

ЭТИЧЕСКИЕ И ПРАВОВЫЕ ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕХНОЛОГИЙ РЕДАКТИРОВАНИЯ ГЕНОМА В МЕДИЦИНЕ (ОБЗОР)

DOI: 10.17691/stm2019.11.3.16

УДК 575.113/.224

Поступила 14.06.2019 г.



М.Н. Карагяур, к.б.н., старший научный сотрудник Института регенеративной медицины Медицинского научно-образовательного центра¹; старший научный сотрудник факультета фундаментальной медицины¹;

А.Ю. Ефименко, к.м.н., зав. лабораторией регенерации и репарации тканей Института регенеративной медицины Медицинского научно-образовательного центра¹; доцент факультета фундаментальной медицины¹;

П.И. Макаревич, к.м.н., зав. лабораторией генно-клеточной терапии Института регенеративной медицины Медицинского научно-образовательного центра¹; доцент факультета фундаментальной медицины¹;

П.А. Васильев, младший научный сотрудник²; врач-ординатор³;

Ж.А. Акопян, к.м.н., зам. директора по учебной и научной работе Медицинского научно-образовательного центра¹; зам. декана факультета фундаментальной медицины¹;

Е.В. Брызгалина, к.филос.н., зав. кафедрой философии образования¹;

В.А. Ткачук, д.б.н., профессор, академик РАН, директор Института регенеративной медицины Медицинского научно-образовательного центра¹; декан факультета фундаментальной медицины¹; зав. лабораторией⁴

¹Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Ломоносовский проспект, 27, к. 10, Москва, 119991;

²Институт биологии гена Российской академии наук, ул. Вавилова, 34/5, Москва, 119334;

³Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова, ул. Москворечье, 1, Москва, 115522;

⁴Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Министерства здравоохранения, ул. 3-я Черепковская, 15а, Москва, 121552

Поворотной точкой в развитии технологий редактирования генома (ТРГ), по мнению многих экспертов, стал 2012 г., когда Фенг Джанг (Feng Zhang) и Дженнифер Дудна (Jennifer Doudna) независимо друг от друга предложили использовать систему адаптивного бактериального иммунитета CRISPR/Cas9 для редактирования генома живых клеток эукариотических организмов. С тех пор спектр областей применения технологии CRISPR/Cas9 и родственных ей ТРГ продолжает лавинообразно увеличиваться: с их помощью создаются генетически модифицированные микроорганизмы, растения и животные, значительно расширяются возможности экспериментальных методов изучения генетических основ жизни, разрабатываются революционные подходы к терапии и профилактике ранее неизлечимых заболеваний.

Неоспоримые преимущества ТРГ оказались неизбежно сопряжены с высокими реальными и потенциальными рисками для экологии, здоровья человека и общества в целом. Стремительный прогресс в области редактирования генома эукариотических организмов неожиданно быстро привел к появлению первых людей с «улучшенным» геномом, несмотря на открыто высказанную позицию ведущих ученых, работающих в этой области: Дэвида Балтимора (David Baltimore), Пола Берга (Paul Berg), Дженнифер Дудна (Jennifer Doudna), Джорджа Черча (George Church), Мартина Джинека (Martin Jinek), призывавших к глобальному приостановлению работ с человеческими эмбрионами вплоть до момента выработки технических, правовых и этических норм в этой области.

Для контактов: Карагяур Максим Николаевич, e-mail: m.karagyaour@mail.ru

Это демонстрирует острую необходимость в формировании однозначной общественной позиции и совершенствовании нормативно-правовой базы применения ТРГ, в том числе и в Российской Федерации, что стало предпосылкой для подготовки данного обзора литературы.

Рассмотрены различные точки зрения на подходы к регулированию использования ТРГ в медицине. Проведен анализ действующих в различных странах мира законодательных актов и этических рекомендаций, регламентирующих применение ТРГ для модификации генетического материала растений и животных с целью создания медицинских изделий и лекарственных препаратов, а также редактирование генетического материала соматических и герминативных клеток человека. Особое внимание уделено соотношению соответствующих правовых и этических норм в Российской Федерации.

Представленные данные позволяют лучше понять сложившуюся ситуацию и обозначить области применения ТРГ, где особенно остро стоит вопрос разработки и внедрения регуляторных норм.

Ключевые слова: технологии редактирования генома; модификация генома эмбриона; технологии CRISPR/Cas9; законодательное регулирование ГМО; этические нормы в медицине.

Как цитировать: Karagyaur M.N., Efimenko A.Yu., Makarevich P.I., Vasiluev P.A., Akopyan Zh.A., Bryzgalina E.V., Tkachuk V.A. Ethical and legal aspects of using genome editing technologies in medicine (review). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2019; 11(3): 117–135, <https://doi.org/10.17691/stm2019.11.3.16>

English

Ethical and Legal Aspects of Using Genome Editing Technologies in Medicine (Review)

M.N. Karagyaur, PhD, Senior Researcher, Institute of Regenerative Medicine, Medical Scientific and Educational Center¹; Senior Researcher, Faculty of Medicine¹;

A.Yu. Efimenko, MD, PhD, Head of the Laboratory of Tissue Regeneration and Repair, Institute of Regenerative Medicine, Medical Scientific and Educational Center¹; Associate Professor, Faculty of Medicine¹;

P.I. Makarevich, MD, PhD, Head of the Laboratory of Gene Cell Therapy, Institute of Regenerative Medicine, Medical Scientific and Educational Center¹; Associate Professor, Faculty of Medicine¹;

P.A. Vasiluev, Junior Researcher²; Medical Resident³;

Zh.A. Akopyan, MD, PhD, Deputy Director for Academic and Scientific Affairs, Medical Scientific and Educational Center¹; Vice-Dean of the Faculty of Medicine¹;

E.V. Bryzgalina, PhD, Head of the Department of Education Philosophy¹;

V.A. Tkachuk, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Regenerative Medicine, Medical Scientific and Educational Center¹; Dean of the Faculty of Medicine¹; Head of Laboratory⁴

¹Lomonosov Moscow State University, Bldg 10, 27 Lomonosov Avenue, Moscow, 119991, Russia;

²Institute of Gene Biology, Russian Academy of Sciences, 34/5 Vavilova St., Moscow, 119334, Russia;

³Bochkov Research Centre for Medical Genetics, 1 Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia;

⁴National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 15A 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia

According to many experts, the turning point in the development of genome editing technologies (GET) was 2012, when Feng Zhang and Jennifer Doudna independently proposed the adaptive bacterial immunity system CRISPR/Cas9 for editing the genome of living cells of eukaryotic organisms. Since then, the range of applications of CRISPR/Cas9 technology and related GET has continued to grow like an avalanche. Thus, new genetically modified microorganisms, plants, and animals have been created, the experimental studies on the genetic foundations of life have greatly expanded, and revolutionary approaches to therapy and prevention of incurable diseases have been developed.

However, the indisputable advantages of GET are associated with high risks (real and potential) to the environment, human health, and society as a whole. Significant progress in the genome editing in eukaryotes has led to a rapid appearance of humans with an “improved” genome, despite the openly expressed opposition of leading scientists working in this field. Among them, David Baltimore, Paul Berg, Jennifer Doudna, George Church, and Martin Jinek are calling for a global suspension of work with human embryos until the technical, legal and ethical standards in this area are developed.

There is an urgent need for the development of an unambiguous public position and improvement of the regulatory framework for the GET, including that in the Russian Federation; the present review attempts to address the urgent issue of GET-related regulations.

We discuss various approaches to regulating the use of GET in medicine. We review legal acts and ethical recommendations around the world concerning the GET-mediated modification of the plant and animal genetic material for the purpose of creating medical products and drugs. We also address the sensitive issue of editing the genome of human cells (somatic or germ). Special attention is paid to the relevant legal and ethical standards existing in the Russian Federation.

The presented data allow for a better understanding of the current situation and the areas of further research into GET, where the development and implementation of regulatory standards are especially urgent.

Key words: genome editing technologies; embryo genome modification; CRISPR/Cas9; legal regulation of GMO; ethical standards in medicine.

Введение

Технологии редактирования генома (ТРГ): ZFNs, TALENs и CRISPR/Cas9 и другие являются мощными инструментами для внесения направленных изменений в геномную ДНК, а универсальность генетического кода позволяет подвергать модификации любых представителей живой природы: от бактерий и вирусов до высших растений, животных и человека. Это открывает широкие возможности для создания новых штаммов микроорганизмов-продуцентов, сортов растений и пород животных, обладающих особо ценными свойствами и устойчивых к болезням и неблагоприятным факторам [1, 2]. Новые методы позволяют находить решение актуальных медицинских проблем, таких как выяснение молекулярных механизмов заболеваний, диагностика и терапия ранее неизлечимых болезней (ВИЧ, онкологические и орфанные заболевания), а также контроль за распространением переносчиков трансмиссивных инфекционных заболеваний (малярии, сонной болезни, лихорадки и т.п.) [3, 4].

Однако такие беспрецедентные возможности ТРГ и механизмы их международного регулирования были скомпрометированы выполнением наследуемого редактирования генома зигот человека и рождением детей с измененным геномом в 2018 г. в Китае [5]. Оправданные опасения о возможном значимом влиянии ТРГ на экологию, социум и здоровье человека неизбежно будут находить отражение в ужесточении механизмов контроля, как внутренних, так и внешних (позиция академического сообщества и совершенствование нормативной базы соответственно). При этом достижение международного консенсуса по правовым и этическим вопросам применения ТРГ сильно осложнено большой вариативностью социокультурных условий и уровня развития биологических наук в разных странах. Несмотря на всю остроту проблемы, часть стран по-прежнему не выработала четкой позиции по законодательному регулированию ТРГ.

Растущая популярность ТРГ и необходимость понимания исследователями этических и правовых аспектов их применения побудили нас обобщить имеющуюся информацию по биоэтическим и нормативно-правовым аспектам применения ТРГ в области медицины в Российской Федерации и в мире. Следует отметить, что представленные в обзоре данные не претендуют на всеобъемлемость и доскональность, поскольку сами ТРГ и регулирующие их нормативные акты постоянно развиваются и совершенствуются.

Обоснование необходимости и основные подходы к этическому и правовому регулированию технологий редактирования генома

В 2015 г. выпускник Чикагского университета Джошуа Зайнер (Josiah Zayner) наладил выпуск коммерческих наборов из инструментов и материалов, которые позволяют в домашних условиях редактировать геномы бактерий, дрожжей и других организмов с использованием системы CRISPR/Cas9 [6]. Сам по себе выпуск данных наборов был направлен на популяризацию последних достижений генной инженерии, опасности они не представляли, однако прекрасно продемонстрировали ту легкость, с которой ТРГ могут быть использованы вне лабораторий, в том числе как потенциальное биологическое оружие. Настороженность общества переросла в ощущение прямой угрозы, исходящей от ТРГ, после получения из Китая сообщений о рождении в 2018 г. девочек-близнецов с отредактированным геномом [5]. Стремительное развитие ТРГ и наличие прецедента их недобросовестного применения для наследуемого редактирования генома человека потребовали оперативного принятия строгих, недвусмысленных и продуманных национальных и международных правовых норм, которые в то же время не препятствовали бы развитию ТРГ, справедливому и обоснованному их применению в науке и в медицине.

По праву одним из первых шагов к регуляции генно-инженерных технологий можно считать конференцию 1975 г. в Асиломаре (США). В ходе ее работы были выработаны критерии безопасности и механизмы ее обеспечения при внесении изменений в генетическую программу живых организмов [7]. Сформулированные принципы и критерии могут служить основой и для создания современных рекомендаций по надлежащей работе с ТРГ [7–9]. Однако для сохранения актуальности и обеспечения условий добросовестного и осторожного использования данных технологий эти регуляторные принципы нуждаются в своевременном пересмотре и дополнении.

Колоссальный рост интереса к ТРГ вкупе с отсутствием четкого понимания места новых технологий в правовом поле подтолкнули мировое сообщество к необходимости проведения международных саммитов по редактированию генома человека (1st and 2nd International Summit on Human Genome Editing, 2015 и 2018 гг.) [10, 11] с целью разработки международных правовых и этических норм, регулирующих ТРГ,

а также создания ряда институтов для контроля за их соблюдением. В то же время основными препятствиями для достижения мирового консенсуса являются национальные особенности подхода к оценке потенциально опасных продуктов и технологий, различные технические возможности и несхожие точки зрения на некоторые ключевые этические вопросы в разных странах.

Прежде всего каждое государство согласно существующей системе правового регулирования самостоятельно решает, как контролировать новые технологии/продукты: считать их опасными или безопасными до тех пор, пока не доказано обратное [12]. С одной стороны, поспешная трансляция перспективной, но недостаточно изученной технологии в клинику порой может привести к трагедии. Так, в 1999 г. во время проведения клинических исследований по аденовирусной доставке гена орнитин-транскарбамилазы в результате нежелательной иммунной реакции в университете Пенсильвании погиб один из испытуемых — Джесси Гелсингер [8, 13]. Известно и о случаях развития лейкемии у реципиентов, которым в ходе клинических исследований терапии X-сцепленного тяжелого комбинированного иммунодефицита (SCID-X1) трансплантировали гематопоэтические стволовые клетки, модифицированные с помощью интегрирующихся в геном ретровирусов (доставка гена *IL-2R γ*) [9, 14]. Эти случаи значительно замедлили внедрение в клинику вирусных векторов для генной терапии.

С другой стороны, переоценка рисков и чрезмерно жесткие законодательные ограничения препятствуют накоплению научного знания [15] и ограничивают развитие фундаментальных и трансляционных исследований. Так, в начале 2000-х гг. результаты дискуссии о человеческих эмбриональных стволовых клетках в США привели к запрету ряда работ с использованием эмбрионального материала человека, что, по мнению многих специалистов, негативно повлияло на развитие этой области науки [16]. В настоящее время во многих странах ограничены работы по редактированию герминативных клеток, зигот и эмбрионов, что обусловлено недостаточной изученностью отдаленных последствий применения ТРГ. Однако полный запрет научных исследований в данной области сузит возможности разработки новых подходов к терапии наследственных заболеваний [15, 17], а длительные задержки регистрации или запрет на разработку новых технологий и продуктов означают постоянное использование более старых и потенциально менее безопасных продуктов, что также снижает и заинтересованность бизнеса в финансировании перспективных исследований и разработок в этой области [18].

Оптимальным, по-видимому, является соблюдение баланса между этими двумя подходами, поскольку каждый из них в случае неадекватного применения может задержать развитие ТРГ и науки в целом. Одним из возможных примеров адекватного правового регу-

лирования может служить так называемое условное одобрение, которое представляет собой компромисс между свободным прогрессом науки и общественно-государственным контролем за ним. Этот подход предполагает определение степени риска (высокий/средний/низкий) новой технологии или препарата, а при низком или среднем уровне дает возможность ограниченного применения их в клинике еще до получения полных данных об эффективности/безопасности (США, Япония, Южная Корея, Сингапур). В большинстве случаев при использовании данного подхода существует механизм автоматической отмены «одобрения», если в ходе исследований не были достигнуты ожидаемые результаты по эффективности или не были снижены риски применения технологии или препарата.

Модель «условного одобрения» ранее было предложено использовать в некоторых юрисдикциях [19, 20] для генно-терапевтических, клеточных и тканеинженерных продуктов. Критериями оценки степени риска явились следующие факторы: аутологичность или аллогенность используемых клеток, степень их модификации, самостоятельное их применение или в комбинации с другими препаратами [8]. Предположительно аналогичный подход можно будет использовать для коммерциализации продуктов, основанных на применении ТРГ. Потенциал таких продуктов в настоящий момент изучается в рамках клинических испытаний: от лечения ВИЧ-инфекции и болезней крови путем модификации гемопоэтических стволовых клеток [3, 21] до терапии В-клеточных лимфом с помощью CAR-T-лимфоцитов [22] и буллезного эпидермолиза генетически модифицированными эпителиоцитами [23].

Значимым различием в контроле развития новых областей науки и технологии в разных юрисдикциях является и сосредоточение законодательных норм на регулировании собственно инновационной технологии или полученных с ее помощью конечных продуктов [8]. При этом зачастую бывает сложно определить, какой путь является более эффективным. В случае регулирования технологии есть вероятность пере- или недооценить ее опасность или же оставить без должного регламентирования альтернативные способы ее применения. Регулирование производства, оборота и использования конечных продуктов в свою очередь требует значительно больших ресурсов, а также может способствовать созданию негативного информационного фона в связи с подозрениями, что государство игнорирует потенциально опасную технологию.

На сегодняшний день накоплено пока недостаточно опыта по контролю безопасности организмов, модифицированных с помощью ТРГ, однако данные по трансгенным организмам (генно-модифицированным объектам — ГМО, полученным с помощью технологий рекомбинантных ДНК) демонстрируют преимущества отказа от регуляции, ориентированной на технологию, в пользу тщательного контроля

безопасности и качества каждого из полученных ГМО. Показано, что подавляющее большинство ГМО безопасно и обладает предполагаемыми свойствами [18, 24], однако для некоторых зафиксированы эффекты, которые трудно было предвидеть. Так, повышение продуктивности генетически-модифицированных бактерий, производящих L-триптофан (Showa Denko К.К., Япония), привело к неферментативной внутриклеточной димеризации триптофана и его предшественников с образованием высокотоксичного продукта. Допуск на рынок биологически активной добавки, содержащей такой L-триптофан, без должной оценки ее безопасности только в течение 3 мес привел к гибели 37 и инвалидизации более 1500 человек [25].

Однако безопасность ГМО определяется не использованной технологией, а характером модификации (мутагенез, транс- или цисгенез, ТРГ). Выключение или активизация работы определенных генов, даже без трансгенеза (вставки ДНК из эволюционно далеких организмов), может привести к разбалансировке сигнальных и метаболических каскадов, к изменению способности организма усваивать/накапливать питательные вещества и выводить продукты обмена и токсины, к изменению патогенности, устойчивости, инвазивности и т.п. [26]. В этом свете утверждение о большей безопасности случайного (мутагенез) или направленного (редактирование генома) вмешательства в наследственный материал модифицируемых организмов по сравнению с трансгенезом сомнительно [13, 27]. Есть определенные аналогии между характером изменений в ДНК, получаемых в ходе мутагенеза или редактирования генома, и изменениями, наблюдаемыми в природе [27–29], однако далеко не

все природные мутации обладают положительными эффектами.

Соотношение подходов регулирования на уровне технологии или конечного продукта в различных странах индивидуально (рис. 1), причем выбранный подход в основном и регламентирует любые сферы применения ТРГ: от модификации растений до внесения наследуемых изменений в геном человека. Примером страны, где достаточно успешно применяют продукт-ориентированный подход, является США: каждый из новых препаратов считается потенциально опасным, проходит одни и те же этапы исследований и регулируется в зависимости от механизма действия [8]. Важной особенностью надзора на уровне конечного продукта является возможность контролировать его корректное, надлежащее применение в клинике [8].

Помимо упомянутых подходов развиваются альтернативные системы правового регулирования, предназначенные для более эффективного и гибкого контроля изучения новых модифицированных организмов и полученных из них продуктов [30–32]. Все они представляют собой аналог «условного одобрения» и базируются на стратификации рисков в зависимости от степени модификации (от незначительной до трансгенеза) и приобретения ГМО свойств токсичности, инвазии или устойчивости [29].

В качестве источников регуляторных норм могут выступать как государство (через законодательную деятельность), так и профессиональное сообщество (через выработку рекомендаций и директив) [8]. Активное привлечение к разработке закона профессионального сообщества или принятие во внимание его мнения позволяют сделать регуляцию более гибкой и

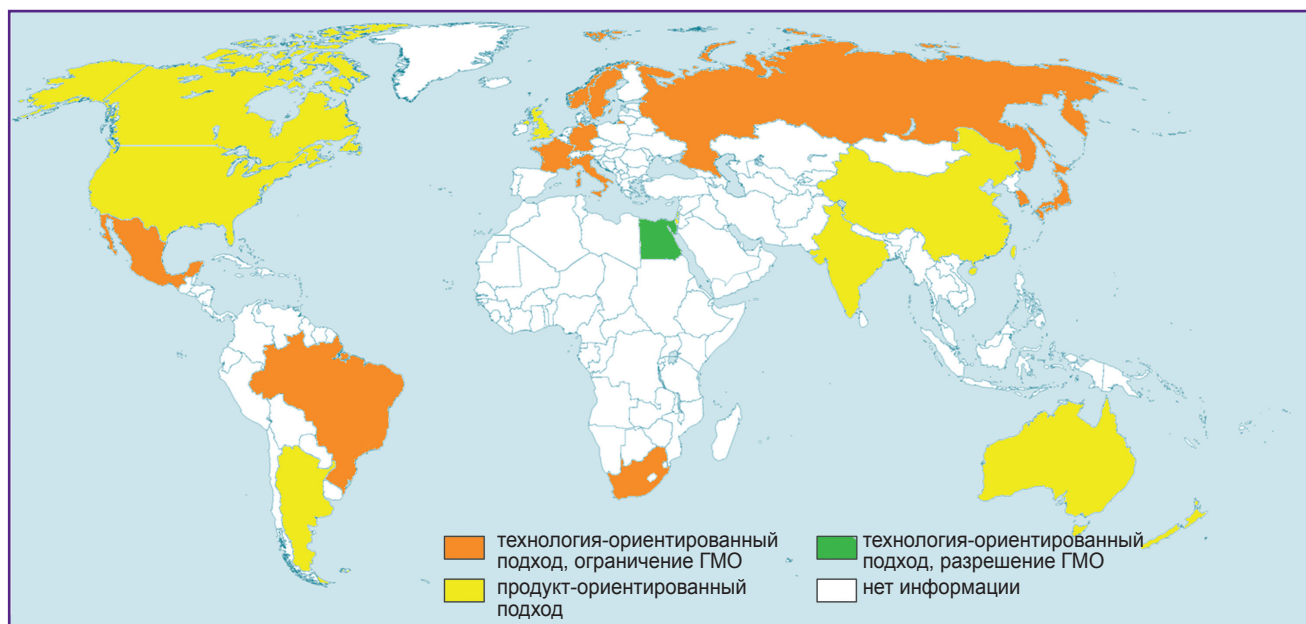


Рис. 1. Карта распределения соотношения продукт- и технология-ориентированных подходов для регуляции ГМО и ТРГ в отдельных странах мира

способной оперативно реагировать на изменение ситуации при сохранении темпов проведения исследований [8].

Помимо правовой регуляции ТРГ их применение во многом определяется совокупностью этических норм, принятых на международном уровне (Декларация о правах человека, Рекомендации по проведению клинических исследований), в рамках страны или профессионального сообщества (кодексы, рекомендации и пр.) [33–35]. Этические принципы применения ТРГ в основном касаются редактирования генома герминативных и эмбриональных клеток человека и животных, а также редактирования генома соматических клеток человека в терапевтических целях. Первостепенным этическим принципом при работе с ТРГ является оценка обоснованности проводимых исследований с учетом баланса позитивных и негативных последствий для социума, индивидуума или объекта, подвергающегося модификации [36]. Необходимость применения других этических принципов определяется объектом модификации. Стоит также отметить, что существующие этические нормы не являются универсальными для всех стран мира и во многом определяются социокультурными особенностями конкретных социумов и народов, что наряду с различием в правовых подходах к регуляции новых технологий затрудняет достижение международного консенсуса по вопросам контроля за применением ТРГ.

Глобально этическое и правовое регулирование применения ТРГ носят взаимодополняющий характер, различаясь источниками формирования норм и степенью детализации путей контроля безопасности.

Нормативно-правовое регулирование редактирования генома животных и растений в медицинских целях

Использование ТРГ для генной модификации микроорганизмов, животных и растений позволяет не только снизить остроту глобального дефицита пищи и чистой пресной воды, но и найти решение для многих медицинских проблем. Так, с помощью ТРГ можно повысить пищевую ценность сельскохозяйственных культур, обеспечить продукцию ими клинически значимых антигенов с целью пассивной иммунизации или увеличить доступность и безопасность органов для ксенотрансплантации от животных людям. В 2017 г. были опубликованы результаты применения технологии CRISPR/Cas9 для инактивации эндогенных ретровирусов и выключения генов главного комплекса гистосовместимости I типа в геноме свиньи с целью снижения отторжения трансплантированных органов животного иммунной системой организма-реципиента и уменьшения случаев развития опухолевых заболеваний, обусловленных наличием эндогенных ретровирусов в геноме свиней [18]. В настоящий момент органы этих свиней успешно проходят исследования в рамках экспериментальной трансплантации приматам.

Еще одним перспективным подходом применения ТРГ живых организмов (не человека) в интересах профилактической медицины является технология генетического дрейфа (gene drive), которая предположительно позволит контролировать распространение трансмиссивных заболеваний (малярии, лихорадок Денге, Зика и пр.) [4, 18].

Сам факт генетической модификации животных и растений и неуклонный рост таких событий [26] порождают ряд проблем: оценка безопасности полученных ГМО для человека, животных и окружающей среды, контроль за использованием и распространением ГМО [4], а также оценка правового статуса, особенно вследствие их гуманизации. Это делает необходимым выстраивание адекватного регулирования как самих ТРГ, так и полученных с их помощью продуктов. Многие страны уже выработали свои официальные позиции по данным вопросам.

Так, в США правовое регулирование направлено на конкретные биотехнологические продукты [37], а ключевым документом, регламентирующим биотехнологию, является Coordinated Framework for the Regulation of Biotechnology [38]. Безопасность организмов, модифицированных в медицинских целях, контролируют Food and Drug Administration (FDA) и Environmental Protection Agency (EPA). EPA оценивает безопасность модифицированного организма для окружающей среды, а FDA анализирует безопасность ГМО как источника питания и медицинских изделий для человека и животных с учетом возможных долгосрочных эффектов [28, 29]. Контроль над генетически-модифицированными насекомыми и их выпуском в окружающую среду в США осуществляет Animal and Plant Health Inspection Service (APHIS) [26].

В Канаде, Аргентине и Индии ГМО отдельно не регулируются. Опасность каждого конкретного ГМО для людей и окружающей среды оценивается индивидуально вне зависимости от способа его получения [29, 37, 39].

В Европейском союзе сложилась законодательная база, основанная на Директиве 2001/18/ЕС, регламентирующей применение технологии генной инженерии вне зависимости от характеристик конечного продукта [18, 40–42]. Предполагается, что отсроченные эффекты применения ТРГ недостаточно исследованы, поэтому все организмы, подвергнутые их воздействию, подлежат тщательному изучению и строгому контролю [32]. Многие страны, включая Австралию, Новую Зеландию и Китай, пока не определились с подходом к регулированию ТРГ и получению ГМО [37].

В Российской Федерации согласно Федеральным законам №149-ФЗ (от 17.12.1997), №7-ФЗ (от 10.01.2002) и №86-ФЗ (от 05.07.1996, в ред. от 29.06.2017) [43–45] преобладает подход, направленный на контроль технологии, а не конкретного продукта: запрещено выращивание, разведение и выпуск в окружающую среду организмов, геном которых был изменен с использованием методов генной инженерии и которые содержат

чужеродный генетический материал, за исключением выращивания и разведения таких организмов для проведения экспертиз и научно-исследовательских работ. Ввоз ГМО в страну не запрещен, однако Минздрав России и Росздравнадзор осуществляют контроль над ГМО, входящими в состав или используемыми при производстве лекарственных средств или изделий для медицинского применения [45].

На территории Евразийского экономического союза (ЕАЭС) отсутствует специальное регулирование ТРГ, однако существуют правовые нормы, регламентирующие регистрацию, оборот и использование ГМО вне зависимости от способа их создания, но с учетом потенциальных рисков применения для окружающей среды и человека [46].

Более подробный перечень законодательных норм и учреждений, регулирующих использование ТРГ с целью модификации генома растений и животных, а также оборот и применение полученных ГМО в отдельных странах, приведен в таблице, приложениях 1, 2.

Достаточно непростым с точки зрения этических принципов является создание линий животных с модификациями генома, провоцирующими их страдания и преждевременную гибель, однако, как правило, такие линии позволяют моделировать различные неизлечимые заболевания человека с целью поиска новых подходов к лечению, что в некоторой степени оправдывает проведение таких исследований.

Биоэтическое и правовое регулирование редактирования генома соматических клеток человека

Возможности ТРГ позволяют применять их и для модификации генома соматических клеток человека. Такие модификации могут быть внесены как в исследовательских целях для установления функций отдельных генов и белков [47–49], выяснения механизмов биологических процессов и выяснения этиологии и патогенеза заболеваний [50–52], так и для профилактики и терапии ранее не излечимых заболеваний. Редактирование генома соматических клеток человека в терапевтических целях возможно проводить как *ex vivo*, так и *in vivo*. На данном этапе развития науки модификация *ex vivo* предпочтительней, поскольку можно оценить ее эффективность и точность, а также обогатить популяцию клеток перед имплантацией [53]. Соматические клетки с модифицированным *ex vivo* геномом успешно применяются в клинических исследованиях по терапии ВИЧ-инфекции и болезни крови [17, 18], буллезного эпидермолиза [23] и онкологических заболеваний [22, 54].

Редактирование генома *in vivo* является практически единственным возможным подходом для слабо обновляющихся видов тканей (нервная, мышечная, миокард), хотя и не позволяет оценить эффективность и точность модификации целевых клеток, а также несет потенциальную угрозу модификации га-

мет [55]. Появляются данные о том, что в Китае начались первые клинические исследования применения системы CRISPR/Cas9 для коррекции нарушений в геноме соматических клеток *ex vivo* и *in vivo* [56], а фирма Editas Biotechnologies (США) планирует начать клиническое исследование с использованием данной системы *in vivo* для профилактики развития наследственного заболевания (сцепленного с полом амавроза Лебера) [57]. На стадии разработки находятся стратегии использования ТРГ *in vivo* с целью лечения гемофилии В, мукополисахаридоза I, муковисцидоза, миодистрофий и других наследственных патологий [50].

Разновидностью редактирования генома *in vivo* является профилактика наследственных заболеваний плода путем модификации его клеток *in utero*. Показано [58], что пренатальное вмешательство более эффективно предотвращает развитие наследственной патологии, чем редактирование генома новорожденного ребенка. При этом риск непредумышленной модификации половых клеток плода может быть снижен проведением процедуры на сроках развития плода после 14–15 нед, когда половые клетки уже пространственно обособлены от соматических [59, 60].

Для снижения вероятности умышленного или преднамеренного причинения вреда отдельным лицам и обществу в целом необходимо в ближайшее время адаптировать существующее законодательство или предложить новые законы, которые позволили бы эффективно регулировать данную быстро развивающуюся область науки. Основой такой законодательной базы могут служить директивы и рекомендации World Medical Association (WMA), Department of Health and Human Services (HHS) (США), Совета Европы и др. [34, 61–63], регламентирующие права пациента, общие положения и этические аспекты проведения клинических исследований. Результирующий документ в особом порядке должен контролировать исследование новых ТРГ (и способов доставки) для коррекции соматических патологий на безопасность для их исследователей и окружающей среды, а также на способность непредумышленного редактирования генома половых клеток человека *in vivo* [50, 64, 65].

Создание мировых стандартов проведения клинических исследований контролирует Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) [8]. Анализ существующих законов, а также потенциала самих ТРГ показал, что этические и правовые нормы, разработанные для клинических исследований генотерапевтических и клеточных продуктов, в основном подходят для регуляции редактирования генома соматических клеток человека в терапевтических целях [66]. Однако достаточно высокая вероятность случайной, нецелевой модификации ДНК (особенно при редактировании *in vivo*) требует введения дополнительных стандартов и методов контроля, которые пока не разработаны [50]. В то же время попытки приостановить прогрессирование или исцелить неизле-

Правовые институты и законодательные нормы, регулирующие использование технологий редактирования генома с целью модификации генома растений, животных, соматических и герминативных клеток человека в отдельных странах

Страны	Безопасность ГМО для окружающей среды	Безопасность ГМО для человека	Редактирование генома соматических клеток человека	Редактирование генома герминативных клеток, зиготы и эмбриона на ранних стадиях развития
В мире	UN (1, 2) [97]	CAC (FAO/WHO) (3) [97]	WMA, UNESCO, CIOMS, ISSCR (4–8) [98, 99]	WMA, UNESCO, CIOMS, ISSCR (4–8) [98–100]
США	USDA, EPA, APHIS (9–12, 14) [101]	FDA (11–14) [102]	HHS, NIH, HMD, RAC, FDA, IRB, IBC (13, 15–18) [50, 53, 103]	NIH, FDA, NBAC, HMD, CIRM (17, 19, 20) [50]
Канада	CFIA, EnC, PMRA (21–25) [104, 105]	CFIA, HC (26–28) [105]	HC (27, 29) [103, 106, 107]	ЗАПРЕЩЕНО! HC, RCNRT (30) [100, 106–108]
Бразилия	CTNBio, NBC (31) [39, 109]	CTNBio, NBC (31) [39, 109]	CTNBio, NBC, ANVISA, ACACT, CONEP (31–33) [103, 109]	ЗАПРЕЩЕНО! CTNBio, NBC, ANVISA, ACACT, CONEP (31–33) [109]
Аргентина	SALFF, CONABIA (34–38) [20]	SALFF, SENASA (39) [20]	NMH, ANMAT (37, 40) [110, 111]	?
ЕС	ECm, National competent authorities (41–44) [39, 109]	ECm, National competent authorities, SCFA, EFSA (41, 45) [39, 109, 111]	ECm, EMA, CAT, CHMP, NCA (46, 47, etc.) [50, 103, 112, 113]	ЗАПРЕЩЕНО! EMA, UNESCO, CoE, CoB (48–53) [50, 100, 113]
Великобритания	FERA, DEFRA, ACRE (41–44, 54, 55) [39, 114]	FERA, DEFRA, EFSA (41, 45) [39, 115]	GTAC, MHRA, HTA, BSGCT, DEFRA, HSE, SACGM (EU laws, U.K. Clinical Trials Regulations) [112, 113, 116]	HFEA (56, 57) [50, 100, 114, 117]
Франция	NASFE, HCB, CBMT (41–44, 58–60) [39]	ANSES, HCB, MSH, MHERI (41, 45, 61) [39]	NMA, HCB, CPPs (EU laws, 61, 62) [103, 112, 113, 118]	AoB (61, 63–65) [100, 107, 113, 119]
Германия	FOCPFS, CCBS (41–44, 63) [39]	FOCPFS (41, 45, 66, 67) [39]	PEI, FIDMD (EU laws, 68, 69) [103, 112, 113, 120]	ЗАПРЕЩЕНО! CECSCR, GFMC, GRCE (70–74) [100, 113, 121]
Швеция	SEPA, SAWM, SBoA, NBoF, SGTAB (41–44, 75–77) [39]	NFA, SGTAB (41, 45, 78, 79) [39]	MPA, SWEA, SGTAB, SEPA, EthC (EU laws, 80–83) [112, 113, 122, 123]	MHSA, NBHW, SNCB (48–53, 84–86) [113, 124, 125]
Китай	MoA, MoF, GAQIQ, BRI, GMOBC (87–93) [39]	MoH, MoA (91) [39]	MoH, MoST, CFDA (94–99) [126]	MoH, MoST, CFDA, NHFPC (94–96, 98, 100–104) [50, 100, 127]
Индия	MoEF, IMoA, DoB, RDAC, RCGM, GEAC, NBPGR (105–108) [128]	MoHFW, MoFPI, CCFS, NMAIF (109, 110) [128]	MoHFW, ICMR DoB, CDSO, DoST (111) [129, 130]	ICMR, DoB, NCSRT (111, 112) [100, 129]
Япония	MoE, MAFF, MEXT, METI (113–115) [39]	MHLW, FSC (116–118) [39]	MHLW (119–122) [103]	MHLW, MEXT (123, 124) [100, 103]
Южная Африка	DAFF, ExC, Registrar, AdC, SANBI, DEA (125, 126) [39]	DoH (125, 127, 128) [39]	DoH, NHREC, HPCSA, MCC (125, 129–136) [131]	DoH, NHREC (125, 129, 130, 135, 137) [131]
РФ	Россельхознадзор, Росприроднадзор (№149-ФЗ, 1997; №7-ФЗ, 2002; №86-ФЗ, 1996) [39, 43–45, 132]	Роспотребнадзор, Россельхознадзор, Минздрав, Росздравнадзор (№86-ФЗ, 1996) [39, 45, 132]	Минздрав РФ, Росздравнадзор (№180-ФЗ, 2016; 86-ФЗ, 1996; 323-ФЗ, 2011; 61-ФЗ, 2010) [45, 75, 77, 78, 132]	Минздрав РФ (№180-ФЗ, 2016; 86-ФЗ, 1996; 323-ФЗ, 2011; 61-ФЗ, 2010; 54-ФЗ, 2002; Приказ МЗ РФ №107н от 30.08.12) [45, 75, 77, 78, 91, 92, 132]

Примечание: расшифровку регулирующих организаций см. в Приложении 1; цифры в круглых скобках соответствуют нормативному акту, регулиющему данную область применения ТРГ в данной стране/мире, — см. Приложение 2; цифры в квадратных скобках — ссылки на первоисточники.

чимую ранее болезнь с использованием любой, пусть и несущей определенный риск здоровью технологии с нашей точки зрения этически оправданы и требуют более мягкого правового регулирования ТРГ для соматических клеток.

В сложившейся ситуации European Medicines Agency (EMA) заявило о проведении в ближайшее время дополнительных публичных слушаний с целью обновить существующие директивы (действующие 2001/20/ЕС и 2001/83/ЕС, дополнение №1394/2007 к Регламенту (ЕС) №726/2004) по проблеме использования клеток с отредактированным геномом [12].

В Великобритании регулирование генных и клеточных препаратов и одобрение проведения их клинических исследований осуществляют Gene Therapy Advisory Committee (GTAC) и отделы Department of Health & Social Care UK: Health and Safety Executive Scientific Advisory Committee on Genetically Modified Organisms, Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), Human Tissue Authority (HTA). Порядок проведения клинических исследований определяется U.K. Clinical Trials Regulations [67]. GTAC участвует в оценке и одобрении этических аспектов клинических исследований в области регенеративной медицины, HTA контролирует безопасность и этическую сторону вопроса оборота человеческих органов и тканей, а также лицензирует организации, принимающие в этом участие. MHRA контролирует производство и распространение перспективных медицинских изделий [50, 68, 69]. Значительную роль в Великобритании играет популяризация и общественное обсуждение новых медицинских технологий в рамках Public Engagement Day (День общественного участия), ежегодно организуемого одним из подразделений Department of Health & Social Care UK: British Society for Gene and Cell Therapy (BSGCT) [70].

В США контроль за проведением клинических исследований нового препарата для генной терапии или редактирования генома осуществляют NIH Recombinant DNA Advisory Committee (RAC), U.S. Food and Drug Administration и ее подразделения: Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) и Office of Tissues and Advanced Therapies. На уровне научных и медицинских учреждений дополнительный контроль выполняют локальные Institutional Review Board (IRB) и Institutional Biosafety Committee (IBC) [50]. RAC обеспечивает всестороннее обсуждение протокола исследования в обществе и среди экспертов, дает рекомендации по проведению клинических исследований и имеет право одобрять процедуру доставки рекомбинантных ДНК и компонентов ТРГ, в то время как IRB оценивает протоколы исследования, потенциальную пользу и риски его проведения и на основании этого одобряет проведение конкретного исследования в данном учреждении и включение в него испытуемых [50, 53]. CBER регулирует продукты и средства доставки для генной терапии, а после завершения клинического исследо-

вания FDA и CBER контролируют состояние участников исследований, чтобы вовремя выявить потенциальные отсроченные побочные эффекты [71]. Помимо этого The Cellular, Tissue and Gene Therapies Advisory Committee, финансируемый FDA, рассматривает и оценивает всю доступную информацию о безопасности, эффективности и надлежащем использовании генной и клеточной терапии широкого спектра патологических состояний. Контроль на нескольких уровнях увеличивает вероятность проведения всесторонней и непредвзятой экспертизы до начала и в ходе клинических исследований [50].

Food and Drug Administration как главным регулятором генно-инженерных продуктов (от плазмид до *ex vivo* модифицированных клеток) были изданы несколько сборников рекомендаций для исследователей: Points to Consider и Considerations for the Design of Early-Phase Clinical Trials of Cellular and Gene Therapy Products [72, 73].

Протоколы FDA в некоторых случаях позволяют проводить ускоренное одобрение испытываемых препаратов, в том числе из области клеточной терапии и регенеративной медицины, на основе предварительных результатов клинических исследований и данных, полученных из внешних источников (например, результаты исследований аналогичного препарата), или при наличии у препарата уникального потенциала для лечения тяжелого или угрожающего жизни заболевания [74].

В Сингапуре, Японии и Южной Корее регулирование клинических исследований генно-терапевтических препаратов во многом схоже с таковым в США. Как и в США, в этих странах существует механизм «условного одобрения» для продуктов регенеративной медицины [50].

В настоящее время законодательство в Китае еще не обеспечивает полного регулирования применения ТРГ в медицинских целях, поэтому в этой области используются руководящие принципы, разработанные China Food and Drug Administration (CFDA) и регламентирующие генную и клеточную терапию, а клинические и доклинические исследования проводятся по аналогии с такими же процедурами в США. Помимо CFDA в надзоре за применением ТРГ будет участвовать Health and Family Planning Commission (HFPC) [50].

В России пока не сформировано отдельного законодательного регулирования медицинского применения ТРГ, а в существующих законах нет в явном виде правил, регламентирующих применение данных технологий. Наиболее вероятная область медицинского применения ТРГ — редактирование генома соматических клеток *ex vivo* — попадает под регулирование Федерального закона №180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» и его подзаконных актов [75, 76].

Применение ТРГ в виде лекарственных средств для модификации генома *in vivo* или *in utero* может попасть в сферу регулирования Федеральных законов

№61-ФЗ и №86-ФЗ: «Об обращении лекарственных средств» [77] и «О государственном регулировании в области генно-инженерной деятельности» соответственно [45]. Стоит сказать, что применение ТРГ с целью редактирования соматических клеток человека *in vivo* и *ex vivo* в РФ также не противоречит и закону №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» в его нынешней редакции [78].

На территории Таможенного союза, как и в случае регуляции ГМО, отсутствует специальное регулирование терапевтических препаратов на основе ТРГ, однако препараты, полученные с помощью ТРГ, подпадают под действие правового акта «Правила проведения исследований биологических лекарственных средств на территории Евразийского экономического союза», утвержденного решением совета Евразийской экономической комиссии №89 от 03.11.2016 [79]. Данный нормативный акт раскрывает основные положения контроля за оборотом генотерапевтических препаратов, препаратов на основе соматических клеток и препаратов тканевой инженерии с учетом рисков их применения для окружающей среды и человека.

Более подробный перечень законодательных норм и институтов, регулирующих применение ТРГ в области редактирования генома соматических клеток человека в отдельных странах, см. в таблице.

Нормативно-правовое регулирование редактирования генома герминативных клеток, зиготы и эмбриона на ранних стадиях развития

Помимо редактирования соматических клеток ТРГ могут быть применены и для модификации генома половых клеток, зигот и эмбрионов с целью закрепле-

ния интересующих признаков в череде поколений. Вариантом создания наследуемой мутации является модификация ядра соматической клетки с последующим его переносом в яйцеклетку (*somatic cell nucleus transfer*) [28]. Эти технологии могут быть применены для профилактики и исцеления моногенных или мультифакториальных заболеваний с наследственным компонентом [80]. Еще одной потенциальной и достаточно спорной областью использования ТРГ считается внесение наследуемых модификаций в геном в попытках «улучшить» или адаптировать человеческое существо к условиям стремительно меняющегося мира. Безответственное и поспешное применение ТРГ в данной области с высокой вероятностью может породить социальное неравенство, дискриминацию, конфликты и возрождение евгеники [81].

Несмотря на то, что пока крайне мало известно о генетике «улучшений» [9, 50], в конце 2018 г. эта проблема перестала быть только теоретической. Так, в уже упомянутом выше случае рождения в Китае девочек-близнецов с измененным геномом редактирование проводилось не с целью исправления существующего генетического дефекта, а с целью «улучшения» природы человека [5]. Отсутствие законодательной базы, недостаточное понимание технических и этических последствий применения ТРГ сделали детей невольными заложниками тщеславного исследователя. Этот вопиющий случай должен многократно ускорить создание национальных и международных нормативно-правовых актов, вводящих мораторий на проведение подобных «исследований» под угрозой уголовного преследования.

Впрочем, не исключено, что через какое-то время, после определения границ дозволенного, разработ-

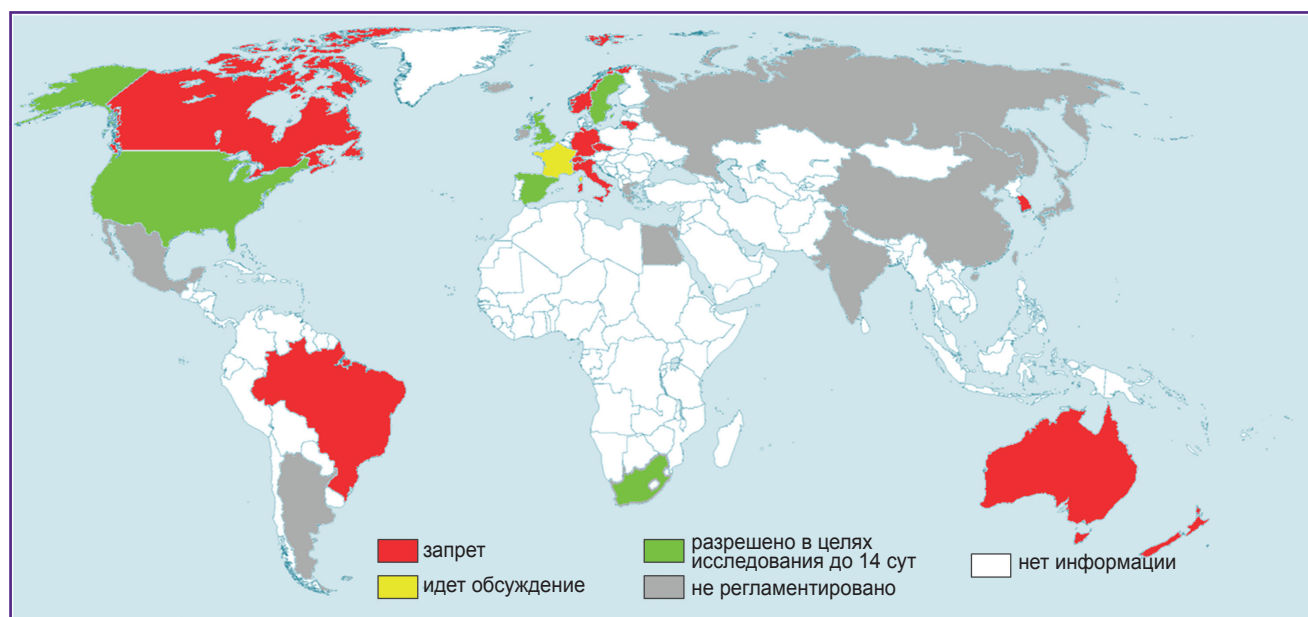


Рис. 2. Карта распределения политики отдельных стран в отношении геномного редактирования зигот, эмбриональных стволовых и герминативных клеток человека

ки правовых и этических норм и создания соответствующих институтов общество вернется к проблеме адаптации природы человека для преодоления проблем перенаселенности, изменения климата, ухудшения экологии, а также в связи с необходимостью осваивать новые среды обитания (водную, космическую и т.д.). Как бы то ни было, люди с модифицированным и немодифицированным геномом должны обладать равными правами и свободами в соответствии с положением Всемирной декларации прав человека [82].

Все вышесказанное позволяет сделать вывод, что данная область применения ТРГ в настоящее время является одной из самых спорных, поскольку порождает множество правовых и этических вопросов, причем часть из них обусловлена техническим несовершенством ТРГ: недостаточная точность и эффективность [83, 84], мозаицизм полученных эмбрионов и пр. Вкупе с этим отсутствие многолетних наблюдений за последствиями применения ТРГ не позволяет с уверенностью сказать, что модификация генома не приведет в отсроченной перспективе к развитию геномных аномалий и не отразится непредсказуемым образом на здоровье потомства [85]. На сегодняшний день очень трудно предсказать, как сложится жизнь близнецов с отредактированным геномом. Не исключено, что до момента определения правового статуса людей с модифицированным геномом государство может ограничить воспроизведение ими потомства.

Параллельно ТРГ с неясным правовым статусом сегодня существует широкий спектр действенных репродуктивных технологий (ЭКО с использованием донорских гамет и эмбрионов, технологии пренатальной диагностики), которые в принципе ставят под сомнение обоснованность применения ТРГ для внесения наследуемых модификаций в геном человека [86]. Все же в будущем после выработки соответствующих законодательных норм, по-видимому, ТРГ могут быть использованы для модификации герминативных клеток человека: при желании родителей остаться биологическими родителями и наличии хотя бы у одного из них наследственных заболеваний [87].

Стоит отметить, что в профессиональном сообществе растет толерантность к идее внесения наследуемых изменений в геном человека, но лишь с целью лечения или профилактики тяжелых заболеваний. При этом проводятся параллели между коррекцией поврежденных генов эмбриона и хирургическим вмешательством с целью сохранения жизни и здоровья. В то же время подчеркивается, что все вносимые изменения не должны приводить к расколу в обществе, дискриминации и ухудшению генетических характеристик человека [88]. В этом свете любые работы, целью которых является рождение детей с «улучшениями», считаются недопустимыми.

Основные этические и правовые акты, регламентирующие редактирование генома герминативных

клеток и клеток эмбриона человека, прежде всего должны недвусмысленно различать использование ТРГ в исследовательских целях, в целях клинического применения данной технологии для коррекции геномных нарушений, вызывающих заболевание, или же с целью неправомерного внесения избыточных модификаций.

Угроза необдуманного применения ТРГ вполне обоснованно привела к тотальному запрету генетической модификации эмбрионов (по данным на 2014 г.) в большинстве стран с развитыми генетическими технологиями (Европа, Канада, Австралия, Бразилия, Индия, Китай, Япония и Южная Корея) [89]. Однако со временем ряд государств (Франция, Канада, Китай, Индия, Япония) запустили публичное обсуждение научных и этических вопросов, связанных с применением ТРГ для внесения наследуемых геномных модификаций [8, 12, 57, 90], или же сделали регуляторное послабление для модификации половых клеток и эмбрионов человека и работы с ними до 14 сут в исследовательских целях (Великобритания, Швеция) (рис. 2) [50]. Однако внесение любых наследуемых модификаций генома с целью рождения ребенка по-прежнему запрещено во всех странах с развитым регулированием в области генных технологий [50, 66].

Довольно неоднозначная правовая ситуация сложилась в США. С одной стороны, запрещено использовать государственное финансирование для исследований, сопровождающихся уничтожением эмбрионов человека, а FDA запрещено утверждать клинические исследования наследуемых генетических модификаций [16, 66, 80]. С другой стороны, большое количество исследовательских проектов, связанных с наследуемым редактированием генома и имеющих прямой выход в клинику, одобряются FDA и получают частное финансирование. Согласно комментарию Национальной академии наук (National Academy of Sciences) и Национального института здоровья (National Institute of Health) США, трансляция данных технологий в клинику «возможна, но только после гораздо большего объема исследований», «только по веским причинам и под строгим надзором» с учетом баланса всех рисков и возможных преимуществ [80, 87]. По-видимому, в будущем редактирование генома эмбриона в медицинских целях будет находиться под контролем FDA, которое будет выдавать разрешения на модификацию после тщательной оценки доклинических и клинических данных в каждом конкретном случае.

Некоторые страны (Китай, Индия, Япония, Ирландия) пока еще не выработали законов, регулирующих внесение наследуемых изменений в геном, и руководствуются в этой области лишь руководящими принципами (т.е. сводом правил, сформулированных основными национальными научными группами) [50].

Нормативно-правовое регулирование редактирования эмбрионов человека в Китае осуществляется «Регуляторными нормами по исследованию

эмбрионов и *in vitro* фертилизации», выданными China Ministry of Health и Health and Family Planning Commission [50]. Однако низкий социальный статус эмбриона человека в Китае (не считается полноценным человеком), привлечение частных лабораторий в сферу наследственного редактирования человека в медицинских целях и стремление Китая решить экономические, социальные и политические проблемы в том числе и неоднозначными методами уже привели к рождению в этой стране детей с «улучшенным» геномом вопреки существующим международным этическим и правовым нормам [5].

Угроза новых злоупотреблений ТРГ сохраняется, причем они возможны не только в Китае, но и в других странах с недостаточно развитым или отсутствующим законодательством в области генных технологий, каковыми являются большинство стран африканского континента [81].

В Российской Федерации внесение наследуемых модификаций в геном человека, как и редактирование генома соматических клеток, не регламентированы и прямого запрета на модификацию генома эмбриона и половых клеток человека в существующем законодательстве нет. Разрешено создание эмбрионов с целью лечения бесплодия [91], однако запрещено клонирование человека [92]. По-видимому, при внесении наследуемых модификаций в геном человека на территории РФ следует придерживаться международных рекомендаций и правовых позиций (ISSCR, European Court of Human Rights) [93, 94]: осуществлять редактирование генома герминативных клеток или эмбриона человека только в случае крайней необходимости и только в исследовательских целях; поддерживать жизнеспособность модифицированных эмбрионов не более 14 дней.

Мировые религии тоже не остались в стороне от общественной дискуссии по проблемам наследуемого редактирования генома и более подробно с позициями их представителей можно ознакомиться в работах [28, 81]. Стоит лишь отметить, что спектр точек зрения очень широк: от недопустимости до необходимости «совершенствования» природы человека, что в будущем неизбежно отразится в различном уровне развития и использования данной технологии в разных странах, культурах и системах регулирования. Подробный перечень законодательных норм и институтов, регулирующих применение ТРГ для внесения наследуемых изменений в геном человека в странах с наиболее развитым законодательством в области генных технологий, приведен в таблице.

В целом мировая политика в сфере редактирования генома эмбрионов на сегодняшний день такова: модификация зародышевой линии человека недопустима, поскольку пока не накоплено достаточного опыта применения ТРГ на тканях человека и животных (включая приматов). Однако для исключения случаев повторного неправомерного использования ТРГ должны быть разработаны соответствующие на-

циональные и международные нормативно-правовые акты, недвусмысленно регламентирующие порядок применения ТРГ в области наследуемого редактирования генома и предусматривающие строгую юридическую ответственность за его нарушение [9, 95].

Заключение

Появившиеся недавно ТРГ, возможно, позволят реализовать самые смелые мечты человечества о долголетию и освоении космического пространства. Однако развитие таких мощных технологий таит в себе и множество опасностей для экологии и человеческого общества. В связи с этим требуется разработка гибких и действенных инструментов регулирования и контроля, не препятствующих применению безопасных и эффективных подходов в области редактирования генома и блокирующих необоснованное и рискованное применение ТРГ. Возможной конструктивной позицией для минимизации потенциальных рисков при сохранении темпов развития технологий является снятие запретов на их применение в исследовательских целях; строгий контроль над использованием в сельском хозяйстве растений и животных, подвергнутых генетической модификации; временный полный мораторий на клиническое применение ТРГ. Накопление научного и практического опыта позволит оценить отдаленную безопасность данных технологий, а разработка новых инструментов и протоколов контроля безопасности даст возможность постепенно расширять области применения и снимать введенные ограничения.

Крайне важным на современном этапе является гармонизация представлений о границах допустимого использования ТРГ в глобальном масштабе с заключением договоренностей между странами для поддержания глобальной биобезопасности и создания наднациональной регуляции данных технологий. Инициатором заключения таких соглашений могла бы выступить некая авторитетная международная организация (например, UN или WHO), контролирующая безопасное совершенствование ТРГ. Первые шаги к организации контроля международного применения ТРГ были сделаны на конференции CRISPRcon 2017 [96] и саммитах, посвященных редактированию генома человека [10, 11], где поднимались проблемы неправомерного использования ТРГ (евгеника и биотерроризм). Мы полагаем, что международное сотрудничество и публичное обсуждение биоэтических и правовых аспектов применения ТРГ с принятием соответствующих нормативных документов может быть оптимальной альтернативой частичному или полному запрету использования этих перспективных технологий.

Финансирование исследования. Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (грант №19-75-30007).

Конфликт интересов. У авторов нет конфликта интересов.

АББРЕВИАТУРЫ РЕГУЛИРУЮЩИХ ОРГАНИЗАЦИЙ

ACACT — ANVISA Chamber for Advanced Cell Therapy; **ACRE** — Advisory Committee on the Release to the Environment; **AdC** — Advisory Committee; **ANMAT** — National Agency of Medicines, Food and Medical Technology; **ANSES** — Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety; **ANVISA** — National Agency for Health Surveillance; **AoB** — Agency of Biomedicine; **APHIS** — Animal and Plant Health Inspection Service; **BRI** — Biotechnology Research Institute; **BSGCT** — British Society for Gene and Cell Therapy; **CAC** — Codex Alimentarius Commission; **CAT** — Committee for Advanced Therapy; **CBMT** — Committee for Biological Monitoring of the Territory; **CCBS** — Central Committee for Biological Safety; **CCFS** — Central Committee for Food Standards; **CDSO** — Central Drugs Standard Organization; **CECSCR** — Central Ethics Commission on Stem Cell Research; **CFDA** — China Food and Drug Administration; **CFIA** — Canadian Food Inspection Agency; **CHMP** — Committee for Human Medicinal Products; **CIOMS** — Council for International Organizations of Medical Sciences; **CIRM** — California Institute for Regenerative Medicine; **CoB** — Committee on Bioethics; **CoE** — Council of Europe; **CONABIA** — National Advisory Committee on Agricultural Biotechnology; **CONEP** — National Research Ethics Committee; **CPPs** — Local Committee for Protection of People; **CTNBio** — National Technical Commission; **DAFF** — Department of Agriculture, Forestry and Fisheries; **DEA** — Department of Environmental Affairs; **DEFRA** — Department for Environment, Food and Rural Affairs; **DoB** — Department of Biotechnology; **DoH** — Department of Health; **DoST** — Department of Science and Technology; **EFSA** — Food Standards Agency, European Food and Safety Authority; **EPA** — Environmental Protection Agency; **EthC** — Ethics Committee; **ExC** — Executive Council; **FAO** — Food and Agriculture Organization (WHO); **FDA** — Food and Drug Administration; **FSC** — Food Safety Commission; **ECm** — European Commission; **EFSA** — European Food and Safety Authority; **EMA** — European Medicines Agency; **EnC** — Environment Canada; **FERA** — The Food & Environment Research Agency; **FIDMD** — Federal Institute for Drugs and Medical Devices; **FOCPFS** — Federal Office of Consumer Protection and Food Safety; **GAQIQ** — General Administration of Quality Supervision, Inspection and Quarantine; **GEAC** — Genetic Engineering Approval Committee; **GMOBC** — GMO Biosafety Committee; **GTAC** — Gene Therapy Advisory Committee; **HC** — Health Canada; **HCB** — High Council for Biotechnologies; **HFEA** — Human Fertilisation and Embryology Authority; **HHS** — Department of Health and Human Services; **HMD** — Health and Medicine Division; **HPCSA** — Health Professions Council of South Africa; **HTA** — Human Tissue Authority; **IBC** — Institutional Biosafety Committee; **ICMR** — Indian Council of Medical Research; **IMoA** — Ministry of Agriculture (India); **IRB** — Institutional Review Board; **ISSCR** — International Society for Stem Cell Research; **MAFF** — Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries; **MCC** — Medicines Control Council; **METI** — Ministry of Economy, Trade and Industry; **MEXT** — Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology; **MHLW** — Ministry of Health, Labour and Welfare; **MHERI** — Ministry of Higher Education, Research and Innovation; **MHRA** — Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency; **MHSA** — Ministry of Health and Social Affairs; **MoA** — Ministry of Agriculture; **MoE** — Ministry of the Environment; **MoEF** — Ministry of Environment and Forests; **MoF** — Ministry of Forestry; **MoFPI** — Ministry of Food Processing Industries; **MoH** — Ministry of Health; **MoHFW** — Ministry of Health and Family Welfare; **MoST** — Ministry of Science and Technology; **MPA** — Medical Products Agency; **MSH** — Ministry for Solidarity and Health; **NASFE** — National Agency on Sanitary, Food, Environmental, and Workplace Safety; **NBAC** — National Bioethics Advisory Commission; **NBC** — National Biosafety Council; **NBHW** — National Board of Health and Welfare; **NBoF** — The National Board of Forestry; **NBPGR** — National Bureau of Plant Genetic Resources; **NCA** — National Competent Authorities; **NCSRT** — National Apex Committee for Stem Cell Research and Therapy; **NFA** — National Food Agency; **NHFPC** — National Health and Family Planning Commission; **NHREC** — National Human Research Ethics Council; **NIH** — National Institutes of Health; **NMA** — National Medicine Agency; **NMAIF** — National Monitoring Agency for Irradiation of Food; **NMH** — National Ministry of Health; **PEI** — Paul-Ehrlich-Institut; **PMRA** — Pest Management Regulatory Agency; **RAC** — Recombinant DNA Advisory Committee; **RCGM** — Review Committee on Genetic Manipulation; **RCNRT** — Royal Commission on New Reproductive Technologies; **RDAC** — Recombinant DNA Advisory Committee; **SALFF** — Secretary of Agriculture, Livestock, Fisheries and Food; **SANBI** — South African National Biodiversity Institute; **SAWM** — Swedish Agency for Marine and Water Management; **SBoA** — Swedish Board of Agriculture; **SCAGM** — Scientific Advisory Committee on Genetically Modified Organisms; **SCFA** — Standing Committee on the Food Chain and Animal Health; **SENASA** — National Service of Agricultural and Food Health and Quality; **SEPA** — Swedish Environmental Protection Agency; **SGTAB** — Swedish Gene Technology Advisory Board; **SNCB** — Swedish National Council of Bioethics; **SWEA** — Swedish Working Environment Authority; **UN** — United Nations; **UNESCO** — United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization; **USDA** — United States Department of Agriculture; **WHO** — World Health Organization; **WMA** — World Medical Association.

НОРМАТИВНЫЕ АКТЫ, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ПРИМЕНЕНИЕ ТРГ

1 — Cartagena Protocol on Biosafety; 2 — The Guidance Framework for Testing Genetically Modified Mosquitoes; 3 — Guideline for the Conduct of Food Safety Assessment of Foods Derived from Recombinant-DNA Plants/Animals/Microorganisms; 4 — World Medical Association's Declaration of Helsinki; 5 — Universal Declaration on Bioethics and Human Rights; 6 — International Ethical Guidelines for Health-Related Research Involving Humans; 7 — Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation; 8 — Updated Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation; 9 — National Environmental Policy Act; 10 — Toxic Substances Control Act; 11 — Coordinated Framework for the Regulation of Biotechnology; 12 — Plant Protection Act; 13 — Federal Food, Drug, and Cosmetic Act; 14 — Coordinated Framework for the Regulation of Biotechnology; 15 — Public Health Act; 16 — Belmont Report; 17 — Guidelines for Human Embryonic Stem Cell Research; 18 — NIH Guidelines for Research Involving

Recombinant or Synthetic Nucleic Acid Molecules; 19 — Scientific and Medical Accountability Standards; 20 — Statement on NIH Funding of Research using Gene-Editing Technologies in Human Embryos; 21 — Health of Animals Act; 22 — Plant Protection Act; 23 — Seeds Act; 24 — Fertilizers Act; 25 — Pest Control Products Act; 26 — Food and Drugs Act; 27 — Food and Drugs Regulations; 28 — Guidelines for the Safety Assessment of Novel Foods; 29 — Canada Health Act; 30 — Assisted Human Reproduction Act; 31 — Law No.11, 105 of March 24, 2005; 32 — Decree #5591; 33 — ANVISA Board Resolutions #56/2010 & #9/2011; 34 — Law on Seeds and Phylogenetic Creations; 35 — Law on the Promotion of the Development and Production of Modern Biotechnology; 36 — General Law on the Environment; 37 — Regulation No.7075/2011; 38 — Regulation No.173/2015; 39 — Resolution No.412/2002; 40 — Regulations No. 6677/10, 1480/11; 41 — Directive 2001/18/EC; 42 — Directives 2009/41/EC, 90/220/EC; 43 — Regulations No.1946/2003; 44 — Court of Justice of the European Union Judgment in Case C-528/16; 45 — Regulations No.178/2002, 1829/2003, 1830/2003, 852/2004, 853/2004, 503/2013; 46 — Directives No.2001/20/EC (replaced by Regulation EU No.536/2014), 2001/83/EC, 2002/98/EC, 2002/623/EC, 2003/63/EC, 2004/23/EC, 2009/120/EC, 1394/2007/EC; 47 — Regulation No.726/2004; 48 — The Oviedo Convention; 49 — The Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being; 50 — Embryo Act; 51 — Report of the IBC on Updating Its Reflection on the Human Genome and Human Rights; 52 — Directive 98/44/EC; 53 — Statement on Genome Editing Technologies; 54 — Environmental Protection Act 1990; 55 — Genetically Modified Organisms (Deliberate Release) Regulations 2002; 56 — Human Fertilisation and Embryology (HFE) Act 1990 (updated 2008); 57 — HFEA's Code of Practice; 58 — Law 2008-595; 59 — Environmental Code; 60 — Rural Code; 61 — Public Health Code; 62 — Decree No.2012-1236; 63 — Code Civil; 64 — Law No.94-654 (1994, 2004, 2011); 65 — Law 2011-814; 66 — Genetic Engineering Act (1993, 2004); 67 — Act on Pharmaceutical Drugs; 68 — German Medicinal Products Act; 69 — Third Notification on Clinical Trials of Medicinal Products for Human Use; 70 — Embryo Protection Law (1990 2001, 2011); 71 — Stem Cell Act; 72 — German Embryo Protection Act; 73 — Adoption Brokerage Law; 74 — Guideline of the German Federal Medical Chamber; 75 — Environmental Code 2018; 76 — Regulation SFS 2002:1086; 77 — Environmental Oversight Regulation; 78 — Foodstuffs Act; 79 — Foodstuffs Regulation; 80 — LVFS 1995:3; 81 — LVFS 1962:2; 82 — Ordinance (2002:1086); 83 — Ethical Review of Research Involving Humans (2003:460); 84 — The Act on Measures for Purposes of Research or Treatment using Fertilized Human Ova (1991:115); 85 — The Genetic Integrity Act (2006:351); 86 — Statement of Opinion on Embryonic Stem Cell Research (03/2002); 87 — PRC Agriculture Law; 88 — PRC Law on Seeds; 89 — PRC Law on Fisheries; 90 — PRC Law on the Environment; 91 — Regulations on Administration of Agricultural Genetically Modified Organisms Safety; 92 — Measures for Examination and Approval of Processing Agricultural GMO; 93 — Administrative Measures for Safety Control over Genetic Engineering; 94 — Drug Administration Law; 95 — Regulations on Ethical Review of Biomedical Research Involving Human Subjects; 96 — Regulations on Clinical Use of Medical Technologies; 97 — Guidance for Human Gene Therapy Research and Its Products; 98 — Guidelines for Ethical Review of Drug Clinical Trials; 99 — Guiding Principles for Human Gene Therapy Clinical Trials; 100 — Guidelines on Human Assisted Reproductive Technologies; 101 — Guidelines on Human Embryonic Stem Cell Research; 102 — Regulations on Stem Cell Clinical Research (Trial); 103 — Ethical Guiding Principles on Human Embryonic Stem Cell Research; 104 — Notification on Self-Evaluation and Self-Correction Work; 105 — Environment Protection Act; 106 — Seed Bill; 107 — Regulations and Guidelines for Recombinant DNA Research and Biocontainment; 108 — Guidelines for Research in Transgenic Crops; 109 — Prevention of Food Adulteration Act; 110 — Food Safety and Standards Bill; 111 — Ethical Guidelines for Biomedical Research on Human Participants; 112 — National Guidelines for Stem Cell Research; 113 — Basic Matters Ordinance No.1 of 2003; 114 — Ordinance to Designate Measures to Prevent Dispersal of GMOs During Their Industrial Use Among Type 2 Use; 115 — Ordinance to Designate Measures to Prevent Dispersal of GMOs During Their Type 2 Use for Research and Development Purposes; 116 — Pharmaceutical Affairs Act; 117 — Food Sanitation Law; 118 — Food Safety Basic Law; 119 — Act on the Safety of Regenerative Medicine; 120 — Pharmaceuticals and Medical Devices Act; 121 — Guidelines for Ensuring of Quality and Safety of GT Products; 122 — Guidelines for Gene Therapy Clinical Research; 123 — Ethical Guidelines for Human Genome and Gene Analysis; 124 — Guidelines for Derivation and Utilization of Human Embryonic Stem Cells; 125 — Genetically Modified Organisms Act 1997; 126 — National Environmental Management Biodiversity Act; 127 — Consumer Protection Act; 128 — Foodstuffs, Cosmetics and Disinfectants Act; 129 — Bill of Rights; 130 — National Health Act; 131 — Health Professions Act; 132 — Medicines and Related Substances Control Act; 133 — Medical Innovation Bill; 134 — Code of Ethics; 135 — Regulations Regarding the General Control of Human Bodies, Tissue, Blood, Blood Products and Gametes; 136 — ICH Harmonised Tripartite Guidelines; 137 — Regulations Regarding Artificial Fertilisation and Related Matters.

Литература/References

1. Bhat S.A., Malik A.A., Ahmad S.M., Shah R.A., Ganai N.A., Shafi S.S., Shabir N. Advances in genome editing for improved animal breeding: a review. *Vet World* 2017; 10(11): 1361–1366, <https://doi.org/10.14202/vetworld.2017.1361-1366>.
2. Donohoue P.D., Barrangou R., May A.P. Advances in industrial biotechnology using CRISPR-Cas systems. *Trends Biotechnol* 2018; 36(2): 134–146, <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2017.07.007>.
3. Wang C.X., Cannon P.M. Clinical applications of genome editing to HIV cure. *AIDS Patient Care STDS* 2016; 30(12): 539–544, <https://doi.org/10.1089/apc.2016.0233>.

4. Hammond A.M., Kyrou K., Bruttini M., North A., Galizi R., Karlsson X., Kranjc N., Carpi F.M., D'Aurizio R., Crisanti A., Nolan T. The creation and selection of mutations resistant to a gene drive over multiple generations in the malaria mosquito. *PLoS Genet* 2017; 13(10): e1007039, <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007039>.

5. Cyranoski D. The CRISPR-baby scandal: what's next for human gene-editing. *Nature* 2019; 566(7745): 440–442, <https://doi.org/10.1038/d41586-019-00673-1>.

6. Zayner J. URL: <https://www.indiegogo.com/projects/diy-crispr-kits-learn-modern-science-by-doing>.

7. Berg P., Singer M.F. The recombinant DNA controversy: twenty years later. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92(20): 9011–9013, <https://doi.org/10.1073/pnas.92.20.9011>.

8. Charo R.A. The legal and regulatory context for human gene editing. *Issues in Science and Technology* 2016; 32(3): 39–44.
9. Baltimore D., Berg P., Botchan M., Carroll D., Charo R.A., Church G., Corn J.E., Daley G.Q., Doudna J.A., Fenner M., Greely H.T., Jinek M., Martin G.S., Penhoet E., Puck J., Sternberg S.H., Weissman J.S., Yamamoto K.R. A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification. *Science* 2015; 348(6230): 36–38, <https://doi.org/10.1126/science.aab1028>.
10. The National Academies of Sciences, Engineering, Medicine. *International Summit on Human Gene Editing: a global discussion*. 2015. URL: <https://www.nap.edu/read/21913/chapter/1>.
11. The National Academies of Sciences, Engineering, Medicine. *Statement by the organizing committee of the Second International Summit on Human Genome Editing*. 2018. URL: <http://www8.nationalacademies.org/onpinews/newsitem.aspx?RecordID=11282018b>.
12. Allen & Overy. *Regulating CRISPR genome editing in humans: where do we go from here?* 2017. URL: <http://www.allenoverly.com/publications/en-gb/Pages/August-2017-Regulating-CRISPR-genome-editing-in-humans-where-do-we-go-from-here-.aspx>.
13. Nesbit R. It's time for rational regulation. *The Biologist* 2017; 64(4): 10. URL: <https://thebiologist.rsb.org.uk/biologist-opinion/159-biologist/opinion/1789-it-s-time-for-rational-regulation>.
14. Ishii T., Pera R.A.R., Greely H.T. Ethical and legal issues arising in research on inducing human germ cells from pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell* 2013; 13(2): 145–148, <https://doi.org/10.1016/j.stem.2013.07.005>.
15. Bio-IT World Staff. *How the world's governments have regulated human genome editing*. 2016. URL: <http://www.bio-itworld.com/2016/1/25/how-worlds-governments-have-regulated-human-genome-editing.html>.
16. Wired. *CRISPR gene-editing gets rules. Well, guidelines, really*. 2015. URL: <https://www.wired.com/2015/12/crispr-gene-editors-get-the-beginning-of-some-rules/>.
17. Blackwell T. *End Canada's criminal ban on contentious CRISPR gene-editing research, major science group urges*. 2017. URL: <https://nationalpost.com/health/end-canadas-criminal-ban-on-contentious-crispr-gene-editing-research-major-science-group-urges>.
18. McNally K. *The future of genome editing and how it will be regulated*. 2017. URL: <https://phys.org/news/2017-01-future-genome.html>.
19. European Medicines Agency. *Accelerated assessment*. 2016. URL: <https://www.ema.europa.eu/human-regulatory/marketing-authorisation/accelerated-assessment>.
20. Sipp D. Conditional approval: Japan lowers the bar for regenerative medicine products. *Cell Stem Cell* 2015; 16(4): 353–356, <https://doi.org/10.1016/j.stem.2015.03.013>.
21. Biffi A., Montini E., Liorioli L., Cesani M., Fumagalli F., Plati T., Baldoli C., Martino S., Calabria A., Canale S., Benedicenti F., Vallanti G., Biasco L., Leo S., Kabbara N., Zanetti G., Rizzo W.B., Mehta N.A., Cicalese M.P., Casiraghi M., Boelens J.J., Del Carro U., Dow D.J., Schmidt M., Assanelli A., Neduva V., Di Serio C., Stupka E., Gardner J., von Kalle C., Bordignon C., Ciceri F., Rovelli A., Roncarolo M.G., Aiuti A., Sessa M., Naldini L. Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy benefits metachromatic leukodystrophy. *Science* 2013; 341(6148): 1233158, <https://doi.org/10.1126/science.1233158>.
22. Davila M.L., Sadelain M. Biology and clinical application of CAR T cells for B cell malignancies. *Int J Hematol* 2016; 104(1): 6–17, <https://doi.org/10.1007/s12185-016-2039-6>.
23. Hirsch T., Rothoef T., Teig N., Bauer J.W., Pellegrini G., De Rosa L., Scaglione D., Reichelt J., Klausegger A., Kneisz D., Romano O., Secone Seconetti A., Contin R., Enzo E., Jurman I., Carulli S., Jacobsen F., Luecke T., Lehnhardt M., Fischer M., Kueckelhaus M., Quaglino D., Morgante M., Bicciato S., Bondanza S., De Luca M. Regeneration of the entire human epidermis using transgenic stem cells. *Nature* 2017; 551(7680): 327–332, <https://doi.org/10.1038/nature24487>.
24. Waltz E. USDA approves next-generation GM potato. *Nat Biotechnol* 2015; 33(1): 12–13, <https://doi.org/10.1038/nbt0115-12>.
25. Fagan J. *Summary of the tryptophan toxicity incident*. URL: http://www.nemsn.org/Articles/summary_tryptophan%20Fagan.htm.
26. FDA. *Regulation of intentionally altered genomic DNA in animals*. 2017. URL: <https://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/ucm113903.pdf>.
27. GMO FAQs. *How are governments regulating CRISPR and new breeding technologies (NBTs)?* URL: <https://gmo.geneticliteracyproject.org/FAQ/how-are-governments-regulating-crispr-and-new-breeding-technologies-nbts/>.
28. Carroll D., Charo R.A. The societal opportunities and challenges of genome editing. *Genome Biol* 2015; 16(1): 242, <https://doi.org/10.1186/s13059-015-0812-0>.
29. Sprink T., Eriksson D., Schiemann J., Hartung F. Regulatory hurdles for genome editing: process- vs. product-based approaches in different regulatory contexts. *Plant Cell Rep* 2016; 35(7): 1493–1506, <https://doi.org/10.1007/s00299-016-1990-2>.
30. Araki M., Ishii T. Towards social acceptance of plant breeding by genome editing. *Trends Plant Sci* 2015; 20(3): 145–149, <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2015.01.010>.
31. Barton J., Crandon J., Kennedy D., Miller H. A model protocol to assess the risks of agricultural introductions: a risk-based approach to rationalizing field trial regulations. *Nat Biotechnol* 1997; 15(9): 845–848, <https://doi.org/10.1038/nbt0997-845>.
32. Huang S., Weigel D., Beachy R.N., Li J. A proposed regulatory framework for genome-edited crops. *Nat Genet* 2016; 48(2): 109–111, <https://doi.org/10.1038/ng.3484>.
33. *HG.org*. 2019. URL: <https://www.hg.org/ethics.html>.
34. World Medical Association. Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013; 310(20): 2191–2194, <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>.
35. World Medical Association. *Medical ethics manual*. 2015. URL: https://www.wma.net/wp-content/uploads/2016/11/Ethics_manual_3rd_Nov2015_en.pdf.
36. Rossant J. Gene editing in human development: ethical concerns and practical applications. *Development* 2018; 145(16): dev150888, <https://doi.org/10.1242/dev.150888>.
37. Schuttelaar and Partners. *The regulatory status of new breeding techniques in countries outside the European Union*. 2015. URL: <https://www.nbtplatform.org/background-documents/rep-regulatory-status-of-nbts-ouster-the-eu-june-2015.pdf>.
38. U.S. Environmental Protection Agency. *Modernizing the regulatory system for biotechnology products: final version of*

- the update to the coordinated framework for the regulation of biotechnology. 2017. URL: <https://www.epa.gov/regulation-biotechnology-under-tsca-and-fifra/modernizing-regulatory-system-biotechnology-products>.
39. Library of Congress. *Restrictions on genetically modified organisms*. 2014. URL: <https://www.loc.gov/law/help/restrictions-on-gmos/index.php>.
40. Jin S. *The ethical implications of a new gene editing technique*. 2015. URL: <https://www.weforum.org/agenda/2015/03/the-ethical-implications-of-a-new-gene-editing-technique/>.
41. Peschin S. *How should we regulate genome editing?* 2017. URL: <https://www.weforum.org/agenda/2017/05/how-should-we-regulate-genome-editing/>.
42. Court of Justice of European Union. *Organisms obtained by mutagenesis are GMOs and are, in principle, subject to the obligations laid down by the GMO Directive*. 2018. URL: <https://curia.europa.eu/jcms/upload/docs/application/pdf/2018-07/cp180111en.pdf>.
43. Федеральный закон РФ от 17.12.1997 №149-ФЗ «О семеноводстве». Собрание законодательства РФ 1997, №51, ст. 5715. *Federal'nyy zakon RF ot 17.12.1997 No.149-FZ "O semenovodstve"*. Sbornie zakonodatel'stva RF 1997, No.51, st. 5715 [Federal Law of the Russian Federation dated December 17, 1997 No.149-FZ "On seed production". Legislative Acts of the Russian Federation 1997, No.51, Art. 5715].
44. Федеральный закон РФ от 10.01.2002 №7-ФЗ «Об охране окружающей среды». Собрание законодательства РФ 2002, №47, ст. 4659. *Federal'nyy zakon RF ot 10.01.2002 No.7-FZ "Ob okhrane okruzhayushchey sredy"*. Sbornie zakonodatel'stva RF 2002, No.47, st. 4659 [Federal Law of the Russian Federation dated January 10, 2002 No.7-FZ "On environmental protection". Legislative Acts of the Russian Federation 2002, No.47, Art. 4659].
45. Федеральный закон РФ от 05.07.1996 (в ред. от 29.06.2017) №86-ФЗ «О государственном регулировании в области генно-инженерной деятельности». Собрание законодательства РФ 1996, №28, ст. 3348. *Federal'nyy zakon RF ot 05.07.1996 (v red. ot 29.06.2017) No.86-FZ "O gosudarstvennom regulirovanii v oblasti genno-inzhenernoy deyatel'nosti"*. Sbornie zakonodatel'stva RF 1996, No.28, st. 3348 [Federal Law of the Russian Federation dated 5 July, 1996 (as amended on June 29, 2017) No.86-FZ "On state regulation in the field of genetic engineering". Legislative Acts of the Russian Federation 1996, No.28, Art. 3348].
46. Комиссия Таможенного союза. ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции». 2011. Customs Union Commission. *TR TS 021/2011 "O bezopasnosti pishchevoy produkcii"* [TR TS 021/2011 "About food safety"]. URL: <http://www.tsouz.ru/db/techreglam/Documents/TR%20TS%20PishevayaProd.pdf>.
47. Kalinina N., Klink G., Glukhanyuk E., Lopatina T., Efimenko A., Akopyan Z., Tkachuk V. MiR-92a regulates angiogenic activity of adipose-derived mesenchymal stromal cells. *Exp Cell Res* 2015; 339(1): 61–66, <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2015.10.007>.
48. Kalinina N., Kharlampieva D., Loguinova M., Butenko I., Pobeguts O., Efimenko A., Ageeva L., Sharonov G., Ischenko D., Alekseev D., Grigorieva O., Syssoeva V., Rubina K., Lazarev V., Govorun V. Characterization of secretomes provides evidence for adipose-derived mesenchymal stromal cells subtypes. *Stem Cell Res Ther* 2015; 6: 1–12, <https://doi.org/10.1186/s13287-015-0209-8>.
49. Eremichev R.Y., Makarevich O.A., Alexandrushkina N.A., Kulebyakin K.Y., Dyikanov D.T., Makarevich P.I. Menstrual-blood serum displays an antifibrotic effect on human endometrial mesenchymal stromal cells. *Cell Tissue Biol* 2018; 12(4): 281–288, <https://doi.org/10.1134/s1990519x1804003x>.
50. The National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine Report. *Human genome editing: science, ethics and governance*. National Academies Press; 2017, <https://doi.org/10.17226/24623>.
51. Rysenkova K.D., Semina E.V., Karagyaur M.N., Shmakova A.A., Dyikanov D.T., Vasiliev P.A., Rubtsov Y.P., Rubina K.A., Tkachuk V.A. CRISPR/Cas9 nickase mediated targeting of urokinase receptor gene inhibits neuroblastoma cell proliferation. *Oncotarget* 2018; 9(50): 29414–29430, <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25647>.
52. Tyurin-Kuzmin P.A., Karagyaur M.N., Rubtsov Y.P., Dyikanov D.T., Vasiliev P.A., Vorotnikov A.V. CRISPR/Cas9-mediated modification of the extreme C-terminus impairs PDGF-stimulated activity of Duox2. *Biol Chem* 2018; 399(5): 437–446, <https://doi.org/10.1515/hsz-2017-0229>.
53. Califf R.M., Nalubola R. *FDA's science-based approach to genome edited products*. 2017. URL: <https://blogs.fda.gov/fdavoices/index.php/2017/01/fdas-science-based-approach-to-genome-edited-products/>.
54. O'Rourke D.M., Nasrallah M.P., Desai A., Melenhorst J.J., Mansfield K., Morrisette J.J.D., Martinez-Lage M., Brem S., Maloney E., Shen A., Isaacs R., Mohan S., Plesa G., Lacey S.F., Navenot J.M., Zheng Z., Levine B.L., Okada H., June C.H., Brogdon J.L., Maus M.V. A single dose of peripherally infused EGFRvIII-directed CAR T cells mediates antigen loss and induces adaptive resistance in patients with recurrent glioblastoma. *Sci Transl Med* 2017; 9(399): eaaa0984, <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa0984>.
55. Ho B.X., Loh S.J.H., Chan W.K., Soh B.S. In vivo genome editing as a therapeutic approach. *Int J Mol Sci* 2018; 19(9): E2721, <https://doi.org/10.3390/ijms19092721>.
56. Cyranoski D. CRISPR gene-editing tested in a person for the first time. *Nature* 2016; 539(7630): 479, <https://doi.org/10.1038/nature.2016.20988>.
57. Reardon S. First CRISPR clinical trial gets green light from US panel. *Nature (News)* 2016, <https://doi.org/10.1038/nature.2016.20137>.
58. Rossidis A.C., Stratigis J.D., Chadwick A.C., Hartman H.A., Ahn N.J., Li H., Singh K., Coons B.E., Li Li, Lv W., Zoltick P.W., Alapati D., Zacharias W., Jain R., Morrissey E.E., Musunuru K., Peranteau W.H. In utero CRISPR-mediated therapeutic editing of metabolic genes. *Nat Med* 2018; 24(10): 1513–1518, <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0184-6>.
59. Hill M.A. *Embryology ovary development*. URL: https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Ovary_Development#Human_Ovary_Timeline.
60. Hill M.A. *Embryology testis development*. URL: https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Testis_Development.
61. World Medical Association. *WMA Declaration of Geneva*. 2018. URL: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-geneva/>.
62. Department of Health, Education, and Welfare; National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report. Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. *J Am Coll Dent* 2014; 81(3): 4–13.

63. Raposo V.L., Osuna E. European convention of human rights and biomedicine. *Legal and Forensic Medicine* 2013; 1405–1423, https://doi.org/10.1007/978-3-642-32338-6_98.
64. Bosley K.S., Botchan M., Bredenoord A.L., Carroll D., Charo R.A., Charpentier E., Cohen R., Corn J., Doudna J., Feng G., Greely H.T., Isasi R., Ji W., Kim J.S., Knoppers B., Lanphier E., Li J., Lovell-Badge R., Martin G.S., Moreno J., Naldini L., Pera M., Perry A.C., Venter J.C., Zhang F., Zhou Q. CRISPR germline engineering — the community speaks. *Nat Biotechnol* 2015; 33(5): 478–486, <https://doi.org/10.1038/nbt.3227>.
65. Specter M. *The gene hackers*. 2015. URL: <https://www.newyorker.com/magazine/2015/11/16/the-gene-hackers>.
66. Kaiser J. U.S. panel gives yellow light to human embryo editing. *Science* 2017, <https://doi.org/10.1126/science.aal0750>.
67. Bamford K.B., Wood S., Shaw R.J. Standards for gene therapy clinical trials based on pro-active risk assessment in a London NHS Teaching Hospital Trust. *QJM* 2005; 98(2): 75–86, <https://doi.org/10.1093/qjmed/hci013>.
68. Human Tissue Authority. *Regulation of regenerative medicine in the UK*. URL: https://www.hta.gov.uk/sites/default/files/Role_of_regulators_in_regenerative_medicine.pdf.
69. Pocklington D. *Genome editing of human cells*. 2015. URL: <http://www.lawandreligionuk.com/2015/09/08/genome-editing-of-human-cells>.
70. Department of Health & Social Care UK. British Society for Gene and Cell Therapy (BSGCT). *Public engagement day 2019*. 2019. URL: <https://www.bsgct.org/public-engagement-day-2019/>.
71. FDA. *Gene therapy clinical trials — observing subjects for delayed adverse events. Guidance for industry*. 2006. URL: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/ucm078719.pdf>.
72. FDA. Points to consider in human somatic cell therapy and gene therapy. *Hum Gene Ther* 1991; 2(3): 251–256, <https://doi.org/10.1089/hum.1991.2.3-251>.
73. FDA. *Considerations for the design of early-phase clinical trials of cellular and gene therapy products*. 2015. URL: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/UCM564952.pdf>.
74. FDA. *Fast track, breakthrough therapy, accelerated approval, priority review*. 2015. URL: <https://www.fda.gov/forpatients/approvals/fast/default.htm>.
75. Федеральный закон РФ от 23.06.2016 №180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах». Собрание законодательства РФ 2016, №26, ст. 3849. *Federal'nyy zakon RF ot 23.06.2016 No.180-FZ "O biomeditsinskikh kletochnykh produktakh"*. Sobranie zakonodatel'stva RF 2016, No.26, st. 3849 [Federal Law of the Russian Federation dated June 23, 2016 No.180-FZ "On biomedical cell products". Legislative Acts of the Russian Federation 2016, No.26, Art. 3849].
76. Makarevich P., Akopyan Z., Tkachuk V. On new regulation of cell therapy and regenerative medicine in the Russian Federation. *Cytotherapy* 2017; 19(9): 1125–1126, <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2017.05.011>.
77. Федеральный закон РФ от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Собрание законодательства РФ 2010, №16, ст. 1815. *Federal'nyy zakon RF ot 12.04.2010 No.61-FZ "Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv"*. Sobranie zakonodatel'stva RF 2010, No.16, st. 1815 [Federal Law of the Russian Federation dated April 12, 2010 No.61-FZ "On circulation of medicines". Legislative Acts of the Russian Federation 2010, No.16, Art. 1815].
78. Федеральный закон РФ от 21.11.2011 (в ред. от 05.12.2017) №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Собрание законодательства РФ 2011, №48, ст. 6724. *Federal'nyy zakon RF ot 21.11.2011 (v red. ot 05.12.2017) No.323-FZ "Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v Rossiyskoy Federatsii"*. Sobranie zakonodatel'stva RF 2011, No.48, st. 6724 [Federal Law of the Russian Federation dated November 21, 2011 (as amended on December 5, 2017) No.323-FZ "On the basics of protecting the health of citizens in the Russian Federation". Legislative Acts of the Russian Federation 2011, No.48, Art. 6724].
79. Совет ЕАЭС. Правила проведения исследований биологических лекарственных средств на территории Евразийского экономического союза. Решение №89 от 03.11.2016. ЕАЕУ. *Pravila provedeniya issledovaniy biologicheskikh lekarstvennykh sredstv na territorii Evraziyskogo ekonomicheskogo soyuza*. Reshenie No.89 ot 03.11.2016 [Rules for conducting research on biopharmaceuticals in the territory of the Eurasian Economic Union. Resolution No.89 dated November 3, 2016]. URL: <http://pharmacopoeia.ru/wp-content/uploads/2016/11/8903111.pdf>.
80. Rubin C. *Editing the book of life*. URL: 2017, <https://www.lawliberty.org/2017/08/07/editing-the-book-of-life/>.
81. Andoh C.T. Genome editing technologies: ethical and regulation challenges for Africa. *International Journal of Health Economics and Policy* 2017; 2(2): 30–46.
82. HG.org. 2019. URL: <https://www.hg.org/human-rights.html>.
83. Karagyaur M., Rubtsov Y., Vasiliev P., Tkachuk V. Practical recommendations for improving efficiency and accuracy of the CRISPR/Cas9 genome editing system. *Biochemistry (Mosc)* 2018; 83(6): 629–642, <https://doi.org/10.1134/s0006297918060020>.
84. Dyikanov D.T., Vasiluev P.A., Rysenkova K.D., Aleksandrushkina N.A., Tyurin-Kuzmin P.A., Kulebyakin K.Y., Rubtsov Y.P., Shmakova A.A., Evseeva M.N., Balatskiy A.V., Semina E.V., Rostovtseva A.I., Makarevich P.I., Karagyaur M.N. Optimization of CRISPR/Cas9 technology to knock-out genes of interest in aneuploid cell lines. *Tissue Eng Part C Methods* 2019; 25(3): 168–175, <https://doi.org/10.1089/ten.tec.2018.0365>.
85. de Lecuona I., Casado M., Marfany G., Lopez Baroni M., Escarrabill M. Gene editing in humans: towards a global and inclusive debate for responsible research. *Yale J Biol Med* 2017; 90(4): 673–681.
86. Missmer S.A., Pearson K.R., Ryan L.M., Meeker J.D., Cramer D.W., Hauser R. Analysis of multiple-cycle data from couples undergoing in vitro fertilization: methodologic issues and statistical approaches. *Epidemiology* 2011; 22(4): 497–504, <https://doi.org/10.1097/ede.0b013e31821b5351>.
87. Ormond K.E., Mortlock D.P., Scholes D.T., Bombard Y., Brody L.C., Faucett W.A., Garrison N.A., Hercher L., Isasi R., Middleton A., Musunuru K., Shriner D., Virani A., Young C.E. Human germline genome editing. *Am J Hum Genet* 2017; 101(2): 167–176, <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.06.012>.
88. Sample I. *Genetically modified babies given go ahead by UK ethics body*. 2018. URL: <https://www.theguardian.com/science/2018/jul/17/genetically-modified-babies-given-go-ahead-by-uk-ethics-body>.
89. Araki M., Ishii T. International regulatory landscape and integration of corrective genome editing into in vitro

- fertilization. *Reprod Biol Endocrinol* 2014; 12(1): 108, <https://doi.org/10.1186/1477-7827-12-108>.
90. Blakemore E. *First human embryos "edited" in U.S. — get the facts*. 2017. URL: <https://news.nationalgeographic.com/2017/08/human-embryos-gene-editing-crispr-us-health-science/?user.testname=none>.
91. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 30 августа 2012 г. №107н г. Москва "О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению". *Prikaz Ministerstva zdravooxranenija RF ot 30 avgusta 2012 g. No.107n g. Moskva "O porjadke ispol'zovanija vspomogatel'nyh reproduktivnyh tehnologij, protivopokazanijah i ogranichenijah k ih primeneniju"* [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated August 30, 2012 No.107n, Moscow "On the procedure for using assisted reproductive technologies, contraindications and restrictions of their use"] URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8023-prikaz-o-poryadke-ispolzovaniya-vspomogatelnyh-reproduktivnyh-tehnologiy-protivopokazaniyah-i-ogranicheniyah-k-ih-primeneniyu>.
92. Федеральный закон РФ от 20.05.2002 №54-ФЗ «О временном запрете на клонирование человека». Собрание законодательства РФ 2002, №21, ст. 1917. *Federal'nyj zakon RF ot 20.05.2002 №54-FZ "O vremennom zaprete na klonirovanie cheloveka"*. Sbornie zakonodatel'stva RF 2002, No.21, st. 1917 [Federal Law of the Russian Federation dated May 20, 2002 No.54-FZ "On a temporary ban on human cloning". Legislative Acts of the Russian Federation 2002, No.21, Art. 1917].
93. International Society for Stem Cell Research (ISSCR). *Guidelines for stem cell research and clinical translation*. 2016. URL: <http://www.isscr.org/docs/default-source/all-isscr-guidelines/guidelines-2016/isscr-guidelines-for-stem-cell-research-and-clinical-translation.pdf?sfvrsn=4>.
94. Plomer A. *EU ban on stem cell patents is a threat both to science and the rule of law*. 2011. URL: <https://www.theguardian.com/science/blog/2011/dec/12/eu-ban-stem-cell-patents>.
95. International Society for Stem Cell Research (ISSCR). *ISSCR comments on U.S. study to correct disease genes in human embryos*. 2017. URL: <http://www.isscr.org/professional-resources/news-publicationsss/isscr-news-articles/article-listing/2017/08/02/isscr-comments-on-u.s.-study-to-correct-disease-genes-in-human-embryos>.
96. *CRISPRcon*. 2017. URL: <https://crisprcon.org/crisprcon-2017/>.
97. *Cartagena protocol on biosafety to the convention on biological diversity*. Montreal; 2000. URL: <https://www.cbd.int/doc/legal/cartagena-protocol-en.pdf>.
98. World Medical Association. *WMA Declaration of Helsinki — ethical principles for medical research involving human subjects*. 2018. URL: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>.
99. UNESCO. *Universal Declaration on Bioethics and Human Rights*. 2005. URL: <http://unesdoc.unesco.org/images/0014/001461/146180E.pdf>.
100. Witherspoon Council on Ethics and the Integrity of Science. *The stem cell debates: lessons for science and politics*. 2012. URL: <https://www.thenewatlantis.com/publications/the-stem-cell-debates-lessons-for-science-and-politics>.
101. US Environment Protection Agency. *The National Environmental Policy Act*. 1969. URL: <https://www.epa.gov/laws-regulations/summary-national-environmental-policy-act>.
102. FDA. *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act*. 2018. URL: <https://www.fda.gov/regulatoryinformation/lawsenforcedbyfda/federalfooddrugandcosmeticactfdca/default.htm>.
103. Galli M.G., Serabian M. Regulatory aspects of gene therapy and cell therapy products. *Adv Exp Med Biol* 2015, <https://doi.org/10.1007/978-3-319-18618-4>.
104. Justice Laws Website. *Plant Protection Act*. 2019. URL: <https://laws-lois.justice.gc.ca/eng/acts/P-14.8/>.
105. Canadian Food Inspection Agency. *Regulating agricultural biotechnology in Canada: an overview*. 2016. URL: <http://www.inspection.gc.ca/plants/plants-with-novel-traits/general-public/overview/eng/1338187581090/1338188593891>.
106. Knoppers B.M., Isasi R., Caulfield T., Kleiderman E., Bedford P., Illes J., Ogbogu U., Ravitsky V., Rudnicki M. Human gene editing: revisiting Canadian policy. *NPJ Regen Med* 2017; 2(1): 3, <https://doi.org/10.1038/s41536-017-0007-2>.
107. Knoppers B.M., Nguyen M.T., Noohi F., Kleiderman E. *Human genome editing: ethical and policy considerations*. 2018. URL: http://www.genomequebec.com/DATA/PUBLICATION/34_en~v~Human_Genome_Editing_-_Policy_Brief.pdf.
108. Canadian Institutes of Health Research. *Human germline gene editing: points to consider from a Canadian perspective*. 2016. URL: <http://www.cihr-irsc.gc.ca/e/50158.html>.
109. Presidency of the Republic Civil Cabinet Sub-Office of Legal Affairs. *Law No.11.105*. 2005. URL: <http://www.wipo.int/edocs/lexdocs/laws/en/br/br060en.pdf>.
110. National Administration of Drugs, Foods and Medical Devices. *Regulation 6677/10*. Buenos Aires; 2010. URL: http://www.anmat.gov.ar/Comunicados/Dispo_6677-10_en.pdf.
111. Ministry of Health. Secretary Office of Policies, Regulations and Institutes. *Regulation 7075*. Buenos Aires; 2011. URL: <https://www.fdanews.com/ext/resources/files/archives/r/Reg7075-11RegistrationProceduresBiologicalPharmaceuticalProducts.pdf>.
112. European Medicines Agency. *Guidelines relevant for advanced therapy medicinal products*. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/advanced-therapies/guidelines-relevant-advanced-therapy-medicinal-products>.
113. Kipling J. *The European landscape for human genome editing. A review of the current state of the regulations and ongoing debates in the EU*. 2016. URL: <https://acmedsci.ac.uk/file-download/41517-573f212e2b52a.pdf>.
114. Parliament of the United Kingdom. *Environmental Protection Act 1990*. URL: <https://www.legislation.gov.uk/ukpga/1990/43/contents>.
115. European Food Safety Authority. *GMO applications: regulations and guidance*. URL: <https://www.efsa.europa.eu/en/applications/gmo/regulationsandguidance>.
116. Genetherapynet.com. *Gene therapy legislation in the United Kingdom*. URL: <http://www.genetherapynet.com/europe/united-kingdom.html>.
117. Parliament of the United Kingdom. *Human Fertilisation and Embryology Act 2008*. URL: <https://www.legislation.gov.uk/ukpga/2008/22/contents>.
118. Genetherapynet.com. *Gene therapy legislation in France*. URL: <http://www.genetherapynet.com/europe/france.html>.
119. Mahalatchimy A., Rial-Sebbag E. *Regulation of stem*

cell research in France. 2017. URL: <https://www.eurostemcell.org/regulation-stem-cell-research-france>.

120. Genetherapy.net. *Gene therapy legislation in Germany*. URL: <http://www.genetherapy.net/europe/germany.html>.

121. Small S. *Regulation of stem cell research in Germany*. <https://www.eurostemcell.org/regulation-stem-cell-research-germany>.

122. Genetherapy.net. *Gene therapy legislation in Sweden*. URL: <http://www.genetherapy.net/europe/sweden.html>.

123. MPA. *The Medical Product Agency's provisions and guidelines on clinical trials of medicinal products for human use*. 2003. URL: https://lakemedelsverket.se/upload/eng-mpa-se/lvfse/LVFS2003_6.pdf.

124. Ministry of Health and Social Affairs. *The Genetic Integrity Act (2006:351)*. 2006. URL: <http://www.smer.se/news/the-genetic-integrity-act-2006351/>.

125. Small S., Hovatta O. *Regulation of stem cell research in Sweden*. URL: <https://www.eurostemcell.org/regulation-stem-cell-research-sweden>.

126. Genetherapy.net. *Gene therapy legislation in China*. URL: <http://www.genetherapy.net/asia/china.html>.

127. Rosemann A., Sleeboom-Faulkner M. New regulation for clinical stem cell research in China: expected impact and challenges for implementation. *Regen Med* 2015; 11(1): 5–9, <https://doi.org/10.2217/rme.15.80>.

128. Ahuja V., Jotwani G. *The regulation of genetically modified organisms in India*. 2007. URL: <http://bch.cbd.int/database/record.shtml?documentid=42185>.

129. Tiwari S.S., Raman S., Martin P. Regenerative medicine in India: trends and challenges in innovation and

regulation. *Regen Med* 2017; 12(7): 875–885, <https://doi.org/10.2217/rme-2017-0094>.

130. Chodisetty S., Nelson E.J. Gene therapy in India: a focus. *J Biosci* 2014; 39(3): 537–541, <https://doi.org/10.1007/s12038-014-9431-2>.

131. Laurens J.B. *A comparative analysis of the regulatory framework of the therapeutic application of stem cell technologies [dissertation]*. University of Pretoria; 2017. URL: https://repository.up.ac.za/bitstream/handle/2263/62543/Laurens_Comparative_2017.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

132. Постановление правительства РФ от 29.06.2017 №770 «О внесении изменений в постановление Правительства РФ от 23.09.2013 г. №839 «О государственной регистрации генно-инженерно-модифицированных организмов, предназначенных для выпуска в окружающую среду, а также продукции, полученной с применением таких организмов или содержащей такие организмы». 2017. *Postanovlenie pravitel'stva RF ot 29.06.2017 No.770 "O vnesenii izmeneniy v postanovlenie Pravitel'stva RF ot 23.09.2013 g. No.839 "O gosudarstvennoy registratsii genno-inzhenerno-modifitsirovannykh organizmov, prednaznachennykh dlya vypuska v okruzhayushchuyu sredu, a takzhe produktsii, poluchennoy s primeneniem takikh organizmov ili soderzhashchey takie organizmy"*. 2017 [Directive of the Government of the Russian Federation dated June 29, 2017 No.770 "On amending the directive of the Government of the Russian Federation dated September 23, 2013 No.839 "On state registration of genetically modified organisms intended for release into the environment, as well as products obtained using such organisms or containing such organisms" 2017]. URL: <http://static.government.ru/media/files/12ZF6o3Z9m4toLDUehVzzeGLj201gv68.pdf>.