

И.В. Иванов^{1,2}, И.Б. Ушаков³**ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К ЭКСТРАПОЛЯЦИИ ДАННЫХ С ЖИВОТНЫХ НА ЧЕЛОВЕКА В РАДИОБИОЛОГИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

² Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия
Контактное лицо: Иванов Иван Васильевич, ivanov-iv@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Обосновать основные подходы к переносу экспериментальных данных с лабораторных животных на человека в радиобиологии.

Материал и методы: Рассмотрены общие закономерности строения организма животных и человека и динамики процессов их жизнедеятельности, в том числе при воздействии различных факторов окружающей среды, а также тенденция их приближения в эволюционном ряду от низших млекопитающих к человеку.

Результаты: Выбор критериев и методов оценки состояния организма человека и сопоставления с таковыми у животных в моделируемых ситуациях систематизирован по трем основным уровням – физиолого-биохимическому, нейропсихологическому и социальному. К первому уровню отнесены параметры физиологических реакций, клинично-лабораторные и биохимические показатели, ко второму уровню – показатели, характеризующие функции высшей нервной деятельности, нейродинамические реакции, выполнение целенаправленных действий и психологических проявлений, к третьему уровню – характеристики межличностных взаимодействий. Рассмотрены виды, задачи и методики исследований, которые проводятся на мелких животных-грызунах (скрининговые) и на более крупных животных из других отрядов млекопитающих, более близких по эволюционному развитию и другим параметрам к человеку (углубленные).

Заключение: Показано, что при сопоставлении результатов исследований, полученных в опытах на животных и в наблюдениях на людях, важно использовать коэффициенты для количественного переноса данных с животных на человека, которые требуют тщательного обоснования с учетом межвидовых особенностей млекопитающих и человека.

Ключевые слова: радиобиология, медико-биологический эксперимент, лабораторные животные, коэффициенты экстраполяции, параметры физиологических реакций, клинично-лабораторные показатели, высшая нервная деятельность, нейродинамические реакции, межличностные взаимодействия

Для цитирования: Иванов И.В., Ушаков И.Б. Основные подходы к экстраполяции данных с животных на человека в радиобиологическом эксперименте. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020;65(3):5-12.

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-3-5-12

Введение

Экстраполяция на человека данных, получаемых в экспериментальных исследованиях на животных, является важной задачей современной биологии и медицины [1–4]. Она имеет большое научное и практическое значение, особенно в связи с необходимостью экспериментальной оценки воздействия на организм человека различных неблагоприятных факторов окружающей среды. Влияние многих из них практически невозможно количественно оценить непосредственно на людях. В то же время в экспериментах довольно трудно и не всегда возможно точно смоделировать различные ситуации и условия, в которых может оказаться человек. В связи с этим перед исследователями ставятся задачи изучения общих закономерностей действия различных факторов и разработки методик переноса их на человека. Изучение эффектов различных фармакологических средств, в том числе радиопротекторов, до применения их на людях, в соответствии с нормативными актами также требует предварительного изучения их в экспериментах на животных.

Литературные данные в этой области представляют несомненный теоретический интерес, но они посвящены, в основном, методам математической обработки и моделирования [5–7], токсикологическим

аспектам [3, 8–10], канцерогенезу [11–14] и не содержат конкретных для экспериментатора-радиобиолога данных по путям экстраполяции и количественных оценок межвидовых переносов дозо-временных параметров лучевого поражения организма.

Цель обзорного исследования состояла в обосновании основных подходов к переносу экспериментальных данных с лабораторных животных на человека в радиобиологии.

Экстраполяция экспериментальных данных на человека

В общем виде проблема переноса экспериментальных данных на человека обычно решается с целью определения в конечном итоге, во-первых, характеристик воздействующего фактора, который будет (или не будет) вызывать у человека определенные изменения, сходные с реакциями у животных; во-вторых, с целью определения динамики этих изменений во времени (время начала и продолжительность), в-третьих, для установления и учета качественных отличий в реакциях человека по сравнению с другими видами млекопитающих.

В большинстве подобных работ затрагиваются вопросы экстраполяции эффектов при острых и однократных воздействиях ионизирующего излучения.

Менее разработаны подходы к переносу данных по степени выраженности и длительности реакций организма при протяженных и многократных экспозициях. Эта задача становится также актуальной в связи с увеличением частоты встречаемости длительных воздействий на человека многочисленных неблагоприятных факторов окружающей среды. Решение задач переноса на человека подобных продолжительных воздействий в экспериментах на животных невозможно без учета адаптационных и предельных компенсаторных и восстановительных возможностей организма. Обычно такие исследования заканчиваются теоретическим обоснованием предельно-допустимых уровней (ПДУ) воздействующего фактора для человека в профессиональных условиях и всего населения.

Для допустимости переноса экспериментальных данных с модели на человека необходимо соблюдение главного условия моделирования, а именно принципа подобия экспериментальной модели процессу, который она должна воспроизвести, в том числе возникающему при воздействии какого-либо фактора окружающей среды. Принцип подобия должен реализоваться через критерии подобия: сходство морфо-физиологических характеристик человека и выбранной модели; общность метаболизма веществ; единство критических органов и систем, реагирующих на то или иное воздействие, и, как следствие, воспроизводимость симптомов изучаемых процессов. Кроме того, необходимо учитывать и временной фактор развития патологического процесса у человека и используемого животного. Поэтому при моделировании любых процессов, изменяющихся во времени, например, скорости его развития, параметров кинетики и репарации, необходимо определение степени подобия модели и по временному критерию, что возможно сделать путем расчета соответствующих коэффициентов.

Корректная экстраполяция экспериментальных данных невозможна без систематизированного представления о существе процессов и вскрытия основных закономерностей, подлежащих переносу на человека. Органотопика, характер, выраженность изменений и развитие реакций на исследуемые агенты во времени (их кинетика) определяется силой воздействия, а также закономерностями строения и реагирования критических клеточных систем, то есть систем, изменение структуры которых определяет в основном характер нарушений или поражения организма при данном уровне и условиях воздействия. В связи с этим в подобных исследованиях важно получить экспериментальные дозовые (доза-эффект) и кинетические (время-эффект) кривые, адекватно отражающие закономерности реакции критических органов и систем млекопитающих разных видов в зависимости от степени и условий воздействия изучаемых факторов.

При экстраполяции необходимо также учитывать, что между результатами наблюдения на людях и исследованиями на лабораторных животных имеются не только количественные, но и некоторые качественные различия. Так, в опытах на некоторых видах животных невозможно воспроизвести отдельные биохимические и обменные реакции, происходящие в организме человека при воздействии специфических факторов

внешней среды. Поэтому в зависимости от характера и задач исследования, в каждом конкретном случае необходимо выбирать такую модель, которая наиболее адекватно позволит воссоздать соответствующий процесс у человека. В экспериментальных же исследованиях этому важному вопросу не всегда уделяется достаточное внимание.

Разработка путей и принципов экстраполяции экспериментальных данных с животных на человека является чрезвычайно трудной проблемой. Сложность определяется, прежде всего, неразрывной связью у человека социальных и биологических процессов, а также существованием у него ряда специфических биологических особенностей, свойственных только человеку и требующих соответствующего учета. Это, прежде всего, различия в уровне развития высшей нервной деятельности и продолжительности жизни животных и человека, в кинетике обновления клеточных популяций и в скорости течения обменных процессов, в темпах восстановления после повреждения, в чувствительности к воздействию разнообразных агентов. Кроме того, необходимо учитывать отдельные отличия в распределении различных веществ в организме человека и кинетике их выведения.

Сложность экстраполяции заключается также и в том, что, во-первых, тесная взаимосвязь всех систем и функций на разных уровнях организации и функционирования приводит к тому, что законы для всего организма не слагаются аддитивно из законов, справедливых для отдельных уровней; во-вторых, воздействие какого-либо фактора любой интенсивности влияет в той или иной степени на все метаболические процессы и функции на всех уровнях, изменяя характер и скорость метаболических процессов; степень же нарушения отдельных процессов и клеточных структур не всегда соответствует их роли в жизнедеятельности организма и развитию патологического процесса; в-третьих, огромное разнообразие клеток в организме, обладающих различными функциями и отличающихся разной степенью дифференцировки, различным темпом деления и продолжительностью жизни, неодинаковой чувствительностью к воздействию различных факторов, обеспечивает согласованное функционирование этих различных клеточных систем и целостную жизнедеятельность всего организма, отличаясь определенным своеобразием у животных и человека.

Все это приводит к тому, что при одних и тех же условиях воздействия исследуемых факторов на организм реакции разных видов млекопитающих отличаются как по выраженности, так и по времени их развития, что обуславливает трудности при поиске закономерностей и обосновании единого методического подхода к переносу результатов экспериментов на человека. Отдельные особенности функционирования организма человека по сравнению с животными неизбежно требуют введения ряда допущений при экстраполяции экспериментальных данных на человека. В то же время, несмотря на имеющиеся видовые особенности, разработка подходов к экстраполяции возможна и необходима, так как существует близость анатомо-физиологических свойств и биохимических процессов организма животных и человека:

- 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, обусловленные окислительно-восстановительными процессами, качественно сходны у всех 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 разных факторов окружающей среды, в основном, качественно однотипны.

Следовательно, общность основных закономерностей строения и динамики разнообразных изменений в организме животных и человека в процессе функционирования и при воздействии различных факторов окружающей среды, а также тенденция их приближения в эволюционном ряду от низших млекопитающих к человеку позволяют считать принципиально возможной разработку подходов к количественному переносу экспериментальных данных с животных на человека с учетом определенных допущений и отдельных ограничений.

В практике медико-биологических исследований используются два направления по переносу экспериментальных данных на человека. Одно из них может быть обозначено как формальное и сводится к прямому переносу изменений отдельных показателей у животных и человека при воздействии одного и того же фактора. Определяется, например, характер какой-либо реакции и её выраженность на воздействие одного из факторов определенной силы. При этом не учитывается, что при одной и той же силе воздействия у разных видов животных характер развития реакции, ближайшие и отдаленные последствия могут существенно отличаться. И хотя это направление имеет определенное значение, оно мало перспективно.

Второе направление основано на знании и понимании общих закономерностей видовых различий в реакции на воздействие какого-либо фактора различной силы, то есть это направление базируется на определении количественных закономерностей [1]. В этом случае в качестве основной предпосылки рассматриваются закономерности развития процессов повреждения и восстановления у животных разных видов и человека.

Для характеристики особенностей поражения на разных уровнях организации организма необходимо использование разных биологических критериев, соответствующих каждому уровню. Для оценки поражения на молекулярном уровне требуется использование критериев, отражающих особенности строения жизненно важных биохимических систем; на клеточном

– знание пространственного расположения и строения наиболее важных структур клетки; на тканевом – применение критериев, учитывающих физиологические и морфологические особенности тканей, их чувствительность и скорость обновления. Процессы на этих уровнях интегрируются и проявляются в особенностях патологических процессов на уровне целого организма. Для характеристики особенностей эффектов токсических факторов на уровне целостного организма необходимо использование критериев, отражающих состояние критических систем, наиболее поражаемых при воздействии того или иного фактора, а также регулирующих систем, таких как центральная нервная система, нейроэндокринная и иммунная, которые регулируют физиологические процессы и поддерживают постоянство внутренней среды организма и его реактивность (табл. 1).

Данные по выбору критериев и методов оценки состояния организма человека и животных в моделируемых ситуациях представляется возможным систематизировать по трем основным уровням – физиолого-биохимическому, нейропсихологическому и социальному. К первому уровню отнесены параметры физиологических реакций, клинико-лабораторные и биохимические показатели, к второму уровню – показатели, характеризующие функции высшей нервной деятельности, нейродинамические реакции, выполнение целенаправленных действий и психологических проявлений, к третьему уровню – характеристики межличностных взаимодействий.

Возможности экспериментального моделирования состояния человека в опытах на животных для каждого из этих уровней не одинаковы и уменьшаются от первого к третьему уровню. На первом уровне подходы к экстраполяции, ввиду достаточно выраженного соответствия организма человека и животных, могут основываться на прямых соотношениях и других количественных закономерностях в ряду низшие животные → высшие животные → человек с учетом отдельных качественных видовых особенностей биохимических, физиологических и обменных реакций организма (например, отсутствие отдельных ферментов, участков желудочно-кишечного тракта, потовых желез, наличие шерстного покрова и др.).

При изучении особенностей течения и исходов экспериментально моделируемых состояний организма в опытах на мелких лабораторных животных оценивают следующие показатели: двигательную активность, массу тела, количество эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов в периферической крови, биохимические показатели, патологоанатомические изменения, токсико-кинетические особенности исследуемых агентов, сроки наступления гибели и смертность.

В ходе экспериментов на собаках и обезьянах исследуют частоту, сроки развития и длительность сохранения клинических проявлений экстремального (или патологического) состояния, таких как гиподинамия, диспептические нарушения (рвота, снижение пищевой возбудимости), диарея, гипертермия, состояние кожи и слизистых (бледность, кровоизлияния, язвенно-некротические процессы), дефицит массы

Таблица 1

Сопоставление методических подходов к исследованиям функций у человека с экспериментальным моделированием их на лабораторных животных

Comparison of methodological approaches to research of human functions with experimental modeling of them on laboratory animals

Критерии оценки	Методы исследования	
	Человек	Животные
Уровень 1		
Физиологические реакции	регистрация температуры тела, частоты дыхания, артериального давления, сердечных сокращений, показателей кардиоинтервалографии, электрокардиографии, внешнего дыхания, двигательной активности, теплообмена, потребления кислорода, основного обмена, эхографии и т.д.	
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, и т.д.	
Уровень 2		
Высшая нервная деятельность и нейродинамические реакции	основаны на реакциях 1-ой и 2-ой сигнальной систем	основаны на реакциях 1-ой сигнальной системы
	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 др.); электроэнцефалографические и нейродинамические показатели	
Выполнение целенаправленных действий		
а) физическая выносливость	основаны на реакциях 1-ой и 2-ой сигнальной систем; бег на местности, на ленте тредбана, велоэргометрия, PWC-170, плавание, кистевая и становая динамометрия, преодоление полосы препятствий и др.	основаны на реакциях 1-ой сигнальной системы; бег в тредмиле, на ленте тредбана, PWC-170, плавание, скоростное плавание по Kiplinger, измерение силы сгибателей передних конечностей, преодоление барьеров и др.
б) операторские действия	результаты выполнения целенаправленных действий дискретного (действия по сигналам) или интегрального (действия со слезением) характера	результаты выполнения навыков с выбором образца, оперантных (инструментальных) навыков в челночной, прыжковой, одно- и двухпедальной камерах и др.
Психологические проявления		
а) мыслительные способности	методы оценки внимания (корректирующая проба, красно-черная таблица и др.), памяти (на образы, на числа, оперативной памяти и др.), логического мышления (закономерности числового ряда, сложные аналогии, компасы, часы и др.)	результаты выполнения тестов в лабиринтах (в Т-, Y-образном, многоходовом, круговом и т.д.), неподкрепляемые манипулирования с предметами (метод «проблемной клетки») и др.
б) личностные (характерологические) особенности	изучение характеристики и биографии, вопросники темперамента, свойств (акцентуаций) личности (СМИЛ, Айзенка, Кэттела, Леонгарда, Шмишека, личностный дифференциал и др.); проективные тесты Роршаха, ТАТ, ситуаций, Розенцвейга и др.; создание экспериментальных ситуаций	этологическое наблюдение и зоопсихологические исследования с изучением структуры поведения животных; показатели поведения в «открытом поле» – у мелких лабораторных животных, спонтанной и вызванной двигательной активности – у крупных лабораторных животных
в) эмоции	шкалы самооценки; личностная и ситуативная тревожность (Спилбергера); шкалы тревоги (СМИЛ, Гамильтона, Шихана и др.); нервно – психическая устойчивость; опросник значимости эмоций (Додонова); тест состояния агрессии («Басса-Дарки»); тест агрессивности (Ассингера); опросники депрессии (Гамильтона, Бека, Цунга и др.); цветовой тест Люшера	показатели поведенческих (эмоциональных) реакций в методиках открытое поле крестообразный приподнятый лабиринт в экспериментальных камерах разной конструкции; в экспериментах с чрезкраниальным раздражением разных эмоциогенных структур головного мозга; в экспериментах с косвенной количественной оценкой пищевой, питьевой, половой, родительской, оборонительной и др. видов мотивации
г) мотивация	оценка мотивационных факторов по Гилфорду, Кеттелу; незаконченные предложения; ценностные ориентации (М.Рокича); направленность личности (ориентационные анкеты)	в экспериментальных ситуациях с разномодальным подкреплением вырабатываемых навыков; в экспериментах с чрезкраниальным раздражением разных эмоциогенных структур головного мозга; в экспериментах с косвенной количественной оценкой пищевой, питьевой, половой, родительской, оборонительной и др. видов мотивации
Уровень 3		
Межличностные взаимодействия	межличностные отношения (Лири); предрасположенность к конфликтному поведению (Томаса); тенденции поведения человека в группе «Q-сортировка»; отношение родителей к семейной жизни и ребенку (RARI); метод социометрических измерений в группе (матриц); отношение ребенка к его окружению (Рене Жиля); коммуникативные умения и групповая сплоченность (Сишора); социально-психологический климат в группе (коллективе) и др.	этологические наблюдения и зоопсихологические исследования особенностей коммуникации и ролевых взаимоотношений внутри групп, семейств и сообществ животных (муравьи, пчелы, дикие животные); анализ поведения особей в экспериментальных ситуациях с выработкой навыков путем безусловно-рефлекторного подкрепления другой особи

Таблица 2

Ориентировочные эффекты равноэффективных по смертности экспозиционных доз равномерного однократного гамма-облучения* животных

Approximate effects of equally effective mortality exposure doses of uniform single gamma irradiation of animals*

Вид животных	Летальные дозы (ЛД) при основных формах лучевой болезни (Гр), в скобках средние сроки гибели (сут)			
	Кровотворная		Кишечная	Церебральная
	ЛД 50/30; ЛД 50/45**	ЛД 90/30; ЛД 90/45**	ЛД 50/5; ЛД 50/7**	ЛД 50/2
Мыши белые нелинейные	7,5 (11,2)	10,0 (6,2)	11,0 (3,5)	320 (2,2)
Крысы белые нелинейные	7,2 (15,0)	9,0 (6,2)	11,0 (4,0)	215 (2,5)
Собаки	2,7 (18,3)	3,5 (16,2)	8,5 (5,8)	-

Примечание: * – для источников ¹³⁷Cs (1,33 – 3,42 P/c) и ⁶⁰Co (500 P/c); ** – для собак

Таблица 3

Соотношение поражающих доз ионизирующего излучения при воздействии на млекопитающих разных видов

The ratio of damaging doses of ionizing radiation when exposed to on mammals of different species

Форма лучевой болезни	Показатели и условия облучения	Крыса	Собака	Обезьяна	Человек
Кровотворная	ЛД 50/30-60, экспозиционная доза гамма-излучения	2,1	1,1	1,4	1
	ЛД 50/30-60, тканевая доза по средней линии импульсного гамма-нейтронного излучения	2	1	1,9	1
	Лучевая реакция	3	1,5	3	1
	ОЛБ 1 степени	2,5	1,5	2	1
	ОЛБ 2 степени	2	1,1	2	1
	ОЛБ 3 степени	2	1,3	1,3	1
	ОЛБ 4 степени	2	1,3	1,1	1
	Минимальная абсолютно летальная доза	1,6	1,1	1	1
Кишечная	ЛД 50/5-8, экспозиционная доза гамма-излучения	1,1	0,8	1	1
Церебральная	ЛД 50/2, экспозиционная доза гамма-излучения, вызывающая необратимое снижение дееспособности	2,5	1,3	0,8	1

Таблица 4

Временные показатели реакций млекопитающих разных видов и человека на воздействия ионизирующего излучения

Time indicators of reactions of mammals of different species and humans on the effects of ionizing radiation

Форма лучевой болезни	Показатели	Крыса	Собака	Обезьяна	Человек
Кровотворная	СПЖ при ЛД 50/30, сут	10	16	20	40
	К экстраполяции	0,25	0,4	0,5	1
Кишечная	СПЖ при ЛД 50/5-8, сут	3,3	4,0	6,5	12
	К экстраполяции	0,3	0,3	0,54	1
Кишечная	СПЖ при ЛД 50/3-5, сут	3,0	3,5	5,5	6
	К экстраполяции	0,5	0,6	0,9	1
Церебральная	СПЖ при ЛД 50/2, ч	15-28	25	20	46
	К экстраполяции	0,3-0,6	0,5	0,4	1

Примечание: СПЖ – средняя продолжительность жизни; ЛД – летальная доза; К экстраполяции – коэффициент экстраполяции

тела, а также гематологические и биохимические показатели, патологоанатомические изменения, сроки гибели и смертность.

В экспериментах на трех видах животных были получены следующие значения доз излучения и средних сроков гибели животных (табл. 2), а также установлены соотношения поражающих доз, в том числе при разных степенях острой лучевой болезни (ОЛБ) (табл. 3) и временных показателей реакций животных разных видов и человека (табл. 4) [2].

На втором уровне возможности полной экстраполяции ограничиваются большими качественными отличиями – более высокой организацией высшей нервной деятельности человека по сравнению с

животными, появлением у него второй сигнальной системы и психических функций. В то же время возможности экстраполяции существуют и на втором уровне, они основаны на сходстве основных принципов функционирования нервной клетки и центральной нервной системы животных и человека [4]. При этом необходимо учитывать определенные допущения и ориентировочный характер экстраполяционных оценок, позволяющий судить лишь об общих тенденциях в изменениях характеристик процессов, психологических проявлений и целенаправленных действий с определенной вероятностью прогноза конкретных количественных показателей [15–18].

Таблица 5

Коэффициенты экстраполяции (К) экспериментальных данных с млекопитающих разных видов на человека после воздействия ионизирующего излучения
Coefficients of extrapolation (K) of experimental data from mammals of different species to humans after exposure to ionizing radiation

Критерий экстраполяции	Форма лучевой болезни	К крыса	К собака	К обезьяна	К человек
По дозе облучения	кроветворная	2	1,3	1,5	1
	кишечная	1,1	1	1	1
	токсемическая	2	1	1	1
	церебральная	2,5	1,3	1	1
По времени развития постлучевых эффектов	кроветворная	0,3	0,5	0,7	1
	кишечная	0,3	0,3	1	1
	токсемическая	0,5	0,6	–	1
	церебральная	0,4	0,5	0,4	1

При прогностических оценках уровней работоспособности человека после облучения нами были использованы коэффициенты экстраполяции, установленные по данным экспериментов на животных (табл. 5) [18].

На третьем уровне (межличностных взаимодействий) экстраполяция принципиально также возможна ввиду общебиологического характера групповых взаимоотношений: у человека – межличностных, семейных, коллективных, у животных – межиндивидуальных, семейственных, стадных (племенных). Однако на этом уровне экстраполяция методически затруднена еще больше вследствие отсутствия возможности получения словесной информации (как в большинстве социометрических тестов), требует долговременных и крупномасштабных зоопсихологических наблюдений за поведением животных в группах в естественных условиях. Для решения подобных задач перспективными могут быть эксперименты по зоосоциальному взаимодействию животных в экспериментальных камерах различного рода.

Учитывая это, в настоящее время при изучении разнообразных факторов материалы подобных исследований [1–3, 15, 18] отражают в большей степени показатели 1-го (физиолого-биохимического и клинического) и 2-го (нейропсихологического) уровней. При этом исходят из морфо-функционального сходства звеньев системы поведенческого акта человека и животных, подобия нейрофизиологических механизмов функционирования клеток коры головного мозга в процессе принятия решения [4], а также общих механизмов патологических процессов в нервных клетках животных и человека и нарушений их функций после однотипных воздействий. Это позволяет рассматривать условно-рефлекторную реакцию животных как модель звена процесса принятия решения и других центральных звеньев системы поведенческого акта, а инструментальный условный навык, вырабатываемый у животных, – как модель произвольного движения, элемента целенаправленной деятельности, выполняемого человеком. Исследователей в итоге в наибольшей степени интересуют экстраполяционные оценки способности к выполнению целенаправленной деятельности человека и животных при воздействии неблагоприятных факторов [15, 18].

Важным моментом, предвещающим проведение любого исследования, является выбор подходящих для решения определенной задачи видов экспериментальных животных. Выбор вида животного для проведения радиобиологического исследования при воздействиях тех или иных видов излучения, диапазонов доз должен быть в каждом случае мотивирован. Он определяется этапами и задачами эксперимента, а также объемом финансирования каждого конкретного исследования (табл. 6).

При выборе схемы исследования следует учитывать необходимость формирования экспериментальных групп животных, т.е. опытных групп и групп биологического контроля. В каждой из этих групп должно быть не менее 5–10 мелких либо не менее 3–5 крупных животных. Для решения поставленных задач исследования должны формироваться опытные группы с учетом изучаемых условий воздействия (вид излучения, его доза и мощность дозы, геометрия облучения, наличие факторов защиты, профилактики или лечения, способы и методики применения исследуемых агентов или введения фармакологических препаратов и т.д.), биологических особенностей животных (размеров и массы тела, пола, возраста, индивидуальной исходной реактивности).

В идеальных условиях эксперименты должны быть поставлены на нескольких видах мелких и нескольких видах крупных лабораторных животных [1–3]. Основными ограничивающими факторами являются высокая стоимость и сложность содержания крупных животных. При их использовании трудно сформировать статистически представительные группы, а продолжительные сроки эмбриогенеза и жизни затрудняют набор материала по эмбриотоксичности и отдаленным последствиям, в частности, по канцерогенности.

В связи с этим скрининговые исследования обычно проводятся на мелких животных-грызунах (мышьях, крысах, хомячках), а углубленные – как на мелких (мышьях, крысах, хомячках, морских свинок, кроликах), так и на крупных животных (миниатюрных свиньях, овцах, собаках, обезьянах). У крупных животных строение и функциональные особенности ряда органов и систем ближе к человеку, чем у грызунов. Поэтому в ряде исследований, особенно на заключительных эта-

Таблица 6

Виды животных, используемые в биологических исследованиях в зависимости от задач
Animal species used in biological research, depending on the task

Задачи исследования	Используемые животные	
	Мелкие	Крупные
1. Исследование биологических зависимостей доза-эффект, время-эффект	мыши, крысы, хомячки, морские свинки, кролики	собаки, миниатюрные свиньи, овцы
2. Изучение клинических проявлений	крысы, кролики	собаки, миниатюрные свиньи, овцы, обезьяны
3. Специальные методы исследования: поведенческие кардиореспираторные гематологические биохимические иммунологические условнорефлекторные электроэнцефалографические	мыши, крысы, кошки крысы, кролики крысы, морские свинки, кролики крысы, морские свинки, кролики крысы, морские свинки, кролики крысы, кролики кролики, кошки	собаки, обезьяны собаки, миниатюрные свиньи, обезьяны собаки, миниатюрные свиньи, овцы, обезьяны собаки, миниатюрные свиньи, обезьяны собаки, миниатюрные свиньи, обезьяны собаки, миниатюрные свиньи, обезьяны собаки, обезьяны

пах оценки новых антидотов и радиозащитных препаратов, других фармакологических средств, их использование обязательно.

Следует отметить, что эксперименты на обезьянах ввиду их высокой стоимости целесообразны лишь в отдельных случаях (например, при исследованиях специфического для представителей отряда приматов гормонального обмена и, соответственно, гормональных средств, вирусов и возбудителей, патогенных лишь для представителей отряда приматов, либо при оценке высших мнестических функций). При решении большинства остальных задач другие крупные животные (мини-свиньи, овцы, собаки) вполне соответствуют человеку как по размерам тела, так и по основным биологическим особенностям.

Выводы

1. Рассмотренные подходы и принципы переноса данных с лабораторных животных на человека важно использовать при определении задач эксперимен-

тального исследования, планировании его этапов и продолжительности, стоимости материалов и трудозатрат, формировании необходимых экспериментальных групп определенных видов животных и общей схемы (дизайна) исследования.

2. Сопоставление результатов радиобиологических исследований, полученных в опытах на животных и в наблюдениях на людях, должно проводиться с учетом межвидовых особенностей, а количественный перенос данных с животных на человека требует тщательного обоснования и использования экстраполяционных коэффициентов.

3. Приведенные материалы позволяют получить представления о возможных направлениях и качественных особенностях межвидового переноса данных в радиобиологическом эксперименте, а экстраполяционные коэффициенты могут быть использованы при прогнозировании у человека выраженности эффектов, времени их появления и продолжительности с учетом конкретных условий облучения.

Basic Approaches to the Extrapolation of Data of Animals to Human in Radiobiological Experiment

I.V. Ivanov^{1,2}, I.B. Ushakov³

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, ivanov-iv@yandex.ru

² State Scientific Research Institute of the Military Medicine, Saint-Petersburg, Russia

³ A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

ABSTRACT

Purpose: Substantiate the main directions of transferring experimental data from laboratory animals to humans.

Methods: The general patterns of the structure of the organism of animals and humans and the dynamics of the processes of their vital activity, including under the influence of various environmental factors, as well as the tendency of their approximation in the evolutionary series from lower mammals to humans are considered.

Results: The choice of criteria and methods for assessing the state of the human body and comparison with those in animals in simulated situations is systematized according to 3 main levels – physiological-biochemical, neuropsychological and social. Parameters of physiological reactions, clinical laboratory and biochemical parameters are assigned to level 1, parameters characterizing the functions of higher nervous activity, neurodynamic reactions, targeted actions and psychological manifestations to level 2, characteristics of interpersonal interactions to level 3. The types, tasks and methods of research that are carried out on small rodent animals (screening) and on larger animals from other mammalian orders that are closer in terms of evolutionary development and other parameters to humans (in-depth) are considered.

Conclusion: It is shown that when comparing the results of studies obtained in animal experiments and in human observations, it is important to use coefficients for the quantitative transfer of data from animals to humans, which require careful substantiation taking into account the interspecific characteristics of mammals and humans.

Key words: radiobiology, biomedical experiment, laboratory animals, extrapolation coefficients, parameters of physiological reactions, clinical and laboratory indicators, higher nervous activity, neurodynamic reactions, interpersonal interactions

For citation: Ivanov IV, Ushakov IB. Basic Approaches to the Extrapolation of Data of Animals to Human in Radiobiological Experiment. Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65(3):5-12. (In Russ.).

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-3-5-12

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Даренская Н.Г. Сопоставление зависимости доза-эффект для разных видов животных и значение этих данных для человека. В сб.: Радиобиологический эксперимент и человек. М.: Атомиздат; 1970. С. 50-62. [Darenskaya NG. Comparison of dose-effect relationships for different species of animals and the significance of these data for humans. In: Radiobiological experiment and humans. Moscow. 1970:50-62. (In Russ.).]
2. Даренская Н.Г., Ушаков И.Б., Иванов И.В., Иванченко А.В., Насонова Т.А. От эксперимента на животных – к человеку: поиски и решения. Воронеж: Научная книга. 2010. 237 с. [Darenskaya NG, Ushakov IB, Ivanov IV, Ivanchenko AV, Nasonova TA. From experiment on animals – to the person: searches and decisions. Voronezh. 2010. (In Russ.).]
3. Красовский Г.Н., Рахманин Ю.А., Егорова Н.А. Экстраполяция токсикологических данных с животных на человека. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2009. 208 с. [Krasovsky GN, Yegorova NA, Rakhmanin YuA. Extrapolation of toxicological data from animals to humans. Moscow. 2009. (In Russ.).]
4. Анохин П.К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса. – М.: Медицина; 1968. 547 с. [Anokhin PK. Biology and neurophysiology of the conditioned reflex. Moscow. 1968. (In Russ.).]
5. Becker RA, Ankley GT, Edwards SW, Kennedy SW, Linkov I, Meek B, et al. Increasing Scientific Confidence in Adverse Outcome Pathways: Application of Tailored Bradford-Hill Considerations for Evaluating Weight of Evidence. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2015;72:514-37. DOI: 10.1016/j.yrtph.2015.04.004.
6. Becker RA, Dellarco V, Seed J, Kronenberg JM, Meek B, Foreman J, et al. Quantitative weight of evidence to assess confidence in potential modes of action. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2017;86:205-20. DOI: 10.1016/j.yrtph.2017.02.017.
7. Boobis AR, Doe JE, Meek ME(Bette), Munn Sh, Ruchirawat M, Schlatter J, et al. IPCS Framework for Analyzing the Relevance of a Noncancer Mode of Action for Humans. *Critical Reviews in Toxicology*. 2008;38:87-96. DOI: 10.1080/10408440701749421.
8. Slikker WJr, Andersen ME, Bogdanffy MS, Bus JS, Cohen SD, Conolly RB, et al. Dose-dependent transitions in mechanisms of toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2004;201(3):203-25. DOI: 10.1016/j.taap.2004.06.019.
9. Seed J, Carney EdW, Corley RA, Crofton KM, DeSesso JM, Foster PMD, et al. Overview: Using Mode of Action and Life Stage Information to Evaluate the Human Relevance of Animal Toxicity Data. *Critical Reviews in Toxicology*. 2005;35:663-72. DOI: 10.1080/10408440591007133.
10. Meek ME, Boobis A, Cote I, Dellarco V, Fotakis G, Munn S, et al. New developments in the evolution and application of the WHO/IPCS framework on mode of action/species concordance analysis. *J Appl Toxicol*. 2014;34(1):1-18. DOI: 10.1002/jat.2949.
11. Sonich-Mullin C, Fielder R, Wiltse J, Baetcke K, Dempsey J, Fenner-Crisp P, et al. IPCS Conceptual Framework for Evaluating a Mode of Action for Chemical Carcinogenesis. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2001;34:146-52. DOI:10.1006/rtph.2001.1493.
12. Meek ME(Bette), Bucher JR, Cohen SM, Dellarco V, Hill RN, Lehman-McKeeman LD, et al. A Framework for Human Relevance Analysis of Information on Carcinogenic Modes of Action. *Critical Reviews in Toxicology*. 2003;33(6):591-653. DOI: 10.1080/10408440390250136.
13. Becker RA, Patlewicz G, Simon TW, Rowlands JC, Budinsky RA. The adverse outcome pathway for rodent liver tumor promotion by sustained activation of the aryl hydrocarbon receptor. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2015;73:172-90. DOI: 10.1016/j.yrtph.2015.06.015
14. Lynch HN, Loftus CT, Cohen JM, Kerper LE, Kennedy EM, Goodman JE. Weight-of-evidence evaluation of associations between particulate matter exposure and biomarkers of lung cancer. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2016;82:53-93. DOI: 10.1016/j.yrtph.2016.10.006.
15. Иванов И.В. Методики оценки работоспособности лабораторных животных при экспериментальном воздействии патогенных и экстремальных факторов. Военно-медицинский журнал. 2012;333(2):42-7 [Ivanov IV. Methods of evaluation of efficiency of laboratory animals in the experimental influence of pathogenic and extreme factors. *Military Medical Journal*. 2012;333(2):42-7. (In Russ.).]
16. Шустов Е.Б., Каркищенко Н.Н., Уйба В.В., Каркищенко В.Н. Очерки спортивной фармакологии. Т. 1. Векторы экстраполяции. СПб.: ООО «Айсинг». 2013. 288 с. [Shustov EB, Karkischenko NN, Uiba VV, Karkischenko VN. Sketches of sports pharmacology. Vol. 1. Extrapolation vectors. Saint Petersburg. 2013. (In Russ.).]
17. Ушаков И.Б., Штемберг А.С., Шафиркин А.В. Реактивность и резистентность организма млекопитающих. – М.: Наука, 2007. 493 с. [Ushakov IB, Shtemberg AS, Shafirkin AV. Reactivity and resistance mammalian organism. Moscow. 2007. (In Russ.).]
18. Иванов И.В. Исходная реактивность организма и радиационные воздействия: лечебно-профилактические аспекты проблемы. Научно-практическое руководство. М. 2005. 394 с. [Ivanov IV. Initial reactivity of organism and radiation effects: medical-prophylactic aspects of the problem. Moscow. 2005. (In Russ.).]

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Поступила: 11.09.2019. **Принята к публикации:** 24.06.2020.

Article received: 11.09.2019. **Accepted for publication:** 24.06.2020.