

Нужны международные этические комитеты для контроля безопасности новых лечебных технологий

Интервью академика М.В. Угрюмова

Академик М.В. Угрюмов – основатель научной школы в области нейрофизиологии и нейроэндокринологии, руководитель Лаборатории нейростологии ГУ «НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина» РАМН и группы в Университете им. П. и М. Кюри (Сорбонна). По просьбе редакции Михаил Вениаминович рассказывает о возможности использования клеточных технологий в лечении заболеваний и возникающих здесь этических проблемах.

– Использование клеточных технологий в лечении заболеваний – одна из наиболее актуальных проблем, которые сейчас ставят в медико-биологических исследованиях, в нейробиологии и, в частности, в неврологии. И идея эта не нова.

– Вот как? Расскажите краткую предысторию.

– Клеточные технологии начали использовать более ста лет назад, но – в экспериментальных исследованиях. К этой идее вернулись только в середине 80-х годов прошлого века, когда шведский ученый Андрес Бьерклунд высказал гипотезу, что при гибели определенной группы нейронов мозга и, как следствие, выпадении соответствующей функции организма можно попробовать эти нейроны заменить на другие, которые выполняют ту же самую функцию. Гипотеза породила надежду на восстановление утраченной функции целостного организма.

Предложение Андреса Бьерклунда вскоре, к концу 80-х, было реализовано на экспериментальной модели болезни Паркинсона, когда гибнут так называемые дофаминергические нейроны мозга: действительно удалось при замещении их на новые нейроны получить очень хороший терапевтический эффект. У животных, которым пересаживали эти нейроны, исчезали характерные для паркинсонизма нарушения двигательной активности.

Результат породил надежды и даже некую эйфорию, что можно будет такой же положительный эффект достичь и у людей. Была создана европейско-американская программа по пересадке эмбриональных нейронов. Почему эмбриональных? Потому что экспериментальные исследования показали: только эмбриональные нейроны могут адаптироваться, выживать в мозге взрослого организма (реципиента) и дальше нормально развиваться, т.е. эмбриональные нейроны начинают функционировать так, как им и подобает.

– И эти надежды оправдались?

– Данная клиническая программа продолжалась порядка 15 лет и, хотя негативных результатов не было, позитивные результаты, к сожалению, оказались столь несущественными, что эта технология не была рекомендована для дальнейшего использования. Вот тут-то люди, посвятившие данной теме всю жизнь, глубоко ее изучившие, пришли к заключению: нет, все-таки неправильно сказать, что технология плохо работает, просто ее надо усовершенствовать. И в этом усовершенствовании можно было пойти по нескольким путям.

Первое направление – использовать эмбриональный материал, но не человеческий, поскольку получение человеческого эмбрионального материала связано с этическими проблемами: это абортный материал, т.е. получить большое количество такого материала просто невозможно. Так пришли к использованию ксенотрансплантации, т.е. к тому, чтобы брать эмбриональный материал не от человека, а например, от свиньи, которая генетически довольно близка к человеку.

Второе направление: попробовать (чтобы вообще исключить этические проблемы) заменить нейроны на другие клетки – нейрональные или ненейрональные – но с модифицированным геномом. Иными словами, сажать в любые клетки специально «сконструированные» гены, чтобы клетка вырабатывала то, что потерял мозг в результате гибели нейронов. Направление это стало развиваться и сегодня создаются генно-инженерные клетки с заданными свойствами.

И третье направление – использование стволовых клеток. Как известно, стволовые клетки – малодифференцированные клетки, и они претерпевают развитие, пока двигаются в направлении тех погибших нейронов, которые необходимо заместить. Сейчас этому направлению уделяется большое внимание во всем мире, оно бурно развивается, правда, пока только на экспериментальном уровне.

– Итак, мы вернулись к теме использования стволовых клеток. С чем здесь связаны надежды ученых?

– Использование стволовых клеток исключительно важно для фундаментальных исследований. Во-первых, модель стволовых клеток открывает большие горизонты для понимания того, как работает генетическая программа малодифференцированной клетки и какие факторы окружающей среды

заставляют развиваться эту генетическую программу в том или ином направлении – т.е. развиваться в сторону создания нейрона или какой-то другой клетки с определенными свойствами. Это – важнейший фундаментальный вопрос эпигенетики, т.е. того раздела молекулярной биологии, который изучает наследование функций гена, не связанных с первичной структурой ДНК.

Во-вторых, важно узнать: в какой степени стволовые клетки могут быть использованы для замещения погибающих клеток во взрослом организме и, таким образом, компенсировать ту функцию, которая при этом теряется. Как нейробиолог, буду больше говорить о заболеваниях мозга. Итак: в какой степени можно заместить стволовыми клетками утраченные нейроны и на что можно рассчитывать в плане восстановления функций? Увы, здесь у меня пессимистические прогнозы.

– Почему?

– Думаю, мы не случайно не получили ярких положительных результатов, используя даже эмбриональные нейроны, которые уже, собственно говоря, дифференцированы. Почему? Когда Бьерклунд высказал предположение, что одни нейроны можно заменить другими и восстановить функцию, то он предполагал, что нейрон будет играть роль помпы, которая синтезирует и выделяет строго определенное вещество, участвующее в передаче информации от одного нейрона к другому. Скажем, в случае болезни Паркинсона это дофамен. Помпа эта могла иметь совершенно другой вид – например, могла быть механическая помпа, или эмбриональные нейроны, словом, все что угодно – но, тем не менее, это была идея помпы. Увы, идея помпы себя не оправдала и, думается, вот почему.

В процессе исторического развития между нейронами сложились очень сложные взаимоотношения – так называемые, синоптические специализированные контакты, в области которых как раз и осуществляется передача сигнала от одного нейрона в другой. Сложность этих систем синоптических контактов, в конце концов, и определяет участие отделов мозга в регуляции функций целостного организма. И пока мы не восстановим эту сложнейшую микроархитектонику, мы не сможем компенсировать функции целостного организма. Но на современном уровне развития науки это, увы, некое табу: мы не умеем восстанавливать такую сложную архитектонику!

– Почему?

– Каждый нейрон «общается», т.е. имеет специфические контакты с десятью-двадцатью тысячами других нейронов. Восстановить такую микроархитектуру никто не в состоянии, ее даже понять сейчас никто не может, не то, что реконструировать. Поэтому, думаю, здесь табу на многие годы.

Но существует и еще одна новая серьезная проблема. Сначала мы должны дать возможность стволовым клеткам превратиться в нейрон в условиях инвитро (*in vitro* – т.е. в пробирке: исследования, проводимые в специально созданной искусственной среде вне живого организма, в лабораторных условиях – *Ред.*). Т.е. нужно создать условия, при которых стволовые клетки могли бы размножаться до необходимого уровня, и дальше заставить их дифференцироваться или развиваться строго в определенном направлении – чтобы эти клетки в конечном итоге вырабатывали или секретировали именно те химические сигналы, которые нам необходимы для компенсации функции мозга.

Но серьезная проблема в том, что мы не знаем, какие внеклеточные факторы окружающей среды заставляют нейрон развиваться в том или другом направлении. Мы только-только приближаемся к пониманию этого. Ну, например, мы знаем: чтобы нейрон стал синтезировать дофамин, важно, чтобы в среде была аскорбиновая кислота. Но даже при наличии аскорбиновой кислоты не более 20% нейронов, образованных из стволовых клеток, начинают секретировать этот продукт, т.е. мы далеки от понимания, как этот процесс регулируется. Это – с одной стороны.

С другой стороны, у нас нет инструмента – как из 100% нейронов, которые образовались, вытащить именно те 20%, которые нам нужны, чтобы их пересадить. Мы не можем их отличить друг от друга, не можем «вытащить» только эти 20%. Получается, мы должны закладывать все 100% нейронов, зная, что только 20% работают так, как нам нужно. Однако, как работают остальные 80%? Этого мы не знаем и потому не исключено, что они могут работать не на пользу, а во вред. Вот – вторая серьезная проблема, которая привносится именно стволовыми клетками.

Есть и еще одна серьезная проблема, которая возникает особенно при пересадке эмбриональных стволовых клеток в мозг взрослого организма. Мы еще и не знаем, как управляется размножение этих клеток, т.е. их пролиферация. Следовательно, существует большой риск, что эти стволовые клетки начнут давать новообразования или опухоли. Регуляция пролиферации стволовых клеток, т.е.

произвольная остановка пролиферации в тот момент, когда это необходимо – тоже фундаментальная проблема, еще очень далекая от решения.

Поэтому мне представляется, что если говорить о пересадке тех нейронов, которых не хватает в мозге, то на сегодняшний день мы пока очень далеки от клинических испытаний стволовых клеток для специфического лечения тех или иных заболеваний мозга, связанных с гибелью строго определенных нейронов.

Если же говорить об использовании стволовых клеток для неспецифического лечения – то это «немножко проще» и, наверное, тут перспективы побольше, поскольку сами стволовые клетки и вновь образованные нейроны являются источником очень большого количества нейропептидов, которые называются ростовыми или нейротрофическими факторами. И эти нейропептиды обладают относительно специфичным или даже неспецифичным эффектом по отношению ко всем нейронам мозга, с одной стороны – предотвращая их гибель, а с другой стороны – стимулируя репаративные, т.е. восстановительные процессы в нервной ткани.

И поэтому, независимо от того, куда посадить стволовые клетки при повреждении мозга, скажем, спинного мозга или каких-то отделов головного мозга, этот эффект все равно проявится независимо от того, какие повреждения мозга и какие функции организма при этом страдают. Вот это неспецифические эффекты – и здесь, наверное, легче себе представить клинические испытания с целью неспецифического влияния.

– Где же здесь возникают этические проблемы?

– Существуют некие этические нормы перехода от доклинических к клиническим испытаниям. Доклинические исследования – необходимый предшествующий этап, это исследования, проведенные на огромном количестве животных, которые бы показывали эффективность лечения. То есть, на этом этапе необходимо, прежде всего, моделировать заболевание и дальше получать терапевтический эффект. Сейчас на Западе данный этап привлекает наибольшее внимание и дает интересные результаты.

Тем не менее, отсутствуют доклинические испытания, которые бы с определенностью говорили, что можно переходить к клиническим испытаниям. И поэтому на Западе клинические испытания стволовых клеток, как рассказал американский коллега, фактически запрещены, за исключением, может быть, отдельных очень редких случаев, когда речь идет о т. н. «терапии отчаяния», когда

хуже, скорее всего, стволовые клетки сделать не могут, но есть надежда на какое-то незначительное улучшение.

Очень редкие клинические испытания, по сообщению профессора Пера, проводятся при травме спинного мозга, когда есть перерыв (часто – неполный) спинного мозга и в этот момент нужно максимально стимулировать репаративные процессы в спинном мозге. С такой целью стволовые клетки могут быть полезны, оказывая неспецифическое влияние с помощью ростовых или нейротрофических факторов.

– А действуют ли подобные запреты в нашей стране?

– Какие-то этические нормы должны воспитываться, прежде всего, у самих ученых, они должны, образно говоря, «сидеть у них в голове». И должно быть так, что даже если законодательство не успевает, ученые априорно не могут перешагнуть черту дозволенного, не могут переступить через запрет «не навреди больному». По крайней мере, так происходит в цивилизованных странах.

К сожалению, наша страна в этом отношении не является ярким примером цивилизованности, и многое определяется, увы, финансовой заинтересованностью. И действительно: существует немало коллективов, из которых одни странным образом получили лицензии в Минздравсоцразвития РФ, другие полулегально, третьи вообще нелегально, но, тем не менее, широко проводят клинические испытания. По большому счету, это даже не испытания, потому что речь идет о большом количестве больных, которым обещают выздоровление. Хотя, на самом деле, ни к чему, кроме осложнений, это не приводит. Но за это с больных берутся огромные деньги! К сожалению, в нашей стране находится немало манипуляторов, которые пользуются тем, что люди, особенно, когда дело касается их детей, готовы хвататься за любую соломинку, платить любые деньги. Этот процесс очень важно остановить, поставить под контроль!

В конце концов, безопасность новых лечебных технологий, новых видов пищи, генномодифицированных продуктов и т. д. – один из элементов биобезопасности и национальной безопасности. Это явления одного порядка и к ним нужно относиться очень серьезно, здесь должен быть контроль со стороны государства. Причем это не только медицинская или медикобиологическая проблема – это и социально-экономическая проблема. Ведь в мире существуют десятки миллионов очень тяжелых больных, на их реабилитацию и традиционное лечение затрачиваются огромные деньги и, к сожалению, это часто не приводит к

какому-то позитивному эффекту. А для нашей страны это особо важная проблема, потому что здесь люди часто не только не получают адекватного лечения, а в итоге – еще больше страдают, в том числе очень сильно страдает их семейный бюджет.

– Может быть, ученые Академия наук должны в первую очередь показывать пример соблюдения профессиональной этики?

– Да, и при этом нужна какая-то организационная форма, которая позволила бы цивилизованное влияние сделать системным.

Когда в 90-е – начало 2000-х годов развивалась программа по клиническим испытаниям трансплантации эмбриональных нейронов, важную роль сыграло создание европейской программы, в которую входила и Россия. Мне тогда довелось быть координатором этой программы у нас в России – в ней участвовало девять институтов Академии наук, Академии медицинских наук и Министерства здравоохранения. И российский филиал программы работал по тем же принципам, в том числе этическим, которые совместно были выработаны европейскими странами и США. И эти принципы тогда у нас пропагандировались через СМИ, проходили круглые столы на ТВ на эту тему и, надо сказать, информация довольно эффективно доходила до потенциальных больных. До общественного сознания было доведено понимание, что есть некий эталон – что может дать, а что не может дать данная технология и какими этическими принципами при этом руководствуются ученые, специалисты. По крайней мере, их вмешательство с новыми технологиями полностью исключало финансовую заинтересованность, деньги за это не брались. А поскольку сейчас таких программ в нашей стране, как, впрочем, и в Академии наук, нет, то это, безусловно, толкает больных в объятия аферистов, наживающихся на болезнях.

– При Российской академии наук действует комиссия по лженауке, привлекающая большой интерес прессы. Может, нужна также и комиссия по этике – если бы ее деятельность оказалась в центре внимания журналистов, дело бы только выиграло!

– Если говорить о государственном подходе, думаю, этот вопрос надо рассматривать шире. Не так давно делегация Российской академии наук во главе с президентом РАН была в США и там велись переговоры с администрацией Президента США, с американской национальной Академией наук по линии совместного комитета по безопасности. В частности, обсуждался вопрос

биобезопасности. Я на тех переговорах представлял по данному направлению Академию наук и сказал, что до сих пор вопрос понимался узкоспецифично, как биобезопасность на пути вероятного использования бактериологического и химического оружия. Но по мере того, как наши страны уходят от холодной войны и переходят к сотрудничеству в решении глобальных задач человечества, старый формат понимания биобезопасности также устаревает и все большее значение приобретает новый аспект – биобезопасность питания, биобезопасность использования новых лечебных технологий. Соответственно, этот раздел программы нужно сильно расширить, усилить и, в частности, сделать это через создание международных этических комитетов, которые бы вырабатывали и отслеживали нормы использования в разных странах клинических испытаний новых технологий.

Такие международные этические комитеты, безусловно, были бы достаточно авторитетными и их мнение поддерживалось бы мировым сообществом, в том числе путем создания подобных этических комитетов на национальной основе. Думается, и у нас в стране данное направление было бы продуктивным и Российская академия наук здесь могла бы хорошо поработать.

Беседовал **Сергей Шаракшанэ**

E-mail: sash_50@mail.ru

Сайт: <http://sergey-sharakshane.narod.ru>