

DOI: 10.21055/0370-1069-2018-4-33-38

УДК 57.083.223

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

ЭТИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ПРИ ОБРАЩЕНИИ С ЛАБОРАТОРНЫМИ ЖИВОТНЫМИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ С ПАТОГЕННЫМИ БИОЛОГИЧЕСКИМИ АГЕНТАМИ I–II ГРУПП*ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов, Российская Федерация*

Существующие международные и основная часть национальных документов, регламентирующих проведение экспериментов на лабораторных животных, изложены в биоэтической концепции 3«R». На сегодняшний день этот принцип остается актуальным и является общепринятым мировым стандартом. **Цель** исследования – проведение анализа соблюдения сотрудниками института в работе этических принципов и правил биологической безопасности при обращении с лабораторными животными, зараженными патогенными биологическими агентами (ПБА) I–II групп при проведении диагностических, экспериментальных и производственных работ. **Результаты и обсуждение.** Проведенный анализ реализации этических принципов в лаборатории при обращении с биомоделями, зараженными патогенными биологическими агентами I–II группы при проведении экспериментальных и производственных работ показывает, что программа соответствует требованиям биологической безопасности и нормам этического кодекса, а также международным стандартам гуманного отношения к животным в биомедицинских исследованиях. **Выводы** – работа в институте с лабораторными животными, зараженными ПБА I–II групп, соответствует требованиям биологической безопасности и нормам этического кодекса. Эксперименты на лабораторных животных направлены на получение новых научных знаний, сохранение и улучшение здоровья человека, а также на проведение мониторинга территории природных очагов особо опасных инфекций, с соблюдением биоэтической концепции 3«R».

Ключевые слова: этические принципы, биологическая безопасность, патогенные биологические агенты I–II групп, лабораторные животные.

Корреспондирующий автор: Германчук Валерий Геннадьевич, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Для цитирования: 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; 4:33–38. DOI: 10.21055/0370-1069-2018-4-33-38

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

Ethical Principles for Handling Laboratory Animals in an Experiment with Pathogenic Biological Agents of the I–II Groups*Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe”, Saratov, Russian Federation*

Abstract. Current international and major part of national documents, regulating experiments on laboratory animals, is set out in Bioethics Convention 3”R”. Presently this 3”R” principle is still relevant and commonly accepted global standard. **Objective** of the study was to verify the compliance of the staff at the institute with the ethical principles of biological safety when handling laboratory animals infected with pathogenic biological agents (PBA) of the I–II groups, performing diagnostic, experimental, and manufacturing activities. **Results and discussion.** Carried out analysis of ethical principle implementation, when working with biomodels infected with pathogenic biological agents of the I–II groups, performing scientific and manufacturing activities shows that operational procedures comply with the requirements of biological safety and regulations of ethical code, as well as international standards for humane treatment to animals in biomedical investigations. **Conclusions.** The work with laboratory animals infected with PBA of the I–II groups at the premises of RusRAPI “Microbe” meets the requirements of biological safety and norms of ethical code. Experiments on animals are aimed at obtainment of new scientific knowledge, preservation and improvement of human health, and also monitoring of natural foci of particularly dangerous infections following the rules of 3”R” bioethical concept.

Key words: ethical principles, biological safety, pathogenic biological agents of I–II groups, laboratory animals.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Corresponding author: Valery G. Germanchuk, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Citation: Germanchuk V.G., Semakova A.P., Shavina N.Yu. Ethical Principles for Handling Laboratory Animals in an Experiment with Pathogenic Biological Agents of the I–II Groups. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections].* 2018; 4:33–38. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2018-4-33-38

Received 11.07.18. Accepted 16.08.18.

Экспериментаторы с древнейших времен использовали животных в своих исследованиях. Однако как самостоятельное направление метод научного экспериментирования на лабораторных животных оформился во второй половине XX в. [1]. Эксперименты с использованием биомodelей занимают место одного из ведущих методов познания в современных медико-

биологических исследованиях.

По данным разных авторов, ежегодно в мире в научно-исследовательских работах используется более 100 млн лабораторных животных, из которых до 65 % – фармакологами при создании лекарственных средств [2]. Совершенно очевидно, что без экспериментов на лабораторных животных ни в одной стра-

не мира не будет допущено использование в медицине современных средств или медицинской аппаратуры. При создании новых лечебно-профилактических и биологических препаратов против возбудителей инфекционных болезней, в том числе особо опасных (патогенные биологические агенты (ПБА) I–II групп), использование лабораторных животных остается обязательным.

При работе с ПБА I–II групп важное значение имеет проблема биологической безопасности (ББ), которая сохраняет свою актуальность на протяжении многих лет [3, 4]. Биологическая безопасность в лаборатории при выполнении диагностической, производственной и экспериментальной работы, представляет собой систему организационных, медико-биологических и инженерно-технических мероприятий и средств, направленных на защиту работающего персонала, населения и среды обитания человека от воздействия ПБА [5, 6, 7, 8].

Вместе с тем, в настоящее время господствующим является мнение, что эксперименты на биомоделях должны проводиться с соблюдением определенных нравственных норм.

Впервые термин «биоэтика» ввел американский биохимик Р.В. Поттер в 1971 г. Биоэтика – это философско-прикладная область знания, охватывающая моральные, юридические и социальные проблемы, такие как отношение человека к диким и домашним животным, а также проблемы, возникшие в связи с бурным развитием биотехнологии и биомедицинских исследований. Использование лабораторных животных в медицинских исследованиях – одна из важнейших и фундаментальных проблем биоэтики. [9, 10, 11, 12].

В 1959 г. английские ученые У. Рассел и Р. Берч впервые разработали биоэтическую концепцию 3«R», в которой изложена четкая зависимость между гуманностью проводимого эксперимента и его научной эффективностью; и в настоящее время принцип 3«R» является общепринятой мировой моделью, на которой строятся существующие международные и большинство национальных документов [13].

Концепция 3«R» предусматривает:

1. *Refinement* – усовершенствование, модернизация забора биоматериала, улучшение условий работы с животными и их содержания.

2. *Reduction* – сокращение количества используемых лабораторных животных в эксперименте за счет усовершенствования методики проведения эксперимента и контроля вариации, улучшение статистической обработки материала.

3. *Replacement* – замещение высших животных в биотестировании на беспозвоночных животных, клеточные и молекулярно-биологические тесты.

Основные этические принципы проведения экспериментов на животных изложены в «Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (Страсбург, 18 марта 1986 г.).

Целью работы стало проведение анализа соблюдения сотрудниками института в работе этических принципов и правил биологической безопасности при обращении с лабораторными животными, зараженными патогенными биологическими агентами I–II групп при проведении диагностических, экспериментальных и производственных работ.

В институте при проведении диагностических, экспериментальных и производственных работ с применением ПБА I–II групп предусматриваются манипуляции, которые невозможно провести без использования лабораторных животных. Это и заражение биомоделей в рамках клинических испытаний медицинских изделий, и проведение мероприятий по эпизоотологическому мониторингу территории Российской Федерации, и оперативная работа в очагах чумы. Кроме того, на биомоделях проводят испытание вакцин, используемых для специфической профилактики особо опасных инфекций по таким показателям как иммуногенность, токсичность, контролируют иммунологическую эффективность производственных вакцинных штаммов, ставят контроль на пирогенность производственных серий препаратов; определяют активность сухих полуфабрикатов – компонентов вакцин, оценивают иммуногенные и вирулентные свойства возбудителя; ставят биопробы на сибирскую язву, чуму и другие особо опасные инфекции для подтверждения наличия возбудителя в объектах окружающей среды.

Проведение экспериментов с биомоделями, связанных с этапами использования возбудителей особо опасных инфекций, требуют особого подхода и подготовки экспериментаторов, жесткого соблюдения правил биологической безопасности. Однако этические принципы при обращении с лабораторными животными остаются весьма актуальными.

Биоэтика при работе с лабораторными животными, инфицированными ПБА I–II групп, складывается из множества факторов, которые в совокупности и создают гуманизацию проведения эксперимента.

Работа по выполнению этических принципов при обращении с лабораторными животными начинается прежде всего с биоэтической комиссии, существование которой обязательно для сертификации подразделений и проведения контроля за соблюдением правил этического и гуманного отношения к биомоделям, находящимся в эксперименте, и их рациональным использованием в пределах учреждения.

Комиссия по биоэтике является независимым экспертно-консультативным органом. Целью ее работы является создание условий для решения биоэтических проблем, на основе имеющегося международного стандарта надлежащего проведения лабораторных исследований.

В состав комиссии в обязательном порядке входят специалисты по биологии, генетике, медицине, ветеринарии, опытный экспериментатор, имеющий большой опыт работы, юрист и лицо незаинтересованное в работе комиссии (независимый эксперт).

Деятельность комиссии строиться в плане гуманного отношения к животным и экологии (охрана окружающей среды для сотрудников, работающих с животными, и природы).

В своей деятельности Комиссия по биоэтике руководствуется:

1. «Европейской Конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (Страсбург, 18 марта 1986 г.), ETS N 123.

2. «Международными рекомендациями (этический кодекс) по проведению медико-биологических исследований с использованием животных», разработанными и опубликованными в 1985 г. Советом международных научных организаций.

3. «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденными Приложением к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 г. № 755.

4. «Положением о контроле качества лабораторных животных, питомников и экспериментально-биологических клиник (вивариев)», утвержденными Российской Академией медицинских наук и Министерством здравоохранения РФ 22.08.2003 г.

5. Приказом № 742 Министерства высшего и среднего специального образования СССР «Об утверждении Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» от 13.11.1984 г.

6. Санитарно-эпидемиологическими правилами СП 2.2.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)», утвержденными Постановлением Главного государственного санитарного врача № 51 от 29.08.2014 г.

7. Санитарно-эпидемиологическими правилами СП 1.3.3118-13 «Безопасность работы с микроорганизмами I–II групп патогенности (опасности)», утвержденными Постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28.11.2013 г. № 64.

8. Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 199Н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» от 01.04.2016 г.

При планировании научно-исследовательских работ или утверждении регламента производства медицинских иммунобиологических препаратов на Ученом Совете института заблаговременно в Комиссию по биоэтике представляется заявка на проведение экспертизы необходимой программы работы с животными. Проведя независимую биоэтическую экспертизу всех работ с применением лабораторных животных, выдается заключение из протокола заседания комиссии для утверждения материалов на Ученом Совете института. Без положительного заключения Комиссии по биоэтике экспериментальная часть работы с лабораторными животными запрещена. Результаты экспериментов, в которых животным

причинялись излишние страдания, не могут быть представлены ни в научных журналах, ни на научных конференциях и съездах.

В вопросах усовершенствования гуманизации проведения эксперимента, значимое место занимают условия содержания животных в виварии. Выращивание лабораторных животных в неестественной для них среде вызывает ряд отклонений в их естественном поведении, появление негативных стереотипов, что также отрицательно сказывается на их здоровье. Поэтому важнейшей задачей лабораторного животноводства является организация их производства и содержания, обеспечивающих необходимое качество и стандартность животных. В лабораторию животные поступают из современного, оборудованного высокотехнологичным оборудованием питомника, в котором постоянно происходит обновление поголовья и выполняются все санитарные нормы и правила по содержанию, кормлению и выращиванию лабораторных животных [11].

При транспортировке лабораторных животных из питомника учитываются нормы размещения при перевозках, что позволяет избежать физических травм и контаминации. Уменьшение времени пребывания в дороге позволяет снизить стресс у животных. Для физиологической, психологической и метаболической адаптации предоставляется определенное время до использования биомоделей в эксперименте [11].

В лаборатории при работе с животными, зараженными ПБА I–II групп, значительно возрастает биологическая опасность, увеличивается риск заражения экспериментатора и контаминации окружающей среды. В процессе оценки риска при работе с биомоделями учитываются данные о распространении ПБА в их выделениях (слюне, моче или фекалиях). Полученная информация является основополагающей при выборе соответствующих уровней ББ, практических приемов, защитного оборудования и защиты помещений.

В соответствии с принципами биологической безопасности в лаборатории создаются факторы, определяющие безопасность работы с животными, зараженными ПБА. К ним относятся первичные и вторичные барьеры.

Первичные барьеры – средства индивидуальной защиты [14], использование современного специального оборудования, которое гарантирует безопасную работу персонала лаборатории, использование стандартных операционных процедур и внутренних инструкций по обеспечению биологической безопасности. Вторичные барьеры защищают окружающую среду от воздействия ПБА, а обеспечивает их технологическая конструкция лаборатории.

Лаборатория для работы с биомоделями, зараженными ПБА I–II групп, размещается в современном здании, оснащенном высокотехнологичным оборудованием в соответствии с нормативными документами, предъявляемыми к лабораториям, работающим с зараженными животными [6, 7].

Комнаты для содержания животных оборудованы современными вентиляционными системами Bio A.S., вентилируемыми шкафами UNI-PROTECT. Правильно подобранные размеры клеток способствуют более комфортному размещению животных, соблюдению санитарных норм и успешному выполнению экспериментов. В клетках автоматически поддерживаются необходимые контролируемые и регулируемые параметры обитаемости (расход воздуха, температура, влажность, давление, воздухообмен). Системы и шкафы подключены к приточно-вытяжной вентиляции надежно защищающей животных от перекрестной инфекции, а персонал – от контаминации патогенными биологическими агентами.

Для качественного и безопасного выполнения манипуляций с лабораторными животными, согласно утвержденным стандартным операционным процедурам, используются открытый передвижной ламинар Esco VDA-4A1, функционирующий как классический бокс биологической безопасности второго класса типа B2, и ламинарная станция для ухода за животными и чистки клеток Esco VBD [15].

Кормление лабораторных животных осуществляется гранулированным кормом. Состав компонентов строго дозирован, имеет сбалансированный витаминный, макро- и микроэлементный состав. В данных кормах отсутствуют антибиотики, гормоны, ферменты, стимуляторы роста и прочие компоненты, которые могут исказить общую картину эксперимента. Использование гранулированного питания снижает вероятность распространения инфекции аэрозольным распылением.

В настоящее время вместо обычной грануляции используется более современная технология – термопластическая экструзия, специальный технологический процесс, при котором повышается питательность корма. Более доступными для пищеварительных ферментов становятся белки и клетчатка, за счет чего животные нуждаются в меньшем объеме корма.

В качестве подстилочного материала используются древесные опилки (стружка из лиственных сортов деревьев), они обладают множеством достоинств и по праву претендуют на роль идеального наполнителя. Древесные опилки прекрасно впитывают жидкость, хорошо удерживают запахи, являются отличным теплоизолирующим материалом. В последнее время к опилкам добавляется гранулированный древесный наполнитель. Таким образом, для животных, находящихся в эксперименте, создаются все условия, удовлетворяющие их физиологические потребности.

Очень важным моментом при планировании эксперимента на животных является морально обоснованная необходимость использования животных в биомедицинских исследованиях. Все экспериментаторы должны придерживаться принципов разумного использования животных в своих исследованиях и гуманного обращения с ними.

Все исследования на животных, тесно связанные с болью или стрессом, должны проводиться с применением средств седации, анальгезии или проведения анестезии в зависимости от степени причиняемой боли. Исследователи должны понимать, что те процедуры, которые вызывают боль и дистресс у человека, могут вызвать это и у животных.

В случае, если болезненные процедуры должны быть проведены без применения анестетиков, анальгетиков или транквилизаторов, поскольку они могут повлиять на результат эксперимента, то такие эксперименты должны научно обосновываться и утверждаться комиссией по биоэтике института, а также проводится под личным контролем ответственного исполнителя.

При проведении экспериментов следует избегать дистресса и боли у лабораторных животных, не причинять длительного ущерба их здоровью и облегчать страдания. Всякое болевое раздражение вызывает глубокую перестройку многих функций эндокринной и сосудистой систем, что влияет на получаемые в опыте результаты и не учитывается в подавляющем большинстве случаев экспериментаторами. Это является дополнительным основанием для обязательного анестезирования животных перед экспериментом и в процессе при необходимости [16, 17].

На сегодняшний день в экспериментах на лабораторных животных, предусматривающих хирургическое вмешательство, а также сопровождающихся болью и стрессом, используют современные ветеринарные препараты для общей анестезии, такие как золетил («Virbac Sante Animale», Франция), ксила (Interchemie, Нидерланды), аерпан («Baxter Healthcare Corporation», США). Для проведения общего наркоза применяется наркозно-дыхательный ветеринарный аппарат «Zoomed Compact» (Канада) с кислородным концентратором «7F-3L Армед» (Россия).

С целью уменьшения страданий биомоделей, вышедших из опыта, используется установка для эвтаназии животных с применением CO₂ – AE 0904 (Красногорск, Россия) и разрешенный в Российской Федерации препарат для ингаляционного наркоза – хлороформ. CO₂-установка защищает окружающую среду, контролирует время экспозиции биомоделей в атмосфере CO₂. Важнейшей особенностью установки CO₂ является отсутствие увеличения статистического давления, что минимизирует стресс лабораторных животных [18, 19].

Уменьшение количества численности животных в эксперименте является важнейшей задачей в реализации концепции 3«R». Повсеместно проводится линия поведения, направленная на сокращение численности животных в эксперименте за счет замены беспородных животных на более стандартные чистые линии. Это в свою очередь является не только проявлением гуманизма, но и значительно экономит средства.

Одним из альтернативных вариантов лабораторным животным является их замена различными

клеточными линиями. Производство иммунобиологических препаратов на некоторых этапах предусматривает использование большого количества животных. На сегодняшний день успешно ведется совершенствование получения более качественного гетерологического антирабического иммуноглобулина в производстве препарата для профилактики бешенства – антирабических вакцин, полученных путем использования штаммов фиксированного вируса бешенства, репродуцированного на культуре животных клеток. Использование клеточных культур в качестве основной системы для репродукции вирусов вполне обосновано возможностью получать стандартизированный препарат антигена, максимально очищенный, с небольшим числом чужеродных антигенов в виде клеточных компонентов [20, 21].

В реализации этических принципов отношения к лабораторным животным и строгом соблюдении принципов биологической безопасности важным компонентом является профессиональная подготовка сотрудников. Эксперименты на биомоделях должны проводить квалифицированные исследователи, которые знакомы с правилами биоэтики и строго соблюдают правила биологической безопасности. Поэтому профессиональная подготовка, опыт, знание выполнения стандартных операционных процедур, осторожность, внимательность – это те условия для персонала лаборатории, позволяющие уменьшить страдания лабораторных животных.

Таким образом, проведенный анализ показывает, что в институте программа работы с лабораторными животными, зараженными ПБА I–II групп, соответствует требованиям биологической безопасности и нормам этического кодекса, а также международным стандартам биоэтики при работе с биомоделями. Эксперименты на животных проводятся только в тех случаях, когда они направлены на получение новых научных знаний, сохранение и улучшение здоровья человека, а также при проведении мониторинга территории природных очагов особо опасных инфекций, придерживаясь биоэтической концепции 3«R».

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликта финансовых/нефинансовых интересов, связанных с написанием статьи.

Список литературы

1. Копаладзе Р.А. Работа с лабораторными животными в контексте биоэтики – история, современность, перспективы. *Успехи физиологических наук*. 2004; 35(2):92–109.
2. Курзанов А.Н. Биоэтические аспекты исследовательской и образовательной деятельности в медицинских НИИ и вузах. *Фундаментальные исследования*. 2009; 2:92–3.
3. Ляпин М.Н., Кутырев В.В. Актуальные проблемы биобезопасности. *Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунологии*. 2013; 1:97–102.
4. Blaine J.W. Establishing a National Biological Laboratory Safety and Security Monitoring Program. *Biosecur. Bioterror*. 2012; 10(4):396–400. DOI: 10.1089/bsp.2012.0054.
5. Онищенко Г.Г., Смоленский В.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Топорков В.П., Топорков А.В., Ляпин М.Н., Кутырев В.В. Концептуальные основы биологической безопасности. Часть I. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2013; 68(10):4–13. <https://doi.org/10.15690/vramn.v68i10.781>.
6. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. 5th ed. HHS Publication No. (CDC) 21–1112. Atlanta, GA: CDC;

2009. 360 p.
7. Laboratory Biosafety Guidelines. 3-rd Edition. Canada; 2004. 113 p.
8. Pastorino B., de Lamballerie X., Charrel R. Biosafety and Biosecurity in European Containment Level 3 Laboratories: Focus on French Recent Progress and Essential Requirements. *Front. Public Health*. 2017; 5:121. DOI: 10.3389/fpubh.2017.00121.
9. Каркищенко Н.Н., Грачев С.В., редакторы. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях. М.: Профиль; 2010. 358 с.
10. Каркищенко Н.Н. Основы биомоделирования. М.: ВПК; 2005. 608 с.
11. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Washington: National Academy Press; 2010. 326 p.
12. Richard D. Ryder. Animal Revolution: Changing Attitudes Towards Speciesism. Berg; 2000. P. 49.
13. Russell W.M.S., Birch R.L. The principles of humane experimental technique. Methuen, London; 1959. 258 p.
14. Курьелина А.Ф., Семакова А.П., Брандзишевский Ю.В. Основы безопасности работы с зараженными животными. *Биозащита и биобезопасность*. 2013; 5(3):23–8.
15. Германчук В.Г., Морозов К.М., Семакова А.П., Шавина Н.Ю. Обеспечение биологической безопасности в лаборатории для работы с зараженными животными. *Здоровье населения и среда обитания*. 2016; 12:44–8.
16. Beetz N., Harrison M.D., Brede M., Zong X., Urbanski M.J., Sietmann A., Kaufling J., Lorkowski S., Barrot M., Seeliger M.W., Vieira-Coelho M.A., Hamet P., Gaudet D., Seda O., Tremblay J., Kotchen T.A., Kaldunski M., Nusing R., Szabo B., Jacob H.J., Cowley A.W. Jr., Biel M., Stoll M., Lohse M.J., Broeckel U., Hein L. Phosducin influences sympathetic activity and prevents stress-induced hypertension in humans and mice. *J. Clin. Invest*. 2009; 119(12):3597–612. DOI: 10.1172/JCI38433.
17. Borkowski R., Karas A.Z. Sedation and anesthesia of pet rabbits. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.* 1999; 14(1):44–9. DOI: 10.1016/S1096-2867(99)80026-7.
18. Pavlovic D., Spassov A., Lehmann C. Euthanasia: in defense of a good, ancient word. *J. Clin. Res. Bioeth.* 2011; 2:1. DOI: 10.4172/2155-9627.1000105.
19. Rollin B.E. Annual meeting keynote address: Animal agriculture and emerging social ethics for animals. *J. Anim. Sci.* 2004; 82(3):955–64. DOI: 10.2527/2004.823955x.
20. Генералов С.В., Абрамова Е.Г., Матвеева Ж.В., Жулидов И.М., Лобовикова О.А., Свинцов Р.А., Комиссаров А.В., Киреев М.Н., Никифоров А.К. Культуральный антиген в технологии получения антирабического иммуноглобулина из сыворотки крови лошади. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2012; 4:65–9. DOI: 10.21055/0307-1069-2012-4-65-69.
21. Ситник Н.П., Загидуллин Н.В., Исрафилов А.Г., Еникеева Л.Ф., Мухачева А.В., Шафеева Р.С., Кунцевич Ю.Г., Петрова И.И. Способ получения высокоспецифичной гетерологичной антирабической сыворотки. Патент РФ № 2322503, опубл. 27.08.2008 г. Бюл. № 11.

References

1. Kopaladze R.A. [Work with laboratory animals in the context of bioethics – history, modern times, and prospects]. *Uspekhi Fiziolozhicheskikh Nauk*. 2004; 35(2):92–109.
2. Kurzanov A.N. [Bioethical aspects of scientific and educational activities in medical research and higher educational institutions]. *Fundamental'nye Issledovaniya*. 2009; 2:92–3.
3. Lyapin M.N., Kutyrev V.V. [Relevant issues of biological safety]. *Zhurnal Mikrobiologii Epidemiologii i Immunobiologii*. 2013; 1:97–102.
4. Blaine J.W. Establishing a National Biological Laboratory Safety and Security Monitoring Program. *Biosecur. Bioterror*. 2012; 10(4):396–400. DOI: 10.1089/bsp.2012.0054.
5. Onishchenko G.G., Smolenskii V.Y., Ezhlova E.B., Demina Y.V., Toporkov V.P., Toporkov A.V., Lyapin M.N., Kutyrev V.V. Conceptual bases of biological safety. Part 1. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013; 68(10):4–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vramn.v68i10.781>.
6. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. 5th ed. HHS Publication No. (CDC) 21–1112. Atlanta, GA: CDC; 2009. 360 p.
7. Laboratory Biosafety Guidelines. 3-rd Edition. Canada; 2004. 113 p.
8. Pastorino B., de Lamballerie X., Charrel R. Biosafety and Biosecurity in European Containment Level 3 Laboratories: Focus on French Recent Progress and Essential Requirements. *Front. Public Health*. 2017; 5:121. DOI: 10.3389/fpubh.2017.00121.
9. Karkishchenko N. N., Grachev S.V., editors. [Guidelines on laboratory animals and alternative models in biomedical technologies]. M.: “Profil”; 2010; 358 p.
10. Karkishchenko N. N. [Fundamental Principles of Biomodeling]. M.: “VPK”; 2005. 608 p.

11. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Washington: National Academy Press; 2010. 326 p.
12. Richard D. Ryder. Animal Revolution: Changing Attitudes Towards Speciesism. Berg; 2000. P. 49.
13. Russell W.M.S., Birch R.L. The principles of humane experimental technique. Methuen, London; 1959. 258 p.
14. Kurylina A.F., Semakova A.P., Brandzishvsky Yu.V. [Fundamental principles of safety work with infected animals]. *Biozashchita i biobezopasnost'*. 2013; 5(3): 23–8.
15. Germanchuk V.G., Morozov K.M., Semakova A.P., Shavina N.Yu. [Provision of biological safety in the laboratories for work with infected animals]. *Zdorov'e naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2016; 12:44–8.
16. Beetz N., Harrison M.D., Brede M., Zong X., Urbanski M.J., Sietmann A., Kaufling J., Lorkowski S., Barrot M., Seeliger M.W., Vieira-Coelho M.A., Hamet P., Gaudet D., Seda O., Tremblay J., Kotchen T.A., Kaldunski M., Nüsing R., Szabo B., Jacob H.J., Cowley A.W. Jr., Biel M., Stoll M., Lohse M.J., Broeckel U., Hein L. Phosducin influences sympathetic activity and prevents stress-induced hypertension in humans and mice. *J. Clin. Invest.* 2009; 119(12):3597–612. DOI: 10.1172/JCI38433.
17. Borkowski R., Karas A.Z. Sedation and anesthesia of pet rabbits. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.* 1999; 14(1):44–9. DOI: 10.1016/S1096-2867(99)80026-7.
18. Pavlovic D., Spasov A., Lehmann C. Euthanasia: in defense of a good, ancient word. *J. Clin. Res. Bioeth.* 2011; 2:1. DOI:10.4172/2155-9627.1000105.
19. Rollin B.E. Annual meeting keynote address: Animal agriculture and emerging social ethics for animals. *J. Anim. Sci.* 2004; 82(3):955–64. DOI: 10.2527/2004.823955x.
20. Generalov S. V., Abramova E. G., Matveeva Zh. V., Gulidov I. M., Nikiforov A. K., Lobovikova O. A., Svintsov A. R., Razzhivin A. V., Savitskaya L. V., Galkin M. V., Mikheeva T. A., Komissarov A. V., Kireev M. N. [Cultural antigen in the technology for anti-rabies immunoglobulin obtainment from equine blood serum]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2012; 4:65–9. DOI: 10.21055/0307-1069-2012-4-65-69.
21. Sitnik N.P., Zagidullin N.V., Israfilov A.G., Enikeeva L.F., Mukhacheva A.V., Shafieva R.S., Kuntsevich Yu.G., Petrova I.I. [Method for manufacturing of highly specific heterologous anti-rabies serum]. RF Patent 2322503. International Patent Classification (IPC) S12R 21/00, A61K 39/42. 2008.

Authors:

Germanchuk V.G., Semakova A.P., Shavina N.Yu. Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe". 46, Universitetskaya St., Saratov, 410005, Russian Federation. E-mail: rusrapi@microbe.ru.

Об авторах:

Германчук В.Г., Семакова А.П., Шавина Н.Ю. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». Российская Федерация, 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: rusrapi@microbe.ru.

Поступила 11.07.18.

Принята к публ. 16.08.18.