

МАТЕРИАЛЫ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ВЛИЯНИЕ ХОЛОДА НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА»

I. ВЛИЯНИЕ ХОЛОДА НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ (БИОХИМИЧЕСКИЕ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ)

С.К. Кононова

ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

DOI 10.25789/YMJ.2018.62.01
УДК 59:001.891

В обзоре представлены основные этические принципы и правила проведения исследований на лабораторных животных. Современная этика гуманного отношения к животным прежде всего должна основываться на правильно продуманном дизайне эксперимента, чтобы получить качественные результаты. Наука развивается в направлении минимизации использования животных в экспериментах, если есть возможность получить аналогичные результаты альтернативными методами.

Ключевые слова: биоэтика, лабораторные животные, клинические испытания.

The review presents the basic ethical principles and rules of laboratory animal research. Modern ethics of humane treatment of animals should be based on a properly designed experiment to obtain high-quality results. Science is developing in the direction of minimizing the use of animals in experiments, if it is possible to obtain similar results by alternative methods.

Keywords: bioethics, laboratory animals, clinical trials.

Исторически сложилось так, что человек всегда использовал в научных изысканиях разные виды животных для изучения основных законов жизни: анатомии, физиологии, патологии. Животные являются очень удобными объектами для экспериментов по имитации биологических условий, заболеваний человека, для разработки научных методик, использования в качестве учебного материала и т.д. Так, в качестве моделей в соответствии с конечной целью исследования используют насекомых (*Drosophila*), нематод (*Caenorhabditis elegans*), рыб (*Danio rerio* или *zebrafish*), лягушек (*Xenopus*) и многих млекопитающих, таких как мыши, крысы, кролики, собаки, кошки, свиньи и обезьяны [5].

Теория о существовании условных рефлексов, сделанная более 100 лет назад И.П. Павловым, и по сей день остается одной из основополагающих в истории физиологии и психологии. Конечно, многие операции, которые проводил ученый, заканчивались для животного плачевно. Как говорил сам Павлов, когда он «режет и разрушает живое животное, он глушит в себе едкий упрек, что ломает художественный механизм». Но делает это только в интересах истины и ради пользы лю-

дям. Проводя свои опыты, Павлов все хирургические вмешательства делал только под наркозом, чтобы не причинять животному дополнительных страданий. Об отношении ученого к своим подопечным говорит и установленный им в Санкт-Петербурге памятник собаке [3,4]. В наше время интересным примером работ на собаках является модель имитации врожденного порока сердца тетрады Фалло (также известного как синдром голубого ребенка), разработанная Вивьен Томас и Альфредом Блалок. Эта модель позволила применять хирургический метод, который в настоящее время спасает более полумиллиона детей в год [15].

Почти 90% Нобелевских премий, полученных исследователями за открытия в области физиологии и медицины, так или иначе связаны с экспериментами на животных. Животные являются своеобразными жертвами науки, безвозмездно и бессловесно отдающими свои жизни на служение человечеству. До настоящего времени большие биоэтические дискуссии велись в основном по вопросу использования в качестве подопытных человекообразных приматов (шимпанзе и др.). После 2007 г. только Соединенные Штаты и Габон продолжали использовать шимпанзе для исследований, но в 2015 г. США заявили, что больше не будут финансировать любые исследования

с участием шимпанзе [5]. Однако основная проблема с ВИЧ-инфекцией – ее повышенный тропизм в человеческих тканях, затрудняющий моделирование ВИЧ у животных. Вирус не способен заразить мышей, крыс, кроликов или макаков, он может реплицироваться только в шимпанзе. Из этого положения выходят, используя иммунодефицитные химерные организмы мыши с пересаженными клетками и тканями человека. Прогресс в генетических технологиях позволяет проводить большое количество опытов на трансгенных животных, создаются целые чистые линии животных с заданными свойствами генов или, наоборот, с выключенными генами, так называемые «нокаут»-линии [9].

Основополагающими этическими принципами работы с животными следует считать принципы, введенные Расселом и Берчем (Russell & Burch) [5,6]:

а) reduction – максимально возможное уменьшение числа животных, используемых для осуществления необходимых учебных или научных целей;

б) refinement – улучшение, совершенствование экспериментальных методик для снижения (исключения) отрицательных (болевых, стрессирующих и др.) влияний на животное;

в) replacement – устранение животных из экспериментальной или учебной работы, если есть возможность

получить аналогичные результаты альтернативными методами [13,16].

Современная этика гуманного отношения к животным прежде всего должна основываться на правильно продуманном дизайне эксперимента, чтобы получить качественные результаты и исключить нежелательные отклонения. Должно быть уделено внимание критериям приемлемости (критерии исключения и включения), размеру выборки (нужное количество животных) для обеспечения воспроизводимых результатов [6,10].

Ученые отмечают, что в фундаментальные биомедицинские исследования закладываются большие финансовые средства и используются огромные количества различных видов животных, но многие из лучших исследовательских идей, обещавших трансляционные эффекты, терпят неудачу, когда дело доходит до прикладных исследований и внедрений результатов в практику. Особенно это касается трансляционных исследований в области поведенческих аспектов человека, где еще не смогли продемонстрировать любые сходства между моделью животного и человеком [6, 12].

Большое значение для этичного научного эксперимента имеет правильный выбор вида модельного животного, например, многообещающие результаты по изучению сахарного диабета 2-го типа были получены на мышах, т.к. обмен глюкозы происходит в основном в клетках мышц и печени практически одинаково у всех организмов, включая человека [7].

Содержание животных в помещении, где проводится эксперимент, может играть значительную роль на конечные результаты исследования. Важно, чтобы животное не испытывало стресс, здесь имеют значение условия содержания (температура, влажность, освещение, корм). Например, в одном исследовании по изучению рака груди на моделях мышей была выявлена тенденция к уменьшению объемов опухолей у мышей, живших в улучшенных условиях, чем у содержащихся в стандартных условиях, где стресс мог увеличивать воспаление в молочной железе [11].

Для научного эксперимента с использованием животных этично правильно рассчитать количество животных, их не должно быть слишком мало или слишком много. Размер выборки зависит от четырех параметров: минимально ожидаемая разница; вычисляемое стандартное отклонение;

статистическая значимость; критерий значимости. Прежде, чем планировать эксперимент с животными моделями, необходимо провести мета-анализ публикаций по изучаемой проблеме [6,8]. Преимущества мета-анализа над обзорами литературы следующие:

- указывает, что выборка более разнообразна, чем предполагалось, исходя из разнообразия образцов;
- обобщает несколько исследований;
- контролирует разнообразие между исследованиями;
- может объяснять разнообразие между данными;
- увеличивает статистическую мощность;
- работает в условиях избытка информации (каждый год публикуется большое количество статей);
- обобщает несколько исследований и поэтому меньше зависит от отдельных находок, чем индивидуальные исследования;
- может обнаруживать систематические ошибки [8].

Впервые «Закон о регулировании экспериментов на животных» был принят Британским Парламентом в 1849 г., он установил три основных момента: 1) эксперименты на животных должны производиться, когда существует абсолютная потребность в знаниях, полезных для сохранения или продления жизни или облегчения страдания человека; 2) животное должно быть анестезировано; 3) животные должны быть убиты сразу после экспериментальной процедуры, если они были повреждены или испытывали боли в результате эксперимента [2,5].

В 2010 г. по инициативе международной организации Национальный центр для замены, уточнения и уменьшения животных в исследованиях (NC3Rs) было разработано руководство ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments), одобренное научными журналами и финансирующими организациями. ARRIVE переведено на несколько языков, содержит руководящие принципы и имеет контрольный список из 20 пунктов, касающихся такой информации, как номер и специфические характеристики используемых животных (например, вид, пол, штамм, генетические особенности), условия содержания, описание экспериментальных, статистических и аналитических методов [5].

Этические правила работы с животными, применяемые в Российской Федерации, составлены на основе

положений Хельсинкской декларации и рекомендаций, содержащихся в директивах Европейского сообщества (86/609 EC) [16], а также Правил проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации (утверждены приказом МЗ СССР N 755 от 12.08.77 «О мерах по дальнейшему совершенствованию форм работы с использованием «экспериментальных животных»):

- Учреждения могут проводить работы на животных при соблюдении следующих условий: а) наличие вивария (экспериментально-биологической клиники), оборудованного в соответствии с санитарными требованиями N 1045-73 от 06.04.73; б) наличие экспериментальной операционной (лаборатории) с соответствующим оборудованием; в) наличие штата сотрудников, обеспечивающих уход за животными.

- Условия содержания животного в виварии (клинике) должны обеспечивать для него нормальный биологический фон и полностью соответствовать требованиям СНИП.

- При планировании учебных занятий или научных экспериментов должны быть обоснованы вид используемых животных и необходимое для получения достоверных результатов их количество.

- Все процедуры на животном, которые могут вызвать у него боль или иного рода мучительное состояние, проводятся при достаточном обезболивании (под местной анестезией или под наркозом), кроме случаев, оговоренных в Приложении 3 к приказу N 755 от 2.08.77 МЗ СССР [1].

- Запрещается использование животного для болезненных процедур более чем один раз, кроме животных, используемых для контрольных экспериментов в хронической серии.

- При проведении экспериментов и других процедур в условиях повышенного риска для жизни животных или при выполнении работ на животных малоопытными лицами (например, студентами) строго обязательно присутствие лица, ответственного за исполнение процедуры, контролирующего адекватность обезболивания и состояние животного.

- В послеоперационном периоде животное должно получать квалифицированный уход и адекватное обезболивание.

- По завершении учебных или научных манипуляций на животном, приводящих к нарушению его физиологических функций и жизнеспособности,

животное должно быть своевременно умерщвлено с соблюдением всех требований гуманности.

- Эвтаназия, т.е. гуманное умерщвление животного, производится ответственным лицом или под его непосредственным наблюдением.

- Оптимальным и универсальным методом умерщвления животных является передозировка наркоза – введение анестетика в летальной дозе (дозировка для наркоза $\times 3$). Иные возможные способы эвтаназии мелких и крупных животных приведены в Приложении 4 к приказу N 755 МЗ СССР [1,2,16].

Заключение. Использование разных видов животных в научных исследованиях позволило достичь впечатляющего прогресса во многих областях деятельности человека, продлив тем самым его жизнь, излечив от серьезных заболеваний, предотвратив риски в использовании новых технологий и т.д. Животные всегда будут выступать в роли испытуемых объектов в опытах, они не могут выразить свое согласие или несогласие, поэтому только ученый может взять на себя ответственность за этическую составляющую своих исследований, чтобы минимизировать ущерб, поступать по отношению к животным в высшей степени гуманно. Потребность в живых объектах исследования будет возрастать параллельно с развитием науки, но также будут усиливаться этические требования к протоколам исследования и дизайну эксперимента путем проведения этической экспертизы в комитетах по биоэтике разного уровня.

Работа выполнена при финансовой поддержке госзадания Минобрнауки РФ №6.1766.2017.ПЧ, проекта СВФУ им. М.К. Аммосова: «Генетические особенности населения Якутии: структура генофонда, адаптация к холоду, психогенетические характеристики, распространенность некоторых наследственных и инфекционных заболеваний» и программы биоресурсных коллекций ФАНО России УНУ «Геном Якутии» ЯНЦ КМП (БРК: 0556-2017-0003).

Литература

1. Приказ МЗ СССР N 755 от 12.08.77 «О мерах по дальнейшему совершенствованию форм работы с использованием «экспериментальных животных».
2. Большаков О.П. Дидактические и этические аспекты проведения исследований на биомоделях и на лабораторных животных / О.П. Большаков, Н.Г. Незнанов, Р.В. Бабаханян // Качественная клиническая практика.-2002.-№1.- С.24-28
3. Bolshakov O.P. Didactic and ethical aspects of conducting research on biomodels and laboratory animals/ O.P. Bolshakov, N.G. Neznakov, R.V. Babakhanyan // Qualitative clinical practice. – 2002. – №1. – P. 24-28.
4. Павлов И.П. Двадцатилетний опыт объективного изучения высшей деятельности (поведения) животных / И.П. Павлов.– М.: Наука, 1973. – 661 с.
5. Twenty years of objective study of higher activity (behavior) of animals / I.P. Pavlov.– M.: Nauka, 1973. – 661 p.
6. Петрова М.К. Из воспоминаний об академике И.П. Павлове / М.К. Петрова // Вестник Российской академии наук. – 1995. – Т. 65, №11. – С. 1016-1023.
7. Petrova M.K. From the memoirs about academician I.P. Pavlov / M.K. Petrova // Bulletin of the Russian Academy of Sciences. – 1995. – Vol. 65, №11. – P. 1016-1023.
8. Andersen M.L. Animal models in biological and biomedical research – experimental and ethical concerns / M.L. Andersen, L. M.F. Winter // Annals of the Brazilian Academy of Sciences. – <http://dx.doi.org/10.1590/0001-3765201720170238>.
9. Critical evaluation of challenges and future use of animals in experimentation for biomedical research / V.P. Singh [et.al.]// International Journal of Immunopathology and Pharmacology. – 2016. – Vol.29(4). – P.551-561.
10. Chandrasekera P.C. Of rodents and men: species-specific glucose regulation and type 2 diabetes research / P.C. Chandrasekera, J.J. Pippin // ALTEX. – 2014. – Vol. 31. – P. 157-176.
11. Effects of experimental sleep deprivation on anxiety like behavior in animal research: Systematic review and meta-analysis / G.N. Pires [et al.]// Neurosci Biobehav Rev.– 2016. – Vol.68. – P. 575-589.
12. Ernst W. Humanized mice in infectious diseases / W. Ernst // Comp Immunol Microbiol Infect Dis. – 2016. – Vol.49. – P. 29-38.
13. Fitts D.A. Ethics and animal numbers: Informal analyses, uncertain sample sizes, inefficient replications, and type I errors / D.A. Fitts // Journal of the American Association for Laboratory Animals Science. – 2011. – Vol.50. – P. 445– 453.
14. Hawkins D. Statistical power, effect size and animal welfare: Recommendations for good practice / D. Hawkins, E. Gallacher, M. Gammell // Animal Welfare. – 2013. – Vol.22. – P.339–344.
15. How to increase value and reduce waste when research priorities are set / Chalmers I [et al.] // Lancet. – 2014. – Vol.383. – P. 156–165.
16. Institute of medicine and national research council/ Science, Medicine, and Animals. – Washington, DC: The National Academies Press. – 1991
17. Russel WMS. The principles of humane experimental techniques / WMS Russel, RL Burch. – 1959. – London: Methuen, UK.
18. Timmermans S. A Black Technician and Blue Babies / S. Timmermans // Social Studies in Science. – 2003. – Vol.33. – P. 32.
19. World Medical Association «Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects», JAMA. – 2013. – Vol. 310 (20). – P. 2191–2194.