



Консультант GLP-PLANET 2021

мнение
фармацевтической отрасли

Консультант GLP-PLANET

Мнение фармацевтической отрасли

Монография

Москва, 2021

УДК 619:616-07
ББК 48.6
DOI 10.29296/978-5-7724-0177-4

Научные редакторы:
Макаров Валерий Геннадьевич,
д-р мед. наук, профессор,
президент Организационного комитета GLP-PLANET

Шестаков Владислав Николаевич,
Директор ФБУ «Государственный институт
лекарственных средств и надлежащих практик»

Рецензенты:

Орлов С. В., директор ФГБНУ «НИИ МП», д-р мед. наук, профессор, чл.-кор. РАН

Петрова Е. Н., директор РИЦ АФС АО «Технопарк Санкт-Петербурга»

Прусаков А. В., зав. кафедрой внутренних болезней животных им. А. В. Синева
ФГБОУ ВО «СПбГУВМ», д-р ветеринар. наук, доцент

Стукова М. А., зав. лабораторией векторных вакцин ФГБУ «НИИ Гриппа
им. А. А. Смородинцева» Минздрава РФ, канд. мед. наук

Тюренок И. Н., зав. кафедрой фармакологии и фармации Института
НМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Минздрава РФ, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, профессор

Уколов А. И., зам. зав. отделом токсикологии, ФГУП «НИИ гигиены, профпатологии
и экологии человека» ФМБА, канд. хим. наук, академический советник РАН

Шабанов П. Д., зав. кафедрой фармакологии «Военно-медицинской академии
им. С. М. Кирова» МО РФ, д-р мед. наук, профессор

Яшин А. В., профессор кафедры внутренних болезней животных им. А. В. Синева
ФГБОУ ВО «СПбГУВМ», д-р ветеринар. наук, профессор

Консультант GLP-Planet. Мнение фармацевтической отрасли : монография / Под ред.
В. Г. Макарова и В. Н. Шестакова. — Москва : ИД «Русский врач», 2021. — 168 стр. с илл.
ISBN 978-5-7724-0177-4

В монографии «Консультант GLP-PLANET. Мнение фармацевтической отрасли» приводятся мнения ведущих экспертов фармацевтической отрасли — специалистов в области доклинических исследований, представителей фармацевтических компаний и регуляторных органов.

ISBN 978-5-7724-0177-4

© Коллектив авторов, 2021

Издание выпущено под редакцией
Организационного комитета GLP-Planet,
при содействии и финансовой поддержке
Академии Надлежащих практик.



МАКАРОВ
Валерий Геннадьевич,
профессор, д. м. н.

Президент Организационного комитета
GLP-Planet
Главный редактор
«Консультант GLP-Planet»



ШЕСТАКОВ
Владислав Николаевич

Директор ФБУ «Государственный
институт лекарственных средств
и надлежащих практик»

ОГЛАВЛЕНИЕ

Обеспечение качества доклинических исследований	11
Планирование неклинических (доклинических) исследований по медицинской безопасности с целью регистрации лекарственных средств и химических веществ	34
Лаборатории в испытательных центрах	37
Методология доклинических исследований	56
Благополучие лабораторных животных	74
Зоотехнические аспекты содержания лабораторных животных	87
Мониторинг окружающей среды	98
Мониторинг здоровья лабораторных животных	109
Лечебно-профилактические мероприятия	113
Анестезия, эвтаназия, конечные гуманные точки эксперимента	117
Актуальные вопросы биоэтики	121
Надлежащая инженерная практика	124
Профессиональная подготовка специалистов в области доклинических исследований	142

От организационного комитета

Уважаемые читатели, представляем вашему вниманию ежегодное издание «Консультант GLP-Planet», которое будет публиковаться после каждой проведенной конференции.

Предпосылки для создания

В настоящее время специалисты, вовлеченные в процесс доклинической разработки лекарственных препаратов, вынуждены искать необходимую информацию из разрозненных источников — нормативных документов, руководств и статей. Этот процесс может занимать существенное количество времени и/или не привести к желаемому результату. Следует отметить также тот факт, что по ряду вопросов отсутствуют единые отечественные нормативные документы и/или требования. Например, специалисты испытательных центров не имеют в своем распоряжении четких указаний, которые бы подробно описывали вопросы выбора тест-системы в контексте трансляционности, подходы к содержанию лабораторных животных, методы снижения боли и дистресса, проведение тех или иных манипуляций с животными, а также применение этих методов в проводимых исследованиях. Не представлены требования к допустимым/рекомендованным объемам введения тестируемых препаратов для разных видов животных. Отсутствуют требования к подготовке итоговых отчетов о научно-исследовательской работе, которые бы однозначно определяли объем предоставляемой повествовательной информации, в том числе табличных или иллюстративных данных. И это лишь малая часть вопросов, которые могут возникнуть у специалиста.

Формат издания. В издании «Консультант GLP-Planet» приводятся мнения ведущих экспертов фармацевтической отрасли — специалистов в области доклинических исследований, представителей фармацевтических компаний и регуляторных органов. «Консультант GLP-Planet» создан для свободного обмена точками зрения, когда представители научного сообщества высказывают суждения

относительно динамически изменяющихся национальных и международных требований в области GLP, пожелания по оптимизации проведения отдельных типов исследований, делятся личным опытом. «Консультант GLP-Planet» — это не просто сборник тезисов конференции, а постоянно обновляемый источник информации, средство коммуникации, благодаря которому можно обмениваться достоверной информацией относительно доклинических исследований.

В 1-е издание вошли темы, поднятые на I и II конференциях GLP-PLANET:

- **Обеспечение качества доклинических исследований** — раздел посвящен тому, как в условиях доклинических центров или отдельных лабораторий обеспечить эффективную систему качества. Представлены мнения специалистов о вариантах развития фармацевтической отрасли в России и ЕАЭС и системы регулирования GLP. Подняты вопросы не только признания отечественных исследований за рубежом, но и проверки испытательных центров на соответствие надлежащим лабораторным практикам.
- **Лаборатории в испытательных центрах** — поскольку при разработке лекарственных средств от идеи до вывода на рынок готовой лекарственной формы проходит много этапов, которые проводятся в лабораториях различной направленности (таких как лаборатория фармацевтической разработки, химико-аналитическая, клиничко-диагностическая, гистологическая и т. д.), данный раздел содержит сведения о том, какие лаборатории существуют, какую функциональную нагрузку несут и какими нормативными документами руководствуются в своей работе.
- **Методология доклинических исследований** — раздел освещает мнения ведущих специалистов по вопросам выбора тест-систем для проведения исследований, трансляционности и воспроизводимости. Именно здесь вы сможете ознакомиться с позицией ученых в отношении проблемы публикации отрицательных результатов исследования.
- **Благополучие лабораторных животных** — здесь рассматриваются вопросы содержания лабораторных животных, мониторинга окружающей среды и здоровья лабораторных животных, лечебно-профилактические мероприятия, биоэтические аспекты проведения доклинических исследований (в том числе анестезия, эвтаназия, конечные гуманные точки эксперимента).
- **Надлежащая инженерная практика** — в данном разделе вы узнаете об истории развития идей, касающихся надлежащей инженерной практики (англ. — Good Engineering Practice, GEP) и ознакомитесь с нормативными документами, а также об этапах и критериях валидации компьютеризированных систем на конкретном примере начиная с разработки валидационного мастер-плана.
- **Профессиональная подготовка специалистов в области доклинических исследований** — раздел содержит информацию о связи профессиональной подготовки специалистов с принципом профессиональных стандартов. В нем предложен перечень специалистов, осуществляющих доклинические исследования, а также представлен алгоритм нормирования деятельности сотрудников доклинических центров, исходя из объема выполняемых ими исследований. По мнению ряда специалистов, такой подход позволит не только

контролировать производительность сотрудников, но и оптимизировать кадровый состав доклинического центра.

Организационный комитет благодарит всех участников конференции, авторов настоящего издания и выражает надежду на активное участие всех профильных специалистов фармацевтической отрасли в работе конференции GLP-PLANET III.

Обеспечение качества доклинических исследований

<https://doi.org/10.29296/978-5-7724-0177-4-s1>

А. В. Александров¹, Т. В. Мурзич², Р. Р. Ниязов³, Д. А. Рождественский⁴, А. Г. Солодовников⁵,
А. У. Тулегенова⁶, С. В. Ходько⁷, М. К. Шакарян⁸

¹ ООО «Виалек»,

² Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения,

³ ООО «Центр научного консультирования»,

⁴ Департамент технического регулирования и аккредитации Евразийской экономической комиссии,

⁵ ООО «Статендокс»,

⁶ Фармакопейный комитет ЕАЭС,

⁷ АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»,

⁸ Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна
Минздрава Республики Армения

Введение. Регуляторная база

Надлежащая лабораторная практика (Good laboratory practice, GLP) представляет собой концепцию, включающую систему норм, правил и указаний, направленных на обеспечение согласованности и достоверности результатов лабораторных неклинических исследований. Для обеспечения эффективности функционирования такой системы в первую очередь необходима хорошо проработанная, детализированная и взаимосогласованная база нормативных документов.

На сегодняшний день в сфере надлежащей лабораторной практики наиболее широкое международное признание получили правила GLP OECD Организации экономического сотрудничества и развития (Organization for Economic Cooperation and Development, OECD), объединяющей 29 индустриально развитых стран Северной Америки, Западной Европы и Тихоокеанского бассейна. Первая редакция правил GLP была издана в 1981 г. Также широко применяются руководящие указания (Training manuals and Handbooks) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по GLP.

Базовый нормативный документ Российской Федерации — Федеральный закон от 12.04.10 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (в редакции Закона от 11 июня 2021 г.) (ФЗ-61) имеет ряд положений, касающихся регулирования в сфере GLP:

Статья 4. Основные понятия, используемые в настоящем Федеральном законе
Для целей настоящего Федерального закона используются следующие основные понятия:

- п. 40) доклиническое исследование лекарственного средства — биологические, микробиологические, иммунологические, токсикологические, фармакологические, физические, химические и другие исследования лекарственного средства путем применения научных методов оценок в целях получения доказательств **безопасности, качества и эффективности лекарственного средства.**

Статья 10. Разработка лекарственных средств

1. Разработка лекарственных средств **включает** поиск новых фармакологически активных веществ, **последующее изучение их лекарственных свойств, доклинические исследования**, разработку технологий производства фармацевтических субстанций, составов и технологий производства лекарственных препаратов.

Статья 11. Доклиническое исследование лекарственного средства для медицинского применения

1. Доклиническое исследование лекарственного средства для медицинского применения проводится путем применения научных методов оценок в целях получения доказательств **безопасности, качества и эффективности лекарственного средства.**
2. **Доклиническое исследование** лекарственного средства для медицинского применения **проводится в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики**, утвержденными уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Таким образом, в целях соответствия требованиям ФЗ-61 испытательные центры должны **все исследования проводить в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики.** Однако большая часть нормативных документов касается регулирования исследований безопасности лекарственных средств, а такие направления, как фармацевтическая разработка лекарственных средств и изучение эффективности лекарственных средств, явно недостаточно охвачены регуляторными документами и находятся вне сферы их инспекционного контроля.

[Как было отмечено Равилем Рашидовичем Ниязовым, экспертом ООО «Центр научного консультирования»](#)¹ на конференции GLP-PLANET II, в Евросоюзе и США правила GLP хорошо формализованы и объяснены. В то же время в России и ЕАЭС:

- базовые принципы отсутствуют или плохо формализованы;
- требования соглашения нередко не имеют четкой правовой основы;
- документы могут быть не связаны друг с другом;
- отмечается существенное отставание от спектра принятых документов по сравнению с зарубежными юрисдикциями.

Эксперты в сфере надлежащей лабораторной практики в ходе II ежегодной конференции GLP-PLANET обсудили варианты развития фармацевтической отрасли в

¹ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/08/niyazov-r.r..pdf>.

России и ЕАЭС и системы регулирования GLP как одного из основных ее элементов. В дискуссии приняли активное участие представители крупных фармацевтических компаний-экспортеров, доклинических лабораторий, контрактных исследовательских организаций, а также представители Евразийской экономической комиссии, инспекторатов государств — членов ЕАЭС и эксперты GLP ФБУ «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик» Минпромторга России.

Для компаний-экспортеров признание статуса соответствия GLP испытательных центров, в которых проводились доклинические исследования, необходимо прежде всего для возможности вывода продукции или услуги на европейский, американский и другие международные рынки с высоким уровнем регулирования. К сожалению, сейчас в России проверка на соответствие GLP не обеспечивает признания результатов, полученных в такой лаборатории, и ее отчетов об исследованиях за рубежом. Поэтому при поставке продукции российских компаний на экспорт и подаче заявки на клинические исследования в Европейском Союзе, США и других странах российским фармацевтическим компаниям приходится повторно проходить оценку соответствия со стороны уполномоченных органов стран-импортеров. Следует отметить, что в Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС) действует одностороннее признание соответствия требованиям GLP выполненных в третьих странах доклинических исследований лекарственных средств (как это указано в пункте (п.) 35 Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденных решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.16 № 78). Такой подход содержит диспропорциональную норму в отношении зарубежной продукции, поступающей на рынок ЕАЭС, по отношению к продукции, поступающей на внешние рынки.

При этом при попытке подать заявку напрямую в EMA (European Medicines Agency, Европейское агентство лекарственных средств), FDA (Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) и другие зарубежные уполномоченные органы российские компании, не прошедшие проверку Росаккредитации на соответствие требованиям GLP, зачастую получают отказ от этих организаций и рекомендацию предварительно пройти проверку в уполномоченном органе своего государства. Однако за рубежом до сих пор не признают результаты проверок по GLP, проведенных российским ведомством. Таким образом, в России создается существенный барьер для экспорта лекарственных средств, вынуждающий российских производителей и лаборатории тратить дополнительные ресурсы на проверки и аудиты международными регуляторными органами.

Очевидно, что решить указанный вопрос можно путем заключения соответствующих договоров о взаимном признании сравнительных оценок GLP лабораторий между органами по аккредитации государств — членов ЕАЭС и соответствующими органами Европейского Союза, США, других стран, представляющих экспортный интерес для производителей ЕАЭС.

Помимо вопросов признания за рубежом, представителям фармацевтической отрасли необходимо понимать, как обстоят дела со взаимным признанием непосредственно в государствах — членах ЕАЭС. В ходе конференции GLP-PLANET II по данному вопросу состоялась дискуссия. Своим мнением поделились [руководитель инспекционной службы Научного центра экспертизы лекарств и медицинских технологий им. Академика Э. Габриеляна Минздрава Республики Армения Мкртыч Карапетович](#)

[Шакарян](#)² и [начальник отдела координации работ в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий Департамента технического регулирования и аккредитации Евразийской экономической комиссии Дмитрий Анатольевич Рождественский](#)³, которые еще раз подчеркнули, что в ЕАЭС действует одностороннее признание соответствия требованиям GLP выполненных в третьих странах доклинических исследований лекарственных средств (п. 35 Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденных решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.16 № 78).

Сейчас в ЕАЭС активно формируется система регулирования доклинического изучения лекарственных средств в рамках надлежащей лабораторной практики. На сегодняшний день гармонизации и международному признанию мешают недостаточная информированность участников фармацевтической отрасли о роли доклинических исследований и GLP в выводе на зарубежные рынки фармацевтической продукции, применение устаревших подходов к изучению доклинической безопасности лекарственных средств, которые не учитывают принципа «3Rs», декларируемого как обязательное требование в отношении доклинических тест-систем, отсутствие двусторонних соглашений в рамках взаимодействия с государствами — членами Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР), а также проблемы, связанные с отсутствием формирования понятийной базы русскоязычной профессиональной терминологии в данной сфере, что приводит к неоднозначности трактовки основополагающих терминов в нормативно-правовых актах.

[Александр Геннадьевич Солодовников, представитель ООО «Статэндокс» в своем докладе](#)⁴ отметил, что на сегодняшний день:

- 1) инспекторат ЕАЭС по надлежащей лабораторной практике не сформирован, уполномоченные органы по проведению фармацевтических инспекций GLP не определены во всех государствах — членах ЕАЭС;
- 2) фармацевтические инспекции испытательных лабораторий на соответствие требованиям GLP ЕАЭС не проводятся;
- 3) классификация несоответствий в отношении GLP ЕАЭС не утверждена (т. е. отсутствует единая классификация несоответствий в рамках инспектирования субъектов фармацевтического рынка);
- 4) не определены форма документа, выдаваемого по результатам инспектирования GLP ЕАЭС, и срок его действия;
- 5) не разработаны внутренние процедуры GLP инспектирования (планирование, отчетность, обмен информацией и другие аспекты).

Например:

1. В решении ЕАЭС № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» приводится следующая классификация несоответствий:
 - критические;
 - прочие;
 - рекомендации.

² <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/shakaryan-m.k..pdf>

³ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/rozhdestvenskij-d.a..pdf>

⁴ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/solodovnikov-a.g..pdf>

2. В решении ЕАЭС № 83 «Об утверждении Правил проведения фармацевтических инспекций»:
 - критические;
 - существенные;
 - прочие.
3. В решении ЕАЭС № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств»:
 - критические;
 - серьезные;
 - прочие.

Также представители Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) и отраслевое сообщество акцентировали внимание на том, что сфера применения GMP должна распространяться не только на химические соединения, входящие в состав лекарственных средств. В мировой практике системой надлежащей лабораторной практики охвачены исследования пестицидов, кормовых и пищевых добавок, парфюмерно-косметической продукции, контроль за исследованиями которых на территории ЕАЭС осуществляется только в рамках соответствующих технических регламентов. Об этом упомянул в своем докладе Аркадий Николаевич Мурашев (Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН).

Участники дискуссии конференции GMP-PLANET II пришли к мнению, что необходимо создание эффективного механизма, **включающего системный государственный надзор за соблюдением установленных требований GMP, верификацию декларации о соответствии GMP, ведение реестра испытательных центров и другие элементы управления качеством доклинических исследований. Ключевым элементом такого механизма могут стать фармацевтические инспектораты государств — членов ЕАЭС.**

Правила работы фармацевтических инспекторатов и требования к квалификации их инспекторов уже описаны в решениях Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики ЕАЭС в сфере обращения лекарственных средств», № 82 «Об утверждении Общих требований к системам качества фармацевтических инспекторатов государств — членов Евразийского экономического союза» и № 83 «Об утверждении Правил проведения фармацевтических инспекций». Следует отметить, что данные документы ЕЭК гармонизированы с требованиями ОЭСР, а также PIC/S (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme).

Во всех государствах — членах ЕАЭС уже сформированы и функционируют фармацевтические инспектораты, при этом участники дискуссии отметили, что необходимо активнее внедрять и расширять другие надлежащие практики в рамках процедуры инспектирования. Сформированная на территории ЕАЭС система инспектирования на соответствие GMP может стать основой для развития системы GMP ЕАЭС. По мнению участников конференции, если в стране не имплементирована система оценки безопасности продукции в соответствии с принципами GMP, то гарантировать всестороннее изучение безопасности лекарственных препаратов

нельзя. Свою готовность участвовать в создании механизма эффективного регулирования GLP на конференции GLP-PLANET II озвучили инспектораты Армении и России в лице ФБУ «ГИЛС и НП» Минпромторга России.

Промышленная токсикология

Доклинические исследования химических соединений с целью регуляторного одобрения начались еще с 1920 г., когда Дж. Треван представил концепцию летальной дозы, вызывающей гибель 50% лабораторных животных (LD_{50}). После чего различные направления и методы экспериментальной токсикологии получили свое дальнейшее развитие. Однако аббревиатура GLP стала использоваться только с 60–70-х годов XX века.

В это же самое время стремительно увеличивалось количество разработок новых лекарственных средств, а в уполномоченные органы поступали результаты исследований, достоверность которых представлялась сомнительной. Этот период совпал с крупнейшей ятрогенной катастрофой, «эпидемией уродств» — талидомидовой трагедией. Талидомид был зарегистрирован в качестве седативного средства у беременных и начал широко применяться с 1957 г. Уже с 1958 по 1961 г. в мире родились (по разным данным) от 8000 до 12 000 младенцев с мутациями (отсутствие верхних конечностей или их отделов). Около 7000 детей умерли, не дожив и до первого дня рождения.

В 1975 г. при проведении инспекции в лабораториях США, которые выполняли исследование ряда химических соединений, были обнаружены грубейшие ошибки и фальсификации⁵. В 1976 г. Ассоциация фармацевтических исследований и производителей Америки (PhRMA) представила первый проект правил GLP в FDA. В ответ на поступивший от отрасли проект нормативно-правового акта в FDA было создано 606 должностей и организована специальная программа (FDA Bioresearch Monitoring (BIMO) program), функционирующая и по настоящее время. С 1976 г. FDA (BIMO) начала пилотные инспекции лабораторий на соответствие предложенным правилам. В 1978 г. на основании результатов инспекций была подготовлена новая редакция правил GLP, которая впоследствии вошла в Федеральный кодекс США в статусе нормативно-правового акта. «Основная цель правил GLP — защитить здоровье населения от рисков, которые могут возникнуть в результате использования новых продуктов». В 1979 г. Environmental Protection Agency USA (EPA, США) разрабатывает новый нормативно-правовой акт о GLP, который вступает в силу.

Около 20 лет понадобилось на то, чтобы внедрить требования к испытательным центрам. Почему так много? С психологической точки зрения любая отрасль проходит те же стадии, что и отдельно взятый человек (**табл. 1**).

В Российской Федерации первый нормативный документ по GLP появился в 2003 г. Это был Приказ Минздрава России № 267 «Об утверждении Правил лабораторной практики», разработанный в соответствии с действующим на тот момент Федеральным законом «О лекарственных средствах» от 22.06.98 № 86-ФЗ. Однако

⁵ <https://gxpnews.net/2021/02/istoriya-sozdaniya-i-vnedreniya-pravil-glp/>

Таблица 1

Пять стадий принятия при внедрении новых регламентирующих стандартов

Отрицание	Непонимание необходимости внедрения стандарта
Гнев	Недостаточное понимание требований стандарта, если не было предшествующих документов
Торг	Попытки делать, но не все. Максимальное количество фальсификаций соответствия стандарту
Депрессия	Понимание неизбежности выполнения стандарта
Принятие	Продуктивная работа по внедрению стандарта

в то время суть Приказа № 267 касалась лишь получения организацией — разработчиком лекарственного средства разрешения в Минздрава России на проведение доклинических исследований. При этом необходимость соблюдения испытательными центрами принципов надлежащей лабораторной практики не нашла должного освещения в документе.

Федеральный закон «О лекарственных средствах» от 22.06.98 № 86-ФЗ утратил свою силу 1 сентября 2010 г. и был принят ныне действующий Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ, в соответствии с которым в августе 2010 г. Минздрав России издал Приказ №708н от 23 августа 2010 г. «Об утверждении Правил лабораторной практики» и начал проводить регулярные проверки. О результатах проверок Росздравнадзора в своем докладе на конференции GLP-PLANET в 2020 г. [сообщила начальник отдела контроля клинических исследований Татьяна Владиславовна Мурзич](#)⁶. Также на конференции в 2020 г. обсуждался вопрос, касающийся отсутствия реестра организаций, осуществляющих доклинические исследования, и необходимости определения, какие именно организации в нашей стране должны проходить регулярные инспекционные проверки.

Организационный комитет конференции GLP-PLANET в 2020–2021 гг. [подготовил такой реестр](#) на заявительной основе⁷.

В апреле 2016 г. Приказ №708н был заменен на Приказ №199н с незначительными отличиями. Приказ №199н был отменен в январе 2021 г. Документа на замену выпущено не было.

Таким образом, на сегодняшний день **Росздравнадзор по-прежнему осуществляет федеральный государственный надзор в сфере обращения лекарственных средств посредством организации и проведения проверок соблюдения субъектами обращения лекарственных средств требований к доклиническим исследованиям лекарственных средств, клиническим исследованиям лекарственных препаратов, установленных Федеральным законом от 12.04.10 № 61-ФЗ «Об обращении лекар-**

⁶ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/08/t.v.murzich-gos.kontrol-v-provedenii-dki-v-rf-30.06.20.pdf>

⁷ <http://glp-planet.com/>

ственных средств» и принятыми в соответствии с ним иными нормативными правовыми актами Российской Федерации.

В дополнение к федеральному государственному надзору в сфере обращения лекарственных средств действует Постановление Правительства Российской Федерации от 20 сентября 2019 г. № 1227 «О признании и об оценке соответствия испытательных лабораторий (центров) принципам надлежащей лабораторной практики, соответствующим принципам надлежащей лабораторной практики организации экономического сотрудничества и развития», в соответствии с п. 12 статьи 46 Федерального закона «О техническом регулировании» (предыдущее, первое постановление, было выпущено еще на этапе вступления Российской Федерации в ОЭСР 17 декабря 2013 г. № 1172). В соответствии с действующим ныне постановлением Минздрава Министерство промышленности и торговли, Министерство сельского хозяйства, Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Федеральная служба по ветеринарному и фитосанитарному надзору, Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения, Федеральное медико-биологическое агентство и Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии обеспечивают участие работников федеральных органов исполнительной власти и подведомственных им федеральных государственных учреждений или федеральных унитарных предприятий в процедурах признания и оценки соответствия испытательных лабораторий (центров) принципам надлежащей лабораторной практики, соответствующим принципам надлежащей лабораторной практики Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР).

Однако с 2014 г. вступление Российской Федерации в ОЭСР [приостановлено](#)⁸.

Фармацевтическая разработка

Помимо самой широко известной «талидомидовой» трагедии в разные годы по всему миру неоднократно возникали другие проблемы в области безопасности лекарственных препаратов.

Так, в 1937 г. американская фармацевтическая компания M. E. Massengill выпустила антибиотик сульфаниламид в жидкой форме для детей (капли детям давать удобнее, чем таблетки). В качестве растворителя для сульфаниламида был выбран диэтиленгликоль (ДЭГ) — яд для людей и других млекопитающих. Гарольд Уоткинс, главный фармацевт и химик компании, не знал об этом, хотя первый случай летального исхода от этиленгликоля зарегистрирован в 1930 г. В медицинских журналах были опубликованы исследования, в которых сообщалось, что ДЭГ может вызывать повреждение или отказ почек, но его токсичность не была широко известна до инцидента. Уоткинс просто добавил малиновый ароматизатор, который он растворил в ДЭГ, к сульфаниламидному препарату, и компания запустила в продажу этот продукт. Тестирование лекарственных средств на животных в то время не требовалось по закону, отсутствовали какие-либо правила, требующие предпродажной оценки

⁸ <https://oecdru.org/roadmap.html>

безопасности новых лекарств, и компания M. E. Massengill не провела никаких исследований.

В октябре 1937 г. в FDA поступило сообщение о смерти 8 детей и 1 взрослого пациента после приема данного препарата. Производитель оповестил население, используя радио и газеты, был инициирован отзыв и организован поиск покупателей по адресам на рецептах. Препарат был изъят из продажи, однако то количество, которое было уже продано, унесло жизни 107 человек, большинство из которых были дети.

В 1938 г. в США под давлением Федерального управления США по надзору за пищевой продукцией и лекарственными средствами (FDA) в ответ на серию смертей от применения сульфаниламида был принят закон «О пищевых продуктах, лекарствах и косметических средствах», который предоставил FDA право контролировать безопасность пищевых продуктов, косметических и лекарственных средств. Чтобы получить разрешение на продажу, производители отныне должны были проводить исследования безопасности препаратов и подавать данные для оценки в FDA.

В 1954 г. во Франции произошло массовое отравление препаратом Сталинол по причине отсутствия нормативно-правовых механизмов на государственном уровне. Умерли 100 человек.

В данном случае разработчик Жорж Фёйе, самостоятельно изготовивший лекарственное средство, попросил своего друга врача, работавшего в военной клинике, провести клиническое исследование. Тот прописал препарат 8 пациентам, вылечил их недуги и не обнаружил нежелательных эффектов. Получив положительное заключение друга и результаты лабораторных анализов пациентов, разработчик обратился в Министерство здравоохранения с просьбой о внедрении нового препарата. Чтобы облегчить процедуру, он сообщил, что его препарат — это лишь модификация другого препарата Станолекс, лицензия на производство которого только что истекла, а права на который он купил ранее.

Удивительно, но этого оказалось достаточно, лекарственный препарат был допущен на рынок в июне 1953 г. Никаких дополнительных рекомендаций или технических условий не выдавалось. Само производство специально не контролировалось, никаких периодических серийных испытаний не требовалось.

Затем Жорж Фёйе поручил Феврие Декуази, специалисту по промышленному синтезу, выпустить таблетки, что было сделано в ненадлежащих условиях, в результате препарат содержал значительное количество активного ингредиента, который был загрязнен высокотоксичным триоксидом олова. Кроме того, без защитного покрытия, часто с пузырьками воздуха внутри массы таблетки окислялись, делая соединения олова токсичными. Это уже было отмечено на этапе производства, когда некоторые таблетки, которые выглядели как желтоватые полупрозрачные жемчужины, стали мутными и потемнели. Чтобы это скрыть, их просто покрыли коричневым красителем.

В результате Жорж Фёйе был приговорен к двум годам тюремного заключения за непредумышленное убийство многих людей и штрафа в размере миллиона франков, а также лишен возможности заниматься своей профессией. Директор завода по производству таблеток также был обвинен, но умер до объявления приговора.

В 1972 г. еще одна ошибка в разработке уже готовой лекарственной формы привела к трагедии. Доктор Поль Д. Столли из больницы Джона Хопкинса (Johns Hopkins Hospital) выяснил, что спрей изопротеренол британского производства стал причиной таинственной эпидемии, из-за которой в 1960-е годы во всем мире погибли не менее 3500 больных бронхиальной астмой. В период с 1963 по 1968 г. в Англии, Уэльсе, Шотландии, Ирландии, Австралии и Новой Зеландии отмечалось увеличение смертности среди людей, использующих изопреналин (торговое название изопротеренола) для лечения астмы. Это было связано с передозировкой лекарственного препарата: через производимые в этом районе недозированные ингаляторы пациентам поступали дозы в 5 раз большие, чем через дозированные ингаляторы, произведенные в США и Канаде, где случаев смерти не наблюдалось.

Сегодня роль фармацевтической разработки остается не менее важной даже при выходе на рынок генерических (воспроизведенных) препаратов. Так, например, в работе Jacinthe Leclerc (2017) был проведен анализ нежелательных явлений за 24 мес до и через 12 мес после перехода с оригинальных препаратов на генерики (8 аналогов лозартана и 5 аналогов валсартана): при этом было показано, что у пациентов, использующих генерические антагонисты рецепторов ангиотензина II, было больше госпитализаций и обращений в отделения неотложной помощи.

Как видно из приведенных примеров, ошибки возможны на всех этапах создания, производства и обращения лекарственных препаратов и отсутствие структурированных правил, одобренных на законодательном уровне, может привести к потере многих человеческих жизней.

Очень красноречиво было сказано в романе Эриха Марии Ремарка «Черный обелиск»: «Смерть одного человека — трагедия, смерть миллионов — статистика».

Основной задачей нормативно-правовых механизмов фармацевтической отрасли является исключение трагедий и снижение статистики смертей. Поэтому безопасность лекарственных средств имеет колоссальную социальную значимость для каждого государства.

Как уже было отмечено выше, на сегодняшний день в рамках фарминспектирования фармацевтической разработке в мире не уделяется должного внимания.

В данной области введены в действие следующие нормативные правовые акты ЕАЭС.

Решения Совета ЕЭК:

- от 03.11.16 № 78 (ред. от 08.02.21) «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения»;
- от 03.11.16 № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств»;
- от 03.11.16 № 85 (ред. от 04.09.20) «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза»;
- от 03.11.16 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

Решение коллегии ЕЭК:

- от 10.05.18 № 69 «Об утверждении Требований к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций»;
- от 17.07.18 № 113 «Об утверждении Руководства по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств»;
- от 07.09.18 № 151 «Об утверждении Руководства по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата»;
- от 14.01.20 № 1 «Об утверждении руководства по установлению допустимых пределов воздействия на здоровье в целях идентификации рисков при производстве лекарственных средств на общих производственных (технологических) линиях»;
- от 11.08.20 № 100 «О Фармакопее Евразийского экономического союза» (введена в действие с 1 марта 2021 г.);
- от 15.09.20 № 111 «Об утверждении руководства по фармакокинетическому и клиническому изучению биоэквивалентности липосомальных лекарственных препаратов для внутривенного введения».

Рекомендации коллегии Евразийской экономической комиссии:

- от 16.01.18 № 2 «О руководстве по качеству лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением для приема внутрь»;
- от 06.08.19 № 23 «О руководстве по оценке и контролю ДНК-реактивных (мутагенных) примесей в лекарственных средствах и установлению границ потенциального канцерогенного риска»;
- от 02.09.19 № 25 «О руководстве по доклинической и клинической разработке комбинированных лекарственных препаратов»;
- от 21.05.20 № 10 «О руководстве по проведению доклинических исследований токсичности при повторном (многократном) введении действующих веществ лекарственных препаратов для медицинского применения»;
- от 15.09.20 № 15 «О руководствах по оценке качества и исследованию биоэквивалентности отдельных групп лекарственных препаратов»;
- от 27.10.20 № 18 «О руководстве по исследованию фармакологической безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения»;
- от 22.12.20 № 26 «О руководстве по разработке и производству активных фармацевтических субстанций»;
- от 22.12.20 № 33 «О руководстве по изучению токсикокинетики и оценке системного воздействия в токсикологических исследованиях лекарственных препаратов».

Безусловно, все сведения по фармацевтической разработке подробно приводятся в регистрационном досье наряду с фармацевтическими, токсикологическими и клиническими аспектами. При этом совершенно необходимо не только понимать, каким образом можно обеспечить качество выполняемых работ на стадии создания лекарственных средств, т. е. нужна регуляторная база, но и выполнять регулярные инспекционные проверки в ходе работы лабораторий, выполняющих фармацевтическую разработку.

Качество доклинических исследований и надежность полученных результатов являются необходимым условием включения биологических методов в фармакопеи для контроля качества лекарственных средств. О важности данного вопроса упомянула в [своем докладе Ардак Уринбасаровна Тулегенова](#)⁹ (председатель Фармакопейного комитета ЕАЭС). Биологические испытания и методики их проведения, включенные в Фармакопею ЕАЭС, являются валидированными, а критерии их приемлемости и допустимые пределы отклонения показателей качества основаны на тщательно проверенных результатах доклинических исследований. В связи с этим выполнение фармакопейных биологических испытаний при рутинном контроле качества лекарственных средств требует неукоснительного соблюдения условий, указанных в фармакопее. Любые отклонения от стандартных условий возможны лишь при строгом научном обосновании.

Эффективность

Есть мнение, что выполнение исследования в соответствии с GMP в случае изучения эффективности лекарственного средства может быть помехой для исследователя и увеличивать время и стоимость работ ([Беспалов А. Ю.](#)¹⁰). Если рассматривать вопрос формально, возможно, так, но, если подходить с точки зрения эффективной системы менеджмента качества (СМК) — нет. Для эффективной СМК не составляет труда разработать алгоритмы для типовых исследований и даже для тех, где в начале пути есть только субстанция и больше нет никаких вводных данных. В рамки СМК может уложиться даже рабочий журнал, необходимо лишь предусмотреть, чтобы в этом журнале имели отражение идентификация (субстанции, лекарственного средства, тест-системы, оборудования, участников исследования и т. д.), датирование, данные об исполнителе, объектах и времени выполнения испытаний. По сути документ может представлять собой пустой бланк для заполнения, но разработанный таким образом, чтобы при необходимости все детали исследования можно было воспроизвести.

Научное сообщество не может не согласиться с тем, что, помимо основной цели исследования, в рамках его выполнения может появиться множество нюансов, которые будут представлять собой научную или практическую ценность, но в рамках других целей и задач испытательного центра и упустить их будет неправильно. Эффективная СМК не позволит этому случиться.

Ярким примером служит знаменитая «Виагра», которая первоначально разрабатывалась как средство от стенокардии, и вначале даже никто не обратил внимания на ее неожиданный побочный эффект — улучшение эректильной функции. Позднее специалисты поняли, что для лечения сердечно-сосудистых заболеваний разработанный препарат применять нельзя.

В начале 1990-х годов фармацевтическая компания Pfizer разрабатывала лекарство от стенокардии. Однако результаты клинических исследований создан-

⁹ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/tulegenova-a.u..pdf>

¹⁰ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/bespalov-a.yu..pdf>

ного ими средства под рабочим названием UK92480 не впечатляли. Оно обладало нужным эффектом, однако действовало очень недолго, для достижения результата добровольцам приходилось принимать его по 3 раза в день, при этом отмечались мышечные боли как побочный эффект.

В ходе испытаний выяснилось, что у препарата есть еще один побочный эффект: через несколько дней после его приема у испытуемых улучшалась эрекция. Однако вначале исследователи не придали этому большого значения.

«Никто из нас в Pfizer в то время особо не задумывался об этом побочном эффекте. Я, помнится, подумал, что даже если бы наш препарат действительно работал, кто бы стал принимать таблетки в среду, чтобы получить эрекцию в субботу?», — вспоминает один из специалистов компании Pfizer Ян Остерлох в интервью журналу «Cosmos».

В ходе дальнейших исследований выяснилось, что UK92480 в сочетании с нитроэфирами, которые являются стандартным средством от стенокардии, усиливает их действие, что приводит к слишком сильному падению кровяного давления. Это стало одной из причин, по которым новый препарат не нашел применения в качестве лекарства от стенокардии.

По мере проведения испытаний сообщения о благотворном влиянии препарата на эрекцию продолжали поступать. Существующие в то время для лечения импотенции лекарственные препараты применялись в виде растворов для инъекций или имплантатов, но не в удобной таблетированной форме.

Я. Остерлох и его коллеги решили заняться побочным эффектом разработанного препарата. Как раз в это время стали появляться исследования молекулярных механизмов, вовлеченных в процесс эрекции. Это позволило ученым предположить, что UK92480 помогает расширению кровеносных сосудов в половом члене, а это основной процесс для возникновения эрекции. Первые клинические испытания дали многообещающие результаты и не разочаровали исследователей.

В 1997 г., через 12 лет после начала разработки, спустя 8 лет после того, как впервые было синтезировано вещество UK92480, и через 4 года после начала испытаний в качестве лекарства от импотенции ученые подали документы на регистрацию своего препарата. В 1998 г. лекарство, получившее коммерческое название «Виагра», поступило в продажу.

Сложно представить себе, что весь ход событий такого интересного открытия был возможен, если бы не велись записи всех этапов разработки и исследований.

Независимо от типов исследований, включаемых в понятие «доклинические исследования», официально определяемых FDA как экспериментальные исследования *in vivo* или *in vitro* в лабораторных условиях с использованием тест-систем для установления безопасности, любое исследование можно документировать в рамках эффективной СМК. Следует заметить, что приведенное FDA понятие не включает в себя исследования, выполняемые на людях, клинические исследования и полевые испытания на животных, а также базовые поисковые исследования, проводимые для определения потенциальной полезности или определения физических или химических характеристик тестируемого вещества.

Становление системы менеджмента качества

Если обратиться в целом к истории развития и становления надлежащих практик, можно увидеть, что основой всей группы надлежащих практик является Международный стандарт ISO 9001, который с 1987 г. в европейских странах считается фундаментом систем качества, позволяющим учитывать отраслевую специфику в виде различных надлежащих практик (табл. 2). Об этом подробно рассказывала в своем [докладе на конференции GLP-PLANET в 2020 г. руководитель службы качества АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ» Светлана Владимировна Ходько](#)¹¹.

Как испытательным центрам подтвердить соответствие принципам GLP? Попробуем разобраться с вопросом аккредитации и альтернативного варианта — сертификации.

Аккредитация

Процедура официального подтверждения соответствия испытательного центра установленным критериям и показателям. Наиболее распространена в сфере оказания профессиональных услуг, для оценки качества которых потребитель, как правило, не обладает достаточными компетенциями.

Формы аккредитации

Добровольная аккредитация

Применяется там, где нет прямой угрозы безопасности и здоровью граждан и государству. Регулирование этой сферы со стороны государства ограничивается уровнем законов, установлением правил, норм и принципов проведения аккредитации.

Испытательный центр самостоятельно принимает решение об аккредитации. Организация может заниматься выбранным видом деятельности вне зависимости от наличия аккредитации.

Таблица 2

Годы создания и фокус ISO 9001 и отраслевых стандартов

Тема	ISO 9001	GMP	GLP
Год создания	1987	1963	1978
Фокус стандарта	Система управления качеством и удовлетворенность клиентов; постоянное улучшение; эффективное управление ресурсами	Требования к организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского и ветеринарного применения	Организационный процесс и условия, при которых лаборатория планирует, проводит и контролирует исследования

¹¹ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/08/s.v.-hodko-smk-dki-per-aspera-ad-astra-01.07.20.pdf>



Поскольку организация проведения доклинического исследования лекарственного средства для медицинского применения осуществляется его разработчиком или другой организацией, спонсором доклинических исследований (следовательно, потребитель (спонсор) обладает достаточными компетенциями), то в соответствии с Федеральным законом от 12.04.10 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», а также нормативными правовыми актами, разработанными в целях реализации указанного закона, **не предусматривается аккредитация организаций и учреждений, осуществляющих проведение доклинических исследований**

лекарственных средств, а также не закрепляются за каким-либо органом исполнительной власти функции по ведению перечня таких юридических лиц.

Обязательная аккредитация

Регулируется и осуществляется государственными органами. Эта форма аккредитации напрямую связана с вопросами здоровья и безопасности граждан и государства в целом

Испытательный центр не может заниматься выбранным видом деятельности без наличия аккредитации.

В соответствии с законодательством РФ обязательно аккредитации подлежат испытательные центры, которые *проводят:*

- 1) аттестацию методик;
- 2) испытание стандартных образцов или средств измерений в целях утверждения типа;
- 3) проверку средств измерений;
- 4) обязательную метрологическую экспертизу стандартов, продукции, проектной, конструкторской, технологической документации и других объектов, осуществляемую в случаях, предусмотренных законодательством Российской Федерации (в соответствии с Федеральным законом от 28.12.13 № 412-ФЗ);
- 5) испытание воды, подаваемой абонентам с использованием централизованных систем водоснабжения;
- 6) санитарно-эпидемиологические экспертизы;

привлекаются:

- 7) органом по сертификации для проведения исследований (испытаний) продукции на соответствие техническим регламентам Таможенного союза;
- 8) сторонними организациями для проведения специальной оценки условий труда.

Сертификация

Это комплекс действий, проводимый с целью подтверждения соответствия определенным нормам ГОСТа (в частности, ГОСТ 33044–2014) и других нормативных документов.

Формы сертификации

Обязательная сертификация

Осуществляется на основании законов и законодательных положений и обеспечивает доказательство соответствия товара (процесса, услуги) требованиям технических регламентов, обязательным требованиям стандартов.

Объектом обязательной сертификации может быть только продукция, выпускаемая в обращение на территории Российской Федерации (п. 1 статья 23 ФЗ от 27.12.02 № 184-ФЗ «О техническом регулировании»).

Перечень продукции, подлежащей обязательной сертификации, регламентирован Постановлением Правительства от 01.12.09 № 982 «Об утверждении единого перечня продукции, подлежащей обязательной сертификации, и единого перечня продукции, подтверждение соответствия которой осуществляется в форме принятия декларации о соответствии».

Добровольная сертификация

Проводится по инициативе юридических лиц на договорных условиях между заявителем и органом по сертификации в системах добровольной сертификации.

Объектами добровольной сертификации могут быть:

- 1) продукция (в том числе подлежавшая обязательной сертификации);
- 2) работы (услуги);
- 3) системы менеджмента;
- 4) персонал.

Сертификация продукции — процедура подтверждения качества, посредством которой независимая от изготовителя (продавца, исполнителя) и потребителя (покупателя) организация удостоверяет в письменной форме, что продукция соответствует установленным требованиям.

Сертификация персонала предприятия — это установление соответствия качественных характеристик персонала (образование, уровень профессиональной компетентности) требованиям отечественных (международных) стандартов.

Сертификация услуг (работ) — независимое подтверждение соответствия утвержденным требованиям с целью соблюдения «Закона о защите прав потребителей» поставщиком работ и услуг на территории Российской Федерации.

Сертификация систем менеджмента — процедура подтверждения качества, посредством которой независимая от изготовителя (продавца, исполнителя) и потребителя (покупателя) организация удостоверяет в письменной форме, что система качества соответствует установленным требованиям выбранной модели.

Сертификация системы качества на соответствие требованиям GLP предоставляет уверенность в том, что **система качества испытательного центра прошла**

проверку на соответствие требованиям GLP и выполняет научно-исследовательские работы (НИР) в соответствии с национальными и международными стандартами.

Следует учитывать, что в рамках выполнения доклинических исследований существует ряд процессов, которые требуют обязательного лицензирования. Об этом гласит статья 12. Перечень видов деятельности, на которые требуются лицензии Федерального закона «О лицензировании отдельных видов деятельности» от 04.05.11 № 99-ФЗ.

Самыми яркими примерами являются следующие пункты указанной статьи:

- п. 18) оборот наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, культивирование наркосодержащих растений;
- п. 19) деятельность в области использования возбудителей инфекционных заболеваний человека и животных (за исключением случаев, если указанная деятельность осуществляется в медицинских целях) и генно-инженерно-модифицированных организмов III и IV степени потенциальной опасности, осуществляемая в замкнутых системах;
- п. 47) фармацевтическая деятельность.

В ряде случаев требования к лицензиату значительно превосходят по своей строгости требования надлежащих практик.

В 2009 г. подготовлен и издан первый ГОСТ 53434–2009 Национальный стандарт Российской Федерации «Принципы надлежащей лабораторной практики», носящий добровольный характер. Документ представлял собой собственный аутентичный перевод руководящего документа «OECD principles of good laboratory practice», выполненный Научным учреждением «Научно-исследовательский центр стандартизации, информации и сертификации сырья, материалов и веществ».

На смену ГОСТу 53434–2009 пришел уже Межгосударственный стандарт, действующий и сегодня, ГОСТ 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», также носящий добровольный характер, принятый шестью странами: Армения, Беларусь, Киргизия, Молдова, Россия и Украина. ГОСТ был подготовлен Федеральным государственным унитарным предприятием «Всероссийский научно-исследовательский центр стандартизации, информации и сертификации сырья, материалов и веществ» (ФГУП «ВНИЦСМВ») на основе собственного перевода на русский язык англоязычной версии документа «OECD principles of good laboratory practice», т. е. разница с предыдущим ГОСТом состояла лишь в технической разнице перевода.

За последние 10 лет опубликовано несколько ГОСТов, детализирующих основные принципы, описанные в ГОСТе 33044–2014:

- ГОСТ 31880–2012 Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Руководство по проведению инспекций испытательных центров и аудитов исследований.
- ГОСТ 31881–2012 Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Роль и обязанности руководителя исследований в соответствии с Принципами GLP.
- ГОСТ 31882–2012 Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Организация и контроль архивов.

- ГОСТ 31883–2012 Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Обеспечение качества в соответствии с Принципами GLP.
- ГОСТ 31884–2012 Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Соответствие поставщиков испытательного центра Принципам GLP.
- ГОСТ 31888–2012 Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Роль и обязанности спонсора в соответствии с Принципами GLP.
- ГОСТ 31890–2012 Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Организация и управление исследованиями, проводимыми на нескольких испытательных площадках.
- ГОСТ 31891–2012 Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Применение Принципов GLP к исследованиям *in vitro*.
- ГОСТ Р ИСО 9000–2015. Национальный стандарт Российской Федерации. Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь.
- ГОСТ Р ИСО 9001–2015. Национальный стандарт Российской Федерации. Системы менеджмента качества. Требования.

Однако приведенные выше ГОСТы были введены в действие между двумя версиями основного ГОСТа, а так как переводы разнятся между собой, то и в действующих на сегодняшний день ГОСТах существуют некоторые разночтения, в том числе в терминологии.

На сегодняшний день главенствующим (наднациональным) документом в сфере регулирования доклинических исследований является решение Совета ЕЭК № 81 «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств» от 03.11.16. При создании данного документа разночтения и терминологические несоответствия, к сожалению, сохранились.

Устранение несоответствий в регуляторных документах возможно на основе принципа прозрачности путем общественного обсуждения и учета замечаний специалистов в данной области.

Международный опыт, представленный на конференции GLP-PLANET II Мартином Ридом (старший инспектор GLP и GMP MHRA), свидетельствует о том, что нормативные документы требуют обязательного общественного обсуждения субъектами фармацевтического рынка, так как только разносторонний опыт работы в сфере доклинических исследований может позволить создать качественный документ. Например, по руководству Агентства по лекарственным средствам (MHRA) о целостности данных, опубликованному в марте 2018 г., до момента публикации было получено и учтено порядка 2500 комментариев от профессионалов отрасли.

В рамках работы ЕЭК все проекты проходят неоднократное обсуждение на площадке рабочей группы (с участием 97 экспертов в различных областях обращения лекарственных препаратов). На странице правового портала ЕАЭС, где проходит общественное обсуждение, принимаются все своевременно направленные замечания и результаты их учета, также на сайте портала публикуются отклонения с указанием причин отклонения в виде сводных таблиц. Участники конференции отметили, что поиск данной информации на правовом портале ЕАЭС затруднен. Тем не менее участники конференции высказали мнение о необходимости проведения

мастер-класса по работе с [правовым порталом ЕАЭС](#)¹², который может пройти в рамках конференции GLP-PLANET III. По мнению специалистов, полученные навыки уверенного пользования инфраструктурой сайта позволят принимать более активное участие в общественном обсуждении проектов документов, открыто высказывать мнения по актуальным вопросам и получать отклик по вносимым предложениям и/или замечаниям.

Несмотря на существующие несоответствия в документах, относящихся к области GLP, главной задачей принципов надлежащей лабораторной практики была и остается возможность обеспечить полное прослеживание и восстановление всего хода исследования, а также свести к минимуму возможности фальсификации данных.

Мировой опыт показывает, что соблюдение основных принципов надлежащей лабораторной практики практически на 100% может быть применено к любым видам исследований. Для выполнения любого исследования, даже поискового, необходимо сохранить все полученные первичные сведения, иметь данные об оборудовании, на котором выполнялись те или иные методики, выполнять исследование должен обученный и квалифицированный персонал, всю документацию следует вести надлежащим образом и т. д.

Современные издания, публикующие научные работы, настойчиво рекомендуют авторам присылать первичные данные к их работам. Например, PLoS — некоммерческое издательство с открытым доступом, которое дает исследователям возможность ускорить прогресс в науке и медицине за счет трансформации исследовательской коммуникации, придерживается [следующей политики](#)¹³: проблемы целостности данных, будь то из-за честных ошибок или неправомерных действий, представляют собой существенную проблему для научных и издательских сообществ и часто выявляются только после публикации. Исходные не скорректированные первичные данные могут помочь прояснить эти проблемы, но со временем исследователям становится все труднее извлекать данные изображений, полученных с использованием устаревшего программного обеспечения, и лабораторных записей. На пути к повышению целостности и прозрачности данных, *PLoS ONE* и *PLoS Biology* в июле 2019 г. внедрились политику, согласно которой авторы должны предоставлять исходные данные для поддержки всех опубликованных результатов, которые будут доступны редакторам перед публикацией и останутся доступными в течение неопределенного времени после публикации. Это даст дополнительную гарантию подлинности результатов, а также защитит авторов в случае возникновения вопросов после публикации. Важно отметить, что эта политика также представляет собой препятствие для публикации сфабрикованных результатов, для которых не существует первичных данных.

При этом если в испытательном центре существует СМК именно как система, то гораздо сложнее становится вычленять, какое исследование носит статус GLP, а какое — nonGLP, нежели соблюдать единый подход документирования. Возможно, для

¹² <https://docs.eaeunion.org/ru-ru>

¹³ https://theplosblog.plos.org/2021/08/making-strides-in-research-reporting/?utm_medium=email&utm_source=internal&utm_campaign=weveimproved&utm_content=weveimproved

поисковых (скрининговых) исследований могут существовать послабления, такие как не полностью описанный дизайн исследования в плане исследования или отсутствие заготовок первичных карт и т. д. Однако если эти послабления также будут описаны, например, в стандартных операционных процедурах (СОП) испытательного центра, то получить спустя время полную картину по исследованию будет значительно проще, при этом исследование будет проведено полностью в рамках СМК.

В свою очередь рамки СМК могут быть несколько шире стандарта надлежащей лабораторной практики.

Интегральная система менеджмента качества

Если базовым документом СМК является ISO 9001:2015 и эффективный процессный подход, то надстройка в виде стандартов GLP перестает быть проблемой. Схожее мнение по данному вопросу имеет руководитель группы компаний «Виалек» Алек-



Пример процессного подхода в испытательном центре

Таблица 3

Стандарты, необходимые для эффективной СМК испытательного центра

<p>ISO 27001 Системы информационной безопасности (отвечает интересам собственников, организации и спонсора)</p>	<p>ISO 14001 Системы экологического менеджмента (отвечает интересам общества и будущих поколений)</p>	<p>ISO 45001 Системы управления охраной труда и безопасностью персонала (отвечает интересам работников)</p>
--	--	--

GLP**Надлежащая лабораторная практика**

(отвечает интересам уполномоченных органов и спонсоров)

<p>ISO 9001 Системы менеджмента качества. Требования (отвечает интересам поставщиков и потребителей)</p>	<p>ISO/IEC 17025 Общие требования к компетентности испытательных лабораторий (отвечает интересам поставщиков и потребителей)</p>	<p>ISO 15189 Требования к качеству и компетентности медицинских лабораторий (отвечает интересам поставщиков и потребителей)</p>
---	---	--

сандр Владимирович Александров, который озвучил это в своем докладе на конференции GLP-PLANET в 2020 г.

В свою очередь руководитель службы качества АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ» Светлана Владимировна Ходько в [докладе на конференции GLP-PLANET в 2020 г.](#)¹⁴ подробно рассказывала о том, насколько проще и правильнее создавать эффективную СМК в испытательном центре, когда в качестве базового стандарта используется ISO 9001:2015, а надлежащие практики представляют собой «надстройки».

Основным процессом в доклинических исследованиях является собственно выполнение научно-исследовательской работы. При этом существуют дополнительные процессы: вспомогательные и обеспечивающие.

На **рисунке** представлена одна из возможных моделей процессного подхода для испытательного центра доклинических исследований. При этом для каждого процесса существует ряд регламентирующих документов от федеральных законов до методических указаний (приложение 1). Каждый испытательный центр может сформировать собственную модель.

Более того, как справедливо отметил в своем докладе Александр Владимирович Александров, GLP не может существовать сама по себе. Существует ряд стандартов, которыми нельзя пренебрегать в рамках эффективной СМК испытательного центра, выполняющего доклинические исследования (**табл. 3**).

¹⁴ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/08/s.v.-hodko-smk-dki-per-aspera-ad-astra-01.07.20.pdf>

Соблюдение принципов надлежащей лабораторной практики
в зависимости от статуса исследования

Принципы GLP в соответствии с ГОСТом 33044–2014	Если исследование GLP	Если исследование поп GLP
3.1 Организация и персонал испытательного центра	Обязаны соблюдать	Обязаны соблюдать
3.2 Программа обеспечения качества	„ „	„ „
3.3 Помещения	„ „	„ „
3.5 Тест-системы	„ „	„ „
3.6 Объекты испытаний и стандартные объекты	„ „	„ „
3.7 Стандартные операционные процедуры	„ „	Может не быть СОП под каждый вид исследования, но могут быть СОП с алгоритмами документирования, которые позволят соблюсти принцип
3.8 Проведение исследований	„ „	Может не быть четкого дизайна исследования, но имеющийся алгоритм документирования позволит соблюсти принцип
3.9 Отчет о результатах исследований	„ „	Обязаны соблюдать, если результаты попадут в регистрационное досье
3.10 Хранение записей и материалов	„ „	Обязаны соблюдать

Необходимо строить систему качества не по стандартам, а возводить цельную сбалансированную систему управления по потребностям организации с учетом таких стандартов. Не нужно строить «параллельные» миры.

Стандарты – это своеобразные «чек-листы», с помощью которых можно проверить, что ничего не пропустили и ни о чем не забыли (**табл. 4**).

В соответствии с ГОСТом 33044–2014 «ПРИНЦИПЫ НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ» (Good Laboratory Practice (GLP)): система обеспечения качества, имеющая отношение к процессам организации и планирования, порядку проведения и контролю исследований в области охраны здоровья человека и безопасности окружающей среды, а также оформления, архивирования и представления результатов этих исследований.

Важно отметить, что в Федеральном законе № 61-ФЗ понятия безопасности, качества и эффективности лекарственного средства используются в неразрывной свя-

зи, т. е. оценка одной лишь безопасности в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики может оказаться недостаточной без учета соотношения польза/риск. Ярким примером в данном случае являются химиотерапевтические препараты, когда необходимость использования эффективного препарата превосходит известные риски. Еще Парацельс сказал «Все — яд, все — лекарство; то и другое определяет доза». Необходимо учитывать данное обстоятельство при оценке соотношения безопасности и эффективности лекарственных средств.

Именно эффективная СМК позволяет обеспечить выполнение всех типов исследований в соответствии с едиными требованиями и полную прослеживаемость и сохранность данных.

Для спонсоров исследований наличие эффективной СМК в испытательном центре и вовсе должно являться ключевой позицией при выборе поставщика услуг, так как только таким образом можно с уверенностью говорить о качестве полученных результатов.

Завершая раздел обеспечения качества доклинических исследований, призываем все заинтересованные стороны, регуляторные органы Российской Федерации и стран ЕАЭС, спонсоров исследований и сотрудников испытательных центров к максимально эффективному сотрудничеству в рамках разработки регламентирующих стандартов, обмена мнениями и практическими навыками. Регуляторная база и нормативные стандарты — это то чему необходимо следовать, а практические вопросы применения стандартов могут быть различными в испытательных центрах и было бы очень ценно делиться именно этими знаниями в рамках конференции GLP-PLANET.

Для фармацевтической отрасли стран — членов ЕАЭС необходимы практические решения следующих вопросов:

- совершенствование нормативной базы;
- достижение согласованности различных заинтересованных учреждений путем усовершенствования общественных чтений нормативных документов с учетом мнения представителей отрасли;
- создание эффективной системы взаимного признания результатов инспектирования;
- распределение ответственности в рамках регулирования доклинических исследований.

Планирование неклинических (доклинических) исследований по медицинской безопасности с целью регистрации лекарственных средств и химических веществ

А.Н. Мурашев

Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН

Для вывода на мировой рынок в страны, входящие в Организацию экономического сотрудничества и развития (Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD), лекарственных средств, косметики, ветеринарных препаратов, пищевых и кормовых добавок, пестицидов, химических веществ промышленного назначения необходимо подготовить регистрационные досье в соответствии с международными требованиями. Один из разделов регистрационного досье посвящен неклиническим (доклиническим) исследованиям, которые должны быть выполнены в соответствии с требованиями Международной системы взаимного признания результатов неклинических исследований (OECD Mutual Acceptance of Data (MAD) system). MAD предъявляет следующие требования к организации и проведению неклинических исследований, которые должны выполняться:

- 1) в соответствии с Руководствами OECD и Принципами надлежащей лабораторной практики (Good Laboratory Practice, GLP);
- 2) в испытательных центрах, включенных в национальные программы мониторинга соответствия GLP;

помимо того:

- 3) национальные программы мониторинга соответствия GLP должны быть оценены OECD.

Если эти три требования будут соблюдены, то все государства, вошедшие в OECD, должны будут признавать результаты неклинических исследований.

В РФ испытательные центры следующих юридических лиц отвечают требованиям MAD, они получили международный GLP-статус от Словацкой национальной службы по аккредитации (SNAS, www.snas.sk) (табл. 5).

Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова (ИБХ РАН), расположенный в наукограде Пущино Московской области

Таблица 5

Наименование юридического лица	Сроки действия GLP-статуса
Институт биорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН	15.07.2013–15.07.2016
	16.07.2016–16.07.2021
	17.07.2021–17.07.2023
Институт токсикологии ФМБА	19.10.2017–19.10.2020 20.10.2020–20.10.2022
Федеральный научный центр гигиены им. Ф. Ф. Эрисмана Роспотребнадзора	20.12.2017–20.12.2020 21.12.2020–21.12.2022
Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве Роспотребнадзора	24.05.2018–24.05.2021 25.05.2021–25.05.2023
Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения Росздравнадзора (филиал г. Ростова-на-Дону)	25.02.2020–25.02.2022
Государственный НИИ органической химии и технологии Минпромторга	31.03.2020–31.03.2022

имеет также международную AAALACi-аккредитацию по работе с лабораторными животными. Результаты неклинических исследований, выполненных в этом испытательном центре, признаются Европейским химическим агентством.

Таким образом, вопрос: «Как выполнять неклинические исследования, чтобы их результаты были признаны в странах OECD?» в России решен. Испытательный центр ИБХ РАН вывел Россию на мировой рынок с высокотехнологичной услугой по проведению неклинических исследований, выполненных по международному стандарту GLP. Отечественные разработчики лекарственных средств, косметики, ветеринарных препаратов, пищевых и кормовых добавок, пестицидов, химических веществ промышленного назначения получили возможность выполнять неклинические исследования для регистрационных досье, подготовленных в соответствии с международными требованиями, не за рубежом, а в России.

Другой вопрос, который необходимо решить при подготовке регистрационных досье, — это какие неклинические исследования необходимо выполнить для регистрации.

Испытательный центр

Для лекарственных средств регистрационные досье необходимо подготовить в формате CTD (Common Technical Document). В соответствии с рекомендациями Руководства ICH M3 (R2):2009 «Guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals», решением Евразийской экономической комиссии от 26 ноября 2019 г. № 202 «Руководство по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов» и ГОСТом Р 56701–2015 «Руководство по планированию доклинических исследований безопасности с целью

последующего проведения клинических исследований и регистрации лекарственных средств» программу доклинических исследований по медицинской безопасности можно подразделить на 2 этапа.

1. Неклинические исследования, выполняющиеся с целью получения разрешения на инициацию проведения клинических исследований.
 - 1.1. Расширенное изучение токсичности после однократного введения лабораторным животным.
 - 1.2. Изучение токсичности при многократном введении лабораторным животным.
 - 1.3. Изучение фармакологической безопасности (нежелательного или токсического действия на жизненно важные системы органов) при однократном и многократном введении лабораторным животным.
 - 1.4. Изучение токсикокинетики (разработка и валидация метода определения лекарственного средства в биологических образцах).
 - 1.5. Изучение потенциального генотоксического действия.
2. Неклинические исследования, необходимые для регистрации, выполняющиеся одновременно с проведением клинических исследований.
 - 2.1. Хроническая токсичность.
 - 2.2. Репродуктивная токсичность.
 - 2.3. Канцерогенность.

Для химических веществ регистрационные досье необходимо подготовить в соответствии с требованиями REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals). На сайте Европейского химического агентства раздел регистрационного досье «Токсикологическая информация» включает следующие неклинические исследования:

1. Токсикокинетика.
2. Острая токсичность.
3. Раздражающее действие.
4. Сенсибилизация.
5. Субхроническая и хроническая токсичность.
6. Генотоксичность.
7. Канцерогенность.
8. Репродуктивная токсичность.

В заключение необходимо подчеркнуть, что в России нет ни одного испытательного центра по проведению неклинических (доклинических) исследований по Международному стандарту GLP в объеме, который необходим для разработки и вывода на мировой рынок инновационных медицинских и ветеринарных лекарственных препаратов, кормовых и пищевых добавок, косметологических средств и химических веществ промышленного назначения.

Лаборатории в испытательных центрах

<https://doi.org/10.29296/978-5-7724-0177-4-s2>

Ю. Р. Болсуновская¹, Я. А. Гуцин², Г. Н. Енгальчева¹, Е. Л. Ковалева¹, Н. В. Родионова²,
С. С. Салынов², И. И. Тернинко³, И. Е. Шохин⁴

¹ ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России,

² АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»,

³ Центр контроля качества лекарственных средств ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургского
химико-фармацевтического университета»,

⁴ ООО «Центр фармацевтической аналитики»

При разработке лекарственных средств от идеи до выхода на рынок готовой лекарственной формы проходит множество этапов, которые проводятся в лабораториях различной направленности, например, занимающихся фармацевтической разработкой, в химико-аналитической, клинико-диагностической, гистологической и других.

На пленарной сессии конференции GLP-PLANET от 05.07.21 в докладе коллег из ФБУ «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик» «Нормативно-правовое регулирование лабораторий жизненного цикла лекарственного средства» было рассмотрено нормативно-правовое регулирование лабораторий, которые вовлечены в жизненный цикл лекарственного средства.

В жизненном цикле лекарственного средства можно выделить следующие лаборатории:

- доклиническая исследовательская (*in silico, in vitro, ex vivo, in vivo*);
- аналитическая и технологическая;
- биоаналитическая;
- клинико-диагностическая;
- патоморфологии и гистологии;
- контроля качества.

Несмотря на разные задачи, конечной целью всех видов лабораторных исследований, как и других этапов жизненного цикла лекарственного средства, является обеспечение его эффективности и безопасности для человека.

Для достижения этой цели все лаборатории прежде всего должны обеспечивать надлежащее качество исследований и целостность данных.

Главным продуктом всех видов лабораторных исследований являются экспериментальные данные анализа, которые могут быть оформлены в виде протоколов исследований, отчета об исследовании, нормативных документов и др.

1. Доклиническая исследовательская лаборатория реализует оценку безопасности и эффективности на тест-системах.

Лаборатория решает следующие задачи:

- выбор перспективных кандидатов в лекарственные средства, оценка механизмов действия, прогноз эффективных и безопасных доз в поисковом эксперименте;
- определение эффективности лекарственного средства на различных экспериментальных моделях заболеваний человека (или животных в случае ветеринарных лекарственных препаратов) с использованием лабораторных животных (и/или целевых животных в случае ветеринарных лекарственных препаратов);
- установление токсикологического профиля лекарственного средства (токсические и неблагоприятные эффекты при разовом и длительном применении, мутагенность, генотоксичность, влияние на плод и репродуктивную систему и т. д.);
- определение диапазона безопасных и эффективных доз на экспериментальных животных с целью экстраполяции в клинические испытания.

Базовыми нормативными документами Российской Федерации и Евразийского экономического союза, регулирующими работу доклинических лабораторий, являются:

- Федеральный закон № 61-ФЗ от 12.04.10 «Об обращении лекарственных средств»;
- решение Совета ЕАЭК № 78 от 03.11.16 «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения»;
- решение Совета ЕАЭК № 81 от 03.11.16 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики ЕАЭС в сфере обращения лекарственных средств» и серия рекомендаций ЕЭК;
- решение Совета ЕЭК № 202 от 26.11.19 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов»;
- ГОСТ 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» и другие;
- OECD PRINCIPLES ON GOOD LABORATORY PRACTICE (OECD, ENV/MC/СHEM (98) 17, 1997);
- ISO 9000:2015 «Quality management systems — Requirements» (Система менеджмента качества. Требования).

Совокупность задач и современное правовое регулирование в области объема доклинических исследований обсуждались на GLP-PLANET в [докладе Г. Н. Енгальчевой и Ю. Р. Болсуновской](#)¹ (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России). Были рассмо-

¹ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/engalycheva-g.n..pdf>

тренны современные рекомендации к объему доклинических исследований (ДКИ) безопасности на разных этапах разработки лекарственных препаратов (ЛП). Цели и сроки фармакологических и токсикологических исследований безопасности, необходимые для начала определенного этапа, регламентируются в документе «Руководство по исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации ЛП» (решение ЕЭК от 26 ноября 2019 г. № 202). Был подробно обсужден необходимый объем ДКИ безопасности на ранних этапах клинической разработки. Особое внимание было уделено проблеме выбора максимальных доз при изучении токсичности при однократном и повторном введении, рассмотрены возможные альтернативы 2-недельным ДКИ для обоснования КИ с однократным применением ЛП пациентами в случае, когда длительность КИ будет менее 14 дней, а также могут быть начаты КИ, превышающие 3 и 6 мес. Рассмотрены ДКИ для определения величины стартовой дозы для человека. Был обсужден объем ДКИ, необходимый для проведения поисковых КИ (речь идет о КИ на раннем этапе первой фазы, которые предусматривают ограниченную экспозицию ЛП у человека и не предполагают оценку терапевтической эффективности и клинической переносимости). При рассмотрении объема ДКИ в стандартных случаях была подчеркнута необходимость изучения токсикокинетики. Сделан вывод, что в целях своевременного проведения КИ и сокращения количества использованных лабораторных животных и других ресурсов в соответствии с принципами «3Rs» допускается поэтапное проведение ДКИ. При этом объем ДКИ на всех этапах клинической разработки должен быть достаточным для обеспечения безопасности участников КИ. Использование сокращенной программы ДКИ требует обоснования со стороны разработчика.

Организационные принципы планирования и проведения доклинических фармакологических исследований ранее также рассматривались Г. Н. Енгальчевой и соавт. (2019). По мнению авторов, в настоящее время весьма актуальной проблемой разработки лекарственных средств является 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 GLP для всех видов фармакологических исследований. Согласно международным актам, правила GLP имеют статус требований и регламентируют качество ДКИ, безопасность 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. Актуальность расширения регламентации фармакологических исследований подтверждают рекомендации зарубежных регуляторов применять принципы GLP также и при изучении вторичной фармакодинамики, особенно в том случае, если данный вид исследований вносит важный вклад в оценку безопасности препарата. Таким образом, исследования фармакологической активности лекарственных средств, имеющие решающее значение в оценке перспективности кандидата на доклиническом этапе разработки лекарственного препарата, как правило, представляют собой «нерегулируемые исследования».

Для качественного проведения нерегулируемых фармакологических исследований ЛП рассмотрена возможность использования стандартов ВОЗ (Quality practices in basic biomedical research) по обеспечению качества 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. В дополнение к основным принципам проведения всех ДКИ в работе Е. Д. Бондаревой и соавт. (2018) представлен краткий обзор национальных и международных нормативно-правовых документов, регулирующих деятельность вивария, с учетом всех наиболее важных элементов, требующих контроля на законодательном уровне.

2. Аналитическая и технологическая лаборатории реализуют этап разработки лекарственного средства и решает следующие задачи:

- разработка состава лекарственного средства, проект и обоснование спецификаций;
- разработка и валидация аналитических методов контроля;
- разработка технологии получения препаратов, нормативной технической документации на лекарственное средство и трансфер технологии на производственную площадку;
- разработка методик контроля качества субстанций и лекарственного средства;
- изучение стабильности фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов;
- входной контроль качества сырья, вспомогательных веществ и реактивов;
- контроль качества промежуточных продуктов и полупродуктов, образующихся в процессе производства лекарственного средства;
- установление условий и сроков хранения субстанций и лекарственных препаратов.

Базовыми нормативными документами Российской Федерации и Евразийского экономического союза, регулирующими работу аналитических и технологических лабораторий, являются:

- Федеральный закон № 61-ФЗ от 12.04.10 «Об обращении лекарственных средств»;
- Решение Совета ЕЭК № 78 от 03.11.16 «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения»;
- Решение Коллегии ЕЭК № 151 от 07.09.18 «Об утверждении Руководства по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата»;
- Рекомендация Коллегии ЕЭК от 08.06.21 № 11 «О Руководстве по трансферу технологий и (или) аналитических методик при производстве лекарственных средств» (вступает в силу с 10.12.21).
- Решение Совета ЕЭК от 03.11.16 № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств»;

- Решение Совета ЕЭК № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза»;
- Решение Коллегии ЕЭК № 69 от 10.05.18 «Об утверждении Требований к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций»;
- Решение Коллегии ЕЭК № 113 от 17.07.18 «Об утверждении Руководства по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств»;
- ГОСТ Р 52537–2006 от 01.01.07 Национальный стандарт. «Производство лекарственных средств. Система обеспечения качества. Общие требования»;
- Решение Совета ЕЭК № 100 от 11.08.20 «О Фармакопее Евразийского экономического союза»;
- Государственная фармакопея Российской Федерации, 14-е издание. Москва, 2018;
- [другие национальные фармакопеи США, Британии, Японии и т.д.](#)²;
- OECD PRINCIPLES ON GOOD LABORATORY PRACTICE (OECD, ENV/MC/CHEM (98) 17, 1997);
- ICH Q3A (R2). Impurities in new Drug Substances. Руководство «Примеси в новых лекарственных веществах»;
- ICH Q3B (R2). Impurities in New Drug Product. Руководство «Примеси в новых лекарственных препаратах»;
- ICH Q8 (R2). Pharmaceutical Development (EMA/CHMP/167068/2004). Методическое руководство «Фармацевтическая разработка»;
- ICH Q9. Quality Risk Management. Руководство «Управление рисками»;
- ICH Q10. Pharmaceutical Quality System. Методическое руководство «Фармацевтическая система качества»;
- ISO 9000:2015 «Quality management systems — Requirements» (Система менеджмента качества. Требования).

Фармацевтическая разработка современных ЛП является необходимой частью их жизненного цикла и требует разносторонних, структурированных и дорогостоящих исследований. Отсутствие официального стандартизованного методологического подхода к фармацевтической разработке по современным представлениям может негативно сказываться на качестве и обеспечении качества лекарственных препаратов, а также на их эффективности и безопасности. Для устойчивого развития отечественной фармацевтической отрасли и обеспечения отечественных потребителей качественными ЛП необходима гармонизация российских нормативных требований в данной области с зарубежными требованиями (Гильдеева Г. Н., Белостоцкий А. В., 2017).

Концепция Quality-by-Design (качество путем разработки), заявленная в руководстве ICH Q8 «Фармацевтическая разработка», предполагает, что спланированное качество обеспечивает системный подход к разработке, основанный на надежных научных данных и управлении рисками для качества продукции, который начинает-

² <https://gmpua.com/Pharmacopeia/index.html>

Основные преимущества концепции Quality-by-Design перед традиционной фармацевтической разработкой (Гильдеева Г. Н., Белостоцкий А. В., 2017)

Аспект	Традиционный подход	Улучшенный подход (Quality-by-Design)
Вся фармацевтическая разработка	Преимущественно эмпирический подход. Исследования по разработке часто проводятся с одной переменной за один раз	Систематическое изучение свойств используемого сырья и параметров процесса с точки зрения их влияния на критические параметры качества продукта. Многофакторные эксперименты для понимания продукта и процесса. Создание пространства разработки. Применение инструментов технологии анализа процесса (PAT)
Производственный процесс	Постоянный. Проверка в основном базируется на исходных полномасштабных пробах. Фокусирование на воспроизводимости и оптимизации	Регулируемый в рамках пространства разработки. Валидация на протяжении всего жизненного цикла. В идеале непрерывный процесс контроля. Фокусирование на стратегии контроля и надежности продукта. Использование методов статистического контроля
Элементы управления процессом	Тестирование в процессе производства в основном на предмет решения «соответствует — не соответствует». Автономный режим анализа (контроль образцов в лабораториях)	Инструменты PAT используются с опережающими элементами управления, базирующимися на откликах. Действия процесса отслеживаются и направляются для поддержки постоянных попыток улучшения и совершенствования продукта
Спецификация продукта	Основные средства контроля. Базируется на данных серий, доступных на момент регистрации	Часть стратегии полного контроля продукта. Основано на желаемом действии продукта с необходимой существенной информацией
Стратегия контроля	Качество лекарственного препарата в основном контролируется промежуточными и конечными тестированиями продукта	Качество продукта обеспечивается стратегией контроля, учитывающей риски и разработанной для конкретного продукта и процесса. Стратегия, направленная на контроль качества в реальном времени или сокращение тестирований конечного продукта
Управление жизненным циклом продукта	Реактивный способ управления (присутствуют действия по исправлению и решению проблем)	Преимущественно предупреждающие действия. Непрерывное совершенствование продукта

ся с определения целей, при этом особое внимание уделяется пониманию продукта и технологического процесса, а также контролю последнего.

Основные преимущества концепции Quality-by-Design перед традиционной фармацевтической разработкой представлены в **таблице**.

В соответствии с модулем 3 «Качество» общего технического документа (Common Technical Document, CTD) в регистрационном досье представляется отчет о фармацевтической разработке, которая включает следующие этапы:

- предварительная проработка по теме фармацевтической разработки;
- анализ физико-химических свойств активной фармацевтической субстанции и при необходимости разработка технологии получения активной фармацевтической субстанции в модифицированном состоянии;
- в случае разработки комбинированных лекарственных препаратов оценка совместимости различных активных фармацевтических субстанций;
- при необходимости анализ физико-химических свойств вспомогательных веществ;
- изучение совместимости активной фармацевтической субстанции со вспомогательными веществами;
- разработка состава и лабораторной технологии получения готовой лекарственной формы (включая систему первичной упаковки);
- наработка готовой лекарственной формы для исследований стабильности и анализа;
- стандартизация готовой лекарственной формы;
- изучение стабильности;
- разработка технологического процесса.

Масштабирование технологического процесса осуществляется при долгосрочном тесном сотрудничестве с производственной площадкой, на которой планируется выпуск разрабатываемого средства.

Одним из аспектов фармацевтической разработки является определение примесей в лекарственных средствах. [Ковалева Елена Леонардовна \(ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России\) в своем докладе](#)³ осветила различные подходы к нормативно-правовому регулированию данного вопроса.

[Тернинко Инна Ивановна, испытательная лаборатория \(Центр контроля качества лекарственных средств ФГБОУ ВО Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета\)](#)⁴, рассказала о значении стандартных образцов для обеспечения контроля качества лекарственных средств с подробным обзором нормативно-правовых актов в этом направлении.

Существенный вклад в совершенствование работы лабораторий вносит деятельность [Европейского сообщества по метрологии в аналитической химии EURACHEM \(Еврахим\)](#)⁵. Основным направлением его нормативно-методической деятельности посвящена работа М. Ю. Медведевских и соавт. (2017), где рассмотрены вопросы участия лабораторий в программах проверки квалификации — «Proficiency Testing

³ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/08/kovaleva-e.l..pdf>

⁴ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/terninko-i.i..pdf>

⁵ <https://www.eurachem.org/>

Schemes». Представлен перевод на русский язык информационной брошюры «Proficiency Testing Schemes and other interlaboratory comparisons», подготовленной рабочей группой Еврахим по проверке квалификации и содержащей информацию о типах сравнительных испытаний, преимуществах, ограничениях и роли проверки квалификации в обеспечении качества измерений, о применении ее результатов в деятельности лаборатории. Рассмотрены критерии выбора программ проверки квалификации, вопросы аккредитации провайдеров проверки квалификации, образовательные аспекты.

3. Биоаналитическая лаборатория реализует этап доклинических и клинических испытаний и решает задачи:

- разработки и валидации биоаналитических методик для определения фармакокинетики лекарственного средства у животных и/или человека;
- определения фармакокинетических свойств лекарственного средства, в том числе токсикокинетики, биодоступности/биоэквивалентности и др.

Особенностью биоаналитических лабораторий является то, что приходится иметь дело с аналитами, находящимися в биологических образцах. Это могут быть аналиты — лекарственные вещества, пролекарства, метаболиты лекарственных веществ или биомаркеры. Они могут оставаться неизвестными до тех пор, пока пробы не будут проанализированы и структура препарата или метаболита будет установлена.

Следовательно, биоаналитическая лаборатория имеет дело с новыми, ранее не разрабатываемыми методами.

В соответствии с требованиями FDA при разработке любого метода должна быть проведена валидация для доказательства его надежности и точности. Необходимо также доказать, что в процессе пробоподготовки образец не изменяет свои свойства.

Кроме этого, при разработке биоаналитических методов анализа лекарств и метаболитов, связанных с жизнедеятельностью человека и животных, необходимо обеспечить их высокую чувствительность, достаточную для детектирования низких концентраций аналитов: лекарств, их метаболитов или биомаркеров.

Базовыми нормативными документами Российской Федерации и Евразийского экономического союза, регулирующими работу биоаналитической лаборатории, являются:

- Федеральный закон № 61-ФЗ от 12.04.10 «Об обращении лекарственных средств»;
- Решение Совета ЕЭК № 79 от 03.11.16 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики ЕАЭС»;
- Решение Совета ЕЭК № 77 от 03.11.16 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза»;
- Решение Совета ЕАЭК № 81 от 03.11.16 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики ЕАЭС в сфере обращения лекарственных средств»;
- Решение Совета ЕАЭК № 85 от 03.11.16 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза»;

- ГОСТ 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики»;
- OECD PRINCIPLES ON GOOD LABORATORY PRACTICE (OECD, ENV/MC/CHEM (98) 17, 1997);
- ICH Topic Q8 (R2). Pharmaceutical Development (EMA/CHMP/167068/2004). Методическое руководство «Фармацевтическая разработка»;
- ICH Topic Q9. Quality Risk Management. Методическое руководство «Управление рисками»;
- ICH Topic Q10. Pharmaceutical Quality System. Методическое руководство «Фармацевтическая система качества»;
- ISO 9000:2015 «Quality management systems — Requirements» (Система менеджмента качества. Требования);
- Приказ Минздрава Российской Федерации №200н от 01.04.16 «Об утверждении правил надлежащей клинической практики»;
- Приказ Министерства промышленности и торговли Российской Федерации №916н от 14.06.13 «Об утверждении правил надлежащей производственной практики».

[Полина Владиславовна Гремякова \(Центр метрологии и консалтинга «Поверие»\) в своем докладе](#)⁶ рассказала о важных аспектах при проведении GLP аудита биоаналитической лаборатории, таких как разработка и валидация методов, регламентированных приложением 6 Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза (утверждены решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85).

Ранее в работе Г. В. Раменской и соавт. (2011) дана оценка требований к валидации биоаналитических методик в соответствии с документами U. S. FDA и Европейского медицинского агентства (EMA). Описаны подходы к установлению основных валидационных характеристик биоаналитической методики: специфичности, линейности, прецизионности (на уровнях inter-day/within run и intra-day/between run), правильности (на уровнях inter-day/within run и intra-day/between run), предела количественного определения и стабильности. Приведены рекомендации по оценке приемлемости анализа испытуемых образцов.

В рамках конференции GLP-PLANET [Игорь Евгеньевич Шохин \(ООО «Центр фармацевтической аналитики»\) в своем докладе](#)⁷ определил проблемы отсутствия государственного регулирования биоаналитического этапа биоэквивалентности, а также привел примеры выявленных несоответствий с возможной их интерпретацией.

Важность биоаналитической части в изучении биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов описана в статье В. В. Чистякова (2013). Окончательное заключение о биоэквивалентности (или небиоэквивалентности) сравниваемых препаратов делается на основе фармакокинетического анализа, сопровождающегося статистической обработкой данных. От выбранного аналитического метода и методик, используемых при количественном определении анализируемого вещества в биообъекте, зависит правильность вывода о фармакокинетическом подобии тестируемого препарата и препарата сравнения.

⁶ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/gremyakova-p..pdf>

⁷ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/shohin-i..pdf>

Повышение точности и клинической информативности результатов исследований является на сегодняшний день одним из основных направлений развития лаборатории. В статье Н. А. Ковязина и соавт. (2016) представлен алгоритм оценки качества иммунохимических исследований (в части, касающейся аналитического этапа) и пример применения на практике результатов такой оценки.

На большом объеме экспериментальных данных В. М. Косман и соавт. (2020а) приводят опыт лаборатории по разработке биоаналитических методик методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детектированием. Основное ограничение чувствительности ВЭЖХ-УФ-методик, широко используемых для анализа лекарственных веществ в биологических образцах (плазме крови, тканях и органах), связано со значимым фоновым влиянием матриц биообразцов (Косман В. М., Карлина М. В., 2020; Косман В. М. и соавт., 2020b).

Все чаще в качестве аналитов для изучения фармакокинетики начинают использовать биомаркеры (Косман В. М. и соавт., 2020с; 2021).

4. Клинико-диагностическая лаборатория реализует этап доклинических и клинических испытаний и решает следующие задачи: оценивает безопасность и переносимость, а также эффективность лекарственных средств на основании динамического клинического наблюдения за объективными данными состояния лабораторных животных и/или добровольцев (клинический анализ крови, мочи, биохимические исследования и др.).

Базовые регулирующие документы Российской Федерации и Евразийского экономического союза:

- Федеральный закон № 61-ФЗ от 12.04.10 «Об обращении лекарственных средств»;
- Решение Совета ЕЭК № 79 от 3.11.16 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики ЕАЭС»;
- Решение Совета ЕАЭК № 81 от 03.11.16 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики ЕАЭС в сфере обращения лекарственных средств»;
- ГОСТ 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики»;
- ГОСТ Р ИСО 15189–2009 «Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности»;
- ГОСТ Р ИСО 53022–2008 «Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований (часть 1–4)»;
- ГОСТ Р ИСО 53079–2008 «Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований (часть 1–4)»;
- ГОСТ Р 53133–2008 «Технологии лабораторные клинические. Контроль качества клинических лабораторных исследований (часть 1–4)»;
- Решение Совета ЕЭК № 79 от 03.11.16 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики ЕАЭС»;
- OECD PRINCIPLES ON GOOD LABORATORY PRACTICE (OECD, ENV/MC/СHEM (98) 17, 1997);
- ICH Topic Q8 (R2). Pharmaceutical Development (EMA/CHMP/167068/2004). Методическое руководство «Фармацевтическая разработка»;
- ICH Topic Q9. Quality Risk Management. Методическое руководство «Управление рисками»;

- ICH Topic Q10. Pharmaceutical Quality System. Методическое руководство «Фармацевтическая система качества»;
- ISO 9000:2015 «Quality management systems — Requirements» (Система менеджмента качества. Требования);
- Приказ Минздрава России №200н от 01.04.16 «Об утверждении правил надлежащей клинической практики»;
- Приказ Министерства промышленности и торговли Российской Федерации №916н от 14.06.13 «Об утверждении правил надлежащей производственной практики».

К данному виду лабораторий применимы требования надлежащей клинической практики (GCP). Однако в виду «разрыва» в нормативном регулировании между GLP и GCP Ассоциацией качества исследований (RQA) в 2003 г. было предложено руководство по устранению этого разрыва. На основании этого предложения Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) ввела понятие Good Clinical Laboratory Practice (GCLP), призванное стать ценным инструментом для улучшения и обеспечения качества лабораторной практики в клинических испытаниях, надежности, качества и целостности работы и результатов клинических испытаний (Good Clinical Laboratory Practice (GCLP), 2009).

При этом основная трудность, с которой сталкиваются клиничко-диагностические лаборатории, состоит в понимании того, каким образом в конкретной лаборатории внедрить систему управления качеством. С этой целью ВОЗ было утверждено руководство в виде [веб-сайта «Инструмент поэтапного внедрения качества в лаборатории»](#)⁸.

Данный «инструмент» описывает пошаговый план внедрения системы управления качеством. «Шаги» плана — это «мероприятия». Для того чтобы внедрять систему управления качеством в логической последовательности, мероприятия были сгруппированы [в четыре этапа](#)⁹, каждый из которых имеет свое назначение. «Инструмент» организован таким образом, что даже если система управления качеством будет внедрена в лаборатории не полностью, качество обслуживания улучшится с момента завершения 1-го этапа, а это уже принесет пользу.

Этап 1: обеспечение правильного и безопасного выполнения основного процесса лаборатории.

Этап 2: контроль и обеспечение качества, создание прослеживаемости.

Этап 3: обеспечение надлежащего управления, лидерства и организации.

Этап 4: непрерывное улучшение и подготовка к аккредитации.

В литературе вопросы качества в клиничко-диагностических лабораториях также широко освещаются. Так, в работе Р.Г. Скворцовой (2013) освещены основные направления формирования современной клиничко-диагностической лаборатории с позиций управления кадровыми ресурсами и процессом выполнения достоверных и качественных исследований.

В статье Ю.С. Хмель и соавт. (2021) проведено исследование, целью которого является оценка эффективности внедрения принципов бережливого производства (концепция LEAN) в деятельность клиничко-диагностической лаборатории многопрофильного медицинского центра.

⁸ <https://extranet.who.int/lqsi/content/conduct-baseline-assessment-laboratory>

⁹ <https://extranet.who.int/lqsi/ru/node/525>

5. Лаборатория патоморфологии и гистологии в жизненном цикле лекарственного средства решает задачи:

- прижизненной диагностики патологических состояний лабораторных животных, как задействованных в доклинических исследованиях, так и находящихся вне испытаний;
- проведения аутопсии лабораторных животных для определения патологических процессов, болезней, а также установления причины смерти;
- изготовления микропрепаратов из биологических тканей, полученных от лабораторных животных;
- диагностики патологических состояний лабораторных животных путем изучения биопсийного и операционного материала;
- оценки безопасности и переносимости, а также эффективности лекарственных средств на основании морфологического анализа органов и тканей лабораторных животных;
- формирования гистологического архива исследования, обеспечения его сохранности.

Лаборатория патоморфологии и гистологии отличается от лабораторий другого типа, во-первых, как никакая другая, она находится на стыке клиники и науки, а во-вторых, понятие «метод» в данном типе лабораторий может быть отнесено только к этапу подготовки образца к исследованию, а само исследование (микроскопия) проводится специалистом на основании его знаний и опыта работы. Поэтому подходы к обеспечению и контролю качества работы этих лабораторий не так очевидны и их очень редко описывают не только в научной, но и нормативной литературе.

Базовые регулирующие документы Российской Федерации и Евразийского экономического союза:

- Федеральный закон № 61-ФЗ от 12.04.10 «Об обращении лекарственных средств»;
- решение Совета ЕАЭК № 81 от 03.11.16 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики ЕАЭС в сфере обращения лекарственных средств»;
- Приказ Минздрава России от 24.03.16 №179н «О Правилах проведения патолого-анатомических исследований»;
- ГОСТ 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики»;
- рекомендация Коллегии ЕЭК № 10 от 21.05.20 «О Руководстве по проведению доклинических исследований токсичности при повторном (многократном) введении действующих веществ лекарственных препаратов для медицинского применения»;
- Федеральный закон № 323-ФЗ от 21.11.11 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

Среди перечисленных регулирующих документов специализированными для лабораторий патоморфологии и гистологии лишь отчасти можно назвать Приказ Минздрава РФ от 24.03.16 №179н, но он регламентирует работу патолого-анатомических отделений в больницах и не описывает функционирование лабораторий в составе других организаций, и Рекомендацию Коллегии ЕАК № 10, которая в большей степени рассматривает объем исследований, но не характеризует деятельность лаборатории.

Я. А. Гушин — руководитель отдела гистологии и патоморфологии АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ» в своем [докладе «Особенности проведения патоморфологического исследования лабораторных животных \(на примере мышей\) в рамках рекомендации ЕЭК № 10»](#)¹⁰ осветил трудности ее реализации.

Отдельными проблемами в данном виде лабораторий представляются организация и функционирование гистологического архива. Сохранность и доступность гистологического материала после окончания исследования являются обязательными условиями исследования, выполненного в рамках ДКИ. Однако ни условия, ни сроки хранения этих материалов не оговорены ни в одном из нормативных документов, поэтому ориентироваться в данном вопросе пока можно лишь на редкие публикации в периодической литературе (Шедько В. В. и соавт., 2016).

6. Лаборатория контроля качества в жизненном цикле лекарственного средства обеспечивает:

- производство лекарственного средства; понятие «надлежащая лабораторная практика контроля качества» является неотъемлемой частью Правил GMP;
- пострегистрационный этап (выборочный контроль качества лекарственного средства уполномоченными органами);

выполняет следующие задачи:

- осуществляет отбор проб, оценку соответствия нормативной документации (спецификациям), процедуры организации, документирования и выпуска, гарантирующие проведение необходимых испытаний, а также обеспечивающие, чтобы исходные и упаковочные материалы, не разрешенные для использования, а продукция — для реализации и поставки, не применялись до тех пор, пока их качество не будет признано соответствующим установленным требованиям;
- подтверждает соответствие лекарственного средства (посредством выборочного контроля) требованиям фармакопейной статьи либо в случае ее отсутствия нормативной документации.

Базовые регулирующие документы Российской Федерации и Евразийского экономического союза:

- Федеральный закон № 61-ФЗ от 12.04.10 «Об обращении лекарственных средств»;
- решение Совета ЕЭК от 03.11.16 № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза»;
- ГОСТ ISO/IEC 17025–2019 «Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий»;
- решение Совета ЕЭК № 79 от 03.11.16 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики ЕАЭС»;
- OECD PRINCIPLES ON GOOD LABORATORY PRACTICE (OECD, ENV/MC/CHEM (98) 17, 1997);
- ICH Topic Q8 (R2). Pharmaceutical Development (EMA/CHMP/167068/2004). Методическое руководство «Фармацевтическая разработка»;

¹⁰ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/gushhin-ya.a..pdf>

- ICH Topic Q9. Quality Risk Management. Методическое руководство «Управление рисками»;
- ICH Topic Q10. Pharmaceutical Quality System. Методическое руководство «Фармацевтическая система качества»;
- ISO 9000:2015 «Quality management systems — Requirements» (Система менеджмента качества. Требования);
- Приказ Минздрава России №200н от 01.04.16 «Об утверждении правил надлежащей клинической практики»;
- Приказ Министерства промышленности и торговли Российской Федерации №916н от 14.06.13 «Об утверждении правил надлежащей производственной практики».

В 2011 г. с целью гармонизации и стандартизации требований к лабораториям контроля качества на международном уровне ВОЗ разработала особые рекомендации GPCl: «Good Practices for Pharmaceutical Quality Control Laboratories»

Рекомендации GPCl были подготовлены для того, чтобы создать сеть международных лабораторий контроля качества по единому стандарту. Эти рекомендации являются основой для национальных правил многих стран мира с целью подтверждения достоверности и точности результатов испытаний.

Основные проблемы, с которыми сталкивается испытательная лаборатория

Определение понятия «испытательная лаборатория — орган по оценке соответствия, аккредитованный для проведения испытаний», — изначально представлено в серии документов СДА (СДА-06–2009 «Термины и определения, используемые в Единой системе оценки соответствия в области промышленной, экологической безопасности, безопасности в энергетике и строительстве»). В СДА-15–2009 «Требования к испытательным лабораториям» дано более расширенное определение термина «испытательная лаборатория» — это орган по оценке соответствия:

- аккредитованный для проведения испытаний;
- осуществляющий один или несколько из следующих видов деятельности:
 - испытания;
 - калибровку;
 - отбор образцов, связанный с последующими испытаниями или калибровкой.

Примечательно, что определение термина «испытательная лаборатория» различается в нормативно-правовых актах, при этом в основополагающих нормативных документах испытательная лаборатория определена как орган по оценке соответствия (ГОСТ ISO/IEC 17000–2012 «Оценка соответствия. Словарь и общие принципы»).

В Федеральном законе № 61-ФЗ от 12.04.10 «Об обращении лекарственных



средств» термин «испытательная лаборатория» используется 2 раза (статьи 36 и 52). И в том и в другом случае данный термин используется в контексте оценки соответствия лекарственного средства установленным требованиям, которая, как правило, осуществляется в лабораториях контроля качества лекарственного средства.

В соответствии с п. 3. статьи 11 Федерального закона № 61-ФЗ от 12.04.10 «Об обращении лекарственных средств» лаборатории, выполняющие научные и доклинические исследования безопасности, нельзя в полной мере назвать испытательными, так как данные исследования не являются деятельностью по оценке соответствия. Такой вид лабораторий выполняет исследования веществ, свойства которых зачастую заведомо неизвестны. Цель доклинических исследований — определение данных свойств. В процессе доклинических исследований определяют токсические эффекты и дозы, эффективную терапевтическую дозу и другие параметры вещества. Таким образом, доклиническая лаборатория является исследовательской в отличие, например, от лаборатории контроля качества, которая проводит оценку соответствия уже установленным требованиям.

Этот факт подтверждается и п. 7 части II решения Совета ЕАЭК № 81 от 03.11.16 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики ЕАЭС в сфере обращения лекарственных средств», где вместо термина «испытательная лаборатория» в глоссарии приведен термин «исследовательская организация (испытательный центр) (test facility) — лаборатория (организация), имеющая необходимую материально-техническую базу и квалифицированный персонал для проведения доклинических (неклинических) исследований лекарственных средств в соответствующей области».

Требуется разъяснения и применимость термина «испытательная лаборатория» к биоаналитическим лабораторным исследованиям, а также к аналитическим и технологическим лабораториям на этапе фармацевтической разработки. В случае, когда свойства вещества и требования к нему заведомо неизвестны, деятельность лаборатории является исследовательской в отличие от таковой испытательных лабораторий, основная цель которых, согласно нормативным документам, — оценка соответствия заданным требованиям.

Таким образом, термин «испытательная лаборатория» наиболее всего применим только к одному виду лабораторий жизненного цикла лекарственного средства — лабораториям контроля качества. В отношении других видов лабораторий использование данного термина требует уточнения, так же как и степень применимости к ним требований соответствующих нормативных документов (в частности, ГОСТа Р ИСО/МЭК 17025–2019 «Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий»).

- Испытательная лаборатория — организация по оценке соответствия.
- Доклинические исследования не являются процедурой по оценке соответствия, таким образом, доклиническая лаборатория становится организацией по оценке соответствия.

В июле 2021 г. вступил в силу Федеральный закон от 31.07.20 № 248-ФЗ «О государственном контроле (надзоре) и муниципальном контроле в Российской Федерации». Законом предусмотрен порядок, при котором учреждение проходит оценку соблюдения требований закона с помощью независимой аккредитованной органи-

зации. В этом случае контролирующий орган принимает результаты такой оценки и не проводит дополнительные проверки в случае успешных результатов процедуры оценки (ст. 54 Закона № 248-ФЗ).

Планируется, что более точно механизм будет отражен в поправках к Федеральному закону № 61-ФЗ от 12.04.10 «Об обращении лекарственных средств» и соответствующих ведомственных нормативных актах.

С принятием Федерального закона от 28 декабря 2013 г. № 412-ФЗ «Об аккредитации в национальной системе аккредитации» с изменениями от 29 июля 2018 г. (действующими с 27 января 2019 г.) и сопутствующих ему подзаконных актов была окончательно сформирована нормативная база в сфере аккредитации. Разработанные Министерством экономического развития и Росаккредитацией поправки нацелены на закрепление дополнительных гарантий прав заявителей, борьбу с недобросовестными аккредитованными лицами, более четкую регламентацию работы экспертов по аккредитации и технических экспертов.

Аккредитация лаборатории является одним из важных механизмов обеспечения уверенности потребителей в качестве и компетентности работ, которые может выполнить лаборатория. Наличие аккредитации означает официальное признание способности лаборатории удовлетворить требования заказчиков в области испытаний, измерений или исследований, а также ее техническую компетентность при выполнении определенных видов испытаний и измерений.

Основная цель аккредитации лаборатории связана с обеспечением единства измерений и взаимного признания результатов измерений, тестирования и исследований. Если лаборатория имеет аккредитацию в определенной сфере деятельности, то это означает, что результаты ее работы являются точными и надежными.

Аккредитация лаборатории предоставляет ряд преимуществ. Эти преимущества связаны с маркетинговыми позициями лаборатории, внутренней организацией работы, взаимодействиями с заказчиками и потребителями услуг лаборатории.

Аккредитация лаборатории может отличаться в зависимости от того, какие работы выполняет лаборатория и ради каких целей эта лаборатория создавалась. Далеко не всем лабораториям требуется аккредитация для решения поставленных перед ними задач. В основном аккредитация необходима тем лабораториям, результаты работы которых должны быть признаны другими участниками рынка или профессионального сообщества.

К таким лабораториям относятся:

- испытательные;
- поверочные;
- аналитические.

Испытательные лаборатории — это лаборатории, которые работают с различными видами продукции, материалами и средами. Основное их назначение заключается в проведении испытаний образцов (продукции, материалов или элементов среды) на соответствие параметрам, установленным в нормативных документах.

Поверочные лаборатории — это лаборатории, решающие задачи обеспечения единства измерений. Основное назначение этих лабораторий заключается в создании гарантий точности и надежности результатов измерений. Аккредитация

поверочной лаборатории гарантирует соответствие показаний измерительных приборов и оборудования установленным эталонам и мерам, что в свою очередь обеспечивает признание результатов измерений.

Аналитические лаборатории — это лаборатории, которые решают исследовательские задачи. Аналитическая лаборатория должна выявить элементный состав представленных образцов и установить количественные значения элементов.

Если результаты работы лаборатории не требуют признания со стороны других участников экономической деятельности или профессионального сообщества, то аккредитация лаборатории может не проводиться. В частности, к таким видам лабораторий могут относиться учебные (при образовательных учреждениях) или решающие узкоспециализированные задачи (научные) (Серегина И. И., 2020).

Несмотря на то что все перечисленные лаборатории достаточно разные и нацелены на решение различных задач, есть общие аспекты деятельности и ее оценки:

1. Оборудование — метрологическое обеспечение (поверка, калибровка, аттестация, валидация, квалификация и т. д.).
2. Реагенты, реактивы, материалы — учет, хранение, маркировка, условия хранения и т. д.
3. Исследуемое вещество — учет, хранение, маркировка, архивирование и т. д.
4. Соблюдение принципов ведения документации (ALCOA).

На конференции были сформулированы основные тезисы по изменению взгляда на испытательные лаборатории в целом и на контроль качества их работы в частности:

1. Требуется доработка нормативной базы в отношении лабораторий разного типа.
2. Необходимо рассматривать все виды лабораторий в едином комплексе жизненного цикла лекарственного средства.
3. Применять интегральный подход: внедрять наиболее эффективные стандарты и практики, экстраполируя их с одного вида лабораторий на другой.
4. Взаимодействовать с регулирующими и экспертными организациями с целью внедрения наиболее эффективных и ценных практик.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. WHO. Good Clinical Laboratory Practice (GCLP). WHO, Geneva, Switzerland (2009) 28 pp. ISBN 978 92 4 159785 2. — URL: <https://assets.publishing.service.gov.uk/media/57a08b54e5274a31e000ac6/gclp-web.pdf> (дата обращения 08.2021 г.) <https://doi.org/10.2471/TDR.09.978-924-1597852>.
2. Бондарева Е. Д., Макарова М. Н., Ковалева М. А., Ходько С. В., Макаров В. Г. Нормативно-правовое регулирование деятельности питомников и экспериментально-биологических клиник (вивариев) // Лабораторные животные для научных исследований. — 2018. — № 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/normativno-pravovoe-regulirovanie-deyatelnosti-pitomnikov-i-eksperimentalno-biologicheskikh-klinik-vivariev> (дата обращения: 07.2021 г.).

3. Гильдеева Г. Н., Белостоцкий А. В. Концепция Quality-by-Design как ключевой элемент в обеспечении качества лекарственных препаратов // Ремедиум. — 2017. — № 3. — С. 54–58.
4. Енгальчева Г. Н., Сюбаев Р. Д., Горячев Д. В. Стандарты качества доклинических фармакологических исследований // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. — 2019. — № 4. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/standarty-kachestva-doklinicheskikh-farmakologicheskikh-issledovaniy> (дата обращения 07.2021).
5. Ковязин Н. А., Алхутов Н. А., Бардышев Н. А., Зыбин Н. Н., Калинин Н. М. От теории к практике. Роль контроля качества аналитического этапа исследований в повышении клинической информативности лабораторных тестов // Клиническая лабораторная диагностика. — 2016. — № 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ot-teorii-k-praktike-rol-kontrolya-kachestva-analiticheskogo-etapa-issledovaniy-v-povyshenii-klinicheskoy-informativnosti-laboratornyh> (дата обращения: 07.2021 г.).
6. Косман В. М., Карлина М. В., Макарова М. Н. Опыт разработки биоаналитических методик методом ВЭЖХ с УФ-детектированием. Фармация. — 2020а. — № 69 (3). — С. 23–35. <https://doi.org/10.29296/25419218-2020-03-04>.
7. Косман В. М., Карлина М. В. Остаточное содержание белка в биообразцах плазмы крови лабораторных животных (кроликов) после подготовки проб к анализу методом ВЭЖХ-УФ // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. — 2020. — № 23 (10). — С. 53–58. <https://doi.org/10.29296/25877313-2020-10-08>.
8. Косман В. М., Карлина М. В., Пожарицкая О. Н. Влияние условий пробоподготовки и режима хроматографирования на уровень фонового сигнала при ВЭЖХ-УФ-анализе плазмы крови // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. — 2020б. — № 10 (2). — С. 121–128. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-2-121-128>.
9. Косман В. М., Фаустова Н. М., Карлина М. В., Макаров В. Г., Макарова М. Н. Использование биомаркеров в фармакокинетических исследованиях лекарственных препаратов природного происхождения // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. — 2021. — № 11 (1). — С. 24–35. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-1-24-35>.
10. Косман В. М., Фаустова Н. М., Уракова И. Н., Карлина М. Н., Макаров В. Г. Ингибирование фермента дипептидилпептидазы-4 после перорального введения кроликам экстракта гонад морских ежей (*Strongylocentrotus droebahiensis*) как возможный биомаркер фармакокинетики // Разработка и регистрация лекарственных средств. — 2020с. — № 9 (3). — С. 158–165. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-3-158-165>.
11. Медведевских М. Ю., Барановская В. Б. Проверка квалификации и другие виды межлабораторных сличений. Информационная брошюра eurachem // Эталоны. Стандартные образцы. — 2017. — № 3 (4). — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/proverka-kvalifikatsii-i-drugie-vidy-mezhlaboratornyh-slicheniy-informatsionnaya-broshyura-eurachem> (дата обращения: 07.2021 г.).

12. Раменская Г. В., Шохин И. Е., Савченко А. Ю., Давыдова К. С., Кукес В. Г. Обзор требований к валидации биоаналитических методик // Ремедиум. — 2011. — № 12. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/obzor-trebovaniy-k-validatsii-bioanaliticheskikh-metodik> (дата обращения: 07.2021).
13. Серегина И. И. Аккредитация испытательных лабораторий на примере работы агрохимической службы: учеб. пособие / И. И. Серегина, Т. И. Шатилова, Г. А. Ступакова, К. Г. Панкратова, Н. К. Сидоренкова. — Москва: Проспект. — 2020. — 192 с. <https://doi.org/10.31085/9785392284214-2020-192>.
14. Скворцова Р. Г. Современные подходы к организации клиничко-диагностической лаборатории // Сиб. мед. журн. (Иркутск). — 2013. — № 6. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-podhody-k-organizatsii-kliniko-diagnosticheskoy-laboratorii> (дата обращения: 07.2021 г.).
15. Хмель Ю. С., Гольдерова А. С. Оценка внедрения принципов lean-технологий в деятельность клиничко-диагностической лаборатории // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М. К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. — 2021. — № 2 (23). — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-vnedreniya-printsipov-lean-tehnologiy-v-deyatelnost-kliniko-diagnosticheskoy-laboratorii> (дата обращения 07.2021 г.).
16. Чистяков В. В. Некоторые особенности биоаналитической части изучения биоэквивалентности лекарственных препаратов // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. — 2013. — № 3. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/nekotorye-osobennosti-bioanaliticheskoy-chasti-izucheniya-bioekvivalentnosti-lekarstvennyh-preparatov> (дата обращения: 07.2021 г.).
17. Шедько В. В., Гуцин Я. А., Мужикян А. А., Макарова М. Н. Ретроспективный анализ гистологического архива // Разработка и регистрация лекарственных средств. — 2016. — (3). — С. 162–165. <https://www.pharmjournal.ru/jour/article/view/304/300> (дата обращения 07.2021 г.).

Методология доклинических исследований

<https://doi.org/10.29296/978-5-7724-0177-4-s3>

М. М. Галагудза¹, Я. А. Гуцин², И. Н. Исакова-Сивак³, Д. Д. Карал-оглы⁴, М. А. Ковалева⁵,
М. Л. Ловать⁶, Я. Г. Муразов⁷, В. С. Попов⁶, Е. В. Шипаева⁸

¹ ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России,

² АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»,

³ ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»,

⁴ ФГБНУ «НИИ МП»,

⁵ ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации»,

⁶ ФФМ МГУ, Rus-LASA,

⁷ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России,

⁸ АО «Р-Фарм»

Начиная с конца XIX века научные исследования по оценке эффективности и безопасности лекарственных препаратов проводили в крупных научно-исследовательских центрах, имеющих одно или несколько основных направлений деятельности. Группы ученых, следуя традиции своего научно-исследовательского института, накопленному опыту, разработанным методам, передаваемым «из рук в руки», всесторонне изучали эффекты лекарственного препарата и на основании полученных результатов делали вывод о его дальнейшей судьбе, т. е. о возможности или невозможности применения в клинической практике. Результатом таких исследований могли быть публичное заявление руководителя центра, справка, отчет или публикация. С 70-х годов XX века произошло множество изменений в отношении представления результатов научных исследований.

В связи с процессом гармонизации требований в Европейском обществе и вступлением России в ЕАЭС прошел пересмотр требований к проведению доклинических исследований. Разработано множество соподчиненных документов разного уровня, регламентирующих дизайн и объем исследований в зависимости от типа препарата, методов исследования и т. п.

Основными целями доклинических исследований являются:

- выявление фармакологического действия веществ;
- определение фармакологически активных доз веществ;

- выбор потенциальной стартовой дозы, режима повышения дозы, диапазона безопасных доз и режима дозирования действующего вещества в клинических исследованиях;
- установление выполнимости предлагаемого клинического пути введения и его приемлемой безопасности;
- обоснование критериев отбора пациентов;
- определение физиологических параметров, подлежащих контролю в ходе клинического наблюдения;
- выявление потенциальных рисков для здоровья населения.

Качество данных и их интерпретация на этапе доклинических исследований имеют определяющее значение, поэтому для всех центров, проводящих доклинические исследования, существуют правила надлежащей лабораторной практики (Good Laboratory Practice, GLP) (ГОСТ 33044–2014, 2021). Вопросы повышения качества регулируемых и нерегулируемых исследований были рассмотрены в рамках пленарной сессии на конференции GLP-PLANET II. Своими взглядами [поделились Галина Нинелевна Енгальчева](#)¹, [Антон Юрьевич Беспалов](#)² и другие специалисты отрасли.

Несмотря на множество нормативных документов, призванных повышать качество исследований, а также на проводимые во всем мире циклы обучения специалистов, сфера доклинических исследований испытывает так называемый **кризис невоспроизводимости**. По оценкам научного сообщества, невоспроизводимость доклинических (в том числе и фундаментальных) исследований варьирует от 75 до 90 % (Chalmers I. и соавт., 2014; Ioannidis J. P. и соавт., 2014; Glasziou P. и соавт., 2014; Al-Shahi Salman R. И соавт., 2014; Chan A. W. и соавт., 2014), что может быть связано с низким качеством проведенного исследования, отсутствием детального описания используемых методов анализа и выбора тест-систем, объемом выборки, ошибками при разработке программы доклинических исследований или интерпретацией полученных данных, а также с реализацией принципа «publish or perish» («публикуйся или умри») (Begley C. G., Ioannidis J. P. A., 2015).

Этот вопрос поднимается научным сообществом уже на протяжении многих лет и обсуждается на многочисленных конференциях. Именно с этой проблемы начал свой [доклад «Валидность и воспроизводимость результатов преклинических исследований: пути выхода из «трансляционного тупика»](#)³ Михаил Михайлович Галагудза (ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»). Он рассказал, что, согласно данным литературы, 85 % фундаментальных и клинических биомедицинских исследований фактически оказываются не востребованными вследствие ошибочного дизайна, а также отсутствия публикации и неадекватного представления данных. Данный факт находит отражение в целом ряде проблем этического, экономического и социального характера.

Таким образом, одним из подходов для преодоления **«кризиса невоспроизводимости»** является детальное и тщательное планирование доклинических

¹ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/engalycheva-g.n..pdf>

² <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/bespalov-a.yu..pdf>

³ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/galagudza-m.m..pdf>

исследований с подробным представлением материалов и методов исследования (включая детальную характеристику животных и методов статистической обработки) в статьях и итоговых отчетах о научно-исследовательской работе.

Релевантность тест-системы

Трудно переоценить вклад лабораторных животных в развитие науки. Отечественные и зарубежные исследователи точно знают сколь многим человечество обязано животным.

В центре Санкт-Петербурга на Аптекарском острове, на территории Института экспериментальной медицины стоит памятник собаке, который был открыт 7 августа 1935 г. На постаменте памятника с четырех сторон начертаны высказывания великого физиолога И. П. Павлова о выдающейся роли собаки как вида в прогрессе медицины: «Пусть собака, помощница и друг человека с доисторических времен приносится в жертву науке, но наше достоинство обязывает нас, чтобы это происходило непременно и всегда без ненужного мучительства».

Почти каждый из лауреатов Нобелевской премии по физиологии и медицине с 1901 г. опирался в своих открытиях на данные, полученные в экспериментах *in vivo*. Американская ассоциация по фундаментальным исследованиям на лабораторных животных (American Association for Laboratory Animal Science Foundation, AALAS) опубликовала [плакат Animal Roles in Medical Discoveries Poster](#)⁴, в котором перечислены Нобелевские премии по медицине и физиологии, присуждаемые с 1906 по 2017 г., и показана роль разных животных в этих открытиях.

Сегодня в качестве тест-систем для проведения доклинических исследований используются клеточные линии, простейшие, грибы, гельминты, насекомые, рыбы, лабораторные животные (мыши, крысы, кролики, собаки, лабораторные приматы и др.), а также методы *in silico*. В своем [докладе «Предсказательная токсикология с использованием \(Q\) SAR: эффективное использование различных моделей для разнообразных токсических эффектов»](#)⁵ Рустем Саяхов (MultiCASE Inc, Beachwood, OH USA) рассказал о возможностях (Q) SAR моделирования, позволяющего не использовать живые тест-системы для проведения доклинических исследований.

Описание выбора того или иного вида животных для включения в исследование является главным вопросом, на который должен ответить исследователь. Адекватный выбор вида лабораторных животных для конкретного типа исследования (фармакодинамика, фармакокинетика, изучение токсических свойств и т. д.) позволяет

Ученый XIX века

Я должен более глубоко понять это явление, чтобы передо мной открылась очередная тайна природы...



Учёный XXI века

Я должен получить больше результатов, подтверждающих мою интерпретацию, чтобы передо мной открылась очередная возможность публикации в Nature...



⁴ <https://www.aalas.org/store/detail?productId=191>

⁵ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/sayahov-r..pdf>

рационально использовать ресурсы, необходимые для обеспечения жизненного цикла лекарственного препарата.

Основными условиями для правильного выбора релевантного вида лабораторного животного для исследования являются:

- 1) размер животных, который определяет возможность:
 - введения и оптимизацию расхода тестируемых объектов в исследовании;
 - проведения инструментальных исследований;
 - забора биологических образцов в объеме, достаточном для получения всех необходимых показателей;
- 2) сходство строения и функционирования органов и систем на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях у человека и релевантного вида животных, которые определяют схожесть метаболических путей и метаболитов;
- 3) при исследовании фармакодинамики — подобие, клинической картины моделируемой патологии у животного с таковой при заболевании у человека.

Эти вопросы отчасти рассматриваются в [Решении ЕАЭК № 89 от 03.11.16 «Об утверждении правил проведения исследований биологических лекарственных средств»](#)⁶. Однако создание алгоритмов выбора релевантных тест-систем, которые будут учитывать вопросы трансляционности полученных данных в клинику, на сегодняшний день остается актуальной задачей.

В зарубежной литературе активно публикуются и обсуждаются такие алгоритмы. Например, в работе Y.-W. Son и соавт. (2020) представлены алгоритмы выбора видов лабораторных животных, не относящихся к грызунам, для проведения регуляторных исследований по изучению токсических свойств (**рис. 1**).

О возможностях использования карликовых свиней в доклинических исследованиях рассказал в своем [докладе Dr. Lars Friis Mikkelse \(Ellegaard Göttingen Minipigs\)](#)⁷. Он представил основные направления исследований, в которых карликовые свиньи являются незаменимой моделью и подчеркнул, что именно верный выбор вида для решения научной задачи способствует реализации принципов «3Rs». Также он предложил участникам конференции подробнее изучить [сайт компании Ellegaard Göttingen Minipigs](#)⁸, на котором постоянно публикуются материалы по вопросам использования данного вида животных в исследовании, их содержания и разведения.

Высокой степенью трансляционности обусловлен выбор нечеловекообразных приматов для изучения препаратов на основе моноклональных антител (Iwasakia K. и соавт., 2019).

О применении нечеловекообразных обезьян в доклинических исследованиях [рассказала и Джина Джинаровна Карал-Оглы](#)⁹ (НИИ медицинской приматологии), она охарактеризовала разные виды приматов, а также алгоритмы ввода животных в исследование.

⁶ <https://docs.cntd.ru/document/456026116>

⁷ https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/lars-f.m._scientific-advantages-of-using-gm-in-biomedical-research.pdf

⁸ <https://minipigs.dk/>

⁹ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/karal-ogly-d.d..pdf>

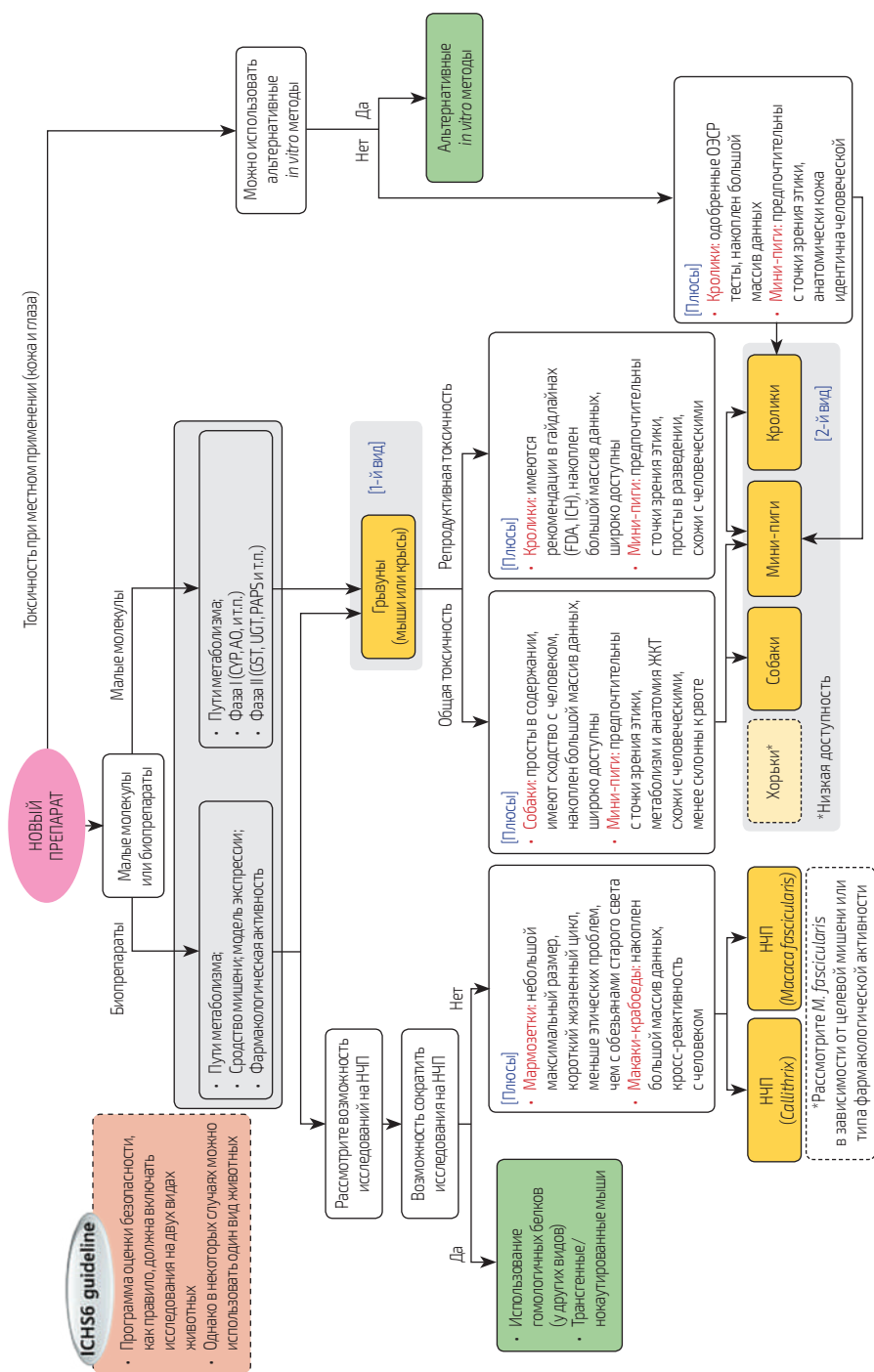


Рис. 1. Алгоритмы выбора видов лабораторных животных, не относящихся к грызунам, для проведения регуляторных исследований. НЧП — нечеловеческие приматы; CYP — цитохром; A0 — альдегидоксидаза; GST — глутатионтрансфераза; PAPS — 3'-фосфоаденозин-5'-сульфат; UGT — глюкуронозилтрансфераза (Son Y.-W. и соавт., 2020).

Объем выборки

Говоря об объеме выборки, важно отметить, что принципы «3Rs» (принципы гуманной методики эксперимента) являются общепринятым мировым стандартом, который позволяет в значительной степени сократить число лабораторных животных. На конференции вопросы достаточности и оптимальности выборки были подняты в докладах:

- [Елены Владимировны Шипаевой](#) (АО «Р-Фарм») ¹⁰,
- [Владимира Сергеевича Попова](#) (ФФМ МГУ, президент Rus-LASA) ¹¹,
- [Галины Нинелевны Енгальчевой](#) (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России) ¹².

При этом очень важно, как неоднократно подчеркивали специалисты, чтобы сокращение количества животных не противоречило интересам исследования и не снижало достоверности полученных экспериментальных данных. В статье М. Н. Макаровой и соавт. (2018) анализируются основные подходы к определению объема выборки экспериментальных животных при разном уровне доступности предварительных сведений об изучаемом лекарственном средстве. Даны примеры использования методов «Power and Sample Size Analysis» и «выравнивания ресурса» как способов оценки достаточности выборки экспериментальных животных. Рассмотрены основные подходы к выбору количества животных при изучении острой токсичности по некоторым зарубежным и российским руководствам. Проанализирован метод расчета объема выборки в случае достаточного количества предварительных экспериментальных данных на примере оценки биохимических параметров в ходе исследования хронической токсичности. Систематизированы рекомендации зарубежных агентств, регулирующих обращение лекарственных средств, по выбору количества экспериментальных животных в зависимости от длительности исследования, возраста и других факторов.

В работе И. В. Александрова и соавт. (2017) также были рассмотрены ключевые аспекты определения размера выборки и статистического анализа. По мнению авторов, это мероприятие позволяет уменьшить риск систематических ошибок.

Такой анализ должен быть проведен на этапе планирования и подачи протокола исследования в комиссию по биоэтике на основе следующих исходных данных: 1) ожидаемая величина эффекта тестируемого воздействия; 2) ожидаемая вариабельность ключевого параметра (стандартное отклонение); 3) уровень значимости и 4) установленная статистическая мощность. По данным, опубликованным в Lancet (2014), менее 2% публикаций с использованием животных содержит описание расчета размера выборки (R. Al-Shahi Salman и соавт., 2014).

В целом для определения объема выборки можно использовать несколько подходов:

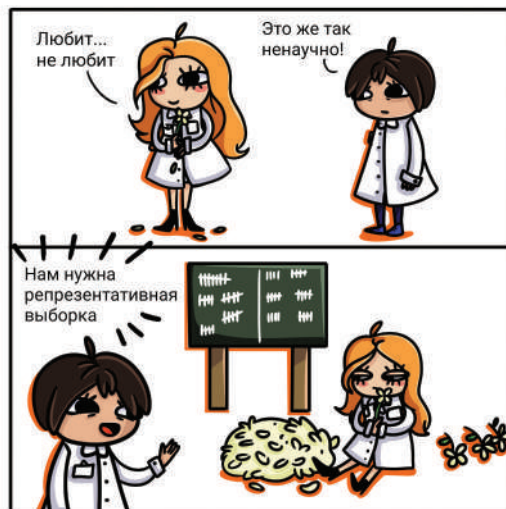
1. Регуляторный — например, применение стандартных протоколов OECD для проведения исследования.

¹⁰ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/shipaeva-e.v..pdf>

¹¹ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/popov-v.s.-2.pdf>

¹² <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/engalycheva-g.n..pdf>

2. Статистический — определение объема выборки на стадии планирования исследования, используя статистические программы.
3. Этический — в зависимости от выбора вида животных руководствоваться принципами «3Rs» и включать минимальное количество лабораторных животных в исследования. Допустимо включение двух животных в группу при использовании высокоорганизованных тест-систем (обезьяны, собаки и др.).
4. Подход предиктивной валидности для хорошо воспроизводимой модели, т. е. для ряда исследований объем выборки может определяться на основании ранее проведенных исследований с использованием одного дизайна и вида лабораторных животных.



Выбор доз для исследования

В основе межвидового переноса доз лежат работы физиолога Макса Рубнера, в которых говорилось о том, что скорость обмена веществ у птиц и млекопитающих пропорциональна площади поверхности их тела (Rubner M., 1883).

В дальнейшем эти теоретические рассуждения нашли экспериментальное и статистическое подтверждение в работах разных авторов (Brody S., Proctor T. C., 1932; Kleiber M., Dougherty J. E., 1991).

В работе Альфреда Хеснера в 1991 г. (рис. 2) при исследовании 391 вида млекопитающих была показана прямая связь между массой тела и основным обменом.

Вертикальные линии на рис. 2 делят выборку данных на четыре группы животных примерно равного размера (Heusner A. A., 1991).

Общепринято рассчитывать действующие дозы лекарственных средств или химических соединений (при изучении степени их токсичности) на единицу массы тела человека или животных. Вместе с тем в фармакологии четко установлено, что для достижения изоэффективной реакции у мелких и крупных животных дозы не изменяются пропорционально массе их тела. Как правило, дозы для крупных животных возрастают значительно меньше, чем можно было бы ожидать при пересчете их с массы мелких животных, и, наоборот, для животных с малой массой тела следует применять относительно большие дозы.

При планировании и проведении токсического исследования часто возникает потребность в межвидовых пересчетах доз. Это существенная проблема, поскольку сегодня не существует универсального алгоритма пересчета доз для всех классов

фармакологических соединений. Принципиально, что выбор способа перерасчета дозы всегда должен быть научно обоснован.

В основном в научной литературе рассматривается проблема выбора дозы лекарственного средства для инициации клинических исследований (1-я фаза). При проведении доклинических исследований также необходимо решать вопросы о выборе доз для изучения токсических и фармакологических эффектов препаратов. Основные подходы, которые применяются для трансляции доз в клинические исследования, могут быть использованы также для выбора и обоснования доз при планировании и проведении доклинических исследований.

В работе Е. В. Шекуновой и соавт. (2020) представлен обзор основных методов, которые могут быть использованы для выбора и обоснования доз при планировании и проведении доклинических исследований: межвидовой перенос доз с применением коэффициента, учитывающего разницу в площади поверхности тела; рассмотрены случаи, когда возможен прямой перенос доз в пересчете на единицу массы тела; отдельное внимание уделено вопросу межвидового переноса доз на основании данных фармакокинетических исследований. Отмечено, что универсального подхода

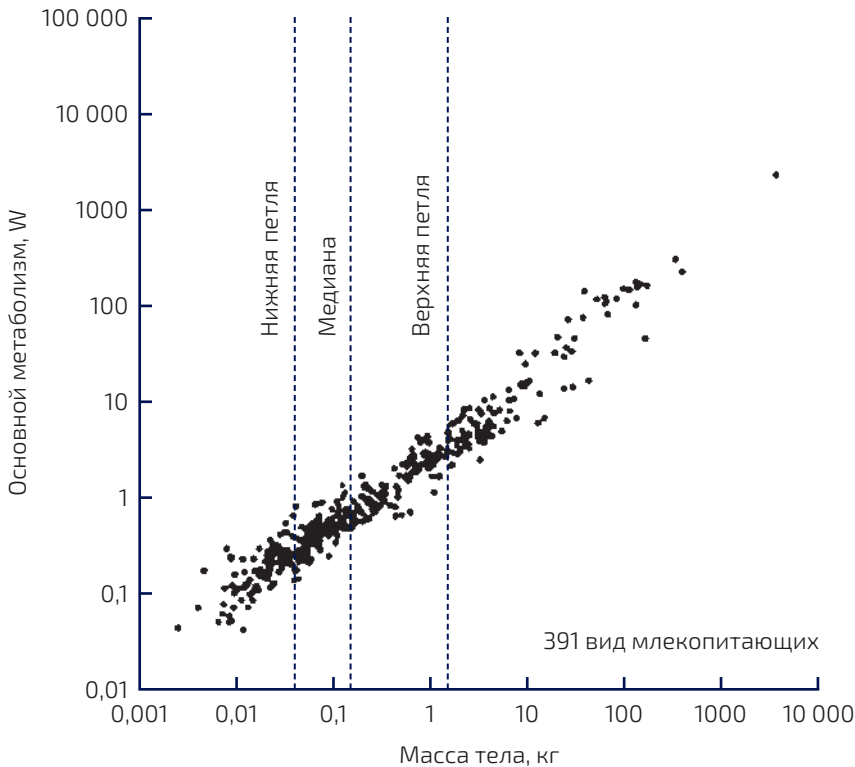


Рис. 2. Билогарифмическая диаграмма рассеивания основного метаболизма и массы тела у 391 вида млекопитающих

для межвидовой трансляции доз не существует и всегда необходимо учитывать весь объем информации относительно изучаемого препарата, в том числе особенности его химической структуры, способ его планируемого применения, фармакокинетические параметры, данные доклинического и клинического изучения фармакодинамических параметров, наличие межвидовых особенностей фармакокинетики и фармакодинамики.

В ряде нормативных документов также рассматриваются вопросы выбора доз. Среди них:

- [Guidance document on inhalation toxicity studies Series on Testing and Assessment № 39](#) ¹³;
- [Guidance for Industry Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers](#) ¹⁴;
- [ICH M3 \(R2\) «Non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals»](#) ¹⁵;
- [Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26 ноября 2019 г. № 202 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов»](#) ¹⁶.

Важно помнить, что выбор доз для исследования сопряжен с вопросом объемов введения тестируемых объектов. Исследователи проводят анализ международных и отечественных рекомендаций по объемам введения лекарственных средств наиболее часто используемым видам лабораторных животных, что позволяет предлагать оптимальные объемы введения (Кательникова А. Е. и соавт., 2019; Рыбакова А. В. и соавт., 2018; Трофимец Е. И. и соавт., 2020).

Конечные точки исследования

[В докладе Екатерины Александровны Кушнир \(ООК ИЦ ВЭК, секретарь комиссии по биоэтике МГУ\)](#) ¹⁷ были рассмотрены вопросы оценки степени тяжести процедур, проводимых на лабораторных животных, предотвращения боли и дистресса у экспериментальных животных. Именно оценка степени тяжести манипуляций служит для назначения гуманных конечных точек.

В рамках сессии «Доклинические исследования: о чем не принято писать в научном отчете?» были подняты вопросы о необходимости пересмотра дизайна доклинических исследований перспективных противоопухолевых средств. [Ярослав Геннадьевич Муразов \(ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России\) в своем докладе](#) ¹⁸ говорил о необходимости изменения подходов к выбору сайтов для трансплантации сингенных опухолей и PDX-моделей, а также сроков начала

¹³ <https://www.oecd.org>

¹⁴ <https://www.fda.gov/>

¹⁵ <https://www.ema.europa.eu/en>

¹⁶ <https://docs.cntd.ru/document/563887387>

¹⁷ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/kushnir-e.a..pdf>

¹⁸ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/murazov-ya.g..pdf>

экспериментальной терапии. По мнению Я. Г. Муразова, оценка общей выживаемости на доклиническом этапе изучения противоопухолевых средств должна стать золотым стандартом, как это принято в клинических исследованиях. В первую очередь речь идет о средствах, применяемых для лечения жизнеугрожающих состояний — распространенных (метастатических) форм злокачественного процесса. Известно, что из-за агрессивной природы некоторых моделей трансплантируемых опухолей наблюдается крайне быстрая гибель животных в эксперименте. В этом случае заблаговременно вывести животных из исследования, руководствуясь принципами «3Rs», на основании только данных о кинетике роста опухоли не представляется возможным. Такой подход обеспечивает получение однозначных данных по общей выживаемости животных, позволяя избежать дальнейших ошибок в интерпретации полученных результатов для предстоящих клинических исследований перспективных средств терапии рака. Кроме того, преждевременная эвтаназия животных может маскировать истинный противоопухолевый эффект тестируемых агентов. Наряду с оценкой общей выживаемости в экспериментальной онкофармакологии необходимо приблизить оценку ответа опухоли на проводимое лечение к конечным точкам, применяемым в клинической практике (использовать критерии RECIST, Response Evaluation Criteria In Solid Tumours), что позволит выработать единые ориентиры эффективности и обеспечить трансляционность данных. Алгоритм оценки ответа экспериментальных опухолей по критериям RECIST в различных модификациях уже реализуется за рубежом (Guo S. и соавт., 2019). Отдельной проблемой является выбор конечных точек при использовании в доклинических испытаниях асцитных опухолей.

Патоморфологические исследования

Практически каждое доклиническое исследование включает патоморфологический как макроскопический, так и микроскопический анализ. Полученные результаты являются опорными и помогают исследователю не только оценить, какие изменения произошли в организме животного под воздействием тестируемого препарата, но и понять, в каких органах или тканях. В 2020 г. были введены в действие рекомендации Коллегии ЕЭК № 10 «О Руководстве по проведению доклинических исследований токсичности при повторном (многократном) введении действующих веществ лекарственных препаратов для медицинского применения».

На конференции GLP-PLANET II [Ярослав Александрович Гущин \(АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»\)](#) в своем докладе¹⁹ говорил о проблемах, с которыми может столкнуться в своей работе специалист при попытке строго следовать Рекомендации ЕЭК № 10, а также предложил возможные способы решения. Также он рассказал о своем публикационном опыте в [журнале «Лабораторные животные для научных исследований»](#)²⁰, где представлен цикл статей по некропсии разных видов животных. Я. А. Гущин отметил, что в нашей стране крайне мало литературы,

¹⁹ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/gushhin-ya.a.pdf>

²⁰ <http://labanimalsjournal.ru/ru>

посвященной морфологии и гистологии лабораторных животных, и указал на важность создания отечественных порталов контрольных исторических данных такого типа, как [FOCUSONTOXPATH](https://focusontopath.com/)²¹.

Интерпретация результатов исследования

С целью обеспечения адекватной интерпретации полученных результатов, а также для оценки полученных данных большое внимание испытательные центры уделяют созданию **внутрилабораторных баз данных референсных интервалов** по наиболее часто используемым показателям. В первую очередь это показатели, изучаемые в исследованиях токсичности при многократном введении, — массовые коэффициенты органов, гематологические и биохимические данные (Войтенко Н. Г. и соавт., 2020; Макарова М. Н., Зуева А. А., 2020; Войтенко Н. Г., Макарова М. Н., 2020; Войтенко Н. Г. и соавт., 2020а; Луговик И. А., Макарова М. Н., 2021; Сорокина А. В. и соавт., 2019а; Сорокина А. В. и соавт., 2019b).

Как правило, такие базы создаются на основании ретроспективной оценки с использованием стандартных процедур (CLSI Document C28-A3c, 2010; ГОСТ Р 53022-3, 2008). Также рекомендуется использовать базы исторических контрольных данных при интерпретации полученных результатов, это могут быть внутренние базы данных или внешние, например [The National Toxicology Program](https://www.fda.gov/oc/toxicology/national-toxicology-program)²², [DevTox](https://www.devtox.org/)²³ и многие другие.

[Артем Романович Доротенко \(ГЕРОФАРМ\)](#)²⁴ поделился опытом использования биостатистических методов при проведении исследований: связывание с мишенью (binding assays), биологическая активность (functional assays), фармакокинетика и фармакодинамика *in vivo* (PK/PD *in vivo* models). Отдельное внимание он уделил вопросу статистических аспектов планирования исследования эквивалентности (конечные точки, расчет выборки по имеющимся данным, запланированный до старта исследования план анализа данных).

Трансляционность и стандартизация биомедицинских исследований

Важным вопросом **стандартизации биомедицинских исследований** являются критерии включения лабораторных животных в экспериментальные группы. Здесь важнейшими параметрами, которые необходимо учитывать, кроме вида животного и пола, можно считать соотношение возраста и массы тела. В работе М. А. Акимовой и Д. Ю. Акимова (2021) проведена оценка массы тела морских свинок в различных половозрастных группах для дальнейшего рационального формирования экспериментальных групп при выполнении доклинических и биотрансляционных исследо-

²¹ <https://focusontopath.com/>

²² <https://ntp.niehs.nih.gov/data/controls/index.html>

²³ <https://www.devtox.org/>

²⁴ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/dorotenko-a.-1.pdf>

ваний. Авторы подчеркивают, что современные российские стандарты по соотношению возраста и массы тела базируются на данных прошлого века, когда биометрические параметры животных отличались от указанных в современной литературе ввиду постоянного усовершенствования науки по содержанию лабораторных грызунов. В результате проведенного исследования были предложены диапазоны масс тела для лабораторных морских свинок в зависимости от пола и возраста. Наибольший научный интерес представляют половозрелые нерожавшие (в случае с самками) лабораторные животные в возрасте от 7 (самки) и 8 (самцы) до 22 нед. Заданные диапазоны возраста дают максимально рациональную возможность использования лабораторных животных, сохраняя приверженность правилам надлежащей лабораторной практики, «3Rs» — концепции, принципам биоэтики и гуманного обращения с животными.

На конференции GLP-PLANET II значимое внимание уделили вопросам трансляционности данных. [Елена Владимировна Шипаева \(АО «Р-Фарм»\)](#)²⁵ в своем докладе рассказала о соотношении неудач и успеха доклинических и клинических исследований, о причинах **проблем трансляции данных**, привела примеры видовых различий действия лекарственных препаратов. Она также представила слушателям **критерии обоснованности модели**. После выступления участники сессии задали лектору множество вопросов, что еще раз подчеркивает актуальность данной темы.

Следует отметить, что вопросы трансляционности данных на конференции были подняты как со стороны спонсоров исследований, так и ведущих специалистов испытательных центров.

Итоговый отчет о научно-исследовательской работе

Результатом опорных доклинических исследований в большинстве случаев является **отчет о научно-исследовательской работе (НИР)**. Основные требования к отчету о НИР изложены в [ГОСТе 7.32–2017 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления»](#)²⁶. Однако ГОСТ 7.32–2017 не дает исчерпывающих рекомендаций о том, в каком объеме должны быть описаны те или иные разделы отчета.

Вопрос о полноте и качестве изложения информации в отчете о НИР был поднят на конференции GLP-PLANET II. [Мария Александровна Ковалева \(ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации»\)](#) в своем докладе²⁷ рассказала о возможности применения Руководящих принципов [ARRIVE \(Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments\)](#)²⁸ при подготовке отчета о НИР.

Руководящие принципы ARRIVE представляют собой контрольный список рекомендаций по улучшению отчетности об исследованиях с участием животных (*in vivo*), повышению качества и надежности опубликованных исследований,

²⁵ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/shipaeva-e.v..pdf>

²⁶ <https://docs.cntd.ru/document/1200157208>

²⁷ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/kovaleva-m.a..pdf>

²⁸ <https://arriveguidelines.org/>

при этом давая возможность другим ученым лучше изучать, оценивать и воспроизводить их. Следует отметить, что данный документ содержит список 20 контрольных тем, которые следует указать в отчете о НИР. Среди основных тем:

- титульный лист (пункт 1);
- резюме (пункт 2);
- введение (пункты: 3 — описание предпосылок исследования, 4 — описание целей), методы (пункты: 5 — биоэтические аспекты исследования, 6 — описание дизайна исследования, 7 — экспериментальные процедуры, 8 — информация о лабораторных животных, 9 — содержание и уход за лабораторными животными, 10 — обоснование объема выборки лабораторных животных, 11 — распределение лабораторных животных по экспериментальным группам, 12 — оцениваемые показатели, 13 — статистическая обработка полученных результатов);
- результаты (пункты: 14 — исходные данные или фоновые значения оцениваемых показателей, 15 — число наблюдений с объяснением причин исключения отдельных наблюдений из анализа, 16 — результаты и их интерпретация, 17 — неблагоприятные явления, описание наиболее важных нежелательных явлений в каждой экспериментальной группе);
- обсуждение (пункты: 18 — интерпретация результатов и их научное значение, 19 — транслируемость данных, 20 — финансирование исследования).

Следует отметить, что по каждой контрольной теме Руководящих принципов ARRIVE даны разъяснения о том, какая информация должна быть представлена в соответствующем разделе. Так, например, в пункте 7 — экспериментальные процедуры рекомендовано описать подробную информацию о проводимых манипуляциях для каждой экспериментальной группы. Необходимо указать, какое вещество вводится, способ и место введения, использование анестезии и анальгезии, способ эвтаназии. Необходимо предоставлять данные о квалификации специалистов, проводящих манипуляции, об использованном оборудовании и материалах, включая информацию о поставщиках. Отдельно следует описать время проведения манипуляций, место проведения (клетка проживания, открытая площадка, установка для тестирования, конкретное помещение и т. д.), привести обоснование выбора способа введения тестируемых объектов и используемых доз, применяемых анестетиков и т. д.

В [последней версии руководства ARRIVE guidelines 2.0 \(2020\)](#)²⁹ были выделены 2 набора: «ARRIVE Essential 10», которые представляет собой «Минимальные требования» к описанию, и «Рекомендуемые требования», где описывают весь контекст исследования (de Sert P. N., 2020).

Руководящие принципы ARRIVE целесообразно использовать на этапе подготовки исследования (составление плана исследования), при проведении исследования и подготовке итогового отчета о НИР, а также при рецензировании статей или экспертизе отчетов для оценки полученных результатов. Эти же выводы были сделаны в работе И. В. Александрова и соавт. (2017).

В докладе было отмечено, что Руководящие принципы ARRIVE не являются обязательным документом и носят рекомендательный характер. Документ мно-

²⁹ <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000410>

гократно обсуждался научным сообществом и ежегодно пересматривается. Публикуются данные о случаях, в которых Руководящие принципы ARRIVE не могут быть использованы. По мнению М. А. Ковалевой, описанные руководящие принципы частично используются исследовательскими центрами, но ряд вопросов по прежнему решается по старинке, так, например, многие отечественные отчеты и статьи при описании дизайна исследования не содержат информации о научном обосновании объема выборки лабораторных животных для конкретного исследования, не в полной мере описываются предпосылки проведения исследования и выбор вида лабораторных животных, иногда — вопросы содержания животных в исследовании, а также детально не дается информация о ветеринарном сопровождении при выполнении манипуляций, вызывающих боль и дистресс. В ходе исследований на крупных животных не указываются процедуры лечения животных при выявлении симптомов, не связанных с действием препарата. Отдельно было отмечено отсутствие в статьях описания причин исключения отдельных наблюдений при представлении результатов исследования. Также обозначена необходимость разработки единого алгоритма выбора вида лабораторных животных для исследований, который будет учитывать вопросы трансляционности полученных данных в клиническую практику.

Идею о необходимости детального представления материалов и методов, а также результатов в отчете о НИР поддержала [Ирина Николаевна Исакова-Сивак \(ФГБНУ «ИЭМ»\)](#) в своем докладе [«Обоснование безвредности и эффективности гриппозных вакцин в доклинических исследованиях»](#)³⁰. Она рассказала не только о видах и особенностях гриппозных вакцин, подходах к их доклиническому изучению, но и поделилась опытом сотрудничества с испытательным центром, в котором были проведены исследования вакцины на хорьках. И. Н. Исакова-Сивак подчеркнула, что представленный испытательным центром отчет о НИР содержал полную информацию о результатах исследования. Дизайн исследования соответствовал всем мировым стандартам, что позволило опубликовать результаты исследований в престижных зарубежных журналах.

Отрицательные данные научных исследований

В ходе свободной дискуссии специалисты, участвующие в работе сессии, подняли вопрос публикации **данных «отрицательных исследований»**. Был представлен опыт зарубежных ученых. Приведен пример опубликованной статьи с отрицательными результатами, полученными в клиническом исследовании, целью которого являлось установление связи между применением витаминов беременными женщинами и частотой дефектов нервной трубки у новорожденных, несмотря на ранее опубликованные положительные данные, ученым не удалось выявить взаимосвязь (Angell M., 1989). В 2017 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) выпустила специальные рекомендации, в которых сообщалось, что около 50% результатов клинических исследований не публикуется. Эксперты ВОЗ отметили, что в большинстве

³⁰ https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/isakova_sivak-i.n..pdf

случаев причиной отказа от публикации являлись отрицательные результаты. При этом не были опубликованы результаты тщательно спланированных исследований с надлежащим анализом результатов исследования (ICTRP Joint Statement, 2017).

Вопрос о том, какое количество данных доклинических исследований «пылятся на полке» остается открытым, такая статистика не ведется ни за границей, ни в России. Участники конференции GLP-PLANET II выразили надежду на то, что отечественные научные рецензируемые журналы будут лояльно относиться к рукописям, в которых описываются отрицательные результаты исследований, по мнению ученых, это позволит сотрудникам испытательных центров не повторять ошибок коллег и снизит количество лабораторных животных, используемых в исследовании. Такую инициативу поддержал главный редактор журнала «Лабораторные животные для научных исследований». По мнению профессора Валерия Геннадьевича Макарова, журнал обязан публиковать качественно проведенные исследования вне зависимости от полученного результата.

Вместо выводов

Эксперименты на животных остаются важнейшим этапом доклинических исследований. Качество и полнота представленных результатов доклинических исследований, детализация используемых методов, исчерпывающее описание тест-систем могут, с одной стороны, способствовать повышению воспроизводимости экспериментов, с другой — обеспечивать публикационную активность научного сообщества.

Требуются значительные усилия научного сообщества для повышения валидности доклинических исследований, поскольку они представляют собой фундамент, на котором строятся дальнейшие исследования эффективности лекарств и обеспечивается фармацевтическая безопасность страны.

Участники сессии предложили на следующей конференции GLP-PLANET III более подробно обсудить следующие вопросы:

- воспроизводимость научных исследований;
- подходы к валидации методов моделирования патологий для изучения специфической активности лекарственных препаратов;
- релевантность лабораторных животных, используемых для моделирования различных патологий;
- статистический анализ данных.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Al-Shahi Salman R, Beller E., Kagan J., Hemminki E., Phillips R. S., Savulescu J., Macleod M., Wisely J., Chalmers I. Increasing value and reducing waste in biomedical research regulation and management // *Lancet*. — 2014. — Vol. 383. — P. 176–185.
2. Begley C. G., Ioannidis J. P. A. Reproducibility in Science Improving the Standard for Basic and Preclinical Research // *Circulation Research*. — 2015. — Vol. 116. — P. 116–126.

3. Brody S., Proctor T.C. Growth and development with special reference to domestic animals-XXIII. Relation between basal metabolism and mature body weight in different species of birds and mammals // *Univ. Miss. Agr. Exp. Sta. Res. Bull.* — 1932. — Vol. 166. — P. 89–101.
4. Chalmers I., Bracken M.B., Djulbegovic B., Garattini S., Grant J., Gulmezoglu A.M., Howells D.W., Ioannidis J.P., Oliver S. How to increase value and reduce waste when research priorities are set // *Lancet.* — 2014. — Vol. 383. — P. 156–165.
5. Chan A.W., Song F., Vickers A., Jefferson T., Dickersin K., Gotzsche P.C., Krumholz H.M., Gherzi D., van der Worp H.B. Increasing value and reducing waste: addressing inaccessible research // *Lancet.* — 2014. — Vol. 383. — P. 257–266.
6. Ioannidis J.P., Greenland S., Hlatky M.A., Khoury M.J., Macleod M.R., Moher D., Schulz K.F., Tibshirani R. Increasing value and reducing waste in research design, conduct, and analysis // *Lancet.* — 2014. — Vol. 383. — P. 166–175.
7. Iwasakia K., Unob Y., Utohb M., Yamazakic H. Importance of cynomolgus monkeys in development of monoclonal antibody drugs // *Drug Metabolism and Pharmacokinetics.* — 2019. — Vol. 34 (1). — P. 55–63.
8. Heusner A.A. size and power in mammals // *J. exp. Biol.* — 1991. — Vol. 160. — P. 25–54.
9. Glasziou P., Altman D.G., Bossuyt P., Boutron I., Clarke M., Julious S., Michie S., Moher D., Wager E. Reducing waste from incomplete or unusable reports of biomedical research // *Lancet.* — 2014. — Vol. 383. — P. 267–276.
10. Kleiber M., Dougherty J.E. The influence of environmental temperature on the utilization of food energy in baby chicks // *J. Gen. Physiol.* — 1934. — Vol. 17. — P. 701–726.
11. Son Y.-W., Choi H.-N., Che J.-H., Kang B.-C., Yun J.-W. Advances in selecting appropriate non-rodent species for regulatory toxicology research: Policy, ethical, and experimental considerations // *Regulatory Toxicology and Pharmacology.* — 2020. — Vol. 116. — P. 1–14.
12. Rubner M. Ueber den Einfluss der Körpergrösse auf Stoff- und Kraftwechsel // *Z. Biol.* — 1883. — Vol. 19. — P. 535–562.
13. Акимова М. А., Акимов Д. Ю. Морские свинки в доклинических исследованиях, оптимальные характеристики тест-системы // *Лабораторные животные для научных исследований.* — 2021. — № 1. — С. 1–8. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2021-01-08>.
14. Александров И. В., Егорова Е. И., Васина Е. Ю., Новиков В. К., Матыко П. Г., Галагудза М. М. Экспериментальные исследования на животных в эпоху трансляционной медицины. Какими им быть? *Трансляционная медицина.* — 2017. — Т. 4 (2). — С. 52–70.
15. Войтенко Н. Г., Макарова М. Н., Зуева А. А. Вариабельность биохимических показателей крови и установление референсных интервалов в доклинических исследованиях. Сообщение 1: крысы // *Лабораторные животные для научных исследований.* — 2020а. — № 1. — С. 1–7. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2020-01-06>.
16. Войтенко Н. Г., Макарова М. Н. Вариабельность биохимических показателей крови и установление референсных интервалов в доклинических исслед-

- дованиях. Сообщение 3: карликовые свиньи. Лабораторные животные для научных исследований. — 2020. — № 3. — С. 1–9. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2020-03-02>.
17. Войтенко Н. Г., Макарова М. Н., Ковалева М. А. Вариабельность биохимических показателей крови и установление референсных интервалов в доклинических исследованиях. Сообщение 2: кролики // Лабораторные животные для научных исследований. — 2020 г. — № 2. — С. 1–8. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2020-02-01>.
 18. ГОСТ 33044–2014 «ПРИНЦИПЫ НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ. Principles of good laboratory practice». — URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200115791> (дата обращения 17.07.2021 г.).
 19. ГОСТ Р 53022–3–2008. Технологии лабораторные и клинические. Требования к качеству лабораторных исследований. Правила оценки клинической эффективности лабораторных тестов. — URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200072565> (дата обращения 17.07.2021 г.).
 20. Кательникова А. Е., Крышень К. Л., Зуева А. А., Макарова М. Н. Интраназальное введение лекарственных средств лабораторным животным. Лабораторные животные для научных исследований. — 2019. — № 2. — С. 1–16. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2019-02-09>.
 21. Луговик И. А., Макарова М. Н. Токсикологические исследования. Референтные интервалы массовых коэффициентов внутренних органов на выборке, состоящей из 1000 аутбредных крыс. Лабораторные животные для научных исследований. — 2021. — № 1. — С. 1–9. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2021-01-01>.
 22. Макарова М. Н., Шекунова Е. В., Рыбакова А. В., Макаров В. Г. Объем выборки лабораторных животных для экспериментальных исследований // Фармация. — 2018. — Т. 67 (2). — С. 3–8. <https://doi.org/10.29296/25419218-2018-02-01>.
 23. Решении ЕАЭК № 89 от 03.11.2016 «Об утверждении правил проведения исследований биологических лекарственных средств». — URL: <https://docs.cntd.ru/document/456026116>.
 24. Рыбакова А. В., Макарова М. Н., Кухаренко А. Е., Вичаре А. С., Рюффер Ф. Существующие требования и подходы к дозированию лекарственных средств лабораторным животным. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. — 2018. — № 8 (4). — С. 207–217.
 25. Сорокина А. В., Алексеева С. В., Еремина Н. В., Дурнев А. Д. Опыт проведения клинко-лабораторных исследований в доклинической оценке безопасности лекарств (часть 1: гематологические исследования) // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. — 2019 г. — Т. 9 (3). — С. 197–206.
 26. Сорокина А. В., Алексеева С. В., Еремина Н. В., Дурнев А. Д. Опыт проведения клинко-лабораторных исследований в доклинической оценке безопасности лекарств (часть 2: биохимические и патоморфологические исследования) // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. — 2019 г. — Т. 9 (4). — С. 272–279.
 27. Трофимец Е. И., Макарова М. Н., Кательникова А. Е., Крышень К. Л. Эндотрахеальный способ введения лекарственных средств лабораторным животным.

- Лабораторные животные для научных исследований. — 2020. — № 2. — С. 1–11. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2020-02-08>.
28. Шекунова Е. В., Ковалева М. А., Макарова М. Н., Макаров В. Г. Выбор дозы препарата для доклинического исследования: межвидовой перенос доз // Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. — 2020. — Т. 10 (1). — С. 19–28. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-1-19-28>.
 29. Guo S, Jiang X, Mao B. et al. The design, analysis and application of mouse clinical trials in oncology drug development // BMC Cancer. — 2019. — Vol. 19. — 718. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5907-7>.
 30. CLSI Document C28-A3c. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline — third edition. Wayne, Pa., USA: CLSI; 2010.
 31. du Sert P. N., Hurst V., Ahluwalia A., Alam S., Avey M. T., Baker M., et al. The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research // PLoS Biol. — 2020. — Vol. 18 (7). — P. e3000410. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000410>.
 32. Angell M. Negative Studies // NEJM — 1989. — Vol. 321. — P. 464–466.
 33. Joint statement on public disclosure of results from clinical trials. — URL: https://www.who.int/ictrp/results/ICTRP_JointStatement_2017.pdf (дата обращения 15.07.2021 г.).

Благополучие лабораторных животных

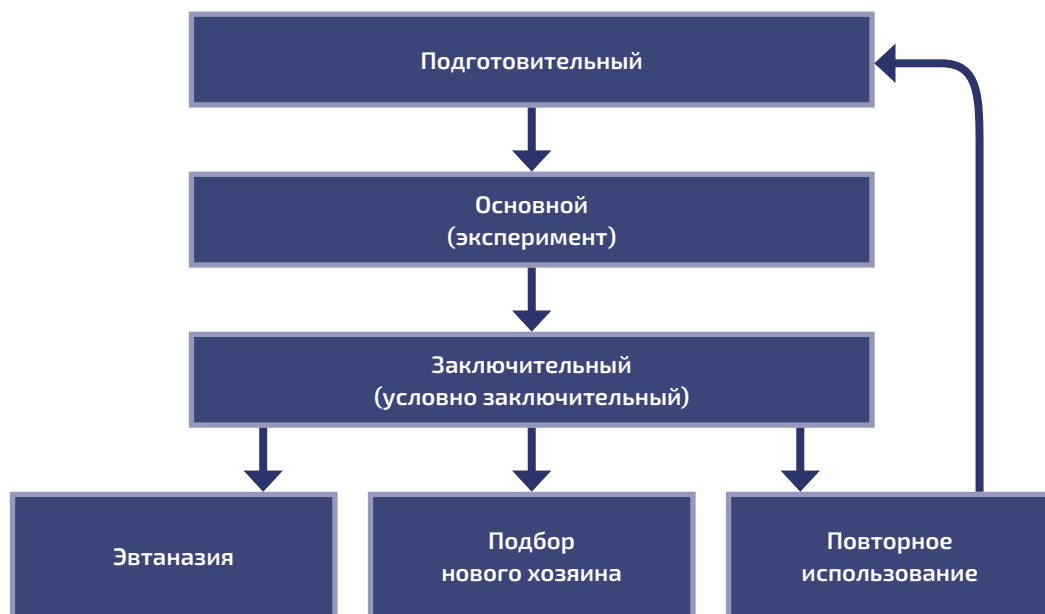
<https://doi.org/10.29296/978-5-7724-0177-4-s4>

М.А. Ковалева, М.Н. Макарова
АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»

В своем выступлении Р. Perry — член Совета Наффилда по биоэтике акцентировал свое внимание на этическом вопросе и подчеркнул, что «использование животных в исследованиях — это привилегия, предоставленная обществом исследовательскому сообществу в ожидании того, что такое использование либо дарует значительные новые знания, либо приведет к улучшению благополучия людей и/или животных».

Понятие «благополучие лабораторных животных» охватывает все сферы физического и психического состояния животного. Обеспечение благополучия лабораторных животных (далее везде по разделу — ЛЖ) в условиях вивария или питомника достаточно многокомпонентный процесс, который должен начинаться с момента планирования воспроизводства того или иного количества животных. Данный вопрос носит как экономический, так и биоэтический характер. Не следует плодить «лишних» животных, жизнь которых начнется и закончится в клетке, так и не принося пользы науке и обществу.

Неотъемлемой частью работы по обеспечению благополучия животных является биоэтическая экспертиза научных проектов. Особое внимание стоит уделять соответствию планируемого эксперимента принципам «3Rs», Директиве 2010/63/EU. Необходимо оценивать степень предполагаемого страдания животных и возможность предоставления адекватного уровня анальгезии, а в некоторых случаях и общей анестезии; скрупулезно рассматривать заявки на проведение исследований, предусматривающих процедуры без выхода из наркоза; проводить мониторинг состояния ЛЖ в научном исследовании, регистрировать отклонения от планируемой степени тяжести, адекватно реагировать, а иногда и вовсе полностью или частично остановить эксперимент. Немаловажным фактором благополучия ЛЖ является соблюдение конечных так называемых гуманных точек, которые могут заключаться не только в предоставлении быстрой и безболезненной эвтаназии, но и в возможности полного или частичного вывода животного из эксперимента.



Цикл жизнеобеспечения лабораторного животного

Для некоторых видов ЛЖ могут и должны быть предусмотрены программы по поиску нового владельца с передачей прав собственности на животное.

Все вышесказанное можно представить в виде цикла жизнеобеспечения лабораторного животного (см. рисунок).

Жизненный цикл лабораторных животных

Использование ЛЖ условно подразделяется на следующие этапы:

- а) подготовительный, включающий планирование воспроизводства, воспроизводство, доращивание и содержание;
- б) основной — непосредственно использование в эксперименте;
- в) заключительный, как правило, это обеспечение безболезненной и быстрой смерти или подбор нового владельца, а в ряде случаев повторное использование.

В настоящее время существует широкий круг организаций, которые видят своей миссией развитие научно обоснованных и биоэтических принципов использования ЛЖ (табл. 1).

Таблица 1

Список организаций, участвующих в сфере улучшения благополучия животных

Организация, сайт	Страна учреждения/признание	Миссия
<p>American College of Laboratory Animal Medicine (ACLAM). Американский колледж медицины лабораторных животных. www.aclam.org</p>	<p>США/ всемирное</p>	<p>Американский колледж медицины лабораторных животных способствует гуманному уходу и ответственному использованию лабораторных животных посредством сертификации ветеринарных специалистов, профессионального развития, образования и исследований</p>
<p>American Association for Laboratory Animal Science (AALAS). Американская ассоциация по науке о лабораторных животных. www.aalas.org</p>	<p>США/ всемирное</p>	<p>Американская ассоциация по науке о лабораторных животных (AALAS) — это ассоциация профессионалов, которая продвигает уход за лабораторными животными и их использование во благо людей и животных. Производит сертификацию специалистов по разным направлениям в этой области</p>
<p>American Veterinary Medical Association (AVMA). Американская ветеринарно-медицинская ассоциация. www.avma.org</p>	<p>США/ всемирное</p>	<p>Американская ветеринарно-медицинская ассоциация (AVMA) представляет ветеринарных специалистов во всех отраслях ветеринарии, в том числе и в области доклинических исследований</p>
<p>Animal Behavior Management Alliance (ABMA). Альянс по управлению поведением животных. www.theabma.org</p>	<p>США/ всемирное</p>	<p>Альянс по управлению поведением животных (ABMA) — это некоммерческая корпорация, в состав которой входят специалисты по уходу за животными и другие лица, заинтересованные в улучшении ухода за животными посредством обучения и повышения квалификации</p>
<p>Association of American Feed Control Officials (AAFCO). Ассоциация американских должностных лиц по контролю за кормами. www.aafco.org</p>	<p>США/ всемирное</p>	<p>Американская ассоциация должностных лиц по контролю за кормами (AAFCO) — это ассоциация с добровольным членством местных, государственных и федеральных агентств. Участники обязаны регулировать продажу и распространение кормов и лекарственных препаратов для животных</p>

Продолжение таблицы 1

Организация, сайт	Страна учреждения/признание	Миссия
<p>Association of Primate Veterinarians (APV). Ассоциация ветеринаров по приматам. www.imatevets.org</p>	<p>США/ всемирное</p>	<p>Члены ассоциации — ветеринары, работающие с нечеловекообразными приматами в зоопарках и исследовательских учреждениях, а также заводчики. Занимаются изучением и внедрением передовых практик для улучшения благополучия приматов</p>
<p>Australian and New Zealand Council for the Care of Animals in Research and Teaching (ANZCCART). Австралийский и Новозеландский совет по уходу за животными в научных исследованиях и преподавании. anzccart.adelaide.edu.au</p>	<p>Австралия, Новая Зеландия/ всемирное</p>	<p>Содействие ответственному использованию животных в исследованиях и обучению, а также информированное обсуждение и дебаты внутри сообщества по этим вопросам</p>
<p>Brazilian Society of Science in Laboratory Animals (SBCAL). Бразильское научное общество по лабораторным животным. www.sbc.org.br</p>	<p>Бразилия/ всемирное</p>	<p>Цель SBCAL — обеспечение, содействие, поощрение и гарантия улучшения научных и технологических знаний в области лабораторных животных, содействие этичному использованию лабораторных животных</p>
<p>Canadian Council on Animal Care. Канадский совет по уходу за животными (CCAC). www.ccac.ca</p>	<p>Канада/ всемирное</p>	<p>Канадский совет по уходу за животными (CCAC) является национальной экспертной организацией, ответственной за установление, поддержание и надзор за соблюдением высоких стандартов этики и ухода за животными в науке на всей территории Канады</p>

Организация, сайт	Страна учреждения/признание	Миссия
<p>Federation of European Laboratory Animal Science Associations (FELASA). Федерация европейских ассоциаций лабораторных животных. felasa.eu</p>	<p>Европа/ всемирное</p>	<p>Федерация европейских ассоциаций лабораторных животных представляет общие интересы в продвижении всех аспектов лабораторных исследований животных (LAS) в Европе и за ее пределами</p>
<p>RUS-LASA. Ассоциация специалистов по лабораторным животным. ruslasa.ru</p>	<p>Россия</p>	<p>Ассоциация специалистов по лабораторным животным (Rus-LASA) основана в 2011 г. для объединения исследователей, ветеринарных врачей, руководителей вивариев, персонала по уходу за животными и других специалистов, работающих с лабораторными животными, и для распространения современных знаний о лабораторных животных и гуманных методах работы с ними в Российской Федерации. В 2014 г. Rus-LASA стала членом Федерации европейских ассоциаций по науке о лабораторных животных (FELASA) и Международного совета по науке о лабораторных животных (ICLAS)</p>
<p>International Council for Laboratory Animal Science (ICLAS). Международный совет по науке о лабораторных животных. iclas.org</p>	<p>Бельгия/ всемирное</p>	<p>ICLAS — международная научная организация, занимающаяся укреплением здоровья людей и животных путем поощрения, этического ухода и использования лабораторных животных в исследованиях по всему миру</p>
<p>International Veterinary Information Service (IVIS). Международная ветеринарная информационная служба. www.ivis.org</p>	<p>США/ всемирное</p>	<p>IVIS стремится помочь в совершенствовании ухода за животными и продвижении ветеринарной медицины, облегчая неограниченный доступ к информации для всех членов ветеринарного сообщества по всему миру</p>

Продолжение таблицы 1

Организация, сайт	Страна учреждения/признание	Миссия
<p>Institute for Laboratory Animal Research (ILAR). Институт исследования лабораторных животных. www.nationalacademies.org/ilar/institute-for-laboratory-animal-research</p>	<p>США/ всемирное</p>	<p>Миссия ILAR заключается в оценке и предоставлении отчетов о научном, технологическом и этическом использовании животных и связанных с ними биологических ресурсах. ILAR стремится определить методы, которые обеспечивают благополучие животных, признавая их моральную ценность при одновременном достижении высокого качества науки. ILAR оценивает и поощряет использование, разработку научных альтернатив, без использования животных</p>
<p>Laboratory Animal Science Association (LASA). Ассоциация лабораторных наук о животных. www.lasa.co.uk</p>	<p>Великобритания/ всемирное</p>	<p>Британское общество ученых и специалистов по лабораторным животным, проявляющих интерес к исследованиям животных, уходу и благосостоянию, образованию и обучению, этике и политике по регулированию исследований животных</p>
<p>Laboratory Animal Welfare Training Exchange (LAWTE). Обмен опытом по вопросам благополучия лабораторных животных. lawte.org</p>	<p>США/ всемирное</p>	<p>LAWTE — это глобальная организация, целью которой является повышение благосостояния животных путем содействия обмену информацией и знаниями между обучающимися специалистами по учебным программам, системам, материалам и услугам через веб-сайт, конференции, вебинары и электронные рассылки</p>
<p>The National Agricultural Law Center. Национальный центр сельскохозяйственного права. nationalaglawcenter.org</p>	<p>США</p>	<p>Национальный центр сельскохозяйственного права служит ведущим национальным источником объективных, научных и авторитетных исследований и информации в области сельскохозяйственного и продовольственного права</p>

Организация, сайт	Страна учреждения/признание	Миссия
<p>New Jersey Association for Biomedical Research (NJABR). Ассоциация биомедицинских исследований Нью-Джерси. njabr.org</p>	<p>США</p>	<p>NJABR является одной из лучших информационно-пропагандистских организаций, представляющих сообщество биомедицинских исследований в США, миссия которой — способствовать пониманию общественностью биомедицинских исследований в области укрепления здоровья человека и животных</p>
<p>Office of Laboratory Animal Welfare. Управление по охране лабораторных животных. olaw.nih.gov</p>	<p>США/ всемирное</p>	<p>Обеспечивает руководство и интерпретацию политики службы общественного здравоохранения (PHS) в области гуманного ухода и использования лабораторных животных</p>
<p>Universities Federation for Animal Welfare (UFAW). Федерация университетов по защите животных. www.ufaw.org.uk</p>	<p>Англия/ всемирное</p>	<p>Федерация университетов по защите животных (UFAW) является независимой зарегистрированной благотворительной организацией, которая сотрудничает с научным сообществом по защите животных во всем мире в целях развития и содействия улучшению благосостояния животных посредством научной и образовательной деятельности</p>
<p>World Organisation for Animal Health (OIE). Всемирная организация по охране здоровья животных. www.oie.int/en</p>	<p>Франция/ всемирное</p>	<p>Целью (OIE) является предоставление научной информации в области ветеринарии о болезнях, затрагивающих исключительно животных, и тех болезнях, которые передаются людям</p>
<p>Academy of Surgical Research. Академия хирургических исследований. www.surgicalresearch.org</p>	<p>США/ всемирное</p>	<p>Академия хирургических исследований способствует междисциплинарной передаче идей и теорий, предлагая общую платформу, с помощью которой отчетность о достоверных хирургических исследованиях становится реальностью</p>

Продолжение таблицы 1

Организация, сайт	Страна учреждения/признание	Миссия
<p>American Association of Industry Veterinarians. Американская ассоциация промышленных ветеринаров. aaiv.clubexpress.com</p>	<p>США/ всемирное</p>	<p>Американская ассоциация промышленных ветеринаров, союзная организация AVMA была образована в 1954 г. группой ветеринаров, работающих в фармацевтической промышленности. Миссия ассоциации — быть незаменимой для улучшения здоровья и благополучия всех видов животных</p>
<p>American College of Veterinary Pathologists. Американский колледж ветеринарных патологоанатомов. www.acvp.org</p>	<p>США/ всемирное</p>	<p>Миссия колледжа заключается в продвижении передового опыта в области ветеринарной патологии</p>
<p>American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics. Американское общество фармакологии и экспериментальной терапии. www.aspet.org</p>	<p>США/ всемирное</p>	<p>Миссия ASPET — быть площадкой для преподавателей, студентов, исследователей, практикующих врачей и других специалистов, работающих над продвижением фармакологических исследований</p>
<p>American Society of Animal Science. Американское общество зоотехнии. www.asas.org</p>	<p>США/ всемирное</p>	<p>Американское общество зоотехнии способствует открытию, обмену и применению научных знаний, касающихся ухода за животными</p>
<p>American Society of Laboratory Animal Practitioners. Американское общество практикующих специалистов по лабораторным животным. www.aslap.org</p>	<p>США/ всемирное</p>	<p>Миссия ASLAP — продвигать науку о лабораторных животных и их благополучии. Достигается это посредством защиты их интересов, обучения и сотрудничества</p>

Организация, сайт	Страна учреждения/ признание	Миссия
<p>American Society of Primatologists. Американское общество приматологов. www.asp.org</p>	<p>США/ всемирное</p>	<p>ASP — это некоммерческая профессиональная организация, занимающаяся научными исследованиями приматов. ASP — это сообщество людей, которые поддерживают исследования и способствуют улучшению научных знаний о приматах, обеспечивают сохранение и благополучие приматов, а также знакомят общественность и политиков с приматами</p>
<p>American Veterinary Medical Association. Американская ветеринарно-медицинская ассоциация. www.avma.org</p>	<p>США/ всемирное</p>	<p>Американский ветеринарный медицинский фонд развивает благотворительные ресурсы для науки и практики ветеринарии с целью улучшения здоровья животных и человека</p>
<p>Asian Federation of Laboratory Animal Science Associations. Азиатская федерация ассоциаций лабораторных животных. www.aflas-office.org</p>	<p>Япония/ всемирное</p>	<p>Рассмотрение научных, технических и образовательных проблем в области зоотехнии и жизнеобеспечения лабораторных животных</p>
<p>Association of American Veterinary Medical Colleges. Ассоциация американских ветеринарных медицинских колледжей. www.aavmc.org</p>	<p>США/ всемирное</p>	<p>AAVMC вдохновляет на инновации и способствует совершенствованию академической ветеринарии во всем мире</p>
<p>Association of Independent Research Institutes. Ассоциация независимых научно-исследовательских институтов. www.airi.org</p>	<p>США/ всемирное</p>	<p>AIRI — это ассоциация независимых некоммерческих биомедицинских и поведенческих исследовательских институтов. Основная цель — просветительская деятельность в области доклинических исследований</p>

Продолжение таблицы 1

Организация, сайт	Страна учреждения/ признание	Миссия
<p>Australian and New Zealand Council for the Care of Animals in Research and Teaching. Австралийский и Новозеландский совет по уходу за животными в области исследований и преподавания. www.adelaide.edu.au</p>	<p>Австралия/ всемирное</p>	<p>Основная цель ANZCCART — содействие образовательной деятельности специалистов по обращению с животными в исследованиях</p>
<p>Commonwealth Veterinary Association. Ветеринарная ассоциация содружества. www.commonwealthvetassoc.com</p>	<p>Австралия/ всемирное</p>	<p>Миссия Ветеринарной ассоциации содружества состоит в том, чтобы продвигать ветеринарную профессию в рамках содружества путем поощрения высочайших профессиональных стандартов образования, этики и обслуживания, улучшения здоровья, продуктивности и благополучия животных, улучшения качества жизни всех животных</p>
<p>European College of Laboratory Animal Medicine. Европейский колледж лабораторной медицины животных. eclam.eu</p>	<p>Великобритания/ всемирное</p>	<p>Основной задачей колледжа является научное развитие медицины лабораторных животных в Европе и повышение компетентности практикующих специалистов</p>
<p>European Society of Laboratory Animal Veterinarians. Европейское общество ветеринаров лабораторных животных. www.eslav.org</p>	<p>США/ всемирное</p>	<p>Цели — продвигать и распространять экспертные ветеринарные знания в области лабораторной зоотехнии</p>

Организация, сайт	Страна учреждения/ признание	Миссия
<p>Federation of American Societies for Experimental Biology. Федерация американских обществ экспериментальной биологии. www.faseb.org</p>	<p>США/ всемирное</p>	<p>Способствуют укреплению здоровья и благополучия, продвигая исследования и образование в области биологических и биомедицинских наук посредством совместной пропаганды</p>
<p>Japanese College of Laboratory Animal Medicine. Японский колледж медицины лабораторных животных. www.med.osaka-u.ac.jp/pub/iexas/temporary/JCLAM</p>	<p>Япония/ всемирное</p>	<p>Японский колледж медицины лабораторных животных (JCLAM) продвигает гуманный уход и ответственное использование лабораторных животных для развития биомедицинской науки в интересах благосостояния человека посредством сертификации ветеринарных специалистов, профессионального развития, образования и исследований</p>
<p>Korean College of Laboratory Animal Medicine. Корейский колледж лабораторной медицины животных. www.kclam.org</p>	<p>Корея/ всемирное</p>	<p>Целью KCLAM является продвижение и распространение исследований и образования в области болезней, хирургии, анестезии, обезболивания, благополучия и защиты лабораторных животных, а также воспитание профессиональных кадров</p>
<p>Laboratory Animal Management Association. Ассоциация по управлению лабораторными животными. www.lama-online.org</p>	<p>США/ всемирное</p>	<p>Эта ассоциация занимается повышением качества содержания лабораторных животных и ухода за ними во всем мире</p>

Продолжение таблицы 1

Организация, сайт	Страна учреждения/ признание	Миссия
<p>National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research. Национальный центр по замене, усовершенствованию и сокращению животных в исследованиях. www.nc3rs.org.uk</p>	<p>Великобритания/ всемирное</p>	<p>NCR — это британская научная организация, занимающаяся заменой, улучшением и сокращением использования животных в исследованиях и испытаниях</p>
<p>Public Responsibility in Medicine and Research (PRIM & R). Общественная ответственность в медицине и научных исследованиях. www.primr.org</p>	<p>США/ всемирное</p>	<p>Общественная ответственность в медицине и исследованиях (PRIM & R) продвигает самые высокие этические стандарты в проведении биомедицинских, поведенческих и социальных исследований</p>
<p>Safety Pharmacology Society. Общество фармакологической безопасности. www.safetypharmacology.org</p>	<p>США/ всемирное</p>	<p>Общество фармакологической безопасности — это некоммерческая организация, которая продвигает знания, разработку, применение и обучение в области фармакологии безопасности</p>
<p>Thai Association for Laboratory Animal Science. Тайская ассоциация по научным исследованиям на лабораторных животных. talasthailand.org</p>	<p>Таиланд</p>	<p>Миссия TALAS — представлять тайское научное сообщество на национальном и международном уровнях. Содействовать этичному и ответственному использованию подопытных животных. Поддерживать основные знания и непрерывное образование в области современных наук о лабораторных животных</p>

Продолжение таблицы 1

Организация, сайт	Страна учреждения/ признание	Миссия
Institute of Zoology of the Chinese Academy of Sciences. Институт зоологии Китайской академии наук. www.ioz.cas.cn/jspt/sydw/jj	Китай	Центр экспериментальных животных предоставляет технические услуги для экспериментальных животных, в основном базируется на разведении и управлении различными экспериментальными животными
Всероссийское общество охраны природы. voop.eco	Россия	Всероссийское общество охраны природы — Всероссийская общественная и культурно- просветительская экологическая организация. 28 ноября 2019 г. общество праздновало свое 95-летие. Основной целью общества является организация движения общественности за здоровую и приятную экологическую обстановку в России, за создание условий, способствующих ее устойчивому экологически безопасному развитию

Зоотехнические аспекты содержания лабораторных животных

J. Guillén¹, L. F. Mikkelsen², D. Mucedola³, М. А. Акимова⁴, Е. Д. Бондарева⁴, В. В. Григорьев⁵, М. Л. Ловать⁶, Д. Салминьш⁷

¹ Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International (Европа и Латинская Америка),

² Ellegaard Göttingen Minipigs (Дания),

³ MUCEDOLA. IT E SOTTODOMINI (Италия),

⁴ АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»,

⁵ Компания по производству клеток «Roklet»,

⁶ ООО «НИИ Митоинженерии МГУ»,

⁷ ООО «Фармбиолайн»

Одним из главных условий проведения доклинических исследований является строгое соблюдение этических норм и правил использования животных. Обеспечение потребностей ЛЖ в питании, поении, а также подходящей среде для проживания — краеугольный камень лабораторного животноводства.

В 1822 г. парламент Великобритании принял закон, запрещающий жестокое обращение с животными, а в 1911 г. в той же стране — специальный закон «Акт защиты животных». Закон предусматривал наказание как за причинение физических страданий животным, так и за психическое издевательство.

В 1965 г. правительством Великобритании было инициировано расследование, касающееся благосостояния животных, используемых в животноводстве.

В результате этого расследования в декабре этого же года возникла концепция 5 свобод животных:

1. Свобода от голода и жажды: предоставление корма и воды надлежащего качества в соответствии с видовыми потребностями, обеспечивающее поддержание полного здоровья и бодрости.
2. Свобода от дискомфорта: обеспечение подходящей среды, включая укрытие и удобную зону отдыха.
3. Свобода выражения нормального поведения: обеспечение достаточного пространства, надлежащих условий и компании себе подобных.
4. Свобода от боли, травм или болезней путем проведения превентивных мероприятий, а также быстрой диагностики и лечения.
5. Свобода от страха и стресса: обеспечение условий содержания и использования, исключающих страдания.

В 1986 г. в Евросоюзе был принят международно-правовой акт, направленный на защиту животных, используемых для экспериментов и в иных научных целях. Он был принят в виде конвенции ETS 123 18 марта в Страсбурге и носил название «О защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (далее Конвенция о животных).

В этом же году 24 марта Советом Евросоюза была принята Директива 86/609/ЕЭС, целью которой было устранить несоответствие законодательных и административных норм в законодательстве государств — членов Евросоюза, которые регулировали правовое положение и устанавливали правовую защиту для животных, используемых для экспериментальных и других научных целей.

На протяжении более чем двух последующих десятилетий, у государств — членов Евросоюза, которые приняли и ратифицировали Конвенцию о животных ETS 123 «О защите позвоночных животных, используемых в научных целях» и Директиву 86/609/ЕЭС, возникли расхождения в практическом применении указанных нормативно-правовых актов. Какие-то страны максимально постарались реализовать на своих территориях положения Директивы 86/609/ЕЭС, другие страны ограничились лишь минимальным исполнением принятых на себя обязательств в области защиты ЛЖ.

В связи с этим и была разработана новая Директива Европейского Парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС «О защите животных, использующихся для научных целей», принятая 22 сентября 2010 г., заменившая ранее действующую Директиву 86/609/ЕЭС. В этой директиве содержатся уже более строгие и детализированные требования к содержанию и использованию животных в целях эксперимента и иных научных целях.

В рамках II Международной конференции GLP-PLANET [старший директор по Европе и Латинской Америке AAALAC Javier Guillén рассказал](#)¹, что программы по уходу и использованию животных имеют решающее значение для получения результатов исследований высокого качества. Тремя наиболее часто применяемыми стандартами качества являются Международная программа аккредитации AAALAC (Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International), Надлежащая лабораторная практика GLP (good laboratory practice) и Международная организация по стандартизации ISO (International Organization for Standardization). Основаниями для внедрения этих стандартов в деятельность организации, осуществляющей работу с ЛЖ, являются юридические требования, общественные этические обязательства и достоверность научных результатов.

Требования GLP в первую очередь направлены на согласованность и прослеживаемость данных в исследовании. В экспериментах *in vivo* благополучие животных не подлежит инспектированию. Тем не менее программа, описывающая правила обращения с ЛЖ в исследовании, должна соответствовать этическим и правовым требованиям. Такая программа должна быть документирована и иметь практическое применение. К сожалению, инспекторы GLP не специализируются на оценке благополучия животных, используемых в эксперименте, — отметил Javier Guillén.

¹ https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/javier_guillen.pdf

Серия стандартов ISO направлена на удовлетворение потребностей клиентов путем постоянной оценки существующих процессов и систем. Эти стандарты, хотя и не были изначально созданы для исследований на животных, могут быть добровольно реализованы в этой сфере. Как и GLP, благополучие животных не является основным направлением стандартов ISO, а инспекторы — специалистами по работе с животными.

AAALAC — частная некоммерческая организация, которая способствует развитию идей гуманного обращения с животными в научных исследованиях и повышению качества исследований путем проведения добровольной аккредитации. Наиболее важным аспектом, отличающим эту систему, является то, что оценка проводится независимыми признанными специалистами в этой области и это единственная система, которая фокусируется на всех областях программы по уходу и использованию животных. Как и ISO, аккредитация по AAALAC — это добровольный процесс, он может применяться ко всем типам исследовательских учреждений вместе с любой другой существующей системой (GLP, ISO).

Говоря о благополучии ЛЖ в эксперименте, мнение научного сообщества едино и опирается прежде всего на ETS № 123 Европейскую Конвенцию о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18 марта 1986 г.).

Свобода от голода и жажды

Обеспечение животных высококачественными кормами необходимо для удовлетворения их физиологических потребностей в процессе содержания и воспроизводства. Существует множество готовых кормов, различающихся по содержанию питательных веществ, доступных в различных составах от разных производителей. Основная цель при подборе корма — обеспечение достаточного содержания 6 классов питательных веществ: воды, углеводов, жиров (липиды), белков, минералов и витаминов. Хотя всем животным требуется каждый из 6 классов питательных веществ, некоторым видам или возрастным группам может потребоваться более высокий уровень определенных питательных веществ, чем другим. Поэтому необходимо составлять рационы и учитывать потребности в зависимости от вида, возраста и физиологического статуса животного. Например, рацион кормящей свиноматки должен отличаться от рациона ремонтного молодняка.

В настоящее время на рынке существует большое разнообразие готовых кормов с различными составами. Однако не следует слепо доверять производителям. Состав готового корма лучше проверить в сторонней лаборатории. Это поможет в дальнейшем установить соответствие заявленного состава поставщиком с фактическим составом и скорректировать рацион животных в зависимости от их потребностей.

Сегодня, к сожалению, мало публикаций о выявлении в рационе животных признаков обеспеченности или дефицита основных питательных веществ.

В ряде публикаций М. Н. Макаровой и соавт. был проведен анализ разных рационов для кормления лабораторных животных, признаков дефицита и избыточности

некоторых классов питательных веществ (Макарова М. Н., 2017; Макарова М. Н., Макаров В. Г. и соавт., 2017а; Макаров В. Г. и соавт., 2017b). Эти работы могут быть использованы испытательными центрами для формирования внутрилабораторных рационов кормления разных видов животных.

В издании *Nutrient Requirements of Laboratory Animals, Fourth Revised Edition* (1995) приводятся данные о суточной потребности лабораторных грызунов в питательных веществах. Первое издание «**Потребности лабораторных животных в питательных веществах**» было опубликовано в 1962 г. В нем обобщены потребности в питательных веществах крыс, мышей, морских свинок, хомяков, обезьян и кошек. Данное руководство переиздано в 1972 г. Пересмотренное издание (3-е) было опубликовано в 1978 г. и расширено за счет включения главы об общих аспектах питания, главы о видах включали информацию об ожидаемом росте и репродуктивной способности в дополнение к потребностям в питательных веществах лабораторных крыс, мышей, морских свинок, хомяков, песчанок. В 4-м, пересмотренном, издании в 1995 г. подкомитет изучил литературу и обобщил все полученные данные о потребности в питательных веществах крыс, мышей, морских свинок, хомяков, песчанок. В случае отсутствия информации о потребностях одного вида подкомитет основывался на имеющихся данных касательно других видов животных для составления рационов. Также данные о потребности лабораторных грызунов были рассмотрены и в российских работах (Западнюк И. П. и соавт., 1983; Башинский В. В., 2004).

Нормы содержания питательных веществ в рационах карликовых свинок были указаны А. П. Калашниковым (2003) и зарубежными коллегами в работе *National Research Council* (2012).

Для хищных млекопитающих, в том числе для кошек и собак, вопросы разработки норм кормления освещаются в работах отечественных специалистов (Хохрина С. Н., 2006; Козина Е. А., 2007).

Корма, производимые для ЛЖ, должны соответствовать ГОСТу 34566–2019 «Комбикорма полнорационные для лабораторных животных. Технические условия от 01.01.21». Данный нормативный документ распространяется на полнорационные комбикорма для ЛЖ, конвенциональных и свободных от специфической патогенной микрофлоры мышей, крыс, хомяков, морских свинок, кроликов, кошек, собак и обезьян, содержащихся в условиях промышленного воспроизводства и эксперимента.

Mucedola Domenico, представитель компании производителя кормов для животных (Mucedola Srl), в рамках конференции GLP-PLANET II [рассматривал последние достижения в производстве пищевых продуктов для ЛЖ](#)².

В докладе «[Является ли использование стандартных сухих кормов гарантией воспроизводимости данных у грызунов?](#)»³ Максим Львович Ловать (ООО «НИИ митоинженерии МГУ», Москва) представил результаты исследования ультраструктуры гепатоцитов печени ЛЖ, получавших в качестве рациона корма различных производителей. В исследовании показано, что у лабораторных мышей, получавших питание в виде сухой лабораторной диеты отечественных производителей, не имеющей стандартизации по исходным продуктам, развиваются значительные деструктивные

² <https://www.mucedola.eu/en/advanced-animal-nutrition-plan/>

³ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/lovat-m.l.pdf>

Таблица 2

Виды показателей и количество проб в течение одного года

Виды показателей	Количество проб в течение 1 года	
	для подземных источников	для поверхностных источников
Микробиологические	4	12 (ежемесячно)
Органолептические	4	12 (ежемесячно)
Неорганические и органические вещества	1	4
Радиологические	1	1

изменения гепатоцитов. Ультроструктурное исследование гепатоцитов печени мышей, получавших корма производителей, использующих входной контроль качества ингредиентов, а также детальный контроль качества продукции, не выявило деструктивных нарушений. Однако во внутренней ультроструктуре гепатоцитов наблюдаются отклонения от принятых в литературе за норму, которые могут быть связаны как с режимом кормления, так и с рецептурой кормов (Вайс В. Б. и соавт., 2020).

Для поения ЛЖ необходимо использовать воду, соответствующую СанПиН 2.1.4 1074–01 «Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения».

Питьевая вода должна быть безопасна в эпидемическом и радиационном отношении, безвредна по химическому составу и иметь благоприятные органолептические свойства. Качество питьевой воды должно соответствовать гигиеническим нормативам перед ее поступлением в распределительную сеть, а также в точках водозабора наружной и внутренней водопроводной сети.

Перечень контролируемых показателей и количество проб в течение одного года указаны в **табл. 2**.

Для контроля качества питьевой воды в условиях питомника ЛЖ можно использовать маркировки поилок с указанием даты розлива. В случае отключения водоснабжения необходимо иметь запас воды в достаточном объеме для удовлетворения нужд животных. Для расчета необходимого объема нужно учесть количество животных и нормы потребления для каждого из видов.

Свобода от дискомфорта и естественное поведение

Эти два аспекта крайне близки в контексте благополучия животных и их следует рассматривать совместно.

В помещениях для содержания животных должны соблюдаться надлежащие параметры температуры, влажности, воздухообмена и освещенности в первую очередь в соответствии с видовыми потребностями животных, а затем — с требованиями нормативных документов.

Помещения и клетки содержания должны соответствовать требованиям, удовлетворяющим потребности животных в площади пола и комфортной высоте для их содержания.

Эти и другие особенности содержания животных подробно рассматриваются в Директиве (Директива 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22.09.10 по охране животных, используемых в научных целях (Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22Sep2010 on the protection of animals used for scientific purposes)) и в Руководстве по содержанию и использованию лабораторных животных (Белозерцева И. В. и соавт., 2017).

Требования к содержанию тест-систем постоянно повышаются. Одной из ведущих в России компаний по изготовлению индивидуально-вентилируемых клеток является Tecniplast. На Международной конференции GLP-PLANET II [она представила новую линию клеток, выпущенную в прошлом году под названием «ИВК — Emerald»](#)⁴, обозначив следующие преимущества новых клеток:

- обогащение среды прямо в основании клетки;
- новый тип крышек для клеток SmartTop;
- три вида стеллажей — HD, Comfort, Ergo;
- уменьшение веса клетки;
- уменьшение стоимости клетки.

Еще один поставщик клеток для содержания ЛЖ, [представленный на конференции 2021 г. — компания Roklet](#)⁵. Компания начала свою деятельность 8 лет назад, за это время был организован собственный завод в Псковской области. Одним из главных преимуществ данной компании является разработка новых видовых клеток, что обеспечивает возможность усовершенствования условий проживания разных видов животных в зависимости от новых научных данных по благополучию животных.

Проведение медико-биологических исследований и получение правильных неискаженных результатов требуют в первую очередь специально оснащенного места содержания ЛЖ. В связи с этим при выборе клеток важно учитывать не только параметры, требуемые нормативными документами, но и заранее продумать варианты предоставления надлежащей среды обогащения животных.

В случае возникновения нештатных ситуаций в работе вивария возможны и отклонения от установленных норм содержания животных, что в свою очередь может существенно повлиять на здоровье животных и как следствие привести к получению недостоверных результатов в исследованиях.

В рамках конференции GLP-PLANET II [Евгения Дмитриевна Бондарева рассматривала тему «Влияние отклонения влажности воздуха на здоровье лабораторных животных. Оценка риска»](#)⁶. Она рассказала о возможных последствиях отклонений показателей влажности воздуха в помещениях содержания ЛЖ и отметила, что в течение периода критических отклонений наблюдение за здоровьем животных должно быть максимально внимательным, с учетом риска для здоровья. В ста-

⁴ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/salminsh-d..pdf>

⁵ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/grigorev-v.v..pdf>

⁶ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/bondareva-e.d..pdf>

тях Д. Р. Каргопольцевой и соавт. была проведена оценка потенциальных рисков, возникающих при снижении и повышении температуры содержания за пределы рекомендованных диапазонов, по влиянию на основные биологические показатели у мышей, крыс и морских свинок (Каргопольцева Д. Р. и соавт., 2019а, 2019б).

Освещенность также имеет чрезвычайно важную роль как при содержании животных, так и при использовании их в исследованиях. Избыточная освещенность может негативно сказаться на здоровье и поведении животных. Вместе с тем биологическое влияние света может отражаться на физиологии, морфологии и поведении различных видов животных. Самыми важными процессами в организме млекопитающих, которые могут существенно меняться под влиянием освещенности, являются зрительная ориентация, фотопериодическая регуляция и метаболическая регуляция.

В статье М. Н. Макаровой и соавт. (2017) предпринята попытка рассмотреть требования, которые предъявляются к освещенности помещений содержания ЛЖ. В работе сделан вывод о необходимости обоснованного выбора освещения в помещениях, где содержатся отдельные виды животных, который должен основываться на знании биологии, особенностей зрительного анализатора каждого из видов животных, находящихся в лаборатории. Немаловажным фактором в предоставлении животным свободы от дискомфорта и естественного поведения является обеспечение надлежащей среды обогащения. Обогащение окружающей среды — это по определению любое изменение среды обитания животных в неволе, направленное на улучшение их физического и физиологического благополучия путем предоставления материалов, отвечающих специфическим для вида потребностям животных. Существует много публикаций, касающихся этой проблемы в отношении грызунов (Акимова М. А. и соавт., 2021; Bailoo J. D. и соавт., 2018; Leidinger C. S. и соавт., 2019; Gaskill B. N. и соавт., 2011; Kennedy C. J. и соавт., 2018). В исследованиях J. D. Bailoo и соавт. (2018) у мышей без обогащения среды наблюдались признаки нарушения благополучия, такие как беспокойство и ненормальное стереотипное поведение.

Стоит отметить, что факторы стресса влияют не только на психоэмоциональное и физическое состояние ЛЖ, но и на их воспроизводство. В статье М. Н. Макаровой и М. А. Ильинской (2020) были рассмотрены факторы, влияющие на разведение лабораторных мышей линии BALB/C: температура и влажность, освещение (интенсивность и цикличность), сезон года, рацион питания, возраст, среда обогащения и материал для гнездования, количество беременных самок в одной клетке содержания, наличие психосоциального стресса и др. В статье А. В. Рыбаковой было установлено, что поскольку кролики являются колониальными животными, при содержании надо проводить их социализацию за счет группового размещения, а при необходимости и отдельное содержание в индивидуальных клетках за счет осуществления между животными обонятельного, зрительного и по возможности физического контакта (Рыбакова А. В. и соавт., 2016).

Отличительной особенностью среды обогащения для кошек является использование вертикального пространства путем предоставления полочек для отдыха. Цель обогащения среды состоит в том, чтобы позволить животным выражать естественное видоспецифическое поведение: бег, прыжки, лазание, игры и позитивное социальное взаимодействие для снижения стресса и улучшения их общего благополучия. Обогащение происходит в различных формах, включая контакт с сородичами, игрушками,

взаимодействие с человеком, тип клетки и обстановку, а также слуховую или обонятельную стимуляцию (Kennedy С. J. и соавт., 2018).

Kristine Coleman и Melinda Novak (2017) в своем обзоре рассматривали различные виды среды обогащения для лабораторных нечеловекообразных обезьян. Они выделили несколько видов обогащения среды обитания, воздействующие на разные органы чувств, которые будут рассмотрены ниже.

Тактильное обогащение

Многие из наиболее часто используемых предметов обогащения обеспечивают тактильную стимуляцию, включая игрушки, бумажные или картонные коробки. Кормушки-пазлы или аналогичные предметы являются универсальными компонентами для обогащения среды приматов. Было обнаружено, что эти устройства для кормления уменьшают возникновение некоторых аномальных форм поведения, включая стереотипное.

Визуальное обогащение

Большинство видов приматов в значительной степени полагаются на зрение и подвергаются воздействию различных визуальных стимулов в своей естественной среде. Разнообразию визуальной стимуляции в лабораторных условиях часто сокращается особенно у животных, содержащихся в помещении. Визуальное обогащение, включая зеркала, видеотрансляция фильмов, имитирующих естественную среду обитания, и т. п., положительно сказывается на психоэмоциональном состоянии приматов.

Слуховое обогащение

Слуховое обогащение, состоящее из музыки или естественных звуков, является еще одним относительно распространенным компонентом обогащения. Помимо использования в качестве обогащения среды, звуковые стимулы также могут использоваться для маскировки других предположительно вызывающих стресс звуков (например, при обращении с животными и/или процедурах очистки клетки).

Пищевое обогащение

Нечеловекообразные обезьяны в дикой природе встречаются с множеством вариантов пищи. Собираательство, которое включает поиск, добычу и извлечение пищи (например, раскалывание орехов или раскрытие семян), является основной частью поведенческого репертуара большинства диких приматов. Животные могут тратить более 50% своего времени бодрствования на данные занятия. Это время значительно сокращается в лабораторных условиях, где обработанные пищевые продукты обычно предоставляются только 1 или 2 раза в день. Обогащение кормления включает процедуры и устройства, предназначенные для увеличения времени, затрачиваемого на кормление и поиск пищи.

Социальное взаимодействие (за исключением зоосоциального)

Несмотря на то что внутривидовое взаимодействие занимает одну из важных ролей для психологического благополучия приматов, важно и взаимодействие с людьми. Один из таких типов взаимодействия формируется с помощью тренировки с положительным подкреплением (тренинг). Тренировка с положительным подкреплением дает много преимуществ, позволяя выполнять различные процедуры, может снизить стресс, связанный с ними.

Предложенные авторами компоненты обогащения среды для приматов могут быть применены и к другим видам лабораторных животных.

В своем докладе на конференции GLP-PLANET II [Мария Александровна Акимова рассказала об опыте использования оборудования и элементов обогащения среды для собак породы бигль](#)⁷. В начале своего выступления М.А. Акимова отметила, что в литературе данную породу собак описывают как животных со спокойным нравом и неприхотливых в уходе. Однако, кроме физических объектов обогащения среды, собаки нуждаются в социальной среде обогащения. Собакам необходимо взаимодействие с человеком. В связи с этим в настоящее время идет разработка планов тренировок для собак разных возрастных групп, что поможет обеспечить реализацию социального общения животных и человека.

В своем [докладе Lars Friis Mikkelsen на II Международной конференции GLP-PLANET](#)⁸ отмечал, что при содержании карликовых свиней важно обустроить их место проживания в соответствии с видовыми потребностями. Необходимо также подобрать среду обогащения, которая положительно сказывается на психоэмоциональном состоянии животных. Он привел примеры используемой среды обогащения (игрушка-ледянка, подвешенный мяч с лакомством), а также отметил необходимость социального обогащения среды.

Доктор Lars Friis Mikkelsen рассказал о собственном опыте разведения карликовых свиней. К разведению допускают животных, достигших возраста 7–8 мес. Оплодотворение происходит естественным путем. Яловость самок не превышает отметки в 9%. Средний выход потомства у первородящих самок составляет 4–6 поросят, но бывают и многоплодные самки, потомство которых достигает 10 голов. Мертворожденные поросята в среднем составляют 0,36%.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bailoo J.D., Murphy E., Boada-Saña M., Varholick J.A., Hintze S., Baussière C., Hahn K.C., Göpfert C., Palme R., Voelkl B., Würbel H. Effects of cage enrichment on behavior, welfare and outcome variability in female mice // *Frontiers in Behavioural Neuroscience*. — 2018. — Vol. 12. — P. 1–20. DOI: [10.3389/fnbeh.2018.00232](https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00232).

⁷ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/akimova-m.a..pdf>

⁸ https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/lars-f.-m._optimized-housing-and-care-of-gottingen-minipigs.pdf

2. Gaskill B. N., Rohr S. A., Pajor E. A. Working with what you've got: Changes in thermal preference and behavior in mice with or without nesting material // *Journal of Thermal Biology*. — 2011. — Vol. 36 (3). — P. 193–199. DOI: [10.1016/j.jtherbio.2011.02.004](https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2011.02.004).
3. Kennedy C. J., Thomson A. E., Griffith E. H., Fogle J., Lascelles B. D. X., Meeker R. B., Sherman B. L., Gruen M. E. Предпочтения в отношении обогащения у инфицированных FIV и неинфицированных кошек, размещенных в лаборатории // *Вирусы*. — 2018. — Т. 10 (7). — С. 353. doi.org/10.3390/v10070353.
4. Leidinger C. S., Thöne-Reineke C., Baumgart N et al. Environmental enrichment prevents pup mortality in laboratory mice // *Laboratory Animals*. — 2019. — Vol. 53 (1). — P. 53–62. DOI: [10.1177/0023677218777536](https://doi.org/10.1177/0023677218777536).
5. National Research Council. 2012. Nutrient Requirements of Swine. 11th Revised Edition. The National Academies Press, Washington, DC. doi: [10.17226/13298](https://doi.org/10.17226/13298).
6. Акимова М. А., Макарова М. Н., Акимов Д. Ю. Оценка гнездового поведения как индикатора уровня стресса у лабораторных мышей. *Лабораторные животные для научных исследований*. — 2021. — № 2. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2021-02-05>.
7. Башинский В. В. Хомяки, морские свинки, мыши и крысы. Особенности содержания и лечения и другие произведения... В. В. Башинский. — Москва: АСТ; Донецк: Сталкер, 2004. — 77 с.
8. Белозерцева И. В. Руководстве по содержанию и использованию лабораторных животных. 8-е изд. пер. с англ. под ред. И. В. Белозерцевой, Д. В. Блинова, М. С. Красильщиковой. — М.: ИРБИС, 2017.
9. Вайс В. Б., Вангели И. М., Аверина О. А., Ловать М. Л., Бакеева Л. Е. Ультраструктура гепатоцитов лабораторных мышей при содержании животных на стандартной сухой лабораторной диете // *БИОХИМИЯ*. — 2020. — Т. 85 (9). — С. 1294–1304.
10. Западнюк И. П., Западнюк В. И., Захария Е. А. Лабораторные животные, их разведение, содержание и использование в эксперименте. Киев: Медгиз УССР, 1962. — 180 с.
11. Калашников А. П. Нормы и рационы кормления сельскохозяйственных животных. Справочное пособие. 3-е издание переработанное и дополненное/ Под ред. А. П. Калашникова, В. И. Фисинина, В. В. Щеглова, Н. И. Клейменова. — Москва, 2003. — 456 с.
12. Каргопольцева Д. Р., Макарова М. Н., Зуева А. А., Кильдибеков К. Ю. Оценка потенциальных рисков, возникающих при снижении температуры содержания лабораторных животных за пределы рекомендованных диапазонов по влиянию на основные биологические показатели // *Лабораторные животные для научных исследований*. — 2019а. — № 4. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2019-04-02>.
13. Каргопольцева Д. Р., Крышень К. Л., Макарова М. Н., Кательникова А. Е., Зуева А. А., Матичин А. А., Гайдай Д. С. Оценка потенциальных рисков, возникающих при повышении температуры содержания лабораторных животных (мыши, крысы, морские свинки) за пределы рекомендованных диапазонов: влияние на основные биологические показатели // *Лабораторные живот-*

- ные для научных исследований. — 2019b. — № 3. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2019-03-09>.
14. Козина Е.А. Кормление мелких домашних животных: учебное пособие для студентов специальности 111201.65 очной и заочной формы обучения / Е.А. Козина; М-во сельского хоз-ва Российской Федерации, Красноярский гос. аграрный ун-т. — Красноярск: Изд-во Красноярского гос. аграрного ун-та, 2007. — 102 с.
 15. Макарова М.Н., Ильинская М.А. Зоотехнические особенности воспроизводства мышей линии BALB/c // Лабораторные животные для научных исследований. — 2020. — № 1. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2020-01-04>.
 16. Макарова М.Н., Макаров В.Г. Питание лабораторных животных. Признаки дефицита и избытка белка, жира, углеводов и витаминов. Сообщение 2 // Международный вестник ветеринарии. — 2017. — № 3. — С. 129–138.
 17. Макарова М.Н., Макаров В.Г., Рыбакова А.В., Зозуля О.К. Питание лабораторных животных. Основные рационы. Сообщение 1 // Международный вестник ветеринарии. — 2017а, № 2. — С. 91–105.
 18. Макарова М.Н., Макаров В.Г., Рыбакова А.В. Питание лабораторных животных. Признаки дефицита и избытка минеральных соединений. Сообщение 3 // Международный вестник ветеринарии. — 2017b, № 4. — С. 110–116.
 19. Макарова М.Н., Рыбакова А.В., Кильдибеков К.Ю. Требования к освещенности в помещениях вивария и питомника лабораторных животных // Международный вестник ветеринарии. — 2017. — № 3. — С. 138–147.
 20. Рыбакова А.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Использование кроликов в доклинических исследованиях // Международный вестник ветеринарии. — 2016. — № 4. — С. 113–117.
 21. Хохрин, С.Н. Кормление собак и кошек: Справочник / С.Н. Хохрин — М.: КолосС, 2006 — 248 с.

Мониторинг окружающей среды

Е. Д. Бондарева¹, Ю. А. Калинин², Д. В. Петров³

¹ АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»,

² ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»,

³ ООО «Фармбиолойн»

Непрерывное повышение качества проведения услуг по оценке безопасности лекарственных средств в доклинических исследованиях обусловлено, с одной стороны, стремлением обеспечить защиту здоровья и благополучие населения, с другой — конкуренцией и растущими требованиями, в частности, к обеспечению надлежащих условий содержания ЛЖ. Вопросы мониторинга окружающей среды (МОС) на конференции GLP-PLANET косвенно были освещены во многих докладах. Мнение специалистов совпадали в части, касающейся мониторинга санитарного состояния помещений содержания животных, включающего контроль воздушной обсемененности, при этом контроль качества проводимых дезинфекционных мероприятий — неотъемлемая часть системы менеджмента качества. МОС гарантирует надлежащий уровень испытательного центра для реализации услуг по проведению доклинических исследований.

Для обеспечения этого уровня в МОС рациональнее всего включить объекты и процессы, способные повлиять на ход доклинического исследования. К сожалению, многие специалисты вынуждены дорабатывать критерии оценки качества различных процедур и мероприятий при проведении МОС в связи с несовершенством, в иных случаях — отсутствием нормативного регулирования (Мохов А. А. и соавт., 2016; Мурашев М. Н. и соавт., 2016).

Также необходимо помнить о том, что при работе с ЛЖ возникают риски для здоровья персонала. Помимо возникновения травм, укусов, царапин, нанесенных животными, возможно и возникновение антропозоонозных заболеваний и аллергий. Аллергены могут попасть в организм человека с шерстью, мочой, слюной животных, частицами подстила (Васютина М. Л. и соавт., 2019). МОС, включающий контроль соблюдения санитарных требований во время работы, минимизирует опасность возникновения рисков для здоровья персонала.

Нормативно-правовое регулирование

Требования отечественных и международных нормативных и рекомендательных документов к доклиническим центрам различаются между собой и активно обсуждают-

ся в публикациях. Однако насколько критичны эти расхождения? Рассмотрим на примере показателей температуры и влажности для мелких лабораторных грызунов.

[СанПиН 3.3686–21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»](#)⁹ требует соблюдения температуры в помещениях содержания мелких лабораторных грызунов в соответствии с гигиеническими нормативами, большей информации в данном документе не дается. Предположительно имеются в виду гигиенические нормативы к микроклимату производственных помещений, которые в настоящий момент не действуют, а показатели температуры в них сильно различаются между собой в разных по функциональности производственных помещениях и зависят от выполняемых работ человеком. Если обратиться к СП 2.2.1.3218–14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» (документ с 01.01.21 не действует, некоторые условия частично внесены в СанПиН 3.3686–21), то требования к температуре в помещениях содержания ЛЖ в нем составляют 20–26 °С, к влажности — 30–70%.

Другой нормативный документ ГОСТ 33216–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами» диктует следующие параметры: температура 20–24 °С, влажность 45–65%. Представленные здесь диапазоны уже, чем в СП 2.2.1.3218–14.

Рассмотрим еще один документ РД-АПК 3.10.07.02–09 «Методические рекомендации по содержанию лабораторных животных в вивариях научно-исследовательских институтов и учебных заведений». В данном случае рекомендуется содержать ЛЖ при температуре 18–22 °С и 50–65% влажности.

Зарубежные коллеги в руководстве по содержанию ЛЖ (National Research Council Guide for the care and use of laboratory animals, 2010) также рекомендуют содержать их при схожих диапазонах температур (для крыс 20–26 °С, для кроликов 16–22 °С, для кошек, собак и приматов 18–29 °С). В руководстве также приводятся значения термонейтральных зон (ТНЗ) таких диапазонов температур окружающей среды, при которых терморегуляция животных происходит без необходимости увеличения метаболического производства тепла или активации механизмов испарения тепла. Например, ТНЗ для крыс составляет 28–32 °С, для мышей — 26–34 °С. Однако авторы рекомендуют содержать ЛЖ при температурах ниже их ТНЗ во избежание теплового стресса. Также необходимо учитывать, что места содержания животных необходимо обогащать элементами среды обитания (укрытия, материалы для гнездования). Влажность в руководстве рекомендуется контролировать не так жестко, как температуру. Считается, что для большинства видов млекопитающих оптимальная влажность составляет 30–70%.

Все вышеперечисленные документы регулируют деятельность вивариев, однако они содержат разные требования к одному и тому же параметру. Аналогичные соображения были отражены в [докладе Даниила Валерьевича Петрова, технолога-проектировщика компании Фармбиолайн](#)¹⁰.

В ряде публикаций приведены собственные и регламентируемые критерии оценки процессов при ведении МОС (Мохов А. А. и соавт., 2016; Бондарева Е. Д. и соавт., 2018;

⁹ <https://docs.cntd.ru/document/573660140?marker=6580IP>

¹⁰ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/petrov-d.v..pdf>

Параметры микроклимата в помещениях содержания лабораторных животных

Помещение для содержания	Допустимая температура воздуха, °С	Относительная влажность воздуха, %	Отраслевой стандарт
Зайцеобразных	15–22	Более 45	<ul style="list-style-type: none"> • РД-АПК 3.10.07.02–09; • СанПин 3.3686–21; • Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных (под ред. И.В. Белозерцевой), Москва, 2017; • ГОСТ 33216–2014; • ГОСТ 33217–2014; • Appendix A of the European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg, 2006
Хорьков	15–24	Нет необходимости контролировать и регистрировать влажность воздуха	
Мелких лабораторных грызунов (мышей, крыс, хомяков, дегу)	18–26	45–65	
Песчанок	20–26	35–55	
Морских свинок	15–26	45–65	

Зайцева М. А. и соавт., 2020). Например, в **табл. 3** представлены параметры температуры и влажности, охватывающие все диапазоны показателей, требуемые в нормативных документах. Таким образом, создается «подушка безопасности» для испытательных центров, ведь в любом случае требования того или иного нормативного документа будут соблюдены.

То же касается и других параметров микроклимата помещений для содержания ЛЖ, таких как освещенность, шум (СНиП 23–05–95; СанПин 1.2.3.685–21; СП 2.1.3.6.7.8–20; Красильщикова М. С., Белозерцева И. В., 2012; ГОСТ 33215–2014; ГОСТ 33216–2014; ГОСТ 33217–2014; ГОСТ 33218–2014; ГОСТ 33219–2014).

Большинство нормативно-правовых актов, действующих на территории Российской Федерации и регулирующих деятельность вивариев, не гармонизированы между собой и не могут отвечать международным требованиям в этой области. В связи с этим для соответствия международному сообществу и выполнения необходимых требований при ведении доклинических исследований испытательные центры вынуждены обращаться и ставить в приоритет именно зарубежные регулирующие документы. Подробно об этом обсуждается в статье А. П. Семаковой и соавт., 2021.

Объекты мониторинга окружающей среды

Как было сказано ранее, в МОС рациональнее всего включить все объекты, имеющие определенный риск воздействия на ход доклинического исследования, чтобы избежать искажения его результатов. МОС должен включать санитарно-противо-

эпидемические (плановые и внеплановые) мероприятия, направленные на предупреждение и/или ликвидацию процесса накопления, размножения и распространения возбудителей инфекционных и неинфекционных заболеваний, их переносчиков путем уничтожения в вентиляционных системах, кондиционерах и воздушных пространствах, на рабочих и бытовых поверхностях помещений лабораторий, вивария и питомника лабораторных животных.

Примерный список объектов для осуществления мониторинга окружающей среды состоит из следующих пунктов:

- микроклимат помещений содержания ЛЖ;
- контроль бактерицидной эффективности ультрафиолетовых облучателей;
- обсемененность воздушной среды помещений;
- обсемененность рабочих поверхностей, контроль качества проведения дезинфекции поверхностей, инвентаря и оборудования и др.

Микроклимат

Температура и влажность в помещениях содержания ЛЖ должны регистрироваться ежедневно с ведением соответствующих записей в листах регистрации температуры и влажности или журналах (Бондарева Е. Д. и соавт., 2018; Зайцева М. А. и соавт., 2020).

Освещенность и шум регулируются при вводе помещений в эксплуатацию, а затем периодически контролируются специалистами технического персонала (Бондарева Е. Д. и соавт., 2018; Зайцева М. А. и соавт., 2020).

О ключевой роли параметров микроклимата в испытательных центрах и вопросах автоматизации систем контроля микроклимата были рассмотрены в [докладе Юрия Анатольевича Калинина](#)¹¹, где среди прочего обсуждались преимущества автоматизированной системы: исключение ошибок при ручном заполнении документов, моментальное реагирование на отклонения от нормативов и т. д.

Бактерицидная эффективность

Оценка бактерицидной эффективности проводится согласно руководству Р 3.5.1904–04 «Использование ультрафиолетового бактерицидного излучения для обеззараживания воздуха в помещениях». Периодичность оценки составляет не реже 2 раз в год. В **табл. 4** представлены необходимые уровни бактерицидной эффективности ОБН в зависимости от категории помещения.

В соответствии с методикой руководства Р 3.5.1904–04 определяется достижение эффективности обеззараживания УФ-облучателей до 90, 95 и 99,9% при облучении микроорганизмов ультрафиолетовым излучением (Васютина М. Л. и соавт., 2019; Мурашев А. Н. и соавт., 2016).

При оценке бактерицидной эффективности УФ-облучателей в качестве санитарно-показательного микроорганизма принимается *S. aureus*. Чашки Петри

¹¹ https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/kalinin_yurij.pdf

Бактерицидная эффективность УФ-облучателей (ультрафиолетовый облучатель)

Название помещений вивария (по аналогии с лечебно-профилактическими учреждениями)	Класс чистоты	Бактерицидная эффективность (в %) не менее
Операционные	Чистые (Б)	99
Помещения содержания лабораторных животных	Условно- чистые (В)	95
Манипуляционные		
Секционная, помещения обеззараживания и временного хранения биологических отходов, дезинфекционно-мочные отделения, коридоры, шлюзы, лестничные марши и площадки, туалеты, гардеробы верхней и рабочей одежды, кладовые уборочного инвентаря, подсобные помещения, склады, кормокухни, лабораторные помещения	Грязные (Г)	90

с питательной средой засевают золотистым стафилококком, выдерживают экспозицию под исследуемой лампой УФ-облучателей. Результативность облучения микроорганизмов, или бактерицидная эффективность УФ-облучателей, оценивается в процентах как отношение числа погибших микроорганизмов к их начальному числу до облучения (Бондарева Е. Д. и соавт., 2018; Васютина М. Л. и соавт., 2019).

Обсемененность воздушной среды помещений

Нормативы для оценки бактериальной обсемененности воздуха помещений содержания ЛЖ в настоящее время не разработаны.

Помещения содержания ЛЖ могут быть отнесены к помещениям классов чистоты Б, В и Г в соответствии с СП 2.1.3678–20 (табл. 5). На основании допустимых уровней бактериальной обсемененности воздуха помещений лечебно-профилактических учреждений, представленных в СП 2.1.3678–20, обсемененность помещений классов В и Г, в том числе золотистым стафилококком (как было ранее), не нормируется, класса Б составляет не более 500 КОЕ до работы и 750 КОЕ во время работы. В связи с чем любые полученные результаты микробиологического анализа воздушной среды помещений классов В и Г следует считать приемлемыми.

Несмотря на отсутствие государственного регулирования, следует стремиться к поддержанию надлежащего санитарного состояния всех помещений испытательного центра, а при выполнении контроля качества проведения санитарных мероприятий ориентироваться на значения, применимые к вышестоящему классу чистоты помещений — классу Б.

Таблица 5
Классификация помещений содержания лабораторных животных по классу чистоты, нормирование бактериальной обсемененности

Название помещения содержания лабораторных животных	Название помещения в ЛПУ (СП 2.1.3678-20)	Класс чистоты	Общее количество микроорганизмов в 1 м ³ воздуха (в КОЕ/м ³) не более
Операционные	Малые операционные	Чистые (Б)	500 КОЕ до работы, 750 КОЕ во время работы
Помещения содержания лабораторных животных	Смотровые, ординаторские, материальные	Условно-чистые (В)	Не нормируется
	Процедурные		
Манипуляционные	Секционные, санузлы; кладовые, технические помещения (компрессорные, насосные и т.п.), архивы; санитарные комнаты, помещения для сортировки и временного хранения грязного белья, мойки, носилок и клеенок, сушилки одежды; помещения (комнаты) для санитарной обработки больных, душевые, раздевалки в отделениях водо- и грязелечения; клиничко-диагностические лаборатории (помещения для исследований), контрольно-аналитическая, моечная, распаковочная; кладовые кислот, реактивов и дезинфицирующих средств	Грязные (Г)	Не нормируется

Исследования бактериальной обсемененности воздушной среды проводят с учетом санитарно-микробиологических показателей:

- общее количество микроорганизмов в 1 м³ воздуха (в КОЕ/м³);
- количество плесневых и дрожжевых грибов в 1 м³ воздуха (в КОЕ/м³).

Контроль дезинфекции воздуха осуществляется методом протягивания определенного объема воздуха через поглотительный прибор (аспирационный метод). Количество пропущенного воздуха через прибор должно составлять 100 дм³ для определения общего количества микроорганизмов, дрожжевых и плесневых грибов. Метод заключается в установке чашек Петри в прибор для отбора проб (аспиратор). Расположение точек отбора проб воздуха является случайным исходя из параметров помещения.

Ключевые точки для отбора проб:

- зоны наиболее высокой вероятности контаминации;
- зоны наибольшего риска скопления микроорганизмов при нормальном рабочем процессе (накопление пыли на поверхностях с электростатическими свойствами, более холодных поверхностях, на дверных ручках, в помещении хранения кормов и сена/подстила, грязных клетках, зонах работы с биологическим материалом/лекарственными средствами);
- труднодоступные зоны для уборки и дезинфекции;
- точки смежных зон;
- зоны возмущения воздушного потока рельефом поверхности, смешение потоков.

Обсемененность рабочих поверхностей

Для оценки качества дезинфекции помещений, оборудования и рабочих поверхностей следует руководствоваться Правилами № 13-5-2.0525 от 15.07.02, согласно которым при проведении контроля качества дезинфекции определяют наличие на поверхностях обеззараживаемых объектов жизнеспособных клеток санитарно-показательных микроорганизмов — бактерий группы кишечной палочки (*Escherichia*, *Citrobacter*, *Enterobacter*), стафилококков (*aureus*, *epidermatis*, *saprothiticus*), микробактерий или спорообразующих аэробов рода *Bacillus*. Качество дезинфекции признают удовлетворительным при отсутствии выделения названных культур во всех исследованных пробах.

Оценка бактериальной обсемененности поверхностей и контроль качества дезинфекции рабочих поверхностей, инвентаря и оборудования осуществляют преимущественно методом смывов.

Первым этапом контроля качества дезинфекции является контроль подготовки объектов к дезинфекции (проверяют степень очистки поверхностей, их увлажненность, защиту электрооборудования и приборов, герметизацию помещений), осуществляемый сотрудником структурного подразделения организации, ответственным за ее проведение.

Контроль качества дезинфекции должен осуществляться без предварительного уведомления сотрудников, ответственных за проведение дезинфекции, о времени и месте отбора проб для исследования.

Отбор проб проводят по окончании дезинфекции и до начала проветривания помещений методом смывов (предпочтительно).

Смывы с поверхностей берут с помощью стерильных увлажненных ватных тампонов. Непосредственно перед взятием смыва тампон увлажняют, наклоня пробирку или опуская тампон в жидкость/транспортную среду. В процессе отбора смывов рекомендуется неоднократное смачивание тампонов. Исследуемые участки тщательно протирают до полного снятия с поверхности всех имеющихся на ней загрязнений, после чего тампоны помещают в пробирку с нейтрализующей жидкостью или транспортной средой.

Пробы-смывы или соскобы для исследования берут с нескольких различных участков обрабатываемых поверхностей (полов, проходов, стен, перегородок, столбов, кормушек, поилок и т. д.). Смывы (в пробирках) должны быть доставлены в аккредитованную лабораторию в течение 3–6 ч с момента взятия (Бондарева Е. Д. и соавт., 2018).

Для проведения контроля микробной загрязненности поверхностей можно использовать экспресс-тесты, например контактные пластины или петрифилмы (МУК 4.2.2884–11 «Методы микробиологического контроля объектов окружающей среды и пищевых продуктов с использованием петрифилмов»), или метод АТФ-биолюминесценции с использованием специального оборудования. Экспресс-тесты удобно использовать с целью получения быстрого результата. Для организаций, не являющихся аккредитованными испытательными лабораториями, следует учитывать, что данное исследование не имеет никакой юридической силы, а, следовательно, может быть включено в МОС лишь как дополнительный метод микробиологического контроля наряду с плановыми исследованиями.

Риск-ориентированный подход к проведению мониторинга окружающей среды

Оценка рисков считается современным методом достижения желаемых результатов во многих областях. Популярность применения риск-ориентированного подхода очень быстро растет как в России, так и за рубежом (Бурова Е. Д. и соавт., 2017; Бондарева Е. Д. и соавт., 2020). Эта тема была поднята в [докладе Марии Анатольевны Зайцевой](#)¹² и поддержана в [сообщении Евгении Дмитриевны Бондаревой](#)¹³.

[Guglielmo Vismara в своем докладе](#)¹⁴ рассмотрел вопросы возникновения рисков в лабораториях разных уровней биологической безопасности, а также перечислил несколько руководств, регулирующих работу испытательных центров. В статьях Е. А. Тюрина, В. Г. Германчука внимание уделено аналогичным вопросам, касающимся необходимости строгого соблюдения требований биологической безопасности при работе с патогенными микроорганизмами и с учетом определенных рисков (Германчук В. Г. и соавт., 2018; Тюрин Е. А. и соавт., 2018).

¹² <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/zajczeva-m.a..pdf>

¹³ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/bondareva-e.d..pdf>

¹⁴ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/vismara-g..pdf>

Система управления рисками служит с целью повышения качества, результативности процессов, сокращения потребляемых для их реализации ресурсов. Также оценку риска проводят для понимания и визуализации вероятности наступления неблагоприятных последствий. Риск поддается прогнозированию, что делает возможным его снижение путем проведения предупреждающих мероприятий.

Методов оценки рисков довольно много, выбор их зависит от значительного количества факторов и определяется испытательным центром самостоятельно исходя из собственных преследуемых целей и задач.

По результатам оценки рисков можно определить вероятность наступления неблагоприятных последствий для животных и экспериментальных исследований. Например, при снижении и повышении температуры воздуха в помещениях содержания ЛЖ ниже и выше нормальных диапазонов (Каргопольцева Д. Р. и соавт., 2019а, 2019b) или [при отклонениях показателей влажности воздуха помещений](#)¹⁵, в результате оценки последствий выхода за нормальные значения которой был сделан вывод, что повышенная и пониженная влажность не является критичной для содержания большинства видов ЛЖ.

Стоит отметить, что при недостатке нормативного регулирования объектов МОС оценка рисков позволяет более взвешенно подойти к каждой критичной точке и своевременно минимизировать потенциальные негативные последствия. Например, обсемененность помещений содержания ЛЖ, которая не подлежит нормам государственного регулирования, можно контролировать путем создания внутренних нормативов лаборатории. Оценка риска в данном случае позволит выявить наиболее показательные микроорганизмы, и даже определить их максимально-допустимое количество (в КОЕ).

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бондарева Е. Д., Макарова М. Н., Ковалева М. А., Ходько С. В., Макаров В. Г. Нормативно-правовое регулирование деятельности питомников и экспериментально-биологических клиник (вивариев) // *Лабораторные животные для научных исследований*. — 2018. — №. 4. — С. 100–115. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2018-04-08>.
2. Бондарева Е. Д., Боровкова К. Е., Макарова М. Н. Риск-ориентированный подход к оценке санитарного благополучия вивария и питомника, здоровья лабораторных животных и человека // *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. — 2020. — 10 (4). — С. 260–269.
3. Бутова Е. Д., Ходько С. В., Гущина С. В., Макарова М. Н., Макаров В. Г. Управление рисками для обеспечения качества доклинических исследований лекарственных средств // *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. — 2017. — 7 (1). — С. 25–32.
4. Васютина М. Л., Бреднева О. Г., Иванов С. А., Салминьш Д. А., Галагудза М. М. Аллергия на лабораторных грызунов: недооцененная проблема // *Лабораторные*

¹⁵ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/bondareva-e.d..pdf>

- животные для научных исследований. — 2019. — 4. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2019-04-01>.
5. Германчук В. Г., Семакова А. П., Шавина Н. Ю. Этические принципы при обращении с лабораторными животными в эксперименте с патогенными биологическими агентами I–II группы // Проблемы особо опасных инфекций. — 2018. — № 4.
 6. ГОСТ 33215–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур».
 7. ГОСТ 33216–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами».
 8. ГОСТ 33217–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными хищными млекопитающими».
 9. ГОСТ 33218–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за нечеловекообразными приматами».
 10. ГОСТ 33219–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за рыбами, амфибиями и рептилиями».
 11. Зайцева М. А. Потапенко, Е. Г., Кашина, Т. В., Верведа, А. Б. Основные подходы к обеспечению качества биологических тест-систем в исследованиях GLP-статуса // Лабораторные животные для научных исследований. — 2020. — № 2. — С. 1–7. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2020-02-03>.
 12. Каргопольцева Д. Р., Крышень К. Л., Макарова М. Н., Кательникова А. Е., Зуева А. А., Матичин А. А., Гайдай Д. С. Оценка потенциальных рисков, возникающих при повышении температуры содержания лабораторных животных (мыши, крысы, морские свинки) за пределы рекомендованных диапазонов: влияние на основные биологические показатели // Лабораторные животные для научных исследований. — 2019а. — № 3. — С. 1–11. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2019-03-09>.
 13. Каргопольцева Д. Р., Макарова М. Н., Зуева А. А., Кильдибеков К. Ю. Оценка потенциальных рисков, возникающих при снижении температуры содержания лабораторных животных за пределы рекомендованных диапазонов по влиянию на основные биологические показатели // Лабораторные животные для научных исследований. — 2019б. — № 4. — С. 1–6. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2019-04-02>.
 14. Красильщикова М. С., Белозерцева И. В. Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях // Rus-LASA: Объединение специалистов по работе с животными, СПб. — 2012.
 15. Мохов А. А., Мурашев А. Н., Красильщикова М. С., Хохлова О. Н., Семушина С. Г., Рассказова Е. А., Ржевский Д. И., Яворский А. Н. О необходимости совершенствования законодательства в сфере использования лабораторных животных // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. — 2016. — № 4. — С. 62–68.

16. Мурашев А. Н., Попов В. С., Красильщикова М. С., Жармухамедова Т. Ю., Ржевский Д. И., Хохлова О. Н. Национальные особенности доклинических исследований и использования лабораторных животных в РФ: проблемы и перспективы // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. — 2015. — № 2. — С. 35–39.
17. СанПиН 1.2.3685–21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания».
18. СНиП 23-05-95 «Естественное и искусственное освещение».
19. СП 2.1.3678–20 «Санитарно-эпидемиологические требования к эксплуатации помещений, зданий, сооружений, оборудования и транспорта, а также условиям деятельности хозяйствующих субъектов, осуществляющих продажу товаров, выполнение работ или оказание услуг».
20. Семакова А. П., Германчук В. Г., Гордеева М. В., Шавина Н. Ю., Кислицина Е. В. Актуальные вопросы обеспечения биологической безопасности в лаборатории для содержания инфицированных животных // Лабораторные животные для научных исследований. — 2021. — № 1. — С. 48–55. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2021-01-05>.
21. Тюрин Е. А., Храмов М. В., Дятлов И. А. Анализ выполнения требований по обеспечению биологической безопасности на потенциально опасном объекте // Проблемы особо опасных инфекций. — 2018. — № 2.

Мониторинг здоровья лабораторных животных

Е. А. Литвинова^{1,2}, М. Л. Васютина³, М. Н. Макарова⁴, Д. Ю. Акимов⁴

¹ ФГНУ Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины,

² ООО «Белки-Биотехнологии»,

³ Институт экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России,

⁴ АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»

Несомненно, контроль инфекционных и инвазионных заболеваний ЛЖ крайне важен для научного сообщества. Заразные агенты вносят нежелательные переменные, которые могут влиять на результаты тестирования того или иного кандидата в лекарственные средства. В классическом понимании, предложенном западными коллегами (FELASA), мониторинг здоровья животных (МЗЖ) включает исследование ЛЖ на строго определенный перечень патогенов. Однако в своих последних изданиях специалисты рабочей группы FELASA говорят об эпидемиологической и эпизоотологической идентичности каждого из регионов, а, следовательно, о необходимости пересмотра МЗЖ в зависимости от географического расположения.

Функция классической программы мониторинга здоровья — определить наличие или отсутствие патогенных агентов (вирусов, бактерий, эндопаразитов, эктопаразитов, простейших и др.) в популяции ЛЖ. В противовес западному мнению отечественное научное сообщество считает, что МЗЖ необходимо дополнить параметрами клинических исследований. Среди наиболее значимых маркеров состояния здоровья стабильной популяции ЛЖ стоит отметить биохимические, гематологические исследования крови, исследование мочи и кала. Для крупных животных допустимо применить ультразвуковое исследование (УЗИ), а также гистологическое исследование биоптатов.

Регулярный контроль данных показателей поможет сформировать мнение об изменении популяции ЛЖ, а ретроспективный анализ позволит составить базу данных по референсным интервалам для каждой из линий/видов животных в условиях определенного вивария/питомника, а также прогнозировать своевременное замещение племенного ядра.

Мониторинг здоровья ЛЖ достаточно плодородная почва для дискуссий научного сообщества, требующая пристального внимания, не удивительно, что данная тема была рассмотрена в рамках GLP-PLANET.

[Марина Николаевна Макарова \(2020\)](#)¹⁶ связала благополучие ЛЖ с соблюдением пяти свобод животных и МЗЖ. Рассказала о возможности вакцинации некоторых видов животных. Иммунизация животных решает сразу 2 насущных вопроса: а) сокращает перечень патогенов МЗЖ; б) защищает животных от инфекционных агентов.

В [докладе «История становления мониторинга здоровья лабораторных животных в вивариях РФ»](#)¹⁷ Екатерина Анатольевна Литвинова сопоставила этапы эволюции МЗЖ в странах ЕС и на территории СССР и РФ.

Резюмируя свое выступление, она предложила идею составления собственных списков патогенов для мониторинга здоровья ЛЖ на территории РФ с учетом географического расположения вивария.

[Выступление Марины Львовны Васютиной](#)¹⁸ было посвящено мониторингу здоровья лабораторных животных от *Danio rerio* до мини-пиггов. Было представлено мнение FELASA относительно мониторинга здоровья таких видов животных, как рыбки *Danio rerio*, мыши, крысы, кролики, карликовые свиньи. Подводя итог своего выступления, М.Л. Васютина отметила, что микробиологический статус здоровья животных является одним из ключевых компонентов качества животных. Однако уровень контроля должен быть определен испытательным центром в зависимости от специфики выполняемых задач.

[Дмитрий Юрьевич Акимов в докладе «Риск-ориентированный подход к мониторингу здоровья лабораторных приматов»](#)¹⁹ дал рекомендации по проведению мониторинга здоровья лабораторных приматов в условиях их разведения и содержания в Северо-Западном регионе России (Акимов Д. Ю. и соавт., 2021).

При подготовке данного раздела была проанализирована отечественная [научная электронная библиотека eLIBRARY.RU](#), в качестве ключевых слов для поиска использовали словосочетание «мониторинг здоровья животных». Обнаружено 239 научных работ на данную тему. При анализе публикаций, было установлено, что данный вопрос хорошо проработан в сельском хозяйстве для продуктивных животных, чуть хуже — для зоопарковых, цирковых, краснокнижных. Материалы, касающиеся мониторинга здоровья ЛЖ, представлены всего несколькими публикациями. Так, Р.А. Исламов в своей работе «Организация мониторинга здоровья лабораторных животных» проанализировал перечень патогенов, методы их идентификации и риск-ориентированный подход к мониторингу здоровья мышей, крыс, морских свинок и кроликов (Исламов Р. А., 2016).

Е. А. Литвинова в статье «Качественные лабораторные животные в экспериментальных работах: зачем? Как получить?» раскрывают тему необходимости сохранности данных по МЗЖ. По мнению авторов, историю МЗЖ следует хранить как минимум 12 мес, так как в условиях эксперимента может произойти не только рецидив латентной инфекции, но и/или заражение новой (Литвинова Е. А. и соавт., 2017).

¹⁶ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/08/m.n.-makarova-monitoring-zdorovya-zhivotnyh-01.07.20.pdf>

¹⁷ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/litvinova-e.a..pdf>

¹⁸ https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/09/vasyutina-m_health-monitoring.pdf

¹⁹ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/akimov-d.yu..pdf>

К. Е. Боровкова и соавт. (2019) в публикации «Особенности работы с лабораторными животными в условиях микробиологической лаборатории» поверхностно касаются вопроса МЗЖ, используемых в микробиологических исследованиях.

Вопросы по оценке санитарного благополучия вивария и питомника, здоровья лабораторных животных и человека освещены в работе Е. Д. Бондаревой и соавт. (2019).

В современной практике на территории нашего государства в курс обучения специалистов в области ветеринарии и медицины включены отдельные дисциплины, эпизоотология и эпидемиология соответственно. [Россельхознадзор](#)²⁰ является государственным органом, осуществляющим контроль эпизоотологического благополучия, и ведет собственный мониторинг заболеваний животных как в России, так и в странах-экспортерах.

Управлением Роспотребнадзора по Ленинградской области и ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ленинградской области» в постоянном режиме ведется [мониторинг заболеваемости гриппом, острыми респираторными вирусными инфекциями \(ОРВИ\), COVID-19 и клещевыми инфекциями](#)²¹. При этом нет общей базы данных по антропозоонозным заболеваниям. О данной проблеме заявляют множество современных авторов, например, П. М. Барышев и соавт. (2013) в своей работе рассматривают данный аспект на примере лептоспироза.

При такой богатой истории в сфере изучения инфекционных агентов сельскохозяйственных и промысловых животных грызунов рассматривают только в роли вредителя и источника заболеваний. На государственном уровне тема мониторинга заболевания лабораторных грызунов, кроликов, карликовых свиней, хищных млекопитающих и нечеловекообразных приматов описана с точки зрения промысловых, цирковых, зоопарковых или животных-компаньонов или не рассмотрена вовсе.

Хочется призвать специалистов, занимающихся вопросами МЗЖ, делиться опытом и ретроспективными данными по выделенным патогенам и принятыми по ним решениями; собственными списками патогенов для разных видов ЛЖ. Ваши данные предостерегут коллег от ошибок и, бесспорно, внесут большой вклад в формирование отечественного списка патогенов для идентификации.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акимов Д. Ю., Макарова М. Н., Акимова М. А., Бондарева Е. Д., Хан С. О. Риск-ориентированный подход к проведению мониторинга здоровья обезьян // *Лабораторные животные для научных исследований*. — 2021. — № 2. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2021-02-09>.
2. Барышев П. М., Шимановский Н. Л., Максимова Л. В. Зоориски в здравоохранении и ветеринарии, безопасность медицинской практики. Качество медицинской и ветеринарной помощи (на модели лептоспироза) // *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. — 2013. — № 11–12. — С. 17–21.

²⁰ <https://fsvps.gov.ru/fsvps/iac/rf/>

²¹ http://47.rospotrebnadzor.ru/epidemiologic_situation

3. Бондарева Е. Д., Боровкова К. Е., Макарова М. Н. Риск-ориентированный подход к оценке санитарного благополучия вивария и питомника, здоровья лабораторных животных и человека // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. — 2020. — Т. 10 (4). — С. 257–266.
4. Боровкова К. Е., Крышень А. А., Крышень К. Л., Петрова А. В., Макарова М. Н. Особенности работы с лабораторными животными в условиях микробиологической лаборатории // Лабораторные животные для научных исследований. — 2019. — № 1. — С. 1–8. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2019-01-09>.
5. Исламов Р. А. Организация мониторинга здоровья лабораторных животных // Вестник Казахского национального медицинского университета. — 2016. — № 3. — С. 174–178.
6. Литвинова Е. А., Ачасова К. М., Кожевникова Е. Н. Качественные лабораторные животные в экспериментальных работах: зачем? Как получить?» // Russian Scientist. — 2017. — Т. 1. — № 2 (2). — С. 49–50.

Лечебно-профилактические мероприятия

Д.Ю. Акимов

АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»

Свобода от боли, травм или болезней путем профилактики или быстрой диагностики и лечения

Ветеринарная помощь является неотъемлемой частью программы ухода и использования ЛЖ. Основная задача ветеринарного специалиста — следить за благополучием и клиническим состоянием животных. Ветеринарный врач отвечает за мониторинг и содействие благополучию на всех этапах не только использования, но и жизненного пути животных. Благополучие определяется совокупностью физических, физиологических и поведенческих показателей, которые варьируют в зависимости от вида. Количество, виды и использование животных, содержащихся в учреждении, могут повлиять на сложность программы ветеринарной помощи, но ветеринарная программа, которая предлагает высокое качество ухода и этические стандарты, должна быть разработана независимо от количества животных или видов, содержащихся в учреждении.

Профилактика заболеваний — важный компонент комплексных программ ветеринарной медицины и биобезопасности. Эффективная профилактическая медицина увеличивает исследовательскую ценность животных, поддерживая их здоровье и сводя к минимуму непротокольные источники вариаций, связанных с болезнями и неявной инфекцией, тем самым минимизируя выбраковку животных и потенциальное влияние на их благополучие.

К сожалению, вопросы лечения и профилактики в отношении ЛЖ рассматриваются редко. В 2020 г. в журнале «Лабораторные животные для научных исследований» были рассмотрены 2 проблемы: превентивные лечебные мероприятия в доклинических исследованиях (противопаразитарная обработка) (Акимов Д. Ю. и соавт., 2020) в целом и в частности снижение репродуктивности мышей под влиянием противопаразитарного препарата Дельцид (Ильинская М. А., Акимов Д. Ю., 2020).

Вопросам оказания ветеринарной помощи для лечения и профилактики паразитарных заболеваний ЛЖ было уделено внимание в работах Василевич Ф. И. и Коваленко Ф. П. (Василевич Ф. И., Малахова Н. А., 2011; Коваленко Ф. П. и соавт., 2013). Проблемы лечения лейкоза у лабораторных животных были рассмотрены в работе Каплан М. А. и соавт. (2009).

Проблема оказания ветеринарной помощи, превентивных мероприятий, касающаяся ЛЖ, является достаточно интересной, однако в большинстве своем малоизученной. Имеются существенные различия между клинической ветеринарией и ветеринарией в доклинических исследованиях. Например, обеспечение долгосрочной противопаразитарной защиты животных-компаньонов — основная цель клинической ветеринарии, чем дольше препарат находится в тканях животного, тем это безопаснее для животного и окружающей среды. Тогда как пролонгированное действие препаратов в доклинических исследованиях является критерием недопущения животного до эксперимента, поскольку это может внести искажения в результаты исследования.

Основные направления и векторы развития современной государственной ветеринарии также обходят стороной нужды доклинических центров. В некоторых научно-исследовательских институтах (НИИ) производят препараты для ветеринарного применения и осуществляют доклинические исследования. Однако в большинстве данные НИИ разрабатывают лекарственные средства для сельскохозяйственных животных.

Наличие глобальной угрозы и опасностей в современном обществе обуславливает необходимость использования методов оценки и управления рисками практически во всех сферах жизни, ветеринария не является исключением (Орехов Д. А., Каштанова Д. В., 2018). [Приемы риск-ориентированного подхода начали активно внедрять в систему Россельхознадзора](#)²².

Явным примером является Приказ Россельхознадзора от 19.03.18 № 235 «Об утверждении форм проверочных листов (списков контрольных вопросов), используемых должностными лицами территориальных органов Федеральной службы по ветеринарному и фитосанитарному надзору при проведении плановых проверок в рамках осуществления федерального государственного ветеринарного контроля (надзора)» (Приказ Федеральной службы по ветеринарному и фитосанитарному надзору от 19.03.18 № 235; Приказ Федеральной службы по ветеринарному и фитосанитарному надзору от 18.03.21 № 270). Данные листы могут послужить хорошим примером при формировании собственных критериев оценки на предприятии.

Одним из нововведений является Решение федеральной службы по ветеринарному и фитосанитарному надзору от 13 сентября 2021 г. «Об отнесении объектов государственного контроля в сфере обращения лекарственных средств для ветеринарного применения к определенной категории рисков», согласно которому организации в зависимости от сферы деятельности разделили на три категории. В данном решении были рассмотрены следующие сферы деятельности: «Оптовая торговля лекарственными средствами для ветеринарного применения»; «Розничная торговля лекарственными средствами для ветеринарного применения»; «Производство лекарственных средств для ветеринарного применения».

Существенной остается проблема доступности средств для анестезии ЛЖ.

Подводя итоги данного раздела, хотелось бы привлечь внимание научного сообщества (например, на GLP-PLANET III) к вопросам:

- аудита поставщика ЛЖ;
- карантинирования, адаптации, стабилизации и акклиматизации ЛЖ;

²² <https://fsvps.gov.ru/fsvps/laws/8247.html>

- составления первичных карт, чек-листов для выявления больных животных в популяции, а в случае заразных заболеваний идентификации возбудителя;
- оказания ветеринарной помощи ЛЖ вне исследования и в условиях текущего исследования;
- проведения профилактических мероприятий, таких как вакцинация, противопаразитарная обработка ЛЖ;
- оценки рисков на всех этапах производственного процесса оказания ветеринарной помощи.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акимов Д. Ю., Зиятдинова А. Р., Снижко Е. А., Ильинская М. А., Васильев А. В. Превентивные лечебные мероприятия в доклинических исследованиях (противопаразитарная обработка) // *Лабораторные животные для научных исследований*. — 2020. — № 4. — С. 43–55. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2020-04-05>.
2. Ильинская М. А., Акимов Д. Ю. Влияние дельтаметрина (Дельцид) на репродуктивную способность лабораторных мышей // *Лабораторные животные для научных исследований*. — 2020. — № 4. — С. 38–42. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2020-04-04>.
3. Василевич Ф. И., Малахова Н. А. Поиск эффективных средств и способов лечения оксиуратозов лабораторных животных // *Вестник Орловского государственного аграрного университета*. — 2011. — № 1 (28). — С. 34–35.
4. Коваленко Ф. П. Патент № 2517044 С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/4155, А61Р 33/10. Способ лечения ларвального эхинококкоза лабораторных животных: № 2013101988/15: заявл. 16.01.2013; опубл. 27.05.2014 / Ф. П. Коваленко, Н. А. Школяр, И. В. Кухалева [и др.].
5. Каплан М. А. Патент № 2410091 С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/409, А61N 5/06, А61Р 35/02. Способ лечения лейкоза у лабораторных животных: № 2009135888/14: заявл. 29.09.2009; опубл. 27.01.2011 / М. А. Каплан, Т. С. Лагода, Н. Г. Горбушин [и др.].
6. Орехов Д. А., Каштанова Д. В. Правовые основы анализа риска в ветеринарии // *Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана*. — 2018. — Т. 236. — № 4. — С. 146–150. DOI: [10.31588/2413-4201-1883-236-4-146-150](https://doi.org/10.31588/2413-4201-1883-236-4-146-150).
7. Приказ Федеральной службы по ветеринарному и фитосанитарному надзору от 19 марта 2018 г. № 235 «Об утверждении форм проверочных листов (списков контрольных вопросов), используемых должностными лицами территориальных органов Федеральной службы по ветеринарному и фитосанитарному надзору при проведении плановых проверок в рамках осуществления федерального государственного ветеринарного контроля (надзора)» // *Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии*. — 2018. — № 2. — С. 23.

8. Приказ Федеральной службы по ветеринарному и фитосанитарному надзору от 18 марта 2021 г. № 270 «О внесении изменения в приложение № 8 к Приказу Россельхознадзора от 19.12.17 № 1230 «Об утверждении форм проверочных листов (списков контрольных вопросов), используемых должностными лицами территориальных органов Федеральной службы по ветеринарному и фитосанитарному надзору при проведении плановых проверок в рамках осуществления федерального государственного надзора в сфере обращения лекарственных средств для ветеринарного применения» // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. — 2021. — № 2. — С. 15.

Анестезия, эвтаназия, конечные гуманные точки эксперимента

Т. Г. Амстиславская^{1,2}, Е. А. Кушнир³, М. Н. Макарова⁴, Д. Ю. Акимов⁴

¹ Институт медицины и психологии В. Зельмана НГУ,

² Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины,

³ ОО «НИИ Митоинженерии МГУ»,

⁴ ООО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»

Неотъемлемым компонентом ветеринарной помощи является предотвращение или облегчение боли, связанной с выполнением манипуляций или хирургическими вмешательствами. Боль — это сложное переживание, которое обычно возникает из-за раздражителей, которые повреждают ткани или могут повредить их; такие раздражители вызывают отстранение и уклончивые действия. Способность испытывать боль и реагировать на нее широко распространена в животном мире и выходит за рамки позвоночных животных.

Боль является стрессором и, если ее не снять, может привести к неприемлемому уровню стресса и страданиям у ЛЖ. Кроме того, чрезмерная боль может привести к «возбуждению», явлению, при котором центральная сенсбилизация боли приводит к болевой реакции на безболезненные раздражители (гиперальгезия). По этим причинам правильное использование анестетиков и анальгетиков у экспериментальных животных этически и научно обоснованно.

Фундаментальное условие облегчения боли у животных — способность распознавать ее клинические признаки у различных видов. Общими симптомами у большинства видов животных являются угнетенное состояние, снижение аппетита или полный отказ от корма и т. д. Однако существуют и видоспецифические проявления боли, которые можно использовать в качестве индикаторов боли или дистресса, например вокализация (собаки), периокулярные и носовые порфириновые выделения (грызуны). Однако некоторые виды могут маскировать признаки боли пока они не станут достаточно серьезными, например приматы. Поэтому очень важно, чтобы персонал, ухаживающий за животными, был обучен видоспецифичным и индивидуальным клинически значимым, поведенческим, физиологическим показателям благополучия.

Вопросы распознавания боли при планировании исследования и мониторингование состояния ЛЖ в ходе самого эксперимента становятся актуальными в современной практике. В своем [докладе на II Международной конференции GLP-PLANET](#)

[Екатерина Александровна Кушнир](#)²³ рассматривала тему «Оценка степени тяжести процедур, проводимых на лабораторных животных», классификация которых предложена в Директиве (Директива 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22.09.10 по охране животных, используемых в научных целях (Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22Sep2010 on the protection of animals used for scientific purposes)).

Е. А. Кушнир отметила, что введение системы оценки степени тяжести процедур способствует повышению качества и гуманности экспериментов на животных, поскольку позволяет поддерживать на должном уровне состояние их физического и психического здоровья, не допускать внезапную гибель и тем самым искажение или потерю экспериментальных данных. Также она сообщила, что комиссия МГУ по биоэтике при проведении этической экспертизы планируемых исследований на животных учитывает степень тяжести этих экспериментов. В своем докладе Е. А. Кушнир продемонстрировала различные варианты листов оценки состояния животных для выявления у них признаков боли и дистресса, разработанные и применявшиеся в рамках конкретных исследований, и рассказала, как информация о фактической степени тяжести эксперимента может изменить подходы к планированию будущих исследований.

В завершении своего доклада она сообщила, что перспектива развития данного подхода могла бы привести к созданию баз данных, аккумулирующих сведения о степени тяжести разных типов экспериментальных воздействий и приемах облегчения состояния животных в ходе таких работ. Доступность подобной информации позволит учитывать отработанные подходы к контролю за здоровьем животных в будущих исследованиях, что, с одной стороны, будет способствовать соблюдению современных принципов гуманного обращения с животными, а с другой — повышению уровня экспериментальных исследований.

Эффективное облегчение боли у ЛЖ зависит от способности исследователей распознавать и оценивать ее тяжесть. Традиционные методы оценки боли, основанные на мониторинге поведения и клинических признаков (например, потеря массы тела), требуют много времени и могут иметь другие ограничения (например, наблюдаемые признаки не всегда специфичны для боли).

Исследования доктора Джеффри Могила и его коллег из Университета Макгилла показали, что изменения мимики являются надежным и быстрым инструментом оценки боли у мышей, крыс и кроликов. Информационные плакаты по гримасам боли размещены на [официальном сайте NC3Rs](#)²⁴.

Как же использовать полученную информацию о признаках боли и страдания у животного? Следует иметь возможность применять средства для анестезии и анальгезии.

В [докладе Марины Николаевны Макаровой «Проблемы анестезии экспериментальных животных»](#)²⁵ были рассмотрены вопросы критериев выбора препаратов для индукции анестезии, а также указано на несовершенство правовой базы по ис-

²³ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/kushnir-e.a..pdf>

²⁴ <https://nc3rs.org.uk/grimacescales>

²⁵ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/makarova-m.n..pdf>

пользованию анестетиков в России и представлены экспериментальные данные по оптимизации использования лекарственных средств для наркоза и их комбинаций у разных видов ЛЖ. Также были продемонстрированы данные по применению комбинаций анестетиков для достижения разной степени глубины анестезии при выполнении экспериментальных процедур в соответствии с Директивой 2010/63/EU.

Модели черепно-мозговой травмы относятся к тяжелейшим, терминальным моделям и вызывают наибольшее число этических вопросов при их выполнении на экспериментальных живых объектах. [Тамара Геннадьевна Амстиславская в своем сообщении](#)²⁶ (работа поддержана Российским научным фондом, грант № 20-65-46006) рассказала о моделировании этой патологии на зебраданио с помощью лазерной установки, что позволяет выполнить моделирование без инвазивного вмешательства. Однако вопрос анестезии, гуманных конечных точек (ГКТ) и эвтаназии в такого рода работах еще предстоит решить.

Для того чтобы не допустить необоснованных страданий животных, способных к тому же исказить показатели, получаемые в ходе экспериментов, исследователи еще на этапе планирования должны продумать и определить критерии для ГКТ своего эксперимента. ГКТ — это самый ранний момент до наступления у животного, находящегося в эксперименте, страданий, сильной боли, дистресса, гибели, когда можно произвести его эвтаназию, не потеряв экспериментальные данные. В качестве признаков, используемых в качестве ГКТ, обычно имеют в виду любые состояния, приводящие к длительной или необратимой неспособности животного самостоятельно есть или пить, быструю или продолжительную потерю массы тела, тяжелое обезвоживание, значительную кровопотерю, свидетельство необратимого отказа работы органа, длительное отсутствие реакции на внешние стимулы, неспособность поддержания естественного положения тела, диарею или недержание мочи более 48 ч, падение температуры тела более чем на 10 % от нормальной и др. Подробнее данный вопрос рассматривается здесь: [OECD \(2000\) Guidance Document on the Recognition, Assessment and Use of Clinical Signs as Humane Endpoints for Experimental Animals Used in Safety Evaluation Environmental Health and Safety Monograph Series on Testing and Assessment No 19](#)²⁷ (Кушнир Е. А.).

В ситуации, когда исследователи выявляют у животного один или несколько признаков, определенных в качестве критериев для ГКТ, а минимизировать боль и страдания не представляется возможным, согласно требованиям Директивы 20120/63/EU животное должно быть эвтаназировано.

Эвтаназия — это гуманное умерщвление животных методами, которые вызывают быструю потерю сознания и смерть без боли и страданий. При оценке пригодности методов эвтаназии следует учитывать следующие критерии: способность вызвать потерю сознания и безболезненную смерть, надежность, необратимость, время необходимое для того, чтобы вызвать потерю сознания, соответствие виду и возрасту животного; совместимость с задачами исследования, безопасность и эмоциональное воздействие на персонал. Метод эвтаназии должен быть определен исследователями на этапе планирования эксперимента.

²⁶ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/amstislavskaya-t.g.pdf>

²⁷ https://ntp.niehs.nih.gov/iccvam/suppdocs/feddocs/oecd/oecd_gd19.pdf

Эвтаназия может быть плановой как метод, предшествующий получению данных (оценка макроскопических изменений, гистология), или являться ГКТ в процедурах «без выживания», а также вынужденной как средство облегчения боли или страданий, которые не могут быть облегчены анальгетиками или другими методами.

Выбор конкретных методов эвтаназии будет зависеть от вида, возраста животного и целей эксперимента. Как правило, химические агенты предпочтительнее физических методов. Однако по тем или иным научным соображениям использование химиопрепаратов может быть заменено на физические методы.

Как сама процедура, так и констатация смерти должна проводиться обученным персоналом.

Наиболее актуальные данные по эвтаназии животных, кроме Директивы 2010/63, вы можете найти по ссылке <https://www.avma.org/sites/default/files/2020-01/2020-Euthanasia-Final-1-17-20.pdf> в публикации W. Underwood, R. Anthony AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals: 2020 Edition. — 2020.

Дополнительная информация, которая может вас заинтересовать:

- Classification and reporting of severity of animals used in scientific procedures FELASA//ECLAM/ESLAV Working Group Report;
- National Competent Authorities for the implementation of Directive 2010/63/EU on the protection of animals used for scientific purposes. Working document on a severity assessment framework. Brussels, 11–12 July 2012;
- OECD (2000) Guidance Document on the Recognition, Assessment and Use of Clinical Signs as Humane Endpoints for Experimental Animals Used in Safety Evaluation Environmental Health and Safety Monograph Series on Testing and Assessment No 19.

Актуальные вопросы биоэтики

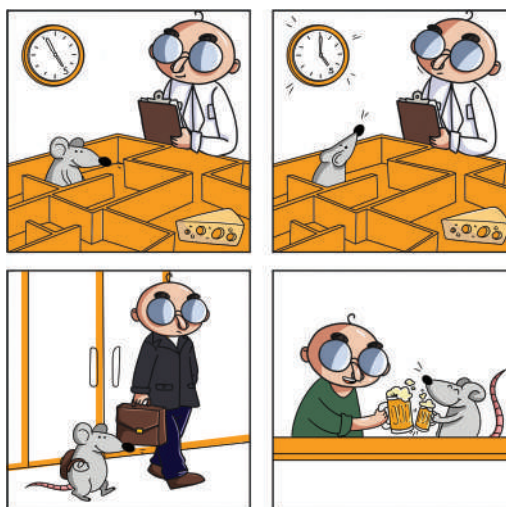
Guillén Javier¹, Д. Ю. Акимов²

¹ Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International
(Европа и Латинская Америка),

² АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»

В рамках конференции GLP-PLANET II прошел мастер-класс по работе биоэтической комиссии, в котором участники оказались по «разные стороны баррикад». Представители испытательного центра должны были спланировать исследование в рамках заданного бюджета, а представители биоэтической комиссии — оценить не только, насколько грамотно будет проведено исследование, но и условия благополучия животных в исследовании. Так, в игровой форме коллеги еще раз напомнили о важности проработки каждого этапа исследования, включая все манипуляции с животными.

Практически все доклады, представленные на I и II конференции GLP-PLANET, базируются на гуманном отношении к ЛЖ, взвешивании потенциального страдания животного и пользы для общества, скорее всего данная политика продолжится. Однако в законодательной базе имеется ряд трудностей. Единственным нормативно-правовым регламентом взаимодействия с животными в России является [Федеральный закон «Об ответственном обращении с животными и о внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации» от 27.12.18 № 498-ФЗ](#)²⁸. Данный закон не регламентирует взаимодействие с ЛЖ и имеет ряд критических недочетов. Так, например, И. Н. Иваненко и соавт. среди недочетов закона отмечают не вполне точное многосложное название, наличие



²⁸ http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_314646

отсылок к еще не принятым нормативным правовым актам, **активное использование неправовых, эмоционально окрашенных терминов** и т. д. Подчеркивается, что при подготовке законодательного текста надлежит использовать термины, которые имеют точно определенное значение. Они должны предельно четко передавать содержание закона, не допуская сомнений относительно смысла его норм (Иваненко И. Н. и соавт., 2019).

В своей работе Л. Н. Витязева говорит о таких проблемах, как неоднозначные формулировки. Так, например, закон не содержит понятия «причинение боли и страданий», «увечье» и оставляет это на усмотрение правоохранительных и судебных органов (Витязева Л. Н., 2020).

Научное сообщество, вовлеченное в доклинические исследования, работая с ЛЖ, ожидает появления регламентов в сфере этического обращения с ними.

Сфера лабораторного животноводства достаточно сложна, требует детальной проработки, задействования как отечественных, так и международных экспертов, анализа массива данных и здоровой оценки со стороны компетентных органов и специалистов.

Данный вопрос нашел свое отражение и в публикациях других специалистов. Так, В. А. Липатов и соавт. поднимают проблему отсутствия законодательства и говорят о необходимости при планировании и проведении экспериментов обращаться к нормативным документам, чья юрисдикция не распространяется на территории РФ или уже утратила силу, например, к Хельсинкской конвенции о гуманном обращении с экспериментальными животными, Европейской конвенции о защите позвоночных животных (Страсбург, 1986 г.), к Приказу Минздрава СССР № 755 от 12 августа 1977 г. «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных», Приказу Минздрава России №199н от 1 апреля 2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» (Липатов В. А. и соавт., 2019а, 2019б).

В странах Евросоюза и США вопрос обращения с ЛЖ регулируется на государственном уровне Институциональным комитетом по уходу и использованию животных (Institutional Animal Care and Use Committee — IACUC). IACUC является ключевым компонентом надзора за исследованиями на животных в любом учреждении и, таким образом, несет ответственность за рассмотрение и утверждение предлагаемой деятельности с участием животных.

При отсутствии правовой базы в РФ многие доклинические центры образуют собственные этические комитеты. Так, [Д. Ю. Акимов \(2020\) в своем докладе «IACUC = КБЖ. Практическая реализация, собственный опыт»](#)²⁹ поделился практикой воплощения в жизнь программы по контролю за процедурами, в которых задействованы ЛЖ.

В 2021 г. в работе Конференции GLP-PLANET в качестве спикера принял участие директор AAALAC по Европе и Латинской Америке Javier Guillén. В своем [докладе «Quality Systems and Animal Welfare in Research»](#)³⁰, Javier затронул вопросы качества

²⁹ https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/08/d.yu.-akimov_kbzh-prakticheskaya-realizacziya-01.07.20.pdf

³⁰ https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/javier_guillen.pdf

ЛЖ и факторов на него влияющих; реализации принципов «3Rs»; произвел анализ законодательства Европы и США в рамках использования ЛЖ; высказал мнение о конфликте интересов руководителя исследования и ветеринарного врача, по его мнению, руководитель исследования должен принять решение ветеринарного врача о выводе животных из исследования или об остановке исследования в случае, если животные испытывают сильную боль и страдания; рассказал об устройстве AAALAC и призвал к взаимодействию в этой области.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Иваненко И. Н., Звягинцева Д. В., Кудрякова О. В. Вопросы юридической техники Федерального закона от 27.12.18 № 498-ФЗ «Об ответственном обращении с животными и о внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации» // Право и практика. — 2019. — № 2. — С. 73–77.
2. Витязева Л. Н. Анализ российского законодательства в сфере жестокого обращения с животными // Юридические науки, правовое государство и современное законодательство. — 2020. — С. 96–98.
3. Липатов В. А., Крюков А. А., Северинов Д. А., Саакян А. Р. Этические и правовые аспекты проведения экспериментальных биомедицинских исследований *in vivo*. Часть I // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. — 2019а. — Т. 27. — № 1. — С. 80–92. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ201927180-92>.
4. Липатов В. А., Северинов Д. А., Крюков А. А., Саакян А. Р. Этические и правовые аспекты проведения экспериментальных биомедицинских исследований *in vivo*. Часть II // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. — 2019б. — Т. 27. — № 2. — С. 245–257. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2019272245-257>.

Надлежащая инженерная практика

<https://doi.org/10.29296/978-5-7724-0177-4-s5>

А. В. Александров¹, М. М. Галагудза², М. Н. Макарова³, Д. В. Петров⁴, А. С. Старовойтов⁴,
И. В. Фальковский⁵

¹ ООО «Виалек»,

² ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»,

³ АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»,

⁴ ООО «Фармбиолойн»,

⁵ ФБУ «ГИЛС и НП» Минпромторга России

Надлежащая инженерная практика (англ. — Good Engineering Practice, GEP) определяется как совокупность инженерных методов и стандартов, которые применяются на протяжении жизненного цикла проекта с целью предоставления оптимальных и экономически эффективных решений для соответствия требованиям заказчика и применимым регуляторным требованиям.

Развитие идей GEP началось с создания Международного общества фармацевтической инженерии (International Society for Pharmaceutical Engineering, ISPE). Эта организация была основана в 1980 г. небольшой группой инженеров, специализирующихся в области инновационной фармацевтики, которые считали, что фармацевтической промышленности нужна общественная организация, которая занималась бы вопросами практического применения науки и технологий для технических специалистов. Первоначально в состав организации в Северной Америке вошли инженеры. [Со временем география и специализация членов ISPE расширились и теперь в нее входят профессионалы различного профиля, работающие на фармацевтических предприятиях](#)¹.

Сегодня общество содействует развитию технологических процессов нового поколения и инновационных технических решений. Что касается вопросов регулирования, то ISPE уделяет особое внимание тем требованиям, которые влияют или будут влиять на лицензирование объектов, производственных процессов и операций, а также на устойчивость цепочки поставок на протяжении всего жизненного цик-

¹ <https://ispe.org/about>

ла фармацевтического продукта. ISPE обеспечивает нейтральную среду, в которой члены и эксперты, представляющие интересы промышленности и уполномоченных органов, могут участвовать в открытом диалоге по вопросам, которые в конечном итоге принесут пользу потребителям.

Существенный вклад в эту миссию вносит публикация [руководящих документов ISPE, подготовленных профессионалами фармацевтической промышленности](https://ispe.org/publications/guidance-documents)².

Базовые руководства

Базовые руководства, созданные при участии различных глобальных регулирующих органов, предназначены для установления соответствующего минимально приемлемого (базового) подхода.

Baseline Guide Vol 1: Active Pharmaceutical Ingredients	Базовое руководство, том 1: Активные фармацевтические ингредиенты
Baseline Guide Vol 2: Oral Solid Dosage Forms 3rd Edition	Базовое руководство, том 2: Твердые лекарственные формы для перорального применения, 3-е издание
Baseline Guide Vol 3: Sterile Product Manufacturing Facilities 3rd Edition	Базовое руководство, том 3: Производственные мощности для стерильных продуктов, 3-е издание
Baseline Guide Vol 4: Water & Steam Systems 3rd Edition	Базовое руководство, том 4: Системы воды и пара, 3-е издание
Baseline Guide Vol 5: Commissioning & Qualification 2nd Edition	Базовое руководство, том 5: Ввод в эксплуатацию и аттестация, 3-е издание
Baseline Guide Vol 6: Biopharmaceutical Manufacturing Facilities 2nd Edition	Базовое руководство, том 6: Биофармацевтические производственные мощности, 2-е издание
Baseline Guide Vol 7: Risk-Based Manufacture of Pharma Products 2nd Edition	Базовое руководство, том 7: Производство фармацевтической продукции с учетом рисков, 2-е издание

Руководства по надлежащей практике автоматизированного производства (Good automated Manufacturing practice – GAMP 5)

GAMP 5 Guide: Compliant GxP Computerized Systems	Руководство GAMP 5: Компьютеризированные системы, совместимые с GxP
---	--

² <https://ispe.org/publications/guidance-documents>

GAMP Guide: Records & Data Integrity	Руководство GAMP: записи и целостность данных
GAMP Good Practice Guide: Calibration Management 2nd Edition	Руководство GAMP по надлежащей практике: Управление калибровкой, 2-е издание
GAMP Good Practice Guide: Computerized GCP Systems & Data	Руководство по надлежащей практике GAMP: Компьютеризированные системы и данные GCP
GAMP Good Practice Guide: Global Info Systems Control & Compliance 2nd Edition	Руководство GAMP по надлежащей практике: Управление глобальными информационными системами и соответствие требованиям, 2-е издание
GAMP Good Practice Guide: GxP Compliant Laboratory Computerized Systems 2nd Edition	Руководство GAMP по надлежащей практике: Лабораторные компьютеризированные системы, соответствующие требованиям GXP, 2-е издание
GAMP Good Practice Guide: GxP Process Control Systems 2nd Edition	Руководство GAMP по надлежащей практике: Системы управления процессами GxP, 2-е издание
GAMP Good Practice Guide: IT Infrastructure Control and Compliance 2nd Edition	Руководство GAMP по надлежащей практике: Контроль и соответствие ИТ-инфраструктуры, 2-е издание
GAMP Good Practice Guide: Manufacturing Execution Systems	Руководство GAMP по надлежащей практике: Системы управления производством
GAMP Good Practice Guide: Operation of GxP Computerized Systems	Руководство GAMP по надлежащей практике: Эксплуатация компьютеризированных систем GxP
GAMP Good Practice Guide: Regulated Mobile Applications	Руководство по надлежащей практике GAMP: Регулируемые мобильные приложения
GAMP Good Practice Guide: Testing GxP Systems 2nd Edition	Руководство по надлежащей практике GAMP: Тестирование систем GxP, 2-е издание
GAMP RDI (Records and Data Integrity) Good Practice Guide: Data Integrity — Key Concepts	Руководство по надлежащей практике GAMP RDI (записи и целостность данных): Целостность данных — ключевые концепции
GAMP RDI (Records and Data Integrity) Good Practice Guide: Data Integrity — Manufacturing Records	Руководство по надлежащей практике GAMP RDI (записи и целостность данных): Целостность данных — производственные записи
GAMP RDI (Records and Data Integrity) Good Practice Guide: Data Integrity by Design	Руководство по надлежащей практике GAMP RDI (записи и целостность данных): Целостность данных в дизайне

Руководства по надлежащей практике (Good Practice Guides – GPGs)

Руководства по надлежащей практике (GPG) отражают текущие нормативные ожидания и передовой опыт, помогают сузить толкование нормативных стандартов для повышения соответствия и качества, эффективности и сокращения затрат. Обычно они сосредотачиваются на вопросе: «как».

Good Practice Guide: Assessing Particulate Containment 2nd Edition	Руководство по надлежащей практике: Оценка удержания твердых частиц, 2-е издание
Good Practice Guide: Asset Management	Руководство по надлежащей практике: Управление активами
Good Practice Guide: Booklet Labels	Руководство по надлежащей практике: этикетки-буклеты
Good Practice Guide: C&Q of Pharma Water & Steam Systems 2nd Edition	Руководство по надлежащей практике: Подходы к вводу в эксплуатацию и квалификации фармацевтических систем обеспечения водой и паром, 2-е издание
Good Practice Guide: Clinical Supply Systems	Руководство по надлежащей практике: Системы снабжения клиник
Good Practice Guide: Cold Chain Management	Руководство по надлежащей практике: Управление холодовой цепью
Good Practice Guide: Comparator Management	Руководство по надлежащей практике: Управление компараторами (процессами сравнения)
Good Practice Guide: Controlled Temperature Chamber Mapping & Monitoring	Руководство по надлежащей практике: Картирование и мониторинг камер с контролируемой температурой
Good Practice Guide: Critical Utilities GMP Compliance How to Be Compliance and Ready to Provement	Руководство по надлежащей практике: Соответствие требованиям GMP для критических инженерных сетей, как соответствовать требованиям и быть готовыми к доказательству
Good Practice Guide: Decommissioning Pharma Equipment & Facilities	Руководство по надлежащей практике: Вывод из эксплуатации фармацевтического оборудования и инженерных объектов
Good Practice Guide: Development of Investigational Therapeutic Biological Products	Руководство по надлежащей практике: Разработка исследовательских терапевтических биологических продуктов

Good Practice Guide: Equipment Reliability	Руководство по надлежащей практике: Надежность оборудования
Good Practice Guide: Good Engineering Practice	Руководство по надлежащей практике: Надлежащая инженерная практика
Good Practice Guide: Harmonizing the Definition and Use of NIMPs (Non-Investigational Medicinal Products)	Руководство по надлежащей практике: согласование определения и использования НИМП (неисследованных лекарственных (медицинских) препаратов, препарат, не имеющий статуса исследуемого; зарегистрированный препарат, назначаемый пациентам в ходе клинического исследования)
Good Practice Guide: Heating, Ventilation, & Air Conditioning (HVAC, Heating, Ventilation, and Air Conditioning)	Руководство по надлежащей практике: Отопление, вентиляция и кондиционирование воздуха (HVAC)
Good Practice Guide: HVAC (Heating, Ventilation, and Air Conditioning) & Process Equipment Air Filters	Руководство по надлежащей практике: Отопление, вентиляция и кондиционирование воздуха. Воздушные фильтры для технологического оборудования
Good Practice Guide: Interactive Response Technology	Руководство по надлежащей практике: Технология интерактивного реагирования
Good Practice Guide: Knowledge Management in the Pharmaceutical Industry	Руководство по надлежащей практике: Управление знаниями в фармацевтической отрасли
Good Practice Guide: Maintenance 2nd Edition	Руководство по надлежащей практике: Техническое обслуживание, 2-е издание
Good Practice Guide: Management of Engineering Standards	Руководство по надлежащей практике: Управление инженерными стандартами
Good Practice Guide: Operations Management	Руководство по надлежащей практике: Управление операциями
Good Practice Guide: Ozone Sanitization of Pharma Water Systems	Руководство по надлежащей практике: Дезинфекция фармацевтических систем водоснабжения с помощью озона
Good Practice Guide: Packaging, Labeling, & Warehousing Facilities	Руководство по надлежащей практике: Упаковка, маркировка и складские помещения
Good Practice Guide: Process Gases	Руководство по надлежащей практике: Технологические газы

Good Practice Guide: Process Validation	Руководство по надлежащей практике: Валидация процесса
Good Practice Guide: Project Management for Pharmaceutical Industry	Руководство по надлежащей практике: Управление проектами в фармацевтической промышленности
Good Practice Guide: Quality Lab Facilities	Руководство по надлежащей практике: Обеспечение качества лабораторий
Good Practice Guide: Sampling Pharma Water, Steam, & Process Gases	Руководство по надлежащей практике: Отбор проб воды, пара и технологических газов
Good Practice Guide: Single-Use Technology	Руководство по надлежащей практике: Технология одноразового использования
Good Practice Guide: Technology Transfer 3rd Edition	Руководство по надлежащей практике: Трансфер технологий, 3-е издание

Практические руководства

Руководства предлагают практические советы по регуляторным инициативам, рекомендуя эффективные и рентабельные подходы, технологические достижения, обеспечивая при этом соблюдение нормативных требований. Обычно они сосредотачиваются на вопросе: «что», но могут также предоставить некоторую информацию о реализации.

Guide: Biopharmaceutical Process Development & Manufacturing	Руководство: Разработка биофармацевтических процессов и производство
Guide: Cleaning Validation Lifecycle — Applications, Methods, & Controls	Руководство: Жизненный цикл валидации очистки — приложения, методы и средства управления

Руководства по внедрению жизненного цикла качества продукции (Product Quality Implementation Lifecycle — PQLI)

Руководства PQLI предоставляют информацию по реализации руководств Международного совета по гармонизации (ICH).

PQLI Guide: Part 1 — Product Realization using QbD (Quality by design): Concepts & Principles	Руководство PQLI, часть 1: Создание продукции с использованием подхода QbD (качественного проектного решения): концепции и принципы
---	---

PQLI Guide: Part 2 — Product Realization using QbD (Quality by design): Illustrative Example	Руководство PQLI, часть 2: Создание продукции с использованием принципа QbD (качественного проектного решения): иллюстративный пример
PQLI Guide: Part 3 — Change Management System	Руководство PQLI, часть 3: Система управления изменениями
PQLI Guide: Part 4 — Process Performance & Product Quality Monitoring System	Руководство PQLI, часть 4: Система мониторинга параметров процесса и качества продукции

Руководства по улучшению качества лекарственных средств (Advancing Pharmaceutical Quality – APQ)

Данная серия руководств (к публикации запланировано 4 руководства) является частью новейшей инициативы ISPE «Улучшение качества лекарственных средств» (APQ), комплексной программы оценки и повышения качества управления в организации.

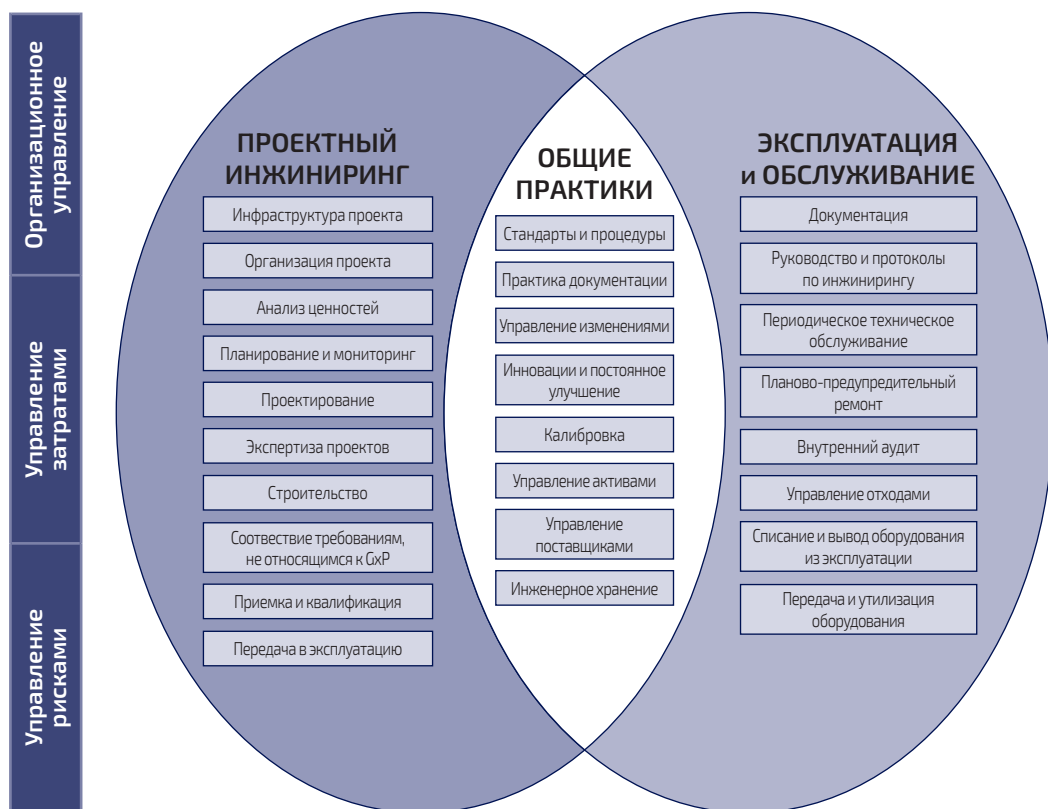
Программа APQ, основанная на модели фармацевтической системы качества (ФСК), включенной в ICH Q10, представляет собой отраслевой подход, направленный на повышение качества фармацевтической продукции.

APQ Guide: Corrective Action & Preventive Action (CAPA) System	Руководство APQ: Система корректирующих и предупреждающих действий (CAPA)
APQ Guide: Management Responsibilities & Review (MRR)	Руководство APQ: Ответственность и анализ со стороны руководства

Собственно аббревиатура GEP начала применяться широко в начале 2000-х годов преимущественно в фармацевтической отрасли как продолжение концепции надлежащих практик GxP (GMP, GDP и др.).

Общие принципы надлежащей инженерной практики (GEP) изначально были структурированы в руководстве ISPE («Руководство по надлежащей практике: надлежащая инженерная практика»), которое было издано в 2008 г. Данное руководство дает представление о жизненном цикле инженерных объектов от инжиниринга, разработки концептуального проекта вплоть до вывода объекта из эксплуатации. Охват и взаимосвязь принципов GEP иллюстрируются в руководстве ISPE при помощи следующей схемы (см. рисунок).

В рамках GLP-PLANET II в [докладе руководителя группы компаний «Виалек», ведущего аудитора Европейской организации качества \(ЕОQ\), аккредитованного](#)



Охват и взаимосвязь принципов GEP (перевод выполнили Спицкий О.Р., Александров А.В., 2013).

консультанта Фармакопеи США (USP) Александра Владимировича Александрова³ были перечислены ключевые моменты GEP:

- профессиональное и компетентное управление проектами (процессы, методы и персонал);
- слаженный и структурированный проект, закупки у надежных поставщиков, реализация проекта и бесппроблемная сдача-приемка;
- понимание и корректное восприятие:
 - потребностей производства в последующей эксплуатации производственных систем;
 - законодательных требований в отношении безопасности продукта, здоровья персонала и окружающей среды;
 - признанных отраслевых и общесистемных международных стандартов, производственных практик и лучшего опыта;

³ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/aleksandrov-a.v..pdf>

- надлежащая документация по действующему производству и техническому обслуживанию и доказательство соответствия действующим правилам и принципам.

Требования к инженерным объектам начали развиваться с первых версий GMP и закономерно, что проектирование и обслуживание объектов, обеспечивающих фармацевтическое производство, рассматриваются в руководствах ISPE более детально, в то время как требования к техническому обеспечению указываются в GLP значительно реже и недостаточно подробно. При этом объекты, в рамках которых применяются принципы GLP, чрезвычайно разнообразны и включают лаборатории различного назначения (химико-аналитические, технологические, микробиологические, клинические, патоморфологические и др.).

Начальник отдела инжиниринга и проектирования ФБУ «ГИЛС и НП» [Игорь Всеволодович Фальковский в докладе «Особенности взаимодействия заинтересованных сторон при создании контрольных и исследовательских лабораторий»](#)⁴ рассмотрел управление взаимодействием заинтересованных сторон при организации лабораторий на основе надлежащей инженерной практики (GEP) как системы инженерного менеджмента, который призван обеспечить выработку оптимальных и экономически эффективных решений для соответствия требованиям заказчика и применимым регуляторным требованиям в данной области:

- Распоряжение Правительства РФ №2067-р от 8 ноября 2013 г. «Об утверждении перечня документов в области стандартизации» (с изменениями на 26 апреля 2017 г.);
- Постановление Правительства РФ №1227 от 20 сентября 2019 г. «О признании и об оценке соответствия испытательных лабораторий (центров) принципам GLP, соответствующим принципам GLP ОЭСР»;
- Решение Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения ЛС».

Также И.В. Фальковский осветил этапы реализации проекта лаборатории и работу проектной команды и рассказал о проектах, разработанных Отделом инжиниринга и проектирования ФБУ «ГИЛС и НП».

Отдельного рассмотрения требуют вопросы проектирования и обслуживания объектов лабораторного животноводства.

Вопросы, связанные с проектированием вивариев, были [рассмотрены Даниилом Валерьевичем Петровым, технологом-проектировщиком компании Фармбиолайн](#)⁵:

1. Основные принципы в организации технологии в виварии.
2. Зачем нужно реализовывать принципы GLP в виварии.
3. Какие изменения в технологию вносит GLP.
4. Что дает организация вивария по GLP.
5. Принципы организации технологических процессов.
6. Этапы разработки и реализации проекта вивария.
7. Актуальные правовые вопросы и нестыковки при организации технологии в виварии.

⁴ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/falkovskij-i.v..pdf>

⁵ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/petrov-d.v..pdf>

Отдельно Д. В. Петров рассмотрел российскую нормативную базу в отношении организации вивариев:

- СП 2.2.1.3218–2014 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» (№ 51, утверждено 29.08.14);
- Руководства по содержанию и использованию лабораторных животных. 8-е изд. Пер. с англ. Под ред. И. В. Белозерцевой, Д. В. Блинова, М. С. Красильщиковой. — М.: ИРБИС, 2017;
- Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22.09.10. по охране животных, используемых в научных целях (Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22Sep2010 on the protection of animals used for scientific purposes);
- ГОСТ 33215–2014. Правила оборудования помещений и организации процедур;
- ГОСТ 33216–2014. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами;
- ГОСТ 33217–2014. Правила содержания и ухода за лабораторными хищными млекопитающими;
- ГОСТ 33218–2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за нечеловекообразными приматами;
- ГОСТ 33219–2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за рыбами, амфибиями и рептилиями.
- ГОСТ 31884–2012. Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Соответствие поставщиков испытательного центра Принципам GLP.
- ГОСТ 33044–2014. Принципы надлежащей лабораторной практики.

Эти же вопросы поднимались годом ранее на конференции GLP-PLANET I (2020) генеральным директором ООО «Фармбиолайн» Андреем Святославовичем Старовойтовым, и отчасти рассмотрены в статье М. Н. Макаровой (2019).

Д. В. Петровым были обсуждены состав помещений в виварии, зонирование на «чистые» и «грязные» помещения, поточность перемещения персонала, животных, кормов и подстилочных материалов, чистого и грязного инвентаря, оборудования, отходов жизнедеятельности животных, медицинских отходов и пр.

При этом нельзя забывать, что в виварии располагаются не только животные, но и рабочие места сотрудников и, следовательно, виварий относится к общественным, а также к административным и бытовым зданиям (СП 44.13330.2011 «Административные и бытовые здания»). При этом проект и эксплуатация должны удовлетворять:

- СП 118.13330.2012 «Общественные здания и сооружения»;
- СП 44.13330.2011 «Свод правил. Административные и бытовые здания. Актуализированная редакция СНиП 2.09.04–87 (с Поправкой, с Изменениями № 1, 2, 3)»;
- СанПиН 2.1.3684–21 «Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению населения, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий».

Работа с проектом вивария начинается с постановки следующих задач:

- План участка/здания/части здания (актуальный), отведенного для размещения вивария. Возможность организации подъездов к зданию.
- Видовой состав лабораторных животных. Планируемое количество одновременно содержащихся животных каждого вида с указанием статуса здоровья.
- Планируемые исследования. Примерный объем работ.
- Планируется ли работа на животных с патогенными биологическими агентами, каких групп?
- Особенности материалов, применяемых в работе (ПБА, цитостатики, радиоактивные вещества или др.).
- Планируется ли разведение животных в рамках эксперимента, каких видов и какое количество животных планируется воспроизводить в год?
- Необходимое количество манипуляционных, операционных, прозекторских, процедурных, диагностических кабинетов. Количество, площади (если есть особые требования к площади), назначение по каждому указанному помещению.

В соответствии с этими задачами может потребоваться дополнительно учесть требования:

- ГОСТа Р ИСО 14644-1-2017 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды»;
- ГОСТа Р 56640–2015 «Чистые помещения. Проектирование и монтаж. Общие требования».

Д. В. Петров подчеркнул наличие следующих «несстыковок» в нормативных документах:

1. Температурные диапазоны содержания животных и диапазоны допустимой влажности очень сильно отличаются в разных документах:

- СП. 2.2.1.3218–14, п. 3.3. В помещениях по обслуживанию и содержанию животных температура воздуха обеспечивается в пределах 20–26 °С (для мышей, крыс, песчанок, морских свинок), 16–22 °С (для кроликов).
- ГОСТ 33216–2014, п. 4.2.3. Грызуны содержатся при температуре 20–24 °С, относительной влажности в диапазоне от 45 до 65 %, а песчанки — от 35 до 55 %.
- РД-АПК. 3.10.02.02–09, п. 3.5. Диапазоны температур содержания животных (грызуны от 18 до 22 °С, кролики от 15 до 18 °С).

Аналогичные вопросы были рассмотрены и в [докладе Евгении Дмитриевны Бондаревой «Влияние отклонения влажности воздуха на здоровье лабораторных животных. Оценка риска»](#)⁶, где в результате мониторинга показателя влажности в течение года на нескольких видах грызунов и мини-пигах было установлено, что риски влияния на здоровье экспериментальных животных минимальны, но требуют непрерывного мониторинга.

Вопросы при изменении показателей температурного режима в помещениях содержания лабораторных грызунов недавно были затронуты в работах Дилары

⁶ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/bondareva-e.d..pdf>

Рафаеловны Каргопольцевой и соавт. (2019 а, б), в которых небольшие отклонения температуры от установленных режимов (снижение до 17 °С и повышение до 30 °С) не оказывали существенного воздействия на клиническое состояние животных и не влияли на биохимические и гематологические показатели крови.

2. Материалы внутренней отделки

- ГОСТ 33215–2014, п. 3.2.1. Полы должны иметь гладкую, водонепроницаемую, нескользкую и легко поддающуюся влажной уборке поверхность, устойчивую к повреждениям стеллажами и другим тяжелым оборудованием. Потолки и стены должны быть устойчивы к повреждениям, иметь гладкую, водонепроницаемую и легко поддающуюся мойке поверхность.
- СП. 2.2.1.3218–14, п. 3.1. Потолки, стены и полы всех помещений должны быть гладкими, водонепроницаемыми, без нарушения целостности, признаков поражения грибом.
- РД-АПК. 3.10.02.02–09, п. 3.2. Стены вышеперечисленных помещений... должны быть покрыты глазурованной плиткой. Потолки в указанных помещениях, а также стены и потолки в остальных помещениях и коридорах окрашиваются масляной краской.

3. Характер размещения животных

- ГОСТ 33215–2014, п. 3.2.3. Несовместимые виды животных, например, хищники и жертвы или животные с различными требованиями к среде обитания не должны содержаться в одном помещении. Хищники и жертвы должны содержаться за пределами видимости, слышимости или распространения запахов друг друга.
- ГОСТ 33044–2014, п. 3.3.1.2. Помещения должны быть спланированы таким образом, чтобы было обеспечено максимально изолированное проведение каждого исследования различных видов.
- РД-АПК. 3.10.02.02–09, п. 2.1... помещения для содержания подопытных животных (отдельные для каждого вида) или (по согласованию с органами государственного ветеринарного и санитарного надзора) разделенные на секции по видам животных.

4. Порядок обращения с отходами

- СанПиН 2.1.3684–21, п. 157. Отходы, инфицированные и потенциально инфицированные микроорганизмами 3–4-й группы патогенности (эпидемиологически опасные отходы, далее — класс Б), в том числе: материалы и инструменты, предметы, загрязненные кровью и (или) другими биологическими жидкостями... Отходы от деятельности в области использования возбудителей инфекционных заболеваний 1–2-й группы (исправлено) патогенности, а также в области использования генно-инженерно-модифицированных организмов в медицинских целях (эпидемиологически опасные отходы, далее — класс В), в том числе:... отходы вивария...
- Постановление Правительства Российской Федерации от 4 июля 2012 г. № 681 «Об утверждении критериев разделения медицинских отходов на классы по степени их эпидемиологической, токсикологической,

радиационной опасности, а также негативного воздействия на среду обитания». Критерием опасности медицинских отходов класса Б является инфицирование (возможность инфицирования) отходов микроорганизмами 3–4-й группы патогенности, а также контакт с биологическими жидкостями.

Также эти и другие проблемы обращения с отходами вивариев рассмотрены в работе Е. Д. Бондаревой (2020).

В 2020 г. в докладе директора Института экспериментальной медицины ФГБУ «НИИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России Михаила Михайловича Галагудза был проведен анализ инженерных систем вивария. К основным инженерным системам вивария он отнес:

- 1) систему вентиляции, обогрева и кондиционирования воздуха (HVAC);
- 2) диспетчеризацию инженерных систем и параметров микроклимата;
- 3) электроосвещение и силовое электрооборудование;
- 4) систему водоподготовки и водоочистки для поения животных и для технологического оборудования;
- 5) лифтовое оборудование и технологические подъемники;
- 6) отопление, водоснабжение и канализацию;
- 7) систему видеонаблюдения, интернет, телефонию;
- 8) систему контроля доступа, охранную и пожарную сигнализацию;
- 9) противопожарные мероприятия и оповещение людей при эвакуации.

М. М. Галагудза обратил внимание коллег на техническое обслуживание и особенности эксплуатации вивария, которые включают поддержание работоспособности инженерных систем (инженерная эксплуатация зданий) и работы по наладке и обслуживанию оборудования (техническая эксплуатация) и в результате функционирования обеспечивают продление срока службы зданий и сооружений, а также их инженерных систем. «Работа службы эксплуатации незаметна; заметно ее отсутствие!», — особо подчеркнул он в докладе.

Также М. М. Галагудза дал перечень автономных систем вентиляции для групп помещений вивария/питомника:

- «чистая» зона для помещений содержания животных;
- «чистая» зона для помещений операционного блока (забарьерный сектор);
- saniруемая зона — санпропускники;
- «грязная» зона вивария (коридоры, санузел, лифтовые холлы);
- моечное отделение;
- общелабораторные помещения;
- складские и технические помещения;
- санузлы и душевые;
- административные помещения и помещения общего назначения;
- система дымоудаления;
- отдельные вытяжные системы для работы с агрессивными или опасными химическими агентами.

М. М. Галагудза отметил, что высокие требования к функционированию инженерных систем предъявляются в рамках аккредитации по AAALAC (Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International), и продемон-

стрировал пример заполнения данных о функции системы вентиляции, обогрева и кондиционирования воздуха, рассказал об особенностях обогрева и охлаждения воздуха с целью поддержания оптимального микроклимата в помещениях содержания животных и удовлетворительного уровня влажности. Были освещены области применения отдельных вытяжных систем, это:

- патоморфология:
 - стол вырезки,
 - станция заполнения формалином,
 - шкаф хранения влажного архива;
- химическая лаборатория;
- генератор пара перекиси;
- автоматические CO₂-боксы для эвтанази;
- места использования газовой анестезии (нижний + верхний отвод);
- шкаф хранения летучих реагентов;
- шкаф хранения химических отходов (отработанные растворы и пр.).

Рассмотрены управление параметрами жизнеобеспечения животных, а также их контроль и снижение рисков.

Основная обеспокоенность при эксплуатации объектов лабораторного животноводства относится к электросиловому оборудованию и категории электроснабжения.

Категории надежности электроснабжения (ПУЭ-7 п. 1.2.17–1.2.21 «Категории электроприемников и обеспечение надежности электроснабжения»):

Электроприемники первой категории — электроприемники, перерыв электроснабжения которых может повлечь за собой опасность для жизни людей, угрозу для безопасности государства, значительный материальный ущерб, расстройство сложного технологического процесса, нарушение функционирования особо важных элементов коммунального хозяйства, объектов связи и телевидения. Электроприемники первой категории в нормальных режимах должны обеспечиваться электроэнергией от двух независимых взаимно резервирующих источников питания, и перерыв их электроснабжения при нарушении электроснабжения от одного из источников питания может быть допущен лишь на время автоматического восстановления питания.

Из состава электроприемников первой категории выделяется особая группа электроприемников, бесперебойная работа которых необходима для безаварийной остановки производства с целью предотвращения угрозы жизни людей, взрывов и пожаров. Для электроснабжения особой группы электроприемников первой категории должно предусматриваться дополнительное питание от третьего независимого взаимно резервирующего источника питания.

В качестве третьего независимого источника питания для особой группы электроприемников и в качестве второго независимого источника питания для остальных электроприемников первой категории могут быть использованы местные электростанции, электростанции энергосистем (в частности, шины генераторного напряжения), предназначенные для этих целей агрегаты бесперебойного питания, аккумуляторные батареи и т. п.

Электроприемники второй категории — электроприемники, перерыв электроснабжения которых приводит к массовому недоотпуску продукции, массовым

простоям рабочих, механизмов и промышленного транспорта, нарушению нормальной деятельности значительного количества городских и сельских жителей.

Электроприемники третьей категории — все остальные электроприемники, не подпадающие под определения первой и второй категорий.

В соответствии с этой классификацией на объектах животноводства:

- по I особой категории должны быть обеспечены операционные, питомник, слаботочное оборудование, лифтовое оборудование, аварийное освещение, автоматика вентиляции, пожарно-охранная сигнализация (дизель-генератор, переключение без паузы);
- по I категории — освещение, холодильное оборудование, климатические камеры, некоторое технологическое оборудование (два источника снабжения, переключение до 10 с);
- по II и III категориям — комплекс остальных электроприемников (один источник электропитания).

Вопросы контроля заданных технологических параметров в помещениях вивария были подняты в [докладе руководителя инженерной службы Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России Юрия Анатольевича Калинина «Создание автоматизированной системы диспетчеризации микроклимата чистой зоны SPF вивария»](#)⁷. Он поделился опытом внедрения автоматизированной системы диспетчеризации и обозначил решенные вопросы:

- сбор и хранение информации параметров микроклимата: помещений чистой зоны и операционных блоков, фармацевтических холодильников, криоохладильников и кормового холодильника;
- отображение картины микроклимата помещений чистой зоны;
- формирование отчетов по каждой локации за выбранный период;
- информирование о выходе параметров микроклимата за допустимые пределы посредством автоматического бота-информатора.

Также Ю. А. Калинин отметил, что при внедрении системы диспетчеризации необходимо учитывать:

- наличие резервных датчиков для быстрой замены;
- возможность отключения любого из датчиков без препятствий работе сети;
- резервное питание для датчиков и сервера, автоматическое резервное копирование базы данных;
- резервный сервер на случай выхода из строя основного;
- валидацию для сертификации по стандартам GLP.

Ранее на конференции в 2020 г. GLP-PLANET I были рассмотрены вопросы квалификации инженерных сетей. В своем докладе директор ООО «Лаборатория валидации» Олег Игоревич Алешкович дал рекомендации для проведения квалификационных испытаний, указал на объекты валидации, подробно остановился на этапах квалификационных испытаний.

Отдельно О. И. Алешкович рассказал о целостности данных и соответствии их принципам ALCOA+ в компьютеризированных системах (КС) как неотъем-

⁷ https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/kalinin_yurij.pdf

лемой части валидации программного обеспечения. Рассмотрел жизненный цикл данных и их архивирование и уничтожение. Он назвал в качестве основных мероприятий по валидации КС следующие:

- документирование спецификаций конфигурации системы;
- ограничение параметров конфигурации безопасности для системных администраторов независимым персоналом;
- отключение параметров конфигурации, позволяющих перезаписывать и повторно обрабатывать данные без возможности отслеживания;
- ограничение доступа и применение штампов времени/даты.

О.А. Алешкович выразил уверенность, что выполнение принципов обеспечения целостности данных ALCOA+ и валидации КС в целом гарантирует, что события и данные в системе должным образом задокументированы и могут использоваться для принятия обоснованных решений.

Тематику валидации КС в своем докладе продолжил IT специалист ФГБУН ИТ ФМБА России Алексей Валерьевич Яцеленко в ходе конференции GLP-PLANET I (2020), прежде всего предложив разобраться с определением КС — это программно-аппаратный комплекс, предназначенный для выполнения определенной функции или группы функций.

В состав КС обычно входит:

- оборудование;
- программное обеспечение;
- периферийные устройства;
- персонал, определение уровней доступа;
- документация, например, руководства и стандартные операционные процедуры (СОП).

Процесс валидации дает документальное свидетельство, позволяющее заключить с высокой степенью уверенности, что КС работает, как определено спецификациями, а также в соответствии с нормативными требованиями.

А.В. Яцеленко познакомил коллег с категориями КС, определенными в GAMP 5 Guide: Compliant GxP Computerized Systems (**см. таблицу**).

Также он познакомил слушателей с этапами и критериями валидации компьютеризированных систем в организации, начиная с разработки валидационного мастер-плана (Validation Master Plan), документа, в котором представлены перечень систем, подлежащих валидации, сроки и должностные лица, ответственные за каждый этап валидации данной системы.

99% ошибок компьютера сидит в полуметре от монитора



Определения в Руководстве GAMP 5: Соответствующие компьютеризированные GxP-системы
(GAMP 5 Guide: Compliant GxP Computerized Systems)

Категория. Тип	Пример	Действия
1.1. ПО (программное обеспечение) высокого уровня	Операционные системы; сервера, сервера баз данных; средства статистической обработки; офисные пакеты; электронные таблицы и пр.	Задokumentировать версию ПО и операционной системы; проверить при установке (эксплуатации); функциональность проверяется при тестировании приложения
1.2. Средства обеспечения работоспособности компьютеризованной системы	Службы обновления ПО; системы управления локальной сетью; безопасность доступа; антивирусные системы; службы обновления ПО	Задokumentировать версию ПО; необходима проверка на работоспособность, управляемость
2. FirmWare (прошивки, драйвера)	Микропрограмма, ПО в аппаратных устройствах	Задokumentировать версию (при наличии)
3. Неконфигурируемое ПО	Стандартное ПО для решения различных процессов без возможности видоизменять под потребности организации	Необходимо проведение URS; FS не обязательно; разработать СОП и программу по обучению персонала; проверить правильность имени и версии пакета ПО
4. Конфигурируемое ПО	DCS — распределенная система управления (Distributed Control System); диспетчерское управление; сбор данных, например пакет SCADA; LIMS — система управления лабораторной информацией (ЛИС — лабораторная информационная система)	Проверка правильности установки, версии ПО; тесты, основанные на оценке рисков; проверка функциональности; подготовка персонала; СОП; проверка соответствия требованиям URS
5. Самостоятельно разработанное специальное ПО	Система, разрабатываемая под заказ сторонними организациями либо собственным IT-отделом. По возможности провести аудит поставщика ПО. Если отсутствует документальная система качества для контроля разработки ПО, поставщик (IT-отдел) должен руководствоваться GAMP (Good Automated Manufacturing Practice, Надлежащая практика автоматизированного производства)	Проверка правильности установки, версии ПО; анализ программного кода, если необходимо; тесты, основанные на оценке рисков; проверка функциональности; подготовка персонала; тестирование сборки модулей программы, если таковые есть; СОП; проверка соответствия требованиям URS

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бондарева Е. Д. Надлежащее обращение с биологическими и медицинскими отходами вивариев. *Лабораторные животные для научных исследований*. — 2020. — № 1. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2020-01-01>.
2. Каргопольцева Д. Р., Макарова М. Н., Зуева А. А., Кильдибеков К. Ю. Оценка потенциальных рисков, возникающих при снижении температуры содержания лабораторных животных за пределы рекомендованных диапазонов по влиянию на основные биологические показатели // *Лабораторные животные для научных исследований*. — 2019а. — № 4. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2019-04-02>.
3. Каргопольцева Д. Р., Крышень К. Л., Макарова М. Н., Кательникова А. Е., Зуева А. А., Матичин А. А., Гайдай Д. С. Оценка потенциальных рисков, возникающих при повышении температуры содержания лабораторных животных (мыши, крысы, морские свинки) за пределы рекомендованных диапазонов: влияние на основные биологические показатели // *Лабораторные животные для научных исследований*. — 2019б. — № 3. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2019-03-09>.
4. Макарова М. Н. Аудит доклинического центра: система координат. *Лабораторные животные для научных исследований*. — 2019. — № 1. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2019-01-05>.
5. Спицкий О. Р., Александров А. В. Надлежащая инженерная практика (GEP). — URL: <http://www.vialek.ru/press/articles/665/> (дата обращения 07.2021 г.).

Профессиональная подготовка специалистов в области доклинических исследований

<https://doi.org/10.29296/978-5-7724-0177-4-s6>

С. В. Гущина^{1, 2}, Д. Ю. Ивкин¹, В. С. Попов³, Я. Г. Торопова⁴, С. В. Ходько²

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский Государственный химико-фармацевтический университет»
Минздрава России,

² АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»,

³ ФФМ МГУ, Rus-LASA,

⁴ ФГБУ «НМИЦ им В. А. Алмазова» Минздрава России

В настоящий момент профессиональная подготовка специалистов неразрывно связана с принципом профессиональных стандартов. Профессиональный стандарт — характеристика квалификации, необходимой работнику для осуществления определенного вида профессиональной деятельности, в том числе выполнения определенной трудовой функции.

Впервые попытка внедрить профессиональные стандарты, соответствующие международным требованиям, была предпринята в 1997 г. в рамках Программы социальных реформ в Российской Федерации на период 1996–2000 гг., утвержденной Постановлением Правительства РФ от 26.02.1997 № 222. Однако до 2006 г. к этому вопросу не возвращались. Только после появления Национального агентства развития квалификаций был разработан первый макет профессионального стандарта. Следующий подход к проблеме был предпринят только в 2012 г., когда был утвержден план разработки профессиональных стандартов на 2012–2015 гг. и принят соответствующий Приказ № 565 «Об утверждении плана-графика подготовки профессиональных стандартов в 2013–2014 годах». Также специалистами Министерства труда был подготовлен и утвержден новый макет профессионального стандарта и выработаны нормативные документы и методические рекомендации. В результате этих действий к 30 октября 2013 г. Министерством труда и социальной защиты РФ были утверждены первые три профессиональных стандарта. Однако темпы создания новых профессиональных стандартов были признаны неудовлетворительными и в 2014 г. появился «Комплексный план мероприятий по разработке профессиональных стандартов, их независимой профессионально-общественной экспертизе и применению

на 2014–2016 годы» (утвержденный Постановлением Правительства № 487-р) и Указ о создании Национального совета профессиональных квалификаций при Президенте РФ. Национальный совет осуществляет подготовку и реализацию стратегии развития национальной системы квалификаций в стране. В настоящее время количество профессиональных стандартов продолжает расти, охватывая все отрасли российской экономики и социальной сферы. На сегодняшний день разработано и утверждено 1417 профессиональных стандартов (Селентьева Д. О., Зиганшина Д. Г., 2018; Архипова Н. И., Седова О. Л., 2014).

Обязательность применения профессиональных стандартов

В 2011 г. понятие «профессиональный стандарт» было закреплено в Трудовом кодексе. С 2016 г. работодатели были обязаны применять профессиональные стандарты, если требования к квалификации, которая необходима сотруднику для выполнения определенной трудовой функции, установлены Трудовым кодексом, федеральными законами или иными нормативно-правовыми актами (Федеральный закон от 2 мая 2015 г. № 122 — ФЗ). Подобная формулировка не дает прямого ответа на вопрос о необходимости внедрения системы профессиональных стандартов в конкретной организации.

На самом деле требования профессионального стандарта являются обязательными в двух случаях. Во-первых, если по данной должности или профессии работнику положены льготы, ограничения или компенсации. Во-вторых, если Трудовой кодекс РФ, федеральный закон или иной нормативный правовой акт устанавливают требования к квалификации, необходимой работнику для выполнения определенной трудовой функции.

Так, ряд организаций, в частности государственные внебюджетные фонды РФ, государственные и муниципальные учреждения, государственные и муниципальные унитарные предприятия, государственные корпорации, должны применять профессиональные стандарты в отношении требований к квалификации работников.

В настоящий момент отсутствует полный перечень должностей, для которых эти требования обязательны. Перед внедрением профессиональных стандартов необходимо тщательно изучить нормативные акты по определенной должности или профессии. На основании этого можно сформировать перечень должностей и профессий, по которым профессиональные стандарты обязательны. Этот перечень необходимо регулярно пересматривать, основываясь на актуальных изменениях нормативных документов. Так, требования к квалификации установлены для медиков и фармацевтов, это означает, что если для медицинской или фармацевтической должности существует профессиональный стандарт, то он обязателен для организации. Для тех профессий, которые не входят в этот перечень, профессиональные стандарты носят рекомендательный характер. В таких случаях организация может использовать профессиональные стандарты как рекомендации для того, чтобы определить наименования должностей, трудовые функции работников, требования к их образованию и опыту работы (Реестр профессиональных стандартов..., Хронова И. А., 2020).

Уровни квалификации

Одной из ключевых особенностей профессиональных стандартов является введение уровней квалификации. Они обеспечивают международную и межотраслевую сопоставимость квалификаций работников. Уровни квалификации обобщают требования к работникам в отношении широты полномочий и ответственности, характера умений и знаний, требований к образованию и достижению квалификации каждого уровня (Серебренникова М.С. и соавт., 2017).

В системе профессиональных стандартов принято 9 уровней квалификации:

1. Выполнение стандартных заданий и применение элементарных фактических знаний. Для получения такой квалификации достаточно инструктажа и опыта работы в рамках данной квалификации.
2. Выполнение стандартных задач с применением специальных знаний. Для получения данной квалификации необходимы начальное профессиональное образование и опыт работы.
3. Выполнение стандартных и типовых задач с пониманием их методических и технологических основ и возможностей самостоятельной корректировки действий. Для данной квалификации необходимо получение профессионального образования или прохождение программ переподготовки.
4. Умение самостоятельного планировать и решать практические задачи, а также руководить группой сотрудников. Для данной квалификации предъявляется требование к образованию не ниже среднего профессионального и прохождение программы повышения квалификации.
5. Является первым из высших уровней квалификации. Работник должен решать задачи с применением проектирования, уметь руководить группой сотрудников и нести ответственность за результат работы этой группы. Для этого необходимы среднее профессиональное образование по специальности, а также прохождение дополнительных профессиональных программ и опыт работы.
6. Необходимо высшее образование по программе бакалавриата или среднее специальное образование. Предполагает самостоятельную работу или работу по управлению группой людей. На данном уровне следует использовать профессиональные и инновационные подходы.
7. Владение навыками управления и стратегического планирования и управления большим количеством персонала. Для этого уровня характерны требования специалитета или магистратуры по определенному профилю.
8. Способность сотрудника создавать новые знания межотраслевого и междисциплинарного характера. Для данного уровня к высшему образованию добавляется требование ученой степени и опыта работы.
9. Уровень, необходимый для масштабной научной деятельности, работник должен создавать новые фундаментальные знания межотраслевого и междисциплинарного характера, определять стратегии управления крупными технологическими, экономическими и социальными процессами. Этот уровень также требует наличия ученой степени и значительного опыта работы.

Порядок создания профессионального стандарта

Если для определенного вида профессиональной деятельности важно систематизировать требования, определить уровень его квалификации и создать основу для требований к профессиональной подготовке, то работодатель вправе самостоятельно разработать проект профессионального стандарта. Разработку необходимо осуществлять в соответствии со следующими нормативными документами:

- Постановление Правительства РФ от 22 января 2013 г. № 23 «О правилах разработки, утверждения и применения профессиональных стандартов».
- Приказ Минтруда России от 12.04.13 № 147н «Об утверждении макета профессионального стандарта».
- Приказ Минтруда России от 12.04.13 № 148н «Об утверждении уровней квалификации в целях разработки проектов профессиональных стандартов».
- Приказ Минтруда России от 29.04.13 № 170н «Об утверждении методических рекомендаций по разработке профессионального стандарта».

После подготовки проекта профессионального стандарта его необходимо обсудить с представителями заинтересованных организаций, например профсоюзов, профессиональных сообществ. В ходе разработки должен быть подготовлен следующий комплект документов:

- а) проект профессионального стандарта;
- б) пояснительная записка к нему;
- в) сведения об организациях, принявших участие в разработке и согласовании профессионального стандарта;
- г) информация о результатах обсуждения проекта профессионального стандарта.

Одним из этапов принятия профессионального стандарта является проведение экспертизы проекта в Национальном совете при Президенте РФ по профессиональным квалификациям (Селентьева Д. О., Зиганшина Д. Г., 2018).

Вопросы профессиональной подготовки в области доклинических исследований

На II Международной научной конференции GLP-PLANET была проведена специализированная секция, посвященная проблемам профессиональной подготовки специалистов, связанных с проведением доклинических исследований (ДКИ). Актуальность этого вопроса крайне высока, так как ДКИ, являясь научной деятельностью, непосредственно направленной на здоровье и безопасность людей, должны проводиться высококвалифицированными исполнителями. Отдельно нужно отметить необходимость своевременного аудита и контроля за проведением ДКИ. Для обеспечения такого аудита также необходимы кадры, обладающие самыми современными знаниями в области нормативного регулирования, а также принципов проведения исследований.

Вопрос подготовки кадров может быть рассмотрен в нескольких направлениях. В первую очередь это обучение специалистов испытательных центров и подразделений, непосредственно осуществляющих проведение ДКИ. Для таких специалистов

обучение должно быть максимально полным и включать не только теоретические аспекты, но и в обязательном порядке получение практических навыков работы, в том числе с лабораторными животными, научным высокотехнологичным оборудованием и др. Отдельный аспект — подготовка специалистов — организаторов работы испытательных центров. Эта подготовка должна учитывать не только знания о современных подходах к проведению ДКИ, но и организационные вопросы, связанные с системой менеджмента предприятия, управлением качеством, стандартизацией, кадровыми ресурсами и подходами в области аккредитации.

Второе направление подготовки кадров заключается в обучении инспекторов, проводящих аудит с целью последующей аккредитации или сертификации исследовательских организаций. Основоплагающими условиями подготовки инспекторов являются непрерывная актуализация знаний в области нормативных требований и приобретение необходимой информации, касающейся принципов организации и проведения ДКИ.

Принципы подготовки исполнителей ДКИ

В первую очередь рассмотрим подготовку сотрудников научного испытательного центра, осуществляющего ДКИ. Для оценки потребности в обучении прежде всего нужно охарактеризовать минимально необходимое штатное расписание организации. Выделить основные задачи, выполняемые в ходе научной работы, определить необходимое количество и квалификацию специалистов. Так, в **таблице** представлены минимальный перечень задач, возможное наименование профстандартов, на которые можно ориентироваться при формулировании требований к специалистам испытательного центра, а также возможные наименования должностей и необходимый уровень компетенций. В нормативной документации существуют лишь требования к обязательному наличию руководителя исследования. В случае небольших научно-исследовательских подразделений руководитель исследования может



совмещать некоторые другие функции, а также передавать ряд задач в сторонние лаборатории, но в таком случае исследование становится мультицентровым и необходимо подтвердить квалификацию каждого из соисполнителей.

В данной таблице представлен только минимальный перечень. Однако проблемы, связанные с подготовкой кадров, актуальны для всех направлений доклинических исследований.

Необходимо также отметить высокие требования к уровню квалификации специалистов. С одной стороны, это можно объяснить необходимостью выполнять научные задачи специалистами высокого уровня, с другой — не дает

Возможный перечень специалистов, осуществляющих ДКИ

Задачи	Наименование соответствующего профстандарта	Возможные наименования должности	Требования к квалификации
Организация и проведение исследования	Специалист по промышленной фармации в области исследований лекарственных средств	Руководитель научно-исследовательской лаборатории, руководитель/ директор центра научно-исследовательских разработок, начальник центральной заводской лаборатории	7-й уровень
Обеспечение здоровья лабораторных животных	Ветеринарный врач	Ветеринарный врач	7-й уровень
Обеспечение ухода за животными и проведение манипуляций с ними	Ветеринарный фельдшер	Ветеринарный фельдшер	5-й уровень
Разведение животных	Специалист по зоотехнии	Главный зоотехник	7-й уровень
Подготовка исследуемых объектов	Провизор	Провизор, провизор-технолог	7-й уровень
Анализ биохимических и гематологических показателей	Специалист в области клинической лабораторной диагностики	Врач клинической лабораторной диагностики	7–8-й уровень
Анализ патоморфологических и гистологических показателей	Врач-патологоанатом	Врач-патологоанатом	8-й уровень
Обеспечение и контроль качества	Специалист по промышленной фармации в области обеспечения качества лекарственных средств	Специалист/инженер по качеству, менеджер по качеству, специалист по управлению рисками для качества	6–7-й уровень

возможности подготовить таких специалистов, так как в профстандартах отсутствует возможность создания системы поэтапного профессионального роста.

Нынешнее состояние подготовки кадров

Для подготовки научных кадров в России предусмотрен такой вид обучения, как аспирантура. С 1 сентября 2013 г. (со дня вступления в силу Федерального закона от 29 декабря 2012 г. № 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации») аспирантура отнесена к 3-му уровню высшего образования — подготовка кадров высшей квалификации. По окончании обучения в аспирантуре обучающемуся присваивается квалификация «исследователь» или «преподаватель-исследователь».

Выпускник, освоивший программу аспирантуры, должен иметь следующие универсальные компетенции:

- способность к критическому анализу и оценке современных научных достижений, генерированию новых идей при решении исследовательских и практических задач, в том числе в междисциплинарных областях;
- способность проектировать и осуществлять комплексные исследования, в том числе междисциплинарные, на основе целостного системного научного мировоззрения с использованием знаний в области истории и философии науки;
- готовность участвовать в работе российских и международных исследовательских коллективов по решению научных и научно-образовательных задач;
- готовность использовать современные методы и технологии научной коммуникации на государственном и иностранном языках;
- способность планировать и решать задачи собственного профессионального и личностного развития.

Однако, по данным института статистических исследований и экономики знаний, по основным показателям деятельности аспирантуры за последние 10 лет наблюдается существенное снижение как количества поступающих в аспирантуру, так и эффективности их подготовки (см. рисунок). Подобная тенденция особенно в сочетании с высокими требованиями, предъявляемыми к научным специалистам, в скором времени неизбежно приведет к «кадровому голоду» во всех отраслях научной деятельности.

Подготовка кадров для проведения доклинических исследований

Если рассматривать вопрос подготовки именно специалистов в области ДКИ, то в настоящий момент их не готовит ни одно учебное заведение ни высшего, ни среднего образования.

Участники конференции отмечали, что это вызывает много сложностей как с подготовкой кадров, так и непосредственно с проведением исследований. Одной из проблем является отсутствие общности терминологии, что не просто затрудняет коммуникацию между специалистами, но может привести к ошибкам в планировании и проведении исследования. Вторая существенная проблема — отсутствие обязательной аттестации и сертификации отдельных специалистов, а не только центров.



Основные показатели (тыс. человек) деятельности аспирантуры (Нефедова А., Юдин И., 2020)

Таким образом, подготовка кадров является полностью зоной ответственности руководителей доклинических центров, которые на сегодняшний день вынуждены самостоятельно не только разрабатывать программы обучения для своих специалистов, но и определять необходимый уровень их квалификации.

Наибольшую долю обучения специалистов, занятых в проведении ДКИ, в настоящий момент занимает внутренняя стажировка, что, несомненно, полезно и позволяет проводить ее непрерывно и без отрыва от трудовой деятельности, но не может быть аккредитована и подтверждена сертифицирующими органами.

Внешнее обучение в настоящий момент проводят несколько научно-исследовательских организаций на базе своих доклинических центров. На конференции присутствовали представители таких центров от МГУ им. М. В. Ломоносова ([Попов Владимир Сергеевич](#)¹), ФГБУ «НМИЦ им В. А. Алмазова» ([Торопова Яна Геннадьевна](#)²) и НПО «Дом Фармации» ([Ходько Светлана Владимировна](#)³). Эти центры особое внимание уделяют [обучению работе с животными, организации и проведению ДКИ, а также обеспечению и контролю качества этих исследований](#)⁴.

¹ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/popov-v.s.-3.pdf>

² <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/toropova-ya.g..pdf>

³ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/hodko-s.v..pdf>

⁴ <https://conf-glp-planet.com/glp-planet-konferenciya-2021>

Для специалистов-аудиторов, осуществляющих контроль доклинических центров, ситуация в целом иная. Существуют профессиональная подготовка непосредственно в Федеральной службе по аккредитации и частные курсы, которые проводят специалисты в этой области, информацию о них можно найти на разных образовательных ресурсах. В ближайшем будущем планируется открытие специализированного курса для инспекторов GxP на базе Евразийской академии надлежащих практик. Особенность обучения таких специалистов в том, что необходима постоянная актуализация обучения в связи с быстро изменяющейся нормативной базой. Также могут быть очень полезны практические курсы, в которых представлены симуляционные программы. В будущем это позволит подготовить достаточное количество высококвалифицированных специалистов-аудиторов.

Зарубежный опыт

Ориентируясь на мировой опыт в вопросах подготовки кадров к научным исследованиям, можно обратиться к документам, созданным в рамках Директивы 2010/63/ЕС о защите животных, используемых в научных целях (2010), в частности, к Рабочему документу по разработке общей системы образования и профессиональной подготовки для выполнения требований Директивы 2010/63/ЕС (2014).

В этом документе подробно описан порядок подготовки кадров, связанных с работой с лабораторными животными. Расписаны уровни компетенций, порядок обучения и аттестации персонала. Созданы отдельные алгоритмы обучения манипуляциям, вызывающим у животных боль и стресс. В документе особо подчеркивается важность непрерывного образования для специалистов, работающих с животными. Порядок проведения этого процесса во многом похож на принцип непрерывного медицинского образования, принятый в Российской Федерации. Специалистам предлагается накапливать баллы за посещение лекций и конференций, изучение научной литературы, практическое освоение новых манипуляций. Эта система также предусматривает взаимное признание результатов обучения и аттестации, что позволяет всем специалистам находиться в единой системе компетенций и квалификаций.

Задачи и перспективы развития профессиональной подготовки

Представители Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета сообщили о широких возможностях в данном вузе подготовки специалистов для разных областей фармацевтической отрасли ([Флисюк Елена Владимировна](#)⁵). Этот потенциал будет использован в том числе и для обучения специалистов, связанных с ДКИ ([Ивкин Дмитрий Юрьевич](#)⁶), уже в ближайшем будущем планируется введение образовательной программы для магистров, которая позволит готовить

⁵ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/flisyuk-e.v..pdf>

⁶ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/ivkin-d.yu..pdf>

руководителей исследования, исследователей и специалистов R&D. Это можно считать первым этапом в профессиональной подготовке, однако по-прежнему существует необходимость разработки системы дифференцированных квалификаций и непрерывного дополнительного образования.

Для систематизации вопросов подготовки кадров в области ДКИ необходимо учесть следующие проблемы:

- отсутствие нормативных требований к квалификации исполнителей работ, связанных с ДКИ;
- отсутствие системы непрерывного образования для такого рода специалистов;
- профстандарты, существующие для научно-исследовательской деятельности, неполно описывают необходимый перечень функций и специальностей, что не позволяет систематизировать требования к специалистам, выполняющим ДКИ;
- отсутствие единой базы данных для поиска и подбора необходимых курсов;
- трудности в подборе курса для конкретного специалиста с учетом выполняемых задач и имеющейся у него квалификации.

Для решения поставленных проблем участниками конференции были предложены рекомендации о создании системы дифференцированного непрерывного образования на всех уровнях.

Первым этапом должно обязательно стать создание и внедрение системы нормативных документов, регламентирующих систему квалификаций и компетенций для специалистов, осуществляющих ДКИ. Система должна быть гармонизирована с европейскими требованиями, что позволит в дальнейшем работать в соответствии с принципами взаимного признания.

Для разработки этой системы должен быть четко определен круг специалистов, занятых в выполнении ДКИ. Необходимо определить их основные функции и оценить необходимый уровень компетентности. Эти требования можно закрепить на уровне профессиональных стандартов.

В заключение необходимо подготовить и принять систему непрерывного образования для таких специалистов. Разработать требования к порядку повышения квалификации. Закрепить те виды обучения, которые позволят поддерживать научную компетенцию специалистов и их практические навыки на самом современном уровне.

Для решения последней задачи надо сформировать единый реестр образовательных курсов, позволяющий как специалисту, так и руководителю центра легко и быстро подбирать необходимое обучение в соответствии с задачами и исходной компетенцией.

Также на конференции был предложен подход к научной обоснованности численности кадрового состава. Одним из докладчиков ([Гушиной Светланой Валерьевной](https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/gushhina-s.v..pdf)⁷) был предложен подход к нормированию деятельности сотрудников доклинических центров исходя из объема выполняемых ими исследований. Такой подход позволит не только контролировать производительность специалистов, но и оптимизировать кадровый состав доклинического центра.

⁷ <https://conf-glp-planet.com/wp-content/uploads/2021/07/gushhina-s.v..pdf>

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Архипова Н. И., Седова О. Л. Профессиональные стандарты как инструмент повышения конкурентоспособности российских предприятий // Вестник РГГУ. Серия «Экономика. Управление. Право». — 2014. — №. 3. — С. 9–17.
2. Нефёдова А., Юдин И. Подготовка научных кадров в аспирантуре. 2020. — URL: <https://issek.hse.ru/news/426486360.html> (дата обращения 08.2021).
3. Реестр профессиональных стандартов. — URL: <https://profstandart.rosmintrud.ru/obshchiy-informatsionnyyblok/natsionalnyy-reestr-professionalnykh-standartov/reestr-professionalnykhstandartov> (дата обращения 08.2021).
4. Селентьева Д. О., Зиганшина Д. Г. Профессиональные стандарты: история возникновения в России, их значение и перспективы развития // Международный журнал гуманитарных и естественных наук. — 2018. — №. 12–1. — С. 77–80.
5. Серебренникова М. С., Фатеева Н. Б., Петрякова С. В. Актуальность и механизм внедрения профессиональных стандартов // Аграрный вестник Урала. — 2017. — №. 1 (155). — С. 95–98.
6. Хронова И. А. Проблемы применения профессиональных стандартов в Российской Федерации // Актуальные проблемы российского права. — 2020. — №. 11 (120). — С. 190–197.
7. Council Directive 2010/63/EU of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes // Official Journal of the European Communities. — 2010. — L 276. — P. 33–97.
8. Education E. A working document on the development of a common education and training framework to fulfil the requirements under the Directive. — 2014.

Основные процессы

Выполнение НИР, процессы службы качества и управления испытательным центром

1. Решение Совета ЕЭК № 81 «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств» от 03.11.16.
2. Федеральный закон от 12.04.10 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
3. ГОСТ 31879–2012 Межгосударственный стандарт. Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Руководство по процедурам мониторинга соответствия Принципам GLP от 01.01.13.
4. ГОСТ 31880–2012 Межгосударственный стандарт. Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Руководство по проведению инспекций испытательных центров и аудитов исследований от 27.12.12.
5. ГОСТ 31881–2012 Межгосударственный стандарт. Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Роль и обязанности руководителя исследований в соответствии с Принципами GLP от 27.12.12.
6. ГОСТ 31882–2012 Межгосударственный стандарт. Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Организация и контроль архивов от 27.12.12.
7. ГОСТ 31883–2012 Межгосударственный стандарт. Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Обеспечение качества в соответствии с Принципами GLP от 27.12.12.
8. ГОСТ 31884–2012 Межгосударственный стандарт. Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Соответствие поставщиков испытательного центра Принципам GLP от 27.12.12.
9. ГОСТ 31885–2012 Межгосударственный стандарт. Принципы надлежащей лабораторной практики. Применение Принципов GLP к исследованиям в полевых условиях от 27.12.12.
10. 31886–2012 Межгосударственный стандарт. Принципы надлежащей лабораторной практики. Применение Принципов GLP к краткосрочным исследованиям от 27.12.12. ГОСТ 31888–2012 Межгосударственный стандарт. Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Роль и обязанности спонсора в соответствии с Принципами GLP от 27.12.12.
11. ГОСТ 31889–2012 Межгосударственный стандарт. Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Подача заявки и проведение инспекций и аудитов исследований в другой стране от 27.12.12.

12. ГОСТ 31890–2012 Межгосударственный стандарт. Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Организация и управление исследованиями, проводимыми на нескольких испытательных площадках от 27.12.12.
13. ГОСТ 31891–2012 Межгосударственный стандарт. Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Применение Принципов GLP к исследованиям *in vitro* от 27.12.12.
14. ГОСТ 31900–2012 Межгосударственный стандарт. Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Руководство по подготовке отчетов об инспекциях испытательных центров от 27.12.12.
15. ГОСТ 33044–2014 Межгосударственный стандарт. Принципы надлежащей лабораторной практики от 20.11.14.
16. ГОСТ 33647–2015 Межгосударственный стандарт. Принципы надлежащей лабораторной практики. Термины и определения от 18.11.15.
17. ГОСТ 34311–2017 Межгосударственный стандарт. Применение принципов надлежащей лабораторной практики (GLP) при экспертной оценке гистопатологии от 01.08.18.
18. ГОСТ Р ИСО 9000–2015 Национальный стандарт Российской Федерации. Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь.
19. ГОСТ Р ИСО 9001–2015 Национальный стандарт Российской Федерации. Системы менеджмента качества. Требования.
20. ГОСТ 7.32–2017 Межгосударственный стандарт. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.
21. ГОСТ ISO 10993-1-2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования.
22. ГОСТ ISO 10993-3-2018 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 3. Исследования генотоксичности, канцерогенности и токсического действия на репродуктивную функцию.
23. ГОСТ ISO 10993-4-2020 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 4. Исследования изделий, взаимодействующих с кровью.
24. ГОСТ ISO 10993-5-2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 5. Исследования на цитотоксичность: методы *in vitro*.
25. ГОСТ ISO 10993-6-2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 6. Исследования местного действия после имплантации.
26. ГОСТ ISO 10993-7-2016 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 7. Остаточное содержание этиленоксида после стерилизации.
27. ГОСТ ISO 10993-9-2015 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 9. Основные принципы идентификации и количественного определения потенциальных продуктов деструкции.
28. ГОСТ ISO 10993-10-2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 10. Исследования раздражающего и сенсибилизирующего действия.

29. ГОСТ ISO 10993-11-2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 11. Исследования общетоксического действия.
30. ГОСТ ISO 10993-12-2015 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 12. Приготовление проб и контрольные образцы.
31. ГОСТ ISO 10993-13-2016 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 13. Идентификация и количественное определение продуктов деструкции полимерных медицинских изделий.
32. ГОСТ ISO 10993-14-2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 14. Идентификация и количественное определение продуктов деградации изделий из керамики.
33. ГОСТ ISO 10993-15-2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 15. Идентификация и количественное определение продуктов деградации изделий из металлов и сплавов.
34. ГОСТ ISO 10993-16-2016 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 16. Концепция токсикокинетических исследований продуктов разложения и выщелачиваемых веществ.
35. ГОСТ ISO 10993-17-2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 17. Установление пороговых значений для вымываемых веществ.
36. Государственная фармакопея Российской Федерации, 14-е издание, т. 1, 2018.
37. ГОСТ Р 56699–2015 Лекарственные средства для медицинского применения. Доклинические исследования безопасности биотехнологических лекарственных препаратов. Общие рекомендации (переиздание) от 11 ноября 2015 г.
38. ГОСТ Р 56700–2015 Лекарственные средства для медицинского применения. Доклинические фармакологические исследования безопасности от 11 ноября 2015 г.
39. ГОСТ Р 56701–2015 Лекарственные средства для медицинского применения. Руководство по планированию доклинических исследований безопасности с целью последующего проведения клинических исследований и регистрации лекарственных средств (переиздание) от 11 ноября 2015 г.
40. ГОСТ Р 56702–2015 Лекарственные средства для медицинского применения. Доклинические токсикологические и фармакокинетические исследования безопасности (переиздание) от 11 ноября 2015 г.
41. ГОСТ Р 57129–2016 Лекарственные средства для медицинского применения. Часть 1. Изучение стабильности новых фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов. Общие положения от 10 октября 2016 г.
42. ГОСТ Р 57130–2016 Лекарственные средства для медицинского применения. Исследование генотоксичности и интерпретация полученных данных от 10 октября 2016 г.
43. ГОСТ Р 57146–2016 Лекарственные средства для медицинского применения. Изучение канцерогенности лекарственных средств и вспомогательных веществ от 11 октября 2016 г.
44. ГОСТ Р 57147–2016 Лекарственные средства для медицинского применения. Доклинические исследования противоопухолевых лекарственных средств от 11 октября 2016 г.
45. ГОСТ Р 57647–2017 Лекарственные средства для медицинского применения. Фармакогеномика. Биомаркеры от 08 сентября 2017 г.

46. ГОСТ Р 57679–2017 Лекарственные средства для медицинского применения. Исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов (переиздание) от 19 сентября 2017 г.
47. ГОСТ Р 57688–2017 Лекарственные средства для медицинского применения. Изучение стабильности биотехнологических/биологических лекарственных препаратов от 20.09.17.
48. ГОСТ Р 57689–2017 Лекарственные средства для медицинского применения. Выявление токсического действия на репродуктивную функцию и мужскую репродуктивную функцию от 20 сентября 2017 г.
49. ГОСТ Р 57690–2017 Лекарственные средства для медицинского применения. Фармаконадзор. Периодические отчеты о безопасности зарегистрированных лекарственных препаратов от 20 сентября 2017 г.
50. ГОСТ Р 58173–2018 Средства лекарственные для медицинского применения. Исследования иммунотоксичности лекарственных средств, предназначенных для человека от 10 июля 2018 г.
51. ГОСТ ИСО/ИЕК 17025–2019 Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий.

Обеспечивающие процессы

Ветеринарное сопровождение.

Благополучие лабораторных животных.

Лечебно-профилактические мероприятия, анестезия, эвтаназия, конечные гуманные точки эксперимента

1. Решение Совета ЕАЭК № 81 от 03.11.16 «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств».
2. ФЗ № 323 от 21.11.11 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
3. ФЗ № 52 от 30.03.1999 «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения».
4. Закон РФ № 4979–1 от 14 мая 1993 г. «О ветеринарии».
5. Приказ Минсельхоза России № 589 от 27 декабря 2016 г. «Об утверждении ветеринарных правил организации работы по оформлению ветеринарных сопроводительных документов, порядка оформления ветеринарных сопроводительных документов в электронной форме и Порядка оформления ветеринарных сопроводительных документов на бумажных носителях».
6. Приказ Минсельхоза России № 648 от 18 декабря 2015 г. «Об утверждении Перечня подконтрольных товаров, подлежащих сопровождению ветеринарными сопроводительными документами».
7. Приказ Минтруда России №24н от 20 января 2015 г. «О внесении изменений в Методику проведения специальной оценки условий труда и Классификатор вредных и (или) опасных производственных факторов, утвержденные приказом

Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 24 января 2014 г. № 33н».

8. Постановление Правительства РФ № 1437 от 15.09.20 «Положение о разработке планов мероприятий по локализации и ликвидации последствий аварий на опасных производственных объектах».
9. ГОСТ Р 51232–98 от 17.12.1998 Вода питьевая. Общие требования к организации и методам контроля качества.
10. ГОСТ 33044–2014 от 01.08.15 Межгосударственный стандарт «Принципы надлежащей лабораторной практики».
11. ГОСТ 33215–2014 от 01.07.16 Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур.
12. ГОСТ 33216–2014 от 01.08.15 Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами.
13. ГОСТ 33217–2014 от 01.07.16 Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными хищными млекопитающими.
14. ГОСТ 30494–2011 от 01.01.13 Здания жилые и общественные. Параметры микроклимата в помещениях.
15. СП 2.1.3678–20 Санитарно-эпидемиологические требования к эксплуатации помещений, зданий, сооружений, оборудования и транспорта, а также условиям деятельности хозяйствующих субъектов, осуществляющих продажу товаров, выполнение работ или оказание услуг.
16. СанПиН 2.1.3684–21 Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению населения, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий.
17. СанПиН 1.2.3685–21 Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания.
18. РД-АПК 1.10.02.04–12 от 01.10.12 Методические рекомендации по технологическому проектированию свиноводческих ферм и комплексов.
19. РД-АПК 1.10.06.02–13 от 08.01.13 Методические рекомендации по технологическому проектированию звероводческих и кролиководческих ферм крестьянских (фермерских) хозяйств.
20. РД-АПК 1.10.02.04–12 от 01.10.12 Методические рекомендации по технологическому проектированию свиноводческих ферм и комплексов.
21. СП 60.13330.2020 (Свод правил) Отопление, вентиляция и кондиционирование воздуха.
22. СП 2.1.3678–20 Санитарно-эпидемиологические требования к эксплуатации помещений, зданий, сооружений, оборудования и транспорта, а также условиям деятельности хозяйствующих субъектов, осуществляющих продажу товаров, выполнение работ или оказание услуг.

23. НТП-АПК 1.10.17.001–03 от 22.09.03 НТП-АПК 1.10.17.001–03 Нормы технологического проектирования баз и складов общего назначения предприятий ресурсного обеспечения.
24. РД-АПК 3.10.07.02–09 от 15.12.09 Методические рекомендации по содержанию лабораторных животных в вивариях научно-исследовательских институтов и учебных заведений.
25. ОФС. 1.1.0010.18 21.04.20 Общая фармакопейная статья. Хранение лекарственных средств.
26. Директива 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях / пер. с англ. под ред. М. С. Красильщиковой, И. В. Белозерцевой. — СПб., 2012. — 48 с.
27. Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных. 8-е издание / пер. с англ. под ред. И. В. Белозерцевой, Д. В. Блинова, М. С. Красильщиковой. — М.: ИРБИС, 2017, 362 с.

Обращение с лекарственными препаратами

1. № 61-ФЗ от 12.04.10 Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств».
2. Приказ МЗ РФ №183н от 22.04.14. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации «Об утверждении перечня лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету».
3. Приказ МЗ РФ №378н от 17.06.13. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации «Об утверждении правил регистрации операций, связанных с обращением лекарственных средств для медицинского применения, включенных в перечень лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету, в специальных журналах учета операций, связанных с обращением лекарственных средств для медицинского применения, и введения правил ведения и хранения специальных журналов учета операций, связанных с обращением лекарственных средств для медицинского применения».
4. Постановление Правительства РФ № 964 от 29.12.07. Постановление Правительства РФ «Об утверждении списков сильнодействующих и ядовитых веществ для целей статьи 234 и других статей Уголовного кодекса Российской Федерации, а также крупного размера сильнодействующих веществ для целей статьи 234 Уголовного кодекса Российской Федерации».
5. Приказ Министерства сельского хозяйства РФ от 29 июля 2020 г. № 426 «Об утверждении Правил хранения лекарственных средств для ветеринарного применения».
6. ГОСТ 33044–2014 от 01.08.15 Межгосударственный стандарт «Принципы надлежащей лабораторной практики».
7. Решение Совета ЕАЭК № 81 от 03.11.16 Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств.
8. Государственная фармакопея Российской Федерации, 14-е издание, т. 1, 2018.

Метрологическое обеспечение

1. Решение Совета ЕАЭС № 81 от 03.11.16 Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств.
2. № 61-ФЗ от 12.04.10 Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств».
3. № 102-ФЗ от 26.06.08 Федеральный закон «Об обеспечении единства измерений».
4. № 496-ФЗ от 23.12.19 Федеральный закон «О внесении изменений в ФЗ «Об обеспечении единства измерений».
5. Приказ Министерства промышленности и торговли РФ № 2906 от 28.08.20 «Об утверждении порядка создания и ведения Федерального информационного фонда по обеспечению единства измерений, передачи сведений в него и внесения изменений в данные сведения, предоставления содержащихся в нем документов и сведений».
6. Приказ Министерства промышленности и торговли РФ № 916 от 14.06.13 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики».
7. ГОСТ 33044–2014 от 01.08.15 «Принципы надлежащей лабораторной практики».
8. ГОСТ Р ИСО 15189–2015 от 01.06.16 «Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности».
9. СП 2.1.3678–20, утв. Постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 24 декабря 2020 года № 44 Санитарно-эпидемиологические требования к эксплуатации помещений, зданий, сооружений, оборудования и транспорта, а также условиям деятельности хозяйствующих субъектов, осуществляющих продажу товаров, выполнение работ или оказание услуг.

Вспомогательные процессы

Архив

1. Решение № 81 Совета Евразийской Экономической Комиссии Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств.
2. ФЗ № 125 от 22.10.04 «Об архивном деле в Российской Федерации».
3. ГОСТ 33044–2014 Межгосударственный стандарт «Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP)».
4. ГОСТ 31882–2012 Межгосударственный стандарт «Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Организация и контроль архивов».
5. Федеральная архивная служба России Всероссийский научно-исследовательский институт документоведения и архивного дела (ВНИИДАД). Основные правила работы архивов организаций.

Санитарно-гигиенические требования. Обращение с отходами

1. ФЗ № 52 от 30.03.1999 Федеральный закон РФ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения».
2. ФЗ № 416 от 07.12.11 Федеральный закон РФ «О водоснабжении и водоотведении».
3. ФЗ-96 от 04.05.1999 Федеральный закон РФ «Об охране атмосферного воздуха».
4. Письмо № 14–5/993 от 9.06.16 Министерства здравоохранения РФ «О лицензировании услуг по дезинфекции, дезинсекции и дератизации».
5. Правила № 13-5-2/0525 от 15.07.02. Правила проведения дезинфекции и дезинвазии объектов государственного ветеринарного надзора.
6. ГОСТ Р ИСО 14644-1-2017 Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 1. Классификация чистоты воздуха по концентрации частиц.
7. ГОСТ 12.1.005–88 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны.
8. ГОСТ 31861–2012 от 29.11.12 Вода. Общие требования к отбору проб.
9. СанПиН 2.1.3684–21 от 28.01.21 Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению населения, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий.
10. СанПиН 1.2.3685–21 Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания.
11. СанПиН 3.3686–21 Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней.
12. СанПиН 1.2.3685–21 Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания.
13. СанПиН 3.3686–21 Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней.
14. СП 2.1.3678–20 Санитарно-эпидемиологические требования к эксплуатации помещений, зданий, сооружений, оборудования и транспорта, а также условиям деятельности хозяйствующих субъектов, осуществляющих продажу товаров, выполнение работ или оказание услуг.
15. СП 1.1.1058–01 от 13.07.01 Организация и проведение производственного контроля за соблюдением санитарных правил и выполнением санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий.
16. Р 3.5.1904–04 Использование ультрафиолетового бактерицидного излучения для обеззараживания воздуха в помещениях.
17. РД-АПК 3.10.07.02–09 от 01.12.09 Методические рекомендации по содержанию лабораторных животных в вивариях научно-исследовательских институтов и учебных заведений.
18. МУ-287–113 Методические указания по дезинфекции, предстерилизационной очистке и стерилизации изделий медицинского назначения.
19. МУК 4.2.734–99 от 10.03.1999 Микробиологический мониторинг производственной среды.

20. МУК 4.2.2884–11 от 30.06.11 Методы микробиологического контроля объектов окружающей среды и пищевых продуктов с использованием петрифильмов.
21. МУ 2.1.4.1057–01 от 06.07.01 Организация внутреннего контроля качества санитарно-микробиологических исследований воды.

Техническое обеспечение

1. Федеральный закон от 21.12.1994 № 69-ФЗ «О пожарной безопасности».
2. Федеральный закон от 21.12.1994 № 68-ФЗ «О защите населения и территорий от чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера».
3. Федеральный закон от 12.02.1998 № 28-ФЗ «О гражданской обороне».
4. Федеральный закон от 22.07.08 № 123-ФЗ «Технический регламент о требованиях пожарной безопасности».
5. ГОСТ Р 53647.1–2009 Менеджмент непрерывности бизнеса. Часть 1. Практическое руководство.
6. ГОСТ Р 53647.2–2009 Менеджмент непрерывности бизнеса. Часть 2. Требования
7. ГОСТ Р 53647.3–2015 Менеджмент непрерывности бизнеса. Часть 3. Руководство по обеспечению соответствия требованиям.
8. ГОСТ Р 53647.4–2011/ISO/PAS 22399:2007 Менеджмент непрерывности бизнеса. Руководящие указания по обеспечению готовности к инцидентам и непрерывности деятельности.
9. ГОСТ Р 53647.5–2012 Менеджмент непрерывности бизнеса. Готовность к опасным ситуациям и инцидентам.
10. ГОСТ Р ИСО 22301–2014 Системы менеджмента непрерывности бизнеса. Общие требования.
11. № 52-ФЗ от 30.03.1999 О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения.
12. № 7-ФЗ от 10.01.02 Об охране окружающей среды.
13. № 426-ФЗ от 28.12.13 О специальной оценке условий труда.
14. № 89-ФЗ от 24.06.1998 Об отходах производства и потребления.
15. № 416-ФЗ от 07.12.11 О водоснабжении и водоотведении.
16. № 123-ФЗ от 22.07.08 Технический регламент о требованиях пожарной безопасности.
17. ГОСТ 12.1.004–91 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Пожарная безопасность. Общие требования.
18. ГОСТ 30494–2011 Здания жилые и общественные. Параметры микроклимата в помещениях.
19. ГОСТ 33215–2014 Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур.
20. ГОСТ 24940–2016 Здания и сооружения. Методы измерения освещенности.
21. ГОСТ Р ЕН 779–2014 Фильтры очистки воздуха общего назначения. Определение технических характеристик.
22. ГОСТ Р 22.1.12–2005 Безопасность в чрезвычайных ситуациях. Структурированная система мониторинга и управления инженерными системами зданий и сооружений. Общие требования.
23. СП 2.1.3678–20 Санитарно-эпидемиологические требования к эксплуатации помещений, зданий, сооружений, оборудования и транспорта, а также условиям дея-

- тельности хозяйствующих субъектов, осуществляющих продажу товаров, выполнение работ или оказание услуг.
24. СанПиН 2.1.3684–21 Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению населения, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий.
 25. СанПиН 1.2.3685–21 Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания.
 26. СП 60.13330.2020 Отопление, вентиляция и кондиционирование воздуха.
 27. СП 44.13330.2011 Административные и бытовые здания.
 28. СП 2.1.3678–20 Санитарно-эпидемиологические требования к эксплуатации помещений, зданий, сооружений, оборудования и транспорта, а также условиям деятельности хозяйствующих субъектов, осуществляющих продажу товаров, выполнение работ или оказание услуг.
 29. СП 158.13330.2014 Здания и помещения медицинских организаций. Правила проектирования.
 30. ФЗ с изменениями и дополнениями от 02.07.21 «О техническом регулировании».
 31. СП 52.13330.2016 Естественное и искусственное освещение. Актуализированная редакция СНиП 23-05-95.
 32. СП 3.13130.2009 Системы противопожарной защиты. Система оповещения и управления эвакуацией людей при пожаре. Требования пожарной безопасности.
 33. Постановление Правительства РФ № 644 от 29.07.13 Об утверждении Правил холодного водоснабжения и водоотведения и о внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации.
 34. РД-АПК 1.10.02.04–12 Методические рекомендации по технологическому проектированию свиноводческих ферм и комплексов.
 35. РД-АПК 1.10.06.02–13 Методические рекомендации по технологическому проектированию звероводческих и кролиководческих ферм крестьянских (фермерских) хозяйств.
 36. РД-АПК 1.10.07.03–14 Методические рекомендации по технологическому проектированию ветеринарных объектов для городских поселений и других муниципальных образований.
 37. РД-АПК 3.10.07.02–09 Методические рекомендации по содержанию лабораторных животных в вивариях научно-исследовательских институтов и учебных заведений.
 38. Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных / пер. с англ. под ред. И. В. Белозерцевой, Д. В. Блинова, М. С. Красильщиковой. — М., 2017.
 39. ГОСТ Р ИСО/МЭК 27001–2006 Информационная технология. Методы и средства обеспечения безопасности. Системы менеджмента информационной безопасности. Требования.



ЛАБОРАТОРНЫЕ ЖИВОТНЫЕ

для научных исследований

Единственный отечественный
рецензируемый научно-практический
журнал, входящий в **перечень ВАК**
и индексируемый в **РИНЦ**,
цель которого — повышение качества
экспериментальных исследований
путем распространения передовых
знаний о лабораторных животных
и их использовании
в научных целях

ПОДПИШИТЕСЬ
БЕСПЛАТНО



ЖУРНАЛ
ВЫХОДИТ

4 раза
в год

В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ

САЙТ ЖУРНАЛА
E-MAIL

www.labanimalsjournal.ru
info@labanimalsjournal.ru



ГК «ФармЭко» 20 лет работает во всех основных сегментах фармацевтической отрасли: научной разработке и исследованиях, производстве и дистрибуции лекарственных препаратов, медицинской техники и изделий медицинского назначения. Входит в топ-500 крупнейших компаний России.*

ГК «ФАРМЭКО» СЕГОДНЯ:



**ИССЛЕДОВАНИЯ
И РАЗРАБОТКИ (R&D)**



АПТО-ФАРМ



**ПРОИЗВОДСТВО
ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ПРЕПАРАТОВ**



ЗИО-ЗДОРОВЬЕ



ДОБРОЛЕК



**ДИСТРИБУЦИЯ
И ЛОГИСТИКА**



ИРВИН



ИРВИН 2



**ФармСервис
Логистик**

 www.pharmeco.ru

 +7 (495) 800 77 87



Бизнес-центр «Ньютон Плаза»
Россия, 115230, г. Москва,
1-й Нагатинский пр-д, д. 10, стр. 1



Сила природы

в доказательной фитомедицине

Синупрет®



При затяжном
насморке
и риносинусите

Рег. уд.: П N014247/01
от 28.03.2007; П N014247/02
от 28.03.2007

Канефрон® Н



При хроническом
цистите
и пиелонефрите

Рег. уд.: П N014244/01
от 29.12.2011; П N014244/02
от 29.12.2011

Тонзилгон® Н



При тонзиллитах
и частых
простудах

Рег. уд.: П N014245/01
от 29.12.2011; П N014245/02
от 30.12.2011

Мастодинон®



При фиброзно-
кистозной
мастопатии
и масталгии

Рег. уд.: П N014026/01
от 09.10.2007; П N014026/02
от 09.10.2007

Бронхипрет®



При кашле
и бронхите

Рег. уд.: ЛС-001464
от 30.12.2011; ЛС-000181
от 05.04.2010

Циклодинон®



При нарушении
менструального
цикла и ПМС

Рег. уд.: П N013429/01
от 07.05.2010; П N013429/02
от 07.05.2010

Тонзипрет®



При острой
боли в горле

Рег. уд.: ЛС-001652
от 20.10.2011

Климадинон®



При приливах
и раздражи-
тельности

Рег. уд.: П N014246/01
от 30.07.2007; П N014246/02
от 03.04.2007

Все лучшее для науки!

О нас

Компания "FarmBioLine" стабильно развивается на рынке создания и оснащения клиник и центров для работы с лабораторными животными более 15 лет.

Наша цель

— превзойти ожидания заказчика, постоянно контролируя, повышая и совершенствуя компетенцию и качество выполняемых работ.



Наши решения

- виварии, в том числе SPF;
- клиники для работы с лабораторными животными;
- питомники;
- помещения для временного содержания тест-систем;
- графическая визуализация проектов.

Наши партнеры



+ 7 (812) 500-71-72

Санкт-Петербург,
пр. Пархоменко, д.10 к.2

farmbioline.ru

Консультант GLP-PLANET

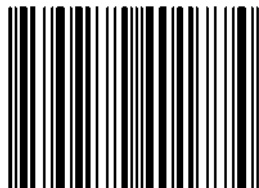
Мнение фармацевтической отрасли

Монография

Ответственный редактор: Л. В. Кузнецова
Дизайн обложки: А. Г. Асеева
Компьютерная верстка: А. В. Замараев
Координаторы проекта: М. А. Ковалева и А. И. Мискарян

ООО «Издательский дом „Русский врач“»
<https://www.rusvrach.ru>
E-mail: info@rusvrach.ru

ISBN 978-5-7724-0177-4



9 785772 401774 >