



**ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ**
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΕΣ
ΣΠΟΥΔΕΣ

Ιατρικό τμήμα
σε συνεργασία με
ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΟ ΤΜΗΜΑ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«ΒΙΟΗΘΙΚΟΙ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ ΣΤΗ ΧΡΗΣΗ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΖΩΩΝ ΣΤΗΝ ΕΡΕΥΝΑ»

υπό

Ελένη Ρουσοπούλου

Νοσηλεύτρια

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
Δεοντολογία και Ηθική στις Βιοϊατρικές Επιστήμες

Λάρισα, 2023

Επόπτης:

Φθενάκης Γεώργιος καθηγητής φυσιολογίας της αναπαραγωγής των ζώων στο τμήμα κτηνιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Εξεταστική επιτροπή αποτελούμενη από τρία μέλη :

1. Φθενάκης Γεώργιος καθηγητής φυσιολογίας της αναπαραγωγής των ζώων στο τμήμα κτηνιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
2. Βασίλειος Παπασίρος, Αν. Καθηγητής Παθολογικής Κλινικής, Τμήμα Κτηνιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Δημήτριος Γκουγκουλής, Επ. Καθηγητής Παθολογικής Κλινικής, Τμήμα Κτηνιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

«Bioethical considerations in the use of experimental animals in research»

«Βιοηθικοί προβληματισμοί στην χρήση πειραματόζωων στην έρευνα»

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<i>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</i>	7
<i>ABSTRACT</i>	8
<i>Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή στη μελέτη</i>	9
1.1 Εισαγωγή	9
1.2 Ερευνητικό πρόβλημα	9
1.3 Ερευνητικά ερωτήματα	10
1.4 Σκοπός της έρευνας	10
<i>Κεφάλαιο 2^ο Βιοηθική και έρευνα</i>	11
2.1 Η χρήση των ζώων στη βιοϊατρική έρευνα και σε θέματα βιοηθικής	11
2.2 Η αμφισβήτηση της χρήσης των ζώων στο εργαστήριο	14
<i>Κεφάλαιο 3^ο Βιοηθικές θεωρήσεις στη χρήση πειραματόζωων</i>	16
3.1 Αιτίες, μηχανισμοί και μορφές πόνου στα ζώα	16
3.2 Η μελέτη προβλημάτων στη χρήση πειραματόζωων	18
3.3 Η εκδήλωση και αξιολόγηση του πόνου σε πειραματόζωα	19
3.4 Τα επιστημονικά αποδεκτά ανώτατα όρια	22
3.5 Τρόποι διαχείρισης του πόνου σε πειραματόζωα	24
<i>Κεφάλαιο 4^ο Σύγχρονες ανησυχίες στη χρήση των ζώων εργαστηρίου</i>	25
4.1 Θεωρίες και βιοηθικές τάσεις για τη χρήση πειραματόζωων	25
4.2 Η εφαρμογή εναλλακτικών μεθόδων βιοϊατρικής έρευνας	27
4.3 Νομοθεσία για τη χρήση πειραματόζωων σε εργαστήρια	27
4.4 Οι βασικές αρχές και η σημασία της ανάλυσης κόστους-οφέλους	29
4.5 Κριτική προσέγγιση στη χρήση πειραματόζωων	31
<i>Κεφάλαιο 5 Μεθοδολογία έρευνας</i>	33
5.1 Βιβλιογραφική αναζήτηση	33
<i>Κεφάλαιο 6^ο Αποτελέσματα βιβλιογραφικής αναζήτησης</i>	34
<i>Κεφάλαιο 7^ο Συζήτηση</i>	35

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θέλω ιδιαίτερα να ευχαριστήσω τον καθηγητή και την οικογένειά μου για την υποστήριξή τους κατά τη διάρκεια των σπουδών μου.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μελέτη αυτή επικεντρώνεται στα βιοηθικά ζητήματα που διέπουν τα πειράματα σε ζώα και στα ηθικά διλήμματα που προκύπτουν κατά τη διαδικασία αυτή. Σε πολλούς τομείς της επιστήμης, ιδίως στη βιοϊατρική, η πειραματική έρευνα με τη χρήση πειραματόζωων είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη και την εξέλιξη. Η χρήση πειραματόζωων για τη μελέτη ζωτικών φαινομένων και την προαγωγή της υγείας των ανθρώπων και των ζώων αποτελεί καθιερωμένη πρακτική στη βιολογία, την ιατρική και την κτηνιατρική.

Από όλες τις χρήσεις των ζώων, η χρήση των ζώων ως πειραματόζωα είναι ένα από τα πιο αμφιλεγόμενα ζητήματα στη σύγχρονη κοινωνία. Σήμερα, η χρήση των ζώων για ερευνητικούς σκοπούς ελέγχεται όλο και περισσότερο από το κοινό, τους χρηματοδότες της έρευνας και τις ρυθμιστικές αρχές.

Συμπερασματικά, η έντονη ανησυχία για την ευημερία των πειραματόζωων και η εισαγωγή της έννοιας των δικαιωμάτων των ζώων οδήγησαν σε αυξημένο ενδιαφέρον για ηθικά ζητήματα. Η ανάγκη σεβασμού όλων των έμβιων όντων ανταγωνίζεται τη σημασία της ανθρώπινης υγείας και την αξία της επιστημονικής γνώσης.

Λέξεις κλειδιά: Βιοηθική, ζώα, πειράματα, ιατρική, πόνος, σεβασμός δικαιωμάτων, εργαστήρια, ανθρώπινη υγεία.

ABSTRACT

This study focuses on the bioethical problems associated with animal experimentation and the ethical dilemmas that arise in this process. As mentioned before in many fields of science, especially biomedicine, it has been proven that laboratory research involving laboratory animals is important for development and evolution. Studying biological phenomena on laboratory animals and drawing conclusions to improve human and animal health is standard practice in biology, medicine and veterinary medicine.

From the study as a whole, laboratory animals are one of the most controversial issues in modern society. Today, the use of animals for research purposes is coming under increasing scrutiny from the public, research funders, and regulatory agencies.

In conclusion, it can be argued that the strong concern for the welfare of laboratory animals and the introduction of the concept of animal rights has led to greater attention to ethical issues. The need to respect all living organisms competes with the importance of human health and the value of scientific knowledge.

Key words: Bioethics, animals, experiments, medicine, pain, respect for rights, laboratories, human health.

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή στη μελέτη

1.1 Εισαγωγή

Η χρήση πειραματόζωων, όπως και κάθε άλλη επιστημονική δραστηριότητα, υπόκειται πάντοτε σε γενικούς κανόνες που εγγυώνται την εγκυρότητα των ερευνητικών δραστηριοτήτων, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης ορθών μεθόδων και της αξιοπιστίας και αναπαραγωγιμότητας των αποτελεσμάτων. Από τα μέσα του 20ου αιώνα, οι ίδιοι οι επιστήμονες (μέσω των επιτροπών δεοντολογίας τους) θέσπισαν σαφείς και ρητούς κανόνες για τα πειράματα σε ζώα, ανταποκρινόμενοι στις κοινωνικές απαιτήσεις. Η συνεπής υιοθέτηση αυστηρών βιοηθικών αρχών για τα πειράματα σε ανθρώπους στην ιατρική καταγράφεται από τον Δεύτερο Παγκόσμιο Πόλεμο. Κατ' αναλογία, παρόμοιοι βιοηθικοί προβληματισμοί σχετικά με τη χρήση πειραματόζωων έχουν αναπτυχθεί στην ανθρώπινη κοινότητα στην έρευνα, όπου είναι σημαντικό να διεξάγεται η έρευνα με τρόπο που να διασφαλίζει την ευημερία των υποκειμένων (Franco 2013- Burma 2017).

Η χρήση των πειραματόζωων αποτελεί κεντρικό ηθικό δίλημμα σε έναν τομέα όπου υπάρχει έντονη συζήτηση σχετικά με τη χρήση των ζώων στη βιοϊατρική έρευνα και τον σκοπό που εξυπηρετούν για την ανθρωπότητα. Από τη μία πλευρά, τα ζώα βιώνουν πόνο και μπορεί να υποφέρουν (σε διαφορετικό βαθμό και σοβαρότητα) κατά τη διάρκεια της πειραματικής έρευνας. Από την άλλη πλευρά, η έρευνα που αποσκοπεί στην προστασία της υγείας ζωικών ειδών, όπως ο άνθρωπος και τα κατοικίδια ζώα, μπορεί να απαιτεί ή να μην απαιτεί δοκιμές σε ζώα (Svendsen et al., 2017. Burma, 2017).

1.2 Ερευνητικό πρόβλημα

Το ερευνητικό πρόβλημα που διερευνάται στην παρούσα μελέτη είναι η σημασία της βιοηθικής στη χρήση πειραματόζωων και οι ηθικές ανησυχίες που προκύπτουν από αυτή.

1.3 Ερευνητικά ερωτήματα

Μέσω της θεωρητικής προσέγγισης του ερευνητικού θέματος προκύπτουν διάφορα ερευνητικά ερωτήματα

- Κατά πόσον επιτρέπεται η πρόκληση πόνου στα ζώα κατά τη διεξαγωγή της έρευνας
- Εάν υπάρχουν αποτελέσματα ή πρόοδοι που ενθαρρύνουν την απόκτηση ενός ευρέος σώματος γνώσεων.
- Κατά πόσον η εξεύρεση εναλλακτικών λύσεων στη χρήση ζώων, ιδίως θηλαστικών, παραμένει έγκυρος στόχος για τον ερευνητή
- Εάν έχει μειωθεί ο αριθμός των ζώων που χρησιμοποιούνται στα πειράματα
- Εάν έχουν γίνει βελτιώσεις στα πειραματικά πρωτόκολλα για τη μείωση της ταλαιπωρίας των ζώων

1.4 Σκοπός της έρευνας

Σκοπός της μελέτης είναι να αναδείξει τη χρήση των ζώων στη βιοϊατρική έρευνα μέσα από το πρίσμα της βιοηθικής

Κεφάλαιο 2 ° Βιοηθική και έρευνα

2.1 Η χρήση των ζώων στη βιοϊατρική έρευνα και σε θέματα βιοηθικής

Η χρήση ζωικών ειδών από τον άνθρωπο για διάφορους σκοπούς, συμπεριλαμβανομένης της εργασίας, της παραγωγής τροφίμων και των κατοικίδιων ζώων, έχει καταγραφεί εδώ και χιλιάδες χρόνια. Τα ζώα που χρησιμοποιούνται για επιστημονικούς σκοπούς είναι γνωστά ως "πειραματόζωα" ή "πειραματόζωα" (Hau 2008, Rand 2008).

Ουσιαστικά, τα πειραματόζωα χρησιμοποιούνται ως ζωικά μοντέλα για τη μελέτη βιολογικών διεργασιών που μπορούν να συμβούν με παρόμοιο ή παρόμοιο τρόπο στον άνθρωπο ή/και σε άλλα είδη ζώων υπό ελεγχόμενες εργαστηριακές συνθήκες. Ως ζωικά μοντέλα επιλέγονται είδη ζώων με κύρια ή αποκλειστική χρήση ως πειραματόζωα (π.χ. αρουραίοι) ή με άλλο πρωταρχικό σκοπό (Baumans 2005, Hau, 2008 , Rand 2008, Andersen and Winter 2017).

Στον πίνακα 1 παρατίθενται τα είδη πειραματόζωων που χρησιμοποιηθεί στην έρευνα (National Research Council 2009, Smith et al. 2011, Wilson-Sanders 2011).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Τα είδη ζώων εργαστηρίου (U.S. Congress 1986, Baumans V 2005, U.S. National Research Council 2009, Smith SA και συν. 2011, Wilson-Sanders SE 2011).	
ΑΣΠΟΝΑΥΛΑ	ΣΠΟΝΑΥΛΩΤΑ
1. ΠΡΩΤΟΖΩΑ πχ. <i>Paramecium</i> , <i>Amoeba</i>	1. ΨΑΡΙΑ - άγρια, πχ. μύραινα - χονδριχθύες, πχ. καρχαρίες - οστειχθύες
2. PORIFERA πχ. σπόγγιοι	2. ΑΜΦΙΒΙΑ - βατράχια, πχ. <i>Rana spp.</i> - φρόνοι, πχ. <i>Xenopus spp.</i> - σαλαμάνδρες
3. COELENTERATE πχ. ύδρα και μέδουσες	3. ΕΡΠΕΤΑ - χελώνες - κροκόδειλοι - αλιγάτορες - φίδια - σαύρες
4. ΠΛΑΤΥΕΛΜΙΝΘΕΣ πχ. <i>Planaria</i>	4. ΠΤΗΝΑ - ορτύκια - ορνιθοειδή - περιστερόμορφα - πάπιες
5. ΔΑΚΤΥΛΙΟΣΚΩΛΗΚΕΣ πχ. γαιοσκώληκες, βδέλλες	5. ΘΗΛΑΣΤΙΚΑ
6. ΝΗΜΑΤΩΔΗ πχ. <i>Caenorhabditis elegans</i>	α. ΝΥΧΤΕΡΙΔΕΣ
7. ΜΑΛΑΚΙΑ α. Γαστερόποδα, πχ. σαλιγκάρια β. Δίθυρα, πχ. μύδια γ. Κεφαλόποδα πχ. καλαμάρια, χταπόδια	β. ΤΡΩΚΤΙΚΑ - μύες, επίμυες, χάμιστερ, γερβίλοι, - τνδικά χοιρίδια, σκίουροι
8. ΑΡΘΡΟΠΟΔΑ α. Limulus , πχ. πεταλοειδή καβούρια β. Αραχνοειδή: αράχνες, κρότωνες, ακάρεα, σκορπιοί γ. Οστρακόδερμα: <i>Daphnia</i> , γαρίδες, καραβίδες δ. Έντομα: - τριζόνια - κατσαρίδες - <i>Drosophila</i> (μύγα των φρούτων) - ψείρες - σκαθάρια - σκώροι - πεταλούδες	γ. ΚΟΥΝΕΛΙΑ
9. ΕΧΙΝΟΔΕΡΜΑ πχ. αχινοί	δ. ΑΡΜΑΝΤΙΑΟ
	ε. ΣΑΡΚΟΦΑΓΑ - σκύλοι, - γάτες, - νυφίτσες
	στ. ΟΠΛΗΦΟΡΑ - βοοειδή, πρόβατα, αίγες, - χοίροι - υποειδή
	ζ. ΘΑΛΑΣΣΙΑ ΘΗΛΑΣΤΙΚΑ δελφίνια, φάλαινες, φώκιες, θαλάσσιοι λέοντες
	η. ΠΡΩΤΕΥΟΝΤΑ πχ. πίθηκοι, μπαμπούνοι, χιματζήδες

Πηγή: Wilson-Sanders 2011

Σήμερα χρησιμοποιούνται 120 εκατομμύρια πειραματόζωα κάθε χρόνο και ο αριθμός αυτός αυξάνεται συνεχώς. Τα ζωικά μοντέλα μπορεί να είναι "ερευνητικά μοντέλα" με στόχο την κατανόηση των βιολογικών μηχανισμών, είτε αυτοί αφορούν βασικές φυσιολογικές λειτουργίες είτε ανώμαλες βιολογικές λειτουργίες.

Το 1959, οι Russell και Birch εισήγαγαν την αρχή "3R" (replace, reduce and refine) στη βιοϊατρική έρευνα με χρήση ζώων. Έκτοτε και μέχρι σήμερα παραμένει η αδιαμφισβήτητη βάση για την επιστημονική έρευνα με ζώα. (Allen et al. 2017)

Η αρχή της υποκατάστασης υποστηρίζει τη χρήση μη ζωικών εναλλακτικών λύσεων στην έρευνα. Είναι η χρήση μεθόδων που δίνουν εξίσου αξιόπιστα αποτελέσματα χωρίς τη χρήση πειραματόζωων. Η υποκατάσταση μπορεί να πραγματοποιηθεί *in vivo* με τη χρήση ανθρώπινων εθελοντών, καθώς και *in vitro* και *in silico* με τη χρήση ρομποτικών μοντέλων. Η έννοια της υποκατάστασης περιλαμβάνει επίσης τεχνικές *in vivo* με τη χρήση φυλογενετικά κατώτερων ζωικών οργανισμών (αντί για θηλαστικά) που έχει αποδειχθεί ότι έχουν ελλιπή αντίληψη του πόνου. Σε αυτά περιλαμβάνονται διάφορα είδη ψαριών (συνήθως χρησιμοποιείται το "ψάρι ζέβρα"), καθώς και διάφορα είδη ασπόνδυλων (Bronstad et al 2016).

Η αρχή της μείωσης αποσκοπεί στην ελαχιστοποίηση του αριθμού των ζώων που χρησιμοποιούνται σε πειραματικές μελέτες. Αναφέρεται σε μια μέθοδο που χρησιμοποιεί λιγότερα ζώα και αυξάνει τον όγκο των πληροφοριών που μπορούν να συλλεχθούν ανά ζώο, οδηγώντας σε πιο αξιόπιστα αποτελέσματα. Η μείωση του αριθμού των χρησιμοποιούμενων ζώων μπορεί να επιτευχθεί με την προσεκτική ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, τον ακριβή καθορισμό των παραμέτρων της μελέτης, τον σχεδιασμό του πρωτοκόλλου της μελέτης και την επιλογή του κατάλληλου στατιστικού λογισμικού για την ανάλυση των αποτελεσμάτων (Bronstad et al 2016).

Έχουν την ελευθερία να επιδεικνύουν φυσιολογική συμπεριφορά, ανάλογα με το είδος του ζώου: παροχή χώρου και εγκαταστάσεων επαρκούς επιπέδου ώστε τα ζώα να μπορούν να συμπεριφέρονται φυσιολογικά όταν είναι ξύπνια και σε κατάσταση ανάπαυσης (Tannenbaum and Bennett 2015, Burma 2017, Cheluvappa et al 2017).

Η ανάπτυξη δεοντολογικών αρχών για τη χρήση των πειραματόζωων στην επιστημονική έρευνα οδήγησε σταδιακά στην ανάπτυξη της επιστήμης των πειραματόζωων από τη δεκαετία του 1950.

(α) συγκριτική βιολογία - ανατομία - φυσιολογία - ανοσολογία - παθολογία των ζώων

(β) την εκτροφή, τη στέγαση, την κτηνιατρική περίθαλψη και, εν γένει, όλες τις μορφές περίθαλψης των πειραματόζωων με γνώμονα την καλή διαβίωσή τους

(γ) τη χρήση αναισθησίας και ευθανασίας, τη χρήση χημικών ουσιών με φαρμακολογικές τοξικές επιδράσεις, χειρουργικών παραγόντων κ.λπ. σε πειραματόζωα.

Στόχος είναι η επίτευξη της βέλτιστης επιστημονικής χρήσης των πειραματόζωων, λαμβάνοντας υπόψη τις τρέχουσες δεοντολογικές και άλλες ηθικές αρχές και σύμφωνα με την ισχύουσα νομοθεσία. Η επιστήμη των εργαστηριακών ζώων είναι ένας δυναμικός και εξελισσόμενος τομέας της βιοϊατρικής, στον οποίο συμμετέχουν επιστήμονες από διάφορους κλάδους (βιολόγοι, κτηνίατροι, ιατροί κ.λπ.) (Hau 2008).

2.2 Η αμφισβήτηση της χρήσης ζώων σε εργαστηριακές συνθήκες

Η χρήση των πειραματόζωων εξακολουθεί να αποτελεί αντικείμενο συζήτησης και διαμάχης μεταξύ των επιστημόνων και του κοινού για θέματα όπως

(α) Κατά πόσον τα πειράματα σε ζώα μπορούν να δικαιολογηθούν από άποψη βιοηθικής.

(β) Εάν ο πειραματισμός σε συγκεκριμένα ζώα μπορεί να δικαιολογηθεί μόνο για βιοηθικούς λόγους- ειδικότερα

(γ) Εάν η χρήση ζώων στη βιοϊατρική έρευνα δικαιολογείται καταρχήν, ποιες είναι οι απαιτήσεις "ηθικής ορθότητας" για την αποφυγή της κατάχρησης ή της παραβίασης των βασικών αρχών της ευζωίας των ζώων;

(δ) πώς να προσδιορίζονται με ακρίβεια και ασφάλεια οι συγκεκριμένες έννοιες της καλής διαβίωσης των πειραματόζωων και της ατομικής τους χρήσης, ανάλογα με τους στόχους των ερευνητικών πρωτοκόλλων που χρησιμοποιούνται κάθε φορά.

Οι παγίδες των παραπάνω ζητημάτων, που προκύπτουν τόσο από τις διαφορετικές προσεγγίσεις στην πρακτική της χρήσης των πειραματόζωων όσο και από τον αντιληπτό σκοπό και τη λογική της χρήσης τους, αναδεικνύονται όλο και περισσότερο και η συζήτηση συνεχίζεται (Griffin et al 2014, Allen et al 2017).

Σε μια προσπάθεια να ξεπεραστεί το δίλημμα μεταξύ της ταλαιπωρίας που προκαλείται σε ένα πειραματόζωο και των αναμενόμενων οφελών, οι φαινομενικά παράδοξοι στόχοι ενός μεγάλου μέρους της σύγχρονης βιοϊατρικής έρευνας. Από τη μία πλευρά, προτείνουν τη μελέτη σοβαρών και επώδυνων ανθρώπινων ασθενειών με τη χρήση ζωικών μοντέλων και, από την άλλη, την επίτευξη αυτού του στόχου χωρίς να προκαλείται έντονος πόνος ή ταλαιπωρία στα πειραματόζωα.

Ο καθορισμός των πειραματικών συνθηκών που θα διευκολύνουν την ολοκλήρωση της παρούσας έρευνας απαιτεί την εξέταση των ακόλουθων ερωτημάτων.

(α) Μηχανισμοί πρόκλησης πόνου (αλλά και οδοί και μηχανισμοί πρόκλησης αναλγησίας).

(β) Η ειδική νευροβιολογία, τα συναισθήματα και η συμπεριφορά των διαφόρων ζωικών ειδών.

γ) Η γενική βιοηθική άποψη της επιστημονικής κοινότητας και της ανθρώπινης κοινωνίας γενικότερα για την ανάγκη διεξαγωγής πειραμάτων σε ζώα σύμφωνα με προκαθορισμένους στόχους (Carbone 2011).

Κεφάλαιο 3^ο Βιοηθικές θεωρήσεις στη χρήση πειραματόζωων

3.1 Αιτίες, μηχανισμοί και μορφές πόνου στα ζώα

Ο πόνος στον άνθρωπο και στα ζώα γίνεται αντιληπτός από τον εγκεφαλικό φλοιό. Ο μηχανισμός πρόκλησης και αναγνώρισης του πόνου σχετίζεται με την αίσθηση μέσω του περιφερικού και του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), περνώντας από τέσσερα στάδια, ξεκινώντας από τη διέγερση συγκεκριμένων περιφερικών υποδοχέων πόνου (αργοϋποδοχείς) στην περιφέρεια (δέρμα, μυοσκελετικό σύστημα) και στα όργανα του σώματος από ερεθίσματα πόνου (μηχανικά, θερμικά, χημικά) και καταλήγοντας στον εγκεφαλικό φλοιό (National Research Council 2009, Jirkof P 2017).

Από την άλλη πλευρά, η επαγωγή πόνου είναι ένας μηχανισμός με τον οποίο το σώμα αντιμετωπίζει τον πόνο μετά από βραχυπρόθεσμη επαφή με έναν δυνητικά επιβλαβή περιβαλλοντικό παράγοντα (π.χ. υψηλή θερμοκρασία) αποφεύγοντας αντανακλαστικά την αιτία που τον προκαλεί. Στην περίπτωση αυτή, ο πόνος ως φυσιολογικός αντανακλαστικός μηχανισμός αντίδρασης ορίζεται ως "φυσιολογικός πόνος", καθώς δεν υπάρχει χρόνος για βλάβη ιστών ή οργάνων μετά την επαφή με το επώδυνο ερέθισμα.

Γενικά, τα διάφορα ερεθίσματα πόνου διεγείρουν τους αλγοϋποδοχείς σε μία ή περισσότερες εστίες χωρίς να προκαλούν ιστική βλάβη ή σε συνδυασμό με ιστικές αλλαγές (όπως φλεγμονή). Στη συνέχεια δημιουργούνται νευρικές ώσεις, που προσπίπτουν στους πρωτογενείς αισθητικούς νευρώνες και φτάνουν στον νωτιαίο μυελό (στην περίπτωση του σώματος) ή στο τρίδυμο νεύρο, το οποίο στη συνέχεια φτάνει στη γέφυρα (στην περίπτωση του κεφαλιού). Φτάνουν στις σωματοαισθητικές περιοχές των εγκεφαλικών ημισφαιρίων και διέρχονται από το κεντρικό νευρικό σύστημα. Εδώ λαμβάνει χώρα η τελική επεξεργασία και εμφανίζεται η αίσθηση του πόνου. Ο πόνος που προκαλείται από τους παραπάνω μηχανισμούς ταξινομείται ως αναλγητικός πόνος, αν και μερικές φορές αναφέρεται ως "φλεγμονώδης πόνος", αν είναι αποτέλεσμα φλεγμονής των ιστών (US National Research Council, 2009).

Εκτός από τον αναλγητικό πόνο στα ζώα, υπάρχει και ο νευροπαθητικός πόνος, ο οποίος δεν περιλαμβάνει τη διέγερση των υποδοχέων του πόνου, αλλά μάλλον περιλαμβάνει περιφερική ή κεντρική δυσλειτουργία. Είναι επίσης ένας μικτός τύπος πόνου, που συνδυάζει τη διέγερση των αργοϋποδοχέων και την περιφερική ή κεντρική δυσλειτουργία (US National Research Council 2009).

Σε γενικές γραμμές, οι μορφές πόνου περιλαμβάνουν (MacArthur, & Sun, 2020):

A) Πόνος: Ο πόνος αρχίζει με την ενεργοποίηση των υποδοχέων του πόνου λόγω μιας παθολογικής κατάστασης, όπως ένα επώδυνο ερέθισμα ή μια φλεγμονή. Ταξινομείται ως εξής.

A1) Πόνος στο σώμα: συχνά συνοδεύεται από σαφώς καθορισμένα συμπτώματα και περιγράφεται ως - επιφανειακός πόνος στο σώμα που προέρχεται από το δέρμα - βαθύς πόνος στο σώμα που προέρχεται από τους μύες, τα οστά, τις αρθρώσεις και τους συνδέσμους.

A2) Σπλαχνικός πόνος: πόνος που προέρχεται από τα εσωτερικά όργανα.

B) Νευροπαθητικός πόνος Ο νευροπαθητικός πόνος μπορεί να εμφανιστεί όταν το νευρικό σύστημα έχει υποστεί βλάβη ή δυσλειτουργία (LaFollette, et al 2020).

Η έκτοπη δραστηριότητα των προσαγωγών νεύρων, η περιφερική ή κεντρική ευαισθητοποίηση, η μειωμένη αναστολή της φθίνουσας ροής και η μη φυσιολογική μικρογλοιακή ενεργοποίηση είναι πιθανώς οι κύριοι ενεργοποιητικοί μηχανισμοί. Ο νευροπαθητικός πόνος μπορεί να είναι συνεχής ή διαλείπων. Μπορεί να εμφανιστεί αυθόρμητα (δηλαδή απουσία ερεθίσματος) ή ως δυσανάλογη αντίδραση σε ένα επώδυνο ερέθισμα και μπορεί να επιμένει ακόμη και μετά την παύση του επώδυνου ερεθίσματος. Ο νευροπαθητικός πόνος που προκαλείται από επώδυνα ερεθίσματα μπορεί να ταξινομηθεί περαιτέρω σε υπερευαίσθησία (πόνος που προκαλείται από ευαίσθησία σε καθαρά επώδυνα ερεθίσματα) και αλλοδυνία (πόνος που προκαλείται από ερεθίσματα που δεν είναι φυσιολογικά επώδυνα).

Γ) Σύνθετος πόνος Ο όρος "σύνθετος πόνος" χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο για ορισμένες κλινικές καταστάσεις όπως ο πόνος στην πλάτη, ο καρκίνος και ο μετεγχειρητικός πόνος. Ο σύνθετος πόνος μπορεί να οφείλεται στις ταυτόχρονες

επιδράσεις της νευροπάθειας και της αλγεστερόνης ή μπορεί να οφείλεται σε εντελώς ανεξάρτητους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, διακριτούς από τον πόνο και τη νευροπάθεια".

Οι καταστάσεις που μπορεί να προκαλέσουν πόνο στα πειραματόζωα κατά τη διάρκεια της βιοϊατρικής έρευνας περιλαμβάνουν.

(α) Πόνος που προκαλείται από ασθένεια ή τραύμα που δεν σχετίζεται με την έρευνα.

(β) Επώδυνες και κτηνιατρικές επεμβάσεις, όπως ευνουχισμός, εξαγωγή δοντιών, τομή αυτιών, εμφύτευση μικροτσιπ, τοποθέτηση καθετήρα, ένεση ουσιών και άλλες επεμβάσεις που πραγματοποιούνται κατά την εκμετάλλευση και την προετοιμασία για δοκιμές).

(γ) Ο πόνος είναι υποπροϊόν της έρευνας. Ο πόνος είναι συνέπεια της φύσης της πειραματικής έρευνας και όχι υποπροϊόν της έρευνας.

(β) επίμονος πόνος: πόνος που διαρκεί από ημέρες έως εβδομάδες και προκαλείται από μηχανισμούς άλλους από εκείνους που προκαλούν άμεσο ή μετεγχειρητικό πόνο.

γ) Χρόνιος πόνος: πόνος που είναι μακροχρόνιος, διαρκεί για εβδομάδες, μήνες ή χρόνια και μπορεί να είναι δύσκολο να αντιμετωπιστεί κλινικά τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ζώα.

3.2 Η μελέτη προβλημάτων στη χρήση πειραματόζωων

Ο πόνος αποτελεί μείζον πρόβλημα στην κλινική ιατρική και υπάρχει επείγουσα ανάγκη για την ανάπτυξη αποτελεσματικότερων μεθόδων διάγνωσης και θεραπείας.

Η κλινική ανάγκη για εντατική θεραπεία κατά τη διάρκεια της εξέλιξης της νόσου στον έλεγχο του ανθρώπινου πόνου οδήγησε στην ανάπτυξη μηδενικών ζωικών μοντέλων οξέος πόνου και σε μια έκρηξη προκλινικών ζωικών μοντέλων πόνου που εστιάζουν στον επίμονο και χρόνιο πόνο (Franco, et al 2018).

Η επιλογή του κατάλληλου ζωικού μοντέλου για τη μελέτη του πόνου καθορίζεται από τη σοβαρότητα και την κλινική εικόνα της νόσου στον άνθρωπο, τις υπάρχουσες γνώσεις σχετικά με τους υποκείμενους αιτιολογικούς μηχανισμούς και τα αναμενόμενα αποτελέσματα των πειραματικών μελετών με τη χρήση συγκεκριμένων ζωικών ειδών. Οι εξελίξεις στις επιστημονικές γνώσεις σχετικά με τον οξύ και χρόνιο πόνο (αιτιολογία, κλινικές εκδηλώσεις, επιπλοκές, φάρμακα και σχήματα ελέγχου) και η χρήση πιο εξελιγμένων ερευνητικών μεθόδων θα συνεχίσουν αναμφίβολα να ενθαρρύνουν την ανάπτυξη νέων ζωικών μοντέλων (Burma 2017).

Σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις, η πρόκληση πόνου στα πειραματόζωα είναι σκόπιμη από την πλευρά του ερευνητή και η χρήση της αμφισβητείται σοβαρά για βιοηθικούς λόγους.

3.3 Η εκδήλωση και αξιολόγηση του πόνου σε πειραματόζωα

Η αναγνώριση του πόνου και η εκτίμηση της έντασής του είναι απαραίτητη για την αποτελεσματική διαχείριση του πόνου. Χωρίς αξιολόγηση της έντασης του πόνου, δεν είναι δυνατή η επιλογή επαρκώς ισχυρών αναλγητικών, η αποτελεσματικότητά τους μπορεί να αμφισβητηθεί και δεν μπορεί να διασφαλιστεί η βέλτιστη θεραπεία. Στους ανθρώπους, η αυτοαναφερόμενη αξιολόγηση του πόνου αποτελεί το "χρυσό πρότυπο" με βάση το οποίο αξιολογούνται άλλες μέθοδοι αξιολόγησης, αλλά ακόμη και αυτή η μέθοδος έχει περιορισμούς και προκαταλήψεις. Επιπλέον, στα ζώα, τα άτομα που δεν μπορούν να εκφραστούν (π.χ. μικρά παιδιά και άτομα με γνωστικές αναπηρίες) απαιτούν διαφορετικό εργαλείο αξιολόγησης. (Ernst et al., έως το 2020).

Η ικανότητα αξιολόγησης του πόνου στα πειραματόζωα μπορεί να βελτιωθεί με την ανάπτυξη αντικειμενικών συστημάτων που εφαρμόζονται σε συγκεκριμένα είδη και θεραπείες. Ορισμένα τέτοια συστήματα βρίσκονται υπό ανάπτυξη και ορισμένα έχουν ήδη φτάσει σε ένα στάδιο όπου μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση του πόνου αυτού (εφαρμόσιμα σε ένα ευρύ φάσμα καταστάσεων).

Τα ζώα που βιώνουν πόνο έχουν μειωμένο επίπεδο συνολικής δραστηριότητας, όπως παρατηρήθηκε, για παράδειγμα, σε ποντίκια μετά από χειρουργική επέμβαση. Έχει προταθεί ότι ο πόνος μπορεί να εκτιμηθεί από τις μεταβολές του καρδιακού ρυθμού, του αναπνευστικού ρυθμού και της αρτηριακής πίεσης, αλλά αυτές οι κλινικές παράμετροι είναι συχνά αναξιόπιστες και μη ειδικές.

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, οι μέθοδοι αξιολόγησης του πόνου στα πειραματόζωα παραμένουν υποκειμενικές και βασίζονται σε μεγάλο βαθμό σε προκατασκευασμένες αντιλήψεις για την εμφάνιση και τη συμπεριφορά ενός ζώου ως απάντηση στον πόνο (Kaliyaperumal , et al. 2020).

Εκτός από την έλλειψη γνωστών αποτελεσματικών μεθόδων αξιολόγησης του πόνου, οι μελέτες συχνά συνταγογραφούν αναλγητικά χωρίς να επιχειρείται η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητάς τους. Για παράδειγμα, μια πρόσφατη βρετανική μελέτη σχετικά με τη διαχείριση του πόνου σε πειραματόζωα διαπίστωσε ότι, αν και όλα τα κέντρα που συμμετείχαν στη μελέτη χρησιμοποιούσαν αναλγητικά, λίγα χρησιμοποιούσαν μεθόδους αξιολόγησης του πόνου για τον προσδιορισμό της αποτελεσματικότητας της θεραπείας (Kaliyaperumal , et al. to 2020).

Υπάρχουν περιορισμοί στη χρήση αναλγητικών. Ορισμένα αναλγητικά, ιδίως τα οπιοειδή, προκαλούν σημαντικές αλλαγές στη συμπεριφορά σε υγιή, ανώδυνα ζώα. Από την άλλη πλευρά, τα ΜΣΑΦ έχουν μικρή επίδραση στη συμπεριφορά υγιών, ανώδυνων ζώων, οπότε η χρήση αυτών των αναλγητικών δεν επιδεινώνει το πρόβλημα. Είναι επίσης πιθανό ότι κάποιος μετεγχειρητικός πόνος στα τρωκτικά μπορεί να επιμένει μόνο για 6-8 ώρες μετά την επέμβαση (He, et al, 2020).

Η επίδραση των αναλγητικών στο μετεγχειρητικό σωματικό βάρος δεν είναι επίσης πάντα εύκολο να ερμηνευθεί. Σε ορισμένες μελέτες, τα ζώα που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση και δεν έλαβαν μετεγχειρητική αναλγησία πήραν βάρος εντός δύο έως τριών ημερών από την πρώτη δυνητικά ευεργετική επίδραση.

Οι αρχικές μελέτες που χρησιμοποίησαν τη βουπρενορφίνη ως αναλγητικό ήταν ασαφείς. Μεταγενέστερες μελέτες που χρησιμοποίησαν καρβοπροφαίνη και κετοπροφαίνη ήταν επιτυχείς στον εντοπισμό της συμπεριφοράς που διακρίνει (1) τους αρουραίους που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση από τους αρουραίους

που βρίσκονται απλώς υπό αναισθησία και (2) τους αρουραίους που λαμβάνουν μετεγχειρητική αναλγησία από τους αρουραίους που δεν τη λαμβάνουν. Όταν το έμπειρο προσωπικό (κτηνιατρικοί νοσηλευτές, ερευνητές και κτηνίατροι) είδε για πρώτη φορά τα βίντεο αυτών των ζώων, δεν μπόρεσε να αναγνωρίσει σωστά τις ομάδες θεραπείας. Ωστόσο, αφού παρακολούθησαν μια σύντομη επίδειξη της βασικής συμπεριφοράς, η ικανότητά τους να διακρίνουν μεταξύ αναισθητοποιημένων και μη αναισθητοποιημένων ζώων βελτιώθηκε σημαντικά. Οι μελέτες αυτές δείχνουν ότι οι βασικές συμπεριφορές μπορούν να προσδιοριστούν και να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση του πόνου. Μελέτες έχουν επίσης δείξει ότι κατά την εισαγωγή νέων τεχνικών, είναι σημαντικό το έμπειρο προσωπικό να λαμβάνει την κατάλληλη εκπαίδευση. Δεν είναι ακόμη σαφές αν οι αλλαγές στη συμπεριφορά των αρουραίων μετά από διάφορες χειρουργικές επεμβάσεις αντιπροσωπεύουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ειδών ή αν οφείλονται σε γενική ανώμαλη συμπεριφορά που σχετίζεται με τον πόνο.

Πρόσφατες μελέτες σε αρουραίους έδειξαν ότι οι αρουραίοι παρουσιάζουν παρόμοιες συμπεριφορικές αλλαγές που σχετίζονται με τον πόνο μετά από χειρουργική επέμβαση στην κοιλιακή χώρα και αυτή η συμπεριφορά μπορεί να αποτελέσει τη βάση για την ανάπτυξη της αξιολόγησης του πόνου σε αρουραίους. Ωστόσο, λόγω των γρήγορων κινήσεων των αρουραίων, οι παρατηρήσεις είναι αναξιόπιστες. Επιπλέον, οι επιδράσεις των αναλγητικών που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτές τις μελέτες ήταν πιο δύσκολο να προβλεφθούν από ό,τι στους αρουραίους, όπως και η επίδραση των οπιοειδών στη συμπεριφορά των φυσιολογικών ζώων, όπως περιγράφεται παραπάνω. Οι μελέτες αυτές αποκάλυψαν επίσης σημαντικές διαφορές στη συχνότητα της συμπεριφοράς που σχετίζεται με τον πόνο σε δύο διαφορετικά στελέχη αρουραίων.

Λίγες προσπάθειες έχουν γίνει για την αξιολόγηση του μετεγχειρητικού πόνου στα κουνέλια. Οι πρώτες προσπάθειες για την ανάπτυξη μεθόδων συμπεριφοράς ήταν ανεπιτυχείς λόγω της αντίδρασης του ζώου στην παρουσία ενός παρατηρητή, και οι μελέτες αυτές ήταν ατελέσφορες. Πιο πρόσφατα, η λεπτομερής αξιολόγηση της συμπεριφοράς πριν και μετά τη χειρουργική επέμβαση με τη χρήση απομακρυσμένων καμερών κατέδειξε σαφώς την αντίχρευση μη φυσιολογικής συμπεριφοράς και τις αλλαγές στη συχνότητα της φυσιολογικής συμπεριφοράς. Το αναλγητικό αποτέλεσμα

ήταν περιορισμένο. Χρειάζεται περαιτέρω έρευνα για να γίνουν σαφείς συστάσεις σχετικά με τη χρησιμότητα αυτών των συμπεριφορών (Kostyshyn et al, 2018).

Το πρόβλημα με αυτά τα σχήματα συμπεριφοράς είναι ότι σε πολλές περιπτώσεις τα ζώα που μελετώνται αναισθητοποιούνται με ένα θεραπευτικό σχήμα (π.χ. ισοφλουράνιο ή σεβοφλουράνιο) και γρήγορα ανακτούν τις αισθήσεις τους. Η καθυστερημένη ανάρρωση ή η παρατεταμένη καταστολή μπορεί να οδηγήσει σε αναξιόπιστες εκτιμήσεις, καθώς τα ζώα δεν παρουσιάζουν συμπεριφορά κατά του πόνου. Μπορεί επίσης να επηρεάζεται από άλλους παράγοντες, όπως ο φόβος ή το άγχος του ζώου ή οι ξαφνικές αλλαγές στη συμπεριφορά μεταξύ διαφορετικών στελεχών (Xiang et al, 2021).

3.4 Τα επιστημονικά αποδεκτά ανώτατα όρια

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η ανάπτυξη των αξιολογήσεων του πόνου βασίζεται ουσιαστικά στη γνώμη των εμπειρογνομόνων των κλινικών γιατρών, χρησιμοποιείται από κλινικούς γιατρούς με τις δικές τους απόψεις και είναι σχεδόν βέβαιο ότι θα οδηγήσει σε αυτοεκτελούμενα συστήματα ανίχνευσης και πρόβλεψης του πόνου, στα οποία χορηγούνται στα ζώα πρόσθετα μέτρα ανακούφισης από τον πόνο. Τα συστήματα αυτά χρειάζονται περαιτέρω ανάπτυξη και επικύρωση σε τυχαιοποιημένες, τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές, καθώς αυτό είναι ένα κοινό πρόβλημα στην καταμέτρηση του πόνου τόσο στα ζώα όσο και στους ανθρώπους (Science, 2019).

Ωστόσο, υπάρχουν σοβαρά ηθικά και πρακτικά προβλήματα με τις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές σε ζώα. Δεδομένου ότι τα περισσότερα συστήματα περιλαμβάνουν κάποια μορφή αξιολόγησης της συμπεριφοράς και ότι τα αναισθητικά και αναλγητικά φάρμακα, ιδίως τα οπιοειδή, μπορούν να μεταβάλουν σημαντικά τη συμπεριφορά φυσιολογικών, μη επώδυνων ζώων, η απουσία κατάλληλων ελέγχων (π.χ. ζώα χωρίς αναισθητικά ή αναλγητικά φάρμακα) μπορεί να οδηγήσει σε εξαιρετικά αμφισβητήσιμα αποτελέσματα. Ωστόσο, για τους ερευνητές που διεξάγουν μελέτες αξιολόγησης του πόνου, οι οποίες συχνά διεξάγονται σε κτηνιατρικές σχολές, η συμπερίληψη τέτοιων ελέγχων μπορεί να αποτελέσει σοβαρό

ηθικό δίλημμα. Οι μελέτες του πόνου σε ανθρώπους απαιτούν πρωτόκολλα διαχείρισης του πόνου, π.χ. τα άτομα που αισθάνονται πόνο πάνω από ένα προκαθορισμένο επίπεδο αποκλείονται από τη μελέτη και τους χορηγούνται αναλγητικά. Η μέθοδος αυτή έχει χρησιμοποιηθεί σε αρκετές κτηνιατρικές κλινικές μελέτες (Aker et al, 2019).

Διαφορετικές μέθοδοι έχουν χρησιμοποιηθεί για ερευνητικούς σκοπούς για τη μέτρηση των παθολογικών αποκρίσεων σε βραχυπρόθεσμα ή μακροπρόθεσμα νοσηρά ερεθίσματα. Η χρήση τους για την αξιολόγηση του πόνου σε άλλες καταστάσεις (π.χ. μετά από χειρουργική επέμβαση) είναι περιορισμένη, αλλά μπορούν να παρέχουν πληροφορίες σχετικά με την πιθανή συμπεριφορά που σχετίζεται με τον πόνο και να βοηθήσουν στην πρόβλεψη των πραγματικών δόσεων αναλγητικών. Μια μέθοδος μέτρησης της άμεσης απόκρισης στον πόνο είναι η εφαρμογή ενός σύντομου νοσηρού ερεθίσματος και η ποσοτικοποίηση της απόκρισης. Η χορήγηση αναλγητικών συνήθως μεταβάλλει αυτή την απόκριση, για παράδειγμα αυξάνοντας τη λανθάνουσα περίοδο μεταξύ του ερεθίσματος και της απόσυρσης του άκρου ή της ουράς. Τέτοιες μέθοδοι έχουν χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της αναλγησίας και την ανίχνευση της υπεραλγησίας μετά από τραυματισμό τόσο σε μεγάλα είδη όσο και σε μικρά πειραματόζωα (Abbott et al.).

Οι μέθοδοι άμεσης απόκρισης στον πόνο έχουν χρησιμοποιηθεί κυρίως ως εργαλείο διαλογής πιθανών αναλγητικών σε προγράμματα ανακάλυψης φαρμάκων και τα αποτελέσματα της μέτρησης του πόνου έχουν χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της δοσολογίας των αναλγητικών για κλινική χρήση σε μεγάλα και μικρά ζώα. Ωστόσο, πρέπει να δίνεται προσοχή στη δοσολογία. Σε μία μελέτη, η κατάλληλη δόση βουπρενορφίνης εκτιμήθηκε με βάση τη δοκιμή tail flick test, με αποτέλεσμα να συνιστάται δόση 0,5 mg/kg σε αρουραίους, η οποία είναι 10 φορές μεγαλύτερη από τη δόση που αποδείχθηκε αποτελεσματική στο σύστημα αξιολόγησης του μετεγχειρητικού πόνου. Είναι σημαντικό να προσεγγίσετε αυτές τις παρεμβάσεις με μεγάλη προσοχή, καθώς οι υψηλές δόσεις αυτού του φαρμάκου μπορεί να οδηγήσουν σε ανεπιθύμητες παρενέργειες.

3.5 Τρόποι διαχείρισης του πόνου σε πειραματόζωα

Διάφορα αναλγητικά χρησιμοποιούνται για την αποτελεσματική ανακούφιση του πόνου χωρίς να παρεμποδίζουν τις πειραματικές εργασίες. Τα αναλγητικά λειτουργούν με διαφορετικούς τρόπους για την ανακούφιση του πόνου.

Η γενική αναισθησία απαιτείται για διαδικασίες που μπορεί να προκαλέσουν περισσότερο από ήπιο ή παροδικό πόνο. Θα πρέπει να χορηγούνται αναλγητικά στα ζώα που ενδέχεται να αισθανθούν πόνο μετά τη διαδικασία. Για την ελαχιστοποίηση του μετεγχειρητικού πόνου, συχνά χορηγούνται αναλγητικά πριν ή αμέσως μετά την επέμβαση (πριν από την αφύπνιση από την αναισθησία). Πρόσθετα αναλγητικά μπορούν να χορηγηθούν σύμφωνα με ένα καθορισμένο πρόγραμμα ή/και με βάση την υποκειμενική εκτίμηση του βαθμού πόνου που βιώνει το ζώο. Στις περισσότερες περιπτώσεις, τα αναλγητικά πρέπει να χορηγούνται με ένεση. Τα αναλγητικά μπορούν επίσης να χορηγηθούν από το στόμα αναμειγνύοντάς τα στο πόσιμο νερό ή την τροφή, αλλά αυτό είναι αναποτελεσματικό εάν το ζώο δεν θέλει να φάει ή να πιει ή εάν το φάρμακο έχει δυσάρεστη γεύση. Ένα λεπτομερές αναλγητικό σχήμα θα πρέπει να περιλαμβάνεται στο σχέδιο του πειράματος για να προβλεφθεί πόσο χειρότερα θα πονάνε τα ζώα μετά την πειραματική θεραπεία (Aker et al. 2019).

Κεφάλαιο 4^ο Σύγχρονες ανησυχίες στη χρήση των ζώων εργαστηρίου

4.1 Θεωρίες και βιοηθικές τάσεις για τη χρήση πειραματόζωων

Η χρήση των ζώων στην ιατρική έρευνα αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα διεθνή ηθικά ζητήματα στη βιολογία και την ιατρική, καθώς η απάνθρωπη μεταχείριση των ζώων κατά τη διάρκεια των πειραμάτων είναι συχνά προβληματική. Σύγχρονοι ερευνητές έχουν επισημάνει ότι υπάρχουν δύο αντιφατικές επιταγές στην επιστήμη σήμερα: από τη μία πλευρά, η ελευθερία της επιστημονικής έρευνας και, από την άλλη, η ανάγκη περιορισμού αυτής της ελευθερίας προς όφελος των ανθρώπων (Hidayat & Wulandari, 2021).

Οι δεοντολογικές πτυχές των πειραμάτων σε ζώα αποτέλεσαν, επομένως, αντικείμενο πολλών συζητήσεων κατά τη διάρκεια των ετών, όχι μόνο εντός της επιστημονικής κοινότητας αλλά και μεταξύ των μελών του κοινού που ενδιαφέρονται για την εν λόγω μεταχείριση των ζώων. Έχει επίσης αποτελέσει τη βάση για την εμφάνιση και την ανάπτυξη του κλάδου της βιοηθικής. Από τη μία πλευρά, καθορίζονται διεθνείς απαιτήσεις για τη μεταχείριση των ζώων, συμπεριλαμβανομένων των ηθικών πτυχών και της συνάφειας με την πειραματική έρευνα, και από την άλλη πλευρά, προσεγγίσεις για την πραγματική χρήση των ζώων σε πειράματα, με βάση τα ηθικά παραδείγματα που επικρατούν σήμερα στην κοινωνία (Laslo, & Baram-Tsabari, 2019).

Η εφαρμοσμένη επιστήμη εξελίσσεται πολύ γρήγορα, απαιτώντας τον πειραματισμό ως επιστημονικό εργαλείο και ως στάδιο για την πρακτική εφαρμογή των αποτελεσμάτων. Η ταχεία ανάπτυξη προϊόντων και τεχνολογιών δημιουργεί ανισότητες και ασυνέπειες για τα ζώα που χρησιμοποιούνται σε πειράματα. (De Setter et al, 2020).

Λόγω των ανωτέρω, τα πειραματόζωα αποτελούν επίσης ζωικά προϊόντα μαζί με τα βοοειδή, τα πουλερικά, τα ψάρια κ.λπ. Οι νέες γνώσεις που οδηγούν στην επιστημονική και τεχνολογική πρόοδο δημιουργούν παγκόσμια (εξελικτικά σημαντικά) οφέλη για τον άνθρωπο, για παράδειγμα στην ανάπτυξη

αποτελεσματικών μεθόδων για την πρόληψη και τη θεραπεία ασθενειών. Ακόμη και αν επιλέξουμε να μην τρώμε κρέας ζώων ή να μην φτιάχνουμε ρούχα και αξεσουάρ από το δέρμα μας, δύσκολα θα επιλέξουμε να μην απολαμβάνουμε τους καρπούς των επιστημονικών επιτευγμάτων. (Fangerau, & Badura-Lotter, 2019).

Τα σημαντικότερα βήματα στα πειράματα σε ζώα είναι η επιλογή και η προετοιμασία των ζώων και η αξιολόγηση της καταλληλότητας του βιομοντέλου για τους σκοπούς και τις συνθήκες του πειράματος. Η έννοια της "πειραματικής καθαρότητας" σε κάθε πειραματική μελέτη προκύπτει από ένα συνδυασμό παραγόντων, συμπεριλαμβανομένης της θεωρητικής και πρακτικής κατάρτισης του πειραματιστή, της διαθεσιμότητας ενός σαφούς πειραματικού σχεδίου και του απαραίτητου πειραματικού εξοπλισμού. Οι σύγχρονοι ερευνητές χρησιμοποιούν τα ζώα ως βιολογικά μοντέλα ή υποκείμενα στα πειράματά τους. Ο όρος βιομοντέλο αναφέρεται σε ένα εικονικό ή υλοποιημένο σύστημα που αναπαριστά τη δραστηριότητα ζωής του ζώου ή του ζωικού βασιλείου που μελετάται και το οποίο μπορεί να αντικατασταθεί για την απόκτηση νέων πληροφοριών με την αναπαραγωγή και τη μελέτη του αντικειμένου (Bowman, 2019).

Τα πειράματα σε ζώα αποτελούν σημαντική πηγή για τη διεύρυνση της γνώσης και την πρόοδο της ιατρικής επιστήμης. Τα θέματα που συζητήθηκαν αντικατοπτρίζουν τα διάφορα ζητήματα που σχετίζονται με τη χρήση ζώων στη βιοϊατρική έρευνα και τον τρόπο με τον οποίο τα ζητήματα αυτά μπορούν να αντιμετωπιστούν εύλογα στα πειράματα (Lipaton et al., 2019).

Σήμερα, υπάρχουν δύο μεγάλες αντιφατικές απαιτήσεις για την επιστήμη: η ελευθερία της επιστημονικής έρευνας και η ανάγκη περιορισμού αυτής της ελευθερίας. Ωστόσο, η επικρατούσα άποψη παραμένει ότι τα πειράματα είναι απαραίτητα για την περαιτέρω ανάπτυξη της βιοϊατρικής, υπό ορισμένες προϋποθέσεις, όπως η ελαχιστοποίηση της ταλαιπωρίας των ζώων και η μείωση του αριθμού των δειγμάτων που συμμετέχουν στα πειράματα. Ως εκ τούτου, οι ερευνητές επιλέγουν τα είδη ζώων με βάση τα γενετικά χαρακτηριστικά, τις πληροφορίες για την υγεία, τα ενδιαφέροντα και τη διατροφή, τα ανατομικά και φυσιολογικά χαρακτηριστικά και την ηλικία, ανάλογα με το ερευνητικό ερώτημα.

Τα τελευταία χρόνια, υπήρξε μια κίνηση προς την κατεύθυνση της εναρμόνισης των προτύπων ποιότητας των ζώων και της δημιουργίας ενιαίων προτύπων για τη ζωική παραγωγή και την αναπαραγωγή. Κατά τον καθορισμό του αριθμού των ζώων που θα χρησιμοποιηθούν σε ένα πείραμα, είναι σκόπιμο να χρησιμοποιείται ένα συγκεκριμένο είδος ζώου για την αποφυγή αναξιπιστίας και δυσκολιών στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων που λαμβάνονται. (Kaushik και Vaswani, 2018).

4.2 Η εφαρμογή εναλλακτικών μεθόδων βιοϊατρικής έρευνας

Τα τελευταία χρόνια, η χρήση εναλλακτικών μεθόδων στις δοκιμές σε ζώα έχει λάβει όλο και μεγαλύτερη προσοχή. Αυτό οφείλεται στις ανησυχίες για την καλή διαβίωση των ζώων και στο αυξανόμενο κόστος απόκτησης και συντήρησης των ζώων. Ωστόσο, ο όρος "υποκατάστατο" έχει προκαλέσει μεγάλη σύγχυση, καθώς υπονοεί την ύπαρξη υποκατάστατων ζώων σε πολλές πειραματικές καταστάσεις. Πράγματι, η υπολογιστική μοντελοποίηση χρησιμοποιείται σπάνια. Η διαθεσιμότητα των υποκατάστατων έχει αυξηθεί με την πάροδο των ετών (Lorenzo, & Neves, 2022).

Τα θηλαστικά είναι προφανείς υποψήφιοι για μελέτες που μπορούν να εφαρμοστούν στον άνθρωπο, καθώς η δομή και η λειτουργία τους είναι πολύ παρόμοιες. Οι αρουραίοι χρησιμοποιήθηκαν λόγω του μικρού μεγέθους τους, της καταλληλότητάς τους για πειράματα και της ευκολίας συντήρησής τους. Ωστόσο, η χρήση κατώτερων σπονδυλωτών, ασπόνδυλων και μικροοργανισμών στη βιοϊατρική έρευνα είναι λιγότερο γνωστή. (Anzar, et al 2020).

Σε αυτόν τον αιώνα, πολλοί οργανισμοί έχουν χρησιμοποιηθεί για την προώθηση της βιοϊατρικής έρευνας (Naval, & Bourne, 2018).

4.3 Νομοθεσία για τη χρήση πειραματόζωων σε εργαστήρια

Σύμφωνα με το νομικό πλαίσιο για την προστασία των ζώων για επιστημονικούς σκοπούς, το οποίο εκπονήθηκε από το Συμβούλιο της Ευρώπης και

τέθηκε σε ισχύ μετά την επικύρωση της Ευρωπαϊκής Σύμβασης, που υπογράφηκε στην Ελλάδα το 1986, τα ζώα που χρησιμοποιούνται για επιστημονικούς σκοπούς πρέπει να προστατεύονται. Η Σύμβαση σχολιάζεται ως εξής.

- (παραλείπεται) Αναγνωρίζουμε ότι έχουμε ηθική υποχρέωση να σεβόμαστε όλα τα ζώα και να λαμβάνουμε σοβαρά υπόψη τον πόνο και τη μνήμη τους.

- [...] Αναγνωρίζοντας ότι, στο πλαίσιο της επιδίωξης της γνώσης, της υγείας και της ασφάλειας, τα ζώα θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για τροφή, ένδυση και μεταφορά, εάν συμβάλλουν θετικά στη γνώση ή εάν έχουν συνολικά ευεργετικό αποτέλεσμα τόσο για τον άνθρωπο όσο και για τα ζώα

- Αποφασίζοντας να περιορίσει τη χρήση ζώων για πειραματικούς και άλλους επιστημονικούς σκοπούς" και "προσπαθώντας να αντικαταστήσει τη χρήση αυτή όπου είναι δυνατόν, ιδίως με την αναζήτηση εναλλακτικών μεθόδων και την εντατικοποίηση της αναζήτησης "τέτοιων εναλλακτικών μεθόδων".

- [...] ... επιθυμούν να θεσπίσουν γενικές διατάξεις για να εξασφαλίσουν την προστασία των ζώων που χρησιμοποιούνται για διαδικασίες που ενδέχεται να προκαλέσουν μόνιμη βλάβη, πόνο, ταλαιπωρία, αγωνία ή αγωνία και να εξασφαλίσουν ότι οι διαδικασίες αυτές ελαχιστοποιούνται όταν είναι αναπόφευκτες". Το παράρτημα Α της πράξης ορίζει ότι τα κράτη μέλη λαμβάνουν μέτρα για την "προστασία των ζώντων ζώων που χρησιμοποιούνται για πειραματικούς και άλλους επιστημονικούς σκοπούς" και "για να εξασφαλίσουν ότι τα ζώα που χρησιμοποιούνται για πειραματικούς και άλλους επιστημονικούς σκοπούς δεν υποβάλλονται σε μόνιμη βλάβη, πόνο, ταλαιπωρία, αγωνία ή αγωνία".

Ως "ζώο" νοείται κάθε σπονδυλωτό ζώο εκτός από τον άνθρωπο, συμπεριλαμβανομένων των αυτόνομων προνυμφών του, ικανών να αναπαράγονται ανεξάρτητα από άλλα κύτταρα, και των εμβρύων. "Προβλεπόμενη χρήση" σημαίνει ότι το ζώο προορίζεται να χρησιμοποιηθεί για αναπαραγωγή ή πώληση, διάθεση, πείραμα ή άλλες επιστημονικές διαδικασίες." "Θεραπεία" σημαίνει "κάθε πειραματική ή άλλη επιστημονική χρήση που είναι πιθανό να προκαλέσει μόνιμη βλάβη, πόνο, ταλαιπωρία ή αγωνία σε ένα ζώο, συμπεριλαμβανομένης κάθε θεραπείας που προκαλεί ή είναι πιθανό να προκαλέσει τη γέννηση ενός ζώου με

τέτοια κατάσταση και είναι αποδεκτή στην τρέχουσα πρακτική για τη θανάτωση και τη σήμανση των ζώων". Αυτό σημαίνει "τον αποκλεισμό των λιγότερο επώδυνων μεθόδων (δηλαδή των "ανθρωπιστικών" μεθόδων)". Η "διαδικασία" αρχίζει όταν το ζώο είναι έτοιμο για χρήση και λήγει "εάν δεν υπάρξει περαιτέρω γνώμη σχετικά με τη διαδικασία" (Επίσημη Εφημερίδα, αριθ. 30, 2015/1992).

Η οδηγία 2010/63/ΕΕ για την τροποποίηση της οδηγίας 86/609/ΕΟΚ για την προστασία των ζώων που χρησιμοποιούνται για επιστημονικούς σκοπούς εκδόθηκε στις 22 Σεπτεμβρίου 2010, επεκτείνοντας την εφαρμογή της στα έμβρυα στα τελευταία στάδια της ανάπτυξης των θηλαστικών, των κεφαλόποδων μαλακίων και των ζώων για εκπαιδευτικούς σκοπούς. Αξιολογεί συστηματικά τον πόνο, την ταλαιπωρία, την αγωνία και τη μακροχρόνια ζημία που προκαλείται στα ζώα, περιορίζει τη χρήση τους και θέτει πρότυπα για τη συντήρηση και τη φροντίδα τους (Kotantula, 2019).

4.4 Οι βασικές αρχές και η σημασία της ανάλυσης κόστους-οφέλους

Τα εργαλεία ανάλυσης κόστους-οφέλους μπορούν να χρησιμοποιηθούν κατά τη διεξαγωγή ερευνών που χρησιμοποιούν πειράματα σε ζώα, μαζί με την εφαρμογή των κανόνων δεοντολογίας και ενός κατάλληλου κανονιστικού πλαισίου. Οι ερευνητές που επιθυμούν να διεξάγουν αυτή την έρευνα θα πρέπει να αποδείξουν ότι έχουν μελετήσει σε βάθος το θέμα προκειμένου να διαπιστώσουν τη δυνατότητα διεξαγωγής της έρευνας αυτής με άλλες μεθόδους που δεν βασίζονται σε ζώα.

Κατά την προετοιμασία των ερευνητικών πρωτοκόλλων, οι ερευνητικές ομάδες πρέπει να αποδεικνύουν ότι έχουν λάβει υπόψη τους τα 3R.

Και δεδομένου ότι είναι αδύνατο να διεξαχθεί έρευνα χωρίς τη χρήση ζώων, η επιλογή ενός συγκεκριμένου ζωικού μοντέλου, η προέλευσή του και ο συνολικός αριθμός των χρησιμοποιούμενων ζώων πρέπει να αιτιολογείται (Liguori et al, 2017). Πριν από τη λήψη της τελικής απόφασης για τη χρήση ζώων πρέπει να διενεργείται ανάλυση κόστους-οφέλους. Η ανάλυση κόστους-οφέλους θα πρέπει να περιλαμβάνει και να αναλύει τρεις βασικές παραμέτρους

- Συνάφεια των στόχων της μελέτης.
- Η σημασία των ερευνητικών στόχων και η αξία των στόχων
- Τα αναμενόμενα αποτελέσματα και η πιθανότητα επίτευξής τους (Griffin et al, 2014).

Το "κόστος" αναφέρεται στον αναμενόμενο πόνο, την ταλαιπωρία και την πιθανή θυσία των ζώων στο πείραμα. Ο όρος "οφέλη" αναφέρεται στα αναμενόμενα οφέλη για τους ανθρώπους, την κοινωνία και το περιβάλλον από την έρευνα και τα αποτελέσματά της. Η ανάλυση κόστους-οφέλους προσδιορίζει τις βλάβες που προκαλούνται στα ζώα που χρησιμοποιούνται στην πειραματική φάση και οδηγεί τους ερευνητές στην αναζήτηση άλλων εναλλακτικών λύσεων για τη μείωση, τον μετριασμό ή την εξάλειψη των βλαβών. Είναι σαφές ότι η χρήση ζώων επιτρέπεται μόνο εάν αποδεικνύεται υπεύθυνα και επιστημονικά ότι τα αναμενόμενα οφέλη υπερτερούν των φυσικών βλαβών που προκαλούνται στα ζώα. Κατά τη φάση σχεδιασμού του πρωτοκόλλου της έρευνας, θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στη μεγιστοποίηση των αναμενόμενων οφελών και στην ελαχιστοποίηση του πόνου και της ταλαιπωρίας που προκαλείται.

Επιπλέον, θα πρέπει να καταγράφονται πληροφορίες σχετικά με την επιλογή των ειδών και τον αριθμό των ζώων που χρησιμοποιήθηκαν, τις λεπτομέρειες των πειραματικών διαδικασιών και μεθόδων, την κτηνιατρική φροντίδα που παρέχεται, ιδίως στην περίπτωση επώδυνων πειραμάτων, και τέλος τη στατιστική χρήση των δεδομένων για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων (Bronstad et al.).

Επιπλέον, η ανάλυση αυτή επιτρέπει τη μέγιστη δυνατή χρήση των ζώων αυτών προς όφελος του ανθρώπου, ενώ η βλάβη θεωρείται ότι είναι απαραίτητη για την επίτευξη του στόχου. Σύμφωνα με την οδηγία 2010/63/EE, η χρήση πειραματόζωων επιτρέπεται εάν έχουν δυνητικά ευεργετικά αποτελέσματα στην έρευνα, την εκπαίδευση, τη δοκιμή φαρμάκων ή τη διάγνωση ασθενειών, αλλά μόνο εάν δεν υπάρχει άλλη εναλλακτική λύση (Bout et al, 2014).

Η ευημερία των ανθρώπων και η ευημερία των ζώων θεωρούνται ηθικά ισοδύναμες. Ωστόσο, στην ανάλυση του πραγματικού κόσμου, τα ανθρώπινα

συμφέροντα υπερισχύουν των συμφερόντων των ζώων. Με άλλα λόγια, η ανάλυση κόστους-οφέλους περιέχει στοιχεία του συμβατισμού, μιας ηθικής θεωρίας που θέτει το ανθρώπινο συμφέρον σε προτεραιότητα (Liguori et al, 2017).

4.5 Κριτική προσέγγιση στη χρήση πειραματόζωων

Η χρήση πειραματόζωων επιτρέπεται ακόμη και σήμερα, παρά τις έντονες διαμαρτυρίες των ακτιβιστών για τα δικαιώματα των ζώων. Υπάρχουν λίγες εξαιρέσεις στη χρήση τους και το κοινό αντιτίθεται σε αυτές. Σε αυτές τις περιπτώσεις, είναι δυνατές εφαρμογές στους τομείς της περιποίησης και των καλλυντικών. (Burma et al., 2017).

Μετά από προσεκτική εξέταση των αρχών της ανάλυσης κόστους-οφέλους, το κόστος, δηλαδή ο πόνος, θα πρέπει να θεωρείται δεδομένο στη βιοϊατρική έρευνα που χρησιμοποιεί πειραματόζωα. Είναι πρακτικά αδύνατο να επιδιώξουμε να μη δώσουμε σχεδόν τίποτα, τουλάχιστον στην έρευνα για τον πόνο στα ζώα. Σε αυτές τις περιπτώσεις, το επίκεντρο είναι η έρευνα για τον πόνο σε πειραματόζωα, οπότε η επιθυμία να αποφευχθεί η πρόκληση πόνου είναι εντελώς αντίθετη από τον αρχικό στόχο (Mogil, et al, 2010).

Ως εκ τούτου, θεωρείται απαραίτητο να αιτιολογηθεί η πρόκληση πόνου στα ζώα αυτά σε σχέση με την αξία των οφελών που αναμένονται από την έρευνα (Laber, et al, 2016).

Η χρήση ζώων θηλαστικών εξακολουθεί να θεωρείται απαραίτητη, καθώς τα αποτελέσματα που προκύπτουν από τέτοιες έρευνες χρησιμοποιούνται καλύτερα για μελέτες σε ανθρώπους. Δεν έχουν βρεθεί λύσεις που να παρέχουν βασικές γνώσεις για τη φλεγμονή, την επούλωση/αναγέννηση των ιστών και άλλους ανοσοπαθολογικούς μηχανισμούς. Ωστόσο, η συμβολή στη βιοασφάλεια και την εγκληματολογία παραμένει σημαντική (Bout, et al, 2014).

Η θεραπεία λοιμωδών και παρασιτικών ασθενειών σε ανθρώπους και κατοικίδια ζώα απαιτεί αξιολόγηση *in vivo* για τον προσδιορισμό της αποτελεσματικότητας και των πιθανών παρενεργειών των φαρμάκων. Ορισμένοι

θεραπευτικοί παράγοντες είναι δραστικοί in vitro και όχι πάντα αποτελεσματικοί in vivo. Επιπλέον, ο συνδυασμός αντιβακτηριακών/αντιπαρασιτικών και ανοσοτροποποιητικών παραγόντων μπορεί να αξιολογηθεί μόνο in vivo, καθώς δεν υπάρχει εναλλακτική λύση για ένα οργανωμένο ανοσοποιητικό σύστημα in vitro. Τα πειράματα που προκαλούν ασθένειες σε πειραματόζωα είναι απαραίτητα για την επίτευξη αυτών των στόχων. Η ύποπτη φλεγμονή ποικίλλει ως προς τον πόνο ανάλογα με τη σοβαρότητα και την εντόπισή της (Bronstad, et al, 2016).

Η έρευνα για τον πόνο στα ζώα παραμένει χρήσιμη για την κατανόηση ορισμένων από τους μηχανισμούς παθογένειας, καθώς και των αποτελεσμάτων και των παρενεργειών της διαχείρισης του πόνου. Ο πόνος είναι ένα σύνθετο και ετερογενές φαινόμενο που διαφέρει από άτομο σε άτομο ανάλογα με τους ιστούς που επηρεάζονται από το παθογόνο, την αιτία του, τη χρονιότητα και τις επιπτώσεις στη συμπεριφορά, τα συναισθήματα και τη συνολική ψυχική υγεία του ασθενούς (Εθνικό Συμβούλιο Ερευνών, 2009).

Κεφάλαιο 5 Μεθοδολογία έρευνας

5.1 Βιβλιογραφική αναζήτηση

Είναι σημαντικό να αιτιολογείται πλήρως η δυνατότητα απομόνωσης των ζώων μεταξύ τους, όπως απαιτείται από τον ερευνητικό σχεδιασμό. Εάν τα ζώα αναμένεται να υποβληθούν σε έντονο πόνο και αγωνία, είναι σημαντικό η ερευνητική ομάδα όχι μόνο να παρέχει ισχυρή επιστημονική αιτιολογία, αλλά και να εξετάζει τη χρήση τεχνικών μείωσης του πόνου και της αγωνία. (Griffin et al 2014, Bronstad et al 2016, Allen et al 2017).

Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει σαφής συνολική επιστημονική ή κοινωνική συναίνεση σχετικά με τον τρόπο αντιμετώπισης του προαναφερθέντος διλήμματος και των συναφών βιοηθικών και πρακτικών ζητημάτων, με έρευνες και αντικρουόμενους ισχυρισμούς από διαφορετικά ρεύματα και φιλοσοφικά κινήματα. (Franco 2013, Bronstad et al 2016, Liguori et al 2017).

Οι επιστήμονες που αναζητούν εναλλακτικές προσεγγίσεις εξετάζουν μη θηλαστικούς οργανισμούς και μη βιολογικές προσεγγίσεις. Για να απαντηθεί αυτό το ερώτημα, είναι πρώτα απαραίτητο να καθοριστεί πώς οι εναλλακτικές προσεγγίσεις μπορούν να αποδώσουν αποτελέσματα στον άνθρωπο και πώς η γνώση των πιο σύνθετων μορφών (οργανισμοί, όργανα και ιστοί) μπορεί να προκύψει από την κυτταρική και μοριακή έρευνα. (De Setter et al 2020).

Κεφάλαιο 6^ο Αποτελέσματα βιβλιογραφικής αναζήτησης

Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι ζωικοί οργανισμοί που χρησιμοποιούνται σε πειράματα είναι πολύπλοκα βιολογικά συστήματα με ομοιότητες με το ανθρώπινο σώμα, ιδίως στους τομείς της χημικής σύνθεσης, των αρχών των ομοιοστατικών συστημάτων, της ανάπτυξης, της διεγερσιμότητας και της αυτορρύθμισης. Έτσι, ακόμη και οι πιο πρωτόγονες ιδέες για τη φυσιολογική λειτουργία του ανθρώπινου σώματος, οι οποίες θεωρούνται σήμερα δεδομένες, βασίζονται σε πληροφορίες που προέρχονται από πειράματα που διεξάγονται σε ζώα, σε ζωντανούς ιστούς και ολόκληρους οργανισμούς ή *in vivo*. Η επιλογή των ειδών ζώων εξαρτάται κυρίως από τους στόχους του πειραματιστή. Σε κάθε ερευνητική περίπτωση, είναι απαραίτητη η προσεκτική επιλογή συγκεκριμένων ζώων με βάση τη γνώση των γενετικών χαρακτηριστικών, των παραγόντων αποθήκευσης και διατροφής, των ανατομικών και φυσιολογικών χαρακτηριστικών και της ηλικίας. Για τα πειράματα στο εργαστήριο θα πρέπει να επιλέγονται υγιή ζώα του ίδιου φύλου, σωματικού μεγέθους και ηλικίας. Αποκλίσεις από τον κανόνα αυτό είναι δυνατές μόνο όταν η πειραματική εργασία περιλαμβάνει τη χρήση ζώων διαφορετικού φύλου ή διαφορετικής ηλικίας.

Κεφάλαιο 7^ο Συζήτηση

Σύμφωνα με τις σύγχρονες βιοηθικές απόψεις, η πρόκληση πόνου στα ζώα στο πλαίσιο της επιστημονικής έρευνας είναι αποδεκτή μόνο εάν έχουν καταβληθεί ουσιαστικές προσπάθειες για την ανακούφισή του και τα πιθανά οφέλη είναι πραγματικά ευεργετικά και ωφέλιμα για την ανθρωπότητα.

Πράγματι, η χρήση πειραματόζωων σε διάφορες μελέτες έχει αποφέρει ενθαρρυντικά αποτελέσματα και προόδους, καθώς και εκτεταμένες γνώσεις σχετικά με τους γενετικούς και μοριακούς παθογενετικούς μηχανισμούς, την παθοφυσιολογία του πόνου και την αλληλεπίδρασή του με τη βασική φυσιολογία (π.χ. ενδοκρινικοί μηχανισμοί, ανοσοποιητικό σύστημα) για τις συναισθηματικές καταστάσεις, τη συμπεριφορά και την κοινωνική οργάνωση της ζωής. Έτσι, οι κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους μπορούν να προγραμματιστούν με μεγαλύτερη αξιοπιστία και σαφήνεια σε μεταγενέστερο στάδιο.

Η εξεύρεση εναλλακτικών λύσεων για τη χρήση ζώων, ιδίως θηλαστικών, παραμένει μια πρόκληση για τους ερευνητές, αλλά δεν υπάρχει άμεση δυνατότητα αντικατάστασης όλων των ζώων στην έρευνα και τα πειράματα. Υπήρξαν, ωστόσο, κάποιες επιτυχίες, όπως η ανάπτυξη μοντέλων που δεν αφορούν θηλαστικά, η μείωση του αριθμού των χρησιμοποιούμενων ζώων και η βελτίωση των πειραματικών πρωτοκόλλων για τη μείωση της ταλαιπωρίας των ζώων. Η έρευνα αυτή θα πρέπει να συνεχιστεί, αλλά οι προσδοκίες για ξαφνική επιτυχία θα πρέπει να μετριαστούν από τη γνώση ότι η πρόοδος στον τομέα αυτό είναι αργή.

Βιβλιογραφία

- Abbott, R., Abbott, T. D., Abraham, S., Acernese, F., Ackley, K., Adams, A., ... & Bradaschia, C. (2021). Upper limits on the isotropic gravitational-wave background from Advanced LIGO and Advanced Virgo's third observing run. *Physical Review D*, *104*(2), 022004.
- Aker, M., Altenmüller, K., Arenz, M., Babutzka, M., Barrett, J., Bauer, S., ... & Robertson, R. G. H. (2019). Improved upper limit on the neutrino mass from a direct kinematic method by KATRIN. *Physical review letters*, *123*(22), 221802.
- Allen MJ, Hankenson KD, Goodrich L, Boivin GP, von Rechenberg B. Ethical use of animal models in musculoskeletal research. *J Orthop Res* 2017, *35*: 740-751.
- Andersen ML, Winter LMF. Animal models in biological and biomedical research - experimental and ethical concerns. *An Acad Bras Cienc* 2017 Sep4: 0. doi: 10.1590/0001-3765201720170238
- Anzar, N., Hasan, R., Tyagi, M., Yadav, N., & Narang, J. (2020). Carbon nanotube-A review on Synthesis, Properties and plethora of applications in the field of biomedical science. *Sensors International*, *1*, 100003.
- Błyszczuk, P. (2019). Myocarditis in humans and in experimental animal models. *Frontiers in cardiovascular medicine*, *6*, 64.
- Bonham, V. L., Green, E. D., & Perez-Stable, E. J. (2018). Examining how race, ethnicity, and ancestry data are used in biomedical research. *Jama*, *320*(15), 1533-1534.
- Bout, H. J., van Vlissingen, J., & Karssing, E. D. (2014). Evaluating the ethical acceptability of animal research. *Lab Animal*, *43*(11), 411-414.
- Bowman, M. (2019). Animals, humans and the international legal order: towards an integrated bioethical perspective. In *Animal Welfare and International Environmental Law* (pp. 38-147). Edward Elgar Publishing.

- Brønstad, A., Newcomer, C. E., Decelle, T., Everitt, J. I., Guillen, J., & Laber, K. (2016). Current concepts of harm–benefit analysis of animal experiments–report from the AALAS–FELASA working group on harm–benefit analysis–part 1. *Laboratory animals*, 50(1_suppl), 1-20.
- Burma, N. E., Leduc-Pessah, H., Fan, C. Y., & Trang, T. (2017). Animal models of chronic pain: advances and challenges for clinical translation. *Journal of neuroscience research*, 95(6), 1242-1256.
- Carbone L. Pain in laboratory animals: The ethical and regulatory imperatives. *PLoS One* 2011, 6: e21578
- Cheluvappa R, Scowen P, Eri R. Ethics of animal research in human disease remediation, its institutional teaching; and alternatives to animal experimentation. *Pharmacol Res Perspect* 2017, 5(4). doi: 10.1002/prp2.332.
- David Clark, J., Tawfik, V. L., Tajerian, M., & Kingery, W. S. (2018). Autoinflammatory and autoimmune contributions to complex regional pain syndrome. *Molecular pain*, 14, 1744806918799127.
- De Sutter, E., Zace, D., Boccia, S., Di Pietro, M. L., Geerts, D., Borry, P., & Huys, I. (2020). Implementation of electronic informed consent in biomedical research and stakeholders' perspectives: systematic review. *Journal of medical Internet research*, 22(10).
- Ernst, L., Kopaczka, M., Schulz, M., Talbot, S. R., Zieglowski, L., Meyer, M., ... & Tolba, R. H. (2020). Improvement of the Mouse Grimace Scale set-up for implementing a semi-automated Mouse Grimace Scale scoring (Part 1). *Laboratory animals*, 54(1), 83-91.
- Fangerau, H., & Badura-Lotter, G. (2019). Biomedicine and Bioethics. In *Handbook of Popular Culture and Biomedicine* (pp. 41-55). Springer, Cham.
- Ferdowsian H. Human and animal research guidelines: aligning ethical constructs with new scientific developments. *Bioethics* 2011 25: 472-8.

- Franco NH. Animal experiments in biomedical research: a historical perspective. *Animals (Basel)* 2013; 3: 238-73.
- Franco, N. H., Sandøe, P., & Olsson, I. A. S. (2018). Researchers' attitudes to the 3Rs—An upturned hierarchy?. *PLoS One*, 13(8), e0200895.
- Graham, M. L., & Prescott, M. J. (2015). The multifactorial role of the 3Rs in shifting the harm-benefit analysis in animal models of disease. *European Journal of Pharmacology*, 759, 19-29.
- Griffin, G., Clark, J. M., Zurlo, J., & Ritskes-Hoitinga, M. (2014). Scientific uses of animals: harm-benefit analysis and complementary approaches to implementing the three Rs. *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)*, 33(1), 265-272.
- Hau J. Animal models for human diseases. An overview. In: Conn PM (ed). Sourcebook of models for biomedical research. Humana Press Inc, Totowa, NJ, 2008.
- He, L., He, T., Xing, J., Zhou, Q., Fan, L., Liu, C., ... & Rong, L. (2020). Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes protect cartilage damage and relieve knee osteoarthritis pain in a rat model of osteoarthritis. *Stem cell research & therapy*, 11(1), 1-15.
- Hernandez-Avalos, I., Mota-Rojas, D., Mora-Medina, P., Martínez-Burnes, J., Casas Alvarado, A., Verduzco-Mendoza, A., ... & Olmos-Hernandez, A. (2019). Review of different methods used for clinical recognition and assessment of pain in dogs and cats. *International Journal of Veterinary Science and Medicine*, 7(1), 43-54.
- Hidayat, R., & Wulandari, P. (2021). Bioethical Principles of Use of Experimental Animals in Biomedical Research. *Biomedical Journal of Indonesia*, 7(1), 148-152.
- IASP (2017) "IASP Pain Terminology" Available at : iasp-pain.org

- Kaliyaperumal, S., Wilson, K., Aeffner, F., & Dean Jr, C. (2020). Animal models of peripheral pain: Biology review and application for drug discovery. *Toxicologic pathology*, 48(1), 202-219.
- Kaushik, K., & Vaswani, R. (2018). Research on animals and current UGC guidelines on animal dissection and experimentation: A critical analysis. *Bioethics Update*, 4(2), 119-139.
- Kostyshyn, N., Grzegotsky, M., & Servetnyk, M. (2018). Assessment of structural and functional condition of rats bone tissue under the influence of various parameters of vibration. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*, 31(3), 148-153.
- Laber, K., Newcomer, C. E., Decelle, T., Everitt, J. I., Guillen, J., & Brønstad, A. (2016). Recommendations for addressing harm–benefit analysis and implementation in ethical evaluation–report from the AALAS–FELASA working group on harm–benefit analysis–part 2. *Laboratory animals*, 50(1_suppl), 21-42.
- LaFollette, M. R., Riley, M. C., Cloutier, S., Brady, C. M., O'Haire, M. E., & Gaskill, B. N. (2020). Laboratory animal welfare meets human welfare: A cross-sectional study of professional quality of life, including compassion fatigue in laboratory animal personnel. *Frontiers in Veterinary Science*, 114.
- Laslo, E., & Baram-Tsabari, A. (2019). Expressions of ethics in reader comments to animal experimentation and climate change online coverage. *International Journal of Science Education, Part B*, 9(4), 269-284.
- Liang, H., Jiang, F., Cheng, R., Luo, Y., Wang, J., Luo, Z., ... & He, F. (2021). A high-fat diet and high-fat and high-cholesterol diet may affect glucose and lipid metabolism differentially through gut microbiota in mice. *Experimental Animals*, 70(1), 73-83.
- Liguori, G. R., Jeronimus, B. F., de Aquinas Liguori, T. T., Moreira, L. F. P., & Harmsen, M. C. (2017). Ethical issues in the use of animal models for tissue

- engineering: reflections on legal aspects, moral theory, three rs strategies, and harm–benefit analysis. *Tissue Engineering Part C: Methods*, 23(12), 850-862.
- Lipatov, V. A., Kryukov, A. A., Severinov, D. A., & Saakyan, A. R. (2019). Ethical and legal aspects of in vivo experimental biomedical research. *IP Pavlov Russian Medical Biological Herald*, 27(1), 80-92.
- Lorenzo, C., & Neves, F. (2022). Bioethics and sociology: the place of social studies of science and technology. *Interface-Comunicação, Saúde, Educação*, 27, e220046.
- MacArthur Clark, J. A., & Sun, D. (2020). Guidelines for the ethical review of laboratory animal welfare People’s Republic of China National Standard GB/T 35892-2018 [Issued 6 February 2018 Effective from 1 September 2018]. *Animal models and experimental medicine*, 3(1), 103-113.
- Mogil, J. S., Davis, K. D., & Derbyshire, S. W. (2010). The necessity of animal models in pain research. *Pain*, 151(1), 12-17.
- National Research Council. Committee on Recognition and Alleviation of Pain in Laboratory Animals 2009. *Recognition and alleviation of pain in laboratory animals. Washington (DC): National Academies Press.[Google Scholar]*.
- Navale, V., & Bourne, P. E. (2018). Cloud computing applications for biomedical science: A perspective. *PLoS computational biology*, 14(6), e1006144.
- Rand MS. Selection of biomedical animal models. In: Conn PM (ed). Sourcebook of models for biomedical research. Humana Press Inc, Totowa, NJ, 2008.
- Russell, W. M. S., & Burch, R. L. (1959). *The principles of humane experimental technique*. Methuen.
- Scientific, L. I. G. O., Abbott, B. P., Abbott, R., Abbott, T. D., Abraham, S., Acernese, F., ... & Calloni, E. (2019). Search for the isotropic stochastic background using data from Advanced LIGO’s second observing run. *Physical Review D*, 100(6), 061101.

- Smith SA, Scimeca JM, Mainous ME. Culture and maintenance of selected invertebrates in the laboratory and classroom. *ILAR J* 2011, 52:153-64
- Svendsen O, Sandoe P, Thorn NA. Laboratory animal science, welfare and ethics in pharmacology and toxicology. *Pharmacol Toxicol* 2017, 80: 3-5
- Tannenbaum J, Bennett BT. Russell and Burch's 3Rs then and now: the need for clarity in definition and purpose. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 2015, 54: 120-32.
- U.S. National Research Council, Committee on Recognition and Alleviation of Pain in Laboratory Animals. Recognition and alleviation of pain in laboratory animals. Washington DC: National Academies Press, USA, 2009.
- Wallace, C. K., Bright, L. A., Marx, J. O., Andersen, R. P., Mullins, M. C., & Carty, A. J. (2018). Effectiveness of rapid cooling as a method of euthanasia for young zebrafish (*Danio rerio*). *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 57(1), 58-63.
- Xiang, T., Tao, Z. Y., Liao, L. F., Wang, S., & Cao, D. Y. (2021). Animal Models of Temporomandibular Disorder. *Journal of pain research*, 14, 1415-1431.
- Κωταντούλα, Μ. (2019). Το ηθικό υπόβαθρο για την προστασία των ζώων μέσα από το ισχύον νομικό πλαίσιο.
- Νόμος 2015/1992 ΦΕΚ 30/Α/27.2.1992 Κύρωση της Ευρωπαϊκής Σύμβασης για την προστασία των σπονδυλωτών ζώων που χρησιμοποιούνται για πειραματικούς ή άλλους επιστημονικούς σκοπούς