

EDN: <https://elibrary.ru/alhmie>

DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-11-718-732>

© Коллектив авторов, 2022

Бонитенко Е.Ю.^{1,2}, Кашуро В.А.^{3,4,5}, Башарин В.А.⁶

Вопросы моделирования в экспериментальной токсикологии и медицине. Биомодели нулевого порядка

¹ФГБУН «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова», пр. Будённого, 31, Москва, 105275;

²ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства», ул. Бехтерева, 1, Санкт-Петербург, 192019;

³ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА, г.п. Кузьмоловский, Всеволожский район, Ленинградская область, 188663;

⁴ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, ул. Литовская, 2, Санкт-Петербург, 194100;

⁵ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена», наб. р. Мойки, 48, Санкт-Петербург, 191186;

⁶ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, ул. Лебедева, 6, Санкт-Петербург, 194044

Введение. Создание адекватных моделей для изучения процессов взаимодействия человека с окружающей средой является ключевой проблемой современной экспериментальной биологии и медицины. Это связано с тем, что от выбора биообъекта и характеристик фактора непосредственно на него воздействующего зависят, как результаты проведённых исследований, так и рекомендации, разрабатываемые на их основе. Следует отметить, что ошибки, связанные как с несоответствием разработанной экспериментальной патологии моделируемым состояниям для человека, так и с выбором способа оценки безопасности ксенобиотиков являются критическими и могут привести к серьёзным последствиям.

Цель исследования — на основании анализа данных литературы определить существующие тенденции в вопросах биомоделирования и экстраполяции полученных результатов, реализуемые в настоящее время в экспериментальной токсикологии и медицине.

Материалы и методы. В качестве материалов были использованы 45 отечественных и зарубежных научных публикаций. Методом исследования являлся анализ и обобщение представленных в научных публикациях материалов.

Результаты. Рассмотрены такие компоненты экстраполяционного моделирования как создание адекватной модели, соблюдение принципов надлежащей лабораторной, а также экстраполяции полученных данных на человека. Дано определение экспериментальной модели патологии (заболевания) человека как состояния, развивающегося у лабораторного животного под действием этиологического фактора, которое наиболее полно отражает основные проявления заболевания, возникшие на основе общего для человека и используемой биомодели патогенеза. Введён термин биомодели нулевого порядка и дано его определение как объекта используемого для биомоделирования. Представлена классификация биомоделей нулевого порядка.

Заключение. В настоящее время все большее значение при проведении медико-биологических исследований играют вопросы, связанные с их стандартизацией, что выражается в появлении большого количества нормативных документов, регламентирующих не только порядок их проведения, но и требования к используемым для этих исследований биологическим моделям. Однако, несмотря на существующие тренды, ключевым моментом в проведении всех исследований были и остаются вопросы, связанные с экстраполяцией полученных данных на человека.

Проведённый анализ позволяет говорить о том, что в практику медико-биологических исследований активно внедряются новые биологические модели (0-го порядка), по своим характеристикам полностью соответствующие прототипу — человеческий биологический материал, получаемый из различных источников. Отличительной особенностью указанных моделей является отсутствие необходимости экстраполяции полученных результатов на человека.

Проведённый анализ свидетельствует о том, что в настоящее время существуют все предпосылки для проведения исследований с использованием практически всего спектра биологических моделей 0-го порядка, указанных в настоящей публикации в рамках существующего правового поля.

Ключевые слова: биомодели; биомоделирование; биомодели нулевого порядка; классификация; лабораторные животные; надлежащая лабораторная практика; экстраполяция данных

Для цитирования: Бонитенко Е.Ю., Кашуро В.А., Башарин В.А. Вопросы моделирования в экспериментальной токсикологии и медицине. Биомодели нулевого порядка. *Мед. труда и пром. экол.* 2022; 62(11): 718–732. <https://elibrary.ru/alhmie> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-11-718-732>

Для корреспонденции: Бонитенко Евгений Юрьевич, главный научный сотрудник лаборатории разработки метода газо-жидкостной искусственной вентиляции лёгких, ФГБНУ «НИИ МТ». E-mail: eu_bonitenko@mail.ru

Участие авторов:

Бонитенко Е.Ю. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных, написание текста;

Кашуро В.А. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных, написание текста;

Башарин В.А. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных, написание текста.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 12.10.2022 / Дата принятия к печати: 18.11.2022 / Дата публикации: 12.12.2022

Введение. Создание адекватных моделей для изучения процессов взаимодействия человека с окружающей средой является ключевой проблемой современной экспериментальной биологии и медицины. Это связано с тем, что от выбора биообъекта и характеристик фактора непосред-

ственно на него воздействующего зависят, как результаты проведённых исследований, так и рекомендации, разрабатываемые на их основе. Следует отметить, что ошибки, связанные как с несоответствием разработанной экспериментальной патологии моделируемым состояниям для

человека, так и с выбором способа оценки безопасности ксенобиотиков являются критическими и могут привести к серьёзным последствиям.

Всем специалистам, работающим в области экспериментальной токсикологии и медицины, известны сложности, с которыми сталкивается исследователь при экстраполяции полученных данных с биомоделей на человека даже в случае многоуровневого моделирования, т. е. сочетанного использования биомоделей различных порядков. Так, в настоящее время классическим может считаться вариант проведения прогностических исследований, включающий в себя несколько последовательных стадий:

- теоретический выбор биомодели(ей) для моделирования состояния/патологии для человека;
- разработка математической модели состояния/патологии для человека и предполагаемых биомоделей;
- пробное моделирование состояния/патологии для выбора адекватной(ых) биомодели(ей);
- проведение исследований на выбранной(ых) биомодели(ях);
- валидация и верификация выбранной(ых) модели(ей);
- экстраполяция полученных данных на человека с использованием математических моделей.

Однако, как показывает наш опыт даже в таком, казалось бы, идеальном варианте ошибка при экстраполяции полученных данных на человека может быть весьма существенной. В связи с чем, в последние годы на фоне роста технических возможностей, а также появления новых технологий наметился ряд новых подходов, которые могут помочь решить существующие проблемы.

Моделирование в биологии и медицине — это создание и управление процессами популяционного, организменного, системного, тканевого, клеточного и субклеточного уровней с целью понимания сущности физиологических и патологических состояний и влияния на их течение. Моделирование в экспериментальной науке подразумевает воздействие фактором на организм животных, на их функциональные системы или на клеточные культуры с последующим переносом (экстраполяцией) полученной информации на человека [1].

Адекватность используемой модели означает максимально возможное сходство вызванного воздействием фактора состояния экспериментального животного с процессами, в том числе и патологическими, выявляемыми у человека. Критериями адекватности экспериментальной модели могут служить различные показатели функциональных систем организма, в первую очередь центральной нервной (ЦНС), сердечно-сосудистой, дыхательной, и параметры гомеостаза. Выбор и создание экспериментальных моделей для изучения влияния фактора (воздействия) могут быть обоснованы с учётом следующих критериев:

- сходство у человека и экспериментальной модели биологических параметров систем, реагирующих на вредный фактор;
- максимальной возможности воспроизведения на лабораторных животных всего спектра проявлений воздействия фактора у человека;
- близость чувствительности по показателям реакции на воздействие фактора, устанавливаемым для человека и модели, а также общность характеристик метаболических процессов.

В настоящее время проблему экстраполяционного моделирования в упрощённом виде можно свести к трём ключевым моментам:

- создание адекватной модели;
- соблюдение принципов надлежащей лабораторной практика (НЛП; *GLP — good laboratory practice*) в процессе выполнения работы;
- экстраполяция полученных данных на человека.

Создание адекватной модели. В зависимости от преследуемой экспериментатором цели модели могут быть объяснительными, исследовательскими и прогностическими. Объяснительные модели используются для понимания сложной биологической проблемы. Исследовательские модели предназначены для определения биологического механизма как фундаментального, так и частного. В то время как прогностические модели предназначены для обнаружения и количественной оценки воздействия. Наиболее часто для достижения поставленных целей исследователи в качестве биомоделей используют лабораторных животных.

Лабораторные животные — это классические биологические модели первого порядка, реакции которых на действие факторов во многом подобны их эффектам у человека. Животные как модели широко используются в экспериментальных исследованиях для увеличения знаний о человеке и решения целого ряда фундаментальных и прикладных задач различных областей медицины [2].

Критериями подобия, обуславливающими адекватность моделирования и надёжность экстраполяции, являются:

- сходство у человека и экспериментальной модели параметров биологических систем, реагирующих на воздействие;
- общность характеристик метаболических процессов;
- близость чувствительности, то есть значений количественных показателей, установленных для человека и лабораторного животного.

Однако, данные, которые получены в эксперименте особенно на мелких лабораторных животных, следует переносить на реальные обстоятельства развития патологии у человека с большой осторожностью [3].

Следует отметить, что часто при изучении эффективности новых лекарственных средств, а также немедикаментозных методов лечения различных заболеваний специалистам на моделях I-го порядка приходится моделировать не конкретную нозологическую форму заболевания, которая выделяется как самостоятельная на основе установленной причины (этиологии), особенностей развития (патогенеза) и типичных внешних и внутренних проявлений, а синдромосходное состояние. Это обусловлено тем, что на биообъектах, как правило, невозможно смоделировать конкретную нозологическую форму заболевания, а возможно смоделировать — только её часть, к которой относятся элементы патогенеза и ряд «типичных» внешних и внутренних проявлений. Подобный подход объясняется тем, что при создании экспериментальной модели заболевания (патологии) исследователь руководствуется универсальностью ответа организма на воздействие, которая проявляется в виде компенсаторных реакций и типовых патологических процессов. При таком подходе вместо этиологического фактора может быть использован другой (подобный — близкий по характеристикам, но более доступный) с учётом того, что ответ биомодели

будет идентичным или максимально близким прототипу по основным характеристикам. В таком случае мы имеем дело по сути с «суррогатной» (эрзац) моделью патологии у людей. Таким образом, модели заболеваний (патологических состояний) по подходам к моделированию можно разделить на этиотропные, патогенетические и синдромальные (синдромоподобные).

Также хотелось бы отметить, что до настоящего времени нет чёткого определения понятия «экспериментальная модель патологии (заболевания) человека». По нашему мнению, под экспериментальной моделью патологии (заболевания) человека должно пониматься состояние, развивающееся у лабораторного животного под действием этиологического фактора, на основе общего для человека и используемой биомодели патогенеза, которое наиболее полно отражает основные проявления заболевания.

В свою очередь в случае невозможности непосредственного моделирования заболевания в качестве экспериментальной модели для проведения исследований могут быть использованы «суррогатная» модель патологии людей.

Помимо биомоделей первого порядка (лабораторных животных-млекопитающих), существуют биомодели II-го и III-го порядка. В настоящее время в исследованиях все чаще применяются альтернативные модели второго порядка (различные гидробионты, бактерии, ферменты, культуры клеток и др.) [4]. При этом часто результаты непосредственно переносятся с тест-объектов на человека, что, как правило, не всегда сопровождается детальным анализом и доказательством правомерности такого подхода [5–8]. Биомодели третьего порядка — это математические модели, описывающие биологические процессы. Следует отметить, что их применимость в исследованиях в настоящее время также недостаточно проработана.

Следует отметить, что ни один из этих подходов не претендует на всеобъемлемость, так как не охватывает все стороны прототипа — человека. Однако всё-таки, биомодели I-го порядка наиболее полно отражают собственно биологическую сущность человека, не претендуя на социальную составляющую, а также производные этого вида деятельности *homo sapiens* [9].

Соблюдение принципов надлежащей лабораторной практики. Надлежащая лабораторная практика — это система норм, правил и указаний, направленных на обеспечение согласованности и достоверности результатов лабораторных исследований [10].

На основании стандартов *GLP* осуществляется планирование и проведение исследований, а также составление протоколов и оформление отчётов. Соблюдение правил *GLP* позволяет обеспечивать достоверность результатов исследований и их воспроизводимость. Правила *GLP* определяют в первую очередь технологию проведения доклинических исследований, связанных с изучением безопасности и/или эффективности исследуемого вещества.

Правила *GLP* включают в себя требования к организации испытаний; личному составу исследователей; помещениям, в которых проводятся испытания; лабораторному оборудованию и его калибровке; испытываемому и контрольному веществу; составлению и проведению подробной стандартной методики экспериментальных работ (СОП; *SOP* — *standard operating procedure*) и порядку проведения испытаний (протокол); регистрации данных и оформлению отчёта; службе контроля за каче-

ством испытаний; стандартным методикам экспериментальных работ [10].

Кроме того, принципы *GLP* включает в себя требования к выбору тест-систем (в том числе и экспериментальных животных) и работе с ними, правда, преимущественно при оценке безопасности химических соединений в рамках доклинических исследований новых лекарственных препаратов [11]. При проведении доклинических исследований новых лекарственных средств большое внимание в последнее время уделяется вопросам валидации используемых биологических моделей, т. е. их проверке на соответствие требованиям системы менеджмента качества.

По сути, валидность является следствием надёжности, т. е. свидетельствует о повторяемости и точности измерений, а также подтверждает соответствие того, что измерялось, тому, что должно было быть измерено. Однако в моделировании надёжность не является следствием подобия или точности соответствия модели объекту, а лишь основанием для последующей корректной экстраполяции на человека полученных на экспериментальной модели результатов.

По мнению Н.Н. Каркищенко «... валидация является «анатомией», а экстраполяция «физиологией» процессов биомоделирования, т. к. первая представляет собой отражение структуры процесса и поиска изоморфности, а вторая — ... ориентирована на нахождение прежде всего динамических составляющих в критериях подобия и переноса» [12].

Экстраполяция полученных данных на человека. Экстраполяция полученных данных на человека, полученных в экспериментальных исследованиях на животных, является одной из основных задач современной биологии и медицины. Проблема переноса экспериментальных данных на человека, как правило, решается с целью определения, во-первых, характеристик воздействующего фактора, который может вызывать или не вызывать у человека определённые изменения, сходные с реакциями у животных; во-вторых, с целью определения динамики этих изменений (время начала и продолжительность); в-третьих, для установления и учёта качественных отличий в реакциях человека по сравнению с другими видами млекопитающих [1].

Экстраполяция полученных результатов на человека — обязательный, сложный и неоднозначный этап любого экспериментального моделирования. Наиболее полно принципы экстраполяции разработаны в области оценки острой и хронической токсичности веществ для человека на моделях первого порядка. При этом используется либо прямой перенос данных с животных на человека, либо вводятся корректирующие коэффициенты [13–15].

В современной науке основной принцип моделирования и экстраполяции основан на аналогиях, которые можно назвать структурно-функциональными и функционально-структурными. При первом варианте из прототипа вычленяется какой-то элемент или функция, затем воспроизводится на животном и сравнивается с оригиналом. Вторым вариантом, то есть, функционально-структурные аналогии, можно охарактеризовать как аналогию взаимоотношений. Если с модели на прототип переносится любое отношение переменных единиц, то мы имеем дело уже с чистой аналогией взаимоотношений, которые лишь в некоторых случаях можно описать биомоделями III-го порядка [16].

Биологические модели II-го порядка могут с большей или меньшей полнотой представить данные от молекуляр-

ного до клеточного уровня. Однако использовать эти модели для экстраполяции процессов, связанных с функционированием тканей, органов, процессов высшей нервной деятельности невозможно. Для абсолютного большинства ксенобиотиков прямая экстраполяция данных с моделей II-го порядка на человека так же невозможна в связи с отсутствием необходимого научного обоснования [7].

При экстраполяции очень важно учитывать тот факт, что между результатами наблюдения на людях и исследованиями на животных имеются не только количественные, но и качественные различия. В опытах на некоторых видах животных невозможно воспроизвести отдельные биохимические и обменные реакции, происходящие в организме человека [17, 18]. В зависимости от характера и задач исследования, в каждом конкретном случае необходимо выбирать такую модель, которая наиболее адекватно позволит воссоздать соответствующий процесс у человека. Поэтому при биомоделировании и экстраполяции исходят из следующих постулатов, предпосылок и условий:

- несмотря на имеющиеся видовые особенности, разработка подходов к экстраполяции возможна и необходима, так как все-таки существует близость анатомо-физиологических свойств и биохимических процессов организма человека и животных;
- наличие одинаковых органов, однотипность их функционирования, сходство основных функций;
- сходство химического состава и структуры большинства тканей организма;
- качественная однородность основных биологических процессов;
- основные реакции обмена веществ и энергии качественно сходны у животных и человека;
- сходство в изотопном составе поступающих в организм из окружающей среды воды, воздуха, органических и неорганических питательных веществ;
- динамика обмена попавших в организм веществ обусловлена и количественно связана с основными метаболическими процессами, происходящими в организме;
- изменения, развивающиеся в организме животных и человека после воздействия ксенобиотиков и разных факторов окружающей среды, в основном, качественно однотипны.

Понятие «биомоделирование» предполагает, таким образом, существование двух объектов — модели и прототипа, то есть, животного и человека. Исследование одного даёт возможность делать выводы о другом. Логическими основаниями метода биомоделирования могут служить любые выводы, в которых биологические послыки относятся к одному объекту, а научное заключение — к другому [1, 15].

Таким образом, под биомоделью понимается такая мысленно представляемая или материально реализованная система жизнедеятельности исследуемых животных, которая, отображая или воспроизводя объект исследования, способна замещать его так, что её изучение даёт новую информацию о человеке и для человека [19, 20, 21].

При сравнении признаков модели с прототипом чаще всего пользуются методом аналогии [1, 16]. В качестве общего условия правомерности вывода по аналогии является требование того, чтобы сопоставляемые друг с другом свойства сравниваемых предметов были точечными. В то же время они должны быть множественными, например, соответствие биохимических, физиологических, фармако-

кинетических и фармакодинамических показателей человека и животных [1].

Если сравниваемым предметам приписываются одинаковые линейные или многомерные свойства, то их уточнение может привести к различным точечным свойствам. Если же сравниваемые свойства являются точечными, то процедура уточнения является излишней, и утверждение о тождественности этих свойств у разных животных не будет вызывать сомнений, что позволяет приступить к формулировке правил вывода по аналогии [16].

Для свойств, которые приведены в посылках, должно быть существенно то, что они принадлежат именно сравниваемым явлениям и являются специфичными для сравниваемых объектов. При этом, чем более специфичен факт, тем менее он вероятен. Значение этого положения объясняется с позиций теории информации, в соответствии с которой, чем менее вероятен факт, описываемый данным утверждением, тем большее количество информации он в себе содержит. Поэтому рассмотренное условие повышения степени правдоподобия вывода по аналогии эквивалентно требованию о том, чтобы послыки содержали в себе возможно больше информации о сравниваемых объектах [16].

При использовании аналогий взаимоотношений само понятие изоморфизма структур модели и прототипа отодвигается на второй план. Аналогия установления изоморфизма становится не предпосылкой, а результатом вывода [22].

В биологии и медицине, как и в целом в формально-логическом моделировании, общепринятыми являются четыре критерия пространственного подобия:

1. Пространственное сходство или общность морфо-функциональных характеристик органов и систем у прототипа человека и его биологической или альтернативной модели (экстраполяция I-го уровня).

2. Единство или сходство метаболических, нейрорегуляторных, двигательных, эндокринных и экзокринных функций или их аналогов в альтернативных моделях (экстраполяция II-го уровня).

3. Единство или максимальное сходство эффектов критических систем и органов по их реагированию на выбранное или исследуемое воздействие (экстраполяция III-го уровня).

4. Сопоставимость констант или иных параметров, количественно оцениваемых и математически описываемых в системе гомогенных функций у прототипа, животного или альтернативного объекта (экстраполяция IV-го уровня).

Соблюдение в модели этих критериев подобия позволяет осуществлять эффективную экстраполяцию с модели на прототип и обратно. Однако существуют формулировки достаточных условий подобия, в которых исключено понятие о критериях. Понятие подобия также можно сформулировать как подобие условий однозначности при тождественности основной системы уравнений, описывающих оба явления. То есть, для подобия явлений, кроме тождественности уравнений, достаточно геометрического и временного подобия, подобия биологических констант, начальных и граничных условий, функций и эффектов. Итак, пятый, временной вид подобия (гомохрония), не входит ни в одно из подмножеств пространственного подобия (экстраполяция V-го уровня) [12].

В **таблице 1** даны основные методы «содружественной» оценки основных функций и некоторых показателей гомеостаза человека и животных.

Экстраполяционные подходы к исследованию функций человека и их моделированию на лабораторных
Extrapolation approaches to the study of human functions and their modeling on laboratory

Критерии оценки	Методы исследования	
	Человек	Животное
Физиологические реакции	– регистрация температуры тела, частоты дыхания, артериального давления, сердечных сокращений, показателей кардиоинтервалографии, ЭКГ, внешнего дыхания, двигательной активности, теплообмена, потребления кислорода, основного обмена, эхографии и др.	
Клинико-лабораторные и биохимические показатели	– оценка показателей соматического статуса, крови (СОЭ, количество эритроцитов, гемоглобина, форменных элементов белой и красной крови и др.), мочи (удельный вес, суточное количество, микроскопия осадка, наличие белка, эритроцитов, лейкоцитов и др.), биохимических показателей крови и сред организма	
Высшая нервная деятельность и нейродинамические реакции	– показатели выработки классических условных рефлексов (скорость появления, закрепления, время угасания, устойчивость в пробах, время условной и безусловной реакции и др.);	
	– показатели выработки дифференцировочных рефлексов (скорость появления и закрепления, время угасания, устойчивость и др.);	
	– электроэнцефалографические и нейродинамические показатели:	
	– основаны на реакциях 1-й и 2-й сигнальной системы	– основаны на реакциях 1-й сигнальной системы
Выполнение целенаправленных действий		
а) физическая выносливость	– бег на местности, на ленте тредбана, велоэргометрия, <i>PWC-170</i> , плавание, кистевая и станочная динамометрия, преодоление полосы препятствий и др.	– бег на ленте тредбана, <i>PWC-170</i> , плавание, скоростное плавание по <i>Kiplinger</i> , измерение силы сгибателей передних конечностей, преодоление барьеров и др.
б) операторские действия	– результаты выполнения целенаправленных действий дискретного (по сигналам) или интегрального (со слежением) характера	– результаты выполнения навыков с выбором образца оперантных (инструментальных) навыков в челночной, прыжковой, одно- и двухпедальной камерах и др.

Важнейшим свойством сложных систем, к которым относятся биосистемы, является их структурная и функциональная неоднородность и многообразие. Они, в свою очередь, связаны многомерностью, проявляющейся в большом количестве разнородных параметров, в многообразии связей между одно- и разнородными параметрами, характеризующими работу данной биосистемы. Ещё одной особенностью биосистем является динамичность их взаимодействия со средой.

Поэтому экстраполяция результатов экспериментальных данных на человека представляется весьма сложной, во многом нерешённой задачей, которая сопряжена с необходимостью учёта множества факторов, требующих разработки дифференцированных алгоритмов переноса в зависимости от характера биологического эффекта [15]. Достижение высокого уровня, качества и соответствия экстраполяции в отношении человека должно строиться на моделях различных порядков и использовании качественных животных-моделей.

Систематизацией сравнительных характеристик различных организмов в целях оптимизации переноса экспериментальных данных на человека занимается аллометрия (*allos* — другой, иной). Аллометрия включает не только и не столько взаимные измерения, а, прежде всего, установление сходства морфофункциональных характеристик и иных важнейших параметров в целях экстраполяции [15, 16]. В свою очередь, аллометрические уравнения являются выражением регрессии, которая описывает вариацию одного параметра в зависимости от другого (обычно

от веса тела), и определяется способом, выбранным для их нахождения, являясь статистической аппроксимацией, а не функцией математической зависимости. Кроме того, они учитывают такие показатели, как интенсивность метаболизма, анатомические параметры, частоту сердечных сокращений и характеристики биохимического статуса организма [12, 15].

Однако, несмотря на хорошие теоретические основы по выбору модельных биообъектов для проведения исследований, вопросы моделирования конкретной экспериментальной патологии, за исключением доклинической оценки безопасности новых лекарственных препаратов, представляют существенные сложности.

Так как реакция на выбранное воздействие может оказаться не линейной, и не подчиняться закону нормального распределения Гаусса, а протекать не по одному, а нескольким сценариям у животных одной и той же группы при одинаковом воздействии, при этом закономерность «доза-эффект» не всегда может быть определена. В качестве оптимального варианта решения этой проблемы может быть предложена разработка математических моделей патологии для человека и выбранного биообъекта с последующим расчётом показателей для прототипа по результатам проведённых исследований, что и будет являться экстраполяцией. Кроме того, для оценки, как самого воздействия, а тем более и способов его коррекции приходится, как правило, ориентироваться на «суррогатные точки», что также осложняет процесс экстраполяции полученных данных.

В связи с этим в последнее время все чаще стали появляться исследования, в которых для достижения цели используются нестандартные подходы к моделированию. Так, в работе Т.В. Горбачёвой с соавторами (2018 г.) при изучении биотрансформации этиленгликоля и его эфиров, а также влияния ингибиторов метаболизма спиртов на скорость их метаболизма, в качестве тест систем были использованы гомогенаты печени нелинейных крыс и человека [23]. В данном случае гомогенаты печени крыс, в соответствии с требованиями, предъявляемыми к биомоделям, могут быть отнесены к моделям первого порядка, так как соответствовали прототипу, как по качественным, так и по количественным показателям. Однако, в отличие от классических моделей I-го порядка, экстраполяция полученных с использованием гомогенатов печени крыс данных на гомогенаты печени человека и прототип вообще может быть осуществлена только с использованием коэффициентов пересчёта, а не прямого переноса [23]. Для экстраполяции данных с моделей I-го порядка на человека может быть применён либо прямой перенос, либо корректирующие коэффициенты, в то время как для моделей II-го порядка для этого используются только последние [7, 13, 24, 25]. Следует отметить, что коэффициенты пересчёта отражают не качественные, а количественные различия между прототипом и биомоделью. В свою очередь гомогенаты печени человека при изучении ингибиторов метаболизма спиртов могут рассматриваться как модели нулевого («0») порядка, так как данная тест-система сама по себе является элементом прототипа [23].

Биомодели нулевого порядка. К биомоделям «0» порядка может быть отнесён как сам прототип, так и отдельные его элементы (органы, ткани, клетки и т. д.). Учитывая то обстоятельство, что здоровый человек не может являться биомоделью, будучи прототипом, то соответственно речь в данном случае идёт либо о трупе, либо об определённых состояниях, при которых человек может быть признан «биообъектом».

К таким состояниям может быть отнесена смерть ствола (полная смерть) мозга, а также персистирующее вегетативное состояние. Смерть ствола подразумевает необратимую потерю важнейших характеристик, необходимых для существования живого человека (утрату способности

поддерживать сознание и самостоятельное дыхание). Однако при этом с помощью протезирования жизненно важных функций искусственно может поддерживаться сердечная деятельность, кровообращение и дыхание, создающие видимость жизни. В свою очередь у пациента, находящегося в хроническом вегетативном состоянии, при сохранении самостоятельного дыхания и других жизненно важных функций смерть ствола мозга не происходит [26].

Что касается отдельных элементов прототипа (органов, тканей, клеток и т. д.), то они могут быть получены в процессе секции, оперативного вмешательства, от донора или выращены в пробирке и могут быть использованы в качестве биомоделей, как в нативном виде, так и после соответствующей подготовки.

В соответствии с этим для биомоделей 0-го порядка может быть предложена следующая классификация (табл. 2).

В настоящее время забором человеческого биологического материала занимаются государственные и коммерческие организации, имеющие соответствующую лицензию на данный вид деятельности. В свою очередь хранением занимаются специально создаваемые для этих целей биобанки. Биобанк — это структура, созданная с целью долгосрочного ответственного хранения биологических образцов различного происхождения и ассоциированных с ними данных для их дальнейшего использования в научных и клинических исследованиях. К работе биобанков предъявляются следующие требования:

- строгое соблюдение этических норм и ответственное отношение к персональным данным пациентов и доноров;
- стандартизация процедур обработки, транспортировки и хранения биоматериала;
- сбор и ответственное хранение информации, ассоциированной с биообразцами.

Хотелось бы более подробно остановиться на некоторых вопросах правового регулирования при работе с биомоделями 0-го порядка. В настоящее время нормативной базы, регламентирующей использование целостного организма для проведения научных исследований, не существует. Однако, несмотря на имеющийся правовой вакуум

Таблица 2 / Table 2

Классификация биомоделей 0-го порядка Classification of zero-order biomodels

1. По степени организации:	2. По происхождению
<ul style="list-style-type: none"> – целостный организм; – труп; – после смерти головного мозга; – находящийся в хроническом вегетативном состоянии; – полученный <i>in vitro</i> (эмбрионы) [27] – изолированные органы [28, 29]; – изолированные ткани [30, 31]; – выделенные клетки или гомогенаты [32]; – выделенные органеллы [33]; – выделенные ферменты [34, 35]; – другой биологический материал [36, 37]. 	<ul style="list-style-type: none"> – трупного происхождения; – от живого донора; – от живого донора в процессе оперативного вмешательства; – полученные <i>in vitro</i> (в том числе 3D-принтингом).
3. По вопросам правового регулирования, возникающим при работе с ними (регламентируемые):	
<ul style="list-style-type: none"> – Федеральным законом «О погребении и похоронном деле» от 12 января 1996 года № 8-ФЗ. – Законом Российской Федерации «О трансплантации органов и (или) тканей человека» от 22 декабря 1992 года № 4180-1 (в ред. от 08.12.2020 года). – Федеральным законом «О донорстве крови и её компонентов» от 20 июля 2012 года. № 125-ФЗ. – Ведомственными правовыми актами. – Не имеющие чёткой правовой основы. 	

в данном вопросе, существует механизм, позволяющий, как получить разрешение, так и провести подобные исследования. Таким механизмом может являться принятие решения Учёным советом профильного Национального медицинского исследовательского центра [38] или Научным советом Министерства здравоохранения России [39] о целесообразности проведения научных исследований на целостном организме. После согласования протокола предполагаемого исследования комиссией по биоэтике можно приступать к их проведению.

В настоящее время порядок работы с донорскими органами и тканями регламентируется Законом РФ от 22.12.1992 г. № 4180-1 (в ред. от 08.12.2020 г.) «О трансплантации органов и (или) тканей человека». Для проведения исследований с этой категорией биообъектов также требуется решение Учёного совета и заключение этической комиссии научной организации, однако в данном случае это могут быть не национальные медицинские исследовательские центры.

Следует отметить, что право на человеческий биологический материал в соответствии с действующим законодательством принадлежит научной (медицинской) организации, в которой произошло его отделение от тела донора, в том случае если он не признается имуществом или объектом права собственности [40]. В настоящее время в России существует два общепризнанных ограничения такого права собственности — информированное добровольное согласие [41] и право на охрану персональных данных донора [40, 42]. В ряде случаев порядок работы с конкретными видами биоматериала (кровью и её компонентами и др.) может быть регламентирован отдельными нормативными правовыми актами [43, 44].

Заключение. В настоящее время все большее значение при проведении медико-биологических исследований играют

вопросы, связанные с их стандартизацией, что выражается в появлении большого количества нормативных документов, регламентирующих не только порядок их проведения, но и требования к используемым для этих исследований биологическим моделям. Однако, несмотря на существующие тренды ключевым моментом в проведении всех исследований были и остаются вопросы, связанные с экстраполяцией полученных данных на человека.

Проведённый анализ позволяет говорить о том, что в практику медико-биологических исследований активно внедряются новые биологические модели, по своим характеристикам, полностью соответствующие прототипу — человеческий биологический материал, получаемый из различных источников. Отличительной особенностью указанных моделей (0-го порядка) является отсутствие необходимости экстраполяции полученных результатов на человека. Ещё одним преимуществом моделей 0-го порядка при их использовании в качестве группы сравнения является возможность применения коэффициентов прямого пересчёта отдельных моделей 1-го порядка (структурных элементов моделей 1-го порядка).

Кроме того, проведённый анализ свидетельствует о том, что в настоящее время существуют все предпосылки для проведения исследований с использованием практически всего спектра биологических моделей 0-го порядка, указанных в настоящей публикации в рамках существующего правового поля.

Учитывая очевидные преимущества моделей 0-го порядка над другими, можно говорить о том, что в скором будущем использование последних может стать рутинными, что приведёт к изменению существующих в настоящее время стандартных подходов при проведении научных исследований в экспериментальной токсикологии и медицине.

Список литературы

- Каркищенко Н.Н. *Альтернативы биомедицины. Том 1. Основы биомедицины и фармакомоделирования*. М.: Изд-во ВПК; 2007.
- Andersen M.L., Winter L.M.F. Animal models in biological and biomedical research — experimental and ethical concerns. *An Acad Bras Cienc*. 2019; 91(1): e20170238. <https://doi.org/10.1590/0001-3765201720170238>
- Антропова О.С., Стрельченко Ю.И. Способ экстраполяции экспериментальных данных на организм человека. *Вестник гигиены и эпидемиологии*. 2021; 26 (3): 297–300.
- Горбачева Т.В., Бонитенко Е.Ю., Башарин В.А., Бонитенко К.Е. Обоснование использования *Daphnia Magna* Stratus для скрининга химических соединений обладающих свойствами ингибиторов алкогольдегидрогеназы. *Медлайн.ру*. 2018; 19: 1053–64. <http://www.medline.ru/public/art/tom19/art75.html>
- Grindon C., Combes R., Cronin M.T.D. Roberts D.W., Garrod J.F. Integrated decision-tree testing strategies for environmental toxicity with respect to the requirements of the EU reach legislation. *ATLA*. 2006; 34(6): 651–64.
- Gülden M., Seibert H. In vitro — in vivo extrapolation: estimation of human serum concentrations of chemicals equivalent to cytotoxic concentrations in vitro. *Toxicology*. 2003; 189(3): 211–22. [https://doi.org/10.1016/s0300-483x\(03\)00146-x](https://doi.org/10.1016/s0300-483x(03)00146-x)
- Krasovskii G.N. Extrapolation of experimental data from animals to man. *Environmental Health Perspectives*. 1976; 13 (2): 51–8.
- Lee R.F., Steinert S. Use of the single cell gel electrophoresis/comet assay for detecting DNA damage in aquatic (marine and freshwater) animals. *Mutation Research*. 2003; 544(1): 43–64. [https://doi.org/10.1016/s1383-5742\(03\)00017-6](https://doi.org/10.1016/s1383-5742(03)00017-6)
- Каркищенко Н.Н. *Фармакология системной деятельности мозга*. Ростовское книжное изд-во; 1975: 151.
- ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики».
- Миронов А.Р. ред. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть 1*. М.; 2012.
- Каркищенко Н.Н. Через критерии подобия и аллометрии к валидации и экстраполяции в биомедицине. *Биомедицина*. 2007; 6: 5–24.
- Gülden M., Seibert H. Impact of bioavailability on the correlation between in vitro cytotoxic and in vivo acute fish toxic concentrations of chemicals. *Aquatic Toxicology*. 2005; 72(4): 327–37. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2005.02.002>
- Красовский Г.Н., Егорова Н.А., Антонова М.Г. Проблема экстраполяции результатов биотестирования на человека. *Токсикологический вестник*. 2002; 3: 12–7.
- Каркищенко Н.Н., Грачев С.В. *Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях*. М.: «Профиль-2С»; 2010.
- Каркищенко Н.Н. *Основы биомоделирования*. М.: Изд-во ВПК; 2005.
- Boldessarins R.J., Fisher J.E. *Model systems in biological psychiatry*. Cambridge 5 MET Press; 1975.
- Soriano S.G., Anand K.J., Rovnaghi C.R., Hickey P.R. Of Mice and Men: should we extrapolate rodent experimental data to the care of human neonates? *Anesthesiology*. 2005; 102(4): 866–8. <https://doi.org/10.1097/00000542-200504000-00030>
- Каркищенко Н.Н. Экстраполяция экспериментальных данных на методику испытания лекарственных

- средств в клинике. *Фармакология и токсикология*. 1982; 3: 22.
20. Wu G.D., Chen J., Hoffmann C., Bittinger K., Che Y.Y. et al. An individual bioequivalence criterion: *Regulatory consideration*. *Stat. Med.* 2000; 19(20): 2821–42. <https://doi.org/10.1126/science.1208344>
 21. Jelliffe R., Schumitzky A., Van Guilder M. Population pharmacokinetic. Pharmacodynamic modeling: parametric and nonparametric methods. *Therap. Drug. Monit.* 2000; 22(3): 354–65. <https://doi.org/10.1097/00007691-200006000-00019>
 22. Даренская Н.Г., Ушаков И.Б., Иванов И.В. Насонова Т.А., Есауленко И.Э., Попов В.И. *Экстраполяция экспериментальных данных на человека в физиологии и радиологии*. М.-Воронеж: Истоки; 2004.
 23. Горбачева Т.В., Бонитенко Е.Ю., Башарин В.А., Бонитенко К.Е. Влияние ингибиторов алкогольдегидрогеназы на биотрансформацию этиленгликоля и его эфиров в гомогенатах печени. *Медлайн.ру*. 2018; 19: 1217–28. <http://www.medline.ru/public/art/tom19/art86.html/>
 24. Красовский Г.Н., Егорова Н.А., Антонова М.Г. Проблема экстраполяции результатов биотестирования на человека. *Токсикологический вестник*. 2002; 3: 12–17.
 25. Hester R.E., Harrison R.M., eds. *Alternatives to animal testing*. Cambridge, UK: Royal Society of Chemistry; 2006.
 26. Смерть ствола мозга и полная смерть мозга. Вегетативное состояние. MedUniver. https://meduniver.com/Medical/Xirurgia/polnaia_smert_mozga.html
 27. Ярыгина С.А., Смольникова В.Ю., Бобров М.Ю., Эльдаров Ч.М., Макарова Н.П. Культивирование эмбрионов в среде, содержащей в своем составе гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор в программе ВТР. *Акушерство и гинекология*. 2019; 1: 50–54.
 28. Khetani S.R., Bhatia S.N. Microscale culture of human liver cells for drug development. *Nat. Biotechnol.* 2008; 26(1): 120–6. <https://doi.org/10.1038/nbt1361>
 29. Eisenstein M. Artificial organs: Honey, I shrunk the lungs. *Nature*. 2015; 519(7544): S16–S18. <https://doi.org/10.1038/519S16a>
 30. Jírová D., Basketter D., Liebsch M., Bendová H., Kejlová K. et al. Comparison of human skin irritation patch test data with in vitro skin irritation assays and animal data. *Contact Dermatitis*. 2010; 62(2): 109–16. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2009.01640.x>
 31. Esch M.B., King T.L., Shuler M.L. The role of body on-chip devices in drug and toxicity studies. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2011; 13: 55–72. <https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-071910-124629>
 32. Болтина И.В. Использование культуры лимфоцитов периферической крови человека в токсикологических исследованиях. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2010; 4: 111–9.
 33. Fenech M. Micronuclei and their association with sperm abnormalities, infertility, pregnancy loss, pre-eclampsia and intra-uterine growth restriction in humans. *Mutagenesis*. 2011; 26(1): 63–7. <https://doi.org/10.1093/mutage/geq084>
 34. Bou-Dargham M.J., Khamis Z.I., Cognetta A.B., Sang Q.A. The role of interleukin-1 in inflammatory and malignant human skin diseases and the rationale for targeting interleukin-1 alpha. *Med. Res. Rev.* 2017; 37(1): 180–216. <https://doi.org/10.1002/med.21406>
 35. Jänicke R.U. MCF-7 breast carcinoma cells do not express caspase-3. *Breast Cancer Res. Tr.* 2009; 117(1): 219–21. <https://doi.org/10.1007/s10549-008-0217-9>
 36. Cotovio J., Onno L., Justine P., Lamure S., Catroux P. Generation of oxidative stress in human cutaneous models following in vitro ozone exposure. *Toxicol. in Vitro*. 2001; 15(4–5): 357–62. [https://doi.org/10.1016/s0887-2333\(01\)00036-4](https://doi.org/10.1016/s0887-2333(01)00036-4)
 37. Eglen R., Reisine T. Primary cells and stem cells in drug discovery: emerging tools for high-throughput screening. *Assay Drug Dev. Technol.* 2011; 9(2): 108–24. <https://doi.org/10.1089/adt.2010.0305>
 38. Положения о формировании сети национальных медицинских исследовательских центров и об организации деятельности национальных медицинских исследовательских центров», введённое в действие Приказом МЗ РФ от 13 марта 2019 года № 125.
 39. Положение о Научном совете Министерства Здравоохранения Российской Федерации в ред. Приказа Минздрава России от 27.07.2015 года № 488.
 40. Васильев Г.С. Человеческий материал как объект права. *Правоведение*. 2018; 2(337): 357–8.
 41. Крюкова Е.С., Рузанова В.Д. Правовое регулирование деятельности биобанков в России. *Гражданское право*. 2020; 6: 39–42.
 42. Малеева М.Н. Правовой статус биобанка (банка биологических материалов человека). *Право. Журнал Высшей школы экономики*. 2020; 1: 98–117.
 43. Федеральный закон от 20 июля 2012 года. № 125-ФЗ «О донорстве крови и её компонентов». <http://base.garant.ru/71427992/#ixzz6hX5vJ1Qd>
 44. Федеральный закон от 23 июня 2016 года № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» (с изменениями и дополнениями). <http://base.garant.ru/71427992/#ixzz6hX5vJ1Qd>