



Контроль критических фаз и обеспечение целостности данных при изучении фармакологической безопасности этмабена

А. Ю. Гришина , Д. Ю. Ивкин, Л. В. Шигарова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ



ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Гришина А. Ю. – заместитель начальника Центра экспериментальной фармакологии;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2448-513X>.

Ивкин Д. Ю. – к. биол. н., доцент; начальник Центра экспериментальной фармакологии, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9273-6864>.

Шигарова Л. В. – к. фарм. н., доцент кафедры технологии лекарственных форм;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9578-6418>.



**АВТОР,
ОТВЕТСТВЕННЫЙ
ЗА ПЕРЕПИСКУ**

Цель. Разработать и применить риск-ориентированную схему контроля критических фаз и прослеживаемости данных на примере исследования фармакологической безопасности этмабена.

Материалы и методы. Для каждой из критических фаз исследования определяли уровень риска, контрольное мероприятие, подтверждающую запись и возможное влияние ошибки на итоговый вывод. Критичность оценивали методом приоритетного числа риска $RPN = P \times D \times S$, где P – вероятность ошибки, D – трудность ее своевременного обнаружения, S – широта влияния на данные; каждый критерий оценивали по шкале от 1 до 5. Значения $RPN \geq 30$ относили к высокому, 17–29 к среднему, ≤ 16 к низкому уровню критичности. Для каждой фазы предложена минимальная периодичность контроля.

Результаты и обсуждение. Выделено десять критических фаз: планирование исследования, получение и идентификация испытуемого вещества, содержание и использование животных, приготовление суспензий и расчет доз, введение этмабена, регистрация физиологических показателей,

Гришина Анна Юрьевна, e-mail:
grishina.anna@pharminnotech.com



РЕДАКЦИОННАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Поступила: 22.07.2026

Принята: 28.07.2026

Опубликована: 04.08.2026



ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ

Гришина А. Ю., Ивкин Д. Ю., Шигарова Л. В. Контроль критических фаз и обеспечение целостности данных при изучении фармакологической безопасности этмабена. Фармация и интеллектуальное здравоохранение. 2026;1(1).



КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.



ВКЛАД АВТОРОВ

А. Ю. Гришина - проведение исследования, анализ и интерпретация результатов, подготовка текста рукописи; Д. Ю. Ивкин - концепция и дизайн исследования, интерпретация результатов, научное редактирование рукописи; Л. В. Шигарова - формирование методологии исследования, анализ данных, интерпретация результатов, редактирование рукописи. Все авторы участвовали в обсуждении результатов.



ФИНАНСИРОВАНИЕ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

поведенческие тесты, биохимические исследования, статистический анализ, формирование отчета и архивирование. Восемь фаз отнесены к высокому, две к среднему уровню риска (критичности). Наибольшие значения RPN установлены для введения этмабена (48), регистрации физиологических показателей (45), планирования исследования и статистического анализа (по 40). Для фаз высокого риска обоснован независимый контроль службой качества в каждом исследовании и при каждом выполнении критической операции; для фаз среднего риска рекомендуется контроль записей в каждом исследовании и регулярные процессные инспекции.

Заключение. Предложенная схема формирует самостоятельную научно-методическую ценность и позволяет использовать риск-ориентированный подход для совершенствования программы обеспечения качества исследования.

Ключевые слова: фармакологическая безопасность, этмабен, критическая фаза, прослеживаемость данных, надлежащая лабораторная практика, система обеспечения качества, риск-ориентированный подход, крысы.

Risk-based control of critical phases and assurance of data integrity in an etmaben safety pharmacology study

Anna Yu. Grishina✉, Dmitry Yu. Ivkin, Larisa V. Shigarova

Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT



ORCID

Anna Yu. Grishina – <https://orcid.org/0000-0003-2448-513X>;

Dmitry Yu. Ivkin – <https://orcid.org/0000-0001-9273-6864>;

Larisa V. Shigarova – <https://orcid.org/0000-0002-9578-6418>.



CORRESPONDING
AUTHOR

Anna Yu. Grishina, e-mail:
grishina.anna@pharminnotech.com.



EDITORIAL
INFORMATION

Received: 22.07.2026

Accepted: 28.07.2026

Published: 04.08.2026



FOR CITATION

Grishina A. Yu., Ivkin D. Yu., Shigarova L. V. Control of Critical Phases and Ensuring Data Integrity in the Study of the Pharmacological Safety of Etmaben. *Pharmacy and Intelligent Healthcare*. 2026;1(1).

Aim. To develop and apply a risk-based framework for identifying and controlling critical study phases and for assuring data integrity and traceability in an etmaben safety pharmacology study.

Materials and methods. The study workflow was decomposed into four functional blocks: organisational and preparatory activities, exposure-forming procedures, primary data-generating procedures, and data processing and reporting. A phase was considered critical when an error could affect test-item exposure, animal or sample identification, the assessment of one or more physiological systems, raw-data traceability, or the final interpretation of the study. For each critical phase, the potential risk, control parameters, supporting records, and actions under the Good Laboratory Practice principles and the quality assurance programme were defined. Criticality was assessed using the risk priority number, $RPN = P \times D \times S$, where P represented the probability of an error, D the difficulty of its timely detection, and S the scope of its potential impact on the data. Each criterion was scored on a scale from 1 to 5. RPN values of ≥ 30 , 17–29, and ≤ 16 was classified as high, medium, and low criticality, respectively.

Results and discussion. Ten critical phases were identified: study planning; receipt and identification of the test item; animal housing and use; suspension preparation and dose calculation; etmaben administration; recording of physiological endpoints; behavioural and neuromuscular testing; biochemical



CONFLICT OF INTERESTS

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.



CONTRIBUTION OF THE AUTHORS

Grishina A. Yu. - investigation, analysis and interpretation of the results, preparation of the manuscript; Ivkin D. Yu. - study conception and design, interpretation of the results, scientific editing of the manuscript; Shigarova L. V. - development of the study methodology, data analysis, interpretation of the results, editing of the manuscript. All authors participated in the discussion of the results and revision of the manuscript and approved the final version of the manuscript.



FUNDING

The authors claim a lack of funding.

testing; statistical analysis; and final report preparation and archiving. Eight phases were classified as highly critical and two as moderately critical. The highest RPN values were assigned to etmaben administration (48), recording of physiological endpoints (45), study planning (40), and statistical analysis (40). System-specific critical phases and control parameters were defined for the cardiovascular, respiratory, central nervous and neuromuscular systems, as well as for additional biochemical endpoints. The corresponding GLP actions included study-based and process-based inspections, verification of equipment and personnel records, assessment of raw-data traceability and deviations, and comparison of the final report with the original study records.

Conclusion. The proposed framework links each critical phase to a potential risk, a control parameter, a supporting raw record, and an action within the quality assurance programme. This approach supports risk-based planning of quality assurance activities and provides documented traceability of safety pharmacology data from study planning and test-item administration to statistical analysis and final reporting.

Keywords: safety pharmacology, etmaben, critical phase, data integrity, data traceability, good laboratory practice, quality assurance, risk-based approach, rats.

ВВЕДЕНИЕ

Исследования фармакологической безопасности направлены на выявление нежелательных фармакодинамических эффектов лекарственного средства в терапевтическом диапазоне и при его превышении. В соответствии с ICH S7A (Руководство по проведению доклинических исследований фармакологической безопасности лекарственных средств для медицинского применения) основную

батарейку составляют исследования центральной нервной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем; исключение отдельных тестов или включение дополнительных показателей должно иметь научное обоснование [1]. Для основной батареи предполагается проведение исследований в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики (GLP), а при невозможности полного

соответствия должны быть обеспечены качество и целостность данных [1].

Задача системы обеспечения качества состоит наряду со стандартизацией операций в выделении тех этапов, на которых ошибка способна изменить межгрупповое сравнение, скрыть нежелательный эффект или затруднить воспроизводимость исследования [3–7].

Документы OECD [4, 5] рекомендуют учитывать вероятность возникновения проблемы, возможность ее обнаружения и влияние на качество и целостность данных при формировании программы обеспечения качества исследования.

Ранее были опубликованы данные о функционировании системы обеспечения качества при изучении фармакологической безопасности этмабена, производного малоновой кислоты, обладающего антиишемической и антиоксидантной активностью [18, 20]. В настоящей работе выделены последовательные критические фазы исследования, для каждой фазы определен уровень риска, предложены способы их снижения или устранения, документальное подтверждение выполнения контроля и рекомендуемая периодичность оценки.

Цель работы – разработать и применить риск-ориентированную схему контроля критических фаз исследования фармакологической безопасности этмабена и обосновать содержание и периодичность контрольных

мероприятий в зависимости от уровня риска для обеспечения достоверности (целостности) данных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исходного исследования и вторичного анализа

Нормативную основу составляли Правила надлежащей лабораторной практики ЕАЭС, Рекомендация Коллегии ЕЭК № 18, ГОСТ 33044-2014, ГОСТ Р 56700-2015, ICH S7A и S7B, а также документы OECD по обеспечению качества, краткосрочным исследованиям, целостности данных и обращению с испытуемыми объектами [1–10]. Использовали дизайн исследования, последовательность экспериментальных процедур, функциональные группы применимых стандартных операционных процедур (СОП), типы первичных записей и структуру итоговых данных.

Лабораторные животные и этические требования

Лабораторные животные были получены из ФГУП ПЛЖ «Рапполово» (Ленинградская область). Использовали половозрелых крыс самок, весом 180–200 г, общее количество животных составляло 60 особей. До начала процедур животных адаптировали в течение 7 суток. Животных содержали при 12/12-часовом световом

режиме, со свободным доступом к стандартному корму и питьевой воде.

Манипуляции проводили в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей, Директивой 2010/63/EU и Рекомендацией Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14 ноября 2023 г. № 33. Исследование одобрено биоэтической комиссией ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России, протокол № Rats-02-2023 от 20.10.2023.

Испытуемое вещество и дизайн исследования

Перед введением испытуемого вещества (этмабена) готовили суспензии в 1% крахмальной слизи. Диапазон доз включал 60, 300, 600, 1200 и 3000 мг/кг и был сформирован с учетом предполагаемой терапевтической дозы 60 мг/кг и данных раннего исследования острой токсичности; пересчет выполняли с использованием подхода Freireich et al. [12]. Этмабен вводили однократно внутрижелудочно; контрольным животным вводили 1% крахмальную слизь.

Распределение животных по группам было следующим: Группа 1 – Контрольное вещество (1% крахмальная слизь внутрижелудочно) (n=10); Группа 2 – Этмабен (60 мг/кг внутрижелудочно) (n=10); Группа 3 – Этмабен (300 мг/кг внутрижелудочно) (n=10); Группа 4 – Этмабен (600 мг/кг

внутрижелудочно) (n=10); Группа 5 – Этмабен (1200 мг/кг внутрижелудочно) (n=10); Группа 6 – Этмабен (3000 мг/кг внутрижелудочно) (n=10).

Фармакологические методы

Через 24 ч после введения оценивали двигательную и исследовательскую активность в тесте «Открытое поле», силу хвата правой и левой передних лап, а также активность аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаратаминотрансферазы (АсАТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) в периферической крови. Последовательность тестов, продолжительность регистрации и критерии исключения результатов определялись планом исследования и СОП.

Через 48 ч регистрировали ЭКГ в стандартных отведениях I, II и III на компьютерном электрокардиографе «Поли-спектр-8/В» («Нейрософт», Россия). Оценивали ЧСС, амплитуды зубцов Р и R, интервалы PQ и QT. Артериальное давление измеряли неинвазивно системой CODA High Throughput после акклиматизации животных к удерживающим устройствам и подогрева на нагревательной платформе.

Эхокардиографию выполняли на ультразвуковой системе MyLab/Esaote в условиях анестезии хлоралгидратом внутрибрюшинно в дозе 350 мг/кг. Определяли конечный диастолический и конечный систолический размеры левого желудочка,

фракцию укорочения и ЧСС. Частоту дыхательных движений рассчитывали по периодическим пикам доплерограммы кровотока в легочной артерии.

Выделение критических фаз исследования с применением риск-ориентированного подхода

Выделение критических фаз проводили путем разделения жизненного цикла исследования на четыре функциональных блока. Организационно-подготовительный блок включал планирование исследования, получение и идентификацию испытуемого вещества, приемку, содержание и распределение животных. Блок формирования дозовой экспозиции включал приготовление суспензий, расчет индивидуальных объемов и введение этмабена. В блок формирования первичных экспериментальных данных вошли регистрация показателей сердечно-сосудистой и дыхательной систем, проведение поведенческих и нервно-мышечных тестов, отбор и биохимическое исследование образцов. Блок обработки и представления данных заключался в статистическом анализе, подготовке итогового отчета и архивировании материалов.

Фазу относили к критической при наличии по меньшей мере одного из следующих условий: ошибка могла изменить фактическую концентрацию испытуемого вещества; привести к не-
правильной идентификации

животного, группы или биологического образца; повлиять на результат оценки одной или нескольких физиологических систем; нарушить прослеживаемость первичных данных; распространиться на несколько групп животных либо изменить итоговую интерпретацию исследования.

Приоритетное число риска (RPN) рассчитывали по формуле $RPN = P \times D \times S$ [21]. Вероятность ошибки P оценивали от 1 (крайне маловероятна при действующих мерах управления) до 5 (может возникать регулярно); D характеризовала трудность своевременного обнаружения от 1 (ошибка выявляется непосредственно при выполнении процедуры) до 5 (ошибка может быть выявлена только после формирования вывода); S отражала широту влияния от 1 (единичное измерение) до 5 (несколько групп, физиологических систем или итоговый вывод). Значения $RPN \geq 30$ относили к высокому, 17–29 – к среднему, ≤ 16 – к низкому уровню критичности.

Экспериментальные результаты исследования этмабена использовали как модель для определения контролируемых факторов для интерпретации показателей. Оценка критичности носила экспертный характер; статистические критерии к значениям RPN не применяли.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка критичности фаз исследования

После выделения фаз для каждой из них были определены возможные ошибки, существующие меры управления, вероятность возникновения ошибки, трудность ее своевременного обнаружения и широта потенциального воздействия на данные. Результаты количественной оценки критичности представлены в таблице 1.

К высокому уровню критичности отнесены планирование исследования (RPN 40), получение и идентификация испытуемого вещества (32), содержание и использование животных (36), приготовление суспензии и расчет доз (36), введение этмабена (48), регистрация физиологических показателей (45), статистический анализ (40), формирование отчета и архивирование (32). Поведенческие тесты (27) и биохимические исследования (18) отнесены к среднему уровню.

Такое распределение отражает локальный характер возможной ошибки и более высокую вероятность ее выявления по первичным записям и контрольным материалам. Максимальные значения RPN получили этапы, на которых ошибка может затрагивать дозовую экспозицию, несколько групп животных или целый массив данных. При введении этмабена критичны правильность индивидуального объема, идентификация животного, фактическое время и полнота введения. При регистрации физиологических показателей основными факторами являются состояние оборудования, условия фиксации и анестезии, а также сохранность исходных файлов. Высокий приоритет планирования и статистического анализа связан с тем, что принятые на этих этапах решения распространяются на весь дизайн и итоговую интерпретацию.

Таблица 1. Оценка уровня критичности фаз исследования по риску влияния на достоверность данных

Table 1. Assessment of the criticality level of study phases based on the risk of impact on data reliability

№ No.	Критическая фаза Critical phase	Оценка P-D-S P-D-S as- sessment	RPN	Уровень критичности Criticality level
1	Планирование исследования Study planning	2-4-5	40	Высокий High
2	Получение и идентификация вещества Receipt and identification of the substance	2-4-4	32	Высокий High
3	Содержание и использование животных Animal housing and use	3-3-4	36	Высокий High
4	Приготовление суспензии и расчет доз Suspension preparation and dose calculation	3-3-4	36	Высокий High

5	Введение этмабена Etmaben administration	3-4-4	48	Высокий High
6	Регистрация физиологических показателей Recording of physiological parameters	3-3-5	45	Высокий High
7	Поведенческие тесты Behavioral tests	3-3-3	27	Средний Medium
8	Биохимические исследования Biochemical studies	2-3-3	18	Средний Medium
9	Статистический анализ Statistical analysis	2-4-5	40	Высокий High
10	Формирование отчета и архивирование Report preparation and archiving	2-4-4	32	Высокий High

Примечание. P - вероятность возникновения ошибки; D - трудность ее своевременного обнаружения; S - широта влияния на данные.

Note. P - probability of error occurrence; D - difficulty of timely detection; S - extent of impact on the data.

Периодичность и содержание контроля критических фаз

Для каждой выделенной фазы определяли не только содержание текущего контроля, но и форму ее включения в программу обеспечения качества. При этом разграничивали операционный контроль, выполняемый персоналом исследования, и независимую оценку подразделением обеспечения качества.

Операционный контроль осуществлялся при каждом выполнении критической процедуры и включал проверку идентификации животного или образца, правильности расчетов, готовности оборудования, соблюдения условий проведения процедуры и своевременное оформление первичной записи. Руководитель исследования обеспечивал выполнение плана исследования и применимых СОП, оценивал отклонения и их возможное влияние на данные.

Подразделение обеспечения качества осуществляло контроль в соответствии с утвержденной программой. Для фаз высокого уровня критичности предусматривалось их включение в инспекции конкретного исследования с наблюдением за выбранными экспериментальными сессиями и последующей проверкой первичных данных. Стабильные повторяющиеся процессы могли дополнительно контролироваться в рамках процессных инспекций [6]. Частота и объем инспекций определялись с учетом значения RPN, повторяемости операции, возможности обнаружения ошибки по первичным записям, изменений метода, оборудования или состава персонала, а также ранее выявленных отклонений.

Независимо от формы инспекции результаты проверки документировались и передавались руководителю исследования и начальнику центра. До утверждения итогового отчета подразделение обеспечения качества

проверяло соответствие методов, результатов, таблиц и рисунков плану исследования и первичным данным. В итоговый отчет включалось заключение подразделения обеспечения качества с указанием видов и дат проведенных инспекций и дат передачи результатов проверок

Для снижения уровня риска или его предупреждения для каждой фазы исследования определена рекомендуемая минимальная периодичность контроля (таблица 2).

Таким образом осуществлялась трехуровневая система контроля. Первый уровень включает операционный самоконтроль исполнителя по СОП и заполнение первичной записи; второй заключается в контроле руководителя исследования за полнотой выполнения плана и согласованностью данных; третий уровень представляет собой независимую оценку службой качества.

Таблица 2. Рекомендуемое содержание и периодичность контроля критических фаз
Table 2. Recommended content and frequency of monitoring of critical phases

Критическая фаза Critical phase	Оцениваемые параметры Assessed parameters	Рекомендуемая периодичность Recommended frequency	Подтверждающие записи Supporting records
Планирование исследования Study planning	Полнота дизайна, критерии, распределение ответственности, статистический алгоритм Completeness of design, criteria, allocation of responsibilities, statistical algorithm	До начала каждого исследования; повторно при каждой поправке Before each study; repeated after each amendment	Обзор Плана Протокола исследования, Заключение специалиста по качеству Review of the Study Protocol Plan, Quality Specialist conclusion
Получение и идентификация вещества Receipt and identification of the substance	Идентичность, серия, срок годности, условия хранения и выдачи Identity, batch, expiry date, storage and dispensing conditions	При поступлении; перед первым применением; при изменении условий хранения Upon receipt; before first use; when storage conditions change	Сертификаты качества, лист движения вещества Certificates of quality, substance movement log
Содержание и использование животных Animal housing and use	Состояние животных, условия среды, идентификация, распределение по группам Animal condition, environmental conditions,	При поступлении и рандомизации; наблюдение и условия среды – ежедневно Upon receipt and randomization; observation and environmental conditions - daily	Карты осмотра животных, карты распределения животных, журналы контроля температуры и уборки Animal examination records, animal allocation records,

	identification, group allocation		temperature and cleaning logs
Приготовление суспензии и расчет доз Suspension preparation and dose calculation	Расчеты, концентрация, однородность, время приготовления и использования Calculations, concentration, homogeneity, preparation and use time	При каждом приготовлении; независимое наблюдение не менее одной операции в исследовании At each preparation; independent observation of at least one operation per study	Рабочий журнал руководителя исследования Study Director's working log
Введение этмабена Etmaben administration	Идентификация животного, объем, фактическая доза, время и полнота введения Animal identification, volume, actual dose, timing and completeness of administration	При каждом введении каждому животному; независимое наблюдение не менее одной фактической операции For each administration to each animal; independent observation of at least one actual operation	Листы введения, расчеты доз Administration sheets, dose calculations
Регистрация физиологических показателей Recording of physiological parameters	Статус оборудования, настройки, условия фиксации/анестезии, временное окно Equipment status, settings, fixation/anesthesia conditions, time window	Перед каждой измерительной сессией и для каждого животного; независимое наблюдение не менее одной сессии в исследовании Before each measurement session and for each animal; independent observation of at least one session per study	Журналы оборудования, протокол регистрации, исходные электронные файлы Equipment logs, recording protocol, raw electronic files
Поведенческие тесты Behavioral tests	Условия помещения, порядок тестирования, подготовка установки, единые критерии Room conditions, testing procedure, setup preparation, unified criteria	В каждой тестовой сессии; независимая процессная инспекция – не реже 1 раза в год и после изменений метода, помещения или персонала At each testing session; independent process inspection at least once a year and after changes in method, facility or personnel	Карты наблюдений, видео/траектории при наличии Observation records, videos/trajectories if available
Биохимические исследования Biochemical studies	Отбор, маркировка, обработка и хранение образцов, QC аналитической серии Sampling, labeling, processing and storage of samples, analytical batch QC	Для каждого образца и каждой аналитической серии; независимая процессная инспекция – не реже 1 раза в год и после изменений метода или оборудования For each sample and analytical batch; independent process	Листы отбора, журнал образцов, протокол анализа, результаты QC Sampling sheets, sample log, analysis protocol, QC results

		inspection at least once a year and after changes in method or equipment	
Статистический анализ Statistical analysis	Соответствие плана, полнота массива, исключения, версии файлов и перенос результатов Plan compliance, dataset completeness, exclusions, file versions and transfer of results	При каждом итоговом анализе и изменении алгоритма For each final analysis and algorithm change	План анализа, файлы данных, журнал исключений, выходные таблицы Analysis plan, data files, exclusion log, output tables
Формирование отчета и архивирование Report preparation and archiving	Сверка отчета с первичными данными, комплектность и прослеживаемость материалов Reconciliation of the report with primary data, completeness and traceability of materials	Для каждого итогового отчета; при каждой передаче материалов в архив For each final report; upon each transfer of materials to the archive	Черновик и итоговый отчет, заключение специалиста по качеству, опись и журнал архивирования Draft and final report, Quality Specialist conclusion, inventory and archive log

Влияние этмабена на сердечно-сосудистую систему

После однократного введения этмабена ЧСС по данным ЭКГ не демонстрировала дозозависимой динамики. Для амплитуды зубца R отмечались отдельные межгрупповые различия, тогда как амплитуда P и интервалы PQ и QT существенно не изменялись. В риск-ориентированной схеме надежность этого блока обеспечивается одинаковым положением электродов и настройками регистрации, проверкой работоспособности электрокардиографа перед каждой сессией, фиксацией времени обследования и сохранением исходных записей, позволяющих повторно оценить интервалы и форму комплексов.

Систолическое и диастолическое артериальное давление варьировали между группами без зависимости от дозы. Для данного метода точками контроля являются продолжительность акклиматизации к удерживающим устройствам, температура животного, соответствие манжеты, число и критерии приемлемости циклов, а также единое временное окно после введения. Эти параметры целесообразно регистрировать при каждом измерении, поскольку их изменение способно систематически сместить результат.

По данным эхокардиографии выявлены межгрупповые различия фракции укорочения и ЧСС. Анестезию в риск-ориентированной модели рассматривают как управляемый процедурный фактор. Индивидуальная

доза, время от введения анестетика до измерения, глубина анестезии, последовательность обследования и стандартные позиции датчика должны фиксироваться для каждого животного. Такая прослеживаемость позволяет отделять фармакодинамические изменения от варибельности условий регистрации.

Влияние этмабена на дыхательную систему

Частоту дыхательных движений оценивали по периодическим пикам доплерограммы кровотока в легочной артерии. Средние значения не демонстрировали дозозависимого изменения. Поскольку оба показателя получали в рамках одной сессии, их надежность определяется контролем положения датчика, продолжительности записи и правил выбора участка для анализа.

Влияние этмабена на центральную нервную и нервно-мышечную системы

В тесте «Открытое поле» не выявлено дозозависимого профиля, одновременно включавшего бы изменения общей двигательной и исследовательской активности. Для поведенческих методов наиболее значимы внешние факторы: освещение и шум, время суток, порядок тестирования, очистка установки, продолжительность

адаптации, единые критерии регистрации и, при ручной оценке, квалификация наблюдателя.

Сила хвата правой лапы снижалась в группах 1200 и 3000 мг/кг; для левой лапы отмечалась сходная направленность. Для интерпретации данного сигнала предусматривается положение животного и датчика, одинаковое число попыток, порядок оценки лап, интервал между попытками, время после введения и регистрацию общего состояния животного.

Дополнительные биохимические показатели

Активность АЛАТ существенно не изменялась. Для АсАТ отмечалось повышение в высокодозовых группах, для ЩФ снижение по мере увеличения дозы. Биохимический блок контролируется на уровне каждой аналитической серии: идентификация образцов, время от отбора до обработки, признаки гемолиза, условия хранения и калибровка анализатора.

Интегрированная оценка результатов в контексте критических фаз

Риск-ориентированная схема дополняет биологическую интерпретацию оценкой того, насколько контролировались этапы формирования каждого результата. Интегрированное представление приведено в таблице 3.

Таблица 3. Интегрированная интерпретация в риск-ориентированной схеме результатов фармакологической безопасности этмабена

Table 3. Integrated interpretation of etmaben pharmacological safety results within a risk-oriented framework

Система System	Основные показа- тели Main parameters	Наблюдае- мая кар- тина Observed pattern	Критические фазы и контрольные пара- метры Critical phases and control parameters	Действия в соответ- ствии с Правилами GLP Actions in accordance with GLP principles
Сердечно- сосудистая Cardiovasc ular system	ЭКГ, ЧСС, АД, ЭхоКГ ECG, heart rate, blood pressure, echocardi- ography	Отдельные межгруппо- вые разли- чия без дозо- зависимости Individual in- tergroup dif- ferences with- out dose de- pendency	Регистрация физиоло- гических показателей. Контролируемые па- раметры: идентифика- ция животного; факти- ческая доза и время введения; статус и настройки оборудова- ния; положение элект- родов; акклиматиза- ция и прогрев при то- нометрии; размер ман- жеты; критерии при- емлемости циклов; доза и время введения анестетика; положе- ние датчика; сохран- ность исходных фай- лов Recording of physiological parameters. Controlled parameters: animal identification; actual dose and administration time; equipment status and settings; electrode placement; acclimatiza- tion and warming dur- ing tonometry; cuff size; cycle acceptance crite- ria; anesthetic dose and administration time; sensor position; preser- vation of raw files	Включение регистра- ции ЭКГ, АД и ЭхоКГ в программу инспекции исследования; проверка применения актуальных СОП, квалификации персонала и статуса оборудования; проверка полноты первичных за- писей; документирова- ние отклонений и оценка их влияния ру- ководителем исследова- ния Inclusion of ECG, blood pressure and echocardi- ography recording in the study inspection program; verification of current SOPs, personnel qualifi- cation and equipment sta- tus; verification of com- pleteness of raw records; documentation of devia- tions and assessment of their impact by the Study Director

Дыхательная Respiratory system	ЧДД, скорость потока в легочной артерии Respiratory rate, pulmonary artery flow velocity	ЧДД без выраженной дозозависимости; различия скорости потока между отдельными группами Respiratory rate without pronounced dose dependency; differences in flow velocity between individual groups	Регистрация физиологических показателей в условиях анестезии. Контролируемые параметры: индивидуальная доза анестетика; глубина анестезии; положение животного и датчика; продолжительность записи; критерии выбора участка доплерограммы Recording of physiological parameters under anesthesia. Controlled parameters: individual anesthetic dose; depth of anesthesia; animal and sensor position; recording duration; criteria for Doppler segment selection	Включение регистрации дыхательных показателей в инспекцию исследования; контроль сохранения исходной доплерограммы; проверка примененных критериев выбора участка записи; сверка итоговых значений с первичными файлами Inclusion of respiratory parameter recording in study inspection; verification of raw Doppler preservation; review of applied recording segment selection criteria; comparison of final values with raw files
ЦНС и нервно-мышечная функция CNS and neuromuscular function	Открытое поле, сила хвата Open field, grip strength	Единого поведенческого профиля нет; снижение силы хвата в высоких дозах No consistent behavioral profile; reduced grip strength at high doses	Поведенческие и нервно-мышечные тесты. Контролируемые параметры: время суток; освещенность, шум и температура помещения; очистка установки; идентификация животного; продолжительность наблюдения; положение животного при измерении силы хвата; интервал между попытками; первичные карты и видеозаписи Behavioral and neuromuscular tests. Controlled parameters: time of day; lighting, noise and room temperature; apparatus cleaning; animal identification; observation duration; animal position during grip strength measurement; interval between attempts; raw	Включение в инспекцию исследования; документирование отклонений; сверка результатов и выводов с первичными данными Inclusion in study inspection; documentation of deviations; reconciliation of results and conclusions with raw data

			records and video recordings	
Дополнительные показатели Additional parameters	АлАТ, АсАТ, ЩФ ALT, AST, ALP	АлАТ без существенной динамики; направленные изменения АсАТ и ЩФ в высоких дозах ALT without significant dynamics; directional changes in AST and ALP at high doses	Отбор, обработка и биохимическое исследование образцов. Контролируемые параметры: идентификация животного и пробы; время отбора; температура и продолжительность хранения; статус анализатора; калибровка; контроль качества аналитической серии Sample collection, processing and biochemical analysis. Controlled parameters: animal and sample identification; sampling time; storage temperature and duration; analyzer status; calibration; analytical batch quality control	Включение анализа образцов в инспекцию исследования либо процессную инспекцию метода; проверка цепочки идентификации образца от животного до результата; контроль условий обработки и хранения; проверка записей об обслуживании оборудования Inclusion of sample analysis in study inspection or method process inspection; verification of sample identification chain from animal to result; control of processing and storage conditions; review of equipment maintenance records

Риск-ориентированная программа обеспечения качества позволяет определить, какие фазы должны быть охвачены инспекцией конкретного исследования, а какие процессы могут контролироваться с помощью периодических процессных инспекций. Высокий уровень RPN не означает присутствия специалиста по качеству при каждом выполнении операции, а обосновывает включение фазы в программу инспекций и увеличение проверки первичных данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработана риск-ориентированная схема контроля десяти критических фаз исследования

фармакологической безопасности, связывающая возможный риск, меру управления, подтверждающую запись, влияние ошибки на вывод и периодичность оценки.

2. Наибольший уровень риска установлен для введения этмабена, регистрации физиологических показателей, планирования исследования и статистического анализа.

3. Для фаз высокого риска обоснован контроль в каждом исследовании и при каждом выполнении критической операции; для фаз среднего риска - контроль записей в каждом исследовании и периодическое независимое наблюдение с учетом стабильности процесса.

Предложенная схема формирует самостоятельную научно-методическую ценность и позволяет использовать риск-ориентированный подход для совершенствования программы обеспечения качества исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals: ICH harmonised tripartite guideline S7A: current Step 4 version dated 8 November 2000. – Geneva: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, 2000.

2. The non-clinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation) by human pharmaceuticals: ICH harmonised tripartite guideline S7B: current Step 4 version dated 12 May 2005. – Geneva: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, 2005.

3. OECD principles on Good Laboratory Practice (as revised in 1997). – Paris: OECD Publishing, 1998. – (OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring; no. 1).

4. Second edition: Quality Assurance and GLP. – Paris: OECD Publishing, 2021. – 35 p. – (OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring; no. 23). – DOI 10.1787/b37820a3-en.

5. The application of the GLP principles to short-term studies. – Paris: OECD Publishing, 2003. – 16 p. – (OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring; no. 7). – DOI 10.1787/9789264078659-en.

6. GLP data integrity. – Paris: OECD Publishing, 2021. – 30 p. – (OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring; no. 22). – DOI 10.1787/45779212-en.

7. Management, characterisation and use of test items used in GLP studies. – Paris: OECD Publishing, 2018. – 20 p. – (OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring; no. 19). – DOI 10.1787/da9ee953-en.

8. Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств: решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 81.

9. О Руководстве по исследованию фармакологической безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения: рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 27 октября 2020 г. № 18.

10. ГОСТ Р 56700–2015. Лекарственные средства для медицинского применения. Доклинические фармакологические исследования безопасности. – Москва: Стандартинформ, 2016.

11. The ARRIVE guidelines 2.0: updated guidelines for reporting animal research / N. Percie du Sert, V. Hurst, A. Ahluwalia [et al.] // PLoS Biology. – 2020. – Vol. 18, no. 7. – Art. e3000410. – DOI 10.1371/journal.pbio.3000410.

12. Quantitative comparison of toxicity of anticancer agents in mouse, rat, hamster, dog, monkey, and man / E. J. Freireich, E. A. Gehan, D. P. Rall, L. H. Schmidt, H. E. Skipper // Cancer Chemotherapy Reports. – 1966. – Vol. 50, no. 4. – P. 219–244.

13. Макарова, М. Н. Частота дыхательных движений в доклинических исследованиях / М. Н. Макарова, Д. В. Шубин, В. Г. Макаров // Лабораторные животные для научных исследований. – 2019. – № 3. – DOI 10.29296/2618723X-2019-03-03.

14. Доклинические исследования нейротоксических свойств новых лекарственных препаратов in vivo / Н. В. Еремина, Л. Г. Колик, Р. У. Островская, А. Д. Дурнев // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2020. – Т. 10, № 3. – С. 164–176. – DOI 10.30895/1991-2919-2020-10-3-164-176.

15. Морковин, Е. И. Оценка психо-неврологического дефицита у грызунов: основные методы / Е. И. Морковин, Д. В. Куркин, И. Н. Тюренков // Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова. – 2018. – Т. 68, № 1. – С. 3–15. – DOI 10.7868/S0044446771801001X.

16. ГОСТ 33044–2014. Принципы надлежащей лабораторной практики. – Москва : Стандартинформ, 2015.

17. О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований: рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14 ноября 2023 г. № 33.

18. Функционирование системы обеспечения качества при изучении фармакологической безопасности этмабена / А. Ю. Гришина, Д. Ю. Ивкин, С. М. Напалкова, О. В. Буюклинская // Биомедицина. – 2024. – Т. 20, № 3. – С. 71–74. – DOI 10.33647/2074-5982-20-3-71-74.

19. E14/S7B Questions and Answers: Clinical and nonclinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential: current Step 4 version dated 21 February 2022. – Geneva: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, 2022.

20. Разработка и валидация методики количественного определения этмабена в плазме крови человека методом ВЭЖХ-МС/МС / П. К. Карнакова, Т. Н. Комаров, О. А. Арчакова [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2024. – Т. 13, № 1. – С. 257–271. – DOI 10.33380/2305-2066-2024-13-1-1752.

21. ГОСТ Р 51901.12–2007 (МЭК 60812:2006). Менеджмент риска. Метод анализа видов и последствий

отказов. – Москва : Стандартиформ, 2008.

REFERENCES

1. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals: ICH harmonised tripartite guideline S7A. Geneva: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; 2000.
2. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. The non-clinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation) by human pharmaceuticals: ICH harmonised tripartite guideline S7B. Geneva: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; 2005.
3. Organisation for Economic Co-operation and Development. OECD principles on Good Laboratory Practice (as revised in 1997). Paris: OECD Publishing; 1998.
4. Organisation for Economic Co-operation and Development. Quality Assurance and GLP. 2nd ed. Paris: OECD Publishing; 2021. 35 p. doi:10.1787/b37820a3-en.
5. Organisation for Economic Co-operation and Development. The application of the GLP principles to short-term studies. Paris: OECD Publishing; 2003. 16 p. doi:10.1787/9789264078659-en.
6. Organisation for Economic Co-operation and Development. GLP data integrity. Paris: OECD Publishing; 2021. 30 p. doi:10.1787/45779212-en.
7. Organisation for Economic Co-operation and Development. Management, characterisation and use of test items used in GLP studies. Paris: OECD Publishing; 2018. 20 p. doi:10.1787/da9ee953-en.
8. Council of the Eurasian Economic Commission. Decision No. 81 of the Council of the Eurasian Economic Commission of 3 November 2016 on approval of the Rules of Good Laboratory Practice of the Eurasian Economic Union in the field of medicinal products circulation. 2016.
9. Board of the Eurasian Economic Commission. Recommendation No. 18 of the Board of the Eurasian Economic Commission of 27 October 2020 on guidance for pharmacological safety studies of medicinal products for medical use. 2020.
10. GOST R 56700-2015. Medicinal products for medical use. Preclinical pharmacological safety studies. Moscow: Standartinform; 2016. (In Russ.)
11. Percie du Sert N, Hurst V, Ahluwalia A, et al. The ARRIVE guidelines 2.0: updated guidelines for reporting animal research. PLoS Biol. 2020;18(7):e3000410. doi:10.1371/journal.pbio.3000410.
12. Freireich EJ, Gehan EA, Rall DP, Schmidt LH, Skipper HE. Quantitative

comparison of toxicity of anticancer agents in mouse, rat, hamster, dog, monkey, and man. *Cancer Chemother Rep.* 1966;50(4):219-44.

13. Makarova MN, Shubin DV, Makarov VG. Respiratory rate in pre-clinical studies. *Laboratornye zhivotnye dlya nauchnykh issledovaniy.* 2019;(3). (In Russ.) doi:10.29296/2618723X-2019-03-03.

14. Eremina NV, Kolik LG, Ostrovskaya RU, Durnev AD. Preclinical studies of neurotoxic properties of new medicinal products in vivo. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya.* 2020;10(3):164-76. (In Russ.) doi:10.30895/1991-2919-2020-10-3-164-176.

15. Morkovin EI, Kurkin DV, Tyurenkov IN. Assessment of psychoneurological deficit in rodents: basic methods. *Zh Vyssh Nerv Deyat Im IP Pavlova.* 2018;68(1):3-15. (In Russ.) doi:10.7868/S004446771801001X.

16. GOST 33044-2014. Principles of Good Laboratory Practice. Moscow: Standartinform; 2015. (In Russ.)

17. Board of the Eurasian Economic Commission. Recommendation No. 33 of the Board of the Eurasian Economic Commission of 14 November 2023 on guidance for work with laboratory

(experimental) animals in preclinical (nonclinical) studies. 2023.

18. Grishina AY, Ivkin DY, Napalkova SM, Buyuklinskaya OV. Functioning of the quality assurance system in the study of etmaben pharmacological safety. *Biomeditsina.* 2024;20(3):71-4. (In Russ.) doi:10.33647/2074-5982-20-3-71-74.

19. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. E14/S7B Questions and Answers: Clinical and nonclinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential. Geneva: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; 2022.

20. Karnakova PK, Komarov TN, Archakova OA, et al. Development and validation of a method for quantitative determination of etmaben in human blood plasma by HPLC-MS/MS. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv.* 2024;13(1):257-71. (In Russ.) doi:10.33380/2305-2066-2024-13-1-1752.

21. GOST R 51901.12-2007 (IEC 60812:2006). Risk management. Failure mode and effects analysis method. Moscow: Standartinform; 2008. (In Russ.).