

© Семакова А.П., Германчук В.Г., Шавина Н.Ю., 2021

УДК 57.084.1:613

Современный подход к оценке качества лабораторных животных, используемых в экспериментальных целях

А.П. Семакова, В.Г. Германчук, Н.Ю. Шавина

ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора, ул. Университетская, д. 46, г. Саратов, 410005, Российская Федерация

Резюме: *Введение.* Основной задачей проведения медико-биологических исследований является получение достоверных результатов эксперимента. Исследования, где в качестве биологических тест-систем задействованы лабораторные животные, проводятся в исследовательских организациях. В связи с введением в мировую практику правил GLP стали предъявлять более высокие требования к качеству тест-систем. *Цель* настоящего исследования – анализ нормативно-методической и законодательной базы, регулирующей проведение лабораторных исследований с применением биомоделей, для актуализации ряда регламентирующих документов, обязательных к выполнению. *Методы.* В результате исследования были отобраны и проанализированы научные работы по поисковым электронным базам данных (Web of Science, PubMed, eLIBRARY) согласно ключевым словам. После проведенного анализа отобранной литературы в настоящее исследование в соответствии с темой работы было включено 22 источника. *Результаты.* Установлено, что в профилирующих учреждениях на основе имеющихся стандартов разрабатываются внутренние инструкции, регулирующие выполнение поставленных целей и задач в рамках организации. Наличие программы стандартных операционных процедур позволяет с надлежащим качеством выполнять эксперименты. На качество лабораторных животных могут влиять неблагоприятные условия содержания, отсутствие сбалансированного кормления, нарушение санитарно-гигиенических норм ухода. Для разных категорий лабораторных животных в соответствии с микробиологическим статусом предъявляются разные требования к содержанию. В учреждениях внедряют специально разработанную программу мониторинга здоровья лабораторных животных. Здоровые на вид лабораторные животные являются носителями целого ряда инфекционных агентов, которые в условиях проведения эксперимента могут исказить его результат. Ветеринарные врачи, специализирующиеся на лабораторных животных, должны обладать знаниями о биомоделировании, влиянии лекарственных препаратов на физиологические и патологические процессы в организме животного, при болезненных манипуляциях провести адекватную анестезию. К манипуляциям с биомоделями допускаются сотрудники, обладающие высокой квалификацией и навыками работы с животными. *Выводы.* Таким образом, полученные результаты показывают, что использование качественных лабораторных животных, а также стандартизация всех этапов позволяют уверенно проводить исследования с соблюдением надлежащего уровня качества в соответствии с мировыми стандартами.

Ключевые слова: лабораторные животные, биомодель, надлежащая лабораторная практика, стандарт качества, научные исследования, стандартные операционные процедуры, виварий, питомник.

Для цитирования: Семакова А.П., Германчук В.Г., Шавина Н.Ю. Современный подход к оценке качества лабораторных животных, используемых в экспериментальных целях // Здоровье населения и среда обитания. 2021. № 2 (335). С. 84–90. DOI: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-332-2-84-90>

Информация об авторах:

✉ **Семакова Анна Петровна** – к.б.н., ст.н.с. отдела экспериментальных животных с виварием; e-mail: rusrapi@microbe.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9614-1278>.

Германчук Валерий Геннадьевич – д.м.н., доцент, заведующий отделом экспериментальных животных с виварием; e-mail: rusrapi@microbe.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8986-3640>.

Шавина Наталья Юрьевна – н.с. отдела экспериментальных животных с виварием; e-mail: rusrapi@microbe.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4206-7559>.

Modern Approach to Assessing Quality of Laboratory Animals Used for Experimental Purposes

A.P. Semakova, V.G. Germanchuk, N.Yu. Shavina

Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe", 46 Universitetskaya Street, Saratov, 410005, Russian Federation

Summary. *Introduction:* The main task of conducting a biomedical research is to obtain statistically significant experimental results. The studies with laboratory animals used as test systems are conducted in research organizations. Owing to the introduction of good laboratory practice (GLP) principles into the world practice, stricter requirements have been imposed on the quality of test systems. The *purpose* of our study was to analyze the regulatory, methodological, and legislative framework governing laboratory research using biomodels in order to update a number of regulatory documents that are mandatory for implementation. *Methods:* We searched electronic databases of references and abstracts (Web of Science, PubMed, eLibrary) for appropriate keywords and, having reviewed search results, selected 22 literary sources on the topic. *Results:* We established that, based on existing regulations, specialized institutions develop internal instructions to fulfil their goals and objectives. The presence of a program of standard operating procedures allows experiments to be performed with appropriate quality. The quality of laboratory animals can be affected by unfavorable conditions of keeping, lack of balanced feeding, and violation of sanitary and hygienic standards of care. For different categories of laboratory animals, different requirements are imposed on their housing in accordance with the microbiological status. Institutions are implementing a specially developed program for health monitoring in laboratory animals. Healthy-looking animals are carriers of a number of infectious agents that can distort results of an experiment. Veterinarians specializing in laboratory animals should have knowledge of biomodeling and effects of drugs on physiological and pathological processes in animals and should perform adequate anesthesia during painful manipulations. Only employees with high qualifications and skills in working with animals are authorized to handle biomodels. *Conclusions:* Our findings demonstrate that the use of high-quality laboratory animals and standardization of all stages of an experiment ensures a quality research compliant with international standards.

Keywords: laboratory animal, biomodel, good laboratory practice, quality standard, scientific research, standard operating procedures, vivarium, nursery.

For citation: Semakova AP, Germanchuk VG, Shavina NYu. Modern approach to assessing quality of laboratory animals used for experimental purposes. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2021; (2(335)):84-90. (In Russian) DOI: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-335-2-84-90>

Author information:

✉ **Anna P. Semakova**, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Department of Experimental Animals with Vivarium; e-mail: rusrapi@microbe.ru, Semakova.ap@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9614-1278>.

Valeriy G. Germanchuk, D.M.Sc., Associate Professor, Head of the Department of Experimental Animals with Vivarium; e-mail: rusrapi@microbe.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8986-3640>.

Natalya Yu. Shavina, Researcher, Department of Experimental Animals with Vivarium; e-mail: rusrapi@microbe.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4206-7559>.

Введение. В настоящее время применение экспериментальных животных остается одним из ведущих приемов исследования в области медико-биологических наук. Рациональное использование в научных целях лабораторных животных, сокращение их количества, сострадательное отношение являются неотъемлемыми составляющими новых стандартов и требований при проведении медико-биологических исследований в современных условиях [1]. Совершенствование и развитие биомедицинских технологий, постоянно растущие требования к иммунобиологическим препаратам заставляют искать новые подходы к оценке качества и разнообразию лабораторных животных¹.

На нынешнем этапе используют различные методы моделирования эксперимента, но альтернативных способов замены лабораторных животных, соответствующих требованиям экспериментальной работы, так и не найдено, поэтому потребность в биологических тест-системах по-прежнему остается высокой¹.

Одним из важнейших направлений современной медицины является создание лечебных сывороток и вакцин, защищающих людей от особо опасных инфекционных болезней. К этой категории относят чуму, сибирскую язву, бруцеллез, туляремию, холеру, бешенство и др. Большинство из них являются природно-очаговыми, требующими постоянного контроля со стороны надзорных органов. Вакцинация населения, проживающего на эндемичных территориях, является вынужденной и эффективной мерой профилактики против этих опасных болезней.

Созданием иммунобиологических препаратов (вакцин, сывороток, иммуноглобулинов, анатоксинов и др.) занимаются научно-исследовательские учреждения. В качестве биологических тест-систем используются такие лабораторные животные, как мыши, морские свинки, кролики, белые крысы, хомяки и др.

Цель настоящего исследования – проведение анализа законодательной и нормативно-методической базы, регулирующей выполнение лабораторных исследований с применением биомоделей, для актуализации ряда регламентирующих документов, обязательных к выполнению, и реализации современного подхода к оценке качества лабораторных животных, используемых в экспериментальных целях.

Материалы и методы. В результате проведенных исследований очевидно, что введение в мировую систему правил «Надлежащей лабораторной практики» (Good Laboratory Practices – GLP), разработанных Организацией экономического сотрудничества и развития

(Organization for Economic Cooperation and Development – OECD), ужесточило требования к проведению исследований на экспериментальных животных. В настоящий момент правила GLP являются важнейшей интегральной системой для сопоставления результатов оценки качества получаемых данных в разных отечественных и зарубежных учреждениях [2].

Особое внимание уделяется качеству используемых в роли биологических тест-систем лабораторных животных, поэтому перед учреждениями, использующими их для исследовательских целей, стоит важнейшая задача – использование качественных лабораторных животных.

Нормативно-правовое регулирование является обязательной частью проведения доклинических исследований и выращивания лабораторных животных для научных исследований. Деятельность таких объектов, как питомник и виварий, регулируется действующим законодательством, в котором помимо общих санитарных и экологических норм должны регулироваться и правовые аспекты при работе с лабораторными животными [3]. Функционирование указанных выше организаций регламентируется законодательными документами Российской Федерации^{2,3,4} [1]. Нормы права, регламентирующие условия содержания лабораторных животных в виварии, содержатся в различных нормативных правовых актах, которые имеют как прямое отношение к испытательному лабораторному центру, так и являются комплексными и содержат нормы, касающиеся различных сфер деятельности организации [3].

В соответствии с Федеральным законом № 52-ФЗ⁵ постановлением Правительства Российской Федерации № 554⁶ в 2014 г. на территории Российской Федерации были утверждены «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)»⁷ [3].

Постоянно возрастающие требования к проведению испытаний и научных исследований, недостаточность российской нормативно-правовой базы в отношении лабораторных животных создают необходимость использования исследователями действующих международных принципов и стандартов [4]. Созданное в Российской Федерации в 2011 году Некоммерческое партнерство «Объединение специалистов по работе с лабораторными животными» (Rus-LASA) позволило поднять лабораторное животноводство на более высокий уровень. Специалисты организации на основе

¹ Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях / Под ред. Каркищенко Н.Н., Грачева С.В. М.: Профиль 2С, 2010. 358 с.

² Об обращении лекарственных средств: Федеральный закон от 14 апреля 2010 № 61 (с изменениями на 22 декабря 2020 года) (редакция, действующая с 1 января 2021 года).

³ О ветеринарии: Закон РФ от 14 мая 1993 № 4979-1 (с изменениями и дополнениями).

⁴ Принципы надлежащей лабораторной практики: ГОСТ 33044-2014. М. Стандартинформ, 2019. 16 с.

⁵ О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения: Федеральный закон от 30 марта 1999 № 52-ФЗ (с изменениями на 13 июля 2020 года).

⁶ Об утверждении Положения о государственной санитарно-эпидемиологической службе Российской Федерации и Положения о государственном санитарно-эпидемиологическом нормировании: постановление Правительства Российской Федерации от 24 июля 2000 № 554.

⁷ Об утверждении СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)»: постановление Главного государственного врача Российской Федерации от 29 августа 2014 года № 51.

зарубежных нормативных документов разрабатывают российские стандарты, которые позволяют выпускать продукцию, соответствующую мировым стандартам. Rus-LASA осуществляет переводы зарубежных руководств по содержанию, использованию лабораторных животных, а также соблюдению норм этики и морали.

В дальнейшем на основе этой документации, носящей рекомендательный характер, создаются и утверждаются внутренние документы, обязательные к исполнению. К таким документам относят «Стандартные операционные процедуры» (СОПы), регламентирующие выполнение рабочего процесса на месте.

Требования к условиям содержания определенных видов биомоделей более детально отражены в ГОСТ 33215–2014⁸, ГОСТ 33216–2014⁹. В данных стандартах учтены основные положения международного документа «Appendix A of the European Convention for the protection of Vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes (ETS № 123). Guidelines for accommodation and care of animals (Article 5 of the Convention)» (Приложение А к Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментах и в других научных целях (ETS № 123). Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными (Статья № 5 Конвенции)).

В соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики (GLP) все виды исследовательской работы с использованием лабораторных животных в качестве биологических тест-систем должны быть направлены на обеспечение проведения качественного эксперимента и получения достоверных и воспроизводимых экспериментальных данных [1, 2]. Все это требует внедрения научного подхода, составляющего методическую и материальную основу эксперимента [5, 6].

Как показывает накопленный опыт работы, лабораторное животное является самым слабым звеном в цепи медико-биологических исследований, о чем свидетельствует множество факторов, влияющих на здоровье и качество биомодели в целом. Среди этих факторов основное место занимают параметры микроклимата (температура, влажность, освещенность и т. д.), зараженность животных патогенной или непатогенной флорой, а также вещества, поступающие в организм с кормом, водой или из подстилочного материала. Отсутствие адекватного обезболевания при проведении исследований оказывает стрессовое воздействие на лабораторных животных¹ [1]. Стандартизированный подход к качеству биомоделей включает в себя ряд ключевых аспектов, необходимых для проведения контролируемых исследований. Прежде всего, это обеспечение условий для нормального развития экспериментальных животных и поддержания состояния их здоровья, в том числе с помощью соблюдения стандартного содержания в соответствии с имеющимися нормами при

воспроизводстве в питомниках и во время проведения экспериментов в лабораторных условиях. Стандартизация по микробиологическому и генетическому статусу позволяет свести к минимуму используемое количество биомоделей в эксперименте, что соответствует принципам гуманного отношения к ним. Международное сообщество по лабораторным животным определило их классификацию в соответствии с микробиологическим статусом. Эта классификация основана на методе получения исходных животных для разведения, наличии и надежности барьера и глубине или уровню контроля статуса животного по соответствующему стандарту.

Однако стандарты разных стран отличаются друг от друга. Предлагается различать 5 категорий животных: конвенциональные (категория 1), улучшенные конвенциональные (категория 2), свободные от патогенной флоры (СПФ) (категория 3), гнотобиоты и безмикробные или аксенные (категории 4, 5a и 5b)¹.

Основным преимуществом использования инбредных животных является то, что все животные внутри этой линии гомозиготны и однородны по генотипу. Это позволяет в эксперименте получать воспроизводимые результаты, а также повысить эффективность исследований¹.

Качеством лабораторных животных во многом определяется результат эксперимента. Для анализа контроля качества применяют специально разработанные программы. Согласно международным принципам «Надлежащей лабораторной практики» (GLP) исследовательская организация должна иметь программу СОП, отражающую весь спектр проводимых работ, в том числе деятельность, связанную с лабораторными животными¹⁰. Программа СОП, касающаяся работ с использованием лабораторных животных, может включать в себя несколько разделов. Первый раздел содержит процедуру получения животных из мест их разведения, транспортировки и карантинирования. В перечень рутинных СОП, касающихся ухода и содержания лабораторных животных, включают размещение в клетках, учитывая нормы посадки, кормление животных, эвтаназию, санитарную обработку клеток и аксессуаров для содержания животных, уборку помещений. Организацию контроля за здоровьем животных выделяют в отдельную СОП или разрабатывают программу мониторинга здоровья. Стандартизации в СОП подлежат и манипуляции с животными, касающиеся непосредственно целей исследований.

Неотъемлемой частью благополучного ведения экспериментальных исследований является профессиональная подготовка сотрудников: знание и практическое владение навыками работы с животными, повышение требований к ведению текущей документации, включающей содержание животных, их тщательный учет в эксперименте.

⁸ Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур: ГОСТ 33215–2014. М.: Стандартинформ, 19 с.

⁹ Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами: ГОСТ 33216–2014. М.: Стандартинформ, 16 с.

¹⁰ Директива 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях / Пер. с англ. Rus-LASA Красильщиковой М.С., Белозерцевой И.В., 2010.

Уровнем подготовки работников питомников и вивариев в значительной степени определяется качество будущих биомоделей. Сотрудники допускаются к работе с экспериментальными животными только после прохождения программы обучения, включающей отработку практических приемов и навыков различной сложности, освоения СОП [7, 8].

В связи с введением в мировую практику правил GLP и переходом на новый уровень исследований к качеству тест-систем стали предъявлять более высокие требования. Использование животных различных инбредных линий, а также животных с контролируемой микробной флорой повлекло за собой необходимость привлечения в организации специалистов по лабораторным животным. Ветеринарные врачи, работающие с лабораторными животными, должны знать биологию различных видов животных, их заболевания, влияние лекарственных препаратов на физиологические и патологические процессы в организме животных, иметь представление о биомоделировании.

Ветеринарный врач должен контролировать здоровье животных, уход за ними и содержание в соответствии с санитарно-гигиеническими нормами. При выполнении болезненных манипуляций проведение обезболивания является обязательной процедурой. В связи с отсутствием специализации по работе с лабораторными животными ветеринарные врачи вынуждены заниматься самообразованием, опираясь в большей степени на зарубежные руководства, посещать обучающие семинары [7, 9].

Во всех современных руководящих документах, освещающих исследования с использованием животных, отражаются вопросы биоэтики. Общепринятым мировым стандартом служит концепция 3R [reduction, refinement and replacement] – сокращение, усовершенствование и замена лабораторных животных альтернативными моделями, – опубликованная еще в 1959 г. У. Расселом и Р. Берчем. Вопросами гуманного отношения к экспериментальным животным в пределах организации занимаются созданные на учрежденческом или региональном уровне комитеты или комиссии по биоэтике. Перед проведением все запланированные эксперименты рассматриваются и утверждаются на заседании комиссии по биоэтике. Возникшие вопросы о целесообразности проведения экспериментов или вопросы, касающиеся гуманного подхода, обсуждаются коллегиально, а спорные – обосновываются ответственным исполнителем. В отдельных случаях для принятия решения привлекается независимый эксперт. Заседания оформляются протоколом. Включение в состав специалистов разных научных направлений позволяет охватить весь спектр исследовательских направлений организации. Кроме проведения экспериментов комиссия контролирует условия содержания животных, качество используемых кормов, воды и т. д.¹ [10].

Работа с биомоделями в лаборатории начинается с планирования исследований, заказа и доставки животных. Питомник, поставляющий лабораторных животных, должен иметь ветеринарное удостоверение, подтверждающее его соответствие ветеринарно-санитарным условиям для содержания и разведения лабораторных животных¹¹. В ветеринарном свидетельстве на партию поставляемых из питомника животных содержатся данные о проведенных лабораторных исследованиях животных в питомнике (бактериологических, паразитологических), а также о благополучии местности по заразным болезням животных. Организация, заказывающая животных, предварительно согласовывает условия их доставки и транспортировки. После доставки, согласно ветеринарным требованиям, животных помещают в карантин для адаптации и ведут ежедневное клиническое наблюдение.

Физическое и психологическое благополучие биомоделей, содержащихся в виварии, зависит от параметров обитаемости, рациона питания, качества воды, ухода, а также действий персонала, направленных на сохранение здоровья, которые обеспечивают должное состояние животных и гарантируют выполнение научных исследований [11].

В нормативных документах, определяющих правила содержания лабораторных животных, четко определены параметры микроклимата, нормы размещения, рационы кормления животных^{12,13} [11].

Ветеринарный врач или научный сотрудник, ответственный за благополучие животных, контролирует выполнение рутинных процедур, согласно разработанному СОП. Уборка в помещениях, санитарно-гигиенические мероприятия, мойка клеток и замена подстилочного материала проводятся по графику. Выполнение всех манипуляций ежедневно фиксируется в журналах.

Основным условием содержания биомоделей является сохранение их микробиологического статуса. Если конвенциональные животные могут обитать в открытой барьерной системе, то для улучшенных конвенциональных животных требуется содержание в барьерной системе неполного типа. Животные СПФ-категории должны содержаться в строгой барьерной системе, в индивидуальных вентилируемых системах, где микробиологическая изоляция обеспечена на уровне каждой клетки [12]. Содержание гнотобиотов возможно только в специальных изоляторах.

Одним из важнейших факторов, определяющим качество биомоделей, является их полноценное питание. Для этих целей предусмотрен полнорационный гранулированный корм, сбалансированный по питательным и минеральным веществам, витаминам, микроэлементам и энергетической ценности, обеспечивающий физиологические потребности экспериментальных животных. Разработанные

¹¹ О ветеринарии: Закон РФ от 14 мая 1993 № 4979-1 (с изменениями и дополнениями).

¹² Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными (Статья № 5) Приложение А к Европейской конвенции об охране позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целях (ETS № 123) / Пер. с англ. Rus-LASA Красильщиковой М.С., Белозерцевой И.В. Санкт-Петербург, 2014. 102 с.

¹³ Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных. Восьмое издание / Пер. с англ. под ред. И.В. Белозерцевой, Д.В. Блинова, М.С. Красильщиковой. М.: ИРБИС, 2017. 336 с.

на сегодняшний день стандарты^{14,15} соответствуют необходимым требованиям. Для каждого вида лабораторных животных предложены специальные рецептуры [13]. Мышей, крыс, хомяков допустимо кормить одним кормом (ПК-120-2-969). Для кроликов и морских свинок также разработан один рацион (К-122). Присутствие в кормах гормонов, антибиотиков и других ингредиентов, которые могут повлиять на результаты эксперимента, недопустимо. При воспроизводстве и применении биомоделей в эксперименте необходимо использовать одинаковый корм. При работе с животными категории СПФ гранулированные корма используют только после проведения обязательной обработки в автоклаве с последующей просушкой. Используют и другие методы стерилизации кормов, например гамма-лучами. На каждую партию корма производитель представляет сертификат с обязательным указанием данных об изготовителе, нормативном документе, составе кормов, сроках годности. Для хранения кормов в лаборатории предусматривают сухие проветриваемые помещения. Соблюдение оптимальной температуры хранения +5 °С при влажности 50–60 % и сроков хранения являются обязательным условием.

Вода для поения животных должна соответствовать ГОСТ Р 51232–98¹⁶. Для улучшенных конвенциональных и СПФ-животных воду необходимо стерилизовать. Подстилка для лабораторных животных является их средой обитания. Она используется грызунами для построения гнезд и часто используется в пищу.

Поэтому материалы, используемые для этих целей, должны быть безопасными и обладать хорошими сорбирующими свойствами, поглощать запахи¹⁷. Для этих целей разработаны соответствующие технические условия¹⁷. В качестве подстилки могут использоваться опилки, стружки или мелкая щепа (может быть разной по форме, длина 5–20 мм, толщина 1–2 мм, максимальная влажность 8 %) из экологически чистой древесины лиственных пород. Количество пыли не должно превышать 1 %. Наиболее качественной подстилкой считаются гранулы из початков кукурузы, однако ее стоимость достаточно высока. При использовании в качестве подстилки резаной бумаги необходимо понимать, что процедура замены будет проводиться чаще. Перед использованием подстилочный материал подвергается паровой стерилизации с последующей сушкой, что обеспечивает его надежное обеззараживание.

Работа с зараженными животными, инфицированными патогенными биологическими агентами I–II групп, требует особого подхода¹⁸. К первичным барьерам защиты персонала и окружающей среды относят конструктивные

особенности помещений и оборудование для содержания инфицированных животных [7].

Вентилируемые системы, шкафы позволяют содержать лабораторных животных в клетках в условиях контролируемой микробиологической контаминации с созданием разрежения или избыточного давления воздуха. Воздух на выходе очищается префильтрами и НЕРА-фильтрами класса Н13 или Н14. На входе также установлены НЕРА-фильтры высокого класса, что позволяет использовать животных с контролируемой микрофлорой (СПФ-категории). Оборудование лаборатории в обязательном порядке подключают к системе приточно-вытяжной вентиляции. С помощью панели управления блока можно контролировать параметры микроклимата в клетках лабораторных животных (расход воздуха, температуру, влажность, давление, воздухообмен). Такие процедуры, как заражение лабораторных животных, вскрытие павших, уход, чистка клеток, для снижения риска заражения персонала и окружающей среды проводят, используя специализированные боксы для работы с животными и клетками, оборудованные ULPA-фильтрами [7]. Организации, занимающиеся разработкой и испытанием вакцин с использованием лабораторных животных, особое внимание уделяют контролю здоровья биологических тест-систем. В учреждениях специально разрабатывают и внедряют программу мониторинга здоровья лабораторных животных [14, 15]. Мониторинг включает в себя внутренний и внешний контроль. Внутренний контроль начинается с первичного подробного осмотра вновь прибывшей партии, поступающей для исследований. Животных помещают в карантин для выявления больных особей и общей адаптации. Наблюдение осуществляется ветеринарным врачом и лаборантами. Персонал проводит ежедневные и периодические осмотры состояния здоровья биомоделей.

Внешний контроль заключается в регулярном проведении лабораторных исследований животных в сертифицированном центре на наличие патогенной флоры и паразитов [16].

Скрытое вирус- и бактерионосительство является одним из критериев состояния здоровья лабораторных животных. Использование инфицированных животных влечет за собой возможность диагностических ошибок вследствие активации патогенных агентов [17]. В случае моделирования инфекционного процесса в рамках изучения эффективности вакцин развитие симптомов болезни после введения материала может являться не следствием действия введенного биоматериала, а быть результатом самой процедуры, нарушающей предшествующее равновесие в организме. Наличие скрытой вирусной или бактериальной

¹⁴ Комбикорма для пушных зверей, кроликов и нутрий: ГОСТ 32897–2014. Общие технические условия.

¹⁵ Комбикорма полнорационные для лабораторных животных: ГОСТ Р 50258–92. Технические условия. М.: Издательство стандартов, 1992. 7 с.

¹⁶ Вода питьевая. Общие требования к организации и методам контроля качества: ГОСТ Р 51232–98.

¹⁷ Материал подстилочный из древесной щепы для лабораторных животных: технические условия ТУ 5313-001-1897639-92.

¹⁸ СП 1.3.3118–13 «Безопасность работы с микроорганизмами I–II групп патогенности (опасности)». М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. 195 с.

инфекции может также выражаться уменьшением или исчезновением чувствительности животных к исследуемому патогенному агенту вследствие явления интерференции. Возможен и противоположный эффект, а именно – явление синергизма в действии вирусов, что создает трудности в интерпретации результатов. Поэтому организации специалистов по работе с лабораторными животными определили перечень микроорганизмов, которые не должны присутствовать в организме лабораторного животного, а также методы их выявления [14, 16]. При организации мониторинга здоровья лабораторных животных необходимо помнить о соматических заболеваниях, которые развиваются вследствие нарушения условий содержания животных [18].

В соответствии со стандартом «Надлежащей лабораторной практики» требования к тестовым системам, используемым для испытаний, предъявляются значительно более жесткие, чем для научных исследований.

Микробиологическая стандартность животных определяется мониторингом их статуса в соответствии с категорией. Регулярный мониторинг осуществляется специалистами диагностической лаборатории с минимальной частотой: для животных 1–2 категорий – 1 раз в 6 месяцев; для 3–4 категорий – 1 раз в 2–3 месяца; для 5 категории – 1 раз в 6 месяцев [1].

Существуют разные варианты отбора животных для исследований. Один из существующих вариантов – это выборка животных отдельно из каждой зоны обитания. Минимально допустимое количество определяется в процентном соотношении от имеющегося поголовья в питомнике или виварии. В случае выявления симптомов болезней выборка определяется эпизоотической ситуацией. При исследовании животных, содержащихся в вентиляционных системах, выборку делают из клеток, расположенных на нижних стеллажах. Если животные содержатся в открытых клетках, – из мест, где вероятность заноса инфекционных агентов наиболее высока. Это так называемые «мертвые» зоны, где происходит слабый обмен воздуха, вблизи воздухозаборника вентиляционной системы, биопробной и др. [15].

Для диагностики качества лабораторных животных также используют животных-сентинел. Эта категория животных является индикатором возможной контаминации поголовья. Методика подготовки животных-сентинел производится с помощью переноса загрязненного подстила из других клеток, чтобы выявить всю потенциальную инфекцию в виварии или питомнике.

Определение микробиологического статуса лабораторных животных проводится специалистами сертифицированных ветеринарных лабораторий с использованием надежных современных методов индикации инфекционных агентов. Для ранней диагностики инфекционных болезней используются метод ПЦР. Бактериологические и иммунохимические методы по-прежнему являются неотъемлемыми для выделения возбудителя.

Причиной нарушения чистоты линии при разведении инбредных животных являются спонтанные мутации или случайные скрещи-

вания. Поэтому учреждения, занимающиеся разведением животных чистых линий, должны уделять особое внимание генетической чистоте животных. Каждая линия животных имеет свой генетический профиль, который определяют с помощью биохимических, иммунологических и морфологических маркеров, поэтому все эти методы можно использовать для мониторинга стандартизации инбредных линий. Для подтверждения гомозиготности используется также методика пересадки кожных трансплантатов. Генетический контроль необходимо проводить регулярно, чтобы удостовериться в правильности разведения линии, особое внимание уделяя учетным записям.

Любая аудиторская проверка системы менеджмента качества при использовании лабораторных животных начинается с проверки документации и соответствия законодательной базе Российской Федерации. Наличие СОП позволяет определить условия содержания биомоделей и их благополучие. Экспертное заключение биоэтической комиссии выдается на каждое исследование и содержит оценку его с точки зрения гуманного отношения к животным. Мониторинг здоровья и качества животных, подтверждение микробиологического и генетического статуса – ключевой вопрос аудиторской проверки. Аудит персонала питомников и вивариев заключается в оценке наличия таких специалистов, как ветеринарный врач, опытных научных сотрудников, владеющих техникой проведения анестезии, эвтаназии и других процедур, а также зоотехников и специалистов по уходу за животными [18].

Заключение.

Таким образом, научно-исследовательские учреждения, использующие в своей работе лабораторных животных, первостепенное внимание должны уделять их качеству. Качество лабораторных животных формируется совокупностью факторов, таких как среда обитания, содержание, питание, питье, подстилочный материал, мониторинг за генетическим и микробиологическим статусом животных, соблюдение санитарных норм и правил при работе с инфицированными животными. Стандартизация всех этапов проведения испытаний является необходимым процессом, позволяющим уверенно проводить исследование с соблюдением надлежащего уровня качества и получать достоверные результаты в работе.

Информация о вкладе авторов: Семасова А.П. – разработка дизайна исследования, написание текста рукописи; Германчук В.Г. – получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи; Шавина Н.Ю. – анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Финансирование: работа не имела спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

(пп. 5, 6, 8, 11, 12, 14, 16, 17 см. References)

1. Мурашев А.Н., Попов В.С., Красильщикова М.С. и др. Национальные особенности доклинических исследований и использования лабораторных животных в России: проблемы и перспективы //

- Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2015. № 2. С. 35–39.
2. Брайцева Е.В. Фундаментальные основы GLP (Часть 1. Основные положения качественной лабораторной практики) // Биомедицина. 2006. Т. 1. № 2. С. 140–142.
 3. Бондарева Е.Д., Макарова М.Н., Ковалева М.А. и др. Нормативно-правовое регулирование деятельности питомников и экспериментально-биологических клиник (вивариев) // Лабораторные животные для научных исследований. 2018. № 4. С. 100–115.
 4. 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.
 7. Германчук В.Г., Морозов К.М., Семакова А.П. и др. Обеспечение биологической безопасности в лаборатории для работы с зараженными животными // Здоровье населения и среда обитания. 2016. № 12 (285). С. 44–48.
 9. Фатеева В.И. Лабораторные животные: нужен ли специалист для работы с ними? // Международный вестник ветеринарии. 2013. № 3. С. 67–71.
 10. Германчук В.Г., Семакова А.П., Шавина Н.Ю. Этические принципы при обращении с лабораторными животными в эксперименте с патогенными биологическими агентами I–II групп // Проблемы особо опасных инфекций. 2018. № 4. С. 33–38.
 13. Макарова М.Н., Макаров В.Г., Рыбакова А.В. и др. Питание лабораторных животных. Основные рационы // Международный вестник ветеринарии. 2017. № 2. С. 91–105.
 15. Исламов Р.А. Организация мониторинга здоровья лабораторных животных // Вестник Казахского медицинского университета. 2016. № 3. С. 174–178.
 18. Макарова М.Н. Аудит доклинического центра: система координат // Лабораторные животные для научных исследований. 2019. № 1. С. 66–75.
- Sredstv Meditsinskogo Primeneniya*. 2016; (4):62–68. (In Russian).
5. Thomas S. Physiologically-based simulation modelling for the reduction of animal use in the discovery of novel pharmaceuticals. *Altern Lab Anim*. 2009; 37(5):497–511. DOI: <https://doi.org/10.1177/026119291003800309>
 6. Varga OE, Hansen AK, Sandoe P, et al. Validating animal models for preclinical research: a scientific and ethical discussion. *Altern Lab Anim*. 2010; 38(3):245–248. DOI: <https://doi.org/10.1177/026119291003800309>
 7. Germanchuk VG, Morozov KM, Semakova AP, et al. Ensuring biological safety in laboratory for work with the infected animals. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2016; (12(285)):44–48. (In Russian).
 8. Nevalainen T, Dontas I, Forslid A, et al. FELASA recommendations for the education and training of persons carrying out animal experiments (Category B). Report of the Federation of European Laboratory Animal Science Associations Working Group on Education of Persons Carrying out Animal Experiments (Category B) accepted by the FELASA. *Lab Anim*. 2000; 34(3):229–235. DOI: <https://doi.org/10.1258/002367700780384672>
 9. Fateeva EI. Do laboratory animals need specialists for using them? *Mezhdunarodnyy Vestnik Veterinarii*. 2013; (3):67–71. (In Russian).
 10. Germanchuk VG, Semakova AP, Shavina NYu. Ethical principles for handling laboratory animals in an experiment with pathogenic biological agents of the I–II groups. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsiy*. 2018; (4):33–38. (In Russian).
 11. Comfortable quarters for laboratory animals. Liss C, Litwak K, Tilford D, Reinhardt V, editors. 10th ed. Washington: Animal Welfare Institute Publ., 2015. 239 p.
 12. Working Group for Cage Processing. Cage processing in animal facilities properly done. 5th issue, 2016. 78 p.
 13. Makarova MN, Makarov VG, Rybakova AV, et al. Diet laboratory animals. *Mezhdunarodnyy Vestnik Veterinarii*. 2017; (2):91–105. (In Russian).
 14. FELASA working group on revision of guidelines for health monitoring of rodents and rabbits, Mähler Convenor M, Berard M, et al. FELASA recommendations for the health monitoring of mouse, rat, hamster, guinea pig and rabbit colonies in breeding and experimental units. *Lab Anim*. 2014; 48(3):178–192. DOI: <https://doi.org/10.1177/0023677213516312>
 15. Islamov RA. The organization of health monitoring of laboratory animals. *Vestnik Kazakhskogo Meditsinskogo Universiteta*. 2016; (3):174–178. (In Russian).
 16. Ohsugi T, Matsuura K, Kawabe S, et al. Natural infection of murine norovirus in conventional and specific pathogen-free laboratory mice. *Front Microbiol*. 2013; 4:12. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00012>
 17. Gozalo AS, Hoffmann VJ, Brinster LR, et al. Spontaneous *Staphylococcus xylosus* infection in mice deficient in NADPH oxidase and comparison with other laboratory mouse strains. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2010; 49(4):480–486.
 18. Makarova MN. Audit of preclinical research center. Main directions. *Laboratornye Zhivotnye dlya Nauchnykh Issledovaniy*. 2019; (1):66–75. (In Russian). DOI: <https://doi.org/10.29296/2618723X-2019-01-05>

References

1. Murashev AN, Popov VS, Krasilshchikova MS, et al. National characteristics of preclinical studies and use of laboratory animals in Russia: problems and prospects. *Vedomosti Nauchnogo Tsentra Ekspertizy Sredstv Meditsinskogo Primeneniya*. 2015; (2):35–39. (In Russian).
2. Braytseva EV. GLP fundamentals. (Part 1: Basic provisions of good laboratory practice). *Biomeditsina*. 2006; 1(2):140–142. (In Russian).
3. Bondareva ED, Makarova MN, Kovaleva MA, et al. Regulatory framework experimental biological clinics (vivaries) and nursery for laboratory animals. *Laboratornye Zhivotnye dlya Nauchnykh Issledovaniy*. 2018; (4):100–115. (In Russian). DOI: <https://doi.org/10.29296/2618723X-2018-04-08>
4. Mokhov AA, Murashev AN, Krasilshchikova MS, et al. On the need to improve the legislation on laboratory animals. *Vedomosti Nauchnogo Tsentra Ekspertizy*

Статья получена: 13.12.19
 Принята в печать: 03.02.21
 Опубликована: 26.02.21

