

## ОБЗОР СЕРИИ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТА «КЛЕТОЧНАЯ КУЛЬТУРА ДЛЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ»

В. В. Василевский<sup>1</sup>, Ю. А. Захарова<sup>2</sup>, А. А. Бахарев<sup>3</sup>, О. С. Федотова<sup>4</sup>, А. В. Остапчук<sup>5</sup>

Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Екатеринбург, Россия

<sup>1</sup> [vasilevskiy\\_vv@eniivi.ru](mailto:vasilevskiy_vv@eniivi.ru), <http://orcid.org/0000-0002-6746-2184>

<sup>2</sup> [zakharova\\_ya@eniivi.ru](mailto:zakharova_ya@eniivi.ru), <http://orcid.org/0000-0003-3416-0902>

<sup>3</sup> [alexsp-56@yandex.ru](mailto:alexsp-56@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0001-5939-505X>

<sup>4</sup> [fedotova\\_os@eniivi.ru](mailto:fedotova_os@eniivi.ru), <http://orcid.org/0000-0003-1928-8211>

<sup>5</sup> [ostapchuk\\_av@eniivi.ru](mailto:ostapchuk_av@eniivi.ru), <http://orcid.org/0000-0002-8157-6866>

### Аннотация

**Введение.** Необходимость в разработке новых замещающих медицинских технологий связана с высокой потребностью в реабилитационных мероприятиях пациентов травматологического, хирургического, стоматологического профиля, лиц с ожоговой болезнью. Существующая клиническая практика использования аллогенных и аутогенных клеток, используемая ранее для этих целей, до настоящего времени не стандартизирована. **Цель исследования** – обобщить данные научной литературы о клинической эффективности клеточных медицинских биотехнологий для регенеративной медицины. **Материалы и методы.** Проведен обзор опубликованных 29 научных источников, посвященных результатам клинических испытаний препарата «Клеточная культура для заместительной терапии» в 12 медицинских учреждениях Уральского и Сибирского регионов Российской Федерации за период с 1998 по 2012 г. **Результаты и обсуждение.** Разработанный и эффективно апробированный на базе медицинских учреждений Свердловской, Челябинской, Тюменской, Кемеровской областей, Республики Саха (Якутия) и ХМАО иммунобиологический препарат «Клеточная культура для заместительной терапии» имел высокую клиническую эффективность при патологических состояниях, связанных с повреждением тканей у больных ожогового, хирургического, травматологического и стоматологического профиля. Исследования демонстрировали ключевую активность аллогенных фибробластов в очаге поражения при сокращении времени формирования внеклеточного матрикса при активной регенерации ткани. Использование препарата предотвращало развитие генерализованных инфекционно-воспалительных осложнений, снижало риски развития вторичных инфекций, уменьшало сроки госпитализации и реабилитации пациентов. **Заключение.** Анализ литературных данных о высокой эффективности иммунобиологических средств для заместительной терапии на примере использования препарата на основе аллогенных фибробластов человека, с учетом современного медицинского нормирования и этических норм, ставит актуальную задачу их замены на ксеногенные и аутогенные препараты, что позволит повысить эффективность и безопасность представленного метода лечения, улучшит качество, продолжительность жизни населения и демографические показатели.

**Ключевые слова:** регенеративная медицина, биомедицинские клеточные продукты, клеточные культуры, фибробласты.

**Для цитирования:** Василевский В.В., Захарова Ю.А., Бахарев А.А. с соавт. Обзор серии клинических наблюдений использования препарата «Клеточная культура для заместительной терапии». Уральский медицинский журнал 2023;21(1): 136-146. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-21-1-136-146>.

@ Василевский В.В., Захарова Ю.А., Бахарев А.А., Федотова О.С., Остапчук А.В.

@ Wasielewski V.V., Zakharova Yu.A., Bakharev A.A., Fedotova O.S., Ostapchuk A.V.

**REVIEW OF A SERIES OF CLINICAL OBSERVATIONS OF THE USE OF "CELL CULTURE FOR SUBSTITUTION THERAPY"**V. V. Wasielewski<sup>1</sup>, Yu. A. Zakharova<sup>2</sup>, A. A. Bakharev<sup>3</sup>, O. S. Fedotova<sup>4</sup>, A. V. Ostapchuk<sup>5</sup>

State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector", Ekaterinburg, Russia

<sup>1</sup> [vasilevskiy\\_vv@eniivi.ru](mailto:vasilevskiy_vv@eniivi.ru), <http://orcid.org/0000-0002-6746-2184><sup>2</sup> [zakharova\\_ya@eniivi.ru](mailto:zakharova_ya@eniivi.ru), <http://orcid.org/0000-0003-3416-0902><sup>3</sup> [alexsp-56@yandex.ru](mailto:alexsp-56@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0001-5939-505X><sup>4</sup> [fedotova\\_os@eniivi.ru](mailto:fedotova_os@eniivi.ru), <http://orcid.org/0000-0003-1928-8211><sup>5</sup> [ostapchuk\\_av@eniivi.ru](mailto:ostapchuk_av@eniivi.ru), <http://orcid.org/0000-0002-8157-6866>**Abstract**

**Introduction.** The necessity to develop new substitutional medical technologies is associated with a high demand for rehabilitative measures of traumatological, surgical, and dental patients and persons with burn disease. The existing clinical practice of using allogeneic and autogenous cells, previously used for these purposes, has not yet been standardized. **The aim of the study** was to summarize scientific literature data on the clinical effectiveness of cell-based medical biotechnologies for regenerative medicine. **Materials and methods.** The authors reviewed 29 published scientific sources on the results of clinical trials of the preparation "Cell culture for substitution therapy" in 12 medical institutions of the Ural and Siberian regions of the Russian Federation during the period from 1998 to 2012. **Results and discussion.** Developed and effectively tested on the basis of medical institutions of Sverdlovsk, Chelyabinsk, Tyumen, Kemerovo regions, the Republic of Sakha (Yakutia) and Khanty-Mansi Autonomous Okrug immunobiological preparation "Cell culture for replacement therapy" had high clinical effectiveness in pathological conditions associated with tissue damage in patients with burns, surgery, trauma and dental profile. The studies demonstrated the key activity of allogeneic fibroblasts in the lesion nidus while reducing the time of extracellular matrix formation during active tissue regeneration. The use of the drug prevented the development of generalized infectious-inflammatory complications, reduced the risk of secondary infections, reduced the period of hospitalization and rehabilitation of patients. **Conclusion.** Analysis of the literature data on the high efficiency of immunobiological agents for substitution therapy on the example of using the preparation on the basis of allogeneic human fibroblasts, based on modern medical standardization and ethical norms, sets the actual task of their replacement by xenogenic and autologous preparations, which will increase the efficiency and safety of the presented method of treatment, improve the quality, life expectancy and demographic indicators in Russia.

**Keywords:** regenerative medicine, biomedical cell products, cell cultures, fibroblasts

**For citation:**

Wasielewski VV, Zakharova YuA, Bakharev AA et al. Review of a series of clinical observations of the use of "Cell culture for substitution therapy". Ural medical journal 2023;21(1): 136-146. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-21-1-136-146>

**ВВЕДЕНИЕ**

Необходимость в разработке новых замещающих медицинских технологий обусловлена бурным развитием медицины и связана с высокой потребностью в реабилитационных мероприятиях для пациентов травматологического, хирургического, стоматологического профилей, ожоговых стационаров, увеличением количества больных с хронической инфекционной патологией, иммунодефицитными состояниями и людей старшей возрастной группы [1]. За 20-летний период (2000–2020 гг.) в РФ созданы Федеральные высокотехнологические центры, функционирует сеть реабилитационных учреждений, накоплен значительный опыт работы [2]. Вместе с тем, как показывает практика, наряду с бесспорными достижениями и успехами имеются серьезные проблемы. Именно в этих учреждениях с большим количеством «сложных» пациентов и инвазивных вмешательств наблюдается высокий уровень инфекций, связанных с оказанием медицинской

помощи, растет антибиотикорезистентность микроорганизмов, что часто сводит на нет блестяще выполненные оперативные вмешательства [3]. В этой связи актуальность темы замещающих технологий в медицине имеет бесспорную научную актуальность и практическую значимость. Для РФ эта область научных приоритетов определена основными направлениями «Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации», утвержденной Указом Президента Российской Федерации от 1 декабря 2016 г. № 642 (п. 20 подпункт «в» переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения).

Известно, что сложность использования методов консервативного лечения, направленных на создание благоприятных условий самостоятельной эпителизации ткани, связана с компенсацией физиологических потерь организма через рану при восстановлении кожного покрова, борьбу с инфекциями и предотвращение косметических

дефектов [4, 5]. Применение трансплантации аутокожи из собственных тканей человека предполагает появление дополнительной донорской раневой поверхности. Известно, что процесс заживления раны при обширных поражениях кожи может длиться от 35 суток до двух месяцев на фоне тяжелого состояния больного [5]. Сроки заживления преимущественно определяют исход ожоговой болезни [5, 6].

Для решения данной проблемы в России и мире существует клиническая практика использования аллогенных и аутогенных клеток, способствующих ускоренному и активному заживлению дефектов тканей, однако применение клеточных технологий до настоящего времени не стандартизировано [7]. Существует ряд медицинских препаратов, содержащих живые клетки человека. Странами-лидерами по их разработке, производству и применению являются Южная Корея, США и страны Европейского Союза [8].

Клиническое внедрение методов лечения обширных ожогов с использованием культивированных клеточных линий человека проводилось в СССР с 1989 года. Головным учреждением по этому перспективному направлению являлся научно-практический центр термических поражений Института хирургии имени А.В. Вишневского РАМН, где под руководством профессора А.А. Алексева в лечебный процесс были внедрены уникальные операции по замещению пораженных тканей искусственно культивируемыми клеточными культурами фибробластов [9, 10]. В последующем в России, с 1992 года, разработанная методика активно внедрялась в ожоговом центре ДГКБ № 9 имени Г.Н. Сперанского г. Москвы [11, 12], а с 1998 года – в ожоговом центре ДГКБ № 9 г. Екатеринбурга [13], где впервые был использован новый клеточный препарат, разработанный на базе Екатеринбургского научно-исследовательского института вирусных инфекций (ЕНИИВИ).

**Цель исследования** – обобщить данные научной литературы о клинической эффективности клеточных медицинских биотехнологий для регенеративной медицины.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ литературных данных из библиографической базы научного цитирования РИНЦ, а также из опубликованных сборников и материалов научных конференций, отчетов и заключений специалистов, хранящихся в архиве Екатеринбургского научно-исследовательского института вирусных инфекций (ЕНИИВИ), за период с 1998 по 2012 год о разработке, доклинических и клинических испытаниях, результатах применения в медицинской практике нового иммунобиологического средства для заместительной терапии на основе клеточной культуры ЛЭЧ-4(81). Изучено 29 литературных источников, в том числе 12 патентов, 20 публикаций и отчетов с описанием методик, историй болезни пациентов из 12 лечебных учреждений детской и взрослой ожоговой хирургии, травматологии и стоматологии Свердловской, Челябинской и Тюменской, Кемеровской областей, Республики Саха (Якутия) и ХМАО.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

29 мая 1978 года Междугосударственный научно-технический совет по проблемам молекулярной биологии при Президиуме Академии наук СССР принял решение о создании Всесоюзной коллекции клеточных культур (ВСКК), в которую была включена коллекция перевиваемых соматических клеток позвоночных медицинского назначения Свердловского научно-исследовательского института вирусных инфекций (СНИИВИ, с 1991 г. – ЕНИИВИ) [14]. Научным коллективом под руководством директора института, доктора медицинских наук, профессора Н.П. Глинских и заведующего отделом клеточных культур, кандидата биологических наук Г.Г. Колесниковой разработаны принципы паспортизации клеточных культур и оригинальные методики по их культивированию. В 1981 году из легочной ткани 12-недельного эмбриона человека, по показаниям травматического выкидыша от здоровой женщины, не имеющей в своем анамнезе и анамнезе родственников злокачественных или наследственных заболеваний, получена новая клеточная культура «Штамм диплоидных клеток легкого эмбриона человека ЛЭЧ-4(81), используемый для диагностики вирусных инфекций» [15]. Штамм клеточной культуры ЛЭЧ-4(81) аттестован в соответствии с требованиями Всемирной организации здравоохранения, принадлежность к виду «человек» подтверждена кариологическим и изоэнзимным методами. Культура клеток представляла морфологически однородную популяцию клеток эмбриональной легочной ткани, сохраняла стабильный кариотип (2n не менее 75 % клеток) [16]. Имея подтвержденное происхождение, установленную инфекционную безопасность, кариологическую стабильность, высокую способность к восстановлению (после низкотемпературного хранения) и хорошую пролиферативную активность, штамм был выбран кандидатом для разработки препарата «Клеточная культура для заместительной терапии» (далее Препарат) в качестве аллогенных фибробластов для трансплантации [17].

По инициативе профессора Уральской государственной медицинской академии (УрГМА) Г.И. Ронь и практикующих врачей лечебных учреждений Екатеринбург И.А. Новиковой, В.Н. Вольхиной, Д.В. Шуварина, Г.З. Саитгалина, А.К. Штукатурова, И.П. Огаркова, при поддержке Министерства здравоохранения Свердловской области и Главного управления здравоохранения администрации г. Екатеринбурга [18] в 1998 году в городе внедрена программа «Разработка и внедрение новых биомедицинских методов» [19]. В ней учтен многолетний опыт работы известных российских и зарубежных ученых и исследователей в этой области медицины – J. Rheanwald, H. Green et al. [20], Д.С. Саркисова, А.А. Алексева и др. [9, 21].

Клеточная линия ЛЭЧ-4(81), используемая для получения Препарата, исследовалась на наличие микоплазменной инфекции (люминесцентная микроскопия), вирусов группы герпеса, гепатита и ВИЧ (иммуоферментный анализ). Отсутствие полиовирусов 1, 2, 3 типов, неполиомиелитных энтеровирусов группы Coxsackievirus В3, ЕСНО 3, 6, 11, 13, 19, 20, 24, 28, а также респираторно-синцити-

альных вирусов (РС-вирусов) подтверждено культуральными методами [22]. При изучении безопасности Препарата установлено, что неспецифическая дегенерация монослоя клеток начиналась не ранее 10 суток, что указывало на отсутствие контаминации клеточной культуры посторонними агентами [16]. В 2002 году Препарат на основе клеточной культуры, разработанный в ЕНИИВИ авторским коллективом под руководством директора института, доктора медицинских наук, профессора Н.П. Глинских при участии заведующего лабораторией клеточных культур, кандидата биологических наук А.А. Бахарева, научных сотрудников Н.А. Шмелевой и И.В. Устьянцева, защищен российским патентом 2213775, начало действия патента 18.06.2002 г., окончание 19.06.2014 г. [23].

Доклинические исследования Препарата на животных были проведены на базе кафедры терапевтической стоматологии УГМА, Российского онкологического научного центра имени Н.Н. Блохина РАН, филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «48 Центральный НИИ Минобороны России» Центра военно-технических проблем бактериологической защиты НИИ микробиологии МО РФ, питомника служебных собак Федерального казенного учреждения «Следственный изолятор № 1 Главного управления федеральной службы исполнения наказаний по Свердловской области» [16]. Установлена его высокая клиническая эффективность.

Клинические исследования Препарата проводили с 1998 по 2003 год в ожоговых центрах Детской городской клинической больницы № 9, Городской клинической больницы № 40 и в отделении гнойной хирургии Городской клинической больницы № 23 г. Екатеринбурга, ожоговом отделении Городской больницы № 1 г. Тюмени, ожоговом отделении Республиканской больницы № 2 Центра экстренной медицинской помощи г. Якутска Республики Саха (Якутия), на кафедре терапевтической стоматологии УГМА г. Екатеринбурга. В результате апробированы и защищены патентами РФ новые методики: Способ хирургического лечения воспалительных заболеваний пародонта (2001) [24], Способ получения трансплантатов для заполнения костных дефектов при хирургическом лечении воспалительных заболеваний пародонта (2001) [25], Композиция для лечения воспалительных заболеваний пародонта на основе клеточных культур (2001) [26], Способ лечения ожоговых ран на основе применения культивированных клеток (2002) [27], Способ хирургического лечения воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта (2002) [28], Способ лечения деструктивных форм хронического периодонтита (2003) [29], Способ получения стабильных клеточных культур (2008) [30], Способ получения препаратов для медицинских целей (2009) [31], Применение лиофилизированного препарата аллофибробластов для лечения заболеваний, вызванных вирусом герпеса (2012) [32]. В 2003 году начальником городского управления здравоохранения г. Екатеринбурга А.И. Прудковым утверждены методические рекомендации «Применение новых биомедицинских методов лечения тяжело обожженных, основанных на использовании клеточных технологий» [33].

В Государственном реестре лекарственных средств, регистрационным удостоверением номер Р № 001402/01-2002 от 23.05.2002, 09.10.2008 г. разрешен бессрочный ввод в гражданский оборот нового лекарственного средства «Клеточная культура для заместительной терапии», разработанного в ЕНИИВИ [34] и сертифицированного в ГИСК имени Л.А. Тарасевича (Сертификат производства № 02-73024). Препарат представлял собой сплошной слой клеток морфологически однородной популяции штамма ЛЭЧ-4(81), прикрепленных к стенке флакона от 50 до 250 мл изнутри, покрытых прозрачной питательной средой оранжево-красного цвета с рН 7,0–7,4. Суспензия клеток для применения – слабо опалесцирующая взвесь с концентрацией 1 млн клеток на мл.

В период 1998–2012 г. Препарат нашел широкое применение в медицинских учреждениях г. Екатеринбурга (ДГКБ № 9, ГКБ № 40 и ГКБ № 23, в стоматологических клиниках № 7, «Салюс-Л» и «Скульптура»), ожоговых центрах Челябинска, Тюмени, Сургута, Кемерово и Республики Саха – Якутии. Согласно отзывам лечащих врачей отмечено, что «...спасение жизни казалось бы безнадежных больных происходило именно благодаря терапевтическому действию Препарата»; «...состояние детей было крайне тяжелым, однако все они выжили, в чем несомненная заслуга Препарата». При использовании Препарата наблюдалось существенное сокращение сроков лечения пациентов в стационаре, достигался высокий косметический эффект (не образовывались рубцы и шрамы). Об эффективности Препарата свидетельствуют примеры клинических наблюдений, основанных на результатах лечения, согласно данным историй болезни пациентов, проходивших курсы терапии и реабилитации в медицинских учреждениях Уральского и Сибирского регионов.

#### **Клиническое наблюдение 1**

Первое экспериментальное использование Препарата «Клеточная культура для заместительной терапии» в Свердловской области было проведено в 1998 году на базе детского ожогового отделения Детской городской многопрофильной клинической больницы № 9 г. Екатеринбурга при лечении детей с глубокими термическими поражениями кожи [35]. Исследуемые группы состояли из 56 детей в возрасте от 2 до 14 лет (28 человек – группа наблюдения, получавшие Препарат, и 28 – группа сравнения со стандартной терапией) с термическими поражениями кожи III–IV степени и общей площадью ожоговой поверхности от 4 до 56 %. В группе наблюдения относительно группы сравнения имела место более выраженная положительная динамика, отмечалось достоверное сокращение сроков эпителизации раневой ожоговой поверхности. У детей с локальными глубокими поражениями кожи при использовании Препарата достоверно сокращались сроки госпитализации. Во всех случаях отсутствовали общие и местные патологические реакции, включая аллергические. На третьи сутки после трансплантации в области ожоговой поверхности отмечалось начало краевой эпителизации ячеек сетчатого трансплантата с покрытием грануляционной ткани пленкой фибри-

на. Полное восстановление ожоговой поверхности происходило на 7–8 сутки (в группе сравнения – на 12–14) без патологических сдвигов в развитии органов и систем в отдаленный период. Лишь у одного пациента не удалось достичь положительного эффекта вследствие частичного лизиса клеточно-го трансплантата.

По данным опубликованного клинического наблюдения сделан вывод о высокой эффективности Препарата на основе аллогенных фибробластов при лечении глубоких термических поражений кожи.

**Клиническое наблюдение 2**

В ДГКБ № 9 г. Екатеринбурга Препарат применяли при лечении больных с обширными ожогами IIIA степени. В исследуемую группу вошли 22 пациента в возрасте от 10 месяцев до 14 лет с площадью ожоговой поверхности от 10 до 60 %, дефицитом донорских ресурсов, длительностью существования гранулирующих ран свыше трех недель и трофическими язвами, не поддающимися традиционной терапии. Препарат использовали для активизации эпителизации ран при выполнении оперативного вмешательства по поводу аутодермопластики расщепленным сетчатым лоскутом. Критериями сравнения выбраны сроки начальной и полной эпителизации ран у одного и того же пациента. В качестве контроля взяты сроки эпителизации участков ран, аналогичных по площади и глубине ожога. При выборе контрольной группы исходили из того, что процессы регенерации тканей являются индивидуальными для каждого пациента. На фоне лечения положительный результат был достигнут в 90,9 % случаев и заключался в ускорении процесса регенерации относительно консервативных методов лечения. Средние сроки начала эпителизации в ячейках трансплантатов и

что было расценено как неудовлетворительный результат. В ходе динамического наблюдения за пациентами отмечено, что участки, подвергавшиеся трансплантации с использованием Препарата, в меньшей степени подвергались перерождению в патологические рубцы.

**Клиническое наблюдение 3**

С 2000 по 2004 год на базе Челябинского, Тюменского, Сургутского и Кемеровского ожоговых центров с использованием Препарата пролечено 40 детей с ожогами II–III степени. Общая площадь поражения составляла до 56 % поверхности тела [33]. Группу сравнения составляли 40 пациентов с традиционной терапией. Под влиянием препарата у пациентов сокращались сроки эпителизации ячеек сетчатого трансплантата до 7–8 суток (вместо 12–14), отсутствовало отторжение лоскутов аутокожи в 97 % случаев (относительно 80 % в контрольной группе). Применение Препарата позволило сократить продолжительность нахождения пациентов в стационаре на семь суток.

**Клиническое наблюдение 4**

В 2003 году в ожоговое отделение ГУ Республиканской Больницы № 2 Центра экстренной медицинской помощи (г. Якутск) поступил ребенок в возрасте 13 лет. Площадь ожоговой поверхности III–IV степени составляла 80 %, имелся дефицит донорских участков кожи, установлена низкая эффективность трех предыдущих оперативных вмешательств по пересадке кожи (пять месяцев с момента госпитализации). После проведения трансплантации перфорированных лоскутов аутокожи с использованием Препарата трансплантаты эпителизировались в течение восьми суток [37].

**Клиническое наблюдение 5**

В 2007 году в г. Якутске апробирована усовершенствованная лиофилизированная форма Препарата (защищен патентом РФ 2398873, начало действия патента 13.03.2009 г.), имеющая длительный срок хранения (1 год) и не требующая особых температурных условий хранения (при 25 °C) [31]. С 2007 по 2010 год с использованием новой формы пролечено 27 взрослых и 73 ребенка, доказана высокая эффективность терапии. На участках кожи заживление ожоговых поверхностей происходило без выраженных рубцовых деформаций, отмечалось уменьшение количества донорской кожи, сокращались сроки восстановительного периода, существенно снижалось количество послеоперационных осложнений и летальных исходов [37]. Опыт применения лиофилизированных аллогенных фибробластов в больнице № 2 г. Якутска признан перспективным при глубоких обширных ожоговых ранах, обморожениях и субдермальных ожогах IIIA степени.

**Клиническое наблюдение 6**

В 2005 году опубликованы данные о результатах исследования Препарата в Отделении гнойной остеологии травматолого-ортопедического центра г. Тюмени. Приведены примеры пяти случаев успешного лечения пациентов с посттравматическим остеомиелитом и формированием ложного сустава [38]. В одном случае введение Препарата непосредственно в область сустава позволило индуцировать успешный остеосинтез, которого не удавалось достичь на

Таблица 1

Эффективность использования препарата «Клеточная культура для заместительной терапии» при лечении больных с обширными ожогами IIIA степени [36]

Показатель эффективности	С применением препарата (n = 22)	Без применения препарата (n = 22)
Среднее время начала эпителизации ткани в ячейках сетчатого трансплантата (сутки)	2,77 ± 0,45*	3,92 ± 1,25*
Среднее время полной эпителизации ткани (сутки)	10,23 ± 1,86*	16,08 ± 2,35*

\* – достоверность различий, p < 0,01

окончания эпителизации ожоговых поверхностей пациентов представлены в табл. 1.

Сокращение сроков начала восстановления ожоговых поверхностей при использовании препарата в среднем происходило быстрее на 29,3 %, сроков полного заживления – на 36,4 %. В двух случаях отмечен частичный лизис кожных лоскутов,

протяжении шести месяцев. В четырех других случаях Препарат применяли консервативно со значительной положительной динамикой. Лечащие врачи отметили высокую эффективность проводимых реабилитационных мероприятий.

#### **Клиническое наблюдение 7**

В ГКБ № 23 г. Екатеринбурга хирургическое лечение с применением Препарата получили 11 человек с инфицированными ранами и абсцессами мягких тканей лица и шеи. Группу сравнения составили 45 пациентов с аналогичными диагнозами [39]. Под влиянием Препарата ни у одного пациента не были диагностированы инфекционно-воспалительные осложнения. Гнойная рана быстро очищалась, уменьшалось количество экссудата, ускорялся рост грануляционной ткани, снижалась болезненность и гиперемия краев раны, ускорялось купирование гнойного процесса (на 15 % относительно контрольной группы). На фоне применения Препарата удалось добиться хороших косметических результатов, ускорить сроки выписки пациентов из стационара.

#### **Клиническое наблюдение 8**

С 2002 по 2004 год в ГКБ № 23 г. Екатеринбурга прооперировано 56 пациентов с травматическими повреждениями костей лицевого черепа, сопровождающихся раневыми дефектами кожи. Применялся новый способ, сочетающий свободную кожную пластику сетчатым аутодермальным лоскутом и Препаратом [40]. Отмечено 2–3-кратное ускорение сроков заживления раны, сокращение сроков эпителизации до 2–3 суток, полное закрытие раневой поверхности кожным лоскутом у всех (100 %) пациентов. В группе сравнения эпителизация достигала не более 50 %, при этом от 30 до 50 % пересаженных лоскутов лизировались. Отмечено, что при комбинированном закрытии ран аутокожей и Препаратом улучшалось общее соматическое состояние больных, исчезали боли и резко уменьшалось количество раневого отделяемого, у пациентов происходила нормализация сна и аппетита. По итогам лечения отмечено снижение послеоперационных осложнений.

#### **Клиническое наблюдение 9**

Композицию на основе остеопластического препарата «КоллапАн-Л» (монослой диплоидных клеток выращивали *in vitro* на гранулах «КоллапАн-Л», Регистрационное удостоверение № 29/13091001/4437-02 от 02.12.2002 г., ООО «Интермедпатит», Россия) и Препарата аллогенных фибробластов использовали для пластики пародонтальных костных карманов при хирургическом лечении воспалительных заболеваний пародонта в стоматологической поликлинике № 7 г. Екатеринбурга [41]. Лечение с использованием Препарата проведено 50 больным в возрасте от 30 до 50 лет, страдающих пародонтитом средней и тяжелой степени. Состояние пародонта оценивали с помощью клинических и рентгенологических критериев (глубина пародонтального кармана, рецессия десны, сопоставление ортопантограмм до и после лечения). У больных, которым применяли хирургическое лечение с использованием Препарата в сроки до 30 дней отмечено уменьшение глубины пародонтальных карма-

нов, снижение кровоточивости десен, при этом слизистая оболочка ротовой полости и десневых карманов приобретала бледно-розовый цвет, т. е. наблюдалась клиническая положительная динамика. При рентгенологическом контроле в сроки от 6 до 12 месяцев у пациентов наблюдаемой группы имел место значительный прирост костной ткани и ее эффективная реминерализация [42]. Всего с 2002 по 2004 год в Свердловской областной стоматологической поликлинике № 7, стоматологической клинике УрМУ, клиническое отделение № 3, стоматологической поликлинике № 11 с применением Препарата пролечено более 1200 пациентов.

#### **Клиническое наблюдение 10**

С 2001 по 2003 год в стоматологической клинике «Скульптура» г. Екатеринбурга 248 пациентам с тяжелыми формами пародонтита в комплексной терапии использован Препарат «КоллапАн-Л» [43]. Глубина костных дефектов составляла более 10 мм, имели место 1–2-стенные или кольцеобразные разрушения костей. Используемая терапия продемонстрировала выраженный остеоиндуктивный потенциал относительно монотерапии – гранул «КоллапАн-Л» без Препарата. У пациентов в ходе лечения по данным рентгенографии и остеоденситометрии отмечено нарастание уровня плотности и высоты костной ткани. В процессе наблюдения отсутствовали осложнения и негативная тканевая реакция. Положительные клинические результаты сопровождалось улучшением состояния слизистой оболочки альвеолярного отростка, плотным сращением слизистой десны с тканями зуба, уменьшением подвижности зубов.

#### **Клиническое наблюдение 11**

С 2002 по 2004 год в стоматологической клинике «Салюс Л» г. Екатеринбурга проведено хирургическое лечение с применением Препарата 282 пациентам. Медицинскими показаниями явились глубокие (более 3,5 мм) пародонтальные карманы, прогрессирующая убыль костной ткани, хроническое периапикальное воспаление и хронический периодонтит. Основные задачи хирургического лечения заключались в репаративном остеогенезе, обеспечивающем профилактику обострений с последующей стойкой ремиссией [44, 45, 46]. При хроническом генерализованном пародонтите проведено 214 операций; при одонтогенных радикулярных кистах – 57; при хроническом периодонтите (гемисекция и ампутация корня) – 11. В ходе операции костный дефект заполняли комбинированным трансплантатом Препарата и «КоллапАн-Л». Результатом лечения у всех 282 пациентов явилась положительная динамика с уменьшением в течение двух месяцев очага деструкции кости. Сроки эпителизации раны сократились до трех дней. Процессы регенерации пародонта, в т. ч. костной ткани, происходили более интенсивно за счет стимуляции роста собственных тканей пациента на поврежденных участках и прорастания остеобластов в гранулы «КоллапАн-Л». Анализ полученных клинических данных позволил сделать вывод об эффективном применении комплекса синтетического остеопластического трансплан-

тата «Коллапс-Л» с препаратом «Клеточная культура для заместительной терапии».

#### **Клиническое наблюдение 12**

В ГКБ № 40 г. Екатеринбург в период с марта 2011 по февраль 2012 года применяли Препарат у больных с поверхностными (I–III ст.) и глубокими (IIIБ–IV ст.) ожогами [47]. Из общего числа пациентов (359 человек) сформированы группы для проведения исследования: 1 группа наблюдения – 6 пациентов с ожогами площадью от 50 до 70 %, у которых в процессе лечения применялся Препарат с аутодермопластикой, и группа сравнения – 6 пациентов с ожогами площадью от 30 до 65 %, получивших стандартное лечение с аутодермопластикой без Препарата. Во время аутодермопластики расщепленным лоскутом толщиной 0,25 мм с перфорацией  $\frac{1}{4}$  взвесь клеток Препарата переносили на подготовленную рану в концентрации 50–60 тыс. клеток на 1 см<sup>2</sup>. Для оценки эффективности Препарата проводили сравнение планиметрических данных (эпителизация в % от поверхности тела) и сроки эпителизации. Данные подвергнуты статистической обработке, при этом подтверждена достоверность различий данных групп. Учитываемым результатом считали эпителизацию пораженных участков до 98 % у пациентов из обеих групп. Установлено снижение средних сроков эпителизации с 45,0 суток (среднее отклонение 8,9 суток) в группе сравнения до 30,7 суток (среднее отклонение 11,2 суток) в группе наблюдения. Отмечено, что участки, подвергнувшиеся трансплантации Препарата, в меньшей степени перерождались в патологические рубцы, сокращались сроки заживления ран, снижался риск развития генерализованной инфекции.

#### **ОБСУЖДЕНИЕ**

Наряду с бесспорной доказанной клинической эффективностью и положительным практическим опытом использования препарата «Клеточная культура для заместительной терапии» реалии сегодняшнего дня требуют дополнительного регулирования продолжения активного использования клеточных культур на основе эмбриональных клеток человека в практической медицине.

В соответствии с современным законодательством разработанный и эффективно апробированный в период с 1998 по 2012 год на базе медицинских учреждений Урала и Западной Сибири Препарат относится к биомедицинским клеточным продуктам согласно ст. 2 п. 1 Федерального закона «О биомедицинских клеточных продуктах» от 23.06.2016 г. (180-ФЗ). Согласно ст. 8 п. 2 180-ФЗ с момента вступления 180-ФЗ в законную силу государственной регистрации должны подлежать все биомедицинские клеточные продукты (БМКП), «впервые подлежащие вводу в обращение в Российской Федерации» и препараты, зарегистрированные ранее, но только «в случае изменения типа (аутологичный, аллогенный, комбинированный), качественного и (или) количественного состава (за исключением состава вспомогательных веществ), биологических и иных характеристик клеточной линии (клеточных линий) и биомедицинского клеточного продукта». Поскольку клеточная

линия ЛЭЧ-4(81) с момента регистрации не подвергалась изменениям и до настоящего времени хранится в банке-музее клеточных культур ЕНИ-ИВИ, Препарат на ее основе согласно 180-ФЗ не подлежит перерегистрации и находится под действием регистрационного удостоверения номер Р № 001402/01-2002 от 09.10.2008 г. [34], которое разрешает его бессрочный гражданский оборот при наличии у предприятия лицензии на производство БМКП в соответствии со ст. 9 п. 2 180-ФЗ.

Вместе с тем бесспорно актуальными остаются проблемы, связанные со стандартизацией клеточного материала, организацией его хранения и логистики. С учетом этических вопросов значимый научный и практический интерес представляет поиск альтернативных биотехнологических подходов по замене аллогенных культур клеток человека на ксеногенные или аутогенные с проведением экспериментальных исследований.

Хорошо известно, что раневые и ожоговые инфекции являются наиболее опасными для здоровья и экономически затратными при лечении и реабилитации пациентов, поскольку спустя многие годы продолжают оставаться источником эндогенной инфекции, чаще других приводят к развитию гнойно-септических осложнений, переходят в хронические формы, способствуют развитию инвалидности, что определяет качество и продолжительность жизни человека.

С целью продолжения активного и эффективного использования в практической медицине лечебно-профилактических препаратов на основе клеточных культур для заместительной терапии, повышения их эффективности и безопасности, исходя из современного государственного регулирования, а также этических норм, необходим новый научный подход с широким внедрением новых медицинских биотехнологий, направленных на замену аллогенных клеточных культур человека на ксеногенные и аутогенные.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Обзор серии клинических наблюдений свидетельствует об успешном клиническом применении Препарата в терапии больных ожогового, хирургического, травматологического и стоматологического профилей. Методика использования уникального лекарственного средства не требовала организационной перестройки существующих стандартов терапии и хирургии, а лишь дополняла существующие методы лечения. Исследования продемонстрировали ключевую активность фибробластов в очаге поражения при сокращении времени формирования внеклеточного матрикса и активной регенерации ткани.

Важнейшим практическим результатом экспериментальных исследований по данному направлению явилась доказанная эффективность препарата «Клеточная культура для заместительной терапии», достоверно подтвержденная описанными статистическими выборками. Его использование у пациентов предотвращало развитие генерализованных инфекционно-воспалительных осложнений, снижало риски развития вторичных гнойных инфекций, в том числе связанных с оказанием медицинской помощи.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Хватов В.Б., Ваза А.Ю., Жиркова Е.А., Бочарова В.С. Заместительная клеточная терапия. Трансплантология 2009;1:31–33. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2009-0-1-31-33>.
- Khvatov VB, Vaza AYU, Zhirkova YA, Bocharova VS. Cell Replacement Therapy. Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation 2009;(1):31–33. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2009-0-1-31-33>.
2. Скворцова В.И. О задачах субъектов Российской Федерации в сфере здравоохранения. Обязательное медицинское страхование в Российской Федерации 2019;6:8–11.
- Skvortsova VI. On the tasks of the subjects of the Russian Federation in the field of health care. Mandatory medical insurance in the Russian Federation = Objazatel'noe medicinskoe strahovanie v Rossijskoj Federacii 2019;6:8–11. (In Russ.).
3. Орлова О.А., Акимкин В.Г., Чистова А.В., Ефремова Н.П. Эпидемиологическая характеристика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в отделениях хирургического профиля. Эпидемиология и инфекционные болезни 2014;19(6):20–27. <https://doi.org/10.17816/EID40830>.
- Orlova OA, Akimkin VG, Chistova AV, Efremova NP. Epidemiological characteristics of infections associated with delivery of health care in surgical departments. Epidemiology and Infectious Diseases 2014;19(6):20–27. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/EID40830>.
4. Кузин М.И., Костюченко Б.М. Раны и раневая инфекция. М. : Медицина, 1990. С. 15, 222, 495.
- Kuzin MI, Kostyuchenok BM. Wounds and wound infection. M. : Medicine, 1990. Pp. 15, 222, 495. (In Russ.). URL: <https://search.rsl.ru/ru/record/01001564590> (дата обращения: 30.12.2022).
5. Фаязов А.Д., Туляганов Д.Б., Камиллов У.Р., Рузимуратов Д.А. Современные методы местного лечения ожоговых ран. Вестник экстренной медицины 2019;12(1):43–47.
- Fayazov AD, Tulyaganov DB, Kamilov UR, Ruzimuratov DA. Contemporary local treatment methods of burn wounds. Bulletin of Emergency Medicine 2019;12(1):43–47. (In Russ.).
6. Козка А.А., Олифирова О.С. Ожоговая травма: учебное пособие. Благовещенск : Амурская государственная медицинская академия, 2021. 85 с. Kozka AA, Olifirova OS. Burn trauma: textbook. Blagoveshchensk: Amur State Medical Academy, 2021. 85 p. (In Russ.). URL: [https://www.amursma.ru/upload/iblock/fe0/Uchebnoe\\_posobie\\_Ozhogovaya\\_travma.pdf](https://www.amursma.ru/upload/iblock/fe0/Uchebnoe_posobie_Ozhogovaya_travma.pdf) (дата обращения: 30.12.2022).
7. Tenenhaus M, Rennekampff H-O. Current concepts in tissue engineering: skin and wound. Plast Reconstr Surg 2016;138(3):42S–50S. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000002685>.
8. Ramezankhani R, Torabi S, Minaei N et al. Two decades of global progress in authorized advanced therapy medicinal products: an emerging revolution in therapeutic strategies. Front Cell Dev Biol 2020;8:547653. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.547653>.
9. Саркисов Д.С., Глущенко Е.В., Гуруков Ш.Р. с соавт. Аллотрансплантация культивированных фибробластов на незаживающие раны после аутодермопластики. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 1991;111(5):542–544. Sarkisov DS, Glushchenko EV, Gurukov ShR et al. Allotransplantation of cultured fibroblasts on non-healing wounds after autodermatoplasty. Biull Eksp Biol Med 1991;111(5):542–544. (In Russ.).
10. Глущенко Е.В., Алексеев А.А., Морозов С.С. с соавт. Использование клеточных культур при местном лечении ожоговых ран. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 1993;11:26–30.
- Gluschenko EV, Alekseev AA, Morozov SS et al. Use of cell cultures in local treatment of burn wounds. Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova 1993;11:26–30. (In Russ.).
11. Будкевич Л.И., Воздвиженский С.И., Саркисов Д.С. с соавт. Современные методы активного хирургического лечения и их значение в восстановлении кожного покрова у детей с термической травмой. Комбустиология 1999;1.
- Budkevich LI, Vozdvizhensky SI, Sarkisov DS et al. Modern methods of active surgical treatment and their significance in the restoration of the skin in children with thermal trauma. Combustiology 1999;1. (In Russ.).
12. Матчин Е.Н., Потапов В.И., Алексеев А.А. Клинико-морфологическая оценка результатов комбинированной аутодермопластики с трансплантацией культивированных фибробластов у обожженных. Комбустиология 2000;2:67–70.
- Matchin EN, Potapov VI, Alekseev AA. Clinical and morphological evaluation of the results of combined autodermatoplasty with transplantation of cultured fibroblasts in burned patients. Combustiology 2000;2:67–70. (In Russ.).
13. Штукатуров А.К., Бахарев А.А., Саидгалин Г.З., Шмелева Н.А. Применение новых биомедицинских методов лечения, основанных на использовании клеточных технологий, в практике работы ожогового центра. Конференция «Клеточная биотехнология и заместительная клеточная терапия в комбустиологии и стоматологии»: материалы конференции. Екатеринбург : Ирида-пресс, 2002. С. 10–14.
- Shtukaturov AK, Bakharev AA, Saidgalin GZ, Shmeleva NA. Application of new biomedical methods of treatment based on cell technologies in practice of burn center. Conference "Cell Biotechnology and Substitutive Cell Therapy in Combustiology and Dentistry": conference materials. Ekaterinburg: Irida-press. 2002. P. 10–14. (In Russ.). URL: [http://eniivi.vector.na4u.ru/wp-content/uploads/2022/12/03\\_2002\\_Применение-новых-биомедицинских-методов-с-10-14.pdf](http://eniivi.vector.na4u.ru/wp-content/uploads/2022/12/03_2002_Применение-новых-биомедицинских-методов-с-10-14.pdf) (дата обращения: 30.12.2022).
14. Пинаев Г.П., Полянская Г.Г. Создание и развитие российской коллекции клеточных культур человека, животных и растений. Клеточные культуры. Информационный бюллетень = Kletochnye kul'tury. Informacionnyj byulleten' 2010;26:1–61. Pinaev GP, Polyanskaya GG. Creation and development of the Russian collection of human, animal and plant cell cultures. Cell cultures. Informational Bulletin 2010;26:1–61. (In Russ.). URL: <https://incras.ru/kletochnye-kul'tury-informatsionnyj-byulleten-vypusk-26-2010/> (дата обращения: 30.12.2022).
15. Штамм диплоидных клеток легкого эмбриона человека ЛЭЧ-4(81), используемый для диагностики вирусных инфекций : пат. 1147748 СССР № 3545014/28-13 ; заявл. 27.08.83 ; опубл. 30.03.85, Бюл. № 12, 4 с.
- Human embryonic lung diploid cell strain LEC-4(81) used for diagnosis of viral infections : patent. 1147748 USSR. No. 3545014/28-13 ; application. 27.08.83 ; publ. 30.03.85, Bulletin No. 12, 4 p. (In Russ.).
16. Глинских Н.П., Бахарев А.А., Устьянцев И.В. История и перспективы развития Коллекции перевиваемых клеток позвоночных медицинского назначения. Клеточные культуры. Информационный бюллетень 2014;30:51–56.

- Glinskikh NP, Bakharev AA, Ustyantsev IV. History and Prospects of Development of the Collection of Transplanted Vertebrate Cells for Medical Use. Клеточные культуры. Информационный бюллетень = Kletochnye kul'tury. Informacionnyj byulleten' 2014;30:51–56. (In Russ.). URL: <https://incras.ru/kletochnye-kultury-informatsionnyj-byulleten-vypusk-30-2014/> (дата обращения: 30.12.2022).
17. Глинских Н.П. Перспективы и принципы использования клеточных культур в заместительной терапии. Конференция «Клеточная биотехнология и заместительная клеточная терапия в комбустиологии и стоматологии»: материалы конференции. Екатеринбург : Ирида-пресс, 2002. С. 2–9.
- Glinskikh N.P. Prospects and principles of the use of cell cultures in substitution therapy. Conference "Cell Biotechnology and Substitutive Cell Therapy in Combustiology and Dentistry": conference proceedings. Ekaterinburg: Irida-press, 2002. Pp. 2–9. (In Russ.). URL: [http://eniivi.vector.na4u.ru/wp-content/uploads/2022/12/01\\_2002\\_Перспективы-и-принципы-использования.pdf](http://eniivi.vector.na4u.ru/wp-content/uploads/2022/12/01_2002_Перспективы-и-принципы-использования.pdf) (дата обращения: 30.12.2022).
18. Глинских Н.П., Бахарев А.А. История и перспективы развития лаборатории клеточных культур екатеринбургского НИИВИ. Актуальные вопросы вирусных инфекций: сборник научно-практических работ. Екатеринбург : ГОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России, 2011. С. 29–34.
- Glinskikh NP, Bakharev AA. History and prospects for the development of the laboratory of cell cultures of Yekaterinburg Research Institute of VIVI. Current issues of viral infections: collection of scientific and practical works. Yekaterinburg: State Educational Institution of Higher Professional Education of the Ural State Medical Academy of the Ministry of Health and Social Development of Russia, 2011. Pp. 29–34. (In Russ.). URL: [http://eniivi.vector.na4u.ru/wp-content/uploads/2022/12/11\\_2011\\_История-и-перспективы-развития.pdf](http://eniivi.vector.na4u.ru/wp-content/uploads/2022/12/11_2011_История-и-перспективы-развития.pdf) (дата обращения: 30.12.2022).
19. Бахарев А.А., Шмелева Н.А., Бахарева Т.Л. с соавт. Исследование некоторых биохимических характеристик препарата диплоидных клеток человека. Актуальные аспекты вирусных инфекций : сборник научно-практических и информационно-методических материалов. Екатеринбург : Бизнес принт, 2016. С. 116–127.
- Bakharev AA, Shmeleva NA, Bakhareva TL et al. Study of some biochemical characteristics of human diploid cell preparation. Actual aspects of viral infections: a collection of scientific and practical and informational and methodological materials. Ekaterinburg : Business Print, 2016. Pp. 116–127. (In Russ.). URL: [http://eniivi.vector.na4u.ru/wp-content/uploads/2022/12/14\\_2016\\_Исследование-некоторых-биохимических-характеристик.pdf](http://eniivi.vector.na4u.ru/wp-content/uploads/2022/12/14_2016_Исследование-некоторых-биохимических-характеристик.pdf) (дата обращения: 30.12.2022).
20. Rheinwald J, Green H. Serial cultivation of strains of human epidermal keratinocytes: the formation of keratinizing colonies from single cells. *Cells* 1975;6(3):331–344. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(75\)80001-8](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(75)80001-8).
21. Tumanov VP, Glushchenko EV, Morozov SS, Sarkisov DS. Treatment of burns with cultured fibroblasts. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 1990;109:527–530. <https://doi.org/10.1007/BF00840060>.
22. Петручук Е.М., Шалунова Н.В., Олефир Ю.В. с соавт. Культуры клеток в заместительной терапии. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2017;17(4):197–206.
- Petruchuk EM, Shalunova NV, Olefir YuV et al. Cell cultures in replacement therapy. BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment 2017;17(4):197–206. (In Russ.).
23. Клеточная культура для заместительной терапии : пат. 2213775 Рос. Федерация. № 2002116080/13 ; заявл. 18.06.02 ; опубл. 10.10.03, Бюл. № 28. Cell culture for substitution therapy : Pat. 2213775 Ros. Federation. No. 2002116080/13 ; application 18.06.02 ; publ. 10.10.03, Bulletin No. 28. (In Russ.).
24. Способ хирургического лечения воспалительных заболеваний пародонта : пат. 2204332 Рос. Федерация. № 2001133506/14 ; заявл. 07.12.01 ; опубл. 20.05.03, Бюл. № 14. Method of surgical treatment of inflammatory periodontal diseases : Pat. 2204332 Ros. Federation. No. 2001133506/14 ; application 07.12.01 ; publ. 20.05.03, Bull. No. 14. (In Russ.).
25. Способ получения трансплантатов для заполнения костных дефектов при хирургическом лечении воспалительных заболеваний пародонта : пат. 2210341 Рос. Федерация. № 2001133504/14 ; заявл. 07.12.01 ; опубл. 20.08.03, Бюл. № 23. A method for obtaining grafts to fill bone defects in the surgical treatment of inflammatory periodontal diseases : patent. 2210341 Ros. Federation. No. 2001133504/14 ; application 07.12.01 ; publ. 20.08.03, Bul. no. 23. (In Russ.).
26. Композиция для лечения воспалительных заболеваний пародонта на основе клеточных культур : пат. 2210352 Рос. Федерация. № 2003119295/14 ; заявл. 07.12.01 ; опубл. 20.08.03, Бюл. № 23. Composition for the treatment of inflammatory periodontal diseases based on cell cultures : Pat. 2210352 Ros. Federation. No. 2003119295/14 ; application 07.12.01 ; publ. 20.08.03, Bul. No. 23. (In Russ.).
27. Способ лечения ожоговых ран на основе применения культивированных клеток : пат. 2230500 Рос. Федерация. № 2002116403/14 ; заявл. 18.06.02 ; опубл. 20.01.04, Бюл. № 17. Method of treatment of burn wounds based on the use of cultured cells : Pat. 2230500 Ros. Federation. No. 2002116403/14 ; application 18.06.02 ; publ. 20.01.04, Bull. No. 17. (In Russ.).
28. Способ хирургического лечения воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта : пат. 2231986 Рос. Федерация. № 2002133839/14 ; заявл. 15.12.02 ; опубл. 10.07.04, Бюл. № 19. Method of surgical treatment of inflammatory and destructive periodontal diseases : Pat. 2231986 Ros. Federation. No. 2002133839/14 ; application 15.12.02 ; publ. 10.07.04, Bull. No. 19. (In Russ.).
29. Способ лечения деструктивных форм хронического периодонтита : пат. 2250756 Рос. Федерация. № 2003119295/14 ; заявл. 01.07.03 ; опубл. 27.04.05, Бюл. № 12. Method for the treatment of destructive forms of chronic periodontitis : Pat. 2250756 Russian Federation. Federation. No. 2003119295/14 ; application 01.07.03 ; publ. 27.04.05, Bul. No. 12. (In Russ.).
30. Способ получения стабильных клеточных культур : пат. 2392318 Рос. Федерация. № 2008145261/13 ; заявл. 17.11.08 ; опубл. 20.06.10, Бюл. № 17. Method for obtaining stable cell cultures : patent. 2392318 Ros. Federation. No. 2008145261/13 ; application 17.11.08 ; publ. 20.06.10, Bull. No. 17. (In Russ.).
31. Способ получения препаратов для медицинских целей : пат. 2398873 Рос. Федерация. № 2009109327/13 ; заявл. 13.03.09 ; опубл. 10.09.10, Бюл. № 25. Method for obtaining preparations for medical purposes : Pat. 2398873 Ros. Federation. No. 2009109327/13 ; application 13.03.09 ; publ. 10.09.10, Bul. No. 25. (In Russ.).

32. Применение лиофилизированного препарата аллофибробластов для лечения заболеваний, вызванных вирусом герпеса : пат. 2483739 Рос. Федерация. № 2012102733/15 ; заявл. 26.01.12 ; опубл. 10.06.13, Бюл. № 16. Application of lyophilized preparation of allofibroblasts for treatment of diseases caused by herpes virus : patent. 2483739 Ros. Federation. No. 2012102733/15 ; application 26.01.12 ; publ. 10.06.13, Bul. No. 16. (In Russ.).
33. Глинских Н.П., Бахарев А.А. Применение новых биомедицинских методов лечения тяжелообожженных, основанных на использовании клеточных технологий (методические рекомендации). Современные аспекты вирусных инфекций. Сборник информационно-методических материалов Екатеринбургского научно-исследовательского института вирусных инфекций. Екатеринбург : изд-во Уральского университета, 2004. С. 279–287. Glinskikh NP, Bakharev AA. Application of new biomedical methods of treatment of severely burned, based on the use of cell technologies (guidelines). Modern Aspects of Viral Infections. Collection of information and methodological materials from the Ekaterinburg Research Institute of Viral Infections. Yekaterinburg : Urals University Press. 2004. Pp. 279–287. (In Russ.). URL: [http://eniivi.vector.na4u.ru/wp-content/uploads/2022/12/05\\_2004\\_Применение-новых-биомедицинских-методов.pdf](http://eniivi.vector.na4u.ru/wp-content/uploads/2022/12/05_2004_Применение-новых-биомедицинских-методов.pdf) (дата обращения: 30.12.2022).
34. Регистрационное удостоверение № Р N001402/01-2002 от 09.10.2008 Культуры клеток диплоидных человека для заместительной терапии. Государственный реестр лекарственных средств. 2008. Registration certificate No. P N001402/01-2002 of 09.10.2008 Human diploid cell cultures for substitution therapy. State register of medicines. 2008. (In Russ.). URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=5bcb4590-8abd-462f-981c-35c64e69f2cc&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5bcb4590-8abd-462f-981c-35c64e69f2cc&t=) (дата обращения: 30.12.2022).
35. Саидгалин Г.З., Штукатуров А.К. Опыт использования аллофибробластов в лечении глубоких ожогов у детей. Конференция «Клеточная биотехнология и заместительная клеточная терапия в комбустиологии и стоматологии»: материалы конференции. Екатеринбург : Ирида-пресс, 2002. С. 15–17. Saidgalin GZ, Shtukaturov AK. Experience of using allofibroblasts in the treatment of deep burns in children. Conference "Cell Biotechnology and Substitutive Cell Therapy in Combustiology and Dentistry": conference materials. Ekaterinburg : Irida-press, 2002. Pp. 15–17. (In Russ.). URL: [http://eniivi.vector.na4u.ru/wp-content/uploads/2022/12/04\\_2002\\_Опыт-использования-аллофибробластов.pdf](http://eniivi.vector.na4u.ru/wp-content/uploads/2022/12/04_2002_Опыт-использования-аллофибробластов.pdf) (дата обращения: 30.12.2022).
36. Штукатуров А.К., Саидгалин Г.З. Применение новых биомедицинских методов лечения, основанных на использовании клеточных технологий, в практике работы ожогового центра. Екатеринбург : Медицина и Биотехнологии, 2012. С. 8–12. Shtukaturov AK, Saidgalin GZ. Application of new biomedical methods of treatment based on the use of cell technologies in the practice of the burn center. Yekaterinburg: Medicine and BioTechnology, 2012. Pp. 8–12. (In Russ.). URL: [http://eniivi.vector.na4u.ru/wp-content/uploads/2022/12/12\\_2012\\_Применение-новых-биомедицинских-методов-лечения\\_в-практике-работы-ожогового-центра\\_Штукатуров.pdf](http://eniivi.vector.na4u.ru/wp-content/uploads/2022/12/12_2012_Применение-новых-биомедицинских-методов-лечения_в-практике-работы-ожогового-центра_Штукатуров.pdf) (дата обращения: 30.12.2022).
37. Никулина Г.Н., Семенова С.В., Алексеев Р.З. Новые технологии в лечении больных с обширными, глубокими ожогами. III Съезд комбустиологов России 15–18 ноября 2010 : сборник тезисов. М. : ФГУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского Минздрава России», 2010. С. 114–116. Nikulina GN, Semenova SV, Alekseev RZ. New technologies in treatment of patients with extensive, deep burns. III Congress of the Russian combustiologists November 15–18, 2010: collection of abstracts. Moscow: Federal State Institution of Surgery named after A. Vishnev. A.V. Vishnevsky Institute of Surgery of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, 2010. Pp. 114–116. (In Russ.). URL: <http://combustiolog.ru/wp-content/uploads/2013/07/Sbornik-3-s-ezd-kombustiologov-2010.pdf> (дата обращения: 30.12.2022).
38. Брускова Л.Е., Бастраков П.Н., Цулайя Р.М., Сергеев К.С. Начальный опыт клинического применения культуры диплоидных клеток человека в гнойной остеологии. Биомедицинский журнал 2005;6:67–68. Brusikova LE, Bastrakov PN, Tsulaya RM, Sergeev KS. Initial experience of clinical application of human diploid cell culture in purulent osteology. Biomedical Journal = Biomedicinskij zhurnal 2005;6:67–68. (In Russ.).
39. Ширчков А.А., Кузнецова Н.Л. Использование клеточных технологий в комплексном лечении больных с последствиями повреждений мягких тканей челюстно-лицевой области и шеи. Здоровье населения и среда обитания 2010;9(210):41–43. Shirchikov AA, Kuznetsova NL. The use of cell technologies in the complex treatment of patients with the consequences of soft tissue injuries of the maxillofacial region and the neck. Population Health and Habitat = Zdorov'e naselenija i sreda obitanija 2010;9(210):41–43. (In Russ.).
40. Турунцев М.В., Кузнецова Н.Л., Мальцев С.А. Клеточные культуры в хирургии повреждений лицевого черепа. Биомедицинский журнал Medline.ru 2007;8:357–365. Turuntsev MV, Kuznetsova NL, Maltsev SA. Cell cultures in surgery of facial cranial injuries. Medline.ru Biomedical Journal = Biomedicinskij zhurnal Medline.ru 2007;8:357–365. (In Russ.).
41. Новикова И.А. Лечение воспалительных заболеваний пародонта с применением комбинированных трансплантатов на основе клеточных культур. Конференция «Клеточная биотехнология и заместительная клеточная терапия в комбустиологии и стоматологии»: материалы конференции. Екатеринбург : Ирида-пресс, 2002. С. 21–29. Novikova IA Treatment of inflammatory periodontal diseases using combined grafts based on cell cultures. Conference "Cell Biotechnology and Substitutive Cell Therapy in Combustiology and Dentistry" : conference proceedings. Ekaterinburg : Irida-press. 2002. pp. 21–29 (In Russ.). URL: [http://eniivi.vector.na4u.ru/wp-content/uploads/2022/12/02\\_2002\\_Лечение-воспалительных-заболеваний-пародонта.pdf](http://eniivi.vector.na4u.ru/wp-content/uploads/2022/12/02_2002_Лечение-воспалительных-заболеваний-пародонта.pdf) (дата обращения: 30.12.2022).
42. Ронь Г.И., Глинских Н.П., Новикова И.А., Вольхина В.Н. Применение препарата «Культуры клеток диплоидных человека для заместительной терапии» в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта. Екатеринбург : Медицина и Биотехнологии, 2004. С. 6–14. Ron GI, Glinskikh NP, Novikova IA, Volkhina VN Application of the preparation "Human diploid cell cultures for replacement therapy" in the complex treatment of inflammatory periodontal diseases. Yekaterinburg : Medicine and BioTechnology, 2004. Pp. 6–14. (In Russ.). URL: [http://eniivi.vector.na4u.ru/wp-content/uploads/2022/12/06\\_2004\\_Применение-препарата.pdf](http://eniivi.vector.na4u.ru/wp-content/uploads/2022/12/06_2004_Применение-препарата.pdf) (дата обращения: 30.12.2022).
43. Вольхина В.Н. Клинический опыт применения препарата «Культуры клеток диплоидных человека для заместительной терапии» на этапе хирургического лечения пародонтита. Екатеринбург : Медицина и Биотехнологии, 2004. С. 14–17. Volkhina VN. Clinical experience of using the preparation "Human diploid cell cultures for replacement

- therapy" at the stage of surgical treatment of periodontitis. Yekaterinburg : Medicine and BioTechnology, 2004. pp. 14–17. (In Russ.).  
URL: [http://eniivi.vector.na4u.ru/wp-content/uploads/2022/12/07\\_2004\\_Клинический-опыт-применения-препарата.pdf](http://eniivi.vector.na4u.ru/wp-content/uploads/2022/12/07_2004_Клинический-опыт-применения-препарата.pdf) (дата обращения: 30.12.2022).
44. Герасимович И.С., Болдырев Ю.А. Применение высоких технологий как основа эффективного управления качеством пародонтологической помощи. Екатеринбург : Медицина и Биотехнологии, 2004. С. 32–42.  
Gerasimovich IS, Boldyrev YA. Application of high technology as the basis of effective quality management of periodontal care. Yekaterinburg: Medicine and BioTechnology, 2004. Pp. 32–42. (In Russ.).  
URL: [http://eniivi.vector.na4u.ru/wp-content/uploads/2022/12/08\\_2004\\_Применение-высоких-технологий.pdf](http://eniivi.vector.na4u.ru/wp-content/uploads/2022/12/08_2004_Применение-высоких-технологий.pdf) (дата обращения: 30.12.2022).
45. Герасимович И.С., Болдырев Ю.А., Антонов С.А. Заместительная клеточная терапия в стоматологии. Преимущества, перспективы применения. Екатеринбург : Медицина и Биотехнологии, 2004. С. 43–55.  
Gerasimovich IS, Boldyrev YA, Antonov SA. Substitutive cell therapy in dentistry. Advantages, prospects of application. Yekaterinburg: Medicine and BioTechnology, 2004. Pp. 43–55. (In Russ.).  
URL: [http://eniivi.vector.na4u.ru/wp-content/uploads/2022/12/09\\_2004\\_Зместительная-клеточная-терапия-в-стоматологии.pdf](http://eniivi.vector.na4u.ru/wp-content/uploads/2022/12/09_2004_Зместительная-клеточная-терапия-в-стоматологии.pdf) (дата обращения: 30.12.2022).
46. Герасимович И.С. Особенности течения раневого процесса при использовании заместительной клеточной терапии в хирургической пародонтологии. Екатеринбург : Медицина и Биотехнологии, 2004. С. 27–31.  
Gerasimovich IS. Peculiarities of the course of the wound process when using cell replacement therapy in surgical periodontology. Yekaterinburg : Medicine and BioTechnology, 2004. Pp. 27–31. (In Russ.).  
URL: [http://eniivi.vector.na4u.ru/wp-content/uploads/2022/12/10\\_2004\\_Особенности-течения-раневого-процесса.pdf](http://eniivi.vector.na4u.ru/wp-content/uploads/2022/12/10_2004_Особенности-течения-раневого-процесса.pdf) (дата обращения: 30.12.2022).
47. Шуварин Д.В. Опыт применения аутодермопластики и аллогенных фибробластов в лечении различных ран. Екатеринбург : Медицина и Биотехнологии, 2012. С. 1–7. Shuvarin DV. Experience of autodermoplasty and allogeneic fibroblasts in the treatment of various wounds. Yekaterinburg: Medicine and BioTechnology, 2012. Pp. 1–7. (In Russ.).  
URL: [http://eniivi.vector.na4u.ru/wp-content/uploads/2022/12/13\\_2012\\_Опыт-применения-аутодермопластики-и-аллогенных-фибробластов-в-лечении-различных-ран\\_Шуварин.pdf](http://eniivi.vector.na4u.ru/wp-content/uploads/2022/12/13_2012_Опыт-применения-аутодермопластики-и-аллогенных-фибробластов-в-лечении-различных-ран_Шуварин.pdf) (дата обращения: 30.12.2022).

**Сведения об авторах**

Валентин Валентинович Василевский – младший научный сотрудник;  
Юлия Александровна Захарова – доктор медицинских наук, доцент;  
Алексей Анатольевич Бахарев – кандидат биологических наук;  
Ольга Семеновна Федотова – старший научный сотрудник;  
Анна Владимировна Остапчук – младший научный сотрудник.

**Information about the authors**

Valentin V. Wasielewski – Junior researcher;  
Julia A. Zakharova – Doctor of Science (Medicine), Associate Professor;  
Alexey A. Bakharev – Ph.D. in biology;  
Olga S. Fedotova – Senior researcher;  
Anna V. Ostapchuk – Junior researcher.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflicts of interests.** The authors declare no conflicts of interests.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.  
**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Этическая экспертиза** не применима.  
**Ethics approval** is not applicable.

**Информированное согласие** не требуется.  
**Informed consent** is not required.

Статья поступила в редакцию 01.07.2022; одобрена после рецензирования 03.11.2022; принята к публикации 06.02.2023.  
The article was submitted 01.07.2022; approved after reviewing 03.11.2022; accepted for publication 06.02.2023.