

МЕЗЕНХІМАЛЬНІ СТОВБУРОВІ КЛІТИНИ ЛЮДИНИ

Human mesenchymal stem cells

MEZENCHYMAL CAULE CELLULIS HUMANAЕ

Ця монографія забезпечує стандарт підготовки та контролю мезенхімальних стромальних/стовбурових клітин людини (МСК) для використання в клінічній практиці. Це не виключає використання альтернативних методів підготовки та контролю, прийнятних для уповноваженого органу.

ВИЗНАЧЕННЯ

Мезенхімальні стовбурові/стромальні клітини (МСК) — це мультипотентні мезодермальні клітини (див. Рис. 2 загальної монографії «Мезенхімальні стовбурові клітини тваринного походження для застосування у ветеринарії»). Характеризуються фібробластоподібною формою і здатністю адгезуватися на пластику. МСК переважно розташовані в периваскулярній ніші, що дозволяє їм проявляти рухливість і легко мігрувати системою кровообігу до пошкоджених тканин для підтримання й відновлення. Вони також мігрують лімфатичною системою, що відіграє роль у відновленні під час запалення.

Мезенхімальні стовбурові клітини мають значний потенціал у регенеративній медицині завдяки їх здатності до самовідновлення і диференціювання в тканиноспецифічні клітини, такі як остеобласти, хондроцити й адипоцити. МСК керують розвитком тканин, підтримують репарацію і є корисними в цілій низці клінічних станів. Важливо те, що МСК продукують секреторні фактори, які мають критичне значення у відновленні тканин і підтримують приживлення і трофічну функцію (аутокринну й паракринну).

ВЛАСТИВОСТІ

МСК розмножуються і диференціюються, постачаючи елементи строми, необхідні для підтримання й відновлення тканин й органів. У кістковому мозку МСК потрібні для росту, проліферації і диференціації гемопоетичних стовбурових клітин (HSCs, hematopoietic stem cells). Ці трофічні функції МСК опосередковуються клітинно-клітинною взаємодією, а також секрецією факторів росту й інших медіаторів. Трофічні властивості клітини визначаються її здатністю чинити (паракринного типу) непряму дію на клітини в безпосередній близькості

за допомогою секреції біоактивних молекул. Серед речовин, які секретують МСК, такі цитокіни, як IL-6 і IL-37, фактори росту, включно з фактором росту тромбоцитів, еритропоетин, макрофагальний колонієстимулювальний фактор, гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор. Трофічні фактори підтримують краще приживлення і ефективність HSCs, які трансплантують одночасно з МСК. Кондиціоноване середовище, в якому культивують МСК, прискорює заживлення і регенерацію тканин. Фактори, вивільнені з мезенхімальних стовбурових клітин, сприяють нейрогенезу й ангиогенезу. Трофічний ефект МСК також може досягатись через вивільнення екстрацелюлярних везикул (екзосом), які діють як міжклітинні транспортери й несуть у собі різноманітний секреторний вміст.

МСК можуть взаємодіяти з імунними клітинами вродженої та адаптивної імунної системи. Ця взаємодія спричинена виділенням великої кількості біологічно активних речовин, таких як цитокіни, хемокіни й фактори росту. Використання МСК за хронічного запалення призводить до значного зниження таких прозапальних цитокінів, як IL-6, TNF і CRP. МСК здатні регулювати запальний процес зокрема за рахунок приєднання до ділянки запалення.

Використання МСК є перспективним щодо ангиогенної терапії для лікування пацієнтів з ішемічними й нейродегенеративними захворюваннями, загоєння ран, для лікування фіброзу тканин і органів. МСК у периваскулярному просторі кровоносних судин розсіяні по всьому тілу. Така гістологічна локалізація свідчить про те, що МСК сприяють утворенню нових кровоносних судин *in vivo*. Наприклад, МСК можуть вивільняти фактори ангиогенезу й протеази, які полегшують формування судин й *in vitro* здатні підвищувати/підтримувати ангиогенез.

Ця монографія поширюється на мезенхімальні стовбурові/стромальні клітини, що підлягають культивуванню *in vitro* й призначені для застосування в таких сферах медицини, як:

- кардіологія: гострий інфаркт міокарда, неішемічна кардіоміопатія, ішемічна кардіоміопатія, серцева недостатність;
- ортопедія-травматологія: ревматоїдний артрит (аутоімунні захворювання), остеоартрит, ушкодження суглобового хряща, стан після менісдектомії, дегенеративні захворювання міжхребцевих дисків, незрощення переломів довгих трубчастих кісток, некроз голівки стегнової кістки, пошкодження ротаторної манжети плеча;
- неврологія: хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, множинна системна атрофія, розлад аутичного спектра, розсіяний склероз, бічний аміотрофічний склероз, ішемічний інсульт, спінальна травма, ДЦП, нейромієліт зорового нерва;
- пульмонологія: ідіопатичний легеневи фіброз, бронхолегенева дисплазія, ХОЗЛ;

- інфекційні хвороби: COVID-19, важкий перебіг;
- герантологія: стареча слабкість;
- проктологія/гастроентерологія: анальна фістула, хвороба Крона, цироз печінки;
- трансплантологія: трансплантація нирок, реакція трансплантат проти хазяїна (РТПХ);
- урологія: еректильна дисфункція, хвороба Пейроні;
- гінекологія: внутрішньоматкові спайки;
- офтальмологія: хімічний опік рогівки, лімбічна недостатність рогівки, пігментний ретиніт;
- ендокринологія: цукровий діабет типу 1, цукровий діабет типу 2, діабетична виразка;
- судинна хірургія: критична ішемія нижніх кінцівок;
- генетичні захворювання: бульозний епідермоліз, м'язова дистрофія Дюшена.

ВИРОБНИЦТВО

ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ

МСК є майже в усіх органах і вважаються стратегічним запасом для заміни або відновлення пошкоджених тканин. Найчастіше мезенхімальні стовбурові клітини виділяють із кісткового мозку і жирової тканини. Ключові джерела аспірації кісткового мозку для збирання стовбурових клітин — грудина й гребінь здухвинної кістки. Із підшкірної жирової тканини й із вісцерального жиру, як правило, МСК виділяють під час оперативних втручань, пов'язаних із лапаротомією або з ліпосакцією. Також МСК можуть бути виділені із синовіальної рідини й м'язів (ці МСК мають здатність до регенерації скелетно-м'язових дефектів). Інші джерела МСК охоплюють плаценту, пуповину, амніон, амніотичну рідину. МСК, виділені з перинатальних тканин, мають нижчу імуногенність і вищі регенеративні властивості порівнюючи з МСК з дорослих тканин.

МСК можуть походити від реципієнта (аутологічні) або від іншої особи (донора) (алогенні).

РЕЧОВИНИ, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬ У ВИРОБНИЦТВІ

Якість речовин, що використовуються у виробництві, може бути вирішальною щодо якості, безпечності й ефективності кінцевого продукту, особливо якщо речовини мають біологічне походження.

Це має особливе значення для:

- білків, включно з ферментами й антитілами;
- кріоконсервувальних реактивів;
- реактивів для очищення;
- окремих компонентів живильних середовищ (наприклад, фетальна сироватка ВРХ (FBS)^N (раніше фетальна бичача сироватка, ФБС)^N) і живильних середовищ для культивування клітин.

Гарантія якості. Усі речовини мають виготовлятися в межах визнаної системи управління якістю з використанням відповідних виробничих потужностей.

Характеристика / Специфікація якості. Для кожної речовини має бути представлена придатна специфікація якості, зокрема:

- ідентифікація;
- активність (де застосовується);
- чистота;
- визначення бактеріальних ендотоксинів (2.6.14) (де застосовується);
- мікробіологічна чистота (загальна кількість життєздатних мікроорганізмів, випробування на окремі мікроорганізми);
- стерильність (2.6.1) (де застосовується).

Вірусна безпека. Має відповідати вимогам загальної статті «Вірусна безпека» (5.1.7).

Трансмісивні губчасті енцефалопатії (5.2.8). Проводять оцінювання мінімізації ризику передачі збудників трансмісивних спонгіформних енцефалопатій тварин через продукт / лікарський засіб і вживають відповідних заходів.

Вода. Вода, яку використовують під час приготування клітинних лікарських засобів (продуктів), має відповідати вимогам відповідної монографії («Вода для ін'єкцій», «Вода очищена»). Вода, яка міститься в готовому лікарському засобі (кінцевому продукті), має відповідати вимогам розділу «Вода для ін'єкцій in bulk» монографії «Вода для ін'єкцій», окрім того, має бути стерильна.

ДОНОРИ

Там, де використовують алогенні клітини, їх отримують від ретельно відібраних донорів відповідно до критеріїв відбору донорів. Директива 2004/23/ЄС Європейського Союзу стосується критеріїв відбору донорів.

ЗБИРАННЯ

Жирова тканина. Жирову тканину збирають біопсією або ліпоаспірацією в донора. Клітини можуть бути оброблені для вибору відповідної популяції та можуть бути кріоконсервовані.

Кістковий мозок. Кістковий мозок збирають аспірацією з порожнин порожнистих кісток, потім видаленням кісткових фрагментів фільтрацією і, якщо потрібно, відокремленням клітин від лейкоцитарної плівки центрифугуванням або цитаферезом із застосуванням комерційних наборів. Клітини можуть бути оброблені для вибору відповідної популяції та можуть бути кріоконсервовані.

Пуповинно-плацентарний комплекс. Клітини збирають під час положів із плаценти з пуповинної вени. Потім клітини кріоконсервують.

Після забору біоматеріал передають у Банк пуповинної крові, інших тканин і клітин людини згідно з переліком, затвердженим МОЗ України.

У Банку пуповинної крові, інших тканин і клітин людини відбувається переробка (процесинг) біоматеріалу: виділення МСК із вказаних вище джерел, культивування та масштабування клітин *in vitro*, кріоконсервування та/або підготовка клітин до застосування.

ПЕРЕРОБКА (ПРОЦЕСИНГ)

Виділення клітин. Для виділення клітин із ліпоаспірату / біоптату жирової тканини / пуповинно-плацентарного комплексу можуть застосовуватися придатні методи ферментативної дезагрегації або експлантів. Методи, які застосовують під час виділення МСК, мають бути валідовані.

Метод ферментативної дезагрегації заснований на дії протеолітичних ферментів на колаген тканинного матриксу, що призводить до вивільнення окремих клітин. Тканини промивають від залишків крові й/або анестетиків, механічно подрібнюють (за потреби), додають ферменти (наприклад, суміш колагенази Іа або ІІ й пронази). Отриману суміш інкубують за оптимальної для роботи ферментів температури, постійно перемішуючи, до повної дезагрегації тканини. Після цього проводять інгібування ферментативної реакції (залежить від обраних ферментів; наприклад, розведенням суміші холодним буферним розчином без іонів Ca^{2+} й Mg^{2+}). Клітини осаджують центрифугуванням і промивають від залишків ферментів буферним розчином через ресуспендування з повторним центрифугуванням. Отриманий осад клітин ресуспендують у придатному живильному середовищі, визначають їх кількість і життєздатність і засівають для культивування зі щільністю не менше 10 000 клітин на cm^2 . Промивання культури клітин від залишків тканини й клітин, що не прикріпилися, проводять через 24–72 год.

Метод експлантів заснований на здатності клітин мігрувати зі шматочків тканини (експлантів), прикріплених до поверхні пластику. Тканини промивають від залишків крові й/або анестетиків, механічно подрібнюють на фрагменти й прикріплюють до поверхні культурального посуду й заливають придатним живильним середовищем для подальшого культивування. Промивання експлантів у культурі потрібно проводити не раніше ніж через 72 год. Міграція клітин починається приблизно на 5–7 добу.

Метод виділення клітин з аспірату кісткового мозку заснований на здатності МСК адгезуватися до пластику. Аспірат кісткового мозку з гепарином на трію вносять у культуральний посуд із придатним живильним середовищем із розрахунку $1\text{--}5 \times 10^5$ ядерних клітин на cm^2 , ретельно перемішують і переміщують у CO_2 -інкубатор для подальшого культивування.

Промивання культури від неприкріплених клітин слід проводити через 24–72 год.

Культивування та масштабування. Культивування та масштабування клітин відбувається за стандартизованих і валідованих умов, що забезпечують підтримання життєдіяльності й сприяють проліферації клітин. Ріст і поділ МСК відбувається на поверхні спеціалізованого культурального посуду в рідкому живильному середовищі, що являє собою буферний розчин, основними компонентами якого є макро- і мікроелементи, вітаміни, амінокислоти, макромолекули (джерелом може слугувати аутосерватка / фетальна сироватка ВРХ (FBS) / лізат тромбоцитів). Також до складу можуть входити антибіотики, антимікотика, нуклеозиди, індикатори рН тощо. Стандартними умовами культивування є температура $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$, 5 % CO_2 , вологість 95 %. Можливе культивування за інших параметрів за умови їх валідації.

Пересівання (пасажування) культури клітин відбувається за умови досягнення 80% конфлюентності. Відкріплення клітин від поверхні культурального посуду проводять за допомогою ферментативної дисоціації. Після отримання суспензії клітин проводять оцінювання їх кількості й життєздатності. На цьому етапі клітини можуть підлягати кріоконсервуванню або масштабуванню. Масштабування відбувається через розсівання МСК на більшу площу культурального посуду з мінімальною засівною концентрацією 1000 клітин на cm^2 . Заміна живильного середовища відбувається кожні 2–4 доби.

Для уникнення сенесценції не рекомендується для культивування МСК використовувати більше 8 пасажів.

КОНТЕЙНЕРИ

Контейнери мають відповідати вимогам щодо контейнерів для крові й компонентів крові «Контейнери для крові людини та компонентів крові, матеріали, що використовують для їх виробництва; комплекти для переливання крові, матеріали, що використовують для їх виробництва; шприци» (3.2). Контейнери закривають так, щоб запобігти забрудненню.

Якщо дві або більше одиниць препарату об'єднують перед заморожуванням, операції виконуються за допомогою стерильного з'єднувального пристрою або в асептичних умовах із використанням контейнерів, що раніше не використовувались.

КРІОКОНСЕРВУВАННЯ

Надійні, безпечні й ефективні методи кріоконсервування та зберігання мають вирішальне значення, особливо для алогенних готових МСК-препаратів, які виготовляють у кількох дозах для лікування великої кількості пацієнтів із низкою клінічних показань.

Кріоконсервація дозволяє зберігати клітини тривалий час. Клітини суспендують у валідованому придатному середовищі, що містить кріопротектор (наприклад, диметилсульфоксид (5–10 %) і макромолекули (наприклад, аутологічна плазма / альбумін / фетальна сироватка ВРХ (FBS)), і заморожують у кріогенних контейнерах способом, призначеним для підтримання життєздатності клітин за умови контрольованого охолодження відповідно до валідованого методу. Їх зберігають за температури –140 і нижче. Там, де кріогенні контейнери зберігають за інших температурних умов, функціональність препарату має бути підтверджена.

Клітини після кріоконсервації можуть бути використані для подальшого масштабування або для клінічного застосування.

Підготовка препарату після кріоконсервування. Процес підготовки препарату для застосування полягає у розморожуванні кріоконсервованих клітин, відмиванні від кріосередовища (за потреби) центрифугуванням в буферному розчині та їх концентруванні/розведенні в придатному розчині (наприклад, розчин Хенкса або сольовий розчин Рінгера лактату).

Оцінювання МСК після розморожування зазвичай охоплює підрахунок кількості ядерних клітин і встановлення їх життєздатності: встановлення цілісності мембрани з використанням барвників (таких, як трипановий синій), експресію поверхневого антигена й докази того, що клітини здатні до багаторідної диференціації. Оскільки механізм дії МСК може охоплювати імуномодульовальні або трофічні властивості клітин, оцінювання після розморожування також має охоплювати випробування на відповідну функцію клітин.

Готовий препарат має відповідати критеріям прийнятності щодо безпечності й ефективності.

ВИПРОБУВАННЯ

Для різних випробувань встановлюють цільові специфікації, але їх не використовують як жорсткі критерії прийнятності.

Випробування МСК для клінічного застосування проводять для оцінювання безпечності й ефективності клітинного препарату.

Випробування, які проводять, охоплюють таке (подальші випробування, такі як очищення, виснаження клітин, алогенне застосування, можуть знадобитися залежно від будь-якої обробки, яка застосовувалася до клітин, і від цільового рецепієнта):

Інфекційні маркери. Для продуктів крові, які використовують для виготовлення плазми для лабораторної діагностики *in vitro*, мають бути продемонстровані негативні результати лабораторних випробувань

щодо ДНК *Mycoplasma spp.*, ДНК *Treponema pallidum*, ДНК *Chlamidia spp.*, ДНК *Ureaplasma spp.*, ДНК *Toxoplasma gondii* та для кожного з таких зазначених вірусних маркерів:

- антитіла до 1-го типу вірусу імунодефіциту людини (anti-HIV-1) або геном (РНК HIV-1);
- антитіла до 2-го типу вірусу імунодефіциту людини (anti-HIV-2) або геном (РНК HIV-2);
- поверхневий антиген гепатиту В (HBsAg) або геном (ДНК HBV);
- антитіла до вірусу гепатиту С (anti-HCV) або геном (РНК HCV);
- геном вірусу папіломи людини (ДНК HPV);
- геном вірусу простого герпесу 1-го й 2-го типу (ДНК Herpes simplex 1/2);
- геном вірусу герпесу типу 6 (ДНК Human herpes virus type 6);
- геном цитомегаловірусу (ДНК CMV);
- геном вірусу Епштейна — Барр (ДНК VEB).

У разі потреби також демонструють відсутність таких вірусних маркерів:

- внутрішній антиген гепатиту В (HbcAb);
- антитіла до 1-го типу Т-лімфотропного вірусу людини (anti-HTLV 1);
- антитіла до 2-го типу Т-лімфотропного вірусу людини (anti-HTLV 2).

Методи, які використовують під час лабораторних випробувань, мають бути достатньо чутливі, специфічні й відповідати діючим нормативним документам.

До моменту отримання негативних результатів випробування клітини мають перебувати на карантині для уникнення перехресного забруднення (крос-контамінування).

Підрахунок ядерних клітин (2.7.29). Підрахунок клітин може здійснюватися вручну за допомогою мікроскопа й гемоцитометра (наприклад, камери Горяєва чи Ньюбауера) або за допомогою валідованих автоматичних приладів за методикою виробника. Кількість клітин оцінюють для клітин після виділення, під час кожного пасажу (пересівання) клітин і для готових препаратів.

Життєздатність клітин (2.7.29). Життєздатність оцінюють для клітин після виділення, під час кожного пасажу (пересівання) клітин, після кріоконсервування та для готових препаратів.

Імунофенотипування. Імунофенотип МСК визначається наявністю на поверхні клітин таких маркерів, як CD105, CD90, CD73, у більш ніж 80 % досліджуваних клітин і відсутністю CD34, CD45, HLA-DR (< 5 % досліджуваних клітин). Детектувати ці маркери й визначити імунофенотип клітинної культури дозволяє метод проточної цитометрії (2.7.24), принцип якого заснований на специфічному зв'язуванні епітопів на поверхні клітин із моноклональними антитілами, що кон'юговані з флуорохромами, і рів-

нях прямого й бокового світлорозсіювання під час проходження пофарбованих клітин через промінь лазера. Випробування проводять за допомогою валідованого автоматизованого приладу, використовуючи антитіла з різними варіантами флуорохромів та їх поєднань. Можна використовувати методи, наведені в статті «*Підрахунок гемопоетичних клітин CD34/CD45+*» (2.7.23). Направлене диференціювання проводиться періодично: під час валідації методики й кожного разу під час заміни протоколів виробництва.

Направлене диференціювання. Відповідно до мінімальних критеріїв МСК має оцінюватися їх здатність до направленного адипогенного, остеогенного й хондрогенного диференціювання *in vitro*. Індукція диференціювання клітин у певному напрямку відбувається через культивування в спеціалізованому середовищі протягом визначеного періоду. Оцінювання результатів диференціювання може здійснюватися класичними методами за допомогою специфічних барвників (якісне або напівкількісне визначення) або через визначення рівня експресії маркерних генів (мінімум два маркери для кожного типу) методом кількісної полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі (real time PCR). Для оцінювання адипогенного диференціювання використовують барвник червона олія О, що накопичується в ліпідних краплях, а також може визначатися за експресією *Pparg2*, *CEBPa*, *Leptin*, *Adipsin*. Для оцінювання остеогенного диференціювання застосовують фарбування нітротетразолію синім хлоридом або алізариним червоним. Або може визначатися експресія *Runx2*, *Osx*, *Opn*, *Bsp*, *Dmp1*. Хондрогенне диференціювання оцінюється за фарбування альціановим синім або толуїдиновим синім, а також експресією *Sox9*, *Col2a1*. Направлене диференціювання проводиться періодично: під час валідації методики й кожного разу під час заміни протоколів виробництва.

Оцінювання сенесценції (старіння) культури. За неоптимальних умов культивування або тривалого пасажування МСК можуть втрачати здатність до проліферації і виявляти ознаки сенесценції (клітинного старіння). У сенесцентних клітинах підвищено активність бета-галактозидази. Оцінювання сенесценції відбувається за допомогою фарбування клітин у моношарі комбінацією специфічних барвників, після чого відбувається оцінювання співвідношення забарвлених/і незабарвлених клітин у полі зору мікроскопа. Рівень сенесценції визначається відсотковим співвідношенням забарвлених клітин до загальної кількості клітин. Випробування на сенесценцію проводиться періодично: під час валідації методики й кожного разу під час заміни протоколів виробництва.

Кількісне визначення колонієутворювальних клітин (CFU-F) (2.7.28). Проліферативна здатність встановлюється за допомогою придатного кількісного

визначення. Одним із параметрів, що визначає проліферативний потенціал МСК, є здатність окремої клітини формувати фібробластоїдну колонію. Цей показник визначається у відсотковому співвідношенні отриманої кількості колоній і кількості засіяних клітин. Випробування на CFU-F проводиться періодично кожного разу, коли в протокол вносяться зміни, які могли б вплинути на якість клітин: під час валідації методики й кожного разу під час заміни протоколів виробництва. Випробування не обов'язково проводять на кожній одиниці, його здійснюють на придатній кількості одиниць. Також CFU-F-випробування можна використовувати для оцінювання потенціалу донорів МСК кісткового мозку.

Визначення залишків антибіотиків. Готовий препарат має бути випробуваний на залишки антибіотиків (і/або антимікотиків), що використовували для виділення та/або культивування клітин. Якщо в процесі виробництва використовують антибіотики й процес не валідований для підтвердження придатної чистоти, їх залишкову концентрацію визначають кількісним мікробіологічним методом (адаптованим із загального методу (2.7.2)) або іншими придатними методами, що мають відповідну чутливість (наприклад, методом мас-спектрометрії чи рідинною хроматографією). Випробування на залишки антибіотиків проводиться періодично: під час валідації методики й кожного разу під час заміни протоколів виробництва. Готовий препарат не має містити антибіотиків і/або антимікотиків.

Мікробіологічна чистота (2.6.27). Якщо застосовується, мезенхімальні стовбурові клітини мають відповідати вимогам випробування на мікробіологічну чистоту. Якщо це обґрунтовано, препарат може бути застосований до завершення випробування.

Бактеріальні ендотоксини (2.6.14). Якщо не обґрунтовано й не дозволено інше, для мезенхімальних стовбурових клітин проводять випробування на бактеріальні ендотоксини. Граничний вміст бактеріальних ендотоксинів визначають придатним методом, і він не має перевищувати 0.25 МО/мл, якщо не обґрунтовано й не дозволено інше для конкретного клітинного препарату.

ЗБЕРІГАННЯ ТА ТРАНСПОРТУВАННЯ

МСК зберігають у захищеному від світла місці. Якщо не зазначено інше, заморожені клітини зберігають за температури $(-140 \pm 1)^\circ\text{C}$ або нижче. Транспортують МСК в умовах, що забезпечують температуру -140°C або нижче; під час зберігання та транспортування випадково температура зберігання може піднятися вище -140°C один або більше разів, але МСК вважають придатними для застосування, якщо виконуються вимоги, зазначені в розділі «Випробування». У випадках, коли клітини зберігають за

інших температурних режимів і тривалості, активність (функціональність) препарату має бути підтверджена. Не допускається повторного заморожування препарату.

МАРКУВАННЯ

Має відповідати вимогам нормативної документації щодо маркування.

На маркуванні обов'язково має бути зазначене таке:

- номер партії
- дата виготовлення (де доцільно, час виготовлення);
- назва закладу, що здійснював заготівлю/виготовлення;
- назва й адреса підприємства-виробника;
- назва продукту згідно зі встановленим переліком;
- об'єм;
- назва й склад консервувального розчину (де доцільно);
- група крові за системою АВ0, Rh (де доцільно);
- позначка про результати випробувань щодо інфекційних маркерів;
- індивідуальний номер і штрих-код продукту, передбачений автоматизованою комп'ютерною системою (де використовують);
- умови зберігання;
- термін придатності;
- термін придатності після розморожування.