

О. О. Салагай

ПОДХОДЫ ЕВРОПЕЙСКОГО СОЮЗА К РЕГУЛИРОВАНИЮ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ

***Аннотация.** По оценкам специалистов, клеточные технологии способны принципиальным образом отразиться на облике медицины будущего. Особенности клеточной терапии кроме очевидных преимуществ, могут нести и беспрецедентные риски, что делает необходимым детальное правовое регулирование их допуска до широкого применения.*

В связи с тем, что достижения клеточной биологии являются инновационными для правовых систем всех без исключения государств мира, изучение зарубежного опыта их регулирования представляет немалый научный и практический интерес. Особенно ценен опыт Европейского Союза, как одного из лидеров в области разработки средств клеточной терапии, с одной стороны, и обладателя своеобразной правовой системы, сочетающей элементы национальных правовых систем – с другой. Изучению опыта ЕС в области регулирования оборота клеточных продуктов и посвящена настоящая работа.

Автором исследуется актуальное коммунитарное законодательство, регулирующее процедуру допуска на рынок лекарственных средств для продвинутой терапии, особенности классификации данных продуктов и требования к ним. На основании проведенного анализа делаются некоторые выводы относительно целесообразности оптимизации правового регулирования данной области в Российской Федерации.

***Ключевые слова:** юриспруденция, клетки, ткани, биобезопасность, эффективность, Евросоюз, исследования, лечение, биоматериал, технологии.*

По оценкам специалистов, клеточные технологии способны принципиальным образом отразиться на облике медицины будущего, подобно тому, как открытие анестезии изменило медицину XIX века, а получение антибиотиков – XX-го.

В клинической практике клеточная терапия нашла применение довольно давно при лечении заболеваний крови (Thomas E.D. et al., 1957)¹. Имеются результаты в лечении заболеваний опорно-двигательной системы, эндокринных заболеваний (Russ H.A., Efrat S., 2011)², последствий обширных ожогов кожи и слизистых (Terskikh V.V., Vasiliev A.V., 1999; Liu J. et al., 2010)^{3,4},

аутоиммунных заболеваний (Ra J.C. et al., 2011)⁵. Перечень показаний к применению клеточной терапии и их производных продолжает расширяться: по оценке Анисимова С.В. (2009)⁶, стволовые клетки (и их производные) могут быть использованы в качестве субстрата клеточной терапии широкого спектра заболеваний, в том числе: как объект исследований фундаментальных процессов роста, дифференцировки и старения (поиск факторов роста и дифференцировки, контролирующих эти процессы генов, и т.п.); как биологические маркеры физиологических процессов старения и заболеваний; как модели терапевтических мишеней - для оценки эффективности и изучения механизмов действия кандидатных лекарственных средств и терапевтических подходов основанных на других принципах; как объект (мишень)

¹ Thomas E.D. et al. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. N. Engl. J. Med. 1957.257 (11). 491-496.

² Russ H.A., Efrat S. Development of human insulin-producing cells for cell therapy of diabetes. Pediatr Endocrinol Rev. 2011 Dec;9(2):590-7

³ Terskikh V.V., Vasiliev A.V. Cultivation and transplantation of epidermal keratinocytes. Int Rev Cytol. 1999;188:41-72.

⁴ Liu J. et al. Skin and oral mucosa equivalents: construction and performance. Orthod Craniofac Res. 2010 Feb;13(1):11-20.

⁵ Ra J.C. et al. Stem cell treatment for patients with autoimmune disease by systemic infusion of culture-expanded autologous adipose tissue derived mesenchymal stem cells. J Transl Med. 2011 Oct 21;9:181.

⁶ Анисимов С.В. Клеточная терапия болезни Паркинсона: II. Применение соматических стволовых клеток. Успехи Геронтологии. 2009. 22. №1. С.150-166.

стимулирующего или ингибирующего терапевтического воздействия (для собственных клеток); как субстрат заместительной клеточной терапии; как средства адресной доставки лекарственных веществ в ткани; как средства для адресной доставки в ткани субстанций, визуализируемых в ходе диагностических процедур; как средства адресной доставки в ткани генетического материала; как источник биологически активных веществ и, возможно, для некоторых других целей.

По некоторым оценкам, объем рынка продуктов для регенеративной медицины к 2015 году составит не менее 1,5 млрд. долларов США, а через 15 лет – не менее 15-20 млрд. долларов⁷.

Особенности клеточной терапии кроме очевидных преимуществ, могут нести и беспрецедентные риски, что делает необходимым детальное правовое регулирование их допуска до широкого применения.

В связи с тем, что достижения клеточной биологии являются инновационными для правовых систем всех без исключения государств мира, изучение зарубежного опыта их регулирования представляет немалый научный и практический интерес. Особенно ценен опыт Европейского Союза, как одного из лидеров в области разработки средств клеточной терапии, с одной стороны, и обладателя своеобразного наднационального правопорядка, сочетающего элементы национальных правовых систем – с другой.

Ранее некоторым аспектам регулирования клеточных продуктов уделялось внимание ученых-правоведов. Однако это внимание сосредотачивалось преимущественно на общих вопросах проведения биомедицинских исследований и применении новых технологий (Тарасьянц Е.В., 2010⁸; Концевенко А.С., 2012⁹). Имеются также работы, посвященные вопросам регулирования биотехнологий в целом (Шевердин А.В., 2012)¹⁰ и биомедицинских технологий – в частности (Кравцов Р. В., Караваева Е. И., 2005)¹¹. Изучения опыта ЕС в области регулирования оборота клеточных продуктов

не проводилось, что и определило цель настоящего исследования.

Однако прежде чем начать характеристику правового поля для описываемой категории продуктов, необходимо сказать несколько слов о соответствующей терминологии, используемой в праве Европейского Союза. Согласно действующему коммунитарному законодательству продукты, содержащие в себе клетки для лечения, подпадают под категорию лекарственных средств, именуемых «advanced therapy medicinal products». До настоящего времени не предложено единого перевода данного понятия на русский язык. На наш взгляд, наиболее адекватным является перевод - «лекарственные средства для передовой терапии» (ЛСПТ), который и будет использоваться в настоящей работе.

Отметим, что в специальной литературе в отношении ЛСПТ используются также термины «клеточный продукт» и «клеточный препарат». Проведенный нами контент-анализ выборки из более чем 10 000 русскоязычных публикаций по данному вопросу показывает, что более употребляемым является термин «клеточный продукт», что, вероятнее всего, связано с двумя моментами: во-первых, это понятие калькирует английское «cell product», используемое в западной литературе для обозначения средств для клеточной терапии; во-вторых, под данное определение подпадают также продукты клеток – то есть вещества, клетками продуцируемые. С юридической точки зрения любое из этих понятий имеет право на существование, однако с точки зрения перевода (а, следовательно, в известной степени и удобства аппроксимации отечественного законодательства с европейским) термин «клеточный продукт», на наш взгляд, более предпочтителен, как имеющий прямой эквивалент в английском языке. Что же касается термина «клеточный препарат», то, скорее всего, он будет переводиться на английский язык также как «клеточный продукт» (cell product) по аналогии с лекарственным средством (medicinal product).

Исторически система регулирования правоотношений, возникающих при выводе на рынок продуктов для клеточной терапии, складывалась в Европейском Союзе в рамках регулирования обращения лекарственных средств. Первые акты по этому вопросу были приняты институциональными органами Европейского Сообщества еще в начале 60х годов. В 1965 году под впечатлением от «талидомидовой» трагедии Сообщество принимает Директиву 65/65/ЕЕС по сближению положений, установленных законом, регламентом или административными мерами, касательно патентованных лекарственных средств, в которой содержится указание на оценки безопасности, эффективности и терапевтической пользы как критерии принятия решения о допуске

⁷ Regenerative Medicine - A Global Strategic Business Report. Global Industry Analysts, Inc., 2010, 381 P.

⁸ Тарасьянц Е.В. Международная защита и поощрение прав человека в области биомедицинских исследований: Дис. ... канд. юрид. наук. М., 2010. 197 с.

⁹ Концевенко А.С. Правовое регулирование биомедицинских исследований и применения новых биотехнологий в Европейском Союзе: Дис. ... канд. юрид. наук. М., 2011. 165 с.

¹⁰ Шевердин А.В. Создание и использование биотехнологий: история вопроса. Журнал российского права. 2012. №6. С. 118-126.

¹¹ Кравцов Р. В., Караваева Е. И. Биомедицинские технологии: вопросы правового регулирования и ответственности. Сибирский юридический вестник. 2005. №3. С. 7-12.

препарата на рынок. Данные критерии лежат в основе описываемого законодательства ЕС и сегодня. Затем в 1987 году была принята Директива 87/22/ЕЕС о сближении национальных мер, касающихся поступления на рынок высокотехнологичных лекарственных средств, в особенности полученных биотехнологически, предполагающая процедуру согласования. Данный акт стал первым предшественником современной системы документов, регулирующих ЛСПТ в ЕС. Интересно также заметить, что указанные инициативы были предприняты институциональными органами Сообщества в рамках построения общего рынка, поскольку собственно здравоохранительные полномочия появились у ЕС только лишь с принятием Маастрихтского договора в 1992 году.

В настоящее время согласно статье 168 Договора о функционировании Европейского Союза Европейский Парламент и Совет ЕС в рамках обычной законодательной процедуры могут принимать меры, направленные на установление высоких стандартов качества и безопасности лекарственных средств и изделий медицинского назначения. Актуальное законодательство Евросоюза о ЛСПТ включает акты общего характера, регулирующие вопросы оборота лекарственных средств и медицинских изделий в целом, требования к работе с клетками и тканями человека, а также специальное законодательство, предметом которого являются только ЛСПТ. К актам общего характера могут быть отнесены Кодекс сообщества о лекарственных средствах, применяемых у человека (директива 2001/83/ЕС), директива 2001/20/ЕС о сближении законов, регламентов и административных положений государств-членов, касающихся применения надлежащей клинической практики при проведении клинических исследований лекарственных средств, применяемых у человека, директива 2004/23/ЕС об установлении стандартов качества и безопасности донорства, заготовки, тестирования, переработки, сохранения, хранения и распространения человеческих тканей и клеток, регламент 726/2004 об установлении процедур Сообщества по допуску на рынок и надзору за лекарственными средствами для медицинского и ветеринарного применения и основании Европейского агентства по лекарственным средствам. Специальное законодательство составляет регламент 1394/2007 о лекарственных средствах продвинутой терапии, а также отдельные специальные нормы в регламенте 726/2004 и директиве 2001/83/ЕС.

Под лекарственными средствами продвинутой терапии европейский законодатель понимает три группы продуктов (регламент 1394/2007, директива 2001/83/ЕС): лекарственные средства для генной терапии (продукты, чей терапевтический эффект связан с содержащимися в них рекомбинантными нуклеиновыми кислотами,

которые используются у человека для регулирования, восстановления, замещения, дополнения, удаления последовательностей генов), лекарственные средства для терапии соматическими клетками (продукты, чей терапевтический эффект обусловлен содержащимися в них клетками или тканями, подвергнутыми основательным манипуляциям с целью изменения их биологических характеристик, физиологических функций, структурных особенностей, или же клетками, принципиальные функции которых различны у донора и реципиента), продукты тканевой инженерии (продукты, содержащие клетки или ткани, полученные методом тканевой инженерии – то есть подвергнутые основательным манипуляциям с целью достижения требуемых для регенерации, восстановления или замещения биологических характеристик, физиологических функций и структурных особенностей). Процедура допуска на рынок всех ЛСПТ практически идентична: различаются лишь требования к группам продуктов, определяемые их свойствами.

Ни одно ЛСПТ не может быть выпущено на рынок Сообщества, до тех пор, пока в отношении него не будет получено соответствующее разрешение на коммунитарном уровне (статья 3 регламента 726/2004). Иными словами, в отношении данной группы средств применяется процедура централизованной авторизации. Причина этого в том, что многолетний опыт, полученный в связи с применением директивы 87/22/ЕЕС, показал необходимость централизации для обеспечения высокого уровня научной оценки и сохранения таким образом доверия пациентов и медицинских работников. Кроме того, это способ эффективно поддерживать целостность внутреннего рынка.

Исключение из описанного требования составляют ЛСПТ, которые будут применяться лишь в пределах одного государства-члена в одном медицинском учреждении по индивидуальным показаниям под исключительную ответственность лечащего врача. Для данных продуктов требуется лишь прохождение внутригосударственных разрешительных процедур. Второе исключение – продукты, которые были ранее допущены на европейский рынок (они должны к определенному сроку быть приведены в соответствие с требованиями ЕС). Данные исключения уже начинают активно использоваться с целью миновать требование об общеевропейской регистрации и ускорить применение инновационных продуктов в клинике (Buchholz C.J. et al., 2012)¹². В то же время, ряд авторов (например, P. Van Wilder, 2012) отмечают сомнительность введенных исключений,

¹² Buchholz C.J. et al. The European hospital exemption clause-new option for gene therapy? *Hum Gene Ther.* 2012 Jan;23(1):7-12.

полагая их своеобразной брешью в биобезопасности¹³. По нашему мнению, норма о возможности применения национального режима в отношении отдельных ЛСПТ является справедливой в свете того, что большого опыта применения клеточных продуктов в мире не имеется, и многие из этих продуктов носят эксклюзивный характер, что делает их выведение на общеевропейский рынок преждевременным.

Процедуры, связанные с допуском ЛСПТ на рынок, находятся в ведении Европейского агентства по лекарственным средствам, созданного в 2004 году на базе своего предшественника - Европейского агентства по оценке лекарственных средств, которое функционировало в ЕС с 1993 года. Основная задача Агентства – обеспечение Сообщества и Государств-членов наилучшей научной оценкой с тем, чтобы позволить им осуществлять свои полномочия по регистрации и надзору, основываясь на едином подходе к оценке качества, безопасности и эффективности высокотехнологичных продуктов. Агентством осуществляется координация научной оценки лекарственных средств, подвергающихся разрешительным процедурам Сообщества, предоставление научных заключений и проведение консультаций, координация фармаконадзора, проверки соответствия требованиям GMP, GLP, GCP, координация работы официальных контрольных лабораторий или иных, назначенных государством-членом лабораторий, при проведении экспертизы ЛСПТ.

Выработка позиции Агентства по любым вопросам, касающимся выведения продукта на рынок, осуществляется Комитетом по лекарственным средствам (далее – КЛС). Данный Комитет, в свою очередь, по всем вопросам научной оценки ЛСПТ должен консультироваться с Комитетом по передовым методам лечения (Committee for Advanced Therapies, далее - КПАТ), который, собственно, и подготавливает проект решения Комитета по лекарственным средствам. В состав КПАТ входят пять членов от Комитета по лекарственным средствам (с заместителями), по одному члену (с заместителем) от каждого государства, представители которых не делегированы от Комитета по лекарственным средствам, два представителя (с заместителями), назначенные Еврокомиссией на основании публичного сбора предложений после консультации с Европарламентом, представляющие врачебное сообщество, а также два представителя Еврокомиссии от пациентских организаций, назначенные по аналогичной процедуре. КПАТ должен быть сформирован так, чтобы обеспечивать компетенции по

научным областям, связанным с ЛСПТ. Не менее двух членов совета и двух заместителей должны обладать научным опытом в области медицинских изделий. Члены Комитета назначаются на трехлетний период (с возможностью переназначения). Их имена и уровень квалификации должны быть доступны для публичного ознакомления.

Срок подготовки КЛС своего мнения не должен превышать 210 дней, из которых не менее 80 дней должно отводиться на анализ научных данных. Существует, однако, и ускоренная процедура (150 дней), которая может применяться в отношении продуктов, составляющих большой интерес с точки зрения общественного здоровья или инноваций.

При подготовке заключения КЛС должен убедиться, что установленные европейским законодательством требования к ЛСПТ (директива 2001/83/ЕС) соблюдены. Эти требования включают основные требования к лекарственным средствам, а также дополнительные требования, предполагающие специфическую оценку риска данных продуктов. Факторы риска, которые должны браться во внимание, включают: источник клеток (аутологичные, аллогенные, ксеногенные), способность пролиферировать, дифференцироваться и вызывать иммунный ответ, степень изменения клеток, комбинирование клеток с биоактивными молекулами или структурными материалами, длительная функциональность, онкогенность, способ применения и др.

Оценке при регистрации будут подвергаться исходный материал, процесс производства, характеристика продукта и стратегии контроля, эксципиенты, исследования развития, референсные материалы.

Все манипуляции, проводимые с клетками и тканями человека в процессе приготовления ЛСПТ должны соответствовать общим требованиям, предъявляемым директивой 2004/23/ЕС к такого рода работам¹⁴. Коммунитарное законодательство, кроме прочего, устанавливает, что клетки, входящие в состав лекарственных средств для передовой терапии, должны в принципе получаться от добровольного и безвозмездного донора.

Комитет самостоятельно определяет, какого объема анализ должен быть проведен. При необходимости он может просить официальную лабораторию по контролю лекарственных средств или иную лабораторию, назначенную для соответствующих целей государством-членом, протестировать исходные материалы, промежуточные продукты, любые другие составляющие, с тем чтобы убедиться, что использованные методы контроля явля-

¹³ Van Wilder P. Advanced Therapy Medicinal Products and Exemptions to the Regulation 1394/2007: How Confident Can We be? An Exploratory Analysis. *Front Pharmacol.* 2012;3:12.

¹⁴ Салагай О.О. Общие положения права Европейского Союза, применимые к клеткам и тканям человека. *Медицинское право.* 2011. №5. С. 6-11.

ются удовлетворительными. Официальная лаборатория по контролю лекарственных средств – это учреждение, входящее в сеть, которую в 1994 году сформировали Комиссия ЕС и Совет Европы для обеспечения взаимного признания результатов исследований, проведенных на территориях разных государств, обеспечения единства подходов и, следовательно, избегания дублирования работы и перерасхода средств. Комитет может также предложить заявителю представить дополнительные устные или письменные разъяснения в установленный временной период. Имеется возможность привлечения национальных экспертов. Некоторые европейские авторы (в частности, Bignami F. et al., 2011) отмечают, что в регулировании обращения ЛСПТ должно принимать активное участие не только профессиональное сообщество и органы власти, но и пациенты. Такое участие, реализуемое сегодня на этапе клинических исследований, должно завтра перерасти в активную роль в процедуре фармаконадзора¹⁵. Это, однако, вопрос будущего.

Решение КЛС доводится до заявителя, который имеет право в случае несогласия потребовать его пересмотра. В таких обстоятельствах Комитет повторно рассматривает первоначальные материалы (без представления дополнительных) в течение 60 дней, вынося окончательное заключение.

В течение 15 дней заключение КЛС передается Европейской Комиссии, которая принимает окончательное решение в течение 15 дней после завершения предусмотренных для нее решением Совета 1999/468/ЕС процедур, в том числе с участием государств-членов и постоянного комитета по лекарственным средствам. Государства-члены представляют свои мнения относительно проекта решения Комиссии в течение 22 дней. При этом, если государства-члены в своих письменных позициях поднимают важные научные или технические вопросы, которые первоначально были вне фокуса внимания Агентства, то процедура регистрации приостанавливается, а документы передаются в Агентство для дальнейшего изучения.

Важно отметить, что решение Еврокомиссии может не совпадать с мнением Агентства: в таком случае Комиссии надлежит мотивировать данное несогласие. После принятия Комиссией окончательного решения, Агентством распространяются материалы, касающиеся зарегистрированного продукта, в частности, резюме его характеристик, детали условий применения и т.д.

Разрешение Евросоюза на допуск продукта к обращению на внутреннем рынке действует в течение 5 лет,

после чего должна быть проведена повторная процедура оценки. Данное разрешение аннулируется, если продукт не был выведен на рынок в течение 3 лет с момента регистрации, или же, будучи выведенным, фактически на рынке отсутствовал.

В отношении ЛСПТ действует система фармаконадзора, осуществляемая по аналогии с таковой для лекарственных средств.

Европейский законодатель устанавливает также восьмилетний период защиты эксклюзивности данных, а также десятилетний период рыночной защиты, который может быть продлен до 11 лет, если в течение первых восьми лет держатель получает разрешение на применение продукта по одному или более новому показанию, которое на основании научной оценки даст существенный клинический эффект в сравнении с существующими средствами лечения.

Изложенное позволяет заключить, что в Европейском Союзе действует система регистрации ЛСПТ, основными свойствами которой являются ее историчность, централизованность, наличие отдельного органа, ответственного за регистрационный процесс, научная обоснованность принимаемых решений, соблюдение высоких требований к эффективности и безопасности продукта. Данная система помещена в жесткие рамки нормативно-правового регулирования, осуществляемого общими и специальными актами, носящими обязательный для исполнения характер (регламенты и директивы), что в известной степени сближает их по своей природе с федеральными законами в России.

В то же время, действующие в настоящее время правовые акты, регулирующие оборот клеточных продуктов в Российской Федерации, весьма несовершенны. Стоит согласиться с оценкой Васильева А.В. и соавт. (2010)¹⁶, отметивших, что без внимания до сих пор остаются такие важные вопросы в работе с биологическим материалом, как обеспечение биологической безопасности и контроля качества продуктов клеточных технологий, стандартизации методов доклинических испытаний, организация и контроль проведения клинических исследований. Действующий механизм вхождения клеточных продуктов на рынок не основан на проведении экспертиз их безопасности и эффективности официальным органом: не предполагается детального описания и анализа с точки зрения оценки стабильности клеток, их загрязненности и зараженности, онкогенности и тератогенности. Отсутствие четкого правового регулирования, с одной

¹⁵ Bignami F. et al. Participation of patients in the development of advanced therapy medicinal products. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2011;54(7):839-42.

¹⁶ Васильев А.В. и соавт. Правовые аспекты научных исследований в области развития клеточных технологий и внедрения их в клиническую практику. *Медицинское право*. 2010. №3. С. 9-14.

стороны, не позволяет обеспечить безопасность пациентов при применении клеточных продуктов, с другой стороны - тормозится развитие самих биомедицинских технологий, поскольку для добросовестных исследователей не понятен механизм перехода от лабораторного эксперимента к применению клеточных продуктов у человека, интерес к инвестированию в данную область снижается.

Таким образом, необходимость оптимизации правового регулирования в данной области не вызывает сомнения. В то же время очевидно, что такое регулирование должно быть равномерным. Твердо стоя на защите биологической безопасности населения, право не должно вызывать коллапса научных исследований в области клеточной биологии. Более того, учитывая высокую скорость накопления новых знаний по данной проблематике, регуляторная схема должна быть гибкой и подвергаться регулярному мониторингу эффективности. То, что является эффективным сегодня, может серьез-

но воспрепятствовать оптимальной динамике данной области в будущем.

Заполнить имеющуюся правовую лагуну в области регулирования клеточных технологий в Российской Федерации призван разработанный в соответствии с поручением Правительства РФ проект федерального закона «Об обращении биомедицинских клеточных продуктов». Данный законопроект предполагает введение аналогичной европейской системы регистрации биомедицинских клеточных продуктов, основанной на оценке их безопасности и эффективности. Полагаем, что принятие законопроекта, разработанного с участием представителей научной общественности, будет способствовать обеспечению биологической безопасности населения и сближению нормативного регулирования в исследуемой области с правом Европейского Союза, что соответствует как внешнеполитическим интересам Российской Федерации, так и ее международным обязательствам.

Библиография

1. Анисимов С.В. Клеточная терапия болезни Паркинсона: II. Применение соматических стволовых клеток. Успехи Геронтологии. 2009. 22. №1. С.150-166.
2. Васильев А.В. и соавт. Правовые аспекты научных исследований в области развития клеточных технологий и внедрения их в клиническую практику. Медицинское право. 2010. №3. С. 9-14.
3. Концевенко А.С. Правовое регулирование биомедицинских исследований и применения новых биотехнологий в Европейском Союзе: Дис. ... канд. юрид. наук. М., 2011. 165 с.
4. Кравцов Р. В., Караваева Е. И. Биомедицинские технологии: вопросы правового регулирования и ответственности. Сибирский юридический вестник. 2005. №3. С. 7-12.
5. Салагай О.О. Общие положения права Европейского Союза, применимые к клеткам и тканям человека. Медицинское право. 2011. №5. С. 6-11.
6. Тарасьянц Е.В. Международная защита и поощрение прав человека в области биомедицинских исследований: Дис. ... канд. юрид. наук. М., 2010. 197 с.
7. Швердин А.В. Создание и использование биотехнологий: история вопроса. Журнал российского права. 2012. №6. С. 118-126.
8. Bignami F. et al. Participation of patients in the development of advanced therapy medicinal products. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2011;54(7):839-42.
9. Buchholz C.J. et al. The European hospital exemption clause - new option for gene therapy? Hum Gene Ther. 2012 Jan;23(1):7-12.
10. Liu J. et al. Skin and oral mucosa equivalents: construction and performance. Orthod Craniofac Res. 2010 Feb;13(1):11-20.
11. Ra J.C. et al. Stem cell treatment for patients with autoimmune disease by systemic infusion of culture-expanded autologous adipose tissue derived mesenchymal stem cells. J Transl Med. 2011 Oct 21;9:181.
12. Regenerative Medicine - A Global Strategic Business Report. Global Industry Analysts, Inc., 2010, 381 P.
13. Russ H.A., Efrat S. Development of human insulin-producing cells for cell therapy of diabetes. Pediatr Endocrinol Rev. 2011 Dec;9(2):590-7
14. Terskikh V.V., Vasiliev A.V. Cultivation and transplantation of epidermal keratinocytes. Int Rev Cytol. 1999;188:41-72.
15. Thomas E.D. et al. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. N. Engl. J. Med. 1957.257 (11). 491-496.

16. Van Wilder P. Advanced Therapy Medicinal Products and Exemptions to the Regulation 1394/2007: How Confident Can We be? An Exploratory Analysis. *Front Pharmacol.* 2012;3:12.

References (transliteration)

1. Anisimov S.V. Kletochnaya terapiya bolezni Parkinsona: II. Primenenie somaticheskikh stvolovykh kletok. *Uspekhi Gerontologii.* 2009. 22. №1. S.150-166.
2. Vasil'ev A.V. i soavt. Pravovye aspekty nauchnykh issledovaniy v oblasti razvitiya kletochnykh tekhnologiy i vnedreniya ikh v klinicheskuyu praktiku. *Meditsinskoe pravo.* 2010. №3. S. 9-14.
3. Kontsevenko A.S. Pravovoe regulirovanie biomeditsinskikh issledovaniy i primeneniya novykh biotekhnologiy v Evropeyskom Soyuze: Dis. ... kand. yurid. nauk. M., 2011. 165 s.
4. Kravtsov R. V., Karavaeva E. I. Biomeditsinskie tekhnologii: voprosy pravovogo regulirovaniya i otvetstvennosti. *Sibirskiy yuridicheskiy vestnik.* 2005. №3. S. 7-12.
5. Salagay O.O. Obshchie polozheniya prava Evropeyskogo Soyuzha, primenimye k kletkam i tkanyam cheloveka. *Meditsinskoe pravo.* 2011. №5. S. 6-11.
6. Taras'yants E.V. Mezhdunarodnaya zashchita i pooshchrenie prav cheloveka v oblasti biomeditsinskikh issledovaniy: Dis. ... kand. yurid. nauk. M., 2010. 197 s.
7. Sheverdin A.V. Sozdanie i ispol'zovanie biotekhnologiy: istoriya voprosa. *Zhurnal rossiyskogo prava.* 2012. №6. S. 118-126.
8. Bignami F. et al. Participation of patients in the development of advanced therapy medicinal products. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2011;54(7):839-42.
9. Buchholz C.J. et al. The European hospital exemption clause-new option for gene therapy? *Hum Gene Ther.* 2012 Jan;23(1):7-12.
10. Liu J. et al. Skin and oral mucosa equivalents: construction and performance. *Orthod Craniofac Res.* 2010 Feb;13(1):11-20.
11. Ra J.C. et al. Stem cell treatment for patients with autoimmune disease by systemic infusion of culture-expanded autologous adipose tissue derived mesenchymal stem cells. *J Transl Med.* 2011 Oct 21;9:181.
12. *Regenerative Medicine - A Global Strategic Business Report.* Global Industry Analysts, Inc., 2010, 381 P.
13. Russ H.A., Efrat S. Development of human insulin-producing cells for cell therapy of diabetes. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2011 Dec;9(2):590-7
14. Terskikh V.V., Vasiliev A.V. Cultivation and transplantation of epidermal keratinocytes. *Int Rev Cytol.* 1999;188:41-72.
15. Thomas E.D. et al. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* 1957.257 (11). 491-496.
16. Van Wilder P. Advanced Therapy Medicinal Products and Exemptions to the Regulation 1394/2007: How Confident Can We be? An Exploratory Analysis. *Front Pharmacol.* 2012;3:12.