

Е.Г. Гребенщикова^{1, 2}, Д.С. Андреюк^{3, 4, 5},
 П.Ю. Волчков^{6, 7}, М.В. Воронцова^{3, 7}, Е.К. Гинтер⁸,
 В.Л. Ижевская⁸, А.А. Лагунин^{1, 9}, А.В. Поляков⁸,
 О.В. Попова¹⁰, С.А. Смирнихина⁸, П.Д. Тищенко¹⁰, Д.Ю. Трофимов¹¹, С.И. Куцев⁸



¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

² Институт научной информации по общественным наукам РАН, Москва, Российская Федерация

³ Российская ассоциация содействия науке, Москва, Российская Федерация

⁴ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

⁵ Психиатрическая клиническая больница № 1 имени Н.А. Алексеева, Москва, Российская Федерация

⁶ Московский физико-технический институт, Долгопрудный, Российская Федерация

⁷ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Российская Федерация

⁸ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

⁹ Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича, Москва, Российская Федерация

¹⁰ Институт философии РАН, Москва, Российская Федерация

¹¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Москва, Российская Федерация

Редактирование генома эмбрионов человека: междисциплинарный подход

86

Перспективы редактирования генома эмбрионов человека вызывают оживленные дискуссии как в научной среде, так и в обществе. В то время как основное внимание ученых направлено на вопросы безопасности, эффективности и клинической целесообразности редактирования наследуемого генома, общественность фокусируется на биоэтических аспектах проблемы — перспективах «дизайна младенцев», формирования новых форм социального неравенства и вмешательства в эволюцию человечества в целом. В статье предпринята попытка междисциплинарного анализа медико-генетических и биоэтических проблем редактирования генома эмбрионов человека, раскрыты возможности и ограничения технологии геномного редактирования, рассмотрена специфика этических дискуссий. Концептуализация основных подходов естественнонаучного и социогуманитарного знания в общей теоретической рамке позволила не только учесть комплексный характер проблематики, но и создать предпосылки для ее дальнейшего продуктивного обсуждения.

Ключевые слова: CRISPR/Cas9, медицинская генетика, генетическое улучшение человека, моральный статус, биоэтика

Для цитирования: Гребенщикова Е.Г., Андреюк Д.С., Волчков П.Ю., Воронцова М.В., Гинтер Е.К., Ижевская В.Л., Лагунин А.А., Поляков А.В., Попова О.В., Смирнихина С.А., Тищенко П.Д., Трофимов Д.Ю., Куцев С.И. Редактирование генома эмбрионов человека: междисциплинарный подход. *Вестник РАМН.* 2021;76(1):86–92. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1269>

Введение

Современные научные инновации отличаются от традиционно понимаемых открытий и изобретений тем, что полученный результат должен соответствовать как научным критериям, так и этико-правовым нормам общества, его ценностям и ожиданиям. Это в полной мере относится к технологиям редактирования генома, которые уже сегодня предоставляют уникальную возможность для инженерии живых систем, обещающая колоссальные позитивные сдвиги в таких отраслях, как растениеводство, животноводство, биотехнологии промышленных микроорганизмов. Логичным продолжением представлялось бы их применение в медицине. Действительно сочетание прогресса в двух направлениях — технологиях стволовых клеток и технологиях геномного редактирования — уже привело к целому ряду успешных экспериментов, которые делают вполне реальными перспективы создания все более надежных и эффективных терапевтических медицинских технологий. Вместе с тем редактирование зародышевых клеток человека вызывает беспокойство многих ученых в связи с обширным спектром известных и, очевидно, еще более широким кругом пока не обнаруженных, но реально возможных побочных эффектов. В то время как специалисты фокусируются преимуще-

ственно на безопасности, эффективности и клинической целесообразности редактирования генома эмбрионов, общественность обеспокоена биоэтическими проблемами перспектив «дизайна младенцев», формирования новых форм социального неравенства и вмешательства в эволюцию человечества в целом. В таком контексте очевидно, что полноценная научная дискуссия предполагает учет не только медико-генетических аспектов проблемы, но и комплекса биоэтических вопросов. Таким образом, цель статьи заключается в междисциплинарном анализе и теоретической концептуализации основных подходов естественнонаучного и социогуманитарного знания к проблеме редактирования генома эмбрионов.

Медико-генетические аспекты проблемы редактирования генома эмбрионов человека

Технологии геномного редактирования и их возможности

Редактирование генома — совокупность методов таргетного воздействия на геном клетки с целью коррекции тех или иных наследуемых признаков. Существуют четыре основных метода редактирования генома — с использованием мегануклеазы, нуклеазы цинковых пальцев (ZFN),

нуклеазы TALE (TALEN) и CRISPR/Cas9. В основе всех этих методов лежит применение так называемых программируемых нуклеаз, т.е. ферментов, создающих двуцепочечный разрыв в строго определенном локусе ДНК, который они находят благодаря определенным молекулам (аминокислотным последовательностям или РНК). CRISPR/Cas9 — новейшая по хронологии технология редактирования, базирующаяся на адаптивном иммунитете бактерий. Она более проста по сравнению с остальными методами, что определило ее приоритет в науке.

Технологии редактирования генома позволяют разработать этиотропную терапию для многих наследственных, онкологических и инфекционных заболеваний человека. На текущий момент зарегистрировано 44 клинических исследования, направленных на разработку терапии тех или иных наследуемых или приобретенных состояний с использованием всех известных методов геномного редактирования [1]. Среди наследственных заболеваний клинические исследования проводятся при мукополисахаридозах I и II типов [2], серповидно-клеточной анемии [3], β-талассемии [4], гемофилии В [5] и врожденном амаврозе Лебера [6]. Все эти исследования направлены на исправление мутаций в соматических клетках ребенка или взрослого человека.

Особенности CRISPR/Cas9

Подобно конструктору, технология CRISPR/Cas9 состоит из нескольких составляющих: нуклеазы, направляющей (гидовой) РНК и опционально матрицы для рекомбинации. На сегодняшний день известно огромное количество вариантов всех трех компонентов. Например, среди нуклеаз используют Cas9 (как дикого типа, так и с мутациями, снижающими офф-таргетную активность),

Cpf1, Cas13 и др. Кроме того, существуют модификации Cas9, преобразующие нуклеазу в никазу, а также в неактивную форму; можно соединить Cas9 с другим белком, который будет активен в зоне связывания Cas9 с ДНК. Направляющая РНК подбирается к целевому локусу ДНК по принципу комплементарности, поэтому ее последовательность также получается всегда различной. Основываясь на том, что эффект он-таргет зависит от используемой направляющей РНК, логично предположить, что и активность офф-таргет напрямую зависит от sgRNA. В качестве матрицы для рекомбинации также можно использовать разные молекулы — как короткие одноцепочечные (от 60 до 200 нуклеотидов), так и длинные фрагменты в составе донорной ДНК (кольцевой или лианеризованной). Комбинация этих компонентов будет отличаться не только для каждого конкретного заболевания, но и для каждой конкретной мутации, в каждой конкретной исследовательской группе и для каждого объекта, который подвергается редактированию. Таким образом, для разработки метода лечения заболеваний на основе CRISPR/Cas9 необходимо проведение экспериментов с использованием определенной «конфигурации» CRISPR/Cas9 на релевантной модели. В будущем при необходимости коррекции мутаций в половых клетках или зиготе как в фундаментальной (поиск закономерностей образования он- и офф-таргета), так и прикладной (повышение эффективности он-таргетной активности и разработка методов поиска офф-таргетов) целях следует проводить первичные исследования именно на эмбрионах человека.

Редактирование наследуемого генома

В настоящее время технология редактирования генома не позволяет со 100%-й эффективностью внести

E.G. Gebenshchikova^{1, 2}, D.S. Andreyuk^{3, 4, 5}, P.Yu. Volchkov^{6, 7}, M.V. Vorontsova^{3, 7}, E.K. Ginter⁸, V.L. Izhevskaya⁸, A.A. Lagunin^{1, 9}, A.V. Polyakov⁸, O.V. Popova¹⁰, S.A. Smirnikhina⁸, P.D. Tishchenko¹⁰, D.Yu. Trofimov¹¹, S.I. Kutsev⁸

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² Institute of Scientific Information for Social Sciences of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

³ Russian Association for the Advancement of Science, Moscow, Russian Federation

⁴ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

⁵ Psychiatric Clinical Hospital No. 1 n.a. N.A. Alekseev of Moscow Health Department, Moscow, Russian Federation

⁶ Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Russian Federation

⁷ The National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russian Federation

⁸ Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

⁹ Institute of Biomedical Chemistry, Moscow, Russian Federation

¹⁰ The Institute of Philosophy of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

¹¹ National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

Human Embryo Genome Editing: An Interdisciplinary Approach

The prospects for the human embryos genome editing cause intense debates both in the scientific community and in general public. While the main attention of scientists is focused on the safety, effectiveness and clinical feasibility of the inherited genome editing, the public pays attention to the bioethical aspects of the issue — the prospects of a “baby design”, the development of new forms of social inequality and intervention in human evolution. The authors conducted an interdisciplinary analysis of medical genetics and bioethical issues of human embryo genome editing, revealed the possibilities and limitations of genome editing technology, and considered the specifics of ethical discussions. The conceptualization of the main approaches of natural and social sciences in a general theoretical framework made it possible not only to take into account the complex nature of the issues, but also to create the prerequisites for its further productive discussion.

Keywords: gene editing CRISPR-Cas systems, medical genetics, genetic enhancement, moral status, bioethics

For citation: Gebenshchikova EG, Andreyuk DS, Volchkov PYu, Vorontsova MV, Ginter EK, Izhevskaya VL, Lagunin AA, Polyakov AV, Popova OV, Smirnikhina SA, Tishchenko PD, Trofimov DYu, Kutsev SI. Human Embryo Genome Editing: An Interdisciplinary Approach. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(1):86–92. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1269>

изменения во все клетки организма, поэтому для системных заболеваний, какими является большинство наследственных болезней, можно использовать подход, направленный на изменение генома половых клеток или зиготы, с расчетом на то, что, произведя коррекцию мутации на таком раннем этапе развития эмбриона, удастся добиться полного исправления мутации во всех клетках взрослого организма [7].

Важны как прикладные, так и фундаментальные исследования по редактированию эмбрионов человека, которые позволят не только понять, где и как образуется так называемый офф-таргет, т.е. неспецифическое действие нуклеаз, но и разработать более совершенные методы поиска офф-таргета и оценки его функционального значения. Эксперименты на мышиных эмбрионах не дают ответы на эти вопросы, так как процессы репарации у разных биологических объектов происходят по-разному. Эффективность редактирования одних и тех же генов отличается даже в разных клеточных культурах [8].

В 2016 г. лаборатория эмбрионов и стволовых клеток человека из Института Ф. Крика (руководитель — К. Ниакан, Лондон, Великобритания) впервые получила разрешение на применение технологии CRISPR/Cas9 на эмбрионах человека для изучения ранних стадий его развития. Благодаря этому исследовательская группа смогла показать роль гена *POU5F1* (ОСТ4) в эмбриональном развитии человека [9].

Таким образом, научные исследования, проведенные на эмбрионах человека, должны позволить не только приблизиться к разработке эффективной этиотропной терапии многих заболеваний, но и пролить свет на эмбриональное развитие человека. Однако практическое редактирование наследуемого генома сопряжено с рядом проблем.

Ограничения, связанные с редактированием наследуемого генома

После доставки компонентов геномного редактирования в зиготу или половую клетку необходимо оценить, какие специфические и неспецифические изменения произошли в геноме. Для этого требуется проведение предимплантационной генетической диагностики (ПГД, pre-implantation genetic diagnosis, PGD), позволяющей проанализировать генетический материал эмбриона перед процедурой экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). В настоящее время разработаны методы ПГД для широкого спектра моногенных заболеваний и хромосомных нарушений.

Однако у применения ПГД в качестве контроля геномного редактирования есть ряд ограничений, связанных с четырьмя различными проблемами. Во-первых, малое количество биоматериала: чтобы эмбрион остался жизнеспособным и его можно было перенести женщине, для анализа доступно лишь несколько клеток, что значительно затрудняет анализ. Во-вторых, ограничения методов анализа: несмотря на прорыв в области анализа генома в последнее десятилетие, современные методы, включая NGS, не позволяют достоверно выявлять некоторые варианты генетических изменений, например, связанные с копийностью участков ДНК. В-третьих, «естественный» уровень мутаций: в норме каждое следующее поколение отличается от родителей заметным количеством (около 100) новых мутаций, возникающих в природе случайным образом. В-четвертых, мозаицизм, т.е. возможное различие генома в разных клетках одного и того же эмбриона после процедуры геномного редактирования. Несмотря

на то что генетический мозаицизм — характерное явление для эмбрионального развития человека, геномное редактирование вносит существенный вклад в его увеличение.

Первые три из указанных проблем ПГД либо могут быть решены уже сегодня (например, потенциальные ошибки, связанные с ограниченным несколькими клетками биоматериалом для ПГД, могут быть выявлены на этапе ранней пренатальной диагностики), либо с большой вероятностью будут решены в ближайшее время (быстрое развитие биоинформатики и продолжающееся совершенствование методов анализа ДНК могут свести возможные «пробелы» к минимуму, а статистика в совокупности со стремительно накапливающимися популяционными и клиническими генетическими данными позволит определить критерии приемлемого «фоновому шума»). В то же время проблема мозаицизма является принципиальной и, скорее всего, может быть преодолена лишь совершенствованием методов геномного редактирования.

В настоящее время в работах по редактированию эмбрионов показано, что мозаицизм наблюдается в большинстве случаев. Исключением является исследование, проведенное под руководством Ш. Миталипова [10], в котором показано, что развивающийся мозаицизм у эмбриона связан с тем, в какую фазу клеточного деления зиготы происходит введение компонентов CRISPR/Cas9. Исследователи продемонстрировали, что при введении в М-фазу мозаицизма не наблюдается и эмбрионы с отредактированной мутацией можно легко отобрать от неизмененных.

Еще одним лимитирующим аспектом использования технологии редактирования наследуемого генома является время жизни/работы CRISPR/Cas9 в клетке. Возникает закономерный вопрос: должны ли мы останавливать работу CRISPR/Cas9 после исправления мутации и как мы можем это сделать? Пока однозначного ответа на этот вопрос нет, необходимо проводить дополнительные исследования, в том числе и на эмбрионах.

Клинические аспекты применения технологий редактирования генома

Несмотря на сложившийся в науке консенсус относительно преждевременности использования этих технологий в клинике, можно выделить, как минимум, два критерия определения ситуаций, при которых технология геномного редактирования потенциально может быть применена у эмбрионов человека в клинике: 1) заболевание плохо поддается коррекции существующими методами лечения либо лечение чрезвычайно дорогое; 2) невозможно использовать традиционный подход ЭКО + ПГД для отбора «здоровых» эмбрионов, так как все эмбрионы будут иметь мутации (например, оба родителя гомозиготны по мутации, приводящей к тяжелому, плохо поддающемуся коррекции аутосомно-рецессивному заболеванию, что, конечно, наблюдается крайне редко).

При этом надо понимать, что перед тем, как метод будет внедрен в клиническую практику, необходимо проведение серии экспериментов (лучше разными исследовательскими группами с одним и тем же набором Cas9, sgRNA и донорной молекулой) на эмбрионах человека, полученных от родителей — носителей тех мутаций, которые будут разрешены для коррекции и рождения ребенка после геномного редактирования. Поясним на примере семейных пар, имеющих риск рождения глухого ребенка. Есть пары, которым подходит ЭКО с ПГД и последующим

отбором «здоровых» эмбрионов, например, они гетерозиготны по мутации 35delG в гене *GJB2* и имеют риск рождения глухого ребенка (гомозигота по мутации 35delG) 25%. В этом случае 75% эмбрионов будут «здоровыми», т.е. либо вообще не будут иметь мутации, либо будут носителями, как родители, а 25% эмбрионов будут «больными» и их точно не пересадят женщине для рождения в последующем ребенка. Эти 25% эмбрионов могут стать объектами для экспериментов по редактированию, если такие эксперименты будут разрешены. И тестировать на них надо определенную комбинацию компонентов CRISPR/Cas9. После разработки метода коррекции этой конкретной мутации на эмбрионах человека можно переходить к клиническому использованию метода с применением именно этой тестируемой комбинации Cas9, sgRNA и донорной молекулы. При этом остается вопрос: надо ли редактировать геном для этой формы наследственной тугоухости, если выявленная во время неонатального скрининга тугоухость может быть скорректирована иными способами.

Биоэтические аспекты проблемы редактирования генома

Основные биоэтические дискуссии по поводу использования технологии редактирования генома на эмбрионах возникли в 2015 г., когда стали очевидны возможности метода CRISPR/Cas9. В результате этих обсуждений были подготовлены два документа — Заявление о технологиях редактирования генома Комитета по биоэтике Совета Европы [11] и Заявление Международного Саммита о редактировании генов человека [12], которые показали неоднозначность позиций ведущих специалистов по данной проблеме. Если взгляды европейских биоэтиков в полной мере согласовывалась с основными положениями Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (Конвенция Овьедо), ограничивая вмешательство с целью модификации генома эмбрионов человека, то дискуссии второго мероприятия явно показали радикальное различие подходов экспертов. Заявление о редактировании генома двух девочек-близнецов китайского ученого Хе Цзянькюя прозвучало буквально накануне Второго саммита (Гонконг, 2018), актуализировав биоэтические аспекты научной повестки. Его результатом стало заявление оргкомитета о преждевременности клинических испытаний редактирования зародышевой линии (clinical trials of germline editing) и о необходимости «определить строгий, ответственный трансляционный путь к таким испытаниям» [13].

Необходимость обсуждения комплекса технических, научных, медицинских, социальных и этических проблем неоднократно акцентировалась в обращениях ученых ввести мораторий на редактирование генома ранних эмбрионов. Так, в марте 2019 г. 18 ведущих исследователей и специалистов из семи стран опубликовали в *Nature* призыв ввести временный мораторий и создать «международную структуру, в которой страны, сохраняя за собой право принимать свои собственные решения, добровольно обязуются не одобрять любое клиническое использование редактирования зародышевой линии, если не выполнены определенные условия». По окончании моратория нация может выбрать свой путь, чтобы «разрешить конкретные применения редактирования зародышевой линии, при условии, что она сначала публично уведомляет о своем намерении рассмотреть заявку и участвует в течение

определенного периода в международных консультациях о целесообразности этого; посредством прозрачной оценки определяет обоснованность заявки и констатирует, что в стране существует широкий общественный консенсус относительно целесообразности применения технологии» [14].

При этом отметим, что социальный консенсус не должен сводиться к простому диалогу. По мнению ряда авторов, необходимо учитывать: 1) существующее разделение технических вопросов безопасности и эффективности, с одной стороны, и моральных вопросов, с другой; 2) недостаточное внимание к инфраструктуре и практике коммерческой репродуктивной индустрии, благодаря которой редактирование эмбрионов будет потенциально предлагаться населению; 3) чрезмерно упрощенную формулировку «консенсуса» [15].

На обеспечение устойчивого, открытого, этически и социально приемлемого развития направлены также инициативы Консультативного комитета ВОЗ по разработке глобальных стандартов управления и надзора за редактированием генома человека, а также по созданию общедоступного реестра клинических исследований технологий геномного редактирования соматических и половых клеток человека [16].

Соблюдение международных этических и правовых норм проведения экспериментов по редактированию генома человека призвано не только уберечь ученых, а в определенном смысле и все научное сообщество от серьезных репутационных рисков и потерь, но и обеспечить доверие общества, голос которого может оказать существенное влияние на принятие политических решений и последующее развитие технологических инноваций.

Моральный и антропологический статус эмбрионов человека

В достаточно широком спектре моральных подходов к решению проблемы антропологического статуса эмбрионов можно выделить три позиции, которые сформировались в связи с обсуждением вопросов моральной допустимости абортов, — консервативную, умеренную (градуалистскую) и либеральную. Они могут рассматриваться как основа для дискуссии об экспериментальных и клинических вмешательствах в геном эмбрионов человека.

С точки зрения консервативного подхода, наиболее представленного в христианстве (в частности, в Социальной доктрине РПЦ) и других религиях, с момента оплодотворения яйцеклетки необходимо говорить о человеке и наделять его соответствующими правами, прежде всего правом на жизнь и заботу о его защите. В такой перспективе эмбрионы рассматриваются в качестве не только объектов, но и субъектов. Соответственно, запрещаются эксперименты на эмбрионах и плодах, которые несут угрозу их существованию. В основном именно религиозные ценности лежат в основе предложений полного моратория на клиническое использование технологий редактирования генома человека.

С умеренной точки зрения статус человека не присущ человеческому существу с момента зачатия. Он наделяется им постепенно по мере формирования основных человеческих качеств. Российское законодательство и законодательства многих европейских стран содержат эту ценностную установку, ограничивая предельный срок права на прерывание жизни плода по желанию женщины. Формируемые в зоне градуалистских представлений

моральные и правовые позиции, в принципе, допускают эксперименты на эмбрионах и применение технологий редактирования генома, поскольку на начальных этапах эмбриогенеза развивающийся организм не наделяется статусом человека. Различие между ними в рассматриваемом контексте будет заключаться в том, до какого момента, с их точки зрения, женщина может прервать участие в эксперименте вынашивания отредактированного плода: по желанию — до 12 нед, по социальным показаниям — до 22, по медицинским — до рождения ребенка.

Ультралиберальные биоэтики и юристы полагают, что права человека возникают около года жизни с момента формирования речи (сознания). С их точки зрения, оправдан инфантицид в первые месяцы жизни, если ребенок родится с серьезными врожденными дефектами [17]. Применительно к ситуации клинического применения технологий редактирования генома человека это будет своеобразной формой выбраковки неудачных «изделий». Это, конечно, крайняя форма инструментализма.

Гражданский кодекс РФ определяет начало человеческого существования с момента рождения, который удостоверяется соответствующим свидетельством. Вместе с тем в разделах, определяющих права наследования собственности, наследником своих родителей может считаться человек с момента его зачатия.

90 Глубокое расхождение моральных оценок антропологического статуса эмбрионов не позволяет надеяться на абсолютный консенсус по данному вопросу. Поэтому существуют две возможности. Во-первых, используя правовое насилие, насаждать одну моральную точку зрения, игнорируя взгляды других граждан и считая ее единственно верной. Такой подход создает ненужное в обществе напряжение и недоверие. Или, во-вторых, искать цивилизованные пути согласования спорных ситуаций на основе совещательных процедур социального диалога. Безусловно, различия в моральной оценке не отменяются общественными обсуждениями и экспертными консультациями. Однако качественно меняются форма взаимодействия и взаимная оценка вовлеченных в конфликт граждан как социальных субъектов. Режим взаимного недоверия и навязывания друг другу «своих» ценностных предпочтений и интересов сменяется режимом социального диалога и партнерства, в котором на принятые механизмы формирования коллективной воли (законы, постановления, приказы административных органов и т.д.) формируется морально-правовое поле цивилизованных отношений. Позитивную роль в этих процессах могли бы сыграть технологии социогуманитарного обеспечения инновационной деятельности, способствующие созданию благоприятной среды для развития перспективных биотехнологий [18].

Важнейшее условие обеспечения общественного согласия в отношении допустимости проведения исследований на человеке — экспертиза заявок независимым от исследователей этическим комитетом. Это условие содержится в требованиях ГОСТР 52379–2005 «Надлежащая клиническая практика», а также в ст. 36.1 Федерального закона «Особенности медицинской помощи, оказываемой в рамках клинической апробации». Добровольное информированное согласие является одним из центральных этических требований экспертизы, реализация которого регламентируется ст. 20 этого же закона. Независимость этической экспертизы может быть обеспечена при рассмотрении заявок на проведение исследований не только в локальных этических комитетах, но и в региональных или федеральных.

Проблема инструментализации

В биоэтике устойчиво распространено требование рассматривать человека в качестве цели, а не средства (инструмента) для реализации других целей. Наиболее частая форма инструментализации — использование человеческих эмбрионов, которые уже не будут востребованы в целях репродукции, в научных исследованиях в статусе ординарных биологических объектов животного происхождения. Естественным выводом из негативной оценки инструментализации человека оказывается представление о недопустимости создания эмбрионов человека в нетерапевтических целях. Особого рода опасность, близкая по смыслу к опасности инструментализации, усматривается в превращении человеческого существа в своеобразный продукт, за качество которого несут ответственность врачи или родители.

В конце прошлого века в судах западных стран стали появляться иски по поводу «неправильной жизни» (wrongful life suits). Дети с тяжелыми генетическими заболеваниями подают в суд на родителей (иногда на врачей), обвиняя их в том, что, пройдя (или не пройдя) пренатальную диагностику, они не сделали (или врачи не посоветовали сделать) аборт и, тем самым обрекли их на незапланированные страдания. Возникшая новая форма идентичности — понимание себя не как случайный «дар» слепой природы, а как результат неудачного морального выбора (действия или бездействия) собственных родителей или врачей — вызывает много вопросов, и пока судам трудно оценить не сделанный аборт в категориях нанесения ущерба. В каком смысле небытие после аборта могло быть лучше бытия в форме инвалидности? Однако в случае развития клинических технологий редактирования генома новорожденный человек будет все в большей и большей степени рассматривать себя не просто как продукт, но буквально как «изделие» врачей и родителей, предъявляя к ним соответствующие моральные требования и правовые иски за врачебные ошибки и некачественную работу.

Биотехнологическое улучшение человека

Основные общественные дискуссии и моральная напряженность связаны с проблемой «двойного использования» технологий редактирования генома человека — в целях терапии и в целях так называемого улучшения человека (human enhancement). Как только редактирование генома будет надежным и безопасным, вмешательство с целью предотвращения и лечения заболеваний может стать не только допустимым, но и морально обязательным. Однако использование технологии в целях улучшения каких-либо характеристик организма и свойств личности, повышения его функциональных возможностей рассматривается большинством биоэтиков как неприемлемое и порождает целый ряд опасений, связанных с развитием практик «дизайна» детей, созданием новых форм общественного неравенства и в целом с вмешательством в существующий социальный порядок и эволюцию человечества.

Дистинкция терапия/улучшение представлена в докладе Президентского совета США по биоэтике «За границами терапии: биотехнологии и стремление к счастью» для разграничения приемлемого и сомнительного (или неприемлемого) использования биомедицинских технологий: терапия всегда этически приемлема, а улучшение, по крайней мере на первый взгляд, с этической точки зрения сомнительно [19]. Например, генная терапия муковисцидоза или прием антидепрессантов в лечебных целях

не вызывают возражений, в то время как «академический допинг» и использование косметической хирургии в качестве средства решения социальных задач, связывающих жизненный успех с внешностью, порождают дискуссии. Как справедливо отмечает Т. Мюррей, родители, которые дают гормон роста своим детям, не просто модифицируют их физические качества. «Высота сама по себе не является конечной целью. Целью становится повышение вероятности того, что хорошая и полноценная жизнь ребенка не будет омрачена дискриминацией или неоправданной трудностью навигации по миру. Это нетривиальные заботы для родителей, которые хотят подготовить своего ребенка к взрослой жизни» [20]. Но всегда ли родители выражают действительные интересы ребенка? Будет ли «отредактированный» ребенок благодарить родителей за их выбор? Однозначно ответить на эти вопросы нельзя, поскольку даже если действия взрослых по отношению к ребенку основаны на желании принести ему благо, сама дефиниция блага задается взрослым без участия ребенка. Следует отметить, что в некоторых случаях провести границу между улучшением и терапевтическим вмешательством сложно, а иногда побочным эффектом терапевтического вмешательства может стать усиление отдельных индивидуальных характеристик, например физических или когнитивных способностей. Кроме того, следует отметить, что большинство признаков, или характеристик, человека, которые предполагается менять, с генетической точки зрения представляют собой результат взаимодействия большого числа генов и внешнесредовых факторов, еще не идентифицированных. Такие признаки для редактирования генома — задача, которая пока не имеет решения.

Заключение

Технологии геномного редактирования, обещая решение многих задач в сельском хозяйстве, в промышленной биотехнологии и в других отраслях экономики, являются одним из ключевых направлений инновационного развития страны, способного обеспечить устойчивость как ее внутреннего рынка продуктов и услуг, так и положения на внешних рынках. Большие перспективы открывает использование этих технологий для лечения пациентов. Однако запросы на редактирование эмбриональных клеток человека требуют исключительно тщательного анализа и решений, которые должны приниматься ответственно и взвешенно в каждом конкретном случае. При этом прямой запрет вполне может привести к формированию теневого сектора со всеми вытекающими последствиями

«дизайна детей» и целого комплекса социальных, этических, правовых и политических проблем.

В этой связи представляется целесообразным решение двух блоков задач: 1) содействие в развитии технологий геномного редактирования, в преодолении административных, нормативных и других препятствий на пути разработки «промышленных» технологий редактирования для сельского хозяйства и промышленных биотехнологий; 2) разработка нормативной базы для ограничения распространения технологий геномного редактирования на человеке. Необходимы как работа по консолидации актуальной информации о кадровом потенциале, инфраструктуре, специфических реактивах и расходных материалах, которые используются для генетической инженерии организмов, так и создание эффективных механизмов и инструментов для оперативного принятия ответственных решений. Вполне возможно, что обеспечить определенные гарантии подконтрольности процесса технологического развития в этой весьма чувствительной области сможет специально созданный орган.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Результаты исследований, представленные в разделе «Медико-генетические аспекты проблемы редактирования генома эмбрионов человека», получены в рамках государственного задания Минобрнауки России. Результаты исследований, представленные в разделе «Биоэтические аспекты проблемы редактирования генома», выполнены П.Д. Тищенко за счет гранта Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 18-29-14100 мк), Е.Г. Гребеншиковой и В.Л. Ижевской — за счет гранта Российского научного фонда (проект № 19-18-00422).

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Д.С. Андреюк, П.Ю. Волчков, М.В. Воронцова, Е.К. Гинтер, В.Л. Ижевская, А.А. Лагунин, А.В. Поляков, С.А. Смирнихина, Д.Ю. Трофимов, С.И. Куцев — подготовка раздела «Медико-генетические аспекты проблемы редактирования генома эмбрионов человека»; Е.Г. Гребеншикова, В.Л. Ижевская, О.В. Попова, П.Д. Тищенко — анализ и разработка биоэтической проблематики для раздела «Биоэтические аспекты проблемы редактирования генома». Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию текста перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 19.09.2019]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov>
2. Muenzer J, Prada CE, Burton B, et al. CHAMPIONS: A phase 1/2 clinical trial with dose escalation of SB-913 ZFN-mediated in vivo human genome editing for treatment of MPS II (Hunter syndrome). *Mol Genet Metab*. 2019;126(2):S104. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.12.263>
3. ClinicalTrials.gov [Internet]. Vertex Pharmaceuticals Incorporated, CRISPR Therapeutics: A safety and efficacy study evaluating CTX001 in subjects with severe sickle cell disease [ClinicalTrials.gov identifier NCT03745287]. [cited 19.09.2019]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03745287>
4. Psatha N, Reik A, Phelps S, et al. Disruption of the BCL11A Erythroid Enhancer Reactivates Fetal Hemoglobin in Erythroid Cells of Patients with β -Thalassemia Major. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2018;10:313–326. doi: <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2018.08.003>
5. ClinicalTrials.gov [Internet]. Sangamo Therapeutics: Ascending Dose Study of Genome Editing by Zinc Finger Nuclease Therapeutic SB-FIX in Subjects with Severe Hemophilia B [ClinicalTrials.gov identifier NCT02695160]. [cited 19.09.2019]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02695160>
6. ClinicalTrials.gov [Internet]. Allergan and Editas Medicine, Inc.: Single Ascending Dose Study in Participants with LCA10 [Clini-

- calTrials.gov identifier NCT03872479]. [cited 19.09.2019]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03872479>
7. Charpentier E, Doudna JA. Biotechnology: Rewriting a genome. *Nature*. 2013;495(7439):50–51. doi: <https://doi.org/10.1038/495050a>
 8. Miyaoka Y, Berman JR, Cooper SB, et al. Systematic quantification of HDR and NHEJ reveals effects of locus, nuclease, and cell type on genome-editing. *Sci Rep*. 2016;6:23549. doi: <https://doi.org/10.1038/srep23549>
 9. Fogarty NME, McCarthy A, Snijders KE, et al. Genome editing reveals a role for OCT4 in human embryogenesis. *Nature*. 2017;550(7674):67–73. doi: <https://doi.org/10.1038/nature24033>
 10. Ma H, Marti-Gutierrez N, Park SW, et al. Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos. *Nature*. 2017;548(7668):413–419. doi: <https://doi.org/10.1038/nature23305>
 11. Rm.coe.int [Internet]. Statement on genome editing technologies // Committee on bioethics of the Council of Europe (DH-BIO). [cited 19.09.2019]. Available from: <https://rm.coe.int/CoERMPublicCommonSearchServices/DisplayDCTMContent?documentId=090000168049034a>
 12. Nationalacademies.org [Internet]. International summit on Human gene editing // The National academies of sciences, engineering and medicine. [cited 19.09.2019]. Available from: http://www.nationalacademies.org/cs/groups/genesite/documents/webpage/gene_170582.pdf
 13. Nationalacademies.org [Internet]. On Human Genome Editing II. Statement by the Organizing Committee of the Second International Summit on Human Genome Editing. [cited 19.09.2019]. Available from: <http://www8.nationalacademies.org/onpinews/newsitem.aspx?RecordID=11282018b>
 14. Lander ES, Baylis F, Zhang F, et al. Adopt a moratorium on heritable genome editing. *Nature*. 2019;567(7747):165–168. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-019-00726-5>
 15. Morrison M, de Saille S. CRISPR in context: towards a socially responsible debate on embryo editing. *Palgrave Commun*. 2019;5;110. doi: <https://doi.org/10.1057/s41599-019-0319-5>
 16. Who.int [Internet]. WHO launches global registry on human genome editing. [cited 19.09.2019]. Available from: <https://www.who.int/news-room/detail/29-08-2019-who-launches-global-registry-on-human-genome-editing>
 17. Tooley M. *Abortion and Infanticide*. N.Y.: Oxford University Press; 1984. 448 p.
 18. Тищенко П.Д., Юдин Б.Г. Социогуманитарное сопровождение инновационных проектов в биомедицине // *Знание. Понимание. Умение*. — 2016. — № 2. — С. 73–86. [Tishchenko PD, Yudin BG. Social and humanitarian support of innovative biomedical projects. *Znanie. Poniimanie. Umenie*. 2016;2:73–86. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17805/zpu.2016.2.7>
 19. vanderbilt.edu [Internet]. Beyond Therapy: Biotechnology and the Pursuit of Happiness. [cited 26.09.2019]. Available from: <http://www.vanderbilt.edu/olli/files/Beyond-Therapy-Kass.pdf>
 20. Murray TH. Enhancement. In: Steinbock B. (ed.). *The Oxford Handbook of Bioethics*. N.Y.: Oxford University Press; 2007. 768 p.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Гребенщикова Елена Георгиевна, д.ф.н. [*Elena G. Gebenshchikova*, PhD]; адрес: 117997, Москва, Нахимовский просп., д. 71/21, [address: 71/21 Nakhimovsky prosp., 117997, Moscow, Russia]; e-mail: aika45@yandex.ru, SPIN-код: 2713-4222, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5007-7626>

Андрейук Денис Сергеевич, к.б.н. [*Denis S. Andreyuk*, PhD in Biology]; e-mail: denis.s.andreyuk@yandex.ru, SPIN-код: 8083-4058, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3349-5391>

Волчков Павел Юрьевич, к.б.н. [*Pavel Yu. Volchkov*, PhD in Biology]; e-mail: volchkov.office@gmail.com, SPIN-код: 9611-8768, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9794-6297>

Воронцова Мария Владимировна, к.м.н. [*Maria V. Vorontsova*, MD, PhD]; e-mail: opr-f-nayka@yandex.ru, SPIN-код: 4168-6851, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9124-294X>

Гинтер Евгений Константинович, д.б.н., профессор, академик РАН [*Evgeny K. Ginter*, MD, PhD in Biology, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: ekginter@mail.ru, SPIN-код: 1738-3724, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6920-6726>

Ижевская Вера Леонидовна, д.м.н. [*Vera L. Izhevskaya*, MD, PhD]; e-mail: izhevskaya@med-gen.ru, SPIN-код: 3941-9294, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7246-5144>

Лагунин Алексей Александрович, д.б.н., профессор РАН [*Alexey A. Lagunin*, PhD in Biology, Professor of the RAS]; e-mail: alexey.lagunin@ibmc.msk.ru, SPIN-код: 7902-2654, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1757-8004>

Поляков Александр Владимирович, д.б.н., профессор, чл.-корр. РАН [*Aleksandr V. Polyakov*, MD, PhD in Biology, Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: polyakov@med-gen.ru, SPIN-код: 6453-3097

Попова Ольга Владимировна, к.ф.н. [*Olga V. Popova*, PhD], e-mail: j-9101980@yandex.ru, SPIN-код: 4085-4783, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3825-7544>

Смирнихина Светлана Анатольевна, к.м.н. [*Svetlana A. Smirnikhina*, MD, PhD]; e-mail: smirnikhinas@gmail.com, SPIN-код: 6884-6170, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1558-3048>

Тищенко Павел Дмитриевич, д.ф.н., профессор [*Pavel D. Tishchenko*, MD, PhD, Professor], e-mail: pavel.tishchenko@yandex.ru, SPIN-код: 6250-6089, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7304-7027>

Трофимов Дмитрий Юрьевич, д.б.н., профессор РАН [*Dmitriy Yu. Trofimov*, PhD in Biology, Professor of the RAS]; e-mail: d.trofimov@dna-technology.ru, SPIN-код: 3067-2804

Куцев Сергей Иванович, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН [*Sergey. I. Kutsev*, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: mgnc@med-gen.ru, SPIN-код: 5544-8742, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>