

УДК 616.5-089-74



ОСОБЕННОСТИ СТРАТЕГИИ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ЖИЗНЕСПОСОБНЫХ КЛЕТОК КОЖИ

О.А. Рачинская, Е.В. Мельникова, В.А. Меркулов

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
127051, Россия, г. Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

E-mail: Rachinskaya@expmed.ru

Получена 28.04.2022

После рецензирования 07.07.2022

Принята к печати 15.09.2022

Цель. Изучение международного опыта обеспечения качества препаратов на основе клеток кожи с целью выявления особенностей стратегии их контроля качества при разработке, производстве, а также при экспертной оценке качества в рамках процедуры государственной регистрации в РФ.

Материалы и методы. В статье приведен анализ материалов, представленных в экспертных отчетах регуляторных органов США и Японии, а также на официальных сайтах производителей, в обзорных и научных работах по исследованию структуры и свойств тканеинженерных аналогов кожи.

Результаты. Производство препаратов, содержащих клетки кожи человека, сопряжено с такими рисками, как возможность загрязнения продукта инфекционными агентами при использовании материалов животного происхождения, фидерных клеток, клеток донора или в процессе производства; небольшой объем биопсийного материала; сложность трехмерной структуры препаратов при комбинировании клеток с носителем; непрерывность процесса производства и небольшой срок хранения продукта. Контроль сырья и материалов, создание банков клеток, использование фидерных клеток животных только из аттестованных банков, внутрипроизводственный контроль и тестирование препарата при выпуске в соответствии с требованиями спецификации на готовый продукт позволяют получить продукт с воспроизводимым качеством. Спецификация должна содержать сведения о подлинности, безопасности и активности продукта. Для каждого препарата выбор подходов для оценки качества индивидуален и зависит от его состава и механизма действия.

Заключение. Особенности стратегии контроля качества препаратов на основе клеток кожи человека заключаются в проведении контрольных мероприятий с целью получения надлежащего качества клеточного (жизнеспособность, стерильность, подлинность, активность и другие) и неклеточного (физико-химических свойств носителя) компонентов или целого графта (бионагрузка, барьерные свойства). Подходы и методы для определения активности должны выбираться индивидуально для каждого продукта и отражать число, жизнеспособность и подлинность клеток, пролиферативную и секреторную способность клеточного компонента.

Ключевые слова: эквиваленты кожи; кератиноциты; фибробласты кожи; органические и синтетические носители; контроль качества препарата; показатели качества

Список сокращений: ЭК – эквивалент кожи (полнослойный); ЭЭ – эпидермальный эквивалент; ДЭ – дермальный эквивалент; МСК – мезенхимальные стволовые клетки; FDA – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (США); PMDA – Агентство по фармацевтической продукции и медицинским приборам (Япония); МБК – мастер банк клеток; РБК – рабочий банк клеток; ПЦР – полимеразная цепная реакция; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов.

FEATURES OF QUALITY CONTROL STRATEGY FOR DRUGS BASED ON VIABLE SKIN CELLS

O.A. Rachinskaya, E.V. Melnikova, V.A. Merkulov

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
Bldg 2, 8, Petrovsky Blvd., Moscow, Russia, 127051

E-mail: Rachinskaya@expmed.ru

Received 28 Apr 2022

After peer review 07 July 2022

Accepted 15 Sep 2022

Для цитирования: О.А. Рачинская, Е.В. Мельникова, В.А. Меркулов. Особенности стратегии контроля качества препаратов на основе жизнеспособных клеток кожи. *Фармация и фармакология*. 2022;10(6):515-524. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-6-515-524

© О.А. Рачинская, Е.В. Мельникова, В.А. Меркулов, 2022

For citation: O.A. Rachinskaya, E.V. Melnikova, V.A. Merkulov. Features of quality control strategy for drugs based on viable skin cells. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(6): 515-524. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-6-515-524

The aim of the study was to research the international experience in quality assurance of the products based on skin cells in order to identify the features of the quality control strategy in the development, production, as well as during an expert quality assessment as a part of the state registration procedure in the Russian Federation.

Materials and methods. The article provides an analysis of the materials presented in the assessment reports of the USA and Japanese regulatory authorities, as well as on the official websites of manufacturers, in review and scientific papers on the study of the structure and properties of tissue-engineered skin analogs.

Results. The manufacture of products containing human skin cells is associated with such risks as the possibility of contamination of the preparation with infective agents transmitted by materials of the animal origin, feeder cells, donor cells, or during the manufacturing process; a small amount of biopsy materials; a complexity of a three-dimensional product structure when combining cells with a scaffold; continuity of the manufacture process and a short product expiry date. The raw materials and reagents control, the creation of cell banks, using animal feeder cells only from qualified cell banks, an in-process control and release testing in accordance with the requirements of the finished product specification, make it possible to obtain a preparation with a reproducible quality. The specification should contain information about the identity, safety and potency of the product. For each preparation, the choice of approaches for assessing the quality is individual and depends on its composition and mode of action.

Conclusion. The features of the quality control strategy for the drugs based on human skin cells, consist in the implementation of control measures in order to obtain a proper quality of cellular (viability, sterility, identity, potency, et al) and non-cellular (physico-chemical scaffold properties) components or the whole graft (bioburden, barrier properties). The approaches and methods for determining the potency should be selected individually for each product and reflect the number, viability and identity of cells, a proliferative activity and secretable ability of the cellular component.

Keywords: skin substitute; keratinocytes; skin fibroblasts; organic and synthetic scaffolds; product quality control; quality attributes

Abbreviations: SS – skin substitute (complete full-thickness skin replacement); ES – epidermal substitute; DS – dermal substitute; MSC – mesenchymal stem cell; FDA – U.S. Food and Drug Administration; PMDA – Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; MCB – Master Cell Bank; WCB – Working Cell Bank; PCR – Polymerase Chain Reaction; VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor.

ВВЕДЕНИЕ

Эквиваленты кожи (ЭК) – тканеинженерные аналоги кожи, являющиеся трехмерными конструкциями на основе культивируемых *in vitro* клеток кожи и различных синтетических или органических носителей (скафолдов, матриц, матриксов), применяемых в медицине для временной или постоянной замены поврежденных эпидермальных, дермальных или полнослойных участков кожи [1–3]. С этой же целью возможно применение культивируемых клеток кожи, например, фибробластов или кератиноцитов, без создания на их основе трехмерной структуры с использованием носителя в виде суспензии клеток [4].

Применение ЭК и клеток кожи без носителя направлено на восстановление структуры и функций кожи, прежде всего, барьерной (защита организма от инфицирования патогенами из окружающей среды и предотвращение потери воды и минеральных солей организмом через раневую поверхность). Также отдельно важно отметить ускорение процессов заживления и уменьшения болевого синдрома при ожогах, острых и хронических ранах, рубцах, диабетических язвах, невусов, нарушения структуры кожи в результате генетических и других заболеваний [5–9].

Ключевым этапом в разработке и производстве ЭК является выделение определенных типов клеток из кожи донора с последующим культивированием этих клеток *in vitro* с целью получения необходимого для терапевтического эффекта количества клеточного материала. Все ЭК, разрешенные к клиническому использованию в мире на данный момент, содержат только два типа клеток (по отдельности, либо совместно): кератиноциты и фибробласты. Использование кератиноцитов, способных к

образованию слоя ороговевшего эпителия, лежит в основе создания эпидермальных графтов (эпидермальный тканеинженерный эквивалент, ЭЭ), а использование фибробластов в совокупности с органическими или синтетическими носителями позволяет создать аналог дермы – дермальный графт (дермальный тканеинженерный эквивалент, ДЭ), что увеличивает вероятность последующего успешного приживления с 15 до 45–75% [10]. Существуют препараты, получившие разрешение на клиническое применение в разных странах мира, сочетающие в себе как ЭЭ, так и ДЭ, и являющиеся композитными двуслойными ЭК (полнослойные ЭК) [11]. Полнослойные эквиваленты кожи являются альтернативой кожных трансплантатов, получаемых как из здоровых участков кожи самих пациентов (ауто трансплантатов), так и от здоровых доноров (аллотрансплантатов).

Проводились разработки по улучшению функциональности тканеинженерных конструкций и достижения большей схожести со здоровой кожей человека посредством использования и других типов клеток: эндотелиальных, клеток Лангерганса, меланоцитов [12–14]. Труднодоступность сложности культивирования кератиноцитов и фибробластов привели к попыткам применения мезенхимальных стволовых клеток (МСК) различного происхождения, обладающих высоким пролиферативным потенциалом и возможностью к дифференцировке, отдельно или в сочетании с носителем [15]. Однако все эти исследования находятся на стадии разработки или клинических испытаний: в данный момент в мире нет зарегистрированных ЭК, основанных на использовании этих типов клеток.

Среди препаратов, содержащих клетки кожи и получивших разрешение на клиническое

применение, существуют продукты, созданные на основе клеток как аутологичного (чаще ЭЭ), так и аллогенного происхождения (чаще ДЭ и полнослойные ЭК) [16]. При этом продукт может являться суспензией клеток и наноситься на раневую поверхность методом распыления (в виде спрея), либо в виде тканеинженерного графта покрывать рану в результате аппликации [4]. В ряде препаратов применяется внутрикожное введение клеток с помощью иглы и шприца. Для создания графта ЭК клетки помещают на носитель (матрицы, скаффолды, матриксы), в качестве которого чаще всего используют коллаген животного происхождения (бычий, свиной, мышинный) и синтетические носители (силикон, гиалуроновую кислоту и другие). Это позволяет получить многослойную структуру с хорошо выраженными барьерной функцией, биомеханической устойчивостью, стратификацией кератиноцитов, образованием межклеточных взаимодействий, синтезом базальной мембраны и важных компонентов внеклеточного матрикса [17, 18].

Все ЭК могут быть использованы в качестве временных биологически активных повязок, выполняющих барьерную функцию, однако ряд продуктов, в основном содержащих биоразлагаемые носители, могут быть использованы в качестве постоянной замены поврежденного участка кожи.

При производстве и осуществлении процедуры регистрации ЭК встает вопрос об адекватной и всеобъемлющей оценке их качества, которая осложняется комбинированным составом этих препаратов, включающих как компонент из жизнеспособных клеток, так, зачастую, и неклеточный компонент – носитель.

ЦЕЛЬ. Изучение международного опыта обеспечения качества препаратов на основе клеток кожи для выявления особенностей стратегии их контроля качества при разработке, производстве, а также при экспертной оценке качества в рамках процедуры государственной регистрации в Российской Федерации. Выявление особенностей стратегии контроля качества препаратов, содержащих клетки кожи, является актуальной задачей в сфере государственного регулирования и фармакологического надзора.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основой исследования по анализу особенностей стратегии контроля качества препаратов на основе жизнеспособных клеток кожи послужили материалы, представленные в экспертных отчетах регуляторных органов США (Food and Drug Administration – FDA) и Японии (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency – PMDA) для следующих препаратов, получивших разрешения на клиническое использование Fda.gov и Pmda.go.jp: Apligraf и GINTUIT (Organogenesis, Inc., США)¹;

¹ Food and Drug Administration (FDA). Gintuit – Summary Basis for Regulatory Action, 2012. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://wayback.archive-it.org/7993/20170723023240/https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM297753.pdf>

LAVIV (Fibrocell Technologies, Inc., США)²; STRATAGRAFT (Sratatech Corporation, США)³; Epicel (Genzyme Biosurgery, США)⁴; Invitrx (Ortec International, Inc., США)⁵; JACE (Japan Tissue Engineering Co., Ltd., Япония)⁶.

Информация по другим препаратам, применяемым в странах Евросоюза (ЕС), Республике Корея, Российской Федерации (РФ) и других странах мира, была получена с официальных сайтов производителей, а также из обзорных и научных работ по исследованию структуры и свойств тканеинженерных аналогов кожи.

Для проведения исследования были использованы следующие электронные ресурсы: PubMed, Scopus, Google Scholar, eLibrary, Ema.europa.eu., Fda.gov, Pmda.go.jp. Запросы проводились по комбинациям ключевых слов: «skin substitutes», «scaffolds for skin repair and regeneration», «skin tissue engineering», «skin cells products quality control», «skin cells products quality attributes», а также по торговым названиям препаратов, разрешенных к медицинскому применению. Поиск осуществляли за период с октября 2021 года по апрель 2022 года.

В работе были использованы логические методы системного анализа и моделирования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время (по состоянию на апрель 2022 г.) были выданы разрешения на клиническое применение более, чем для двух десятков препаратов, содержащих жизнеспособные клетки кожи человека, в странах ЕС, США, Австралии, Японии, Республике Корея и РФ (для некоторых продуктов срок действия разрешения истек и не был продлен).

В таблице 1 представлены препараты на основе клеток кожи человека, используемые для восстановления кожного покрова (ЭЭ, ДЭ, полнослойные ЭК и препараты на основе клеток кожи без носителя), получившие разрешение на клиническое применение в разных странах мира, информация о которых представлена на официальных сайтах производителей и в экспертных отчетах регуляторных органов (см. раздел «Материалы и методы»).

² Food and Drug Administration (FDA). LAVIV – Summary Basis for Regulatory Action, 2011. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170723023939/https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM262780.pdf>

³ Food and Drug Administration (FDA). SRTATAGRAFT – Package Insert, 2021. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.fda.gov/media/150129/download>

⁴ Food and Drug Administration (FDA). Epicel – Summary of safety and probable benefit, 1998. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.fda.gov/media/103308/download>

⁵ Food and Drug Administration (FDA). Invitrx – Summary of safety and probable benefit, 1998. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf/H990013B.pdf

⁶ Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). JACE – Review Report, 2007. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.pmda.go.jp/files/000223079.pdf>

Таблица 1 – Примеры препаратов на основе клеток кожи человека, получившие разрешение на клиническое применение в мире

Название препарата	Производитель и страна регистрации	Клеточный компонент препарата	Вид носителя	Происхождение клеток	Заболевания, для лечения которых предназначен
ЭПИДЕРМАЛЬНЫЕ ЭКВИВАЛЕНТЫ И ПРЕПАРАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ КЕРАТИНОЦИТЫ					
Epicel (культивированный эпидермальный аутографтант)	Genzyme Biosurgery, США	Слой кератиноцитов (толщиной 2–8 клеток), культивированных в присутствии неделяющихся фибробластов мыши (фидерный слой)	–	Аутологичное	Глубокие ожоги (более 30% поверхности тела)
JACE (пласт аутологичных эпидермальных клеток человека)	Japan Tissue Engineering Co., Ltd. (J-TEC), Япония	Слой кератиноцитов толщиной в несколько клеток, культивированных в присутствии облученных клеток 3T3-J2, полученных из эмбриона мыши (фидерный слой)	–	Аутологичное	Обширные (более 30% поверхности тела) ожоги II–III степени
KeraHeal	Biosolution Co., Ltd., Республика Корея	Суспензия культивированных кератиноцитов	–	Аутологичное	Глубокие ожоги II ст. (более 30% поверхности тела) и III ст. (более 10% поверхности тела)
KeraHeal-Allo	Biosolution Co., Ltd., Республика Корея	Суспензия кератиноцитов	Термочувствительный гидрогель	Аллогенное	Глубокие ожоги II ст.
Holoderm	Tego Science, Inc., Республика Корея	Культивированные предшественники кератиноцитов с образованием эпидермального лоскута	–	Аутологичное	Ожоги III ст. (более 50% поверхности тела)
Kaloderm	Tego Science, Inc., Республика Корея	Культивированные кератиноциты с образованием эпидермального лоскута	–	Аллогенное	Глубокие ожоги II ст.; Диабетическая язва стопы
EpiDex	Modex Therapeutics, Швейцария	Культивированные кератиноциты	н/д	Аутологичное	н/д
EPiBASE	Laboratoires Genevieg, Франция	Культивированные до конфлюэнтного монослоя кератиноциты	–	Аутологичное	н/д
MySkin	CellTran Ltd., Великобритания	Культивированные до субконфлюэнтного монослоя кератиноциты	Силиконовая матрица с пористым покрытием	Аутологичное	Невропатические, пролежневые, диабетические язвы стопы; Ожоги
Laserskin (Vivoderm)	Fidia Advanced Biopolymers, Италия	Культивированные до конфлюэнтного монослоя кератиноциты	Микроперфорированная мембрана из гиалуроновой кислоты	Аутологичное	Диабетические и венозные язвы нижних конечностей; Неглубокие ожоги; Витилиго
Bioseed-S	BioTissue Technologies GmbH, Германия	Культивированные до субконфлюэнтного монослоя кератиноциты	Матрикс на фибриновом герметике	Аутологичное	Резистентные к терапии хронические венозные язвы нижних конечностей
CellSpray	Clinical Cell Culture (C3), Австралия	Некультивированные / культивированные до субконфлюэнтного монослоя кератиноциты	–	Аутологичное	н/д
Пласт кератиноцитов многослойный	Институт цитологии РАН, Россия	Культивированные кератиноциты	н/д	н/д	Ожоги разной степени тяжести, в том числе критические и сверхкритические; Язвы разной этиологии; Раны в результате травм; Свищи, пролежни
ДЕРМАЛЬНЫЕ ЭКВИВАЛЕНТЫ И ПРЕПАРАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ФИБРОБЛАСТЫ					
LAVIV (Azfidel-T)	Fibrocell Technologies Inc., США	Культивированные фибробласты	–	Аутологичное	Средне-глубокие и глубокие морщины носогубных складок
TransCyte (DermagraftTC)	Advanced BioHealing Inc., США	Культивированные неонатальные фибробласты	Подложка из силиконовой пленки, нейлоновой сетки из коллагена свиней	Аллогенное	Поверхностные и глубокие ожоги; Хронические язвы нижних конечностей, в том числе диабетические и венозные; Пролежни

Название препарата	Производитель и страна регистрации	Клеточный компонент препарата	Вид носителя	Происхождение клеток	Заболевания, для лечения которых предназначен
Dermagraft	Shire Regenerative Medicine, Inc., США	Культированные неонатальные фибробласты	Биорезорбируемый коллаген на губке из полилактина или полилактина-910	Аллогенное	Хронические диабетические язвы нижних конечностей, затрагивающие дерму, но не достигшие сухожилий, мышц и костей; Хронические и инфицированные раны
CureSkin Inj.	S. Biomedics Co., Ltd., Республика Корея	Культированные фибробласты	–	Аутологичное	Послеугревые депрессивные рубцы
Rosmir	Tego Science, Inc., Республика Корея	Культированные фибробласты	–	Аутологичное	Уменьшение носо-слезной борозды
Hyalograft 3D	Fidia Advanced Biopolymers, Италия	Культированные фибробласты	Микроперфорированная мембрана из гиалуроновой кислоты	Аутологичное	Диабетические и венозные язвы нижних конечностей; Неглубокие ожоги; Витилиго
Клеточная технология SPRG-терапия	Институт стволовых клеток человека, Россия	Культированные фибробласты	–	Аутологичное или аллогенное	Коррекция возрастных изменений кожи; Рецессия и дефицит слизистой оболочки в области зубов и зубных имплантатов
Эквивалент дермальный	Институт цитологии РАН, Россия	Культированные фибробласты	Коллагеновый гель	Аллогенное	Ожоги разной степени тяжести, в том числе критические и сверхкритические; Язвы разной этиологии; Раны в результате травм; Свищи, пролежни
ПОЛНОСЛОЙНЫЕ ЭКВИВАЛЕНТЫ КОЖИ					
Apligraf	OrganoGenesis, Inc., США	Слои из культивированных кератиноцитов и фибробластов	Матрикс из бычьего коллагена и белков внеклеточного матрикса	Аллогенное	Раны мягких тканей полости рта
GINTUIT (Аллогенные культивированные кератиноциты и фибробласты бычьего коллагена)	OrganoGenesis, Inc., США	Слои из культивированных кератиноцитов и фибробластов	Бычий коллаген I типа	Аллогенное	Дефекты и поражения слизистой оболочки десны
STRATAGRAFT (Аллогенные культивированные кератиноциты и дермальные фибробласты мышинного коллагена)	Sratatech Corporation, США	Стратифицированный эпителиальный слой, содержащий дифференцированные кератиноциты, нанесенные на дермоподобную структуру, образованную фибробластами	Мышиный коллаген I типа	Аллогенное	Термические ожоги при неповрежденных дермальных элементах (глубокие ожоги IIIA ст.)
InVivoX (композитная кожа)	Ortec International, Inc., США	Слои из культивированных кератиноцитов и фибробластов	Губка из бычьего коллагена I типа с тонким гелеобразным слоем бычьего коллагена	Аллогенное	Дистрофический буллезный эпидермолиз (после операции по реконструкции руки)
OgCel	Ortec International, Inc., США	Слои из культивированных кератиноцитов и фибробластов	Губка из бычьего коллагена I типа	Аллогенное	Дистрофический буллезный эпидермолиз (после операции по реконструкции руки); Ожоги и раны
PolyActive	HC Implants BV, Нидерланды	Культированные кератиноциты и фибробласты	Синтетическая матрица из производных терефталата	Аутологичное	Неглубокие раны

Примечание: Препараты Laserskin и Hyalograft 3D могут применяться совместно. Такой комплексный препарат имеет торговое название TissueTech Autograft System. SPRG – Service for Personal Regeneration of Gum.

**Таблица 2 – Некоторые особенности аттестации
производственных банков кератиноцитов и фибробластов**

Показатель	Подход к тестированию	Методы анализа
Вирусная безопасность	In vitro и in vivo тестирование на вирусы (в том числе, ретровирусы), специфичные для человека, свиней, крупного рогатого скота	Трансмиссивная электронная микроскопия; Обратная транскрипция
Стерильность, микоплазменная контаминация	Выявление всех видов микробиологических контаминантов: бактерий и грибов	Микробиологические методы; ПЦР
Туморогенность	In vitro исследования стабильности генома клеток; In vivo образование опухолей	Кариотипирование; Изоферментный анализ; Тесты на старение культуры клеток; Тесты на образование опухолей
Подлинность	Экспрессия инволюкрина кератиноцитами; Биосинтез коллагена фибробластами	Изоферментный анализ; Иммунохимические методы; ПЦР
Активность	Жизнеспособность; Параметры роста культуры клеток	Подсчет клеток с помощью автоматического счетчика или с помощью гемоцитометра; Проточная цитометрия; Морфологический анализ
Сопоставимость (с ранее охарактеризованными клетками)	In vitro тесты, в том числе подтверждение клеточной чистоты, степень и интенсивность чрескожной абсорбции, анализ цитокинового профиля и количественный анализ VEGF; In vivo исследования на иммунодефицитных животных уровня экспрессии инволюкрина, приживления, интеграция, морфология и деформация графта, уменьшение раневой поверхности посредством раневой контракции	Гистология; Иммунохимические методы; MTT-тест

Примечание: ПЦР – полимеразная цепная реакция; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; MTT – колориметрический метод с использованием соли тетразолия.

Следует отметить, что не все продукты на основе клеток кожи первоначально были зарегистрированы как лекарственные препараты. Ряд продуктов, например, Epicel (Genzyme Biosurgery) и Invetrx (Ortec International) получили в FDA разрешение на клиническое применение как медицинские изделия (Humanitarian Device Exemption, HDE), но затем были переклассифицированы как биологические продукты на основе тканей «Tissue & Tissue Products», регулируемые в FDA подразделением по оценке и исследованию биологических препаратов (Center for Biologics Evaluation and Research – CBER). В РФ в настоящее время отсутствует опыт государственной регистрации препаратов, содержащих жизнеспособные клетки кожи человека, как биомедицинских клеточных продуктов в рамках действующего в настоящее время на территории РФ Федерального закона от 23 июня 2016 г. № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах», или как высокотехнологических лекарственных препаратов в рамках Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения». Ранее три тканеинженерных продукта (клеточная технология SPRG-терапия Института стволовых клеток человека, эквивалент дермальный и пласт кератиноцитов многослойный Института цитологии РАН) [6] получили

разрешение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзора) на клиническое применение в медицинской практике как клеточные технологии для персонализированного лечения кожи⁷. На данный момент сроки действия разрешений на применение клеточных технологий и регистрационные удостоверения на изделия медицинского назначения истекли, или их коммерческое использование приостановлено вследствие изменившейся законодательной базы РФ в сфере разработки и регистрации препаратов на основе жизнеспособных клеток человека.

В настоящее время в открытом доступе имеются лишь экспертные отчеты по продуктам, зарегистрированным FDA и PMDA, зачастую содержащие неполную информацию, касающуюся проведения оценки качества при внутрипроизводственном контроле и контроле при выпуске препарата. Основываясь на имеющихся данных, можно обозначить представленные далее особенности стратегии контроля качества ЭК и препаратов на основе жизнеспособных клеток кожи, а также выявить основные проблемы, связанные с их производством.

⁷ Федеральная служба Российской Федерации по надзору в сфере здравоохранения. Перечень медицинских технологий, разрешенных к применению в медицинской практике на 30 декабря 2011 г. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://roszdravnadzor.gov.ru/documents/12545>

Входной контроль сырья и материалов

Использование сырья человеческого и животного происхождения (сыворотки для культивирования клеток, экстракта бычьего гипофиза, коллаген для матрикса) связано с такой проблемой безопасности использования продукта, как риск микробиологического и вирусного загрязнения, а в случае с материалами, полученными от крупного рогатого скота, дополнительно возникает риск передачи трансмиссивной губчатой энцефалопатии. С целью снижения этих рисков материалы и реагенты животного происхождения подвергаются тестированию на стерильность (присутствие бактерий, грибов, микоплазмы), наличие вирусной контаминации и бактериальных эндотоксинов. Весь материал от крупного рогатого скота должен быть получен из стран, где случаи заболеваемости трансмиссивной губчатой энцефалопатии не были зарегистрированы [22].

В случае производства большинства препаратов осуществляется тестирование доноров клеток на наличие возбудителей инфекционных заболеваний. Однако, для препарата саутологичным применением Epicel (Genzyme Biosurgery) доноры клеточного материала такому тестированию не подвергаются, что приводит к риску возможного инфицирования персонала, работающего с биоматериалом и продуктом. Это требует соблюдения особых мер предосторожности на производстве⁸.

Кроме того, материал, используемый для создания носителей клеток и образования трехмерной структуры продукта должен тестироваться на физико-химические свойства.

Создание банков клеток

Еще одна особенность производства препаратов на основе клеток человека, предназначенных для аллогенного использования – необходимость создания банков клеток.

Для производства ЭЭ, ДЭ и полнослойных ЭК для аллогенного применения используются кератиноциты и фибробласты человека, полученные из биопсийного материала здоровых доноров, культивированные с целью наработки необходимого для терапевтического эффекта клеточного материала. Получение необходимого количества клеток, которое возможно использовать для одного или даже нескольких пациентов, из небольшого донорского участка кожи было бы затруднительно без создания производственных банков клеток: мастер банка (МБК) и рабочего банка клеток (РБК). Как правило, количество пассажей между МБК и РБК небольшое⁹. Банки клеток должны быть аттестованы и банкируемые клеточные линии охарактеризованы по таким показателям качества, как стерильность, отсутствие микоплазменной контаминации и занесенных вирусных агентов, цитогенетическая стабильность, туморогенность, чистота, активность

и подлинность, пролиферативная активность и жизнеспособность. Особенности тестирования клеточных линий по некоторым показателям качества, приведенные в экспертных отчетах регуляторных органов, выдавших разрешение на клиническое использование препаратов (раздел «Материалы и методы»), приведены в таблице 2.

Риск использования фидерного слоя из клеток животных

Для культивирования клеток кожи человека при производстве ряда препаратов, например, Epicel (Genzyme Biosurgery), STRATAGRAFT (Sratatech Corporation) и JACE (Japan Tissue Engineering Co.) используется фидерный слой клеток мыши, которые могут в остаточном количестве присутствовать в готовом продукте. FDA причисляет данные продукты к ксенотрансплантатам и несмотря на возможность использования фидерных клеток только из аттестованных банков клеток и признание низким риска передачи возбудителей инфекционных заболеваний через эти клетки, рекомендует реципиентам препаратов отказаться от донорства крови, плазмы, тканей, яйцеклеток, грудного молока и других биоматериалов.

Внутрипроизводственный контроль

Основной характеристикой производства препаратов, содержащих жизнеспособные клетки человека, является проведение всех процессов в асептических условиях. Отсутствие возможности стерилизации получаемого готового препарата приводит к необходимости контроля продукта на стерильность и отсутствие микоплазмы в качестве внутрипроизводственного контроля.

Особенности строения^{10,11} препаратов на основе клеток кожи, представляющих собой многослойную структуру на носителе, приводят к необходимости отслеживания морфологии продукта с помощью визуальной оценки и гистологического исследования, физических свойств после стадии промывки графта, пролиферативной активности кератиноцитов и подсчета жизнеспособных клеток [23, 24]. Предоставление отчета о морфологии клеток в виде фотографий, контроля образования многослойной структуры в культуре клеток и характеристику других типов клеток (кроме фибробластов), присутствующих в культуре клеток, консультационный комитет FDA потребовал и для препарата Laviv, содержащего фибробласты кожи без носителя.

Результаты тестирования по вышеизложенным показателям качества, наряду с некоторыми другими, например, «бионагрузкой», могут входить в спецификацию на готовый продукт, но быть получены в процессе производства. Это связано с небольшим сроком годности готового продукта (без криозаморозки) [25], не позволяющим проводить долгосрочные тесты при выпуске препарата. Так срок годности Apligraf и Gintuit (Organogenesis, Inc.) после

⁸ Food and Drug Administration (FDA). Epicel – Summary of safety and probable benefit, 1998.

⁹ Food and Drug Administration (FDA). Gintuit – Summary Basis for Regulatory Action, 2012.

¹⁰ Там же.

¹¹ Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). JACE – Review Report, 2007.

размораживания составляет 15 суток, а срок годности STRATAGRAFT (Sratatech Corporation) – и вовсе 4 ч.

Тестирование готового препарата при выпуске

Все зарегистрированные на настоящий момент в мире препараты, содержащие жизнеспособные клетки кожи человека, получены в результате непрерывного процесса производства, и, следовательно, имеют только одну конечную спецификацию на готовый продукт. В зависимости от строения препарата, наличия многослойной структуры или носителя спецификации могут различаться по набору показателей качества, по которым происходит тестирование продукта при выпуске. Такое тестирование может частично производиться на стадии до заморозки готового препарата, а частично на стадии после фасовки на размороженных образцах, как указано в экспертном отчете на препарат LAVIV (Fibrocell Technologies, Inc.).

В общем виде спецификация на готовый продукт, содержащий жизнеспособные клетки кожи человека, включает следующие показатели качества:

- Визуальная оценка внешнего вида продукта (описание);
- Жизнеспособность и общее число клеток;
- Стерильность;
- Микоплазма;
- Бактериальные эндотоксины;
- Подлинность (для фибробластов и кератиноцитов);
- Чистота;
- Активность (эффективность);
- Целостность системы упаковки.

В показателе качества «Описание» должны быть отражены такие параметры как цветность, прозрачность препарата, внешний вид ЭЭ или ДЭ (если применимо): наличие неровностей на поверхности конструкции, сморщивания, деформации, изменения толщины слоев¹².

Оценка стерильности в основном осуществляется с помощью стандартного микробиологического теста, с последующей окраской микробиологических препаратов по Грамму^{13,14}. Тест на микоплазму при выпускающем контроле препарата JACE (Japan Tissue Engineering Co., Ltd.) осуществлялся цитохимическим методом при помощи окрашивания ДНК флуоресцентным красителем (с использованием индикаторных линий клеток). Допускается, что результаты тестирования на стерильность и микоплазму могут быть получены уже после клинического применения препарата, вследствие превышения продолжительности проведения испытания над сроками годности некоторых препаратов¹⁵. Возможность клинического применения препарата без результатов оценки

стерильности и контаминации микоплазмой приводит к требованию предоставления информации для врача с планом лечения пациента в случае инфицирования контаминирующими препарат агентами на вкладыше в упаковку готового продукта.

В экспертном отчете на препарат JACE (Japan Tissue Engineering Co., Ltd.) указывается необходимость контроля содержания остаточного количества бычьего сывороточного альбумина, определение остаточного числа фидерных клеток и физических свойств лоскута (возможно на стадии внутривидеопроизводственного контроля). Подобные тесты могут быть отнесены к показателю качества «чистота» и доказывать отсутствие в готовом продукте примесей, образующихся в результате технологического процесса.

Одним из самых сложных и спорных моментов в подборе адекватных методов анализа при оценке качества препаратов, используемых для заживления ран и повреждений кожи, является подтверждение их активности. Чаще всего механизм действия препаратов не продемонстрирован (не установлен) или не приведен в нормативной документации к продукту. В ряде экспертных отчетов к препаратам указывается возможность заживления ран за счет активации деления клеток реципиента при секреции клетками продукта биологически активных веществ (факторы роста тромбоцитов, фибробластов, эндотелия сосудов, эпидермальный фактор роста, цитокины, коллаген IV типа, тенасцин, фибронектин и другие). Подобный механизм действия отмечается для препаратов Apligraf, GINTUIT, STRATAGRAFT, KeraHeal-Allo, OrCel, TransCyte и Dermagraft. Способность фибробластов ускорять механизмы регенерации тканей за счет секреции ими биологически активных веществ считается доказанной [26, 27]. При этом такие продукты находятся на раневой поверхности временно, с постепенной элиминацией клеток и резорбцией неклеточного материала (если применимо). Для другой группы препаратов (KeraHeal, TissueTech Autograft System, CellSpray) показано уменьшение раневой поверхности вследствие пролиферации и дифференцировки клеток самого препарата с образованием структур кожи, необходимых для выполнения барьерной функции. Данные препараты используются в качестве постоянных аппликаций для закрытия раневой поверхности вследствие возможной пролиферации, миграции и дифференцировки клеток с образованием многослойного эпителия [28].

Выбор методов и подходов для оценки активности (являющейся мерой эффективности препарата при клиническом использовании) каждого препарата, содержащего клетки кожи человека происходит в индивидуальном порядке и согласуется производителями препарата с регуляторными органами стран, где будет осуществляться их клиническое применение. Например, вывод об эффективности LAVIV (Fibrocell Technologies, Inc.) был сделан на основе определения общего количества клеток в препарате, подтверждения подлинности

¹² Food and Drug Administration (FDA). SRTATAGRAFT – Package Insert, 2021.

¹³ Food and Drug Administration (FDA). Epicel – Summary of safety and probable benefit, 1998.

¹⁴ Food and Drug Administration (FDA). LAVIV – Summary Basis for Regulatory Action, 2011.

¹⁵ Food and Drug Administration (FDA). Gintuit – Summary Basis for Regulatory Action, 2012.

фибробластов и анализа коллагена, секретируемого клетками. Для оценки эффективности GINTUIT (Organogenesis, Inc.) проводилось гистологическое исследование графта. Однако консультационный комитет признал данный подход только как доказательство структурной целостности продукта, и предложил дополнительно осуществить анализ секретируемых клетками цитокинов.

Кроме того, в спецификацию на готовый продукт могут быть добавлены при необходимости дополнительные показатели качества: pH, бионагрузка¹⁶, барьерные свойства графтов, которые подтверждают образование внешнего ороговеющего слоя эпителия и исследуются на основе гистологического анализа¹⁷. Подтверждение барьерной функции и исследования проницаемости графта проводят с помощью разных подходов, например, посредством определения толщины эпидермиса и исследования липидного профиля [29]. Формирование правильной базальной мембраны возможно подтверждением наличия коллагена IV типа в дермо-эпидермальном соединении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ввиду непрерывности технологического процесса производства, небольшого срока годности и невозможности проведения процедур стерилизации готового препарата, содержащего жизнеспособные клетки кожи человека, а также сложности комбинированных препаратов (применимо к графтам), заключающейся в присутствии в готовом продукте не клеточного компонента – носителя (скаффолдов, матриц, матриксов), зачастую, сложно

отделимого от клеток, большое значение приобретает соблюдение ряда требований к технологическому процессу и учет особенностей стратегии контроля качества подобных препаратов. К таким требованиям относятся: создание программы квалификации сырья и исходных материалов, которая бы предусматривала риски их использования; контроль материалов животного происхождения; создание банков клеток кожи, используемых для производства аллогенного продукта; использование фидерных клеток только из аттестованных банков; проведение ряда исследований по показателям качества при внутрипроизводственном контроле с включением результатов этих исследований в спецификацию на готовый продукт. Контроль качества препаратов, содержащих клетки кожи, включает помимо стандартных тестов (описание, жизнеспособность, общее число клеток, стерильность, микоплазма, бактериальные эндотоксины, подлинность, чистота, активность), характерных для контроля качества любых препаратов, содержащих жизнеспособные клетки человека, дополнительно исследования физико-химических свойств носителя и/или целого графта (бионагрузка, барьерные свойства графта).

В связи со сложностью демонстрации активности препаратов, используемых для заживления ран, и не полной изученностью природы их действия, подходы и методы для определения этого показателя качества должны выбираться индивидуально для каждого продукта и отражать такие свойства клеточного компонента, как число, жизнеспособность и подлинность клеток, а также их пролиферативную и/или секреторную способность.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00052-23-00 на проведение прикладных научных исследований (государственный учет НИР № 121021800098-4).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

О.А. Рачинская – информационно-аналитический поиск по теме исследования, обработка данных, написание статьи; Е.В. Мельникова – определение цели и задачи исследования, корректировка текста; В.А. Меркулов – планирование концепции статьи, консультирование по нормативно-правовым актам, регулирующим обращение препаратов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Loyd C., Besse J., Boyce S. Controlled-rate freezing to regulate the structure of collagen-glycosaminoglycan scaffolds in engineered skin substitutes // *J. Biomed. Mater. Res. Part B Appl. Biomater.* – 2015. – Vol. 103, No. 4. – P. 832–840. DOI:10.1002/jbm.b.33253
- Mahjour S.B., Fu X., Yang X., Fong J., Sefat F., Wang H. Rapid creation of skin substitutes from human skin cells and biomimetic nanofibers for acute full-thickness wound repair // *Burns.* – 2015. – Vol. 41, No. 8. – P. 1764–1774. DOI:10.1016/j.burns.2015.06.011
- Wang Y., Xu R., Luo G., Lei Q., Shu Q., Yao Z., Li H., Zhou J., Tan J., Yang S., Zhan R., He W., Wu J. Biomimetic fibroblast-loaded artificial dermis with «sandwich» structure and designed gradient pore sizes promotes wound healing by favoring granulation tissue formation and wound re-epithelialization // *Acta Biomater.* – 2016. – Vol. 30. – P. 246–257. DOI:10.1016/j.actbio.2015.11.035
- Ter Horst B., Chouhan G., Moiem N.S., Grover L.M. Advances in keratinocyte delivery in burn wound care // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2018. – Vol. 123. – P. 18–32. DOI:10.1016/j.addr.2017.06.012.
- Zhong S.P., Zhang Y.Z., Lim C.T. Tissue scaffolds for skin wound healing and dermal reconstruction // *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed Nanobiotechnol.* – 2010. – Vol. 2, No. 5. – P. 510–525. DOI:10.1002/wnan.100
- Блинова М.И., Юдинцева Н.М., Александрова О.И., Баллюзек М.Ф., Хабарова И.Г., Маркин С.М.,

¹⁶ Там же.

¹⁷ Food and Drug Administration (FDA). SRTATAGRAFT – Package Insert, 2021.

- Чагунова О.Л. Клинический опыт заживления трофических язв с использованием клеточного продукта «Эквивалент дермальный» // *Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения.* – 2015. – № 2. – С. 690–694.
7. Sun B.K., Siphraşvili Z., Khavari P.A. Advances in skin grafting and treatment of cutaneous wounds // *Science.* – 2014. – Vol. 346, No. 6212. – P. 941–945. DOI:10.1126/science.1253836
 8. Fernandes S., Vyas C., Lim P., Pereira R.F., Virós A., Bártolo P. 3D Bioprinting: An Enabling Technology to Understand Melanoma // *Cancers (Basel).* – 2022. – Vol. 14, No. 14. – P. 3535. DOI:10.3390/cancers14143535
 9. Shoji-Pietraszkiewicz A., Sakamoto M., Katsube M., Ogino S., Tsuge I., Yamanaka H., Arata J., Morimoto N. Treatment of giant congenital melanocytic nevi with cultured epithelial autografts: clinical and histopathological analysis // *Regen. Ther.* – 2021. – Vol. 18. – P. 1–6. DOI:10.1016/j.reth.2021.02.003.
 10. Orgill D.P., Butler C., Regan J.F., Barlow M.S., Yannas I.V., Compton C.C. Vascularized collagen-glycosaminoglycan matrix provides a dermal substrate and improves take of cultured epithelial autografts // *Plast. Reconstr. Surg.* – 1998. – Vol. 102. – P. 423–429. DOI:10.1097/00006534-199808000-00020
 11. Jones I., Currie L., Martin R. A guide to biological skin substitutes // *Br. J. Plast. Surg.* – 2002. – Vol. 55. – P. 185–193. DOI:10.1054/bjps.2002.3800
 12. Tonello C., Vindigni V., Zavan B., Abatangelo S., Abatangelo G., Brun P., Cortivo R. *In vitro* reconstruction of an endothelialized skin substitute provided with a microcapillary network using biopolymer scaffolds // *FASEB J.* – 2005. – Vol. 19. – P. 1546–1548. DOI:10.1096/fj.05-3804fje
 13. Dezutter-Dambuyant C., Black A., Bechetoille N., Bouez C., Maréchal S., Auxenfans C., Cenizo V., Pascal P., Perrier E., Damour O. Evolutive skin reconstructions: From the dermal collagen-glycosaminoglycan-chitosane substrate to an immunocompetent reconstructed skin // *Biomed. Mater. Eng.* – 2006. – Vol. 16, Suppl. 4. – P. 85–94.
 14. Lee J.H., Kim J.E., Kim B.J., Cho K.H. *In vitro* phototoxicity test using artificial skin with melanocytes // *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* – 2007. – Vol. 23. – P. 73–80. DOI:10.1111/j.1600-0781.2007.00279.x
 15. Prodinge C.M., Reichelt J., Bauer J.W., Laimer M. Current and Future Perspectives of Stem Cell Therapy in Dermatology // *Ann. Dermatol.* – 2017. – Vol. 29. – P. 667–687. DOI:10.5021/ad.2017.29.6.667
 16. Morimoto N., Saso Y., Tomihata K., Taira T., Takahashi Y., Ohta M., Suzuki S. Viability and function of autologous and allogeneic fibroblasts seeded in dermal substitutes after implantation // *J. Surg. Res.* – 2005. – Vol. 125. – P. 56–67. DOI:10.1016/j.jss.2004.11.012
 17. Linares-Gonzalez L., Rodenas-Herranz T., Campos F., Ruiz-Villaverde R., Carriel V. Basic Quality Controls Used in Skin Tissue Engineering // *Life.* – 2021. – Vol. 11. – Art. ID: 1033. DOI:10.3390/life11101033
 18. Николаева Е.Д. Биополимеры для клеточной и тканевой инженерии // *Журнал сибирского федерального университета. Серия: Биология.* – 2014. – Т. 7. – С. 222–233.
 19. Shevchenko R.V., James S.L., James S.E. A review of tissue-engineered skin bioconstructs available for skin reconstruction // *J. R. Soc. Interface.* – 2010. – Vol. 7, No. 43. – P. 229–258. DOI:10.1098/rsif.2009.0403.
 20. Мелешина А.В., Быстрова А.С., Роговая О.С., Воротеляк Е.А., Васильев А.В., Загайнова Е.В. Тканеинженерные конструкторы кожи и использование стволовых клеток для создания кожных эквивалентов (Обзор) // *Современные технологии в медицине* – 2017. – Т. 9, № 1. – С. 198–218. DOI:10.17691/stm2017.9.1.24.21
 21. Мельникова Е.В., Меркулова О.А., Борисевич И.В., Меркулов В.А. От клеточных технологий к биомедицинским клеточным продуктам: опыт использования препаратов на основе жизнеспособных клеток человека Российской Федерации // *Цитология.* – 2018. – Т. 60, № 4. – С. 231–240. DOI:10.31116/tsitol.2018.04.01
 22. Vodiakova M.A., Sayfutdinova A.R., Melnikova E.V., Goryaev A.A., Sadchikova N.P., Gegechkori V.I., Merkulov V.A. Production of biomedical cell products: requirements for the quality of donor material and excipients of animal origin (review) // *RSC Med. Chem.* – 2020. – Vol. 11, No. 3. – P. 349–357. DOI:10.1039/c9md00529c
 23. Aleynik D.Ya., Zagaynova E.V., Egorikhina M.N., Charykova I.N., Rogovaya O.S., Rubtsova Yu.P., Popova A.N., Vorotelyak E.A. Methods for Assessing the Quality of Biomedical Cell Products for Skin Replacement // *CTM.* – 2019. – Vol. 11, No. 4. – P. 34–41.
 24. Egorikhina M.N., Aleynik D.Ya., Rubtsova Y.P., Levin G.Ya., Charykova I.N., Semenycheva L.L., Bugrova M.L., Zakharychev E.A. Hydrogel scaffolds based on blood plasma cryoprecipitate and collagen derived from various sources: Structural, mechanical and biological characteristics // *Bioactive Materials.* – 2019. – Vol. 4. – P. 334–345. DOI:10.1016/j.bioactmat.2019.10.003
 25. Королева Т.А. Клеточные технологии в лечении детей с глубокими ожогами кожи (обзор литературы) // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* – 2013. Т. 3, № 3. – С. 35–42.
 26. Costa-Almeida R., Soares R., Granja P.L. Fibroblasts as maestros orchestrating tissue regeneration // *J. Tissue Eng. Regen. Med.* – 2018. – Vol. 12, No. 1. – P. 240–251. DOI:10.1002/term.2405
 27. Петручук Е.М., Шалунова Н.В., Олефир Ю.В., Борисевич И.В., Перекрест В.В., Шевцов В.А., Рукавишников А.В., Хантимирова Л.М. Культуры клеток в заместительной терапии // *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* – 2017. – Т. 17, № 4. – С. 197–204.
 28. Lootens L., Brusselaers N., Beele H., Monstrey S. Keratinocytes in the treatment of severe burn injury: an update // *Int. Wound J.* – 2013. – Vol. 10, No. 1. – P. 6–12. DOI:10.1111/j.1742-481X.2012.01083.x
 29. Van Drongelen V., Danso M.O., Mulder A., Miereme A., van Smeden J., Bouwstra J.A., El Ghalbzouri A. Barrier Properties of an N/TERT-Based Human Skin Equivalent // *Tissue Eng. Part A.* – 2014. – Vol. 20, No. 21–22. – P. 3041–3049. DOI:10.1089/ten.tea.2014.0011

АВТОРЫ

Рачинская Ольга Анатольевна – кандидат биологических наук, ведущий эксперт, ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-8377-9205. E-mail: Rachinskaya@expmed.ru

Мельникова Екатерина Валерьевна – кандидат биологических наук, начальник лаборатории биомедицинских клеточных продуктов, ФГБУ

«Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-9585-3545. E-mail: MelnikovaEV@expmed.ru

Меркулов Вадим Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России по экспертизе лекарственных средств. ORCID ID: 0000-0003-4891-973X. E-mail: Merkulov@expmed.ru