

Стандарты качества доклинических фармакологических исследований

Г. Н. Енгальчева*, Р. Д. Сюбаев, Д. В. Горячев

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

Резюме. Качество и результативность доклинических исследований лекарственных средств гарантируются соблюдением правил надлежащей лабораторной практики (НЛП). Вместе с тем данные Всемирной организации здравоохранения и анализ нормативно-правовой базы свидетельствуют о том, что в настоящее время весьма актуальными проблемами разработки лекарственных средств являются достоверность и воспроизводимость результатов базовых биомедицинских исследований. Вследствие поискового характера исследований, связанных с подтверждением научных гипотез, и разнообразия используемых методологических подходов отсутствует возможность рационального применения жестких критериев НЛП для всех видов фармакологических исследований. Согласно международным актам, правила НЛП имеют статус требований и регламентируют качество доклинических исследований безопасности лекарственных средств в хорошо стандартизованных батареях тестов токсикологических исследований и исследований фармакологической безопасности, но не распространяются на исследования первичной фармакодинамики, определяющей потенциальную терапевтическую эффективность лекарственного средства. Зарубежные регуляторные органы рекомендуют нормировать фармакологические исследования на основе принципов НЛП также и при изучении вторичной фармакодинамики, особенно в том случае, если данный вид исследований вносит важный вклад в оценку безопасности препарата. Исследования фармакологической активности лекарственных средств, имеющие решающее значение в оценке перспективности кандидата на доклиническом этапе разработки лекарственного препарата, как правило, представляют собой «нерегулируемые исследования», результаты которых могут оказаться некорректными. В работе рассмотрена система регламентации фармакологических исследований, включающая организационные принципы их планирования и проведения, изложенные в рекомендациях по качественной практике базовых биомедицинских исследований. Применение этих принципов позволит обеспечить достоверность и воспроизводимость результатов доклинических фармакологических исследований и повысить их научную и практическую ценность при разработке новых лекарственных средств.

Ключевые слова: лекарственные средства; базовые биомедицинские исследования; доклинические исследования; первичная фармакодинамика; вторичная фармакодинамика; фармакологическая безопасность; качественная практика доклинических исследований

Для цитирования: Енгальчева ГН, Сюбаев РД, Горячев ДВ. Стандарты качества доклинических фармакологических исследований. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2019;9(4):248–255. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-4-248-255>

***Контактное лицо:** Енгальчева Галина Нинелевна; Engalycheva@expmed.ru

Quality Standards of Preclinical Pharmacological Studies

G. N. Engalycheva*, R. D. Syubaev, D. V. Goryachev

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract. The quality and effectiveness of preclinical trials of medicines depend on compliance with the Good Laboratory Practice (GLP) principles. At the same time, the data of the World Health Organisation (WHO) and the analysis of the regulatory framework suggest that the reliability and reproducibility of the results of basic biomedical research are currently a very urgent problem in medicine development. Due to the exploratory nature of studies related to confirmation of scientific hypotheses, and the variety of methodological approaches used, strict GLP criteria cannot be applied to all types of pharmacological studies. According to international acts, GLP principles have the status of requirements and regulate the quality of preclinical safety studies as represented by well-standardised «batteries of tests» used in toxicological studies and safety pharmacology studies, but they do not apply to studies of primary pharmacodynamics which determine potential therapeutic efficacy of the medicinal product. Foreign regulators recommend applying GLP principles to secondary pharmacodynamics studies as well, especially if this type of research makes an important contribution to the safety assessment of medicines. Thus, studies of pharmacological activity of medicines, which are crucial in assessing the prospects of the candidate medicine at the preclinical stage, are mostly «unregulated studies», the results of which may be incorrect. The article discusses the system of regulation of pharmacological studies, including principles of planning and implementation of these studies, as set out in recommendations on Quality Practice in Basic Biomedical Research (QPBR). The application of QPBR principles ensures reliability and reproducibility of the results of preclinical pharmacological studies and increases their scientific and practical value in the development of new medicines.

Key words: medicines; basic biomedical research; preclinical research; primary pharmacodynamics; secondary pharmacodynamics; safety pharmacology; quality practice in preclinical research

For citation: Engalycheva GN, Syubaev RD, Goryachev DV. Quality standards of preclinical pharmacological studies. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2019;9(4):248–255. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-4-248-255>

***Corresponding author:** Galina N. Engalycheva; Engalycheva@expmed.ru

Принципы надлежащей лабораторной практики (НЛП) — это система обеспечения качества, имеющая отношение к процессам организации, планирования, к порядку проведения и контроля неклинических исследований в области охраны здоровья человека и безопасности окружающей среды, а также оформления, архивирования и представления результатов этих исследований¹. Главная задача НЛП состоит в обеспечении возможности полного прослеживания и восстановления всего хода исследования. Правила НЛП имеют статус требований и регламентируют качество доклинических исследований, прежде всего безопасности лекарственных средств. Вследствие поискового характера исследований, связанных с подтверждением научных гипотез, и разнообразия используемых методологических подходов отсутствует возможность рационального применения жестких критериев НЛП на всех этапах доклинического фармакологического изучения лекарственного средства.

Цель работы — анализ действующей нормативно-правовой и методической базы доклинических фармакологических исследований и возможностей использования стандартов ВОЗ по обеспечению качества базовых биомедицинских исследований для проведения нерегулируемых фармакологических исследований лекарственного препарата.

НОРМАТИВНО-ПРАВОВАЯ БАЗА РЕГЛАМЕНТАЦИИ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В соответствии со ст. 10 Федерального закона Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», «разработка лекарственных средств включает в себя поиск новых фармакологически активных веществ, последующее изучение их лекарственных свойств, доклинические исследования, разработку технологий производства фармацевтических субстанций, разработку составов и технологий производства лекарственных препаратов». Статьей 11 предусматривается регламентация доклинических исследований: «Доклиническое исследование лекарственного средства для медицинского применения проводится путем применения научных методов оценок в целях получения доказательств безопасности, качества и эффективности лекарственного средства... в соответствии с правилами надлежащей лабораторной

практики, утвержденными уполномоченным федеральным органом исполнительной власти»². Правила надлежащей лабораторной практики в России «разработаны с учетом национальной специфики и в то же время являются гармонизированными относительно Правил НЛП Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)³, Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР)⁴ и Евразийского экономического союза (ЕАЭС), имеющих наднациональное регулирование» [1]. В целях проведения в государствах — членах ЕАЭС доклинических (неклинических) исследований безопасности лекарственных средств и (или) веществ, содержащихся в лекарственных препаратах, решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 81 утверждены «Правила надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств» (далее — Правила НЛП ЕАЭС), которые дополняют Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 апреля 2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» [2]. Правила НЛП ЕАЭС определяют «надлежащую лабораторную практику (правила лабораторной практики)» как систему «требований к организации, планированию и проведению доклинических (неклинических) исследований веществ (лекарственных средств), оформлению результатов и контролю качества указанных исследований»⁵. «Неклиническое исследование безопасности для здоровья человека и окружающей среды» определяется как «опыт или серия опытов, в которых исследуемое вещество проходит проверку в лабораторных условиях или окружающей среде с целью получения данных о его свойствах и (или) безопасности, направляемых в уполномоченные органы»⁶. Приложение № 7 к Правилам НЛП ЕАЭС определяет общие требования к порядку проведения доклинических (неклинических) исследований лекарственных средств. Так, их целью является получение научными методами вне организма человека результатов оценки и доказательств безопасности, качества и эффективности лекарственных средств. Указаны направления, по которым проводятся доклинические исследования лекарственных средств: изучение фармакологии и фармакокинетики лекарственного средства, токсикологические исследования⁷ (табл. 1).

¹ Распоряжение Правительства Российской Федерации от 28.12.2012 г. № 2603-р «Об утверждении Национальной программы реализации принципов надлежащей лабораторной практики Организации экономического сотрудничества и развития в деятельности российских испытательных центров (лабораторий) в области неклинических лабораторных исследований объектов, содержащихся в пестицидах, косметической продукции, лекарственных средствах для медицинского применения, лекарственных средствах для ветеринарного применения, пищевых и кормовых добавках, а также в химических веществах промышленного назначения».

² Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

³ Handbook: good laboratory practice (GLP): quality practices for regulated non-clinical research and development. WHO; 2019. <https://www.int.tdr/publications/documents/glp-handbook.pdf?ua=1>

⁴ OECD series on principles of good laboratory practice (GLP) and compliance monitoring. <http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/oecdseriesonprinciplesofgoodlaboratorypracticeglpandcompliancemonitoring.htm>

⁵ Правила надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств, утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 81.

⁶ Там же.

⁷ Там же.

Таблица 1. Направления и задачи доклинического (неклинического) изучения лекарственных средств

Table 1. Areas and objectives of preclinical (nonclinical) studies of medicines

Направление исследований Area of research	Виды исследований Types of research
Изучение фармакологии лекарственного средства Pharmacological studies of medicines	Первичная и вторичная фармакодинамика, фармакология безопасности, фармакология лекарственного взаимодействия Primary and secondary pharmacodynamics, safety pharmacology, drug interaction pharmacology
Изучение фармакокинетики лекарственного средства Pharmacokinetic studies of medicines	Абсорбция, распределение, метаболизм, выведение, фармакокинетическое лекарственное взаимодействие, иные исследования фармакокинетики Absorption, distribution, metabolism, excretion, pharmacokinetic drug interaction, other pharmacokinetic studies
Токсикологические исследования Toxicological studies	Токсичность при однократном и повторном введениях лекарственного средства, генотоксичность, канцерогенность, репродуктивная токсичность, эмбриотоксичность, местная переносимость, иные исследования токсичности Single and repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenicity, reproductive toxicity, embryotoxicity, local tolerance, other toxicity studies

В Приложении № 7 к Правилам НЛП ЕАЭС указано, что с соблюдением данных правил проводится изучение безопасности лекарственных средств⁸. Это согласуется со сложившейся международной практикой, согласно которой проведение экспериментальных фармакологических исследований в соответствии с правилами НЛП не является строго обязательным [3]. Таким образом, имеется большой пласт доклинических фармакологических исследований, которые не регулируются правилами НЛП и в литературе обозначаются как «нерегулируемые исследования» (non-regulated research) [4].

РЕГЛАМЕНТАЦИЯ КАЧЕСТВА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

После принятия Международным советом по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения руководства S7A по изучению фармакологической безопасности используется современная регуляторная классификация фармакодинамических исследований⁹. Согласно этой классификации фармакологические исследования подразделяются на изучение первичной и вторичной фармакодинамики и фармакологической безопасности. Первичные фармакодинамические исследования проводят для изучения механизма действия и эффектов действующего вещества в отношении целевой терапевтической мишени; вторичные — для изучения механизма действия и эффектов вещества, не связанных с его целевой терапевтической мишенью; исследования фармакологической безопасности — для оценки потенциальных нежелательных фармакодинамических эффектов

активного действующего вещества в дозах, соответствующих терапевтическому диапазону и выше.

Изучение фармакологической безопасности подразделяется на обязательные, последующие (уточняющие) и дополнительные исследования¹⁰. В первую очередь необходимо изучить влияние препарата на жизненно важные системы организма: сердечно-сосудистую, дыхательную и центральную нервную. Это так называемая основная батарея тестов, которые, согласно современным требованиям, должны быть проведены до первого применения препарата у человека¹¹. При выявлении каких-либо негативных фактов проводят последующие (уточняющие) исследования с целью углубленного изучения данных эффектов. Предметом дополнительных исследований фармакологической безопасности является изучение влияния препарата на органы и системы, функция которых может быть временно нарушена без причинения непоправимого вреда организму. Из вышеизложенного следует, что изучение фармакологической безопасности является неотъемлемой частью доклинической оценки безопасности новых лекарственных препаратов, поэтому данный вид исследования должен соответствовать принципам НЛП¹².

Вторичная фармакодинамика — это результат относительной избирательности действия лекарственных средств, которая характеризует их способность воздействовать на чувствительные мишени, не связанные с реализацией терапевтического фармакологического эффекта. Воздействие лекарственных средств на эти дополнительные мишени приводит к развитию вторичных побочных эффектов,

⁸ Правила надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств, утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 81.

⁹ Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals (S7A). ICH Harmonised tripartite guideline. 2000. <http://www.ich.org/products/guidelines/safety/article/safety-guidelines.html>

¹⁰ Там же.

¹¹ Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. 1. М.: Гриф и К; 2013.

¹² Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals (S7A). ICH Harmonised tripartite guideline. 2000. <http://www.ich.org/products/guidelines/safety/article/safety-guidelines.html>

Таблица 2. Стандарты качества фармакодинамических исследований

Table 2. Quality standards of pharmacodynamic studies

Вид исследований Type of research	Задачи Objectives	Стандарт Requirements
Первичная фармакодинамика Primary pharmacodynamics	Изучение механизма действия и эффектов действующего вещества в отношении его целевой терапевтической мишени Study of the mechanism of action and effects of the active substance on the therapeutic target	Не определен Not defined
Вторичная фармакодинамика Secondary pharmacodynamics	Изучение механизма действия и эффектов вещества, не связанных с его целевой терапевтической мишенью Study of the mechanism of action and effects of the active substance that are not related to the therapeutic target	НЛП* GLP*
Фармакологические исследования безопасности Safety pharmacology studies	Исследования, направленные на изучение потенциальных нежелательных фармакодинамических эффектов активного действующего вещества со стороны физиологических функций в дозах, соответствующих терапевтическому диапазону и выше Studies that investigate potential adverse pharmacodynamic effects of the active substance on the physiological functions at doses within the therapeutic range and higher	НЛП GLP

Примечание. НЛП — правила надлежащей лабораторной практики (как национального, так и международного уровня).

Note. GLP — the principles of Good Laboratory Practice (at both national and international levels)

* Изучение вторичной фармакодинамики рекомендуется проводить в соответствии с НЛП, особенно в том случае, если данный вид исследований вносит важный вклад в оценку безопасности препарата.

*Secondary pharmacodynamic studies should follow GLP principles especially if this type of research makes a pivotal contribution to the safety evaluation of the medicinal product.

которые могут быть полезными, вредными или нейтральными. В общем виде исследования вторичной фармакодинамики могут включать как скрининговые исследования по определению вторичных мишеней связывания *in vitro*, так и основные тесты и модели специфической фармакологической активности *in vivo*. Изучение вторичной фармакодинамики рекомендуется проводить в соответствии с принципами НЛП, особенно в том случае, если данный вид исследований вносит важный вклад в оценку безопасности препарата¹³. Представители зарубежных регуляторных органов занимают мягкую позицию по вопросу регламентации этих исследований, однако, если доклинические исследования вторичной фармакодинамики для оценки безопасности проведены не в соответствии с принципами НЛП, не гарантировано, что их результаты будут безоговорочно приняты [3].

Таким образом, согласно руководству S7A, единственным видом фармакологических исследований, которые не регламентируются правилами НЛП, являются исследования первичной фармакодинамики¹⁴ (табл. 2).

Регуляторная классификация определяет первичную фармакодинамику как изучение механизма действия и эффектов действующего вещества в отношении его целевой терапевтической мишени. Исследования первичной фармакодинамики составляют основу доклинического подтверждения потенциальной эффективности по заявленным по-

казаниям, особенности действия или ожидаемых преимуществ перед существующими аналогами препарата по действию. Вследствие значительного разнообразия видов и механизмов специфического фармакологического действия и методологических подходов к их изучению отсутствует возможность универсальной регламентации фундаментальных исследований, в том числе исследований первичной фармакодинамики новых лекарственных средств. По этой причине система НЛП, регламентирующая условия жестко стандартизованных исследований безопасности, не может гарантировать достоверность и воспроизводимость разнородных фармакологических исследований лекарственных средств.

Необходимо отметить, что в последнее время широко обсуждается проблема низкой воспроизводимости результатов фармакологических исследований на ранних этапах разработки лекарственных препаратов. Так, исследователи компании «Amgen» не смогли воспроизвести результаты 47 из 53 опубликованных исследований в области онкологии и в том числе таргетной терапии, ученые компании «Baye» не подтвердили результаты 43 из 67 экспериментальных работ в области сердечно-сосудистых и онкологических исследований [5]. Это очень высокий процент невоспроизводимости, даже с учетом присущей биологическим системам вариабельности, которая может многократно усиливаться в случае определенных патологий, например раковых опухолей [6]. Эмпирические

¹³ Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals (S7A). ICH Harmonised tripartite guideline. 2000. <http://www.ich.org/products/guidelines/safety/article/safety-guidelines.html>

¹⁴ Там же.

Таблица 3. Этапы базовых биомедицинских исследований

Table 3. Stages of basic biomedical research

Этап Stage	Задачи Objectives	Методы Methods
1a	Выявить перспективный препарат To identify a possible new drug candidate Установить целесообразность его дальнейшей разработки To establish the feasibility of its further development	Аналитические Analytical Скрининговые Screening
1b	Охарактеризовать активное соединение To characterise the active pharmaceutical ingredient Доказать возможности его синтеза и анализа To investigate how to produce and analyse it Продолжить целенаправленные эксперименты по изучению его активности To continue focused biological experimentation to investigate its actions	Фармакологические <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> Pharmacological <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> Аналитические Analytical Химические Chemical
1c	Доказательство фармакологической активности нового лекарственного средства To demonstrate pharmacological activity of the new drug Подтверждение целесообразности его практического применения до начала дорогостоящих регулируемых стадий разработки To substantiate its applicability before time and resources are invested in the formal, regulated stages of drug development	Фармакологические Pharmacological Рецепторное связывание Receptor binding Модели патологии Pathology models Фармакокинетические Pharmacokinetic

оценки доклинических исследований выявили, что при их проведении использовали некорректные контроли, неверные статистические тесты, качество реагентов не тестировалось, для публикации исследователи выбирали наилучший результат, а не суммировали полный набор данных [6]. Резюмируя пять статей, опубликованных в 2014 году в журнале «Lancet», можно сделать вывод, что 85 % процентов финансирования биомедицинских исследований тратится на работы, которые плохо продуманы, ненадлежащим образом выполнены, проанализированы и представлены [7].

КАЧЕСТВЕННАЯ ПРАКТИКА БАЗОВЫХ БИОМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ (QUALITY PRACTICES IN BASIC BIOMEDICAL RESEARCH – QPBR)

Эксперты ВОЗ указывают на существующую потребность в качественной практике проведения фундаментальных исследований, как в области разработки новых лекарств, так и на ранних этапах исследований в других областях здравоохранения¹⁵. Не вызывает сомнений, что отбор активных кандидатов для дальнейшей разработки лекарственного препарата или выбор новых стратегий профилактики и лечения заболеваний должен основываться на достоверных экспериментальных данных, которые могут быть получены только на основе научно обоснованных и тщательно контролируемых исследований. Для решения этой проблемы в 2006 году ВОЗ было издано руководство «Качественная практика базовых биомедицинских исследований»¹⁶. Данное руководство содержит методические ре-

комендации, описывает механизмы для практического управления исследовательским процессом. В том же 2006 году Британская ассоциация по обеспечению качества исследований (British Association of Research Quality Assurance, BARQA) разработала «Руководство по качеству для нерегулируемых исследований»¹⁷. На основании этих документов в 2012 году Отдел пищевых продуктов, лекарственных препаратов и косметических средств (Food, Drug and Cosmetics Division, FD&C) Американского общества по качеству (American Society for Quality, ASQ) опубликовал доклад «Лучшие качественные практики биомедицинских исследований в области разработки лекарственных средств» («Best quality practices for biomedical research in drug development»), в котором была рассмотрена потребность в единых стандартах для данной области научных исследований. Целевая аудитория данного доклада — научные сотрудники учреждений и компаний, занимающихся разработкой лекарственных средств [8].

Наиболее доступным является руководство QPBR, подготовленное ВОЗ, которое, в отличие от правил НЛП, носит рекомендательный характер. Данное руководство содержит методические рекомендации, описывает механизмы для практического управления исследовательским процессом, но не рассматривает вопросы научной составляющей проводимого исследования. Учитывая успех руководства QPBR и высокую потребность в обучении заинтересованных сторон надлежащей практике проведения базовых биомедицинских исследований, ВОЗ было принято решение разработать

¹⁵ Quality practices in basic biomedical research. Handbook. Geneva: WHO/TDR; 2006. <http://www.who.int/tdr/publications/training-guideline-publications/handbook-quality-practices-biomedical-research/en/>

¹⁶ Там же.

¹⁷ Guidelines for quality in non-regulated research. Suffolk: BARQA Publications; 2006.

Таблица 4. Основные признаки качественно проведенного исследования

Table 4. The main features of quality research

Характеристики исследования Study characteristics	Результаты Results
<p>Исследование надлежащим образом: спланировано, проведено, проконтролировано, записано, проверено, надлежащим образом составлен отчет The research is properly: planned, conducted, monitored, recorded, checked, reported</p>	<p>Релевантные, достоверные, воспроизводимые, этичные, верифицируемые, являются общественным достоянием Relevant, reliable and reproducible, ethical, auditable, in the public domain</p>

стандартизованные учебные пособия для преподавателей¹⁸ и для слушателей¹⁹.

Этапы базовых биомедицинских исследований²⁰ при разработке лекарственных средств, на которых необходимо решить определенную задачу, иллюстрирует таблица 3.

Ценность результатов фармакологических исследований базируется на двух важных аспектах: фундаментальной научной гипотезе, которая лежит в основе разработки лекарственного препарата, и практическом (экспериментальном) ее подтверждении. QPBR не распространяется на определение

научной ценности гипотезы, однако ее подтверждение возможно лишь в том случае, если гипотеза была доказана результатами качественно проведенных исследований. Необходимо обеспечить качественное проведение экспериментов начиная с первых этапов научной разработки лекарственного средства. В таблице 4 представлены основные признаки качественно проведенного исследования.

I.M. Presot с соавт. в своей работе [9] представили основные параметры качества фармакологических исследований, которые нормируются руководством QPBR (рис. 1).



Рис. 1. Аспекты качества, регулируемые руководством по качественной практике базовых биомедицинских исследований [9]

Fig. 1. Quality parameters evaluated according to the Handbook of quality practices in basic biomedical research [9]

¹⁸ Quality practices in basic biomedical research (QPBR). Training manual for the trainer. Geneva: WHO/TDR; 2010.

<http://www.who.int/tdr/publications/training-guideline-publications/qpbr-trainer-manual-2010/en/>

¹⁹ Quality practices in basic biomedical research (QPBR). Training manual for the trainee. Geneva: WHO/TDR; 2010.

<http://www.who.int/tdr/publications/training-guideline-publications/qpbr-trainee-manual-2010/en/>

²⁰ Quality Practices in Basic Biomedical Research. Handbook. Geneva: WHO/TDR; 2006.

<http://www.who.int/tdr/publications/training-guideline-publications/handbook-quality-practices-biomedical-research/en/>

Система QPBR предусматривает надлежащую организацию исследования:

- тщательное планирование;
- проведение в соответствии с планом;
- полную и однозначную регистрацию первичных данных;
- отчетность с точным описанием первичных данных и фактических событий, зафиксированных при проведении исследования;
- хранение/архивирование всех записей и документов до их возможной публикации.

В части планирования исследований QPBR рассматривает исследовательское предложение, т.е. проект исследовательской программы, который утверждается руководством исследовательской организации и включает: научное обоснование исследования, цели исследования и конкретные задачи исследования (с планами отдельных исследований).

Исследовательское предложение может быть выдвинуто членами научного коллектива или же поступить от возможного заказчика исследований. Для успешной реализации исследовательской программы может потребоваться проведение нескольких исследований. Каждое отдельное исследование должно быть предметом одного плана: одно исследование = один план исследования.

В учреждении, проводящем базовые биомедицинские исследования в соответствии с QPBR, необходимо иметь руководства по подготовке, рассмотрению, обоснованию и утверждению плана исследования. Подпись главного исследователя означает, что он берет на себя полную ответственность за проведение исследования.

В Руководстве QPBR большое внимание уделено персоналу и профессиональной подготовке кадров. Все сотрудники, участвующие в исследовании, должны иметь письменные должностные инструкции и поддерживать свое резюме в актуальном состоянии.

Важной составляющей качественных исследований является наличие соответствующей материально-технической базы. В научно-исследовательском учреждении (лаборатории), работающем в соответствии с QPBR, важно предусмотреть мероприятия для предотвращения перекрестной контаминации оборудования, путаницы с образцами и т.п. Необходимо документальное подтверждение пригодности оборудования для проведения исследования, должна быть утвержденная программа его калибровки и технического обслуживания.

Огромное значение для обеспечения качества исследований имеет правильный алгоритм работы с документами по исследованию, начиная от надлежащей записи первичных данных и заканчивая составлением отчетов о полученных результатах. В Руководстве QPBR особо подчеркивается,

что без правильного оформления документации проведенное исследование теряет смысл.

В научно-исследовательском учреждении необходимо разработать Правила работы с первичными данными. Отчетность об исследовании должна включать достоверную и точную информацию, научное обсуждение результатов и заключение, сведения о любых отклонениях от плана (с объяснением причин). Ответственность за содержание отчета и научную интерпретацию полученных экспериментальных данных несет главный исследователь.

Ответственностью исследовательского учреждения, проводящего исследования в соответствии с QPBR, также является политика публикаций. Она включает установление авторства, экспертную (коллегиальную) оценку полученных результатов, вопросы патентования, гарантирует целостность данных (включая публикацию отрицательных результатов), целесообразность публикации одной или нескольких статей, определяет журналы для размещения публикаций.

Для гарантии качественного проведения исследования необходимо разработать стандартные операционные процедуры (СОП), которые описывают научную деятельность и регламентируют порядок выполнения исследований, а также обеспечивают своевременное обучение персонала. Формат СОП утверждается учреждением, проводящим исследование. Необходима система управления СОП: создание процедуры, ее утверждение, учет, внесение изменений, актуализация, архивирование и т.д.

Значимая роль в системе QPBR отводится этическим вопросам. Исследователь несет персональную ответственность за обеспечение гуманного обращения с экспериментальными животными, сохранение здоровья персонала, вовлеченного в экспериментальный процесс, экологическую безопасность.

Таким образом, система QPBR использует подходы к обеспечению качества фармакологических исследований, аналогичные требованиям НЛП к исследованиям безопасности, но допускает более гибкую их регламентацию.

Работа ВОЗ по созданию руководства и учебных пособий по QPBR была высоко оценена в мире. Так, в Великобритании считают, что усилия по подготовке кадров во всем мире, особенно в Азии, Латинской Америке и Африке, приведут к формированию общей культуры качественной практики научных исследований. Это, в свою очередь, должно помочь учреждениям в поисках партнерских отношений с государственным и частным сектором. В целом внедрение системы QPBR в практику будет содействовать экономически эффективным, ускоренным исследованиям с долгосрочным позитивным влиянием на разработку продуктов для улучшения здоровья человека²¹.

²¹ Quality Practices in Basic Biomedical Research (QPBR) training manual: Trainer. <https://www.gov.uk/dfid-research-outputs/quality-practices-in-basic-biomedical-research-qpbr-training-manual-trainer>

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение фармакологической безопасности является неотъемлемой частью доклинической оценки безопасности новых лекарственных препаратов, поэтому данный вид исследования должен соответствовать принципам НЛП. Изучение вторичной фармакодинамики рекомендуется проводить в соответствии с принципами НЛП, особенно в том случае, если данный вид исследований вносит важный вклад в оценку безопасности препарата. Изучение первичной фармакодинамики, таким образом, в настоящее время является нерегулируемым видом исследований.

Для качественного проведения нерегулируемых фармакологических исследований лекарственного препарата рассмотрена возможность использования стандартов ВОЗ по обеспечению качества базовых биомедицинских исследований.

Стандарты качества базовых фармакологических исследований (QPBR), в отличие от системы регламентации доклинических исследований безо-

пасности по НЛП, в настоящее время носят рекомендательный характер.

Вместе с тем внедрение стандартов QPBR позволит обеспечить надлежащую практику базовых фармакологических исследований, будет способствовать повышению достоверности, воспроизводимости и практической ценности полученных результатов при разработке лекарственных средств.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590049-0).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00154-19-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590049-0).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.
Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Вельц НЮ, Аляутдин РН, Казаков АС, Букатина ТМ, Дармостукова МА. Правила надлежащей лабораторной практики. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2016;(1):28–32. [Velts NYu, Alyautdin RN, Kazakov AS, Bukatina TM, Darmostukova MA. The rules of good laboratory practices. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2016;(1):28–32 (in Russ.)]
2. Вельц НЮ, Букатина ТМ, Пастернак ЕЮ, Николаева ТН, Романова СВ. Правила надлежащей лабораторной практики: анализ изменений законодательства. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2017;5(1):27–31. [Velts NYu, Bukatina TM, Pasternak EYu, Nikolaeva TN, Romanova SV. Rules of good laboratory practice: analysis of changes in the legislation. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2017;5(1):27–31 (in Russ.)]
3. Spindler P, Seiler JP. Quality management of pharmacology and safety pharmacology studies. *Fundam Clin Pharmacol*. 2002;16(2):83–90. PMID: 12031061
4. Davies R, London C, Lascelles B, Conzemius M. Quality assurance and best research practices for non-regulated veterinary clinical studies. *BMC Veterinary Research*. 2017;13(1):242. <https://doi.org/10.1186/s12917-017-1153-x>
5. Ioannidis JP, Greenland S, Hlatky MA, Khoury MJ, Macleod MR, Moher D, et al. Increasing value and reducing waste in research design, conduct, and analysis. *Lancet*. 2014;383(9912):166–75. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62227-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62227-8)
6. Алексеенко ИВ, Плешкан ВВ, Монастырская ГС, Кузьмич АИ, Снежков ЕВ, Дидыч ДА, Свердлов ЕД. Принципиально низкая воспроизводимость молекулярно-генетических исследований рака. *Генетика*. 2016;52(7):745–60. [Alekseenko IV, Pleshkan VV, Monastyrskaya GS, Kuzmich AI, Snezhkov EV, Didych DA, Sverdlov ED. Fundamentally low reproducibility in molecular genetic cancer research. *Genetika = Genetics*. 2016;52(7):745–60 (in Russ.)] <https://doi.org/10.7868/S0016675816070031>
7. Bustin SA. The reproducibility of biomedical research: Sleepers awake! *Biomol Detect Quantif*. 2014;(2):35–42. <https://doi.org/10.1016/j.bdq.2015.01.002>
8. Trotter AM. Best quality practices for biomedical R&D. Members from an ASQ working group provide analytical methods to enable PAT. *BioPharm International*. 2012;25(8). <https://www.biopharminternational.com/best-quality-practices-biomedical-rd>
9. Presot IM, Soares RPP, Madureira AP, Bicalho KA, Modena CM. Quality perception in research laboratories from Fiocruz after QMS implementation. *Rev Adm Pública*. 2014;48(1):237–52. <https://doi.org/10.1590/S0034-76122014000100010>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Энгальчева Галина Нинелевна, канд. биол. наук. *Galina N. Engalycheva*, Cand. Sci. (Biol.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5121-0858>
Сюбаев Рашид Даутович, д-р мед. наук. *Rashid D. Subaev*, Dr. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6729-2349>
Горячев Дмитрий Владимирович, д-р мед. наук. *Dmitry V. Goryachev*, Dr. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8583-2372>

Статья поступила 06.12.2018
После доработки 20.08.2019
Принята к печати 19.11.2019

Article was received 6 December 2018
Revised 20 August 2019
Accepted for publication 19 November 2019