

Определение критических фаз экспериментальной части научно-исследовательской работы с использованием лабораторных животных: анализ рисков

С. В. Ходько*, М. Н. Макарова, В. Г. Макаров, С. С. Салынов, Н. В. Родионова

Акционерное общество «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ»,
Заводская ул., д. 3, к. 245, г.п. Кузьмоловский, Всеволожский район,
Ленинградская область, 188663, Российская Федерация

Резюме. Критические фазы (этапы) доклинического исследования — процедуры или виды деятельности, точное и правильное исполнение которых является необходимым условием качества, достоверности и надежности получаемых результатов исследования. Российскими и зарубежными стандартами предусмотрено определение критических фаз каждого отдельного исследования службой обеспечения качества на основании проверки протокола (плана) исследования. **Цель работы:** определение критических фаз, характерных для большинства доклинических исследований, и оценка возникающих рисков путем инспектирования. **Материалы и методы:** исследование проведено путем анализа видов и последствий отказов, были проанализированы данные по численным показателям рисков по каждой критической фазе доклинического исследования, определенные экспертами службы обеспечения качества АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ». **Результаты:** установлено, что потенциальным отказом при всех установленных критических фазах является неверное выполнение процедуры, а последствием — получение некачественных данных. Совокупность неверно выполненных процедур по двум и более критическим фазам может представлять собой неприемлемый риск и вести к полной потере или невозможности обработки данных и, как следствие, к необходимости повторения исследования. **Выводы:** наибольший риск выявлен для таких критических фаз, как приготовление и введение готовых доз исследуемых объектов, выполнение физиологических тестов, сбор образцов биоматериала и работа с образцами биоматериала в смежных подразделениях. Обобщая полученные данные по рискам всех критических фаз, можно сделать вывод о том, что воздействие на риск должно представлять собой регулярные инспекции со стороны службы качества и руководителя исследования. Риск каждой критической фазы возможно сделать несущественным, регулируя частоту инспекций. **Ключевые слова:** критические фазы; доклиническое исследование; риск-менеджмент; система менеджмента качества; испытательный центр

Для цитирования: Ходько СВ, Макарова МН, Макаров ВГ, Салынов СС, Родионова НВ. Определение критических фаз экспериментальной части научно-исследовательской работы с использованием лабораторных животных: анализ рисков. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2021;11(3):193–201. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-193-201>

* **Контактное лицо:** Ходько Светлана Владимировна; khodko.sv@doclinika.ru

Determination of the Critical Phases of the Experimental Research Using Laboratory Animals: Risk Analysis

S. V. Khodko*, M. N. Makarova, V. G. Makarov, S. S. Salynov, N. V. Rodionova

Joint Stock Company “Scientific and Production Association ‘HOME OF PHARMACY’”,
3/245 Zavodskaya St., Kuzmolovsky urban-type settlement, Vsevolozhsky district,
Leningrad region 188663, Russian Federation

Abstract. Critical phases (stages) of preclinical studies are those procedures or types of research activities whose accurate and correct implementation is a prerequisite for obtaining valid and reliable results. Russian and foreign standards require determination of the critical phases of each individual study by quality assurance staff based on checking the study protocol (plan). **The aim of the study** was to identify critical phases typical for most preclinical studies, and assess the potential risks during inspections. **Materials and methods:** the study was carried out by analysing the types and consequences of failures. Numerical parameters of risks were analysed for each critical phase of the preclinical study identified by quality officers of the Joint Stock Company “Scientific and Production Association ‘HOME OF PHARMACY’”. **Results:** it was discovered that incorrect implementation of a procedure constituted a potential failure at all the identified critical phases, and a potential consequence was acquisition of low-quality data. A combination of incorrectly implemented procedures at two or more critical phases could pose an unacceptable risk and lead to complete loss of data or failure to process data, and, as a result, the need to repeat the study. **Conclusions:** the highest risk was identified for such critical phases as preparation and administration of final doses of test samples, performance of physiological tests, collection of biological material samples, and handling of biological material samples by other relevant departments. Summarising the data obtained on the risks of all the critical phases, it can be concluded that risk action should take the form of regular inspections by the quality assurance staff and the study director. By adjusting the frequency of inspections, the risk of each critical phase can be made insignificant.

Key words: critical phases; preclinical study; risk management; quality management system; testing centre

For citation: Khodko SV, Makarova MN, Makarov VG, Salynov SS, Rodionova NV. Determination of the critical phases of the experimental research using laboratory animals: risk analysis. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2021;11(3):193–201. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-193-201>

* **Corresponding author:** Svetlana V. Khodko; khodko.sv@doclinika.ru

Правилами надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза (далее — Правила НЛП ЕАЭС), утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии, критические фазы определяются как «процедуры или виды деятельности в рамках исследования, точное и правильное исполнение которых является необходимым условием для качества, достоверности и надежности получаемых результатов исследования»¹.

Регламентирующие документы по определению критических фаз исследований отсутствуют, так как и российскими, и зарубежными стандартами² предусмотрено определение критических фаз каждого отдельного исследования сотрудниками службы обеспечения качества (СОК), которые, безусловно, должны иметь необходимый опыт и квалификацию. Критические фазы СОК определяют на основании проверки плана (протокола) исследования, и именно эти критические фазы должны быть проинспектированы с оформлением соответствующей документации. Проведение процедур критических фаз дизайна исследования, управления, проведения и отчетности должно быть регламентировано системой стандартных операционных процедур (СОП) конкретного испытательного центра. Вопросы проведения критических фаз, помимо руководящих документов, освещены и в научных публикациях российских и зарубежных авторов [1–3].

В стандарте ISO 9001:2015³ сделан значимый акцент на риск-ориентированное мышление. Особую роль в обеспечении качества доклинических исследований играет система управления рисками, которая способствует получению достоверных данных об исследуемом лекарственном средстве, что позволяет обеспечить его максимальную безопасность для человека. Хотя риск снижения качества является лишь одним из элементов общего риска при проведении доклинических исследований, он рассматривается как наиболее существенный для здоровья и безопасности участников дальнейших клинических исследований [4].

В целом риск-ориентированный подход для доклинических исследований позволяет:

- выявить «слабые места» системы менеджмента качества испытательного центра, например в контексте регламентирующих стандартов, когда

отсутствует четкое описание, кем и как должна быть выполнена процедура;

- идентифицировать риски, как возникающие спонтанно, так и те, которые известны изначально;

- документировать идентифицированные риски и ознакомить с этими документами персонал, участвующий в проведении исследования.

Основной целью риск-ориентированного подхода в системе менеджмента качества испытательных центров, выполняющих доклинические исследования, является минимизация рисков, управление ими и повышение качества исследований.

В соответствии с Правилами:

- программа обеспечения качества должна содержать описание систем и способов контроля исследований, в том числе должен быть определен характер планирования и проведения инспекций СОК, основанный на контроле критических этапов исследования;

- участие СОК в разработке СОП и планов исследований подразумевает, в числе прочего, определение критических этапов исследования;

- СОК должна быть полностью осведомлена о том, что представляют собой критические фазы исследований;

- руководство по проведению инспекций разрабатывается совместно руководителем исследования, ведущими исследователями и персоналом, участвующим в исследовании.

СОК испытательного центра, выполняющего доклинические исследования, в соответствии с требованиями Правилам НЛП ЕАЭС обязана проводить инспекции отдельных исследований. Однако отсутствует регламентация процедуры инспектирования, детализация перечня этапов исследования, периодичность и описание документации результатов их контроля. Каждый испытательный центр должен определить порядок проведения этих процедур самостоятельно, обеспечив при этом полную прослеживаемость исследования и гарантируя контроль правильности выполнения на всех этапах.

Цель работы — определение критических фаз, характерных для большинства доклинических исследований, анализ возникающих рисков и оценка возможности управления рисками путем инспектирования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На основании многолетнего опыта проведения токсикологических, фармакодинамических

¹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств».

² Good laboratory practice (GLP). Training manual. UNDP/World Bank/WHO; 2001.

Good laboratory practice (GLP). Quality practices for regulated non-clinical research and development. Handbook. UNDP/World Bank/WHO; 2001.

Quality practices in basic biomedical research. Handbook. UNDP/World Bank/WHO; 2006.

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств».

³ ISO 9001:2015. Национальный стандарт Российской Федерации. Системы менеджмента качества. Требования (Quality management systems. Requirements). М.: Стандартинформ; 2020.

и фармакокинетических исследований нами определены следующие критические фазы экспериментальной части исследования.

Регистрация массы тела. Практически каждое неблагоприятное воздействие на организм может вызывать изменение массы тела животных. Критичность данной манипуляции в доклинических исследованиях очевидна и подтверждена многими публикациями о важности показателя массы тела для оценки полученных результатов [5, 6].

Формирование экспериментальных групп (рандомизация или стратификация). Рандомизация — это процесс случайного распределения объектов в группы с целью исключить всякую необъективность и связанное с ней вероятное смещение оценки. Применение рандомизации обеспечивает репрезентативность выборки, а также устранение вероятности систематической ошибки исследования. Стратификация — метод формирования выборки, при котором совокупность всех участников, соответствующих критериям включения в исследование, разделяют на группы (страты) на основе одной или нескольких характеристик (обычно масса тела), потенциально влияющих на изучаемый исход, а затем из каждой из этих групп (страт) независимо проводят отбор участников в экспериментальную и контрольную группы. Отсутствие предпочтений исследователя при выборе животных для формирования экспериментальных групп является обязательным условием доклинического исследования и должно проводиться согласно СОП испытательного центра с использованием ранее определенной методики [7–9].

Приготовление готовых доз исследуемых объектов для введения. Приготовление из готовой лекарственной формы суспензии, эмульсии, раствора и т.д., что позволит ввести экспериментальным животным исследуемый объект путем, указанным в плане (протоколе) исследования. Этому этапу уделено крайне мало внимания как со стороны исследователей и заказчиков, так и в научных публикациях, однако именно от правильного приготовления исследуемых объектов зависит возможность корректной оценки их воздействия на организм животного. На этом этапе определяется, в том числе, была ли проведена тестовая пробоподготовка, чтобы быть уверенными, что препарат удастся ввести животному (пройдет ли он через внутрижелудочный зонд, например), стабильна ли приготовленная суспензия и т.д. [10–12].

Введение исследуемых объектов. Является важнейшим этапом доклинического исследования для оценки влияния исследуемых объектов на органы-мишени и организм в целом. При контроле корректности проведения этапа имеет значение определение объемов доз, выбранных для введения экспериментальным животным, безболезненность

манипуляции для животного и правильность выполнения самой процедуры введения [13].

Клинический осмотр и наблюдение. Эти процедуры являются основой для постановки диагноза, описания картины интоксикации, от правильности их выполнения зависит полнота картины эффектов лекарственного средства в отношении организма животного [14, 15].

Постановка физиологических тестов. Отражает влияние исследуемого объекта на поведенческую и ориентировочно-исследовательскую активность животного и позволяет максимально полно оценить влияние лекарственного средства на организм [14].

Сбор образцов биоматериала. В зависимости от вида лабораторных исследований процедура может варьироваться, этот этап является неотъемлемой частью проведения доклинических исследований лекарственных средств, необходимой для оценки состояния органов-мишеней и организма в целом. Условия сбора материала напрямую определяют качество дальнейшего анализа [6, 16, 17].

Передача образцов биоматериала и их транспортировка между подразделениями, заказчику или субподрядчику. Критичность данного этапа заключается в том, что в ряде случаев необходимо тщательно следить за временем передачи образцов, также важна степень ответственности персонала, как передающего, так и принимающего образцы.

Индукция патологии. Важнейший этап исследования при оценке специфической фармакологической активности исследуемых объектов. От правильности формирования экспериментальной патологии целиком и полностью зависит возможность оценки фармакологического эффекта препарата.

Работа с образцами биоматериала в смежных подразделениях. Крайне важно отслеживать работу с образцами биологического материала после того, как они были переданы для определенных видов исследования в смежные подразделения. Необходимо отслеживать время выполнения анализа, правильность выполнения анализа, правильность и сохранность маркировки образцов; условия хранения образцов, в том числе при заморозке; получение и документирование первичных данных и т.д.

Проведение эвтанази. В научно-исследовательской практике одним и ключевых этапов эксперимента и одновременно гуманной точкой эксперимента нередко является эвтаназия животных с последующим патологоанатомическим и гистологическим исследованием органов. Для получения достоверных данных очень важна стандартизация процедуры вскрытия и извлечения органов лабораторных животных [18–23].

На основании этих данных мы предприняли попытку выразить в численных значениях риск по каждой критической фазе доклинического

исследования. Данный анализ позволит отнести каждый из этапов доклинического исследования к определенной категории риска и выработать рекомендации по частоте контроля критических фаз.

Для анализа рисков критических фаз был применен метод анализа видов и последствий отказов (Failure Mode and Effects Analysis, FMEA) [4]. FMEA представляет собой методологию проведения анализа и выявления наиболее критических шагов производственных процессов с целью управления качеством продукции.

Оценка рисков в соответствии с FMEA включала в себя три составляющих, экспертная оценка которых осуществлялась по 5-балльной шкале: тяжесть вреда (S), вероятность возникновения (O) и вероятность выявления (D) опасности.

Балл тяжести вреда (последствий опасности) (S) — оценка значимости данного дефекта в зависимости от его возможных последствий (табл. 1). В случае доклинических исследований тяжесть вреда должна быть определена как ошибка в интерпретации полученных данных и выводов по оценке эффектов лекарственного средства.

Балл вероятности возникновения опасности (O) — оценка вероятности возникновения данного дефекта. Описание для каждого балла и вероятности возникновения опасности в таблице 2 представлено экспертами на основании анализа чек-листов инспекций доклинических исследований, выполненных в АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ» за последние 5 лет (1050 чек-листов).

Данная балльная шкала оценки вероятности возникновения опасности для каждого испытательного центра может отличаться и зависит от множества факторов, в том числе степени вовлеченности сотрудников службы качества в процесс контроля

отдельных исследований; квалификации и опыта сотрудников службы качества; длительности работы испытательного центра:

Балл вероятности обнаружения опасности (D) — оценка, соответствующая вероятности обнаружения дефекта.

Описание балльной шкалы вероятности обнаружения опасности представлено экспертами на основании того, что ошибка может быть выявлена самим сотрудником, сотрудниками того же подразделения с аналогичной или более высокой квалификацией и сотрудниками СОК. Также ошибка может быть достаточно очевидной (явной), менее очевидной (неявной) и намерено скрывающейся.

Комплексный риск — количественная оценка дефекта (приоритетное число риска), рассчитывали как произведение трех составляющих риска S, O и D. Категорию риска, т.е. оценку допустимости риска, проводили путем сравнения степени риска с принятыми критериями риска по методу FMEA (см. таблицу 4).

Экспертами в ходе оценки рисков выступили трое сотрудников СОК АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», имеющие подтвержденную квалификацию «Внутренний/ведущий аудитор системы менеджмента качества ISO 9001:2015» и опыт работы в доклинических исследованиях не менее 5 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам оценки рисков было установлено, что потенциальным отказом (источником вреда) при всех установленных критических фазах является неверное выполнение процедуры, а последствием — получение некачественных данных. Представленные в таблице 5 данные являются результатом коллегиальной оценки, проведенной экспертами СОК АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ».

Таблица 1. Балльная шкала оценки тяжести вреда (последствий опасности) — S

Table 1. Rating scale for harm severity (hazard consequences) assessment—S

Баллы Scores	Тяжесть вреда Harm severity	Описание Description
1	Очень низкая Very low	Ошибка носит технический характер и не влияет на выводы по действию лекарственного средства A technical error that does not affect the conclusions made about the drug action
2	Низкая Low	Вносит незначительные искажения в полученные результаты, но не влияет на выводы по действию лекарственного средства An error introduces minor distortions into the results obtained, but does not affect the conclusions on the drug action
3	Серьезная Severe	Вносит искажения в полученные результаты, но в целом не влияет на выводы по действию лекарственного средства An error introduces distortions into the results obtained, but in general does not affect the conclusions on the drug action
4	Критическая Critical	Вносит существенные искажения по действию лекарственного средства и может привести к неверным выводам по действию лекарственного средства An error introduces significant distortions in the drug action and may result in incorrect conclusions on the drug action
5	Катастрофическая Catastrophic	Приводит к неверным выводам и заключению по действию лекарственного средства An error leads to wrong conclusions and decision on the drug action

Таблица 2. Балльная шкала оценки вероятности возникновения опасности — О

Table 2. Rating scale for hazard likelihood assessment—O

Баллы Scores	Вероятность возникновения Likelihood	%	Описание Description
1	Практически невозможно Highly unlikely	≤2	Ошибка не встречалась за последние 5 лет деятельности организации No such error during the last 5 years
2	Редко Unlikely	3–10	Ошибка встречалась от 1 до 3 раз за последние 5 лет деятельности организации 1–3 such errors during the last 5 years
3	Время от времени Occasional	11–20	Ошибка встречалась от 4 до 7 раз за последние 5 лет деятельности организации 4–7 such errors during the last 5 years
4	Часто Likely	21–50	Ошибка встречалась от 8 до 12 раз за последние 5 лет деятельности организации 8–12 such errors during the last 5 years
5	Очень часто Very likely	51–100	Ошибка встречалась от 13 до 18 раз за последние 5 лет деятельности организации 13–18 such errors during the last 5 years

Таблица 3. Балльная шкала оценки вероятности выявления опасности — D

Table 3. Rating scale for assessing the probability of hazard detection—D

Баллы Scores	Вероятность обнаружения Detection probability	%	Описание Description
1	Высокая High	>98	Ошибка легко выявляется как самим сотрудником, допустившим ошибку, так и коллегами, (или сотрудниками того же подразделения и той же квалификации), руководителем подразделения и сотрудником службы обеспечения качества The error is easily detectable both by the employee who made it, and by their colleagues (or employees of the same department and the same qualification), Head of the department, and quality officers
2	Удовлетворительная Satisfactory	96–98	Ошибка выявляется коллегами (или сотрудниками того же подразделения и той же квалификации), руководителем подразделения и сотрудником службы обеспечения качества The error is detectable by the colleagues (or employees of the same department and the same qualification), Head of the department, and quality officers
3	Средняя Average	85–95	Ошибка выявляется руководителем подразделения, сотрудником этого же подразделения с более высокой квалификацией и сотрудником службы обеспечения качества The error is detectable by the Head of the department, colleagues of higher qualification, and quality officers
4	Низкая Low	80–85	Ошибка трудно выявляется при рутинной проверке сотрудником службы обеспечения качества The error is poorly detectable during routine inspections by the quality assurance staff
5	Очень низкая Very low	<80	Ошибка трудно выявляется при целевой проверке сотрудником службы обеспечения качества The error is poorly detectable during targeted inspections by the quality assurance staff

Таблица 4. Категории рисков

Table 4. Categories of risks

Приоритетное число риска, баллы Risk priority number, scores	Категория риска Risk category	Детализация понятия категории риска Details of the risk category concept
≤10	Несущественный риск Insignificant risk	Не влияет на ход деятельности организации и достоверность полученных данных Does not affect the organisation’s activities or the reliability of the obtained data
11–40	Приемлемый риск Acceptable risk	Может изменить ход деятельности организации, но не влияет на достоверность получаемых данных May have an impact on the organisation’s activities, but does not affect the reliability of the obtained data
41–70	Значительный риск Significant risk	Может привести к ухудшению качества (изменить ход деятельности организации) или к значительным изменениям функциональности приборов/оборудования/систем May lead to deterioration of quality (impact on the organisation’s activities) or significant changes in the performance characteristics of instruments/equipment/systems
≥71	Неприемлемый риск Unacceptable risk	Может привести к ухудшению качества (изменить ход деятельности организации), повлиять на достоверность получаемых данных по ключевым показателям May lead to deterioration of quality (impact on the organisation’s activities), affect the reliability of the data obtained for key parameters

Таблица 5. Результаты оценки рисков

Table 5. Risk assessment results

Причина (Критические фазы) Cause (Critical phases)	Тяжесть вреда (последствий опасности) — S Harm severity (hazard consequences) — S	Вероятность возникновения опасности — O Hazard likelihood — O	Вероятность выявления опасности — D Probability of hazard detection — D	Приоритетное число риска (ПЧР = S×O×D) Risk priority number (RPN = S×O×D)
Регистрация массы тела Body weight registration	3	3	4	36
Формирование экспериментальных групп Formation of experimental groups	3	2	2	12
Приготовление готовых доз исследуемых объектов для введения Preparation of final doses of test samples for administration	5	3	3	45
Введение исследуемых объектов Administration of the doses	5	5	2	50
Клинический осмотр и наблюдение Clinical examination and observation	2	4	4	32
Физиологические тесты Physiological tests	3	4	4	48
Сбор образцов биоматериала Collection of biological material samples	4	5	3	60
Передача образцов биоматериала и их транспортировка Transfer and transportation of biological material samples	3	4	1	12
Индукция патологии Induction of pathology	5	3	2	30
Работа с образцами биоматериала в смежных подразделениях Handling of biological material samples in other relevant departments	4	5	3	60
Эвтаназия Euthanasia	4	3	2	24

Неверное выполнение большей части критических фаз характеризуется приемлемым риском; процедур приготовления и введения готовых доз исследуемых объектов, выполнения физиологических тестов, сбора образцов биоматериала и работы с образцами биоматериала в смежных подразделениях — значительным риском. Следует учесть, что совокупность неверно выполненных процедур по двум и более критическим фазам может увеличить степень риска до неприемлемого и привести к полной потере данных или невозможности их обработки и, как следствие, к необходимости полностью воспроизвести исследование.

Воздействие на риск должно представлять собой регулярные инспекции со стороны СОК и руководителя исследования, что подразумевает присутствие этих сотрудников во время выполнения критических фаз исследования. Проведение инспекций позволит снизить риск каждой критической фазы до категории незначительного за счет снижения тяжести последствий, вероятности возникновения опасности или увеличения вероятности выявления опасности.

В таблице 6 представлены экспертные рекомендации, основанные на следующем принципе: чем выше риск для каждой критической фазы, тем более частыми должны быть инспекции со стороны персонала СОК и руководителя исследования. Кратность проверок оценена для типовых дизайна и длительности исследования, однако может быть применена для любого исследования. При составлении рекомендаций учтена возможность увеличения категории риска до неприемлемого в случае двух и более некорректно выполненных процедур.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании данных по оценке рисков нами показано, что наиболее высокий риск возникает при нарушениях в ходе приготовления и введения готовых доз исследуемых объектов, выполнения физиологических тестов, сбора образцов биоматериала и работы с образцами биоматериала в смежных подразделениях.

Основным инструментом управления рисками в ходе выполнения научно-исследовательских работ в организации должны быть регулярные инспекции со

Таблица 6. Рекомендации по кратности проверки критических фаз в зависимости от длительности исследования

Table 6. Recommendations for the frequency of checking the critical phases depending on the study duration

Критические фазы Critical phases	Кратность Frequency
Регистрация массы тела Body weight registration	Все процедуры* For each procedure*
Формирование экспериментальных групп Formation of experimental groups	Все процедуры For each procedure
Приготовление готовых доз исследуемых объектов для введения Preparation of final doses of test samples for administration	Все процедуры (если дизайн исследования предполагает однократное приготовление). Еженедельно (если исследование длительное) For each procedure (if the study design includes one-time preparation). Weekly (if the study takes time)
Введение исследуемых объектов Administration of the doses	Все процедуры (если дизайн исследования предполагает однократное введение). Еженедельно (если исследование длительное) For each procedure (if the study design includes a single administration). Weekly (if the study takes time)
Клинический осмотр Clinical examination	Еженедельно Weekly
Физиологические тесты Physiological tests	Все процедуры For each procedure
Сбор образцов биоматериала Collection of biological material samples	Все процедуры For each procedure
Передача образцов биоматериала Transfer of biological material samples	Еженедельно Weekly
Индукция патологии Induction of pathology	Все процедуры For each procedure
Работа с образцами биоматериала в смежных подразделениях Handling of biological material samples in other relevant departments	Все процедуры For each procedure
Эвтаназия Euthanasia	Все процедуры For each procedure

* Проверка должна проводиться в каждом исследовании каждый раз, когда выполняется манипуляция. Обязательным условием является посещение сотрудниками службы обеспечения качества и/или руководителем исследования каждой повторяющейся в ходе экспериментальной части манипуляции не менее одного раза. Если выявлено несоответствие какой-либо манипуляции, повторный контроль является обязательным.

* A check should be performed for each study, each time the procedure is performed. Quality officers and/or the study director have to check at least once each procedure that is repeatedly performed during the experimental part of the research. If a nonconformity is revealed for any procedure, the follow-up control is required.

стороны службы обеспечения качества и руководителя исследования, что позволит испытательным центрам:

- осуществлять управление рисками, возникающими при выполнении исследований путем их идентификации и анализа;
- снизить идентифицированные риски, уменьшая их тяжесть, частоту встречаемости и вероятность возникновения;
- четко и детально планировать доклиническое исследование;
- эффективно распределить нагрузку персонала службы обеспечения качества в рамках инспекций отдельных исследований;
- повысить качество проведения доклинических исследований.

Вклад авторов. *С. В. Ходько* — расчет численных показателей по анализу рисков, написание статьи; *М. Н. Макарова* — основная идея формулирования перечня критических фаз по доклиническим исследованиям с использованием лабораторных животных; *В. Г. Макаров* — основная идея создания статьи о критических фазах в доклинических ис-

следованиях; *С. С. Сальнов* — расчет численных показателей по анализу рисков; *Н. В. Родионова* — расчет численных показателей по анализу рисков.

Authors' contributions. *Svetlana V. Khodko*—calculation of numerical parameters for risk analysis, writing of the paper; *Marina N. Makarova*—elaboration of the main principle of formulation of the list of critical phases for preclinical studies using laboratory animals; *Valery G. Makarov*—elaboration of the main idea of the study on critical phases in preclinical research; *Sergey S. Salynov*—calculation of numerical parameters for risk analysis; *Natalia V. Rodionova*—calculation of numerical parameters for risk analysis.

Благодарности. Работа выполнена как инициативное исследование, без финансовой поддержки.

Acknowledgements. The study was performed as unsolicited independent research without financial support.

Конфликт интересов. М. Н. Макарова является членом редколлегии журнала «Вестник НЦЭСМП». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Marina N. Makarova is a member of the Editorial Board of *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*, the other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Макарова МН. Аудит доклинического центра: система координат. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2019;(1):66–75. [Makarova MN. Audit of preclinical research center. Main directions. *Laboratornye zhivotnye dlya nauchnykh issledovaniy = Laboratory Animals for Science*. 2019;(1):66–75 (In Russ.)] <https://doi.org/10.29296/2618723X-2019-01-05>
- Li H, Pifat D, Klein G, Petteway S. Strengthening GLP compliance through internal audits. *Qual Assur J*. 2006;10(4):255–61. <https://doi.org/10.1002/qaj.390>
- Piton A. Risk-based assessment applied to QA GLP audits. How to fulfill regulatory requirements while making the best use of our common sense, knowledge, talents, and resources? *Ann Ist Super Sanita*. 2008;44(4):379–84. PMID: 19352000
- Бурова ЕД, Ходько СВ, Гущина СВ, Макарова МН, Макаров ВГ. Управление рисками для обеспечения качества доклинических исследований лекарственных средств. *Ведомости Научного Центра экспертизы средств медицинского применения*. 2017;7(1):25–32. [Burova ED, Khodko SV, Gushchina SV, Makarova MN, Makarov VG. Risk management for quality assurance of pre-clinical research. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2017;7(1):25–32 (In Russ.)]
- Демакова НВ, Краснова МВ, Плиско ГА, Семивеличенко ЕД, Ивкин ДЮ, Оковитый СВ. Апробация метода биоимпедансометрии как инструмента прижизненной динамической оценки состава тела лабораторных животных. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2021;(2):54–60. [Demakova NV, Krasnova MV, Plisko GA, Semivelichenko ED, Ivkin DYU, Okovityy SV. Impedansometry as an estimating method of tertiary endpoint in experimental modeling of alimentary impairments. *Laboratornye zhivotnye dlya nauchnykh issledovaniy = Laboratory Animals for Science*. 2021;(2):54–60 (In Russ.)] <https://doi.org/10.29296/2618723X-2021-02-07>
- Луговик ИА, Макарова МН. Токсикологические исследования. Референтные интервалы массовых коэффициентов внутренних органов на выборке, состоящей из 1000 аутобредных крыс. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2021;(1):3–11. [Lugovik IA, Makarova MN. Toxicological studies. Reference intervals of mass coefficients of internal organs in a sample of 1000 rats. *Laboratornye zhivotnye dlya nauchnykh issledovaniy = Laboratory Animals for Science*. 2021;(1):3–11 (In Russ.)] <https://doi.org/10.29296/2618723X-2021-01-01>
- Altman DG, Bland JM. How to randomise. *BMJ*. 1999;319(7211):703–4. <https://doi.org/10.1136/bmj.319.7211.703>
- Bland M. *An Introduction to Medical Statistics*. 3rd edition. Oxford: Oxford University Press; 2000.
- Селезнева АИ, Макарова МН, Рыбакова АВ. Методы рандомизации животных в эксперименте. *Международный вестник ветеринарии*. 2014;(2):84–9. [Selezneva AI, Makarova MN, Rybakova AV. Randomization of experimental animals. *Mezhdunarodny vestnik veterinarii = International Bulletin of Veterinary Medicine*. 2014;(2):84–9 (In Russ.)]
- Гущина СВ, Косман ВМ, Макарова МН, Шиков АН. Доклинические исследования стабильности суспензий, приготовленных из готовых лекарственных препаратов. *Фармация*. 2017;66(3):27–32. [Gushchina SV, Kosman VM, Makarova MN, Shikov AN. Preclinical studies of the stability of suspensions prepared from ready-made drugs. *Farmatsiya = Pharmacy*. 2017;66(3):27–32 (In Russ.)]
- Гущина СВ, Макарова МН, Пожарицкая ОН. Сравнительное токсикологическое изучение носителей для лекарственных средств, применяемых в доклинических исследованиях. *Международный вестник ветеринарии*. 2015;(3):92–8. [Gushchina SV, Makarova MN, Pozharitskaya ON. A comparative toxicological study of the excipients for drugs used in preclinical studies. *Mezhdunarodny vestnik veterinarii = International Bulletin of Veterinary Medicine*. 2015;(3):92–8 (In Russ.)]
- Кириченко ДВ. Влияние физико-химических свойств компонентов препарата на выбор носителя для введения лабораторным животным. *Лабораторные животные для научных исследова-*
- ний. 2020;(2):76–81. [Kirichenko DV. The effect of physic-chemical properties of the components of dosage forms on the selection of vehicle for the administration to laboratory animals. *Laboratornye zhivotnye dlya nauchnykh issledovaniy = Laboratory Animals for Science*. 2020;(2):76–81 (In Russ.)] <https://doi.org/10.29296/2618723X-2020-02-09>
- Рыбакова АВ, Макарова МН, Кухаренко АЕ, Вичаре АС, Рюффер Ф. Существующие требования и подходы к дозированию лекарственных средств лабораторным животным. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2018;8(4):207–17. [Rybakova AV, Makarova MN, Kukharensko AE, Vichare AS, Rueffer FR. Current requirements for and approaches to dosing in animal studies. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2018;8(4):207–17 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-4-207-217>
- Енгальчева ГН, Сябаев РД, Горячев ДВ. Исследования фармакологической безопасности лекарственных средств: экспертная оценка полученных результатов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2017;(2):92–7. [Engalycheva GN, Syubaev RD, Goryachev DV. Safety pharmacology studies of medicinal products: evaluation of results. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2017;2(2):92–7 (In Russ.)]
- Fentener van Vlissingen JM, Borrens M, Girod A, Lelovas P, Morrison F, Saavedra Torres Y. The reporting of clinical signs in laboratory animals: FELASA Working Group Report. *Lab Anim*. 2015;49(4):267–83. <https://doi.org/10.1177/0023677215584249>
- Трофимец ЕИ, Кательникова АЕ, Крышень КЛ. Получение образцов мочи у лабораторных животных (обзор). *Лабораторные животные для научных исследований*. 2021;(1):30–47. [Trofimets EI, Katelnikova AE, Kryshen KL. Urine collecting samples from laboratory animals (overview). *Laboratornye zhivotnye dlya nauchnykh issledovaniy = Laboratory Animals for Science*. 2021;(1):30–47 (In Russ.)] <https://doi.org/10.29296/2618723X-2021-01-04>
- Матичин АА, Кательникова АЕ, Крышень КЛ. Особенности отбора бронхоальвеолярного лаважа у лабораторных животных. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2019;(4):6. [Matichin AA, Katelnikova AE, Kryshen KL. Specific techniques of bronchoalveolar lavage collecting from laboratory animals. *Laboratornye zhivotnye dlya nauchnykh issledovaniy = Laboratory Animals for Science*. 2019;(4):6 (In Russ.)] <https://doi.org/10.29296/2618723X-2019-04-06>
- Коптяева КЕ, Мужикян АА, Гуцин ЯА, Беляева ЕВ, Макарова МН, Макаров ВГ. Методика вскрытия и извлечения органов лабораторных животных (крысы). *Лабораторные животные для научных исследований*. 2018;(2):71–93. [Koptyaeva KE, Muzhikyan AA, Gushchin YaA, Belyaeva EV, Makarova MN, Makarov VG. Technique of dissection and extracting organs of laboratory animals. Message 1 (Rats). *Laboratornye zhivotnye dlya nauchnykh issledovaniy = Laboratory Animals for Science*. 2018;(2):71–93 (In Russ.)] <https://doi.org/10.29296/2618723X-2018-02-08>
- Коптяева КЕ, Мужикян АА, Гуцин ЯА, Беляева ЕВ, Макарова МН, Макаров ВГ. Методика вскрытия и извлечения органов лабораторных животных. Сообщение 2: мышь. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2018;(4):50–73. [Koptyaeva KE, Muzhikyan AA, Gushchin YaA, Belyaeva EV, Makarova MN, Makarov VG. Technique of dissection and extracting organs of laboratory animals. Message 2: Mouse. *Laboratornye zhivotnye dlya nauchnykh issledovaniy = Laboratory Animals for Science*. 2018;(4):50–73 (In Russ.)] <https://doi.org/10.29296/2618723X-2018-04-05>
- Коптяева КЕ, Гуцин ЯА, Беляева ЕВ, Макарова МН, Макаров ВГ. Методика вскрытия и извлечения органов лабораторных животных. Сообщение 3: хомячок. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2019;(1):15–39. [Koptyaeva KE, Gushchin YaA, Belyaeva EV, Makarova MN, Makarov VG. Technique of dissection and extracting organs of laboratory animals. Message 3: Hamster. *Laboratornye zhivotnye dlya nauchnykh issledovaniy = Laboratory Animals for Science*. 2019;(1):15–39 (In Russ.)] <https://doi.org/10.29296/2618723X-2019-01-02>

21. Коптяева КЕ, Гушин ЯА, Беляева ЕВ, Макарова МН, Макаров ВГ. Методика вскрытия и извлечения органов лабораторных животных. Сообщение 4: морская свинка, песчанка, дегу. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2019;(2):5. [Koptyaeva KE, Gushchin YaA, Belyaeva EV, Makarova MN, Makarov VG. Technique of dissection and extracting organs of laboratory animals. Message 4: Guinea pig, gerbil, degu. *Laboratornye zhivotnye dlya nauchnykh issledovaniy = Laboratory Animals for Science*. 2019;(2):5 (In Russ.)] <https://doi.org/10.29296/2618723X-2019-02-05>
22. Коптяева КЕ, Устенко ЖЮ, Беляева ЕВ, Гушин ЯА, Макарова МН, Макаров ВГ. Методика вскрытия и извлечения органов лабораторных животных. Сообщение 5: кролик, хорек. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2019;(3):5. [Koptyaeva KE, Ustenko ZhYu, Belyaeva EV, Gushchin YaA, Makarova MN, Makarov VG. Technique of dissection and extracting organs of laboratory animals. Message 5: Rabbit, ferret. *Laboratornye zhivotnye dlya nauchnykh issledovaniy = Laboratory Animals for Science*. 2019;(3):5 (In Russ.)] <https://doi.org/10.29296/2618723X-2019-03-05>
23. Беляева ЕВ, Устенко ЖЮ, Гушин ЯА. Методика вскрытия и извлечения органов лабораторных животных. Сообщение 6: карликовые свиньи. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2019;(4):8. [Belyaeva EV, Ustenko ZhYu, Gushchin YaA. Technique of dissection and extracting organs of laboratory animals. Message 6: minipigs. *Laboratornye zhivotnye dlya nauchnykh issledovaniy = Laboratory Animals for Science*. 2019;(4):8 (In Russ.)] <https://doi.org/10.29296/2618723X-2019-04-08>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

- Ходько Светлана Владимировна**, канд. мед. наук. *Svetlana V. Khodko*, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6935-075X>
Макарова Марина Николаевна, д-р мед. наук, профессор. *Marina N. Makarova*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>
Макаров Валерий Геннадьевич, д-р мед. наук, профессор. *Valery G. Makarov*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2447-7888>
Салынов Сергей Сергеевич. *Sergey S. Salynov*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9579-1508>
Родионова Наталья Владимировна. *Natalia V. Rodionova*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2431-240X>

Статья поступила 21.07.2021
После доработки 08.09.2021
Принята к печати 20.09.2021

Article was received 21 July 2021
Revised 08 September 2021
Accepted for publication 20 September 2021

АКТУАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Минздрав России представил на общественное обсуждение обновленное Положение «Об организации клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации и оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (в том числе положения об организации оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации), типовой формы протокола клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации». В документе регламентирована возможность применения препаратов и медицинских изделий off-label. В соответствии с новыми требованиями, медицинская организация должна предоставить ссылки на клинические исследования об эффективности и безопасности применения таких лекарственных средств или медицинских изделий. В качестве обоснования использования препарата вне зарегистрированных показаний также предлагается использовать ссылки на публикации в ведущих отечественных и (или) зарубежных рецензируемых научных журналах и изданиях. Уточняется, что во время клинической апробации невозможно проведение клинических исследований лекарственных препаратов и клинических испытаний медицинских изделий.

В проекте документа детализируется, что именно входит в экспертную оценку Минздравом России протокола клинической апробации. Экспертный совет проверяет научную обоснованность выбранного метода лечения, соответствие нормативам указанных препаратов и медицинских изделий, а также обоснованность финансовых затрат на апробацию. В остальном предлагаемое к принятию положение не отличается от действующего: проект содержит те же правила применения протоколов клинической апробации, сроки их утверждения и критерии оценки эффективности. В пояснительной записке к проекту положения отдельно указано: документ «разработан с целью совершенствования оказания медицинской помощи» и для «устранения коррупциогенных факторов».

Медицинскую помощь по протоколам клинической апробации разрешено оказывать с 2015 г., когда было утверждено положение, действующее и в настоящее время. Протокол направлен на отработку новых методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации. Новые методы могут опробовать не только федеральные медицинские учреждения, но и научные и образовательные организации в сфере охраны здоровья. В мае 2021 г. Минздрав России предложил разрешить использовать препараты и медицинские изделия «вне инструкции» при реализации протоколов клинической апробации, но изменения пока приняты не были.

В случае утверждения проекта Положения документ вступит в законную силу с 1 марта 2022 г.

Публикуется по: Д. Камаев. Минздрав разработал обновленное положение о клинической апробации. *Vademecum* от 24 августа 2021 г.¹

¹ <https://vademec.ru/news/2021/08/18/minzdrav-razrabotal-obnovlennoe-polozhenie-o-klinicheskoy-aproboatsii/>