

УДК 611.013.9

## Законодавчі та етичні питання трансплантації ембріональних клітинних суспензій

О.І. СМІКОДУБ

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

### LEGISLATIVE AND BIOETHICAL ISSUES RELATED TO TRANSPLANTATION OF EMBRYONIC CELL SUSPENSIONS

O.I. SMYKODUB

National Medical University by O.O. Bogomolets

В статті викладена актуальність клітинної терапії, а саме застосування стовбурових клітин ембріонального походження. Наведений перелік та короткий зміст законодавчих актів, що стосуються трансплантології, використання ембріональних клітин, які затверджені в Україні. Зроблено акцент на біоетичних принципах застосування ембріональних стовбурових клітин, які прийняті Національним медуніверситетом в 2002 році.

The article shows the actual importance of cell therapy, namely application of embryonic stem cells. Listed and briefly outlined legislative documents regulating transplantology and application of embryonic cells are approved in Ukraine. Bioethical principles of application of embryonic stem cells, approved by National Medical University in 2002, are emphasized.

Використання клітинних суспензій, які містять стовбурові клітини, в трансплантології необхідно розглядати як один із перспективних напрямків сучасної медицини. Трансплантація ізольованих клітин у кількості, що складає лише декілька відсотків маси органа, у багатьох випадках спроможна своєчасно замінити його функцію, втрачену в результаті спадкових або набутих патологій, і стимулювати розвиток регіональних репаративних процесів.

Клітинна терапія вирішує дві основні задачі. Перша – це поповнення клітинної маси, яка виконує специфічні функції. Прикладами цього є трансплантація нервових клітин, які у подальшому дають аксонний ріст і утворення нервової тканини, або трансплантація стовбурових клітин гемопоезу, що трансформуються у лімфоцити з виконанням притаманних їм імунореактивних властивостей. Друга задача пов'язана з спроможністю клітин виробляти біоактивні речовини і гормони, що продукуються у кров і чинять сильну поповнюючу дію, яка так часто необхідна при цілому ряді захворювань, наприклад: цукровому діабеті,

хронічній недостатності надниркових залоз, синдромі цитокінової недостатності тощо. Клітинні клони, що виникли з трансплантованих клітин, спроможні певний час синтезувати речовини *in situ*, які пацієнт повинен був би приймати у вигляді ліків [5].

Ці підходи лягли в основу нового напрямку у клініці внутрішніх хвороб – клітинної терапії (Cell Therapy), науки, яка використовує стовбурові клітини для лікування захворювань, при яких спостерігається зменшення клітинної маси органа або тканини.

Трансплантація ембріональних клітин виявилась набагато ефективнішою, ніж клітин та тканин плода чи дорослих. До її переваг відносяться такі фактори: 1) можлива пересадка з позитивним результатом живих клітин та тканин без визначення гістосумісності; 2) в організмі реципієнта формується імунологічна толерантність до застосованих аlogenних клітин, тому тривалий час ми спостерігаємо замісний ефект дії донорських клітин чи їх приживлення; 3) ембріональні клітини викликають швидкий ефект, який з'являється вже через 12 годин після трансплантації у вигляді синдро-

спеціалізація тканини, а морфогенез – недосконалий. Проблема трансплантації ембріональних стовбурових клітин (ЕСК) наприкінці 90-х років привернула до себе увагу вчених і громадськості всього світу. В той же час, більшість закордонних робіт останнього десятиріччя мають не клінічний, а теоретичний та експериментальний характер.

Впродовж 90-х років клінічна трансплантологія ЕСК ефективно розвивалась в Україні. Сьогодні в Україні зосереджений найбільший в світі клінічний досвід застосування трансплантації ЕСК.

У 1994 році Київським міським управлінням охорони здоров'я разом із Центром ембріональних тканин "ЕмСелл" та Національним медичним університетом на базі 7-ої міської лікарні відкрито Клініку клінічної терапії.

За 10 років колектив клініки у співпраці з провідними медичними закладами Міністерства охорони здоров'я та АМН України (Інститут онкології та радіології МОЗ України, Інститут гематології та трансфузіології АМН України, Інститут інфекційних захворювань МОЗ України, Інститут ендокринології та обмінних речовин АМН України і т.п.) із залученням провідних вчених кожного з напрямків: - розробив ефективну та безпечну технологію застосування трансплантації ЕСК для лікування багатьох тяжких хвороб та станів, яку опубліковано та презентовано на десятиках провідних міжнародних конгресів, захисно патентами;

- створив в Україні методичну та правову базу для клінічного застосування трансплантації ембріональних стовбурових клітин; - підготував спеціалістів (7 кандидатських робіт) для цього наукового клінічного напрямку.

Розроблено і затверджено у встановленому порядку Міністерством охорони здоров'я України методичні регламенти застосування ЕСК при лікуванні низки захворювань і станів. Інтенсивність розвитку клінічної та теоретичної терапії тісно поєднана з рядом етичних та юридичних проблем. Позитивна Всесвітньої організації охорони здоров'я, яка полягає в тому, що "все що робиться для збереження здоров'я та життя людини – етично виправдано", дозволяє розраховувати на зростаючий інтерес суспільства до лікування проблематики клітин-

му раннього післятрансплантаційного покривання, а саме в зменшенні загальної слабкості, зниженні інтенсивності болювих відчуттів, підвищенні настрою, появи оптимізму, поліпшенні апетиту та нормалізації форми сну; (4) ембріональні клітини мають як системну, так і місцеву дію, у вигляді місцевого протирадянського ефекту, поліпшення стану мікроциркуляції у вигляді стійкої пролонгованої артеріальної гіперемії, імунокорекуючу дію, викликають позитивні психофізіологічні зміни, нормалізують деякі показники гомеостазу; (5) ембріональні клітини здатні до диференціювання відповідно до закладеної генетичної інформації та цитокінового впливу, і, якщо раніше ми думали, що ці клітини, які знаходяться в зонах первинної закладки, поліпотентні, то експериментальні роботи та наш клінічний досвід дозволяє висловити думку, що ці клітини плюрипотентні, оскільки вони здатні відновлювати кістково-мозкове кріозворення та одночасно повертати силу м'язів при м'язовій дистрофії; (6) найважливіша властивість ембріональних стовбурових клітин – це здатність імітувати. Вони можуть бути введені в основний кровообіг, внутрішньо-порожнинно, підшкірно в будь-яку зону організму і вже через 6-12 годин спостерігається їх системна поява. Їх можна виявити як в периферичній крові, так і в тканинах організму; (7) ембріональні стовбурові клітини виявляють стійкими до гіпоксії, дії хіміопрепаратів, кріозаморожування, вони залишаються дієздатними при найскрутніших обставинах, що дозволяє маніпулювати ними, тривало зберігати та транспортувати. Все це робить застосування ембріональних стовбурових клітин простим та доступним.

Ми тільки на початку шляху вивчення застосування ЕСК. Наукові дослідники всього світу прискількиво спостерігають за серією робіт з стовбуровими клітинами раннього ембріона, які взяті з внутрішнього шару бластоцисти у вигляді культури тканини, яка має не обмежений потенціал поділу. Ці клітини є плюрипотентними і здатні до морфогенезу. Основна проблема – це навчання цих клітин на шляху детермінації (вибір шляху розвитку), оскільки в позитивному випадку вони одномоментно вибирають диференціацію зразу в декілька зародкових шарів, тому відсутня

ної та тканинної терапії. Поряд із прогресивним щодо трансплантації ЕСК законом “Про трансплантацію ...”, який передбачає трансплантацію ЕСК, методичні регламенти застосування ЕСК при лікуванні низки захворювань і станів зробили Україну лідером також у юридичному забезпеченні клінічної трансплантології ЕСК.

Закон України “Про трансплантацію органів та інших анатомічних матеріалів людини” № 1007 – XIV від 16.07.1999 визначає умови і порядок застосування трансплантації як спеціального методу лікування, забезпечує додержання в Україні прав людини та захисту людської гідності при застосуванні трансплантації та здійсненні іншої, пов’язаної з нею діяльності [1].

Закон включає: 1. Загальні положення: визначення термінів – трансплантація, анатомічні матеріали, гомотрансплантати, біоімпланти, ксенотрансплантати, фетальні матеріали, донор, реципієнт; сферу дії закону, міжнародні договори; органом, уповноваженим регулювати діяльність, пов’язану з трансплантацією є Міністерство охорони здоров’я України. 2. Умови та порядок застосування трансплантації; діяльність, пов’язану з трансплантацією та контроль за додержанням законодавства про трансплантацію. 3. Умови та порядок взяття гомотрансплантатів у живих донорів. 4. Взяття анатомічних матеріалів у померлих осіб. 5. Особливості отримання та використання деяких видів анатомічних матеріалів. В статті 19 цього розділу “Надання фетальних матеріалів для трансплантації” вказано, що фетальні матеріали для трансплантації можуть надавати акредитовані в установленому порядку заклади охорони здоров’я, які проводять операції штучного переривання вагітності (аборти) з дотриманням умов та порядку проведення таких операцій, встановлених законодавством України. Фетальні матеріали надаються за згодою жінки, яка прийняла остаточне рішення щодо штучного переривання вагітності (аборту), та за умови збереження конфіденційності відомостей про неї. 6. Права, соціальний захист живого донора та відповідальність за порушення законодавства про трансплантацію.

Стаття 8 Закону України “Про трансплантацію ...” передбачає, що діяльність, пов’язану з трансплантацією, можуть здійснювати акредитовані в установленому законодав-

ством України порядку державні та комунальні заклади охорони здоров’я і державні наукові установи за переліком, затвердженим Кабінетом Міністрів України [1].

Зазначена Клініка клітинної терапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця та Центру “ЕмСелл” є єдиною в світі клінікою університетського рівня, яка систематично, впродовж майже 10 років, займається вивченням клінічної трансплантології ембріональних стовбурових клітин, має найбільший опублікований досвід клінічного застосування ЕСК при лікуванні широкого кола захворювань та станів.

Сьогодні в галузі клінічної трансплантації ЕСК досвід Клініки є унікальним і викликає зацікавленість у всьому світі. До клініки приїжджають пацієнти з багатьох країн світу, здебільшого з США, Німеччини, Польщі тощо.

Разом із тим, в останні роки розвиток клінічної трансплантології ембріональних стовбурових клітин в Україні заблоковано Постановою Кабінету Міністрів № 695 від 24 квітня 2000 року “Про трансплантацію органів та інших анатомічних матеріалів людині”. Постанова затвердила перелік державних та комунальних закладів охорони здоров’я і державних наукових установ, які мають право проводити діяльність, пов’язану з трансплантацією органів та інших анатомічних матеріалів людині. У постанові наведено перелік лише 16 установ, яким дозволено займатися трансплантацією. З усього цього списку трансплантацією ЕСК займалися лише в Інституті нейрохірургії АМН України; у переліку немає жодного медичного ВНЗ України [4].

Ця постанова усунула від дослідження проблеми трансплантації ЕСК наукові кадри медичних університетів, заблокувала розвиток трансплантології ЕСК на Україні.

Відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України № 695 від 24.04.2000 р. “Деякі питання реалізації Закону України з метою нормативно-правового регулювання питань трансплантації органів та інших анатомічних матеріалів людині” затверджено Наказ МОЗ України № 96 від 04.05.2000 р. “Про затвердження нормативно-правових актів з питань трансплантації органів та інших анатомічних матеріалів людині”. У цьому наказі затверджено: 1. Порядок перевезення анатомічних

матеріалів людини в межах України та вивезення їх за межі України, де визначено, хто має право на перевезення анатомічних матеріалів людини в межах України та вивезення за межі цієї території і за яких умов здійснюється транспортування. 2. Порядок узяття, зберігання і використання кісткового мозку, передбачає хто може здійснювати діяльність пов'язану з трансплантацією кісткового мозку, перелік необхідної документації з боку донора та реципієнта, умови зберігання кісткового мозку, контроль за якістю, звіт про роботу [3].

Наказ МОЗ України № 226 від 25.09.2000 р. "Про затвердження нормативно-правових документів з питань трансплантації" із змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ № 257 від 03.07.2001 р., включає інструкцію щодо констатації смерті людини; інструкцію щодо вилучення анатомічних утворень, тканин, їх компонентів та фрагментів у донора-трупа; перелік анатомічних утворень, тканин, їх компонентів та фрагментів і фетальних матеріалів, дозволених до вилучення у донора-трупа і мертвого плода людини; умови забезпечення збереження анатомічних матеріалів під час їх перевезення [2].

Для проведення будь-яких клінічних досліджень обов'язковим є дотримання біоетичних норм. Основним їх принципом є поінформована згода дослідника та досліджуваного,

спрямована на захист прав людини. При роботі з ЕКС ці норми стосуються ще й ембріона, а саме захист його права на життя. Проведення абортів – важлива соціальна проблема багатьох країн, в т.ч. і України. Тому, працюючи з ЕКС, дослідник опиняється в центрі морально-правових, соціальних та клінічних проблем. Робота з ЕКС вимагає суворого контролю на всіх етапах дослідження, відповідно до принципів біоетики. Контроль за дотриманням біоетичних норм здійснюють уповноважені комітети з питань біоетики, зберігаючи при цьому конфіденційність та лікарську таємницю.

Спираючись на проект Конвенції з захисту прав та достоїнств людини у відношенні застосування біології та медицини, яка прийнята Радою Європи в 1996 році, в 2002 р. підписана Україною і включає основні етичні норми, що регулюють взаємовідношення та гарантують права учасників біологічних та медичних досліджень, нами були розроблені біоетичні принципи застосування ЕКС.

Комітет з питань біоетики при Національному медуніверситеті в квітні 2002 року на I засіданні розглянув та схвалив ці етичні правила. Вони стосуються етапів забору матеріалу, біотехнології, поінформованої згоди дослідника та досліджуваного, визначають протизаконні дії та дозволяють аудит.

#### *План роботи з приготування, тестування та збереження ембріональних клітинних суспензій, що застосовуються в терапевтичній практиці*

1. Забезпечення своєчасного, безпечного та етично допустимого забору якісного ембріонального матеріалу в гінекологічних відділеннях.
2. Приготування ембріональних клітинних культур та ведення їх в стерильних середовищах.
3. Тестування отриманих ембріональних клітинних суспензій з метою підтвердження їх життєздатності та безпеки.
4. Програмне заморожування ембріональних тканин при низьких температурах для забезпечення основи генетичних досліджень.
5. Тестування розморожених ембріональних клітинних суспензій з метою підтвердження їх життєздатності.
6. Тривале зберігання ембріональних клітинних суспензій в криобанку.

#### *Етичні правила, якими користуються автори проекту при дослідженні ембріональних тканин*

I. Джерелом ембріональної тканини людини можуть бути тільки трупні тканини, отримані або в результаті планового (induced) легального абортів, або в результаті народження мертвого плода.

Смерть неушкодженого ембріона або зародка визначається відсутністю дихання та серцебиття.

**Заборонено штучно підтримувати живих ембріонів з метою отримання більш якісного матеріалу.**

#### **II. Ембріональна тканина може бути використана, якщо:**

##### **A. З боку донора виконуються наступні умови:**

1. Аборт був проведений відповідно до чинного законодавства.

2. Згода жінки на аборт була отримана до того, як був отриманий дозвіл на використання ембріонального матеріалу для дослідження.

3. Розклад, методи та процедури, що застосовуються для переривання вагітності, не були змінені виключно з метою отримання тканини.

4. Жінка, яка є донором ембріональних тканин (в подальшому називається донор), підписує заяву про представлення ембріональної тканини для дослідження.

5. Перевірка донора на інфекційні та генетичні захворювання може здійснюватись лише за його згодою.

6. Інформація про реципієнтів донору не надається.

### Згода на використання ембріонального матеріалу

Я, \_\_\_\_\_ не заперечую проти використання  
(прізвище та ініціали, рік народження (за бажанням))

абортного матеріалу для наукових та медичних досліджень.

“ \_\_\_ ” \_\_\_\_\_ р. \_\_\_\_\_  
підпис

### Згода донора ембріонального матеріалу на проведення досліджень на гемічні інфекції

Я, \_\_\_\_\_ не заперечую проти проведення  
(прізвище та ініціали, рік народження (за бажанням))

обстеження на гемічні інфекції.

“ \_\_\_ ” \_\_\_\_\_ р. \_\_\_\_\_  
підпис

### **Б. З боку реципієнта виконуються наступні умови:**

1. Трансплантації ембріональних тканин проводяться без обмежень, що стосуються особи реципієнта.

2. Реципієнт поінформований, що матеріал, який використовується – трупна ембріональна тканина людини, отримана в результаті планового легального аборту або в результаті народження мертвого плода і віддана донором для дослідження.

3. Реципієнт підписує документ про отримання ним вищевказаної інформації.

4. В документі, підписаному реципієнтом, також вказується, що він не брав участі у встановленні строків, у виборі методів або процедур, що застосовуються для переривання вагітності, а також свідчить, що не знайомий з донором.

5. Інформація про донора реципієнту не надається.

“ \_\_\_ ” \_\_\_\_\_ р.

### Згода на лікування

Я, \_\_\_\_\_  
(прізвище, ім'я та по батькові, рік народження )

проживаю за адресою: \_\_\_\_\_

паспорт № \_\_\_\_\_, даю згоду на трансплантацію ембріональних стовбурових клітин та лікування методами, які розроблені Смикодубом О.І., в зв'язку з неефективністю попередніх методів лікування.

\_\_\_\_\_  
(прізвище та ініціали)

\_\_\_\_\_  
(підпис)

**В. З боку дослідника виконуються наступні умови:**

1. Дослідник поінформований, що матеріал, який використовується – трупна ембріональна тканина людини, отримана в результаті планового легального абортів або в результаті народження мертвого плода та віддана донором для дослідження.
2. Дослідник підписує документ про отримання ним вищевказаної інформації.
3. В документі, підписаному дослідником, також вказується, що він не брав участі у встановленні строків, у виборі методів або процедур, що застосовуються для переривання вагітності, а також свідчить, що не знайомий з донором.
4. Матеріал про донорів досліднику не надається.

**З А Я В А**

**про дотримання етичних норм в роботі з ембріональними клітинами**

Я, \_\_\_\_\_  
(прізвище, ім'я та по батькові, посада)

кафедри поліклінічної підготовки та сімейної медицини Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця для лікування хворих використовую ембріональні клітинні суспензії і заявляю, що:

- матеріал, який використовується – трупна ембріональна тканина людини, отримана в результаті планового легального абортів і віддана донором для дослідження;
- не брав участі у встановленні строків, у виборі методів або процедур, що застосовуються для переривання вагітності;
- забезпечую роз'єднання всіх етапів дослідження: обстеження донора, аборт, взяття ембріональних тканин, приготування та тестування ембріональних клітинних суспензій, зберігання суспензій, виділення клітинних продуктів, зберігання клітинних продуктів, їх використання у лікуванні;
- дозволяю аудит з боку інспекторів етичного комітету Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця при збереженні таємниці інформації особистого характеру про донорів, реципієнтів та дослідників, що беруть участь в проекті.

“ \_\_\_ ” \_\_\_\_\_ р. \_\_\_\_\_  
підпис

**III. До протизаконних дій відносимо:**

1. Придбання, отримання або передавання будь-яких ембріональних тканин людини способом купівлі-продажу.
2. Прибуток або винагороду при отриманні ембріонів чи їх тканин.
3. Віддавати донором ембріональну тканину для трансплантації вказаному донором реципієнту.
4. Трансплантацію донорської тканини родичу донора.
5. Компенсацію донору затрат, зв'язаних з абортів.

**IV. Дослідник забезпечує роз'єднання всіх етапів дослідження:**

обстеження донора, аборт, забір ембріональних тканин, приготування та тестування ембріональних клітинних суспензій, зберігання суспензій, виділення клітинних продуктів, зберігання клітинних продуктів, їх використання в експерименті; а також контролює всі етапи дослідження.

**V. Дослідник вказує, що можливий аудит з боку інспекторів етичного комітету Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця при збереженні таємниці інформації особистого характеру про донорів, реципієнтів та дослідників, що беруть участь в проекті.**

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Закон України “Про трансплантацію органів та інших анатомічних матеріалів людини” № 1007 - XIV від 16.07.1999 р.
2. Наказ МОЗ України № 226 від 25.09.2000 р. “Про затвердження нормативно-правових документів з питань трансплантації із змінами внесеними згідно з Наказом МОЗ №257 від 03.07.2001 р”.
3. Наказ МОЗ України № 96 від 04.05.2000 р. “Про затвердження нормативно-правових актів з питань трансплантації органів та інших анатомічних матеріалів людини”.
4. Постанова Кабінету Міністрів №695 від 24 квітня 2000 року “Про трансплантацію органів та інших анатомічних матеріалів людини”.
5. Смикодуб О.І. Клітинна терапія - новий напрямок в клініці внутрішніх хвороб // Матеріали 14-го з'їзду терапевтів України. – Київ. – 1998. – С. 586-588