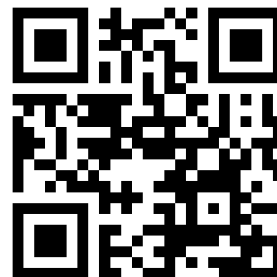


УДК 57.085.23

**АЛГОРИТМ *IN VITRO* ОЦЕНКИ БИОСОВМЕСТИМОСТИ
БИОМАТЕРИАЛОВ ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ
ТКАНИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ
СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК**

Александрова С.А.

Институт цитологии РАН

**AN *IN VITRO* ALGORITHM FOR ASSESSING THE BIOCOMPATIBILITY
OF BIOMATERIALS FOR BONE REGENERATION
USING MESENCHYMAL STROMAL CELLS**

Aleksandrova S.A.

Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences

Аннотация

Разработка новых биоматериалов для замещения дефектов костной ткани предполагает стандартизированную доклиническую оценку их биосовместимости и функциональной активности. Методологической основой такой оценки служат подходы, описанные в серии стандартов ISO 10993. В работе представлен последовательный алгоритм, апробированный в Центре клеточных технологий Института цитологии РАН, позволяющий комплексно оценить биосовместимость и остеоиндуктивный потенциал биоматериалов *in vitro* с использованием мезенхимальных стромальных клеток (МСК). Алгоритм включает четыре этапа: (1) оценку цитотоксичности по ГОСТ Р ИСО 10993-5-2023 с использованием экстракционного метода и МТТ-теста; (2) анализ адгезии и (3) пролиферации клеток на поверхности материала с применением фазово-контрастной, сканирующей электронной и флуоресцентной микроскопии; а также (4) оценку остеогенной дифференцировки МСК по экспрессии генов, активности щелочной фосфатазы и минерализации внеклеточного матрикса. Подход позволяет объективно ранжировать материалы и отбирать перспективные кандидаты для дальнейших *in vivo*-испытаний.

Ключевые слова: клеточные технологии, доклинические исследования, тест-системы *in vitro*, биосовместимость, цитотоксичность, остеоиндукция, биоматериалы, мезенхимальные стромальные клетки.

Abstract

The development of new biomaterials for the repair of bone tissue defects requires a standardized preclinical assessment of their interaction with living cells. The paper presents a consistent methodological algorithm tested at the Center for Cellular Technologies of the Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences, which allows a comprehensive assessment of the biocompatibility and osteoinductive potential of biomaterials *in vitro* using mesenchymal stromal cells (MSCs). The algorithm includes three stages: (1) cytotoxicity assessment according to GOST R ISO 10993-5-2023 using extraction method and MTT test; (2) analysis of cell adhesion and (3) proliferation on the surface of a material using light, scanning electron and fluorescent microscopy; and (4) assessment of osteoinductive potential through gene expression, alkaline phosphatase activity and matrix mineralization. The approach allows to objectively rank materials and select promising candidates for further *in vivo* trials.

Keywords: cellular technologies, preclinical studies, *in vitro* test systems, biocompatibility, cytotoxicity, osteoinduction, biomaterials, mesenchymal stromal cells.

Ссылка для цитирования: Александрова С.А. Алгоритм *in vitro* оценки биосовместимости биоматериалов для регенерации костной ткани с использованием мезенхимальных стромальных клеток // Бюллетень инновационных технологий. – 2026. – Т. 10. – № 1 (37). – С. 74-79. – EDN YGWGEU.

Введение

Разработка новых биоматериалов для замещения дефектов костной ткани при различных патологиях – одно из приоритетных направлений регенеративной медицины. Успешное внедрение таких материалов в клиническую практику

основывается на предварительной стандартизированной оценке их взаимодействия с живыми клетками. Особенно актуальна задача раннего отбора перспективных кандидатов на этапе доклинических исследований, что позволяет мини-

минимизировать риски неудачных *in vivo*-экспериментов и сократить сроки разработки.

Цель настоящей работы – описать последовательную методологическую схему, апробированную в течение более чем 10 лет в Центре клеточных технологий Института цитологии РАН, которая позволяет комплексно оценить биоматериалы на ключевых этапах *in vitro*-тестирования: от скрининга цитотоксичности до оценки остеоиндуктивного потенциала [1, 2, 3]. Предлагаемый подход может быть использован разработчиками новых материалов и исследовательскими центрами для стандартизации доклинических испытаний.

Обоснование выбора клеточной модели.

Первый принципиальный этап оценки биоматериалов – обоснованный выбор клеточной модели *in vitro*. От этого зависит достоверность получаемых данных и их прогностическая ценность для последующих *in vivo*-испытаний.

Для тестирования материалов, предназначенных для замещения дефектов костной ткани, оптимальной моделью являются мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (МСК). Эти клетки обладают рядом ключевых свойств, релевантных для оценки биоматериалов: способность к адгезии на различных субстратах, пролиферации, чувствительность к физико-химическим сигналам поверхности и потенциал к остеогенной дифференцировке. МСК могут быть получены из различных источников, включая костный мозг, жировую ткань, Вартонов студень пупочного канатика и других тканей [4]. При этом для оценки костных имплантатов предпочтение отдают МСК костного мозга как наиболее физиологически релевантному источнику.

Международным обществом клеточной терапии (ISCT) были определены критерии популяции МСК. К общим признакам таких клеток относят: фибробластоподобную морфологию; экспрессию набора специфических поверхностных антигенов, т.е., не менее 95% популяции клеток должны экспрессировать CD105, CD73 и CD90; при этом должна отсутствовать экспрессия CD45, CD34, HLA class II, CD14 или CD11b, CD79a, или CD19; способность к адгезии; мультипотентность (дифференцировка в остеобласты, адипоциты и хондробласты) [5].

В настоящее время в ЦКП «Коллекции культур клеток позвоночных» (Институт цитологии РАН, г. Санкт-Петербург) получено и охарактеризовано более 12 линий МСК человека разного происхождения [4]. В частности, были получены МСК из эмбриональных стволовых клеток (ЭСК) и из других источников, включая внезародышевые, эмбриональные и постнатальные ткани. Также выделены и частично охарактеризованы культуры МСК костного мозга крысы и кролика (новорожденных и взрослых особей). Особенностью диплоидных культур МСК является высокая пролиферативная активность и способность к направленной дифференцировке под влиянием определенных индукторов. Для остеогенной дифференцировки используются дексаметазон, аскорбиновая кислота, органические фосфаты (в

частности β-глицерофосфат), дигидроксивитамин D3, некоторые белки семейства костных морфогенетических белков (BMP) и др. [6].

Подготовка образцов биоматериалов к тестированию. Перед оценкой биосовместимости образцы биоматериалов стандартизируют по размерам, очищают и стерилизуют.

Размеры и форма образцов. Для обеспечения сопоставимости результатов и совместимости с лабораторным оборудованием используют следующие параметры:

- твёрдые материалы (диски, блоки) – диаметр 6–15 мм, толщина до 3 мм (для 24- и 96-луночных планшетов соответственно);

- сыпучие и гранулированные материалы – навеска 10–50 мг на лунку с учётом пористости;

- трёхмерные пористые скаффолды – размеры, полностью покрывающие дно лунки без контакта со стенками.

Очистка поверхности. Перед стерилизацией образцы промывают в стерильном фосфатно-солевом буфере (PBS) или стерильной дистиллированной воде для удаления частиц производства (абразив, пыль, ионы металлов). Для металлических образцов допустимо кратковременное погружение в этанол 70 % с обязательным последующим ополаскиванием в стерильном PBS для удаления остатков спирта. Полимерные, белковые и композитные материалы органическими растворителями не обрабатывают во избежание нарушения структуры и функциональных свойств.

Стерилизация. Культивирование МСК требует строгой асептики: даже следовые количества микроорганизмов приводят к контаминации культуры и искажению результатов. В условиях академической лаборатории, где недоступны промышленные методы низкотемпературной стерилизации (гамма-облучение, плазма, оксид этилена), применяют термические режимы – автоклавирование (121 °C, 15–20 мин) или сухожаровую обработку (160–180 °C, 60 мин). Однако многие современные биоматериалы (полимерные, композитные, содержащие термолабильные компоненты) не сохраняют структуру и функциональные свойства при таких условиях: возможны деформация, спекание пор, разрушение микрорельефа или выделение продуктов деградации.

В связи с этим в рамках предлагаемого алгоритма рекомендуется поступление образцов в стерильном виде от производителя. Сопроводительная документация должна содержать:

- метод стерилизации;
- подтверждение её эффективности (в соответствии с ГОСТ Р ИСО 11737);
- данные об отсутствии изменений структуры и состава материала после обработки.

Предварительное кондиционирование (опционально). Непосредственно перед засевом клеток гидрофобные или инертные поверхности могут подвергаться кратковременной инкубации в полной культуральной среде (30–60 мин, 37 °C) для адсорбции белков сыворотки, что улучшает начальную адгезию клеток.

Такой подход к подготовке образцов обеспечивает воспроизводимость экспериментов, минимизирует артефакты, связанные с физико-химическими изменениями материала, и повышает прогностическую значимость *in vitro*-оценки для последующих этапов разработки.

Оценка биосовместимости

Согласно ГОСТ Р ИСО 10993-1, биосовместимость определяется как «способность медицинского изделия или материала функционировать с соответствующей реакцией организма при конкретном применении». Характер допустимой реакции определяется целевым назначением изделия. Для биоматериалов, предназначенных для замещения дефектов костной ткани, ожидаемой реакцией является активная остеоинтеграция – устойчивая адгезия остеопрогениторных клеток, их пролиферация и дифференцировка с последующим формированием новой костной ткани.

Серия стандартов ГОСТ Р ИСО 10993 предусматривает иерархическую оценку биосовместимости. На первом уровне проводят скрининговые *in vitro*-тесты (в первую очередь цитотоксичность по ГОСТ Р ИСО 10993-5-2023), позволяющие отсеять материалы с выраженными токсическими свойствами. На втором уровне выполняют комплексные *in vivo*-испытания (имплантация, системная токсичность, генотоксичность и др.), верифицирующие безопасность и функциональную пригодность материала в организме.

Предлагаемый нами алгоритм комплексной оценки остеозамещающих материалов включает последовательные тесты от базовой цитотоксичности к функциональным параметрам – адгезии, пролиферации и остеогенной дифференцировке мезенхимальных стромальных клеток. Такой подход не противоречит требованиям ГОСТ Р ИСО 10993-5, а дополняет их в соответствии с принципом «конкретного применения», заложенным в ГОСТ Р ИСО 10993-1. В результате формируется прогностическая модель, позволяющая не только исключить токсичные материалы, но и дифференцировать биосовместимые образцы по их потенциалу поддерживать регенерацию костной ткани. Материалы, успешно прошедшие все этапы *in vitro*-оценки, рекомендуются для верификации на втором уровне (*in vivo*).

Этап I: Оценка цитотоксичности. Первый обязательный этап доклинической оценки любого биоматериала – проверка на цитотоксичность. Согласно ГОСТ Р ИСО 10993-5-2023 [7] этот этап позволяет выявить потенциальные токсические эффекты, обусловленные выщелачиванием химических компонентов (остатки мономеров, пластификаторы, продукты стерилизации) или физико-химическими свойствами материала.

В работе применяют экстракционный метод, рекомендованный стандартом: образцы инкубируют в полной питательной среде (DMEM или α -MEM, в зависимости от требований клеточной

линии) при 37 °С в течение 24 ч. Полученный экстракт используют для культивирования МСК.

Поскольку остеозамещающие материалы преимущественно представлены твёрдыми объектами (диски, скаффолды, гранулы), для стандартизации условий выщелачивания применяют относительные количественные характеристики – соотношение массы или площади поверхности материала к объёму культуральной среды. Согласно ГОСТ Р ИСО 10993-12 (подготовка образцов) и ГОСТ Р ИСО 10993-5-2023, рекомендуемые соотношения составляют:

– для материалов с измеримой площадью поверхности – 6 см²/мл среды;

– для порошков, гранул и материалов с неопределённой геометрией – 0,1–0,2 г/мл среды.

Указанные соотношения соответствуют сценарию «наихудшего случая» (worst-case scenario), обеспечивающему максимальную концентрацию выщелачиваемых компонентов и тем самым повышающему чувствительность теста.

Качественную оценку цитотоксичности проводят через 24 ч с помощью фазово-контрастной микроскопии с регистрацией морфологических изменений: вакуолизация цитоплазмы, округление клеток, фрагментация, нарушение целостности монослоя.

Количественную оценку выполняют с использованием МТТ-теста, измеряющего редуктазную активность митохондрий метаболически активных клеток. Измерения проводят в две временные точки: через 24 ч (оценка острой цитотоксичности) и через 3–7 суток (оценка хронического воздействия). В качестве контроля используют клетки, культивируемые в стандартной питательной среде без экстракта материала.

Этап II: Оценка адгезии клеток на поверхности материала. После подтверждения отсутствия цитотоксичности проводят оценку способности клеток к адгезии и распластыванию непосредственно на поверхности биоматериала. Этот этап имеет ключевое значение для остеоинтеграции: эффективная регенерация костной ткани требует не только выживания клеток, но и их устойчивого прикрепления, распластывания и последующей пролиферации на имплантате.

Стерилизованные образцы помещают в культуральные планшеты, на поверхность материала засевают МСК в плотности 1–5×10⁴ клеток/см².

Качественную оценку проводят через 4–24 ч культивирования:

– для прозрачных материалов (стекло, тонкие полимерные плёнки) – с помощью инвертированной фазово-контрастной и флуоресцентной микроскопии после окрашивания: DAPI (ядро), фаллоидином, конъюгированным с флуорохромом (актиновый цитоскелет), кальцеином АМ и йодистым пропидием (дифференциация живых/мёртвых клеток); оценивают степень распластывания, формирование ламеллоподий и филоподий;

– для непрозрачных материалов с доступной

верхней поверхностью (керамика, полимерные скаффолды) – с помощью сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) для визуализации контакта клеток с микро- и нанорельефом поверхности; при технической возможности – прямой эпифлуоресцентной микроскопии;

– для трёхмерных пористых скаффолдов – с помощью конфокальной лазерной сканирующей микроскопии после окрашивания DAPI и фаллоидином для оценки как поверхностной, так и внутриспорной локализации клеток (глубина сканирования 100–200 мкм).

Количественную оценку адгезии выполняют через 24 ч. После мягкой отмывки для удаления неприкрепившихся клеток проводят измерение числа прочно адгезировавших клеток. В качестве косвенного метода применяют МТТ-тест, измеряющий метаболическую активность прикрепившихся клеток. Результат выражают как процент от оптической плотности контрольной группы (клетки на стандартном культуральном пластике). При работе с материалами, поглощающими формазан или обладающими собственной окраской, предпочтителен прямой подсчёт клеток после трипсинизации или подсчёт ядер на флуоресцентных микрофотографиях.

Этап III: Оценка пролиферации клеток на поверхности материала. После подтверждения адгезии и расплывания клеток оценивают их способность к пролиферации на поверхности биоматериала. Отсутствие ингибирования роста в течение первых 3–5 сут свидетельствует о биосовместимости материала в отношении пролиферативной активности.

Количественную оценку проводят на 3, 5 и 7 сут культивирования с помощью МТТ-теста. При работе с материалами, поглощающими формазан или обладающими собственной окраской, применяют альтернативные методы: прямой подсчёт клеток после трипсинизации (отделение прикреплённых клеток от поверхности материала) или подсчёт ядер на флуоресцентных микрофотографиях после окрашивания DAPI.

Качественную оценку проводят параллельно с помощью микроскопии: оценивают плотность заселения поверхности, равномерность распределения клеток и отсутствие признаков массовой гибели (деструкция монослоя, отслоение клеток от субстрата).

Примечание. Замедление пролиферации на 5–7 сут не всегда свидетельствует об ингибировании – при материалах с остеоиндуктивным потенциалом это может отражать выход клеток из клеточного цикла и начало дифференцировки. Окончательную интерпретацию проводят с учётом данных этапа IV.

Этап IV: Оценка остеогенной дифференцировки мезенхимальных стромальных клеток. Подтверждение биосовместимости, адгезии и пролиферации клеток является необходимым, но недостаточным условием для применения материала в костной пластике. Ключевым функциональным свойством перспективного биоматериала является способность поддерживать или стимулировать дифференцировку МСК в

остеогенном направлении.

Оценку проводят в двух режимах культивирования:

Режим А. Базовая среда (без остеогенных индукторов).

Цель – выявить способность материала индуцировать остеогенную дифференцировку за счёт собственных свойств (химический состав, микротопография поверхности, адсорбированные белки внеклеточного матрикса). МСК культивируют в стандартной питательной среде без дексаметазона, β-глицерофосфата и аскорбиновой кислоты.

Режим Б. Остеогенная дифференцирующая среда.

Цель – оценить функциональную биосовместимость материала: его способность не ингибировать и, при наличии благоприятных свойств, усилить дифференцировку МСК в присутствии стандартных остеогенных индукторов. Сравнение с контрольной поверхностью (культуральный пластик) позволяет выявить потенциальную адсорбцию остеогенных факторов материалом или синергетический эффект между свойствами материала и растворимыми индукторами.

В обоих режимах последовательно оценивают:

– морфологию клеток путем прижизненной инвертированной фазово-контрастной микроскопии с документированием перехода клеток от веретенообразной к полигональной форме, формирования многослойных очагов конденсации (7–14 сут) и появления минерализованных включений – первых признаков минерализации (14–21 сут);

– ранние маркеры – активность щелочной фосфатазы на 7–14 сут (цитохимическое окрашивание);

– промежуточные маркеры – экспрессию генов остеогенной дифференцировки (*Runx2*, *Osterix*, *коллагена I типа*) методом количественной ПЦР в режиме реального времени на 7 и 14 сут;

– поздние маркеры – минерализацию внеклеточного матрикса на 21–28 сут (окраска ализариновым красным с количественной экстракцией) и экспрессию белков остеогенеза (остеокальцин, коллаген I типа) методом иммунофлуоресценции.

Способность материала запускать остеогенную дифференцировку МСК в отсутствие растворимых остеогенных индукторов (режим А) свидетельствует о его остеоиндуктивном потенциале *in vitro*. Важно подчеркнуть, что термин «остеоиндуктивность» в строгом биологическом смысле относится к формированию новой костной ткани *in vivo* при эктопической имплантации и требует гистологического подтверждения. Поэтому материалы, прошедшие все этапы оценки (отсутствие цитотоксичности, устойчивая адгезия и пролиферация, индукция дифференцировки в режиме А), рекомендуются для дальнейшей верификации остеоиндуктивности в экспериментах *in vivo*. Данные режима Б служат до-

полнительным подтверждением функциональной биосовместимости материала в условиях активного остеогенеза.

Критерии для рекомендации материала к *in vivo* испытаниям. Материал считается пригодным для дальнейшей оценки *in vivo* при выполнении **всех** критериев этапов I–III и получении положительных результатов в режиме А этапа IV (демонстрация остеоиндуктивного потенциала *in vitro*). Материалы, не прошедшие

Заключение

Предложенный алгоритм включает последовательную четырёхэтапную *in vitro*-оценку биоматериалов для регенерации костной ткани. Этапы расположены в порядке возрастания биологической сложности: сначала подтверждается отсутствие цитотоксичности (этап I), затем способность материала поддерживать адгезию и распластывание клеток (этап II), далее – отсутствие ингибирования пролиферации (этап III), и,

Таблица.

Критерии приемлемости биоматериала по результатам комплексной *in vitro* оценки

Этап	Оцениваемый параметр	Метод оценки	Критерий приемлемости
I. Цитотоксичность	Отсутствие острой и хронической токсичности	Фазово-контрастная микроскопия (24 ч); МТТ-тест (24 ч, 7 сут)	– Жизнеспособность ≥ 80 % от контроля (24 ч и 7 сут) – Отсутствие морфологических признаков токсичности (вакуолизация, пикноз, деструкция цитоплазмы)
II. Адгезия	Способность клеток к устойчивому прикреплению и распластыванию	СЭМ (непрозрачные материалы); фазово-контрастная/флуоресцентная микроскопия (прозрачные); МТТ-тест (24 ч)	– Визуализация контакта клеток с поверхностью (СЭМ/флуоресценция) – Формирование ламеллоподий/филоподий, полигональная форма клеток – Количество прикрепившихся клеток сопоставимо с контролем (пластик)
III. Прролиферация	Отсутствие ингибирования клеточного роста	МТТ-тест в динамике (3, 5, 7 сут); морфологический мониторинг	– Устойчивое увеличение метаболической активности в первые 3–5 сут – Отсутствие признаков массовой гибели <i>Примечание:</i> замедление роста на 5–7 сут при сохранении жизнеспособности может отражать раннюю дифференцировку
IV. Остеогенная дифференцировка	Режим А (без индукторов): остеоиндуктивный потенциал материала	Морфология (конденсация в узелки); ЩФ (7–14 сут); ПЦР (Runx2, Osterix); минерализация (ализариновый красный, 21 сут)	– Достоверное ($\geq 2\times$) повышение экспрессии Runx2/Osterix по сравнению с контролем на пластике в той же среде – Активность ЩФ выше фона пролиферирующих МСК – Минерализация матрикса к 21 сут
	Режим Б (с индукторами): функциональная биосовместимость	Те же методы в сравнении с контролем на пластике	– Отсутствие ингибирования дифференцировки по сравнению с контролем – Допускается ускорение минерализации (синергетический эффект)

этапы I–III, к дальнейшим испытаниям не допускаются. Материалы, прошедшие этапы I–III, но не продемонстрировавшие дифференцировку в режиме А, могут рассматриваться как биосовместимые субстраты с потенциалом остеокондуктивности; окончательная верификация остеокондуктивных свойств возможна только в условиях *in vivo*. Критерии приёмлемости биоматериала по результатам четырёхэтапной *in vitro*-оценки приведены в таблице.

наконец, способность индуцировать или поддерживать остеогенную дифференцировку мезенхимальных стромальных клеток (этап IV). Такая последовательность обеспечивает рациональное распределение ресурсов: материал, не прошедший ранние этапы, не подвергается трудоёмкой оценке дифференцировки. Одновременно она позволяет дифференцировать материалы по уровню функциональных свойств. Матери-

алы, прошедшие этапы I–III, но не продемонстрировавшие дифференцировку в отсутствие остеогенных индукторов (режим А этапа IV), могут рассматриваться как биосовместимые субстраты с потенциалом остеокондуктивности. Материалы, дополнительно проявляющие способность запускать остеогенную дифференцировку МСК без растворимых индукторов, обладают остеиндуктивным потенциалом *in vitro* и рекомендуются для дальнейшей верификации *in vivo*.

Важно подчеркнуть принципиальное различие между остеиндуктивным потенциалом, выявляемым *in vitro*, и подтвержденной остеиндуктивностью, которая верифицируется только *in vivo* при гистологическом обнаружении новообразованной костной ткани в эктопических локализациях. Данные *in vitro* служат прогностическим основанием для отбора перспективных материалов, но не заменяют экспериментов на животных.

Список литературы

1. Касьянова Е.С., Александрова С.А., Сердобинцев М.С., Блинова М.И. Жизнеспособность мезенхимных мультипотентных стромальных клеток при росте на биокерамическом материале «Биосит-Ср Элкор» // Бюллетень инновационных. – 2017. – Т. 1, № 4. – С. 44–51.

2. Александрова О.И., Александрова С.А., Хомутов В.П. и др. Жизнеспособность клеток различных типов, культивируемых на поверхности медицинского электрета // Журнал технической физики. – 2018. – Т. 88, № 9. – С. 1348–1354. – DOI: 10.21883/JTF.2018.09.46419.58-18.

3. Александрова С.А., Александрова О.И., Хомутов В.П. и др. Влияние электрического поля электрета на основе анодного оксида тантала на дифференцировочные свойства стромальных клеток костного мозга, полученных от больного остеоартрозом // Цитология. – 2018. – Т. 60, № 12. – С. 987–995. – DOI: 10.1134/S0041377118120052.

Методический подход соответствует требованиям международных стандартов (ISO 10993-5, ISO 10993-6) и российских нормативных документов (ГОСТ Р ИСО 10993-5-2023). Он допускает адаптацию под специфику материала – оптические свойства, пористость, химический состав – и может применяться как в академических лабораториях, так и при промышленной разработке биомедицинских изделий для костной пластики. Предложенный подход способствует стандартизации доклинических исследований в условиях растущего разнообразия биоматериалов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России в рамках государственного задания FMFU-2024-0008 «Регенераторный потенциал мультипотентных мезенхимных стромальных клеток: паракрынная секреция и направленная дифференцировка».

4. Полянская Г. Г., Мусорина А. С. Коллекция культур клеток позвоночных: создание, деятельность, каталог. – СПб.: Изд-во Политехн. ун-та, 2018. – 185 с.

5. Lin C.-S., Xin Z.-C., Dai J., Lue T. F. Commonly used mesenchymal stem cell markers and tracking labels: limitations and challenges // *Histology and Histopathology*. – 2013. – Vol. 28, № 9. – P. 1109–1116. – DOI: 10.14670/HH-28.1109.

6. Pittenger M. F., Mbalaviele G., Black M., Mosca J. D., Marshak D. R. Mesenchymal stem cells // *Human cell culture / ed. by M. R. Koller, B. O. Palsson, J. R. W. Masters*. – Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2001. – Vol. 5. – P. 189–207.

7. ГОСТ ISO 10993-5-2023. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 5. Исследования на цитотоксичность методами *in vitro*. – М.: Стандартинформ, 2023. – URL: internet-law.ru/gosts/gost/81335/

Поступила в редакцию 22.01.2026

Сведения об авторе:

Александрова Светлана Алексеевна – старший научный сотрудник Лаборатории клеточных технологий Центра клеточных технологий ФГБУН «Институт цитологии» РАН (г. Санкт-Петербург, Россия), кандидат биологических наук, e-mail: alekssvet2205@gmail.com.



Электронный научно-практический журнал "Бюллетень инновационных технологий" (ISSN 2520–2839) является сетевым средством массовой информации регистрационный номер Эл № ФС77-73203 по вопросам публикации в Журнале обращайтесь по адресу bitjournal@yandex.ru