

УДК: [613.6+615.9]:001.5

## ПРИНЦИП «ТРЕХ R» И ПУТИ ЕГО РЕАЛИЗАЦИИ В ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Коршун М.Н.<sup>1</sup>, Краснокутская Л.М.<sup>2</sup><sup>1</sup> Комитет по вопросам гигиенического регламентирования МЗ Украины, г. Киев,<sup>2</sup> Институт медицины труда АМН Украины, г. Киев

Рассмотрены конкретные пути реализации принципа «трех R» — сокращение числа животных в эксперименте, замена позвоночных животных культурой клеток, математическим моделированием или использование животных более низкой организации, бережное отношение к животным — во время постановки санитарно-токсикологических экспериментов с целью гигиенического нормирования вредных веществ.

Авторы считают, что пропаганда и практическая реализация принципа «трех R» — действенный фактор внедрения требований биоэтики в повседневную деятельность научных коллективов и комитетов по биоэтике при НИИ гигиенического профиля.

**Ключевые слова:** биоэтика, токсиколого-гигиенические исследования, альтернативное моделирование, принцип «трех R»

Среди конкретных путей внедрения биоэтических принципов в повседневную деятельность специалистов, занимающихся экспериментальной биологией и медициной, реализация принципа «трех R» — reduction, replacement, refinement (сокращение, замена, улучшение) — является наиболее явным, конкретным и в то же время действенным и контролируемым средством [11].

В общем количестве используемых в рамках медико-биологических исследований позвоночных животных токсикологические исследования занимают особое место. Это связано с постоянным расширением ассортимента вновь синтезируемых веществ, крупнотоннажное производство и применение которых предполагает их опережающую токсиколого-гигиеническую оценку, разработку регламентов безопасного обращения с ними и в необходимых случаях — обоснование и законодательное оформление гигиенических нормативов допустимого содержания в объектах окружающей, в т.ч. производственной среды. В свою очередь обязательным компонентом процедуры обоснования гигиенических нормативов вредных веществ в объектах окружающей среды — воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных мест, воде водоемов санитарно-бытового водопользования, сельскохозяйственном сырье и продуктах питания — является токсикологический эксперимент. Однако удельный вес токсикологических исследований при обосновании гигиенических нормативов химических веществ в разных средах различен. В этом отношении особое место занимает обоснование пре-

дельно допустимых концентраций (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны, которое в рамках классической схемы, как правило, целиком базируется на результатах развернутой токсиметрии — от установления средней смертельной дозы или концентрации вещества ( $LD_{50}$ ,  $LC_{50}$ ) до установления  $Lim_{ch}$  (порога хронического действия). В связи с чем экспериментальное обоснование ПДК вредных веществ в воздухе рабочей зоны связано с использованием значительного количества лабораторных животных — белых крыс и мышей, морских свинок (изучение аллергенной активности веществ), кроликов (изучение местно-раздражающего эффекта на слизистые оболочки). И именно поэтому, при обосновании ПДК вредных веществ в воздухе рабочей зоны заложены наибольшие возможности для реализации принципа «трех R» как подхода в области внедрения требований биоэтики в экспериментальную биологию и медицину [11].

Представление о количестве животных, которое требовалось для исследований по обоснованию гигиенических нормативов вредных веществ в воздухе рабочей зоны по полной схеме, отражены в таблицах 1 и 2. В чем же заложены возможности для сокращения числа животных, используемых в эксперименте?

Во-первых, в обоснованном ограничении круга и числа веществ, подвергаемых токсикологическому изучению, решении вопроса о том, а есть ли вообще необходимость в установлении тех или иных гигиенических нормативов данного вещества в конкретной среде. Этот вопрос впервые поднял

Таблиця 1

Ориентировочная потребность в экспериментальных животных для проведения исследований по обоснованию ПДК в воздухе рабочей зоны (в объеме развернутой токсикометрии в расчете на одно вещество)<sup>1)</sup>

№	Виды исследований	Вид и количество животных				Литературный источник
		мыши	крысы	мор. св.	кролики	
1.	Первичная токсикометрия			*		Методические указания к постановке исследований для обоснования санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны № 2163-80 от 04.04.80 Методы определения токсичности и опасности химических веществ (токсикометрия). – М.: Медицина, 1970. – 342 с. Lim R.K. et al.//Arch. Int. Pharm. Therap. – 1961. – V.130, №3–4. – P. 336.
	Установление ЛД <sub>50</sub> (орально)	50	50	10 <sup>2)</sup>		
	Установление ЛД <sub>50</sub> (дермально)		40			
	Установление ЛС <sub>50</sub>	40 <sup>^</sup>	40			
	Оценка раздражающего действия		10		3	
	Изучение кумулятивных свойств					
	Метод Кагана-Станкевича		70			
	Метод Lim et al.		(24)			
Итого по п. 1		90	210/164	10	3	
2	Ингаляционная токсичность					Методические указания к постановке исследований по гигиеническому нормированию промышленных аллергенов в воздухе рабочей зоны № 2121 80 от 23.01.80
	Установление Lim <sub>ac.int</sub>		60			
	Установление Lim <sub>ac.ir</sub>		30			
	Установление Lim <sub>ch.int</sub>		270			
Итого по п. 2		90	360			
3	Оценка аллергенной активности вещества			40	5	
	Всего в объеме развернутой токсикометрии	90	570/524	50	8	

<sup>1)</sup> количество животных может изменяться в сторону увеличения или уменьшения в зависимости от целей исследования;

<sup>2)</sup> по методу одной точки или по методу Дейхмана-Ле Блана

Таблиця 2

Ориентировочная потребность в экспериментальных животных для проведения исследований по изучению особенностей биологического действия химических веществ применительно к обоснованию ПДК в воздухе рабочей зоны (в расчете на одно вещество)

№	Изучаемый эффект	Вид и кол-во животных		Литературный источник
		мыши	крысы	
1	Гонадотоксичность:			Сапоцкий И.В., Фоменко В.Н. Отдаленные последствия влияния химических соединений на организм. – М.: Медицина, 1979. – 330 с. Проблемы промышленной токсикологии. – М.: СЭВ, 1982. Сб. методических рекомендаций по токсикометрии. – М.: СЭВ, 1987.
	самцы		64	
	самки		192	
2	Эмбриотоксичность	100	100	
3	Мутагенность:			
	самцы	30		
	самки	360		
4	Тератогенность	90	120	
5	Канцерогенность (линейные животные, две линии) «пристрелочный опыт»	50-70		Токсикометрия химических веществ, загрязняющих окружающую среду. – М.: ГКНТ, 1987.
	по полной схеме	300	300	
6	Гериатрический эффект	–	270	
7	Бластомогенность (самки и самцы; подопытные и контрольные животные)	500	500	

Н.В.Лазарев еще в 1962 году, и он же сформулировал в наиболее общем виде ответ [12]. Ограничение круга исследуемых веществ, по мнению Н.В.Лазарева, может быть обусловлено физико-химическими свойствами веществ и условиями их

производства, ограниченной сферой использования и малыми объемами производства, а также низкой токсичностью, выявленной уже в результате первых опытов. Позволим себе процитировать Н.В.Лазарева: «...вещество может представлять

собой кристаллическое твердое тело или аморфную, вязкую массу, практически не сублимирующуюся. Если в процессе производства не предполагаются операции, при которых могут образовываться аэрозоли дезинтеграции или конденсации данного вещества, то опасность отравления последним практически мала, и вряд ли стоит подвергать данное вещество обстоятельному токсикологическому исследованию». Формализованный критерий, позволяющий, по мнению авторов [10], разделить все вредные вещества-жидкости при нормальных условиях на такие, которые нуждаются в установлении норматива в воздухе рабочей зоны либо производство и применение которых возможны без установления ПДК, может быть рассчитан по формуле:

$$Q = \frac{1}{P_t \cdot P_k \cdot T_{\text{кип}}} \cdot 10^4, \text{ где}$$

$P_t$  – разряд токсичности (1–8);

$P_k$  – разряд кумуляции (1–4);

$T_{\text{кип}}$  – температура кипения, °С при 760 мм рт.ст.

При  $Q < 2,5$  необходимость в установлении ПДК<sub>р.з.</sub> отсутствует.

Следует, однако, отметить, что использование формулы в отношении веществ с избирательными (специфическими) эффектами действия может привести к ошибочным выводам.

Развитие описанных выше представлений нашло свое отражение в специальном методическом документе «Критерии для постановки исследований по обоснованию ПДК и ОБУВ вредных веществ в воздухе рабочей зоны» № 4225-86 от 11.12.86 г., последующая переработка которого привела к действующему в РФ документу, который охватывает и атмосферный воздух, и воду водоемов санитарно-бытового пользования – «Гигиенические критерии для обоснования необходимости разработки ПДК и ОБУВ (ОДУ) вредных веществ в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных мест, воде и водных объектах» ГН 1.1.701.98». 21.07.04 приказом МЗ Украины № 369 утверждены и с 01.12.04 введены в действие методические указания «Критерії обґрунтування необхідності і визначення черговості розробки гігієнічних нормативів шкідливих речовин в повітрі робочої зони, атмосферному повітрі населених місць, у воді водних об'єктів», МВ 1.1.5-109-2004.

Во-вторых, можно при наличии оснований опустить те или иные этапы исследования или сократить длительность эксперимента. Одним из преи-

муществ принципа этапности при обосновании ПДК является возможность варьирования объемом исследований в зависимости от стадии разработки процесса производства вещества. Кроме этого этапность позволяет реализовать принцип пирамиды – при переходе от острых и подострых опытов, в которых изучаются особенности токсического действия и тропность веществ, к хроническому эксперименту. Набор исследуемых показателей сокращается за счет исключения нехарактерных малоинформативных для данного нормируемого вещества тестов. Показатели токсикометрии, подлежащие установлению на отдельных стадиях производства и применения химических веществ, приведены в МУ № 4230-86. В развитие указанного принципа, А.О.Лойт и др. [13] предложили опустить этап установления порога острого неспецифического, то есть общетоксического действия. В качестве аргумента ими выдвинуты следующие соображения:

1) расчет ОБУВ по величине  $\text{Lim}_{\text{ac.int}}$  не имеет особых преимуществ по сравнению с расчетом на основании  $\text{LD}_{50}$  и  $\text{LC}_{50}$ . Отличие состоит в использовании различной величины коэффициента, на величину которого уменьшается экспериментально установленный параметр.

2) в отличие от среднесмертельных доз и концентраций, являющихся вероятностными величинами и отличающихся относительно хорошей воспроизводимостью,  $\text{Lim}_{\text{ac.int}}$  сильно зависит от использованных показателей, времени года, квалификации исследователя и, как правило, не рассчитывается как вероятностные величины.

3) из всего многообразия формул, предназначенных для расчета ОБУВ<sub>р.з.</sub>, 65 основываются на  $\text{LD}_{50}$  или  $\text{LC}_{50}$  и только 15 – на  $\text{Lim}_{\text{ac}}$ .

4) реальная производственная обстановка практически исключает создание на рабочем месте концентрации веществ на уровне  $\text{Lim}_{\text{ac}}$ : это или более низкие концентрации, приближающиеся к ПДК, или высокие встречающиеся при аварийной ситуации.

5) без этого показателя обходятся при нормировании веществ в воде и атмосферном воздухе.

В то же время установление  $\text{Lim}_{\text{ac}}$  необходимо при обосновании МДК (максимально допустимая концентрация) и для веществ с избирательным раздражающим эффектом или навязчивым труднопереносимым запахом, так как это позволяет непосредственно «выйти» на обоснование гигиенического норматива и максимально допустимых концентраций – аварийных ПДК без проведения хро-

нического опыта. Кроме того, параметр  $Lim_{ac.int}$  входит в расчет зоны острого и хронического действия: в первом случае являясь знаменателем (числителем служит  $LC_{50}$ ), во втором — числителем (знаменателем служит  $Lim_{ch}$ ), а от величины зоны хронического действия зависит величина коэффициента запаса. Тем не менее, обоснованный отказ от установления  $Lim_{ac.int}$  не только уменьшает затраты и сокращает время, затрачиваемое на обоснование норматива, но и экономит животных, привлекаемых к эксперименту, т.е. выступает как биоэтический компонент, как частный случай реализации принципа reduction. С позиции биоэтики заслуживают более серьезного отношения предложения [23,24] об отказе от хронического эксперимента при обосновании ПДК практически некумулятивных веществ и веществ 3–4 классов опасности [9]. В обосновании своего предложения авторы выдвинули тезис о том, что для такого рода веществ  $Lim_{ac.int}$  и  $Lim_{ch.int}$  численно совпадают. Поэтому, убедившись в отсутствии кумулятивного эффекта (как по смертельному эффекту, так и с использованием показателей токсического действия), можно либо вовсе отказаться от хронического эксперимента, либо ограничиться двухмесячным опытом с введением вещества на уровне  $Lim_{ac}$ . Если в рамках такого опыта эффект действия вещества отсутствует, можно использовать  $Lim_{ac.int}$  для расчета ПДК. Уменьшение числа подопытных животных достигается также реализацией принципов группового нормирования и прогнозированием отдаленных эффектов по результатам краткосрочных экспериментов, что заслуживают самостоятельного обсуждения.

Широкие возможности открывает реализация принципа replacement — в первую очередь это использование биологических (культура клеток) и математических моделей. Успешное применение культуры клеток ведет свою историю с 1973 года, когда Ю.С.Ротенберг обнаружил высокую корреляцию ( $r=0,91$ ) между концентрациями различных химических соединений, снижающих на 50% интенсивность дыхания изолированных митохондрий гепатоцитов, и параметрами токсикометрии для лабораторных животных [17]. За последние 30 лет было предложено и использовано множество биологических объектов — от проростков высших растений, бактерий и простейших до рыб и клеток млекопитающих. В результате специального анализа по оценке адекватности АБМ (альтернативные биологические модели) сделан вывод о пред-

почтительности использования клеток млекопитающих, а именно спермы быков [15, 22] и культуры диплоидных эмбриональных клеток человека [14]. Однако, чтобы от собственно цитотоксичности перейти к оценке (прогнозу) токсичности для организма млекопитающих, необходимо располагать значениями эффективных доз на культуре клеток, эквивалентных токсикометрическим показателям разных классов токсичности веществ для теплокровных животных.

Использование альтернативных моделей (АМ) не встречает возражений на этапе скрининга, в ориентировочной оценке фармакологических и токсических эффектов, применительно к выяснению механизма токсического действия ЭХВ (экзогенные химические вещества), поиску и оценке эффективности антидотов, интегральной оценке токсического потенциала компонентов окружающей среды в ходе биомониторинга [1, 4, 8]. В частности, получены удовлетворительные результаты, свидетельствующие о возможности использования эритроцитов при изучении особенности механизма действия химических веществ [2]. Альтернативные модели используются в комплексных программах изучения иммунотоксичности, аллергенности, мутагенности, геротоксичности. Прогнозирование токсичности и опасности неэлектролитов возможно в результате использования хроматографической модели, основанной на том, что процессы поступления, распределения и выведения ксенобиотиков в организме весьма близки к процессам, происходящим при хроматографии [3]. Но как только дело доходит до переноса результатов альтернативного моделирования на «человека», до попыток интегральной оценки опасности веществ и обоснования гигиенических нормативов на основании результатов, полученных с помощью АМ, то появляются не лишние основания возражения. В высшей степени серьезную аргументацию в пользу такой позиции привели Г.Н.Красовский и др. [6]. Не останавливаясь на ней, можно, тем не менее, согласиться с авторами в том, что с позиций последующего гигиенического нормирования вредных веществ «...следует с большой осторожностью подходить к оценке токсичности для человека по результатам альтернативного моделирования». Последнее связано с тем, что ряд токсических эффектов и показателей опасности вредных веществ, в частности, галогенпроизводных, образующихся при хлорировании воды — кумулятивность, наличие избирательных и отдаленных эффектов действия — не могут быть

надежно предсказаны по результатам опытов *in vitro* [5]. Тем более, что показано наличие «парадоксальных областей» зависимости эффектов на гидробионтах — снижение эффекта при увеличении концентрации веществ, что ограничивает возможность использования гидробионтов для прогноза токсикометрических характеристик сред [21].

Даже использование моделей первого уровня, т.е. теплокровных позвоночных, в силу имеющейся вариабельности видовой резистентности представляет определенные трудности при прогнозировании опасности химических веществ для человека [7]. Что же говорить о моделях второго и третьего порядка?! И в то же время в США в экспериментальной биологии и медицине в 50–70% случаев используются АМ. Директивой ЕЭС 76/768 ЕЕС запрещено использовать теплокровных животных для испытания готовой парфюмерно-косметической продукции. В любом случае нужно осознавать возможности и ограничения АМ и прибегать к ним лишь тогда, когда их использование может либо повысить надежность норматива, либо сократить время и затраты на его обоснование при обеспечении того уровня надежности, который свойственен модели первого порядка [19].

Просуммируем аргументы в пользу «осторожного» применения альтернативных моделей в интересах гигиенического нормирования.

Во-первых, на величине норматива существенно сказываются, а по мнению Ю.С.Кагана — доминируют, кумулятивные свойства вещества, которые практически не учитываются в альтернативных биологических моделях.

Во-вторых, многие вещества нормированы в воздухе рабочей зоны по показателям специфического действия — раздражающего, эмбриотоксичности, гонадотоксичности, мутагенности, которые не выявляются в альтернативных исследованиях и не коррелируют с показателями общей токсичности.

В-третьих, поступление нормируемых веществ в организм человека — в условиях производства, как правило, преобладает ингаляционный путь — существенно отличается от условий проникновения веществ из жидких сред, используемых в культуральных исследованиях.

В-четвертых, при нормировании веществ в воде 2/3 нормативов установлены по органолептическому или общесанитарному показателю вредности, значения которых непрогнозируемы по данным альтернативных опытов, а при нормировании веществ в атмосферном воздухе ПДК м.р. устанавливаются в

опытах на добровольцах, с использованием методики, отражающей сдвиги в ЦНС, так что в альтернативных моделях нет необходимости вообще.

Хорошую перспективу в плане сокращения численности животных используемых в эксперименте, открывает т.н. теоретическое обоснование гигиенических нормативов — т.е. обоснование их путем аналогии (по данным литературы) касательно близких (родственных) в химическом отношении веществ. Может сложиться впечатление, что такое теоретическое обоснование носит во многом субъективный характер и вносит значительную погрешность в величину норматива. Однако, во-первых, нормируемое вещество может иметь несколько разных аналогов, и поэтому к величине его норматива можно подойти с разных позиций. Так, например, циклогексанол можно представить и как производное фенола — гексагидрофенол, и как циклогексильный спирт, и при обосновании норматива проследить эффект трансформации непредельных углеводов в предельные и эффект циклизации цепочных углеводов  $C_6$ . При обосновании норматива нитрата аммония можно опираться на инаформацию (в том числе нормативы) по нитратам одновалентных металлов, с одной стороны, и производным аммония (роданид, сульфат, фосфат, хлорид) — с другой.

Обоснование ПДК магнийцинкового феррита основывалось на сопоставлении величин нормативов ферритов магниймарганцевого ( $1 \text{ мг/м}^3$ ), марганеццинкового ( $1 \text{ мг/м}^3$ ) и никельцинкового ( $2 \text{ мг/м}^3$ ). Из сопоставления приведенных значений можно сделать вывод, что именно марганецсодержащие ферриты более опасны. Поскольку никель более токсичен, чем цинк, величина ПДК магнийцинкового феррита (т.е. феррита из двух относительно мало активных и мало токсичных металлов) должна бы превышать  $2 \text{ мг/м}^3$ . На основании изложенного, ПДК р.з. магнийцинкового феррита утверждена на уровне  $3 \text{ мг/м}^3$ .

ПДК тетрафторида циркония на уровне  $1,0/0,2 \text{ мг/м}^3$  была предложена по аналогии с ПДК других водорастворимых фторидов. Одновременно с этим был сделан вывод о необходимости пересмотра ПДК фторидов хрома и меди ( $2,5/0,5 \text{ мг/м}^3$  по  $F^-$ ), так как при соблюдении указанной величины содержание хрома и меди в воздухе намного превышает их содержание при соблюдении ПДК соответствующих хлоридов или других неорганических соединений. Кроме того, все соединения хрома являются аллергенами, а у фторида хрома

(при групповом выражении норматива) такой пометки нет.

Во-вторых, при самом скрупулезном исследовании «шаг» между воспроизводимыми в эксперименте уровнями токсического действия колеблется в пределах 5–10. Это позволяет при использовании трех концентраций охватить довольно широкий диапазон доз, равный соответственно 25 (1:5:25) или 100 (1:10:100), и в то же время исключить наложения и совмещение сдвигов, наблюдаемых в смежных группах животных, что имеет место при использовании более узкого «мелкого» шага. Однако при этом вывод о каком-то уровне как пороговом, невольно сопровождается погрешностью в пределах до 2,5–3 раз, так как истинный порог, как правило, находится между какими-то двумя смежными уровнями.

В-третьих, результаты любого эксперимента отягощены ошибками — как систематическими, так и случайными. Эти ошибки оцениваются до трех раз в ту или иную сторону [3]. В этом отношении использование данных, полученных разными исследовательскими лабораториями, представляет определенные преимущества, т.к. отклонения со знаками «+» и «-» взаимно нейтрализуют друг друга. Кроме того, надежность гигиенических нормативов веществ — аналогов подтверждена их многолетним использованием как контролируемых показателей условий труда.

В области реализации принципа refinement — последний получил развитие и конкретизацию в принципе «трех С» (сострадание, сочувствие, справедливость) — следует ограничить «кровавые» методы исследования, отдавая предпочтение бескровным. Так, «кровавый» метод измерения артериального давления у мелких животных еще в 70-х годах был заменен бескровным методом. Именно так проводилось исследование по изучению влияния

предельных углеводородов — смеси пентана и гексана (1:1) на организм крыс [16]. При «снятии» функциональных показателей необходимо исключить или максимально уменьшить болевой компонент, что соответствует как принципам биоэтики, так и требованиям методологии эксперимента — получение результата в условиях контролируемого опыта при максимальном исключении действия случайных факторов.

«Кровавые» методы, тесты и «пробы», задевающие жизненно важные отправления животного организма, — в частности голодание, не должны, без особых на то оснований, использоваться как стрессовые или функциональные нагрузки с целью выявления скрытых временно компенсированных сдвигов в организме животных. Предпочтение должно быть отдано функциональным нагрузкам «естественного» генеза — бег в третбане, подвешивание на стержне, плавание, гипоксия при снижении парциального давления кислорода.

Схематически пути реализации принципа «трех R» приведены на рисунке.

Изложенным не исчерпываются конкретные пути и приемы реализации принципа «трех R» в экспериментально-токсикологических исследованиях. Необходимо под этим углом зрения проанализировать разработанные и официально признанные экспериментальные модели патологических процессов, практику доклинических исследований лекарственных препаратов и изучения эффективности индивидуальной биологической профилактики. В любом случае акцентирование внимания исследователей на конкретных шагах в направлении реализации принципа «трех R» — существенный компонент в деятельности биоэтических комитетов при научно-исследовательских учреждениях гигиенического профиля, в общей биоэтической направленности действий научного сообщества [18].

<b>Replacement (замена)</b>	<b>Reduction (сокращение)</b>	<b>Refinement (улучшение)</b>
Биологическое моделирование — замена позвоночных животных организмами более низкой организации, переживаемыми органами или культурой тканей, клеток	Ограничение круга нормируемых веществ Реализация принципа этапности нормирования Исключение отдельных этапов исследования	Создание оптимальных условий содержания животных (в т.ч. питания) Обоснованное ограничение изучаемых в эксперименте показателей, в т.ч. максимально возможное ограничение «кровавых» методов исследования Использование «естественных» функциональных нагрузок Обезболивание при болезненных манипуляциях
Математическое моделирование — использование расчетных и экспресс-экспериментальных методов, экстра- и интерполяция в гомологичных рядах и т.д.		

**Рисунок.** Схема путей реализации принципа «трех R» в токсиколого-гигиенических исследованиях.

В заключение перечислим официальные документы, регулирующие проведение биомедицинских исследований с позиции биоэтики. Это Нюрнбергский Кодекс (1947); Хельсинкская декларация (1964, 1975); Решение Парижского симпозиума по биомедицинским проблемам экспериментирования на человеке (1967); Международ-

ные рекомендации по проведению биомедицинских исследований с использованием животных (1985); Руководство по проведению биомедицинских исследований на людях (ВОЗ, Женева) (1991), Good Clinical Practice (GCP); Конвенция по правам человека в биомедицине, Страсбург (1996).

## Литература

1. Березовская И.В. Этические проблемы экспериментальной лекарственной токсикологии//Токсикол. вестн.– 1999.– №6.– С. 2–8.

2. Габулгалимова Р.А., Соколов В.В. Использование эритроцита для оценки воздействия химических соединений на организм работающих//Гиг. труда и проф. забол.– 1988.– №7.– С. 28–30.

3. Есин М.С., Эскин А.М., Вигдергауз М.С. Применение хроматографической модели для прогнозирования токсичности и опасности неэлектролитов//Гиг. труда и проф. забол.– 1988.– №10.– С. 25–27.

4. Еськов М.С., Каюмов Р.И., Соколов А.Е. Токсикологические испытания. Альтернативные методы//Токсикол. вестн.– 2003.– №5.– С. 25–29.

5. Красовский Г.Н., Егорова Н.А. Критерии опасности галогенсодержащих веществ, образующихся при хлорировании воды//Токсикол. вестн.– 2002.– №3.– С. 12–17.

6. Красовский Г.Н., Егорова Н.А., Антонова М.Г. Проблемы экстраполяции результатов биотестирования на человека//Токсикол. вестн.– 2000.– №6.– С. 13–19.

7. Красовский Г.Н., Собинякова О.Р. Сравнительная чувствительность человека и животных к действию различных веществ по показателям острой токсичности//Гиг. и сан.– 1970.– №4.– С. 29–34.

8. Культура животных клеток. Методы. Пер. с англ./Под ред. Р.Фрешни.– М., 1989.– 333 с.

9. Курляндский Б.А. О некоторых актуальных проблемах, связанных с гигиеническим нормированием//Гиг. и сан.– 1985.– №10.– С. 50–52.

10. Курляндский Б.А., Ротенберг Ю.С., Завьялова Н.В. К обоснованию критерия отбора при токсикологической оценке новых токсических жидкостей//Гиг. и сан.– 1974.– №4.– С. 86–89.

11. Кундиев Ю.И., Коршун М.Н. Гигиеническое регламентирование как проблема биоэтики//Международ. мед. журн.– 2000.– Т.6, №4.– С. 6–11.

12. Лазарев Н.В. Проблемы изучения токсических свойств вновь появляющихся в промышленности веществ//Гиг. труда и проф. забол.– 1962.– №11.– С. 6–11.

13. Лойт А.О., Радилов А.С., Меньшиков Н.М. Токсикологическая экспертиза новых химических веществ//Мед. труда и пром. экол.– 1993.– №7–8.– С. 37–40.

14. Методические рекомендации по использованию культуры диплоидных эмбриональных клеток человека, рекомендуемых для токсикологических исследований.– М.: МЗ СССР, 1991.

15. Оценка токсичности спиртов и водок. Экспресс-метод с использованием в качестве тест-объектов спермы крупного рогатого скота. Методические рекомендации.– М.: МЗ РФ, 2001.

16. Парцеф Д.П. Хроническое действие на организм животных некоторых компонентов выхлопных газов автомобилей//Гиг. и сан.– 1966.– №9.– С. 11–15.

17. Ротенберг Ю.С. Эксперименты на изолированных митохондриях и возможность количественного переноса полученных результатов на целостный организм//Руководство по изучению биологического окисления полярографическим методом.– М.: Наука, 1973.– С. 213–217.

18. Сердюк А.М., Тимченко О.І., Тимченко А.С., Галаган В.О. Біоетичні аспекти діяльності наукового співтовариства//Довкілля та здоров'я.– 2002.– №1 (20).– С. 3–5.

19. Сидорин Г.И., Луковникова Л.В., Фролова Л.Д. О возможностях и ограничениях «альтернативных» методов исследования в токсикологии//Матер. междунар. симпоз. «Здоровье и химическая безопасность на пороге XXI века».– СПб, 2000.– 24 с.

20. Українсько-американський семінар з питань біоетики. 10–12 грудня 2001 р.– К., 2001

21. Филенко О.Ф., Исакова И.Ф. Компенсаторные изменения в ответе дафний на летальные воздействия. Реакция гидробионтов на загрязнение.– М.: Наука, 1983.– С. 135–139.

22. Федосеева Т.А., Меньшикова Т.А. Оценка токсичности синтетических чистящих и моющих средств методом *in vitro* на кратковременной суспензионной культуре клеток – спермы быка//Токсикол. вестн.– 2004.– №6.– С. 17–20.

23. Шефтель В.О. О сроках воздействия при моделировании интоксикации в токсиколого-гигиенических исследованиях//Гиг. и сан.– 1986.– №8.– С. 70–73.

24. Шефтель В.О., Каган Ю.С. Принцип этапности в проведении экспериментальных токсикологических исследований по гигиеническому нормированию химических загрязнителей окружающей среды//Гиг. и сан.– 1987.– №11.– С. 46–50.

## ПРИНЦИП «ТРЬОХ R» ТА ШЛЯХИ ЙОГО РЕАЛІЗАЦІЇ У ТОКСИКОЛОГО-ГІГІЄНИЧНИХ ДОСЛІДЖЕННЯХ

Коршун М.М.<sup>1</sup>, Краснокутська Л.М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Комітет з питань гігієнічного регламентування МОЗ України, м. Київ,

<sup>2</sup> Інститут медицини праці АМН України, м. Київ

У статті розглянуто конкретні шляхи реалізації принципу «трьох R» – скорочення числа тварин в експерименті, заміна хребетних тварин культурою клітин, математичним моделюванням або використанням тварин нижчої організації, дбайливе ставлення до тварин – під час постановки санітарно-токсикологічних експериментів з метою гігієнічного нормування шкідливих речовин.

Автори вважають, що пропаганда та практична реалізація принципу «трьох R» є дієвим фактором впровадження вимог біоетики у щоденну діяльність наукових колективів та комітетів з біоетики при НДІ гігієнічного профілю.

**Ключові слова:** біоетика, токсиколого-гігієнічні дослідження, альтернативне моделювання, принцип «трьох R»

## THREE-R PRINCIPLE AND WAYS OF ITS IMPLEMENTATION IN HYGIENIC AND TOXICOLOGICAL PRACTICE

Korshun M.M.<sup>1</sup>, Krasnokutska L.M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hygienic regulation Committee Ministry of Public Health of Ukraine, Kiev

<sup>2</sup> Institute for Occupational Health of AMS of Ukraine, Kiev

The article deals with the three-R principle – reducing the number of animals in the experiment, replacing vertebrate animals by cell cultures, mathematic modeling or using animals of lower organizational structure, careful treatment of animals in the toxicological experiments aiming at hygienic regulation of the hazardous substances.

Authors consider propaganda and practical implementation of three-R principle to be an efficient factor for implementing bioethics requirements into everyday activity of scientific institutions and bioethics committees of hygienic profile.

**Key words:** bioethics, toxicological and hygienic studies, alternative modelling, three-R principle

Надійшла 12.07.05

**Контактна особа:** Краснокутська Л.М., к.м.н., с.н.с. лабораторії промислової токсикології ІМП АМН України, вул. Саксаганського 75, Київ 01033, Україна, тел. (044) 289-51-85