

Ю.М. Гомон^{1, 2}, А.С. Колбин^{1, 3}¹ Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация² Городская больница Святого Великомученика Георгия, Санкт-Петербург, Российская Федерация³ СПбГУ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Лекарственные препараты передовой терапии: перспективы внедрения в клиническую практику в педиатрии

Контактная информация:

Гомон Юлия Михайловна, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, врач клинический фармаколог СПб ГБУЗ «Больница Святого Великомученика Георгия»

Адрес: 194354, Санкт-Петербург, Северный пр., д. 1, тел.: +7 (911) 960-62-68, e-mail: gomondmd@yandex.ru

Статья поступила: 19.10.2023, принята к печати: 16.02.2024

В статье обсуждаются классификации лекарственных средств для генной и клеточной терапии. Представлены данные о лекарственных средствах, зарегистрированных в России, а также в странах Европейского союза, Великобритании, США и Японии. Рассмотрены ограничения использования таких лекарственных средств, в том числе их высокая утилитарная стоимость и высокий риск нежелательных явлений. Проанализирован потенциал повышения клинической эффективности и экономической целесообразности медицинских технологий для передовой терапии, в том числе в педиатрии.

Ключевые слова: передовые медицинские технологии, генная терапия, клеточная терапия, регистрация

Для цитирования: Гомон Ю.М., Колбин А.С. Лекарственные препараты передовой терапии: перспективы внедрения в клиническую практику в педиатрии. *Вопросы современной педиатрии*. 2024;23(1):34–47.

doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i1.2654>

ВВЕДЕНИЕ

Клиническая фармакология ориентирована на изучение лекарств при их применении у человека [1–3]. Безусловно, с 1914 г., когда в Германии Hans Horst Meyer и Rudolf Gottlieb опубликовали учебник «Фармакология, клиническая и экспериментальная», данная дисциплина эволюционировала и претерпела целый ряд изменений. В частности, в современной клинической фармакологии широко применяют машинное обучение (использование математических алгоритмов для «просеивания» больших молекулярных, биохимических и геномных данных), цифровые биомаркеры, децентрализованные схемы клинических исследований, передовые методы фармакометрии и фармакогеномики, экспериментального фармаконадзора, а также данные реальной клиниче-

ской практики (англ. real-world data) на всех этапах жизненного цикла лекарства [4].

S. Fraterman и соавт. (2023) разделяют лекарства или (в более широком смысле) медицинские технологии на три группы в соответствии с совершенством процессов их производства, опытом применения или готовностью к использованию, а также рентабельностью производства [5]. Первая группа — это зрелые (англ. mature) медицинские технологии. К ним отнесены низкомолекулярные соединения (так называемые «малые молекулы») и биотехнологические препараты (моноклональные антитела, рекомбинантные белки, в том числе и биспецифические). В настоящее время данная группа составляет основу терапевтических подходов практически во всех областях медицины. Перспективными направ-

Yulia M. Gomon^{1, 2}, Alexey S. Kolbin^{1, 3}¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation² St. George the Great Martyr City Hospital, St. Petersburg, Russian Federation³ St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

Advanced-Therapy Medicinal Products: Challenges for Implementation in Pediatric Clinical Practice

The article discusses classifications of medicines for gene and cell therapy. Data on medicinal products registered in Russia, as well as in the European Union countries, Great Britain, USA, and Japan is presented. The limitations on using such medicinal products were considered, including their high utilitarian cost and high risk of adverse events. The potential for increasing clinical efficacy and economic feasibility of advanced therapies (pediatrics included) has been analyzed.

Keywords: advanced medical technologies, gene therapy, cell therapy, registration

For citation: Gomon Yulia M., Kolbin Alexey S. Advanced-Therapy Medicinal Products: Challenges for Implementation in Pediatric Clinical Practice. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(1):34–47. (In Russ).

doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i1.2654>

лениями использования этой группы являются расширение показаний к их применению с изучением более широкого круга патогенетических механизмов, а также разработка новых технологий доставки, совершенствование фармакодинамики и фармакокинетики этих лекарственных средств, в том числе с использованием фармакогенетического тестирования. Вторая группа — разрабатываемые, или *развивающиеся* (англ. *advancing*), медицинские технологии, находящиеся в процессе клинических испытаний поздних фаз или готовые к выводу на рынок. К этой группе относят лекарственные препараты передовой терапии (ЛППТ; англ. *advanced therapy medicinal products*). Третья группа — зарождающиеся (англ. *emerging*) медицинские технологии, находящиеся, как правило, на этапе доклинических или в ранних фазах клинических исследований. В их числе технологии редактирования генов с помощью CRISPR/Cas9, ZEN, TALEN или других мегануклеаз, технологии направленной деградации белков (англ. *targeted protein degradation*) с помощью комбинированных молекул направленного протеолиза белка (англ. *proteolysis targeting chimera*; PROTAC). Перспективы клинического использования этих лекарств представляются крайне широкими. Лишь единичные из них получили одобрение регулирующих органов.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПЕРЕДОВОЙ ТЕРАПИИ

Наибольший интерес в последние годы вызывает второе направление — разрабатываемые медицинские технологии. Это быстро растущая группа инновационных лекарственных средств [6, 7]. Преимущества, или ценности (англ. *value*), применения ЛППТ могут включать в себя увеличение лет жизни с поправкой на качество (англ. *quality-adjusted life years*; QALYs), повышение приверженности терапии, сокращение продолжительности заболевания, увеличение выживаемости, уменьшение частоты нежелательных явлений, увеличение чистой приведенной стоимости (англ. *net present value*), а также устранение необходимости в сложном или долгосрочном лечении [8–10].

КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПЕРЕДОВОЙ ТЕРАПИИ

Агентство по лекарственным средствам Европейского союза (European Medicines Agency) выделяет четыре категории медицинских продуктов передовой терапии [11].

1. Лекарственные средства генной терапии (англ. *gene therapy medicinal product*) содержат рекомбинантную нуклеиновую кислоту, а терапевтический, профилактический или диагностический эффект таких средств напрямую связан с последовательностью рекомбинантной нуклеиновой кислоты или с продуктом генетической экспрессии этой последовательности. Генотерапевтические лекарственные средства не включают в себя вакцины против инфекционных заболеваний.
2. Лекарственные препараты для терапии соматическими клетками (англ. *somatic cell therapy medicinal product*) — биологические лекарственные препараты, обладающие следующими характеристиками:
 - а) содержат или состоят из клеток или тканей, которые подверглись существенным манипуляциям, при которых биологические характеристики, физиологические функции или структурные свойства для целей клинического использования были изменены, либо состоят из клеток или тканей, которые не предназначены для использования для выполнения той же основной функции у реципиента и донора;

б) представлены как обладающие свойствами для людей, используются у них или вводятся им с целью профилактики или диагностики заболевания посредством фармакологического, иммунологического или метаболического действия на его клетки или ткани.

3. Тканеинженерные препараты (англ. *tissue engineered product*) состоят из сконструированных клеток или тканей человеческого и/или животного происхождения, вводимых пациентам с целью регенерации, восстановления или замены тканей человека. Клетки или ткани могут быть жизнеспособными или нежизнеспособными. Препарат может содержать дополнительные вещества, такие как клеточные продукты, биомолекулы, биоматериалы, химические вещества, каркасы или матрицы. Клетки или ткани считаются «сконструированными», если они удовлетворяют по крайней мере одному из следующих условий:

- клетки или ткани подверглись существенным манипуляциям, в результате чего произошло изменение биологических характеристик, физиологических функций или структуры, необходимое для регенерации, репарации или замещения клеток пациента;
- клетки или ткани не предназначены для выполнения тех же основных функций у реципиента, что и у донора.

4. Комбинированная терапия (англ. *combined advanced therapy medicinal products*) представляет собой продукт, включающий в себя в качестве неотъемлемой части одно или несколько медицинских устройств (активных имплантируемых медицинских устройств), содержащий жизнеспособные клетки или ткани, либо его клеточная или тканевая часть содержит нежизнеспособные клетки или ткани, способные воздействовать на организм человека.

В США ЛППТ разделяют только на 2 класса: лекарственные средства для генной и клеточной терапии [12, 13]. ЛППТ могут быть аллогенными или аутологичными [14]. Аллогенные лекарственные препараты получают от одного донора с возможностью последующего применения у нескольких реципиентов. Однако большинство одобренных лекарственных средств для клеточной терапии являются аутологичными: биологический материал получают от одного пациента, модифицируют и применяют у этого же пациента, что делает такой вариант терапии крайне дорогостоящим (подробнее см. табл. 1–3).

В российском законодательстве можно найти фрагментарные упоминания лекарственных средств, которые могут быть отнесены к ЛППТ. Так, в Федеральном законе (ФЗ) № 61 «Об обращении лекарственных средств» в числе биологических лекарственных средств упоминаются генотерапевтические лекарственные препараты, фармацевтическая субстанция которых «является или включает в себя рекомбинантную нуклеиновую кислоту, позволяющую осуществлять регулирование, репарацию, замену, добавление или удаление генетической последовательности» [15]. Кроме того, согласно ФЗ № 86, генная терапия (генотерапия) — это «совокупность генно-инженерных (биотехнологических) и медицинских методов, направленных на внесение изменений в генетический аппарат соматических клеток человека в целях лечения заболеваний» [16]. Аналогом понятий «лекарственный препарат для терапии соматическими клетками» и «тканеинженерный препарат» в российском законодательстве является термин «биомедицинский клеточный продукт».

Таблица 1. Лекарственные препараты передовой терапии (n = 19), зарегистрированные в странах Европейского союза и Великобритании (адаптировано из [19, 22])

Table 1. Advanced-therapy medicinal products (n = 19) registered in the European Union countries, Great Britain (adapted from [19, 22])

Дата регистрации	Код АТХ	Категория ЛППТ	МНН	Торговое наименование	Показание	Применение у детей
20/2/2023	B02BD16	Генная терапия	Etranacogene dezaparvovec	Hemgenix	Гемофилия В	Нет
24/8/2022	B02BD15	Генная терапия	Valoctocogene roxaparvovec	Roctavian	Гемофилия А	Нет
18/7/2022	A16AB26	Генная терапия	Elaelocogene exuparvovec	Upstaza	Тяжелый дефицит ароматической L-аминокислотной декарбоксилазы	С 18 мес
4/4/2022	L01XL08	Генная терапия	Lisocabtagene maraleucel	Breyanzi	В-клеточная лимфома	Нет
18/8/2021	L01XL07	Генная терапия	Idecabtagene vicleucel	Abecma	Множественная миелома	Нет
16/7/2021	A16AX21	Генная терапия	Elivaldogene autotemcel	Skysona	Ранняя церебральная адренолейкодистрофия у пациентов в возрасте до 18 лет с мутацией в гене ABCD1	Мальчики 4–17 лет
17/12/2020	N07	Генная терапия	Аутологичные CD34 ⁺ -клетки, содержащие ген, кодирующий арилсульфатазу А	Libmeldy	Метахроматическая лейкодистрофия	Да
14/12/2020	L01XL06	Генная терапия	Brexucabtagene autoleucel	Tecartus	Мантийноклеточная лимфома	Нет
29/5/2019	B06A	Генная терапия	Аутологичные CD34 ⁺ -клетки, содержащие трансдуцированный лентивирусным вектором lentiglobin BV305, кодирующий ген бета-A-T87Q-глобина	Zynteglo	β-талассемия	Да
22/11/2018	S01XA27	Генная терапия	Voretigene neparvovec	Luxturna	Наследственные дистрофии сетчатки, опосредованные RPE65, у людей с потерей зрения	Да
23/8/2018	L01XL03	Генная терапия	Axicabtagene ciloleucel	Yescarta	Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома	Нет

Таблица 1. Продолжение
Table 1. Continuation

Дата регистрации	Код АТХ	Категория ЛППТ	МНН	Торговое наименование	Показание	Применение у детей
22/8/2018	L01XL04	Генная терапия	Tisagenlecleucel	Kymriah	Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома; острый В-клеточный лимфобластный лейкоз	Да
23/3/2018	L04AX08	Генная терапия	Darvadstrocel	Alofisel	Ректальные свищи при болезни Крона	Нет
10/7/2017	M09AX02	Клеточная терапия	Сфероиды человеческих аутологичных матрикс-ассоциированных хондроцитов	Spherex	Заболевания с поражением хрящевой ткани	Подростки
18/8/2016	L01	Генная терапия	Аллогенные Т-клетки, генетически модифицированные ретровирусным вектором, кодирующим усеченную форму рецептора низкоаффинного фактора роста нервов человека (ΔLNGFR) и тимидинкиназу вируса простого герпеса I (HSV-TK Mut2)	Zalmoxis	Гаплоидентичная ТГСК	Нет
26/5/2016	L03	Генная терапия	Аутологичная фракция клеток, содержащая CD34 ⁺ -клетки, трансдуцированные ретровирусным вектором, кодирующим аденозиндеаминазу человека	Strimvelis	Тяжелые иммунодефициты	Да
16/12/2015	L01XL02	Генная терапия	Talimogene laherparepvec	Imlygic	Меланома	Да
17/2/2015	S01XA19	Клеточная терапия	Выращенные ex vivo аутологичные эпителиальные клетки роговицы человека, содержащие стволовые клетки	Holoclal	Дефицит лимбальных стволовых клеток после ожогов глаз	Нет
5/10/2009	M09AX02	Клеточная терапия	Жизнеспособные аутологичные клетки хряща, размноженные ex vivo, экспрессирующие специфические маркерные белки	ChondroSelect	Заболевания хряща	Нет

Примечание. АТХ — анатомо-терапевтически-химическая классификация; ЛППТ — лекарственные препараты; передовой терапии; МНН — международное непатентованное наименование; ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; RPE65 (англ. Retinal pigment epithelium-specific 65 kDa protein) — специфичный для пигментного эпителия белок массой 65 кДа. Note. ATC classification (ATX) — Anatomical Therapeutic Chemical Classification System; ATMP (ЛППТ) — Advanced-Therapy Medicinal Products; INN (МНН) — international nonproprietary name; HSCT (ТГСК) — hematopoietic stem cell transplantation; RPE65 — Retinal pigment epithelium-specific 65 kDa protein.

Таблица 2. Лекарственные препараты передовой терапии (n = 32), зарегистрированные в США (адаптировано из [20])
Table 2. Advanced-therapy medicinal products (n = 32) registered in USA (adapted from [20])

Дата регистрации	Код АТХ	Категория ЛППТ	МНН	Торговое наименование	Показание	Применение у детей
30/6/2023	B02BD15	Генная терапия	Valoctocogene hexaparvovec	Roctavian	Гемофилия А	Нет
23/6/2023	A10XX02	Аллогенные клетки поджелудочной железы	Donislecel	Lantidra	Сахарный диабет 1-го типа	Нет
22/6/2023	M09AX15	Генная терапия	Delandistrogene moxeparvovec	Elevidys	Мышечная дистрофия Дюшенна	Дети 4–5 лет
13/5/2023	D03AX16	Генная терапия	Bereماغene gegerparvavac	Vyjuvek	Буллезный дистрофический эпидермолиз	С 6 мес
17/4/2023	Не присвоен	Модифицированная никотинамидом аллогенная терапия гемопоэтическими клетками-предшественниками	Omidubicel	Omisirge	Трансплантация пуповинной крови после миелоаблативного кондиционирования	С 12 лет
16/12/2022	L01XL10	Генная терапия	Nadofaragene firadenovac	Adstiladrin	Неинвазивный рак мочевого пузыря	Нет
22/11/2022	B02BD16	Генная терапия	Etranacogene dezaparvovac	Hemgenix	Гемофилия В	Нет
16/9/2022	A16AX21	Генная терапия	Elivaldogene autotemcel	Skysona	Ранняя церебральная адренолейкодистрофия у пациентов в возрасте до 18 лет с генетической мутацией ABCD1	Мальчики 4–17 лет
17/8/2022	B06AX02	Генная терапия	Betibeglogene autotemcel	Zynteglo	β-талассемия	Да
28/2/2022	L01XL05	Генная терапия	Ciltacabtagene autoleucl	Carvykti	Множественная миелома	Нет
10/8/2021	Не присвоен	Тканеинженерный препарат	Аллогенная ткань тимуса	Rethymic	Врожденная атимия	Да
15/6/2021	Не присвоен	Тканеинженерный препарат	Аллогенные культивируемые кератиноциты и дермальные фибробласты в мышечном коллагене	Stratagraft	Ожоги кожи	Нет
26/3/2021	L01XL07	Генная терапия	Idecabtagene vicleucl	Abecma	Множественная миелома	Нет
5/2/2021	L01XL08	Генная терапия	Li socabtagene maraleucl	Breyanzi	В-клеточная лимфома	Нет
24/7/2020	L01XL06	Генная терапия	Brexucabtagene autoleucl	Tecartus	Лимфома из мантийных клеток, острый лимфобластный лейкоз	Нет
24/5/2019	M09AX09	Генная терапия	Opasemnogene aberavovac	Zolgensma	Спинальная мышечная атрофия	Дети до 2 лет
21/6/2018	Не присвоен	Клеточная терапия	Гемопоэтическая клетка-предшественник, пуповинная кровь	Отсутствует	ТГСК	Да

Таблица 2. Продолжение
Table 2. Continuation

Дата регистрации	Код АТХ	Категория ЛППТ	МНН	Торговое наименование	Показание	Применение у детей
19/12/2017	S01XA27	Генная терапия	Voretigene neparvoges	Luxturna	Наследственные дистрофии сетчатки, опосредованные RPE65 у людей с потерей зрения	Да
18/10/2017	L01XL03	Генная терапия	Axicabtagene ciloleucel	Yescarta	Диффузная В-крупноклеточная лимфома	Нет
30/8/2017	L01XL04	Генная терапия	Tisagenlecleucel	Kymriah	Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома; острый В-клеточный лимфобластный лейкоз	Да
13/12/2016	Не присвоен	Тканеинженерный препарат	Аутологичные культивированные хондроциты на коллагеновой мембране свины	Masi	Дефекты хряща	Нет
1/9/2016	Не присвоен	Клеточная терапия	Аллогенная гемопоэтическая клетка-предшественник, пуповинная кровь	Clevecord	ТГСК	Да
28/1/2016	Не присвоен	Клеточная терапия	Гемопоэтическая клетка-предшественник, пуповинная кровь	Отсутствует	ТГСК	Да
27/10/2015	L01XL02	Генная терапия	Talimogene laherparepves	Imlygic	Меланома	Да
13/6/2013	Не присвоен	Клеточная терапия	Гемопоэтическая клетка-предшественник, пуповинная кровь	отсутствует	ТГСК	Да
30/5/2013	Не присвоен	Клеточная терапия	Аллогенная гемопоэтическая клетка-предшественник, пуповинная кровь	Allocoird	ТГСК	Да
4/10/2012	Не присвоен	Клеточная терапия	Аллогенная гемопоэтическая клетка-предшественник, пуповинная кровь	Ducord	ТГСК	Да
24/5/2012	Не присвоен	Клеточная терапия	Гемопоэтическая клетка-предшественник, пуповинная кровь	отсутствует	ТГСК	Да
9/3/2012	Не присвоен	Клеточная терапия	Аллогенные культивируемые кератиноциты и фибробласты в бычьем коллагене	Gintuit	Слизисто-десневые заболевания у взрослых	Нет
10/11/2011	Не присвоен	Клеточная терапия	Гемопоэтическая клетка-предшественник, пуповинная кровь	Hemacord	Неродственная ТГСК	Да
21/6/2011	Не присвоен	Клеточная терапия	Azficel-T	Laviv	Носогубные морщины	Нет
29/4/2010	L03AX17	Клеточная терапия	Sipuleucel-T	Provenge	Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы	Нет

Примечание. АТХ — анатомо-терапевтически-химическая классификация; ЛППТ — лекарственные препараты передовой терапии; МНН — международное непатентованное наименование; ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; RPE65 (англ. Retinal pigment epithelium-specific 65 kDa protein) — специфичный для пигментного эпителия сетчатки белок массой 65 кДа. Note. ATC classification (ATX) — Anatomical Therapeutic Chemical Classification System; ATMP (ЛППТ) — Advanced-Therapy Medicinal Products; INN (МНН) — international nonproprietary name; HSCT (ТГСК) — hematopoietic stem cell transplantation; RPE65 — Retinal pigment epithelium-specific 65 kDa protein.

Таблица 3. ЛППТ (n = 16), зарегистрированные в Японии (адаптировано из [21])
Table 3. Advanced-therapy medicinal products (n = 16) registered in Japan (adapted from [21])

Дата регистрации	Код АТХ	Категория ЛППТ	МНН	Торговое наименование	Показание	Применение у детей
26/2/2022	L01XL05	Генная терапия	Ciltacabtagene autoleucel	Carvykti	Множественная миелома	Нет
20/1/2022	L01XL07	Генная терапия	Idecabtagene vicleucel	Abesma	Множественная миелома	Нет
20/1/2022	Не присвоен	Тканеинженерный препарат	Аутологичный пласт клеток эпителия, полученный из человеческой слизистой оболочки полости рта, на амниотической мембране	TR9	Дефекты слизистой оболочки полости рта	Нет
27/9/2021	L04AX08	Клеточная терапия	Darvadstrocel	Alofisel	Ректальные свищи при болезни Крона	Нет
11/6/2021	Не присвоен	Генная терапия	Teserpaturev	Delytact	Злокачественная глиома	Нет
11/6/2021	Не присвоен	Тканеинженерный препарат	Пласт эпителия, полученный из человеческой (аутологичной) слизистой оболочки полости рта	Oscual	Дефекты слизистой оболочки полости рта	Нет
22/3/2021	L01XL08	Генная терапия	Lisocabtagene maraleucel	Breyanzi	В-клеточная лимфома	Нет
22/1/2021	L01XL03	Генная терапия	Axicabtagene ciloleucel	Yescarta	Диффузная В-крупноклеточная лимфома	Нет
19/3/2020	M09AX09	Генная терапия	Onasemnogene aberavonvec	Zolgensma	Спинальная мышечная атрофия	Дети до 2 лет
19/3/2020	Не присвоен	Тканеинженерный препарат	Пласт роговичного эпителия, полученный из лимба роговицы человека (аутологичный)	Nepic	Травма роговицы	Нет
26/3/2019	L01XL04	Генная терапия	Tisagenlecleucel	Kymriah	Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома; острый В-клеточный лимфобластный лейкоз	Нет
26/3/2019	C05XX01	Генная терапия	Veregeninogene perplasmid	Collategene	Ишемия конечности	Нет
28/12/2018	Не присвоен	Клеточная терапия	Аутологичные мезенхимальные стволовые клетки	Stemirac	Травма спинного мозга	Нет
29/9/2016	Не присвоен	Тканеинженерный препарат	Пласт клеток, полученный из эпидермиса человека (аутологичный)	JACE	Ожоги кожи	Нет
18/9/2015	Не присвоен	Клеточная терапия	Аллогенные мезенхимальные стволовые клетки человека	Temcell	Реакция «трансплантат против хозяина»	Да
18/9/2015	Не присвоен	Тканеинженерный препарат	Аутологичный пласт клеток, полученный из скелетных миобластов человека	HeartSheet	Сердечная недостаточность	Нет

Примечание. АТХ — анатомо-терапевтически-химическая классификация; ЛППТ — лекарственные препараты передовой терапии; МНН — международное непатентованное наименование.
Note. ATC classification (АТХ) — Anatomical Therapeutic Chemical Classification System; АТМР (ЛППТ) — Advanced-Therapy Medicinal Products; INN (МНН) — international nonproprietary name.

Согласно ФЗ № 180 «О биомедицинских клеточных продуктах», биомедицинский клеточный продукт — это «комплекс, состоящий из клеточной линии (клеточных линий) и вспомогательных веществ либо из клеточной линии (клеточных линий) и вспомогательных веществ в сочетании с прошедшими государственную регистрацию лекарственными препаратами для медицинского применения (далее — лекарственные препараты), и (или) фармацевтическими субстанциями, включенными в государственный реестр лекарственных средств, и (или) медицинскими изделиями» [17]. В этом же законе упоминаются аутологичный биомедицинский клеточный продукт как «содержащий в своем составе клеточную линию (клеточные линии), полученную из биологического материала определенного человека, и предназначенный для применения этому же человеку», а также аллогенный биомедицинский клеточный продукт, «содержащий в своем составе клеточную линию (клеточные линии), полученную из биологического материала определенного человека, и предназначенный для применения другим людям», и комбинированный биомедицинский клеточный продукт, «содержащий в своем составе клеточные линии, полученные из биологического материала нескольких людей, и предназначенный для применения одному из них» [17].

В соответствии с Соглашением о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза (ЕАЭС) [18], к высокотехнологичным лекарственным препаратам отнесены генотерапевтические лекарственные препараты, лекарственные препараты на основе соматических клеток и препараты тканевой инженерии. Согласно определению ЕАЭС, генотерапевтический лекарственный препарат — это биологический лекарственный препарат:

- содержащий активное вещество, рекомбинантную нуклеиновую кислоту или состоящее из нее, используемую или вводимую человеку с целью регулирования, восстановления, замены, добавления или удаления генетической последовательности;
- терапевтический, профилактический или диагностический эффекты которого напрямую обусловлены последовательностью рекомбинантной нуклеиновой кислоты, которую он содержит, или продуктом генетической экспрессии этой последовательности.

Генотерапевтические лекарственные препараты не включают в себя вакцины против инфекционных заболеваний.

Лекарственный препарат на основе соматических клеток — это биологический лекарственный препарат:

- содержащий или состоящий из клеток или тканей, которые подвергались существенным манипуляциям¹ таким образом, что их биологические характеристики, физиологические функции или структурные свойства, значимые для клинического использования, были изменены;
- или состоящий из клеток или тканей, которые не предназначены для применения с целью осуществления одних и тех же основных функций у реципиента и донора;

- применяемый у человека с целью лечения, профилактики или диагностики заболевания посредством фармакологического, иммунологического или метаболического действия входящих в его состав клеток или тканей.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПЕРЕДОВОЙ ТЕРАПИИ

На конец 2023 г. в странах Европейского союза (ЕС), Великобритании, США и Японии было зарегистрировано 49 уникальных ЛППТ [19–22], из числа которых 49% ($n = 24$) представлены генотерапевтическими препаратами, 32% ($n = 16$) — клеточными и 19% ($n = 9$) — тканеинженерными продуктами. Только 47% ЛППТ (23 из 49) зарегистрированы для применения у детей и подростков. Из 24 генотерапевтических препаратов 6 (axicabtagene ciloleucel, tisagenlecleucel, lisocabtagene maraleucel, brexucabtagene autoleucel, idecabtagene vicleucel и ciltacabtagene autoleucel) содержат CAR (chimeric antigen receptor), используемый для адаптивной клеточной терапии генетически модифицированными Т-лимфоцитами. Большинство из зарегистрированных ЛППТ предназначены для однократного введения, хотя некоторые (Holoclax, Strimvelis) могут быть введены повторно, в случае если однократное введение оказалось неэффективным [23, 24]. Безусловным лидером по количеству зарегистрированных препаратов является США (32 лекарственных средства) (см. табл. 1–3).

В России в 2021 г. зарегистрирован первый российский лекарственный препарат генной терапии спинальной мышечной атрофии — онасемноген абепарвовек (Zolgensma, Новартис). В 2023 г. зарегистрирован тисагенлеклейцел (Kymriah, Новартис) — препарат для CAR-T-терапии острого лимфобластного лейкоза у пациентов в возрасте от 3 до 25 лет, а также рецидивирующей или рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомы у взрослых пациентов.

НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПЕРЕДОВОЙ ТЕРАПИИ

Генная терапия остается самым исследуемым направлением передовой терапии. Так, по данным G. Wilkins и соавт. (2023), из 583 исследований ЛППТ, проводимых в 2022 г., в 57% случаев изучали препарат для генной терапии, в 25% — для терапии соматическими клетками, в 16% — тканеинженерный препарат, в менее чем 2% — комбинированный препарат [22]. При этом более 40% клинических исследований находилось на этапах фазы I/II, 18% завершены. Чаще всего ЛППТ применяли в онкогематологии и терапии лимфом, а также генетических заболеваний (см. рисунок). Также отмечено, что более половины разрабатываемых ЛППТ являются аллогенными (53%, $n = 328$), почти 40% — аутологичными ($n = 243$), в 44 случаях тип продукта не установлен.

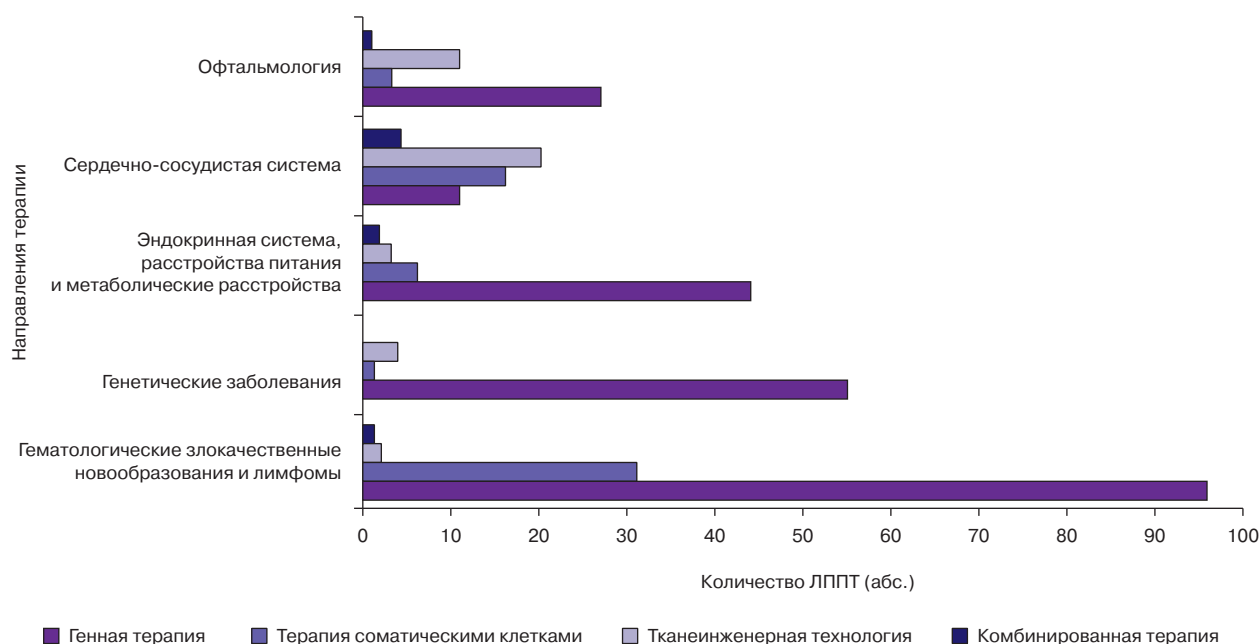
ОГРАНИЧЕНИЯ ВНЕДРЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПЕРЕДОВОЙ ТЕРАПИИ В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ

Производство ЛППТ связано с применением сложных высокотехнологичных технологий, требует высокой степени индивидуализации и часто связано со сложной логистикой (например, применение CAR-T-терапии) и, как следствие, исключительно высокой стоимостью [25]. В 2023 г. ежегодные продажи ЛППТ в мире достигли \$20 млрд, увеличив общую рыночную капитализацию биофармацевтических компаний более чем на \$300 млрд [5]. Вместе с тем

¹ Не рассматриваются в качестве существенных манипуляций разрезание, измельчение, придание формы, центрифугирование, обработка растворами антибиотиков или антисептиков, стерилизация, облучение, разделение клеток, их концентрирование или очистка, фильтрование, лиофилизация, замораживание, криоконсервация, витрификация.

Рисунок. Основные области применения ЛППТ (заимствовано из [22])

Figure. Major areas for advanced-therapy medicinal products implementation (borrowed from [22])



Примечание. По данным 616 отчетов, в которых представлены результаты исследования 482 уникальных ЛППТ. Источник: Wilkins G. и соавт., 2023 [22]. Распространяется по лицензии CC BY 4.0.

Note. According to 616 reports presenting study results of 482 unique ATMPs. Source: Wilkins G. et al., 2023 [22]. Distributed under the license CC BY 4.0.

разработка и внедрение в клиническую практику как разрабатываемых, так и зарождающихся медицинских технологий сопряжены с высокими рисками и для разработчиков, и для пациентов. Так, сложность демонстрации клинической ценности ЛППТ для плательщиков, в том числе ввиду реализации процедуры ускоренной регистрации [26], небольшие фрагментированные рынки, а также производственные и логистические трудности уже привели к отзыву (не продлению) ранее выданных регистрационных удостоверений их держателями [27]. Кроме того, в систематическом обзоре J. Meng и соавт. (2023), включившем 33 исследования (2172 пациента) трех продуктов CAR-T-клеточной терапии, тисагенлеклейцела (Kymriah), аксикабтагена цилолейцела (Yescarta) и лизокабтагена маралейцела (Breyanzi), была продемонстрирована высокая частота развития тяжелого иммуноопосредованного синдрома нейротоксичности на фоне терапии аксикабтагеном цилолейцелом (31%) и угрожающего жизни синдрома высвобождения цитокинов у пациентов с лейкозом на фоне терапии тисагенлеклейцелом (55%) [28].

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПЕРЕДОВОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ

С целью определения перспективных направлений внедрения ЛППТ в педиатрии проведен анализ литературы за 3-летний период (2020–2023 гг.). Поиск осуществлен в базах данных Medline/PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) по поисковому запросу [advanced therapy medical product] OR [gene therapy] OR [cell therapy] OR [Combined medical product] OR [CAR-T] AND [children] и eLIBRARY.RU (www.elibrary.ru) по поисковому запросу [лекарственные продукты передовой терапии] ИЛИ [генная терапия] ИЛИ [клеточная терапия] ИЛИ [тканеинженерный препарат] ИЛИ [CAR-T] И [дети]. Критерии включения источников: наличие в открытом доступе полнотекстовой версии статьи, применяемая технология

относится к ЛППТ, целевая популяция — дети. Критерии не включения не использовали. Таким образом были получены сведения о 18 181 публикации (на русском языке 265), из них критериям включения соответствовали 308 работ (на русском языке 15). Большинство исследований посвящено изучению генной терапии, включая CAR-T ($n = 228$), значительно реже изучали препараты клеточной терапии ($n = 55$) и тканеинженерные технологии ($n = 25$).

Генная терапия

Терапия моногенных заболеваний

Моногенные наследственные заболевания — идеальные кандидаты для разработки лекарственных препаратов генной терапии [29]. В настоящее время препараты генной терапии у детей зарегистрированы для лечения тяжелого дефицита ароматической L-аминокислотной декарбоксилазы, ранней церебральной адренолейкодистрофии у пациентов с мутацией в гене *ABCD1*, метахроматической лейкодистрофии, β -талассемии, наследственной дистрофии сетчатки, опосредованной RPE65, тяжелых врожденных иммунодефицитов, мышечной дистрофии Дюшенна, буллезного дистрофического эпидермолиза, спинальной мышечной атрофии (см. табл. 1–3). Ведется разработка генотерапевтических препаратов у детей для лечения серповидно-клеточной анемии [30], муковисцидоза [31], широкого спектра наследственных ретинопатий [32, 33], болезней накопления гликогена [34], фенилкетонурии [35].

CAR-T-терапия острого лимфобластного лейкоза у детей

Лейкозы являются наиболее распространенными видами рака у детей, а острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) — наиболее распространенным вариантом детского лейкоза [36]. Появление Т-клеточной терапии,

нацеленной на рецептор химерного антигена CD19 (CAR), изменило подход к лечению рецидивирующего/рефрактерного В-клеточного острого лимфобластного лейкоза у педиатрических пациентов. Тисагенлеклейсел (Kymriah, ранее CTLO19, Novartis, Швейцария) состоит из аутологичных CAR-T-клеток, генетически модифицированных *ex vivo* с использованием лентивирусного вектора, кодирующего анти-CD19 CAR, который включает домен стимулирующей молекулы 4-1BB [37]. Была продемонстрирована его эффективность в отношении общей частоты ремиссии в течение 3 мес, составившей 81%. Показатели безрецидивной и общей 6-месячной выживаемости составили 73% (95% доверительный интервал [ДИ] 60; 82) и 90% (95% ДИ 81; 95) соответственно и 50% (95% ДИ 35; 64) и 76% (95% ДИ 63; 86) через 12 мес [38]. Вместе с тем описаны многочисленные механизмы ускользания эффекта, включая мутации в гене CD19, которые приводят к потере внеклеточного домена, переключению линии с рецидивирующим лейкозом, имеющим фенотип острого миелоидного лейкоза, и повторное появление ранее существовавшего клона CD19-лимфоцитов [39]. В связи с чем в настоящее время активно ведется работа по совершенствованию методологии проведения CAR-T-терапии при В-клеточном ОЛЛ у детей, в том числе по нацеливанию на дополнительные антигены, например CD22 [40, 41]. В этой связи реализуется тактика последовательного или совместного введения двух продуктов CAR-T-клеток, один из которых экспрессирует CD19, другой — CD22 CAR. Кроме того, осуществляется конструирование Т-клеток для одновременной экспрессии CD19 CAR и CD22 CAR [42]. Наибольший клинический опыт получен при введении двух CAR-T-клеточных продуктов [43, 44].

Как клеточные продукты, CAR-T-клетки обладают уникальной токсичностью: к острым токсическим эффектам Т-клеточной терапии CAR относят синдром высвобождения цитокинов (англ. cytokine release syndrome; CRS), синдром нейротоксичности, ассоциированной с иммунными эффекторными клетками (англ. immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; ICANS), синдром лизиса опухоли и В-клеточную аплазию и гипогаммаглобулинемию [45]. Распознавание и управление рисками токсичности CAR-T-клеток имеют решающее значение для безопасного и широкого применения этого вида терапии. В настоящее время в отношении острых токсических реакций стандартизованы как методы диагностики, так и терапевтические подходы, в том числе и у детей [45–47]. Вместе с тем имеются ограниченные сведения и о долгосрочной токсичности терапии CD19 CAR-T-клетками [48], что требует проведения регистровых наблюдательных исследований. Наряду с профилактикой и своевременной диагностикой токсических эффектов CAR-T для снижения рисков их развития предпринимались попытки модификации самих Т-лимфоцитов. Так, было продемонстрировано, что увеличение длины трансмембранного домена CD19 потенциально снижает риски развития синдрома высвобождения цитокинов [49].

В большинстве методов лечения, основанных на CAR, используются аутологичные Т-клетки, что усложняет логистику: требуется несколько недель, прежде чем аутологичные CAR-T-клетки будут готовы к применению [50, 51]. Одним из очевидных путей продвижения клеточных терапий CAR является создание генетически модифицированных «универсальных» аллогенных Т-клеток CAR, NK-клеток, плюрипотентных стволовых клеток и клеток-предшественников, которые можно заранее модифицировать и хранить [52], что позволит сократить время ожидания пациентом готового продукта, значительно

увеличит масштабы производства и уменьшит его себестоимость [53].

Варианты CAR-T у пациентов с рецидивирующим/рефрактерным Т-клеточным ОЛЛ ограничены, поскольку большинство целевых антигенов экспрессируются также на нормальных Т-клетках, что приведет к иммунодефициту, который, в отличие от истощения В-клеток, в настоящее время не может быть компенсирован [54]. Существуют две группы антигенов Т-клеточного ОЛЛ, в том числе и у детей, на которые нацелена разрабатываемая терапия CAR-T-клетками: пан-Т-антигены (CD5, CD7), которые широко экспрессируются в Т-клетках при ОЛЛ; антигены с ограниченным подмножеством (CD1a, TRBC1) [54]. Наибольшие усилия на сегодняшний день нацелены на CD5-модифицированные Т-клетки [55]. Продолжаются клинические исследования CD7-модифицированных CAR-T-клеток, эффективных при рецидивирующем/рефрактерном Т-клеточном ОЛЛ [56, 57]. Также изучаются дополнительные мишени для Т-клеточного ОЛЛ и/или стратегий совместного нацеливания аллогенных CAR-T-клеток или CAR-NK-клеток [57].

CAR-T-клетки при солидных опухолях у детей

Отсутствие надежных опухоль-ассоциированных антигенов при солидном раке ограничивает применение CAR-T-терапии [49]. Дополнительные сложности, ограничивающие применение адоптивной клеточной терапии при злокачественных солидных опухолях у детей, связывают с различиями в функционировании иммунной системы взрослых и детей, а также различиями в гистологическом происхождении опухолей в указанных возрастных группах [58]. В адаптивной иммунной системе у детей больше регуляторных Т-клеток с большей активностью Т-хелперов 1-го типа (Th1), тогда как в популяции дендритных клеток больше плазмацитоидных дендритных клеток в сравнении с миелоидными [59]. В подростковом возрасте соотношение Th1 и Th2 выравнивается, что увеличивает антипатогенную эффективность иммунной системы [60].

Что касается происхождения опухолей, то рак у детей обычно возникает из менее дифференцированных мезенхимальных клеток, чем у взрослых [61]. Более того, опухоли у взрослых, возникающие вследствие действия канцерогенных факторов, содержат сотни несинонимичных мутаций, связанных с онкогенезом, тогда как опухоли у детей имеют более низкую мутационную нагрузку [62], что приводит к снижению их иммуногенности и меньшей лимфоцитарной инфильтрации [63]. Таким образом, при использовании аутологичных Т-лимфоцитов для CAR-T их количество у детей может быть меньше, чем у взрослых. Подобно опухолям взрослых, опухоли у детей поддерживают иммуносупрессивное микроокружение, включая инфильтрацию ассоциированными с опухолью макрофагами и клетками-супрессорами миелоидного происхождения, а также метаболические нарушения, которые создают микроокружение, враждебное пролиферации цитотоксических лимфоцитов [64]. В настоящее время не зарегистрировано ни одного лекарственного препарата CAR-T-терапии при мезенхимальных опухолях у детей, тем не менее, ведутся исследования, оценивающие возможность применения CAR-T-технологии в терапии остеосаркомы — наиболее распространенного злокачественного новообразования костей у детей и подростков [65, 66].

Клеточная терапия

Терапия сахарного диабета 1-го типа

Для терапии сахарного диабета 1-го типа (СД1) в США зарегистрирован единственный ЛППТ — аллогенные

клетки поджелудочной железы donislecel (Lantidra) для применения у взрослых [67]. В перспективе клеточная терапия рассматривается как альтернатива пожизненному введению инсулина пациентам с СД1 [68]. В настоящее время при использовании на ранних стадиях заболевания, когда все еще присутствует значительная доля жизнеспособных β -клеток, для сохранения их функции в качестве перспективных методов клеточной терапии, в том числе и у детей, рассматриваются адоптивный перенос или размножение *in vivo* островковых антиген-специфических Т-регуляторных клеток [69], трансплантация гемопоэтических стволовых клеток [70] и введение толерогенных дендритных клеток [71]. На поздних стадиях заболевания в отсутствие функционально сохраненных β -клеток рассматривается применение эмбриональных стволовых клеток [72], индуцированных плюрипотентных стволовых клеток [73] и мезенхимальных стволовых клеток [74], являющихся неограниченным источником для получения β -клеток *in vitro*, что потенциально может устранить нехватку доноров поджелудочной железы.

Применение мезенхимальных стромальных клеток в педиатрии

Мезенхимальные стромальные клетки являются клетками-предшественниками, способными дифференцироваться в различные клеточные линии, включая кости, хрящи, сухожилия, связки, строму костного мозга, адипоциты, дерму, соединительную ткань, гепатоциты и нейрональные клетки [75]. Они могут быть выделены из костного мозга и некоторых других тканей человека и размножены *in vitro* [76]. Кроме иммуномодулирующей функции, реализуемой посредством индукции пролиферации зрелых плазматцитоидных дендритных клеток, продукции регуляторного интерлейкина (IL) 10, ингибирования секреции Th1- и NK-клетками интерферона гамма, увеличения секреции Th2 IL-4, ингибирования функции В-клеток и индукции созревания регуляторных Т-клеток [77], описана способность мезенхимальных клеток усиливать регенераторные способности собственных тканей [78].

Наиболее изученными и доступными источниками мезенхимальных стволовых клеток являются жировая ткань [79], костный мозг и ткань пуповины [80]. Вследствие низкого содержания мезенхимальных стволовых клеток в тканях их обычно культивируют *ex vivo* до достижения достаточного для клинического применения количества. При этом при культивировании клетки сохраняют типичную веретенообразную морфологию, недифференцированное состояние, экспрессию специфических поверхностных маркеров и нормальный кариотип [81]. Рост мезенхимальных клеток *in vitro* характеризуется образованием колоний, определяемых как колониеобразующие единичные фибробласты (КОЕ-Ф), каждая из которых происходит из одной клетки-предшественника [82].

Эффективность и безопасность терапии мезенхимальными стволовыми клетками изучена в небольшом количестве, как правило, проспективных наблюдательных исследований с малыми выборками пациентов и отсутствием сравнения, что, вероятно, является причиной противоречивости полученных результатов. Имеется опыт клинического применения мезенхимальных стволовых клеток у детей для лечения бронхолегочной дисплазии [83–86], неонатального инсульта и гипоксической энцефалопатии [87–90], а также детского церебрального паралича [91, 92], при травмах головного мозга [93] и аутизме [94].

Способность мезенхимальных стволовых клеток поддерживать пролиферацию и дифференцировку гемопоэтических стволовых клеток в различные линии

клеток крови [95], а также ингибировать активность Т- и В-лимфоцитов как *in vitro*, так и *in vivo* побудила использовать их для терапии реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) [96, 97]. В Японии для применения у детей по показанию «лечение острого стероид-рефрактерного РТПХ» зарегистрирован Temcell — единственный препарат клеточной терапии из аллогенных мезенхимальных стволовых клеток человека (см. табл. 3).

Тканеинженерные технологии

Разработка и активное внедрение в педиатрическую практику тканеинженерных технологий обусловлено острой потребностью в трансплантационном материале, особенно аутологичном [98]. Вместе с тем применение тканеинженерных препаратов у детей связано с определенными сложностями: ограниченное количество исходного материала для создания пула подходящих аутологичных клеток; продолжающееся структурное (например, из-за физического роста), биологическое (например, из-за гормональных изменений) и психологическое развитие ребенка [98]. В настоящее время разработки тканеинженерных препаратов для задач педиатрии сосредоточены на выборе подходящих источников клеток [99], создании сложных индивидуальных форм (например, с помощью 3D-биопечати) [100], в том числе с созданием трансплантатов с возможностью роста. Для повышения безопасности тканеинженерных препаратов при их применении у детей предложены подходы *in silico*, в том числе с использованием индивидуального компьютерного моделирования [101].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЛППТ обладают потенциалом для изменения существующих терапевтических подходов, увеличения выживаемости и повышения качества жизни пациентов. Разработка ЛППТ ведется по широкому кругу показаний, что требует от разработчиков соблюдения компромисса между технологиями, нацеленными на лечение как распространенных, так и редких заболеваний, а также оценки зрелости конкретных методов, возможности масштабирования производства, в том числе на основе платформенных подходов. Активное внедрение ЛППТ в клиническую практику требует разработки моделей ценообразования и возмещения затрат, которые позволят учесть высокие расходы на производство и персонализацию терапии. Достижение указанных целей позволит сделать ЛППТ коммерчески успешными для производителей и доступными для пациентов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Ю.М. Гомон

<https://orcid.org/0000-0001-7704-9900>

А.С. Колбин

<https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Harding SD, Armstrong JF, Faccenda E, et al. The IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY in 2024. *Nucleic Acids Res.* 2024;52(D1): D1438–D1449. doi: <https://doi.org/10.1093/nar/gkad944>
- Clinical Pharmacology. Scope, Organisation, Training. Report of a WHO Study group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1970;446:5–21.
- CIOMS Cumulative glossary with a focus on pharmacovigilance. Geneva, Switzerland: Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS); 2022. doi: <https://doi.org/10.56759/ocef1297>
- Вербицкая Е.В., Белоусов Д.Ю., Колбин А.С. Доказательная медицина: новое в поиске доказательств // *Качественная клиническая практика.* — 2023. — № 3. — С. 15–28. — doi: <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-3-15-28> [Verbitskaya EV, Belousov DYU, Kolbin AS. Evidence-based medicine: new in the search for evidence. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice.* 2023;(3):15–28. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-3-15-28>]
- Fraterman S, Xie W, Wu C, et al. New drug modalities offer promise and Peril. 2023. Available online: <https://www.bcg.com/publications/2023/benefits-and-risks-of-new-drug-modalities>. Accessed on January 01, 2024.
- Choi Y, Vinks AA, van der Graaf PH. Novel Therapeutic Modalities: The Future is Now. *Clin Pharmacol Ther.* 2023;114(3):493–496. doi: <https://doi.org/10.1002/cpt.2996>
- Pizevska M, Kaeda J, Fritsche E, et al. Advanced therapy medicinal products' translation in Europe: a developers' perspective. *Front Med.* 2022;9:757647. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.757647>
- Garrison L, Jackson T, Paul D, Kenston M. Value-based pricing for emerging gene therapies: the economic case for a higher cost-effectiveness threshold. *J Manag Care Spec Pharm.* 2019;25(7): 793–799. doi: <https://doi.org/10.18553/jmcp.2019.18378>
- Lakdawalla DN, Phelps CE. Evaluation of medical technologies with uncertain benefits. *National Bureau of Economic Research.* July 11, 2019. Available online: <https://www.nber.org/papers/w26058>. Accessed on January 27, 2024.
- Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI). *Advanced therapy medicinal products (ATMPs).* Available online: <https://www.abpi.org.uk/value-and-access/advanced-therapy-medicinal-products-atmps>. Accessed on January 01, 2024.
- European Medicines Agency. *Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products.* Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-classification-advanced-therapy-medicinal-products_en-O.pdf. Accessed on January 01, 2024.
- U.S. Food and Drug Administration (FDA). *Code of Federal Regulation. Title 21: Food and drugs. Chapter I: Food and Drug Administration. Subchapter L: Regulations under certain other acts administered by the Food and Drug Administration. Part 1271: Human cells, tissues, and cellular and tissue-based products. Subpart A: General Provisions. Section 1271.3: How does FDA define important terms in this part?* Oct 17, 2023. Available online: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=1271.3>. Accessed on January 27, 2024.
- U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Part II. Application of current statutory authorities to human somatic cell therapy products and gene therapy products; Notice. *Federal Register.* 1993;58(179):53248–53251. Available online: <https://www.fda.gov/media/76647/download>. Accessed on January 27, 2024.
- BioProcess International. *Transforming personalized medicine into off-the-shelf cell therapies.* Available online: <https://bioprocessintl.com/sponsored-content/allogeneic-cell-therapy-transforming-personalized-medicine-into-off-the-shelf-cell-therapies>. Accessed on January 01, 2024.
- Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». [Federal Law dated April 12, 2010 No. 61-ФЗ “Ob obraschenii lekarstvennykh sredstv”. (In Russ).] Доступно по: <https://base.garant.ru/12174909>. Ссылка активна на 01.01.2024.
- Федеральный закон от 05 июня 1996 г. № 86-ФЗ «О государственном регулировании в области генно-инженерной деятельности» [Federal Law dated June 05, 1996 No. 86-ФЗ “O gosudarstvennom regulirovanii v oblasti genno-inzhenernoi deyatel'nosti”. (In Russ).] Доступно по: <https://base.garant.ru/10135402>. Ссылка активна на 01.01.2024.
- Федеральный закон от 23 июня 2016 г. № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах». [Federal Law dated June 23, 2016 No. 180-ФЗ “O biomeditsinskih kletochnykh produktakh”. (In Russ).] Доступно по: <https://base.garant.ru/71427992>. Ссылка активна на 01.01.2024.
- Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» (с изменениями на 24 ноября 2023 г.). [Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission dated November 3, 2016 No. 78 “On the Rules for Registration and Examination of Medicines for medical use” (as amended on November 24, 2023). (In Russ).] Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/456026097>. Ссылка активна на 27.01.2024.
- KEGG. *New Drug Approvals in Europe.* Available online: <https://www.genome.jp/kegg/drug/br08329.html#2>. Accessed on September 22, 2023.
- KEGG. *New Drug Approvals in the USA.* Available online: <https://www.genome.jp/kegg/drug/br08319.html>. Accessed on September 22, 2023.
- KEGG. *New Drug Approvals in Japan.* Available online: <https://www.genome.jp/kegg/drug/br08318.html#2>. Accessed on September 22, 2023.
- Wilkins GC, Lanyi K, Inskip A, et al. A pipeline analysis of advanced therapy medicinal products. *Drug Discov Today.* 2023;28(5): 103549. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2023.103549>
- European Medicines Agency. *Holoclax.* Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/holoclax>. Accessed on September 22, 2023.
- European Medicines Agency. *Strimvelis.* Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/strimvelis>. Accessed on September 22, 2023.
- Goula A, Gkioka V, Michalopoulos E, et al. Advanced therapy medicinal products challenges and perspectives in regenerative medicine. *J Clin Med Res.* 2020;12(12):780–786. doi: <https://doi.org/10.14740/jocmr3964>
- Rejon-Parrilla JC, Espin J, Garner S, et al. Pricing and reimbursement mechanisms for advanced therapy medicinal products in 20 countries. *Front Pharmacol.* 2023;14:1199500. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1199500>
- Aguilera-Cobos L, Rosario-Lozano MP, Ponce-Polo A, et al. Barriers for the evaluation of advanced therapy medicines and their translation to clinical practice: Umbrella review. *Health Policy.* 2022;126(12):1248–1255. doi: <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2022.10.007>
- Meng J, Wu X, Sun Z, et al. Efficacy and Safety of CAR-T Cell Products Axicabtagene Ciloleucel, Tisagenlecleucel, and Lisocabtagene Maraleucel for the Treatment of Hematologic Malignancies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2021;11:698607. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.698607>
- Roth TL, Marson A. Genetic Disease and Therapy. *Annu Rev Pathol.* 2021;16:145–166. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032626>
- Olowoyeye A, Okwundu CI. Gene therapy for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;11(11):CD007652. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007652.pub7>
- Maule G, Arosio D, Cereseto A. Gene Therapy for Cystic Fibrosis: Progress and Challenges of Genome Editing. *Int J Mol Sci.* 2020;21(11):3903. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21113903>
- Piotter E, McClements ME, MacLaren RE. Therapy Approaches for Stargardt Disease. *Biomolecules.* 2021;11(8):1179. doi: <https://doi.org/10.3390/biom11081179>
- Hu ML, Edwards TL, O'Hare F, et al. Gene therapy for inherited retinal diseases: progress and possibilities. *Clin Exp Optom.* 2021;104(4):444–454. doi: <https://doi.org/10.1080/08164622.2021.1880863>
- Kishnani PS, Sun B, Koeberl DD. Gene therapy for glycogen storage diseases. *Hum Mol Genet.* 2019;28(R1):R31–R41. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddz133>
- Wiedemann A, Oussalah A, Jeannesson É, et al. Phenylketonuria, from diet to gene therapy. *Med Sci (Paris).* 2020;36(8-9):725–734. doi: <https://doi.org/10.1051/medsci/2020127>

36. Noone AM, Howlader N, Krapcho M, et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2015*. National Cancer Institute; 2018. Available online: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015. Accessed on January 27, 2024.
37. Novartis Pharmaceuticals Corporation. *Package insert — Kymriah® (tisagenlecleucel)*. Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2018. Available online: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM573941.pdf>. Accessed on January 27, 2024.
38. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(5):439–448. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709866>
39. Lambie AJ, Myers RM, Taraseviciute A, et al. Preinfusion factors impacting relapse immunophenotype following CD19 CAR T cells. *Blood Adv*. 2023;7(4):575–585. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007423>
40. Shah NN, Highfill SL, Shalabi H, et al. CD4/CD8 T-cell selection affects chimeric antigen receptor (CAR) T-cell potency and toxicity: updated results from a phase I anti-CD22 CAR T-cell trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(17):1938–1950. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.03279>
41. Fry TJ, Shah NN, Orentas RJ, et al. CD22-targeted CAR T cells induce remission in B-ALL that is naive or resistant to CD19-targeted CAR immunotherapy. *Nat Med*. 2018;24(1):20–28. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.4441>
42. Talleur AC, Naik S, Gottschalk S. Preventing relapse after CD19 CAR T-cell therapy for pediatric ALL: the role of transplant and enhanced CAR T cells. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2023;2023(1):91–96. doi: <https://doi.org/10.1182/hematology.2023000424>
43. Cordoba S, Onuoha S, Thomas S, et al. CAR T cells with dual targeting of CD19 and CD22 in pediatric and young adult patients with relapsed or refractory B cell acute lymphoblastic leukemia: a phase 1 trial. *Nat Med*. 2021;27(10):1797–1805. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01497-1>
44. Wang T, Tang Y, Cai J, et al. Coadministration of CD19- and CD22-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in childhood B-cell acute lymphoblastic leukemia: a single-arm, multicenter, phase II trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(9):1670–1683. doi: <https://doi.org/10.1200/jco.22.01214>
45. Schubert ML, Schmitt M, Wang L, et al. Side-effect management of chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy. *Ann Oncol*. 2021;32(1):34–48. doi: <https://doi.org/10.1016/jannonc.2020.10.478>
46. Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica*. 2020;105(2):297–316. doi: <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.229781>
47. Mahadeo KM, Khazal SJ, Abdel-Azim H, et al. Management guidelines for paediatric patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(1):45–63. doi: <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0075-2>
48. Epperly R, Shah NN. Long-term follow-up of CD19-CAR T-cell therapy in children and young adults with B-ALL. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2023;2023(1):77–83. doi: <https://doi.org/10.1182/hematology.2023000422>
49. Dagar G, Gupta A, Masoodi T, et al. Harnessing the potential of CAR-T cell therapy: progress, challenges, and future directions in hematological and solid tumor treatments. *J Transl Med*. 2023;21(1):449. doi: <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04292-3>
50. MacDonald KN, Piret JM, Levings MK. Methods to manufacture regulatory T cells for cell therapy. *Clin Exp Immunol*. 2019;197(1):52–63. doi: <https://doi.org/10.1111/cei.13297>
51. Aijaz A, Li M, Smith D, et al. Biomanufacturing for clinically advanced cell therapies. *Nat Biomed Eng*. 2018;2(6):362–376. doi: <https://doi.org/10.1038/s41551-018-0246-6>
52. Morgan MA, Büning H, Sauer M, Schambach A. Use of Cell and Genome Modification Technologies to Generate Improved “Off-the-Shelf” CAR T and CAR NK Cells. *Front Immunol*. 2020;11:1965. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01965>
53. Lulla PD, Brenner M. Emerging Challenges to Cellular Therapy of Cancer. *Cancer J*. 2023;29(1):20–27. doi: <https://doi.org/10.1097/PP0.0000000000000637>
54. Scherer LD, Brenner MK, Mamonkin M. Chimeric antigen receptors for T-cell malignancies. *Front Oncol*. 2019;9:126. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00126>
55. Mamonkin M, Rouce RH, Tashiro H, Brenner MK. A T-cell-directed chimeric antigen receptor for the selective treatment of T-cell malignancies. *Blood*. 2015;126(8):983–992. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2015-02-629527>
56. Pan J, Tan Y, Wang G, et al. Donor-derived CD7 chimeric antigen receptor T cells for T-cell acute lymphoblastic leukemia: first-in-human, phase I trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(30):3340–3351. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00389>
57. Li S, Wang X, Yuan Z, et al. Eradication of T-ALL cells by CD7-targeted universal CAR-T cells and initial test of ruxolitinib-based CRS management. *Clin Cancer Res*. 2021;27(5):1242–1246. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-1271>
58. Pearson AD, Rossig C, Mackall C, et al. Paediatric Strategy Forum for medicinal product development of chimeric antigen receptor T-cells in children and adolescents with cancer: ACCELERATE in collaboration with the European Medicines Agency with participation of the Food and Drug Administration. *Eur J Cancer*. 2022;160:112–133. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.10.016>
59. Hensel J, Metts J, Gupta A, et al. Adoptive Cellular Therapy for Pediatric Solid Tumors: Beyond Chimeric Antigen Receptor-T Cell Therapy. *Cancer J*. 2022;28(4):322–327. doi: <https://doi.org/10.1097/PP0.0000000000000603>
60. Martinez DR, Permar SR, Fouda GG. Contrasting adult and infant immune responses to HIV infection and vaccination. *Clin Vaccine Immunol*. 2015;23(2):84–94. doi: <https://doi.org/10.1128/CVI.00565-15>
61. Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc Biol Sci*. 2015;282(1821):20143085. doi: <https://doi.org/10.1098/rspb.2014.3085>
62. Rahal Z, Abdulhai F, Kadara H, et al. Genomics of adult and pediatric solid tumors. *Am J Cancer Res*. 2018;8(8):1356–1386.
63. Casey DL, Cheung NV. Immunotherapy of pediatric solid tumors: treatments at a crossroads, with an emphasis on antibodies. *Cancer Immunol Res*. 2020;8(2):161–166. doi: <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-19-0692>
64. Kumar V, Patel S, Tcyganov E, et al. The nature of myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment. *Trends Immunol*. 2016;37(3):208–220. doi: <https://doi.org/10.1016/j.it.2016.01.004>
65. Li S, Zhang H, Shang G. Current status and future challenges of CAR-T cell therapy for osteosarcoma. *Front Immunol*. 2023;14:1290762. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1290762>
66. DeRenzo C, Gottschalk S. Genetically Modified T-Cell Therapy for Osteosarcoma: Into the Roaring 2020s. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1257:109–131. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-030-43032-0_10
67. FDA News Release. *FDA Approves First Cellular Therapy to Treat Patients with Type 1 Diabetes*. Available online: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-cellular-therapy-treat-patients-type-1-diabetes>. Accessed on January 01, 2024.
68. Loretelli C, Assi E, Seelam AJ, et al. Cell therapy for type 1 diabetes. *Expert Opin Biol Ther*. 2020;20(8):887–897. doi: <https://doi.org/10.1080/14712598.2020.1748596>
69. Izquierdo C, Ortiz AZ, Presa M, et al. Treatment of T1D via optimized expansion of antigen-specific Tregs induced by IL-2/anti-IL-2 monoclonal antibody complexes and peptide/MHC tetramers. *Sci Rep*. 2018;8(1):8106. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26161-6>
70. Penaforte-Saboia JG, Montenegro RM Jr, Couri CE, et al. Microvascular complications in Type 1 diabetes: a comparative analysis of patients treated with autologous nonmyeloablative hematopoietic stem-cell transplantation and conventional medical therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:331. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00331>
71. Phillips BE, Garciafigueroa Y, Engman C, et al. Tolerogenic dendritic cells and T-regulatory cells at the clinical trials crossroad

for the treatment of autoimmune disease; emphasis on Type 1 diabetes therapy. *Front Immunol.* 2019;10:148. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00148>

72. D'Amour KA, Agulnick AD, Eliazar S, et al. Efficient differentiation of human embryonic stem cells to definitive endoderm. *Nat Biotechnol.* 2005;23(12):1534–1541. doi: <https://doi.org/10.1038/nbt1163>

73. Shahjalal HM, Abdal Dayem A, Lim KM, et al. Generation of pancreatic β cells for treatment of diabetes: advances and challenges. *Stem Cell Res Ther.* 2018;9(1):355. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-018-1099-3>

74. Izadi M, Sadr Hashemi Nejad A, Moazenchi M, et al. Mesenchymal stem cell transplantation in newly diagnosed type-1 diabetes patients: a phase I/II randomized placebo-controlled clinical trial. *Stem Cell Res Ther.* 2022;13(1):264. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-022-02941-w>

75. Friedenstein AJ, Piatetzky-Shapiro II, Petrakova KV. Osteogenesis in transplants of bone marrow cells. *J Embryol Exp Morphol.* 1966;16(3):381–390.

76. Pelagiadis I, Dimitriou H, Kalmanti M. Biologic characteristics of mesenchymal stromal cells and their clinical applications in pediatric patients. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008;30(4):301–309. doi: <https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e31816356e3>

77. Luk F, Carreras-Planella L, Korevaar SS, et al. Inflammatory conditions dictate the effect of mesenchymal stem or stromal cells on B cell function. *Front Immunol.* 2017;8:1042. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01042>

78. Guillaumat-Prats R. The role of MSC in wound healing, scarring and regeneration. *Cells.* 2021;10(7):1729. doi: <https://doi.org/10.3390/cells10071729>

79. Dicker A, Le Blanc K, Aström G, et al. Functional studies of mesenchymal stem cells derived from adult human adipose tissue. *Exp Cell Res.* 2005;308(2):283–290. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2005.04.029>

80. Wexler SA, Donaldson C, Denning-Kendall P, et al. Adult bone marrow is a rich source of human mesenchymal 'stem' cells but umbilical cord and mobilized adult blood are not. *Br J Haematol.* 2003;121(2):368–374. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04284.x>

81. de Sá Silva F, Almeida PN, Rettore JV, et al. Toward personalized cell therapies by using stem cells: seven relevant topics for safety and success in stem cell therapy. *J Biomed Biotechnol.* 2012;2012:758102. doi: <https://doi.org/10.1155/2012/758102>

82. Bianco P, Riminucci M, Gronthos S, Robey PG. Bone marrow stromal stem cells: nature, biology, and potential applications. *Stem Cells.* 2001;19(3):180–192. doi: <https://doi.org/10.1634/stemcells.19-3-180>

83. Brennan LC, O'Sullivan A, MacLoughlin R. Cellular Therapy for the Treatment of Paediatric Respiratory Disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16):8906. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22168906>

84. Tong Y, Zuo J, Yue D. Application Prospects of Mesenchymal Stem Cell Therapy for Bronchopulmonary Dysplasia and the Challenges Encountered. *Biomed Res Int.* 2021;2021:9983664. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/9983664>

85. Nguyen LT, Trieu TTH, Bui HTH, et al. Allogeneic administration of human umbilical cord-derived mesenchymal stem/stromal cells for bronchopulmonary dysplasia: preliminary outcomes in four Vietnamese infants. *J Transl Med.* 2020;18(1):398. doi: <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02568-6>

86. Öktem A, Çelik HT, Yiğit Ş, Yurdakök M. The clinical and radiological course of bronchopulmonary dysplasia in twins treated with mesenchymal stem cells and followed up using lung ultrasonography. *Turk Pediatri Ars.* 2020;55(4):425–429. doi: <https://doi.org/10.14744/TurkPediatriArs.2019.88785>

87. Lin WY, Wu KH, Chen CY, et al. Stem Cell Therapy in Children with Traumatic Brain Injury. *Int J Mol Sci.* 2023;24(19):14706. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms241914706>

88. Ahn SY, Chang YS, Sung SI, Park WS. Mesenchymal stem cells for severe intraventricular hemorrhage in preterm infants: phase I dose-escalation clinical trial. *Stem Cells Transl Med.* 2018;7(12):847–856. doi: <https://doi.org/10.1002/sctm.17-0219>

89. Baak LM, Wagenaar N, van der Aa NE, et al. Feasibility and safety of intranasally administered mesenchymal stromal cells after perinatal arterial ischaemic stroke in the Netherlands (PASSION): a first-in-human, open-label intervention study. *Lancet Neurol.* 2022;21(6):528–536. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00117-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00117-X)

90. Huang L, Zhang C, Gu J, et al. A randomized, placebo-controlled trial of human umbilical cord blood mesenchymal stem cell infusion for children with cerebral palsy. *Cell Transpl.* 2018;27(2):325–334. doi: <https://doi.org/10.1177/0963689717729379>

91. Sun JM, Case LE, McLaughlin C, et al. Motor function and safety after allogeneic cord blood and cord tissue-derived mesenchymal stromal cells in cerebral palsy: An open-label, randomized trial. *Dev Med Child Neurol.* 2022;64(12):1477–1486. doi: <https://doi.org/10.1111/dmcn.15325>

92. Valsecchi C, Croce S, Lenta E, et al. New therapeutic approaches in pediatric diseases: Mesenchymal stromal cell and mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles as new drugs. *Pharmacol Res.* 2023;192:106796. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106796>

93. Baumgartner JE, Baumgartner LS, Baumgartner ME, et al. Progenitor cell therapy for acquired pediatric nervous system injury: Traumatic brain injury and acquired sensorineural hearing loss. *Stem Cells Transl Med.* 2021;10(2):164–180. doi: <https://doi.org/10.1002/sctm.20-0026>

94. Смирнов В.Н., Незнанов Н.Г., Морозова Я.В. и др. Применение концентрата ядродержащих клеток пуповинной крови у детей с аутизмом: безопасность и эффективность метода // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2021. — Т. 121. — № 11-2. — С. 31–37. — doi: <https://doi.org/10.17116/jnevro202112111231> [Smirnov VN, Neznakov NG, Morozova YaV, et al. Allogeneic umbilical cord blood cell therapy for children with autism: safety and efficacy of the method. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2021;121(11-2):31–37. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/jnevro202112111231>]

95. Abbuehl JP, Tatarova Z, Held W, Huelsken J. Long-Term Engraftment of Primary Bone Marrow Stromal Cells Repairs Niche Damage and Improves Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Cell Stem Cell.* 2017;21(2):241–255. doi: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2017.07.004>

96. Morata-Tarifa C, Macías-Sánchez MDM, Gutiérrez-Pizarra A, Sanchez-Pernaute R. Mesenchymal stromal cells for the prophylaxis and treatment of graft-versus-host disease-a meta-analysis. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1):64. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01592-z>

97. 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):229–235. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2013.11.001>

98. Mumme M, Wixmerten A, Miot S, et al. Tissue engineering for paediatric patients. *Swiss Med Wkly.* 2019;149:w20032. doi: <https://doi.org/10.4414/smw.2019.20032>

99. Shaw N, Erickson C, Bryant SJ, et al. Regenerative Medicine Approaches for the Treatment of Pediatric Physeal Injuries. *Tissue Eng Part B Rev.* 2018;24(2):85–97. doi: <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2017.0274>

100. Martin I, Jakob M, Schaefer DJ. From Tissue Engineering to Regenerative Surgery. *EBioMedicine.* 2018;28:11–12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.01.029>

101. Carlier A, Vasilevich A, Marechal M, et al. In silico clinical trials for pediatric orphan diseases. *Sci Rep.* 2018;8(1):2465. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20737-y>