

Некоторые актуальные проблемы клинических исследований стволовых клеток

А.С. Акопян^{1,2}, Д. Ю. Белоусов³, М. Р. Рысулы⁴, А. В. Куликов^{3,5}

¹ — Республиканский центр репродукции человека и планирования семьи МЗ РФ, г. Москва

² — Национальный этический комитет Российской медицинской ассоциации, г. Москва

³ — ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва

⁴ — ТОО «Стэмкорд», Республика Казахстан, г. Алматы

⁵ — Институт Молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН, г. Москва

Впервые концепция стволовых клеток (СК) была предложена русским учёным Александром Максимовым в 1908 г. Современная официальная история использования СК в качестве терапевтического средства в клинической практике началась в 1968 г., когда группой учёных под руководством Роберта Гудда была проведена трансплантация СК ребёнку с тяжёлым врождённым комбинированным иммунодефицитом (Good R., 1987 г.). В 1969 году Томас Е. Д. произвёл первую пересадку костного мозга больному лейкемией, за что впоследствии, в 1990 г., вместе с Дж. Мюрреем, одним из первых успешно пересадившим в 1954 г. донорскую аллогенную почку, был удостоен Нобелевской премии в области медицины (Buckner et al., 1970 г.). В 70-х годах XX века советскими учёными Фриденштейном А. Я. и Чертковым И. Л. закладываются основы науки о стволовых клетках костного мозга (Friedenstein et al., 1968 г.), их работы затем широко цитировались в мировой научной литературе. В 80-х годах XX века получают распространение операции по трансплантации разных типов стволовых клеток, включая фетальные СК и СК взрослого организма, полученных из костного мозга и периферической крови. Прорыв в области исследований стволовых клеток произошёл в 1998 г., когда американским учёным Джеймсом Томсоном и Джоном Беккером удалось выделить человеческие эмбриональные стволовые клетки (ЭСК) и получить первые линии этих клеток (Thomson et al., 1998 г.). Опубликованные в 1999 г. в журнале «Science» результаты экспериментов были признаны третьим по важности событием в биологической науке XX века, после открытия двойной спирали ДНК и расшифровки генома человека. В настоящее время клиническое применение СК активно развивается, накапливаются данные о терапевтических свойствах СК. Терапия СК стала рутинным методом в гематологии (трансплантация костного мозга), получены обнадеживающие резуль-

таты в кардиологии, хирургии (лечение трофических язв), андрологии (лечение мужского бесплодия и гипогонадизма пересадкой клеток Лейдига). Отмечено эффективное действие СК при заболеваниях мозга (Björklund, Lindvall, 2000 г.). Обнадеживающие результаты по восстановлению сперматогенеза у млекопитающих были получены после трансплантации сперматогоний (Brinster R. L., Zimmermann J. W., 1994 г.).

В то же время появляются данные об осложнениях при трансплантациях, в том числе онкогенного характера, не утихают споры об этическом использовании СК, звучат мнения скептиков о слабой эффективности современной регенеративной медицины. Однако даже скептики, как и общество в целом, как правило, возлагают большие надежды на возможности регенеративной медицины в будущем, во многом из-за отсутствия других видимых альтернатив.

Разберём более подробно, что же такое стволовые клетки и их типы.

Термин «стволовая клетка» определяет отдельную клетку или группу клеток-предшественников, обладающих способностью к самообновлению и дифференцировке в специализированные ткани.

По происхождению стволовые клетки можно разделить на следующие типы (рис. 1):

1) Эмбриональные стволовые клетки (ЭСК):

а) *тотипотентные* — это клетки эмбрионов и внезародышевых оболочек до имплантации (11 день после оплодотворения), способные дифференцироваться в полноценный организм;

б) *полипотентные* клетки эмбриона с постимплантационного периода до 8-й недели включительно, способные дифференцироваться в целостный орган или тканевую структуру.

2) **Фетальные стволовые клетки (ФСК):** клетки, находящиеся в пуповинной крови, плаценте, способные трансформироваться в разные типы клеток (мультипотентные клетки).

3) Клетки взрослого организма:

а) *гемопоэтические стволовые клетки* — находящиеся в кроветворных органах и крови, способные давать начало, в основном, различным росткам кроветворения;

б) *мезенхимальные [стромальные] стволовые клетки (МСК)*, находящиеся в костном мозге, обладающие способностью к дифференцировке в остеобласты, сустоноциты, хондроциты, теноциты, адипоциты, миобласты, фибробласты;

с) *стволовые клетки других тканей [регионарные]* (кожи, сосудов, нервной ткани, яичек, яичников, простаты и других) находятся в соответствующих тканях и дифференцируются в клетки этих тканей.

подтверждённая экспериментальными данными, по которой внесённые в кровоток СК способны сами «находить» и локализоваться в месте повреждения. Схема лечения, чаще всего, выглядит следующим образом: мобилизируются аутологичные СК, например, из периферической крови или пунктата костного мозга после терапии колониестимулирующим фактором, затем данные клетки банкируются (помещаются в банк стволовых клеток). До этапа банкирования могут применяться технологии увеличения количества СК *in vitro* — экспансия СК. В банке СК осуществляется хранение клеток. Иногда клетки используются сразу после мобилизации, минуя этап банкирования. Другой источник клеток для проведения курса лечения — аллогенные эмбриональные клетки из специализированных банков СК. Затем СК доставляются к поражённому органу.

В качестве примера такого подхода можно привести операцию, проведённую в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева, где 35-летнему пациенту с дилатационной кардиомиопатией была проведена реконструкция полости левого желудочка с помощью синтетической заплаты, совмещённая с имплантацией собственных стволовых клеток в миокард путём множественных инъекций. До вмешательства фракция выброса (соотношение объёма крови, наполняющего левый желудочек сердца и изгоняемого из него) равнялась 1,7% (нижняя граница нормы 50%), пациент не вставал с постели, любая нагрузка приводила к возникновению одышки. После операции объём левого желудочка пациента уменьшился на треть, а фракция выброса на следующий день возросла в два раза, что в целом существенно превосходило результаты изолированной реконструкции левого желудочка.

Более высокие клинические результаты лечения хронического простатита и андрогенной недостаточности, ОАТ-синдрома (олигоастенотератозооспермии) были получены в Республиканском центре репродукции человека и планирования семьи МЗ РФ в период 1997–2003 гг. при соответствующем использовании клеток Лейдига эмбрионального животного и человеческого происхождения, пересадки эмбриональных клеток предстательной железы, сопровождавшихся достоверным увеличением объёма гипоплазированных яичек и железистой ткани простаты. Ни одного случая развития карциномы *in situ* за 5-летний период наблюдения после имплантации верифицировано не было, как и в предшествующих экспериментальных исследованиях на семенниках лабораторных белых мышей-самцов (линия валб-S), которым перевивались клеточные культуры семен-



Рис. 1. Типы стволовых клеток

Помимо этого можно выделить подгруппу ЭСК, получаемых путём терапевтического клонирования. Для этого у пациента берут соматические клетки, из них удаляют ядра с генетической информацией. Затем берутся донорские яйцеклетки, из которых удаляется ядро и на его место вводится ядро клетки ткани пациента, несущее его наследственную информацию. Показано, что в лабораторных условиях такая клетка будет делиться до стадии бластоцисты.

Самым важным свойством СК, определившим бурный рост исследовательских проектов с использованием СК, является *плюрипотентность*, то есть способность дифференцироваться и дать начало различным типам клеток организма.

Основной принцип регенеративной медицины заключается в простой, но в то же время эффективной идее: доставить в место поломки дифференцированных клеток новые — стволовые клетки, обладающие мультипотентными свойствами, что в результате по каким-то механизмам приведёт к восстановлению утраченной функции. При этом существует теория,

ников и головного мозга взрослой африканской зелёной марышки, тестикул поросят.

Существует несколько теорий действия СК, их удобно рассмотреть на примере клеточной терапии болезни Паркинсона. Болезнь Паркинсона представляет собой тяжёлое нейродегенеративное заболевание, механизм которого хорошо известен — он связан с гибелью в «чёрной субстанции» мозга нейронов, продуцирующих нейромедиатор дофамин. В результате у больного развиваются специфические нарушения двигательной активности, появляется тремор, неспособность контролировать движения. Одна теория действия СК говорит о том, что внесённые при операции СК замещают погибшие нейроны, восстанавливая утраченные связи между нервными клетками, что должно приводить к устранению симптомов заболевания. Другая говорит о том, что СК дифференцируются в мозге и образуют новые межнейронные связи и новые сети. Наконец третья теория постулирует, что СК сами не участвуют в образовании нейронных сетей, но способны в мозге вырабатывать специальные нейротрофические факторы, которые поддерживают жизнеспособность оставшихся в живых нейронов. В этом случае трансплантат живёт лишь некоторое время, а затем привнесённые СК погибают. В пользу этой версии говорит тот факт, что многие трансплантации СК при болезни Паркинсона оказывали положительный, но непродолжительный по времени эффект, после чего состояние больного возвращается к прежнему уровню.

При использовании СК в терапии тяжёлых, прежде неизлечимых заболеваний человека, возникают определённые проблемы — научные, этические и юридические. Рассмотрим их более подробно.

Основные научные проблемы

Как уже отмечалось, механизмы, влияющие на эффективность трансплантируемых СК разных типов пока досконально не известны, в связи с этим последствия использования СК в терапевтических целях зачастую трудно предсказуемы. Известно, что на дифференцировку СК влияют многочисленные факторы, такие как механическое натяжение, объём и форма занимаемого пространства, электрические поля, трофические факторы и клеточное микроокружение. Обеспечить полное соответствие условий клеточной дифференцировки *in vivo* и *in vitro*, к сожалению, пока невозможно. Совсем недавно учёные из университета Джона Хопкинса сделали заявление о том, что для определения пути развития СК, содержащихся в костном мозге, решающее значение имеют

не молекулярные сигналы, а форма, которую клеткам приходится принимать, а также размер их личного пространства.

В апрельском выпуске «Developmental Cell» за 2004 г. исследователи написали, что МСК становятся жировыми, если их заставить принять сферическую форму, и костными — если дать им растягиваться и принимать форму плоскую (McBeath *et al.*, 2004 г.). По словам Кристофера Чена, одного из авторов открытия, «нас изначально интересовало, не оказывает ли форма клеток влияния на их дифференциацию в дальнейшем, ведь каждый тип клеток имеет форму, специфичную для своих функций. В результате оказалось, что не только оказывает, но и, более того, это влияние — решающее! Под его воздействием клетка начинает испускать сигналы, реагируя на которые клетка и становится жировой или костной».

Через неделю проведения эксперимента стало ясно, что около 45 % клеток, которые вынудили принять округлую форму, начали видоизменяться в направлении жировой ткани, а 50 % клеток, которые оказались растянутыми — в направлении ткани костной. По прошествии 4-ёх недель все клетки приняли вид, продиктованный их формой. Этот пример показывает насколько трудно обеспечить прогнозируемое и корректное развитие СК. Помимо этого, иногда, бывает сложно определить, что именно произошло в процессе развития СК — полностью функциональная специализированная клетка ожидаемой ткани, или же, что бывает чаще, «промежуточная» клетка, несущая на своей поверхности несколько рецепторов, характерных для данного вида ткани, но не способная полностью заменить дефектные клетки.

Второй серьёзный вопрос, на который пока нет однозначного ответа, касается реакции полученных клеток на лекарственные вещества, используемые пациентом. Эти вопросы поднимают серьёзную проблему оценки качества образовавшихся в организме клеток.

В третьих, не меньшая проблема появляется при использовании клеток, полученных путём терапевтического клонирования, поскольку весьма велик риск появления генетических мутаций при генно-инженерных манипуляциях. Гарантии безопасности биологического материала при генно-инженерных манипуляциях пока недостаточно проработаны. Признаётся, что использование ЭСК в терапевтических целях таит высокую опасность. Как показали экспериментальные данные, ЭСК обладают высоким туморогенным потенциалом, т. е. способностью к об-

разованию опухолей. Как показано в экспериментах на лабораторных животных, ЭСК могут вызывать во взрослом организме образование тератокарцином (*Blum, Benvenisty, 2009 г.*). Поэтому широкое использование ЭСК в клинической практике по чисто биомедицинским причинам остаётся пока делом будущего.

Ещё одной проблемой использования СК является иммунологическая несовместимость клеток, пересаживаемых реципиенту. Даже тщательный подбор донора и реципиента по антигенам главного комплекса гистосовместимости (HLA) и успехи иммуносупрессивной терапии не решают полностью эту проблему: вероятность иммунологического отторжения по-прежнему достаточно велика. Показано, что МСК костного мозга после трансплантации оказывают системное иммуносупрессивное воздействие (*Ghannam et al., 2010 г.*). Иммуносупрессивная функция МСК не зависит от HLA-совместимости после трансплантации. Иногда иммунологическая несовместимость оказывается не только проблемой, но и целью. В настоящее время ведутся исследования по совместному применению гемопоэтических и МСК для коррекции иммунологического конфликта, возникающего в процессе лечения.

Проблема гистосовместимости решается применением *собственных аутологичных стволовых клеток (аутологичные МСК)*. Главный их недостаток — это меньшая по сравнению с эмбриональными и фетальными клетками способность давать начало различным клеточным линиям, а также трудности выделения и хранения. Хотя в последнее время достигнуты определённые и существенные успехи в работе с аутологичными МСК. Так, учёные из исследовательского Университета имени Скриппс в Ла-Йола (Калифорния), установили, что под действием особого вещества — реверсина — клетки, относящиеся к одному из уровней предшественников мышечных волокон, могут превращаться в клетки с почти неограниченным потенциалом (*Chen et al., 2004 г.*). Учёные, которые опубликовали отчёт о своей работе в «*Journal of the American Chemical Society*», планируют более детально изучить механизм действия реверсина и усовершенствовать процесс индукции. Примеры обратной дифференцировки клеток были известны и раньше. Основная трудность состоит в управлении этим процессом. Предполагается, что во взрослом организме сохраняются небольшие популяции СК, которые обладают способностью образовывать различные органы и ткани. Эта чрезвычайно высокая потенция СК получила название **пластичность**. В недавнем исследовании, опубли-

кованном в «*Biochemical and Biophysical Research Communications*», исследователи выделили популяцию СК из скелетных мышц и индуцировали их дифференцировку в нейрональном направлении *in vitro*.

Этические проблемы. Развитие технологий использования СК во многом затруднено из-за этических проблем, встающих перед обществом. При этической экспертизе любого исследования всегда оценивается соотношение риска/пользы, которому подвергается испытуемый. Основное правило, принцип биомедицинской этики заключается в том, что интересы пациента (индивида), наряду с интересами общества и вида, превалируют над интересами науки.

Использование ЭСК и ФСК в регенеративной медицине имеет серьёзные этические препятствия. Эти клетки обладают наиболее высоким потенциалом к росту и дифференцировке, что с одной стороны, может обеспечить наилучший терапевтический эффект, с другой — эти же свойства несут в себе опасность неконтролируемого роста. Доказано, что неконтролируемый рост ЭСК может приводить к серьёзным отрицательным последствиям — образованию опухолей и гибели организма.

Однако является ли этическим, моральным с общечеловеческой точки зрения само использование ЭСК и ФСК? Допустимо ли использовать биологический материал, источником которого может быть кровь из пупочного канатика, ткань зародыша или плода на различных стадиях его развития? Можно ли специально создавать эмбрионы с целью получения СК, которые будут использоваться для лечения и выживания взрослых людей?

Решение этой проблемы кроется в самом понятии «эмбрион». Всеобщая декларация прав человека ООН (1948 г.) людьми (человеком) считает «родившиеся человеческие существа». Человек обретает права личности, становится носителем правосубъектности с момента рождения. Любой другой подход вступает в противоречие с правами женщины. Дилемма в полной мере не разрешима, если считать женщину носителем полного объёма человеческой правосубъектности (*Акопян А. С., 2007 г.*). *Если рассматривать эмбрион как будущего человека, то как трактовать использование эмбриона в интересах других лиц? Если же эмбрион заведомо обречён на гибель, например, по праву матери на самостоятельное решение вопроса о материнстве, то каков его юридический статус?* При проведении процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) создаётся больше эмбрионов, чем имплантируется. *Что делать с «лишними эмбрионами»? Насколько этично не ис-*

пользовать их для получения СК? Однозначного ответа и согласия по этим вопросам в обществе нет, они всегда будут возникать при использовании ЭСК или ФСК.

Другое дело использование СК взрослого организма — забор аллогенных, а ещё лучше аутологичных СК, которые не имеют никаких этических ограничений. В самом деле, если бы удалось разработать технологии получения эффективных и безопасных клеточных продуктов из жировой ткани, либо обонятельного эпителия, этические вопросы к СК были бы сняты. Однако на данном этапе гарантированно эффективных и безопасных продуктов на основе СК взрослого организма не существует.

Существует **проблема анонимности доноров и реципиентов**. *Необходима ли полная анонимность или по обоюдному требованию всех участников лечения информация может быть раскрыта?* Практика ЭКО показывает предпочтительность соблюдения полной анонимности. *А охрана и безопасность клеточных банков?* При некоторых видах патологии возможен забор клеток пациента, которые, возможно, впоследствии спасут ему жизнь. *Как должен охраняться такой банк? Насколько возможны злоупотребления со стороны работников такого банка? Должен ли он быть исключительно государственным или возможно создание частных банков СК?* Обсуждаются проблемы добровольного информированного согласия, как доноров так и получателей клеток, конфиденциальности генетической информации.

Другой, важной проблемой медицинской этики является **недобросовестная псевдонаучная реклама использования СК**. В последнее время появились объявления об омоложении, лечении почти всех болезней с использованием СК в малоизвестных частных клиниках. Приводятся примеры известных политиков, артистов эстрады, театра и кино, спортсменов, якобы прошедших терапию СК. Случаи их заболеваний и преждевременной смерти часто напрямую связываются с лечением СК без достаточных на то оснований. Источник СК, используемых в этих клиниках, как правило, не известен. Следует помнить, что панацеи, к сожалению, не существует, а каждый метод лечения имеет свои показания и противопоказания. В случае использования СК и показания, и противопоказания пока только разрабатываются.

Религиозные особенности. Многие религии крайне негативно относятся к любым опытам с эмбрионами, абортивным материалом. Однако приверженцы этих религий имеют право отказаться

от лечения с использованием данных технологий как по религиозным мотивам, так и без объяснения причин.

Фармакоэпидемиология. Поскольку СК используются не так давно, ещё не было широкомасштабных эпидемиологических и экономических исследований в этой области. Терапия СК пока остаётся весьма дорогостоящим видом лечения, эффективность и безопасность, которого точно не док**Региональные особенности.** Этические проблемы, возникающие при использовании СК, на сегодняшний день остаются весьма серьёзными. В результате в разных странах различаются и подходы к использованию СК. Зачастую они непоследовательны, компромиссны, имеют тенденцию к размыванию скоропалительных эмоциональных запретов в пользу допуска ограниченного круга учреждений, организаций и исследовательских групп.

В США разрешено работать с уже существующими линиями ЭСК. Президентский указ ввёл ограничения на работу с ЭСК, полученными позже 9 августа 2001 г. Только линии, полученные до этой даты, могут быть использованы для федеральных фундаментальных исследований. Ситуация парадоксальная — раз уж клеточные линии имеются, то с ними надо работать, но пополнять нельзя. В то же время клеточные линии невозможно содержать *in vitro* вечно. НИН (Национальный Институт Здоровья) утверждает, что около 70 различных линий соответствуют этому критерию. Письменное же указание НИН говорит об 11 линиях. Эти ограничения серьёзно мешают продвижению американской науки. По мнению Дэвида Т. Скаддена, директора Центра регенеративной медицины и технологии Массачусетской больницы: *«Ощущение отставания распространяется по всем лабораториям страны. Чрезвычайно жаль, что мы можем лишь читать о том, что этого добились за рубежом, — заявил этот учёный — Мы обязательно должны иметь возможность использования данной технологии в Соединённых Штатах».*

В то же время Управление по пищевым продуктам и лекарствам (FDA) США выступило инициатором разработки стандартов забора, обработки, хранения распространения и трансплантации гемопоэтических СК. Эти стандарты были разработаны в результате совместных усилий — Американской ассоциации банков крови (AABB), FDA и Фонда для аккредитации терапии гемопоэтическими клетками (FАНСТ). В 2000 г. выпущено второе издание, озаглавленное Standards for Hematopoietic Progenitor Cell Services (Стандарты служб гемопоэтических клеток-предшественников [stem-cell]). Разработаны правила

GTP (Good Tissue Practice), также регламентирующие процесс получения СК.

В европейских странах не выработано единого подхода к использованию СК. Законодательство в этой области варьирует от разрешения экспериментов с ЭСК для терапевтического клонирования клеток больного человека, создания банков ЭСК, создания и клонирования предимплантационных зародышей (до 14-го дня развития) для изолирования линий ЭСК (Великобритания, Бельгия и Швеция) до запрещения получения ЭСК (Германия, Швейцария). Во Франции разрешено работать с уже созданными линиями и получать новые линии с целью терапевтического клонирования органов и тканей больного человека. Хотя в Германии и Швейцарии закон запрещает получение ЭСК, но разрешает учёным работать с импортированными линиями ЭСК, а также с ЭСК животных и СК из тканей взрослого человека.

В Канаде запрещено получение ЭСК из ранних зародышей человека.

В Японии разрешены эксперименты с зародышами, остающимися после процедуры искусственного оплодотворения. Закон позволяет клонировать предимплантационные зародыши для выделения ЭСК и создания банков клеток-derivатов ЭСК.

В Индии и Китае активно ведутся исследования как по получению линий ЭСК человека, так и выделению ЭСК из других биоисточников, например, межвидовых клеточных гибридов.

Практически повсеместно запрещено лишь репродуктивное клонирование, впрочем, без особых правовых оснований, за границами требуемого уровня безопасности по другим методам. Запрет положен на явление, которое ещё не состоялось. Сам по себе «превентивный» запрет является уникальным для законодательного регулирования биомедицинских технологий.

В России пока нет никаких законодательных ограничений на работы с ЭСК с целью терапевтического клонирования. Юридических норм, определяющих статус предимплантационных зародышей, не существует. В настоящее время в Российской Федерации действуют ФЗ «О трансплантации органов и (или) тканей человека», «О временном запрете на клонирование человека», Приказ МЗ РФ № 67 от 26.02.03, определяющий практику искусственной фертилизации для лечения бесплодия. Приказом Минздрава РФ № 345 от 29 августа 2001 г. был создан экспертный совет по рассмотрению научных исследований в об-

ласти развития клеточных технологий и внедрению их в практическое здравоохранение. Советом была разработана «Временная инструкция о порядке исследований в области клеточных технологий и их использования в учреждениях здравоохранения». Согласно этой инструкции «... применение эмбриональных клеток человека должно ограничиваться экспериментальными моделями *in vitro* и *in vivo* на животных». Использование гемопоэтических СК разрешено, но разрешение на проведение III-ей фазы клинических исследований является прерогативой МЗ и СР РФ — его Экспертного совета и Комитета по этике. Причём для получения разрешения на расширенное клиническое испытание клеточной терапии необходимо представление в МЗ и СР РФ материалов клинической апробации метода. Клиническая апробация проходит, вероятнее всего, в рамках научно-исследовательской работы крупных научных учреждений на небольшом количестве пациентов и одобряется Учёным советом учреждения и Этическим Комитетом. Практическое использование новых клеточных технологий разрешается только в государственных учреждениях здравоохранения, имеющих разрешение Минздрава РФ, в соответствии с методами лечения заболеваний. Приказом Минздрава РФ «О развитии клеточных технологий в РФ» от 25 июля 2003 г. № 325 утверждены, в том числе, Инструкция по выделению и хранению концентрата СК пуповинной/плацентарной крови человека и Положение «О Банке стволовых клеток пуповинной/плацентарной крови человека». 29.05.2002 г. на заседании Президиума РАМН утверждена Отраслевая Программа «Новые клеточные технологии — медицине». В Программе составлен план фундаментальных и прикладных исследований с использованием СК, определены головные исполнители.

Несмотря на всё это использование СК не получило пока широкого признания. Для дальнейшего развития этой области медицины требуется:

1. совершенствование законодательной базы;
2. создание банков СК, оборудованных по правилам GTP;
3. обучение специалистов и совершенствование материальной базы клиник, поскольку надлежащее получение, сохранение и применение СК относится к числу весьма сложных технологических процессов;
4. разработка чётких показаний и противопоказаний для применения СК.

В заключение отметим, что использование СК, несмотря на имеющиеся сложности, признаётся большинством специалистов одним из наиболее перспективных направлений развития медицины XXI века.

В то же время существуют весьма серьезные проблемы, ограничивающие использование СК, носящие более биомедицинский, нежели этический характер. Есть надежда, что эти проблемы окажутся лишь «болезнями роста» использования СК в практической медицине, которые ранее коснулись и других методов лечения, сегодня являющихся рутинными и ши-

роко применяемыми в повседневной клинической практике. На наш взгляд, интенсивность этических дискуссий будет снижаться при достижении видимых и явных результатов их использования у конкретных пациентов, ранее не имевших надежд на излечение методами, доминирующими в сегодняшней клинической практике.

Литература

1. Акоюн А. С. О временном запрете на клонирование человека. Есть ли смысл в продлении моратория//Проблемы репродукции, № 5, 2007.
2. Биомедицинская этика//Под ред. В. И. Покровского. М., 1997.
3. Введение в биоэтику//Под ред. Б. Г. Юдина и П. Д. Тищенко. М.: Прогресс-Традиция, 1998.
4. Временная инструкция о порядке исследований в области клеточных технологий и их использования в учреждениях здравоохранения, разработана Экспертным Советом Минздрава России (18.04.2002).
5. Клинический проектный менеджмент. Учебное пособие. Под редакцией А. И. Вялкова, Ю. Б. Белоусова, Д. Ю. Белоусова. «Издательский дом-Геотар». М-2003 г.
6. Лопухин Ю. М. Этико-правовые основы проблемы стволовых клеток и «терапевтического клонирования»//Медицинская кафедра, № 2, 2002 г.
7. Мальцев В. И., Белоусов Д. Ю., Ефимцева Т. Этическая оценка методик проведения исследований. «Еженедельник АПТЕКА», № 34 (305) от 03.09.2001 г., Киев.
8. Мальцев В. И., Белоусов Д. Ю., Ефимцева Т. К. Обзор биомедицинских исследований и исследований поведения человека. «Еженедельник АПТЕКА», № 36 (307) от 17.09.2001 г., Киев.
9. Мальцев В. И., Белоусов Д. Ю., Ефимцева Т. К. Основные принципы этической оценки исследований на людях. «Еженедельник АПТЕКА», № (304) от 27.08.2001 г., Киев.
10. Медведева Т. Г., Незнанов Н. Г., Ботина А. В., Белоусов Д. Ю. «Этические аспекты проведения клинических исследований на женщинах репродуктивного возраста». Доклад на I-м Пленуме Российского общества клинических исследователей: «Клинические исследования в новом тысячелетии: новый взгляд на научные исследования на людях». X Конгресс «Человек и лекарство», 9 апреля 2003 г.
11. О порядке испытания новых медицинских средств и методов, могущих представить опасность для здоровья и жизни больных — Постановление бюро ученого медицинского совета от 23 апреля 1936 года//Сборник Постановлений. — Наркомздрав РСФСР. — Учёный Медицинский Совет. — М. изд. УМС — № 1-4 — стр. 37-38.
12. Островская И. В. Медицинская этика: Сборник документов. — М.: АНМИ. — 2001:241.
13. Отраслевая Программа «Новые клеточные технологии — медицине» Утверждена 29.05.2002 на заседании президиума РАМН.
14. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств//Под ред. Ю. Б. Белоусова. М., 2000 г.
15. Постановление Правительства Российской Федерации от 11 августа 2003 г. № 485 «О перечне социальных показаний для искусственного прерывания беременности».
16. Приказ МЗ РФ № 325 от 25 июля 2003 г. «О развитии клеточных технологий в Российской Федерации».
17. Приказ МЗ РФ № 67 от 26.02.2003 г. «О применении вспомогательных репродуктивных технологий ВРТ в терапии женского и мужского бесплодия».
18. Приказ Минздрава РФ № 345 от 29 августа 2001 г. «О создании экспертного совета по рассмотрению научных исследований в области развития клеточных технологий и внедрению их в практическое здравоохранение».
19. Приказ министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 октября 2003 г. № 484 «Об утверждении инструкций о порядке разрешения искусственного прерывания беременности в поздние сроки по социальным показаниям и проведения операции искусственного прерывания беременности».
20. Федеральный Закон «О временном запрете на клонирование человека» от 19.04.2002 г.
21. Федеральный Закон от 5 июля 1996 г. № 86-ФЗ «О государственном регулировании в области генно-инженерной деятельности» (с изменениями от 12 июля 2000 г.).
22. Федеральный Закон РФ от 22.12.1992 г. № 4180-1 «О трансплантации органов и (или) тканей человека».
23. Харрис Д. Стволовые клетки и воспроизводство//Человек, № 5, 2003 г.
24. Этическая экспертиза биомедицинских исследований. Практические рекомендации. Под общей редакцией член-корр. РАМН, проф. Ю. Б. Белоусова, академика НАН РК, проф. Р. С. Кузденбаевой, проф. М. Р. Рысулы. Второе издание (дополненное). Россия, Москва, Казахстан, Алматы, 2008 г.
25. Björklund A, Lindvall O. Cell replacement therapies for central nervous system disorders.//Nat Neurosci. 2000. 3 (6):537-44.
26. Blum B., Benvenisty N. The tumorigenicity of diploid and aneuploid human pluripotent stem cells.//Cell Cycle. 2009. 8 (23):3822-30.
27. Brinster R. L., Zimmermann J. W. Spermatogenesis following mail germ-cell transplantation.//Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1994. Vol. 91, pp. 11298-11302
28. Buckner C. D., Epstein R. B., Rudolph R. H., Clift R. A., Storb R., Thomas E. D. Allogeneic marrow engraftment following whole body irradiation in a patient with leukemia. 1970.//J Hematother Stem Cell Res. 2001. 10 (2):201-8.
29. Chen S., Zhang Q., Wu X., Schultz P. G., Ding S. Dedifferentiation of lineage-committed cells by a small molecule.//J Am Chem Soc. 2004. 126 (2):410-1.
30. Friedenstein A. J., Petrakova K. V., Kurolesova A. I., Frolova G. P. Heterotopic of bone marrow. Analysis of precursor cells for osteogenic and hematopoietic tissues.//Transplantation. 1968. 6 (2):230-47.
31. Ghannam S., Bouffi C., Djouad F., Jorgensen C., Noël D. Immunosuppression by mesenchymal stem cells: mechanisms and clinical applications.//Stem Cell Res Ther. 2010. 1 (1):2.
32. Good R. A. Bone marrow transplantation for immunodeficiency diseases.//Am J Med Sci. 1987. 294 (2):68-74.
33. McBeath R., Pirone D. M., Nelson C. M., Bhadriraju K., Chen C. S. Cell shape, cytoskeletal tension, and RhoA regulate stem cell lineage commitment.//Dev Cell. 2004. 6 (4):483-95.
34. Thomson J. A., Itskovitz-Eldor J., Shapiro S. S., Waknitz M. A., Swiergiel J. J., Marshall V. S., Jones J. M. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts.//Science. 1998. 282 (5391):1145-7.