

О ВОЗРОСТАНИИ РОЛИ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ В МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ЭКСПЕРИМЕНТАХ В РАМКАХ ПРАВОВЫХ НОРМ БИОЭТИКИ

Черепнев И. А., Ляшенко Г. А., Полянова Н. В., Курченко А.Г.

Харьковский национальный технический университет сельского хозяйства имени Петра Василенко

В статье приведены данные о современной эпидемиологической обстановке и роли математических моделей в медико-биологических экспериментах в рамках правовых норм биоэтики.

Актуальность проблемы. С начала 80-х годов прошлого столетия отмечается массовое появление инфекционных заболеваний человека, инициатором которых достаточно часто являются патогенные организмы животного происхождения, а также продукты животного происхождения. Наряду с такими новыми болезнями, как СПИД, наблюдается возврат таких заболеваний как, например, туберкулез, который, во всяком случае, в развитых странах находился под контролем.

Анализ исследований. На рис. 1 показан вклад питания в ущерб, наносимый болезнями в Европе. Ведущей причиной смерти являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), вызывающие в Европе смерть свыше 4 миллионов человек в год [2].

Распространение гриппа и других ОРВИ заметно превосходит сумму всех других вирусных заболеваний человека, включая герпес и вирусные гепатиты. Величину ущерба, наносимого гриппом и гриппоподобными инфекциями здоровью населения и экономике любой страны, можно сравнить лишь с сердечнососудистыми заболеваниями и злокачественными опухолями.

Всё выше сказанное подчеркивает значение и важность научно-исследовательских работ (НИР), проводимых в сфере здравоохранения и фармакологии на Украине. Анализ представленных данных в [4] свидетельствует, что 68,5% НИР посвящены созданию, разработке и изучению лекарственных средств разных терапевтических групп, среди которых есть и оригинальные препараты, впервые разрабатываемые в Украине, и есть конкурентоспособные лекарства по отношению к зарубежным аналогам. Однако недостаточно внимания уделяется альтернативным терапевтическим технологиям и, прежде всего, основанным на применении низкоэнергетических электромагнитных излучений [5].

Тем не менее, важнейшим этапом комплекса НИР, проводимых в сфере здравоохранения и ветеринарии, традиционно является эксперимент, а основной его целью – установление закономерностей возникновения различных болезней, механизмов их развития, разработка и проверка эффективности новых методов профилактики и лечения.

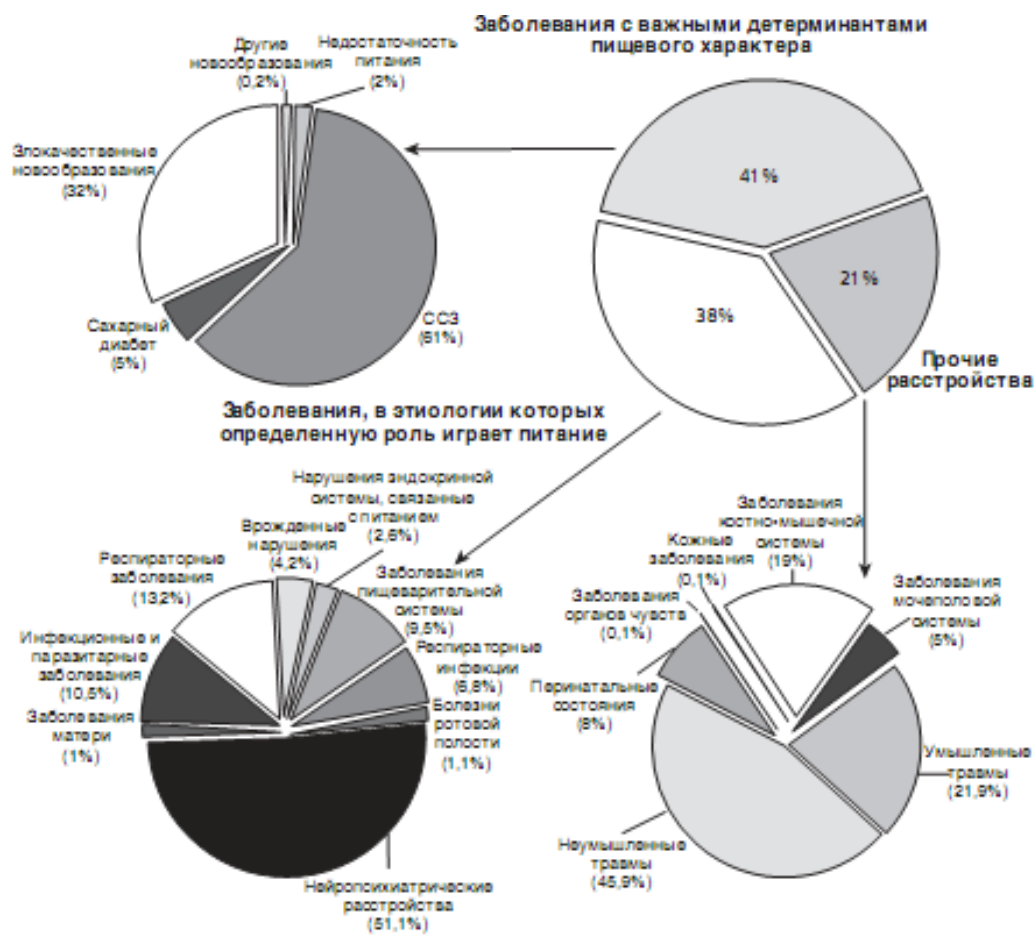


Рис. 1. Влияние питания на ущерб, наносимый болезнями в Европе

Этапами постановки и проведения эксперимента являются: формирование рабочей гипотезы, определение цели и задач исследования, выбор конкретных методик, непосредственное проведение эксперимента (серии опытов), фиксация и анализ данных эксперимента, обсуждение и выводы [6].

В практике научных разработок и исследований в сфере медицины традиционно используются опыты над лабораторными животными, позволяющие отработать новые методики и апробировать лекарственные препараты. При моделировании важным вопросом является выбор животного. Например, язву желудка нецелесообразно вызывать у кроликов – у них часто наблюдаются спонтанные язвы. Наиболее часто для проведения экспериментов используются различные лабораторные животные: белые крысы и мыши, кролики, морские свинки, а также беспородные собаки и кошки, реже – овцы, свиньи и другие животные.

По данным «Британского союза за отмену вивисекции» и Nuffield Council on Bioethics по всему миру ежегодно используется до 100 млн. лабораторных животных. Однако эти цифры не учитывают беспозвоночных, новорожденных и помеченных как «избыточные» животных. По данным Департамента сельского хозяйства США в 2005 году в Америке было использовано почти 1,2 млн. животных. В 1995 году Tufts University Center for Animals and Public Policy

опубликовали данные о 14-21 млн. лабораторных животных, использованных в США в 1992-м году. В 1986-м году Управление по оценке технологий конгресса США сообщило, что в лабораторных опытах в США используется до 100 млн. животных каждый год. Количество позвоночных, использованных в опытах в Европе в 2005 году, составило более 12 млн. животных (рис. 2) [7].

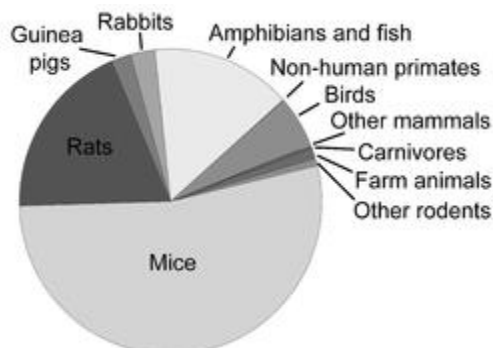


Рис. 2. Количество позвоночных, использованных в опытах в Европе в 2005 году

Начиная с 30-х гг. 20 века и в особенности с его второй половины, международными организациями был принят целый ряд документов, регламентирующих порядок использования животных в экспериментах и делающих последние более гуманными [9 - 11].

Всемирная медицинская организация, принявшая в 1989 г. Декларацию об использовании животных в медико-биологических исследованиях (МБИ), выдвинула следующие принципы:

- использование животных в МБИ необходимо для дальнейшего прогресса медицины;
- обращение с животными, используемыми в МБИ, должно быть гуманным;
- все исследовательские центры должны соблюдать правила гуманного отношения к животным [10].

Несколько десятилетий назад на стыке правовых и этических дисциплин возникло понятие «биоэтика», которое рассматривает область взаимоотношений человека и других живых существ. В странах ЕС и в Украине формируется нормативно-правовая база, закрепляющая нормы биоэтики. В ряде стран существуют центры, а в Европейском Союзе функционирует Комитет по биоэтике. Законодательство Украины реформируется на основе общемировых этических ценностей, призванных служить ориентиром для научно-технического прогресса и социальных изменений с целью выявления новых проблем в сфере науки и техники.

В марте 2006 г. президент Украины подписал закон «Про захист тварин від жорстокого поводження». В частности в статье 26 сказано, что «використання тварин у наукових експериментах, біологічному тестуванні, навчальному процесі допускається лише в разі, якщо відсутня можливість заміни їх іншими альтернативними методами і об'єктами».

Кроме выше указанного закона, правовые нормы, регулирующие защиту

животных от жестокого отношения, содержатся в законах Украины: «О животном мире», «Об охране окружающей среды», «О ветеринарной медицине» и др. Положения о необходимости защиты животных содержатся и в рекомендациях Национального конгресса Украины по биоэтике, заседания которого проводятся с 2001 года.

Рассмотрим этические и правовые аспекты научных исследований и испытаний новых лекарственных препаратов с использованием лабораторных животных.

При использовании животных в медико-биологических экспериментах необходимо учитывать следующее [12, 13]:

- продвижение биологического знания и разработки улучшенных средств для защиты здоровья и благополучия человека и животных требует обращения к экспериментированию на интактных живых животных разных видов;

- методы типа математических моделей, компьютерного моделирования и биологических систем *in vitro* должны использоваться везде, где возможно;

- эксперименты на животных должны быть предприняты только после должного рассмотрения их уместности для здоровья человека или животных и развития биологического знания;

- животные, отобранные для эксперимента, должны быть соответствующего вида и качества; их количество минимальное, необходимое для получения с научной точки зрения значимых результатов;

- исследователи должны соблюдать надлежащую осторожность и избегать или минимизировать дискомфорт, дистресс или боль как этические императивы;

- исследователи должны предполагать, что процедуры, которые причинили бы боль людям, причиняют боль и другим видам позвоночных;

- процедуры с животными, которые могут причинять больше чем мгновенную или минимальную боль или дистресс, должны быть выполнены с соответствующим седативным эффектом, анальгезией или анестезией в соответствии с принятой ветеринарной практикой; хирургические или другие болезненные процедуры не должны выполняться на не анестезированных животных, парализованных химическими средствами;

- лучшие из возможных условия жизни должны поддерживаться для животных, сохраняемых для биомедицинских целей;

- предполагается ответственность директора института или департамента за использование животных, гарантирующая, что исследователи и персонал имеют соответствующие квалификации и опыт проведения процедур на животных.

Учитывая вышеизложенные соображения, можно сделать вывод о том, что в современных условиях возрастает значимость предварительных теоретических исследований, основанных на построении математических и радиофизических моделей в биологии.

Математическая модель представляет собой систему математических выражений - формул, функций, уравнений и т. д., описывающих те или иные свойства изучаемого объекта, явления и процессы, рис. 3 [14].

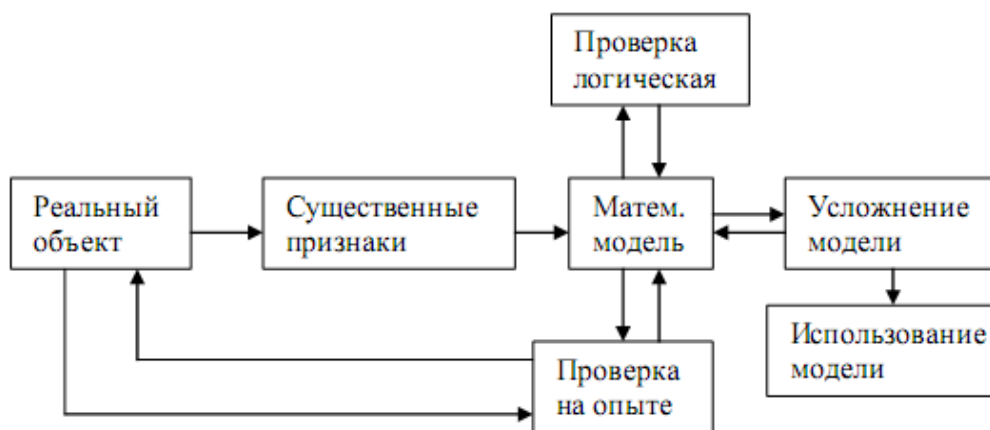


Рис. 3. Формирование математической модели

При создании математической модели используют физические закономерности, выявленные при экспериментальном изучении объекта моделирования. Например, модель внутривенного введения препарата, сформированная на основании выше приведенных принципов, приведена на рис. 4.

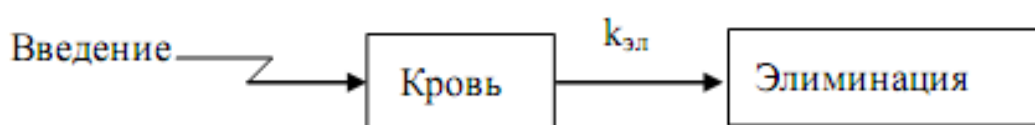


Рис. 4. Схема однократного введения при мгновенном (внутривенном) поступлении препарата

Данная модель рассматривает организм как единое целое, и изменение (уменьшение) концентрации препарата в крови описывается обычным дифференциальным уравнением:

$$dC = -k_{эл} C dt$$

Решение данного уравнения имеет вид:

$$C_t = C_0 e^{-k_{эл} t}$$

где C_t – концентрация препарата через определенное время после введения;
 C_0 – кажущаяся начальная концентрация.

Проанализировав полученное уравнение, можно сказать, что концентрация препарата в крови зависит от дозы препарата, константы скорости элиминации $-k_{эл}$ и уменьшается с течением времени. На рис. 5 изображена типичная кривая изменения концентрации препарата (C) в крови после однократного внутривенного введения.

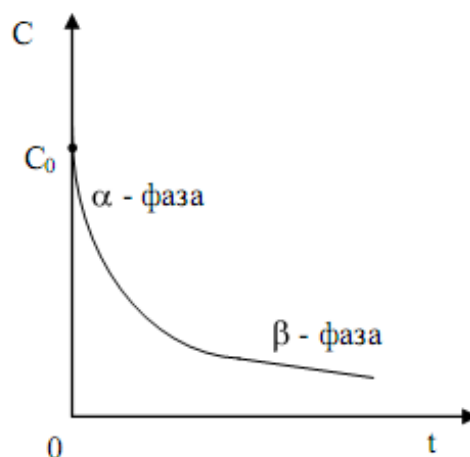


Рис. 5. Кривая изменения концентрации препарата (C) в крови после однократного внутривенного введения

Однако наблюдается несоответствие простых математических моделей сложным процессам управления в организме. Для успешного решения задач, связанных с сохранением, защитой или восстановлением жизнедеятельности организма, нужны новые модели, которые должны не только «имитировать» отдельные процессы или системы в организме, но и воспроизводить их как целостную совокупность, что позволяет анализировать поведение организма в сложных условиях, в том числе при наличии риска смерти и возможностей искусственного поддержания и восстановления жизни [15].

В задачах моделирования целостного организма в центре внимания оказывается так называемый «элементарный кирпич» - живая клетка. Клетки организма достаточно устойчивы к тем изменениям, которые происходят с организмом на макроуровне. Каждая клетка «чувствует» только те изменения, которые происходят в ней самой и в ее ближайшем окружении. Если клеточные структуры не нарушены, а химический состав межклеточной среды сохраняется неизменным, то клетка остается жизнеспособной. Когда речь идет о сохранении жизни клетки, на первое место выходят энергетические соображения: если расход энергии в клеточных процессах компенсируется за счет синтеза, то жизнь клетки продолжается. При таком подходе модель целостного организма состоит из двух частей - модели клетки, в которой протекают жизненные процессы, и модели физиологических систем, которые эти процессы обеспечивают, рис. 6 [15].

Модели острых отравлений позволяют воспроизводить как процессы нарушения жизнедеятельности, так и различные процедуры, направленные на сохранение жизни. Примером может служить модель острых отравлений ядами бледной поганки *Amanita Phalloides*. Эта модель была создана в содружестве со специалистами Информационно-консультативного токсикологического центра Минздрава России на пике общественного интереса к массовым грибным отравлениям на территории России в середине 1990-х гг. Позднее в рамках этого подхода были созданы модели поражения организма газообразными агентами (острые отравления аммиаком и хлором).

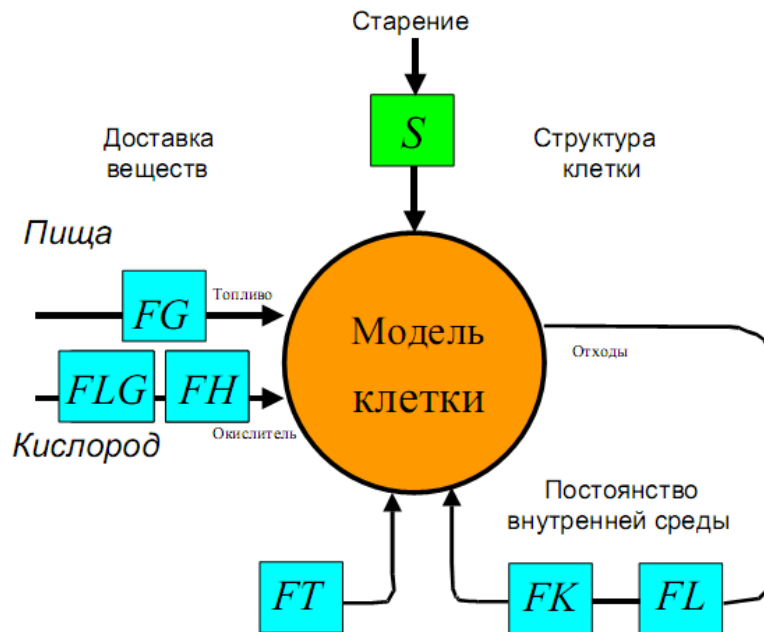


Рис. 6. Функционирование клетки в целостном организме

На рис. 7 приведен типичный результат моделирования тяжелого отравления аммиаком.

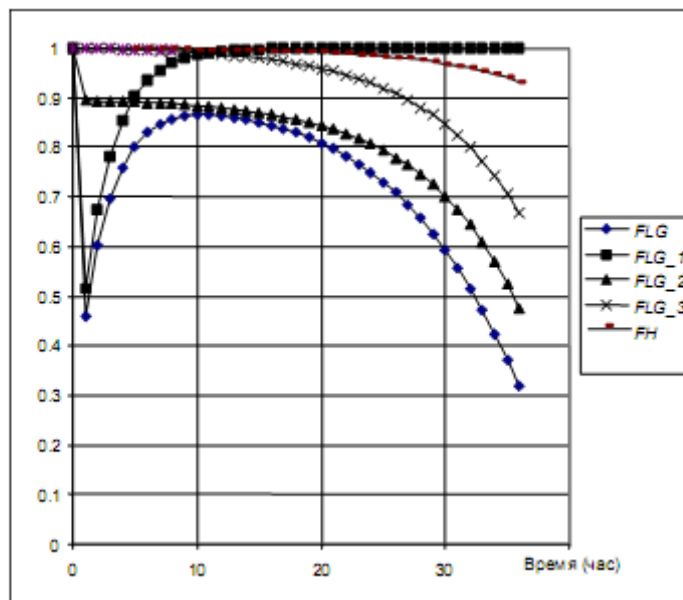


Рис. 7. Моделирование тяжелого отравления аммиаком с летальным исходом

Показано развитие патологических процессов в легочной системе (индексы 1, 2 и 3 относятся к рефлекторному поражению слизистых оболочек дыхательной системы, отеку легких и пневмонии) и системе кровообращения. В результате показатель легочной функции FLG снижается от исходного уровня $FLG = 1$ до величины, несовместимой с жизнью [15].

В последние годы наблюдается две устойчивых тенденции:

- значительное возрастание влияния природных и техногенных источников электромагнитных излучений на жизнедеятельность биологических объектов;

- развитие безмедикаментозных методов лечения животных и человека, основанных на применении электромагнитных полей [16].

Выводы. На основе развития средств и возможностей математического моделирования, с учетом соблюдения принципов биоэтики, возрастает роль использования математических и радиофизических моделей клетки и организма в целом, позволяющих оптимизировать условия для создания и апробации новых медицинских препаратов и совершенствования аппаратурных методов терапии и диагностики человека и животных.

Список использованных источников

1. Disease Emergence and Resurgence: The Wildlife-Human Connection Prepared by USGS National Wildlife Health Center in cooperation with U.S. Fish and Wildlife Service. Возникновение и повторное появление болезней: взаимодействие человека и диких животных. <http://www.fws.gov/international/dic/regionalprograms/russia/pdf/USGS2007russian.pdf>
2. WHO Library Cataloguing in Publication Data Food and health in Europe: a new basis for action (WHO regional publications. European series ; No. 96) http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0018/74421/E82161R.pdf.
3. <http://privivka.com.ua/doc/statya3.htm> Социально-экономическое обоснование специфической иммунопрофилактики гриппа в Украине. В. В. Смирнов, В. П. Ширококов, О. П. Сельникова. Грипп как социально-экономическая проблема.
4. http://www.provisor.com.ua/archive/2002/N24/art_34.php
Анализ научно-исследовательской работы в области фармакологии в Украине по созданию новых лекарственных средств. С. В. Покровская, А. В. Чубенко.
Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины.
5. Черепнев И. А., Черенков А. Д., Ляшенко Г. А., Курченко А. Г. Основные факторы экологического давления на составляющие агропромышленного комплекса. Системы обробки інформації МО України. ХУПС. 2011. № 8(98). С. 274 - 287.
6. Новиков Д. А., Новочадов В. В. Статистические методы в медико-биологическом эксперименте (типовые случаи). Волгоград: Издательство ВолГМУ, 2005. – 84 с.
7. http://www.muldyr.ru/a/a/opyityi_na_jivotnyih_ispolzovanie_jivotnyih_i_uhod
Опыты на животных. Использование животных и уход за ними.
8. Копаладзе Р. А. Работа с лабораторными животными в контексте биоэтики - история, современность, перспективы. Успехи физиол. наук. 2004. 35(2). С. 92-109.

9. Березовская И. В. Этические проблемы экспериментальной лекарственной токсикологии//Токсикол. вестн. - 1999. - № 6. - С. 2 - 8.
10. Биомедицинская этика / Под Ред. В. И. Покровского.- М., 1997.
11. Ведение в биоэтику.- М.,1998.
12. Етика догляду і використання тварин (2001) В кн.: Українсько-американський семінар з питань біоетики, 10-12 грудня 2001 р., Київ. - С. 125 - 146.
13. А. Н. Курзанов. Экспериментальные исследования в ракурсе биоэтики. Вестник Международной Академии Наук (Русская Секция), 2007. № 1.
14. http://www.omsk-osma.ru/img_pulpit/mbf/lec_40.Farmakokinetika.pdf
15. Новосельцев В. Н. Математическое моделирование организма. Проблемы и тенденции. Наука в России, 2003, Т.1. - С. 52 - 58.
16. Черепнев И. А., Ляшенко Г. А., Полянова Н. В. и др. Биомониторинг природных и техногенных электромагнитных полей с целью снижения их негативного действия на человека // Вісник ХНТУСГ ім. П. Василенка. - Вип.107. «Механізація с.г. виробництва». - Т.2. – Харків, 2011. – С. 355 - 365.
17. Черепнев И.А., Литвиненко С.В., Черепнев А.С. Радиофизические модели клеток и их взаимодействие с внешним электромагнитным полем Академия наук прикладной радиоэлектроники. Мин-во образования и науки Украины. Харьковский национальный университет радиоэлектроники. Прикладная радиоэлектроника. Т.5. - №4. -2006. С.581-585

Анотація

ПРО ЗРОСТАННЯ РОЛІ МАТЕМАТИЧНОГО МОДЕЛЮВАННЯ В МЕДИКО-БІОЛОГІЧНИХ ЕКСПЕРЕМЕНТАХ В РАМКАХ ПРАВОВИХ НОРМ БІОЕТИКИ

Черепнев І. А., Ляшенко Г. А., Полянова Н. В., Курченко А.Г.

У статті приведені дані про сучасну епідеміологічну обстановку і роль математичних моделей в медично-біологічних експериментах у рамках правових норм біоетики.

Abstract

THE GROWING IMPORTANCE OF MATHEMATICAL MODELING IN MEDICAL AND BIOLOGICAL EXPERIMENT UNDER LEGAL NORMS BIOETHICS

I. Cherepnev, G. Lyashenko, N. Polyanova, A. Kurchenko

Data about modern epidemiology situation and role of mathematical models in medical biological experiments within the framework of legal norms of bioethics are considered in the article.