

## ИСТОРИЧЕСКИЕ, БИОЭТИЧЕСКИЕ И ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК<sup>1</sup>

© *Марат Сергеевич Асадулаев, Сергей Андреевич Лукьянов, Александр Зиновьевич Лихтшангоф*

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»  
Минздрава России. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

**Контактная информация:** Александр Зиновьевич Лихтшангоф — к. м. н., профессор, кафедра гуманитарных дисциплин и биоэтики. E-mail: zinovich@list.ru

**РЕЗЮМЕ:** В статье освещены основные исторические аспекты изучения стволовых клеток. Отдельно рассмотрен вклад отечественных и зарубежных учёных в исследование данного вопроса. Показано, что открытие и изолирование линий эмбриональных стволовых клеток человека и животных стало поворотным событием биологии и медицины XX века, причем ключевой вклад в открытие и изучение СК внесли отечественные ученые, прежде всего: А. А. Максимов, В. П. Филатов, А. Я. Фриденштейн. Выделены и проанализированы основные биоэтические проблемы, связанные с применением клеточных технологий, и концепции решения данных проблем. В статье представлена ретроспектива правового регулирования применения клеточных технологий в РФ. Большую позитивную роль в совершенствовании правового регулирования применения клеточных технологий в РФ сыграл Федеральный закон от 23 июня 2016 г., однако конкретные перспективы правоприменительной практики пока неясны.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** стволовые клетки; клеточные технологии; клеточная терапия; история исследования; биоэтические проблемы; законодательство РФ.

## HISTORICAL, BIOETHICAL AND LEGAL ASPECTS OF STEM CELLS APPLICATION<sup>2</sup>

© *Marat S. Asadulaev, Sergey A. Lukyanov, Alexander Z. Likhtshangof*

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. Litovskaya str., 2. Saint-Petersburg, Russia, 194100

**Contact Information:** Alexander Z. Likhtshangof — MD, PhD, Professor, Department of Humanities and Bioethics.  
E-mail: zinovich@list.ru

**ABSTRACT:** This article highlights the main historical aspects of stem cell research. The contribution of domestic and foreign scientists in the research of the issue is specially considered. It is shown that the discovery and isolation of lines of human and animal embryonic stem cells became the turning point of biology and medicine in the XX century, and a key contribution to the discovery and study of the stem cells was made by Russian scientists, especially: A. A. Maksimov, V. P. Filatov, A. Ya. Friedensteyn. The main bioethical issues associated with the use of cellular technologies were marked and analyzed as well as approaches to solve these problems. The article presents a retrospective of the legal regulation of cellular technologies use in Russian Federation. A great positive role in improving the legal regulation of cellular technologies use in Russia was played by a Federal Law of 23 June 2016, but the particular perspectives of law practice are still unclear.

**KEY WORDS:** stem cells, cell technologies; cell therapy; history of research; bioethical issues; the RF legislation.

<sup>1</sup> Работа была представлена в качестве доклада на Всемирном дне биоэтики 19.10.2016.

<sup>2</sup> The work was presented as a report on world day of bioethics 19.10.2016.

## ВВЕДЕНИЕ

С момента открытия стволовых клеток (СК) прошло уже более ста лет. За это время был пройден длинный путь от открытия данного типа клеток до разработки методик применения клеточных препаратов в клинической практике. Особенно весомый вклад в изучение стволовых клеток внесли отечественные ученые. Как и любое значимое открытие в биологии и медицине, открытие СК вызывает серьезные споры в обществе по правовым и биоэтическим вопросам применения СК в клинической практике [2].

## ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

СК — это клетки с низкой степенью дифференцировки, которые способны неограниченно делиться и превращаться в специализированные типы клеток под действием различных стимулов. Впервые данный термин использовал профессор кафедры гистологии и эмбриологии Военно-медицинской академии А. А. Максимов в 1909 г. на съезде гематологов в Берлине. Используя для исследования метод переходных форм, он впервые в мире высказал предположение о существовании клеток, благодаря которым кровь способна к быстрому самообновлению, и высказал гипотезу о существовании полибластов. Одним из первых в отечественной науке он применил метод исследования тканевых культур. Во время лабораторных исследований Максимов обнаружил группу клеток крови, каждая из которых делится на две путем

асинхронного деления. При этом у появившихся вновь клеток были разные функции: одна становилась той или иной клеткой периферической крови со строго ограниченными функциями, а другая продолжала деление [2].

С началом тканевой и клеточной терапии связано имя выдающегося офтальмолога В. П. Филатова, который в 1913 г. заложил основы учения о тканевой терапии, изучая результаты пересадок роговицы больным с бельмом роговицы. В процессе исследования он обнаружил, что роговица, консервированная в течение нескольких суток при температуре — 2–4 градуса приживается лучше, чем свежая. Им было также обнаружено свойство клеток выделять в экстремальных условиях вещества, которые активируют жизненные и регенеративные процессы в трансплантируемых тканях и тканях реципиента. Эти вещества были названы Филатовым и его учениками биогенными стимуляторами. Было обнаружено, что фетальные ткани содержат значительно большее количество биологически активных веществ, чем ткани взрослых особей. Филатовым было установлено, что фетальные ткани обладают минимальной иммуногенностью, т. е. не запускают механизмы иммунной защиты. Филатовым в лечебной практике широко использовалась плацента человека [1].

В середине XX века на клетках костного мозга были получены первые экспериментальные доказательства существования СК. В начале 1960-х годов советский гистолог А. Я. Фриденштейн возродил интерес совре-



Александр Александрович Максимов (1874–1928)



Владимир Петрович Филатов (1875–1956)



Александр Яковлевич Фриденштейн (1924–1997)

менников к работам Максимова и снова вернул в научный обиход термин «стволовая клетка» [1]. В лаборатории иммуноморфологии при НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи впервые в мире была получена культура стромальных СК костного мозга. Ученые обнаружили, что среди костномозговых клеток попадают совершенно особые клетки, потомки которых в процессе созревания могут формировать костную, жировую, хрящевую, мышечную или соединительную ткани. Их назвали мультипотентными мезенхимальными клетками. Таким образом, Фриденштейн с коллегами пришли к выводу, что в костном мозге существуют два вида мультипотентных СК: гемопоэтические (предшественники всех типов клеток крови) и мезенхимальные [1, 6].

Нельзя не коснуться и вклада зарубежных ученых в изучение СК [7, 8]. В первой половине 1970-х годов Л. Стивенс обнаружил высокую частоту спонтанного возникновения тератокарцином в половых зачатках эмбрионов мышей линии 129. Среди скоплений клеток наблюдалась неорганизованная масса дифференцированных клеток: эпидермиса, хряща, скопления гладкомышечных клеток и клеток поперечнополосатой мускулатуры, гемопоэтических клеток. Стивенс предположил, что дифференцированные клетки образуются не из опухолевых клеток, а из малой примеси пролиферирующих плюрипотентных половых зародышевых клеток, которые он описал как «эмбриональные стволовые клетки»

(ЭСК) [9]. В 1981 г. появились две независимые публикации об открытии плюрипотентных клеток из эмбрионов мыши, которые впоследствии были названы ЭСК (М. Кауфман, М. Эванс [7] и Г. Мартин). С этого момента началась история изучения ЭСК.

В 1998 г. Джеймс Томсон изолировал несколько линий бессмертных ЭСК человека, полученных из внутренней клеточной массы (ВКМ) бластоцисты. Источником ЭСК послужили предимплантационные зародыши, остающиеся неиспользованными для экстракорпорального оплодотворения, после процедуры суперовуляции.

В 1999 г. журнал «Science» признал открытие СК третьим по значимости событием в биологии после расшифровки двойной спирали ДНК и программы «Геном человека». Признание роли СК в биологии и медицине состоялось даже раньше, чем было проведено большое число фундаментальных исследований: так, в печати в 1999 г. появилось не более 4–5 фундаментальных публикаций об ЭСК человека, хотя к тому моменту было получено более 2500 патентов на новые технологии и манипуляции с ЭСК [3, 5].

## БИОЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ СК

Терапевтическое клонирование с целью получения стволовых клеток на сегодняшний день является одной из самых противоречивых с этической точки зрения методик [9], так как речь идет о возможности создания любого органа для человеческого организма. ЭСК получают из внутренней клеточной массы бластоцисты — одной из самых ранних стадий развития эмбриона. Они являются плюрипотентными, то есть способны превращаться во все типы клеток организма. С точки зрения возможностей использования в регенеративной медицине данные клетки являются идеальными. Так, при введении в пораженные органы животных предшественников или дифференцированных клеток (кардиомиоцитов, нейрональных клеток, инсулин-секретирующих клеток), полученных из ЭСК, наблюдается их интеграция в дефектные ткани и проявление тканеспецифических функций.

В настоящее время эксперименты с СК законодательно ограничиваются в США и Великобритании. Запрет на использование стволовых клеток намеревается ввести и Европарламент: многие видят большую этическую проблему в том, что при получении СК гибнет эмбрион.

По мнению противников использования стволовых клеток, при этом уничтожается человеческое существо, что противоречит нормам морали [1, 4, 5].

С другой стороны, запрет пытаются обойти многие ученые, ставящие здоровье пациента выше «продолжения биографии искусственно созданного шестнадцатиклеточного организма». Одна из таких возможностей — это организация банка клеток, созданных из уже существующих клеточных линий, модифицированных таким образом, чтобы не вызывать отторжения в организме реципиента. Другие медики пытаются использовать для пересадки клетки взрослого, основываясь на предположении о том, что их также можно заставить развиться в любую ткань.

Помимо этических проблем, применение стволовых клеток ограничивают биологические сложности. Во-первых, велик риск того, что в условиях взрослого организма они сформируют не здоровую ткань, а опухоль. Во-вторых, многие исследователи считают уже полученные результаты сомнительными [8].

Решение биоэтических проблем можно искать исходя из двух позиций. Либеральная позиция заключается в том, что открываются огромные перспективы для терапевтического использования этих типов клеток; достоинства использования аутологичных взрослых стволовых клеток для трансплантационной медицины очевидны: неограниченная доступность, короткое время ожидания результата (в отличие от ситуации с искусственными органами) и отсутствие необходимости в иммуносупрессивной терапии с ее негативными побочными эффектами. Консервативная позиция заключается в том, что необходимо проведение большого количества исследований по сравнению их потенциала; стволовые соматические клетки, полученные от взрослого организма, могут содержать аномалии ДНК, вызванные факторами окружающей среды, а также возрастные дефекты.

Ученым предстоит решить еще множество проблем с возможным использованием СК, полученных таким путем. В первую очередь, предстоит убедиться в том, что любые ткани, выросшие из стволовых клеток, будут абсолютно нормальными. Заманчивая перспектива — создавать ткани для своего организма из собственных стволовых клеток, но это будет возможно только для женщин в фертильный период, поскольку для партеногенеза используется яйцеклетка. Для мужчин и женщин после менопаузы необходимо разработать другой вариант.

## ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СК

Реакцию общества на различные новые явления можно сравнить с иммунной реакцией организма: при первой встрече реакция социума опосредована через такие неспецифические механизмы, как нормы морали, мировоззрение каждого отдельного индивидуума [1]. Если проблема очень серьезна, эти механизмы не позволят на данном этапе выработать действенный алгоритм ответа на новые вызовы. В связи с этим, требуется вмешательство мощного структурированного образования, способного на специфический ответ, — государства. Что же дает нам то, что в регуляцию использования клеточных технологий вступает государство? Во-первых, ясно определяются понятия связанные с применением клеточных технологий. Во-вторых, определяются единые процедуры разработки, испытания и применения клеточных технологий. Но самое важное для нас — то, что государство гарантирует исполнение данных правовых норм и обеспечивает защиту прав и законных интересов граждан в данной сфере.

В России в 2000-х гг. отмечался бурный расцвет применения различных видов клеток в клинической практике. Появляется большое количество публикаций в прессе противоречивого характера о результатах применения стволовых клеток. Создается острая и резонансная общественная ситуация. В 2004 г. издается Приказ Минздравсоцразвития № 346, который сделал практически невозможным получение лицензии на применение клеточных технологий в клинике. В 2005 г. в России начинаются массовые проверки всех медицинских учреждений, в которых выполнялись клеточные трансплантации. Возбуждаются уголовные дела, накладываются административные взыскания за нарушения в работе медицинских учреждений с использованием клеточных технологий. Однако в 2007 г. издается новый приказ, регламентирующий выдачу разрешений на использование клеточных технологий.

В этой ситуации огромное значение имел перевод законодательного регулирования использования клеточных технологий на более высокий уровень — принятие Федерального закона от 23 июня 2016 г. № 180-ФЗ "О биомедицинских клеточных продуктах", в котором были определены такие понятия, как: биомедицинский клеточный продукт, реализация биомедицинского клеточного продукта, аутологичный (аллогенный, комбинированный) биомедицин-

ский клеточный продукт, клеточная линия, донор, донорство.

Законом утверждены следующие принципы осуществления деятельности в сфере обращения биомедицинских клеточных продуктов:

- добровольность и безвозмездность донорства биологического материала;
- соблюдение врачебной тайны и иной охраняемой законом тайны;
- недопустимость купли-продажи биологического материала;
- недопустимость создания эмбриона человека в целях производства биомедицинских клеточных продуктов;
- недопустимость использования для разработки, производства и применения биомедицинских клеточных продуктов биологического материала, полученного путем прерывания процесса развития эмбриона или плода человека или нарушения такого процесса;
- соблюдение требований биологической безопасности в целях защиты здоровья доноров биологического материала, работников, занятых на производстве биомедицинских клеточных продуктов, медицинских работников, пациентов и окружающей среды.

В законе отдельно описаны: права пациента, участвующего в клиническом исследовании биомедицинского клеточного продукта, обязательное страхование жизни, здоровья пациента, участвующего в клиническом исследовании биомедицинского клеточного продукта, правила получения биологического материала, производство и реализация биомедицинских клеточных продуктов, мониторинг безопасности биомедицинских клеточных продуктов.

## ВЫВОДЫ

Открытие и изолирование линий эмбриональных стволовых клеток человека и животных стало поворотным событием биологии и медицины XX века. Ключевой вклад в открытие и изучение СК внесли отечественные ученые. Биомедицинские проблемы, связанные с применением клеточных технологий всё ещё не решены и вызывают дискуссии в обществе. В последние десятилетия активно разрабатывается возможность применения в клинической медицине клеточных технологий. Большую позитивную роль в совершенствовании правового регулирования применения клеточных технологий в РФ сыграл Федеральный за-

кон от 23 июня 2016 г., однако конкретные перспективы правоприменительной практики пока неясны.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ивановский А. Я., Игнатьев В. Н., Коротких Р. В. и др. Введение в биоэтику: Учеб. пособие. М.: Прогресс-Традиция; 1998.
2. Материалы научного совещания, посвященного 125-летию со дня рождения А. А. Максимова. СПб.; 1999.
3. Репин В. С. Эмбриональная стволовая клетка: от фундаментальных исследований в клинику. Патол. физиол. и эксп. тер. 2001; № 2: 3–8.
4. Blumenthal D. Ethics issues in academic-industry relationships in the life sciences: the continuing debate. Acad. Med. 1996; 71: 1291–1296.
5. Fischbach G. D. Stem cells: science, policy, and ethics. J. of Clin. Investigation. 2004; 114, № 10: 123–134.
6. Friedenstein A. J., Chailakhjan R. K., Lalykina K. S. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells. Cell Tissue Kinet. 1970; 3: 393–403.
7. Martin G. Isolation of pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cell. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1981; 78: 7634.
8. Mintz B., Illmensee K. Normal genetically mosaic mice produced from malignant teratocarcinoma cells. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1975; 72: 3585–3589.
9. Stevens LC. The development of transplantable teratocarcinomas from intratesticular grafts of preand postimplantation mouse embryos. Dev. Biol. 1970; 21: 364–82.

## REFERENCES

1. Ivanjushkin A. Ja., Ignat'ev V. N., Korotkih R. V. i dr. Vvedenie v biojetiku: Ucheb. posobie. [Introduction to Bioethics: A Tutorial] M.: Progress-Tradicija; 1998. (in Russian).
2. Materialy nauchnogo soveshhanija, posvjashhennogo 125-letiju so dnja rozhdenija A. A. Maksimova [Materials of the scientific meeting dedicated to the AA Maximov's 125th anniversary. SPb.; 1999. (in Russian).
3. Repin V. S. Embrional'naja stvolovaja kletka: ot fundamental'nyh issledovanij v kliniku. [Embryonic stem cells: from fundamental research to clinic] Patol. fiziol. i eksp. ter. 2001; № 2: 3–8 (in Russian).
4. Blumenthal D. Ethics issues in academic-industry relationships in the life sciences: the continuing debate. Acad. Med. 1996; 71: 1291–1296.
5. Fischbach G. D. Stem cells: science, policy, and ethics. J. of Clin. Investigation. 2004; 114, № 10: 123–134.

6. Friedenstein A. J., Chailakhjan R. K., Lalykina K. S. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells. *Cell Tissue Kinet.* 1970; 3: 393–403.
7. Martin G. Isolation of pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cell. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1981; 78: 7634.
8. Mintz B., Illmensee K. Normal genetically mosaic mice produced from malignant teratocarcinoma cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1975; 72: 3585–3589.
9. Stevens L. C. The development of transplantable teratocarcinomas from intratesticular grafts of preand postimplantation mouse embryos. *Dev. Biol.* 1970; 21: 364–82.