cell substrates (Q5D)²⁰.

В Правилах проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза (решение № 89)²¹, к которым относится группа высокотехнологических препаратов, включая лекарственные препараты на

основе клеток (решение № 78)²², приводится определение БК, а также указываются рекомендации по его созданию и поддержанию, которые не противоречат нормативным документам ЕС, США и Японии, но не гармонизированы с ними.

Опыт создания банков клеток, предназначенных для применения в клинических целях, в Российской Федерации

В настоящее время в Российской Федерации наблюдается увеличение интереса к возможности хранения биологического материала с последующим трансплантированием клеточной массы или даже получения из него определенного типа клеток (например, СК) при необходимости лечения ряда заболеваний. В связи с этим появляется все большее число банков ПК и других тканей человека, в основном персональных банков, осуществляющих хранение материала на коммерческой основе.

В ряде банков персонального и/или общественного хранения биоматериалов, в основном ПК, есть возможность банкирования гемопоэтических СК или МСК, полученных из различных тканей. Подобной деятельностью занимается ряд коммерческих структур, таких как ООО «Транс-Технологии»²³, ООО «Криоцентр»²⁴, «Гемабанк»²⁵, банк СК при клинике «Мать и дитя»²⁶, Краевой клинический центр г. Владивостока²⁷, а также государственных бюджетных учреждений, например, Оренбургский банк СК, организованный на базе Оренбургской областной клинической станции переливания крови, или донорский банк СК (БСК) ПК на базе станции переливания крови Департамента здравоохранения города Москвы²⁸. В Покровском банке СК осуществляется криозамораживание концентрата СК из крови доноров: выделение с последующим полным обследованием согласно международным стандартам и хранением клеток CD34⁺ из ПК. Кроме того, на базе этого банка разработаны технологии подготовки клеточных продуктов, предназначенных для лечения аллергических реакций, аутоиммунных заболеваний, ожогов, ишемии нижних конечностей, неврологических заболеваний, трофических язв, а также в травматологии, ортопедии и стоматологии²⁹.

В Центре биомедицинских технологий, созданном при Федеральном медицинском биофизическом центре им. А.И. Бурназяна, создан криобанк, в котором осуществляется депонирование клеток и тканей человека из различных источников для потенциального клинического применения. Помимо этого, в криобанке ведется реестр и резервное хранение всех клеточ-

¹⁴ Официальный сайт «International Stem Cell Registry» in the University of Massachusetts Medical School». <https://www.umassmed.edu/isrc/>

¹⁵ Официальный сайт «Human Pluripotent Stem Cell Registry». <https://hpscereg.eu>

¹⁶ U.S. FDA. Current Good Manufacturing Practice (CGMP) Regulations <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/UCM081670.pdf>

¹⁷ U.S. FDA. Guidance for Industry. Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy. <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/UCM081670.pdf>

¹⁸ EMEA/CHMP Guideline on human cell-based medicinal products (CPMP/BWP/410869/2006). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003894.pdf

¹⁹ ICH harmonized tripartite guideline. Viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin Q5A (R1). http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q5A_R1/Step4/Q5A_R1_Guideline.pdf

²⁰ CPMP/ICH/294/95 ICH harmonized tripartite guideline. Derivation and characterization of cell substrates used for production of biotechnological/biological products, Q5D. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q5D/Step4/Q5D_Guideline.pdf

²¹ Совет Евразийской экономической комиссии. Решение № 89 от 03.11.2016. Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза.

²² Совет Евразийской экономической комиссии. Решение № 78 от 03.11.2016. О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения.

²³ Официальный сайт Санкт-Петербургского банка стволовых клеток ООО «Транс-Технологии». <http://cbio.ru/company/id/5019/>

²⁴ Официальный сайт ООО «КриоЦентр». <https://www.cryocenter.ru/tech>

²⁵ Официальный сайт банка стволовых клеток «Гемабанк». <http://gemabank.ru/nashi-uslugi/hranenie>

²⁶ Официальный сайт Перинатального Медицинского Центра «Мать и дитя». <http://mamadeti.ru>

²⁷ Официальный сайт Краевого клинического центра специализированных видов медицинской помощи. <http://kkcsvmp.ru>

²⁸ Официальный сайт ГБУЗ города Москвы «Центр крови им. О.К. Гаврилова ДЗМ». <https://www.spkdzm.ru>

²⁹ Официальный сайт Покровского банка стволовых клеток. <http://stemcellbank.spb.ru>

ных продуктов, разработанных и подготовленных к применению в Центре³⁰.

В настоящий момент в Российской Федерации преобладают разработки аутологичных препаратов, для производства которых создание БК не требуется. Число препаратов на основе клеток аллогенного происхождения намного меньше. Однако разработки таких препаратов и их испытания проводятся в ряде научных и медицинских центров. Так, например, в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова имеются экспериментальные образцы культур клеток, используемые для разработки суспензионной тканеинженерной конструкции для лечения стрессового недержания мочи [24]. Однако фенотип большинства подобных клеток на настоящий момент не охарактеризован и линии клеток не имеют соответствующих паспортов, что позволяет применять их только для научных целей. На базе Института цитологии РАН были получены несколько клеточных продуктов, в том числе «Эквивалент дермальный» для лечения ожогов. Для соответствия стандартам GMP при производстве этих клеточных продуктов на базе института сообщается о создании криобанка охарактеризованных клеток кожи человека [25].

В России отсутствует контроль за деятельностью БК со стороны государства. На сегодняшний день лишь разработаны требования к их созданию, которые отражены в следующих документах:

- Приказ Минпромторга № 916 («Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств» от 14 июня 2013 г.). Утверждает правила создания БК, используемых для производства разных групп лекарственных средств, в том числе лекарственных препаратов терапии соматическими клетками, генной терапии и тканевой инженерии³¹;

- ГОСТ Р52249-2009 («Правила производства и контроля качества ЛС»)³²;

- Приказ Минздрава № 325 («О развитии клеточных технологий в Российской Федерации» от 25 июля 2003 г.), который утверждает Положение о Банке СК пуповинной/плацентарной крови человека. Банк СК существует как отдельное подразделение организации с множеством задач (в данном документе требования к помещениям не определены)³³;

- СанПиН 2.1.3.2630-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность», в которых отражены требования, предъявляемые к помещениям, в которых организованы криохранилища³⁴.

С 2016 г. обращение препаратов на основе клеток в России регулирует Федеральный закон № 180 «О биомедицинских клеточных продуктах» от 23 июня 2016 г. (далее 180-ФЗ). В нем приводится определение клеточной линии, входящей в состав БМКП, приготовление клеточной линии (статья 4) и указывается необходимость разработки правил их хранения (статья 27). На работы с ЭСК имеются законодательные ограничения (статья 3), запрещающие использование в медицинских целях клеточного

материала, полученного путем прерывания процессов развития эмбриона или плода человека или нарушения такого процесса³⁵.

Кроме того, следует отметить, что с закреплением юридической нормы о возможности разрабатывать, производить и использовать в России медицинские препараты, основанные на жизнеспособных клетках человека, принятием 180-ФЗ и нормативно-правовых актов, призванных обеспечить его действие, были разработаны «Требования к организации и деятельности биобанков и правил хранения биологического материала, клеток для приготовления клеточных линий, клеточных линий, предназначенных для производства биомедицинских клеточных продуктов, биомедицинских клеточных продуктов», утвержденные приказом № 842н Минздрава России от 20 октября 2017 г.³⁶ Данный приказ Минздрава России является первым нормативно-правовым актом, касающимся непосредственно клеточных линий (а не ПК или КМ), содержащим законодательные нормы деятельности биобанков по хранению клеточных линий и биомедицинских клеточных продуктов, обязательные к исполнению, и определяющим требования к персоналу, помещениям, оборудованию и документации для хранения биологических объектов и БМКП, а также требования к системе обеспечения качества.

В России до принятия 180-ФЗ государственному регулированию подвергались только банки ПК и КМ. Банкирование клеточных линий преимущественно осуществлялось на базе научно-исследовательских организаций для их использования в научных целях. На сегодняшний день тенденции создания биобанков в Российской Федерации, объектами хранения которых будут являться непосредственно клеточные линии человека, будут связаны с производством БМКП.

Заключение

В результате исследования мировой практики хранения клеточных линий человека, предназначенных для применения в клинических целях, были выявлены трудности во взаимодействии разработчиков и производителей препаратов, клиник, а также регуляторных органов из-за отсутствия единого подхода к созданию и деятельности БК и реестров в разных странах. Кроме того, отсутствие единой базы данных по всем существующим в мире линиям клеток осложняет поиск разработчиками и клиниками линий клеток или донорского материала, обладающих определенными характеристиками.

Следует ожидать, что с развитием и дальнейшим внедрением в клиническую практику препаратов для клеточной терапии в мире и в Российской Федерации количество биобанков и объемы хранящихся в них материалов, в том числе клеточных линий, а также число реестровых систем будет только увеличиваться. На настоящий момент отмечается тенденция к образованию крупномасштабных банков, часто специализирующихся на определенных типах клеток, а также созданию реестров, дающих полную информацию о линиях клеток с данными научно-прикладного характера о них.

³⁰ Официальный сайт ФМБЦ имени А.И. Бурназяна ФМБА России. <http://www.fmbafmbc.ru>

³¹ Приказ Минпромторга России № 916 («Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств» от 14 июня 2013 г.).

³² ГОСТ Р52249-2009 («Правила производства и контроля качества лекарственных средств»). http://2007.fcpir.ru/docs/ZFT/drug_quality_rules.pdf

³³ Приказ Минздрава России № 325 («О развитии клеточных технологий в Российской Федерации» от 25.07.2003 г.). http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_43679/

³⁴ СанПиН 2.1.3.2630 -10 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность». <http://docs.cntd.ru/document/902217205>

³⁵ Федеральный закон от 23 июня 2016 г. № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах». <http://kremlin.ru/acts/bank/40894>

³⁶ Приказ Минздрава России от 20.10.2017 № 842н «Об утверждении требований к организации и деятельности биобанков и правил хранения биологического материала, клеток для приготовления клеточных линий, клеточных линий, предназначенных для производства биомедицинских клеточных продуктов, биомедицинских клеточных продуктов» (зарегистрировано в Минюсте России 28.03.2018 № 50555). http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_294503/

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00023-18-02 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590045-2).

Acknowledgments. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00023-18-02 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590045-2).

Информация об отсутствии конфликта интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Литература / References

1. Abbasalizadeh S, Pakzad M, Cabral JMS, Baharvand H. Allogenic cell therapy manufacturing: process development technologies and facility design options. *Expert Opin Biol Ther.* 2017;17(10):1201–19. <http://doi.org/10.1080/14712598.2017.1354982>
2. Мельникова ЕВ, Меркулова ОВ, Чапленко АА, Меркулов ВА. Дизайн доклинических исследований биомедицинских клеточных продуктов: особенности, ключевые принципы и требования. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2017;17(3):133–44. [Melnikova EV, Merkulova OV, Chaplenko AA, Merkulov VA. Design of pre-clinical studies of biomedical cell products: characteristics, key principles and requirements. *BIOPreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2017;17(3):133–44 (In Russ.)]
3. Harris DT. Stem cell banking for regenerative and personalized medicine. *Biomedicines.* 2014;2(1):50–79. <http://doi.org/10.3390/biomedicines2010050>
4. Isasi RM, Knoppers BM. Governing stem cell banks and registries: emerging issues. *Stem Cell Res.* 2009;3(2–3):96–105. <http://doi.org/10.1016/j.scr.2009.05.003>
5. Armitage JO. Bone marrow transplantation. *N Engl J Med.* 1994;330(12):827–38. <http://doi.org/10.1056/NEJM199403243301206>
6. Thomas ED, Lochte HL Jr, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med.* 1957;257(11):491–6. <http://doi.org/10.1056/NEJM195709122571102>
7. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2006;354(17):1813–26. <http://doi.org/10.1056/NEJMra052638>
8. Broxmeyer HE, Douglas GW, Hangoc G, Cooper S, Bard J, English D, et al. Human umbilical cord blood as a potential source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989;86(10):3828–32.
9. Кобзева ИВ, Астрелина ТА, Яковлева МВ, Подколзина ЭА, Карпова ЕЭ, Лебедева ЛЛ и др. Системный подход к обеспечению качества гемопоэтических стволовых клеток пуповинной крови для клинического применения. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия.* 2011;6(1):55–8. [Kobzeva IV, Astrelina TA, Yakovleva MV, Podkolzina EA, Karpova EE, Lebedeva LL, et al. A systemic approach to quality assurance of umbilical cord blood hematopoietic stem cells designed for clinical use. *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya = Cellular Transplantation and Tissue Engineering.* 2011;6(1):55–8 (In Russ.)]
10. Berz D, McCormack EM, Winer ES, Colvin GA, Quesenberry PJ. Cryopreservation of hematopoietic stem cells. *Am J Hematol.* 2007;82(6):463–72. <http://doi.org/10.1002/ajh.20707>
11. Solves P, Mirabet V, Perales A, Carbonell-Uberos F, Roig R. Banking strategies for improving the hematopoietic stem cell content of umbilical cord blood units for transplantation. *Cerr Stem Cell Res Ther.* 2008;3(2):79–84. <http://doi.org/10.2174/157488808784223096>
12. Исаев АА, Квашнина НВ, Приходько АВ. Банки пуповинной крови — деятельность, ее регулирование, перспективы. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия.* 2006;3(1):88–98. [Isaev AA, Kvashnina NV, Prikhod'ko AV. Cord blood banks: activity, its regulation, prospects. *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya = Cellular Transplantation and Tissue Engineering.* 2006;3(1):88–98 (In Russ.)]
13. Rocha V, Broxmeyer HE. New approaches for improving engraftment after cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16(1):126–32. <http://doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.11.001>
14. Broxmeyer HE. Umbilical cord transplantation: epilogue. *Semin Hematol.* 2010;47(1):97–103. <http://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2009.10.002>
15. Thirumala S, Scott Goebel WS, Woods EJ. Clinical grade adult stem cell banking. *Organogenesis.* 2009;5(3):143–54. <http://doi.org/10.4161/org.5.3.9811>
16. Stacey GN, Connon CJ, Coopman K, Dickson AJ, Fuller B, Hunt CJ, et al. Preservation and stability of cell therapy products: recommendations from an expert workshop. *Regen Med.* 2017;12(5):553–64. <http://doi.org/10.2217/rme-2017-0073>
17. Акопян АС, Белоусов ДЮ, Рысулы МР, Куликов АВ. Некоторые актуальные проблемы клинических исследований стволовых клеток. *Качественная клиническая практика.* 2010;(1):22–8. [Akopyan AS, Belousov DYU, Rysuly MR, Kulikov AV. Nekotorye aktual'nye problemy klinicheskikh issledovaniy stvolovykh kletok. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2010;(1):22–8 (In Russ.)]
18. Feigal EG, Tsokas K, Viswanathan S, Zhang J, Priest C, Pearce J, Mount N. Proceedings: international regulatory considerations on development pathways for cell therapies. *Stem Cells Transl Med.* 2014;3(8):879–87. <http://doi.org/10.5966/sctm.2014-0122>
19. Исаев АА, Мелихова ВС. Коммерческие аспекты выделения, хранения и применения стволовых клеток пуповинной крови: мировой опыт. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия.* 2008;3(4):66–70. [Isaev AA, Melikhova VS. Commercial aspects of isolation, storage and use of cord blood stem cells: the world experience. *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya = Cellular Transplantation and Tissue Engineering.* 2008;3(4):66–70 (In Russ.)]
20. Woods EJ, Pollok KE, Byers MA, Perry BC, Purttman J, Heimfeld S, et al. Cord blood stem cell cryopreservation. *Transfus Med Hemother.* 2007;34:276–85. <http://doi.org/10.1159/000104183>
21. Gimble JM, Katz AJ, Bunnell BA. Adipose-derived stem cells for regenerative medicine. *Circ Res.* 2007;100(9):1249–60. <http://doi.org/10.1161/01.RES.0000265074.83288.09>
22. Unger C, Skottman H, Blomberg P, Dilber MS, Hovatta O. Good manufacturing practice and clinical-grade human embryonic stem cell lines. *Hum Mol Genet.* 2008;17(R1):48–53. <http://doi.org/10.1093/hmg/ddn079>
23. Reuther T, Kettmann C, Scheer M, Kochel M, Iida S, Kubler AC. Cryopreservation of osteoblast-like cells: viability and differentiation with replacement of fetal bovine serum in vitro. *Cells Tissues Organs.* 2006;183(1):32–40. <http://doi.org/10.1159/000094904>
24. Макаров АВ, Арутюнян ИВ, Аполихина ИА, Тетерина ТА, Саидова АС, Адамян ЛВ. Тканеинженерные конструкции для лечения стрессового недержания мочи. В кн.: *Материалы II Национального конгресса по регенеративной медицине.* М.; 2015. С. 109–10. [Makarov AV, Arutyunyan IV, Apolikhina IA, Teterina TA, Saidova AS, Adamyan LV. Tissue engineering designs for the treatment of stress urinary incontinence. In: *Materials of the II National Congress on Regenerative Medicine.* Moscow; 2015. P. 109–10 (In Russ.)]

25. Блинова МИ, Никольский НН, Михайлова НА. 25-летний опыт применения дермального эквивалента: итоги и перспективы. В кн.: *Материалы II Национального конгресса по регенеративной медицине*. М.; 2015. С. 33–4.

[Blinova MI, Nikol'skiy NN, Mikhailova NA. 25 years experience in the use of dermal equivalent: results and prospects. In: *Materials of the II National Congress on Regenerative Medicine*. Moscow; 2015. P. 33–4 (In Russ.)]

Об авторах

Рачинская Ольга Анатольевна, канд. биол. наук, эксперт 1 категории лаборатории биомедицинских клеточных продуктов Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-8377-9205>

Чапленко Александр Андреевич, эксперт 2 категории лаборатории биомедицинских клеточных продуктов Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-1176-4658>

Мельникова Екатерина Валерьевна, канд. биол. наук, главный эксперт лаборатории биомедицинских клеточных продуктов Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-9585-3545>

Семенова Ирина Семеновна, канд. биол. наук, эксперт 1 категории лаборатории биомедицинских клеточных продуктов Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-9026-0508>

Олефир Юрий Витальевич, д-р мед. наук, генеральный директор ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-7652-4642>

Поступила 27.08.2018
После доработки 30.10.2018
Принята к публикации 15.11.2018

Authors

Olga A. Rachinskaya, Candidate of Biological Sciences, 1st Professional Category Expert of the Laboratory of Biomedical Cell Products of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-8377-9205>

Aleksandr A. Chaplenko, 2nd Professional Category Expert of the Laboratory of Biomedical Cell Products of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-1176-4658>

Ekaterina V. Melnikova, Candidate of Biological Sciences, Chief Expert of the Laboratory of Biomedical Cell Products of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-9585-3545>

Irina S. Semenova, Candidate of Biological Sciences, 1st Professional Category Expert of the Laboratory of Biomedical Cell Products of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-9026-0508>

Yuri V. Olefir, Doctor of Medical Sciences, Director General of Medicinal Products' Evaluation of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-7652-4642>

Received 27 August 2018
Revised 30 October 2018
Accepted 15 November 2018