

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ631130>

УДК 57.084.1: 612.08: 171.0: 612.084



Этическая экспертиза доклинических исследований

М.Э. Гурылева

Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия

АННОТАЦИЯ

Главной задачей медицины было и остаётся стремление к сохранению здоровья населения, увеличение продолжительности жизни человека и её качества. Для этого необходимо постоянно совершенствовать лечебные мероприятия, создавать и внедрять в медицинскую практику новые методы терапии, инновационные лекарственные средства, руководствуясь жёсткими правилами доказательности их высокой эффективности и безопасности, изучать механизмы физиологических процессов живого организма в норме и при патологии, возможности коррекции и профилактики болезненных процессов, а это означает необходимость проведения исследований, в том числе и с привлечением животных. Современная этико-правовая база исследований с участием животных содержит требование обязательного проведения экспертизы исследовательского проекта этическим комитетом, мониторинга его проведения, анализа результатов. Этический комитет — структура, имплементированная в исследовательский процесс, чтобы помочь исследователям ориентироваться в сложной сети руководящих принципов, правил и передового опыта, а также имеющейся законодательной базы для организации научных изысканий, гарантирующих качественные результаты работы, не нарушающих эти принципы и ограничения. Локальный этический комитет несёт ответственность за обеспечение соответствия исследований, проводимых на территории его курации, современным этическим стандартам. В данной статье представлен опыт работы локального этического комитета Казанского государственного медицинского университета по этической экспертизе исследовательских проектов с участием животных, обоснованы перечень и содержание требований к документам, представляемым исследователем для этической экспертизы. Отдельно проанализированы недостатки, выявленные в представленных на экспертизу протоколах доклинических исследований, и приведены ссылки на существующую в Российской Федерации этико-правовую базу.

Ключевые слова: этика; этическая экспертиза; биомедицинские исследования; экспериментальные животные.

Как цитировать:

Гурылева М.Э. Этическая экспертиза доклинических исследований // Казанский медицинский журнал. 2024. Т. 105, № 3. С. 459–466. doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ631130>

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ631130>

Ethical review of preclinical research

Marina E. Guryleva

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

ABSTRACT

The main goal of medicine has been and remains the desire to preserve the health of the population, increase human life expectancy and its quality. For those purposes, it is necessary to constantly improve treatment measures, create and introduce into medical practice new methods of therapy, innovative medicines, guided by strict rules of evidence of their high effectiveness and safety, study the mechanisms of physiological processes of a living organism in normal conditions and in pathology, the possibilities of correction and prevention of disease processes, and this means the need to conduct research, including those involving animals. The modern ethical and legal framework for research involving animals contains a requirement for mandatory examination of a research project by an ethical committee, monitoring its implementation, and analysis of the results. An ethics committee is a structure implemented into the research process to help researchers navigate the complex network of guidelines, rules and best practices, as well as the existing legal framework for conducting scientific research that guarantees quality results of work that do not violate these principles and restrictions. The local ethics committee is responsible for ensuring that research conducted in the territory under its supervision complies with modern ethical standards. This article presents the experience of the local ethics committee of the Kazan State Medical University in the ethical review of research projects involving animals, and substantiates the list and content of the requirements for documents submitted by the researcher for ethical review. The shortcomings identified in the preclinical research protocols submitted for examination were separately analyzed, and references were provided to the ethical and legal framework existing in the Russian Federation.

Keywords: ethics; ethical review; biomedical research; experimental animals.

To cite this article:

Guryleva ME. Ethical review of preclinical research. *Kazan Medical Journal*. 2024;105(3):459–466. doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ631130>

Received: 01.02.2024

Accepted: 29.02.2024

Published: 26.04.2024

Главной задачей медицины было и остаётся стремление к сохранению здоровья населения, увеличение продолжительности жизни человека и её качества. Для этого необходимо постоянно совершенствовать лечебные мероприятия, создавать и внедрять в медицинскую практику новые методы терапии, инновационные лекарственные средства, руководствуясь жёсткими правилами доказательности их высокой эффективности и безопасности, изучать механизмы физиологических процессов живого организма в норме и при патологии, возможности коррекции болезненных процессов и предупреждения заболеваний — а это означает необходимость проведения исследований.

Для должной организации научных биомедицинских исследований (исследований, которые проводят на любых живых объектах) [1–3] необходимо соблюдение определённого порядка проведения поискового исследовательского процесса.

Первый этап исследования, как правило, начинается с анализа существующей базы знаний, может включать компьютерное моделирование (*in silico*), работу с клеточными культурами, использование мини-органов (*in vitro*), сложных многокомпонентных чипов и др. Следующий этап — исследования на живом объекте (*in vivo*). Согласно существующим нормам при проведении исследований на живых объектах сначала задействуют животное, затем (при необходимости) человека [1]. Так, при изыскании инновационных лекарственных средств необходима оценка специфической фармакологической активности и безопасности изучаемых веществ на этапе доклинических экспериментальных исследований, который предваряет этап изучения препарата на человеке, и это защищает от нанесения возможного вреда участников клинических исследований. Для понимания патогенеза тяжёлых заболеваний человека необходимы моделирование болезненного процесса, поиск эффективных вариантов воздействия на него, и единственной живой моделью может быть животное [2, 4].

В Казанском государственном медицинском университете (КГМУ) исследования с участием животных проводят сотрудники кафедр фундаментальной и клинической медицины: анатомы, патологи, физиологи, морфологи, фармакологи и другие специалисты, как правило, на мышах, крысах, кроликах, мини-пигах, собаках, кошках и иных подходящих для целей эксперимента субъектах.

Направления исследований следующие.

1. Изыскание новых лекарственных средств. КГМУ имеет богатый опыт изучения лекарственных средств растительного и синтетического происхождения. Творческий союз с химиками знаменитой казанской школы фосфорорганической химии привёл к регистрации оригинальных лекарственных средств — армина, нибуфина, димефосфона, ксимедона, глицифона, мебикара и других, чья разработка велась на кафедре фармакологии и других кафедрах КГМУ.

2. В ряде случаев эксперимент на животных становится частью научной работы клиницистов по установлению

патогенеза заболевания и поискам возможностей воздействия на него (к примеру, изучение экспрессии ключевых синаптических белков, вовлечённых в процесс секреции, синтеза и рецепции того или иного нейромедиатора, изучение активности ферментов в экспериментальной модели заболевания; изучение механизмов развития заболеваний, ставших актуальными в новом веке, таких как аутизм, COVID-19, орфанные заболевания; попытки воздействия клеточно-опосредованной генной терапии в случае травм, критической ишемии для стимуляции ангиогенеза и репаративных процессов).

3. Без животных моделей не обходятся и гигиенисты, изучающие токсическое воздействие на живой организм факторов окружающей среды, новых негативных факторов инновационных производств, к примеру углеродных нанотрубок — открытия конца XX века, которое нашло применение в промышленности для получения сверхвысокопрочных и лёгких материалов, обладающих высокопроводящими электрическими и термическими свойствами. Их влияние на организм работников этих производств до конца не известно, согласно литературным данным прогнозируются различные заболевания, в первую очередь дыхательной системы, и разработка путей защиты работников — актуальная задача.

Этический комитет — структура, имплементированная в исследовательский процесс, чтобы помочь исследователям ориентироваться в сложной сети руководящих принципов, правил и передового опыта, а также существующей законодательной базы для организации исследований, гарантирующих качественные результаты работы, не нарушающих эти принципы и ограничения. Локальный этический комитет несёт ответственность за обеспечение соответствия исследований, проводимых на территории его курации, современным этическим стандартам [2]. В работе этического комитета при этической экспертизе проектов исследований с участием животных возникает ряд этических-правовых проблем.

1. Во-первых, необходимы защита лабораторных животных и гуманное обращение с ними [5].

2. Во-вторых, современные требования обеспечения качества научных исследований весьма строги, ибо «...авторы, редакторы и издатели, публикующие итоги исследований, имеют этические обязательства. Авторы должны обеспечить широкую доступность полученных результатов и несут ответственность за полноту и достоверность своих сообщений. Они должны руководствоваться общепринятыми этическими правилами публикации...». Исследования будут воспроизводимы только при выполнении их в стандартных условиях. Исследования, не имеющие научной ценности, не нужны, доказательная медицина не учитывает их при принятии решений. Более того, этического оправдания не имеют исследования, не приводящие к получению достоверных результатов, но сопровождающиеся неудобствами, болью и страданиями испытуемых, будь то человек или животное [1, 6].

3. В-третьих, безусловно, должны выполняться требования к безопасности людей, работающих с животными и исследуемыми продуктами.

В локальный этический комитет КГМУ с 2002 по 2023 г. обратились 32 исследователя, и было проведено 26 этических экспертиз исследований с участием животных. Каждое четвертое исследование (27%) требовало незначительной доработки протокола, по каждому седьмому (15,4%) был комплекс замечаний, суть которых заключалась в следующем.

1. Протокол планируемой работы не содержал необходимой для заключения экспертов информации. Для качественного доклинического исследования и получения достоверных результатов необходимо удостовериться в качестве исходного материала (животных, которых будут привлекать к исследованию) и характере обращения с ним (условиях, в которых планируется проведение исследования, содержания животных). Животные должны быть стандартизированные, подобранные специально для сформулированной цели эксперимента, здоровые, содержаться в условиях, соответствующих требованиям их физиологии. В указанных протоколах отсутствовала информация о месте приобретения животных, условиях их содержания.

2. Исследователи не приводили данных по числу задействованных в эксперименте животных, распределению их по группам, не описывали манипуляции, планируемые с животными каждой группы, не приводили расчёт числа животных или ссылки на рекомендации по установлению численности экспериментальных групп. Согласно этическим стандартам, число животных в доклинических исследованиях должно быть минимально достаточным для получения результатов той точности, на которую рассчитывают исследователи (правило 3R). Сокращение количества животных без потери качества научного исследования возможно за счёт совершенствования исследовательских стратегий и применения более современных средств статистического анализа [4, 7].

3. В протоколе отсутствовала информация по обращению с животным до, во время и после операционного вмешательства, не были указаны характер выведения животного из эксперимента и метод эвтаназии. Этический комитет при проведении экспертизы проекта должен удостовериться в том, что эксперимент задуман в соответствии с существующими этическими рекомендациями и действующими в нашей стране правовыми нормами, и манипуляции экспериментатора с животными не подпадают под определение «жестокое обращение». Общепринятые этические стандарты (правило 3R) требуют минимизации страданий животного, что возможно за счёт совершенствования методов экспериментирования, с целью снижения или вообще исключения негативных (болевого, вызывающих дискомфорт и стресс) воздействий на животное. Этого достигают применением обезболивающих препаратов (и для каждого вида животных эти препараты разные),

адекватного подбора их дозировки, использованием нетравматичных инструментов [4, 7].

4. Каждый четвертый проект планируемого исследования не содержал указаний на объём забираемой у животного крови во время хронического эксперимента и других биологических образцов, расчёта объёмов вводимых жидкостей. Так же, как и для человека, существуют нормы, основанные на физиологических восстановительных возможностях животного (они представлены в методических рекомендациях по доклиническим исследованиям), и превышение этих норм является показателем негуманного обращения с лабораторным животным, неэтичными действиями.

Эксперименты на животных должны быть тщательно спланированы, эффективно выполнены, правильно проанализированы, чётко представлены и правильно интерпретированы, чтобы считаться этически приемлемыми [2, 7].

Любое биомедицинское исследование требует экспертизы этического комитета, который тщательно рассматривает протокол планируемой работы с учётом законов и подзаконных актов страны, в которой будет проходить исследование, а также соответствующих международных норм и стандартов. У таких комитетов прописаны стандартные операционные процедуры (СОПы) для каждого вида экспертиз, предусмотрен мониторинг проводимых исследований. Следуя этим требованиям, локальный этический комитет КГМУ составил перечень документов, которые исследователь должен представить для этической экспертизы и получения заключения об этической приемлемости проекта [8].

1. Подтверждение квалификации исследователей — их профессиональные автобиографии.

2. Заключение центральной проблемной комиссии университета или рецензия специалиста на данный проект. Это требование связано с тем, что этический комитет не проводит научной экспертизы проектов и полагается на заключение профессионалов об актуальности и ценности научного исследования.

3. Протокол исследования — главный документ, который описывает цели, дизайн, методологию, статистические аспекты и организацию исследования. По сути, это пошаговый план исследования, который помогает учёному планировать и анализировать его этапы, экономить время и бюджет.

Разделы, которые обязательно должны быть отражены в протоколе исследования при использовании лабораторных животных:

- 1) объект исследования, место его приобретения;
- 2) условия содержания животных и продолжительность содержания (в идеале — СОП вивария);
- 3) условия для репродукции (если она предусмотрена), дальнейшая судьба приплода, его участие в экспериментах;
- 4) детальное пошаговое описание воздействия на животных:

а) на подготовительном этапе: введение химических веществ, пищевых добавок, физико-механические воздействия и др.;

б) на основном этапе: способ забора экспериментального материала, перечень забираемого материала, предусмотрено ли умерщвление животных, если да, то каким способом; если предусмотрена операция — её описание, необходимо предоставить описание проводимой анестезии, её вида, используемых препаратов;

в) на заключительном этапе — использование животных после эксперимента, вид эвтаназии (если это предусмотрено), утилизация останков.

Все перечисленные вопросы вытекают из Принципов надлежащей лабораторной практики, а они направлены на обеспечение приемлемости результатов научных исследований, что включает доказательность, надёжность данных, а также соблюдение принципов гуманного обращения с животными (ГОСТ 33044-2014. Межгосударственный стандарт. Принципы надлежащей лабораторной практики) [9]. Нормы правил обозначают животных, используемых в доклинических исследованиях, как «биологические испытательные системы» (тест-системы) и обязывают допускать животных к использованию только при соответствии их виду и целям конкретного исследования.

Далее будут приведены требования последнего рабочего документа, актуального на территории Российской Федерации, — Рекомендации коллегии Евразийской экономической комиссии от 14 ноября 2023 г. №33 «О руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований». В документе прописаны следующие требования к государствам-членам Европейского экономического сообщества в ходе работы с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований.

Сформулировать цель исследования. Чёткая формулировка цели исследования путём описания вопросов, которые затронуты в исследовании, позволяет определить его актуальность. Знание того, является ли исследование поисковым или проверкой гипотезы, имеет решающее значение для интерпретации его результатов, формирования проверочных групп, подбора методов статистической обработки, то есть для формирования главного документа — протокола исследования [10; цель и задачи исследования, п. 13–17].

Обосновать вид и число используемых животных. Для повышения качества результатов исследований рекомендуют использовать животных, полученных исключительно из питомников или сертифицированных учреждений-поставщиков. Бродячих домашних животных использовать в целях эксперимента нельзя. Питомникам рекомендовано вести реестры выращенных животных с указанием их количества, вида, даты вывоза, адреса получателя, поскольку цепочка обращения лабораторных животных должна быть максимально прозрачна [5].

Более того, некоторые виды позвоночных животных выводят специально для использования в исследованиях, чтобы их генетические, биологические и поведенческие характеристики были хорошо известны экспериментаторам. Подобные знания позволяют как повысить качество и достоверность научных результатов, так и снизить разброс получаемых данных. Последнее даёт возможность уменьшить количество экспериментальных процедур и число используемых животных [4, 10; общие положения, п. 4, 5, 7].

Если в исследовании моделируется какой-либо аспект заболевания человека, экспериментатору следует указать, насколько модель подходит для решения конкретных задач исследования. Это может включать описание того, насколько заболевание, расстройство или травма животного аналогичны заболеванию, расстройству или травме человека и как отбирались характеристики животных, отражающие возраст, пол и состояние здоровья клинической популяции. За долгие годы экспериментирования учёные разработали многочисленные модели болезней человека, которые можно изучать на животных, и вывели трансгенные линии животных. Для известных моделей (например, рак молочной железы, рак простаты, лейкоз, сахарный диабет, туберкулёз, анемия, лучевая болезнь и др.) исследователю не нужно длинных объяснений, достаточно указать ссылку на выбранную методику. [10; планирование, выполнение исследований и отчётность, п. 12].

Число животных. На всех этапах исследования следует точно указывать общее количество использованных животных, количество экспериментальных животных (непосредственно участвовавших в исследовании), количество животных в каждой исследовательской группе, общее количество в каждом исследовании (если моделирование проводилось с использованием большого количества животных). Число задействованных в исследовании животных зависит от формулировки цели и задач эксперимента, планируемой точности и других факторов [10; размер выборки, п. 26].

Описать экспериментальных животных. Вид, линия, сублиния, пол, масса тела и возраст животных — критические факторы, которые могут повлиять на большинство экспериментальных результатов. Существенное значение для интерпретации результатов имеют происхождение животных, состояние их здоровья или иммунный статус, а также история предыдущих тестов или процедур, которые могут оказать влияние на их физиологию и/или поведение, на реакцию животных на манипуляции в текущем исследовании и, таким образом, влиять на результаты исследования. В исследовании необходимо указывать информацию о состоянии здоровья всех использованных животных и о любых предыдущих процедурах, которым они подвергались.

Для генетически модифицированных животных следует документировать статус генетической модификации (например, нокаут, сверхэкспрессия), генотип (например, гомозиготный, гетерозиготный), изменённый ген, генетические

методы и технологии, используемые для создания животных, подтверждение генетической модификации и подробные сведения о животных, использованных в качестве контрольных (например, контрольных однопомётников).

Корректное составление номенклатуры животных имеет решающее значение для понимания данных и обеспечения возможности обнаружения и воспроизведения результатов исследования [5, 10; экспериментальные животные, п. 45–50].

Описать экспериментальные процедуры. Важная информация для описания включает процедуры, используемые для разработки модели (например, индукция патологии) и оценки результатов, а также процедуры, проводимые до и после эксперимента, включая обращение с животными, мониторинг их благополучия и эвтаназию. Обращение с животными может быть источником стресса. Следует подробно описывать и документировать процесс ухода за животными и наблюдения в ходе исследования, все используемые меры по обеспечению и контролю качества. Желательно, чтобы все процедуры содержания и ухода за животными отвечали требованиям качества, прописанным в соответствующих ГОСТах [11–13].

В исследовании важно указывать, где оно проводилось (специальное лабораторное помещение или помещение для животных, клетка проживания, арена открытого поля, водный лабиринт) и были ли включены в протокол исследования сведения о периодах физиологической или процедурной акклиматизации, включая их тип и продолжительность [10; экспериментальные процедуры, п. 51–55].

Соблюдать указания по уходу и содержанию животных в учреждении. Важным с точки зрения прослеживаемости и прозрачности, а также полного контроля над использованием животных в качестве биологических тест-систем в доклиническом исследовании является требование к тому, что все процедуры, связанные с уходом за животными (кормление, доступ к воде, смена подстилки, наполняемость клеток особями животных, мытьё клеток, уборка помещений, в которых содержатся животные), а также температурные условия в помещении, влажность, освещённость, шумоизоляция помещений, где они содержатся, описывались в стандартных операционных процедурах (СОПах) исследовательского центра и соответствовали физиологическим запросам животных [5, 11].

Должны быть разработаны и прописаны в протоколе алгоритмы адаптации животного перед началом эксперимента, шаги по изоляции нездоровых животных. Рекомендуют, чтобы осмотр животных проводил компетентный специалист минимум 1 раз в день. В случае выявления больных или травмированных животных следует принять необходимые меры.

Эвтаназия и тяжесть экспериментальных процедур для животных. Если после окончания эксперимента животное осталось в живых, то оно должно быть обеспечено должным уходом и ветеринарной поддержкой, в противном случае из соображений гуманности необходимо

осуществить эвтаназию — быстрое и безболезненное умерщвление гуманным способом [5]. В приложении к Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14 ноября 2023 г. №33 «О руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований» представлены варианты эвтаназии для различных видов лабораторных животных и рекомендуемые методы её проведения, даны рекомендации по оценке степени тяжести экспериментальных процедур [10; п. 153–164].

Уход и наблюдение за животными при проведении исследований. Исследователю следует в документах исследования чётко описать стратегию обезболивания, в том числе:

- специфический анальгетик (состав, путь введения, доза, концентрация);
- способ введения (путь введения, объём, частота, время и используемое оборудование);
- обоснование выбора обезболивания.

Если исследователь решил не применять анальгетики или другие методы обезболивания, которые разумно ожидаемы в подобной ситуации, то необходимо обосновать такое решение с научной позиции и попытаться найти немедикаментозные методы снижения болевой чувствительности у экспериментального животного.

Необходимо придерживаться рекомендаций по объёмам вводимых исследуемых препаратов и размерам инструментов для их введения [10; приложения], поскольку они также могут существенно влиять на самочувствие животного, болевую чувствительность и вызывать страдания.

Приведённые выше требования относятся к числу этических, отражают сложившуюся международную практику и носят рекомендательный характер.

Правовая база доклинических исследований в Российской Федерации крайне недостаточна. Федеральный закон №61-ФЗ от 12.04.2010 «Об обращении лекарственных средств», в котором не содержится каких-либо прямых норм, направленных на защиту животных, используемых в доклинических испытаниях. Федеральный Закон «Об ответственном обращении с животными и о внесении изменений в отдельные законодательные акты РФ» №498-ФЗ от 27.12.2018 регулирует отношения в области обращения с животными в целях защиты животных, а также укрепления нравственности, соблюдения принципов гуманности, обеспечения безопасности и иных прав и законных интересов граждан при обращении с животными [14]. Он направлен на защиту животных, охрану их прав и, к сожалению, не распространяется на лабораторных животных (п. 2 ст. 1). В нём лишь содержится норма, что «Передавать животных без владельцев и животных, от права собственности на которых владельцы отказались, физическим лицам и юридическим лицам для использования таких животных в качестве лабораторных животных не допускается». Этого крайне недостаточно.

Подзаконные акты, которые определяли политику работы с лабораторными животными в РФ, утратили силу

с введением в действие ГОСТа 33044-2014 «Межгосударственный стандарт. Принципы надлежащей лабораторной практики» [10], который ныне стал играть роль руководящего документа, регламентирующего организацию доклинических исследований.

Нормы этики и нормы права не идентичны. Принятие межгосударственного регулирования исследовательской деятельности на территории Евразийского экономического союза — прекрасный шаг региональной интеграции, он имеет замечательные перспективы развития и широкое поле деятельности. Очень хочется верить, что правовая база исследований с участием животных в Российской Федерации будет совершенствоваться, дополняться, актуализироваться, как это происходит во многих цивилизованных странах.

С другой стороны, есть надежда, что наука в ближайшие десятилетия позволит минимизировать, а в перспективе и полностью исключить использование животных в доклинических исследованиях, и тогда необходимость

в правовом регулировании вопроса использования лабораторных животных отпадёт естественным путём. Пока же этого не случилось, всё большую актуальность приобретает работа этических комитетов по экспертизе исследовательских проектов с учётом оценки этики работы с лабораторным животным, социальных рисков развития науки и технологий [2, 7].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The study had no sponsorship.

Competing interests. The author declares that there is no conflict of interest in the presented article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хельсинкская декларация ВМА. Режим доступа: https://dgk-bspv.mos.ru/_upload/upload_17_05_2022_02_38_17x06282e0692d289x.pdf?ysclid=ls0e3sm2y667406159 Дата обращения: 30.01.2024.
2. Липатов В.А., Северинов Д.А., Крюков А.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. 2019. Т. 27, № 1. С. 80–92. doi: 10.23888/PAVLOVJ201927180-92
3. Этическая экспертиза биомедицинских исследований: руководство для комитетов по этике / под общ. ред. А.Л. Хохлова. Москва: Издательство ОКИ, 2021. 792 с.
4. Яровинский М.Я. История биологических экспериментов. Медицинская этика (биоэтика) / под ред. А.М. Сточика. Москва: Медицина, 2006. 446 с.
5. Европейская конвенция «О защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях», Страсбург, 18 марта 1986 г. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/901909691?ysclid=ltsoadewml97083820> Дата обращения: 30.01.2024.
6. Гурылева М.Э. Ошибки при планировании диссертационного исследования аспирантами клинических кафедр // Казанский медицинский журнал. 2023. Т. 104, № 3. С. 438–446. doi: 10.17816/KMJ359498
7. 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. 2019. Т. 27, № 2. С. 245–257. doi: 10.23888/PAVLOVJ2019272245-257
8. Гурылёва М.Э., Нежметдинова Ф.Т. Введение этических стандартов в практику клинических исследований в Российской Федерации через систему этических комитетов // Медицинская антропология и биоэтика. 2011. № 2. С. 11. EDN: WXLUNZ
9. ГОСТ 33044-2014 «Межгосударственный стандарт “Принципы надлежащей лабораторной практики”». (OECD Guide 1:1998, IDT.) Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/1200115791?ysclid=ls0dkwt6e6108543062> Дата обращения: 30.01.2024.
10. Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14 ноября 2023 г. №33 «О руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований». Режим доступа: <https://www.alt.ru/tamdoc/23rk0033/?ysclid=ls1p7zh19e316171078> Дата обращения: 30.01.2024.
11. ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторным животными. Правила оборудования помещений и организации процедур». Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/1200127789?ysclid=ltsox07lj9n205505704> Дата обращения: 30.01.2024.
12. ГОСТ 33216-2014 «Правила работы с лабораторными грызунами и кроликами». Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/1200127506?ysclid=ltsoxioh7xg176581643> Дата обращения: 30.01.2024.
13. ГОСТ 33219-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за рыбами, амфибиями и рептилиями». Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/1200127292?ysclid=ltsoxk2pchc989559489> Дата обращения: 30.01.2024.
14. Федеральный закон Российской Федерации №498-ФЗ от 27 декабря 2018 г. «Об ответственном обращении с животными и о внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации». Режим доступа: <https://www.garant.ru/hotlaw/federal/1236364/?ysclid=ls1nv50lt4849397063> Дата обращения: 30.01.2024.

REFERENCES

1. WMA Declaration of Helsinki. Available from: https://dgkbsv.mos.ru/_upload/upload_17_05_2022_02_38_17x06282e0692d289x.pdf?ysclid=ls0e3srm2y667406159 Accessed: Jan 30, 2024. (In Russ.)
2. Lipatov VA, Severinov DA, Kryukov AA, Saakyan AR. Ethical and legal aspects of *in vivo* experimental biomedical research. Part I. *IP Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2019;27(1):80–92. (In Russ.) doi: 10.23888/PAVLOVJ201927180-92
3. Khokhlov AL, editor. *Eticheskaya ekspertiza biomeditsinskikh issledovaniy: rukovodstvo dlya komitetov po etike*. (Ethical examination of biomedical research: A guide for ethics committees.) Moscow: Izdatelstvo OKI; 2021. 792 p. (In Russ.)
4. Yarovinsky MYa. *Istoriya biologicheskikh eksperimentov. Meditsinskaya etika (bioetika)*. (History of biological experiments. Medical ethics (bioethics).) AM Stochik, editor. Moscow: Meditsina; 2006. 446 p. (In Russ.)
5. European Convention "For the Protection of Vertebrate Animals Used for Experiments or Other Scientific Purposes", Strasbourg, March 18, 1986. Available from: <https://docs.cntd.ru/document/901909691?ysclid=ltsoadewml97083820> Accessed: Jan 30, 2024. (In Russ.)
6. Guryleva ME. Mistakes in the planning a dissertation research by graduate students of clinical departments. *Kazan Medical Journal*. 2023;104(3):438–446. (In Russ.) doi: 10.17816/KMJ359498
7. Lipatov VA, Severinov DA, Kryukov AA, Saakyan AR. Ethical and legal aspects of *in vivo* experimental biomedical research. Part II. *IP Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2019;27(2):245–257. (In Russ.) doi: 10.23888/PAVLOVJ2019272245-257
8. Guryleva ME, Nezhmetdinova FT. Introduction of ethical standards into clinical research practice in the Russian Federation through the system of ethical committees. *Medical anthropology and bioethics*. 2011;2(2):11. (In Russ.) EDN: WXLUNZ
9. GOST 33044-2014 "Interstate standard "Principles of Good Laboratory Practice". (OECD Guide 1:1998, IDT.) Available from: <http://docs.cntd.ru/document/1200115791?ysclid=ls0dkwt6e610854306> Accessed: Jan 30, 2024. (In Russ.)
10. Recommendations of the Board of the Eurasian Economic Commission dated November 14, 2023 No. 33 "On guidelines for working with laboratory (experimental) animals when conducting preclinical (non-clinical) studies." Available from: <https://www.alt.ru/tamdoc/23rk0033/?ysclid=ls1p7zh19e316171078> Accessed: Jan 30, 2024. (In Russ.)
11. GOST 33215-2014 "Guidelines for the maintenance and care of laboratory animals. Rules for the equipment of premises and organization of procedures". Available from: <https://docs.cntd.ru/document/1200127789?ysclid=ltsox7lj9n205505704> Accessed: Jan 30, 2024. (In Russ.)
12. GOST 33216-2014 "Rules for working with laboratory rodents and rabbits". Available from: <https://docs.cntd.ru/document/1200127506?ysclid=ltsoxioh7xg176581643> Accessed: Jan 30, 2024. (In Russ.)
13. GOST 33219-2014 "Guidelines for the maintenance and care of laboratory animals. Rules for the maintenance and care of fish, amphibians and reptiles". Available from: <https://docs.cntd.ru/document/1200127292?ysclid=ltsoxk2pchc989559489> Accessed: Jan 30, 2024. (In Russ.)
14. Federal Law of the Russian Federation No. 498-FZ of December 27, 2018 "On the responsible treatment of animals and on amendments to certain legislative acts of the Russian Federation." Available from: <https://www.garant.ru/hotlaw/federal/1236364/?ysclid=ls1n-v50lt4849397063> Accessed: Jan 30, 2024. (In Russ.)

ОБ АВТОРЕ

Гурьева Марина Элисовна, д-р мед. наук, проф., каф. биоэтики, медицинского права и истории медицины, председатель локального этического комитета (ЛЭК КГМУ), ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия;
ORCID: 0000-0003-2772-129X;
eLibrary SPIN: 6207-9971;
e-mail: Meg4478@mail.ru

AUTHOR INFO

Marina E. Guryleva, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Depart. of Bioethics, Medical Law and History of Medicine, Chairman of the Local Ethics Committee, Kazan State Medical University, Kazan, Russia;
ORCID: 0000-0003-2772-129X;
eLibrary SPIN: 6207-9971;
e-mail: Meg4478@mail.ru