

Аналіз міжнародних та національних норм правової регламентації у сфері трансплантації тканин і клітин та можливості покращення нормативно-правового забезпечення трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин в Україні



Хоменко В. І.

Київський центр трансплантації кісткового мозку, Київ, Україна

e-mail: vikhom@i.ua

РЕЗЮМЕ

У статті проведено аналіз сучасних міжнародних та національних норм правової регламентації в галузі трансплантації тканин і клітин. Детально розглянуто та порівняно особливості нормативно-правового регулювання трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) в країнах Європейського Союзу, США, Канаді, Австралії, а також в Україні. Увага зосереджена на аналізі загальних принципів регулювання та практичних аспектах, пов'язаних з гармонізацією законодавства, стандартів і практичних керівництв різних країн в галузі ТГСК з існуючими уніфікованими міжнародними стандартами, які мають полегшити міждержавний обмін якісними і безпечними трансплантатами гемопоетичних стовбурових клітин, а також покращити доступність цього методу лікування в Україні та світі. Показано проблеми та недоліки вітчизняного законодавства щодо нормативно-правового забезпечення у сфері ТГСК. Надано пропозиції щодо удосконалення та покращення дієвості нормативно-правової бази в галузі ТГСК в Україні.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гемопоетичні стовбурові клітини; трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин; нормативно-правове регулювання трансплантації стовбурових клітин

Сьогодні у світі трансплантація розвивається за трьома напрямками – трансплантація органів, тканин і клітин. До останнього варіанту належить, зокрема, трансплантація гемопоетичних стовбурових/прогеніторних клітин (ТГСК). Вищенаведені напрямки мають як загальні риси, так і свої принципові особливості медичного, інфраструктурного, організаційного та нормативно-правового характеру. Нині існує потреба у проведенні комплексного аналізу нормативно-правових проблем, які можуть впливати на розвиток системи ТГСК в Україні. Дослідження міжнародних і передових національних норм правової регламентації в галузі ТГСК може допомогти у виборі оптимальних рішень при роз-

робці відповідних нормативно-правових документів в нашій країні. Провідні позиції в розробці і впровадженні таких документів належать країнам Європейського Союзу (ЄС), США, Канаді, Австралії та іншим.

Актуальним є проведення порівняльного аналізу міжнародних та національних нормативно-правових актів у сфері ТГСК для визначення спільних рис та відмінностей з відповідними нормативно-правовими документами в Україні, що дозволить виявити недоліки та надати пропозиції щодо подальшого удосконалення та дієвості нормативно-правової бази України у сфері ТГСК з урахуванням положень міжнародних та передових національних нормативно-правових документів.

АНАЛІЗ МІЖНАРОДНИХ ТА НАЦІОНАЛЬНИХ НОРМ ПРАВОВОЇ РЕГЛАМЕНТАЦІЇ У СФЕРІ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ТКАНИН І КЛІТИН, ВКЛЮЧАЮЧИ ТГСК

У сучасному світі трансплантація органів, тканин і клітин базується на ряді загальних принципів, які можна вважати глобальними стандартами. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) є керівним і координуючим органом в галузі охорони здоров'я в рамках системи Об'єднаних Націй. У 1991 році резолюцією WHA44.25 Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я було уперше прийнято Керівні принципи (КП) ВООЗ по трансплантації людських органів. Цей документ включав дев'ять положень [1].

Вищенаведені принципи переглядалися і доповнювалися по мірі змін, які відбувалися в галузі трансплантації. ВООЗ звернула особливу увагу на трансплантацію людських клітин і тканин в процесі оновлення КП. Нормативні вимоги до трансплантації людських клітин і тканин широко обговорювалися на двох глобальних консультаціях, проведених під егідою ВООЗ в 2004 і 2006 роках [2-4].

В останній редакції «Керівні принципи ВООЗ по трансплантації людських клітин, тканин та органів» були затверджені 21 травня 2010 року на 63-й сесії Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я резолюцією WHA63.22. Цей документ включає одинадцять КП, які являють собою упорядковану, систематизовану структурну основу для створення механізмів отримання, розподілу та трансплантації клітин, тканин і органів людини з лікувальною метою та з дотриманням етичних принципів. Ці принципи не розповсюджуються на трансплантацію ембріональних або статевих клітин, тканин з репродуктивною метою, а також на кров та її компоненти, які призначені для переливання [5, 6]. КП справили великий вплив на формування міжнародної правової бази в галузі донорства і трансплантації клітин, тканин та органів, а також лягли в основу законодавства країн-членів ВООЗ.

Згідно з КП № 1, клітини, тканини і органи (КТО) можуть бути вилучені з тіл померлих, якщо отримано згоду у формі, яка вимагається згідно з законом, та немає підстав вважати, що померла особа заперечувала щодо такого вилучення [5].

У відповідності з КП № 2 лікарі, які засвідчують факт смерті потенційного донора, не повинні брати участь у вилученні у нього КТО або брати участь у наступних пересадках. Вони також не повинні бути лікуючими лікарями потенційних реципієнтів [5].

КП № 3 стосується прижиттєвого донорства, а саме – можливість вилучення КТО у повнолітніх та дієздатних осіб, які знаходяться у генетичному, правовому або емоційному зв'язку зі своїм реципієнтом. Обов'язковою умовою прижиттєвого донорства є добровільна інформована згода дієздатного донора, яка отримана без тиску або примусу, за умови вичерпно і в зрозумілій формі проінформованої особи щодо можливих ризиків, забезпечення сумлінного використання критеріїв відбору, належного професійного догляду та наступного (після вилучення) спостереження [5].

КП № 4 рекомендує заборонити вилучення КТО у живих неповнолітніх або недієздатних донорів, за деякими винятками, які дозволені в рамках національного законодавства. Коментар до вищенаведеного принципу пояснює, що основні винятки можуть бути зроблені для сімейного донорства регенеруючих клітин (коли відсутній повнолітній донор, який підходить в медичному плані) та пересадки нирок від одноїєїцевих близнюків (відсутня необхідність в імуносупресивній терапії у реципієнта) [5].

КП № 5 рекомендує заборонити купівлю та продаж КТО. Їх надання можливе лише на безоплатній основі, без будь-якої грошової виплати або іншої винагороди у грошовому вираженні. Необхідно заборонити купівлю або пропозицію щодо купівлі КТО, або їх продаж живим донором, або найближчими родичами померлого. Разом з тим цей принцип не виключає відшкодування розумних і таких, що піддаються контролю витрат, понесених донором, включаючи втрату доходу, або оплати видатків, які пов'язані з доглядом, обробкою, зберіганням та передачею людських трансплантатів для пересадки [5].

КП № 6 рекомендує сприяти безоплатному донорству через використання реклами або звернення до громадськості. Ці заходи можуть здійснюватися у відповідності з нормами і правилами, які діють у певній країні. Але слід заборонити рекламу щодо потреби в КТО або їх наявності з метою пропозиції оплати, або з метою пошуку коштів для оплати особам за їх КТО, або найближчим родичам (у випадку померлого донора). Також слід заборонити посередництво зі здійснення виплат таким особам або третій стороні [5].

КП № 7 рекомендує лікарям та іншим професійним працівникам системи охорони здоров'я не брати участь в процедурах трансплантації, а медичним страховикам та іншим можливим платникам пересадки були отримані в результаті недобросовісного використання або примусу, або оплати послуг живого донора, або найближчого родича померлого донора [5].

КП № 8 рекомендує, що усім медичним закладам та спеціалістам, пов'язаним з процедурами поставки і трансплантації, слід заборонити отримувати будь-яку оплату, яка перевищує обґрунтований розмір винагороди за надані послуги [5].

КП № 9 рекомендує при розподілі КТО керуватися клінічними критеріями та етичними нормами, а не міркуваннями фінансового або будь-якого іншого характеру. Правила розподілу, які встановлені належним чином сформованими комітетами, повинні бути справедливими, виправданими з точки зору зовнішніх умов і прозорими [5].

КП № 10 рекомендує застосовувати високоякісні, безпечні та ефективні процедури, які мають найважливіше значення як для донорів, так і для реципієнтів. Як по відношенню до живого донора, так і для реципієнта слід проводити оцінку віддалених наслідків вилучення КТО та їх трансплантації для того, щоб документувати користь і шкоду. Слід підтримувати та оптимізувати на постійній основі рівень безпеки, ефективності і якості людських КТО для трансплантації, яка є медичною продукцією настільки виняткового характеру. Для цього слід застосовувати системи забезпечення якості, включаючи такі аспекти, як відстеження та пильність, з повідомленням про неблаготворні події або реакції як щодо людського матеріалу, який використовується в країні, так і щодо експортованої продукції [5].

КП № 11 рекомендує, що організація та здійснення заходів, пов'язаних з донорством і трансплантацією, так само як і клінічні результати, повинні бути прозорими та відкритими для уважного вивчення при забезпеченні особистої анонімності і конфіденційності донорів та реципієнтів [5].

Коротко суть вищенаведених керівних принципів ВООЗ можна сформулювати наступним чином: 1) згода померлої особи на донорство; 2) відсутність конфлікту інтересів при визначенні смерті донора; 3) згода живої особи на донорство; 4) захист неповнолітніх і недієздатних осіб; 5) заборона продажу або купівлі трансплантатів; 6) пропаганда безоплатного донорства, заборона реклами і посередництва для купівлі-продажу трансплантатів; 7) заборона участі у недобросовісних пересадках; 8) обґрунтованість професійних послуг та винагороди; 9) правила розподілу; 10) якість, безпека, ефективність процедур та трансплантації; 11) прозорість і конфіденційність.

КП ВООЗ № 1 і № 2 не мають безпосереднього стосунку до ТГСК, оскільки дають рекомендації щодо основних умов вилучення КТО у померлих осіб. Інші КП пов'язані з ТГСК, оскільки їх можна застосовувати до прижиттєвого донорства. КП ВООЗ № 8 посилює КП № 5 і № 7, забороняючи вилучення та застосування КТО з метою наживи.

Дуже вдалим міжнародним документом в галузі трансплантації є стандарти, які були розроблені в рамках Ради Європи (РЄ). Це Конвенція про захист прав і гідності людини щодо застосування біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину від 4 квітня 1997 року (Конвенція) [7] та Додатковий протокол до Конвенції про права людини та біомедицину щодо трансплантації органів і тканин людини від 24 січня 2002 року (Додатковий протокол) [8]. Правові норми «Конвенції» ґрунтуються на Загальній декларації прав людини ООН та Конвенції про захист прав людини і основоположних

свобод РЕ, ратифікованої Україною в 1997 році, а також інших нормативних актах [9-11].

Розглянемо основні положення КП ВООЗ, які можна застосувати до ТГСК, відображені в вищенаведених документах Ради Європи та інших нормативно-правових актах. Аналогічні з КП ВООЗ № 3 вимоги щодо повнолітніх дієздатних осіб наведені у главі VI «Видалення органів і тканин у живих донорів для цілей трансплантації» Конвенції та главі III «Видалення органів і тканин у живої особи» Додаткового протоколу. Це ст. 19 «Загальне правило» Конвенції та ст. 9 – «Загальні правила», ст. 10 «Потенційні донори органів», ст. 11 «Оцінка ризику для донора», ст. 12 «Інформація для донора», ст. 13 «Згода живого донора», ст. 15 «Вилучення клітин у живого донора» та ст. 7 «Наступне медичне обслуговування» Додаткового протоколу [5, 7, 8].

В загальних правилах наголошується, що вилучення органів і тканин у живої особи може бути здійснено лише з метою лікування реципієнта і за умови відсутності необхідного органа або тканини померлої особи та іншого альтернативного методу лікування порівнянної ефективності. Будь-яке втручання у сферу здоров'я може здійснюватися тільки після добровільної та свідомої згоди на нього відповідної особи, яка повинна надаватися чітко та конкретно або у письмовій формі, або у відповідному офіційному органі. Такій особі заздалегідь надається відповідна інформація про мету і характер втручання, а також про його наслідки та ризики. Відповідна особа у будь-який час може безперешкодно відкликати свою згоду. Це стосується як донора, так і реципієнта. Ст. 13 Додаткового протоколу передбачає при дотриманні положень ст. 14 і 15, які будуть наведені нижче, що орган або тканина можуть бути видалені у живого донора лише після того, як відповідна особа надасть вільну, інформовану і конкретну згоду на це у письмовій формі або офіційному органу. Відповідна особа може у будь-який момент відкликати згоду [7, 8].

Ст. 20 «Захист осіб, які неспроможні дати згоду на видалення органу» Конвенції та ст. 14 «Захист осіб, які неспроможні дати згоду на видалення органу або тканини» Додаткового протоколу забороняють вилучення трансплантатів у неповнолітніх та недієздатних осіб, крім виняткових випадків. На відміну від коментаря до КП ВООЗ № 4, ці документи Ради Європи передбачають лише один виняток – для вилучення регенеративних тканин. Зокрема, пункт 2 ст. 14 Додаткового протоколу передбачає можливість вилучення регенеративних тканин у таких осіб за умови дотримання наступних вимог: i) не існує сумісного донора, спроможного дати згоду; ii) реципієнт є братом або сестрою донора; iii) жертва органу є життєво необхідною для реципієнта; iv) спеціальний дозвіл його або його представника, влади, особи або органу, передбачених законодавством, які надано в письмовій формі та завірено компетентним органом; v) відповідний потенційний донор не заперечує [5, 7, 8].

Згідно зі ст. 15 Додаткового протоколу «Вилучення клітин у живого донора», законодавством може бути передбачено, що положення підпунктів (i) та (ii) пункту 2 ст. 14 не застосовуються до клітин в тій мірі, як це вказано вище, якщо їх вилучення передбачає лише мінімальний ризик та мінімальну тяжкість для донора [8].

Подібні з КП ВООЗ № 5-8 положення містить ст. 21 Конвенції «Заборона отримання фінансової вигоди», а також однойменна ст. 21 Додаткового протоколу та ст. 22 «Заборона торгівлі органами і тканинами». Вищевказані заборони, згідно з пунктом 1 ст. 21 Додаткового протоколу, не перешкоджають платежам, які не утворюють фінансову вигоду або порівняні з нею переваги, зокрема: компенсація втрат заробітку та інших законних витрат живих донорів, які викликані вилученням або пов'язані з медичними обстеженнями; виплата законних зборів за законні медичні або пов'язані з ними технічні послуги, які надаються у зв'язку з трансплантацією; компенсація у випадку непередбачуваної шкоди, отриманої в результаті вилучення органів або тканин у живої особи [5, 7, 8].

Аналогічні з КП ВООЗ № 6 положення існують у ст. 19 «Заохочення до пожертвування» та ст. 21 «Заборона отримання фінансової вигоди» Додаткового протоколу. Згідно з пунктом 2 ст. 21 цього

протоколу, оголошення про необхідність або доступність органів або тканин з метою пропозиції або отримання фінансової вигоди та порівняних з нею переваг заборонено [5, 8].

Рекомендовані КП ВООЗ № 10 та № 11 підходи були впроваджені в законодавчі акти країн ЄС, США, Канади, Австралії та інших. Провідні країни світу вжили заходів щодо створення систем безпеки і якості клітин, тканин та продуктів на їх основі, які ґрунтуються на ризику, пов'язаному з продуктами клітинної/тканинної терапії.

ЄС ввів в дію три директиви, спрямовані на забезпечення якості та безпеки людських тканин і клітин. Це Директиви 2004/23/ЄС від 7 квітня 2004 року, 2006/17/ЄС від 8 лютого 2006 року та 2006/86/ЄС від 24 жовтня 2006 року [12-14]. Основна Директива 2004/23/ЄС встановлює стандарти якості та безпеки для донорів, постачання, тестування, обробки, збереження, зберігання та розподілу людських тканин і клітин. Дія цієї директиви розповсюджується на гемопоетичні клітини периферичної крові, пуповинної крові та кісткового мозку, репродуктивні клітини, а також на ембріональні тканини та стовбурові клітини дорослих та ембріонів. Під дію директиви не підпадають кров та її продукти (крім гемопоетичних прогеніторних клітин), людські органи та тканини тваринного походження. Виняток становлять також тканини і клітини, які використовуються як аутотрансплантати в межах однієї хірургічної процедури, які не зазнають будь-якого процесу банкінгу [12].

З метою реалізації основної Директиви 2004/23/ЄС були розроблені дві наступні «дочірні» директиви – Директива 2006/17/ЄС щодо певних технічних вимог до донорства, постачання і тестування людських тканин і клітин [13], а також Директива 2006/86/ЄС щодо вимог до відстеження, повідомлення про важкі побічні реакції і події та запровадження певних технічних вимог до кодування, обробки, збереження, зберігання та розподілу тканин і клітин людини [14]. Положення останньої Директиви, які стосуються відстеження та звітності щодо серйозних побічних реакцій і подій, застосовуються також до донорства, постачання та тестування людських тканин і клітин, регульованих Директивою 2006/17/ЄС. У вищевказаних директивах ЄС [12-14] враховано положення Конвенції про захист прав і гідності людини щодо застосування біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (підписана, але не ратифікована Україною) [7], Додаткового протоколу до Конвенції про права людини і біомедицину щодо трансплантації органів і тканин людини [8], Керівництва з забезпечення якості і безпеки для органів, тканин і клітин [49] також знайшли своє відображення КП та рекомендації ВООЗ [5].

Крім вищевказаних директив, для людських клітин і тканин, що використовуються як вихідні матеріали для виготовлення лікарських засобів передової терапії (advanced therapy medicinal products – ATMPs), яка включає генну терапію, терапію соматичними клітинами або тканинну інженерію, застосовуються Постанова (ЄС) 1394/2007 для ATMPs, а також Директива 2009/120/ЄС, якими було внесено зміни в раніше прийняту Директиву 2001/83/ЄС та Постанову (ЄС) 726/2004 [15-18]. Клітини і тканини для ATMPs зазнають істотних маніпуляцій, які змінюють їх біологічні характеристики, фізіологічні функції або структурні властивості. В організмі реципієнта вони можуть виконувати інші основні функції, ніж ті, що вони виконували у донора. В ЄС виробництво і обіг ATMPs регулюється Європейським медичним агентством (European Medicines Agency – EMA) як виробництво лікарських засобів, що вимагає дотримання правил належної виробничої практики (Good Manufacturing Practice – GMP) та отримання дозволу на маркетинг [15-18].

Всі разом вищевказані директиви створюють мінімальні стандарти якості та безпеки для донорів, отримання, випробування, обробки, збереження, зберігання, розподілу, імпорту/експорту тканин і клітин людини, а також прозорості цієї діяльності при збереженні конфіденційності донора і реципієнта. Діяльність, пов'язана з клітинами і тканинами для ATMPs, зазнає більш суворого регулювання і контролю. За участю EMA було розроблено Керівництво для лікарських засобів на основі людських клітин [19], яке враховує

положення вищенаведених документів ЄС (Директиви 2001/83/ЄС з поправками, Постанови (ЄС)1394/2007 для АТМР, Директив 2004/23/ЄС, 2006/17/ЄС та 2006/86/ЄС).

В США законодавче регулювання виготовлення та обігу препаратів людських клітин, тканин та продуктів на основі клітин і тканин (Human Cells, Tissues, And Cellular And Tissue Based Products – НСТ/Р), а також кісткового мозку базується на багаторівневому підході, який враховує потенційні ризики від застосування технології або терапії на основі тих чи інших клітин, тканин або їх продуктів [20-25]. Продукти з високим ризиком несприятливих клінічних результатів потребують кращого контролю, більш суворого регулювання та нагляду. Продукти клітин і тканин для гомологічного використання, які отримані з застосуванням мінімальних маніпуляцій, вважаються продуктами з низьким рівнем ризику. Під мінімальною маніпуляцією розуміють обробку, яка не змінює відповідних біологічних характеристик клітин, тканин або продуктів на їх основі. Гомологічне використання передбачає усунення пошкоджень, реконструкцію, заміну або додаткове введення клітин, тканин або продуктів на їх основі, які виконують ту ж роль та основні функції у реципієнта, що і у донора [21].

Кістковий мозок для гомологічного використання, який зазнав мінімальних маніпуляцій, тобто для «звичайної» трансплантації, підпадає під юрисдикцію Управління ресурсами і службами охорони здоров'я (Health Resources and Services Administration) згідно з розділом 379 Закону про суспільну охорону здоров'я (Public Health Service Act – PHS Act) [22]. Національний закон про трансплантацію органів (National Organ Transplant Act – NOTA) [20] та розділ 371 PHS Act визначають кістковий мозок як «людський орган» [23].

На відміну від кісткового мозку, нормативне регулювання виготовлення та обігу людських клітин, тканин та продуктів на їх основі здійснюється Управлінням по контролю за харчовими продуктами і лікарськими засобами (Food and Drug Administration – FDA) згідно з розділами 351 та 361 PHS Act [24, 25].

Безпосередньо цим займається Центр біологічної оцінки та досліджень (Center for Biologics Evaluation and Research – CBER) FDA, який регулює застосування людських клітин, тканин і продуктів на їх основі, призначених для імплантації, трансплантації, інфузії або переносу в людський організм, включаючи ГСК. Департамент охорони здоров'я і соціальних служб США (U.S. Department of Health and Human Services) та CBER FDA опублікували комплексні вимоги «Керівництво для промисловості Поточна належна тканинна практика (CGTP) і додаткові вимоги для виробників людських клітин, тканин та продуктів на основі клітин і тканин (HCT/PS)», які включають вимоги до приміщень, обладнання, витратних матеріалів, реагентів, процесінгу, управління технологічними процесами, маркування, зберігання, скринінгу і тестування донорів для запобігання передачі та розповсюдження інфекційних захворювань, а також інших процесів [26].

Таким чином, ГСК периферичної та пуповинної крові, які зазнали мінімальних або більших ніж мінімальні маніпуляцій, донорські лімфоцити (лейкоцити) для інфузій, регулюються CBER FDA згідно розділів 351 та/або 361 PHS Act. Розділом 361 PHS Act регулюється обіг тканин і клітин, які не потребують дозволу на маркетинг та відповідають вимогам розділу 21 Кодексу федеральних правил (Code of Federal Regulations – CFR) частини 1271 «Current Good Tissue Practice for Human Cell, Tissue, and Cellular and Tissue-Based Product Establishments; Inspection and Enforcement» (далі – 21 CFR 1271). Критеріям 21 CFR 1271.10 відповідають ГСК периферичної і кордової крові, призначені для аутологічного або алогенного використання у родичів першого або другого ступеня спорідненості, які зазнали мінімальних маніпуляцій та призначені для гомологічного використання, у процесі виробництва яких не мало місця комбінування їх з іншими речовинами, за винятком води, сольових розчинів, стерилізуючих або консервуючих агентів, і при цьому не виникає проблем з безпекою. Такі продукти мають відповідати вимогам CGTP.

Інші ГСК, які не відповідають вищенаведеним критеріям, регулюються розділом 351 PHS Act. В результаті такого підходу продукти

з високим ступенем ризику підлягають більш суворому регулюванню, яке передбачено розділом 351 PHS Act, а продукти з низьким ризиком – розділом 361 цього Закону. До «продуктів 351» застосовуються ті ж вимоги, що і до лікарських засобів, медичних виробів та/або біологічних продуктів (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act). Вони мають продемонструвати безпеку, ефективність та відповідати вимогам GTP і GMP (21 CFR 210, 211 та 820), а також вимогам Investigational New Drug Requirements – IND (21 CFR 312) та Investigational Device Exemptions – IDE (21 CFR 812). Отже, нормативні вимоги до ГСК від неродинних донорів для алогенних трансплантацій ширші і суворіші, ніж для аутологічних та алогенних рідинних ТГСК [21, 26, 27]. Спостерігається схожість підходів щодо регулювання між «продуктами 351» в США та АТМР в ЄС.

У Канаді виробництво та обіг клітин, тканин і органів регулюється в рамках законодавчої системи, яка розподіляє повноваження між федеральним урядом та урядами провінцій/територій [28, 29]. Згідно Закону про харчові продукти і лікарські засоби (Food and Drugs Act) [32], федеральний уряд має право регулювати обіг біопрепаратів, включаючи КТО, з метою забезпечення їх безпеки, ефективності і якості. Регулюючу роль виконують «Правила безпеки людських клітин, тканин і органів для трансплантації» («Safety of Human Cells, Tissues and Organs for Transplantation Regulations» (CTORs) – Правила СТО) [30] та «Правила щодо медичних виробів» (Medical Devices Regulations – MDRs) [31]. Ці нормативні акти встановлюють мінімальні стандарти якості і безпеки для використання КТО, а також медичних виробів. Провінції і території, з іншого боку, несуть свою відповідальність за охорону здоров'я та медичну практику в межах своєї юрисдикції шляхом регулювання дозволу на донорію і медичну практику, а також фінансування організацій провінцій та територій, відповідальних за отримання трансплантатів [28-32].

Правила СТО, які набули чинності в 2007 році, поширюються на усіх осіб і установи, пов'язані з отриманням, обробкою, дистрибуцією або імпортом людських КТО для трансплантації іншій людині, які зазнали мінімальних маніпуляцій і призначені для гомологічного використання [28-30]. Якщо клітини або тканини зазнали більших, ніж мінімальні маніпуляцій та/або призначені для негомологічного використання, то вони регулюються як медичні вироби відповідно до MDRs [28, 29, 31]. У Правилах СТО викладені стандарти безпеки, пов'язані зі скринінгом, тестуванням, оцінкою придатності донорів; випробуваннями та вимірюваннями, які виконуються на КТО після того, як вони вилучаються; підготовкою для їх використання при трансплантації; збереженням; карантинізацією; банкінгом; пакуванням та маркуванням; фіксацією та звітною щодо помилок, нещасних випадків і несприятливих реакцій. Правила СТО забороняють трансплантацію або імпорт будь-яких КТО, якщо вони були отримані або оброблені за межами закладів, зареєстрованих Міністерством охорони здоров'я Канади [30]. Правила СТО ґрунтуються на Національних стандартах Канади (National Standards of Canada), які включають Загальні стандарти CAN/CSA Z900.1 (General Standard CAN/CSA Z900.1) для конкретних продуктів – «Клітини, тканини і органи для трансплантації та допоміжної репродукції: Загальні вимоги» [33].

Стандарт Z900.2.5 розглядає питання, пов'язані з безпекою людських алогенних та аутологічних лімфогематопоетичних клітин для гомологічного використання, які використовуються для трансплантації людині, і включає вимоги до системи якості (аспекти безпеки для потенційних і фактичних донорів, а також реципієнтів, персоналу та інших осіб, які можуть отримувати трансплантацію або постраждати в результаті пересадки цих клітин). У Канаді лімфогематопоетичні клітини для негомологічного застосування підпадають під дію Food and Drugs Act та відповідних нормативних актів. Стандарт Z900.2.5 застосовується до установ, що здійснюють трансплантацію лімфогематопоетичних клітин, а також установ та осіб, які беруть участь у заходах, пов'язаних з лімфогематопоетичними клітинами, призначеними для трансплантації: процесінг (включаючи скринінг донорів, тестування і оцінку придатності, а також забір кісткового мозку,

пуповинної крові або отримання клітин для трансплантації з периферичної крові); оцінка безпеки клітин перед трансплантацією; процедури трансплантації; ведення обліку; дослідження та звітність щодо помилок, нещасних випадків і несприятливих реакцій; імпорту/експорт; скарги та відкликання.

Дія стандарту Z900.2.5 розповсюджується на установи, які виконують клінічні програми трансплантації, забезпечують умови для колекції та процесінгу лімфогематопоетичних клітин. Перелічені установи можуть бути розташовані в одному місці або бути територіально відокремленими та/або незалежно діючими. Стандарт Z900.2.5 призначений для того, щоб слугувати еталоном і забезпечувати мінімальні вимоги для контролю безпечної практики у кожному з перелічених видів діяльності. Дія стандарту не поширюється на збирання, обробку або введення еритроцитів, зрілих гранулоцитів, тромбоцитів, плазми або продуктів плазми, призначених для трансфузій [34].

Отже, для ефективної трансплантації установи зобов'язані мати систему забезпечення якості, яка відповідає вимогам вищенаведених правил. Важливими компонентами системи забезпечення якості є стандартні операційної процедури, які повинні бути актуальними і затверджені медичним або науковим керівником. Перелік вимог щодо обробки конкретних КТО, включаючи лімфогематопоетичні клітини, ґрунтується на вищенаведених стандартах CAN/CSA Z900.1, а також керівництві для установ з безпеки людських КТО для трансплантації, яке опубліковано Міністерством охорони здоров'я Канади [35].

В Австралії регулювання діяльності з тканинами, клітинами та продуктами на їх основі для трансплантації здійснюється Управлінням терапевтичних товарів (Therapeutic Goods Administration – TGA). TGA є підрозділом Державного департаменту охорони здоров'я уряду Австралії (Australian Government Department of Health), який відповідає за регулювання лікарських засобів, медичних виробів і біологічних препаратів. До кола обов'язків TGA не входить регулювання медичної практики. Медична комісія Австралії (Medical Board of Australia) за підтримки Австралійського агентства з регулювання практики охорони здоров'я (Australian Health Practitioner Regulation Agency – AHPRA) регулює медичну практику через розробку стандартів, кодексів і керівних принципів для медичних професій.

Робота TGA базується на використанні наукового і клінічного досвіду при прийнятті рішень, щоб гарантувати, що вигоди для споживачів переважають над будь-якими ризиками, пов'язаними з використанням лікарських засобів, біологічних препаратів і медичних виробів. У своїй діяльності TGA керується Законом про терапевтичні товари (Therapeutic Goods Act – TG Act) 1989 року [36], Правилами про терапевтичні товари 1990 року (Therapeutic Goods Regulations – TG Regulations 1990) [37], вимогами до терапевтичних товарів (Therapeutic Goods Orders – TG Orders), які деталізують технічні вимоги до конкретних продуктів, включаючи гемопоетичні прогеніторні клітини (ГПК) [38], а також Австралійським кодексом належної виробничої практики (Australian Code of Good Manufacturing Practice – кодекс GMP) для крові та тканин 2013 року [39]. Вищенаведений кодекс GMP разом з відповідними документами охоплює людську кров та її компоненти, тканини людини, продукти для клітинної терапії та ГПК [39-41].

Для забезпечення безпеки та якості продукції всі терапевтичні товари повинні бути виготовлені виробниками, які відповідають вимогам TG Act і TG Regulations та з дотриманням принципів кодексу GMP [39-41]. Крім того, можуть бути і вимоги, специфічні для конкретного продукту, які докладно визначено в TG Orders. Наприклад, в 2017 році для ГПК кордової крові замість скасованого TG Order № 75 введено в дію TG Order № 94 2017 Стандарт для гемопоетичних прогеніторних клітин кордової крові [42]. Згідно з ним, ГПК, які отримані з кордової крові, повинні відповідати «Міжнародним стандартам NetCord-FACT для збору кордової крові, банкінгу та реалізації для застосування», шосте видання, датоване червнем 2016 року, яке опубліковане NetCord та Фондом з акредитації клітинної терапії (NetCord-FACT International Standards) [53].

Австралійські виробники повинні мати ліцензію на виробництво, видану TGA. Ліцензія видається після того, як продемонстровано дотримання відповідних виробничих принципів. Для ГПК це дотримання існуючого кодексу GMP [39, 40, 41]. Заява на включення терапевтичного товару до Австралійського реєстру терапевтичних товарів (Australian Register of Therapeutic Goods – ARTG) передбачає надання досьє, яке включає детальну наукову і клінічну інформацію про продукт. Ступінь необхідної інформації залежить від рівня ризику, пов'язаного з продуктом. TGA оцінює досьє на відповідність стандартам і керівним принципам, які існують в Австралії. Тільки схвалений TGA для використання на австралійському ринку і включений до ARTG продукт має право на використання в Австралії. Крім того, TGA бере на себе постмаркетингове регулювання, спостереження та моніторинг. Ці заходи можуть включати інспекції виробничих об'єктів, збір і оцінку звітів про несприятливі події, а також лабораторні випробування зразків продукції. TGA працює з міжнародними регуляторами для виявлення сигналів, які можуть вказувати на проблеми безпеки, пов'язані з терапевтичним товаром. У разі виявлення сигналу TGA приймає відповідні регулюючі дії. Вимоги системи якості спрямовані на організаційну структуру, систему моніторингу та аналізу з боку керівництва. Вони включають в себе багато елементів стандартів системи якості серії ISO 9000.

За аналогією з нормативною базою для людських тканин, клітин і продуктів на їх основі, прийнятою в Америці та Європі, транспланти можуть регулюватися в Австралії як лікарські засоби, біопрепарати або медичні вироби, залежно від їх біологічних/механічних властивостей або особливостей терапевтичного застосування. В Австралії з урахуванням ризику продукту для пацієнта були розроблені чотири біологічних класи, які враховують ступінь маніпуляцій з продуктом і чи є його застосування гомологічним або ні [43].

Клас 1 зарезервовано для найменш регульованих продуктів. Виробникам біопрепаратів класу 1 не потрібна виробнича ліцензія. Клас 2 включає продукти, які призначені для гомологічного використання та зазнали мінімальних маніпуляцій. Вони потребують оцінки виробничої відповідності продукту та дотримання інших обов'язкових норм для включення в ARTG. Продукти класу 1 і 2 представляють низький ризик для пацієнта. До класів 3 і 4 відносять продукти, які зазнали більших ніж мінімальних маніпуляцій та/або призначені для негомологічного використання. До класу 3 відносять продукти, які зазнали більших ніж мінімальних маніпуляцій, але при цьому не змінилися їх біохімічні, фізіологічні або імунологічні властивості. До класу 4 належать продукти, які зазнали більших ніж мінімальних маніпуляцій, таким чином, що змінилися їх біохімічні, фізіологічні або імунологічні властивості. Серед цих продуктів найбільший потенційний ризик для пацієнта представляють продукти класу 4. Вони потребують дозвільних документів аналогічних для продуктів класу 2, але з додатковими вимогами комплексної оцінки досьє щодо якості, безпеки та ефективності продукту і пов'язаних з цим ризиків. Загальний ступінь ризиків для продуктів класу 4 є вищим, ніж для продуктів класу 3 [43].

Австралійське законодавство розділяє ГПК для лікування хворих на три групи. ГПК, які застосовуються з іншою, ніж відновлення гемопоезу метою, регулюються як біопрепарати [43]. Свіжі життєздатні ГПК (наприклад, кісткового мозку або пуповинної крові), які використовуються з метою відновлення кровотворення, виключені з регулювання як терапевтичних товарів [43, 44]. ГПК, що застосовуються для відновлення гемопоезу (крім вищенаведених, які виключені з регулювання), регулюються як терапевтичні товари, але не як біопрепарати. У відповідності з діючими стандартами, кістковий мозок, призначений безпосередньо для трансплантації від донора до реципієнта, а також ГПК, які використовуються для відновлення кісткового мозку, вироблені згідно кодексу GMP, регулюються як лікарські засоби і звільняються від реєстрації в ARTG [43, 44, 45]. Це пов'язано з тим, що для «звичайної» трансплантації застосовуються ГПК, які отримані, зберігаються і постачаються без спеціальної зміни їх біологічних, механічних та імунологічних властивостей.

На сьогоднішній день в Австралії ТГСК для регенерації кісткового мозку є звичайним методом лікування багатьох хвороб. Слід зазначити, що виключення ГПК для трансплантації з переліку терапевтичних товарів не поширюється на обладнання та матеріали, які використовуються для їх виготовлення [45].

Вищенаведені нормативно-правові документи провідних країн світу регулюють загальні питання виготовлення та обігу тканин, клітин та продуктів на їх основі, включаючи ГСК/ГПК кісткового мозку, периферичної і пуповинної крові для трансплантації. Сьогодні у світі розроблені міжнародні спеціальні стандарти та керівництва, які безпосередньо стосуються ТГСК. ВООЗ, ЄС та міжнародними і національними професійними співтовариствами, діяльність яких пов'язана з ТГСК, ведеться робота по гармонізації та уніфікації цих стандартів, а також термінології в галузі донорства і трансплантації.

ВООЗ були оприлюднені дві пам'ятні записки щодо основних вимог до забезпечення безпеки та ефективності клітин і тканин для трансплантації [46, 47]. Одна з них – «Пам'ятна записка щодо ключових вимог безпеки для незамінних мінімально оброблених клітин і тканин людини для трансплантації» – містить вимоги до алотрансплантатів свіжих ГСК кісткового мозку або периферичної крові, отриманих від живого донора для трансплантації, а також криоконсервованих клітин кордової крові [46].

Відсутність загально визнаної термінології і визначень в галузі трансплантації клітин, тканин і органів, а також потреба в єдиному розумінні понять для збору даних та інформації для глобальної бази даних щодо донорства і трансплантації спонукали ВООЗ до створення Глобального словника термінів і визначень для донорства та трансплантації [48].

Радою Європи були опубліковані «Керівництво з забезпечення якості і безпеки для органів, тканин і клітин» та «Керівництво з якості та безпеки тканин і клітин для застосування людині», які містять вимоги щодо донорів та забезпечення якості і ефективності ГСК кісткового мозку, периферичної та кордової крові [49, 50]. Ці документи містять положення, які вважаються «мінімальними стандартами», що відповідають принципам, викладеним у відповідних вищенаведених директивах ЄС. Зазначені керівництва надають технічну підтримку як країнам-членам ЄС, які впровадили/впроваджують директиви, так і тим країнам, які не є членами ЄС, але розглядають їх прийняття з метою уніфікації стандартів із забезпечення якості та безпеки тканин і клітин для трансплантації, включаючи ГСК з усіх джерел.

Серед міжнародних професійних організацій провідну роль при розробці та уніфікації стандартів відіграли Американське товариство з трансплантації крові та кісткового мозку (American Society for Blood and Marrow Transplantation – ASBMT), Американська асоціація банків крові (American Association of Blood Banks – AABB), Фонд по акредитації клітинної терапії (Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy – FACT), FACT-Netcord, Міжнародне товариство з клітинної терапії (International Society for Cellular Therapy – ISCT), ISCT-Європа, Європейська група по трансплантації крові та кісткового мозку (European Group for Blood and Marrow Transplantation – EBMT), Всесвітня асоціація донорів кісткового мозку (World Marrow Donor Association – WMDA), Європейська федерація з імуногенетики (European Federation for Immunogenetics – EFI). Вищенаведені організації створили Альянс для гармонізації акредитації клітинної терапії (Alliance for Harmonisation of Cellular Therapy Accreditation – АНСТА), який представляє Об'єднаний акредитаційний комітет ISCT-EBMT (Joint Accreditation Committee ISCT-EBMT – JACIE). АНСТА був оприлюднений глобальний стандарт для донорства, збору, тестування, обробки, зберігання та розподілу алогенних ГСК та пов'язаної клітинної терапії [51].

Міжнародні професійні організації запропонували мінімальний набір стандартів для гармонізації діяльності, пов'язаної з ТГСК – Міжнародні стандарти для збору, обробки та застосування продуктів клітинної терапії FACT-JACIE (FACT-JACIE International Standards for Cellular Therapy Product Collection, Processing, and Administration), які

застосовуються до ГСК незалежно від джерела, з якого вони були отримані (кістковий мозок, периферична та пуповинна/плацентарна кров). Ці стандарти застосовуються до всіх фаз забору, обробки, зберігання та введення клітин, які були отримані з кісткового мозку або периферичної крові, в тому числі різних маніпуляцій, таких як видалення або збагачення різних клітинних популяцій, експансії гемопоетичних клітинних популяцій і криоконсервування. Акредитація клінічних програм була розроблена для алогенної трансплантації, аутологічної трансплантації або їх обох. Акредитація може охоплювати клітини, отримані з кісткового мозку та/або периферичної крові. Трансплантація пуповинної/плацентарної крові входить до стандартів алогенної або аутологічної трансплантації. Існують програми акредитації для ТГСК у дорослих хворих, педіатричних пацієнтів або обох груп [52].

Для акредитації закладів, які займаються забором та/або банкінгом пуповинної крові NetCord-FACT, розроблено Міжнародні стандарти по забору, банкінгу та відпуску для застосування пуповинної крові (Sixth Edition NetCord-FACT International Standards for Cord Blood Collection, Banking, and Release for Administration). Ці стандарти не охоплюють клінічну трансплантацію клітин пуповинної/плацентарної крові [53].

WMDA був розроблений міжнародний стандарт для реєстрів неродинних донорів гемопоетичних прогеніторних клітин (International Standards for Unrelated Hematopoietic Progenitor Cell Donor Registries) та керівництво для кур'єрів і транспортування гемопоетичних прогеніторних клітин (Guidelines for couriers and the transportation of haemopoietic progenitor cells (HPCs-BM, apheresis and the therapeutic cells – T Cells) [54, 55].

Ще однією міжнародною неприбутковою неурядовою організацією є Міжнародна рада з уніфікації автоматизації банків крові (International Council for Commonality in Blood Bank Automation – ICCBBA), яка відповідає за розробку, управління та розвиток Інформаційного стандарту для крові та трансплантатів (Information Standard for Blood and Transplant – ISBT 128). ISBT 128 є міжнародним стандартом з термінології, ідентифікації, кодування, маркування лікарських засобів людського походження, включаючи ГСК. Він використовується у понад 77 країнах світу. Стандарт було розроблено для того, щоб забезпечити високий рівень точності, безпеки та ефективності трансплантатів, а також відстеження походження КТО для трансплантації [56, 57, 58].

Таким чином, вищенаведені міжнародні професійні організації взяли на себе роботу по гармонізації та уніфікації на глобальному рівні відповідних стандартів і керівництв з метою створення єдиного набору професійних вимог щодо якості та безпеки клітинної терапії, включаючи застосування ГСК, які походять з кісткового мозку, периферичної і пуповинної крові. Як правило, їх вимоги до ГСК, які зазнали мінімальних маніпуляцій та призначені для гомологічного застосування, відповідають відповідним нормативно-правовим документам ЄС, США, Канади і Австралії. Це важливо для міжнародного обміну трансплантатами, так як понад 40 % ТГСК у світі відбувається завдяки залученню донорів з-за кордону [51]. Вищенаведені регуляторні документи узагальнені в **таблиці 1**.

АНАЛІЗ НОРМАТИВНО-ПРАВОВОЇ БАЗИ УКРАЇНИ У СФЕРІ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ТКАНИН І КЛІТИН, ВКЛЮЧАЮЧИ ТГСК

На сьогодні Україна має обмежену кількість законодавчих і підзаконних актів, які безпосередньо регулюють діяльність, пов'язану з ТГСК. Діяльність, пов'язана з трансплантацією органів, тканин і клітин, регулюється законодавством України про трансплантацію, яке складається з Основ законодавства України про охорону здоров'я від 19 листопада 1992 року № 2801 XII (далі «Основ законодавства про охорону здоров'я») [59], Закону України «Про трансплантацію органів та інших анатомічних матеріалів людини» від 16 липня 1999 року № 1007-XIV (далі – Закон України «Про трансплантацію»), а також інших прийнятих відповідно до них підзаконних нормативно-правових актів України [60].

Таблиця 1. Міжнародні та національні документи, які регламентують сферу трансплантації тканин і клітин, включаючи ТГСК.

№	НАЗВА ДОКУМЕНТУ	РІК ВИДАННЯ	ПОСИЛАННЯ
1.	ВСЕСВІТНЯ ОРГАНІЗАЦІЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я		
1.1	Руководящие принципы ВОЗ по трансплантации человеческих клеток, тканей и органов	2010	[5]
1.2	Aide Mémoire on Key Safety Requirements for Essential Minimally Processed Human Essential Cells and Tissues for Transplantation	2004	[46]
1.3	Aide-Mémoire on Access to Safe and Effective Cells and Tissues for Transplantation	2006	[47]
1.4	Global Glossary of Terms and Definitions on Donation and Transplantation	2009	[48]
2	ЄВРОПЕЙСЬКИЙ СОЮЗ		
2.1	Конвенція про захист прав і гідності людини щодо застосування біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину від 4 квітня 1997 року	2005	[7]
2.2	Додатковий протокол до Конвенції про права людини та біомедицину щодо трансплантації органів і тканин людини	2002	[8]
2.3	Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells	2004	[12]
2.4	Commission Directive 2006/17/EC of 8 February 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells	2006	[13]
2.5	Commission Directive 2006/86/EC of 24 October 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards traceability requirements, notification of serious adverse reactions and events and certain technical requirements for the coding, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells	2006	[14]
2.6	Commission Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use	2001	[16]
2.7	Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency	2004	[17]
2.8	Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004	2007	[15]
2.9	Commission Directive 2009/120/EC of 14 September 2009 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use as regards advanced therapy medicinal products	2009	[18]
2.10	Guideline on Human Cell-based Medicinal Products (EMA/CHMP/410869/2006)	2008	[19]
2.11	Guide to safety and quality assurance for organs, tissues and cells, 2 nd edition	2004	[49]
2.12	Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application. 3 rd Edition	2017	[50]
3.	МІЖНАРОДНІ ПРОФЕСІЙНІ ОРГАНІЗАЦІЇ		
3.1	Towards a Global Standard for Donation, Collection, Testing, Processing, Storage, and Distribution of Allogeneic HSC and Related Cellular Therapies	2008	[51]
3.2	Circular of Information for the use of cellular therapy products	2009	[2]
3.3	FACT-JACIE International Standards for Hematopoietic Cellular Therapy Product Collection, Processing, and Administration, Sixth Edition – Version 6.1	2015	[52]
3.4	Sixth Edition NetCord-FACT International Standards for Cord Blood Collection, Banking, and Release for Administration	2016	[53]
3.5	World Marrow Donor Association International Standards for Unrelated Hematopoietic Progenitor Cell Donor Registries	2014	[54]
3.6	World Marrow Donor Association (WMDA) Guidelines for couriers and the transportation of haemopoietic progenitor cells (HPC-BM, apheresis and therapeutic cells-T Cells), Version 5.4	2009	[55]
3.7	Introduction and Importance of a Globally Unique Identity and Labeling Format (ISBT 128)	2011	[56]
3.8	ISBT 128 Standard. Standard Terminology for Medical Products of Human Origin For Use with Product Description Code Database. Version 7.10	2010	[57]



№	НАЗВА ДОКУМЕНТУ	РІК ВИДАННЯ	ПОСИЛАННЯ
4.	США		
4.1	National Organ Transplant Act / Public Law 98-507	1984	[20]
4.2	21 CFR Parts 16, 1270, 1271: Current good tissue practice for human cell, tissue, and cellular and tissue-based product establishments; Inspection and Enforcement; Final rule	2004	[21]
4.3	Public Health Service Act. Part I – C.W. Bill Young Cell Transplantation Program. Section 379	2011	[22]
4.4	Public Health Service Act. Part H – Organ Transplants. Organ procurement organizations. Section 371	2011	[23]
4.5	Public Health Service Act. Part F – Licensing – Biological Products and Clinical Laboratories. Subpart 1 – Biological Products. Regulation of biological products. Section 351	2011	[24]
4.6	Public Health Service Act. Part G – Quarantine and Inspection. Control communicable disease. Section 361	2011	[25]
4.7	Guidance for Industry Current Good Tissue Practice (CGTP) and Additional Requirements for Manufacturers of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/PS)	2011	[26]
5.	КАНАДА		
5.1	Background Paper for the OTDT Committees: Organ and Tissue Donation and Transplantation Legislative and Legal Framework	2011	[28]
5.2	Background Paper for the Tissue Expert Committee: How can the Canadian tissue donation and transplantation system best ensure consistent safety and quality?	2011	[29]
5.3	Safety of Human Cells, Tissues and Organs for Transplantation Regulations. SOR/2007-118.	2017	[30]
5.4	Medical Devices Regulations. SOR/98-282	2017	[31]
5.5	Food and Drugs Act. R.S.C., 1985, c. F-27	2017	[32]
5.6	CAN/CSA-Z900.1-17 – Cells, tissues, and organs for transplantation: General requirements	2017	[33]
5.7	CAN/CSA-Z900.2.5-17 – Lymphohematopoietic cells for transplantation	2017	[34]
5.8	Guidance Document for Cell, Tissue and Organ Establishments: Safety of Human Cells, Tissues and Organs for Transplantation	2017	[35]
6.	АВСТРАЛІЯ		
6.1	Therapeutic Goods Act 1989	2014	[36]
6.2	Therapeutic Goods Regulations 1990	2017	[37]
6.3	Therapeutic Goods Order No. 88 – Standards for donor selection, testing and minimising infectious disease transmission via therapeutic goods that are human blood and blood components, human tissues and human cellular therapy products	2013	[38]
6.4	Therapeutic Goods Order No. 94 (Standard for Haematopoietic Progenitor Cells derived from Cord Blood) 2017	2017	[42]
6.5	Australian Code of Good Manufacturing Practice for human blood and blood components, human tissues and human cellular therapy products. Version 1.0	2013	[39]
6.6	Therapeutic Goods (Manufacturing Principles) Determination No.1 of 2013	2017	[40]
6.7	Guideline for the Preparation of Technical Master Files for Blood, Blood Components and Haematopoietic Progenitor Cells. Third edition, 2008	2008	[41]
6.8	Australian Regulatory Guidelines for Biologicals. Part 1 – Introduction. Part 1 – Introduction to the Australian Regulatory Guidelines for Biologicals. Version 2.0, June 2017	2017	[43]
6.9	Therapeutic Goods (Things that are not Biologicals) Determination No. 1 of 2011	2011	[44]
6.10	Excluded Goods Order No.1 of 2011. Guideline for Items 4(o), 4(p), 4(q) and 4(r). Version 1.1, March 2013	2013	[45]

У Законі України «Про трансплантацію» відсутні такі визначення, як «гемопоетичні стовбурові клітини» (ГСК) або «гемопоетичні прогеніторні клітини» (ГПК), а також джерела їх походження. У відповідності з термінологією Закону України «Про трансплантацію» (ст. 1) ГСК кісткового мозку, периферичної і пуповинної крові потрапляють під визначення «анатомічні матеріали» (органи, тканини, анатомічні утворення,

клітини людини або тварини) та «гомотрансплантати» (анатомічні матеріали людини, призначені для трансплантації). Важливою властивістю цих гомотрансплантатів є їх здатність до регенерації.

Застосування методу трансплантації від донора до реципієнта анатомічних матеріалів здійснюється у визначеному законом порядку при наявності їх згоди або згоди їх законних представників за умови,

якщо використання інших засобів і методів для підтримання життя, відновлення або поліпшення здоров'я не дає бажаних результатів, а завдана при цьому шкода донору є меншою, ніж та, що загрожувала реципієнту. Закон України «Про трансплантацію» з урахуванням сучасного стану науки і рекомендацій ВООЗ визначає умови і порядок застосування трансплантації як спеціального методу лікування, забезпечує додержання в Україні прав людини та захист людської гідності при застосуванні трансплантації та здійсненні іншої, пов'язаної з нею діяльності.

Ст. 1 Закону України «Про трансплантацію» визначає трансплантацію як спеціальний метод лікування, що полягає в пересадці реципієнту органу або іншого анатомічного матеріалу, взятих у людини чи у тварини [60]. Згідно зі ст. 3, сфера дії Закону України «Про трансплантацію» поширюється на діяльність, пов'язану зі взяттям, зберіганням, перевезенням органів, інших анатомічних матеріалів людини та їх трансплантацією, виготовленням біоімплантів, отриманням і використанням ксенотрансплантів. Дія цього Закону не поширюється: на донорство крові та/або її компонентів і діяльність, пов'язану з їх використанням; аутотрансплантацію – пересадку людині взятого у неї анатомічного матеріалу; діяльність банків пуповинної крові, інших тканин і клітин людини згідно з переліком, затвердженим центральним органом виконавчої влади, що забезпечує формування державної політики у сфері охорони здоров'я.

Окремо слід зазначити, що діяльність банків пуповинної крові, інших тканин і клітин людини згідно з переліком, затвердженим Міністерством охорони здоров'я України, підлягає ліцензуванню відповідно до Закону України «Про ліцензування видів господарської діяльності» [61]. Ліцензійні умови провадження господарської діяльності цих банків затверджено постановою Кабінету Міністрів України від 2 березня 2016 р. № 286 «Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності банків пуповинної крові, інших тканин і клітин людини згідно з переліком, затвердженим Міністерством охорони здоров'я» [62].

Таким чином, дія Закону України «Про трансплантацію» поширюється лише на алогенні трансплантації анатомічних матеріалів від родинних і неродинних донорів. Згідно зі ст. 290 «Право на донорство» Цивільного Кодексу України, повнолітня дієздатна фізична особа має право бути донором крові, її компонентів, а також органів та інших анатомічних матеріалів та репродуктивних клітин. Особа донора не повинна бути відомою реципієнту, а особа реципієнта – родині донора, крім випадків, коли реципієнт і донор перебувають у шлюбі або є близькими родичами [63].

Як донорів ГСК периферичної крові та/або кісткового мозку використовують лише живих родинних або неродинних донорів. Згідно зі ст. 12 Закону України «Про трансплантацію», живим донором може бути лише повнолітня дієздатна особа. Взяття гомотрансплантата у живого донора дозволяється на підставі висновку консиліуму лікарів відповідного закладу охорони здоров'я чи наукової установи після його всебічного медичного обстеження і за умови, що завдана здоров'ю донора шкода буде меншою, ніж небезпека для життя, що загрожувала реципієнту. Для взяття гомотрансплантів, здатних до регенерації, реципієнт і донор не обов'язково мають перебувати у шлюбі або бути близькими родичами. Не допускається взяття гомотрансплантів у живих осіб, які утримуються у місцях відбування покарань; страждають на тяжкі психічні розлади; мають захворювання, що можуть передатися реципієнту або зашкодити його здоров'ю; надали раніше орган або частину органа для трансплантації [60].

Таким чином, українське законодавство жорстко (без винятків для клітин і тканин здатних до регенерації) забороняє донорство для неповнолітніх і недієздатних осіб. Хоча існуючі міжнародно-правові документи допускають такі винятки для родинного донорства регенеруючих клітин (коли відсутній повнолітній донор, який підходить в медичному плані). Ці винятки наведені у коментарі до КП ВООЗ № 4, пункті 2 ст. 20 Конвенції та ст. 14 і 15 Додаткового протоколу [5, 7, 8]. При цьому наголошується, що у будь-якому випадку заперечення неповнолітньої особи щодо проведення процедури донорства повинно переважати над згодою, наданою будь-якою іншою стороною. Думка неповнолітньої особи враховується як визначальний чинник, важливість якого збільшується пропорційно віку та ступеню зрілості цієї особи. Положення, які застосовуються до неповнолітніх, також застосовуються до будь-якої недієздатної особи [5, 7, 8].

Відповідно до ст. 13 Закону України «Про трансплантацію» у живого донора може бути взято гомотрансплантат лише за наявності його письмової заяви про це, підписаної свідомо і без примушування після надання йому лікуючим лікарем об'єктивної інформації про можливі ускладнення для його здоров'я, а також про його права у зв'язку з виконанням донорської функції. У заяві донор повинен вказати про свою згоду на взяття у нього гомотрансплантата та про свою поінформованість щодо можливих наслідків. Підпис донора на заяві засвідчується у встановленому законодавством порядку, а заява додається до його медичної документації [60].

Особливості донорства і трансплантації кісткового мозку та інших здатних до регенерації анатомічних матеріалів визначені у ст. 14 Закону України «Про трансплантацію». У відповідності до неї, взяття у живого донора кісткового мозку та інших здатних до регенерації анатомічних матеріалів проводиться з додержанням вимог, вищевказаних ст. 12 і 13 цього Закону. За згодою донора та при відсутності у нього медичних протипоказань кістковий мозок, інші здатні до регенерації анатомічні матеріали можуть братися повторно. За бажанням повнолітньої дієздатної особи у неї може бути взято на зберігання за її рахунок кістковий мозок з метою використання у разі потреби для аутотрансплантації. За згодою донора його кістковий мозок може бути надано безоплатно або за плату для трансплантації іншій особі. Для працівників, зайнятих на роботах із підвищеним ризиком ураження кровотворної системи, взяття кісткового мозку його зберігання здійснюються за рахунок роботодавця. Порядок взяття, зберігання і використання кісткового мозку встановлюється Кабінетом Міністрів України [60].

Ст. 18 Закону України «Про трансплантацію» забороняє торгівлю органами та іншими анатомічними матеріалами людини. В Україні укладання угод, що передбачають купівлю-продаж органів або інших анатомічних матеріалів людини, за винятком кісткового мозку, забороняється [60]. Можливість купівлі-продажу кісткового мозку, яку допускає українське законодавство в ст. 14 і 18, суперечить КП ВООЗ № 5, ст. 21 Конвенції та ст. 21 і 22 Додаткового протоколу, які забороняють купівлю або пропозицію купівлі клітин, тканин або органів для трансплантації, або їх продаж живим донором або найближчими родичами померлого. Разом з тим заборона на продаж або купівлю клітин, тканин або органів не виключає відшкодування розумних та доступних витрат, понесених донором, включаючи втрату доходу, або оплату витрат, пов'язаних з доглядом, обробкою, збереженням та передачею людських клітин, тканин або органів для трансплантації. Такий підхід дозволяє компенсувати пов'язані з донорством витрати (включаючи медичні витрати та втрату доходу живим донором) для того, щоб ці фактори не створювали донору перешкод для здійснення його намірів [5, 7, 8].

Права особи, яка дала згоду стати донором, і живого донора наведені в ст. 22 Закону України «Про трансплантацію». Згідно з цією статтею, особа, яка дала згоду стати донором, до взяття гомотрансплантата має право відмовитися від даної нею раніше на це згоди. На випадок смерті донора, зараження його інфекційною хворобою, виникнення у нього інших хвороб чи розладів здоров'я у зв'язку з виконанням ним донорської функції він підлягає обов'язковому державному страхуванню. Донору в порядку, встановленому законом України, відшкодовується шкода, заподіяна ушкодженням здоров'я у зв'язку з виконанням ним донорської функції з урахуванням додаткових витрат на лікування, посилене харчування та інші заходи, спрямовані на його соціально-трудова та професійну реабілітацію [60]. Фактично положення цієї статті не виконуються. Нині відсутній порядок обов'язкового державного страхування донорів, а також

порядок відшкодування шкоди, заподіяної здоров'ю донора у зв'язку з виконанням ним донорської функції.

Виходячи з ст. 22, особа, яка дала згоду стати донором, до взяття ГСК периферичної крові або кісткового мозку має право відмовитися від даної нею раніше на це згоди. Ця норма не враховує специфіку проведення ТГСК. Адже якщо донор відмовиться від донорства під час проведення або після завершення реципієнту режиму кондиціонування, то це може призвести до смерті хворого. Таким чином, в добровільній згоді донора ГСК також мають існувати відповідні положення, які передбачають можливість відмови від даної згоди аж до того моменту, поки медичне втручання по відношенню до реципієнта не досягне стадії, на якій у випадку припинення ТГСК реципієнт зазнає небезпеки [5].

Ст. 23 Закону України «Про трансплантацію» передбачає соціальний захист донора та членів його сім'ї. Інвалідність донора, що настала у зв'язку з виконанням ним донорської функції, прирівнюється до інвалідності внаслідок трудового каліцтва або професійного захворювання. У разі смерті донора, що настала внаслідок виконання ним донорської функції, членам сім'ї померлого, які були на його утриманні, призначається пенсія у зв'язку з втратою годувальника. Призначення такої пенсії здійснюється у порядку та на умовах, встановлених законодавством України для призначення пенсії сім'ї годувальника, який помер внаслідок трудового каліцтва або професійного захворювання [60].

Ст. 17 Закону України «Про трансплантацію» визначає порядок використання для трансплантації органів померлих донорів, а також міждержавний обмін гомотрансплантатами. Згідно з цією статтею, в Україні діє Єдина державна інформаційна система трансплантації (ЄДІСТ), до якої вносяться відомості про реципієнтів, а також про осіб, які заявили про свою згоду або незгоду стати донорами у разі смерті. Ці відомості є конфіденційними, становлять лікарську таємницю і можуть бути розголошені лише у випадках, передбачених цим Законом. Центральний орган виконавчої влади, що забезпечує формування державної політики у сфері охорони здоров'я, затверджує Положення про ЄДІСТ та забезпечує діяльність такої системи.

У відповідності зі ст. 17, якщо біологічно сумісного з отриманим органом реципієнта в межах України не знайдено, центральний орган виконавчої влади, що забезпечує формування державної політики у сфері охорони здоров'я, надає інформацію про цей орган відповідним установам і організаціям інших країн, з якими Україна уклала міжнародні договори з питань трансплантації. Органи, взяті у померлих осіб, а також кістковий мозок, взятий у живих донорів, можуть передаватися іншим країнам лише на умовах рівноцінного обміну в порядку, визначеному відповідними міжнародними договорами України [60]. Фактично передбачена ст. 17 Закону України «Про трансплантацію», ЄДІСТ станом на початок 2018 року не створена і не функціонує.

Другу групу нормативних актів становлять постанови Кабінету Міністрів України та накази Міністерства охорони здоров'я України (МОЗ), положення, інструкції тощо. Розглянемо найбільш важливі підзаконні акти, які регламентують діяльність, пов'язану з ТГСК. Серед них особливе місце займає Постанова Кабінету Міністрів України від 24 квітня 2000 р. № 695 «Деякі питання реалізації Закону України «Про трансплантацію органів та інших анатомічних матеріалів людини» [64]. Адже згідно зі ст. 8 Закону України «Про трансплантацію» діяльність, пов'язану з трансплантацією, можуть здійснювати акредитовані в установленому законодавством України порядку державні та комунальні заклади охорони здоров'я і державні наукові установи за переліком, затвердженим Кабінетом Міністрів України. Вищевказаною постановою затверджено перелік державних та комунальних закладів охорони здоров'я і державних наукових установ, які мають право провадити діяльність, пов'язану з трансплантацією органів та інших анатомічних матеріалів людини в Україні. Вказаний перелік містить сім розділів, які поділяють заклади охорони здоров'я і наукові установи на такі, що мають право провадити: діяльність, пов'язану з трансплантацією органів та інших анатомічних матеріалів людини;

діяльність, пов'язану з трансплантацією органів людини; діяльність, пов'язану з трансплантацією тканин людини; діяльність, пов'язану з трансплантацією клітин людини; діяльність, пов'язану з трансплантацією органів у донорів-трупів; здійснювати вилучення анатомічних матеріалів у донорів-трупів для подальшої трансплантації тканин та виготовлення біоімплантів [64]. До розділу «Заклади охорони здоров'я і наукові установи, які мають право провадити діяльність, пов'язану з трансплантацією клітин людини» включено, в тому числі, заклади охорони здоров'я та наукові установи, які мають право виконувати ТГСК [64].

Іншим нормативно-правовим актом, який безпосередньо стосується ТГСК, є Наказ МОЗ України «Про затвердження нормативно-правових актів з питань трансплантації органів та інших анатомічних матеріалів людини» від 4 травня 2000 року № 96 [65]. Цим наказом було затверджено Порядок узяття, зберігання і використання кісткового мозку [66].

З метою запобігання передачі інфекційних захворювань від донора до реципієнта Наказом МОЗ України від 10 червня 2004 року № 294 був затверджений «Перелік заходів щодо попередження передачі інфекційних захворювань при трансплантації органів та інших анатомічних матеріалів людини» [67].

Що стосується особливостей використання пуповинної крові як джерела ГСК для трансплантації, то в даний час в Україні проведення такого втручання можливе лише в рамках клінічних випробувань. «Порядок проведення клінічних випробувань тканинних і клітинних трансплантатів та експертизи матеріалів клінічних випробувань», включаючи трансплантацію ГСК пуповинної крові, затверджено Наказом МОЗ України від 10.10.2007 року № 630 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань тканинних і клітинних трансплантатів та експертизи матеріалів клінічних випробувань й унесення змін до Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань, затвердженого наказом МОЗ України від 13.02.2006 року № 66, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 10.03.2006 року за № 252/12126» [68].

З метою удосконалення надання медичної допомоги педіатричним хворим Наказом МОЗ України «Про затвердження клінічного протоколу «Алогенна та аутологічна трансплантація стовбурових гемопоетичних клітин у дітей. Показання та протипоказання» від 23.07.2010 року № 619 було затверджено вищевказаний протокол, який ґрунтується на наукових даних ЕВМТ щодо клінічної практики в галузі ТГСК в Європі [69].

З метою організації пошуку неродинних донорів для алогенної ТГСК, відповідно ст. 17 Закону України «Про трансплантацію» [60] та керуючись Положенням про ЄДІСТ [73], Наказом МОЗ України від 28 вересня 2009 року № 247-о «Про внесення змін до Статуту Державного підприємства «Державний фармакологічний центр» МОЗ України» було створено «Всеукраїнський реєстр донорів гемопоетичних стовбурових клітин (кісткового мозку) МОЗ України» (далі – «Всеукраїнський реєстр донорів ГСК»), який є базовим науково-методичним центром з питань організації пошуку всіх потенційних донорів ГСК (кісткового мозку) в Україні, що співпрацює з трансплантативними центрами та координує діяльність центрів забору ГСК кісткового мозку і HLA-лабораторій. Відповідно до наказу на нього покладено здійснення наступних функцій: створення та інформаційне наповнення банку даних «Всеукраїнського реєстру донорів ГСК»; отримання запитів на пошук сумісних неспоріднених донорів кісткового мозку від трансплантативних центрів та/або пошукових центрів; пошук сумісних донорів у базі даних «Всеукраїнського реєстру донорів ГСК» та їх активація; координація дій по забору донорського продукту у центрі забору кісткового мозку; організація транспортування продукту донорських ГСК із центру забору ГСК до трансплантативного центру; координація робіт, пов'язаних з виконанням алогенної ТГСК. Але міжнародний обмін трансплантатами ГСК буде можливий лише за умови впровадження

«Всеукраїнським реєстром донорів ГСК» міжнародних стандартів і вимог WMDA та BMDW та вступу до цих організацій.

Особливе місце в системі надання трансплантаційної допомоги відведено Координаційному центру трансплантації органів, тканин і клітин МОЗ України (далі – Координаційний центр) та підпорядкованій йому ЄДІСТ. На Координаційний центр згідно Постанови Кабінету Міністрів України від 27 квітня 1994 р. № 257 «Про створення Координаційного центру трансплантації органів, тканин і клітин» покладено проведення організаційної, консультативної та науково-методичної роботи в галузі трансплантації органів, тканин і клітин [70]. Згідно з Наказом МОЗ України «Про затвердження Положення про Координаційний центр трансплантації органів, тканин і клітин» від 11 грудня 2006 р. № 812, основними завданнями Центру є:

- організаційно-методичне керівництво, інформаційне забезпечення, контроль, забезпечення взаємодії закладів, установ та організацій, що здійснюють діяльність, пов'язану з трансплантацією;
- здійснення наукових досліджень і впровадження у практичну медицину наукових розробок у галузі трансплантації органів, тканин і клітин;
- забезпечення діяльності ЄДІСТ [71].

Крім того, Постановою Кабінету Міністрів України від 5 вересня 2007 року № 1100 «Про заходи щодо організації діяльності закладів охорони здоров'я та наукових установ, пов'язаної з трансплантацією органів, тканин і клітин» установлено, що Координаційний центр:

- є головною науково-практичною установою, яка організовує та проводить клінічні випробування тканинних і клітинних трансплантатів за рахунок добровільних внесків, що надходять від юридичних і фізичних осіб, інших джерел, не заборонених законодавством;
- здійснює контроль за діяльністю закладів охорони здоров'я та наукових установ незалежно від їх підпорядкування, пов'язаною з трансплантацією органів, тканин і клітин [72].

З метою здійснення ефективного та оперативного інформаційного забезпечення системи трансплантації в Україні, забезпечення інформаційної взаємодії із відповідними установами інших країн та спеціалізованими міжнародними організаціями, формування спеціалізованих інформаційних ресурсів та надання інформаційних послуг у рамках Координаційного центру було передбачено функціонування ЄДІСТ, яка на сьогодні не створена.

Згідно з Наказом МОЗ України від 29 листопада 2002 р. № 432 «Про затвердження Положення про Єдину державну інформаційну систему трансплантації» [73], основними завданнями цієї системи є забезпечення:

- інформаційної підтримки заходів щодо розробки і реалізації державної політики у сфері трансплантації;
- вдосконалення механізмів збирання, архівації, оперативної обробки та передачі інформації про реципієнтів та донорів, згоду або незгоду стати донорами у разі смерті, анатомічні матеріали, біоімпланти і їх використання для трансплантацій та імплантацій тощо;
- конфіденційності відомостей про реципієнтів, а також про осіб, які заявили про свою згоду або незгоду стати донорами у разі смерті;
- оперативного пошуку реципієнтів в Україні та інформування відповідних установ і організації інших країн, з якими Україна уклала міжнародні договори з питань трансплантації;
- моніторингу стану здоров'я реципієнтів в післяопераційному періоді;
- впровадження стандартизованого та сертифікованого інформаційно-аналітичного забезпечення для усіх ланок системи трансплантації;
- єдиних стандартів та інформаційних технологій електронного документообліку в установах і закладах системи трансплантації;

- інформаційної підтримки розробки та реалізації державних і міжнародних програм з питань трансплантації;
- реалізації контрольно-аналітичних процедур щодо забезпечення діяльності системи трансплантації;
- оперативного інформування МОЗ України з питань діяльності, пов'язаної з трансплантацією;
- діяльності системи цільового навчання та атестації кадрів для системи трансплантації, в тому числі на базі дистанційних методів навчання.

Для реалізації вищенаведених завдань до складу ЄДІСТ мають входити:

- бази даних та реєстри органів, анатомічних матеріалів, біоімплантатів; донорів і реципієнтів; згод та відмов на донорство; виконаних трансплантацій; форм та видів діяльності, пов'язаної з трансплантацією; державних та комунальних закладів охорони здоров'я, державних наукових установ, яким дозволено діяльність, пов'язана з трансплантацією, нормативно-правових, нормативно-методичних документів та інформаційних ресурсів;
- функціональні підсистеми типування органів та інших анатомічних матеріалів, оперативного пошуку (селекції) реципієнтів в межах України, надання інформації відповідним установам і організаціям інших країн, верифікації, архівування, адміністрування, акредитації, сертифікації, матеріально-технічного забезпечення, телекомунікацій та зв'язку;
- інформаційні системи (бази даних, реєстри, функціональні підсистеми) державних та комунальних закладів охорони здоров'я, державних наукових установ, яким дозволено діяльність, пов'язана з трансплантацією [73].

Аналіз вищенаведених та інших [74-76] нормативно-правових актів говорить про те, що вони регулюють в основному діяльність, пов'язану з трансплантацією органів, і не враховують особливості та специфіку ТГСК.

В нашій країні 16.09.2014 р. було прийнято Закон України «Про ратифікацію Угоди про асоціацію між Україною, з однієї сторони, та Європейським Союзом, Європейським співтовариством з атомної енергії і їхніми державами-членами, з іншої сторони» (далі – «Угода про асоціацію») [77]. У відповідності зі ст. 427 і 428 «Угоди про асоціацію» співпраця між Україною та ЄС охоплює і такі сфери, як якість та безпечність субстанцій людського походження, зокрема крові, тканин та клітин. Україна повинна поступово наближувати своє законодавство та практику до принципів *acquis* ЄС, зокрема у сфері інфекційних хвороб, служб крові, трансплантації тканин і клітин [78]. Перелік відповідних актів *acquis* ЄС визначено у Додатку XLI до цієї Угоди [79].

Ратифікувавши «Угоду про асоціацію», Україна підтвердила свої наміри щодо поступового наближення свого законодавства до законодавства ЄС. Протягом 2 років з дати набрання чинності «Угодою про асоціацію» мають бути впроваджені в Україні положення ряду Директив ЄС у сфері трансплантації тканин і клітин, а саме: Директива № 2004/23/ЄС Європейського Парламенту та Ради від 31 березня 2004 року про встановлення стандартів якості та безпеки для донорства, отримання, перевірки, обробки, консервації, зберігання та розповсюдження людських тканин і клітин [12]; Директива Комісії № 2006/17/ЄС від 8 лютого 2006 року, яка встановлює правила впровадження Директиви № 2004/23/ЄС щодо деяких технічних вимог до донорства, отримання та тестування людських тканин і клітин [13]; Директива Комісії № 2006/86/ЄС від 24 жовтня 2006 року, що впроваджує Директиву № 2004/23/ЄС стосовно вимог до відстеження, повідомлення про серйозні негативні реакції та події, а також стосовно певних технічних вимог щодо кодування, обробки, зберігання, накопичення та розповсюдження людських тканин і клітин [14].

Дія вищенаведених директив поширюється на аутологічні та алогенні ГСК кісткового мозку, периферичної крові і пуповинної крові [12-14]. Впровадження положень цих директив в нормативно-

 Таблиця 2. Нормативно-правові документи України, які регламентують сферу трансплантації тканин і клітин, включаючи ТГСК.

№	НАЗВА ДОКУМЕНТУ	ПОСИЛАННЯ
1.	Основи законодавства України про охорону здоров'я від 19 листопада 1992 р. № 2801 XII	[59]
2.	Закон України «Про трансплантацію органів та інших анатомічних матеріалів людині» від 16.07.1999 р. № 1007-XIV	[60]
3.	Цивільний Кодекс України від 16.01.2003 р. № 435-IV	[63]
4.	Закон України «Про ліцензування видів господарської діяльності» від 02.03.2015 р. № 222-VIII	[61]
5.	Закон України «Про ратифікацію Угоди про асоціацію між Україною, з однієї сторони, та Європейським Союзом, Європейським співтовариством з атомної енергії і їхніми державами-членами, з іншої сторони» від 16.09.2014 р. № 1678-VII	[77]
6.	Угода про асоціацію між Україною, з однієї сторони, та Європейським Союзом, Європейським співтовариством з атомної енергії і їхніми державами-членами, з іншої сторони, від 30.11.2015 р. Додаток XLI до Глави 22 «Громадське здоров'я», Розділ V «Економічне і галузеве співробітництво».	[78, 79]
7.	Постанова Кабінету Міністрів України від 27.04.1994 р. № 257 «Про створення Координаційного центру трансплантації органів, тканин і клітин»	[70]
8.	Постанова Кабінету Міністрів України від 24.04.2000 р. № 695 «Деякі питання реалізації Закону України «Про трансплантацію органів та інших анатомічних матеріалів людині»	[64]
9.	Постанова Кабінету Міністрів України від 05.09.2007 р. № 1100 «Про заходи щодо організації діяльності закладів охорони здоров'я та наукових установ, пов'язаної з трансплантацією органів, тканин і клітин»	[72]
10.	Постанова Кабінету Міністрів України від 02.03.2016 р. № 286 Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності банків пуповинної крові, інших тканин і клітин людини згідно з переліком, затвердженим Міністерством охорони здоров'я	[62]
11.	Наказ Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження нормативно-правових актів з питань трансплантації органів та інших анатомічних матеріалів людині» від 04.05.2000 р. № 96	[65]
12.	Порядок узяття, зберігання і використання кісткового мозку	[66]
13.	Наказ Міністерства охорони здоров'я України «Про перелік заходів щодо попередження передачі інфекційних захворювань при трансплантації органів та інших анатомічних матеріалів людині» від 10.06.2004 р. № 294	[67]
14.	Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 10.10. 2007 р. № 630 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань тканинних і клітинних трансплантатів та експертизи матеріалів клінічних випробувань й унесення змін до Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 13.02.2006 р. № 66, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 10.03.2006 р. за № 252/12126»	[68]
15.	Наказ Міністерства охорони здоров'я України «Про внесення змін до Статуту Державного підприємства «Державний фармакологічний центр» МОЗ України» від 28.09.2009 р. № 247-о	-
16.	Наказ Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження клінічного протоколу «Алогенна та аутологічна трансплантація стовбурових гемопоетичних клітин у дітей. Показання та протипоказання» від 23.07.2010 р. № 619	[69]
17.	Наказ Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження Положення про Координаційний центр трансплантації органів, тканин і клітин» від 11.12.2006 р. № 812	[71]
18.	Наказ Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження Положення про Єдину державну інформаційну систему трансплантації» від 29.11.2002 р. № 432	[73]
19.	Наказ Міністерства охорони здоров'я України «Про регламентацію трансплантаційної служби України» від 24.05.2004 р. № 261	[74]
20.	Наказ Міністерства охорони здоров'я України «Про медичні центри (відділення) трансплантації органів та інших анатомічних матеріалів» від 26.07.2004 р. № 374	[75]
21.	Наказ Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження нормативно-правових документів з питань трансплантації» від 25.09.2000 р. № 226	[76]

правові документи України в галузі трансплантації тканин і клітин дозволить уніфікувати з відповідними стандартами ЄС вимоги щодо забезпечення якості і безпеки для ГСК кісткового мозку, периферичної і пуповинної крові. Вищенаведені нормативно-правові документи України, які регулюють трансплантацію тканин і клітин, включаючи ТГСК, узагальнені в **таблиці 2**.

Таким чином, аналіз законодавства України про трансплантацію говорить про те, що Законом України «Про трансплантацію» та іншими нормативно-правовими актами регулюється в основному діяльність, пов'язана з трансплантацією органів, а особливості ТГСК не враховуються. Сьогодні використовується ряд термінів, які не закріплені

в нормативно-правових актах, що може стати причиною різноманітних правових колізій. Закон України «Про трансплантацію» містить такі терміни, як «ауто трансплантація» і «трансплантація кісткового мозку», але такі загальноприйняті поняття, як «алогенна трансплантація» та «трансплантація гемопоетичних стовбурових (прогеніторних) клітин» не вживаються. В Законі України «Про трансплантацію» відсутні такі визначення, як «гемопоетичні стовбурові клітини» або «гемопоетичні прогеніторні клітини», а також не закріплені джерела їх походження (кістковий мозок, периферична і пуповинна кров).

Дія Закону України «Про трансплантацію» поширюється лише на алогенні трансплантації. Поза увагою Закону залишається самий

масовий тип ТГСК – аутологічна трансплантація, яка не підпадає під його дію. Фіксація уваги на другому за значенням джерелі ГСК – кістковому мозку залишає поза увагою головне і найбільш вживане джерело ГСК – периферичну кров. Що стосується третього за значенням джерела ГСК – пуповинної крові, то на сучасному етапі, її застосування в Україні можливе лише в рамках клінічних досліджень. Дія Закону України «Про трансплантацію» не поширюється на діяльність банків пуповинної крові – закладів охорони здоров'я, які здійснюють діяльність, пов'язану із транспортуванням пуповинної крові, виділенням з неї стовбурових клітин, їхньою криоконсервацією та збереженням.

Нині в Україні відсутній передбачений Законом України «Про трансплантацію» порядок державного страхування живих донорів гомотрансплантатів на випадок смерті донора, зараження його інфекційною хворобою, виникнення у нього інших хвороб чи розладів здоров'я у зв'язку з виконанням ним донорської функції, а також порядок відшкодування шкоди, заподіяної ушкодженням здоров'я у зв'язку з виконанням ним донорської функції з урахуванням додаткових витрат на лікування, посилене харчування та інші заходи, спрямовані на його соціально-трудова та професійну реабілітацію.

Передбачена Законом України «Про трансплантацію» ЄДІСТ не створена. Обмін трансплантатами ГСК з міжнародними структурами поза межами ЄДІСТ неможливий. Не налагоджена ефективна робота Всеукраїнського реєстру донорів гемопоетичних стовбурових клітин (кісткового мозку) МОЗ України як підсистеми ЄДІСТ, відповідальної за наповнення реєстру гістотипованими донорами ГСК, а також пошук гістосумісних донорів ГСК та обмін трансплантатами у межах України та за кордоном. Робота вищенаведеного реєстру має бути побудована у відповідності до стандартів і вимог WMDA, BMDW та директив ЄС щодо якості і безпеки тканин і клітин людини.

Має бути переглянуте положення Закону України «Про трансплантацію» щодо можливості купівлі-продажу кісткового мозку як таке, що суперечить міжнародним нормам в галузі трансплантації. Доцільніше говорити про компенсацію донорам ГСК за виконання ними донорських функцій. Крім того, відсутні чіткі критерії акредитації центрів і відділень ТГСК, уніфіковані підходи до типування донорів та реципієнтів, а також стандарти надання трансплантаційної допомоги при різних захворюваннях. Існує потреба в розробці комплексних механізмів забезпечення належної якості трансплантаційної допомоги та контролю за її застосуванням. Необхідна розробка стандартів якості та безпеки трансплантатів ГСК. Нині відсутній порядок ввезення на митну територію України та вивезення за її межі трансплантатів ГСК, а також порядок оплати послуг міжнародних реєстрів донорів ГСК з пошуку гістосумісних донорів за кордоном, отримання, перевірки і обробки трансплантатів, а також їх доставки в Україну.

Підсумовуючи вищесказане, можна зробити висновок про те, що в цілому нормативно-правова база України в галузі ТГСК потребує удосконалення з метою усунення прогалин, недоліків і протиріч, а також конкретизації окремих положень і термінів. У свою чергу, відсутність єдиного понятійного апарату та чіткого правового регулювання негативно впливає на розвиток системи ТГСК в Україні, оскільки створює суттєві організаційно-правові проблеми, які гальмують розвиток галузі в цілому та можуть стати причиною правових колізій в майбутньому.

З метою удосконалення та дієвості нормативно-правового забезпечення діяльності, пов'язаної з ТГСК в Україні, доцільно:

1. Ввести в понятійний апарат Закону України «Про трансплантацію» та інших нормативно-правових документів замість терміну «кістковий мозок» термін «гемопоетичні стовбурові клітини» з доповненням (там, де це доцільно) «кісткового мозку», «периферичної крові», «пуповинної крові».

2. Створити і забезпечити належне функціонування єдиної державної інформаційної системи трансплантації, яка передбачена Законом України «Про трансплантацію органів та інших анатомічних матеріалів людини», а також ефективну роботу вже створеного Всеукраїнського реєстру донорів гемопоетичних стовбурових клітин (кісткового мозку) МОЗ України.

3. Розробити і впровадити власні нормативно-правові документи щодо якості та безпеки для донорства, отримання, перевірки, обробки, консервації, зберігання, транспортування та розповсюдження ГСК з різних джерел (периферичної крові, кісткового мозку та пуповинної крові), які уніфіковані з відповідними міжнародними та європейськими стандартами (Директиви ЄС 2004/23/ЄС, 2006/17/ЄС та 2006/86/ЄС).

4. Розробити:

4.1. Положення про Реєстр донорів ГСК в Україні.

4.2. Порядок компенсації донорам ГСК в зв'язку з виконанням ними донорських функцій.

4.3. Порядок державного страхування живих донорів гомотрансплантатів на випадок смерті донора, зараження його інфекційною хворобою, виникнення у нього інших хвороб чи розладів здоров'я у зв'язку з виконанням ним донорської функції, а також порядок відшкодування шкоди, заподіяної ушкодженням здоров'я у зв'язку з виконанням ним донорської функції з урахуванням додаткових витрат на лікування, посилене харчування та інші заходи, спрямовані на його соціально-трудова та професійну реабілітацію.

4.4. Порядок ввезення на митну територію України та вивезення за її межі трансплантатів ГСК.

4.5. Порядок оплати послуг міжнародних реєстрів донорів ГСК з пошуку гістосумісних донорів за кордоном, отримання, перевірки і обробки трансплантатів, а також їх доставки в Україну.

ВИСНОВКИ

1. Аналіз нормативно-правових документів ЄС та ряду провідних країн світу, які регулюють виробництво і обіг препаратів людських клітин, тканин та продуктів на їх основі, призначених для лікування, включаючи ТГСК людині, свідчить про те, що вони ґрунтуються на керівних принципах та рекомендаціях ВООЗ, положеннях Конвенції про захист прав і гідності людини щодо застосування біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину, Додаткового протоколу до Конвенції про права людини і біомедицину щодо трансплантації органів і тканин людини, а також інших документах щодо якості та безпеки для органів, тканин і клітин.

2. Принципи регулювання виготовлення та обігу людських клітин, тканин та продуктів на їх основі, включаючи ГСК для трансплантації, мають свою специфіку, на відміну від регуляторних підходів до трансплантації органів. ГСК кісткового мозку, периферичної і пуповинної крові, як правило, регулюються окремими від трансплантації органів нормативно-правовими актами. Як виняток, в США NOTA визначає «кістковий мозок» як «орган», а ГСК периферичної і пуповинної крові потрапляють під визначення «людські клітини, тканини та продукти на їх основі», тому регулюються FDA окремо від кісткового мозку.

3. Загальні принципи регулювання виготовлення та обігу людських клітин, тканин та продуктів на їх основі, включаючи ГСК для трансплантації, ґрунтуються на багаторівневому підході, який враховує потенційні ризики від їх застосування. Регулювання на основі ризиків передбачає, що рівень нормативного контролю має бути пропорційним з рівнем ризику.

ВИСНОВКИ

4. Як правило, аутологічні і алогенні ГСК для «звичайної» трансплантації, які в процесі виробництва зазнали мінімальних маніпуляцій та призначені для гомологічного використання (відновлення гемопоєзу), визначаються як продукти з низьким рівнем ризику. Але існують винятки. Наприклад, FDA в США відносить ГСК від неродинних донорів для алогенної трансплантації до продуктів з високим ризиком.

5. ГСК, які зазнали маніпуляцій більших ніж мінімальні та/або призначені для негомологічного використання, визначаються як продукти з високим рівнем ризику.

6. Для групи регулювання продуктів з низьким рівнем ризику основна увага приділяється необхідності запобігання передачі та розповсюдження інфекційних захворювань від донорів до реципієнтів, а також забезпечення безпеки та якості тканин і клітин людини в процесі їх забору, обробки, зберігання та розподілу з метою застосування. Для групи високого ризику потрібно, крім того, продемонструвати регулюючому органу безпеку та ефективність людських тканин і клітин для їх застосування людині, а також отримати дозвіл регулюючого органу для їх використання у людини перед маркетингом. Група високого ризику регулюється відповідно до законодавства для біологічних продуктів, ліків та/або медичних виробів, що вимагає дотримання правил GMP та отримання дозволу на маркетинг.

7. Вимоги щодо якості та безпеки клітинної терапії, включаючи ГСК кісткового мозку, периферичної і пуповинної крові, які розроблені міжнародними професійними організаціями (АСНТА, FАCT, JACIE, WMDA, Netcord, AABB), відповідають вимогам відповідних нормативно-правових актів ЄС, США, Канади і Австралії для ГСК, які зазнали мінімальних маніпуляцій та призначені для гомологічного застосування.

8. В Україні у сфері ТГСК на сьогодні відсутня законодавча регламентація аналогічна тій, що застосовується в провідних країнах світу. Існуюча законодавча і нормативно-правова база регулює в основному діяльність, пов'язану з трансплантацією органів, і не враховує специфіку та особливості ТГСК, тому є недосконалою, фрагментарною і частково діючою.

9. Участь у системі міжнародного обміну трансплантатами ГСК передбачає, що Україна має удосконалити та гармонізувати з відповідними міжнародними та європейськими стандартами (Директиви ЄС 2004/23/ЄС, 2006/17/ЄС та 2006/86/ЄС) свою нормативно-правову базу щодо якості та безпеки для донорства, отримання, перевірки, обробки, консервації, зберігання, транспортування та розповсюдження ГСК з різних джерел (периферичної крові, кісткового мозку та пуповинної крові).

СПИСОК ЦИТОВАНИХ ДЖЕРЕЛ

- Guiding principles on human organ transplantation. Geneva: World Health Organization, 1991. URL: http://www.who.int/ethics/topics/transplantation_guiding_principles/en/index.htm.
- Circular of Information for the use of cellular therapy products. AABB, 2009. URL: <http://www.factwebsite.org/uploadedFiles/COI-CT-2009.pdf>.
- First Global Consultation on Regulatory Requirements for Human Cells and Tissues for Transplantation. Ottawa, 2004. 64 p. URL: <http://who.int/transplantation/ReportOttawaCTTx.pdf?ua=1>.
- Second Global Consultation on Regulatory Requirements for Human Cells and Tissues for Transplantation: Towards Global Harmonization through Graduated Standards. Geneva, Switzerland, 2006. 41 p. URL: <http://who.int/transplantation/2dHTTGreport.pdf?ua=1>.
- Руководящие принципы ВОЗ по трансплантации человеческих клеток, тканей и органов. ВОЗ, 2010. 12 с. URL: http://www.who.int/transplantation/Guiding_PrinciplesTransplantation_WHA63.22ru.pdf?ua=1.
- Трансплантация органов и тканей человека. Шестьдесят третья сессия всемирной ассамблеи здравоохранения. Резолюция WHA63.22. 2010. URL: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_R22-ru.pdf?ua=1.
- Конвенція про захист прав і гідності людини щодо застосування біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину від 4 квітня 1997 року. Редакція від 25.01.2005. URL: http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/994_334.
- Додатковий протокол до Конвенції про права людини та біомедицину щодо трансплантації органів і тканин людини. Рада Європи. Міжнародний документ № ETS № 186 від 24.01.2002. URL: http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/994_684.
- Загальна декларація прав людини. Міжнародний документ від 10.12.1948. URL: http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/995_015.
- Конвенція про захист прав людини і основоположних свобод. Міжнародний документ від 04.11.1950. URL: http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/995_004.
- Про ратифікацію Конвенції про захист прав людини і основоположних свобод 1950 року, Першого протоколу та протоколів № 2, 4, 7: Закон України. Відомості Верховної Ради України (ВВР). 1997. № 40. С. 263. URL: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/475/97-вр>.
- Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells. Official Journal of the European Union. 2004. P. 48–58. URL: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004L0023&from=EN>.
- Commission Directive 2006/17/EC of 8 February 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells. Official Journal of the European Union. 2006. P. 40–52. URL: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006L0017&from=EN>.
- Commission Directive 2006/86/EC of 24 October 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards traceability requirements, notification of serious adverse reactions and events and certain technical requirements for the coding, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells. Official Journal of the European Union. 2006. P. 32–50. URL: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:294:0032:0050:EN:PDF>.
- Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council. Official Journal of the European Union. 2007. P. 121–137. URL: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32007R1394&from=EN>.
- Commission Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. Official Journal of the European Union. 2001. P. 67–128. URL: http://www.biovelligheid.be/PDF/2001_83.pdf.

17. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency. Official Journal of the European Union. 2004. P. 1–33. URL: http://www.bioveiligheid.be/PDF/726_2004_EN.pdf.
18. Commission Directive 2009/120/EC of 14 September 2009 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use as regards advanced therapy medicinal products. Official Journal of the European Union. 2009. P. 3–12. URL: http://www.bioveiligheid.be/PDF/2009_120_EC.pdf.
19. Guideline on Human Cell-based Medicinal Products (EMA/CHMP/410869/2006). European Medicines Agency. 2008. 25 p. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003894.pdf.
20. Public Law 98-507. National Organ Transplant Act. 1984. 10 p. URL: <https://history.nih.gov/research/downloads/PL98-507.pdf>.
21. Guidance for Industry Regulation of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps) Small Entity Compliance Guide. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. 2004. 69, № 226. P. 68612-68688. URL: <https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/tissue/ucm062592.pdf>.
22. Compilation of selected Acts within the jurisdiction of the Committee of on Energy and Commerce. Health Law. Public Health Service Act. Part I – C.W. Bill Young Cell Transplantation Program. Section 379. 2011. P. 344-349. URL: <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/CPRT-111HPRT63169/pdf/CPRT-111HPRT63169.pdf>.
23. Organ procurement organizations. Section 371. Compilation of selected Acts within the jurisdiction of the Committee of on Energy and Commerce. Health Law. Public Health Service Act. Part H – Organ Transplants. 2011. P. 408-411. URL: <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/CPRT-111HPRT63169/pdf/CPRT-111HPRT63169.pdf>.
24. Compilation of selected Acts within the jurisdiction of the Committee of on Energy and Commerce. Health Law. 2011. P. 351-374. URL: <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/CPRT-111HPRT63169/pdf/CPRT-111HPRT63169.pdf>.
25. Compilation of selected Acts within the jurisdiction of the Committee of on Energy and Commerce. Health Law. 2011. P. 402-403. URL: <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/CPRT-111HPRT63169/pdf/CPRT-111HPRT63169.pdf>.
26. Guidance for Industry Current Good Tissue Practice (CGTP) and Additional Requirements for Manufacturers of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps). U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research. 2011. 61 p. URL: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Tissue/UCM285223.pdf>.
27. FDA Regulation of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/P's). Product List. URL: <https://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/tissuetissueproducts/regulationoftissues/ucm150485.htm>.
28. Background Paper for the OTDT Committees: Organ and Tissue Donation and Transplantation Legislative and Legal Framework. Canadian Blood Services. 2011. 6 p. URL: https://profedu.blood.ca/sites/msi/files/17_otdt_legislative_and_legal_framework.pdf.
29. Background Paper for the Tissue Expert Committee: How can the Canadian tissue donation and transplantation system best ensure consistent safety and quality? Canadian Blood Services. 2011. 21 p. URL: https://profedu.blood.ca/sites/msi/files/13_safety_and_quality_solution_package.pdf.
30. Safety of Human Cells, Tissues and Organs for Transplantation Regulations. SOR/2007-118. Published by the Minister of Justice. 2017. 47 p. URL: <http://laws-lois.justice.gc.ca/PDF/SOR-2007-118.pdf>.
31. Medical Devices Regulations. SOR/98-282. Published by the Minister of Justice. 2017. 58 p. URL: <http://laws-lois.justice.gc.ca/PDF/SOR-98-282.pdf>.
32. Food and Drugs Act. Published by the Minister of Justice. 1985. 57 p. URL: <http://laws-lois.justice.gc.ca//http://laws-lois.justice.gc.ca/PDF/F-27.pdf>.
33. Cells, tissues, and organs for transplantation: General requirements. Publisher: CSA, 2017. 81 p. URL: <http://shop.csa.ca/en/canada/transplantation/cancca-z9001-17/inv/27017362017>.
34. Lymphohematopoietic cells for transplantation. CSA, 2017. 48 p. URL: <http://shop.csa.ca/en/canada/transplantation/cancca-z90025-17/inv/27017932017>.
35. Guidance Document for Cell, Tissue and Organ Establishments. Safety of Human Cells, Tissues and Organs for Transplantation. Published by authority of the Minister of Health. 2013. 126 p. URL: [https://www.caccn.ca/en/pdfs/CTO%20Phase%20v2%20v2%20Guidance%20\(final\)_2013-04-14%20EN.pdf](https://www.caccn.ca/en/pdfs/CTO%20Phase%20v2%20v2%20Guidance%20(final)_2013-04-14%20EN.pdf).
36. Therapeutic Goods Act 1989. ComLaw Authoritative Act C2014C00102. 2014. 602 p. URL: <http://www.comlaw.gov.au/Details/C2014C00102/Download>.
37. Therapeutic Goods Regulations 1990. Statutory Rules № 394, 1990. Made under the Therapeutic Goods Act 1989 (Compilation № 77. Compilation date: 1 July 2017. Includes amendments up to: F2017L00853. Registered: 11 July 2017). Prepared by the Office of Parliamentary Counsel, Canberra. 278 p. URL: <https://www.legislation.gov.au/Details/F2017C00528/Download>.
38. Standards for donor selection, testing and minimising infectious disease transmission via therapeutic goods that are human blood and blood components, human tissues and human cellular therapy products. Therapeutic Goods Order № 88. Federal Register of Legislative Instruments F2013L00854, 2013. URL: <https://www.legislation.gov.au/Details/F2013L00854>.
39. Australian Code of Good Manufacturing Practice for human blood and blood components, human tissues and human cellular therapy products. Version 1.0, April 2013. Therapeutic Goods Administration, Commonwealth of Australia, 2013. 29 p. URL: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/manuf-cgmp-human-blood-tissues-2013.pdf>.
40. Therapeutic Goods (Manufacturing Principles) Determination №1 of 2013. Made under section 36 of the Therapeutic Goods Act 1989. (Compilation № 2. Compilation date: 30 September 2017. Includes amendments up to: F2017L01289) Authorised Version F2017C00967. Registered 17/10/2017. Prepared by the Department of Health, 2017. 14 p. URL: <https://www.legislation.gov.au/Details/F2017C00967/Download>.
41. Guideline for the Preparation of Technical Master Files for Blood, Blood Components and Haematopoietic Progenitor Cells. Third edition. Therapeutic Goods Administration, Commonwealth of Australia, 2008. 17 p. URL: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/bt-tmf-preparation.pdf>.
42. Standard for Haematopoietic Progenitor Cells derived from Cord Blood. Therapeutic Goods Order № 94. Authorised Version F2017L01288. 2017. URL: <https://www.legislation.gov.au/Details/F2017L01288/Download>.
43. Australian Regulatory Guidelines for Biologicals Part 1. Version 2.0. 2017. 40 p. URL: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/biologicals-argb-p1.pdf>.
44. Therapeutic Goods (Things that are not Biologicals) Determination № 1 of 2011. Therapeutic Goods Administration, Federal Register of Legislative Instruments F2011L00894. 2011. 2 p. URL: <https://www.legislation.gov.au/Details/F2011L00894/Download>.
45. Excluded Goods Order №1 of 2011. Guideline for Items 4(o), 4(p), 4(q) and 4(r). Version 1.1. Therapeutic Goods Administration, Commonwealth of Australia. 2013. 10 p. URL: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/legislation-excluded-goods-order-1101-guidance-4opqr-1303.pdf>.
46. Aide Mémoire on Key Safety Requirements for Essential Minimally Processed Human Essential Cells and Tissues for Transplantation. Geneva: World Health Organization, 2004. URL: <http://www.who.int/transplantation/AM-SafetyEssential%20HCTT.pdf?ua=1>.
47. Aide-Mémoire on Access to Safe and Effective Cells and Tissues for Transplantation. Geneva: World Health Organization, 2006. URL: <http://www.transplant-observatory.org/download/aide-memoire-access-to-safe-and-effective-cells-and-tissues-for-transplantation>.
48. Global Glossary of Terms and Definitions on Donation and Transplantation. Geneva: World Health Organization, 2009. 15 p. URL: <http://www.who.int/transplantation/activities/GlobalGlossaryonDonationTransplantation.pdf?ua=1>.
49. Guide to safety and quality assurance for organs, tissues and cells, 2nd edition. Edited by Council of Europe Publishing. 2004. 96 p. URL: http://www.coe.int/t/dg3/health/Source/GuideSecurity2_en.pdf.
50. Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application. 3rd Edition. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare Council of Europe (EDQM). 2017. 459 p. URL: <https://www.tripnet.nl/wp-content/uploads/2017/09/EDQM-TC-3rd-edition-1.pdf>.

51. Towards a Global Standard for Donation, Collection, Testing, Processing, Storage, and Distribution of Allogeneic HSC and Related Cellular Therapies. Alliance for Harmonisation of Cellular Therapy Accreditation. 2008. 10 p. URL: <http://www.ahcta.org/docs/Import%20Export%20Discussion%20Doc%20May%2027%2008%20b.pdf>.
52. FACT-JACIE International Standards for Hematopoietic Cellular Therapy Product Collection, Processing, and Administration. Sixth Edition. Version 6.1. 2015. 140 p. URL: <https://docs.google.com/viewer?a=v&pid=sites&srcid=amFjaWUub3JnfGphY2llfGd4OjUxZjg5MWE4Nzc1ZDdiODU>.
53. Sixth Edition NetCord-FACT International Standards for Cord Blood Collection, Banking, and Release for Administration. 2016. URL: <http://www.factweb.org/forms/store/ProductFormPublic/sixth-edition-netcord-fact-international-standards-for-cord-blood-collection-banking-and-release-for-administration-free-download>.
54. World Marrow Donor Association International Standards for Unrelated Hematopoietic Progenitor Cell Donor Registries. World Marrow Donor Association. 2014. 26 p. URL: <http://ibmdr.galliera.it/informativa-per-i-corrieri/standard-wmda>.
55. World Marrow Donor Association (WMDA) Guidelines for couriers and the transportation of haemopoietic progenitor cells (HPC-BM, apheresis and therapeutic cells-T Cells). Version 5.4. World Marrow Donor Association. 2009. 11 p. URL: <http://ibmdr.galliera.it/informativa-per-i-corrieri/wmda-courier-guidelines-version-5.4>.
56. Introduction and Importance of a Globally Unique Identity and Labeling Format (ISBT 128). World Marrow Donor Association. 2011. 10 p. URL: <https://www.iccbb.org/uploads/2b/34/2b341c05204277116a184a38bbccbd48/WMDA-position-paper.pdf>.
57. Slaper-Cortenbach I. ISBT 128 coding and labeling for cellular therapy products. Cell Tissue Bank. 2010. 11, № 11. P. 375-378. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs10561-010-9218-0.pdf>.
58. ISBT 128 Standard. Standard Terminology for Medical Products of Human Origin For Use with Product Description Code Database. Version 7.10. 2018. Tracking Number ICCBBA ST-002. San Bernardino: ICCBBA, 2018. 116 p. URL: <https://www.iccbb.org/uploads/6b/5a/6b5a55d779fb62f97502627ac66f8e5a/Standard-Terminology-for-Medical-Products-of-Human-Origin-v7.15.pdf>.
59. Основи законодавства України про охорону здоров'я від 19 листопада 1992 року № 2801 XII. URL: <http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/2801-12>.
60. Закон України «Про трансплантацію органів та інших анатомічних матеріалів людини» від 16 липня 1999 року № 1007-XIV. URL: <http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/1007-14>.
61. Закон України Про ліцензування видів господарської діяльності. URL: <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/222-19/para146#n146>.
62. Постанова Кабінету Міністрів України від 2 березня 2016 р. № 286 «Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності банків пуповинної крові, інших тканин і клітин людини згідно з переліком, затвердженим Міністерством охорони здоров'я». URL: <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/286-2016-п/para8#n8>.
63. Цивільний Кодекс України від 16.01.2003 № 435-IV. URL: <http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/435-15>.
64. Постанова Кабінету Міністрів України від 24 квітня 2000 р. № 695 «Деякі питання реалізації Закону України «Про трансплантацію органів та інших анатомічних матеріалів людини». URL: <http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/695-2000-%D0%BF>.
65. Наказ Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження нормативно-правових актів з питань трансплантації органів та інших анатомічних матеріалів людини» від 4 травня 2000 року № 96. URL: <http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/z0682-00>.
66. Порядок узяття, зберігання і використання кісткового мозку. URL: <http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/z0683-00>.
67. Наказ Міністерства охорони здоров'я України «Про перелік заходів щодо попередження передачі інфекційних захворювань при трансплантації органів та інших анатомічних матеріалів людини» від 10 червня 2004 року № 294. URL: <http://ua-info.biz/legal/basewe/ua-amtzt.htm>.
68. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 10.10.2007 року №630 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань тканинних і клітинних трансплантатів та експертизи матеріалів клінічних випробувань й унесення змін до Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 13.02.2006 № 66, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 10.03.2006 за № 252/12126». URL: <http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/z1206-07>.
69. Наказ Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження клінічного протоколу «Алогенна та аутологічна трансплантація стовбурових гемопоетичних клітин у дітей. Показання та протипоказання» від 23.07.2010 року № 619. URL: http://old.moz.gov.ua/portal/dn_20100723_619.html.
70. Постанова Кабінету Міністрів України від 27 квітня 1994 р. № 257 «Про створення Координаційного центру трансплантації органів, тканин і клітин». URL: <http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/257-94-%D0%BF>.
71. Наказ Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження Положення про Координаційний центр трансплантації органів, тканин і клітин» від 11 грудня 2006 р. № 812. URL: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/z1380-06>.
72. Постанова Кабінету Міністрів України від 5 вересня 2007 року № 1100 «Про заходи щодо організації діяльності закладів охорони здоров'я та наукових установ, пов'язаної з трансплантацією органів, тканин і клітин». URL: <http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/1100-2007-%D0%BF>.
73. Наказ Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження Положення про Єдину державну інформаційну систему трансплантації» від 29 листопада 2002 № 432. URL: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=2010>.
74. Наказ Міністерства охорони здоров'я України «Про регламентацію трансплантаційної служби України» від 24 травня 2004 № 261. URL: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=3155>.
75. Наказ Міністерства охорони здоров'я України «Про медичні центри (відділення) трансплантації органів та інших анатомічних матеріалів» від 26 липня 2004 № 374. URL: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=3309>.
76. Наказ Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження нормативно-правових документів з питань трансплантації» від 25 вересня 2000 № 226. URL: <http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/z0697-00>.
77. Закон України «Про ратифікацію Угоди про асоціацію між Україною, з однієї сторони, та Європейським Союзом, Європейським співтовариством з атомної енергії і їхніми державами-членами, з іншої сторони». URL: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/1678-18>.
78. Угода про асоціацію між Україною, з однієї сторони, та Європейським Союзом, Європейським співтовариством з атомної енергії і їхніми державами-членами, з іншої сторони. URL: [http://www.kmu.gov.ua/kmu/docs/EA/00_Ukraine-EU_Association_Agreement_\(body\).pdf](http://www.kmu.gov.ua/kmu/docs/EA/00_Ukraine-EU_Association_Agreement_(body).pdf).
79. Додаток ХІІ до Глави 22 «Громадське здоров'я», Розділ V «Економічне і галузеве співробітництво» Угоди про асоціацію між Україною, з однієї сторони, та Європейським Союзом, Європейським співтовариством з атомної енергії і їхніми державами-членами, з іншої сторони. URL: http://www.kmu.gov.ua/docs/EA/Annexes_title_V/41_Annex.pdf.



СТАТТЯ НА САЙТІ
TRANSPLANTOLOGY.ORG

Автор підтверджує відсутність можливих конфліктів інтересів.

Надійшла до редакції 12.02.2018 р.

Прийнята до друку 14.05.2018 р.