

УДК 615.9

## ПЕРСПЕКТИВЫ РАБОТЫ НАУЧНОГО СООБЩЕСТВА В СОЗДАНИИ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫХ ПРЕПАРАТОВ

*А. Л. Хохлов<sup>1</sup>, Н. В. Чудова<sup>2</sup>, Л. Г. Цызман<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль,

<sup>2</sup>ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва

Фундаментальный труд ученых формирует новые идеи по созданию и реализации инновационных проектов в области физиологии и медицины. Регуляция патофизиологических процессов, печать 3D-моделей тканеинженерных конструкций, стимулирование механизмов клеточной дифференцировки, миграции и пролиферации, разработка биомедицинских препаратов на основе продуктов культивирования клеток приведет к пониманию новых схем лечения тяжелых заболеваний. Представлена информация о способах выделения и выращивания клеточных культур специализированных клеток, охарактеризованы перспективы применения клеточных продуктов в рамках нового закона № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах».

*Ключевые слова:* процесс аутофагии, клеточные линии, клеточные культуры, обращение биомедицинских клеточных продуктов.

## PROSPECTS OF WORK OF THE SCIENTIFIC COMMUNITY IN THE CREATION OF HIGH-TECH DRUGS

*A. L. Khokhlov<sup>1</sup>, N. V. Chudova<sup>2</sup>, L. G. Tsyzman<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl,

<sup>2</sup>Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»  
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

The fundamental work of scientists generates new ideas for the creation and implementation of innovative projects in the field of physiology and medicine. Regulation of pathophysiological processes, printing of 3D-models tissue-engineering constructs, stimulation of cell differentiation mechanisms, migration and proliferation, development of biomedical products based on cell culture products will lead to an understanding of new schemes treatment of serious diseases. Provided information about methods of isolation and cultivation of cell cultures of specialized cells, characterized prospects for the use of cell products in the framework of the new law No. 180-FZ «On biomedical cell products».

*Key words:* process of autophagy, cell lines, cell cultures, cell handling biomedical products.

Выдающиеся научные открытия и инновационные технологии становятся воплощением достижений современной науки и медицины. Значительные успехи исследований в области экспериментальной эмбриологии, цитологии, молекулярной генетики и геномной инженерии приводят к пониманию патофизиологических процессов в организме человека, к возможности создавать высокотехнологичные препараты и внедрять на их основе новые методы лечения тяжелых заболеваний.

В настоящее время особое внимание уделяется изучению молекулярных механизмов регуляции процессов внутри клетки.

В Стокгольме был объявлен первый лауреат Нобелевской премии 2016 г. 71-летний японский ученый Ёсинори Осуми (Yoshinori Ohsumi) за открытие механизмов аутофагии. Термин «аутофагия клетки» означа-

ет процесс поглощения и переваривания в лизосомах «состарившихся» или поврежденных молекул (органелл) собственной клетки, получая при этом новые ресурсы для восстановления и дальнейшего функционирования [6].

«...Аутофагия — это не абстрактная молекулярная магия. Это способ клетки использовать по максимуму все ресурсы, которые есть у нее внутри, для обеспечения нормальной жизнедеятельности, — говорит руководитель отдела перспективных исследований биотехнологической компании BIOCAD Александр Карабельский. — Есть конкретные сигнальные пути, которые отвечают за этот процесс. Сам процесс напоминает самопереваривание отдельных компонентов внутри клетки. Это могут быть неправильно свернутые белки, которые могли бы нарушать внутриклеточные

процессы и, например, провоцировать онкогенез. Это могут быть даже части митохондрии — внутриклеточной машины, которая обеспечивает клетку энергией и она же — генератор активных форм кислорода, которые зачастую называют драйверами старения...» [10].

Согласно современным данным, аутофагия подразделяется на три типа: микроаутофагия, макроаутофагия и шаперон-зависимая аутофагия.

При микроаутофагии макромолекулы и обломки клеточных мембран попадают в лизосому путем инвагинации ее мембраны. Таким образом, клетка может расщеплять белки при нехватке энергии или «строительного материала» (например, при голодании). Данный тип аутофагии подробно описан у дрожжей, однако слабоохарактеризован у млекопитающих.

При макроаутофагии участок цитоплазмы (часто содержащий какие-либо органеллы) окружается мембранным компартментом, похожим на цистерну эндоплазматической сети. В результате, этот участок отделяется от остальной цитоплазмы двумя мембранами. Такие двухмембранные органеллы называются аутофагосомами. Аутофагосомы соединяются с лизосомами, образуя аутофаголизосомы, в которых органеллы и остальное содержимое аутофагосом расщепляются. Макроаутофагия контролируется специфическими генами Atg (autophagy-related gene) и вовлечена в процесс деградации митохондрий, эндоплазматического ретикулума, пероксисом, рибосом, а также различных белков, липидов и РНК.

Наконец, третий тип аутофагии — шаперон-зависимая. В отличие от перечисленных выше типов, шаперон-зависимая аутофагия не требует формирования везикул или серьезной реорганизации лизосомальной мембраны. При этом способе происходит направленный транспорт частично денатурировавших белков из цитоплазмы сквозь мембрану лизосомы в ее полость, где они деградируют. Данный процесс происходит при участии цитоплазматических белков-шаперонов семейства hsp-70 (heat shock protein 70), вспомогательных белков и LAMP-2 (lysosome-associated membrane protein type 2A).

Аутофагия принимает участие в поддержании клеточного гомеостаза для различных типов клеток, в т. ч. и гемопоэтических. Недавние исследования показали, что отсутствие гена Atg7, важнейшего регулятора состояния гемопоэтических стволовых клеток, приводит к усилению их пролиферации и повреждениям ДНК.

Кроме того, процесс аутофагии необходим для поддержания баланса между пролиферацией и клеточной гибелью В- и Т-лимфоцитов. Процесс аутофагии также необходим и для терминальной стадии дифференцировки клеток эритроидного ряда.

Можно утверждать, что аутофагия принимает участие в дифференцировке практически всех гемопоэтических клеток [3].

Нарушение механизма аутофагии у человека играет роль в развитии целого ряда заболеваний.

Например, медленно прогрессирующее заболевание головного мозга, проявляющееся дрожанием,

экстрапирамидной ригидностью, акинезией (болезнь Паркинсона) предполагает наличие большого количества аномальных белков в клетках мозга, вероятнее всего, это связано с замедлением процесса аутофагии.

Проведено исследование первой фазы в США (United States, District of Columbia), в ходе которого пациенты с болезнью Паркинсона и деменцией ежедневно получали нилотиниб (nilotinib) в возрастающих дозах (от 150 мг до 300 мг в день). Нилотиниб — противоопухолевый препарат, ингибитор протеин-тирозинкиназы, применяемый для лечения хронического миелоидного лейкоза. По-видимому, вследствие регуляции каскадного механизма аутофагии, препарат обеспечивает улучшение состояния, заметно повышает адаптацию больного и его качество жизни, улучшая моторные навыки и мыслительную деятельность. В настоящее время компания-спонсор Georgetown University начинает набор пациентов в рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое клиническое исследование для последующего изучения безопасности и переносимости препарата нилотиниб (nilotinib) у пациентов с болезнью Паркинсона и деменцией (II фаза) [11, 12].

Подтверждена и установлена роль аутофагии в канцерогенезе. Повышение уровня аутофагии в опухолевой клетке часто наблюдается в ответ на химио- и лучевую терапию. Большинство работ показывает, что ингибирование аутофагии в опухолевых клетках увеличивает их восприимчивость к большому спектру противоопухолевых препаратов. [3].

Таким образом, управляя процессом аутофагии, можно привести к изменению динамики развития заболеваний.

Ведется активная работа над поиском ключевых биологически активных молекул (факторов роста, цитокинов, физиологически активных веществ, других продуктов культивирования клеток) для стимуляции восстановления структуры и функций органов и тканей, изучаются механизмы клеточной дифференцировки, миграции и пролиферации.

Геннотерапевтический препарат Неовакулген® был разработан Институтом стволовых клеток человека (ИСКЧ) для лечения ишемии нижних конечностей атеросклеротического генеза (хроническая ишемия нижних конечностей /ХИНК/, включая критическую /КИНК/).

Неовакулген® является первым в мире препаратом с механизмом действия, стимулирующим терапевтический ангиогенез, при котором увеличивается количество проходимых капилляров в ишемизированных тканях, улучшается кровоснабжение, тем самым, снижая частоту ампутаций и смертности пациентов.

Препарат Неовакулген® представляет собой высокоочищенную сверхскрученную форму плазмиды pCMV-VEGF165, кодирующую эндотелиальный фактор роста сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) под контролем промотора (управляющего участка ДНК). При проникновении молекул этой плазмиды внутрь клеток человека происходит выработка VEGF, индуцирующего

миграцию, пролиферацию и дифференцировку клеток эндотелия, что приводит к росту кровеносных сосудов (вазкуляризации) в области введения. Эндотелиальные клетки участвуют в таких разнообразных процессах, как вазоконстрикция и вазодилатация, презентация антигенов, а также служат очень важными элементами всех кровеносных сосудов, как капилляров, так и вен или артерий [2].

В перспективе следует ожидать конструирование протезов, имплантов и совместимых стентов, например биодеградируемого билиарного стента с двуслойным клеточным покрытием с функцией искусственного желчного протока [7].

В учреждениях Агентства ФМБА России впервые в стране выполнена 3D-печать тканеинженерного аналога большеберцовой кости кролика с последующей успешной имплантацией модельному животному, отработаны технологии применения клеточных продуктов при лечении реконструкции дефектов костной ткани и дегенеративных изменений суставного хряща, разрывов связок и сухожилий [1].

По мнению экспертов, в течение ближайших 30 лет предполагается избавление от инсулин-зависимого диабета, нейродегенеративных заболеваний, существенно улучшится качество жизни пожилых пациентов, появятся принципиально новые подходы к лечению инфаркта миокарда, восстановлению функций печени, лечению мышечных дистрофий. Применение клеточных систем позволит адресно доставлять терапевтические препараты, в том числе противоопухолевые, к мишеням организма человека. Кроме того, будут предложены технологии восстановления кожных покровов при критических и сверхкритических ожогах, лечения ран и язв [7].

Ученые из университета Неймегена (Radboud Universiteit Nijmegen) в Нидерландах создали гель, который при нагревании не плавится, а, наоборот, застывает, что делает его похожим на нитевидные белковые структуры. Данную субстанцию можно использовать при травмах для остановки кровотока и временного «ремонта» поврежденных органов, что позволит человеку дожить до операции [5].

В настоящее время уделяется особое внимание развитию отдельной области медицины — биотехнологии клеточных препаратов на основе отдельных клеток или группы клеток-предшественников организма человека, обладающих способностью к самообновлению и дифференцировке в специализированные ткани.

Ни одна из технологий, включающих использование стволовых клеток в медицинской практике, к применению не разрешена.

Федеральный закон № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах», подписанный президентом РФ В. В. Путиным, вступает в силу с 1 января 2017 г. и закрепляет следующие положения [9]:

1. Введение понятий «аутологичный, аллогенный и комбинированный биомедицинский клеточный про-

дукт», «клеточная линия», «донор биологического материала», «фальсифицированный, недоброкачественный и контрафактный биомедицинский клеточный продукт» и т. д.

2. Устанавливает правила проведения доклинических и клинических исследований биомедицинских клеточных продуктов, определяет процедуру государственной регистрации уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

3. Предусматривает создание спецификации («паспорта») биомедицинского клеточного продукта, с указанием качественного и количественного состава, биологических и иных характеристик клеточной линии.

4. Устанавливает права и обязанности донора биологического материала с целью производства биомедицинского клеточного продукта, определяет ответственность врачей за разглашение сведений о доноре, за продажу изъятых биологического материала, за вред здоровью донора в результате нарушений условий и порядка процедуры получения биологического материала.

Важно отметить, что пациентам с абсолютным противопоказанием к донорству (например, донор-носителем ВИЧ-инфекции, вирусного гепатита) без каких-либо ограничений будет также доступно лечение аутологичными клеточными препаратами. Только условия производства должны быть под особым контролем, чтобы исключить заражение других клеточных продуктов и защитить персонал от воздействия заведомо инфицированных препаратов.

6. Прописывает важный аспект работы с биомедицинскими клеточными продуктами — создание биобанков для хранения биомедицинского материала и регулирование их деятельности со стороны государства.

Объектом для биотехнологического производства биомедицинских клеточных продуктов могут выступать специальные культивируемые клетки и ткани человека, рассмотрим некоторые индивидуальные инструкции:

*Эпидермис.* Культура эпидермальных кератиноцитов является идеальным тканевым конструктором для органотипической культуры и трансплантационным материалом для пересадки при ожогах и раневых повреждениях (протокол для культуры эпидермальных кератиноцитов был предоставлен Norbert E. Fusenig и Hans J. Urgan Stark, Division of Carcinogenesis and Differentiation, German Cancer Research Center, Im Neuenheimer Feld 280, 6900 Heidelberg, Germany).

*Молочная железа.* Грудное молоко и материал, полученный при редукционной маммопластике, являются пригодными для получения нормального эпителия протоков молочной железы. Метод выделения из молока дает чистые культуры эпителиальных клеток. Оптимизация среды обеспечивает серийные пассажи и клонирование клеток. Культивирование в коллагеновом геле обеспечивает формирование трехмерной структуры, которая хорошо коррелирует с гистологией исходной донорской ткани (протокол для получения культуры клеток из молока представлен Jose Taylor-

Papadimitriou, Cancer Research UK Breast Cancer Biology Group, Guy's Hospital, Thomas Guy House, London SE1 9RT, UK). Молоко ранней стадии лактации (2—7-й дни после родов) или после отнимания ребенка от груди дает самый высокий выход клеток и содержит сгустки эпителия, который способен к пролиферации в культуре. Первичные культуры при росте на среде с сывороткой и добавлением гормонов дают клеточные линии, которые имеют ограниченное количество жизненных циклов, но являются клоногенными. Эти линии обычно, в конечном итоге, оказываются зараженными неэпителиальными клетками «позднего молока».

Культура молока позволяет определить фенотипы иммунологических маркеров, клетки успешно трансформируются при помощи вируса SV40 и используются для генотоксических исследований.

**Шейка матки.** Протокол для культуры эпителиальных клеток шейки матки из биопсийного материала был предоставлен Margaret Stanley, Department of Pathology, University of Cambridge, UK. Выращенные цервикальные кератиноциты могут быть использованы для различных целей, включая исследования папилломавирусного канцерогенеза, стадий дифференцировки, и изучения ответа этих клеток на мутагены и канцерогены.

**Печень.** Культуры клеток из печени взрослого человека не экспрессируют полный набор свойств паренхимы печени, до настоящего времени попытки создания пролиферирующей клеточной линии не были особенно успешными, хотя функционально активные гепатоциты могут быть культивируемыми в определенных строгих условиях. Такие клеточные линии, как Hep-G2, были созданы на основе клеток человеческой гепатомы и сохраняют некоторые метаболические свойства нормальной печени (протокол для культуры выделенных гепатоцитов человека был предоставлен Christiane Guguen-Guillouzo, Hopital de Pontchaillou, INSERM U49, Rue Henri le Guilloux, 35033 Rennes, France).

**Почка.** Описан ряд методов получения первичной культуры ткани почки человека (протокол был предоставлен James McAteer, Stephen Kempson, and Andrew Evan, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN 46202-5120). Первичная культура тканевых фрагментов, извлеченных из внешней коры почки, представляет собой способ выделения клеток, которые проявляют многофункциональные характеристики проксимальных трубочек. Постепенное ферментативное расщепление и грубая фильтрация приводят к получению отдельных и небольших агрегатов клеток, которые при посеве с высокой плотностью дают рост гетерогенной популяции, обогащенной эпителиальными клетками. Донорская ткань обычно включает в себя сегменты почки, полученные при хирургической операции (нефроэктомии, например, при почечноклеточной карциноме), и интактную почечную ткань, которую считали неподходящей для трансплантации (например, в результате нарушенной сосудистой системы). Различия в возрасте и со-

стоянии здоровья донора приводят к тому, что не существует двух эквивалентных образцов почки.

**Бронхиальный и трахеальный эпителий.** Протокол для выделения и культивирования нормальных эпителиальных бронхиальных и трахеальных клеток человека, полученных методом аутопсии, был представлен Moira A. LaVeck и John F. Lechner, National Institutes of Health, Bethesda, MD, Bayer Diagnostics, P.O. Box 2466, Berkeley, CA 94702, USA. Получение чистой культуры клеток бронхиального эпителия (NHBE) происходит в бессывороточной среде, оптимизированной для роста клеток NHBE, в которой не поддерживается пролиферация легочных фибробластов.

**Роговица.** Разработаны клеточные линии эпителия роговицы человека (HCE) с неограниченным временем жизни, признанные производить большое количество клеток для экспериментальных целей. На подложке из фибробластов роговицы в коллагеновом геле получена полная трехмерная тканевая модель (протоколы представлены Carolyn Cahn, Gillette Medical Evaluation Laboratories, 401 Professional Drive, Gaithersburg, MD 20879).

**Суставной хрящ.** Большое количество исследований в области ревматологии сосредоточены на понимании механизмов, которые индуцируют метаболические изменения в суставных хондроцитах при остеоартрозе и ревматоидном артрите (протокол для культивирования клеток из суставного хряща предоставлен Francois Lemare, Sophie Thenet, and Sylvie Demignot of Laboratoire de Pharmacologie Cellulaire de L'Ecole Pratique des Hautes Etudes, Centre de Recherches Biomédicales des Cordeliers, 15 rue de L'Ecole de Médecine, 75006 Paris, France).

**Костная ткань.** Тонкие срезы кости, обработанные EDTA и расщепленные коллагеназой, дают начало культуре остеобластов, которые обладают некоторыми функциональными характеристиками данной ткани. До настоящего времени попытки создания постоянной клеточной линии из нормальных остеобластов не были особенно успешными, клеточные линии получены только из остеосаркомы.

**Сосудистый эндотелий.** Проявляется особый интерес к эндотелиальной клеточной культуре, поскольку потенциальное участие эндотелиальных клеток в сосудистых заболеваниях, восстановлении кровеносных сосудов и ангиогенезе в опухоли весьма значительно. Эндотелиальные клетки могут быть выделены из крупных кровеносных сосудов, включая пупочную вену, а микрососудистые эндотелиальные клетки — из кожи и жировой ткани.

Описан метод получения первичной культуры с высоким содержанием миогенных клеток из биопсии здорового сердца человека.

**Глиальные клетки.** Были выделены и культивированы глиальные клетки из мозга человека, полученная клеточная культура успешно транспортируется для восстановления повреждения спинного мозга.

**Эндокринные клетки.** Проблемы культивирования эндокринных клеток обусловлены относительно малым количеством эндокринных клеток в специфических тканях, в отношении к стромальным и паренхиматозным клеткам. Нормальные человеческие гипофизарные клетки выживают плохо, и большинство выращенных культур аденомы гипофиза человека постепенно утрачивают способность к синтезу гормонов. Получены некоторые культуры клеток, продуцирующие гормон роста [Bossis, et al., 2004], выращена трехмерная культура аденомы гипофиза, секреторирующая пролактин [Guiraud, et al., 1991].

**Долгоживущие культуры клеток костного мозга.** При культивировании цельного костного мозга поддерживаются отношения между стромой и стволовыми клетками, в присутствии соответствующих гематопоэтических клеток и при наличии этого межклеточного взаимодействия, стволовые клетки и специфические предшественники могут делиться в течение более чем нескольких недель. Протокол для долгоживущей культуры гематопоэтических клеток костного мозга представлен Е. Spooncer, Department of Biomolecular Sciences, UMIST, Sackville Street, Manchester M60 1QD, U.K.

**Мультитипотентные стволовые клетки взрослого организма.** Имеется большое количество сообщений о выделении мультитипотентных стволовых клеток из ряда взрослых тканей, включая костный мозг [Suva, et al., 2004], печень [Deng, et al., 2003], головной мозг [Vescovi, et al., 2002; Greco & Recht, 2003], мышцы [Cao, et al., 2003] и пупочный канатик [Sanchez-Ramos, 2002; Newman, et al., 2003]. Идентификация мультитипотентных стволовых клеток из взрослых тканей открывает неожиданно обширную область в биологии стволовых клеток, ранее закрытую из-за существования концепции о тканеспецифичности клеточной регенерации. Это дает начало многим волнующим перспективам для понимания коммитирования и дифференцировки взрослых клеток предшественников.

**Опухолевые клетки** являются ценным источником клеточных линий человека для молекулярных и вирусологических исследований [4].

Так как существующая законодательная база только частично регулирует деятельность по работе с тканями и клетками человека, проводятся исследования с участием добровольцев-доноров, у которых биологический материал получают неинвазивным методом. Примером может служить изучение сохранения остеогенного потенциала культуры мезенхимальных стволовых клеток пульпы выпавших молочных зубов до и после криоконсервации. Данная работа выполнялась при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований на базе учреждения ФГБУ «ЦНИИ-СиЧЛХ» Минздрава России, Москва. Таким образом, авторы доказали, что после криоконсервации в культурах мезенхимальных стволовых клеток пульпы сохраняется остеогенный потенциал и при этом активируется экспрессия гена белка BMP-2, который оказывает ин-

дуцирующее действие на остеопрогениторные клетки, что обуславливает терапевтический эффект клеточных продуктов для костной регенерации.

На базе ФГБНУ «МГНЦ», Москва, ученые оптимизировали протоколы наращивания и дифференцировки в хепо-фрие условиях индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека, полученных из дермальных фибробластов добровольных доноров, с целью дальнейшего получения на их основе нейропротекторных препаратов.

Ученые института ФГБУН Институт биологии развития им. Н. К. Кольцова РАН, Москва, изучали действие белка человека Wnt7a на регуляцию пластичности клеток ретинального пигментного эпителия глаза взрослого человека. Биологический материал получали из глазных яблок умерших доноров в возрасте 41—59 лет. В ходе исследования было установлено плейотропное, контекстно-зависимое влияние белка человека Wnt7a на гетерогенную культуру клеток ретинального пигментного эпителия взрослого человека, активируя в них процессы редифференцировки и регулируя нейральную дифференцировку. Исследование выполнено при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований [7].

Таким образом, новые открытия и реализация научных проектов, поиск подходящей модели патологического состояния человека, качественное проведение клинических исследований приведут к значительным изменениям в терапии заболеваний, позволят гарантировать доступность инновационных технологий на российском фармацевтическом рынке, следовательно существенно улучшится качество жизни пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Доклад Владимира Уйба на расширенном заседании коллегии ФМБА России. 21.04.15 [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [http://fmba.ru/activities/open\\_government/index.php%3Fid\\_4%3D5772](http://fmba.ru/activities/open_government/index.php%3Fid_4%3D5772).
2. Инструкция по применению лекарственного препарата Неоваскулген® для медицинского применения (РУ № ЛП-000671).
3. Ковалева О. В., Шитова М. С., Зборовская И. Б. Аутофагия: клеточная гибель или способ выживания? // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. — 2014. — Т. 7, № 2 — С. 103—113.
4. Культура животных клеток: практическое руководство / Р. Я. Фреши; пер. 5-го англ. изд. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2010. — С. 691.
5. Голландские ученые создали супергель — застывает при нагревании и тает при охлаждении. 25.01.2013. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.newsru.com/world/25Jan2013/gel.html>
6. Нобелевская премия — 2016. 3.10.2016. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.interfax.ru/world/530883>
7. Сборник научных трудов международной научной конференции «Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии». — М.: Группа МДВ, 2016. — 228 с.

8. «Стратегия развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года», утв. распоряжением Правительства РФ от 28 декабря 2012 № 2580-р.

9. Федеральный закон от 23.06.2016 № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах». [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [www.pravo.gov.ru](http://www.pravo.gov.ru).

10. Кошкина Л. Что такое аутофагия и как она поможет в современной медицине? 06.10.2016. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://m.saint-petersburg.ru/m/med/kholopova/352635>.

11. Cancer Drug Improved Cognition and Motor Skills in Small Parkinson's Clinical Trial. Internet portal Georgetown University Medical Center [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [https://gumc.georgetown.edu/news/Cancer-](https://gumc.georgetown.edu/news/Cancer-Drug-Improved-Cognition-and-Motor-Skills-in-Small-Parkinsons-Clinical-Trial)

[Drug-Improved-Cognition-and-Motor-Skills-in-Small-Parkinsons-Clinical-Trial](https://gumc.georgetown.edu/news/Cancer-Drug-Improved-Cognition-and-Motor-Skills-in-Small-Parkinsons-Clinical-Trial).

12. Impact of Nilotinib on Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Biomarkers in Parkinson's Disease (PD Nilotinib). [Электронный ресурс] — Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02954978?term=nilotinib&rank=2>

### ***Контактная информация***

**Хохлов Александр Леонидович** — член-корр. РАН, д. м. н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии, ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: [al460935@yandex.ru](mailto:al460935@yandex.ru)