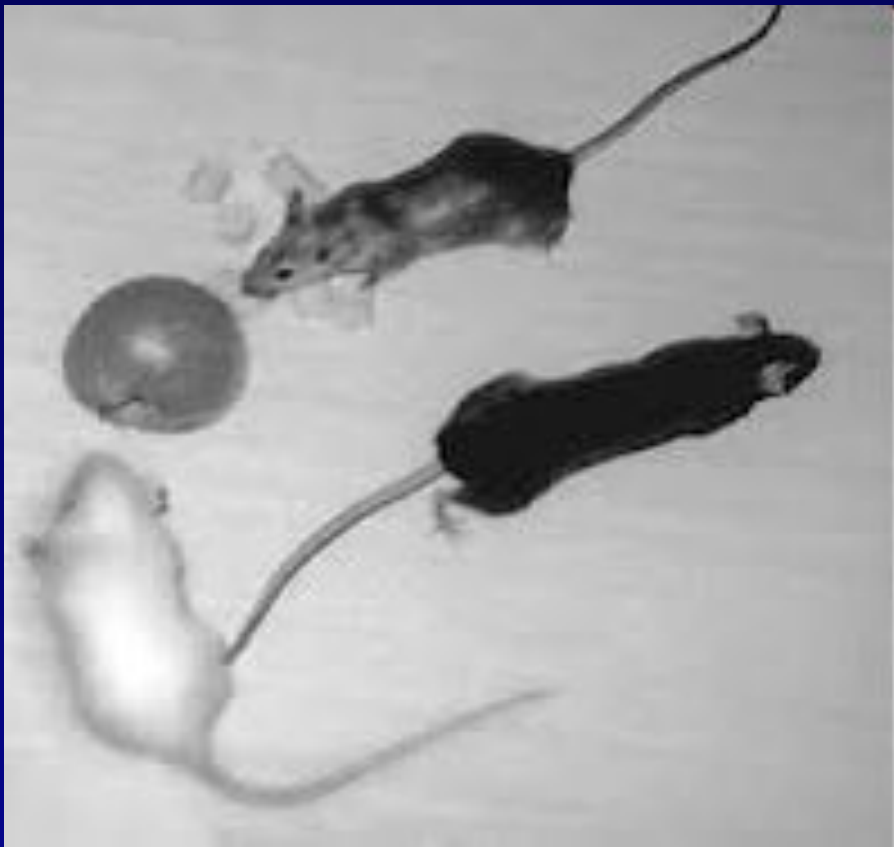


ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ БИОМОДЕЛИ



Под моделью подразумевается материальный или виртуальный объект, замещающий в процессе изучения объект-оригинал или прототип, сохраняя типичные для конкретного исследования черты.

- **Лабораторные животные** (биомодели первого порядка) - это классические биологические модели, реакции которых на действие веществ или факторов во многом подобны их эффектам у человека. Экстраполяция на человека данных, полученных в экспериментальных исследованиях на животных, является одной из важных задач.
- В настоящее время в исследованиях оценки веществ все чаще применяются альтернативные **модели второго порядка** (различные гидробионты, бактерии, ферменты, культуры клеток и др.).
- **Биомодели третьего порядка** представляют собой математические модели, описывающие биологические процессы.
- **Модели четвертого** и более высоких порядков используют для описания взаимодействия неспаренных электронов, квантово-химических, микроволновых процессов, синглетных и триплетных отношений и т.п.

Общепринятые принципы биоэтики.

- Проблемы этического регулирования при применении биомедицинских технологий регламентируются рядом международных организаций: ООН, ЮНЕСКО, ВОЗом, Советом Европы, Европейским Союзом и др.
- Эти принципы изложены во всеобщей декларации о биоэтике и правах человека (ЮНЕСКО, 2005 г.), Пояснительном докладе к дополнительному протоколу к Конвенции о правах человека, биомедицине и биомедицинских исследованиях (Совет Европы, Страсбург, 2004 г.), Хельсинкской декларацией «Рекомендации для врачей, участвующих в биомедицинских исследованиях» (1964 г.)
- Вопросы применения биомедицинских технологий, биоэтики и лицензирования отражены в законах РФ № 4180-1 от 22.12.1992 г., № 5142-1 от 09.06.1993 г., № 86-ФЗ от 05.07.1996 г., № 86-ФЗ от 22.06.1998 г., № 128-ФЗ от 08.08.2001 г., а также Модельном законе «О защите прав и достоинства человека в биомедицинских исследованиях в государствах-участниках СНГ».

Федеральный закон о защите животных от жестокого обращения (1997)

- Животные - любые животные, обладающие нервной системой и оказывающиеся в сфере деятельности или воздействия человека.
- Жестокое обращение с животными - действия, повлекшие гибель или страдания (увечье, травму, лишение животного мест естественного обитания и так далее) животного.
- Жестокое умерщвление животных - умерщвление животных без применения методов, устраняющих ощущение животными боли или страха.
- Эвтаназия - гуманные методы умерщвления животного, исключаящие его предсмертные страдания.

Биоэтические принципы «трех R»

- Впервые принципы биоэтики были изложены в 1959 году в книге У.Рассел и Р.Берч «Принципы гуманной экспериментальной техники». Этими же авторами была обоснована концепция гуманного использования животных в экспериментах, которая получила название - «Биоэтическая концепция трех R».
- replacement - замена болезненных для животных экспериментов опытами, не причиняющими страданий;
- reduction - уменьшение числа опытов с животными;
- refinement - улучшение методики с целью облегчения страданий подопытных животных.

В качестве биомоделей предпочтительно использовать линейные виды млекопитающих.

- В настоящее время усилиями исследователей многих стран мира методом тесного инбридинга (внутри родственного скрещивания) удалось вывести более 200 линий мышей, свыше 20 линий крыс, 7 линий морских свинок, несколько линий кроликов.
- Среди диких животных чистых линий не существует.
- На выведение линий затрачивается не мене 8-10 лет тщательно выполняемой работы.
- Каждой линии присущи свои передающиеся по наследству особенности и свойства (повышенная или пониженная чувствительность к возбудителям инфекционных заболеваний, опухолям и т.д.).
- Линейные (инбредные) животные, подобно однойцевым близнецам гомозиготны . Они ценны тем, что являются генетически однородными и отличаются от нелинейных животных постоянными реакциями на воздействие физиологических, химических и патогенных факторов.

Линейные животные

- Инбредной линией называют совокупность животных, размножаемых скрещиванием брат x сестра в течение не менее 20 поколений, что обеспечивает их гомозиготность и гистосовместимость. Каждая инбредная линия – это один закрепленный инбридингом генотип.
- До 30-х годов прошлого столетия в медико-биологических исследованиях использовались беспородные белые мыши, сейчас такие животные называются нелинейными или аутбредными. Позже с развитием биологических наук стала ясна непригодность использования нелинейных животных в ряде медицинских и биологических опытов.

Лаборатории

- Экспериментальные исследования проводятся в специально оборудованных помещениях — лабораториях. Лаборатории бывают различными по своему предназначению и объему работ. Биологические лаборатории могут создаваться при учебных заведениях, научных, производственных. В зависимости от направления могут быть генетическими, молекулярными, физиологическими, токсикологическими и т.д. Либо комплексные, где оборудуются места для проведения определенных исследований.



Виварий

- – научно-вспомогательное подразделение, которое служит для содержания, а в некоторых случаях и для разведения, лабораторных животных, используемых в медико-биологических исследованиях, а также в учебных целях.
- .

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ БИОМОДЕЛИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

**При воспроизведении
экспериментальной биомодели
какого-либо патологического
состояния исходят из
предположения о гомологичности
процессов у человека и животных**

Три вида биомоделей

- Лабораторные животные
- Альтернативные организмы
- Математические модели

ОЦЕНКА АДЕКВАТНОСТИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ БИОМОДЕЛЕЙ

ПРИНЦИП ПОДОБИЯ

- **пространственное (морфо-функциональное) сходство**
- **сходство метаболических, нейрогуморальных и экзокринных функций**
- **сходство эффектов на воздействия**
- **сопоставимость констант, количественно оцениваемых и математически описываемых**
- **временное сходство,**

**Каркищенко Н.Н. Основы биомоделирования
М.: Изд-во ВПК, 2004**



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ БИОМОДЕЛИ

- **Мини-свиней**, созданные генетиками еще при разработке проекта американской атомной бомбы. Мини-свинья представляет собой великолепную биологическую модель, поскольку по ряду анатомо-физиологических показателей стоит ближе всего к человеку **после обезьяны**. Мини-свинья имеет сходные с человеком состав крови и уровень артериального давления, наиболее адекватные человеку строение кожи и ее проницаемость для токсичных веществ. Весьма важно, что у мини-свиней в отличие от других лабораторных животных могут, как и у человека, формироваться **атеросклеротические бляшки**.
- Другая линейная биомодель, широко используемая при изучении патологических состояний, а также при оценке фармакологических средств и ксенобиотиков, — **собаки породы бигль**.





- Бергштрессер - не более 10 кг.

- Визенау – 20-25 кг.



- Сибирская миниатюрная – до 50 кг.



Бигли

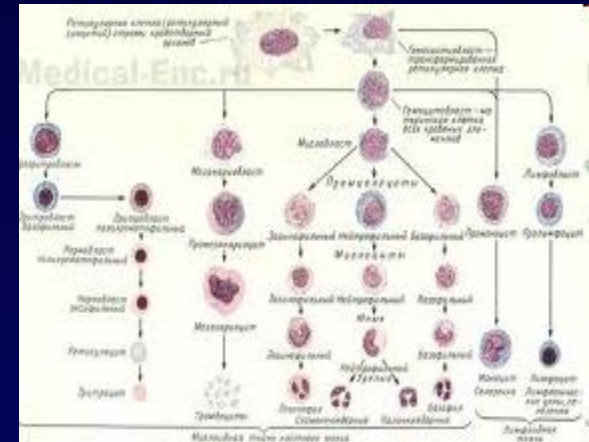
Рост в холке — 33-40 см, вес от 8 до 16 кг.

Окрас: 1) трехцветный (сочетание белого, черного и яркого рыжего с белой мордой); 2) двухцветный (сочетание белого и яркого оленьего, а также желтовато-рыжего и палевого).

Шерсть: короткая, гладкая, плотно прилегающая.



В качестве биомодели часто используют не весь организм, а определенную систему.



- Кроветворная система – одна из наиболее информативных и удобных в радиобиологических исследованиях.
- При тотальном облучении воздействию радиации подвергается весь организм.
- Регистрируются и анализируются только показатели кроветворения.
- В эксперимент вносится допущение, что при данном воздействии данного фактора другие системы будут реагировать всегда таким же образом, следовательно система кроветворения каждый раз будет функционировать в конкретных измененных условиях и ими можно пренебречь.



Постнатальное развитие животных принято подразделять на 4 периода: молочного кормления, полового созревания, репродуктивный период, период выраженных старческих изменений.

1. Период молочного кормления.

Животные находятся в гнезде или с матерью и кормятся молоком. Характерен интенсивный рост. Этот период в свою очередь подразделяется на две части: 1) возраст новорожденный; 2) возраст подсосный.

2. Период полового (морфо-функционального) созревания.

Самостоятельное кормление. У них хорошо развиты двигательные акты, рефлекс. Появляются вторичные половые признаки. Интенсивный линейный рост. Также подразделяется на две стадии: 1) возраст неполовозрелый (инфантильные животные) 2) Возраст предслучный (ювенильные животные). Хорошо выражены вторичные половые признаки. Появляется половая охота.

3. Репродуктивный период (морфо-функциональной зрелости).

Половые органы сформированы. У самок устанавливается эстральный цикл. Продолжается рост тела, но более замедленный. 1) Возраст молодой. Животные допускаются в случку. Размножение интенсивное Приплод многочисленный, крепкий. Зубы белые без признаков стирания. 2) Возраст зрелый. Интенсивность размножения снижается. Помет меньше по численности. Иногда ослабленный.

4. Период выраженных старческих изменений.

Резкое снижение или прекращение репродуктивной функции и половой охоты. У самок наступление менопаузы. Двигательная активность резко снижена. Начинается атрофия мышц, снижение остроты зрения и слуха, зубы стертые. Шерстный покров тускнеет, прорежен. Болезни. 1) Возраст предстарческий. 2) Возраст старческий. 3) Возраст предельно старческий. Одряхление

Максимально допустимые количества жидкости в мл для некоторых видов лабораторных животных в зависимости от пути введения, мл

Вид животных	Масса тела (г)		Путь введения			
	в желудок	под кожу	в мышцу	в вену	в брюшную полость	
Мышь	20-24	0,5	1,0	0,5	0,2-0,5	1,0
	25-30	0,8				
	более 30	1,0				
Крыса	100-190	3,0	5-10	1,0	2,0	5,0
	200-240	4,0-5,0				
	250-300	6,0				
	более 300	8,0				
Кролик	2000-2400	100	30	15,0	20	20,0-30,0

НОРМА

- Понятие норма – одно из наиболее общих и широких понятий в биологии и медицине. Оно стоит на стыке медико-биологических и философских наук. Несмотря на широкое применение понятия «норма» в биологии до сих пор нет его универсального определения.

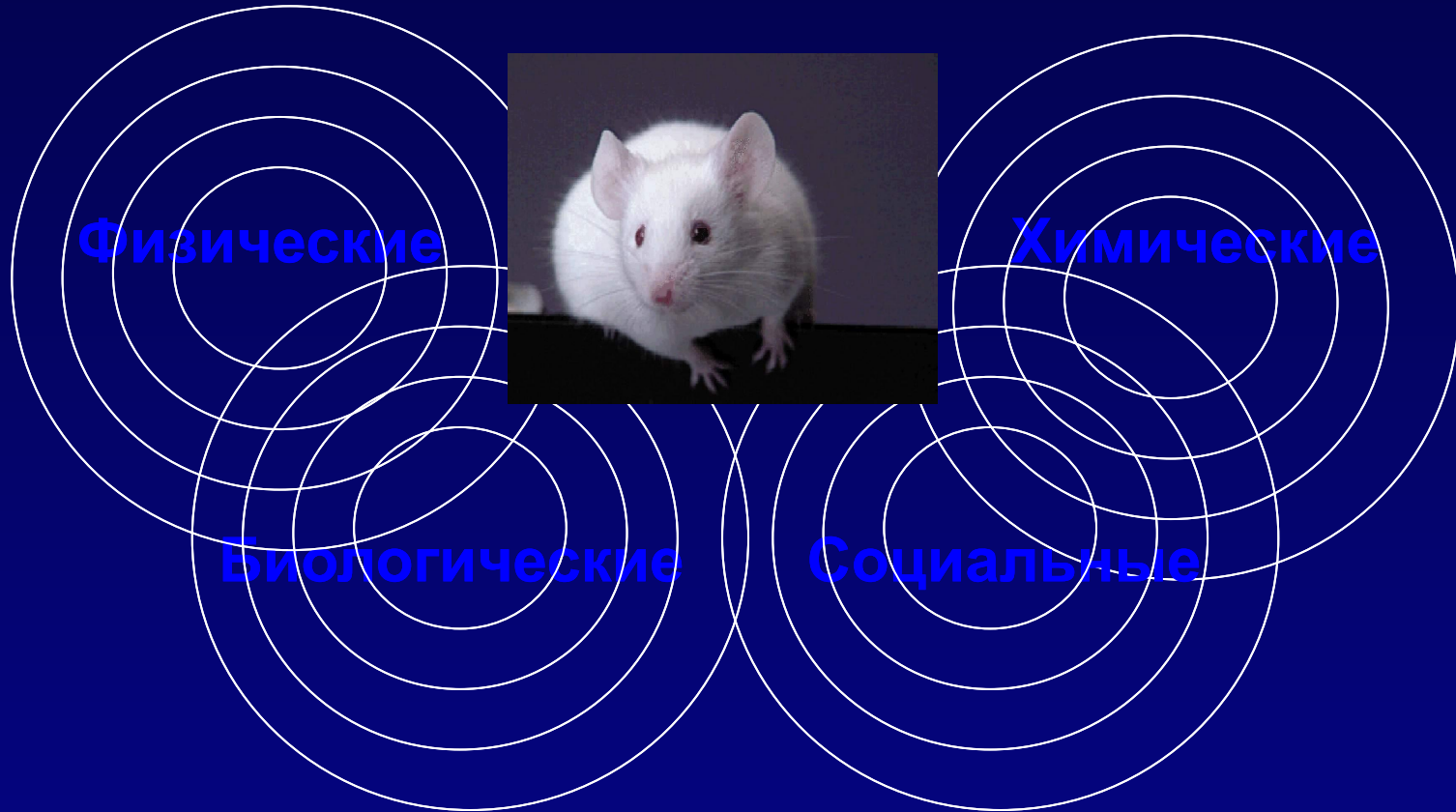
- **НОРМА** – биологический оптимум живой системы, интервал, в пределах которого ее функционирование является наиболее эффективным и сбалансированным применительно к конкретным условиям. Это состояние, при котором обеспечивается максимальная адаптация. Под оптимумом живой системы подразумевается лучшее из реально возможных однородных состояний.

- **НОРМА** – мера целесообразной жизнедеятельности организма и его элементов, определяющая динамическое самосохранение организма в различных условиях существования и имеющую в основе закрепленные генотипы и проявляющиеся через фенотип организацию реагирующего субстрата и формы реагирования.

Формирование экспериментальных групп

- Равноценные по следующим показателям:
- Вид животных.
- Пол животных.
- Возраст животных.
- Масса животных.
- Здоровые, ранее не использовали в других экспериментах, не участвовали в размножении.
- Все группы в эксперимент запускаются одновременно, содержатся в одинаковых условиях

ВНЕШНИЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЖИВОТНЫХ



Контроли

1. Биологический контроль.
2. Отрицательный контроль (по растворителю или субстрату)
3. Положительный контроль (внесение стандартных мутагенов для проверки корректности проведения опыта).

План эксперимента.

1. Фактор воздействия.
2. Сроки воздействия.
3. Число групп и контролей.
4. Схема эксперимента.
5. Протокол каждой методики.
6. Документы учета.
7. Обработка и анализ результатов. *В зависимости от результатов исследования принято давать три направления ответа. Положительный эффект Отрицательный, если нет отличий. Если отличия были, но недостоверные, то, делается заключение о том, что данное вещество нельзя отнести к истинным мутагенам..., но нельзя однозначно исключить мутагенные свойства д.в., и дается рекомендация продолжить тестирование.*
8. Отчет.

Статистическая обработка

- Любое исследование может считаться законченным только тогда, когда результаты прошли статистическую обработку, материал представлен компактным образом, вычислены среднее арифметическая величина и среднее квадратическое отклонение. Это первый этап обработки данных. На втором этапе выявляются закономерности и связи показателей между собой.
- Метод статистического анализа возник в конце 19-го начале 20-го века из потребностей биологии и экономики. Сейчас широко применяется в самых разнообразных областях науки, техники и с/х. Методы современной статистики позволяют извлечь из экспериментов множество информации и оценить ее надежность. Однако нельзя и преувеличивать значимость статистических методов и превращать их использование в самоцель.

Математическая статистика

- - (вариационная статистика, биометрия) – раздел математики, который опирается на теорию вероятности. Он посвящен математическим методам систематизации, обработки результатов экспериментов и наблюдений и используется для отыскания, анализа и обоснования закономерностей изучаемых явлений.
- **Главная задача экспериментатора** – постановка добротных, целенаправленных опытов. МС не вскрывает сущности и причин явлений, но записывает, формулирует **количественную сторону** этих явлений.

Количественная статистическая обработка и анализ результатов наблюдений производится для решения следующих **задач**:

1. **свертки информации**, т.е замены множества величин одной или несколькими, которые могут достаточно надежно представлять исходную информацию ($M \pm m$);
2. получения количественных характеристик надежности данных **достоверность**;
3. выделения объективных **закономерностей**.

Альтернативные биомодели

- Компьютерное моделирование.
- Фильмы и видео.
- Модели, манекены и симуляторы (классические анатомические средства, манекены для выработки навыков взятия крови, интубации, основных хирургических навыков).
- Этические источники трупов животных и тканей.
- Лаборатории *in vitro* (ткани и клетки).
- Использование низших форм организмов (водоросли, гидробионты, растения).

Экстраполяция

- распространение результатов, полученных из наблюдений над одной частью явления, на другую его часть.
- Сложности:
- Компьютерные модели – живые организмы.
- *In vitro* – *in vivo*.
- Межвидовая.