

Клеточный биобанк как необходимая инфраструктура для разработки и внедрения клеточной терапии на основе мезенхимальных стволовых клеток в комплексном лечении антрациклиновой кардиотоксичности. Обзор литературы и собственные данные

Гривцова Л. Ю., Поповкина О. Е., Духова Н. Н., Политико О. А., Южаков В. В., Лепехина Л. А., Кальсина С. Ш., Иванов С. А., Каприн А. Д.

Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России. Обнинск, Россия

Сердечно-сосудистые заболевания наряду с онкологическими являются ведущими причинами смертности во всем мире. Современные фармакологические методы лечения кардиомиопатий различного генеза хотя и позволяют замедлять развитие дисфункций миокарда, но имеют ограниченную эффективность у пациентов в терминальной стадии заболевания. Многие исследователи полагают, что единственным радикальным способом лечения этой патологии является трансплантация сердца. Однако нехватка доноров и высокая стоимость операции требуют тщательного отбора кандидатов на операцию. Благодаря внедрению в медицинскую практику достижений фундаментальных исследований в области молекулярной и клеточной биологии, на сегодняшний день альтернативным методом безоперационного восстановления функций миокарда может стать лечение стволовыми клетками. Наиболее изученным и привлекательным подходом является применение мезенхимальных стволовых клеток (МСК). От кроветворных стволовых клеток, используемых в качестве поддержки кроветворения при высокодозной химиотерапии, МСК отличаются следующие особенности: выраженный трофический эффект, иммунная толерантность, способность подавлять аллореактивность и аутоиммунные конфликты. Важным этапом реализации клеточной терапии является формирование клеточного биобанка МСК. В МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России данный раздел работы ведется с 1984 г. На базе данной платформы выполнено значительное количество экспериментальных исследований, подтверждающих возможность клинической реализации данного подхода. В результате разработан метод получения стабильных культур МСК и кардиомиобластов из клеток костного

мозга и получены разрешительные документы на применение метода (Разрешение на применение медицинской технологии ФС № 2010/255 от 1 июля 2010 г.). В рамках научных и экспериментальных исследований ведется работа по изучению возможности использования методов клеточной терапии для преодоления антрациклиновой кардиотоксичности у онкологических больных.

Настоящий обзор посвящен некоторым вопросам возможного практического применения МСК в клинической медицине, в частности у онкологических больных в контексте кардиотоксичности и необходимости формирования клеточного биобанка для работы с МСК.

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, кардиомиобласты, клеточный биобанк, антрациклины, кардиомиоциты, кардиотоксичность.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 05/11-2020

Получена рецензия 27/11-2020

Принята к публикации 14/12-2020



Для цитирования: Гривцова Л. Ю., Поповкина О. Е., Духова Н. Н., Политико О. А., Южаков В. В., Лепехина Л. А., Кальсина С. Ш., Иванов С. А., Каприн А. Д. Клеточный биобанк как необходимая инфраструктура для разработки и внедрения клеточной терапии на основе мезенхимальных стволовых клеток в комплексном лечении антрациклиновой кардиотоксичности. Обзор литературы и собственные данные. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020; 19(6):2733. doi:10.15829/1728-8800-2020-2733

Cell biobank as a necessary infrastructure for the development and implementation of mesenchymal stem cell-based therapy in the treatment of anthracycline-induced cardiotoxicity. Literature review and own data

Gritsova L. Yu., Popovkina O. E., Dukhova N. N., Politiko O. A., Yuzhakov V. V., Lepekina L. A., Kalsina S. Sh., Ivanov S. A., Kaprin A. D.
A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center, branch of the National Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia.

Cardiovascular diseases, along with cancer, are the leading causes of death worldwide. Although modern pharmacological treatment of various cardiomyopathies can slow the development of myocardial

dysfunction, they have limited effectiveness in patients with end-stage disease. Many researchers believe that heart transplantation is the only radical treatment in this case. However, the lack of donors and the high

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: n-dukhova@mail.ru

тел: +7 (960) 522-36-74

[Гривцова Л. Ю. — д.б.н., зав. отделом лабораторной медицины, ORCID: 0000-0001-9103-9688, Поповкина О. Е. — к.м.н., зав. отделом фотодинамической диагностики и терапии, ORCID: 0000-0002-8674-8575, Духова Н. Н. — н.с. лаборатории клинической иммунологии, ORCID: 0000-0002-7186-8531, Политико О. А. — м.н.с. отделения клеточных и эфферентных технологий, ORCID: 0000-0003-3752-6383, Южаков В. В. — к.м.н., зав. лабораторией радиационной патоморфологии, ORCID: 0000-0002-2854-6289, Лепехина Л. А. — к.б.н., в.н.с. отделения клеточных и эфферентных технологий, ORCID: 0000-0002-6583-2073, Кальсина С. Ш. — к.б.н., с.н.с. отделения клеточных и эфферентных технологий, ORCID: 0000-0002-6668-3559, Иванов С. А. — д.м.н., профессор РАН, директор, ORCID: 0000-0001-7689-6032, Каприн А. Д. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-8784-8415].

operation cost require careful selection of surgical candidates. With the introduction of molecular and cell biology into medical practice, today, stem cell therapy can become an alternative method of non-surgical restoration of myocardial functions. The most studied and attractive is the use of mesenchymal stem cells (MSCs). MSCs differ from hematopoietic stem cells used as support for hematopoiesis in high-dose chemotherapy by the following features: pronounced trophic effect, immune tolerance, the ability to suppress alloreactivity and autoimmune disorders. An important stage in the implementation of cell therapy is the creation of a cell biobank of MSCs. In A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center, this work has been carried out since 1984. A significant number of experimental studies have been carried out, confirming the possibility of clinical implementation of this approach. A method for obtaining stable cultures of MSCs and cardiomyoblasts from bone marrow cells was developed and approvals were obtained. Experimental studies of cell therapy are also being conducted to overcome anthracycline-induced cardiotoxicity in cancer patients.

This article is devoted to practical application of MSC-based therapy, in particular, in cancer patients with cardiotoxicity, as well as to the issues of creating a cell biobank for treatment with MSCs.

Key words: mesenchymal stem cells, cardiomyoblasts, cell biobank, anthracyclines, cardiomyocytes, cardiotoxicity.

Relationships and Activities: none.

Grivtsova L. Yu. ORCID: 0000-0001-9103-9688, Popovkina O. E. ORCID: 0000-0002-8674-8575, Dukhova N. N.* ORCID: 0000-0002-7186-8531, Politiko O. A. ORCID: 0000-0003-3752-6383, Yuzhakov V. V. ORCID: 0000-0002-2854-6289, Lepekhina L. A. ORCID: 0000-0002-6583-2073, Kalsina S. Sh. ORCID: 0000-0002-6668-3559, Ivanov S. A. ORCID: 0000-0001-7689-6032, Kaprin A. D. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

*Corresponding author: n-dukhova@mail.ru

Received: 05/11-2020

Revision Received: 27/11-2020

Accepted: 14/12-2020

For citation: Grivtsova L. Yu., Popovkina O. E., Dukhova N. N., Politiko O. A., Yuzhakov V. V., Lepekhina L. A., Kalsina S. Sh., Ivanov S. A., Kaprin A. D. Cell biobank as a necessary infrastructure for the development and implementation of mesenchymal stem cell-based therapy in the treatment of anthracycline-induced cardiotoxicity. Literature review and own data. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2733. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2733

МСК — мезенхимальные стволовые клетки.

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) — мультипотентные стволовые клетки, играющие важную роль во многих биологических процессах в организме млекопитающих и в первую очередь обеспечивающие резерв для восстановления органов и тканей взрослого организма в результате различных повреждений. МСК характеризуются высоким пролиферативным потенциалом, способностью к самообновлению, а также способностью к дифференцировке в остеогенном, хондрогенном и адипогенном направлениях [1]. При определенных условиях МСК способны дифференцироваться также во многие другие типы клеток мезодермального, эктодермального и энтодермального происхождения, включая эндотелиальные клетки, кардиомиоциты, гепатоциты и нейральные клетки. Трансплантируемые МСК способны не только напрямую замещать поврежденные клетки, но и изменять клеточное микроокружение путем секреции различных факторов. Они служат важнейшим источником факторов роста и цитокинов, принимающих участие в регуляции регенерации тканей. Еще одним важным свойством МСК является их способность к направленной миграции в зону повреждения [2].

Считается, что в случае травматического воздействия происходит мобилизация МСК из мест их хоуминга (периваскулярные пространства), подобно гемопоэтическим стволовым клеткам. Далее МСК активируются и создают регенеративное микроокружение, секретируя биологически активные молекулы и регулируя местный иммунный ответ

в месте локального повреждения, что дает основание рассматривать их как своего рода “*in vivo* аптеки” [3].

В мировой литературе имеются публикации о возможности терапевтического эффекта МСК при болезни Крона, острой реакции “трансплантат против хозяина” и остром инфаркте миокарда, апластической анемии, остеоартрите, системной красной волчанке, сахарном диабете и других состояниях [4-8].

В МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России с (далее МРНЦ) конца 80-х гг ведется работа по изучению МСК, полученных из костного мозга человека и животных (крысы, мыши). Проводится изучение терапевтического потенциала МСК при различных патологических состояниях, а также механизмов регуляции стволовых клеток в системах клеточного обновления в интактном и облученном организмах [9, 10].

Технологически получение МСК неразрывно связано с биобанком, поскольку на этапе получения первичной культуры (2-3 пассажа культивируемых клеток) она должна быть заморожена, а в дальнейшем при запросе извлекается из хранилища и наращивается до необходимого объема. Клеточный банк МСК позволяет использовать эти клетки с терапевтической целью без повторной пункции. МСК, полученные из образца одного и того же донора, обеспечивают достаточное количество клеточного материала для 5-7 повторных использований.

ПАСПОРТ КЛЕТОЧНОЙ ЛИНИИ № _____

1. Данные пациента:

ФИО: _____
 ВОЗРАСТ: _____
 НАЗВАНИЕ НАПРАВЛЯЮЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ: _____
 НОМЕР ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ: _____

2. Характеристика клеточного материала:

ИСТОЧНИК	Костный мозг человека
МАТЕРИАЛ	Мезенхимальные стволовые клетки костного мозга человека
ПАССАЖ (1-5)	4
НОМЕР ПРОТОКОЛА КУЛЬТИВИРОВАНИЯ	
ОБЩЕЕ КОЛИЧЕСТВО КЛЕТОК	200 × 10 ⁶ клеток
СОДЕРЖАНИЕ ЖИЗНЕСПОСОБНЫХ КЛЕТОК, %	97 %
НОСИТЕЛЬ (ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА)	Физиологический раствор, содержащий 10 ед/мл гепарина
ОБЪЕМ, мл	200 мл
pH (7,0-7,4)	7,0

3. Сведения о стерильности:

НАИМЕНОВАНИЕ	РЕФЕРЕНСНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ	РЕЗУЛЬТАТ
Стерильность в отношении бактерий	Бактерии в препарате отсутствуют	Подтверждено
Стерильность препарата в отношении микроскопических грибов	Микроскопические грибы в препарате отсутствуют	Подтверждено
Наличие в клетках ДНК вируса гепатита В	ДНК вируса гепатита В в клетках отсутствует	Подтверждено
Наличие в клетках РНК вируса гепатита С	РНК вируса гепатита С в клетках отсутствует	Подтверждено
Наличие в клетках провирусной ДНК вируса иммунодефицита человека 1-го типа	Провирусная ДНК вируса иммунодефицита человека 1-го типа в клетках отсутствует	Подтверждено
Наличие в клетках провирусной ДНК вируса иммунодефицита человека 2-го типа	Провирусная ДНК вируса иммунодефицита человека 2-го типа в клетках отсутствует	Подтверждено
Наличие в клетках ДНК вируса простого герпеса 1-го типа	ДНК вируса простого герпеса 1-го типа в клетках отсутствует	Подтверждено
Наличие в клетках ДНК вируса простого герпеса 2-го типа	ДНК вируса простого герпеса 2-го типа в клетках отсутствует	Подтверждено
Наличие в клетках ДНК цитомегаловируса	ДНК цитомегаловируса в клетках отсутствует	Подтверждено
Наличие в клетках ДНК токсоплазмы	ДНК токсоплазмы в клетках отсутствует	Подтверждено
Наличие в клетках ДНК микоплазмы	ДНК микоплазмы в клетках отсутствует	Подтверждено

4. Иммунофенотипирование:

МАРКЕР	% ЭКСПРЕССИИ
CD105	89%
CD45	4%
CD14	3,5%
CD44	90,6%
CDw90	84,4%
CD34	0,2%
CD117	0,9%
CD116	95%
CD13	91,1%
CD73	88,7%

5. Цитогенетическое исследование:

НОМЕР ПАССАЖА	МЕТОД ИССЛЕДОВАНИЯ	КАРИОТИП	% ХРОМОСОМНЫХ АБЕРРАЦИЙ (РЕФЕРЕНСНОЕ ЗНАЧЕНИЕ)	% ХРОМОСОМНЫХ АБЕРРАЦИЙ	РЕЗУЛЬТАТ
4	Цитогенетическое исследование культуры МСК	2n: 87 ± 7% 4n: 13 ± 7%	< 2,5%	1,5 ± 0,2%	Культура содержит в основном диплоидные клетки без хромосомных aberrаций

Срок годности препарата: 4-6 часов с момента выдачи при температуре хранения от +18°C до +20°C.

ДАТА: _____ ВРЕМЯ ВЫДАЧИ ПРЕПАРАТА: _____

Ответственный врач-лаборант

ФИО, подпись: _____

Заведующий лабораторией

ФИО, подпись: _____

Печать учреждения

Рис. 1 Пример паспорта клеточной линии.

В связи с этим на первом этапе поисково-исследовательской работы на базе подразделения биобанка МРНЦ был сформирован клеточный банк костномозговых МСК. Биобанк отвечает всем установленным правовым требованиям к организации и деятельности биобанков и правилам хранения биологического материала и клеточных линий, предназначенных для производства биомедицинских клеточных продуктов. Биобанк МРНЦ располагает необходимым современным оборудованием и высокопрофессиональным коллективом, прошедшим необходимое обучение. Для реализации наиболее эффективной и безопасной работы биобанка разработаны и утверждены необходимые стандартные операционные процедуры по учету и регистрации размещенных на хранении образцов. Помещение биобанка соответствует предъявляемым санитарным нормам. Строго соблюдается регламент по условиям хранения с фиксацией аварийных ситуаций. Сбор и хранение любой информации в отношении доноров и пациентов ведется согласно регламенту о защите персональных данных.

МСК получали по стандартной методике [11]. Для перевода МСК в дифференцировку в направлении кардиомиоцитов использовали метод воздействия демитилирующим агентом — 5-азаци-

тином — в следующей модификации: к концу 3-х сут. во флаконы с клетками вносят 5-азациитидин в конечной концентрации 3мМ на 24 ч, после чего меняют среду и продолжают культивирование со сменой среды. Аналогичная работа велась и с исходным костным мозгом крыс линии Вистар. На этапе получения первичной культуры каждый образец МСК тщательно исследовали на соответствие стандартному паспорту культуры (эффективность колониеобразования, морфология, иммунофенотип, кариотип, способность к дифференцировке по 3-м направлениям, стерильность, апиногенность, жизнеспособность); при несоответствии хотя бы одному из признаков образец выбраковывали и утилизировали. На рисунке 1 приведен пример паспорта клеточной линии. Для замораживания и последующего хранения МСК (по 10⁷ клеток в каждой криопробирке, объем — 1,6 мл), в качестве криопротектора использовали диметилсульфоксид в концентрации 10%. МСК хранятся в жидком азоте при температуре -196°С. Все образцы, размещенные на хранение, имеют уникальную маркировку, сведения о каждом образце заносятся в базу данных и дублируются в регистрационном журнале. Также фиксируются все случаи использования образцов для размораживания и последую-

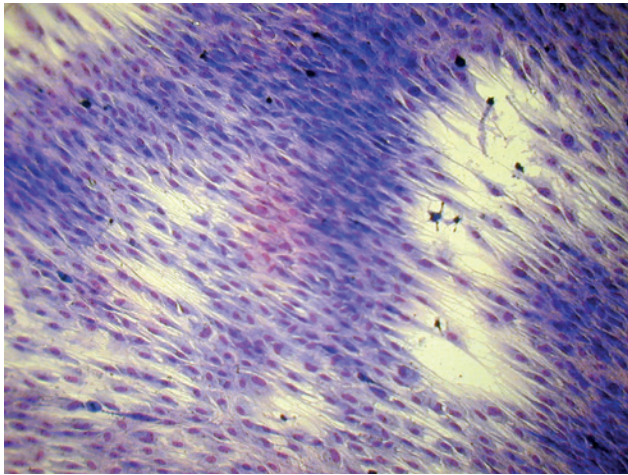


Рис. 2.1 Культура недифференцированных костномозговых МСК человека (окраска по Романовскому-Гимзе, увеличение x200).

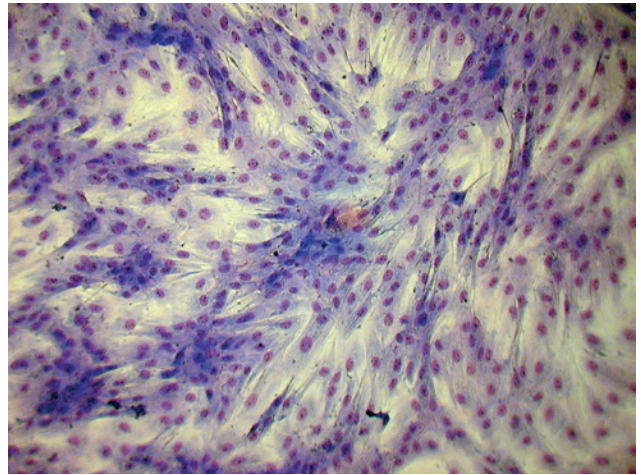


Рис. 2.2 Культура костномозговых МСК человека дифференцированных в кардиомиобласты (окраска по Романовскому-Гимзе, увеличение x200).

щего культивирования. Размораживание криоконсервированных образцов проводится на водяной бане при температуре $+40^{\circ}\text{C}$. Поскольку клетки после размораживания не трансплантируются сразу пациенту, а наращиваются до необходимого объема, то необходимости в отмывании полученной после размораживания клеточной суспензии от диметилсульфоксида нет. Для контроля сохранения биологических характеристик и выживаемости после процедуры замораживания и размораживания образец оценивается по изменению величины эффективности колониеобразования методами кариотипирования (инкубация делящихся клеток с колхицином и получение метафазных пластинок для микроскопии хромосом, подсчет и выявление возможных aberrаций) и проточной цитофлюорометрии (с применением моноклональных антител оценивается экспрессия поверхностных маркеров). Кроме того, он тестируется на апирогенность и в динамике оценивается количество жизнеспособных клеток в культуре с применением методов проточной цитометрии на основании красителя 7-AAD.

Клеточный банк МСК периодически пополняется свежими образцами, неиспользованные аликвоты 10-летней давности (в т.ч. и персональные) утилизируются. Часть образцов является аутологичными (именными) и их использование возможно только с разрешения донатора, а часть — добровольная донация образцов костного мозга для биобанка. На данный момент в клеточном банке МРНЦ находятся на сохранении образцы от 160 доноров, из которых 773 аликвоты — это недифференцированные МСК и 25 аликвот — первичные культуры МСК, дифференцированных в кардиомиобласты (рисунки 2.1, 2.2).

С применением образцов данного банка клеток было проведено значительное количество исследований.

Представлены результаты системных трансплантаций кардиомиобластов, выращенных из аутологичных или аллогенных костномозговых МСК при проведении комплексной терапии поздних лучевых поражений сердца, развившихся у 16 пациентов после дистанционной лучевой терапии по поводу лимфомы Ходжкина или рака молочной железы. В результате установлено, что клеточная терапия резко улучшала эффективность лекарственного лечения, которое ранее было единственным способом терапии лучевых поражений жизненно важных органов. Клинический эффект такой комплексной терапии уже в первый год наблюдения за пациентками проявлялся в уменьшении степени выраженности сердечной недостаточности и улучшении качества их жизни при отсутствии прогрессирования основного заболевания (лимфома Ходжкина и рак молочной железы) [12].

Продемонстрированы возможность, безопасность и эффективность применения костномозговых МСК банка МРНЦ при язвенном колите и болезни Крона [13]. Установлено, что комбинированная клеточная и антицитокиновая терапия болезни Крона с перианальными поражениями достоверно способствует более частому и длительному закрытию простых свищей по сравнению с антибиотиками/иммуносупрессорами [14, 15]. Кроме того показано, что трансплантация МСК способствует поддержанию более длительной клинической ремиссии у больных с люминальной формой болезни Крона по сравнению с группой больных, страдающих язвенным колитом [16, 17]. С применением культуры костномозговых МСК банка МРНЦ разработан клеточный способ лечения цирроза печени, получен патент на изобретение (RU 2593007 C1, 27.07.2016).

Проводится экспериментальное изучение влияния МСК в модели сочетанной трансплантации МСК и гемопоэтических стволовых кроветвор-

ных клеток на эффективность репарации кровотока при использовании сублетальных доз циклофосфана [18]. На экспериментальных моделях ведутся работы по оценке эффективности и безопасности применения МСК в отношении миоидистрофий различного генеза [19].

В настоящее время продолжается углубленная работа по изучению возможности применения МСК при кардиотоксичности у онкологических больных. Кардиотоксичность является серьезным побочным эффектом применения препаратов антрациклинового ряда, обуславливая повышенный риск заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии у онкологических больных. Современные фармакологические методы лечения кардиомиопатий различного генеза хотя и позволяют замедлять развитие дисфункций миокарда, но имеют ограниченную эффективность у пациентов с терминальной стадией болезни. Многие исследователи полагают, что единственным радикальным способом лечения этой патологии является трансплантация сердца [20]. Достаточно серьезными препятствиями к трансплантации является нехватка доноров и высокая стоимость операции. Благодаря внедрению в медицинскую практику достижений фундаментальных исследований в области молекулярной и клеточной биологии, на сегодняшний день альтернативным методом безоперационного восстановления сердца может стать лечение стволовыми клетками. Наиболее изученным и привлекательным является применение именно МСК.

Клеточные технологии при изучении кардиотоксичности противоопухолевой терапии в настоящее время развиваются по следующим направлениям:

1. Изучение возможности возникновения кардиотоксических эффектов на культурах различных видов стволовых клеток — гемопоэтических, мезенхимальных и дифференцированных, региональных.
2. Изучение безопасности введения стволовых клеток — исключение прогрессирования или возникновения опухолевого заболевания.
3. Оценка влияния применения различных типов стволовых клеток и путей их введения на сердечно-сосудистую систему [21-23].

Механизмы репарации миокарда стволовыми клетками достаточно хорошо изучены и включают:

- транскрипционную регуляцию стволовых клеток в новые кардиомиоциты и сосудистые клетки,
- ингибирование апоптоза,
- мобилизацию эндогенных клеточных популяций,
- торможение ремоделирования,
- неоваскуляризацию,
- паракринную сигнализацию,
- ангиогенез,
- аутокринную сигнализацию,
- повышение перфузии,

— восстановление/регенерацию поврежденных тканей,

— улучшение насосной функции левого желудочка [24-27].

С учетом данных литературы [28-30] в МРНЦ под руководством профессора А. Г. Конопляникова была разработана модель кардиомиодистрофии, индуцированная противоопухолевым препаратом антрациклинового ряда — адриамицином. Проведен ряд экспериментов по изучению эффективности введения МСК лабораторным животным (крысы линии Вистар и мыши-гибриды (СВА×С57BL/6) F₁). Было показано, что при внутривенном введении МСК на фоне внутрибрюшинного введения адриамицина в общей дозе 10 мг/1 кг массы тела через 2 нед. от введения МСК наблюдается частичное восстановление поперечной исчерченности и миофибриллярной структуры мышечных волокон. В субэпикардальных зонах левого и правого желудочков определяются изменения со стороны микроциркулярного русла и в периваскулярной строме. Вокруг капилляров отмечается повышенное содержание перицитов и определяются группы активно-пролиферирующих клеток как в просвете капилляров, так и в интерстициальном пространстве. Таким образом, в группе животных получавших адриамицин+ксеногенные МСК, репаративные изменения в миокарде были более выраженными в сравнении с животными, которым вводился только адриамицин [11].

С целью воспроизводимости опыта данные результаты были повторены нами в опытах на мышцах с применением препарата доксорубицин. Эксперимент проведен на 5 группах мышей-гибридов (СВА×С₅₇BL₆) F₁, четыре опытные группы: 1, 2 группы — доксорубицин в дозе 2 мг и 5 мг, соответственно, 3 группа-доксорубицин 2 мг + МСК в последний день введения доксорубицина, 4 группа — доксорубицин 5 мг + МСК до начала введения доксорубицина, и одна — контрольная (животным вводили соответствующий по кратности и объему физиологический раствор). Все исследования на животных проводились с соблюдением норм гуманного обращения с лабораторными животными, а также опираясь на Европейскую конвенцию о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях.

Через 2 нед. от начала опыта животных декапитировали под нембуталовым наркозом и проводили тщательное исследование внутренних органов. Согласно полученным данным, масса тела, масса сердца и диаметр кардиомиоцитов мышей, получивших МСК превентивно, были достоверно выше в сравнении с остальными опытными группами и близки к показателям контрольной группы. Результаты проведенного гистопатологического исследования (рисунок 3), показали, что через

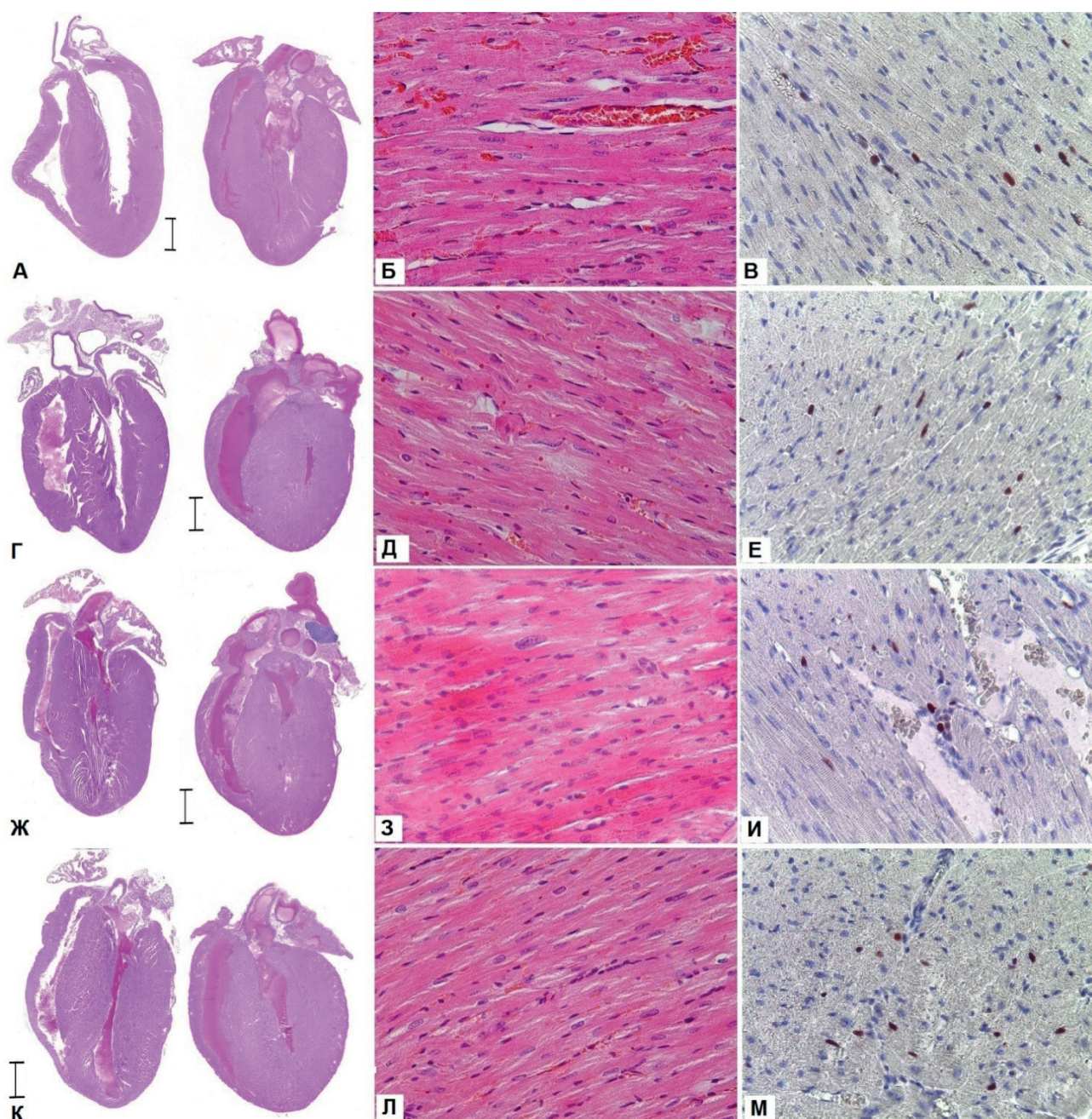


Рис. 3 Морфология миокарда мышей, получавших доксорубицин и мезенхимальные стромальные клетки человека. А-В — контроль без воздействия; Г-Е — введение доксорубицина из расчета 2 мг/кг массы тела 3 раза/нед. в течение 3-х нед.; Ж-И — введение МСК однократно внутривенно в количестве 2,5 млн клеток в день последнего введения доксорубицина; К-М — введение доксорубицина из расчета 5 мг/кг массы тела 3 раза/нед. в течение 3-х нед. с превентивным введением МСК в количестве 2,5 млн клеток в день первого введения доксорубицина. А, Б, Г, Д, Ж, З, К, Л — окрашивание гематоксилином и эозином; В, Е, И, М — иммуногистохимическая реакция ядер клеток с антителами к PCNA (proliferating cell nuclear antigen): ядра пролиферирующих клеток окрашены в красно-коричневый цвет, аминотилкарбазол, докрасивание гематоксилином. А, Г, Ж, К — продольные срезы сердца мышей, вертикальные масштабные линии =1 мм; Б, В, Д, Е, З, И, Л, М $\times 180$. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

неделю после окончания введения доксорубицина в миокарде подопытных животных всех групп регистрируются разной степени выраженности альтернативные изменения, характерные для формирования острой токсической миокардиодистрофии. При этом отчетливых признаков активации восстановительных процессов в миокарде мышей,

получавших МСК человека после окончания введения доксорубицина, не выявлено.

У мышей опытной группы, которым вводили доксорубицин в дозе 5 мг/кг — 3 раза/нед. — 21 д + МСК до первого введения, зафиксирована нормализация гистоархитектуры мышечной ткани и активации пролиферативной активности стро-

Таблица 1

Диагностический мониторинг показателей кардиотоксичности

№	Процедура	После 1-6 цикла ХТ	Через 2 мес.	Через 4 мес.	Через 6 мес.
	Этапы				
1	ЭКГ	+	+	+	+
2	ЭхоКГ (GLS)	+	+	-	+
3	Холтеровское мониторирование ЭКГ	+	+	-	+
4	ОФЭКТ миокарда с Tc99	+	+	+	+
5	Т6МХ	+	+	+	+
6	ШОКС	+	+	+	+
7	Анализ крови на кардиомаркеры	+	+	+	+

Примечание: ОФЭКТ миокарда с Tc99 — однофотонная эмиссионная компьютерная томография с технецием 99, Т6МХ — тест 6-минутной ходьбы, ШОКС — шкала оценки клинического состояния, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ (GLS) — ультразвуковое исследование с определением глобальной деформации левого желудочка в продольном направлении (Global Longitudinal Strain).

Таблица 2

Химиотерапия у пациентов с онкологическими заболеваниями

Онкологическое заболевание	Схема химиотерапии
Рак молочной железы	T2-4N1-2, стадии IIb, IIIa — 6 циклов неoadъювантной ПХТ: доксорубин 50 мг/м ² , доцетаксел 75 мг/м ² каждые 21 день.
Рак предстательной железы	При впервые выявленном метастатическом раке предстательной железы — T3-4N0-1 M 0-1- гормонотерапия дегареликс (120 мг 1 введ., далее 80 мг п/к 1 раз/28 дней) 6 циклов ХТ: доцетаксел, 75 мг/м ² каждые 21 день в/в. При кастрационном рефрактерном раке T3-4N0-1 M 0-1- 6 циклов ХТ: доцетаксел, 75 мг/м ² каждые 21 день в/в, преднизолон 10 мг ежедневно.
Рак мочевого пузыря	T3-4N0-1M0-1 — 6 циклов ХТ: гемцитабин 1000 мг/м ² , цисплатин 70 мг/м ² .
Лимфома Ходжкина	4 цикла ХТ каждые 21 день: винорельбин 20 мг/м ² , гемцитабин 800 мг/м ² , инфосфамид 2000 мг/м ² , цисплатин 100 мг/м ² , цитарабин 2 г/м ² , этопозид 100 г/м ² , карбоплатин 400 мг/м ² , преднизолон 100 мг, дексаметазон 40 мг.
Диффузная В-крупноклеточная лимфома	4 цикла ХТ каждые 21 день: ритуксимаб 375 мг/м ² , этопозид 50 г/м ² , доксорубин 10 мг/м ² , винкристин 0,4 мг/м ² , циклофосфан 750 мг, преднизолон 100 мг.
Рак почки	T3-4N0-1 M 0-1: сунитиниб 50 мг 1 раз/день — 4 нед., рецикл через 2 нед., сорафениб 800 мг 1 раз/день.

Примечание: ПХТ — полихимиотерапия, ХТ — химиотерапия.

Таблица 3

Динамика перфузии и функциональных показателей по данным ОЭКТ миокарда (n=22)*

Показатели	Контрольные сроки			
	Исходно	Через 2 мес.	Через 4 мес.	Через 6 мес.
КСО, мл	57 (50-73)	57 (43-67) (p>0,05)	57,5 (42-64)**	53 (46-61)**
КДО, мл	103,5 (88-120)	98,5 (85-123) (p>0,05)	96 (79-118)**	95 (65-119)**
ФВ левого желудочка, %	42,5 (41-44)	43 (42-45) (p>0,05)	45 (44-46)**	46 (44-47)**
Снижение перфузии, %	29 (24-40)	27,5 (22-34) (p>0,05)	25 (21-34)**	24 (21-31)**
Число сегментов со сниженной перфузией	5 (3-5)	4 (2-5) (p>0,05)	4 (2-4)**	4 (2-4)**

Примечание: * — медианные значения показателей, в скобках указаны 25-й-75-й проценти, ** — p<0,05 различие между исходным и контрольным значением статистически достоверно; ОЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, КДО — конечный диастолический объем левого желудочка, КСО — конечный систолический объем левого желудочка, ФВ — фракция выброса.

мальных клеток, что свидетельствует о положительном влиянии превентивной трансплантации МСК человека на активацию репаративных процессов в миокарде при антрациклиновой кардиомиопатии.

Основываясь на предыдущих многолетних исследованиях по применению трансплантации МСК, дифференцированных в кардиомиобласты, пациентам с различными кардиомиопатиями, при-

ведшими к развитию хронической сердечной недостаточности в МРНЦ был разработан внутренний протокол по использованию МСК при кардиотоксической химиотерапии. Определен алгоритм диагностических мероприятий и сопроводительной кардиотропной медикаментозной терапии. Отобраны наиболее информативные биохимические тесты: креатинкиназа-МВ, тропонин I, N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пропеп-

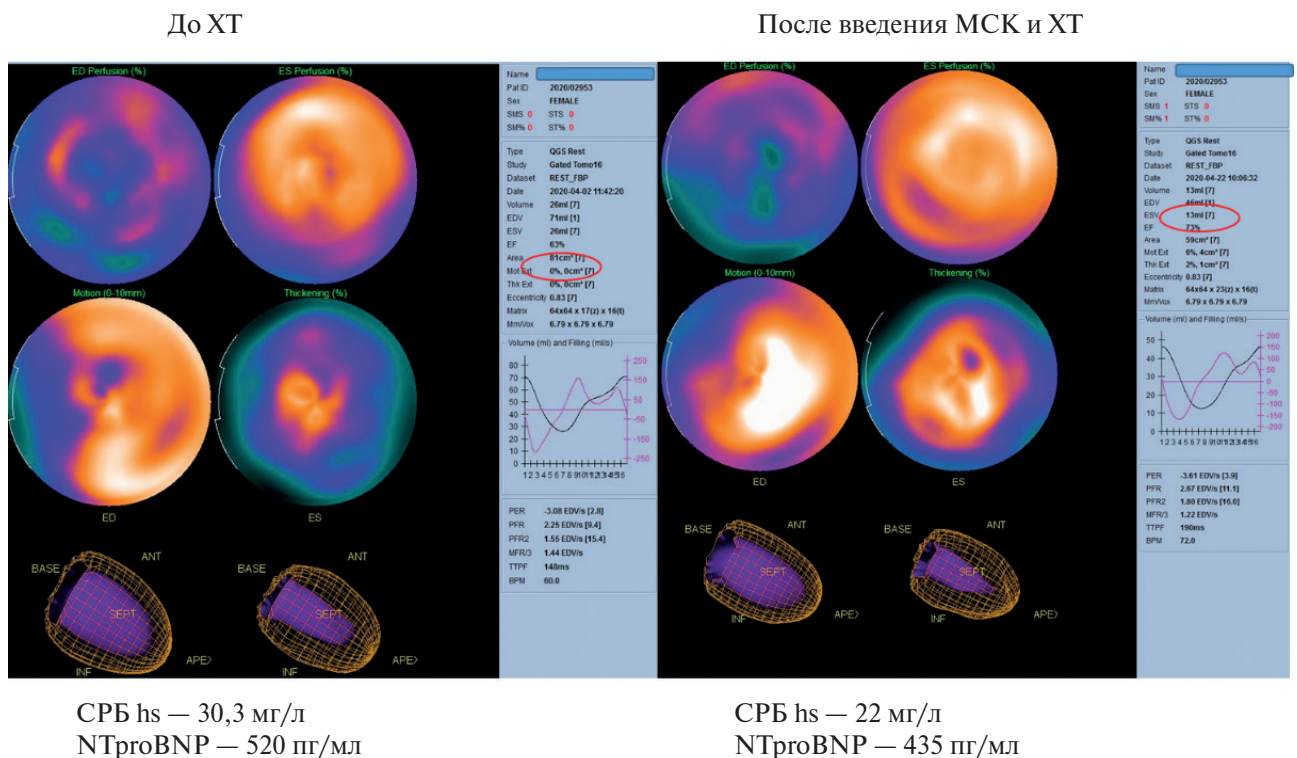


Рис. 4 Динамика показателей однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда с 99 МТС-метоксиизобутилизонитрилом и кардиомаркеров у пациентки с диагнозом: Рак прямой кишки cT4aN1aM1a, стадия IVA, ПХТ по схеме FOLFOX. Примечание: ХТ — химиотерапия, ПХТ — полихимиотерапия, CPB hs — высокочувствительный С-реактивный белок, NTproBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида.

тида, высокочувствительный С-реактивный белок, стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 (таблица 1).

В рамках утвержденного государственного задания, согласно разрешительным документам за период с 2010 по 2015гг проведено обследование и лечение 22 пациентов с онкологическими заболеваниями различных локализаций (таблица 2). Все пациенты получали химиотерапевтическое лечение основного заболевания, на фоне которого возможно возникновение кардиотоксических эффектов.

Пациентам после предварительного комплексного обследования, при котором выявлены структурно-функциональные изменения миокарда до начала химиотерапии, проведена превентивная клеточная терапия.

Обнаружено положительное влияние введения кардиомиобластов на функцию миокарда, при этом прогрессирования основного заболевания не отмечается (таблица 3, рисунок 4). Следует отметить, что во вводимой культуре клеток кардиомиобласты находятся вместе с недифференцированными МСК. По данным многих исследователей именно такое сочетание дает наибольший регенеративный эффект [31-33].

Наблюдение продолжается, проводятся контрольные обследования данных пациентов. Однако уже сейчас можно сказать, что данная группа паци-

ентов демонстрирует меньшую степень выраженности кардиотоксических эффектов, при этом у части пациентов структурно-функциональные показатели лучше, чем до начала противоопухолевого лечения.

Заключение

Необходимой платформой для проведения экспериментальных и клинических исследований регенеративного потенциала МСК является клеточный биобанк. Использование ресурса клеточного биобанка МСК позволяет проводить полноценные научные исследования, обеспечивая и эксперименты, и научные клинические протоколы достаточным количеством клеточного материала. При оценке возможной роли МСК в случае антрациклиновой кардиомиопатии результаты комплексного количественного морфофункционального анализа в эксперименте свидетельствуют о том, что в сердечной мышце животных, получивших инъекции адриамицина, терапевтический эффект введения несингенных МСК проявляется стимуляцией пролиферации как кардиомиоцитов, так и стромальных элементов с восстановлением исходной гистологической картины миокарда. У больных, получивших системное введение МСК превентивно, отмечено положительное влияние введения кардиомиобластов на функцию миокар-

да, при отсутствии прогрессирования основного заболевания, что позволяет рассматривать метод клеточной терапии как один из перспективных для применения в клинической практике при комплексном лечении кардиомиопатий, и, соответственно, диктует необходимость проведения даль-

нейших исследований.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Caplan AI. Adult mesenchymal stem cells: when, where, and how. *Stem cell Int.* 2015;628767. doi:10.1155/2015/628767.
2. Pustovalova MV, Grekhova AK, Osipov AN. Mesenchymal stem cells: effects of exposure to ionizing radiation in low doses. *Radiation biology. Radioecology.* 2018;58(4):352-62. (In Russ.) Пустовалова М.В., Грехова А.К., Осипов А.Н. Мезенхимальные стволовые клетки: эффекты воздействия ионизирующего излучения в малых дозах. *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2018;58(4):352-362. doi:10.1134/S086980311804015X.
3. Caplan AI. Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine. *J Cell Physiol.* 2007;213(2):341-7. doi:10.1002/jcp.21200.
4. Caplan AI, Correa D, MD, Ph D. The MSC: an injury drugstore. *Cell Stem Cell.* 2011;9(1):11-5. doi:10.1016/j.stem.2011.06.008.
5. Liang J, Zhang H, Wang D, et al. Allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in seven patients with refractory inflammatory bowel disease. *Gut.* 2012;61:468-69. doi:10.1136/gutjnl-2011-300083.
6. Le Blanc K, Frasson F, Ball L, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid resistant, severe, acute graft versus host disease: a phase II study. *Lancet.* 2008;371:1579-86. doi:10.1016/S0140-6736(08)60690-X.
7. Liang J, Zhang H, Hua B, et al. Allogeneic mesenchymal stem cells transplantation in refractory systemic lupus erythematosus: a pilot clinical study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1423-29. doi:10.1136/ard.2009.123463.
8. Kurtzberg J, Prockop S, Teira P, et al. Allogeneic Human Mesenchymal Stem Cell Therapy (Remestemcel-L, Prochymal) as a Rescue Agent for Severe Refractory Acute Graft-versus-Host Disease in Pediatric Patients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(2):229-35. doi:10.1016/j.bbmt.2013.11.001.
9. Karussis D, Karageorgiou C, Vaknin Dembinsky A, et al. Safety and immunological effects of mesenchymal stem cell transplantation in patients with multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol.* 2010;67:1187-94. doi:10.1001/archneurol.2010.248.
10. Konoplyannikov AG. Stem cell radiobiology. М.: Энергоатомиздат, 1984. p. 119. (In Russ.) Конопляников А.Г. Радиобиология стволовых клеток. М.: Энергоатомиздат, 1984. с.119.
11. Tsyb AF, Konoplyannikov AG, Kolesnikova AI, et al. Obtaining and using cell cultures from human bone marrow mesenchymal stem cells. *Bulletin of the RAMS.* 2004;71-6. (In Russ.) Цыб А.Ф., Конопляников А.Г., Колесникова А.И. и др. Получение и использование клеточных культур из мезенхимальных стволовых клеток костного мозга человека. *Вестник РАМН.* 2004;71-6.
12. Zherbin EA, Kolesnikova AI, Konoplyannikov AG, et al. Radio-sensitivity of human bone marrow stromal progenitor cells during their *in vitro* irradiation in cell suspension and the modifying effect of hypoxia. *Radiobiology.* 1979;19(2):209-13. (In Russ.) Жербин Е.А., Колесникова А.И., Конопляников А.Г. и др. Радиочувствительность стромальных клеток-предшественников костного мозга человека при их облучении *in vitro* в кле-
13. Kursova LV, Konoplyannikov AG, Kalsina SSh, et al. Cardiomyoblasts derived from mesenchymal stem cells in the complex treatment of radiation damage to the heart. *Radiation Biology, Radioecology.* 2017;57(1):5-11. (In Russ.) Курсова Л.В., Конопляников А.Г., Кальсина С.Ш. и др. Кардиомиобласты, полученные из мезенхимальных стволовых клеток, в комплексном лечении повреждений сердца. *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2017;57(1):5-11. doi:10.7868/S0869803117010088.
14. Knyazev OV, Konoplyannikov AG, Kagramanova AV, et al. Combination therapy of mesenchymal stromal cells and infliximab in uncomplicated (luminal) crohn disease. *Koloproktologia.* 2016;(3):24-30. (In Russ.) Князев О.В., Конопляников А.Г., Каграманов А.В. и др. Комбинированное применение мезенхимальных стромальных клеток и инфликсимаба при неосложненной (люминальной) форме болезни Крона. *Колопроктология.* 2016;(3):24-30. doi:10.33878/2073-7556-2016-0-3-24-30.
15. Knyazev OV, Fadeeva NA, Belyakov NI, et al. Cell therapy of perianal manifestations of Crohn's disease. *Coloproctology.* 2017;53(61):80-1. (In Russ.) Князев О.В., Фадеева Н.А., Беляков Н.И. и др. Клеточная терапия перианальных проявлений болезни Крона. *Колопроктология.* 2017;53(61):80-1. doi:10.26442/terarkh201890360-66.
16. Knyazev OV, Belyakov NI, Dobrolyubova EA, et al. Therapy with mesenchymal stromal cells of perianal lesions in Crohn's disease. *Genes and Cells.* 2017;12(3):121. (In Russ.) Князев О.В., Беляков Н.И., Добролюбова Е.А. и др. Терапия мезенхимальными стромальными клетками перианальных поражений при болезни Крона. *Гены и клетки.* 2017;12(3):121.
17. Knyazev OV, Parfenov AI, Konoplyannikov AG, et al. The use of mesenchymal stem cells in the complex therapy of ulcerative cololitis. *Therapeutic archive.* 2016;8(2):44-8. (In Russ.) Князев О.В., Парфенов А.И., Конопляников А.Г. и др. Использование мезенхимальных стволовых клеток в комплексной терапии язвенного колита. *Терапевтический архив.* 2016;8(2):44-8. doi:10.17116/terarkh201688244-48.
18. Pavlov VV, Pavlova LN, Chibisova OF, et al. Influence of different modes of co-transplantation of mesenchymal and hematopoietic stem cells on the rate of hematopoiesis restoration in mice after exposure to cyclophosphamide in sublethal doses. *Cell technologies in biology and medicine.* 2018;4:239-43. (In Russ.) Павлов В.В., Павлова Л.Н., Чибисова О.Ф. и др. Влияние различных режимов котрансплантации мезенхимных и гемопоэтических стволовых клеток на темпы восстановления кроветворения у мышей после воздействия циклофосфана в сублетальных дозах. *Клеточные технологии в биологии и медицине.* 2018;4:239-243. <https://www.rucont.ru/efd/675285>.
19. Agrba VZ, Karalogly DD, Gvozdk TE, et al. Use of mesenchymal stem cells for possible repair of organs and tissues damaged by doxorubicin in an experiment on monkeys. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2018;165(1):118-21. (In Russ.) Агрба В.З.,

- Каралоглы Д.Д., Гвоздик Т.Е. и др. Использование мезенхимных стволовых клеток для возможной репарации поврежденных доксорубицином органов и тканей в эксперименте на обезьянах. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2018;165(1):118-21.
20. Dergilev KV, Vasilets YuD, Tsokolaeva ZI, et al. Prospects for cell therapy of myocardial infarction and heart failure based on cardiosphere cells. *Therapeutic archive*. 2020;92(4):111-20. (In Russ.) Дергилев К.В., Василец Ю.Д., Цоколаева З.И. и др. Перспективы клеточной терапии инфаркта миокарда и сердечной недостаточности на основе клеток кардиосфер. *Терапевтический архив*. 2020;92(4):111-20. doi:10.26442/00403660.2020.04.000634.
21. Wang H, Sheehan RP, Palmer AC, et al. Adaptation of Human iPSC-Derived Cardiomyocytes to Tyrosine Kinase Inhibitors Reduces Acute Cardiotoxicity via Metabolic Reprogramming. *Cell Systems*. 2019;8(5):412-26. doi:10.1016/j.cels.2019.03.009.
22. William PB, Keisha MM, Baolin Z. Cellular Modeling of Cancer Therapy Induced Cardiotoxicity. *Canc Ther Oncol Int J*. 2018;9(1):555751. doi:10.19080/CTOIJ.2018.09.555751.
23. Gintant G, Burrige P, Gepstein L, et al. Use of Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes in Preclinical Cancer Drug Cardiotoxicity Testing: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circ Res*. 2019;125:75-92. doi:10.1161/RES.0000000000000291.
24. Sharp TE, George GS. Stem cell therapy and breast cancer treatment: review of stem cell research and potential therapeutic impact against cardiotoxicities due to breast cancer treatment *Front Oncol*. 2014;3(4):299. doi:10.3389/fonc.2014.00299.
25. Lin H, Ling Y, Pan J, Gong H. Therapeutic effects of erythropoietin expressed in mesenchymal stem cells for dilated cardiomyopathy in rat. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019;514(4):575-80. doi:10.1016/j.bbrc.2019.07.053.
26. Astma DE, Fibbe WE, Rabelink TJ. Opportunities and challenges for mesenchymal stem cell — mediated heart repair. *Curr Opin Lipidol*. 2007;18(6):645-9. doi:10.1097/MOL.0b013e3282f0dd1f.
27. Nazari-Shafti TZ, Neuber S, Duran AG, et al. Human mesenchymal stromal cells and derived extracellular vesicles: Translational strategies to increase their proangiogenic potential for the treatment of cardiovascular disease. *Stem Cells Transl Med*. 2020;9(12):1558-69. doi:10.1002/sctm.19-0432.
28. Suzuki K, Martuza B, Suzuki N, et al. Intracoronary infusion of skeletal myoblasts improves cardiac function in doxorubicin-induced heart failure. *Circulation*. 2001;104(12):1213-7. doi:10.1161/hc37t1.094929.
29. Jensen RA, Acton EM, Peters JH. Doxorubicin cardiotoxicity in the rat: comparison of electrocardiogram, transmembrane potential, and structural effects. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1984;6(1):186-200.
30. Keefe DL. Anthracycline-induced cardiomyopathy. *Semin. Oncol*. 2001;28(4):2-7.
31. Shudo Y, Miyagawa S, Ohkura H, et al. Addition of mesenchymal stem cells enhances the therapeutic effects of skeletal myoblast cell-sheet transplantation in a rat ischemic cardiomyopathy model. *Tissue Eng Part A*. 2014;20(3-4):728-39. doi:10.1089/ten.TEA.2012.0534.
32. Zuppinger C, Eppenberger-Eberhardt M, Eppenberger HM. N-Cadherin: structure, function and importance in the formation of new intercalated disc-like cell contacts in cardiomyocytes. *Heart Fail Rev*. 2000;5:251-7. doi:10.1023/A:1009809520194.
33. Yoshida Sh, Miyagawa Sh, Fukushima S, et al. Maturation of Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes by Soluble Factors from Human Mesenchymal Stem Cells. *Mol Ther*. 2018;26(11):2681-95. doi:10.1016/j.ymthe.2018.08.012.

Приложение

Краткое описание биобанков, на базе которых были выполнены работы, опубликованные в данном номере журнала

ФГБНУ “НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта”

Член НАСБИО с 2019г.

Специализация: акушерство, гинекология, неонатология.

Биоресурсная коллекция ФГБНУ “НИИ АГиР им. Д. О. Отта” акушерских патологий беременности ориентирована на обеспечение потребностей проведения фундаментальных и прикладных научных исследований с применением современных молекулярно-генетических методов в областях, связанных с проблемами репродукции человека, в т.ч. в сфере акушерства, гинекологии, неонатологии.

“Центр Биобанк” — ресурсный центр Научного парка Санкт-Петербургского государственного университета (Биобанк СПбГУ)

Член НАСБИО с 2019г.

Специализация: высокотехнологический комплекс с криохранилищем коллекций биологических образцов человека, собранных по различным нозологиям, и центром молекулярно-генетических исследований любой сложности на эпидемиологическом, геномном и протеомном уровне.

Ресурсный центр “Центр Биобанк” располагает ультрасовременной приборной базой. Важным аспектом деятельности Ресурсного центра “Центр Биобанк” является связь с практической медициной. Это предполагает сотрудничество и обмен информацией и образцами между Биобанком и другими научными, медицинскими и академическими организациями.

ФГБОУ ВО МГУ имени М. В. Ломоносова

Член НАСБИО с 2019г.

Национальный банк-депозитарий живых систем “Ноев Ковчег”

Специализация: многоцелевой исследовательский банк-депозитарий — многофункциональное сетевое хранилище биологического материала живых организмов. Направления: биоматериал человека, растения, животные, микроорганизмы, биологическая информация, <http://irm.msu.ru/>, год основания: 2015г. В составе Института регенеративной медицины МНОЦ МГУ имени М. В. Ломоносова создано современное криохранилище, где обеспечивается хранение различных типов биологических образцов при температуре от +4° С до -196° С. В криохранилище установлены ламинарные боксы биологической безопасности класса II для подготовки биологических образцов (включая клеточные культуры) к криоконсервации; имеются 2 программных замораживателя, обеспечивающих контролируемое снижение температуры образцов со скоростью 1° С в сек. Емкость имеющихся криохранилищ составляет 35 тыс. образцов. Криохранилища автоматизированы, в них используется система учета образцов с уникальными штрих-кодами. Биологический материал хранится в парах жидкого азота, что исключает процесс перекрестной контаминации. В составе Криобанка имеется хранилище рабочих клеточных банков и арбитражных образцов для обеспечения работы Учебно-производственного участка.

Биобанк ФГБУ “НМИЦ терапии и профилактической медицины” Минздрава России организован по международным стандартам в 2014г, с 2017г — член ISBER, с 2019г — член НАСБИО.

Специализация: популяционно-клинический биобанк. Сбор и хранение биоматериала пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемическая болезнь сердца, аритмии, кардиомиопатии и др.), патологией желудочно-кишечного тракта, ожирением и другими нозологиями. Сбор и хранение биоматериала от репрезентативной выборки российского населения в рамках эпидемиологических исследований ЭССЕ-РФ-1 и ЭССЕ-РФ-2. Участие в кластерных исследованиях. Генетические исследования, развитие персонализированной медицины. Биоматериал — цельная кровь и ее производные.

Собран и хранится биоматериал (>158 тыс. образцов) от репрезентативной выборки населения — образцы цельной крови, сыворотки и плазмы от >21 тыс. человек из 12 регионов России (2012-2020гг).

2020г — старт ЭССЕ-РФ-3, в рамках которого будет собран репрезентативный материал из 30 регионов РФ (60 тыс. участников, >635 тыс. биообразцов). Сбор и хранение биоматериала по 28 клиническим научным проектам, включая “интересные случаи” и редкие диагнозы (от 6100 человек >90 тыс. образцов).

Современное оборудование, 62 морозильных камеры (от -25° С до -80° С), система безопасного хранения, высококвалифицированный персонал — сертификаты обучения за рубежом. 2018-2020гг внедрена система менеджмента качества по стандарту ISO 9001:2015 “Система менеджмента качества. Требования”, готовы к внедрению стандарта ISO 20387:2018 “Биотехнологии. Биобанкинг. Общие требования”.

АНО “Биобанк Северной Евразии”

Член НАСБИО с 2020г.

Специализация: популяционный биобанк: образцы представителей коренных этнических групп: геномная ДНК: 30500 образцов, венозная кровь: 23 тыс. образцов, слюна: 1500 образцов.

Биобанк содержит образцы биоматериала представителей коренных народов России и сопредельных стран. Формирование коллекций началось в 1997г, особенно интенсивно проводилось в годы работы по международному проекту “The Genographic Project” и продолжается по настоящее время. Ключевым элементом программы является анкетирование обследуемых на глубину трех поколений. На данный момент биобанк охватывает ~300 популяций коренного населения с территории Азербайджана, Армении, Афганистана, Белоруссии, Грузии, Казахстана, Киргизии, Литвы, Македонии, Молдавии, Монголии, России, Таджикистана, Узбекистана, Украины. Образцы, хранящиеся в биобанке, являются основой для реализации Научно-технической программы Союзного государства “ДНК-идентификация”, используются для выполнения грантов РФФИ и РФФИ, а также в качестве референсных образцов при разработке наборов реактивов.

МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России

Член НАСБИО с 2019г.

ОнкоБиоБанк

Специализация: биобанк является смешанным и состоит из банка фертильности (организованного с 2012г), криобанка и ОнкоБанка, Чернобыльского банка ткани (организованного в 1999г).

МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России осуществляет комплексный лечебно-диагностический подход с использованием последних инновационных технологий в онкологической практике. На его базе организован и успешно работает Онкобиобанк. Ведется сбор коллекций биоматериалов онкологических больных, проводится обширная научно-исследовательская работа. С 1998г ведется Международный банк тканей опухолей щитовидной железы лиц, подвергшихся в детском и подростковом возрасте радиационному воздействию в результате аварии на Чернобыльской АЭС.

СПб ГБУЗ “Городская больница № 40”

Член НАСБИО с 2019г.

Биобанк Городской больницы № 40 является уникальным репозиторием по представленному в нем материалу и по комплексу клинической информации, сопровождающей её. Биобанк осуществляет сбор и хранение высококачественных, клинически охарактеризованных биообразцов и данных пациентов с различными заболеваниями и контрольной группы здоровых пациентов, а также ведет научно-исследовательскую работу. За время существования биобанка собрано >160 тыс. образцов от >6 тыс. доноров. Анализ образцов проводится по >100 биомаркерам, которые отражают функционирование разных систем организма. Собран огромный массив данных, исследуются ключевые факторы возникновения и развития заболеваний.

ФГБУ “НМИЦ онкологии” Минздрава России (Ростов-на-Дону)

Член НАСБИО с 2019г.

“Биобанк ФГБУ “НМИЦ онкологии” Минздрава России организован в 2015г. На регулярной основе проводится работа по сбору, паспортизации и долгосрочному хранению различных биоматериалов онкологических больных, гуманизированных животных, культур клеток и нуклеиновых кислот. На данный момент в Биобанке архивировано >3,5 тыс. паспортизированных криопрепаратов опухолевой и условно-здоровой ткани анонимизированных пациентов с подтвержденным злокачественным процессом различной нозологии. Большинство материалов депонированы в условиях сверхнизких температур жидкого азота, и зарегистрированы в специальном программном обеспечении, разработанном под условия работы биорепопозитория. Суммарная вместимость криохранилища 53300 образцов.