

**ЭТИЧЕСКИЕ И ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ ПРОВЕДЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ
БИОМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ *IN VIVO*****Часть II**

© В.А. Липатов, Д.А. Северинов, А.А. Крюков, А.Р. Саакян

ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России,
Курск, Россия

История опытов на животных начинается со времён анатома А. Везалия (XVII в.), когда эксперименты на животных (вживисекции, от лат. *vivus* – живой и *sectio* – рассечение, дословно – «резать по живому») проводились без обезболивания и отличались чрезвычайной жестокостью. В настоящее время использование лабораторных животных разительно отличается от первых опытов и регламентируется определенными нормативными актами. **Целью** второй части нашей работы является анализ правовых аспектов использования животных в экспериментах *in vivo*, в т.ч. оказания им адекватного анестезиологического пособия. Рассматриваются нормативные акты, регламентирующие принципы работы с лабораторными животными на различных этапах эксперимента: условия содержания и ухода за животными, включения в эксперимент, ведение эксперимента, выведение животных из эксперимента и определение судьбы животного после эксперимента. Обсуждается международная и отечественная нормативная база по данному вопросу, в частности такие документы как Европейская Конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (18 марта 1986 г., Страсбург), Директива 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского союза (22 сентября 2010 г.) по охране животных, используемых в научных целях и пр. **Заключение.** В настоящее время существует достаточное количество нормативных актов, регламентирующих проведение экспериментальных исследований *in vivo*. Однако, большинство из них требует значительной доработки, с учетом последних нововведений в медицинской науке и технике. Актуальным остается и вопрос о контроле за исполнением данных нормативных актов, которые в большинстве своем носят рекомендательный характер.

Ключевые слова: этика; эксперимент; лабораторные животные; биомедицинские исследования; обезболивание; анестезиологическое пособие; эвтаназия.

**ETHICAL AND LEGAL ASPECTS OF *IN VIVO*
EXPERIMENTAL BIOMEDICAL RESEARCH OF THE CONDUCT****Part II**

V.A. Lipatov, D.A. Severinov, A.A. Kryukov, A.R. Saakyan

Kursk State Medical University, Kursk, Russia

History of experiments on animals began since the time of the anatomist Andreas Vesalius (XVII century) when experiments on animals (vivisection, from Latin *vivus*, meaning «alive» and *sectio*, meaning «cutting», literally «cutting the living tissue») were conducted without anesthesia and were extremely cruel. Nowadays use of laboratory animals considerably differs from that in the time of the first experiments and is regulated by certain legal enactments. **The aim** of the second part of our work is analysis of legal aspects of using animals in *in vivo* experiments, in par-



ticular, provision of them with adequate anesthesiological support. Normative acts regulating principles of work with laboratory animals in different stages of an experiment are considered: animal care, inclusion into experiment, implementation of experiment, withdrawal of animals from the experiment and determination of animals' fate after the experiment. International and Russian regulatory framework on this issue, in particular, such documents as European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (March 18, 1986, Strasbourg), Directive 2010/63/EU on Protection of Animals Used for Scientific Purposes, etc., are considered. **Conclusion.** At present there exists a sufficient amount of normative enactments regulating implementation of *in vivo* experimental research. However, most of them require further finalization taking into account recent innovations in medical science and technology. The problem of control of execution of the normative enactments which are in most cases advisory rather than mandatory, remains actual.

Keywords: *ethics; experiment; laboratory animals; biomedical research; vivisection; in vivo; anesthesia; euthanasia.*

На сегодняшний день в этическом и правовом поле экспериментальной практики *in vivo* актуальным остается принцип «трех R» (William Russell, 1959), в основе которого лежит гуманное проведение экспериментов на животных. *Replacement* (англ. «замена») – использование альтернативных материалов и методов, таких как культуры тканей (кожа, эндотелий и др.) и микроорганизмов, а также замена позвоночных на беспозвоночных животных, использование компьютерных и математических методов моделирования, обмен информацией между научными школами для исключения возможности неоправданных дублирований). *Reduction* (англ. «сокращение») – уменьшение количества животных, используемых в эксперименте, но достаточные для доказательности. *Refinement* (англ. «усовершенствование») – согласно этому принципу экспериментатор должен свести до минимума боль, дискомфорт и неудобства, причиненные подопытным животным, в данном случае речь идет не о защите лабораторных животных от эксперимента, а об их защите непосредственно в процессе исследований [1].

Цель – рассмотреть правовые аспекты использования животных в экспериментах *in vivo* по данным, размещенным в открытой печати, а также проанализировать упоминание видов животных и нормативно-правовых актов (направленных на

защиту и регламент проведения экспериментов *in vivo*) в экспериментальных диссертационных работах последних пяти лет, выполненных в Российской Федерации по специальности 14.01.17 – Хирургия.

В XX веке возникла необходимость образования международных медицинских организаций, т.к. именно эту форму объединения усилий в борьбе с болезнями, особенно эпидемическими, угрожающими развитию экономики, торговли как условие развития медицинской науки, расширения контактов, обмена информацией и проведения совместных научных исследований, сочли наиболее эффективной. Результатом данного соглашения стало возникновение межгосударственных правительственных и неправительственных органов, созданных для разработки, проведения и координации коллективных мер и осуществления сотрудничества между странами в области медицинской науки и здравоохранения. Одним из таких органов является CIOMS (*Council for International Organizations of Medical Sciences*) – Совет международных медицинских научных организаций, утвердивший в 1985 г. одиннадцать основных принципов работы с лабораторными животными, которые базируются на концепции «трех R». Из них мы знаем о том, что необходимым условием развития медико-биологических знаний и разработки более совершенных средств охраны здоровья и

обеспечения благополучия людей и животных является проведение эксперимента на интактных животных (лабораторные животные, не подвергавшиеся каким-либо экспериментальным воздействиям) самых разнообразных видов. Также важным методом остается применение математических моделей или компьютерное моделирование и формирование биологических систем *in vitro*. Кроме того, эксперименты на животных следует проводить только после тщательного рассмотрения их актуальности, то есть значения для здоровья человека или самих животных и для прогресса биологических знаний [2,3].

Первым документом, регламентирующим обращение с животными, используемыми или предназначенным для использования в любом эксперименте или иной научной процедуре стала Европейская Конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18 марта 1986 г., англ. – *European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimentation and other Scientific Purposes*). Документ состоит из 37 статей, в которых излагаются основные термины, принятые в конвенции, цели использования животных, описываются кратко условия содержания и ухода, как и кем должны осуществляться процедуры, откуда должны поставляться животные (имеются ввиду специальные питомники), учреждения-пользователи и т.д., а также 2-х приложений, в которых описываются требования к уходу и содержанию животных (Приложение А) и к сбору статистической информации (Приложение Б). Приложение А претерпело последние изменения в 2006 г., на его основе были разработаны межгосударственные ГОСТы по содержанию и уходу за лабораторными животными для стран, входящих в СНГ. В частности, ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур», ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу

за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами», ГОСТ 33218-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными, Правила содержания и ухода за нечеловекообразными приматами и ряд других». Вышеописанные документы были разработаны некоммерческим партнерством «Объединение специалистов по работе с лабораторными животными» (*Rus-LASA*) и применимы для использования на территории Российской Федерации. Этические правила и нормы в конвенции описаны в общем декларативном виде [4,5].

Обращаясь к истории, отметим, что в СССР также существовали документы, регламентирующие эксперименты на животных, одним из которых являлся приказ Министерства здравоохранения СССР №755 от 12 августа 1977 г. «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных». В данном документе подробно изложены правила ухода за лабораторными животными, условия содержания животного в виварии (лат. *vivus* – «живой»). Виварий – здание или отдельное помещение при медико-биологическом учреждении, научно-исследовательском институте, лаборатории, предназначенное для содержания лабораторных животных и используемое в экспериментальной работе или учебном процессе. Виварии должны обеспечивать для экспериментальных животных нормальные условия существования, т.е. сделать пребывание животных до, во время и после эксперимента максимально комфортным (с учетом их физиологических особенностей и потребностей). Например, размер клеток должен обеспечивать животному свободное передвижение. В зависимости от вида животного рекомендуются следующие размеры клеток: для мышей (10-20 животных) – 20×30×15 см, для крыс (10-15 животных) – 33×45×20 см, для морских свинок (5-10 животных) – 48×45×20 см, для кроликов (1-2 в зависимости от возраста и породы) – 48×45×30

см. Собак содержат в вольерах размером не менее 2×2×2 м [6].

Важнейшими условиями содержания животного в виварии являются: наличие вентилируемых, освещенных, отапливаемых помещений; обеспечение животного водой для питья и питанием согласно физиологическим потребностям (неопрокидывающиеся поилки со свежей водой и специально оборудованные кормушки); своевременная уборка помещения. Кормление животных должно соответствовать установленным нормам (по весу, ассортименту и качеству). Рационы кормления должны быть разнообразными и полноценными (обеспечивать животных всеми необходимыми питательными веществами: белками, жирами, углеводами, клетчаткой, безазотистыми экстрактивными, минеральными веществами и витаминами). В состав рационов лабораторных животных нужно вводить полноценные белки, которые содержат незаменимые аминокислоты (преимущественно белки животного происхождения, содержащиеся в молоке, мясе, рыбе, яичном порошке, кровяной, рыбной и мясо-костной муке). Так, при кормлении лабораторных грызунов применяют преимущественно корма растительного происхождения (сено, корнеплоды, зерно, жмыхи) с добавлением указанных выше кормов животного происхождения. В качестве источника минеральных веществ используют поваренную соль, отмученный и измельченный мел, костную муку или кости (для кошек и собак), а также 0,02-0,04% раствор хлорида кальция или минеральные воды. Кроликов, морских свинок, белых крыс и белых мышей можно кормить зерном пшеницы, ячменя, овса и кукурузы, из которых приготавливают смеси. Для собак, кошек и крыс в качестве корма можно использовать мясо животных (в вареном виде) [7,8]. В виварии предусмотрена возможность оказания ветеринарной помощи, включая выходные и праздничные дни, животных ежедневно осматривает ветеринар согласно плану ветеринарных мероприятий.

На сегодняшний день базовым документом о правилах работы с лабораторными животными является Директива 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях. Данная Директива заменила устаревший документ Директиву 86/609/ЕЕС [9,10]. Современный документ состоит из 66 статей и 8 приложений, в которых только в отношении этических норм подробно описываются и жестко регламентируются требования к самой процедуре этической экспертизы проводимых исследований, способов эвтаназии, требований к специальному образованию персонала, приводится классификация процедур по степени тяжести в зависимости от уровня предполагаемых боли и страдания, причиняемых животному в ходе данной процедуры.

Данный документ является обязательным для исполнения учеными всех стран Европейского Союза, однако на территории Российской Федерации он не имеет силы Закона. Тем не менее, влияние европейских нормативов на работу российских исследователей реализуется через требования всех европейских, некоторых американских и ведущих российских научных журналов соблюдать правила, изложенные в Директиве 2010/63/EU. В связи с тем, что при выполнении научных исследований ученые обязаны публиковать полученные результаты в рецензируемых журналах, требования вышеописанной Директивы фактически становятся обязательными для исполнения и российскими научными работниками [11,12].

В Российской Федерации документом, частично затрагивающим этические аспекты отношения к лабораторным животным, являются и Правила надлежащей лабораторной практики (англ. *Good Laboratory Practice, GLP*), которые были приняты в 2003 г. (утверждены Приказом Минздрава России №267 от 19 июня 2003 г., а затем переутверждены Приказом Минздравсоцразвития России №708н от 23 августа 2010 г). Данный документ устанавливал требования

к организации, планированию и проведению доклинических исследований лекарственных средств для медицинского применения, оформлению результатов и контролю качества указанных исследований на территории Российской Федерации [13].

При этом, в Правилах присутствовала статья 48, которая гласила, что при составлении плана доклинического исследования в него в т.ч. включаются и «правовые и этические нормы использования животных», а также статья 58 о том, что в случае проведения экспериментальных исследований с использованием животных в отчете о результатах доклинического исследования необходимо указать сведения о соблюдении правовых и этических норм обращения с животными. При этом, термин «этические нормы» нигде не расшифровывался, ссылки на какие-либо дополнительные материалы отсутствовали.

В настоящее время на территории Российской Федерации действуют Правила надлежащей лабораторной практики, утвержденные Приказом Минздрава России №199н от 01 апреля 2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» (далее – Правила) [12,13]. Настоящие Правила устанавливают требования, регламентирующие качество доклинических исследований лекарственных средств для медицинского применения, в данном документе упоминание об этических нормах отсутствует [14].

В статье 17 действующих Правил указано, что для экспериментальных исследований обязательно наличие вивария, отвечающего санитарно-эпидемиологическим требованиям со ссылкой на Санитарно-эпидемиологические правила СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)», утвержденные постановлением Главного государственного санитарного врача РФ №51 от 29 августа 2014 г. В данных правилах предъявляются требования к содержанию и уходу за лабораторными животными в нормальных условиях [15].

При проведении контент-анализа 50 диссертационных работ, посвященных экспериментальным исследованиям, по шифру 14.01.17 – Хирургия (глубина поиска – 5 лет), размещенных в открытом доступе, были получены следующие данные (табл. 1). Обращает на себя внимание, что при проведении эксперимента с животными, исследователи преимущественно опираются на Европейскую Конвенцию о защите позвоночных животных (Страсбург, 1986 г.) – 60% от общего количества проанализированных работ. Авторы только 24% работ ссылаются на Приказ Минздрава России №199н от 1 апреля 2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». По нашему мнению, это связано с относительной «свежестью» данного нормативного акта и неосведомленностью исследователей о его существовании. Упоминание в работах архаичных документов, содержащих устаревшие данные, также подтверждает предположение о незначительной правовой подготовке экспериментаторов.

Согласно указанному выше Приказу Минздрава России, виварии для содержания лабораторных животных размещаются в отдельно стоящих зданиях или отдельных помещениях организации с соблюдением санитарно-эпидемиологических требований к санитарно-защитным зонам. В структуре современного вивария выделяют отдельные помещения для содержания экспериментальных животных, карантина, изолятора, операционной, манипуляционной, эвтаназии, помещения для мойки и дезинфекции оборудования и инвентаря. Боксы для содержания лабораторных животных обеспечиваются специальным оборудованием для обеззараживания и снижения микробной контаминации в воздухе [16,17]. При планировании и размещении помещений вивария обеспечивается соблюдение принципа разделения площадей на «чистые» и «грязные» и предусматриваются условия, исключаящие встречные или перекрестные потоки перемещений оборудования, инвентаря, материалов,

Таблица 1

**Документы, используемые в качестве нормативно-правовой основы
при проведении эксперимента *in vivo***

Документы	Вид животного	Крысы	Мыши	Морские свинки	Кролики	Собаки
Хельсинской конвенции о гуманном обращении с экспериментальными животными (1975)		2	1	0	1	0
Европейская Конвенция о защите позвоночных животных (Страсбург, 1986 г.)		16	4	2	2	2
Приказ Минздрава СССР №755 от 12 августа 1977 г. «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных»		4	1	1	2	0
Приказ Минздрава России №199н от 1 апреля 2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики»		8	2	2	0	0

персонала вивария, лабораторных животных с различной степенью эпидемиологической опасности. Конвенциональные животные, поступившие в виварий, содержатся до эксперимента в специальном карантинном отделении (мыши, крысы, хомяки, морские свинки – 5-15 дней; кролики, кошки, собаки, мини-свиньи – 20-30 дней), которое изолировано от других помещений и оснащено самостоятельной системой воздухообеспечения.

Санитарно-гигиенические требования к карантинному отделению стандартные. Карантирование преследует следующие цели: регистрацию возможных проявлений инфекционных заболеваний животных, клинической манифестации латентно текущих процессов после стрессовой ситуации, каковой является транспортировка и т.д.; в случае возникновения инфекционного заболевания – диагностическое обследование животных, обеспечение безопасности персонала, основного поголовья животных и окружающей среды. Животные с подозрением на инфекционное заболевание подвергаются всестороннему лабораторному обследованию. В случае лабораторного подтверждения инфекционного заболевания животные данного поступления уничтожаются. Трупы обрабатывают дезинфектантами и сжигают. При обнаружении инфекционного заболевания руководитель

карантинного отделения письменно информирует об этом поставщика и региональную ветеринарную службу [18,19].

Работу служб охраны, распространения, разведения лабораторных животных в субъектах РФ контролирует биоэтическая комиссия (Комиссия по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных). Это независимый орган, состоящий из лиц, имеющих научное/медицинское образование, в чьи обязанности входит обеспечение защиты прав, безопасности и благополучия субъектов исследования, которыми являются лабораторные животные. Это достигается посредством рассмотрения и одобрения протокола доклинического исследования, приемлемости исследователей, оборудования, а также методов и материалов, которые предполагается использовать в ходе эксперимента. Основная практическая (экспертная) работа осуществляется, как правило, на региональном уровне [20].

Эксперты биоэтической комиссии особое внимание уделяют обезболиванию и анестезиологическому пособию, которому будут подвержены лабораторные животные в рамках запланированного эксперимента *in vivo*. Поэтому одним из важных условий проведения эксперимента на животных является применение эффективных современных средств анестезии. Живот-

ные, в отличие от человека, не располагают второй сигнальной системой и не могут описать характер боли. Более того, в этологическом отношении между человеком и животными существует большая разница. Если человек демонстративно сообщает о боли, то животным зачастую невыгодно внешне демонстрировать наличие у них боли, то есть свою временную беспомощность. Часто животные не обозначают физическую боль вокализацией, однако такое поведение животных не должно вводить в заблуждение исследователя относительно уровня благополучия животных при воздействии на них повреждающих факторов. Для оценки степени боли в лабораторных условиях используют различные тесты. Так, у крыс оценивают время, на протяжении которого животные позволяют воздействовать на хвост нагреванием. Этот же тест применяется и на свиньях, для того чтобы оценить эффективность действия обезболивающих средств. Существуют и другие более экстремальные виды тестирования уровня боли. Например, индцирование артритных болей или чувства жжения после подкожного введения определенной дозы формалина [21,22].

Методы анальгезии (табл. 2), предназначенные для максимально возможного устранения долговременных повреждений, боли, страданий или тревоги должны применяться в каждой инвазивной процедуре и на всем ее протяжении. Вмешательства, которые не относятся к кратковременным или минимальным, следует выполнять с применением надлежащих седативных, анальгетических или наркотических средств в соответствии с современными нормами, принятыми в ветеринарной практике [23,24].

При оперативных вмешательствах на животных в эксперименте нашли применение следующие группы анестетиков: неингаляционные (пентобарбитал, тиопентал-натрий, фенобарбитал, аллобарбитал, кетамин); ингаляционные (изофлуран, диэтиловый эфир, циклопропан, метоксифлуран, фторотан). Исследователю стоит тщательно подходить к выбору способа и

средства для наркотизации и премедикации лабораторных животных (табл. 2) [25]. В настоящее время в качестве премедикации, как правило, используют комбинацию препаратов, аналогичную таковой в клинической практике при выполнении оперативных вмешательств на человеке: М-холиноблокатор (атропин), антигистаминный препарат (дифенгидрамин), нейролептик (хлорпромазин), анксиолитическое средство (диазепам). Недостаточное анестезиологическое обеспечение (например, использование только миорелаксантов, таких как диплацина дихлорид, бисдиметилсульфата бисдиметиламиноэтилового эфира янтарной кислоты и пр.) обуславливает большее сопротивление со стороны животного, что не позволяет снизить болевую чувствительность и выполнить в необходимом объеме запланированные манипуляции, увеличивает долю риска, что может стать причиной срыва эксперимента или даже гибели лабораторного животного [26]. В современной экспериментальной анестезиологии широко используется золетил®, содержащий в качестве действующих веществ тилетамина гидрохлорид и золазепам гидрохлорид. Золазепам вызывает анксиолитическое и седативное действие, расслабляет поперечно-полосатую мускулатуру, усиливает анальгетический эффект общего анестетика тилетамина.

Согласно этическим нормам, указанным выше, после проведения эксперимента, в послеоперационном периоде, животное должно получать квалифицированный уход и адекватное обезболивание при необходимости.

По завершении всякой процедуры принимается решение о сохранении животного в живых или его умерщвлении гуманным методом. Животное не оставляют в живых, если имеется основание полагать, что оно будет продолжать постоянно испытывать боль или тревогу. В случае, если по завершении процедуры животное оставляют в живых, то оно должно получить необходимый уход и быть помещено под наблюдение ветеринара или иного компетентного лица [27].

Таблица 2

**Препараты, используемые для анестезиологического пособия
у экспериментальных животных (по Бунятян А.А., Мизиков В.М, 2011) [25]**

Препарат	Доза, способ введения							
	Мыши	Крысы	Хомяки	Морские свинки	Кошки	Кролики	Свиньи	Телята, овцы
Атропин, мг/кг	0,2-0,3; п/к	—	0,10-0,25; п/к	0,10-0,25; п/к	0,3; п/к	0,6-1,0; п/к	0,3-2,0; п/к	0,5-0,7; п/к
Морфин, мг/кг	0,2; п/к	1,0; п/к	—	—	0,1; п/к	2,0; п/к	0,5; п/к	—
Тримеперидин, мг/кг	—	—	—	—	0,3; п/к	—	—	—
Фентанил, мкг/кг	0,625, и/п	0,125; и/п	0,4; и/п	—	—	—	—	—
Дроперидол, мг/кг	30,2; и/п	12,5; и/п	20,0; и/п	—	—	0,125; в/м	0,05-0,15; в/в	—
Хлорпромазин, мг/кг	—	—	—	—	2,0; в/м	0,025; в/в	—	0,5-5,0; в/м
Диазепам, мг/кг	—	—	—	—	0,015-0,060; в/в	12,5; в/м	2,0-4,0; в/м	—
Пентобарбитал, мг/кг	4,0; в/м	0,26; в/б, 20,0-30,0; в/в	6,0-10,0; и/п	100,0-120,0; и/п	30,0-40,0; в/в	—	—	20,0-25,0; в/в
Тиопентал-натрия, мг/кг	—	—	30,0-50,0; в/в	60,0-80,0; в/в	15,0-20,0; в/в; в/б	—	30,0-40,0; в/м	—
Натрия оксибутират, мг/кг	—	—	—	—	—	30,0-50,0; в/в	15,0-20,0; в/в	—
Пропанидид, мг/кг	—	—	—	—	25,0; в/в	30,0-50,0; в/в	100,0-150,0; в/в	8,0-10,0; в/м
Кетамин, мг/кг	5,0; в/в	0,3-5,0; в/в	5,0; в/в	2,0-5,0; в/в	—	5,0; в/в	—	2,0-3,0; в/в
Рокурония бромид, мг/кг	23,0; в/б	—	—	—	—	—	8,0-10,0; в/м	—
Альтезин, мг/кг	—	140,0- 400,0; в/в	—	—	—	—	2,0-3,0; в/в	—
Суксаметония йодид, мг/кг	0,1; в/в	0,1; в/в	0,1; в/в	0,1; в/в	0,1; в/в	1,0; в/в	1,0-2,0; в/в	1,0; в/в
Тубокурарина хлорид, мг/кг	—	0,5; в/в	—	—	—	—	7,5-15,0; в/в	—
Тилетамин, золлазепам, мг/кг	0,18 мг/100 г в/м	4 мг/100 г в/м	3 мг/100 г в/м	2 мг/100 г в/м	15,0 в/в	20,0-25,0 в/м	0,025 в/м	—

Примечание: в/в – внутривенно; в/м – внутримышечно; и/п – интраперитонеально; в/б – внутрибрюшинно, п/к – подкожно.

Животное, которое осталось искалеченным или нежизнеспособным (по итогам эксперимента или другой процедуры) должно быть своевременно умерщвлено с соблюдением всех требований гуманно-

сти. Эвтаназия (от греч. *εὖ* – хорошо и *θάνατος* – смерть) – умышленное прерывание жизни, направленное на прекращение страданий [28]. С одной стороны, с помощью эвтаназии больное животное избав-

ляют от страданий и, кроме того, снижаются финансовые затраты, необходимые для поддержания жизни больного животного. С другой стороны, эвтаназия противоречит религиозным убеждениям и моральным устоям общества; также во многих странах нет возможности строго кон-

тролировать правильность выполнения данной процедуры [29].

Об этичности и гуманности эвтаназии спорят и в настоящее время. Для эвтаназии животных применяется достаточно широкий спектр разнообразных средств (табл. 3).

Таблица 3

Современные методы эвтаназии лабораторных животных (согласно Директиве 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях) [9]

Методы	Животные								
	Рыбы	Амфибии	Рептилии	Птицы	Грызуны	Кролики	Кошки, собаки, хорьки и лисы	Крупные млекопитающие	Нечеловекообразные приматы
Передозировка средством для наркоза	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Пневматическое ружье	+	+	2	+	+	-	+	-	+
Диоксид углерода	+	+	+	-	3	+	+	+	+
Смещение шейных позвонков	+	+	+	4	5	6	+	+	+
Сотрясение мозга / удар по голове	-	-	-	7	8	9	10	+	+
Обезглавливание	+	+	+	11	12	+	+	+	+
Электрический разряд	13	13	-	13	-	13	13	13	+
Инертные газы (Ar, N ₂)	+	+	+	-	-	+	+	14	+
Отстрел пулями из надлежащих винтовок, другого оружия и боеприпасов	+	+	15	+	+	+	16	15	+

Примечания: «+» – используется без дополнительных указаний; 1 – если требуется, необходимо предварительно использовать седативные средства; 2 – применяется только для больших рептилий; 3 – применяется только в случае постепенного заполнения камеры диоксидом углерода; не применять этот метод для плода и новорожденных грызунов; 4 – применяется только для птиц весом до 1 кг; птицам весом более 250 г должно быть предварительно дано седативное средство; 5 – применяют только для грызунов весом до 1 кг; грызунам весом более 150 г должно быть предварительно дано седативное средство; 6 – применяют только для кроликов весом до 1 кг; кроликам весом более 150 г должно быть предварительно дано седативное средство; 7 – применяют только для птиц весом до 5 кг; 8 – применяют только для грызунов весом до 1 кг; 9 – применяют только для кроликов весом до 5 кг; 10 – применяют только для новорожденных; 11 – применяют только для птиц весом до 250 г; 12 – применяют только в том случае, если использование других методов не представляется возможным; 13 – требуется специальное оборудование; 14 – применяют только для свиней; 15 – применяют только в полевых условиях опытными стрелками; 16 – применяют только в полевых условиях опытными стрелками, когда использование других методов не представляется возможным.

Помимо медикаментозных методов, используются угарный или углекислый газ, декапитация, электрический ток, цервикальная дислокация, воздушная эмболия и т.д. В рекомендациях международных зоозащитных организаций: Всемирная федерация защиты животных (WFPA), Международное общество защиты животных (ISPA), Всемирное общество защиты животных (WSPA), Ассоциация специалистов по лабораторным животным (Rus-LASA), – указывается, что наиболее гуманным методом умерщвления является передозировка наркоза. С этой целью вводится летальная доза анестезирующего средства, примерно в три раза превышающая обычное количество препарата, необходимое для эффективного погружения в состояние наркотического сна [9]. Неприемлемость метода эвтаназии определяется недостаточной безопасностью персонала и окружающей среды, а также нарушением этических норм по отношению к лабораторным животным.

При «выведении» животных из эксперимента обязательно делают запись о смерти животного с указанием установивших ее факторов. Уборка трупа животного может производиться только после

того, как смерть будет констатирована лицом, ответственным за работу с животным, либо самим экспериментатором [14].

Заключение

Таким образом, каждая научно-исследовательская работа, в которой предполагается проведение эксперимента на лабораторных животных, должна быть выполнена в соответствии с национальными и международными нормативно-правовыми актами, в частности, требованиями, обеспечивающими гуманное обращение с животными, используемыми в эксперименте, например, Директивы Европейского Парламента и Совета Европейского союза, а также «местными» регламентирующими документами [Приказ Минздрава России от 01.04.2016 №199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» (Зарегистрировано в Минюсте России 15.08.2016 №43232)]. Однако, несмотря на обилие нормативной базы [9,14,15,29], вопросы этики и правового регулирования эксперимента на животных остаются открытыми [30], что может быть связано в том числе с рекомендательным характером нормативных актов.

Литература

1. Копьяк А.С. К вопросу о защите прав животных // Современные научные исследования и инновации. 2011. №4. С. 28-35. Доступно по: <http://web.snauka.ru/issues/2011/08/1915>. Ссылка активна на 25 марта 2019.
2. Анисимов А.П., Копылов Д.Э., Мохов А.А. Правовой режим животных как объекта гражданских и иных правоотношений // Современное право. 2007. №4. С. 67-72.
3. Vuilleminot B., Korte S., Wright T., et al. Safety evaluation of CNS administered biologics – study design, data interpretation, and translation to the clinic // Toxicological Sciences. 2016. Vol. 152, №1. P. 3-9. doi:10.1093/toxsci/kfw072
4. Европейская Конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18 марта 1986 г.). Доступно по: <https://rm.coe.int/168007aba8>. Ссылка активна на 28 июля 2018.
5. Kilkenny C. Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research // Veterinary Clinical Pathology. 2012. Vol. 41, №1. P. 27-31. <https://doi.org/10.1111/j.1939-165X.2012.00418.x>
6. Приказ Министерства здравоохранения СССР №755 от 12 августа 1977 г. «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных». Доступно по: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=MED&n=1635#00021993465509333454>. Ссылка активна на 22 июля 2018.
7. Walvoort H.C. Contribution of Pathology to Laboratory Animal Welfare // Laboratory Animals. 1986. Vol. 20, №4. P. 291-292. doi:10.1258/002367786780808839
8. Kilkenny C., Parsons N., Kadoszewski E., et al. Survey of the quality of experimental design, statistical analysis and reporting of research using animals // PLoS ONE. 2009. Vol. 4. №11. P. 35-43. doi:10.1371/journal.pone.0007824
9. Директива 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных

- целях. Доступно по: <https://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:276:0033:0079:en:PDF>. Ссылка активна на 22 июля 2018.
10. Ермолаев Д.О., Ермолаева Ю.Н., Хазова Г.С., и др. Биомедицинское экспериментирование в ракурсе модернизации Российского законодательства // Наука, образование, общество. 2016. №3(9). С. 95-102. doi:10.17117/no.2016.03.095
 11. Резников А.Г. Биоэтические аспекты экспериментов на животных // Клінічна хірургія. 2010. №6. С. 8-13.
 12. Приказ Минздравсоцразвития Российской Федерации от 23.08.2010 №708н «Об утверждении Правил лабораторной практики» (Зарегистрировано в Министерстве юстиции Российской Федерации 13.10.2010 №18713). Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_105953. Ссылка активна на 22 июля 2018.
 13. Приказ Минздрава России от 01.04.2016 №199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» (Зарегистрировано в Министерстве юстиции Российской Федерации 15.08.2016 №43232). Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_203348/. Ссылка активна на 28 июля 2018.
 14. Постановление от 29 августа 2014 года №51 «Об утверждении СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)». Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/420219460>. Ссылка активна на 28 мая 2018.
 15. Пельтек С.Е., Мошкин М.П., Герлинская Л.А., и др. SPF-виварий: научно-технологический комплекс для исследований в области нанобиобезопасности // Нанотехнологии. Экология. Производство. 2012. №2. С. 30-33.
 16. Saha S. Preface: Ethical Issues in Biomedical Engineering // Ethics in Biology, Engineering and Medicine. 2013. Vol. 4, №1. P. 27-32. doi:10.1615/EthicsBiologyEngMed.2013010274
 17. Гиммельфарб Г.Н. Анестезия у экспериментальных животных. Ташкент: Фан; 1984.
 18. Gawrylewski A. The Trouble with Animal Models // The Scientist. 2007. Vol. 21, №7. P. 44-50.
 19. Лукьянова Е.М., Шкиряк-Нижник З.А.; Кундиев Ю.И., ред. Принципы работы комитетов по медицинской этике в научно-исследовательских учреждениях. В кн.: Антология биоэтики. Львов: БаК; 2003. С. 511-515.
 20. Фатеева Е.И., Чернов А.С., Телегин Г.Б. Общие принципы анестезии и аналгезии лабораторных животных // Международный вестник ветеринарии. 2014. №2. С. 97-103.
 21. Силуянова И.В. Руководство по этическим правовым основам медицинской деятельности. М.: МЕДпресс-информ; 2008.
 22. Ткаченко П.В., Липатов В.А., Привалова И.Л., и др. Этико-правовые аспекты экспериментальной практики // Innova. 2016. №1(2). С. 29-35. doi:10.21626/innova/2016.1/08
 23. Авдеева Л.В. Уголовно-правовая характеристика жестокого обращения с животными // Вестник РГГУ. Серия «Экономика. Управление. Право». 2013. №3(104). С. 232-240.
 24. Бунятян А.А., Мизиков В.М. Анестезиология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
 25. Пульняшенко П.Р. Анестезиология и реаниматология собак и кошек. М.: Аквариум; 2000.
 26. Мохов А.А., Мурашев А.Н., Красильщикова М.С., и др. О необходимости совершенствования законодательства в сфере использования лабораторных животных // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2016. №4. С. 62-68.
 27. Close B., Banister K., Baumans V., et al. Recommendations for euthanasia of experimental animals. Part 2: DGXT of the European Commission // Laboratory Animals. 1997. T. 31, №1. С. 1-32.
 28. Leary S., Anthony R., Underwood W., et al. AVMA guidelines for the euthanasia of animals: 2013 edition. Schaumburg, IL: American Veterinary Medical Association; 2013.
 29. Липатов В.А., Северинов Д.А., Крюков А.А., и др. Этические и правовые аспекты проведения экспериментальных биомедицинских исследований in vivo. Часть I // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2019. Т. 27, №1. С. 80-92. doi:10.23888/PAVLOVJ201927180-92

References

1. Kop'yak AS. About animal rights. *Modern Scientific Researches and Innovations*. 2011;(4):28-35. Available at: <http://web.snauka.ru/issues/2011/08/1915>. Accessed: 2019 March 25. (In Russ).
2. Anisimov AP, Kopylov D-E, Mokhov AA. Pravovoy rezhim zhivotnykh kak ob'yekta grazhdanskikh i inykh pravootnosheniy. *Sovremennoye pravo*. 2007;(4):67-72. (In Russ).
3. Vuilleminot B, Korte S, Wright T, et al. Safety evaluation of CNS administered biologics – study design, data interpretation, and translation to the clinic. *Toxicological Sciences*. 2016;152(1):3-9. doi:10.1093/toxsci/kfw072
4. The European Convention on protection of the vertebrate animals used for experiments or in other scientific purposes (Strasbourg, 1986 March 18). Available at: <https://rm.coe.int/168007aba8>. Accessed: 2018 July 28. (In Russ).
5. Kilkenny C. Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research. *Veterinary Clinical Pathology*. 2012;41(1):27-31. doi:10.1111/j.1939-165X.2012.00418.x
6. Order of the Ministry of Health of the USSR №755 of 12 August 1977 «About measures for further improvement of organizational forms of work with use of experimental animals». Available at:

- <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=MED&n=1635#00021993465509333454>. Accessed: 2018 July 22. (In Russ).
7. Walvoort H.C. Contribution of pathology to laboratory animal welfare. *Laboratory Animals*. 1986;20(4): 291-2. doi:10.1258/002367786780808839
 8. Kilkenny C, Parsons N, Kadyszewski E, et al. Survey of the quality of experimental design, statistical analysis and reporting of research using animals. *PLoS ONE*. 2009;4(11):35-43. doi:10.1371/journal.pone.0007824
 9. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and Council of the European Union of 22 Sept 2010 on animal protection, used in the scientific purposes. Available at: <https://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:276:0033:0079:en:PDF>. Accessed: 2018 July 22. (In Russ).
 10. Ermolaev DO, Ermolaeva YuN, Khazova GS, et al. Biomedical experimentation in a foreshortening of modernization of the Russian legislation. *Science, Education, Society*. 2016;3(9):95-102. (In Russ). doi:10.17117/no.2016.03.095
 11. Reznikov AG. Bioethical aspects of experiments on the animals. *Klinicheskaya khirurgiya*. 2010;(6):8-13. (In Russ).
 12. Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of 23.08.2010 №708n «About the approval of Rules of laboratory practice». Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_105953/. Accessed: 2018 July 22. (In Russ).
 13. Order of the Russian Ministry of Health of 01.04.2016 №199n «About the approval of Rules of appropriate laboratory practice». Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_203348/. Accessed: 2018 July 28. (In Russ).
 14. The resolution of 29 Aug 2014 №1 «About the statement of the joint venture 2.2.1.3218-14 «Sanitary and epidemiologic requirements to the device, the equipment and the maintenance of experimental and biological clinics (vivariums)». Available at: <http://docs.cntd.ru/document/420219460>. Accessed: 2018 May 28. (In Russ).
 15. Peltek SE, Moshkin LS, Gerlinskaya LA., et al. SPF vivarium: a scientific and technological complex for researches in the field of nanobiosafety. *Nanotechnologies. Ecology. Production*. 2012;(2):30-3. (In Russ).
 16. Saha S. Preface: Ethical Issues in Biomedical Engineering. *Ethics in Biology, Engineering and Medicine*. 2013;4(1):27-32. doi:10.1615/EthicsBiologyEngMed.2013010274
 17. Gimmel'farb GN. *Anesteziya u ehksperimental'nykh zhivotnykh*. Tashkent: Fan; 1984. (In Russ).
 18. Gawrylewski A. The Trouble with Animal Models. *The Scientist*. 2007;21(7):44-50.
 19. Luk'yanova EM, Shkiriyak-Nizhnik ZA; Kundiyev YuI, editor. Printsipy raboty komitetov po meditsinskoy etike v nauchno-issledovatel'skikh uchrezhdeniyakh. *Antologiya Bioetiki*. L'vov: BaK; 2003. P. 511-5. (In Russ).
 20. Fateyeva EI, Chernov AS, Telegin GB. Obshchiye printsipy anestezii i analgezii laboratornykh zhivotnykh. *International Bulletin of Veterinary Medicine*. 2014;(2):97-103. (In Russ).
 21. Siluyanov IV. *Rukovodstvo po etiko-pravovym osnovam meditsinskoy deyatel'nosti*. Moscow: MEDpress-inform; 2008. (In Russ).
 22. Tkachenko PV, Lipatov VA, Privalova IL, et al. Ethical and legal aspects of experimental practices. *Innova*. 2016;1(2):29-35. (In Russ). doi:10.21626/innova/2016.1/08
 23. Avdeyeva LV. Ugolovno-pravovaya kharakteristika zhestokogo obrashcheniya s zhivotnymi. *Vestnik RGGU. Seriya «Ekonomika. Upravleniye. Pravo»*. 2013;3(104):232-40. (In Russ).
 24. Bunyatyan AA, Mizikov VM. *Anesteziologiya. Natsional'noye rukovodstvo*. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. (In Russ).
 25. Pul'nyashenko PR. *Anesteziologiya i reanimatologiya sobak i koshek*. Moscow: Akvarium; 2000. (In Russ).
 26. Mokhov AA, Murashev AN, Krasil'shchikova MS, et al. On the need to improve the legislation on laboratory animals. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2016;(4):62-8. (In Russ).
 27. Close B, Banister K, Baumans V, et al. Recommendations for euthanasia of experimental animals. Part 2: DGXT of the European Commission. *Laboratory Animals*. 1997;31(1):1-32.
 28. Leary S., Anthony R., Underwood W., et al. *AVMA guidelines for the euthanasia of animals: 2013 edition*. Schaumburg, IL: American Veterinary Medical Association; 2013.
 29. Lipatov VA, Severinov DA, Kryukov AA, et al. Ethical and legal aspects of in vivo experimental biomedical research. Part I. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2019;27(1):80-92. (In Russ). doi:10.23888/PAVLOVJ201927180-92

Дополнительная информация [Additional Info]

Источник финансирования. Бюджет ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России. [Financing of study. Budget of Kursk State Medical University.]

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить, в связи с публикацией данной статьи. [Conflict of interests. The authors declare no actual and potential conflict of interests which should be stated in connection with publication of the article.]

Участие авторов. Липатов В.А. – концепция обзора, написание текста, редактирование, Крюков А.А. – сбор, анализ материала, написание текста, Северинов Д.А. – сбор, перевод и анализ материала, написание текста, Саакян А.Р. – сбор материала, написание текста. [**Participation of authors.** V.A. Lipatov – concept of the review, writing the text, editing, A.A. Kryukov – collection and analysis of material, writing the text, D.A. Severinov – collection, translation and analysis of material, writing the text, A.R. Saakyan – collection of material, writing the text.]

Информация об авторах [Authors Info]

Липатов Вячеслав Александрович – д.м.н., профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, заведующий лабораторией экспериментальной хирургии и онкологии Научно-исследовательского института экспериментальной медицины, ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России, Курск, Россия. [**Vyacheslav A. Lipatov** – MD, PhD, Professor of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Head of the Laboratory of Experimental Surgery and Oncology of Research Institute of Experimental Medicine, Kursk State Medical University, Kursk, Russia.]
SPIN: 1170-1189, ORCID ID: 0000-0001-6121-7412, Researcher ID: D-8788-2013.

Крюков Алексей Анатольевич – к.м.н., доцент кафедры патофизиологии, заместитель председателя Регионального этического комитета, ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России, Курск, Россия. [**Aleksey A. Kryukov** – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathophysiology, Deputy Chairman of the Regional Ethics Committee, Kursk State Medical University, Kursk, Russia.]
SPIN: 7452-6118, ORCID ID: 0000-0002-3181-7828, Researcher ID: K-6790-2017.

***Северинов Дмитрий Андреевич** – ассистент кафедры анатомии человека, ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России, Курск, Россия. [**Dmitry A. Severinov** – Assistant of the Department of Anatomy, Kursk State Medical University, Kursk, Russia.]
SPIN: 1966-0239, ORCID ID: 0000-0003-4460-1353, Researcher ID: G-4584-2017. E-mail: dmitriy.severinov.93@mail.ru

Саакян Араик Рубенович – студент, ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России, Курск, Россия. [**Araik R. Saakyan** – Student, Kursk State Medical University, Kursk, Russia.]
SPIN: 5595-6668, ORCID ID: 0000-0001-7546-342X, Researcher ID: Q-2942-2018.

Цитировать: Липатов В.А., Северинов Д.А., Крюков А.А., Саакян А.Р. Этические и правовые аспекты проведения экспериментальных биомедицинских исследований *in vivo*. Часть II // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2019. Т. 27, №2. С. 245-257. doi:10.23888/PAVLOVJ2019272245-257

To cite this article: Lipatov VA, Severinov DA, Kryukov AA, Saakyan AR. Ethical and legal aspects of *in vivo* experimental biomedical research of the conduct. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2019;27(2):245-57. doi:10.23888/PAVLOVJ2019272245-257

Поступила/Received: 29.09.2018
Принята в печать/Accepted: 17.06.2019