

ОТ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ К БИМЕДИЦИНСКИМ КЛЕТОЧНЫМ ПРОДУКТАМ: ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ЖИЗНЕСПОСОБНЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

© *Е. В. Мельникова,* О. В. Меркулова, И. В. Борисевич, В. А. Меркулов*

*Научный центр экспертизы средств медицинского применения
Министерства здравоохранения РФ, Москва, 127051;
* электронный адрес: MelnikovaEV@exptmed.ru*

Разрабатываемые в настоящее время биомедицинские клеточные продукты (БМКП), а также продукты клеточных технологий, имеющих действующие бессрочно разрешения и лицензии на их использование, с 1 января 2017 г. регулируются Федеральным законом № 180-ФЗ от 23.06.2016 г. «О биомедицинских клеточных продуктах» и нормативно-правовыми актами, обеспечивающими его действие. Для некоторых медицинских технологий на сегодняшний день имеются положительные результаты практики клинического применения, однако правила производства, проведения доклинической оценки и клинических исследований таких препаратов до принятия № 180-ФЗ от 23.06.2016 г. не регулировались. Кроме того, для использования в практике здравоохранения БМКП должны пройти процедуру государственной регистрации. В обзоре представлены данные о типе препаратов на основе жизнеспособных клеток человека и опыте их применения до принятия № 180-ФЗ от 23.06.2016 г., а также о перспективных разработках, проводимых в Российской Федерации в области создания БМКП.

Ключевые слова: биомедицинские клеточные продукты, клеточные технологии, дендритно-клеточные вакцины, фибробласты, мультипотентные мезенхимные стромальные клетки, кардиомиобласты.

Принятые сокращения: БМКП — биомедицинские клеточные продукты, ГСК — гематопоэтические стволовые клетки, ДК — дендритные клетки, ИСКЧ — Институт стволовых клеток человека, КИ — клинические исследования, КМ — костный мозг, КМБ — кардиомиобласты, МСК — мультипотентные мезенхимные стромальные клетки, РС — рассеянный склероз, РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина», СДС — синдром диабетической стопы, Трег — регуляторные Т-клетки, SPRS — service for personal regeneration of skin.

Использование клеточных технологий и применение препаратов на основе клеток человека в России до принятия Федерального закона № 180-ФЗ от 23.06.2016 «О биомедицинских клеточных продуктах» (БМКП) регулировалось выданными разрешениями на применение новой медицинской технологии и лицензиями на осуществление медицинской деятельности при осуществлении высокотехнологичной медицинской помощи по применению клеточных технологий. Учреждение, которому могла быть выдана лицензия на применение клеточных технологий, должно было иметь лабораторию с высококвалифицированными специалистами, организованную с учетом всех требуемых норм санитарно-противоэпидемиологического режима и оснащенную современным сертифицированным оборудованием, деятельность в которой позволяла исключать ошибки вследствие «человеческого фактора» (Корсунский, Гата, 2005). Выдача подобных разрешений и лицензий производилась Росздравнадзором с 2004 г. до вступления в силу ФЗ № 323 от 21.11.2011 «Об основах здоровья граждан в Российской Федерации» 01.01.2012 и была прекращена в связи с отсутствием в данном законе понятия «новая медицинская технология». Выданные до 2007 г. разрешения имели ограниченный

срок действия, далее разрешения и лицензии выдавались бессрочно. По состоянию на 30.12.2011 на сайте Росздравнадзора в «Перечне медицинских технологий, разрешенных к применению в медицинской практике» (далее «Перечень...») содержались сведения как минимум о 16 действующих бессрочно разрешениях на получение (способ получения), культивирование, хранение, транспортировку или применение клеточных препаратов, которые в настоящее время должны быть отнесены к БМКП. Авторы настоящей статьи провели анализ клеточных технологий из «Перечня...», которые до настоящего времени использовались в отечественной медицинской практике, а также перспективных разработок в области создания БМКП.

В соответствии с «Перечнем...» на сегодняшний день в России возможно применение следующих клеточных продуктов: дендритно-клеточных вакцин, аутологичных и аллогенных фибробластов, мультипотентных мезенхимных стромальных клеток (МСК) жировой ткани и костного мозга (КМ), клеточного материала из плаценты и пуповины человека, кардиомиобластов (КМБ).

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Банк стволовых клеток Департамента здравоохра-

**Клиническое использование аллогенных МСК
в БСК ДЗМ**

Показания для трансплантации МСК	Число доз МСК из	
	КМ	плаценты
Трансплантация ГСК (создание условий для приживления ГСК, профилактика РТПХ)	11	2
Терапия РТПХ	11	14
Гипофункция трансплантированных ГС	1	—
Регенерация печени	—	6
Всего	23	22
Реципиент с диагнозом:		
острый лимфобластный лейкоз	4	4
острый миелобластный лейкоз	—	3
острый бифенотипический лейкоз	1	—
ювенильный миело-моноцитарный лейкоз	1	2
анемия Фанкони	4	3
апластическая анемия	3	1
аденолейкодистрофия	1	—
синдром Вискотт—Олдрича	1	1
тяжелый комбинированный иммунодефицит	1	—
лимфогистиоцитоз	2	—
хронический миелолейкоз	1	—
миелодиспластический синдром	3	2
остеопетроз	1	—
цирроз печени, связанный с HBV-инфекцией	—	3
первичный билиарный цирроз печени	—	2
хронический панкреатит	—	1
Всего	23	22

Примечание. БСК ДЗМ — Банк стволовых клеток Департамента здравоохранения города Москвы. Публикуется по: Астрелина, 2015, с любезного разрешения автора.

нения города Москвы» (БСК ДЗМ) стало первым государственным учреждением, созданным в 2003 г. для решения проблем клеточных технологий в российской практике здравоохранения и функционирующим до 2013 г. В составе БСК ДЗМ помимо образцов гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) пуповинной крови хранились образцы МСК плаценты и КМ (разрешение Росздравнадзора ФС № 2010/374 от 13.10.2010 г. — Экспансия *ex vivo* МСК). За период с 2010 г. по сентябрь 2013 г. в «БСК ДЗМ» было выдано 70 доз МСК КМ для клинического применения 23 пациентам при котрансплантации с ГСК и 42 дозы (26 образцов) МСК плаценты 22 пациентам (см. таблицу) (Астрелина, 2015).

МСК использовали преимущественно для профилактики и лечения реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) при (после) трансплантации ГСК. Использование клеточной терапии на основе МСК является перспективным направлением для лечения РТПХ (Vianello, Dazzi, 2008; Law, Chaudhuri, 2013). Положительный результат терапии РТПХ с помощью МСК объясняется тем, что МСК обладают иммуномодулирующими свойствами, в том числе благодаря продукции противовоспалительных цитокинов, замедляющих рост иммунокомпетентных клеток. Показано, что МСК подавляют пролифера-

цию лимфоцитов предположительно за счет катаболизма триптофана, необходимого для жизнедеятельности лимфоцитов, с помощью фермента индоламин-2,3-диоксигеназы, а также увеличивают устойчивость лимфоцитов к апоптозу посредством синтеза интерлейкина-7. При дифференцировке в Т-хелперы в присутствии МСК лимфоциты продуцируют меньше интерферона- γ и интерлейкина-17, которые отвечают за развитие РТПХ (Normanton et al., 2014). Возможно, в случае острой РТПХ МСК донора могут служить источником восстановления ниш для кроветворных клеток (Петинати и др., 2017).

В целом МСК изменяют профиль секреции цитокинов дендритных клеток (ДК), наивных и эффекторных Т-клеток и натуральных киллеров таким образом, что эти клетки иммунной системы меняют свой фенотип на противовоспалительный (Aggarwal, Pittenger, 2005; Shi et al., 2011; Mundra et al., 2013).

В «БСК ДЗМ» в 52 % случаях котрансплантацию МСК проводили однократно, в 17 % — двукратно, в 9 % — трехкратно, в 9 % — четырехкратно, в 4 % — шестикратно, в 4 % — восьмикратно и в 9 % случаях — 11 раз. В большинстве случаев (93.6 %) котрансплантацию МСК проводили в дозе 2 млн клеток на 1 кг массы пациента. Острые реакции наблюдались только при введении МСК плаценты у 4 детей (Астрелина, 2015).

Проблемами онкоиммунологии, относительно нового и перспективного направления в лечении рака, уже более 15 лет занимается клиника онкоиммунологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения РФ, где успешно применяется вакциноterapia ДК при кожной меланоме, саркоме мягких тканей, раке кишечника, а также раке почки. На сегодняшний день в ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» в клиническую практику внедрены две противоопухолевые вакцины (разрешение Росздравнадзора ФС № 2010/390 от 26.10.2010 — Иммунотерапия костномозговыми предшественниками ДК, сенсibilизированных фотомодифицированными опухолевыми клетками *in vivo*, больных с диссеминированными солидными опухолями). С 2010 г. коллективом специалистов научного отдела онкоиммунологии проведено более 1580 лечебных циклов для 203 больных, всего же с начала применения данной методики пролечено более 500 больных злокачественными новообразованиями.

При вакцинотерапии немодифицированными (генно-модифицированными) опухолевыми клетками показано клинически значимое противоопухолевое действие у 46.2 % больных с распространенными солидными опухолями (полный и частичный регресс — 5.9 %, минимальный регресс и стабилизация опухолевого процесса — 40.2 %) (Нехаева, 2014; Нехаева и др., 2014).

Противоопухолевая вакцина — персонализированный аутологичный продукт. В основе изготовления ДК-вакцины — ДК иммунной системы, отличительной особенностью которых является способность стимулировать иммунный ответ организма человека против злокачественной опухоли посредством активации CD4+ Т-хелперных клеток и CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов. Для получения дендритной вакцины необходимы два основных компонента (Нехаева, 2014; Марков и др., 2017): непосредственно ДК, получаемые из моноцитов периферической крови заболевшего человека, и антиген для нагрузки ДК — специальные опухолевые белки, которые извлекают из ткани опухоли во время операции, лизаты опухолей, выделенная из ткани тотальная РНК опухоли и др.

Стандартный способ приготовления ДК-вакцин представляет собой инкубацию предшественников ДК в присутствии цитокинов ГМ-КСФ и ИЛ-4 (или других: ГМ-КСФ и ИФН- α , ГМ-КСФ и ФНО- α , ГМ-КСФ и ИЛ-15) в течение 6—8 сут, нагрузку незрелых ДК опухолевыми антигенами с последующей активацией созревания ДК с помощью воспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИФН- γ и др.) или ксеногенных факторов — бактериального липополисахарида и др. (Водолажский и др., 2015; Назаркина, Лактионов, 2015). Европейским медицинским агентством в настоящее время определены требования к иммунофенотипу получаемых дендритных клеток для приготовления ДК-вакцин: наличие основных поверхностных маркеров — CD11c+/MHC-II+ > 95 %, CD80+ > 60 %; примеры дополнительных поверхностных маркеров — CD54, CD69 и CD83 (ЕМЕА/CHMP guideline, CHMP/BWP/271475/06).

Использование стандартизированных аутологичных вакцин на основе зрелых периферических ДК показало их безопасность при внутрикожном введении в дозе от 5 до 10 млн ДК (единичные случаи нежелательных явлений 3-й степени, отсутствие нежелательных явлений 4-й степени) (Нехаева и др., 2014).

Клеточная технология персонализированного лечения кожи, которая была официально зарегистрирована в России для применения в эстетической медицине и дерматологии Институтом стволовых клеток человека (ИСКЧ) (SPRS-терапия, Service for Personal Regeneration of Skin) (разрешение Росздравнадзора ФС № 2009/382 от 16.11.2009 — Забор, транспортировка, выделение, культивирование, криоконсервирование и хранение МСК жировой ткани для аутологичной и аллогенной трансплантации), разрабатывалась в течение 12 лет с проведением большого количества исследований, оформлением патентов, проведением доклинических и клинических исследований (Зорин и др., 2011, 2012). Данная технология (LaViv™) была апробирована в 1995—1999 гг. в США компанией Isolagen (в настоящее время Fibrocell) в ходе масштабного клинического исследования с участием 1450 пациентов (Boss et al., 2000), а также в 2003—2008 гг. в ходе многоцентровых плацебоконтролируемых исследований с участием более 800 пациентов (Weiss et al., 2007).

При доклиническом изучении технологии для выяснения онкобезопасности применяемых в исследовании клеток в эксперименте, проведенном на бестимусных мышцах, в местах введения фибробластов показано отсутствие каких-либо неопластических процессов. Стабильность хромосомного аппарата культивируемых фибробластов дермы разных (4—10) пассажей подтверждена методом дифференциального окрашивания хромосом (Зорин и др., 2012).

При SPRS-терапии клинический эффект аутологичных дермальных фибробластов основан на действии синтезируемых ими коллагена, эластина, гиалуроновой кислоты и других веществ, вследствие чего восстанавливается микроструктура кожи и стимулируются естественные процессы ее обновления. Фибробласты культивируют в течение 4—6 нед и вводят пациенту в проблемные области кожи лица двукратно, с интервалом в 1 мес, в количестве $60 \cdot 10^6$ клеток ($20 \cdot 10^6$ кл/мл), тоннельным способом. Иммунофенотип дермальных аутофибробластов, предназначенных для клинического применения, включал в себя высокий уровень экспрессии коллагенов (I и III типов), эластина и виментина; наличие маркеров (CD73+, CD90+ и CD105+), подтверждающих мезенхимное проис-

хождение применяемых клеток; отсутствие гемопоэтических (CD34– и CD45–) и эпителиальных (цитokerатинов 14—16 и 19) маркеров (Зорин и др., 2012).

Полученные результаты клинического применения у пациентов в возрасте 45—65 лет свидетельствовали о безопасности и клинической эффективности применения дермальных аутофибробластов для коррекции возрастных изменений кожи. Клинически перечисленные изменения в микроструктуре дермы проявлялись увеличением упругости, эластичности и толщины кожи, уменьшением количества и глубины морщин, улучшением цвета и контуров лица (Зорин и др., 2011, 2012). Клинический эффект имел нарастающий в течение 1 года характер и сохранялся не менее 2 лет (Зорина, Зорин, 2016). В 2012 г. в ИСКЧ при участии ряда косметологических клиник Москвы (по рекомендации Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации) были проведены исследования с целью выяснения безопасности и клинической эффективности SPRS-технологии применения дермальных аутофибробластов (через 1 год после применения). В исследовании принимали участие 93 человека, из которых 87 % отметили повышение упругости, эластичности и эффект лифтинга кожи, 73 % — уменьшение количества морщин (Зорин и др., 2013; Zorin et al., 2016). Однако следует отметить, что большинство характеристик состояния лица оценивали с помощью опроса пациентов.

Кроме того, в 2009 г. учеными ИСКЧ и Центрального научно-исследовательского института стоматологии и челюстно-лицевой хирургии (ЦНИИСиЧЛХ) разработана персонализированная клеточная технология SPRG-терапия (Service for Personal Regeneration of Gum) для устранения дефектов десны, также продемонстрировавшая безопасность и клиническую эффективность (разрешение Росздравнадзора ФС № 2010/419 от 9.12.2010 — Забор, транспортировка, выделение, культивирование, криоконсервация, хранение и клиническое применение фибробластов слизистой оболочки полости рта человека для лечения пациентов с рецессиями и дефицитом слизистой оболочки в области зубов и зубных имплантатов).

В Медицинском радиологическом научном центре им. А. Ф. Цыба — филиале ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (Обнинск) разработаны методы получения индивидуальных стабильных культур недифференцированных МСК и КМБ из клеток аутологичного КМ для лечения ишемической болезни сердца, дилатационной кардиомиопатии, диабета I и II типов, лекарственно устойчивых форм туберкулеза, язвенного колита, тяжелых травм головного и спинного мозга, осложнений массивных курсов полихимиотерапии и др. (разрешение Росздравнадзора ФС № 2010/255 от 1.07.2010 — Использование системной трансплантации адгезивных КМБ, полученных из МСК аутологичного КМ, при комплексной терапии пациентов с заболеваниями, вызванными поражениями сердечной мышцы различного генеза). К настоящему времени трансплантации МСК или КМБ проведены более чем 200 больным (<http://mrrc-obninsk.ru/main?id=127>; Коноплянников и др., 2012; Курсова и др., 2014).

Вильямс и Хейер показали значимое положительное влияние МСК КМ на исходы инфаркта миокарда — уменьшение зоны инфаркта, ремоделирования камер сердца, а также усиление неоангиогенеза — в ходе большого числа исследований, проведенных как на человеке, так и на моделях инфаркта миокарда у животных (Williams, Hare, 2011).

КМБ получают обработкой культуры МСК специальным дифференцирующим агентом. Методика реализуется в следующей последовательности: забор КМ, накопление клеток в течение 4—5 нед и хранение их в криобанке; введение культуры КМБ внутривенно, активация микроокружения для лучшего приживания клеток и стимуляции роста сосудов разными методиками (низкоинтенсивное инфракрасное лазерное воздействие на область сердца, терапия слабоинтенсивными электромагнитными полями, пероральное введение карбоната лития и внутримышечное введение метапрогерола).

В Радиологическом центре использовали системную (внутривенную) трансплантацию 150—200 млн КМБ, полученных из МСК аутологичного КМ, у пациентов с тяжелой формой хронической сердечной недостаточности (в том числе и после перенесенного инфаркта миокарда). В первые 3—6 мес после системной трансплантации таких клеток-предшественников кардиомиоцитов у пациентов улучшалась сократительная способность миокарда и увеличивалась его перфузия, что клинически проявлялось в уменьшении степени выраженности сердечной недостаточности с дальнейшей длительной стабильной компенсацией (1—2 года наблюдения и более) (Цыб и др., 2009; Конопляников и др., 2012).

Кроме того, Радиологический центр совместно с ЦНИИ гастроэнтерологии (Москва) проводили доклинические исследования и ограниченные КИ медицинской технологии при лечении больных с язвенным колитом и болезнью Крона, в результате которых было показано, что МСК стимулируют функциональную активность угнетенной иммунной системы, снижают интенсивность аутоиммунных реакций и активность иммунопатологических процессов и не оказывают негативных реакций в ближайшем периоде (Лазебник и др., 2009, 2013; Князев и др., 2013). Показана эффективность дополнения противотуберкулезной терапии системными введениями МСК у больных с резистентными к химиотерапии формами туберкулеза (исследования проводились совместно с ЦНИИ туберкулеза, Москва) (Васильева и др., 2007; Поспелов и др., 2013). Введение МСК использовали в ходе КИ для лечения больных с диабетом II типа, больных с эмфиземой легких и с радиационным пневмофиброзом (Курсова и др., 2009; Аверьянов и др., 2011, 2012). Проводилось изучение эффективности введения МСК при поражении печени и почек, травмах головного мозга и лучевом поражении различных органов и тканей в ходе доклинических исследований (Курсова и др., 2009; Рощаль и др., 2009; Аверьянов и др., 2011; Конопляников, 2012).

Необходимо отметить и продукты клеточной технологии Института цитологии РАН (Санкт-Петербург), срок действия разрешений на применение которых и регистрационные удостоверения на изделия медицинского назначения истекли. «Эквивалент дермальный, ЭД» и «Пласт кератиноцитов многослойный, ПКМ» были первыми созданными и единственными зарегистрированными в Российской Федерации медицинскими изделиями, в которых использовались клетки кожи человека. Данные изделия предназначены для лечения термических поражений, трофических язв и ран другой этиологии (Блинова и др., 2017б). КИ к 2012 г. насчитывали более 450 вылеченных пациентов с разнообразными повреждениями кожного покрова, в частности 2 пациентов после 90 и 98 % критических ожогов поверхности тела (Седов и др., 2007; Пинаев, 2012).

Дермальный эквивалент представляет собой коллагеновый гель с заключенными в него клетками кожи (фибробластами). Его применение успешно прошло при КИ в Военно-медицинской академии, Главном военном клиническом госпитале им. Н. Н. Бурденко и НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе. Также были пройдены и другие обязательные испытания продукта — технические и токсикологические (в Институте трансплантологии и искусственных органов Минздрава России, Москва) (Блинова и др., 2015, 2017а).

В рамках совместных научно-клинических исследований с СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн» и Городской больницы № 14 (Санкт-Петербург) показан положительный терапевтический эффект применения клеточного продукта «Эквивалент дермальный ЭД» при лечении трофических язв у больных с синдромом диабетической стопы (СДС) (Коцлова и др., 2016). В исследование были включены 60 пациентов, проходивших лечение в 2013—2016 гг., сроки наблюдения больных составили до 18 мес. Установлено, что применение дермального эквивалента стимулирует эпителизацию, способствует заживлению ранее длительно незаживающих трофических язв. Показано наиболее эффективное применение ЭД для больных с нейроишемической формой по сравнению с нейроишемической формой СДС.

Отдельного внимания заслуживает опыт применения в России культур фибробластоподобных клеток, полученных из эмбриональных тканей. Это в первую очередь относится к культурам диплоидных клеток человека, аттестованным специалистами ГИСК им. Л. А. Тарасевича в соответствии с требованиями ВОЗ: ЛЭЧ-4(81), Л-68, М-22, ФЭЧ-16-1 и ФЭЧ-16-2. Клеточная культура М-22 была успешно использована для применения в заместительной терапии в ГБУ здравоохранения г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы» для лечения ожогов, в ФГБУ «ЦНИИСиЧЛХ» Министерства здравоохранения РФ для лечения воспалительно-деструктивных форм пародонтита (Петручук и др., 2017).

Препарат «Культура клеток диплоидных человека для заместительной терапии» был разработан на основе культуры клеток эмбриона человека ЛЭЧ-4(81), полученной и аттестованной в соответствии с требованиями Всемирной ассоциации клеточных культур в 1983 г. в ФБУН «ЕНИИВИ» Роспотребнадзора (Екатеринбург) (Глинских и др., 2010). Препарат был зарегистрирован Министерством здравоохранения РФ в качестве оригинального иммунобиологического препарата и внесен в Государственный реестр лекарственных средств, в 2002 г. был разрешен для медицинского применения в комбустиологии и хирургии, стоматологии, челюстно-лицевой хирургии и косметологии (Культуры клеток диплоидные человека для заместительной терапии ФСП 42-0196532004).

В настоящее время использование упомянутых аттестованных эмбриональных клеточных линий человека возможно лишь в научных целях, в клинической практике — запрещено в соответствии с № 180-ФЗ от 23.06.2016. Кроме того, отсутствуют разъяснения Министерства здравоохранения и по механизму применения клеточных технологий (или о прекращении их использования в медицинской практике), имеющих действующие бессрочно разрешения и лицензии на их использование, продукты которых в соответствии с № 180-ФЗ от 23.06.2016 являются БМКП. По мнению авторов, на дан-

ный факт в ближайшее время должна быть четко обозначена позиция Федерального органа исполнительной власти, отвечающего за государственную регистрацию БМКП, по которой все разработанные и применяемые ранее продукты, имеющие в своем составе жизнеспособные клеточные линии, подвергнутые экспансии, дифференцировке или генетической модификации, независимо от наличия бессрочно действующих разрешений или лицензий на их использование должны пройти государственную регистрацию.

Помимо перечисленных клеточных продуктов, применяемых в рамках клеточных технологий, во многих медицинских центрах и научно-исследовательских институтах проводится апробация клинического применения прототипов БМКП (Пономарева и др., 2011; Готье и др., 2013; Чайлахян и др., 2016; Люндуп и др., 2017).

В настоящее время также представляются интересными разработки по созданию препаратов, которые могут быть отнесены к БМКП, например некоторыми резидентами Сколково: ООО «Транс-технологии», Российская биотехнологическая компания AGCT (Advanced Gene & Cell Technologies Ltd.), ООО «РЕГЕНЕКС» и др.

ООО «Транс-технологии» входит в группу компаний «Алкор Био» и с 2002 г. занимается разработкой и внедрением в клиническую практику технологий лечения с помощью стволовых клеток и применением продуктов, созданных на принципах клеточной терапии: для лечения ишемической болезни сердца, хронической ишемии нижних конечностей (КИ совместно с Российским научным центром радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова); восстановления костной ткани при нерастающих переломах (КИ совместно с Российским научно-исследовательским институтом травматологии и ортопедии); для лечения и профилактики РТПХ (КИ совместно с Первым С.-Петербургским государственным медицинским университетом им. акад. И. П. Павлова) (Канов, 2017). В 2016 г. компания «Транс-технологии» в Германии получила европейский патент «Биотрансплантат для клеточной терапии на основе МСК». Патент выдан Европейским патентным ведомством. Изобретение касается получения культуры МСК из КМ человека и изготовления биотрансплантата и может быть использовано в клеточной терапии, в том числе при лечении больных с ишемической патологией (Европейский патент, 2016).

Компания AGCT в сотрудничестве с Первым С.-Петербургским государственным медицинским университетом им. акад. И. П. Павлова осуществляет разработку подхода в терапии пациентов с лимфомами и ВИЧ, основанного на редактировании генома гемопоэтических стволовых клеток костного мозга. Разрабатываемая технология заключается в изъятии собственных ГСК пациента из КМ и редактировании их генома вне организма с использованием TALE-нуклеазы. У клеток изменяют ген корцептора CCR5, отвечающего за проникновение вируса. Клетки с измененным геном трансплантируют обратно пациенту, где они дифференцируются в клетки иммунной системы и без корцептора CCR5 становятся невосприимчивыми к самым распространенным подтипам ВИЧ. По предварительным данным исследователей, общая эффективность модификации CCR5 в человеческих ГСК составляет не менее 40 %, что позволяет рассчитывать на высокую эффективность при КИ. Если технология успешно пройдет клинические исследования, ее применение избавит от пожизненной антиретровирусной те-

рапии многих ВИЧ-пациентов, в том числе резистентных к этому виду терапии (Попова и др., 2017).

ООО «РЕГЕНЕКС» занимается разработкой инновационной Т-клеточной вакцины для лечения аутоиммунных заболеваний, в частности рассеянного склероза (РС), а также РТПХ. Регуляторные Т-клетки CD4+CD25+FoxP3+CD127^{low} (Трег) играют ключевую роль в поддержании толерантности к аутоантигенам, подавляют функцию эффекторных Т- и В-лимфоцитов и обеспечивают баланс между эффекторным и регуляторным звеном иммунитета. У больных с аутоиммунными заболеваниями снижено содержание Трег и нарушена функция этих клеток. Заместительная терапия аутологичными клетками пациента, выращенными *ex vivo*, может восстановить нарушенный баланс иммунной системы (Нечаев и др., 2016).

Так, показано снижение количества Трег клеток у больных РС в стадии обострения более чем в 2 раза, тогда как в стадии ремиссии их содержание практически достигает уровня нормы. Кроме того, выявлена обратная зависимость между числом Трег и степенью инвалидизации больных (Елисеева и др., 2012).

Регуляторные Т-клетки с иммунофенотипом CD4+CD25+Foxp3+, ответственные за подавление функции эффекторных механизмов отторжения, включая ингибирование цитотоксических Т-лимфоцитов CD8+, Т-хелперов CD4+CD25, естественных киллеров и других клеток, направленных на повреждение клеток хозяина, играют критическую роль в развитии острой РТПХ. Развитие острой или хронической РТПХ у человека коррелирует с содержанием Трег CD4+CD25+Foxp3+ в трансплантате и(или) крови реципиента, при этом тяжесть аллогенной РТПХ обратно пропорциональна низкой экспрессии Foxp3 (Корсунский и др., 2008).

Сотрудниками ООО «РЕГЕНЕКС» создана методика культивирования регуляторных Т-клеток *ex vivo* в течение 5—7 сут с увеличением их количества в 30—40 раз. Иммунофенотип выращенных клеток состоит из более чем 90 % CD4+CD25+Foxp3+CD127^{low} (Трег), которые обладают высоким уровнем супрессорной активности (Елисеева и др., 2016). На основании результатов проведенных пилотных исследований с включением 35 больных ремиттирующим РС терапия Трег-клетками, проводимая с интервалом в 3 мес, демонстрирует клиническую эффективность, которая выражается в снижении среднегодовой частоты обострений РС на 72 % по сравнению с исходным уровнем и стабилизацией показателя инвалидизации больных. Иммунологический эффект регистрируется после каждой инъекции клеточного продукта Трег в виде увеличения абсолютного числа периферических Трег на 30—50 % в крови больных РС. По данным авторов (Елисеева, Быковская, 2017), терапия с помощью Трег-клеток безопасна для пациента, не вызывает значимых местных, системных и соматических реакций, изменений лабораторных показателей и общего состояния здоровья. Разработанный инновационный метод получения масштабных количеств Трег, способных компенсировать количественный и функциональный дефекты периферических Трег больных РС, предотвращая прогрессирование заболевания, составляет основу персонализированной таргетной терапии Трег-клетками, основанной на адаптивном переносе аутологичных Трег (Елисеева, Быковская, 2017).

Таким образом, разрабатываемые в настоящее время БМКП, а также продукты клеточных технологий, имею-

щих действующие бессрочно разрешения и лицензии на их использование, с 1 января 2017 г. должны регулироваться № 180-ФЗ от 23.06.2016 «О биомедицинских клеточных продуктах» и нормативно-правовыми актами, обеспечивающими его действие, а для использования в медицинской практике все БМКП должны пройти процедуру государственной регистрации. Следует отметить, что для некоторых медицинских технологий на сегодняшний день имеются положительные результаты доклинических исследований и даже использования в клинической практике, однако правила производства, проведения доклинической оценки и КИ таких препаратов до принятия федерального закона «О биомедицинских клеточных продуктах» не регулировались, что является основной проблемой в плане возможности предоставления этих результатов при проведении государственной регистрации. Федеральный закон № 180-ФЗ от 23.06.2016 предусматривает обязательное лицензирование производства БМКП, а также производство, проведение доклинических исследований и КИ в соответствии с Правилами надлежащих практик. Возможно, внедрение в практику здравоохранения процедуры «ускоренной регистрации» позволит учесть результаты клинического применения клеточных препаратов в рамках медицинских технологий, особенно если они относятся к жизнеспасающим, при государственной регистрации БМКП.

БМКП являются инновационными препаратами для России, поэтому опыт разработки, проведения доклинических исследований и КИ на данный момент ограничивается преимущественно результатами научных разработок российских научно-исследовательских институтов, проведением «пилотных» КИ в конкретных медицинских учреждениях по разрешению местных этических комитетов и изучением подходов к проведению подобных исследований для препаратов на основе клеток и тканей за рубежом. Государственная регистрация БМКП предполагает производство и проведение всех этапов исследований в соответствии с юридически закрепленными требованиями и нормами. Таким образом, перспектива государственной регистрации БМКП в Российской Федерации напрямую зависит от оперативности перехода разработчиков БМКП от лабораторной практики и научных исследований к масштабированию производства, а также проведению доклинических исследований и КИ в соответствии с новым законодательством.

Список литературы

Аверьянов А. В., Конопляников А. Г., Забозлаев Ф. Г., Со-рокина А. С., Акульшин Д. А., Кузовлев О. П., Кукайло Н. В. 2012. Эритропоэтин улучшает эффекты мезенхимальных стволовых клеток в экспериментальной модели сепсиса. Клиническая практика. 2 (2) : 4—12. (Averyanov A. V., Konoplyannikov A. G., Zabolzaev F. G., Sorokina A. S., Akulshin D. A., Kuzovlev O. P., Kukailo N. V. 2012. Erythropoietin improves effects of mesenchymal stem cells in an experimental model of sepsis. Clinical Practice. 2 (2) : 4—12.)

Аверьянов А. В., Конопляников А. Г., Черняев А. П., Петров В. Н., Конопляникова О. А., Агаева Е. В., Цыб А. Ф., Кузовлев О. П., Брюховецкий А. С., Кулагина Н. С., Трусов А. Е. 2011. Экспериментальное лечение аллогенными мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками эмфиземы легких у крыс. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 6 (4) : 48—53. (Averyanov A. V., Konoplyannikov A. G., Chernyaev A. L., Petrov V. N., Konoplyannikova O. A., Agaeva E. V., Tsyb A. F., Kuzovlev O. P., Bruhovetsky A. S., Kulagina N. S., Tru-

sov A. E. 2011. Experimental treatment with allogeneic multipotent mesenchymal stromal cells pulmonary emphysema in rats. Cellular Transplantation and Tissue Engineering. 6 (4) : 48—53.)

Астрелина Т. А. 2015. Банк стволовых клеток: от науки к практике. М.: ЦНТБ ПП. 214 с. (Astrelina T. A. 2015. Bank of stem cells: from science to practice. Moscow: CNTB PP. 214 p.)

Блинова М. И., Хотин М. Г., Михайлова Н. А. 2017a. Роль фибробластов в регенерации кожной ткани при заживлении ран. Материалы III национального конгресса по регенеративной медицине. Гены и клетки. 12 (3) : 45. (Blinova M. I., Hawtin M. G., Mikhailova N. A. 2017a. The role of fibroblasts in the regeneration of skin tissue in the healing of wounds. Proceedings of the III National Congress on regenerative medicine. Genes and Cells. 12 (3) : 45.)

Блинова М. И., Хотин М. Г., Никольский Н. Н., Михайлова Н. А. 2017b. Опытное производство биомедицинских клеточных продуктов по стандарту GMP — от постановки исследовательской задачи до серийного производства. Материалы III национального конгресса по регенеративной медицине. Гены и клетки. 12 (3) : 256. (Blinova M. I., Hawtin M. G., Nikolsky N. N., Mikhailova N. A. 2017b. Experimental production of biomedical cellular products according to GMP standards — from setting research tasks to production. Proceedings of the III National Congress on regenerative medicine. Genes and Cells. 12 (3) : 256.)

Блинова М. И., Юдинцева Н. М., Александрова О. И., Баллюшек М. Ф., Хабарова И. Г., Маркин С. М., Чагунава О. Л. 2015. Клинический опыт заживления трофических язв с использованием клеточного продукта «Эквивалент дермальный ЭД». Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 10(2) : 690—694. (Blinova M. I., Udintseva N. M., Aleksandrova O. I., Ballyuzek M. F., Khabarova I. G., Markin S. M., Chagunava O. L. 2015. Clinical experience healing of venous ulcers with the use of a cellular product «The dermal equivalent ED». Zdorove — osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya. 10 (2) : 690—694.)

Васильева И. А., Конопляников А. Г., Ерохин В. В., Цыб А. Ф., Багдасарян Т. Р., Даниленко А. А., Лепехина Л. А., Кальсина С. Ш., Семенкова И. В., Агаева Е. В. 2007. Лечебный эффект системной трансплантации культивируемых аутогенных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга у больных с резистентными формами туберкулеза легких. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 4 (1) : 77—80. (Vasileva I. A., Konoplyannikov A. G., Erokhin V. V., Tsyb A. F., Bagdasaryan T. R., Danilenko A. A., Lepekhina L. A., Kalsin S. S., Semenkova I. V., Agayeva E. V. 2007. The therapeutic effect of systemic transplantation of cultured autologous mesenchymal stem cells in the bone marrow of patients with resistant forms of pulmonary tuberculosis. Cellular Transplantation and Tissue Engineering. 4 (1) : 77—80.)

Водолажский Д. И., Меньшенина А. П., Двадненко К. В., Новикова И. А., Златник Е. Ю., Бахтин А. В., Моисеенко Т. И., Селютина О. Н., Франциянц Е. М. 2015. Опыт конструирования дендритно-клеточной вакцины для лечения рака шейки матки. Фундаментальные исследования. 1 : 716—720. (Vodolazhskiy D. I., Menshenina A. P., Dvadnenko K. V., Novikova I. A., Zlatnik E. Y., Bakhtin A. V., Moiseenko T. I., Selyutina O. N., Frantsiyants Ye. M. 2015. Experience in construction of dendritic-cell vaccine for treating cervical cancer. Basic Researches. 1 : 716—720.)

Глинских Н. П., Устьянцев И. В., Бахарев А. А., Устьянцев П. В., Бахарева Т. Л. 2010. Способ получения препаратов для медицинских целей. Патент Российской Федерации № 2398873. (Glinskikh N. P., Ustyantsev I. V., Bakharev A. A., Ustyantsev P. V., Bahareva T. L. 2010. Method of obtaining drugs for medical purposes. The patent of Russian Federation № 2398873.)

Готье С. В., Шагидулин М. Ю., Онищенко Н. А., Крашенинников М. Е., Ильинский И. М., Можжейко Н. П., Люндун А. В., Волкова Е. Н., Петраков К. В., Аврамов П. В., Перова Н. В., Севастьянов В. И. 2013. Коррекция хронической печеночной недостаточности при трансплантации клеток печени в виде суспензии и клеточно-инженерных конструкций (экспериментальное исследование). Вестник РАМН. 4 : 44—51. (Ga-

utier S. V., Zagidulin M. Yu., Onishchenko N. A. Krasheninnikov M. E., Ilyinsky I. M., Mozhejko N. P., Lundup A. V., Volkova E. N., Petrakov K. V., Avramov P. V., Perova N. V., Sevastianov V. I. 2013. Correction of chronic liver failure by transplantation of liver cells in suspension and cell-engineering designs (experimental investigation). Vestnik RAMN. 4 : 44—51.)

Европейский патент № 2009096 от 09.11.2016. 2016. Биотрансплантат для клеточной терапии на основе мезенхимальных стволовых клеток (патентообладатель ООО «Транс-Технологии»). (European patent No. 2009096 from 09.11.2016. 2016. Biotransplant for cellular therapy based on mesenchymal stem cells (the patentee «Trans-Technologies».)

Елисеева Д. Д., Быковская С. Н. 2017. Создание аутологичного клеточного продукта CD4+CD25+Foxp3+CD127 — регуляторных Т-клеток и исследование безопасности, клинической и иммунологической эффективности Трег — клеточной терапии у больных рассеянным склерозом. Материалы III Национального конгресса по регенеративной медицине. Гены и клетки. 12 (3) : 89—90. (Eliseeva D. D., Bykovskaya S. N. 2017. The creation of autologous cell products CD4+CD25+Foxp3+CD127 — regulatory T cells and study of the safety, clinical and immunological efficacy of Treg — cell therapy in patients with multiple sclerosis. Proceedings of the III National Congress on regenerative medicine. Genes and Cells. 12 (3) : 89—90.)

Елисеева Д. Д., Завалишин И. А., Караулов А. В., Быковская С. Н. 2012. Роль регуляторных Т-клеток в развитии аутоиммунных нарушений при рассеянном склерозе. Вестник РАМН. 3 : 68—74. (Eliseeva D. D., Zavalishin I. A., Karaulov A. V., Bykovskaya S. N. 2012. The role of regulatory T cells in the development of autoimmune process in multiple sclerosis. Vestnik RAMN. 3 : 68—74.)

Елисеева Д. Д., Лифшиц Г. В., Лохонина А. В., Жданов Д. Д., Завалишин И. А., Быковская С. Н. 2016. Лечение выращенными ex vivo аутологичными регуляторными Т-клетками CD4+CD25+Foxp3+CD127^{low} восстанавливает баланс иммунной системы пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 116 (2-2) : 54—62. (Eliseeva D. D., Lifshits G. V., Lohonina A. V., Zhdanov D. D., Zavalishin I. A., Bykovskaya S. N. 2016. Treatment grown ex vivo autologous regulatory T-cells CD4+CD25+Foxp3+CD127^{low} restores balance to the immune system of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Journal of Neurology and Psychiatry of S.S. Korsakov. 116 (2-2) : 54—62.)

Зорин В. Л., Зорина А. И., Черкасов В. Р., Деев Р. В., Исаев А. А., Неробеев А. И., Кречина Е. К., Шилков А. В., Донецкая С. В. 2013. SPRS-терапия: результаты клинических и постмаркетинговых исследований. ГлавВрач. 8 : 21—29. (Zorin V. L., Zorina A. I., Cherkasov V. R., Deev R. V., Isaev A. A., Nerobeev A. I., Krecina E. K., Shilkov A. V., Donetskaya S. V. 2013. SPRS-therapy: results post-marketing and clinical research. Physician. 8 : 21—29.)

Зорин В. Л., Зорина А. И., Черкасов В. Р., Копнин П. Б., Деев Р. В., Исаев А. А., Неробеев А. И., Кречина Е. К., Аликова А. В., Мардахаева В. Н., Мустафина Ф. Н., Шилков А. В., Донецкая С. В. 2011. Качественная и количественная оценка состояния кожи лица после применения аутологичных дермальных фибробластов. Вестник эстетической медицины. 10 (2) : 16—26. (Zorin V. L., Zorina A. I., Cherkasov V. R., Kopnin P. B., Deev R. V., Isaev A. A., Nerobeev A. I., Krecina E. K., Alikova A. V., Mardahaeva V. N., Mustafina F. N., Shilkov A. V., Donetskaya S. V. 2011. Qualitative and quantitative assessment of skin after applying autologous dermal fibroblasts. Bulletin of Aesthetic Medicine. 10 (2) : 16—26.)

Зорин В. Л., Зорина А. И., Черкасов В. Р., Копнин П. Б., Деев Р. В., Исаев А. А., Неробеев А. И., Кречина Е. К., Аликова А. В., Мардахаева В. Н., Мустафина Ф. Н., Шилков А. В., Донецкая С. В. 2012. Применение аутологичных дермальных фибробластов для коррекции возрастных изменений кожи лица. Результаты годичных исследований. Эстетическая медицина. XI (2) : 171—182. (Zorin V. L., Zorina A. I., Cherkasov V. R., Kopnin P. B., Deev R. V., Isaev A. A., Nerobeev A. I.,

Krecina E. K., Alikova A. V., Mardahaeva V. N., Mustafina F. N., Shilkov A. V., Donetskaya S. V. 2012. The use of autologous dermal fibroblasts for correction of age changes of skin. The results of the year's studies. Aesthetic Medicine. XI (2) : 171—182.)

Зорина А. И., Зорин В. Л. 2016. Применение клеточных технологий в эстетической медицине: современное состояние вопроса. Инъекционные методы в косметологии. 2 : 56—69. (Zorina A. I., Zorin V. L. 2016. Use of cell technologies in aesthetic medicine: current state of the question. Injection Techniques in Cosmetology. 2 : 56—69.)

Канов Е. В. 2017. Наши исследования терапевтических эффектов МСК: достижения и проблемы. Материалы V Всероссийской конференции с международным участием «Актуальные вопросы доклинических и клинических исследований лекарственных средств, биомедицинских клеточных продуктов и клинических испытаний медицинских изделий», Санкт-Петербург, 1—2 июня 2017 г. (Kanou E. V. Our studies of the therapeutic effects of MSCS: achievements and challenges. Materials of V All-Russian conference with international participation «Topical issues of preclinical and clinical trials of medicinal products, biomedical cell products and clinical trials of medical devices», S.-Petersburg, 1—2 June 2017.)

Князев О. В., Парфенов А. И., Ручкина И. Н., Конопляников А. Г., Щербаков П. Л. 2013. Комплексная противовоспалительная терапия острой атаки язвенного колита с применением мезенхимальных стволовых клеток костного мозга. Доказательная гастроэнтерология. 4 : 12—19. (Knyazev O. V., Parfenov A. I., Ruchkina I. N., Konoplyannikov A. G., Shcherbakov P. L. 2013. Comprehensive anti-inflammatory therapy of acute attack of ulcerative colitis with the use of mesenchymal stem cells from bone marrow. Evidence-based Gastroenterology. 4 : 12—19.)

Конопляников М. А., Кальсин В. А., Аверьянов А. В. 2012. Стволовые клетки для терапии ишемической болезни сердца: достижения и перспективы. Клиническая практика. 3 (11) : 63—77. (Konoplyannikov M. A., Kalsin V. A., Averianov A. V. 2012. Stem cells for therapy of ischemic heart disease: achievements and prospects. Clinical Practice. 3 (11) : 63—77.)

Конопляников А. Г., Каплан М. А., Цыб А. Ф. 2012. Опыт медицинского радиологического научного центра Минздрава России в области биомедицинских клеточных технологий и предложения по нормативно-правовому регулированию таких работ и по вопросу их государственной поддержки. Вестник биотехнологии. 8(3) : 56—60. (Konoplyannikov A. G., Kaplan M. A., Tsyb A. F. 2012. Experience of Medical Radiological Research Center of Russian Ministry of Health in the field of biomedical cell technologies and proposals for the regulatory oversight of such work on their state aid. Bulletin of Biotechnology. 8 (3) : 56—60.)

Корсунский А. А., Гата А. С. 2005. Управление лицензирования в сфере здравоохранения и социального развития РФ о регулировании, создании и использовании клеточных технологий. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2 : 10—12. (Korsunsky A. A., Gata A. S. 2005. The office of licensing in the sphere of healthcare and social development of the Russian Federation on regulation, creation and use of cellular technologies. Cellular Transplantation and Tissue Engineering. 2 : 10—12.)

Корсунский И. А., Румянцев А. Г., Быковская С. Н. 2008. Роль регуляторных Т-клеток CD4+CD25+ и мезенхимальных стволовых клеток костного мозга в подавлении реакции трансплантат против хозяина. Онкогематология. 3 : 45—51. (Korsunsky I. A., Rumyantsev A. G., Bykovskaya S. N. 2008. Role of the regulatory T cells CD4+CD25+ and mesenchymal marrow stem cells in suppressing a graft versus host disease. Oncogematology. 3 : 45—51.)

Коцлова А. А., Биниенко М. А., Галилеева А. Н., Юдинцева Н. М., Шеянов С. Д., Давыденко В. В., Власов Т. Д. 2016. Сравнительная оценка эффективности применения эквивалента дермального при нейропатической и нейроишемической формах синдрома диабетической стопы. Патология кровообращения и кардиохирургия. 20 (3) : 62—71. (Kotslova A. A., Binienko M. A., Galileeva A. N., Yudinseva N. M., Sheyanov S. D., Davidenko V. V., Vlasov T. D. 2016. Comparative evaluation of der-

mal equivalent effectiveness in neuropathic/and neuroischemic form of diabetic foot syndrome. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 20 (3) : 62—71.)

Курсова Л. В., Коноплянников А. Г., Кальсина С. Ш., Бабоян С. Б. 2014. Аллогенные кардиомиобласты, выращенные из костномозговых мезенхимальных стволовых клеток человека, в лечении лучевой кардиомиопатии и экссудативного перикардита (случай из практики). *Клеточные технологии в биологии и медицине*. 1 : 31—33. (Kursova L. V., Konoplyannikov A. G., Kalsina S. Sh., Baboyan S. B. 2014. Allogeneic cardiomyoplasty grown from bone marrow mesenchymal stem cells in the treatment of cardiomyopathy and radiation exudative pericarditis (case study). *Cell Technologies in Biology and Medicine*. 1 : 31—33.)

Курсова Л. В., Коноплянников А. Г., Пасов В. В., Иванова И. Н., Полуэктова М. В., Коноплянникова О. А. 2009. Возможности применения аутологичных мезенхимальных стволовых клеток при лечении лучевых повреждений легких. *Клеточные технологии в биологии и медицине*. 6 (2) : 108—112. (Kursova L. V., Konoplyannikov A. G., Passov V. V., Ivanova I. N., Poluektova M. V., Konoplyannikova O. A. 2009. The possibility of using autologous mesenchymal stem cells in the treatment of radiation lung damage. *Cell Technologies in Biology and Medicine*. 6 (2) : 108—112.)

Лазебник Л. Б., Князев О. В., Коноплянников А. Г., Парфенов А. И., Щербakov П. Л., Сагынбаева В. Э. 2011. Мезенхимальные стромальные клетки в комплексной противовоспалительной терапии язвенного колита. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 6 (4) : 95—103. (Lazebnik L. B., Knyazev O. V., Konoplyannikov A. G., Parfenov A. I., Shcherbakov P. L., Sagynbaeva V. E. 2011. Mesenchymal stromal cells in complex anti-inflammatory therapy of ulcerative colitis. *Cellular Transplantation and Tissue Engineering*. 6 (4) : 95—103.)

Лазебник Л. Б., Коноплянников А. Г., Князев О. В., Парфенов А. И., Ручкина И. Н., Хомерики С. Г., Рогозина В. А., Коноплянникова О. А., Царегородцева Т. М. 2009. Применение аллогенных мезенхимальных стволовых клеток в комплексной терапии больных язвенным колитом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 5 : 4—12. (Lazebnik L. B., Konoplyannikov A. G., Knyazev O. V., Parfenov A. I., Ruchkina I. N., Khomeriki S. G., Rogozina V. A., Konoplyannikova O. A., Tsaregorodtseva T. M. 2009. The use of allogeneic mesenchymal stem cells in the treatment of patients with ulcerative colitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 5 : 4—12.)

Лондун А. В., Максимова Н. В., Мельниченко Г. А., Помыткин И. А., Клабуков И. Д. 2017. Аутологичные мезенхимальные стволовые клетки как эффективный активатор эпителизации при синдроме диабетической стопы. *Материалы III Национального конгресса по регенеративной медицине. Гены и клетки*. 12 (3) : 150—151. (Lundup A. V., Maksimova N. V., Melnichenko G. A., Pomytkin I. A., Klubukov I. D. 2017. Autologous mesenchymal stem cells as an effective activator of epithelialization in the diabetic foot syndrome. *Proceedings of the III National Congress on regenerative medicine. Genes and Cells*. 12 (3) : 150—151.)

Марков О. В., Миронова Н. Л., Власов В. В., Зенкова М. А. 2017. Противоопухолевые вакцины на основе дендритных клеток: от экспериментов на животных моделях до клинических испытаний. *АСТА NATURAE*. 9 (3) : 29—41. (Markov O. V., Mironova N. L., Vlассov V. V., Zenkova M. A. 2017. Antitumor vaccines based on dendritic cells: from animal models to clinical trials. *ASTA NATURAE*. 9 (3) : 29—41.)

Назаркина Ж. К., Лактионов П. П. 2015. Получение дендритных клеток для иммунотерапии раковых заболеваний. *Биомедицинская химия*. 61 (1) : 30—40. (Nazarkina J. K., Laktionov P. P. 2015. Obtaining dendritic cells for immunotherapy of cancer. *Biomed. Chemistry*. 61 (1) : 30—40.)

Нехаева Т. Л. 2014. Оптимизация технологии и стандартизация получения противоопухолевых вакцин на основе аутологичных дендритных клеток: Дис. канд. мед. наук. СПб. 174 с. (Nekhaeva T. L. 2014. Optimization and standardization of receiving antitumor vaccines on the basis autologous dendritic cells: Diss. Cand. Med. Sciences. St. Petersburg. 174 p.)

Нехаева Т. Л., Балдуева И. А., Новик А. В., Данилова А. Б., Воробейчиков Е. В., Вааль А. И., Пипиа Н. П. 2014. Разработка и оптимизация вакцин на основе аутологичных дендритных клеток, активированных раково-тестикулярными антигенами, для лечения больных меланомой кожи. *Вестник уральской медицины*. 5 (51) : 92—98. (Nekhaeva T. L., Baldueva I. A., Novik A. V., Danilova A. B., Vorobeichikov E. V., Waal A. I., Pippia N. P. 2014. Development and optimization of vaccines based on autologous dendritic cells activated cancer-testicular antigens for treatment of patients with skin melanoma. *Bulletin of the Ural Medicine*. 5 (51) : 92—98.)

Нечаев Д. Н., Жданов Д. Д., Быковская С. Н. 2016. Пролиферация и дифференцировка *ex vivo* регуляторных Т-клеток человека. *Материалы II Российского конгресса с международным участием «Пролиферативный синдром в биологии и медицине»*. 18—23. (Nechaev D. N., Zhdanov D. D., Bykovskaya S. N. 2016. Proliferation and differentiation *ex vivo* regulatory T-cells. *Materials of the II Russian Congress with international participation «Proliferative syndrome in biology and medicine»*. 18—23.)

Петинати Н. А., Дризе Н. И., Русинская Н. В., Сударищев А. Б., Фирсова М. В., Попова Н. Н., Дубняк Д. С., Королева О. М., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г. 2017. Внутрикостное введение мультипотентных мезенхимных стромальных клеток больным с несостоятельностью трансплантата после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: анализ приживления и последующее восстановление кроветворения. *Материалы III Национального конгресса по регенеративной медицине. Гены и клетки*. 12 (3) : 193. (Petinati N. A., Drize N. I., Risinskaya N. V., Sudarishchev A. B., Firsov M. V., Popova N. N., Dubnyak D. S., Koroleva O. M., Kuzmina L. A., Parovichnikova E. N., Savchenko V. G. 2017. Intraosseous introduction multipotent mesenchymal stromal cells in patients with graft failure after allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells: analysis of engraftment and the subsequent restoration of hematopoiesis. *Proceedings of the III National Congress on regenerative medicine. Genes and Cells*. 12 (3) : 193.)

Петручук Е. М., Шалунова Н. В., Оледфир Ю. В., Борисевич И. В., Перекрест В. В., Шевцов В. А., Рукавишников А. В., Хантимирова Л. М. 2017. Культуры клеток в заместительной терапии. *Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 17 (4) : 197—206. (Petruchuk E. M., Shalunova N. V., Olefir Yu. V., Borisovich I. V., Perecrest V. V., Shevtsov V. A., Rukavishnikov A. V., Khantimirova L. M. 2017. Cell cultures in replacement therapy. *Biopreparaty. Profilactica, Diagnostika, Lechenie*. 17 (4) : 197—206.)

Пинаев Г. П. 2012. Необходимость соответствия нормативно-правового регулирования реальному процессу создания и применения биомедицинских клеточных технологий. *Вестник биотехнологии*. 8 (3) : 61—64. (Pinaev G. P. 2012. Compliance with regulatory actual process of creation and application of biomedical cell technologies. *Bulletin of Biotechnology*. 8 (3) : 61—64.)

Понюмарева А. С., Сургученко В. А., Можейко Н. П., Ильинский И. М., Севастьянов В. И. 2011. Использование мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани человека и биополимерных матриц для тканеинженерной конструкции хряща. *Цитология*. 53 (9) : 743. (Ponomareva A. S., Surguchenko V. A., Mozheiko N. P., Ilinskiy I. M., Sevastianov V. I. 2011. The use of mesenchymal stromal cells of adipose tissue of man and biopolymer matrices for tissue-engineered cartilage constructs. *Tsitologiya*. 53 (9) : 743.)

Попова М. О., Сергеев В. С., Лепик К. В., Шакирова А. И., Поттер А. Я., Бархатов И. М., Фезе Б., Афанасьев Б. В. 2017. Генная клеточная терапия ВИЧ и злокачественных опухолей кроветворной и лимфатической ткани на основе трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с использованием сайт-специфического редактирования генома. *Журнал инфектологии*. 9 (1) : 31—39. (Popova M. O., Sergeev V. S., Lepik K. V., Shakirova A. I., Potter A. Ya., Barhatov I. M., Fehse B., Afanasyev B. V. 2017. Gene-cell therapy of HIV and hematological malignances based on hematopoietic stem cell transplantation and site-specific genome editing. *J. of Infectology*. 9 (1) : 31—39.)

Поспелов А. Л., Гергерт В. Я., Лепёха Л. Н., Егоров Е. Е., Вишнякова Х. С., Бочарова И. В. 2013. Эффективность применения сингенной и аллогенной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток в терапии инфицированных микобактериями туберкулеза мышей. Туберкулез и болезни легких. 90 : 28—33. (Pospelov A. L., Gergert V. J., Lepioha L. N., Egorov E. E., Vishnyakova Kh. S., Bocharova I. V. 2013. The efficacy of syngeneic and allogeneic transplants of mesenchymal stem cells in the treatment of infected with *Mycobacterium tuberculosis* of mice. Tuberculosis and lung Disease. 90 : 28—33.)

Рошаль Л. М., Цыб А. Ф., Павлова Л. Н., Сушкевич Г. Н., Семенова Ж. Б., Жаворонков Л. П., Колганова О. И., Конопляников А. Г., Шевчук А. С., Южаков В. В., Карасева О. В., Иванова Т. Ф., Чернышова Т. А., Конопляникова О. А., Бандурко Л. Н., Марей М. В., Сухих Г. Т. 2009. Влияние клеточной терапии на восстановление когнитивных функций у крыс в отдаленные сроки после черепно-мозговой травмы. Клеточные технологии в биологии и медицине. 6 (3) : 157—165. (Roshal L. M., Tsyb A. F., Pavlova L. N., Sushkevich G. N., Semenova J. B., Zhavoronkov L. P., Kolganova O. I., Konoplyanikov A. G., Shevchuk A. S., Yuzhakov V. V., Karaseva O. V., Ivanova T. F., Chernyshova T. A., Konoplyannikova O. A., Bandurko L. N., Marey M. V., Sukhikh G. T. 2009. The effect of cell therapy on recovery of cognitive functions in rats in long term after cranial trauma. Cell Technologies in Biology and Medicine. 6 (3) : 157—165.)

Седов В. М., Андреев Д. Ю., Смирнова Т. Д., Парамонов Б. А., Енькина Т. Н., Соминина А. А., Киселев О. И., Суисси Ю. Ю., Лебедев Л. В. 2007. Эффективность клеточной терапии в лечении больных с трофическими язвами нижних конечностей венозной этиологии. Ангиология и сосудистая хирургия. 13 : 65—75. (Sedov V. M., Andreev D. Yu., Smirnova T. D., Paramonov B. A., Enkina T. N., Somnina A. A., Kiselev O. I., Suissi Yu. Yu., Lebedev L. V. 2007. The efficacy of cell therapy in the treatment of patients with trophic venous ulcers of the lower limbs. Angiology and Vascular Surgery. 13 : 65—75.)

Цыб А. Ф., Конопляников А. Г., Каплан М. А., Поповкина О. Е., Лепехина Л. А., Кальсина С. Ш., Семенова И. В., Агаева Е. Е., Даниленко А. А. 2009. Использование системной трансплантации кардиомиобластов, полученных из мезенхимальных стволовых клеток аутологичного костного мозга, при комплексной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 4 (1) : 78—84. (Tsyb A. F., Konoplyanikov A. G., Kaplan M. A., Popovkina O. E., Lepekhina L. A., Kalsina S. S., Semenova I. V., Agayeva E. E., Danilenko A. A. 2009. The use of systemic transplantation of cardiomyoblasts derived from mesenchymal stem cells autologous bone marrow in the treatment of patients with chronic heart failure. Cellular Transplantation and Tissue Engineering. 4 (1) : 78—84.)

Чайлахян Р. К., Шехтер А. Б., Иванников С. В., Тельпухов В. И., Суслин Д. С., Герасимов Ю. В., Тоненков А. М., Грошева А. Г., Паноушкин П. В., Москвина И. Л., Воробьева Н. Н., Баграшвили В. Н. 2016. Реконструкция дефектов сухожильно-связочного аппарата с использованием клеточных технологий. Клеточные технологии в биологии и медицине. 4 : 254—260. (Chailakhyan R. K., Schechter A. B., Ivannikov S. V., Telpuhov V. I., Suslin D. S., Gerasimov Yu. V., Tonenkov A. M., Grosheva A. G., Panyushkin P. V., Moskvina I. L., Vorobyeva N. N., Bagratashvili V. N. 2016. Reconstruction of defects of the tendon-ligamentous apparatus with the use of cellular technologies. Cell Technologies in Biology and Medicine. 4 : 254—260.)

Aggarwal S., Pittenger M. F. 2005. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. Blood. 105 (4) : 1815—1822.

Boss W. K., Usal H., Fodor P. B., Chernoff G. 2000. Autologous cultured fibroblast: A protein repair system. Ann. Plast Surg. 44 : 536—542.

EMEA/CHMP guideline on potency testing of cell-based immunotherapy medicinal products for the treatment of cancer (CHMP/BWP/271475/06).

Law S., Chaudhuri S. 2013. Mesenchymal stem cell and regenerative medicine: regeneration versus immunomodulatory challenges. Amer. J. Stem Cells. 2 : 22—38.

Mundra V., Gerling I. C., Mahato R. I. 2013. Mesenchymal stem cell-based therapy. Mol. Pharm. 10 : 77—89.

Normanton M., Alvarenga H., Hamerschlag N., Ribeiro A., Kondo A., Rizzo L. V., Marti L. C. 2014. Interleukin 7 plays a role in T lymphocyte apoptosis inhibition driven by mesenchymal stem cell without favoring proliferation and cytokines secretion. PLoS ONE. 9 : e106673.

Shi M., Liu Z. W., Wang F. S. 2011. Immunomodulatory properties and therapeutic application of mesenchymal stem cells. Clin. Exp. Immunol. 164 : 1—8.

Vianello F., Dazzi F. 2008. Mesenchymal stem cells for graft-versus-host disease: a double edged sword? Leukemia. 22 : 463—465.

Weiss R. A., Weiss M. A., Beasley K. L., Munavalli G. 2007. Autologous cultured fibroblast injection for facial contour deformities: a prospective, placebo-controlled, Phase III clinical trial. Dermatol. Surg. 33 : 263—268.

Williams A. R., Hare J. M. 2011. Mesenchymal stem cells: biology, pathophysiology, translational findings, and therapeutic implications for cardiac disease. Circ. Res. 109 : 923—940.

Zorin V. L., Zorina A. I., Kopnin P. B., Kantserov S. Z., Isaev A. A. 2016. Autologous dermal fibroblasts for the correction of age-related skin changes (SPRS-therapy®). Results of 2-year clinical trials and post-marketing clinical studies. CellR4. 4 : e2084.

Поступила 15 XII 2017

FROM CELLULAR TECHNOLOGIES TO BIOMEDICAL CELL PRODUCTS: PRACTICE IN THE USE OF DRUGS BASED ON VIABLE HUMAN CELLS IN THE RUSSIAN FEDERATION

E. V. Melnikova,* O. V. Merkulova, I. V. Borisevich, V. A. Merkulov

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 127051;

* e-mail: MelnikovaEV@expmmed.ru

Currently under development of biomedical cellular products (BMCP), as well as products of cellular technologies with active indefinitely permits and licenses for their use, from January 1, 2017, shall be governed by the Federal law 180 from 23.06.2016 «On biomedical cell products» and the regulatory acts for its action. For some medical technologies today the results of good practices the clinical application are obtained, however,

rules for the manufacture, preclinical evaluation and clinical trials of such drugs before the adoption of Federal law 180 are not regulated. In addition, for use in the practice of health BMCP must undergo the state registration procedure. The review presents data about the type of application of preparations on the basis of a viable human cells and their experience prior to the adoption of law 180, and about the promising work being done in Russia in the field of creation BMCP.

Key words: biomedical cellular products, cellular technology, dendritic cell vaccine, fibroblasts, multipotent mesenchymal stromal cells, cardiomyoblasts.
