

ЭКОНОМИКА И ОРГАНИЗАЦИЯ НАУЧНОЙ И ХОЗЯЙСТВЕННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

ПРОГНОЗ ПРАКТИЧЕСКОЙ РЕАЛИЗАЦИИ ОСНОВНЫХ НАПРАВЛЕНИЙ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ И КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Г.Н. Зюзьков, уч. секр., зав. лаб. НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, д-р мед. наук, проф. РАН, zgn@pharmso.ru

Представлены материалы аналитических работ с использованием сервиса SciVal Spotlight (Elsevier) по выявлению наиболее перспективных в отношении практической реализации в здравоохранении направлений в области регенеративной медицины и клеточных технологий. Определены наиболее активно развивающиеся научные тематики, и с учетом существующих достижений науки, социально-экономических факторов и нормативной правовой базы впервые дана объективная оценка возможности получения на их основе продукции для широкого практического использования в сфере медицинских услуг. Выявлено наличие непреодолимых в обозримом периоде барьеров, в первую очередь – научно-теоретического характера, для масштабного терапевтического применения биомедицинских клеточных продуктов в регенеративной медицине и онкологии. Наиболее значимыми (с точки зрения потенциального вклада в реальный сектор экономики в средне- и долгосрочном периоде) направлениями исследований и разработок следует считать тематики, связанные с фармакологической стратегией регенеративной медицины и разработкой в рамках использования тканеинженерных технологий бесклеточных до этапа имплантации в организм конструкций/матриц.

Ключевые слова: регенеративная медицина, клеточные и тканевые технологии, стволовые клетки, фармакология, биомедицинские клеточные продукты.

THE FORECAST FOR PRACTICAL REALIZATION OF BASIC DIRECTIONS OF RESEARCHES IN REGENERATIVE MEDICINE AND CELL TECHNOLOGIES

G.N. Zyuz'kov, Scientific Secretary, Head of Department, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine of Tomsk, National Research Medical Center, Ph. D., Professor of RAS, zgn@pharmso.ru

The study using SciVal Spotlight (Elsevier) to identify the most promising with regard to practical implementation in the field of regenerative medicine and cell technologies. The most actively developing research themes and given existing scientific reserve, socio-economic factors and potential legal bases and objective assessment of their ability to obtain a practical the result, first and foremost, for wide use in health services. Identified insurmountable barriers primarily factual scientific-theoretical character, for large-scale application of different biomedical cell products, especially, receiving by genome-editing technologies, in regenerative medicine and oncology. The most important (in terms of the potential contribution to the real sector of the economy in the medium and long term) areas of research and development, technology and necessary to address the scientific objectives should be considered subjects relating with the pharmacological strategy of

regenerative medicine, as well as in the design of acellular prior to implantation in the body grafts/matrix.

Keywords: regenerative medicine, cell and tissue technology, stem cells, pharmacology, biomedical cellular products.

Введение

Механизмами действия подавляющего большинства существующих лекарственных средств является защита либо модуляция функций, сохранившихся в условиях патологии зрелых клеточных элементов. Однако данная концепция фармакологического вмешательства в ряде случаев оказывается несостоятельной [4, с. 144]. Имеющиеся препараты зачастую оказываются неспособными не только полностью восстанавливать морфофункциональное состояние органа, но и предупреждать развитие прогрессивного характера течения патологического процесса. Кроме того, в ряде случаев неудовлетворительными являются результаты фармакологических и радиационных методов терапии онкологических заболеваний [3, с. 7]. В связи с этим, безусловно актуальной представляется разработка принципиально новых патогенетически обоснованных подходов к терапии различных заболеваний дегенеративного и неопластического характеров.

Бурное развитие науки в области клеточных технологий в последние десятилетия позволило осуществить значительный прорыв в понимании биологии поли(мульти)потентных клеток-предшественников организма – стволовых клеток (СК) – и открыло возможность развития нового направления в лечении многих заболеваний – клеточной терапии (КТ) [2, с. 71; 4, с. 144].

Научные исследования в области регенеративной медицины и клеточных технологий являются одними из наиболее активно развивающихся направлений биологии и медицины. Данные изыскания имеют приоритетное значение как для понимания многих основополагающих аспектов физиологии и патофизиологии, так и для разработки «прорывных» технологий, в первую очередь – медицинского назначения.

В качестве основных направлений исследований и разработок в области приоритета «Регенеративная медицина и клеточные технологии», способных обеспечить получение практического результата для здравоохранения, по характеру технологий создания подходов и средств терапии заболеваний целесообразно выделять следующие тематические блоки (разделы):

- 1) Технологии клеточной терапии и биомедицинские клеточные продукты.
- 2) Фармакологическая стратегия (фармакологические технологии) регенеративной медицины.
- 3) Тканеинженерные технологии и конструкции.
- 4) Клеточные технологии в онкологии.

Методика

Выполнен анализ литературы, в том числе библиографических публикационных наборов в SciVal Spotlight компании Elsevier (SciVal) (за 2012–2017 гг.), для каждого тематического направления с целью определения перечня «формализованных ключевых фраз» («Облака тегов»), характеризующихся устойчиво растущим трендом в заданном публикационном периоде. На основе выявленного перечня «формализованных ключевых фраз» генерировался список равнорелевантных тем, признанных «выдающимися» в мировом научном сообществе («Prominence topic» по SciVal), который анализировался на соответствие приоритету и ранжировался по «Prominence percentile». Прогноз объемов рынка и их сегментов выполнен Институтом статистических исследований и экономики знаний Высшей школы экономики (ИСИЭЗ ВШЭ). Проведена обработка, агрегация и структуризация источников рыночной аналитики (таких как Gartner, Forrester, Markets and Markets, Research and Markets). Анализ

массивов данных включал в себя обзоры рынков, новостные материалы экономической, научно-технологической и иной направленности с целью попытки оценки качественных и количественных параметров перспективных рынков продуктов и (или) услуг, развитие которых может быть обеспечено при реализации проектов по научно-технологическим направлениям в рамках области приоритета.

Результаты аналитических исследований и их обсуждение

«Технологии клеточной терапии и биомедицинских клеточных продуктов (БМКП)» представляют собой применение «собственно клеточной терапии» – трансплантаций различного по происхождению и методам получения клеточного материала. На сегодняшний день существуют различные подходы получения аутологичных, в том числе из пуповинной крови, аллогенных и эмбриональных прогениторных клеток, содержащих в своем составе как поли(мульти)-потентные клетки-предшественники, так и коммитированные прекурсоры [2, с. 72; 4, с. 146].

В настоящее время активно развиваются направления получения клеточных линий с использованием технологий редактирования генома (ТРГ). Применение ТРГ позволяет получать клеточные линии плюрипотентных стволовых клеток (СК) либо трансдифференцированных клеточных элементов (в том числе персонализированные). В 2006 г. японские исследователи впервые трансформировали зрелые клетки мышины кожи (фибробласты) в индуцированные плюрипотентные стволовые клетки – ИПСК (induced pluripotent stem cells, iPSC), используя для модификации клетки четыре репрограммирующих фактора: Oct4, Klf4, Sox2 и с-Мус, – доставленных в ядро ретровирусами [19]. Данный подход является классическим методом индукции плюрипотентности соматических постнатальных клеток.

Вместе с тем на сегодняшний день выделяют три основных подхода перепрограммирования соматических клеток в плюрипотентные стволовые клетки:

– пересадка ядер, взятых из соматических клеток, в оплодотворенную яйцеклетку, из которой предварительно удалено ядро;

– слияние соматических клеток с плюрипотентными стволовыми клетками;

– модификация соматической клетки, индуцирующая ее превращение в стволовую клетку, с помощью: генетического материала, кодирующего белковые репрограммирующие факторы; рекомбинантных белков; микроРНК, синтетической самореплицирующейся полицистронной РНК и низкомолекулярных биологически активных веществ.

В настоящее время, в основном в эксперименте на животных, разрабатывается огромное количество методов клеточной терапии для различных заболеваний: диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, глазных болезней, заболеваний центральной нервной системы, инфекционных патологий и других, – а также для использования в стоматологии и косметологии [2, с. 71; 4, с. 144]. Однако существуют в ряде случаев непреодолимые сложности в использовании данных подходов в клинических условиях, в первую очередь – из-за нерешенности биологических проблем [4, с. 144; 18]. Согласно современным представлениям организм животных обладает уникальным свойством лимитировать количество делений клеток с высоким пролиферативным потенциалом. В оптимальных условиях данное обстоятельство закономерно приводит к потере дочерними клетками возможности безграничной репопуляции и позволяет избежать их опухолевой трансформации. Механизмы, ограничивающие число делений, зачастую оказываются несостоятельными в отношении экзогенных, либо аутологичных, стволовых клеток, что при их введении может обуславливать туморогенность. Кроме того, при трансплантациях СК известны осложнения иммунного характера, в том числе связанные с развитием реакции «трансплантат против хозяина». В настоящее время отсутствуют технологии, позволяющие быть уверенным в хоминге клеток в органе, нуждающемся во вмешательстве, а также технологии обеспечения развития трансплантированных клеток в элементы, которые соответствуют поврежденным тканям. Кроме того, известно, что пассирование клеточного материала, который используют для получения необходимого для трансплантации (достаточного для эффективного применения) количества СК, зачастую сопровождается опу-

холевой трансформацией и появлением практически всех видов мутаций (хромосомных аберраций, точечных мутаций и др.) в культивированных клеточных элементах [2, с. 72].

Подтверждением важности работ в данном направлении являются результаты анализа данных SciVal. За последние пять лет одними из наиболее выдающихся (по версии Scopus) тематик приоритета «Регенеративная медицина и клеточные технологии» являются исследования осложнений и побочных эффектов, в том числе опухолевой трансформации, трансплантируемых клеточных элементов (уникальные идентификационные номера тем – SciVal T.20511, T.2853, T.8539, T.9734) (табл. 1). Более того, об утрате актуальности трансплантаций СК, в первую очередь эмбриональных, говорит факт резкого снижения за период с 2012 по 2016 г. интереса научного сообщества к изучению биологии эмбриональных и соматических стволовых клеток – направлений, которым в первое десятилетие XXI века придавалось огромное значение. Процент публикаций (данные SciVal), посвященных изучению данных вопросов, снизился на 21,1% и 29,5% (по запросам «Adult Stem Cells» и «Embryonic Stem Cells» соответственно).

Таблица 1

Топ-20 выдающихся направлений (тематик) исследований области приоритета в регенеративной медицине

№	Название тематики (оригинал SciVal)	Уникальный идентификационный номер темы SciVal	Prominence percentile
1	Hydrogels; Tissue engineering; PEG hydrogels	T.3938	99,783
2	Induced Pluripotent Stem Cells; Cells; reprogramming efficiency	T.997	99,629
3	Extracellular Matrix; Tissue Engineering; ECM scaffolds	T.7574	99,419
4	MicroRNAs; Alzheimer Disease; neuronal differentiation	T.7146	99,386
5	Scaffolds; Tissue engineering; polycaprolactone PCL	T.2862	99,282
6	Grafts; Tissue engineering; tissue-engineered vascular	T.5437	98,602
7	Mesenchymal Stromal Cells; Neoplasms; Cells	T.9734	98,576
8	MicroRNAs; Mesenchymal Stromal Cells; osteoblast differentiation	T.17594	98,547
9	Induced Pluripotent Stem Cells; Stem Cells; oxidative phosphorylation	T.36844	97,878
10	Hematopoietic Stem Cell Transplantation; Graft vs Host Disease; haploidentical hematopoietic	T.20511	96,405
11	Hydrogels; Tissue engineering; peroxidase HRP	T.32594	96,253
12	Graft vs Host Disease; Hematopoietic Stem Cell Transplantation; acute graft-versus-host	T.2853	96,153
13	Mesenchymal Stromal Cells; Umbilical Cord; cord-derived mesenchymal	T.12815	94,45
14	Amnion; Mesenchymal Stromal Cells; amnion epithelial	T.11995	94,255
15	Graft vs Host Disease; Hematopoietic Stem Cell Transplantation; chronic graft-versus-host	T.8539	94,002
16	Bioactivity; Tissue engineering; Hybrid materials	T.61772	93,081
17	Mesenchymal Stromal Cells; Cell Aging; vitro expansion	T.24429	93,001
18	Bioreactors; Tissue engineering; perfusion bioreactor	T.11671	90,289
19	Tissue Engineering; Adipose Tissue; human adipose	T.29804	90,253
20	Trachea; Tissue Engineering; tracheal defects	T.16977	86,535

Существуют также другие обстоятельства, свидетельствующие, что, по крайней мере, в среднесрочной перспективе масштабное практическое использование продуктов (БМКП) невозможно. Одним из таковых является низкий уровень законодательного обеспечения их потенциального клинического исследования, регистрации и производства. Несмотря на Федеральный закон от 23 июня 2016 года № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах», имеется необходимость разработки ряда подзаконных актов, регламентирующих, в первую очередь, порядок и степень изучения безопасности БМКП (в т.ч. канцерогенность) в каждом конкретном случае и адекватность процедуры трансляции результатов доклинических исследований (на животных, БМКП на основе клеточного материала экспериментальных животных) в клинику (исследования на здоровых добровольцах, пациентах с заболеваниями, БМКП на основе клеточного материала человека).

Нет доказательной научно-теоретической базы адекватности доклинических исследований на экспериментальных животных БМКП, определенного настоящим законом, в качестве продукта из клеточного материала человека. Важным препятствием является необходимость высокой персонализации БМКП (продукты на основе аутологичных клеток) для их эффективного применения. Данное обстоятельство делает их производство, особенно с применением ТРГ, чрезвычайно дорогостоящим и вероятным даже в долгосрочной перспективе лишь для очень ограниченного контингента.

На отсутствие значительной перспективы масштабного практического использования БМКП в клинике указывают результаты рыночной аналитики в отношении «Рынка медицинских услуг с использованием биомедицинских клеточных продуктов (БМКП)» (табл. 2). Анализ показал, что среднегодовой объем рынка «Терапия стволовыми клетками» («Stem Cell Therapy») в ближайшие годы может составлять всего 145,8 млн долларов. Для сравнения: аналогичный показатель в отношении раздела фармакологии «Drug Delivery Technology» прогнозируется в размере 1 669 400,0 млн долл.

Таблица 2

**Рыночная таксономия с оценкой объемов рынков
в рамках области приоритета**

Сектор	Рынок	Объем рынка, млн долл.
Biotechnology	Stem Cell Therapy	145,8
Biotechnology	Stem Cell Banking	3960,0
Biotechnology	Stem Cell Assay	1363,3
Biotechnology	Regenerative Medicine	38 700,0
Biotechnology	Cell Sorting	247,4
Biotechnology	Cancer Immunotherapy	119 390,0
Medical Devices	Drug Delivery Technology	1 669 400,0

Вместе с тем с середины XX века существует вид клеточных трансплантаций (клеточная терапия СК), эффективность и целесообразность проведения которых не вызывает сомнений, – это аллогенная и аутогенная трансплантация костного мозга и/или гемопоэтических СК периферической крови [1]. Вводимые в данном случае в организм кроветворные клетки представляют собой не что иное, как персонализированный гистосовместимый БМКП от донора либо аутологичный БМКП. Данный метод применяется при ряде самостоятельных заболеваниях системы крови и при миелосупрессиях ятрогенного генеза, развивающихся в

ходе лечения различных злокачественных заболеваний. Однако следует учитывать, что показанием для данной процедуры являются исключительно угрожающие жизни состояния.

Данное обстоятельство дает право идти на риск, несмотря на вероятность развития тяжелых осложнений, характерных для трансплантации СК. Кроме того, эффективность данного вида клеточной терапии во многом зависит не только от антигенной совместимости клеточного материала (при аллогенной трансплантации), но и от результата предварительной иммуносупрессивной терапии, представляющей собой зачастую критическое патологическое состояние организма [1]. Обозначенные факты, отражающие основные принципы и критерии целесообразности и потенциальной эффективности проведения трансплантаций гемопоэтических СК, безусловно, должны рассматриваться даже при теоретической оценке возможности клеточной терапии любых других заболеваний какими бы то ни было типами СК. При этом очевидно, что перспектива той же иммуносупрессивной терапии у пациентов, например, с патологией сердечно-сосудистой системы выглядит практически невозможной по ряду объективных обстоятельств.

Неотъемлемой частью подавляющего большинства разрабатываемых технологий получения БМКП является создание различных методов клонирования, культивирования клеточного материала и прочих манипуляций с клетками. Данные этапы в ряде случаев являются не только фрагментом обозначенного направления, но и самостоятельными разделами науки, способными давать конкретные практические результаты. При этом следует говорить о создании «инструментов» для решения различных фундаментальных и прикладных задач биологии и медицины, которые не отражают технологий получения БМКП как таковых. В частности, речь идет о разработке методов изучения биологии прогениторных клеток, патогенеза заболеваний, подходов транс- и дедифференцировки клеток и др., а также тест-систем для оценки эффектов потенциальных лекарственных средств (кандидатов) для регенеративной медицины, оцениваемых в значительно большем финансовом исчислении, чем терапия БМКП «Stem Cell Therapy» (табл. 2).

Технологии редактирования генома (ТРГ) в рамках реализации области приоритета «Регенеративная медицина и клеточные технологии» имеют высокую собственную фундаментальную значимость, а также могут представлять собой этап получения терапевтических БМКП. В настоящее время для редактирования генома в основном используют системы CRISPR/Cas9, TALEN-белков и цинк-зависимых нуклеаз (ZFNs) [8]. В перспективе предполагается также, что применение подобных ТРГ может быть использовано в репродуктивной медицине (коррекция нарушений генома эмбриона) и при терапии наследственных заболеваний (генная терапия). При этом, исходя из анализа метаданных с использованием SciVal, следует, что два направления из ТОП-20 наиболее выдающихся тем в последние годы относятся именно к этому разделу исследований (уникальные идентификационные номера тем SciVal T.997 и T.36844) (табл. 1). В то же время следует учитывать, что перспективы масштабного терапевтического использования БМКП, полученных с помощью технологии редактирования генома, в среднесрочном периоде отсутствуют. Более того, они выглядят неопределенно и на горизонте прогнозирования в течение 20–30 лет.

Важным фактором отсутствия значимой перспективы практического применения трансплантаций СК, помимо всего прочего, является тот факт, что трансплантируемые СК в подавляющем большинстве случаев не способны к реализации своего пролиферативно-дифференцировочного потенциала в организме реципиента. В частности, мезенхимальные (мультипотентные) СК сохраняют свою жизнеспособность после введения всего несколько суток, а затем элиминируются из организма [18]. Терапевтические эффекты при этом реализуются за счет выработки СК гуморальных регуляторов физиологических функций и отдельных компонентов межклеточного матрикса, а их гибель является следствием утраты «иммунологической привилегированности» после трансплантации в результате инициации экспрессии на них антигенов главного комплекса гистосовместимости при взаимодействии

с лимфоцитами и другими клетками системы иммунного надзора [16]. При этом также следует понимать, что подобные трансплантации оказывают значительную иммунологическую нагрузку на организм.

Доказательства терапевтических эффектов клеточных трансплантаций за счет секретруемых факторов клетками до момента их гибели приведены в разработке одного из подходов «Фармакологической стратегии регенеративной медицины» – технологий получения клеточных везикул и продуктов жизнедеятельности прогениторных элементов. Ведутся работы по получению наиболее эффективных внутриклеточных компонентов, продуктов жизнедеятельности клеток и клеточных органелл для реализации указанного подхода [13]. Важным элементом работ является поиск подходов к стандартизации данных биомедицинских продуктов. Любые субклеточные структуры – производные жизнедеятельности клеток, которые содержат совокупность различных физиологических регуляторов, по сути, фармакологических веществ. При этом многие из них могут обладать и нежелательными эффектами, в том числе канцерогенностью (ряд ранее действующих факторов роста) и/или потенцирующим рост опухолей действием [2, с. 72]. Исходя из этого, следует, что данный подход предлагает, по сути, использование фармакологически активных веществ природного происхождения, доставляемых в организм особыми средствами доставки. Однако при этом имеется противоречие с современным требованием фармакологии и фармации – «лекарственное средство – одно активное вещество – одна мишень» [2], что несет высокие риски развития побочных эффектов и осложнений.

«Фармакологическая стратегия регенеративной медицины», основанная на принципе стимуляции эндогенных стволовых клеток путем подражания деятельности естественных регуляторных систем с помощью аналогов эндогенных регуляторов функций, была предложена в НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ (ранее – НИИ фармакологии СО РАМН). По данным аналитического сервиса SciVal, указанное научное направление (имеющее отечественный приоритет) представляет собой один из наиболее интенсивно развивающихся и перспективных «Мировых кластеров с отличительными компетенциями» [6].

Поиск решения задач регенеративной медицины в рамках указанного направления ведется путем разработки технологий фармакологической регуляции функциями регенераторно-компетентных клеток, под которыми подразумеваются не только различные типы прогениторных элементов, но и клетки-регуляторы микроокружения тканей, опосредованно определяющие течение репаративных процессов в тканях [4, с. 146].

Исходя из химической структуры, происхождения и механизмов действия потенциальных фармакологических стимуляторов регенерации тканей, целесообразно выделять три направления «Фармакологической стратегии регенеративной медицины».

1. Разработка лекарственных средств на основе генно-инженерных аналогов цитокинов либо других регуляторов физиологических функций (ферменты, антитела к рецепторам, антитела к цитокинам, конъюгированные с носителями фармакологически активные вещества, векторы доставки, использование других систем адресной доставки и пр.), стимулирующих реализацию ростового потенциала прогениторных клеток различного класса.

Данное направление широко используется в мировой фармацевтической промышленности. Однако существующие разработки ограничены исключительно рынком гемо- и иммуностимуляторов [2, 12]. Средств, эффективно стимулирующих функции прогениторных клеток, для терапии других заболеваний не существует. В то же время к данной группе препаратов относятся некоторые психостимуляторы, ноотропы, хондропротекторы с метаболическим действием на основе комплексов биологически активных веществ животного происхождения (кортексин, церебролизин, актовегин, румалон и пр.). Данные продукты являются недостаточно эффективными лекарственными средствами. Более того, в ряде случаев считается, что их терапевтическая активность не соответствует критериям доказательной медицины.

Рядом крупнейших мировых фармацевтических производителей на протяжении более 20 лет ведется доклиническая разработка церебропротекторных средств на основе цитокинов (в основном на основе нейротрофических факторов роста). Безуспешность данных разработок связана с физико-химическими и биологическими недостатками, которыми обладают все цитокины: плейотропность, полифункциональность, иммуногенность (изначально определяющая относительно высокую токсичность), невозможность проникновения через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и эффективного перорального приема, хотя именно данный путь введения является наиболее комплаентным в регенеративной медицине, так как в данном случае предполагается длительное введение фармакологического агента многократно повторяющимися курсами. Модифицированные цитокины (конъюгированные с различными носителями), представляющие собой пролонгированные формы аналогов факторов роста, помимо вышеуказанных, имеют и другие специфические недостатки. В частности, отсутствие возможности экстренной элиминации веществ из организма в случае необходимости (при развитии тяжелых побочных эффектов) [2, с. 39]. Существуют также фармацевтические и экономические проблемы создания и широкого клинического использования подобных средств, связанные с применением при их производстве геномных технологий. В связи с этим аналоги ростовых факторов не могут рассматриваться в качестве оптимальных кандидатов средств для регенеративной медицины в целом. Однако в ряде частных случаев реализация данного направления, безусловно, способна дать практический результат.

2. Разработка лекарственных средств на основе синтетических веществ либо соединений растительного происхождения – аналогов эндогенных лигандов к рецепторам цитокинов или другим поверхностным регуляторным клеточным структурам, участвующим в стимуляции функций СК.

На сегодняшний день существует препарат, который соответствует всем критериям данной группы средств, – таргетный гемостимулятор элтромбопаг («Револед», «ГлазгоСмит Кляйн» («GlaxoSmithKline PLC»), Великобритания) [12]. Указанное низкомолекулярное синтетическое вещество воздействует на мембранный домен рецептора к фактору роста тромбоцитов – тромбопоэтину. При этом, несмотря на то, что элтромбопаг связывается с рецептором к тромбопоэтину, он лишен ряда принципиально важных недостатков, имеющих непосредственно у цитокина (не вызывает агрегацию тромбоцитов и не обладает иммуногенностью). Указанное средство подтверждает перспективность подхода создания не только таргетных гемостимуляторов, но и средств для регенеративной медицины на основе синтетических веществ либо соединений растительного происхождения (в первую очередь – алкалоидов) – аналогов эндогенных лигандов к рецепторам цитокинов или другим поверхностным регуляторным клеточным структурам, участвующим в стимуляции функций СК.

Примером реализации данного направления «Фармакологической стратегии регенеративной медицины» в других областях медицины являются пока нереализованные в виде зарегистрированных препаратов, но весьма впечатляющие разработки низкомолекулярных миметиков к некоторым нейротрофным факторам. В ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова» проводятся поисковые и доклинические исследования димерных дипептидных миметиков NGF (фактор роста нервов) и BDNF (нейротрофический фактор мозга) в качестве средств для неврологической практики [5]. В НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга получены убедительные данные о перспективности разработки на основе алкалоида растительного происхождения Z77, представляющего собой агонист рецепторов к FGF (фактору роста фибробластов) церебропротекторного средства с выраженной регенеративной активностью, связанной со стимуляцией функций эндогенных нейральных СК головного мозга [20].

Кроме того, к данной категории продуктов могут быть отнесены существующие низкомолекулярные препараты из фармакологической группы «Репаранты и ренегеранты».

Исследования и разработки в данном направлении следует считать, безусловно, перспективными, так как они способны дать результат в виде новых высокоэффективных средств,

в том числе не обладающих недостатками, свойственными для продуктов первой группы (иммуногенность, фармакокинетические недостатки (невозможность проникновения через ГЭБ) и др.).

3. Разработка лекарственных средств на основе модуляторов (ингибиторов либо активаторов) активности/экспрессии отдельных внутриклеточных сигнальных молекул, участвующих в функционировании регенераторно-компетентных (клетках-предшественниках и элементах микроокружения) клеток, способных обеспечить репарацию пораженных тканей.

Данное направление представляет собой направление таргетной терапии в регенеративной медицине – «Стратегию фармакологической регуляции внутриклеточной сигнальной трансдукции в регенераторно-компетентных клетках», запатентованную в 2016 г. (Патент RU 2599289). Указанная концепция предполагает использование в качестве мишеней селективного фармакологического воздействия отдельных звеньев внутриклеточного каскада сигнальной трансдукции, вовлеченных в процесс реализации ростового потенциала регенераторно-компетентных клеток. На моделях различных заболеваний (повреждения кожи, цирроз печени, ишемический инсульт, цитостатическая миелосупрессия, сахарный диабет) продемонстрирована принципиальная возможность использования фармакологических веществ – модификаторов (как активаторов, так и ингибиторов) активности PI3K, PKB, PKC, NF-κB, MAPK, JAK и STAT, цАМФ, PKA и CREB в эндогенных прогениторных клетках тканей, пораженных патологическим процессом, в качестве средств, стимулирующих регенерацию пораженных тканей [4, с. 146].

В настоящее время исследование внутриклеточного сигналинга в различных клеточных типах является одним из наиболее актуальных направлений клеточной биологии. Полученные фундаментальные данные при этом рассматриваются в качестве научно-теоретической основы для фармакологического воздействия на отдельные звенья сигнальной трансдукции. Более того, парадигма создания высокоселективных (таргетных) лекарственных средств со специфичной молекулярной мишенью в виде внутриклеточных сигнальных молекул уже сегодня реализована на практике. В клинической онкологии все большую популярность приобретают выпускаемые ведущими зарубежными фармацевтическими компаниями цитостатические препараты на основе ингибиторов различных киназ и других внутриклеточных мессенджеров («Гливек» («Gleevec»), «Иресса» («Iressa»), «Селуметиниб» («Selumetinib»), «Иматиниб» («Imatinib») и др.) [4, с. 145].

При этом следует учитывать, что избирательность действия потенциальных препаратов с регенеративной активностью – модификаторов активности сигнальных молекул в отношении различных тканей может определяться в том числе за счет воздействия на отдельные изоформы, типы и подтипы сигнальных белков, которые экспрессируются преимущественно в их клетках (т.е. обладают тканеспецифичностью). Так, например, известно, что JNK3 в отличие от JNK 1-го и 2-го типов (которые распространены повсеместно) обнаруживается в основном в нервной ткани, миокарде и семенниках [17], JAK3 является тканеспецифичной для клеток системы крови, а остальные представители Янус-киназ (семейство представлено четырьмя белками JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2) во многом отличаются функциональной ролью в различных типах клеток [15].

Селективность действия подобных препаратов способна проявляться не только в отношении молекулярных мишеней (в том числе изоформ и подтипов сигнальных белков, которые экспрессируются преимущественно в клетках соответствующей ткани), но и в отношении разных типов регенераторно-компетентных клеток (прогениторных элементов или клеток-регуляторов). Существуют практические доказательства возможности дифференцированного воздействия на разные ткани путем модификации экспрессии/активности отдельных сигнальных молекул. Ярким примером в данном случае могут служить препараты – ингибиторы фосфодиэстеразы цАМФ (ФДЭ). Так, селективные ингибиторы ФДЭ-3: пентоксифиллин, цилостазол – средства, обладающие антиагрегатным, гемореологическим и дру-

гими свойствами, улучшающими микроциркуляцию, а основным фармакологическим действием милринона является положительный кардиотонический эффект. Ингибиторы ФДЭ-4: рофлумиласт (Roflumilast) и циломиласт (Cilomilast) – реализуют свои терапевтические эффекты за счет противовоспалительного влияния в легочной ткани, в то время как апремиласт – средство для лечения псориаза (в том числе псориатических артритов). Существует предположение, что избирательность действия различных ингибиторов ФДЭ обусловлена их воздействием на разные изоформы ФДЭ, имеющие тканеспецифичность либо особенность расположения в субклеточных компартментах [11].

Указанная лекарственная селективность является чрезвычайно важной в различных клинических ситуациях и соответствует критериям персонализированной медицины.

В целом в рамках «Фармакологической стратегии регенеративной медицины» для практического применения результатов в клинике активно ведутся изыскания и изучение новых фармакологически активных веществ природного и синтетического происхождения, полученных в том числе с использованием геномных, постгеномных, био- и нанотехнологий, стимулирующих функции стволовых клеток и регенерацию тканей.

Вместе с тем следует отметить, что согласно проведенным с помощью SciVal аналитическим исследованиям данное направление по объему опубликованных исследований значительно уступает всем остальным трем разделам данной области приоритета. Однако активность его развития сложно объективно оценить за исследуемый период (2012–2016 гг.), так как оно возникло в данные сроки. Абсолютно новым разделом является стратегия фармакологической регуляции внутриклеточной сигнальной трансдукции в регенераторно-компетентных клетках [4]. В связи с этим факт относительно небольшого количества публикаций по данной теме не является критерием ее перспективности. На начальном этапе любое принципиально новое научное направление в подавляющем большинстве случаев имеет минимальный интерес научного сообщества, которому требуется время для оценки научной и практической значимости.

Важнейшим фактором, обеспечивающим возможность получения практического результата посредством реализации «Фармакологической стратегии регенеративной медицины» и создание в ее рамках потребительской продукции массового спроса уже в среднесрочной перспективе, является наличие качественной нормативно-правовой базы создания лекарственных средств (Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ (ред. от 4 июня 2018 г.), а также другие нормативные акты, регламентирующие доклиническое и клиническое исследование, регистрацию и производство лекарственных препаратов, в том числе перспективными нормативами Таможенного союза Евразийского экономического сообщества (ЕврАзЭС), соответствующими протоколам Организации европейского экономического сотрудничества (OECD (ОЭСР)). Кроме того, известно, что подавляющее большинство достижений медицины, в том числе по уровню их влияния на качество и продолжительность жизни населения, связано именно с развитием фармакологии и фармации. Таким образом, наиболее эффективными затратами в области медицины, безусловно, следует считать расходы финансовых и других ресурсов на разработку новых фармакологических подходов терапии заболеваний.

Третьим важным разделом приоритета «Регенеративная медицина и клеточные технологии» является направление «Тканеинженерные технологии и конструкции». Тканеинженерные конструкции представляют собой биомедицинский клеточный либо бесклеточный продукт, который состоит из биосовместимого материала и вспомогательных веществ с клетками (клеточными линиями) либо без таковых [16]. В настоящее время активно ведутся разработки биоэквивалентов кожи, сосудов фрагментов костей (суставов), трахеи, мочеиспускательного канала, а также других органов и тканей [16]. При этом бесклеточные продукты могут относиться к тканеинженерным конструкциям лишь в том случае, если они (по сути, биodeградируемые или небиodeградируемые скаффолды) после имплантации в организм служат адекватным каркасом (внеклеточным матриксом) для мигрирующих в них клеток.

Термин «биосовместимый материал» в данном контексте означает материал природного или синтетического происхождения, не вызывающий клеточного или тканевого ответа (биосовместимые полимеры (полилактат и полиглюконат, коллаген), металлы (титан, платина, золото) и др.). Клеточные элементы тканеинженерных конструкций могут получать из разных источников. При этом «заселение» клетками матрикса представляет собой актуальную проблему. Важную роль при колонизации играют свойства поверхности скаффолда, способные влиять на способность клеток к адгезии, хомингу и пролиферации.

Анализ библиометрических данных международных аналитических систем свидетельствует о том, что среди ТОП-20 выдающихся (по версии Scopus) направлений «Регенеративная медицина и клеточные технологии», относящихся к регенеративной медицине, половина входят в раздел «Тканеинженерных технологий и конструкций» (уникальные идентификационные номера тем SciVal: Т.3938, Т.7574, Т.2862, Т.5437, Т.32594, Т.61772, Т.24429, Т.11671, Т.29804, Т.16977) (табл. 1). Указанный факт указывает на высокий запрос общества в продукции, которая может быть создана посредством реализации настоящего направления. Однако в данном случае, как и в разделе «Технологии клеточной терапии и БМКП», значительным препятствием возможного влияния на развитие области приоритета может явиться недостаточный уровень законодательного обеспечения клинических исследований, регистрации и производства подобных продуктов, что, в свою очередь, связано с нерешенностью ряда научных задач. В то же время использование бесклеточных тканеинженерных конструкций (служащих матриксом для «заселения» клеток после имплантации каркасов), а также возможность локального (ограниченного по распространенности/несистемного) применения изначально содержащих клетки материалов определяют наличие перспективы получения в данном случае практического результата.

Широко исследуется возможность применения клеточных технологий в онкологии. Учитывая принципиальную специфику патогенеза опухолевых заболеваний, применение клеточной терапии при лечении злокачественных новообразований целесообразно выделять в отдельный раздел.

На сегодняшний день изучается возможность использования в качестве иммунокорректоров различных типов клеток иммунной системы (NK-клетки, цитотоксичные Т-лимфоциты и др.), в том числе генетически модифицированных, а также плюрипотентных стволовых клеток [10]. Однако более активно разрабатываются подходы к созданию противораковых вакцин. Противоопухолевая вакциноterapia представляет собой метод активной специфической иммунотерапии, основанный на использовании опухолевых антигенов. Особенностью действия противоопухолевых вакцин является индукция иммунного ответа, направленного на элиминацию иммунорезистентных опухолевых клеток [7].

На сегодняшний день как в эксперименте, так и в клинических исследованиях изучают вакцины, созданные на основе костномозговых дендритных и других клеток с использованием аутологичных и аллогенных антиген-специфических опухолевых элементов [7]. Наиболее часто схема получения вакцины состоит в получении незрелых либо зрелых дендритных клеток из организма со злокачественным новообразованием, обеспечении их взаимодействия с опухолевыми антигенами и введении в организм. Однако до сих пор не решены проблемы получения функционально полноценных эффекторов (дендритных клеток), эффективной доставки антигенов в дендритные клетки, опухолевой прогрессии и др. Феномен толерантности опухоли к иммунному ответу часто обуславливает низкую эффективность онковакцин. Имеющиеся в совокупности в данной области науки данные свидетельствуют либо о низкой перспективности данного подхода в принципе, либо о необходимости качественно иного взгляда на решение проблем иммунотерапии злокачественных новообразований.

В 2013 г. Американской ассоциацией по контролю за медикаментами и пищевыми продуктами (FDA) была одобрена терапевтическая вакцина «Sipuleucel-T» (Provenge®) для рака

простаты [9]. Указанное средство не является лекарственным препаратом — «вакциной» в традиционном понимании, а представляет собой медицинскую технологию создания персонифицированного БМКП (зарегистрировано не средство, а технология получения продукта). Данный БМКП является аутологичной вакциной, изготовление которой в промышленных масштабах, как и любого другого персонифицированного БМКП, невозможно. Указанное обстоятельство наряду с высокой стоимостью производства подобных онковакцин и немногочисленности мировых исследовательских центров, способных к этому, а также нерешенность ряда биологических проблем (связанных, в первую очередь, с опухолевой прогрессией и постоянным образованием новых клонов опухолевых клеток, ускользающих от действия вакцин, активных в отношении конкретных вновь сменяемых клеток) делает масштабное практическое использование данной продукции в клинике практически невозможным (по крайней мере, в среднесрочной перспективе).

Анализ данного направления с помощью SciVal свидетельствует о нахождении тем, относящихся к нему (уникальные номера направлений SciVal T.49523 и T.85307) по индексу «Prominence percentile», ниже критического перцентиля (75) для высокого ранга (табл. 3). Таким образом, по результатам библиометрических исследований иммунотерапия опухолей с помощью клеточных технологий также не попадает в разряд выдающихся направлений. Оно существенно уступает по индексу «Prominence percentile» не только наиболее перспективным разделам области регенеративной медицины, но и таковым в области онкологии.

Получение эффекта от разработки клеточных технологий в онкологии как минимум в среднесрочной перспективе представляется менее вероятным, чем достижение требуемого результата посредством развития онкоиммунофармакологии (за счет лекарственных средств, модулирующих функции клеток системы иммунного надзора, активно участвующих в развитии опухолевого процесса).

Таблица 3

Топ-20 выдающихся направлений (тематик) исследований области приоритета в онкологии

№	Название темы (оригинал SciVal)	Уникальный идентификационный номер темы SciVal	Prominence percentile
1	MicroRNAs, Neoplasms; CRC patients	T.1853	99,691
2	Epithelial-Mesenchymal Transition; Cadherins; epithelial to mesenchymal transition	T.1572	99,649
3	MicroRNAs; Carcinoma, Hepatocellular; HCC cells	T.8027	99,25
4	MicroRNAs; Prostatic Neoplasms; cancer PCa	T.17592	98,317
5	beta Catenin; Wnt Signaling Pathway; destruction complex	T.1837	97,568
6	MicroRNAs; Neoplasms; tumor suppressor	T.22420	97,442
7	MicroRNAs; Leukemia, Myeloid, Acute; lymphoblastic leukemia	T.20170	96,55
8	T-Lymphocytes, Regulatory; Neoplasms; tumor microenvironment	T.8158	96,589
9	MicroRNAs; Osteosarcoma; OS cell	T.32137	96,252
10	Cadherins; Adherens Junctions; cell-cell junctions	T.6552	95,834
11	MicroRNAs; Apoptosis Regulatory Proteins; programmed cell	T.23309	95,047
12	MicroRNAs; RNA-Binding Proteins; cancer stem	T.23268	95,149
13	Inhibitor of Apoptosis Proteins; Apoptosis; X-Linked Inhibitor of Apoptosis Protein	T.6269	94,663
14	MicroRNAs; Cells; cell growth	T.49264	93,473

№	Название темы (оригинал SciVal)	Уникальный идентификационный номер темы SciVal	Prominence percentile
15	Wnt Signaling Pathway; beta Catenin; synaptic plasticity	T.28159	90,61
16	Triterpenes; Apoptosis; cancer cells	T.40906	89,814
17	Flavonoids; Apoptosis; cancer cell	T.43819	88,498
18	Cadherins; Catenins; cell-cell adhesion	T.4292	87,911
19	Stomach Neoplasms; Cadherins; cancer HDGC	T.22583	86,38
20	Wnt Signaling Pathway; beta Catenin; Hematopoietic Stem Cells	T.33363	86,668

В последнее время активно разрабатываются таргетные онкоиммунофармакологические средства – вещества, способные избирательно восстанавливать и/или стимулировать онколитические функции собственных иммунных клеток организма. Одним из подобных средств является блокатор рецепторов CTLA4 – «Ипилимумаб» (Ipilimumab). Данный препарат активизирует Т-клетки за счет снятия блокирующего эффекта в отношении их функций, реализуемого посредством рецепторов CTLA4. Таким образом, имеет место активация иммунного противоопухолевого ответа за счет собственных резервов организма [14].

Заключение

В целом наиболее значимыми (в первую очередь – с точки зрения потенциального вклада в реальный сектор экономики в средне- и долгосрочном периоде) направлениями исследований и разработок в области приоритета «Регенеративная медицина и клеточные технологии» следует считать:

- 1) фармакологическую стратегию (фармакологические технологии) регенеративной медицины;
- 2) тканеинженерные технологии (создание бесклеточных конструкций до этапа имплантации в организм).

Обозначенные тематические блоки являются наиболее перспективными исходя из совокупности существующих знаний в данной междисциплинарной области науки, социально-экономических факторов и нормативно-правовой базы. Указанное обстоятельство должно быть учтено Министерством науки и высшего образования Российской Федерации и Российской академией наук при разработке новых и корректировке существующих государственных программ развития науки в рамках реализации Национального проекта «Наука». При стратегическом планировании инфраструктурного, финансового и прочих видов обеспечения исследований в области регенеративной медицины и клеточных технологий целесообразно распределение основных фондов Правительством Российской Федерации в пользу указанных научных направлений.

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

Список литературы

1. Гематология. Национальное руководство / Под ред. О.А. Рукавицына. М: ООО «ГЭОТАР-Медиа», 2015. 768 с.

2. Дыгай А.М., Артамонов А.В., Бекарев А.А., Жданов В.В., Зюзьков Г.Н., Мадонов П.Г., Удут В.В. Нанотехнологии в фармакологии. М.: Издательство РАМН, 2011. 136 с.
3. Жукова Л.Г. Эволюция фармакотерапии злокачественных опухолей // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2018. Том 80. № 6. Приложение.
4. Зюзьков Г.Н. Новое направление таргетной терапии в регенеративной медицине – «Стратегия фармакологической регуляции внутриклеточной сигнальной трансдукции в регенераторно-компетентных клетках» // Инноватика и экспертиза. 2018. Вып. 1 (22). С. 143–152.
5. Середенин С.Б., Гудашева Т.А. Патент RU 2410392. Дипептидные миметики нейротрофинов NGF и BDNF. 2009.
6. Стародубов В.И., Кузнецов С.Л., Куракова Н.Г. Исследовательские компетенции мирового уровня в области клинической медицины в российской академии медицинских наук // Вестник Российской академии медицинских наук. 2012. № 6. С. 27–35.
7. Aldous A.R., Dong J.Z. Personalized neoantigen vaccines: A new approach to cancer immunotherapy // Bioorg Med Chem. 2017. Vol. 17. Pp. 31220–31228.
8. Curtin S.J., Xiong Y., Michno J.M., Campbell B.W., Stec A.O., Čermák T., Starker C., Voytas F., Eamens A.L., Stupar R.M. CRISPR/Cas9 and TALENs generate heritable mutations for genes involved in small RNA processing of *Glycine max* and *Medicago truncatula* // Plant Biotechnol J. 2017. Vol. 35. P. 12857.
9. Di Lorenzo G., Ferro M., Buonerba C. Sipuleucel-T (Provenge®) for castration-resistant prostate cancer // BJU Int. 2012. Vol. 110 (2 Pt 2): E99–104.
10. Ghosh A., Mailankody S., Giralto S.A., Landgren C.O., Smith E.L., Brentjens R.J. CAR T cell therapy for multiple myeloma: where are we now and where are we headed? // Leuk Lymphoma. 2017. Vol. 6. Pp. 1–12.
11. Halpin D.M. ABCD of the phosphodiesterase family: interaction and differential activity in COPD // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2008. Vol. 3. № 4. Pp. 543–561.
12. Kuter D.J. New thrombopoietic growth factors // Blood. 2007. Vol. 109. P. 4607–16.
13. Lai R.C., Chen T.S., Lim S.K. Mesenchymal stem cell exosome: a novel stem cell-based therapy for cardiovascular disease // Regen Med. 2011. Vol. 6. № 4. Pp. 481–492.
14. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J.J., Cowey C.L., Lao C.D. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma // N Engl J Med. 2015. Vol. 373. Pp. 23–34.
15. Leonard W.J., O'Shea J.J. JAKs and STATs: biological implications // Annu Rev Immunol. 1998. Vol. 16. Pp. 293–322.
16. Mallick K.K., Cox S.C. Biomaterial scaffolds for tissue engineering // Front. Biosci. 2013. Vol. 1. № 5. Pp. 341–360.
17. Schepetkin I.A., Kirpotina L.N., Khlebnikov A.I., Hanks T.S., Kochetkova I., Pascual D.W., Jutila M.A., Quinn M.T. Identification and Characterization of a Novel Class of c-Jun N-terminal Kinase Inhibitors // Mol Pharmacol. 2012. Vol. 81. № 6. Pp. 832–845.
18. Schu S., Nosov M., O'Flynn L., Shaw G., Treacy O., Barry F., Murphy M., O'Brien T., Ritter T. Immunogenicity of allogeneic mesenchymal stem cells // J. Cell. Mol. Med. 2013. Vol. 16. Pp. 2094–2103.
19. Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors // Cell. 2006. Vol. 126. № 4. Pp. 663–676.
20. Zyuz'kov G.N., Suslov N.I., Losev E.A., Zhdanov V.V., Uдут E.V., Miroshnichenko L.A., Simanina E.V., Povet'eva T.N., Nesterova Y.V., Uдут V.V., Minakova M.Y., Zamoshchina T.A., Dygai A.M. Mechanisms of Psychopharmacological Effects of Alkaloid Z77 Under Conditions of Brain Ischemia // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2015. Vol. 158. № 6. Pp. 762–765.

References

1. *Gematologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Pod red. O.A. Rukavitsyna* [Hematology. National leadership (2015) Ed. O.A. Rukavitsin] *ООО «GEOTAR-Media»* [«GEOTAR-Media»]. Moscow. P. 768.
2. Dygai A.M., Artamonov A.V., Bekarev A.A., Zhdanov V.V., Zyuz'kov G.N., Madonov P.G., Uдут V.V. (2011) *Nanotekhnologii v farmakologii* [Nanotechnology in pharmacology] *Izdatel'stvo RAMN* [Publishing House of the Academy of Medical Sciences]. Moscow. P. 136.

3. Zhukova L.G. (2018) *Evolyutsiya farmakoterapii zlokachestvennykh opukholey* [Evolution pharmacotherapy malignant tumors] *Ekspperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. Prilozhenie* [Experimental and clinical pharmacology]. Vol. 80. No. 6. P. 7.
4. Zyuz'kov G.N. (2018) *Novoe napravlenie targetnoy terapii v regenerativnoy meditsine – «Strategiya farmakologicheskoy regulyatsii vnutrikletochnoy signal'noy transduksii v regeneratorno-kompetentnykh kletkakh»* [The new direction of targeted therapy in regenerative medicine is «the strategy of pharmacological regulation of intracellular signal transduction in regenerative-competent cells»] *Innovatika i ekspertiza* [Innovatics and Expert Examination]. Moscow. No. 1 (22). Pp. 143–152.
5. Seredenin S.B., Gudasheva T.A. (2009) Patent RU 2410392. *Dipeptidnye mimitiki neyrotrofinov NGF i BDNF* [Patent RU 2410392. NGF and BDNF dipeptide neurotrophins mimetic agents].
6. Starodubov V.I., Kuznetsov S.L., Kurakova N.G. (2012) *Issledovatel'skie kompetentsii mirovogo urovnya v oblasti klinicheskoy meditsiny v rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk* [Research world-class competence in clinical medicine at the Russian Academy of medical sciences] *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk* [Bulletin of the Russian Academy of medical sciences]. No. 6. Pp. 27–35.
7. Aldous A.R., Dong J.Z. (2017) Personalized neoantigen vaccines: A new approach to cancer immunotherapy. *Bioorg Med Chem.* Vol. 17. Pp. 31220–31228.
8. Curtin S.J., Xiong Y., Michno J.M., Campbell B.W., Stec A.O., Čermák T., Starker C., Voytas F., Eamens A.L., Stupar R.M. (2017) CRISPR/Cas9 and TALENs generate heritable mutations for genes involved in small RNA processing of *Glycine max* and *Medicago truncatula*. *Plant Biotechnol J.* Vol. 35. P. 12857.
9. Di Lorenzo G., Ferro M., Buonerba C. (2012) Sipuleucel-T (Provenge) for castration-resistant prostate cancer. *BJU Int.* Vol. 110 (2 Pt 2). E 99–104.
10. Ghosh A., Mailankody S., Giralt S.A., Landgren C.O., Smith E.L., Brentjens R.J. (2017) CAR T cell therapy for multiple myeloma: where are we now and where are we headed? *Leuk Lymphoma.* Vol. 6. Pp. 1–12.
11. Halpin D.M. (2008) ABCD of the phosphodiesterase family: interaction and differential activity in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* Vol. 3. No. 4. Pp. 543–561.
12. Kuter D.J. (2007) New thrombopoietic growth factors. *Blood.* Vol. 109. P. 4607–16.
13. Lai R.C., Chen T.S., Lim S.K. (2011) Mesenchymal stem cell exosome: a novel stem cell-based therapy for cardiovascular disease. *Regen Med.* Vol. 6. No. 4. Pp. 481–492.
14. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J.J., Cowey C.L., Lao C.D. (2015) Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N. Engl J. Med.* Vol. 373. Pp. 23–34.
15. Leonard W.J., O'Shea J.J. (1998) JAKs and STATs: biological implications. *An-nu Rev Immunol.* Vol. 16. Pp. 293–322.
16. Mallick K.K., Cox S.C. (2013) Biomaterial scaffolds for tissue engineering. *Front. Biosci.* Vol. 1. No. 5. Pp. 341–360.
17. Schepetkin I.A., Kirpotina L.N., Khlebnikov A.I., Hanks T.S., Kochetkova I., Pascual D.W., Jutila M.A., Quinn M.T. (2012) Identification and Characterization of a Novel Class of c-Jun N-terminal Kinase Inhibitors. *Mol Pharmacol.* Vol. 81. No. 6. Pp. 832–845.
18. Schu S., Nosov M., O'Flynn L., Shaw G., Treacy O., Barry F., Murphy M., O'Brien T., Ritter T. (2013) Immunogenicity of allogeneic mesenchymal stem cells. *J. Cell. Mol. Med.* Vol. 16. Pp. 2094–2103.
19. Takahashi K., Yamanaka S. (2006) Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* Vol. 126. No. 4. Pp. 663–676.
20. Zyuz'kov G.N., Suslov N.I., Losev E.A., Zhdanov V.V., Udut E.V., Miroshnichenko L.A., Simanina E.V., Povet'eva T.N., Nesterova Y.V., Udut V.V., Minakova M.Y., Zamoshchina T.A., Dygai A.M. (2015) Mechanisms of Psychopharmacological Effects of Alkaloid Z77 Under Conditions of Brain Ischemia. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* Vol. 158. No. 6. Pp. 762–765.