



Оригинальная статья / Research article

## Оценка подлинности клеточных линий с помощью RTCA-профилеирования для экспертизы качества препаратов на основе жизнеспособных клеток человека

М. А. Водякова✉, О. А. Рачинская, Н. С. Покровский, И. С. Семенова, Е. В. Мельникова, В. А. Меркулов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России), 127051, Россия, г. Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

✉ Контактное лицо: Водякова Марина Андреевна. E-mail: vod-marina@mail.ru

ORCID: М. А. Водякова – <http://orcid.org/0000-0002-6008-0554>; О. А. Рачинская – <http://orcid.org/0000-0001-8377-9205>; Н. С. Покровский – <http://orcid.org/0000-0002-2355-0879>; И. С. Семенова – <http://orcid.org/0000-0001-9026-0508>; Е. В. Мельникова – <http://orcid.org/0000-0002-9585-3545>; В. А. Меркулов – <http://orcid.org/0000-0003-4891-973X>.

Статья поступила: 06.04.2022

Статья принята в печать: 10.07.2023

Статья опубликована: 25.08.2023

### Резюме

**Введение.** Одним из важных показателей качества препаратов на основе жизнеспособных клеток человека, определяемых в рамках экспертизы качества, является подлинность. Характеристика подлинности включает в том числе определение пролиферативной активности клеточной линии, входящей в состав таких препаратов. Для оценки пролиферативной активности клеток может быть использован прибор xCELLigence RTCA DP (Agilent Technologies, США), который представляет собой клеточный анализатор в режиме реального времени (RTCA), позволяющий проводить непрерывный анализ *in vitro* без использования меток.

**Цель.** Показать воспроизводимость методики RTCA-профилеирования в качестве метода первичной оценки подлинности клеточных линий.

**Материалы и методы.** Получали RTCA-профили клеточных линий дермальных фибробластов DF-2 и мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани МСК ЖТ\_D122 с помощью клеточного анализатора xCELLigence RTCA DP (Agilent Technologies, США). Эксперимент проводили после размораживания трех разных флаконов одной партии каждой клеточной линии в трех повторах.

**Результаты и обсуждение.** Получены RTCA-профили для клеточных линий DF-2 и МСК ЖТ\_D122. Статистическая обработка результатов анализа проведена при использовании критерия Фридмана, доверительных интервалов и параметров кривых роста, полученных с помощью прибора (время удвоения, скорость пролиферации и максимальный клеточный индекс). На основании полученных данных было показано отсутствие различий RTCA-профилей для каждой клеточной линии при параллельном взятии материала из трех флаконов.

**Заключение.** Обоснована и показана воспроизводимость методики RTCA-профилеирования для оценки применимости клеточного анализатора при подтверждении подлинности клеточных линий.

**Ключевые слова:** клеточная линия, подлинность, экспертиза качества, биомедицинский клеточный продукт, высокотехнологический лекарственный препарат

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** М. А. Водякова и Е. В. Мельникова придумали, разработали эксперимент и написали текст статьи. М. А. Водякова, О. А. Рачинская и И. С. Семенова провели исследование. М. А. Водякова и Н. С. Покровский участвовали в обработке данных. В. А. Меркулов консультировал по полученным результатам. Все авторы участвовали в обсуждении результатов и внесли вклад в окончательный текст рукописи.

**Благодарность.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-22-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

**Для цитирования:** Водякова М. А., Рачинская О. А., Покровский Н. С., Семенова И. С., Мельникова Е. В., Меркулов В. А. Оценка подлинности клеточных линий с помощью RTCA-профилеирования для экспертизы качества препаратов на основе жизнеспособных клеток человека. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(3):104–110. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-3-104-110>

## Evaluation of Cell Line Identity Using RTCA Profiling for Quality Control of Products Containing Viable Human Cells

Marina A. Vodyakova✉, Olga A. Rachinskaya, Nikita S. Pokrovsky, Irina S. Semenova, Ekaterina V. Melnikova, Vadim A. Merkulov

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8/2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia

✉ Corresponding author: Marina A. Vodyakova. E-mail: vod-marina@mail.ru

ORCID: Marina A. Vodyakova – <http://orcid.org/0000-0002-6008-0554>; Olga A. Rachinskaya – <http://orcid.org/0000-0001-8377-9205>; Nikita S. Pokrovsky – <http://orcid.org/0000-0002-2355-0879>; Irina S. Semenova – <http://orcid.org/0000-0001-9026-0508>; Ekaterina V. Melnikova – <http://orcid.org/0000-0002-9585-3545>; Vadim A. Merkulov – <http://orcid.org/0000-0003-4891-973X>.

Received: 06.04.2022

Revised: 10.07.2023

Published: 25.08.2023

© Водякова М. А., Рачинская О. А., Покровский Н. С., Семенова И. С., Мельникова Е. В., Меркулов В. А., 2023

© Vodyakova M. A., Rachinskaya O. A., Pokrovsky N. S., Semenova I. S., Melnikova E. V., Merkulov V. A., 2023

## Abstract

**Introduction.** Identity is an important quality attribute of products containing viable human cells, to be tested during the quality control. The verification of identity includes, among other things, determination of the proliferative activity of the cell lines included in such products. The Agilent xCELLigence real-time cell analysis (RTCA) DP (dual purpose) instrument (USA) for continuous, label-free *in vitro* analysis can be used to assess the cell proliferative activity.

**Aim.** Demonstration of reproducibility of the RTCA profiling technique as a test method for primary verification of the cell line identity.

**Materials and methods.** An xCELLigence RTCA DP cell analyzer (Agilent Technologies, USA) was used to obtain RTCA profiles of dermal fibroblast (DF-2) and adipose tissue-derived mesenchymal stromal (MSC AT\_D122) cell lines. The experiment was carried out in triplicate after thawing three different vials from the same batch for each cell line.

**Results and discussion.** The RTCA profiles were obtained for DF-2 and MSC AT\_D122 cell lines. The statistical processing of the results was carried out using the Friedman test, confidence intervals, and growth curve parameters obtained by the instrument (doubling time, proliferation rate, and maximum cell index). The obtained data demonstrate no differences in the RTCA profiles after parallel sampling of the contents from three vials for each cell line.

**Conclusion.** The RTCA profiling reproducibility was confirmed in order to assess the cell analyzer's applicability to cell line identity.

**Keywords:** cell line, identity, quality control, biomedical cell product, high-tech drug

**Conflict of interest.** The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Contribution of the authors.** Marina A. Vodyakova and Ekaterina V. Melnikova elaborated and designed the experiment and wrote the text of the article. Marina A. Vodyakova, Olga A. Rachinskaya, and Irina S. Semenova performed the experiment. Marina A. Vodyakova and Nikita S. Pokrovsky took part in the data processing. Vadim A. Merkulov provided advice on the results obtained. All the authors took part in the discussions of the article and contributed to the final text of the article.

**Acknowledgment.** The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00001-22-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121021800098-4).

**For citation:** Vodyakova M. A., Rachinskaya O. A., Pokrovsky N. S., Semenova I. S., Melnikova E. V., Merkulov V. A. Evaluation of cell line identity using RTCA profiling for quality control of products containing viable human cells. *Drug development & registration*. 2023;12(3):104–110. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-3-104-110>

## ВВЕДЕНИЕ

Строгий контроль качества необходим для получения клеточных линий (КЛ) с постоянными характеристиками во всех сериях препаратов на основе жизнеспособных клеток человека (биомедицинские клеточные продукты<sup>1</sup> и высокотехнологичные лекарственные препараты<sup>2</sup>) при производстве, в ходе проведения экспертизы качества, а также на стадии проведения доклинических и клинических исследований.

Сложный состав препаратов на основе жизнеспособных клеток человека предписывает необходимость особых подходов к определению характери-

стик качества КЛ, поэтому актуальным является внедрение новых методик, позволяющих определить тот или иной показатель (или комплекс показателей) при минимальной обработке КЛ.

Одной из таких методик может быть RTCA-профилирование (real-time cell analysis), выполненное с помощью клеточного анализатора в режиме реального времени xCELLigence. Принцип работы прибора заключается в измерении клеточного индекса (CI), пропорционального прикреплению клеток к поверхности электродов. Преимуществами методики являются неинвазивность измерений, возможность получать RTCA-профиль практически любой КЛ и фиксировать любые его изменения (например, при возникновении микробиологической, вирусной контаминации) [1–3].

В настоящее время публикации о применении RTCA-профилирования для контроля качества представлено в ограниченном количестве [4, 5], а для оценки подлинности КЛ не представлены вовсе. Таким образом, RTCA-анализ можно предложить в качестве метода первичной оценки подлинности КЛ при контроле качества препаратов на основе жизнеспособных клеток человека, позволяющего провести

<sup>1</sup> В соответствии с Федеральным законом от 23.06.2016 г. № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах». Доступно по: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/23/stranitsa-967/federalnyy-zakon-ot-23-iyunya-2016-g-180-fz-o-biomeditsinskih-kletochnyh-produktaх>. Ссылка активна на 08.06.2022.

<sup>2</sup> В соответствии с Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 (ред. от 17.03.2022) «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения». Доступно по: [https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01431480/err\\_18032022\\_36](https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01431480/err_18032022_36). Ссылка активна на 08.06.2022.

анализ подлинности КЛ на основе сравнения их RTCA-профилей.

**Цель работы** – показать воспроизводимость методики RTCA-профилирования в качестве метода первичной оценки подлинности КЛ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Культивирование клеточных линий

Клеточная линия DF-2 (дермальные фибробласты человека) была получена из Российской коллекции клеточных культур позвоночных (РКККП) – Коллекции культур клеток позвоночных Института цитологии РАН. Клеточная линия МСК ЖТ\_D122 (мезенхимальные стромальные клетки из жировой ткани) была получена из «Коллекции клеточных культур для биотехнологических и биомедицинских исследований (общебиологического и биомедицинского направления)» (уникальная научная установка) Института биологии развития им. Н.К. Кольцова Российской академии наук (ККК УНУ ИБР РАН).

Клетки DF-2 культивировали в среде DMEM/F-12 (Gibco, США) с содержанием 10%-й эмбриональной бычьей сыворотки (FBS) (HyClone, США), 1%-го пенициллин-стрептомицина (Gibco, США). Культивирование МСК ЖТ\_D122 осуществляли в среде DMEM/F-12 (Gibco, США) с содержанием 10%-го FBS (HyClone, США) и 2 мМоль L-аланин-L-глутамин (Gibco, США), 1% пенициллин-стрептомицина (Gibco, США). Клетки культивировали в условиях 5,0%-го CO<sub>2</sub> при 37 °C и влажности 90 %. Работа с клеточными линиями осуществлялась на 12 пассаже.

### RTCA-профилирование

Определение пролиферативной активности проводили с помощью клеточного анализатора xCELLigence RTCA DP (Agilent Technologies, США), который был помещен в CO<sub>2</sub>-инкубатор (NuAire, Inc., США). Анализ выполнялся с использованием 16-луночных планшетов E-Plate (Agilent Technologies, США). Для получения фоновых показаний в каждую лунку вносили 100 мкл среды и инкубировали 30 мин при комнатной температуре. Далее на первом этапе вносили 100 мкл DF-2 и МСК ЖТ\_D122 в диапазоне от 2500 до 20000 клеток/лунка, на втором этапе – 100 мкл каждой клеточной линии в концентрации 2500 клеток/лунка. В качестве контроля в лунки вносили среду с 10%-го FBS. Оставляли E-plate при комнатной температуре, затем загружали в анализатор и фиксировали CI на протяжении 120 ч следующим образом: каждые 15 мин – первые 4 ч, каждые 30 мин – все остальное время. Каждую концентрацию клеток измеряли в трех повторах. Эксперимент был проведен после размораживания трех разных флаконов одной партии каждой КЛ в трех повторах.

CI, время удвоения (DT), рассчитываемое исходя из логарифмической фазы роста (ЛОГ), и параметр Slope рассчитывали автоматически с помощью программного обеспечения для клеточного анализатора.

### Статистический анализ

Статистическую обработку результатов и построение графиков проводили с использованием программы OriginPro (v. 2021) (OriginLab Corporation, США). Проверку гипотезы о нормальности распределения проводили с помощью критерия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Для оценки статистической значимости различий выборок количественных данных использовали непараметрический аналог ANOVA – ранговый дисперсионный анализ Фридмана и анализ доверительных интервалов. Все различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ . Все данные были представлены в виде среднего значения (mean) ± стандартное отклонение (SD),  $n = 3$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Поскольку на сегодняшний день на территории Российской Федерации не зарегистрировано ни одного препарата на основе жизнеспособных клеток человека, для проведения исследования в качестве модельных были выбраны две КЛ, которые применялись в медицинской практике в рамках новых медицинских технологий или входят в состав ранее зарегистрированных препаратов за рубежом<sup>1,2,3</sup> [6, 7].

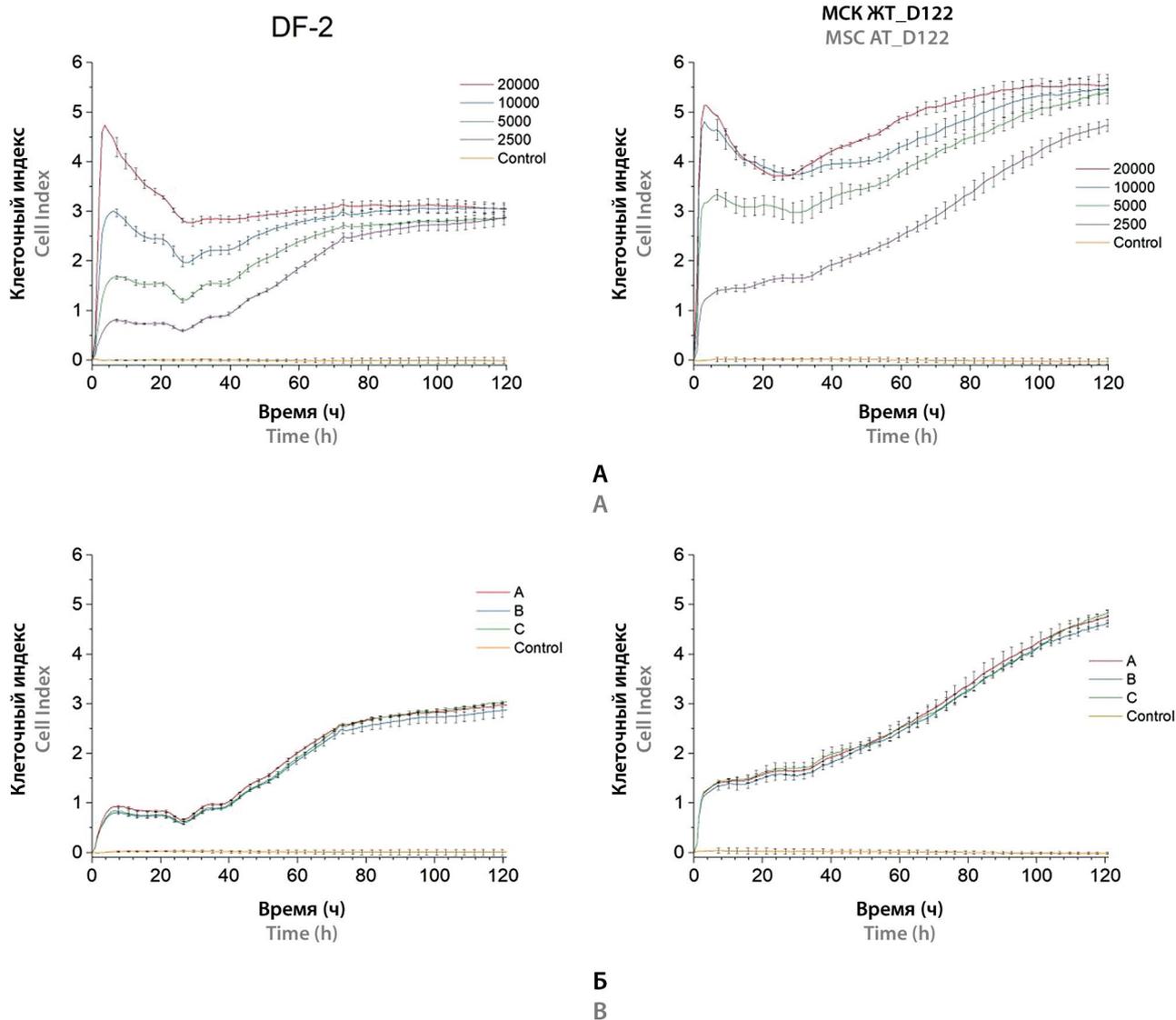
Для оценки воспроизводимости методики были проанализированы RTCA-профили двух КЛ после размораживания трех разных флаконов одной партии на 12 пассаже. Данные представлены на рисунке 1.

На первом этапе (рисунок 1, А) получали RTCA-профили для каждой КЛ в диапазоне различных концентраций. Можно отметить, что обе КЛ имеют характерный профиль в период лаг-фазы (ЛАГ), особенно заметный на больших концентрациях и в случае DF-2 показывающий CI<sub>max</sub> при концентрации 20 000 клеток/лунка. CI<sub>max</sub> представляет собой CI, при котором клетки достигают полного монослоя и максимального прикрепления. Можно предположить, что такой эффект в фазе прикрепления обусловлен бо-

<sup>1</sup> Apligraf. Available at: <http://www.apligraf.com/>. Accessed: 01.10.2021.

<sup>2</sup> LAVIV. Highlights of prescribing information. Available at: <https://www.fda.gov/media/80838/download>. Accessed: 01.10.2021.

<sup>3</sup> EMA/1380/2018. Alofisel (darvadstrocel). European Medicines Agency, 2017. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/alofisel-epar-summary-public\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/alofisel-epar-summary-public_en.pdf). Accessed: 01.10.2021.



**Рисунок 1.** RTCA-профилирование клеточных линий DF-2 (слева) и МСК ЖТ\_D122 (справа).

**А** – RTCA-профили каждой клеточной линии в диапазоне различных концентраций; **Б** – RTCA-профили клеточных линий в концентрации 2500 клеток/лунка для флаконов А, В и С. Данные представлены в виде  $\text{mean} \pm \text{SD}$ ,  $n = 3$

**Figure 1.** RTCA profiling of DF-2 (left) and MSC AT\_D122 (right) cell lines.

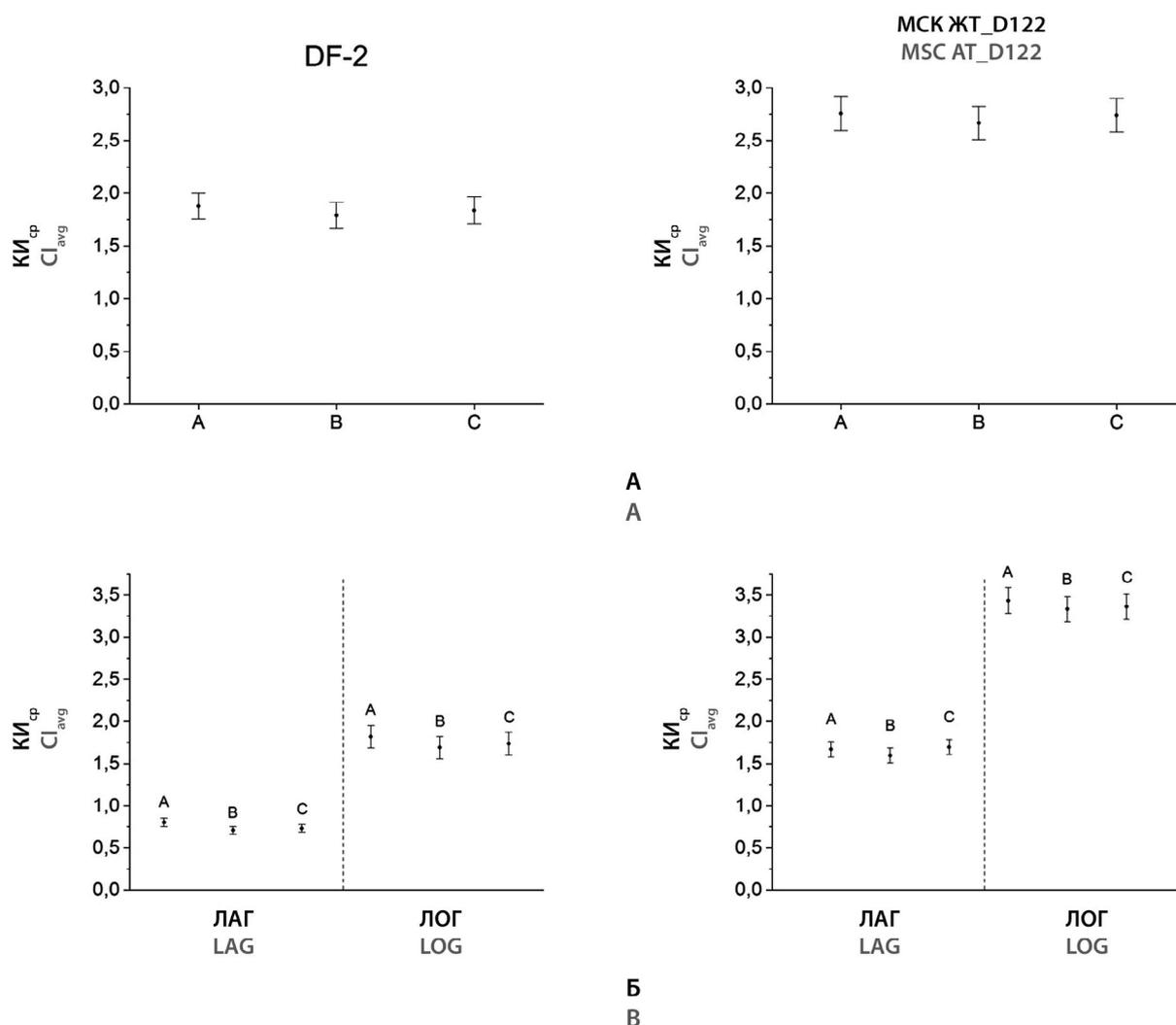
**A** – RTCA profiles of each cell line in a range of different concentrations; **B** – RTCA profiles of cell lines at 2500 cells/well for vials A, B and C. Data are presented as  $\text{mean} \pm \text{SD}$ ,  $n = 3$

лее крупными размерами клеток в неприсоединенном состоянии по сравнению с прикрепленными и снижается по мере прикрепления.

Для дальнейшей оценки воспроизводимости методики была выбрана концентрация 2500 клеток/лунка для обеих КЛ. На втором этапе в данной концентрации в E-plate засевали каждую КЛ из трех разных флаконов (рисунок 1, Б). Полученные RTCA-профили были количественно проанализированы при помощи критерия Фридмана, который показал различия ( $p < 0,05$ ). При этом полученный результат не подтверждается при анализе доверительных интервалов, ко-

торые совпадают при построении как для всей кривой (рисунок 2, А), так и конкретно для лаг- и лог-фаз (рисунок 2, Б). Различия, полученные на основании критерия Фридмана, могут быть обусловлены малым количеством RTCA-профилей. Для более достоверной количественной оценки в будущем необходимо провести сравнение с кривыми роста, полученными на другом пассаже.

Кроме того, RTCA-профили для каждого флакона у одной КЛ были схожи по следующим параметрам: DT (интервал 39–73 ч – для DF-2 и 54–108 ч – для МСК ЖТ\_D122) (рисунок 3, А),  $CI_{\text{max}}$  (рисунок 3, Б)



**Рисунок 2.** Доверительные интервалы для клеточного индекса, рассчитанные: А – за весь промежуток времени (120 ч); Б – для лаг- и лог-фаз для флаконов А, В и С

**Figure 2.** Confidence intervals for cell index calculated: А – for the entire time interval (120 h); В – for lag and log phases for vials А, В and С

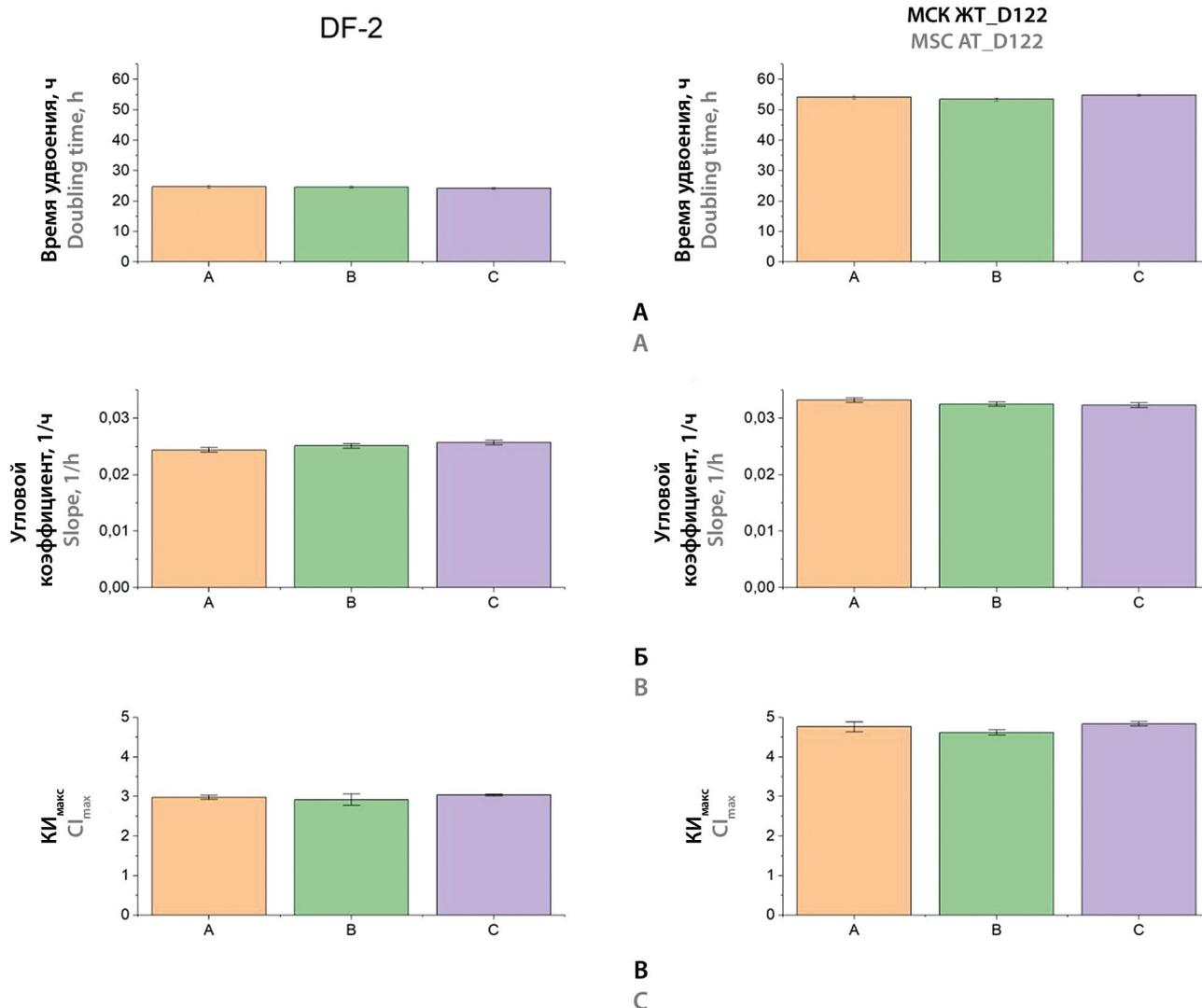
и Slope (рисунок 3, В). DT в среднем для всех трех флаконов для DF-2 составляло около 24,5 ч, для МСК ЖТ\_D122 – в 2,2 раза больше (54,2 ч). Параметр Slope представляет собой тангенс угла наклона кривой изменения CI и характеризует скорость пролиферации клеток. Для DF-2 усредненный Slope был равен 0,025, а для МСК ЖТ\_D122 – 0,032. Несмотря на то, что DT у МСК ЖТ\_D122 дольше, скорость пролиферации выше. CI<sub>max</sub> для DF-2 в среднем достигал 3, для МСК ЖТ\_D122 – 4,7, что примерно в 1,5 раза больше, чем у DF-2.

Таким образом, совпадение доверительных интервалов, оценка параметров (DT, Slope и CI<sub>max</sub>) и визуальная оценка RTCA-профилей для трех параллелей одной и той же КЛ позволяют утверждать, что достоверные различия отсутствуют. Кроме того, несмотря на то, что дермальные фибробласты по своим ха-

рактеристикам близки к МСК [8], необходимо отметить, что их RTCA-профили и оцененные параметры значительно различаются, что подтверждает возможность использования методики для первичной оценки подлинности КЛ в составе препаратов на основе жизнеспособных клеток человека при экспертизе качества. Совместно с фенотипическим или генотипическим тестированием данная методика может быть использована для подтверждения подлинности и качества КЛ в составе таких препаратов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обоснована и показана воспроизводимость методики RTCA-профилирования для оценки применимости клеточного анализатора xCELLigence RTCA DP (Agilent Technologies, США) при подтверждении под-



**Рисунок 3.** Параметры RTCA-профилей

**A** – время удвоения, рассчитанное за период логарифмической фазы (39–73 ч для DF-2 и 54–108 ч для MCK ЖТ\_D122); **B** – угловой коэффициент, рассчитанный за 120 ч, для флаконов A, B и C; **C** – максимальный клеточный индекс за 120 ч для флаконов A, B и C. Данные представлены в виде mean ± SD, n = 3

**Figure 3.** RTCA profiles parameters

**A** – Doubling time calculated over the period of the logarithmic phase (39–73 h for DF-2 and 54–108 h for MSC AT\_D122); **B** – Slope calculated over 120 h for vials A, B, and C; **C** – maximum cell index over 120 h for vials A, B and C. Data are presented as mean ± SD, n = 3

линности КЛ. Получены уникальные кинетические профили КЛ DF-2 и MCK ЖТ\_D122 после размораживания разных флаконов одной партии на 12 пассаже в концентрации 2500 клеток/лунка на протяжении 120 ч. Показано отсутствие различий между RTCA-профилями для каждой КЛ.

## ЛИТЕРАТУРА

- Xi B., Yu N., Wang X., Xu X., Abassi Y. A. The application of cell-based label-free technology in drug discovery. *Biotechnology Journal: Healthcare Nutrition Technology*. 2008;3(4):484–495. DOI: 10.1002/biot.200800020.
- Langenbach K. ATCC technology assessment of Roche xCELLigence System: an electronic impedance-based cell sensing unit. *BioTechniques*. 2010;49(6):905–906. DOI: 10.2144/000113575.
- Hillger J. M., Lieu W. L., Heitman L. H., IJzerman A. P. Label-free technology and patient cells: from early drug development to precision medicine. *Drug discovery today*. 2017;22(12):1808–1815. DOI: 10.1016/j.drudis.2017.07.015.
- Irelan J. T., Wu M.-J., Morgan J., Ke N., Xi B., Wang X., Xu X., Abassi Y. A. Rapid and quantitative assessment of cell quality, identity, and functionality for cell-based assays using real-time cellular analysis. *Journal of biomolecular screening*. 2011;16(3):313–322. DOI: 10.1177/1087057110397359.
- Guimet D., Jin C., Abassi Y. A. Real-Time Quality Control and Functional Assessment of Mesenchymal Stem Cells for Cellular Therapies. Santa Clara: Agilent Technologies, Inc.; 2019. Available

at: <https://www.agilent.com/cs/library/applications/application-mesenchymal-stem-cells-xcelligence-5994-1067en-agilent.pdf>.

- Петручук Е. М., Шалунова Н. В., Олефир Ю. В., Борисевич И. В., Перекрест В. В., Шевцов В. А., Рукавишников А. В., Хантимирова Л. М. Культуры клеток в заместительной терапии. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2017;17(4):197–206.
- Мельникова Е. В., Меркулова О. В., Борисевич И. В., Меркулов В. А. От клеточных технологий к биомедицинским клеточным продуктам: опыт использования препаратов на основе жизнеспособных клеток человека в Российской Федерации. *Цитология*. 2018;60(4):231–240. DOI: 10.31116/tsitol.2018.04.01.
- Крылова Т. А., Мусорина А. С., Зенин В. В., Кольцова А. М., Кропачева И. В., Турилова В. И., Яковлева Т. К., Полянская Г. Г. Получение и характеристика неиммortalизованных клеточных линий дермальных фибробластов человека, выделенных из кожи век взрослых доноров разного возраста. *Цитология*. 2016;58(11):850–864.
- Hillger J. M., Lieu W. L., Heitman L. H., IJzerman A. P. Label-free technology and patient cells: from early drug development to precision medicine. *Drug discovery today*. 2017;22(12):1808–1815. DOI: 10.1016/j.drudis.2017.07.015.
- Irelan J. T., Wu M.-J., Morgan J., Ke N., Xi B., Wang X., Xu X., Abassi Y. A. Rapid and quantitative assessment of cell quality, identity, and functionality for cell-based assays using real-time cellular analysis. *Journal of biomolecular screening*. 2011;16(3):313–322. DOI: 10.1177/1087057110397359.
- Guimet D., Jin C., Abassi Y. A. Real-Time Quality Control and Functional Assessment of Mesenchymal Stem Cells for Cellular Therapies. Santa Clara: Agilent Technologies, Inc.; 2019. Available at: <https://www.agilent.com/cs/library/applications/application-mesenchymal-stem-cells-xcelligence-5994-1067en-agilent.pdf>.
- Petruchuk E. M., Shalunova N. V., Olefir Yu. V., Borisevich I. V., Perekrst V. V., Shevtsov V. A., Rukavishnikov A. V., Khantimirova L. M. Cell cultures in replacement therapy. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2017;17(4):197–206. (In Russ.)
- Melnikova E. V., Merkulova O. V., Borisevich I. V., Merkulov V. A. From cellular technologies to biomedical cell products: practice in the use of drugs based on viable human cells in the russian federation. *Citologija*. 2018;60(4):231–240. (In Russ.) DOI: 10.31116/tsitol.2018.04.01.
- Krylova T. A., Musorina A. S., Zenin V. V., Koltsova A. M., Kropacheva I. V., Turilova V. I., Yakovleva T. K., Poljanskaya G. G. Derivation and characteristic of a non-immortalized cell lines of human dermal fibroblasts, generated from skin of the eyelids of adult donors of different age. *Citologija*. 2016;58(11):850–864. (In Russ.)

## REFERENCES

- Xi B., Yu N., Wang X., Xu X., Abassi Y. A. The application of cell-based label-free technology in drug discovery. *Biotechnology Journal: Healthcare Nutrition Technology*. 2008;3(4):484–495. DOI: 10.1002/biot.200800020.
- Langenbach K. ATCC technology assessment of Roche xCELLigence System: an electronic impedance-based cell sensing unit. *BioTechniques*. 2010;49(6):905–906. DOI: 10.2144/000113575.