

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ В НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ И ОБРАЗОВАНИИ

Кайсын Лариса, Бивол Людмила

Технический Университет Молдовы

e-mail: larisa.caisin@mpasa.utm.md

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8934-2709>

Abstract: The purpose of this review is to challenge different points of view and counter arguments that using laboratory animals is the best way to research new drugs and other consumer products. Laboratory animals occupy a unique place in biomedical research and this knowledge can be applied to humans. Typically, the tests meet in accordance with the country's legal regulations and are "the last safety tests done before a drug is administered to people for mass testing."

Here we review current understanding, the causes and consequences of experimentation, and the seriousness of any procedure involving animals.

Keywords: лабораторные животные, экспериментальные модели, тесты, биоэтика

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении всей истории развития науки в экспериментах принимали участие животные. Сторонники данных тестов полагали, что заражение животных поможет лучше понять природу инфекционных заболеваний.

Использование животных в научных исследованиях берет начало в античном мире. Вероятно, Алкмеон из Кротоны (VI в. до н.э.) был первым, производившим вивисекцию на животных, когда описал связь перерезки зрительного нерва с потерей зрения, а также открыл канал, связывающий полость носа с полостью уха, позже переоткрытым Евстахием [19].

Ранние эксперименты по заражению животных представляли собой попытки воспроизвести симптомы болезней людей. Так, Дейдье А. (1670–1746) заражал животных желчью от пациентов, больных чумой, Виллемин Ж. (1827–1892) – заражал кроликов туберкулезным материалом от больных людей. Новым этапом в исследовании инфекционных заболеваний стало выделение микроорганизмов из биологического материала (кровь, моча, гной), добавленного в питательную среду. Доказательство наличия патогенных микроорганизмов в биологическом материале и рост микроорганизмов в соответствующей питательной среде положило начало «медицинской бактериологии» [8].

В XX веке благодаря работам Флеминга А. (1881–1955), Чейна Э. (1906–1979) и Флори Г. (1898–1968) был открыт пенициллин и установлен его защитный эффект против стрептококков в эксперименте на белых мышах. Таким образом было положено начало эры лечения антибиотиками [19].

Кроме фундаментальных и прикладных биологических исследований, живых существ используют для опытов в космических лабораториях, на военных предприятиях, для тестирования лекарств и бытовой химии. Причем белые мыши считаются главными помощниками учёных (из всех используемых в опытах животных на домашних мышей, крыс и других грызунов приходится около 90% [14].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучение материалов и анализ публикаций по теме использования лабораторных животных для научных целей ограничивалось статьями или обзорами, без хронологических, языковых или других ограничений. Дополнительные соответствующие сведения были получены путем анализа найденных материалов, а также консультаций с коллегами, работающими в этой области. Чтобы свести к минимуму предвзятость, были включены некоторые из имеющиеся на данный момент сведения литературных источников.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время эксперименты на животных проводятся во многих сферах научных исследований: медицинские, военные, космические, тестирование новых препаратов, косметика, бытовая химия, промышленные соединения и в образовании. В целом в мире в экспериментах задействованы более 100 млн. лабораторных животных в год (115,3млн. в 2005г. и 118,4 млн. в 2012г.) [12].

Исследования на животных сыграли важную роль почти в каждом медицинском прорыве прошлого века и современности. Эксперименты с использованием лабораторных животных и других живых объектов являются одними из ведущих методов познания в современной медицине, фармакологии, ветеринарии, биологии [10].

Исследовательские животные важны для научного прогресса, и поэтому необходимо контролировать их долгосрочное благополучие, чтобы не только свести к минимуму страдания, но и обеспечить положительные аффективные состояния и переживания. Тестирование на животных проводится во всем мире, и очень мало стран, где его не проводят.

Существуют два различных подхода в рассмотрении необходимости использования животных в экспериментальных исследованиях.

Согласно *первому* традиционному подходу, использование животных является необходимым источником знаний для науки в целом и особенно медицины, и без него человечество не сможет бороться с болезнями.

Согласно *второму* подходу, который стал отстаиваться защитниками животных во второй половине XX века и подтверждается многими исследованиями, эксперименты на животных не дают достоверной информации об эффективности тех или иных медицинских препаратов.

Все современные лекарственные препараты были на исследованы на животных. Современные хирургические методы, включая операцию по замене тазобедренного сустава, трансплантацию почки, трансплантацию сердца и переливание крови, были усовершенствованы на животных. Методы сканирования, включая КТ и МРТ, были разработаны с использованием животных.

Выбор животных также обуславливается практическими соображениями, такими как доступность данного вида животных и легкость их использования в стандартных лабораторных условиях и процедурах. При выборе животных нередко применяются скрининговые тесты. Качество лабораторных животных во многом определяет результат эксперимента. Постоянно возрастают требования к качеству лабораторных животных. Поэтому важнейшей задачей лабораторного животноводства является организация их производства и содержания, обеспечивающих необходимое качество и стандартность животных.

В качестве испытуемых животных для научных целей используют: крыс (остеопороз, воспалительные заболевания, диабет, ожирение, нарушения в работе сердечно-

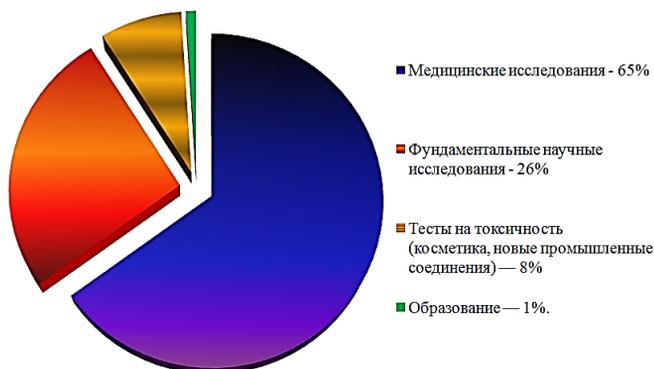
сосудистой системы, нейро-дегенеративные заболевания, онкология); обезьян (остеопороз, воспалительные заболевания); свиней (нарушения в работе сердечно-сосудистой системы, такие как гипертензия); мышей (онкология, некоторые генетические заболевания), а также кролики и собаки, реже используются хомяки [16]. При продолжительных исследованиях канцерогенности обычно используются крысы, мыши или хомяки. Для дополнительной оценки канцерогенного потенциала в исследованиях, которые проводятся по краткосрочной схеме, как правило, используются трансгенные мыши.

Термин «тестирование на животных» относится к процедурам, проводимым на живых животных в целях изучения фундаментальной биологии и болезней, оценки эффективности новых лекарственных средств и тестирования потребительских и промышленных товаров, таких как косметика, на предмет безопасности для здоровья человека и/или окружающей среды. Все процедуры, даже те, которые классифицируются как «мягкие», потенциально могут причинить животным физические, а также психологические расстройства и страдания.

Однако, результаты экспериментов, в которых животным причинялись излишние страдания, не могут быть представлены ни в научных журналах, ни на научных конференциях и съездах [13,11].

По данным Европейского Союза, основная часть животных гибнет в медицинских исследованиях (65%), в фундаментальные научные исследования (в т.ч. военные, космические и др.) вовлекают 26% животных, в тесты на токсичность (косметика, новые промышленные соединения) – 8%, и в сферу образования – 1% (фиг.1).

При этом, не смотря на заявления об уменьшении использования животных



Фиг. 1. Сегменты по использованию животных в научных исследованиях

в экспериментах, в большинстве стран мира эти цифры неуклонно растут. Снижение количества используемых в экспериментах животных в 2012 году по сравнению с 2005 отмечено лишь для США (6%), Германии (14%) и Италии (12%) [2].

Китай остается ведущей страной, проводящей испытания на животных, где до недавнего времени требовалось регулярное обязательное тестирование импортной косметики. Однако недавно были представлены проекты, призванные помочь предприятиям производить и продавать товары в Китае без испытаний на животных. Китай осознает эту глобальную проблему и предпринимает шаги по ограничению использования экспериментов на животных [7].

Позитивным можно считать тот факт, что с 1 мая 2021 года Китай отменил обязательное тестирование животных при импорте продукции из других стран. Эти

недавние изменения дают борцам за жестокое обращение с животными надежду на то, что Китай движется к экономике без жестокости.

Во всем мире ежегодно используются в лабораторных экспериментах более 115 миллионов животных. Поскольку только небольшая часть стран собирает и публикует данные об использовании животных для испытаний и исследований, точное число неизвестно. Например, в Соединенных Штатах до 90 процентов животных, используемых в лабораториях (целенаправленно выведенные крысы, мыши и птицы, рыбы, земноводные, рептилии и беспозвоночные), исключены из официальной статистики, а это означает, что данные, опубликованные США Министерство сельского хозяйства, без сомнения, существенно недооценивает.

В Европейском союзе ежегодно используется более 12 миллионов животных, при этом Франция, Германия и Великобритания входят в тройку стран, использующих больше всего животных. Британская статистика отражает использование более 3 миллионов животных каждый год, но это число не включает животных, выведенных для исследований, но убитых как «лишние» без использования для конкретных экспериментальных процедур.

В Великобритании с участием живых животных в 2022 году было проведено 2,76 миллиона научных процедур. По сравнению с прошлым годом это снижение на 10% и это самый низкий показатель с 2002 года. Мыши, рыбы, крысы и птицы составляют более 96% всех процедур, на кошек, собак и приматов приходится 0,2% всех процедур [3]. Особо охраняемые виды не используются в процедурах, по созданию и разведению животных [6].

HSI считает, что полная прозрачность использования животных имеет жизненно важное значение и что все животные, выращенные, использованные или убитые для исследовательской отрасли, должны быть включены в официальные данные [1].

Только небольшая часть стран собирает и публикует данные об использовании ими животных для испытаний и исследований, но, по оценкам, более 115 миллионов животных, включая мышей, крыс, птиц, рыб, кроликов, морских свинок, сельскохозяйственных животных, собак, кошки и нечеловеческие приматы - используются и / или убиваются в лабораторных экспериментах каждый год по всему миру. Официальная статистика использования животных в настоящее время доступна только для следующих стран: Австралия, Канада, Евросоюз, Новая Зеландия, Южная Корея, Великобритания, Соединенные Штаты [4].

В соответствии с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях (Совет Европы, Страсбург, 2004), следует придерживаться нормативов содержания лабораторных животных. Проведение экспериментов на живых объектах должно обеспечивать эффективное использование животных в научных целях, уменьшение их количества, соблюдение принципов гуманного обращения [18].

Здоровье – один из главных критериев качества лабораторных животных и обусловлено не только генетическими и санитарно-гигиеническими факторами. Оно во многом зависит от условий кормления, содержания, а также от возраста [18, 15].

Лабораторным животным должно быть обеспечено полноценное кормление и уход, поддержание нормального состояния здоровья, содержание в соответствующих для каждого вида нормативных условиях, возможность удовлетворения физиологических и поведенческих потребностей, ежедневный контроль условий содержания, быстрое устранение недостатков и факторов, могущих повлечь за собой стресс и страдания животных [18].

Несмотря на огромное разнообразие модельных объектов в современной науке, лабораторная мышь уже больше века остается самым любимым

экспериментальным животным: 66% исследований опираются на результаты, полученные в ходе опытов именно над этим модельным объектом [20]. Одной из основных причин являются фундаментальные биологические исследования, которые помогают ученым узнать больше о болезнях и общих проблемах со здоровьем, которые затрагивают людей и животных. Например, они изучают, как функционируют тела, экспериментируя на животных вместо того, чтобы рисковать теми же испытаниями на людях. У животных и людей много общих болезней, поэтому методы лечения часто испытывают на животных для изучения болезней человека. Мыши, например, страдают от многих из тех же раковых заболеваний, что и люди, что является мотивом для их использования в важных исследованиях рака.

В зависимости от поставленной цели исследования, в различных экспериментах используются инбредные и аутбредные линии лабораторных мышей [18]. Мыши обладают чрезвычайно высоким обменом веществ, высокой интенсивностью роста и развития, малым размером тела, а также большой плодовитостью, непродолжительным сроком беременности, способностью выкармливать свое потомство в короткие сроки [23].

При продолжительности жизни 1-2 года (редко до 3 лет) физиологическая зрелость у этих животных наступает на 50-60 день постнатального онтогенеза, половая зрелость - в возрасте 30-35 дней. У самок продолжительность беременности составляет в среднем 21 сутки, лактация длится в течение 20-28 дней. В помете одна самка может принести до 12 мышат, однако в среднем цифра намного ниже – около 6. Масса тела взрослой мыши колеблется от 15 до 60 грамм, в зависимости от линии, при этом масса новорожденных животных составляет всего 1-2 грамма. Из физиологических показателей наиболее важным является температура тела, составляющая 37-39 °С. Частота дыхания у мышей – 130-200 вдохов в минуту, пульс – 500-700 ударов в минуту. Систолическое кровяное давление в пределах 82-105 мм рт. ст., количество крови составляет 62-78 мл/кг живой массы. К важнейшим биохимическим показателям относят содержание глюкозы, креатинина, билирубина, рН крови, гематологические нормы.

Есть много плюсов и минусов в практике тестирования на животных. Одним из значительных преимуществ является то, что он помогает ученым открывать новые лекарства и разрабатывать более эффективные методы лечения для улучшения здоровья. За прошедшие годы благодаря исследованиям на животных стали возможными жизненно важные медицинские достижения, включая лекарства от рака и ВИЧ, инсулин, антибиотики, вакцины и многое другое [10].

Будущие исследования должны быть сосредоточены на надежных, эффективных инструментах оценки благополучия, которые можно использовать для поддержки планирования и рекомендаций по кумулятивным конечным точкам и пожизненному использованию исследовательских и обучающих животных.

Животные используются в научных исследованиях по многим причинам: улучшают наше понимание биологии; разработка и тестирование потенциальных методов лечения человека; помощь в ветеринарных исследованиях и обучении; и оценка безопасности косметических продуктов.

Для образовательных и других целей (распространенные процедуры) лабораторных животных используют для:

- принудительного химического воздействия при тестировании на токсичность, которое может включать принудительное пероральное кормление, принудительное вдыхание, попадание через кожу или инъекции в брюшную полость, мышцы и т. д.;
- воздействия наркотиков, химических веществ или инфекционных заболеваний на уровнях, вызывающих болезнь, боль и дистресс или смерть;

- генетической манипуляции, например, добавление или «выключение» одного, или нескольких генов;
- вырезки ушей и подрезания хвоста для идентификации;
- коротких периодов физического ограничения для наблюдения или осмотра;
- длительных периодов физического ограничения;
- лишения пищи и воды;
- хирургических процедур с последующим восстановлением;
- нанесения ран, ожогов и других повреждений для изучения заживления;
- причинения боли для изучения ее физиологии и лечения;
- поведенческие эксперименты, направленных на то, чтобы вызвать дистресс, например, поражение электрическим током или принуждение к плаванию;
- других манипуляций для создания «животных моделей» болезней человека, от рака до инсульта и депрессии;
- убийства путем удушения углекислым газом, переломом шеи, обезглавливанием или другими способами [1].

В XX веке учёные осознали необходимость этичного поведения по отношению к подопытным, которые нередко гибнут ради благополучия человечества. При проведении экспериментов обязательными стали следующие требования:

- животному не должно быть больно, поэтому все операции должны проводиться под местным или общим наркозом;
- в периоды до и между исследований условия их содержания должны быть на высшем уровне;
- целесообразность эксперимента должна предварительно доказываться.

Во всех странах мира экспериментальные исследования с использованием лабораторных животных должны проводиться с соблюдением определенных этических норм.

В 1986 году Европейский Совет Министров принял Директиву 86/609/ЕЕС о «защите животных, используемых в экспериментальных и других научных целях». Директива стремилась улучшить контроль за использованием лабораторных животных, установить минимальные стандарты для содержания и обучения тех, кто обращается с животными и контролирует эксперименты. Директива также направлена на сокращение количества животных, используемых для экспериментов, требуя, чтобы эксперименты на животных не проводились, когда существует альтернативный метод, и поощряя разработку и проверку альтернативных методов для замены методов на животных.

Это законодательство в значительной степени является структурой, и законы, регулирующие эксперименты на животных, например, в Великобритании, были намного строже. Несколько лет назад стало ясно, что должностные лица Европейской комиссии хотят пересмотреть Директиву, чтобы способствовать улучшению благополучия лабораторных животных и дальнейшему развитию альтернативных методов.

С 1986 года в науке был достигнут значительный прогресс, и стали доступны новые методы, такие как использование трансгенных животных, ксенотрансплантация и клонирование. По мнению Комиссии, они требуют особого внимания, которого не предусматривает старая Директива. Процесс пересмотра Директивы продолжался несколько лет, и только в конце 2008 года проект закона был доступен Европейскому парламенту и общественности [5].

В 2018 году Европарламент настоятельно рекомендовал добиться глобального запрета испытаний на животных к 2023 году. На сегодняшний день более 40 стран запретили или ограничили испытания косметики на животных [7].

Европейскими учёными была сформулирована достаточно универсальная концепция «The Three Rs», заключающаяся в замене высокоорганизованных животных низкоорганизованными или другими моделями (Replacement), в уменьшении количества используемых животных (Reduction) и в улучшении условий их содержания и использования (Refinement) [11].

В настоящее время в мире эта новая область знания активно развивается. Планирование экспериментов с соблюдением принципов «трех R»: замещение/replace-ment – использование экспериментальных методов, без участия животных; совершенствование/refinement – внесение изменений в содержание животных или дизайн эксперимента для улучшения состояния животных, или для устранения боли и дистресса; сокращение/reduction – использование минимального количества животных в эксперименте, но достаточного для получения необходимого объема информации [22].

Представления об экспериментальных животных как существах, способных страдать, испытывать боль и дискомфорт из-за плохого обращения, содержания и ограничения свободы поведения формирует биоэтика, или этика отношения к живому. По мнению А. Швейцера, «этика является внутренним побуждением проявлять ко всему живому такое же уважение, какое я испытываю по отношению к самому себе» [21].

Основное положение, которое обязаны соблюдать сотрудники, работающие с животными, не причинять животным ненужные страдания и боль. Вывод животных из эксперимента должен быть гуманным и этически обоснованным.

Именно баланс кумулятивных положительных и отрицательных воздействий на психическую сферу способствует и определяет состояние благополучия животного (фиг. 2) [9].

Основные этические принципы проведения экспериментов с использованием животных изложены в «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях» (Страсбург, 1987 г.). Этот документ является правовой основой соответствующих законодательных актов и нормативных положений в Великобритании, США, Канаде, ряде государств Европы и Латинской Америки.



Фиг. 2. Модель пяти доменов. Каждая из четырех физических / функциональных сфер влияет на ментальную сферу либо как положительная, либо как отрицательная

Глобальные организации неустанно проводят кампании, чтобы остановить ненужные испытания на животных и привлечь внимание всего мира к жестокому

обращению с животными. Европейская коалиция за прекращение экспериментов на животных (ECEAE) заявляет: «Медицинский прогресс важен, но эксперименты на животных — неверный путь! Это не только приводит к ложным результатам, но даже препятствует развитию медицины».

Лабораторные животные до сих пор являются частью научных экспериментов, но научный прогресс и новые направления развития биологии продвигаются в сторону сокращения использования лабораторных животных. По статистическим данным, около 80% испытаний на лабораторных животных оканчиваются неудачей, поэтому ученые активно ищут новые способы исследований. Несмотря на то, что концепция органов-на-чипе появилась чуть больше 10 лет назад, пока этот способ лабораторного тестирования не так широко распространен. Для того, чтобы как можно больше лабораторий узнали о новой технологии, нужно время и соответствующие разрешения со стороны регулирующих органов.

ВЫВОДЫ

Важную роль лабораторных животных в биомедицинских исследованиях трудно переоценить. На исследователя возлагается большая моральная и юридическая ответственность, поскольку результаты исследований будут экстраполированы на человека. В то же время полученные новые знания имеют некоторые ограничения. При работе с животными следует придерживаться принципов гуманной этики, не допуская мучений животных. Несмотря на все сложности проведения экспериментов в условиях *in vivo*, они позволяют получить более объективные результаты. Поэтому в экспериментах с использованием лабораторных животных необходимо исходить из позиции целесообразности и гуманности их использования, не следуя расчёту «чем больше, тем лучше».

ЛИТЕРАТУРА

1. About Animal Testing. Available at: <https://www.hsi.org/news-resources/about/>, 09.08.2023.
2. A Global View of Animal Experiments 2014. Available at: https://www.lushprize.org/wp-content/uploads/Global_View_of-Animal_Experiments_2014.pdf, 09.08.2023.
3. Animal research statistics for Great Britain, 2022. Available at: <https://www.understandinganimalresearch.org.uk/news/animal-research-statistics-for-great-britain-2022>, 09.08.2023.
4. Animal Use Statistics. Available at: <https://www.hsi.org/news-resources/statistics/>, 09.08.2023.
5. European Directive 2010/63. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:276:0033:0079:en:PDF>, 09.08.2023.
6. Guide for the care and use of laboratory animals. Available at: <https://grants.nih.gov/grants/olaw/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf>, 08.08.2023.
7. Global ban on animal testing: where are we in 2019? Available at: [cosmeticsdesign-europe.com, 2019.,09.08.2022.](https://cosmeticsdesign-europe.com/2019/09/08/2022)
8. Handbook of Animal Models of Infection. Chapter 1 – Early History of Animal Models of Infection // Academic press. 1999. 1136.
9. MELLOR, D.J.; BEAUSOLEIL, N.J.; LITTLEWOOD, K.E.; MCLEAN, A.N.; MCGREEVY, P.D.; JONES, B.; WILKINS, C. The 2020 Five Domains Model: Including Human–Animal Interactions in Assessments of Animal Welfare. *Animals* 2020, 10, 1870.
10. MURNAGHAN, I. (2016). *Using Animals for Testing: Pros Versus Cons*. [online] Aboutanimal-testing.co.uk. Available at: <http://www.aboutanimaltesting.co.uk/using-animals-testing-pros-versus-cons.html>, 08.08.2023.
11. Principles of Laboratory Animal Science. Eds. LFM. Van Zutphen, V. Baumans, A.C. Beynen. – Amsterdam: Elsevier, 2001. - 416 p.
12. TAYLOR K., GORDON N., LANGLEY G., HIGGINS W. (2008) Estimates for Worldwide Laboratory Animal Use in 2005. *Alternatives to Laboratory Animals (ATLA)*, 36(3): 327-342.

13. TURNER P.V., BRAB TH., PEKOW C., VASBINDE M.A. Administration of substances to laboratory animals: routes of administration and factors to consider // J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci. – 2011. – Vol.50. – No.5. – p.600-613.
14. Животные, которые помогают науке. Available at: <http://www.lookatme.ru/mag/live/inspiration-lists/210475-animals-in-labs>.09.08.2023.
15. ЗАПАДНЮК И. П., ЗАПАДНЮК В. И., ЗАХАРИЯ Е. А., ЗАПАДНЮК Б. В. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. -3-е изд., перераб. и доп. Киев: Вища школа. Головное изд-во, 1983.
16. Испытания на животных. Доступно: <https://toolbox.eupati.eu/resources/>. 08.08.2023.
17. КАРКИЩЕНКО, Н. Н. *Альтернативы биомедицины*. Том 1. Основы биомедицины и фармакомоделирования/ Н.Н. Каркищенко. – М.: Изд-во ВПК, 2007. – 320 с
18. КАРКИЩЕНКО Н. Н., ГРАЧЕВ С. В. *Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях* //М.: Профиль–2С. – 2010. – Т. 358. Доступно: <https://www.studmed.ru/karkischenko-n-n-grachev-s-v-red-rukovodstvo-po-laboratornym-zhivotnym-i-alternativnym-modelyam-v-biomedicinskih-tehnologiyah-efeb4fc24cf.html>, 09.08.2023.
19. КОПАЛАДЗЕ Р. А. *Эксперименты на животных и важнейшие достижения в истории биомедицины*. Доступно: <https://naukarus.com/eksperimenty-na-zhivotnyh-i-vazhneyshie-dostizheniya-v-istorii-biomeditsiny>, 09.08.2023.
20. Лабораторная мышь как модельный объект в биологии и экспериментальной медицине. Доступно: <https://scienceforum.ru/2017/article/2017032048>, 08.08.2023.
21. РЕЗНИКОВ А.Г. *Биоэтические аспекты экспериментов на животных* // Клінічна хірургія. – 2010. – № 6. – С. 8–13.
22. Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных 8-е изд. Перевод с англ. Под редакцией, И.В. Белозерцевой, Д.В. Блинова, М.С. Красильщиковой. СПб, 2014: 100.
23. ЧАДАЕВ В. Е. *Модельные объекты в медицине и ветеринарии* //Вісник проблем біології і медицини. – 2012. – Т. 2. – №. 3.