

Биомодели. Базовые принципы. Биориски

Плотников Евгений Владимирович, к.х.н.,
Доцент, Инженерная школа химических и био-медицинских технологий ТПУ

Классификация биомоделей

Под моделью подразумевается материальный или виртуальный объект, замещающий в процессе изучения объект-оригинал или прототип:

- ▶ биомодели первого порядка -first order- (животные, т.е. классические биологические модели, реакции которых на действие веществ или факторов во многом подобны их эффектам у человека.).
- ▶ Биомодели второго порядка или альтернативные (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.

Основное использование биомоделей

- ▶ **Поисковые научные исследования**
- ▶ **Доклинические исследования ЛС (ДКИ)** - это получение научными методами оценок и доказательств эффективности и безопасности ЛС на основе химических, физических, биологических, микробиологических, фармакологических, токсикологических экспериментов.

ДКИ ЛС проводятся в соответствии с:

1. *ФЗ «Об обращении лекарственных средств»;*
2. *ГОСТ 31891-2012 Принципы надлежащей*

лабораторной практики (GLP).

Сложности выбора биомодели

- ▶ Сложно проводить экстраполяцию с любой биологической модели на прототип человека
- ▶ Получение надежных и воспроизводимых результатов модельного эксперимента возможно лишь при соблюдении стандартности всех его слагаемых и условий проведения.
- ▶ Слабое звено - сама модель (животное, клетка).

Модельные организмы



Mammalian Models:

-  ➤ Mouse
-  ➤ Rat

Non-Mammalian Models:

-  ➤ *S. cerevisiae* (budding yeast)
-  ➤ *S. pombe* (fission yeast)
-  ➤ *Neurospora* (filamentous fungus)
-  ➤ *D. discoideum* (social amoebae)
-  ➤ *C. elegans* (round worm)
-  ➤ *Daphnia* (water flea)
-  ➤ *D. melanogaster* (fruit fly)
-  ➤ *D. rerio* (zebrafish)
-  ➤ *Xenopus* (frog)
-  ➤ *Gallus* (chicken)

Plant Model:

-  ➤ *Arabidopsis*

Критерии отбора модельных организмов для исследований

- ▶ легко растут в лабораторных условиях
- ▶ быстро размножаются
- ▶ доступность и наличие коллекций мутантов с характерными свойствами
- ▶ идентифицированный геном

СТАНДАРТИЗАЦИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

GLP (Good Laboratory Practice) введено для проведения доклинических испытаний. Строго регламентированные требования. Есть ряд классификаций животных.

Предлагается различать пять категорий качества животных:

- ▶ категория 1: конвенциональные животные, содержащиеся в открытой системе;
- ▶ категория 2: улучшенные конвенциональные животные, находящиеся в барьерной системе неполного типа. Всходными животными этой категории могут быть только животные более высокого класса качества (Specific Pathogen Free).
- ▶ категория 3: SPF-животные, содержащиеся в строгой барьерной системе;
- ▶ категории 4 и 5: гнотобиоты или безмикробные животные, содержащиеся в изоляторах

Хельсинкская декларация

Всемирной медицинской ассоциации при проведении медико-биологических исследований с использованием лабораторных животных должны строго соблюдаться правовые и этические нормы;

- 1) эксперимент должен быть спланирован на основе углубленного изучения проблемы по данным литературы;
- 2) эксперимент должен быть тщательно обоснован и направлен на получение результатов, не достижимых другими методами;
- 3) при проведении экспериментов на животных должны быть приняты меры, позволяющие избежать излишних физических страданий или повреждений;

Для решения этических проблем при использовании животных используется концепция «трех R» Рассела-Берча:

- ▶ **уменьшение (R1 - Reduction)** - максимально возможное уменьшение числа животных, используемых в эксперименте
- ▶ **повышение качества (R2 - Refinement)** - улучшение экспериментальных методик для снижения (исключения) отрицательных (болевых, стрессирующих и др.) влияний на животное
- ▶ **замена (R3 - Replacement)** - устранение животных из экспериментальной или учебной работы, замена животных на альтернативные биологические модели (АБМ)

В правилах содержания экспериментальных животных определяются:

- ▶ площадь помещений для раздельного содержания видов животных;
- ▶ условия содержания помещений (уборка и удаление отходов);
- ▶ условия окружающей среды;
- ▶ правила обезболивания и эвтаназии при проведении эксперимента.

Требования к содержанию ЖИВОТНЫХ

- ▶ В соответствии с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях (Совет Европы, Страсбург, 2004 г.), следует придерживаться нормативов содержания лабораторных животных по температуре, площади клетки, продолжительности карантина и т.п.

ПРИНЦИПЫ ВЫБОРА ЖИВОТНЫХ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЙ

- ▶ В современных исследованиях используют линейных животных.
- ▶ Выбор линии зависит от целей эксперимента
- ▶ В настоящее время в мире выведены тысячи линий мышей, сотни линий крыс, десятки линий морских свинок, сирийских хомячков, монгольских песчанок, кроликов и кур для любых задач.

БИОБЕЗОПАСНОСТЬ ПРИ РАБОТЕ

- ▶ При проектировании предусматривают изоляцию патогенов от персонала лаборатории, а также возможность деконтаминации и дезинфекции.
- ▶ выделяют четыре уровня биологической безопасности (1, 2, 3, и 4)
- ▶ К первому уровню относится большинство лабораторных животных (за исключением приматов).
- ▶ Основные биориски - это зоонозные инфекции (вирусные и бактериальные) и паразиты животных.

Лабораторные животные и уровни биологической безопасности: свод правил работы и перечень безопасного оборудования

Группа риска	Уровень безопасности	Лабораторная практика	Оборудование обеспечивающее безопасность
I	1	Ограниченный доступ, защитная одежда и перчатки	Средства личной защиты и гигиены
II	2	Ограниченный доступ и знаки биологической опасности; защитная одежда и перчатки; деконтаминация отходов и клеток перед уборкой	I и II классы боксов биологической безопасности (БББ) для видов работ, сопровождающихся образованием аэрозолей; средства личной защиты
III	3	Контролируемый доступ; специальная защитная одежда; остальное, как для уровней 1 и 2	I и II классы БББ для всех видов работ; средства личной защиты
IV	4	Строго ограниченный доступ; 3-й уровень деятельности плюс помещения для переодевания и душевые; все отходы деконтаминируются перед удалением из помещения	Класс III БББ или ламинарные костюмы с положительным давлением

НАРКОЗ и Обезболивание

- ▶ Цель гуманное обращение и корректное выполнение эксперимента
- ▶ Наркоз у животных осуществлялся различными фармакологическими средствами (хлороформ, эфир, морфин, хлоралгидрат, уретан, гексенал, тиопентал натрия, хлоралоза и др.)
- ▶ Пути (ингаляционный, интратрахеальный, внутривенный, внутримышечный, ректальный)

МЕТОДЫ ЭВТАНАЗИИ

- ▶ Эвтаназия углекислым газом или эфиром в течение 10 мин (мыши, крысы)
- ▶ Шейная дислокация (мыши, крысы)
- ▶ В/в инъекцией в-в (фентобарбитон, хлороформ, воздух) (кролики, крупные животные).
- ▶ Электрический ток через спинной и головной мозг

Число животных, используемых в биомедицинских экспериментах в европейских странах (1973-2015гг)

