



С.В. Ходько 
М.Н. Макарова 
В.Г. Макаров 

Документальное сопровождение доклинического исследования *in vivo* в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики

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

✉ Ходько Светлана Владимировна; khodko.sv@doclinika.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. В Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС) в настоящее время отсутствуют руководства по ведению документооборота при доклинических исследованиях (ДКИ). При этом надлежащая регистрация первичных данных необходима для подтверждения качества полученных результатов исследования.

ЦЕЛЬ. Представление одного из возможных вариантов документированного сопровождения доклинического исследования от составления запроса на его выполнение до формирования итогового отчета с дальнейшим переносом данных в регистрационное досье на лекарственное средство.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В работе использован информационно-аналитический метод исследования. Все рекомендации по документированию ДКИ даны в соответствии с Правилами надлежащей лабораторной практики ЕАЭС в сфере обращения лекарственных средств, регламентирующими деятельность испытательных центров, выполняющих ДКИ с использованием экспериментальных животных.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Установлено, что общих рекомендаций ЕАЭС по проведению исследований с использованием экспериментальных животных недостаточно для проведения ДКИ надлежащего качества. Предложен один из возможных вариантов полного документирования ДКИ. Показано соответствие предложенных документов Правилам ЕАЭС по всем этапам исследования. Отмечено, что каждый испытательный центр в рамках собственной системы менеджмента качества должен учитывать особенности конкретного исследования при разработке необходимых форм и документов. Создание того или иного документа должно обеспечивать соблюдение принципов надлежащей лабораторной практики и гарантировать полноту и сохранность информации, полученной в исследовании.

ВЫВОДЫ. Предложенный вариант документооборота может быть использован испытательными центрами при планировании и проведении ДКИ в соответствии с регуляторными требованиями, предъявляемыми к деятельности руководителя исследования и к правилам проведения инспекций со стороны службы качества.

Ключевые слова: доклинические исследования; документирование; надлежащая лабораторная практика; Good Laboratory Practice; GLP; рекомендации ЕАЭС

Для цитирования: Ходько С.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Документальное сопровождение доклинического исследования *in vivo* в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(3):252–261. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-698>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. М.Н. Макарова — член редакционной коллегии журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» с 2018 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

© С.В. Ходько, М.Н. Макарова, В.Г. Макаров, 2025

Svetlana V. Khodko ✉ 
Marina N. Makarova 
Valery G. Makarov 

Documentary Support for Preclinical Studies *in vivo* in Accordance with the Principles of Good Laboratory Practice

Research-and-manufacturing company "HOME OF PHARMACY",
3/245 Zavodskaya St., Kuzmolovsky urban-type settlement,
Vsevolozhsky district, Leningrad Region 188663, Russian Federation

✉ Svetlana V. Khodko; khodko.sv@doclinika.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Currently, the Eurasian Economic Union (EAEU) lacks guidelines for documenting preclinical studies. At the same time, proper registration of raw data is necessary to confirm the quality of the preclinical results obtained.

AIM. This study aimed at introducing a documentation procedure for preclinical studies that would cover documents from the initial study application to the final report and provide for preclinical data transfer to the marketing authorisation dossier.

MATERIALS AND METHODS. The authors opted for information analysis as the method of research. All recommendations for documenting preclinical studies were formulated in accordance with the EAEU Good Laboratory Practice (GLP) requirements applicable to the medicinal product lifecycle and the work of preclinical study sites using experimental animals.

RESULTS. The general EAEU recommendations for the conduct of animal studies are not sufficient to achieve adequate quality of preclinical studies. This article proposes a procedure for complete documentation of preclinical studies, with all documents following the documentation requirements of the EAEU GLP for each study stage. When developing the necessary forms and documents, each study site should operate under its own quality management system and consider the preclinical study specifics on a case-by-case basis. The preparation of any given document should ensure compliance with the GLP principles and guarantee the completeness and integrity of the data obtained.

CONCLUSIONS. Study sites can implement the proposed documentation procedure to design and conduct preclinical studies in accordance with the regulatory requirements that determine the role and responsibilities of the study director and the conduct of inspections by the quality assurance unit.

Keywords: preclinical studies; documentation; Good Laboratory Practice; GLP; EAEU guidelines

For citation: Khodko S.V., Makarova M.N., Makarov V.G. Documentary support for preclinical studies *in vivo* in accordance with the principles of Good Laboratory Practice. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(3):252–261. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-698>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. Marina N. Makarova has been a member of the Editorial Board of *Regulatory Research and Medicine Evaluation* since 2018. The other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Требования к организации и проведению доклинических исследований (ДКИ) лекарственных средств изложены в соответствующих нормативных документах¹, однако доступной литературы и руководств о порядке документирования всех процедур при выполнении ДКИ на практике не представлено.

Применение неудовлетворительных стандартов при планировании, проведении и составлении

отчетов по биомедицинским исследованиям, включая эксперименты на животных, приводит к получению ошибочных данных [1, 2]. Несколько инициативных групп специалистов поставили цель повысить достоверность и воспроизводимость результатов исследований [3–10]. Рекомендации в различных руководствах по ДКИ схожи, но отличаются детализацией изложения, строгостью требований и объемом необходимых исследований [11, 12], и лишь

¹ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств».

Решение Коллегии ЕЭК от 26.11.2019 № 202 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов».

немногие из них охватывают тщательное планирование и проведение исследований на животных [5, 13]. Результатом работы стала разработка рекомендаций, включающих пять основных разделов: первые три относятся к планированию эксперимента, четвертый — к проведению и пятый — к документации и отчетности [14].

Руководства ARRIVE² (Animal Research: Reporting of *In Vivo* Experiments) [15] или PREPARE³ (Planning Research and Experimental Procedures on Animals: Recommendations for Excellence) содержат рекомендации по изложению методов и результатов экспериментов на животных таким образом, чтобы эти результаты были контролируемыми и воспроизводимыми. В 2024 г. Европейской комиссией опубликовано руководство Promoting Reusable and Open Methods and Protocols (PRO-MaP) [16], которое ориентировано на четыре группы заинтересованных лиц: исследователи, администрации испытательных центров, редакции научных изданий и спонсоры. Документ описывает желаемые действия со стороны каждой из этих групп участников исследования для того, чтобы результаты и методы работы с животными были доступны для воспроизведения.

Общепризнанным фактом является невозможность предусмотреть абсолютно все, что может повлиять на результаты исследования, и заранее избежать всех рисков. Именно поэтому крайне важно иметь в процессе исследования исчерпывающую документацию.

Цель работы — представление одного из возможных вариантов документированного сопровождения доклинического исследования от составления запроса на его выполнение до формирования итогового отчета с дальнейшим переносом данных в регистрационное dossier на лекарственное средство.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использован информационно-аналитический метод исследования. Все рекомендации по документированию ДКИ даны в соответствии с Правилами надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств⁴ (Правила ЕАЭС), регламентирующими деятельность испытательных центров, выполняющих ДКИ с использованием экспериментальных животных. В Правилах ЕАЭС помимо общих рекомендаций сделаны некоторые акценты

на сопроводительной документации для отдельных этапов исследования, однако для применения на практике этой информации недостаточно. В предлагаемом нами варианте документирования ДКИ указаны номера конкретных пунктов Правил ЕАЭС, для реализации которых предусмотрен тот или иной документ.

Создание каждого документа в процессе ДКИ должно обеспечивать соблюдение принципов надлежащей лабораторной практики и гарантировать полноту и сохранность научной информации, составляющей суть исследования. При этом каждый испытательный центр в ходе разработки конкретных форм и документов должен учитывать правила внутренней системы менеджмента качества.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Начало исследования

Порядок документирования начала исследования не отражен в нормативных документах, действующих в настоящее время на территории России и ЕАЭС.

Для проведения ДКИ используют финансирование по грантам, заключают государственные контракты, исследования могут быть инициативными, т.е. выполняться испытательным центром или фармацевтической компанией за счет собственных средств, но чаще всего данный вид исследований является контрактным. Таким образом, основанием для начала ДКИ может являться заявка, заполненная спонсором исследования. Данный документ должен быть составлен таким образом, чтобы испытательный центр мог сформировать научно аргументированное коммерческое предложение и обосновать объем выборки тест-систем и количество объектов, необходимых для выполнения исследования.

Затем коммерческое предложение необходимо согласовать с руководителем испытательного центра и с экономической службой для составления сметы расходов, закупки тест-систем, материально-технического оснащения и т.д. Это позволит испытательному центру убедиться в собственной готовности к проведению исследования и избежать разногласий со спонсором в последующей работе. Однако для сотрудников испытательного центра необходимо будет дополнительное обучение по ведению документации и взаимодействию со спонсором исследования, так как предлагаемый подход требует

² <https://arriveguidelines.org/>

³ <https://norecopa.no/prepare/>

⁴ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств».

временных затрат на действие, которое изначально может казаться избыточным.

После согласования коммерческого предложения со спонсором оформляют договор, и руководитель испытательного центра издает приказ о назначении руководителя исследования⁵, который несет общую ответственность за проведение ДКИ и может подтвердить его соответствие принципам надлежащей лабораторной практики⁶ в рамках действующей системы менеджмента качества испытательного центра.

Подготовка к проведению

экспериментальной части исследования

Проведение биоэтической комиссии (БЭК).

Руководитель исследования подает заявку на проведение экспертизы проекта исследования и во время заседания комиссии докладывает о проекте исследования на основании технического задания (является обязательным приложением к договору) или на основании проекта плана исследования.

Как один из возможных вариантов, в ходе заседания БЭК руководитель исследования может устно согласовывать с руководителями подразделений, вовлеченных в проведение исследования, особенности предстоящей работы, используемые тест-системы, наличие достаточного количества материалов, оборудования, компетентных специалистов, возможные даты проведения экспериментальной части исследования и т.д.

Дополнительное обучение сотрудников (например, в случае, если отсутствует необходимая стандартная операционная процедура или требуется участие приглашенного специалиста) также обсуждается на заседании БЭК. Руководитель исследования обязан инициировать данный процесс обучения, так как именно он является лицом, заинтересованным в качестве проводимых в ходе ДКИ манипуляций.

После одобрения проекта исследования номер заключения БЭК используют как уникальный идентификационный код исследования⁷.

Очевидно, что вариант рассмотрения всех вопросов именно на заседании БЭК может быть организован в испытательных центрах по-разному, тем более что основной задачей БЭК является решение вопросов гуманного обращения с животными, тяжести проводимых процедур

и соблюдения принципов 3R. Присутствие специалистов разных структурных подразделений и разных компетенций помогает всесторонней оценке предлагаемого проекта исследования и планированию мероприятий по улучшению содержания животных в ходе исследования (особенно при моделировании тяжелых заболеваний).

Формирование рабочей группы. Тренинг по исследованию. Руководитель исследования формирует рабочую группу из сотрудников, задействованных в проведении исследования. В зависимости от количества вовлеченных в ДКИ подразделений или испытательных площадок рабочую группу можно сформировать на любом этапе подготовки исследования — с момента назначения руководителя исследования до начала экспериментальной части исследования. Состав рабочей группы зависит от дизайна исследования.

Для участников рабочей группы руководитель исследования проводит тренинг, на котором следует:

- обсудить критические фазы исследования и особенности его проведения, порядок регистрации данных, условия хранения и передачи биоматериала, специфику исследования;
- убедиться в том, что все сотрудники, вовлеченные в проведение исследования, обучены согласно внутренним нормативным документам, необходимым для реализации исследования.

Для каждого раздела работы определяется свой перечень внутренних нормативных документов, регламентирующих выполнение манипуляций и процедур, необходимых для реализации экспериментальной части исследования.

Бланк формирования рабочей группы должен быть подписан всеми сотрудниками, входящими в состав рабочей группы, и руководителем исследования. Все оформленные бланки формирования рабочей группы должны быть сохранены и переданы в архив в качестве приложения к итоговому отчету⁸.

Помимо того что формирование рабочей группы является фактически требованием регламентирующих стандартов, это чрезвычайно полезное мероприятие. Его невыполнение может повлечь за собой множество несоответствий, когда сотрудники не будут осознавать важность тех или иных манипуляций, не будут осведомлены

⁵ Там же, часть III, раздел 2 «Персонал испытательной лаборатории», п. 13.

⁶ Там же, часть III, раздел 2 «Персонал испытательной лаборатории», п. 14.

⁷ Там же, часть IV, раздел 3 «Проведение исследования», п. 58.

⁸ Там же, часть III, раздел 2 «Персонал испытательной лаборатории», п. 15.

об особенностях, например, введения исследуемых объектов животным или постоперационных манипуляций, или кто-либо из сотрудников окажется не обучен необходимым процедурам.

Обеспечение исследования товарно-материальными ценностями (ТМЦ). Необходимость приобретения ТМЦ (животных, лекарственных средств из аптечной сети и т.д.) также является зоной ответственности руководителя исследования. Руководитель исследования должен оформить необходимые заявки на получение животных, закупку ТМЦ и т.д. и затем отследить их выполнение смежными структурными подразделениями⁹.

Ответственность за обеспечение необходимыми ТМЦ для выполнения экспериментальной части исследования несет руководитель исследования, но данный вопрос должен быть рассмотрен на начальном этапе до заключения договора. Именно для этого составляется коммерческое предложение на основании заявки от спонсора.

Тестовая пробоподготовка. До начала введения исследуемых объектов экспериментальным животным руководитель исследования должен получить копии сопроводительных документов на исследуемые объекты, полученные от спонсора.

Вариант перечня необходимой сопроводительной документации:

- проект инструкции по медицинскому применению исследуемого объекта (если применимо);
- инструкция по безопасности при обращении с исследуемым объектом;
- сертификат анализа (паспорт качества) на конкретную серию исследуемого объекта;
- декларация о соответствии стандартного объекта (если применимо);
- акт приемки-передачи.

Руководитель исследования должен обеспечить проведение тестовой пробоподготовки¹⁰. Данной процедуре часто не уделяют должного внимания. При этом крайне редко при выполнении ДКИ есть возможность ввести экспериментальным животным лекарственное средство в готовой лекарственной форме. Чаще всего требуется приготовление готовых доз для введения,

а следовательно, подбор носителей, условий хранения, оценки стабильности приготовленных растворов и т.д.

По результатам тестовой пробоподготовки следует составить отчет, который будет являться инструкцией по подготовке готовых доз для введения. Это позволит гарантировать введение экспериментальным животным исследуемых объектов в необходимой дозе и допустимом объеме.

План исследования¹¹. После одобрения проекта исследования на заседании БЭК руководитель исследования оформляет план исследования, который должен быть проверен сотрудниками службы качества. Требование документировать данную проверку отсутствует в Правилах ЕАЭС, но указано в ГОСТ 33044-2014¹². При этом проверка плана исследования сотрудниками службы качества очень важна, так как именно по этому плану будет выполняться дальнейшая работа, и любые неточности могут привести к искажению или утрате первичных данных, к оформлению поправок и отклонений. Необходимо помнить о правиле: «если не записано, значит не сделано», поэтому проверку плана исследования на полноту и обоснованность каждого раздела, на соответствие договору и техническому заданию следует документировать.

После получения исследуемых объектов и при наличии необходимых тест-систем (как гарантии того, что для начала исследования есть все необходимое) руководитель исследования визирует план исследования своей датированной подписью, что является датой начала исследования. Оригинал плана исследования, подписанного всеми сторонами, в том числе спонсором исследования, хранится у руководителя исследования, по окончании исследования сдается в архив в качестве приложения к отчету. При необходимости оригинал плана исследования может быть передан в архив на временное хранение. В подразделения, вовлеченные в проведение исследования, передаются копии плана исследования.

План-график исследования¹³ — график работ по проведению экспериментальной части исследования, включающий в себя перечень

⁹ Там же, часть III, раздел 2 «Персонал испытательной лаборатории», п. 14.

¹⁰ Там же, часть III, раздел 6 «Испытуемые вещества (лекарственные средства) и образцы сравнения (контрольные образцы)», п. 41, 45, 46, 47.

¹¹ Там же, часть III, раздел 2 «Персонал испытательной лаборатории», п. 15.

¹² ГОСТ 33044-2014. Принципы надлежащей лабораторной практики.

¹³ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств», часть III, раздел 2 «Персонал испытательной лаборатории», п. 15.

манипуляций и процедур в каждый день исследования. Не является обязательным документом согласно требованиям регламентирующих стандартов, но значительно облегчает работу, в которую вовлечены различные структурные подразделения, а также позволяет спонсору исследования планировать визиты для контроля выполнения конкретных манипуляций.

Руководитель исследования оформляет проект плана-графика, согласует точные даты проведения экспериментальной части исследования с руководителями вовлеченных подразделений, проверяет включение исследования в график их работы, а также предоставляет проект плана-графика сотрудникам, которые будут осуществлять приготовление доз исследуемых объектов для введения, и сотрудникам службы качества для планирования инспекции отдельного исследования.

Руководители подразделений, вовлеченных в проведение исследования, руководитель исследования и сотрудник службы качества визируют план-график датированной подписью.

Все оригиналы планов-графиков и дополнений к ним (при наличии) хранятся у руководителя исследования, после окончания исследования передаются в архив в качестве приложения к итоговому отчету. При необходимости оригинал плана-графика может быть передан в архив на временное хранение. В подразделения, вовлеченные в проведение исследования, передаются копии.

Распространение копий документов по исследованию¹⁴. После того как все документы, необходимые для начала экспериментальной части исследования (утвержденный план исследования и согласованный план-график), готовы, руководителю исследования следует передать их всем участникам рабочей группы и (или) руководителям структурных подразделений, а также сотрудникам службы качества. Если в испытательном центре есть система электронного документооборота или система типа LIMS (laboratory information management system), можно передать копии посредством данных систем, а можно в бумажном варианте, создав необходимое количество копий. В таком случае потребуется подтверждение, что все копии были получены, и с этой целью может быть оформлен лист передачи копий.

¹⁴ Там же.

¹⁵ Там же.

¹⁶ Там же, часть III, раздел 7 «Стандартные операционные процедуры», п. 49.

Проведение научно-исследовательской работы

Руководитель исследования обязан обеспечивать соблюдение процедур, указанных в плане исследования, оценивать и документировать влияние любых отклонений от плана исследования на качество и достоверность результатов исследования, а также обеспечивать правильное документальное оформление и регистрацию ответственным персоналом всех полученных первичных данных¹⁵. Для реализации данного требования руководитель исследования в соответствии с критическими фазами каждого конкретного исследования составляет дневник руководителя исследования, отмечая в нем оценку ключевых манипуляций, даты их проведения, а также соответствие плану исследования, плану-графику и внутренней нормативной документации. Дневник руководителя исследования до окончания экспериментальной части исследования хранится у руководителя исследования и затем сдается в архив вместе с итоговым отчетом.

Перечень критических фаз исследования, которые обязан контролировать руководитель исследования [17]:

- формирование групп животных;
- регистрация массы тела животных;
- приготовление готовых доз исследуемых объектов для введения лабораторным животным;
- первое введение исследуемых объектов;
- клинический осмотр животных;
- клиническое наблюдение за животными;
- проведение физиологических тестов;
- взятие образцов биоматериала;
- индукция патологии;
- плановая/внеплановая эвтаназия;
- работа с биоматериалом в смежных подразделениях;
- другие процедуры в зависимости от дизайна исследования.

Первичные данные

Одним из важнейших требований соблюдения принципов надлежащей лабораторной практики является фиксация всех данных, полученных в ходе выполнения экспериментальной части исследования. Для заполнения первичных карт в испытательном центре должна быть разработана отдельная процедура¹⁶.

К данным, используемым в рамках правил надлежащих практик (GxP), предъявляют ряд

требований. Такие данные должны сопровождаться информацией об их происхождении, легко читаться, быть точными, являться оригинальными записями и регистрироваться своевременно. Совокупность этих базовых требований обозначают аббревиатурами ALCOA (прослеживаемость, читаемость, своевременность, подлинность и точность; attributable, legible, contemporaneous, original, and accurate) и ALCOA+ (дополнительно: полнота, последовательность, устойчивость и доступность данных, обозначенных в акрониме символом «+»; complete, consistent, enduring, available).

Информация о происхождении данных обеспечивается проставлением инициалов, полной рукописной подписи или личной печати исполнителя и (или) ответственного лица с указанием даты и, при необходимости, времени получения данных.

Для обеспечения читаемости, прослеживаемости и сохранности данных следует пользоваться устойчивыми несмываемыми чернилами, не использовать карандаши, не прибегать к стиранию записей ластиком, не закрывать надписи непрозрачной жидкостью, предназначенной для корректировки машинописных текстов. В этих же целях используют, например, прошитые журналы с пронумерованными страницами. Практикуется выпуск заполняемых форм с нанесенным порядковым номером. Архивирование бумажной документации поручается специально обученному персоналу.

Данные должны быть точными и являться оригинальными записями. Оригинальными считаются все первичные данные, полученные при исходной регистрации информации, и все последующие данные, необходимые для реконструкции действий, относящихся к правилам GxP. Важнейшим требованием к оригинальным данным является необходимость их оценки и скрепления подписью. Оригинальные данные должны быть полными и легко извлекаться из мест хранения. Письменные процедуры по рассмотрению и оценке данных должны разъяснять значение этих действий и ответственность лиц, их выполняющих. Необходимы также процедуры, определяющие действия, выполняемые при выявлении неполной или ошибочной регистрации данных.

Данные должны регистрироваться своевременно. В этих целях может использоваться специальное оборудование, не позволяющее произвольно менять дату и время записей (компьютеризированных часов) для датирования документов.

Полученные данные должны быть занесены в первичные карты. Требования к оформлению бланков первичной документации должны быть описаны во внутренней процедуре испытательного центра. Бланки первичной документации чаще всего разрабатывает руководитель исследования после согласования дат проведения экспериментальной части исследования.

В любом бланке первичной документации должна быть отражена следующая информация:

- наименование документа: первичная карта, лист введения и т.д.;
- код исследования;
- дата эксперимента (если дизайном исследования предусмотрено многократное выполнение манипуляций в разные дни, то в документе должно быть предусмотрено соответствующее место для указания дат);
- информация о тест-системе (вид и пол животных);
- номер экспериментальной группы;
- код, доза, путь введения объекта исследования.

Форма таблиц регистрации зависит от дизайна исследования и определяется руководителем исследования. Все ячейки следует оформлять в едином стиле, на основании стандартов заполнения таблиц, принятых при оформлении исследования. В таблицах необходимо указывать размерность полученных величин. Рядом с полем для регистрации данных должна быть ячейка (строка) для даты, подписи и фамилии исполнителя.

Дизайн таблицы с первичными данными должен быть выбран таким образом, чтобы исполнитель мог быстро и максимально комфортно заполнить необходимые пункты. Например, если карты содержат несколько показателей, регистрируемых одновременно (в динамике теста), то показатели необходимо размещать на одной стороне листа первичной карты по частоте встречаемости слева направо, начиная с самых частых и заканчивая самыми редко встречающимися показателями («Открытое поле»: 1 — количество квадратов, 2 — пристеночные стойки, ... 6 — уринация, 7 — дефекация). Размер ячеек должен соответствовать максимальному объему данных, вносимых исполнителем.

Поправки и отклонения

Возможные поправки к плану или обнаруженные отклонения от плана исследования и (или) от стандартных операционных процедур

при выполнении манипуляций должны быть документированы¹⁷.

Поправка к плану исследования. Поправку к плану исследования оформляют в случае возникновения целенаправленного изменения, внесенного после даты начала проведения исследования или в случае выявления отклонения, по результатам исследования которого установлено его влияние на результаты исследования. В содержании поправки должно быть описание того, что было предусмотрено планом исследования, затем описание события, которое привело к изменению, и описание изменения с обоснованием.

Необходимо оценить влияние изменений на полученные результаты исследования. Поправку необходимо согласовать со спонсором исследования. После оформления поправки руководитель исследования обязан предоставить копию оригинала поправки к плану исследования во все подразделения, вовлеченные в проведение исследования, в том числе сотрудникам службы качества. Оригиналы поправок должны храниться вместе с планом исследования и передаваться в архив.

Отклонение от плана исследования. Руководитель исследования оценивает и документирует влияние любых отклонений от плана исследования на качество и достоверность результатов исследования, при необходимости предпринимает соответствующие корректирующие мероприятия. О возникшем отклонении необходимо оповестить спонсора исследования, а затем согласовать с ним уже оформленный документ.

Процесс управления отклонениями, как правило, состоит из следующих этапов:

- идентификация отклонения;
- регистрация отклонения;
- меры коррекции (незамедлительные действия);
- поиск корневых причин и оценка их влияния (расследование);
- разработка плана корректирующих и предупреждающих действий (corrective and preventive actions, CAPA);
- реализация CAPA;
- оценка результативности CAPA.

Процесс управления отклонениями преимущественно осуществляется сотрудниками службы качества при проведении различных видов

инспекций, а также ответственными по качеству в структурных подразделениях. Важно предоставить возможность выявления и документирования отклонений всем сотрудникам испытательного центра, чтобы минимизировать риск пропуска незарегистрированных отклонений. Для этого можно разработать простую форму, которую легко заполнит любой сотрудник, заметивший отклонение. Затем эта форма передается в службу качества и (или) руководителю исследования, что поможет оперативно и квалифицированно разобраться в сложившейся ситуации.

Риск-ориентированный подход в отношении расследования отклонений включает два основных принципа управления рисками для качества¹⁸:

- оценка риска для качества должна основываться на научных знаниях;
- степень усилий, формализации и документирования процесса управления рисками для качества должна соотноситься с уровнем риска.

Завершение исследования

При получении первичной документации руководитель исследования переводит данные в электронный формат, проводит их обработку и после анализа оформляет итоговый отчет¹⁹ в соответствии с процедурами, утвержденными в испытательном центре.

Итоговый отчет необходимо составлять в форме детализированного документа, в котором указаны цель и задачи исследования, описаны использованные методы и материалы, обобщены полученные данные и результаты их анализа, представлены выводы. Итоговый отчет должен быть подписан и датирован руководителем исследования со свидетельством о принятии ответственности за достоверность данных.

Руководитель исследования обязан указать в итоговом отчете области исследования, не соответствующие правилам надлежащей лабораторной практики, если таковые имелись.

При проведении исследований с использованием любых видов животных рекомендуется следовать правилам руководства ARRIVE [15], которое универсально и применимо к различным областям исследований, особенно для описания сравнительных исследований в лаборатории.

¹⁷ Там же, часть III, раздел 2 «Персонал испытательной лаборатории», п. 15; раздел 7 «Стандартные операционные процедуры», п. 51.

¹⁸ ICH Q9 Quality risk management. EMA/CHMP/ICH/24235/2006.

¹⁹ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств», часть III, раздел 2 «Персонал испытательной лаборатории», п. 14, 15.

Эти рекомендации также пригодны для поисковых исследований, исследований, проводимых в полевых условиях, и при использовании тканей животных.

Ответственность за научную достоверность результатов лежит на руководителе исследования, а не на спонсоре, обязанностью которого является принятие решения о представлении или непредставлении исследуемого объекта на регистрацию в уполномоченный орган (экспертную организацию).

Обязательные и возможные приложения к итоговому отчету и правила их оформления должны быть описаны в отдельной стандартной операционной процедуре. После оформления итогового отчета руководитель исследования комплектует документы по исследованию и передает их в архив²⁰.

Обязанности сотрудников службы качества в ходе выполнения исследования

В ходе выполнения исследования сотрудники службы качества обязаны проводить инспекцию отдельного исследования²¹. Этапы инспекции могут включать:

- проверку плана исследования²²;
- проверку плана-графика исследования;
- проверку документации (первичных карт)²³;
- проверку экспериментальной части исследования²⁴;
- проверку итогового отчета²⁵;
- проверку комплектности итогового отчета перед сдачей в архив (наличия всех необходимых приложений к отчету, правильности их оформления, нумерации страниц и т.д.).

Все этапы инспекции отдельного исследования со стороны службы качества должны быть документированы. Варианты документирования могут быть различны: например, отдельный

чек-лист на каждый этап проверки или один чек-лист на всю проверку. По окончании проверки отдельного исследования сотрудник службы качества оформляет заключение, оригинал которого передается руководителю исследования для включения в итоговый отчет в качестве приложения. В заключении службы качества должны быть отражены все этапы инспекции отдельного исследования и сделан общий вывод о соответствии или несоответствии (возможно, отдельных этапов) правилам надлежащей лабораторной практики.

Важно учесть, что сотрудники службы качества обязаны письменно информировать руководство испытательной лаборатории, руководителя исследования, ведущего исследователя и, при необходимости, других руководителей о результатах инспекции²⁶. Чтобы соблюсти данное требование, можно предусмотреть графы для всех необходимых подписей в чек-листах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлен вариант документирования всех процедур при выполнении доклинического исследования, который может быть использован испытательными центрами в их практической работе. На основании анализа правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза показано соответствие предложенного варианта документооборота регуляторным требованиям к деятельности руководителя исследования и к порядку проведения инспекций отдельного исследования службой качества испытательного центра. Учитывая необходимую гибкость эффективной системы менеджмента качества, любой этап процедуры и (или) документ может быть видоизменен в зависимости от целей конкретного исследования с учетом соблюдения принципов надлежащей лабораторной практики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kilkenny C, Parsons N, Kadyszewski E, Festing MF, Cuthill IC, Fry D, et al. Survey of the quality of experimental design, statistical analysis and reporting of research using animals. *PLoS One*. 2009;4(11):e7824. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007824>
2. Prinz F, Schlange T, Asadullah K. Believe it or not: How much can we rely on published data on potential drug targets? *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10(9):712. <https://doi.org/10.1038/nrd3439-c1>
3. Sansone SA, McQuilton P, Rocca-Serra P, Gonzalez-Beltran A, Izzo M, Lister AL, et al. FAIRsharing as a community approach to standards, repositories and policies. *Nat Biotechnol*. 2019;37(4):358–67. <https://doi.org/10.1038/s41587-019-0080-8>
4. Percie du Sert N, Bamsey I, Bate ST, Berdoy M, Clark RA, Cuthill IC, et al. The experimental design assistant. *Nat Methods*. 2017;14(11):1024–5. <https://doi.org/10.1038/nmeth.4462>

²⁰ Там же, часть III, раздел 2 «Персонал испытательной лаборатории», п. 15.

²¹ Там же, часть III, раздел 1 «Система обеспечения качества», п. 11.

²² Там же.

²³ Там же.

²⁴ Там же.

²⁵ Там же.

²⁶ Там же.

5. Hooijmans CR, Rovers MM, de Vries RB, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M, Langendam MW. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. *BMC Med Res Methodol*. 2014;14:43. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-43>
6. Sil A, Bespalov A, Dalla C, Ferland-Beckham C, Herremans A, Karantzas K, et al. PEERS – an open science “Platform for the Exchange of Experimental Research Standards” in biomedicine. *Front Behav Neurosci*. 2021;15:755812. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.755812>
7. International Brain Laboratory. An International Laboratory for Systems and Computational Neuroscience. *Neuron*. 2017;96(6):1213–8. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.12.013>
8. Stone K. NerveCenter: Unintended effects of biologic drug market protection. *Ann Neurol*. 2010;68(5):A11–2. <https://doi.org/10.1002/ana.22301>
9. Simera I, Moher D, Hirst A, Hoey J, Schulz KF, Altman DG. Transparent and accurate reporting increases reliability, utility, and impact of your research: Reporting guidelines and the EQUATOR Network. *BMC Med*. 2010;8:24. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-24>
10. Macleod MR, Michie S, Roberts I, Dirnagl U, Chalmers I, Ioannidis JP, et al. Biomedical research: Increasing value, reducing waste. *Lancet*. 2014;383(9912):101–4. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)62329-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)62329-6)
11. Vollert J, Schenker E, Macleod M, Bespalov A, Wuerbel H, Michel M, et al. Systematic review of guidelines for internal validity in the design, conduct and analysis of preclinical biomedical experiments involving laboratory animals. *BMJ Open Sci*. 2020;4(1):e100046. <https://doi.org/10.1136/bmjos-2019-100046>
12. Henderson VC, Kimmelman J, Fergusson D, Grimshaw JM, Hackam DG. Threats to validity in the design and conduct of preclinical efficacy studies: A systematic review of guidelines for *in vivo* animal experiments. *PLoS Med*. 2013;10(7):e1001489. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001489>
13. Smith AJ, Clutton RE, Lilley E, Hansen KEA, Brattellid T. PREPARE: Guidelines for planning animal research and testing. *Lab Anim*. 2018;52(2):135–41. <https://doi.org/10.1177/0023677217724823>
14. Vollert J, Macleod M, Dirnagl U, Kas MJ, Michel MC, Potschka H, et al. The EQUIPD framework for rigor in the design, conduct, analysis and documentation of animal experiments. *Nat Methods*. 2022;19(11):1334–7. <https://doi.org/10.1038/s41592-022-01615-y>
15. Percie du Sert N, Hurst V, Ahluwalia A, Alam S, Avey MT, Baker M, et al. The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. *PLoS Biol*. 2020;18(7):e3000410. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000410>
16. Batista Leite S, Brooke M, Carusi A, Collings A, Deceuninck P, Dechamp J, et al. *Promoting reusable and open methods and protocols (PRO-MaP)*. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2024. <https://doi.org/10.2760/46124>
17. 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. Khodko SV, Makarova MN, Makarov VG, Salynov SS, Rodionova NV. Determination of the critical phases of the experimental research using laboratory animals: Risk analysis. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2021;11(3):193–201 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-193-201>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: С.В. Ходько — сбор, систематизация и обобщение данных, изложенных в нормативных и методических документах и литературе, написание текста рукописи; М.Н. Макарова — критический пересмотр и утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; В.Г. Макаров — концепция исследования.

Authors' contributions. All authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Svetlana V. Khodko collected, systematised, and summarised data from regulatory documents, guidelines, and literature and drafted the manuscript. Marina N. Makarova critically revised manuscript and approved the final version for publication. Valery G. Makarov conceptualised the study.

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 / **Marina N. Makarova**, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>

Макаров Валерий Геннадиевич, д-р мед. наук / **Valery G. Makarov**, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2447-7888>

Поступила 23.09.2024

После доработки 29.10.2024

Принята к публикации 04.12.2024

Online first 15.02.2025

Received 23 September 2024

Revised 29 October 2024

Accepted 4 December 2024

Online first 15 February 2025