

STEM CELLS BUSINESS

Анализ рынка клеточных препаратов для коррекции патологии скелетных тканей

Р.В. Деев *

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

В статье представлен обзор основных клеточных препаратов для коррекции скелетных тканей в интересах пациентов травматолого-ортопедического и челюстно-лицевого профиля. Проведен анализ путей создания подобных препаратов.

Ключевые слова: клеточный препарат, клеточный сервис, травматология и ортопедия

Одним из самых перспективных и активно разрабатываемых направлений биотехнологии является применение клеточной трансплантологии и тканевой инженерии в травматологии и ортопедии. Это связано как с относительной несложностью получения для этих целей клеток – мезенхимальных стромальных клеток, так и с большой востребованностью в связи с высокой частотой развития патологии опорно-двигательного аппарата. Вследствие чего данная область активно коммерциализируется.

Принципиально все услуги в этой области развиваются по четырем основным направлениям в зависимости от нозологии:

- лечение дегенеративно-дистрофических заболеваний и травматических повреждений суставного хряща;
- лечение переломов и дефектов костей;
- лечение патологии межпозвоночных дисков;
- лечение системных заболеваний костной ткани.

Причем, результаты первых двух направлений привели к тому, что они уже используются в клинической практике. Лечение патологии межпозвоночных дисков и системных заболеваний костной ткани еще только разрабатывается.

Создание и внедрение клеточных технологий (КТ) происходит преимущественно двумя путями.

1. Коммерческие лаборатории (фирмы), занимающиеся только разработкой, патентованием клеточных продуктов, продают их коммерческим клиникам для дальнейшего использования.

2. Коммерческие лабораторно-клинические комплексы самостоятельно как разрабатывают, так и занимаются клиническим внедрением технологий.

Общим является то, что на основании проведенной экспериментальной, исследовательской работы осуществляются клинические испытания, регистрация клеточного препарата, получение патента на клеточную технологию и только после этого клеточный продукт может быть широко использован в клинической практике лечебных заведений любой формы собственности и подчиненности.

Как правило, создание клеточного продукта – основная сфера деятельности небольшой (с малым штатом) лаборатории; вместе с тем, имеются примеры того, что клеточный продукт является лишь одним из продуктов фирм-гигантов (корпораций), в основном занимающихся фармацевтическим бизнесом, либо отдельных биотех-корпораций.

*Адрес для корреспонденции: osteon-spb@mail.ru

Краткая характеристика основных клеточных препаратов

Наибольшее коммерческое развитие на сегодняшний день получило применение клеток суставного хряща в артрологической практике.

Тенденции таковы, что от простых услуг по выделению, культивированию и внедрению клеток компании стремятся перейти к созданию официально зарегистрированных коммерческих клеточных препаратов – клеточных сервисов. Данные сервисы включают в себя все формы обслуживания клиента от обследования и диагностики до медицинской реабилитации (рис.). Классическим примером такого подхода является выдвижение на рынок Genzyme corp. (США) нового продукта – клеточного сервиса Carticel®.



Схема клеточного сервиса (на примере Carticel®)

Данный клеточный сервис создан на основе технологии пересадки аутогенных хондроцитов (autologous chondrocyte implantation – АСІ). Основные этапы, входящие в сервис, это:

- артроскопическая биопсия суставного хряща с получением фрагментов гиалиновой хрящевой ткани с ненагружаемых участков;
- культивирование в условиях GMP-лаборатории. В последнее время одним из неперемных условий стало культивирование с использованием аутоцитосыворотки. Этап имеет целью увеличение количества клеток для будущей трансплантации;



• после накопления необходимого количества клеточного материала (12 миллионов клеток, которые концентрируются в 0,4 мл среды DMEM) его артроскопически пересаживают в область дефекта. Для защиты пересаженных клеток область пересадки прикрывают подшитым лоскутом аутопериоста (надкостницей, полученной в соседнем участке конечности). Такой подход не лишен существенного недостатка — расширения хирургической агрессии для получения периоста.

Carticel® предназначен для лечения симптоматических дефектов суставного хряща коленного сустава, вызванных острой или хронической травмой у пациентов, которые получили предшествующее артроскопическое или другое хирургическое лечение, оказавшееся неэффективным. Причем, препарат не предназначен для лечения пациентов с остеоартритом.

25 августа 1997 года FDA (Food and Drug Administration, США) одобрил применение Carticel®, и на сегодняшний день это препарат, разрешенный к применению и прошедший все стадии клинических испытаний. Принимая решение, FDA руководствовался результатами лечения 153 пациентов в Швеции. Наблюдения за ними в течение 18 месяцев показали, что у 70% отмечено улучшение состояния суставного хряща. Биопсия, выполненная 22 пациентам, продемонстрировала образование гиалиновой хрящевой ткани в месте дефекта в 15 случаях. До начала 2000 года этим препаратом было пролечено 2117 пациентов, результаты вполне устроили и пациентов, и лечащих врачей. По некоторым данным, на сегодняшний день число пациентов, воспользовавшихся этим сервисом, превышает 10 000 [1].

Препарат и сервис продвигает на рынке крупнейшая в мире биотех-корпорация Genzyme corp. (США) (биржа Nasdaq: GENZ), основанная в 1981 году в Бостоне. Сегодня в компании почти 7 000 служащих, работающих в 30 странах. Genzyme заявляет, что их совокупный ежегодный доход превышает 2 млрд долларов США (\$). За прошлые два десятилетия компания выдвинула на рынок более 25 фирменных патентованных изделий, успешно продаваемых в 80 странах мира.

После приобретения в 2005 году компанией Genzyme европейской фирмы Viagen, технология которой отличалась отсутствием необходимости подшивания периоста после трансплантации клеток (в Европе услугами этой фирмы с 1998 года успело воспользоваться 3200 человек), данный способ стали развивать и в продвижении технологии Carticel®.

Аналогичный подход разрабатывает небольшая скандинавская компания Interface Biotech A/S, созданная для коммерциализации биотехнологической лаборатории в датской «силиконовой долине». Компания продвигает на рынок два препарата Cartilink™-1 и Cartilink™-2. Первый препарат является полным аналогом Carticel®, второй отличается тем, что вместо лоскута периоста для удержания пересаженных хондроцитов используется артифициальная матрица из смеси коллагенов I и III типов. При этом разработчики препаратов позиционируют следующие их преимущества.

1. При использовании Cartilink™-1 камбиальные клетки подшиваемого периоста, поддерживают хондрогенную дифференцировку культуры клеток; использование аутопериоста исключает развитие аллергических проявлений у пациента. Эффективность данного препарата проверена уже на нескольких тысячах пациентов во всем мире.

2. При использовании Cartilink™-2 исключается дополнительная хирургическая агрессия; процесс подшивания коллагеновой мембраны к хрящевой ткани — менее сложный процесс по сравнению с подшиванием периоста.

Технология ACI лежит в основе продукта ChondroSelect™ бельгийской компании TiGenix. Фирма подчеркивает, что ею

обнаружены особые молекулярные маркеры, которые используются для селекции клеток, способных формировать исключительно гиалиновую хрящевую ткань. В настоящее время проходит третья фаза клинических испытаний этого препарата, причем с одобрения FDA в них вовлечен рынок США. Кроме США продвижение препарата происходит еще в нескольких странах.

Иная идеология заложена в основу создания клеточных препаратов для ортопедии компанией Osiris Therapeutics, Inc (США). Специалисты фирмы получают мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки костного мозга (ММСК), в дальнейшем подвергают клетки направленной дифференцировке. Фирма предложила два клеточных препарата для ортопедии: для лечения патологии суставного хряща — Chondrogen, и Osteocel — для лечения патологии костей. Существенным отличием этой технологии является меньшая хирургическая агрессия для получения исходного материала, ведь источником клеток является костный мозг.

Chondrogen, разрабатываемый с 1999 года, показал перспективные преклинические результаты, которые служили основанием для того, чтобы FDA разрешила клинические испытания. Компания позиционирует препарат как средство для ускорения регенерации менисков коленного сустава после их резекции или удаления. Возможно, объяснением этому является желание менеджеров компании отличаться в своей идеологии от известных клеточных сервисов для восстановления суставного хряща.

Препарат Osteocel был заявлен фирмой 22 сентября 2005 года, как изделие, предназначенное для пластики дефектов кости. Osteocel представляет собой аллогенную костную матрицу, заселенную ММСК. Возможно, клиническое применение препаратов для формирования костной ткани происходит гораздо медленнее в связи с меньшей технологичностью процесса изготовления изделия. Ведь необходим носитель для создания тканеинженерных конструкций, погружаемых в область дефектов. В настоящее время требования к остеозамещающим материалам для тканевой инженерии костной ткани сводятся к выполнению четырех основных свойств: остеогенность, остеоиндукция, остеокондукция и остеопротекция [2]. В большей степени всем этим требованиям на сегодняшний день отвечает только истинный костный матрикс в различных его вариантах (деминерализованный, лиофилизированный и проч.). Источником такого матрикса является трупная кость, что обуславливает дополнительные сложности (получение, консервация, тесты на биобезопасность).

Американская компания Aastrom Biosciences, Inc. (биржа Nasdaq: ASTM), специализирующаяся на GMP-мануфактуринге для экспансии ММСК, недавно заявила об успешном прохождении 2-й фазы клинических испытаний в США и Европе по применению эквивалента костной ткани, причем в качестве носителя использован все тот же алломатрикс [3].

Кроме аллогенной кости в качестве носителя используются природные и синтетические «аналоги» межклеточного вещества костной ткани — коралл, гидроксипатит, трикальций фосфат, биоситалл и др. С частью из них начинаются клинические испытания.

Один из пионеров на рынке клеточных продуктов для травматологии и ортопедии — трансевропейская компания BioTissue Technologies GmbH предлагает два основных продукта — BioSeed®-C и BioSeed®-Oral Bone.

BioSeed®-C — сервис, направленный на восполнение дефекта суставного хряща, представляющий собой комбинацию тканевой инженерии и технологии ACI. Существенным отличием от других продуктов является то обстоятельство, что после этапа культивирования аутогенных хондроцитов в среде

с аутогенной сывороткой, клетки наносятся на трехмерный биорезорбируемый матрикс, который помещается в ходе артроскопического вмешательства под периостальный лоскут в месте поврежденного хряща. Специалисты компании декларируют высокую плотность расположения клеток – до 20 млн в 1 см³ конструкции. Процесс культивирования занимает 21 день. По данным компании, такой подход обеспечивает полное восстановление гиалиновой хрящевой ткани. Данная методика применена для лечения уже более 5000 пациентов.

BioSeed®-Oral Bone создан в интересах челюстно-лицевых хирургов и имплантологов, в основном для увеличения высоты альвеолярных гребней при синуслифтинге. Разработчики предложили оригинальный источник получения камбиальных остеогенных клеток – аутонадкостница, площадью 1 см² или фрагмент кости 2×2×5 мм. После 6–7-недельного этапа культивирования клетки наносятся на трехмерный викриловый носитель, который используется для дальнейшей

имплантации. Клинические испытания обоих препаратов закончены в 2001 году.

В последнее время одним из перспективных и надежных источников ММСК служит подкожно-жировая клетчатка. Ее получение проще, кроме того, она может стать «побочным» продуктом при операции липосакции, что позволяет достаточно легко банкировать подобную категорию клеток. Описано успешное получение остеогенных клеток из этого материала, что доказано не только в эксперименте [4]. Продemonстрировано успешное клиническое применение для восстановления обширного дефекта костей черепа [5]. Данное направление в коммерческом плане активно продвигает небольшая американская компания MacroPore Biosurgery, Inc., которая в 2006 году стала отделом американской Cytos Therapeutics (биржа Nasdaq: CYTX).

Таким образом, коммерциализированы практически все источники клеток-предшественников хондроцитов и остеобластов, способы их обработки и доставки в зону интереса.

Таблица 1. Характеристика основных клеточных препаратов для коррекции патологии скелетных тканей

Название препарата	Компания-изготовитель, страна, электронный адрес	Основа используемой технологии	Фаза клинического внедрения	Стоимость сервиса
Carticel®	Genzyme corp. США http://www.genzyme.com	ACI	Широкое клиническое использование, препарат одобрен FDA	26 000 \$
Cartilink™-1	Interface Biotech A/S, Дания http://www.aci.dk	ACI	Многоцентровые клинические испытания – III фаза клинических испытаний	
Cartilink™-2	Interface Biotech A/S, Дания http://www.aci.dk	ACI под заплатку из коллагеновой мембраны	Многоцентровые клинические испытания – III фаза клинических испытаний	
Chondrogen™	Osiris Therapeutics, Inc., США http://www.osiristx.com	Использование ММСК	I фаза клинических испытаний	
Osteocel	Osiris Therapeutics, Inc., США http://www.osiristx.com	Аллогенная костная матрица, содержащая жизнеспособные остеогенные клетки, полученные из ММСК	II фаза клинических испытаний	
ChondroCelect™	Tigenix N.V., Бельгия http://www.tigenix.com	ACI	III фаза клинических испытаний	
BioSeed®-C	BioTissue Technologies GmbH Германия, Швейцария, Италия http://www.biotissue.de	ACI + оригинальный матрикс	Широкое клиническое использование	
BioSeed®-Oral Bone	BioTissue Technologies GmbH Германия, Швейцария, Италия http://www.biotissue.de	Остеогенные клетки периоста или биоптата кости + оригинальный матрикс	Широкое клиническое использование	

Теоретическая востребованность клеточных препаратов

Разумеется, экономическая целесообразность предлагаемых «клеточных» методов лечения патологии скелетных тканей может быть оценена при сопоставлении со стоимостью лечения традиционными методами при условии конкурентоспособной эффективности. Диапазон цен на лечение больного с ортопедической патологией достаточно широк, что зависит от нозологических форм.

Патология хрящевой ткани коленного сустава (артрозы, артриты с сопутствующим разрушением гиалиновой хрящевой ткани). Консервативное лечение этих заболеваний достаточно недорого для потребителя, однако препараты используются фактически пожизненно и зачастую оказываются неэффективны. В терапии применяются, главным образом, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в виде мазей (местная терапия), таблеток, инъекций. Препараты данного класса способны купировать признаки воспаления, но не останавливают деградацию хряща, и тем более, не способствуют его восстановлению. Хондропротекторы (ХП) – препараты, получаемые из хрящевой ткани животных. Считается, что они оптимизируют восстановление хрящевой ткани, однако комплексное использование этих препаратов (НПВП+ХП) не приводит к излечению. Как правило, при прогрессировании заболевания возникает необходимость в оперативном лечении – от артроскопического удаления поврежденных участков хряща

с пластикой костно-хрящевыми фрагментами с ненагружаемых участков, формированию микропереломов, до тотального эндопротезирования (ТЭ). В США стоимость эндоскопических методов коррекции патологии суставного хряща может достигать 15000 \$ [6].

Как правило, только тотальное эндопротезирование является единственным радикальным избавлением пациента от страдания. Существенным недостатком этого метода является его дороговизна. Так, средний эндопротез тазобедренного сустава стоит 2000–2500 \$ без стоимости самой операции и послеоперационного лечения. Эндопротез коленного сустава дороже на 50–70 %. По прейскуранту ЦКБ МЦ УД Президента РФ стоимость одного эндопротеза коленного сустава (а процесс, как правило, двухсторонний) составляет 4000 \$, стоимость самой операции – 2500 евро, сутки пребывания в стационаре – 3500 руб. [7]. Впрочем, в лечебных учреждениях более скромного класса стоимость может быть ниже. В США подобная операция стоит в среднем 25000 \$ [8], что вполне сопоставимо с применением клеточного сервиса. Следует отметить, что данная операция подразумевает полную замену пораженного сустава механической конструкцией, которая нуждается в замене каждые 10 лет, что влечет дополнительные существенные расходы. Кроме того, в ряде случаев осуществление операции невозможно по медицинским показаниям (сопутствующая патология, детский или старческий возраст).

Таблица 2. Компании-лидеры в создании клеточных препаратов для лечения патологии скелетных тканей

Компания, страна, электронный адрес	Основные направления деятельности	Дата основания	Количество сотрудников	Наличие собственного клеточного препарата для коррекции патологии скелетных тканей	Данные о стоимости компании
BioTissue Technologies GmbH Германия, Швейцария, Италия	Создание тканеинженерных конструкций на основе аутогенных клеток и синтетических матриц (травматология, ортопедия, челюстно-лицевая хирургия)	1997 (1994)		BioSeed®-C BioSeed®-Oral Bone	Годовой доход – 27 млн евро
Genzyme corp. США	Создание препаратов для лечения многих видов патологии, в т.ч. повреждения суставного хряща	1981	Более 7000	Carticel®	Доход в 2004 г. составил 2,2 млрд \$
Interface Biotech A/S, Дания	Восстановление хряща культивированными клетками	2000		Cartilink™-1 Cartilink™-2	
Osiris Therapeutics, Inc., США	Коммерциализаций клеточных технологий на основе использования ММСК (иммунология, ортопедия, кардиология)	1992		Chondrogen Osteocel	
Tigenix N.V., Бельгия	Создание клеточного препарата для лечения повреждений суставного хряща	2000	35	ChondroSelect	29 млн евро – в акциях и 2 млн евро – инвестиции в исследования

Если считать востребованность метода критерием коммерческой перспективы, то следует заметить, что, по данным американских аналитиков, только рынок восстановления хряща в 2003 году в США достиг 17,8 млн \$ и по-прежнему сохраняется тенденция к его росту [8]. Это вполне объяснимо, если учесть возрастающую продолжительность жизни в передовых странах, неуклонный рост как травматизма, так и артрозо-артритов. Считается, что в США 2 млн человек ежегодно повреждают суставной хрящ. А потенциальных потребителей таких КТ (лечение патологии суставного хряща и межпозвонковых дисков) в США – более 1 млн в год.

Ежегодные затраты страховых компаний на операции тотального эндопротезирования коленного сустава достигают 41 млрд. \$ в год. Процедура использования клеточного препарата для лечения дефектов суставного хряща Carticel® стоит от 17000 до 38000 \$, в среднем 26000 \$, что «всего» на 1000 \$ дороже операции тотального эндопротезирования, эти данные считаются существенным преимуществом клеточной технологии лечения данной патологии [6].

Европейский рынок по трансплантационному лечению патологии суставного хряща вырос за последние годы более чем на 30 % и к 2008 году достигнет 200 млн евро.

Вторым перспективным направлением в КТ является лечение несросшихся переломов, так, по данным немецких специалистов они составляют около 2% от всех переломов, что только в Германии дает необходимость в 14200 процедурах в год, а в США – около 50000.

Дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника, сопряженные с поражением связочно-суставного аппарата остаются не только весьма актуальной медицинской, но и социальной проблемой. Установлено, что 60–80% людей в течение жизни испытывают стойкую боль в спине; большинство из них имеет патологию позвоночника, ассоциированную с поражением межпозвонковых дисков. Связанные с этим государственные издержки только в США составили около 100 млрд \$ в год [9, 10].

Следует отметить, что технология клеточной реконструкции межпозвонкового диска только начинает разрабатываться. Приемлемые клинические подходы к решению этих проблем еще предстоит найти. За рубежом данную технику считают перспективной, вместе с тем, ее продвигают как дополнение к традиционным хирургическим методам лечения спинальной патологии, имеющее цель снизить количество послеоперационных осложнений [10].

Краткая характеристика фирм, близко подошедших к созданию коммерческих клеточных продуктов для коррекции патологии скелетных тканей

1. Codon AG.

Страна – Германия.

Основные направления деятельности – разработка и клиническое применение КТ для коррекции патологии хрящей, межпозвонковых дисков. Используется аутотрансплантация. Для восполнения дефекта суставного хряща применяются аутохондроциты, полученные при артроскопическом вмешательстве, после этапа культивирования они пересаживаются под заплатку из периоста. Для коррекции поврежденных межпозвонковых дисков используют аутоматериал, полученный в ходе операций по удалению грыж дисков. Сейчас активно разрабатывается технология подъема высоты кости верхней челюсти как подготовка к имплантации протезов зубов.

Начало деятельности – компания основана в 1993 г., первая трансплантация – в 1996 году.

Клинический опыт – 1200 пациентов, хорошие результаты – более 90 %.

Продажа лицензий – Австрия, Бельгия, Иран, Сингапур, Швейцария.

Доступные данные о коммерческом успехе – в 1999 г. компания была акционирована; в связи с ожидаемым ростом востребованности в КТ открыты два филиала в США (Флорида) и Южной Кореи (Сингапур).

Электронный адрес – <http://www.codon.de>

2. Chondros Inc.

Страна – США.

Основные направления деятельности – разработки в области клеточных технологий для лечения патологии ЛОР-органов, хрящевой ткани, ортопедии и их коммерциализация. Создание КТ для лечения патологии печени.

Электронный адрес – <http://www.chondros.com>

3. Aastrom Biosciences, Inc. (биржа Nasdaq: ASTM).

Страна – США.

Основные направления деятельности – создание китов по GMP-мануфактурингу и экспансии ММСК, гемопоэтических стволовых клеток и др. Разработка графтов для костной хирургии, коррекции сосудистой патологии.

Доступные данные о коммерческом успехе – стоимость компании по состоянию на март 2006 года составляет около 24 млн \$. Прибыль за первые 9 месяцев текущего года – 535 000 \$, затраты на научные разработки составили 6,74 млн \$.

Электронный адрес – <http://www.aastrom.com>

3. Isto Technologies.

Страна – США.

Основные направления деятельности – разработки в области клеточных технологий для лечения патологии хрящевой ткани, межпозвонковых дисков.

Доступные данные о коммерческом успехе – одним из инвесторов компании является знаменитый Zimmer; стоимость компании – 10,8 млн \$.

Электронный адрес – <http://www.istotech.com>

4. Millenium-Biologix.

Страна – Канада.

Основные направления деятельности – разработки в области малоинвазивных клеточных технологий для лечения патологии хрящевой ткани, межпозвонковых дисков.

Доступные данные о коммерческом успехе – акционированная компания, стоимость около 15 млн \$.

Электронный адрес – <http://www.millenium-biologix.com>

5. Geron Corporation (биржа Nasdaq: GERN).

Страна – США.

Основные направления деятельности – биотехнологическая компания, коммерциализирующая изделия трех направлений – борьба с развитием опухолевого роста на основе блокирования теломеразы; создание фармакологических препаратов, активизирующих теломеразу для предотвращения старения; внедрение клеточных технологий на основе человеческих эмбриональных стволовых клеток для лечения всего спектра заболеваний, включая остеоартрит, остеопороз, переломы, путем направленной дифференцировки ЧЭК в хондробласты и остеобласты.

Начало деятельности – 1990; 1992 – начало ведения бизнеса.

Представительства – Эдинбург (Шотландия).

Электронный адрес – <http://www.geron.com>

В России традиционным лидером по изучению ММСК является ГУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи РАМН». Именно здесь были заложены основы этого направления. Технология, предложенная Р.К. Чайлахяном, основана на собственных многолетних исследованиях [12, 13]. В ходе этих исследований была доказана эффективность пересадки культуры стромальных клеток костного мозга при травматических повреждениях костной ткани, рассчитан пролиферативный потенциал этих клеток [14]. Продолжительность культивирования для получения необходимого для трансплантации числа клеток зависит от величины дефекта хряща и составляет в среднем 1–2 месяца. Положительный эффект достигается через 2–3 месяца после произведенной трансплантации и соответствующего лечения. Группа Р.К. Чайлахяна имеет существенный опыт клинического применения клеточных технологий – более 70 пациентов с патологией костной и хрящевой тканей. Эти технологии защищены патентами: «Способ восстановления целостности хряща суставов», «Способ восстановления целостности костей и трансплантат для его осуществления» [15, 16].

Начало клинических исследований декларируют специалисты из Центра иммунотерапии и клеточных технологий СО

РАН (Новосибирск), причем авторы идут по пути использования ММСК для лечения патологии суставного хряща [17]. Эти же авторы сообщают о клиническом опыте использования клеточных технологий для лечения пациентов с остеомиелическими дефектами костей ($n=1$) с хорошими результатами [18].

Активно разрабатывается данное направление и коммерческими биотехнологическими компаниями: Реметекс (Москва), Транс-Технологии (Санкт-Петербург) и др.

Таким образом, данная сфера применения клеточных технологий является активно разрабатываемой, что во многом обусловлено возможной перспективной востребованностью. В ближайшем будущем мы можем оказаться свидетелями выхода на рынок новых клеточных препаратов для лечения данной категории пациентов травматолого-ортопедического профиля. Однако, в России, при существующем положении в законодательстве, отсутствии воли к объединению усилий нескольких научных центров для решения конкретных задач, уровню материального обеспечения создание конкурентоспособных продуктов и цивилизованного рынка клеточных препаратов-сервисов остается делом неблизкого будущего.

ЛИТЕРАТУРА:

1. http://www.biospace.com/news_story.aspx?StoryID=18959120&full=1
2. Гололобов В.Г., Дулаев А.К., Деев Р.В., Цыган Е.Н. Морфофункциональная организация, реактивность и регенерация костной ткани. Лекция. ВМедА. 2006: 48.
3. <http://www.stemnews.com/archives/001418.html>
4. Реконструкция костей свода черепа с помощью мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани и костного мозга (клиническое наблюдение) // [http://celltranspl.ru/journal/news/?MESSAGES\[1\]=SHOW_NEWS&NEWS_ID=721](http://celltranspl.ru/journal/news/?MESSAGES[1]=SHOW_NEWS&NEWS_ID=721).
5. Использование стволовых клеток жировой ткани для тканевой инженерии костных краниальных дефектов в эксперименте // [http://celltranspl.ru/journal/news/?MESSAGES\[1\]=SHOW_NEWS&NEWS_ID=413](http://celltranspl.ru/journal/news/?MESSAGES[1]=SHOW_NEWS&NEWS_ID=413).
6. http://biomed.brown.edu/Courses/BI108/BI108_1999_Groups/Cartilage_Team/index.html
7. <http://www.cosmeton.ru>.
8. http://www.codon.de/_/
9. Frymoyer J.W. Magnitude of the problem. In: Wiesel S.W., Weinstein J.N., Herkowitz H.N. et al. The Lumbar Spine. Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 1996: 8–15.
10. Nomura T., Mochida, J. Okuma et al. Nucleus pulposus allograft retards intervertebral disc degeneration. Clin. Orthop. 2001; 389: 94–101.
11. http://www.pro-spine.com/russisch/front_content.php?idcat=30&lang=9&client=1.
12. Чайлахян Р.К., Лалыкина К.С. Доклады АН 1969; 187(2): 373–9.
13. Фриденштейн А.Я., Чайлахян Р.К., Герасимов Ю.В. Cell tissue kinetics 1987; 20: 263–72.
14. Чайлахян Р.К., Герасимов Ю.В., Фриденштейн А.Я. Содержание в костном мозге остеогенных клеток-предшественников и их размножение в культуре. Бюл. эксперим. биол. и мед. 1984; 11: 605–8.
15. Чайлахян Р. К. Способ восстановления целостности хряща суставов. Патент на изобретение №2142285, 14.07.1997.
16. Чайлахян Р. К. Способ восстановления целостности костей и трансплантат для его осуществления. Патент на изобретение №2167662, 27.07.2000.
17. <http://www.transplantation.ru/joint.php>.
18. <http://www.transplantation.ru/osteomyelitis.php>.