

М.А. Зайцева¹, М.Б. Иванов¹, Л.В. Пикалова^{1,2},
В.А. Башарин², Т.В. Кашина¹

Разработка и внедрение алгоритма этической экспертизы при проведении доклинических исследований

¹Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург

²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Гармонизация российских нормативных требований в области проведения доклинических исследований с европейскими принципами надлежащей лабораторной практики и организации экономического сотрудничества и развития ведет к необходимости повышения соответствия российских испытательных центров, проводящих доклинические исследования, европейским стандартам. Проведение этической экспертизы имеет первостепенное значение с точки зрения правовых и этических основ доклинических исследований. На сегодняшний день в России остается открытым вопрос о нормативной базе, определяющей процедуру, алгоритм действий при проведении этической экспертизы. Разработка процедуры этической экспертизы является актуальным вопросом для учреждений, выполняющих доклинические исследования с использованием лабораторных животных. Сотрудниками Института токсикологии совместно со специалистами Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова разработан алгоритм проведения этической экспертизы на основании имеющихся нормативных документов. Данный алгоритм был внедрен в работу данных учреждений в 2011 г. Проанализирован опыт работы этической комиссии научного учреждения, при проведении доклинических исследований. Установлено, что для обеспечения проведения этической экспертизы в соответствии с международными стандартами состав комиссии должен быть не менее 10 человек, что позволит обеспечить независимость и своевременность проведения экспертизы. Предлагаемая процедура может являться основой при разработке и внедрении данного процесса в других российских научно-испытательных и исследовательских центрах.

Ключевые слова: доклиническое исследование, этическая экспертиза, этическая комиссия, принципы надлежащей лабораторной практики, испытательный центр, программа обеспечения качества, европейский стандарт, тест-система.

Введение. Гармонизация российских нормативных требований в области проведения доклинических исследований с европейскими принципами надлежащей лабораторной практики (good laboratory practice – GLP) организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) ведет к необходимости повышения соответствия российских испытательных центров, проводящих доклинические исследования, европейским стандартам [10].

В соответствии с Федеральным законом Российской Федерации (ФЗ РФ) от 12.04.2010 г. № 61 «Об обращении лекарственных средств» (ФЗ-61), доклиническим исследованием являются биологические, микробиологические, иммунологические, токсикологические, фармакологические, физические, химические и другие исследования лекарственных средств путем применения научных методов оценок в целях получения доказательств безопасности, качества и эффективности лекарственных средств [8].

Наиболее распространенной тест-системой для проведения доклинических исследований являются лабораторные животные. Международным нормативным документом по охране животных, используемых в научных целях, является Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. Данный документ указывает, что

эксперименты на животных должны быть ограничены исследованиями, которые могут принести пользу здоровью человека или животных, а также улучшить состояние окружающей среды [11]. Использование животных в научных или образовательных целях оправдано только тогда, когда альтернативные методы остаются недоступными. Применение животных для научных исследований в других находящихся в ведении Союза областях должно быть запрещено.

Примером регламентации использования животных в биомедицинских исследованиях также могут послужить Международные рекомендации по проведению медико-биологических исследований с использованием животных, принятые Советом международных медицинских научных организаций (СММНО) в 1985 г. В данном документе большое значение уделяется применению седативных и анальгезирующих средств, сведению к минимуму причинения животным неудобств, страданий и боли, их умерщвлению безболезненным способом. Значительный интерес вызывает указание исследователям на соблюдение этического долга по отношению к животным, принятие во внимание восприятие ими боли и обеспечение для них наилучших возможных условий жизни [4].

Основу правового регулирования доклинических исследований с проведением экспериментов на животных в РФ образует ряд нормативных документов: ГОСТ Р 53434-2009 от 12.12.2009 г. «Принципы надлежащей лабораторной практики»; Приказ Министерства здравоохранения и социального развития (МЗ СР) РФ № 708н от 23.08.2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики»; ФЗ-61, Хельсинская декларация [5, 7, 8].

Проведение экспериментов с использованием живых тест-систем возможно только после тщательного рассмотрения их важности и необходимости для развития биологических знаний в определенной области исследований. В связи с этим наличие этической комиссии (этического комитета) в научно-испытательных и исследовательских центрах имеет первостепенное значение.

В зарубежных испытательных центрах в своей работе этические комиссии руководствуются концепцией [11], предложившей принципы гуманной методологии медико-биологических экспериментов на животных (принцип «трех R»):

1. Замена, т.е. использование вместо животных альтернативных материалов и методов: замена позвоночных животных на беспозвоночных; использование культуры тканей и микроорганизмов; компьютерные и математические методы; обмен информацией для избежания неоправданного дублирования.

2. Сокращение – достижение воспроизводимых результатов с использованием минимального количества животных.

3. Усовершенствование – усовершенствование технологии работы с лабораторными животными: снижение боли, дискомфорта и неудобств у подопытных животных до минимума.

Такой подход к выполнению исследований имеет своей целью применение лучших научных методов при одновременном сокращении количества животных, используемых в экспериментах, а также усовершенствование экспериментальной базы с целью минимизации страданий, испытываемых подопытными животными.

На сегодняшний день в России остается открытым вопрос о нормативно-правовой базе, определяющей процедуру и последовательность действий при проведении этической экспертизы [1]. Так, в ч. 5 ст. 43 «Основ законодательства РФ об охране здоровья граждан» от 22 июля 1993 г. № 5487-1, утративших в настоящее время юридическую силу, было указано, что «проведение медицинского исследования допускается в учреждениях государственной или муниципальной системы здравоохранения и должно основываться на предварительно проведенном лабораторном эксперименте» [6]. Однако, в ФЗ РФ от 21 ноября 2011 г. № 323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» не нашли отражения вопросы медицинских исследований и процедура этической экспертизы исследований с участием животных [8]. Таким образом, разработка процедуры этической экспертизы является

актуальным вопросом для учреждений, выполняющих доклинические исследования с использованием лабораторных животных.

Реализация этических принципов. Сотрудниками Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства России» (ФГБУН ИТ ФМБА России) совместно со специалистами Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова был разработан алгоритм проведения этической экспертизы на основании имеющихся нормативных документов. Данный алгоритм был внедрен в работу ФГБУН ИТ ФМБА России в 2011 г. Алгоритм проведения медицинской экспертизы и основные положения её работы сводится к следующему:

1. Каждая этическая комиссия должна иметь: положение, определяющее порядок ее работы, перечень стандартных операционных процедур, процедуру (алгоритм) принятия решений, а также учетную документацию.

2. В состав комиссии, кроме председателя комиссии и его заместителя, входит не менее 3-х человек: сотрудник, имеющий опыт работы с экспериментальными животными, ветеринарный врач и сотрудник, не участвующий в проведении токсикологических исследований (общественный представитель).

3. В своей деятельности члены комиссии должны руководствоваться принципами независимости, компетентности и справедливости. Они должны являться специалистами в области биологии, медицины, социально-гуманитарных наук, других дисциплин, различными по полу и возрасту и избираемые на определенный срок [2].

Основными задачами этической комиссии являются:

1. Осуществление этической экспертизы документов, представленных до начала проведения исследования.

2. Одобрение, неодобрение или отзыв ранее данного одобрения путем открытого голосования с последующим принятием экспертного решения.

3. Осуществление последующего наблюдения за соблюдением правил обращения с животными.

Запрашивание необходимой документации у исследовательского центра по рассматриваемым вопросам, а при необходимости приглашение на заседание представителя центра.

При проведении экспертизы члены комиссии должны получить полную информацию относительно формы проведения эксперимента и его научного обоснования (включая результаты предыдущих исследований на животных), а также всю статистическую базу по структуре исследования. Для этого руководитель исследования на основе протокола предполагаемого доклинического исследования составляет ветеринарный протокол в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики.

При составлении ветеринарного протокола указывается научное подразделение, его руководитель,

а также ответственный исполнитель (руководитель исследования). Обоснование цели предполагаемого исследования, а также наименование исследуемого вещества является обязательным [12].

В протоколе приводится характеристика экспериментальных животных с указанием вида, линии, возраста, веса, пола и количества. Отмечается возможность или невозможность проведения исследования без использования экспериментальных животных с применением менее инвазивных процедур, других тест-объектов, препаратов изолированных органов, культур клеток или тканей или компьютерного моделирования. Также помечается, предусмотрено ли протоколом исследования дублирование экспериментов и/или проведение обширных хирургических операций.

В протокол вносятся сведения об источнике получения животных, описываются требования к условиям их содержания, а также, если необходимо, особые условия содержания [3].

Обязательным пунктом при составлении ветеринарного протокола является классификация боли, причиняемая животным. Отмечается, будут ли применяться для обезболивания седативные препараты, анальгетики, анестетики, наркоз или транквилизация. Если в ходе исследования применение обезболивания будет невозможным, необходимо это обосновать.

При составлении ветеринарного протокола исследователь должен перечислить технические методы работы с животными, а также определить, что будет считаться результатом окончания исследования (гибель животного, проведение эвтаназии и т.д.). При этом описываются метод эвтаназии или особенности ухода за животными после выполнения эксперимента.

На основе ветеринарного протокола, члены этической комиссии должны проанализировать позитивные и негативные последствия, ожидаемые от предстоящего исследования. Кроме того, они должны определить, достаточно ли компетентны исследователи в изучаемой области [12]. Членам этической комиссии также необходимо оценить величину выборки животных, точность сформулированной гипотезы для получения достоверных результатов.

Этическая экспертиза должна заканчиваться оформлением заключения экспертов с оценкой адекватности методов обезболивания, эвтаназии для выбранных лабораторных животных при проведении доклинического исследования. Заключение этической комиссии подписывается всеми членами комиссии и передается руководителю доклинического исследования [3].

Согласно вышеописанному алгоритму, в период с 2011 по 2013 г. была проведена этическая экспертиза 85 доклинических исследований в различных лабораториях на базе ФГБУН ИТ ФМБА России.

При анализе опыта работы этической комиссии за данный период были выявлены следующие проблемы. Подача документов для проведения этической экспертизы проводилась до начала каких-либо работ с лабораторными животными, однако заседание

комиссии не всегда было возможно осуществить в течение 1–2 недель после подачи с необходимым уровнем кворума в связи с высокой занятостью членов комиссии. Поэтому иногда этическая экспертиза осуществлялась уже в процессе проведения работ с лабораторными животными.

Для оптимизации процесса в данном случае процедура подачи документов для проведения этической экспертизы была модифицирована. Предоставление ветеринарного протокола стало обязательным совместно с протоколом доклинического исследования со стороны руководителя исследования.

Другая проблема была связана со сложностью обеспечения независимости членов комиссии от проведения экспертируемых исследований, так как весь квалифицированный персонал принимал непосредственное участие в проведении доклинических исследований.

Для разрешения подобных противоречий было проведено внешнее и внутреннее обучение дополнительных сотрудников, что позволило увеличить состав этической комиссии до 15 человек. Поскольку для обеспечения кворума для принятия одобрения по вопросу медицинского исследования необходимо задействовать не менее 5 человек, то в условиях увеличения состава комиссии данный вопрос легко решается с учетом независимости ее членов от конкретного исследования.

Внедрение данного алгоритма позволило вдвое сократить сроки рассмотрения документации для одобрения исследований, проводя их в срок с участием независимого персонала, что соответствует международным стандартам [2, 4, 11].

Этическая комиссия регулярно проводит плановую проверку основных и вспомогательных помещений, связанных с использованием экспериментальных животных и в случае необходимости, выступает с рекомендациями, направленными на соблюдение норм их содержания. В случае поступления жалоб на нарушения этических норм, связанных с содержанием, уходом и использованием экспериментальных животных, комиссия обязана в недельный срок рассмотреть эти жалобы и принять решение, направленное на устранение причин жалоб в случае их подтверждения [13].

Заключения комиссии, копии протоколов исследования и ветеринарных протоколов хранятся в архиве комиссии в течение 3 лет после окончания исследования.

Комиссия вправе прекратить работы при нарушении этических норм в ходе исследования до исправления исполнителем нарушений. О приостановке исследования письменно уведомляется руководитель учреждения и руководитель исследования [13].

Заключение. Проведение этической экспертизы имеет важное значение с точки зрения правовых и этических основ доклинических исследований. Проанализирован опыт работы этической комиссии

в научном учреждении, выполняющем доклинические исследования.

Для обеспечения проведения этической экспертизы в соответствии с международными стандартами состав комиссии должен быть более 10 человек, что позволит обеспечить независимость и своевременность проведения экспертизы. Апробированный алгоритм проведения этической экспертизы может быть использован и в других российских научно-испытательных и исследовательских центрах.

Литература

1. Белозерцева, И.В. Проблемы правового регулирования доклинических исследований / И.В. Белозерцева // Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2012. – № 2. – С. 35.
2. Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях. – СПб: Rus-Lasa, 2012. – 48 с.
3. Зайцева, М.А. Организация системы обеспечения качества при проведении доклинических исследований в соответствии с требованиями GLP / М.А. Зайцева [и др.] // Технология живых систем. – 2013. – Т. 10, № 8. – С. 11–14.
4. Международные рекомендации по проведению медико-биологических исследований с использованием животных, принятые Советом международных медицинских научных организаций (СММНО) в 1985 г. Этические и правовые проблемы клинических испытаний и научных экспериментов на человеке и животных. – М., 1994. – 1 с.
5. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (утв. приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 2 декабря 2009 г. № 544-ст). – М.: Стандартинформ, 2010. – 12 с.
6. Федеральный закон от 22 июля 1993 г. № 5487-1 «Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья» // Ведомости Советов народных депутатов и Верховного Совета РФ. – 1993. – № 33. – Ст. 1318.
7. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 августа 2010 г. № 708н «Об утверждении Правил лабораторной практики» // Российская газета. – 2010. – 22 окт.
8. Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» // Российская газета. – 2010. – 14 апр.
9. Good Laboratory Practice for nonclinical laboratory studies food and drug administration department of health and human services, part 58. – 1978. – 32 p.
10. OECD series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring, № 4, Consensus document, Quality assurance and GLP. – 1999. – ENV/JM/MONO(99) 20. – 10 p.
11. Russel, W.M.S. The principles of humane experimental technique / W.M.S. Russel, R.L. Burch // Potters bar: Universities federation for animal welfare. – 1992. – Special Ed. – 238 p.
12. Zaytseva, M. The quality control of test-system at the preclinical study in Russia / M. Zaytseva, T. Kashina // SQA Annual meeting, 22–28 april 2013, Indiana, USA. – 2013. – Abs PS-2. – 93 p.
13. Zaytseva, M.A. Facility center inspection in accordance with GLP OECD requirements / M.A. Zaytseva // Materials of Rosstandart «Assesment of GLP complaience». – 2012. – P. 5–7.

M.A. Zaytseva, M.B. Ivanov, L.V. Pikalova, V.A. Basharin, T.V. Kashina

Development and implementation of ethical expertise procedure at preclinical testing

Abstract. *The russian preclinical testing harmonization in accordance with European principals of good laboratory practice organization for economic cooperation and development leads to quality improvement of russian preclinical facilities. The ethical expertise is very important as a part of law and ethical base of preclinical testing. Unfortunately the question about ethical Russian law on animal is open. The development and implementation of ethical expertise procedure are actual point for preclinical testing facilities which using the laboratory animals. The staff of the Institute of toxicology and the Military-medical academy named after S.M. Kirov developed the procedure for ethical expertise based on modern normative documents. The procedure was implemented into these facilities in 2011. The received experience has been analyzed and showed that the optimal quantity of participants of ethical committee should be more than 10 person to ensure the independent and promptness of any approvals. The described procedure can be used for development and implementation of ethical expertise process at Russian scientific centers and testing facilities.*

Key words: *preclinical testing, ethical expertise, ethical committee, the principles of good laboratory practice, test facility, quality assurance program, european standards, test system.*

Контактный телефон: 8(812)-365-06-80; e-mail: institute@toxicology.ru