

## GLP-PLANET

Секция: Доклинические исследования: о чем не принято  
писать в научном отчете?

05.07.2021 г. - 06.07.2021 г. Санкт-Петербург

# **«ПОДВОДНЫЕ КАМНИ» ПРИ ПОДГОТОВКЕ НАУЧНОГО ОТЧЕТА – С ЧЕМ МОЖЕТ СТОЛКНУТЬСЯ УЧЕНЫЙ**

Ковалева Мария Александровна, с.н.с., к.б.н.

# ОТЧЕТ О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ (НИР)

ГОСТ 7.32-2017

Отчет о НИР - документ, который содержит систематизированные данные о научно-исследовательской работе, описывает состояние научно-технической проблемы, процесс, результаты научно-технического исследования.

МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ

Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу

ОТЧЕТ О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ

Структура и правила оформления

System of standards on information, librarianship and publishing. The research report. Structure and rules of presentation

Текст Сравнения ГОСТ 7.32-2017 с [ГОСТ 7.32-2001](#) см. по [ссылке](#).  
- Примечание изготовителя базы данных.

МКС 01.140.20

Дата введения 2018-07-01

Предисловие

Цели, основные принципы и основной порядок проведения работ по межгосударственной стандартизации установлены в [ГОСТ 1.0-2015](#) "Межгосударственная система стандартизации. Основные положения" и [ГОСТ 1.2-2015](#) "Межгосударственная система стандартизации. Стандарты межгосударственные, правила и рекомендации по межгосударственной стандартизации. Правила разработки, принятия, обновления и отмены"

ГОСТ 7.32-2017 <https://docs.cntd.ru/document/1200157208> Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу ОТЧЕТ О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ. Структура и правила оформления

# СТРУКТУРНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ ОТЧЕТА

---

- титульный лист;
- список исполнителей;
- реферат;
- содержание;
- термины и определения;
- перечень сокращений и обозначений;
- **введение;**
- **основная часть отчета о НИР;**
- **заключение;**
- список использованных источников;
- приложения.



Обязательные структурные элементы выделены полужирным шрифтом.  
Остальные структурные элементы включают в отчет о НИР по усмотрению исполнителя НИР с учетом требований разделов 5 и 6.

ГОСТ 7.32-2017 <https://docs.cntd.ru/document/1200157208> Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу ОТЧЕТ О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ. Структура и правила оформления

---

# СТРУКТУРНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ ЛИТЕРАТУРНОГО ОБЗОРА

## Модуль 4. ОТЧЕТЫ О ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ.

4.1. Состав.

4.2. Отчеты об исследованиях.

### 4.2.1. Фармакология:

4.2.1.1. Первичная фармакодинамика.

4.2.1.2. Вторичная фармакодинамика.

4.2.1.3. Фармакология безопасности.

4.2.1.4. Фармакодинамические взаимодействия.

### 4.2.2. Фармакокинетика:

4.2.2.1. Аналитические методы и отчеты об их валидации.

4.2.2.2. Всасывание.

4.2.2.3. Распределение.

4.2.2.4. Метаболизм.

4.2.2.5. Выведение.

4.2.2.6. Фармакокинетические взаимодействия (доклинические).

4.2.2.7. Другие фармакокинетические исследования.

### 4.2.3. Токсикология:

4.2.3.1. Токсичность при однократном введении.

4.2.3.2. Токсичность при повторных введениях.

4.2.3.3. Генотоксичность.

4.2.3.4. Канцерогенность.

4.2.3.5. Репродуктивная токсичность и токсичное влияние на развитие потомства.

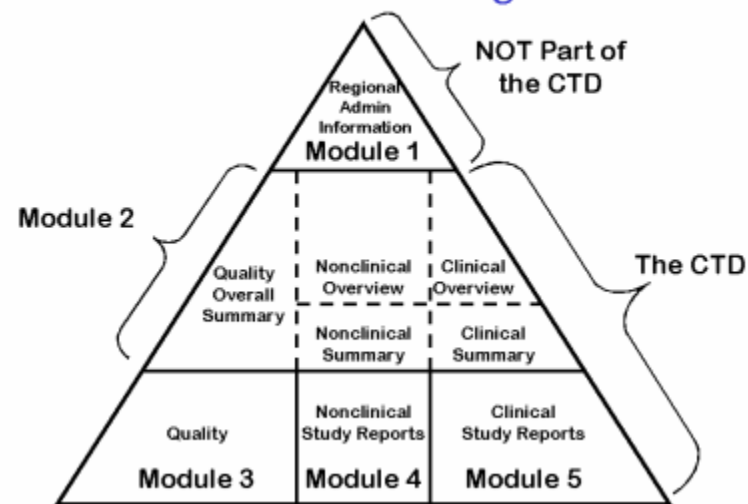
4.2.3.6. Местная переносимость.

4.2.3.7. Дополнительные исследования токсичности.

4.3. Ссылки на источники литературы.



## The CTD Triangle



Решение ЕЭК №78 «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения»

# «ПОДВОДНЫЕ КАМНИ» ПРИ ПОДГОТОВКЕ НАУЧНОГО ОТЧЕТА

---

✓ Структура документа



✓ Что описывать



✓ Как описывать



# Руководящие принципы ARRIVE

## (Исследования на животных: Отчетность об экспериментах *in vivo*)



### The ARRIVE Guidelines Checklist

#### Animal Research: Reporting In Vivo Experiments

Carol Kilkenny<sup>1</sup>, William J Browne<sup>2</sup>, Innes C Cuthill<sup>3</sup>, Michael Emerson<sup>4</sup> and Douglas G Altman<sup>5</sup>

<sup>1</sup>The National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research, London, UK, <sup>2</sup>School of Veterinary Science, University of Bristol, Bristol, UK, <sup>3</sup>School of Biological Sciences, University of Bristol, Bristol, UK, <sup>4</sup>National Heart and Lung Institute, Imperial College London, UK, <sup>5</sup>Centre for Statistics in Medicine, University of Oxford, Oxford, UK.

	ITEM	RECOMMENDATION	Section/ Paragraph
Title	1	Provide as accurate and concise a description of the content of the article as possible.	Title
Abstract	2	Provide an accurate summary of the background, research objectives, including details of the species or strain of animal used, key methods, principal findings and conclusions of the study.	Abstract
<b>INTRODUCTION</b>			
Background	3	a. Include sufficient scientific background (including relevant references to previous work) to understand the motivation and context for the study, and explain the experimental approach and rationale. b. Explain how and why the animal species and model being used can address the scientific objectives and, where appropriate, the study's relevance to human biology.	Introduction, Paragraphs 1 and 2
Objectives	4	Clearly describe the primary and any secondary objectives of the study, or specific hypotheses being tested.	Introduction, Paragraph 3
<b>METHODS</b>			
Ethical statement	5	Indicate the nature of the ethical review permissions, relevant licences (e.g. Animal (Scientific Procedures) Act 1986), and national or institutional guidelines for the care and use of animals, that cover the research.	Materials and Methods, Paragraph 1
Study design	6	For each experiment, give brief details of the study design including: a. The number of experimental and control groups. b. Any steps taken to minimise the effects of subjective bias when allocating animals to treatment (e.g. randomisation procedure) and when assessing results (e.g. if done, describe who was blinded and when). c. The experimental unit (e.g. a single animal, group or cage of animals). A time-line diagram or flow chart can be useful to illustrate how complex study designs were carried out.	Materials and Methods, Paragraphs 1 and 9
Experimental procedures	7	For each experiment and each experimental group, including controls, provide precise details of all procedures carried out. For example: a. How (e.g. drug formulation and dose, site and route of administration, anaesthesia and analgesia used [including monitoring], surgical procedure, method of euthanasia). Provide details of any specialist equipment used, including supplier(s). b. When (e.g. time of day). c. Where (e.g. home cage, laboratory, water maze). d. Why (e.g. rationale for choice of specific anaesthetic, route of administration, drug dose used).	Materials and Methods, Paragraphs 3 to 8
Experimental animals	8	a. Provide details of the animals used, including species, strain, sex, developmental stage (e.g. mean or median age plus age range) and weight (e.g. mean or median weight plus weight range). b. Provide further relevant information such as the source of animals, international strain nomenclature, genetic modification status (e.g. knock-out or transgenic), genotype, health/immune status, drug or test naïve, previous procedures, etc.	Materials and Methods, Paragraph 1

The ARRIVE guidelines. Originally published in *PLoS Biology*, June 2010<sup>1</sup>

## Руководящие принципы ARRIVE

(Исследования на животных:

Отчетность об экспериментах *in vivo*)

представляют собой контрольный список рекомендаций по улучшению отчетности об исследованиях с участием животных, повышению качества и надежности опубликованных исследований, позволяя другим ученым лучше изучать, оценить и воспроизводить их.

# ИССЛЕДУЕМЫЕ ПРЕПАРАТЫ

---

При поступлении от Спонсора исследуемых объектов, вместе с объектами Спонсор должен передать следующий комплект сопроводительной документации:

- ✓ акт приемки-передачи на все передаваемые объекты;
- ✓ сертификат анализа (аналитический паспорт, протокол анализа), декларация о соответствии на препарат;
- ✓ сведения о безопасности работы с объектами (MSDS).

## Зарубежные литературные источники:

Спонсор несет полную ответственность за предоставленную информацию в отношении подлинности, частоты и стабильности тестируемого объекта.

№ 61-ФЗ от 12.04.2010 Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств»  
ГОСТ 33044-2014 от 01.08.2015 Межгосударственный стандарт «Принципы надлежащей лабораторной практики»

Решение Совета ЕАЭК №81 от 03.11.2016 Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств

---



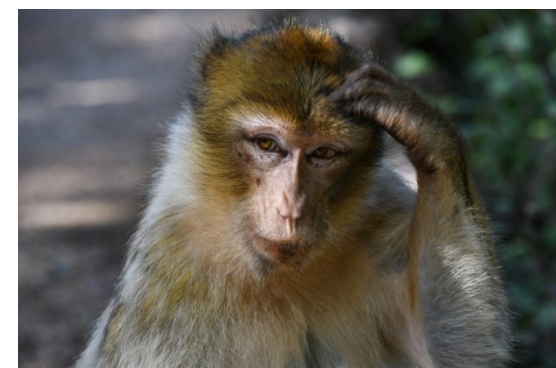
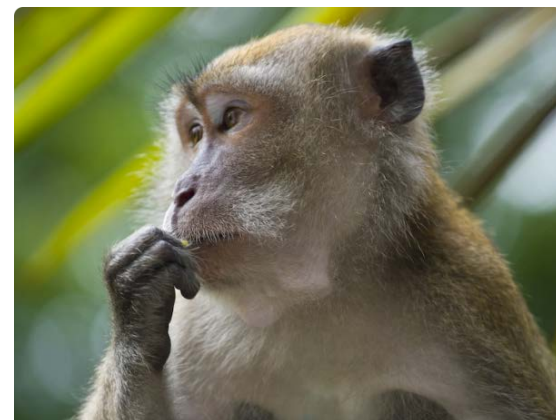
# ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ. ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ВИДА ЖИВОТНЫХ

---

**Российские отчеты:** выбор вида лабораторного животного во многих случаях не описан, либо указывается, что выбранный вид лабораторных животных наиболее часто используется для заявленного типа исследования.

**Зарубежные отчеты:** выбор вида лабораторного животного описывается чаще.

- ✓ Яванский макак был выбран для проведения исследования токсичности препарата, поскольку ранее проведенные исследования были выполнены на данном виде лабораторных животных.
- ✓ В контрольно-исторических базах данных для данного вида животных представлено множество информации.
- ✓ Данный вид животных имеет достаточный размер для получения необходимого объема биологических образцов.



Daklinza [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/daklinza-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/daklinza-epar-public-assessment-report_en.pdf)

---



# ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ. ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ВИДА ЖИВОТНЫХ

---

## Описание в статьях

### Abstract

Animal species used in the preclinical studies for development of monoclonal antibody (mAb) drugs are surveyed in this review. Relevant animal species for preclinical studies of mAb candidates are those express desired epitope of mAb candidates. *Cynomolgus monkeys cross-react with mAb drugs much higher than other animal species commonly used in preclinical studies such as absorption, distribution, metabolism and excretion (ADME), efficacy, and toxicity studies, for development of new drugs. Moreover, plasma exposure of the mAb drugs in humans is predicted well from the exposure in the monkeys, and the placental transfer of immunoglobulin G (IgG, all the mAb drugs contain IgG) from mother to fetus is similar between humans and the monkeys from a viewpoint of time course and plasma level of IgG transferred.* These observed findings indicate that the monkeys are the most suitable animal species used in the ADME and toxicity studies for development of new mAb drugs.



URL.: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1347436717300745>



# ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ.

## ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ВИДА ЖИВОТНЫХ

---

### Описание в статьях

Актуальность работы связана с осложнением эпидемической ситуации по кори с 2011 года не только в мире, но и в различных регионах России [1,3, 6, 11, 13]. **Поводом для настоящего исследования послужил тот факт, что обезьяны являются единственным видом животных, у которых корь зарегистрирована как спонтанное заболевание наряду с человеком.....**Коревая инфекция обезьян в естественных условиях не наблюдалась. Вместе с тем, вспышки спонтанной кори среди обезьян описывались во многих приматологических центрах мира [5, 9, 12, 14]. ..... В 1996 году среди обезьян Старого Света (макаки резусы, яванские и лапундеры), содержащихся в питомнике Национального Института Здоровья (США), наблюдалась вспышка кори (94 случая) в течение 2-месячного периода. Вспышка была вызвана диким штаммом вируса, который был ассоциирован с регистрируемыми в данный период случаями острой кори в США. Карантин и массовая иммунизация помогли предотвратить последующее распространение инфекции [14].

Имеются данные о том, что дети и взрослые, не привитые и не имеющие в анамнезе этой инфекции, при контакте с больными обезьянами легко заражаются корью от больных животных [2,5].

URL.:<https://microbiol.elpub.ru/jour/article/view/392/188>

---

# ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ. ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ВИДА ЖИВОТНЫХ

---

Рационально разработать единый алгоритм выбора вида лабораторных животных для исследований, который будет учитывать вопросы трансляционности полученных данных в клинику.



ДКИ



КИ



# ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ. ПРОВЕДЕНИЕ МАНИПУЛЯЦИЙ

---

**Российские литературные источники:** подтверждают проведение манипуляции, например, лабораторным животным препарат вводили ежедневно перорально.

**Зарубежные литературные источники:** детально описывают проведение манипуляции, в том числе события, которые ей предшествовали:

- ✓ Животные получали препарат через специальное устройство (желудочный зонд) диаметром 14F.
- ✓ Животных приучали к процедуре введения в течение 3 дней (-3 до -1), вводя через зонд носитель в дозе 5 мл/кг/сутки.

## ЧТО ЕСЛИ ОБНАРУЖИЛИ ПРИЗНАКИ МРД В РОТОВОЙ ПОЛОСТИ?

Выявленные находки у одного животного не связаны с действием препарата, а связаны с процедурой введения. В ходе исследования одно животное вело себя беспокойно, особенно при проведении манипуляции введения. Слизистая полости рта была повреждена зондом.



# ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ. ПРОВЕДЕНИЕ МАНИПУЛЯЦИЙ

---

В ходе исследования токсичности при однократном введении одно животное было обнаружено мертвым спустя 30 минут после введения препарата (группа, получавшая максимальную дозу препарата, вид животного – крыса, внутрижелудочное введение). В ходе некропсии установлено наличие инфильтрата в легких и повреждение трахеи. Сделан вывод, что гибель животного связана с нарушением техники выполнения манипуляции, а не с токсическим действием препарата.



# ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ. ВЕТЕРИНАРНАЯ ПОМОЩЬ

---



## А что, если животное заболело в ходе исследования?

**Российские литературные источники:** чаще изменяется число «n» при описании отдельных параметров без детализации и исчерпывающего описания событий. В отчетах представлен раздел «клиническое наблюдение».

**Зарубежные литературные источники:** декларируют, что ветеринарная помощь животным была доступна на протяжении всего исследования.

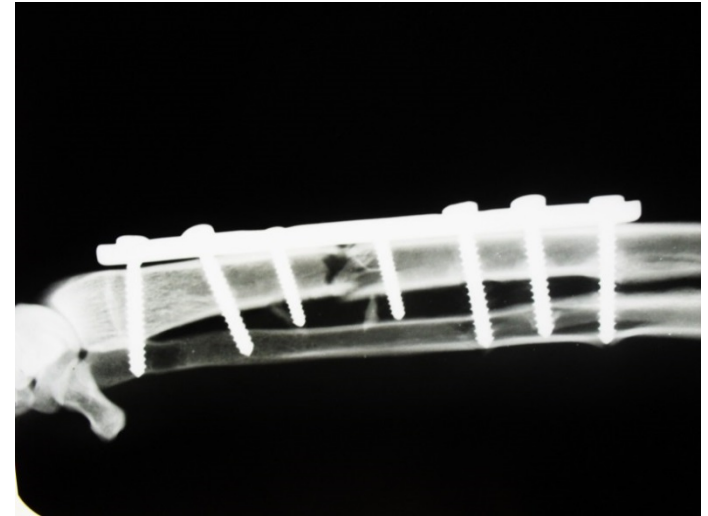
Пример 1. В ходе исследования у одного животного (собака) из группы 1 наблюдали диарею. По обоюдному решению руководителя исследования и ветеринарного врача животное было изолировано. На протяжении 3-х дней получало терапию (сорбент + антибиотик), исследуемое вещество не вводилось. На 4 день животное было возвращено в группу и продолжило получать исследуемое вещество. Предпринятые меры не повлияли на результаты проведенного исследования.

# ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ. ВЕТЕРИНАРНАЯ ПОМОЩЬ

---



На 26-й день исследования у животного контрольной группы (№ 1107) диагностирован перелом верхней челюсти. В ходе осмотра выявлено: шумное дыхание, невозможность смыкания зубов, отсутствие одного клыка. Был сделан вывод о том, что животное не способно самостоятельно питаться, испытывает боль. Адекватное лечение в условиях исследования подобрать невозможно. Эвтаназия обоснована. В ходе аутопсии подтверждено наличие травмы.



# ОТКЛОНЕНИЯ В ХОДЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. УТРАТА ИЛИ ПОРЧА ОБРАЗЦОВ

---

В ходе некропсии образцы сердца и печени для дальнейшего аналитического исследования **непреднамеренно** были помещены в пробирки **не с тем носителем** (см. отклонение 1). В результате описанных событий определение концентрации препарата в данных пробах (№17, №24) не проводилось.





# ОТКЛОНЕНИЯ В ХОДЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. УТРАТА ИЛИ ПОРЧА ОБРАЗЦОВ

---

Образец крови,  
полученный от животного  
№8F0061, через 8 часов  
после введения препарата  
был утерян из-за дефекта в  
стенке пробирки, в  
которую был помещен  
образец (см. отклонение 1)



# СТАТИСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ VS КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ = МАТЕМАТИКА, ТО ЕСТЬ ОДНА  
ЦИФРА СТАТИСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМО ОТЛИЧАЕТСЯ ОТ ДРУГОЙ

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ = БИОЛОГИЯ, ТО ЕСТЬ ЭФФЕКТЫ  
ВОЗДЕЙСТВИЯ ОТЛИЧАЮТСЯ

## Пример 1

Мочевина, ммоль/л (РИ - 3,10-7,77)

Контрольная группа  $3,8 \pm 0,16$

Группа исследуемого препарата  $6,4 \pm 0,21^*$

То есть, обнаруженные изменения рассматриваются как клинически незначимые, поскольку не выходили за пределы внутрилабораторных норм.

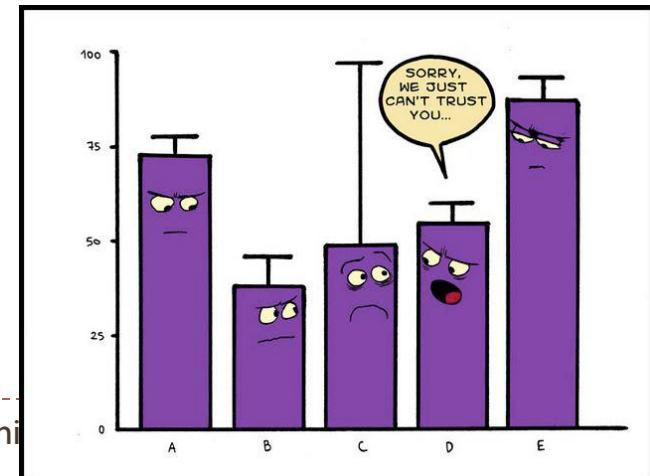
## Пример 2

Мочевина, ммоль/л (РИ - 3,10-7,77)

Контрольная группа  $3,8 \pm 0,16$

Группа исследуемого препарата  $9,4 \pm 0,31^*$

То есть, обнаруженные изменения рассматриваются как клинически значимые.



# ПРИМЕР ПРИЗНАНИЯ ОТСУТСТВИЯ ЗНАЧИМОСТИ НАБЛЮДАЕМЫХ ИЗМЕНЕНИЙ

---

**Пример 1.** На 22-день исследования у животного №26, получавшего препарат в дозе 129,5 мг/кг/сутки, наблюдали желудочковую экстрасистолию, которая отсутствовала на 2 и 12 дни исследования. Для нечеловекообразных обезьян данное состояние может рассматриваться как вариант нормы. Описанные изменения посчитали случайными.

**Пример 2.** Снижение уровней щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтрансферазы у 3-х животных из 5, получавших препарат сравнения в высшей дозе, происходило без изменения других показателей, отражающих патологические изменения печени. В ходе гистологического исследования структурных изменений печени не выявлено. Сделан вывод об отсутствии клинической значимости снижения уровней описанных показателей.

---



# СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

---

